

노화와 내분비계

노정현

인제대학교 일산백병원 내분비내과

Aging and Endocrine System

Junghyun Noh

Department of Internal Medicine, Inje University Ilsan Paik Hospital, Goyang, Korea

The endocrine system is known to be involved to an aging process by gene mutations of endocrine signaling pathways. Complex changes multiple hormones within the endocrine system also occur in aging individuals. Changes in the concentration of hormones cause clinical symptoms and also impact health and disease. Hormone deficiencies with aging, result in vasomotor symptoms, fatigue, psychological symptoms, poor libido, decreased bone mass and lean body mass, and increased fat mass and insulin resistance. Many studies have been carried out to evaluate the effects of hormonal supplements on reversing or slowing down the aging process. This review explores the role of the endocrine system during this aging process and the changes of various hormones and resulting clinical significances in aging individuals.

Key Words: Endocrine system, Hormones, Aging

서 론

노인에서 수명이 늘어나고 사회적 혹은 건강 웰빙도 개선되고 있지만, 근육량이 감소하고 생체 기능이 감소하는 문제는 여전히 지속된다.¹⁾ 연령이 증가하면서 대사의 항상성, 영양, 성장을 조절하는 호르몬들이 복잡한 변화를 갖게 되며, 노화가 진행할수록 호르몬 변화에 대한 적응이 떨어지게 된다. 호르몬들의 분비는 노화가 진행하면서 대부분 감소하게 되는데, 조직에서 호르몬에 대한 감수성이 떨어지거나 호르몬 분비의 정상적인 24 시간 주기 리듬이 소실되는 경우에 호르몬 감소의 영향은 더 심해진다. 노화에 따라 생식기 기능이 떨어진 경

우를 폐경기(menopause)와 남성 갱년기(andropause), 성장호르몬 분비 축에 이상이 발생한 경우를 성장호르몬 부족기(somatopause), 부신피질호르몬 분비 축에 이상이 발생한 경우를 부신피질호르몬 부족기(adrenopause)라고 부른다.

노화에 따른 호르몬들의 분비 변화는 골밀도 감소, 근육량과 근력 감소, 인슐린감수성 감소, 비만, 면역체계 이상 등의 여러 가지 임상 변화를 유발하게 된다. 많은 연구들이 호르몬 분비가 감소되어 있는 노인들에서 호르몬 보충요법이 노화를 지연시키거나, 호르몬 감소에 따른 임상증상을 개선시키는지 효과를 보고자 하였다. 본 글에서는 노화과정과 내분비기능조절의 상호작용, 그에 따른 임상 변화를 정리하고, 호르몬 보충요법이 노화

Received June 4, 2018; revised June 22, 2018; accepted June 26, 2018.

Corresponding author: Junghyun Noh, Department of Internal Medicine, Inje University Ilsan Paik Hospital, 170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang, 10380, Korea. E-mail: jhnoh@paik.ac.kr

Copyright © 2018 The Korean Academy of Clinical Geriatrics

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

에 영향을 줄 수 있을지 현재까지 진행된 연구들을 리뷰해보고자 한다.

노화 및 수명에 대한 내분비계 조절

내분비계 신호전달체계에 관여하는 몇몇 유전자의 변이는 수명을 연장시킨다고 알려져 있다. 동물실험에서 영양결핍이 없을 정도의 식이제한이나 칼로리제한은 수명을 연장시키며, 노화와 관련된 질환의 발생을 지연시키거나 예방하는 것으로 알려져 있다.²⁾ 식이제한을 할 경우 수명과 관련된 생체표지자의 변화를 초래하는데, 이는 노화에 관여하는 뇌하수체와 그 하부 경로의 변화를 초래할 것으로 생각되며^{2,3)}, 특히 성장호르몬/인슐린 유사성장인자-1 (insulin-like growth factor-1) 경로에 대한 연구가 많이 이루어져 있다. *Caenorhabditis elegans*를 이용한 연구에서 인슐린과 인슐린유사성장인자 수용체의 상동부분인 DAF2의 돌연변이는 인슐린유사성장인자-1/인슐린의 신호전달체계 기능을 저하시키는데, 이 모델에서 수명이 증가하는 것으로 나타났다.⁴⁾ 이러한 현상은 쥐를 이용한 실험에서도 유사하여, 인슐린유사성장인자 수용체의 돌연변이가 있는 *Igf1r^{+/-}* 동물모델에서 수명이 증가하는 결과를 보인다.⁵⁾ 뇌하수체 발생에 필요한 전사인자인 PROP1에 돌연변이가 있는 Ames dwarf 마우스의 경우 성장호르몬이 분비되지 않고, 인슐린유사성장인자-1 수치가 매우 낮았는데, 이 동물모델이 돌연변이가 없는 야생형(wild-type)에 비하여 수명이 더 길다.⁶⁾ 이 동물모델에서는 유즙분비호르몬과 갑상선자극호르몬 역시 결핍되어 있다. 그러나 또 다른 뇌하수체 발생에 필요한 전사인자인 PIT1에 돌연변이가 있는 Snell dwarf 마우스에서도 Ames dwarf 마우스와 유사하게 수명이 연장되는데, 이때 갑상선기능저하증을 갑상선호르몬 보충으로 치료하여도 수명연장에는 변화가 없다.⁷⁾ 이는 성장호르몬/인슐린유사성장인자-1 경로가 수명과 밀접한 관련이 있음을 나타낸다. 또한 성장호르몬 수용체와 성장호르몬분비호르몬 수용체의 결핍이 있는 동물모델에서도 성장호르몬과 인슐린유사성장인자-1 결핍이 있으며, 이 동물모델에서도 수명이 연장되는 것으로 나타났다.⁸⁾

