

노화성 근감소증과 운동*

허준원 · 노미현 · 박동호 · 강주희 · 곽효범**

인하대학교

ABSTRACT

Jun-Won Heo · Mi-Hyun No · Dong-Ho Park · Ju-Hee Kang · Hyo-Bum Kwak. Aging-induced Sarcopenia and Exercise. *Kinesiology*, 2017, 19(2): 43-59. **[PURPOSE]** Aging is associated with a progressive loss of skeletal muscle mass and strength as well as physical performance called sarcopenia. Sarcopenia is one of the leading causes of disability in the elderly. Despite the growing prevalence of sarcopenia, the cellular and molecular mechanisms of the aging-related sarcopenia are not fully understood. The purpose of this paper was to review the potential mechanisms of aging-induced sarcopenia and the effects of aerobic and resistance exercise on sarcopenia. **[METHODS]** A literature review was conducted via web based search engines such as the PUBMED and OVID to collect data and information. **[RESULTS]** Mitochondria in skeletal muscle may be considered a major factor underlying aging-induced sarcopenia. Alterations in mitochondrial function increase oxidative stress (ROS), interfere with mitochondrial dynamics leading to the unbalance between fusion and fission, impair mitochondrial autophagy (mitophagy), and trigger mitochondrial-mediated apoptosis in aging skeletal muscle. In addition, increased pro-inflammatory cytokines and decreased sex hormones may be associated with aging-induced sarcopenia. **[CONCLUSIONS]** In this review, we summarize the current knowledge on the potential mechanisms of the aging-related sarcopenia, and highlight the effects of aerobic exercise and resistance exercise on sarcopenia in aging skeletal muscles, suggesting that combined exercise may be the most effective to protect against aging-induced sarcopenia.

Key words : aging, skeletal muscle, sarcopenia, aerobic exercise, resistance exercise

주요어 : 노화, 골격근, 근감소증, 유산소운동, 저항성운동

서론

골격근(skeletal muscle)은 인체를 구성하는 가장 큰 기관으로서 인체의 40-50%을 차지한다. 하지만 골격근은 30세 이후가 되면 우리 몸에서 매년 약 1%씩 감소하는 경향을 보이다가 65세 이후부터는 급격하게 감소한다(Kyle et al., 2001). 노화가 진행됨에 따라 근육의 기능적 능력(근력, 파워)도 점진적으로 감소하는데, 이처럼 노화에 따른 근육량의 감소뿐만 아니라 근력 또는 수행력의 감소를 근감소증(sarcopenia)이라고 한다. 이러한 근감소증은 쇠약(frailty)과 골다공증(osteoporosis)과도 밀접하게 관련되어 있다. 노화성 근감소증은 노인들의 신체적 수행력의 제한으로 인해 낙상, 골절, 쇠약, 대사질환, 사망 등의 위험성을 증가시키는 것으로 보고되고 있다(Janssen, 2011; Liu et al., 2014).

근감소증이라는 개념은 노화에 의한 근육량의 감소라는 측면에서 1989년 Rosenberg(1989)에 의해 처음 소개되었다. 하지만 최근에는 임상적으로 관련이 높은 근육의 기능적 저하도 근감소증의 정의에 포함되었다. 한 예로, European Working Group on Sarcopenia in Older People(EWGSOP)는 근감소증을 근육량의 감소, 근력의 감소 및 신체수행력의 감소를 포함하고 있다(Cruz-Jentoft et al., 2010). 특히 EWGSOP는 근감소증을 전근감소증(presarcopenia), 근감소증(sarcopenia), 고도근감소증(severe sarcopenia)의 3단계로 구분하였다(Table 1). 또한, EWGSOP는 임상적으로 근감소증을 판단하는 절차로서 먼저 노인들의 신체적 수행력으로서 걸음속도(gait speed)를 측정하여 0.8 m/s보다 빠르면 그 다음 단계인 악력(대표적인 근력)을 측정하고 악력이 정상이면 근감소증이 아니라고 판정한다. 그러

* 이 논문은 인하대학교의 지원에 의하여 연구되었음

** 교신저자: kwakhb@inha.ac.kr

나 걸음속도가 0.8 m/s보다 느리거나 악력이 낮으면 근육량을 측정하고 그 근육량이 낮으면 근감소증이라고 판정한다<Figure 1>.

Table 1. EWGSOP conceptual stages of sarcopenia (Cruz-Jentoft et al., 2010)

Stages	Muscle mass	Muscle strength	Physical Performance
Pre-sarcopenia	↓		
Sarcopenia	↓	↓	or ↓
Severe Sarcopenia	↓	↓	↓

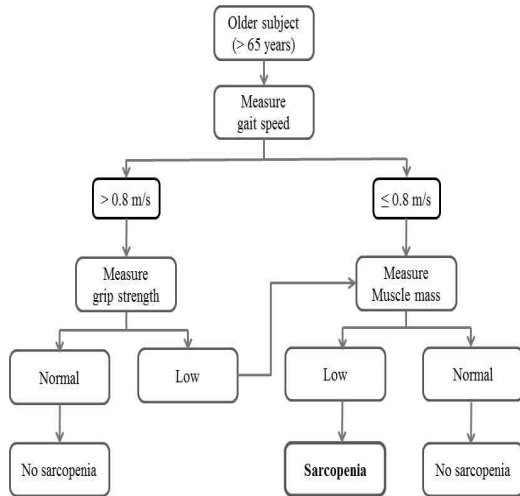


Figure 1. EWGSOP-suggested algorithm for sarcopenia (Cruz-Jentoft et al., 2010)

근감소증의 임상적 진단기준(cuff-off)은 각 나라마다 차이를 보이지만, 일반적으로 근육량, 근력 및 신체수행력 측면에서 기준치를 보고하고 있다. 특히, 우리나라는 자체적으로 확립된 진단기준은 아직 설정되어 있지 않고, 외국의 진단기준을 사용하고 있는 실정이다. 전 세계적으로 사용되고 있는 구체적인 근감소증 진단 기준은 사지근육량(appendicular skeletal muscle mass; ASM)에서 신장의 제곱으로 나눈 값(ASM/height²)으로, 젊은 집단의 평균 하위 2 표준편차(SD)에 해당되는 수치로서 남성의 경우 7.0-7.23kg/m², 여성의 경우 5.4-5.67kg/m²가 진단기준이다. 근력은 보통 악력(grip strength)을 측정하는데, 남성의 경우 26-30kg, 여성의 경우 16-20kg이 진단기준이다. 그리고 신체 수행력은 걷는 속도인 0.8m/s가 진단기준이다<Table 2>.

인간의 노화가 진행됨에 따라 근감소증이 점진적으로 증가하는 추세이지만 아직까지 노화성 근감소증에 대한 명확한 원인이나 기전들이 밝혀지지 않고 있는 실정이다. 기존 선행연구들에서는 노화성 근감소증의 기전을 규명하기 위해 인간 피험자의 한계를 극복하기 위해 동물을 이용한 세포분자 수준에서의 기전 연구가 활발히 진행되고 있는 실정이다. 이에 본 연구에서는 국내외적으로 보고되고 있는 노화성 근감소증에 대한 잠재적 기전들을 세포내 미토콘드리아의 역할과 관련하여 살펴보고, 노화성 근감소증 예방 및 치료를 위한 중재로서 운동의 효과를 논의하고자 한다.

Table 2. Cut-off values by international consensus for sarcopenia

Variables		EWGSOP		IWGS		AWGS		FNIH	
		Men	Women	Men	Women	Men	Women	Men	Women
Relative Appendicular Muscle Mass	ASM/ht ² (kg/m ²)	7.26	5.46	7.23	5.67	7.0	5.4		
	ASM/BMI							0.789	0.512
Muscle Strength	handgrip strength (kg)	30	20			26	18	26	16
Physical Performance	gait speed (m/s)	0.8	0.8	1.0	1.0	0.8	0.8	0.8	0.8

ASM: Appendicular Skeletal Muscle Mass, BMI: Body Mass Index, EWGSOP: European Working Group on Sarcopenia in Older People, IWGS: International Working Group on Sarcopenia, AWGS: Asian Working Group for Sarcopenia, FNIH: Foundation for the National Institutes of Health, (Cruz-Jentoft et al., 2010; Fielding et al., 2011; Chen et al., 2014; Studenski et al., 2014)