성장호르몬/인슐린유사성장인자-1 경로가 노화에 관여하는 기전은 인슐린유사성장인자-1의 하부 신호전달체계의 유전자제거생쥐(knockout mouse)모델을 통해 일부

알려져 있다. 표적조직에서 인슐린/인슐린유사성장인자-1의 신호전달이 감소함에 따라 하부 신호전달의 표적인 AKT/PKB 및 SGK의 활성화가 감소하게 되고, 이는 하부 시그널인 FOXO1의 활성화를 증가시키게 된다. FOXO1은 주로 인슐린의 기능을 억제한다고 알려져 있다. FOXO1의 활성화는 수명 유전자의 전사를 유발하고, 노화관련 유전자는 억제할 것으로 생각된다(Figure 1).^{9,10)} 직접적으로 표적세포에 작용하는 기전 외에도, 지방세포에서 인슐린유사성장인자-1/인슐린 신호전달을 억제하는 것 역시 FOXO1을 매개로 하는 수명 연장의 또 다른 기전으로 밝혀졌다. 지방세포에서 인슐린유사성장인자-1/인슐린 신호가 억제되면 FOXO1이 억제되지 않으면서 FOXO1에 의해 지방조직 내에서 체액성 인자가 생산되고, 이 체액성 인자가 수명에 영향을 끼치는 것으로 생각된다.¹¹⁾ 장수유전자로 알려진 SIRT1은 표적

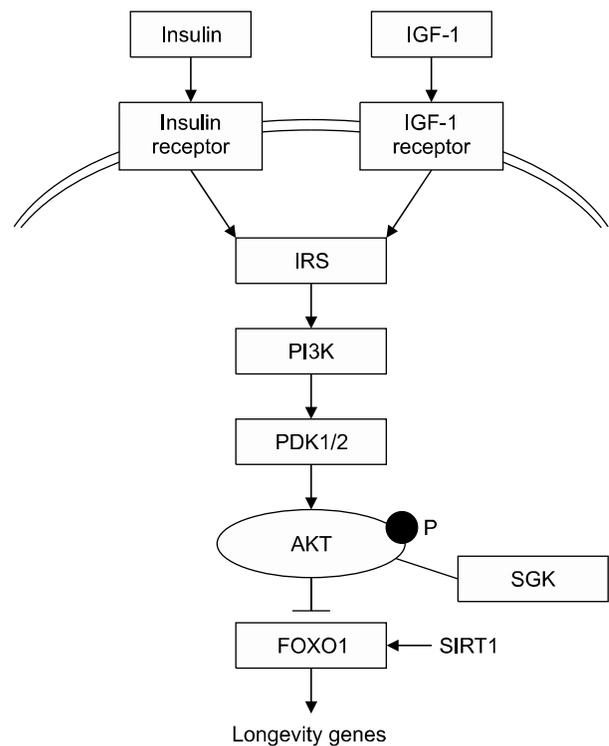


Figure 1. Insulin/IGF-1 signaling pathway in the regulation of aging. The activation of insulin receptor and IGF-1 receptor phosphorylates phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K) via insulin receptor substrate (IRS). The phosphorylation of PI3K activates 3 phosphoinositide-dependent protein kinase-1 (PDK1). PDK1 then phosphorylates and activates AKT and the serum/glucocorticoid-regulated kinase (SGK). These kinases target FOXO1 and block their transcriptional activity. Inhibition of the insulin/IGF-1 pathways allows FOXO1 to positively regulate the expression of anti-aging genes. SIRT1 is also known to activate FOXO1.

조직에서 FOXO1을 활성화시키는 효과, SIRT2는 지방세포에서 FOXO1을 억제하는 인슐린 시그널을 막는 효과를 통해 역시 수명에 작용할 것으로 생각되고 있다.³⁾ 단독 막도메인(transmembrane domain)과 세포 외 도메인(KL1, KL2)의 유전자인 Klotho의 과발현은 인슐린과 인슐린유사성장인자-1 신호전달을 억제하고 수명을 연장하는 것으로 나타난다.¹²⁾ 그러나 Klotho의 작용기전은 아직 명확하게 밝혀져 있지 않다.