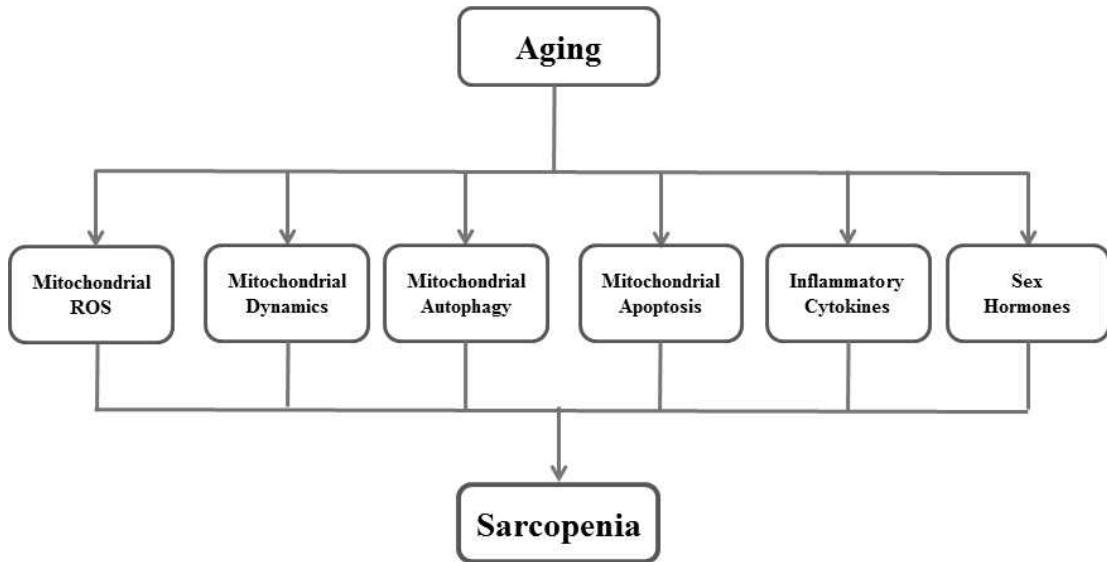


Figure 2. Potential mechanisms of aging-induced sarcopenia

노화성 근감소증의 잠재적 기전들

미토콘드리아는 이중막으로 둘러싸인 세포 소기관으로서 산소와 기질을 소비하여 많은 에너지(ATP)를 생성하고 그 과정에서 활성산소(reactive oxygen species; ROS)도 발생시킨다. 또한 미토콘드리아는 신호전달과정, 세포주기조절, 산화적 스트레스, 열생성 및 세포사멸과 같은 다양한 세포 과정에 참여한다. 기존 선행연구들에 의하면 노화성 근감소증은 미토콘드리아와 밀접하게 관련되어 있으며, 노화성 근감소증의 잠재적 기전들은 미토콘드리아의 산화적 스트레스, 미토콘드리아의 역동성(결합과 분리), 미토콘드리아의 자가포식, 미토콘드리아의 세포사멸, 염증성 사이토카인, 성호르몬 등과 관련되어 있다<Figure 2>.

미토콘드리아의 기능부전 및 산화적 스트레스

미토콘드리아 DNA의 산화적 손상에 의해 야기되는 미토콘드리아 기능부전(mitochondrial dysfunction)은 노화과정을 촉진하는 주요 원인이다. 특히, 미토콘드리아 DNA는 산화적 손상을 받기 쉬운데, 그 이유는 미토콘드리아 DNA는 핵 DNA에 비해 전자전달계(electron transfer chain; ETC)에 근접하여 위치하고 덜 효율적인

방어시스템을 소유하고 있기 때문이다(Yakes & Van Houten, 1997). 더군다나 미토콘드리아의 DNA 돌연변이는 결함이 있는 전자전달계 구성요소를 합성하여 산화적 인산화(oxidative phosphorylation) 장애, ATP 생성 감소 그리고 활성산소 생성을 유발한다. 이처럼 증가된 활성산소 생성과 미토콘드리아 DNA 손상 그리고 미토콘드리아 기능부전은 노화 골격근에서 근감소증과 관련하여 보고되고 있다(Bua et al., 2006; Lee et al., 2010). 또한, 미토콘드리아의 호흡량과 근육량이 미토콘드리아 DNA 돌연변이 쥐의 골격근에서 급격하게 감소되었다(Hiona et al., 2010). 반면에 Lee et al. (2010)는 미토콘드리아의 항산화효소인 Catalase 과발현(overexpression)이 노화에 의해 야기된 미토콘드리아의 호흡과 ATP 생성의 감소를 억제시켰다고 보고하였다. 이 연구에서 미토콘드리아의 catalase 과발현은 노화 골격근에서 미토콘드리아의 밀도, AMPK(AMP-activated protein kinase) 활성 및 PGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α)의 발현을 향상시키는 등 골격근 내 미토콘드리아의 생합성(biogenesis)을 향상시켰다. 노화 골격근에서 산화적 스트레스(oxidative stress)와 밀접하게 관련된 활성산소는 근감소증을 유발하는 주요 원인이다(Di Iorio et al., 2006; Druzhyna et al., 2008; Hiona & Leeuwenburgh, 2008). 노화 골격근 내

활성산소 축적은 조직 분해, 골격근 위축, 근육기능 감소 그리고 섬유성조직 증가를 유발한다. 또한 산화적 스트레스는 DNA 손상을 초래하여 telomere 단축(shortening)을 유발한다(Von Zglinicki & Martin-Ruiz, 2005). 이 외에도 산화적 스트레스는 수명을 단축시키지만, 노화 관련 항산화제(antioxidants)와 heat shock protein에 의해 억제된다고 보고되고 있다(Lee et al., 2007; Druzhyina et al., 2008). 한 예로, Schriener et al. (2005)는 Catalase 과발현 쥐모델에서 활성산소 및 H₂O₂ 생성과 미토콘드리아 결손이 감소하여 통제 쥐 집단에 비해 수명이 21% 증가했다고 보고하였다. 그러나 다른 연구들에 의하면 활성산소 억제가 수명을 연장하지 못한다는 상반된 결과들도 보고되고 있다(Huang et al., 2000; Jang et al., 2009).

미토콘드리아의 역동성

골격근 섬유는 주로 미토콘드리아의 역동적인 특성과 세포 내외 자극에 의해 미토콘드리아의 형태(모양과 크기 등)가 영향을 받는다. 미토콘드리아의 역동성(mitochondrial dynamics)에 의한 형태학적 변화는 지속적인 결합(fusion)과 분리(fission)에 의해 조절된다. 미토콘드리아 결합은 손상을 입은 미토콘드리아를 건강한 미토콘드리아와 결합함으로써 손상 입은 미토콘드리아를 보완할 수 있다. 반면에 미토콘드리아 분리는 손상 입은 미토콘드리아 부분을 건강한 미토콘드리아로부터 분리시킴으로써 기존 미토콘드리아의 기능을 건강하게 유지할 수 있다(Ni et al., 2015). 이처럼 미토콘드리아의 결합과 분리과정은 세포 소기관의 모양을 결정할 뿐만 아니라 미토콘드리아의 DNA 조절과 세포사멸 및 미토콘드리아 기능에도 중대한 영향을 미친다(Schafer & Reichert, 2009).

미토콘드리아의 결합(fusion)에 관여하는 대표적인 구성 요소에는 dynamin-related GTPase인 mitofusin 1(Mfn 1), mitofusin(Mfn 2), 그리고 optic atrophy protein 1(OPA 1)이 있다. Mfn 1과 Mfn 2는 미토콘드리아의 외막 간 결합을 담당하고, OPA 1는 미토콘드리아의 내막 간 결합을 담당한다(Westermann, 2010). 미토콘드리아의 분리(fission)에 관여하는 대표적인 구

성 요소에는 dynamin-related protein 1(Drp 1)과 fission protein 1(Fis 1)이 있다(Westermann, 2010).