시상하부-뇌하수체-생식기 축

1. 갱년기

여성은 30대 후반에서 40대부터 생식기 기능의 저하가 발생하면서 50대 중반까지는 모든 여성이 폐경을 경험하게 된다. 여성의 생식기 기능이 저하되는 시기에는 혈중 에스트로젠은 감소, 난포자극호르몬(follicle-stimulating hormone)은 증가하고, 황체형성호르몬(luteinizing hormone)은 변화하지 않는다. 결국 난포 활동이 멈추게 되면 폐경기 수준으로 에스트로젠은 떨어지고 난포자극호르몬과 황체형성호르몬은 상승하게 된다. 그러나 소량의 에스트로젠은 지방이나 피부에서 방향화효소(aromatase) 발현에 의해 생성되고 일부 부신피질과 난소간질에서도 생산된다. 이와 같은 폐경기의 호르몬 변화는 심혈관질환 위험 증가, 골다공증, 혈관운동(vasomotor)증상, 심리적 변화 등 임상 양상의 변화를 함께 초래한다.¹³⁾

여성은 폐경기 전에는 심혈관질환의 위험이 남성보다 낮지만, 폐경기 동안 심혈관질환의 위험이 증가하여, 폐경 후에는 남성과 동일해진다. 혈중 지질농도도 유사하게 변화하여, 폐경기 동안 LDL-콜레스테롤과 총 콜레스테롤이 증가하고 HDL-콜레스테롤은 감소한다. 호르몬 보충요법은 심혈관질환의 생화학 표지자는 개선하지만 실제로 심혈관질환 위험을 개선시키지는 못한다.^{14,15)} 연령이 증가함에 따라 30대부터 골소실이 일어나고, 폐경기에는 급격한 골소실이 이루어진다. 폐경기에는 약 5~15%의 골량이 감소하는데 이중 대부분이 해면뼈(trabecular bone)이다. 이는 에스트로젠 결핍에 의한 골재형성(bone remodeling) 과정의 이상에 의해 발생한다.¹⁶⁾ 에스트로젠은 칼슘 흡수에도 영향을 미치는데, 폐경기에는 장에서의 칼슘 흡수와 신장에서 칼슘의 재흡수가 감소하게 된다. 칼슘 흡수의 감소는 골재흡수의 증가를 유발하는데, 부갑상선호르몬은 정상이면서 골재흡수가 증

가된 상태는 뼈에서 부갑상선호르몬에 대한 감수성이 증가했을 가능성을 시사한다.¹⁷⁾ 에스트로젠 보충요법은 특히 폐경기 초기에 골소실이 빠르게 일어날 때 골소실을 줄이고 골절의 위험도 감소시킨다.¹⁸⁾ 혈관운동증상은 시상하부에서 열발생 체계를 재설정하면서 발생한다. 안면홍조는 보통 황체형성호르몬의 급상승에 의해 발생한다고 알려져 있으나, 뇌하수체저하증 환자에서도 갱년기 안면홍조가 발생하므로 다른 기전도 관여할 것으로 생각되며, 뇌 내의 노르에피네프린 증가가 갱년기 안면홍조의 또 다른 기전 중 하나로 생각된다.¹⁹⁾ 호르몬 보충은 안면홍조를 줄이지만 증상이 완전히 소실되지는 않는다. 그 밖에 폐경 후 인지장애도 증가하는데, 폐경 여성에서 지속적으로 난포자극호르몬 치가 증가된 것이 알츠하이머병과 관련이 있다는 연구 결과도 있다.²⁰⁾ 그러나 관찰 연구나 임상연구들에서 에스트로젠 보충치료가 인지장애나 기억력을 개선시키는지는 결과가 일관되게 나타나지 않는다.²¹⁾

호르몬 보충요법을 통해 에스트로젠 감소를 완화하는 것이 이로운지에 대해서는 논란이 있다. 게다가 장기간의 호르몬 보충요법은 일부 암의 발생과 혈관질환을 증가시키는 것으로 알려져 있다. Women's Health Initiative (WHI) 연구는 폐경기 여성에서 여성호르몬치료가 심혈관질환의 위험을 줄이는지 보고자 한 연구로, 이전 자궁적출술을 받은 여성에서는 에스트로젠 단독, 자궁적출술을 받지 않은 여성에서는 에스트로젠과 프로게스틴을 복합 투여하여 대조군과 비교하였다. 그런데 연구 진행 중 에스트로젠과 프로게스틴을 복합투여한 군에서 유방암의 위험이 증가하여 이 군에 대해서는 연구가 조기에 종료되었다. 연구가 종료된 시점에서 관상동맥질환, 뇌졸중, 폐색전증의 위험이 에스트로젠과 프로게스틴 복합투여군에서 높았으나, 대장암과 고관절골절 위험은 낮았으며, 사망률은 차이가 없었다. 에스트로젠 단독군은 연구가 그대로 진행되었는데, 심장질환, 뇌졸중, 혈전색전질환(thromboembolic event) 발생은 복합투여군과 비슷한 결과를 보였다. 에스트로젠 단독군에서 유방암 위험은 감소하는 경향을 보였으나, 통계적인 의미는 없었다. WHI 연구에서는 에스트로젠 단독이나 에스트로젠과 프로게스틴 복합투여군 모두에서 치매와 경한 인지장애의 위험도 증가시키는 것으로 나타났다.¹⁴⁾ 또 다른 임상연구에서는 심혈관질환이 있는 폐경 후 여성에서 에스트로젠과 프로게스틴 복합치료가 심장질환의 이차 예방에

효과가 없는 것으로 나타났다.¹⁵⁾ 호르몬보충요법의 효과를 본 13개 연구에 대한 메타분석에서도 호르몬보충요법은 뇌졸중, 정맥 혈전색전질환과 폐색전증의 위험을 증가시켰다.²²⁾ 여성호르몬 보충치료는 폐경과 관련된 혈관 운동, 비노생식기, 정신 증상을 개선시키는 것은 확실하다. 그러나 치료의 위험을 최소화하기 위해서는 심한 폐경 증상의 완화를 위해서만 단기간 사용하고, 사용 시 약제를 복용하는 여성에게 위험을 충분히 설명하는 것이 중요하다.

2. 남성 갱년기

노화가 진행하면서 남성에서도 여성과 마찬가지로 생식스테로이드 생산이 감소한다. 노년 인구가 증가하면서 남성에서 안드로겐 보충치료가 노화를 지연시키는지에 대한 관심이 높아졌으며, 이에 대한 연구도 여럿 진행되었다. 건강한 노년 남성에서 혈중 테스토스테론이 감소하는 것이 노화에 관여를 하는가에 대해서는 논란이 있어왔다. 그러나 최근 연구들에서 건강한 노년 남성에서 테스토스테론 수치 감소가 완만하지만 꾸준히 진행됨이 알려졌고, 이를 남성 갱년기로 명명하고 있다.²³⁾ 연령이 증가할수록 성호르몬결합글로불린(sex hormone-binding globulin)이 증가하므로 유리 테스토스테론의 감소는 더 뚜렷하게 나타난다.²⁴⁾ 테스토스테론이 감소하는 시점은 여성과 달리 명확하지 않고, 떨어지는 정도도 개인차가 심하다.²⁵⁾

노년 남성에서 테스토스테론의 감소는 주로 생산 속도의 감소 때문에 일어나는데, 이는 시상하부-뇌하수체-고환 축의 모든 단계에서 나타난다. 종단 연구에서 혈중 황체형성호르몬과 난포자극호르몬은 연령이 증가함에 따라 상승하지만, 혈중 황체형성호르몬이 혈중 테스토스테론의 감소에 반응하지 않는 경우도 있는데²⁶⁾, 이는 생식선자극호르몬분비호르몬(gonadotrophin-releasing hormone)의 분비기능 저하와 생식스테로이드 피드백의 변화에 의한 것으로 생각된다.²⁷⁾ 노년 남성에서 황체형성호르몬에 대한 테스토스테론의 반응도 떨어지고 혈중 테스토스테론의 24시간 주기리듬도 소실된다.²⁸⁾

테스토스테론의 감소는 지방량 증가, 근육 및 골소실, 피로, 우울증, 수면장애, 성욕감퇴, 발기기능저하, 여성형 유방 등 여러 임상증상을 유발하고, 인슐린저항성과 심혈관질환의 위험 증가와도 관련이 있다.²⁹⁾ 남성에서는 골다공증의 빈도가 여성에서보다 낮지만, 테스토스테론

수치와 골밀도가 양의 상관관계가 있고, 노년 남성에서 테스토스테론 보충치료가 골밀도 감소를 예방하는 효과가 있음이 알려졌다. 그러나 테스토스테론 보충치료가 골절의 위험을 감소시키는지는 알려져 있지 않다.²⁹⁾ 노년 남성에서 테스토스테론을 보충하는 것이 이로운가에 대한 소규모 연구들이 진행되었고 여러 가지 지표들의 변화를 관찰하였으나, 아직 결론이 명확하지 않으며, 이에 대한 합의된 의견은 없다. 또한 장기간 사용에 대한 안전성도 입증되지 않았다.

성장호르몬-인슐린유사성장인자-1 축

성장호르몬은 간에서 생산되는 인슐린유사성장인자-1을 통해서 말초장기에서 동화작용과 지질분해작용을 모두 가진다. 성장호르몬의 분비는 사춘기 이전에 상대적으로 낮고, 청소년기에 크게 증가하여 성장을 촉진한다. 노화가 진행함에 따라 성장호르몬의 분비와 혈중 수치는 기저치와 자극에 대한 반응이 모두 감소하게 된다.³⁰⁾ 점진적인 성장호르몬의 감소는 성장호르몬 부족기라고 불린다. 노인에서 성장호르몬의 감소는 단백질 합성을 감소시키고, 지방제외체중(lean body mass)과 골량을 감소시키고, 면역작용도 떨어뜨리게 된다.³⁰⁾