미토콘드리아의 결합과 분리 간 불균형은 미토콘드리아의 기능 및 항상성에 부정적인 영향을 주는데, 특히 노화성 근감소증을 유발하는 골격근에서 미토콘드리아의 결합과 분리 간 불균형이 많이 발생한다고 최근에 보고되고 있다. Iqbal et al. (2013)는 노화 쥐의 골격근 미토콘드리아가 젊은 쥐의 골격근 미토콘드리아보다 작다고 보고하였지만, 노화 쥐의 골격근 미토콘드리아가 젊은 쥐의 골격근 미토콘드리아보다 더 크다는 상반된 연구 결과도 보고되었다(Navratil et al., 2008). Leduc-Gaudet et al. (2015)의 연구에 의하면, 노화 골격근의 미토콘드리아의 형태학적 변화는 결합과 분리 간 불균형이 초래되어 결국 미토콘드리아의 결합에 의해 야기된다고 보고하였다. 반면에, 노화 골격근에서 결합 단백질(OPA 1)이 감소하고 분리 단백질(Fis 1, Drp 1)이 증가한다는 결과들도 보고되고 있다(Iqbal et al., 2013).

미토콘드리아의 자가포식

자가포식(autophagy)은 상해를 입었거나 불필요한 세포 단백질이나 소기관을 스스로 분해하고 제거하는 이화과정이다. 자가포식은 주위 환경조건에 따라 세포 생존을 증진하기도 하고 세포 죽음을 유발하기도 한다. 지나친 자가포식 작용이나 결합이 있는 자가포식 작용은 골격근의 위축과 관련성이 높다고 보고되었다(Petrovski & Das, 2010). 즉, 세포 내 기본적인 자가포식이 결핍되면 비정상적인 단백질들의 축적을 초래하고, 반면에 지나친 자가포식은 세포 스트레스를 유발하여 단백질 분해 증가를 통해 골격근 상실을 유발한다. 자가포식 과정은 Beclin 1 (Atg 6)과 LC3 (Atg 8)과 같은 여러 가지의 autophagy-related genes (Atgs)에 의해 조절되고, 기능적 리소좀(lysosome)이 중요한 역할을 한다고 보고되었다(Klionsky et al., 2011).

노화에 의해 손상된 골격근 내 미토콘드리아는 막전위(membrane potential)를 상실하여 자가포식 과정을 통해 스스로 제거된다. 이처럼 미토콘드리아의 자가포식을 미토파지(mitophagy)라고 부른다. 미토파지는 손

상된 미토콘드리아나 불필요한 미토콘드리아를 제거하는 분해과정으로 Parkin 단백질이 중심이 되어 발생하는 과정인 Parkin-dependent mitophagy와 Parkin 단백질과 관련 없이 발생하는 Parkin-independent mitophagy로 구분할 수 있다(Ni et al., 2015). 최근에 노화성 근감소증과 관련하여 미토콘드리아의 자가포식에 대한 연구들이 많이 보고되고 있다. 노화에 의해 골격근 내 미토콘드리아의 생합성이 감소되고 기능 이상을 보이는 많은 세포 소기관들이 지속적으로 축적되는 것을 고려할 때 노화에 의해 미토콘드리아의 자가포식 과정이 제대로 작동되지 않음을 짐작할 수 있다. 많은 선행 연구들(Joseph et al., 2013; Carnio et al., 2014)에 의하면, 자가포식 관련 인자들인 LC3, Atg7, p62, Beclin 1, Bnip3, Parkin 등이 노화에 의해 감소되고, Atg7 유전자 제거 쥐에서 미토콘드리아 기능부전, 산화적 스트레스 및 골격근 손실이 유발된다고 보고되었다. 이처럼, 미토파지는 노화에 의해 야기되는 미토콘드리아 기능부전에 중요한 역할을 한다. 하지만, 노화에 의해 LC3, Beclin 1, Parkin, p62가 증가된다는 상반된 연구 결과들(Fry et al., 2013; O'Leary et al., 2013)도 보고되고 있어 향후 이에 대한 추가적인 연구가 필요하다 하겠다.

미토콘드리아의 세포사멸

미토콘드리아의 기능부전과 산화적 스트레스는 세포사멸(apoptosis)을 유발한다고 보고되고 있다(Dirts et al., 2006). 미토콘드리아는 세포사멸을 유발하는 주요 장소로서 미토콘드리아 내에서 pro-apoptotic 단백질(Bax, Bid)과 anti-apoptotic 단백질(Bcl-2, Bcl-XL)간의 불균형에 의해 미토콘드리아의 permeability transition pore(mPTP) opening이 유발되어 cytochrome c가 미토콘드리아에서 세포질로 방출된다. 방출된 cytochrome c는 apoptotic protease-activating factor-1(Apaf-1), dATP 및 pro-caspase-9과 결합하여 caspase-3를 활성화시키고 결국 DNA 분열(fragmentation)을 유발한다. 이 외에도 미토콘드리아의 세포사멸 과정은 caspase-independent pathway로서 미토콘드리아에서 apoptosis-inducing factor(AIF)와 endonuclease G(Endo G)가 caspase 과정을 거치지 않

고 직접적으로 DNA 분열을 유발한다.