성장호르몬 부족기가 발생하는 기전은 잘 알려져 있지 않다. 노인에서 뇌하수체의 성장호르몬분비세포 수가 감소하지 않고³¹⁾, 성장호르몬분비호르몬 주입이 성장호르몬이나 인슐린유사성장인자-1을 충분히 상승시키는 것으로 나타나³²⁾, 뇌하수체의 노화에 의한 것은 아닐 것으로 생각된다. 또한 성장호르몬분비호르몬을 주입하였을 때 젊은 성인이나 노인에서 인슐린유사성장인자-1 증가 반응이 유사한 것으로 나타나³²⁾, 노인에서 인슐린유사성장인자-1의 감소는 간의 성장호르몬에 대한 반응 저하보다는 성장호르몬 자체의 분비저하에 의한 것으로 보인다. 연령이 증가할수록 시상하부의 성장호르몬분비호르몬 분비가 감소하는 것으로 나타나, 이에 의해 성장호르몬 분비가 감소할 가능성이 있다.³³⁾ 활동량이 떨어지고 지방량이 증가하는 것도 성장호르몬 분비저하에 의한 역할을 할 것으로 생각된다.³⁴⁾

성장호르몬 결핍이 있는 젊은 성인에서 장기간 성장호르몬을 투여하면 신체능력, 정신적 웰빙 등이 개선되는 것으로 보아³⁵⁾, 성장호르몬이 결핍된 노인에서도 성장호르몬치료가 이로운 점이 있을 것으로 추측되지만

아직 효과나 안전성이 잘 알려져 있지 않다. 일부 연구에서는 인슐린유사성장인자-1이 떨어져있는 노인에서 성장호르몬치료가 지방제외체중을 증가시키고, 지방조직을 감소시키지만, 근력이나 운동 중 최대산소섭취량에는 변화가 없는 것으로 나타났다.³⁶⁾ 노인 남성에서 성장호르몬과 테스토스테론을 함께 투여한 연구에서는 신체 능력이나 유산소능력을 개선시킨다는 결과를 보이기도 했다.³⁷⁾ 그러나 성장호르몬치료는 관절통, 손목터널 증후군(carpal tunnel syndrome), 부종, 고혈당 등 우려되는 부작용이 있다. 또한 정상 인구에서 성장호르몬-인슐린 유사성장인자-1 축이 암 발생과 관련이 있다는 우려가 있어³⁶⁾, 노인에서 장기간 사용 시 암 발생 등에 대한 안전성 확보가 필요하다. 현재까지 성장호르몬치료는 항노화 효과가 입증되지 않았으며, 성장호르몬 결핍이 없이 생리적으로 성장호르몬이 감소되어 있는 노인에서 장기간의 효과와 안전성에 대한 연구가 필요하겠다.

시상하부-뇌하수체-갑상선 축

노화가 진행되면서 시상하부-뇌하수체-갑상선 축의 생리적 변화가 발생한다. 그러나 노년에서는 갑상선질환도 더 많이 발생하고, 비갑상선질환에 의한 갑상선기능 변화도 더 빈번하므로, 노화에 의한 생리적 변화와 잘 감별해야 한다.³⁸⁾ 연령이 증가함에 따라 갑상선호르몬의 분비와 제거가 모두 감소하여 티록신(thyroxine, T4) 수치에는 변화가 없지만, 삼요오드티로닌(triiodothyronine, T3) 수치는 감소하게 된다. T3의 감소는 말초에서 T4에서 T3로의 전환 감소에 의한 것으로 생각된다.³⁸⁾ National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III의 자료에서 연령이 증가하면서 평균 갑상선자극호르몬 수치는 상승되었고, 장수한 노인들의 평균 갑상선자극호르몬 수치는 참고범위보다 높았다.³⁹⁾ 노인에서 갑상선자극호르몬 상승이 심혈관질환 발생과 유의한 상관관계를 보인 연구는 없었다. 이러한 상황에서 과연 노인에서 갑상선자극호르몬을 참고범위로 낮춰주는 것이 최선일지 여부는 명확하지 않다.

갑상선질환의 유병률은 연령이 증가함에 따라 증가하며 특히 자가면역갑상선질환이 많이 발생한다. 노인에서 갑상선질환의 증상은 젊은 성인에서 나타나는 증상과 다르게 나타나기도 한다. 갑상선기능항진증은 심혈관 증상이나 부정맥이 흔히 나타나고, 중독성결갑상선증

(toxic nodular goiter)에 의한 갑상선기능항진증이 젊은 사람들에서보다 더 흔하다.⁴⁰⁾ 무증상 갑상선기능항진증은 심계항진, 열 불내성, 떨림, 발한 등의 증상을 동반할 수 있고, 장기적으로는 심혈관질환이나 인지장애의 위험을 높일 것으로 우려되지만, 연구들에서 일관적인 결과를 보이지는 않는다. 한 메타분석 연구에서는 경한 갑상선기능항진증이 다른 동반질환이 있는 경우에만 심혈관질환에 의한 사망률을 높이는 것으로 나타나서, 비갑상선질환에 의한 갑상선 수치 변화가 연구결과에 영향을 주었을 가능성을 보여주었다.⁴¹⁾ 또한 갑상선자극호르몬의 감소는 골감소와 인지기능장애의 위험을 증가시키는 것으로 알려졌다.^{42,43)} 그러나 인지기능장애 유발 기전은 명확하지 않다. 갑상선기능저하증은 우울증 증상으로 잘 나타나며, 그 외 입맛감소, 무력감, 위약감 등을 많이 호소한다. 노인에서 하시모토갑상선염이 갑상선기능저하증의 가장 흔한 원인이지만, 방사선치료, 수술, 요오드, 티로신키나아제 억제제 사용 등에 의해 발생이 증가한다.⁴⁴⁾ 무증상 갑상선기능저하증은 노인에서 빈도가 증가하며, 특히 여성에서 더 많이 발생한다. 국내 자료에 따르면 무증상 갑상선기능저하증은 우리나라 65세 이상 인구에서 유병률이 17.3%로 보고되었다.⁴⁵⁾ 진단은 일반적으로 갑상선자극호르몬이 4.5~10 $\mu\text{IU/mL}$ 인 경우를 경한 무증상 갑상선기능저하증, 10 $\mu\text{IU/mL}$ 초과인 경우를 심한 무증상 갑상선기능저하증으로 분류한다. 최근 연구들에서 무증상 갑상선기능저하증이 심부전 위험 증가와 관련이 있다는 결과를 보였으나⁴⁶⁾, 한 연구에서는 전체 연령에서는 갑상선자극호르몬이 10 $\mu\text{IU/mL}$ 초과한 것이 관상동맥질환에 의한 사망률 증가와 관련이 있었으나, 85세 이상 대상자에서는 오히려 심혈관질환에 의한 사망률을 감소시키는 것으로 나타났다.⁴³⁾ 노인에서 나타나는 생리적인 시상하부-뇌하수체-갑상선 축의 변화가 죽상경화증, 관상동맥질환, 신경질환 등과 같은 노년에서 증가하는 질환들의 병태생리에 어떠한 역할을 하는지는 밝혀져야 할 문제이다.

시상하부-뇌하수체-부신 축

시상하부-뇌하수체-부신 축은 스트레스에 대한 적응 조절 역할을 하여 항상성유지에 관여한다. 다른 호르몬과 달리 노인에서 혈중 코티솔이나 코티솔결합글로불린은 변화가 없다.⁴⁷⁾ 그러나 노화가 진행함에 따라 시상하

부-뇌하수체-부신 축의 음성피드백 반응은 떨어진다는 보고들이 있다. 노인에서는 젊은 성인에 비해 24시간동안 분비되는 혈중 코티솔 농도의 변동이 커서, 20대에 비해서 80대에서 20~50% 더 증가되어 있다고 보고된 바 있고⁴⁸⁾, 야간에 혈중 코티솔 수치는 노인에서 더 빠르게 감소하지만 감소 정도는 덜한 것으로 알려져 있다.⁴⁸⁾ 텍사메타손에 의한 부신피질자극호르몬과 코티솔의 분비 억제 정도는 젊은 성인과 차이가 없으나, 억제 시작 시간은 더 늦다.⁴⁹⁾ 스트레스에 대한 코티솔의 반응 정도는 노인과 젊은 성인이 비슷하지만, 노인에서 더 오래 지속된다.⁵⁰⁾

노년에서 시상하부-뇌하수체-부신 축의 변화는 몇몇 임상증상과 관련이 있다는 연구들이 있다. 만성적으로 혈중 코티솔이 과다한 경우 뇌의 해마위축이나 인지장애가 발생한다는 연구결과들이 있다.⁴⁸⁾ 또한 코티솔 분비의 일중 진폭과 박동 정도의 변화는 노인에서 수면장애의 원인이 될 수 있다.⁴⁸⁾ 건강한 노인 남성에서 혈중 코티솔은 골밀도와 역상관계가 있는 것으로 나타나서, 골소실이 시상하부-뇌하수체-부신 축의 영향을 받을 것으로 생각된다.⁵¹⁾ 24시간 코티솔 생산과 체지방증가가 상관관계가 있음을 보여주는 연구 결과도 있다.⁵²⁾ 노인에서 시상하부-뇌하수체-부신 축의 활성변화는 체구성과 지방분포를 변화시키는 역할을 할 것으로 추측된다.

부신피스테로이드호르몬 중의 하나인 디히드로에피안드로스테론(dehydroepiandrosterone, DHEA)은 항노화호르몬으로 큰 주목을 받아왔으나 그 효과에 대해서는 논란이 많다. DHEA와 디히드로에피안드로스테론황산염(dehydroepiandrosterone sulfate, DHEA-S)은 가장 많이 분비되는 스테로이드호르몬이지만 생리기능은 명확히 알려져 있지 않다. DHEA의 생산은 연령이 증가하면서 감소하여, 10대에서 가장 많고, 그 이후로 매년 2~3%씩 감소한다.⁵³⁾ 노화에 따른 DHEA의 감소가 생리적으로 어떠한 효과가 있는지는 잘 알려져 있지 않다. 단면연구들에서 심혈관질환, 우울증, 당뇨병, 알츠하이머병 등의 유병과 DHEA-S 치의 감소가 상관관계가 있는 것으로 나타났다.⁵⁴⁾ 그러나 이러한 결과는 DHEA가 노년에서의 질환을 증가시키는 것보다는 노화에 따른 현상 자체를 나타낸 것일 수 있다. DHEA 보충치료에 대한 무작위대조실험에서는 여성에서 성욕이 증가하고, 골교체가 개선되어 파골 활동이 감소하고, 피부상태도 좋아진다고 하였으나, 남성에서는 임상증상이 개선되지 않았고, 웰빙

이나 인지기능에는 변화가 없는 것으로 나타났다.⁵⁵⁾ 현재까지의 임상연구에서 DHEA가 노화와 관련된 질환 발생과 관련이 있거나, 노인에서 DHEA의 보충이 이점이 있다는 증거는 미약하다.

결론

내분비계가 노화의 진행을 조절하는데 관여하며, 노화과정에서 내분비기관의 복잡한 변화가 생리적으로 발생한다. 노화가 진행하면서 에스트로겐, 테스토스테론, 성장호르몬, 인슐린유사성장인자-1, DHEA 등은 감소하고, 황체형성호르몬, 난포자극호르몬, 성호르몬결합글로불린 등은 증가하며, 혈중 변동이 크게 일어나지 않는 갑상선호르몬, 부신피질호르몬 등도 자극에 대한 시상하부-뇌하수체 축의 반응 변화가 발생한다. 노화에 따른 호르몬들의 변화가 초래하는 임상적 의미와, 부족한 호르몬의 보충치료 효과를 알아내고자 많은 연구들이 있어왔다. 호르몬 보충치료의 효과와 부작용이 에스트로겐과 같이 비교적 잘 알려져 있기도 하고, 성장호르몬이나 테스토스테론과 같이 잘 밝혀져 있지 않은 경우도 있다. 현재까지 항노화 효과가 잘 입증된 호르몬치료는 없다. 앞으로 노화를 조절하는 기전에 대한 이해가 더 깊어진다면 이를 항노화치료로 발전시킬 수 있을 것이라고 기대한다.

CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

- Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet* 2009;374:1196-208.
- Masoro EJ. Overview of caloric restriction and ageing. *Mech Ageing Dev* 2005;126:913-22.
- Russell SJ, Kahn CR. Endocrine regulation of ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007;8:681-91.
- Kimura KD, Tissenbaum HA, Liu Y, Ruvkun G. *daf-2*, an insulin receptor-like gene that regulates longevity and diapause in *Caenorhabditis elegans*. *Science* 1997;277:942-6.
- Holzenberger M, Dupont J, Ducos B, Leneuve P, Gélöën A, Even PC, et al. IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice. *Nature* 2003;421:182-7.

6. Brown-Borg HM, Borg KE, Meliska CJ, Bartke A. Dwarf mice and the ageing process. *Nature* 1996;384:33.
7. Katic M, Kennedy AR, Leykin I, Norris A, McGettrick A, Gesta S, et al. Mitochondrial gene expression and increased oxidative metabolism: role in increased lifespan of fat-specific insulin receptor knock-out mice. *Aging Cell* 2007;6:827-39.
8. Batrinos ML. The aging of the endocrine hypothalamus and its dependent endocrine glands. *Hormones* 2012;11:241-53.
9. Lee SS, Kennedy S, Tolonen AC, Ruvkun G. DAF-16 target genes that control *C. elegans* life-span and metabolism. *Science* 2003;300:644-7.
10. Oh SW, Mukhopadhyay A, Dixit BL, Raha T, Green MR, Tissenbaum HA. Identification of direct DAF-16 targets controlling longevity, metabolism and diapause by chromatin immunoprecipitation. *Nature Genet* 2006;38:251-7.
11. Giannakou ME, Goss M, Jünger MA, Hafen E, Leevers SJ, Partridge L. Long-lived *Drosophila* with overexpressed dFOXO in adult fat body. *Science* 2004;305:361.
12. Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD, Pastor JV, Nandi A, Gurnani P, et al. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. *Science* 2005;309:1829-33.
13. El Khoudary SR, McClure CK, VoPham T, Karvonen-Gutierrez CA, Sternfeld B, Cauley JA, et al. Longitudinal assessment of the menopausal transition, endogenous sex hormones, and perception of physical functioning: the Study of Women's Health Across the Nation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69:1011-7.
14. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2002;287:321-33.
15. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *J Am Med Assoc* 1998;280:605-13.
16. Riggs BL, Melton LJ. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 1986;314:1676-86.
17. Nordin BE, Wishart JM, Clifton PM, McArthur R, Scopacasa F, Need AG, et al. A longitudinal study of bone-related biochemical changes at the menopause. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:123-30.
18. Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, Wilson PW, Moskowitz MA. Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women. The Framingham Study. *N Engl J Med* 1987;317:1169-74.
19. Freedman RR. Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;142:115-20.
20. Janicki SC, Schupf N. Hormonal influences on cognition and risk for Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010;10:359-66.
21. Shaywitz SE, Shaywitz BA, Pugh KR, Fulbright RK, Skudlarski P, Mencl WE, et al. Effect of estrogen on brain activation patterns in postmenopausal women during working memory tasks. *J Am Med Assoc* 1999;281:1197-202.
22. Marioribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD004143.
23. Morley JE, Kaiser FE, Perry HMI, Patrick P, Morley PM, Stauber PM, et al. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism* 1997;46:410-3.
24. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:724-31.
25. Vermeulen A. Androgen replacement therapy in the aging male — a critical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2380-90.
26. Veldhuis JD, Zwart A, Mulligan T, Iranmanesh A. Muting of androgen negative feedback unveils impoverished gonadotropin releasing hormone/luteinizing hormone secretory reactivity in healthy older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:529-35.
27. Harman SM, Tsitouras PD. Reproductive hormones in aging men. I. Measurement of sex steroids, basal luteinizing hormone, and Leydig cell response to human chorionic gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:35-40.
28. Bremner WJ, Vitiello MV, Prinz PN. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:1278-81.
29. Araujo AB, Wittert GA. Endocrinology of the Aging Male. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:303-19.
30. Corpas E, Harman SM, Blackman MR. Human growth hormone and human aging. *Endocr Rev* 1993;14:20-39.
31. Dobado-Berrios PM, Ruiz-Navarro A, Almaden Y, Malagon MM, Garrido JC, Ramirez-Gutierrez JL, et al. Heterogeneity of growth hormone (GH)-producing cells in aging male rats: ultrastructure and GH gene expression in somatotrope subpopulations. *Mol Cell Endocrinol* 1996;118:181-91.
32. Corpas E, Harman SM, Pineyro MA, Roberson R, Blackman MR. Continuous subcutaneous infusions of growth hormone (GH) releasing hormone 1-44 for 14 days increase GH and insulin-like growth factor-I levels in old men. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:134-8.
33. Russell-Aulet M, Jaffe CA, Mott-Friberg R, Barkan AL. *In vivo* semiquantification of hypothalamic growth hormone-releasing hormone (GHRH) output in humans: evidence for relative GHRH deficiency in aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3490-7.
34. Vahl N, Jorgensen JO, Jurik AG, Christiansen JS. Abdominal adiposity and physical fitness are major determinants of the age associated decline in stimulated GH secretion in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2209-15.
35. Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, Carlsson L, Christiansen JS, Clemmons D, et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone re-

- placement: a review. Growth Hormone Research Society Scientific Committee. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:382-95.
36. Blackman MR, Sorkin JD, Munzer T, Bellantoni MF, Busby-Whitehead J, Stevens TE, et al. Growth hormone and sex steroid administration in healthy aged women and men: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2002;288:2282-92.
 37. Giannoulis MG, Sonksen PH, Umpleby M, Breen L, Pentecost C, Whyte M, et al. The effects of growth hormone and/or testosterone in healthy elderly men: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:477-84.
 38. Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A, Pinchera A. The aging thyroid. *Endocr Rev* 1995;16:686-715.
 39. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489-99.
 40. Boelaert K. Thyroid dysfunction in the elderly. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:194-204.
 41. Yang LB, Jiang DQ, Qi WB, Zhang T, Feng YL, Gao L, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of cardiovascular events and all-cause mortality: an updated meta-analysis of cohort studies. *Eur J Endocrinol* 2012;167:75-84.
 42. Boelaert K, Torlinska B, Holder RL, Franklyn JA. Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2715-26.
 43. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frolich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004;292:2591-9.
 44. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet* 2004;363:793-803.
 45. Choi HS, Park YJ, Kim HK, Choi SH, Lim S, Park DJ, et al. Prevalence of subclinical hypothyroidism in two population based-cohort: Ansong and KLoSHA cohort in Korea. *J Korean Thyroid Assoc* 2010;3:32-40.
 46. Franklyn JA. The thyroid - too much and too little across the ages. The consequences of subclinical thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78:1-8.
 47. Parker CR Jr, Slayden SM, Azziz R, Crabbe SL, Hines GA, Boots LR, et al. Effects of aging on adrenal function in the human: responsiveness and sensitivity of adrenal androgens and cortisol to adrenocorticotropin in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:48-54.
 48. Van CE, Leproult R, Kupfer DJ. Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2468-73.
 49. Seeman TE, Robbins RJ. Aging and hypothalamic-pituitary-adrenal response to challenge in humans. *Endocr Rev* 1994;15:233-60.
 50. Bergendahl M, Iranmanesh A, Mulligan T, Veldhuis JD. Impact of age on cortisol secretory dynamics basally and as driven by nutrient-withdrawal stress. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2203-14.
 51. Dennison E, Hindmarsh P, Fall C, Kellingray S, Barker D, Phillips D, et al. Profiles of endogenous circulating cortisol and bone mineral density in healthy elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3058-63.
 52. Purnell JQ, Brandon DD, Isabelle LM, Loriaux DL, Samuels MH. Association of 24-hour cortisol production rates, cortisol-binding globulin, and plasma-free cortisol levels with body composition, leptin levels, and aging in adult men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:281-7.
 53. Perrini S, Laviola L, Natalicchio A, Giorgino F. Associated hormonal declines in aging: DHEAS. *J Endocrinol Invest* 2005;28(3 Suppl):85-93.
 54. Gurnell EM, Chatterjee VK. Dehydroepiandrosterone replacement therapy. *Eur J Endocrinol* 2001;145:103-6.
 55. Baulieu EE, Thomas G, Legrain S, Lahlou N, Roger M, Debuire B, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAge study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:4279-84.