기존 선행 연구들은 미토콘드리아의 세포사멸이 노화 골격근에서 유발된다는 많은 근거들을 제시하고 있다. 젊은 골격근에 비해 노화 골격근에서 Bax 단백질 발현은 증가하고 Bcl-2 단백질 발현은 감소한다고 보고되었다(Alway et al., 2002; Song et al., 2006). mPTP opening에 대한 민감성이 노화 골격근에서 증가하였고(Picard et al., 2011), 세포질 내 cytochrome c(Siu et al., 2005), Apaf-1(Dirks & Leeuwenburgh, 2004) 그리고 active caspase-9(Braga et al., 2008)이 노화 쥐의 골격근에서 젊은 쥐의 골격근에 비해 유의하게 증가하는 모습을 보였다. 또한, Marzetti et al. (2008)는 노화 쥐의 골격근에서 세포질 및 핵 내 AIF와 Endo G의 수준이 노화에 의해 유의하게 증가한다고 보고하였고, Park et al. (2010)는 중년의 남성 골격근에서 젊은 남성에게 비해 AIF의 발현이 증가한다는 사실을 발견하였다. 이처럼 미토콘드리아에 의해 야기되는 세포사멸은 노화에 의한 근감소증을 유발하는 주요 원인이라 하겠다.

염증성 사이토카인

노화는 만성 염증 상태와 관련성이 있다. 노인들의 골격근과 혈액 중에서 염증성 사이토카인(pro-inflammatory cytokines)인 tumor necrosis factor α (TNF α)와 interleukin-6(IL-6)의 수준이 유의하게 증가한다는 많은 연구가 보고되고 있다. 예를 들어, 젊은 20세 남성집단에 비해 70세 남성집단의 골격근에서 TNF α 의 발현수준이 2.8배 증가하였고(Peake et al., 2010), 6개월된 젊은 쥐보다 26개월된 노화 쥐의 골격근(soleus, vastus lateralis)에서 TNF α 가 유의하게 증가하였다고 보고되었다(Phillips & Leeuwenburgh, 2005). 또한, Bruunsgaard et al.(1999)는 젊은 집단(18-30세)에 비해 노인집단(100세 이상)의 혈액 내 TNF α 과 IL-6 수준이 유의하게 증가한다고 보고하였다. 선행 연구들을 종합해 보면, 높은 수준의 TNF α 와 IL-6는 노화 관련 각종 질환들인 비만, 심혈관질환, 제2형 당뇨병 그리고 근감소증과 밀접하게 관련되어 있음을 알 수 있다.

비록 노화에 따른 TNF α 와 IL-6의 잠재적 증가 기전이 명확하게 밝혀지지 않았고, 사이토카인과 노화성

근감소증간의 관련성이 아직까지 명확하게 검증되어 있지 않지만, 염증성 사이토카인은 노인집단에서 지방 조직의 증가와 밀접하게 관련되어 있다. 그 이유는 지방조직은 염증을 유발하는 TNF α 와 IL-6 뿐만 아니라, 염증을 억제하는 leptin과 adiponectin과 같은 adipokines도 분비하기 때문이다. 염증성 사이토카인의 증가와 adiponectin의 감소는 근육의 형성을 지연하고 지방의 축적을 증가시킨다(Buford et al., 2010). 노화 골격근에서 증가된 TNF α 는 노화성 근감소증과 밀접하게 관련되어 있는데, 그 이유는 염증성 사이토카인이 근감소증을 유발하는 단백질을 증가시켜 인슐린저항성, 활성산소 축적과 세포사멸을 유도하기 때문이다. 하지만, IL-6는 adipokines으로서의 염증 유발성과 myokines으로서의 염증 억제성의 특성을 각각 보이고, 근육성장과 근육위축의 효과를 모두 가지고 있기 때문에 근감소증 유발 측면에서 IL-6의 역할을 명확하게 규명하기는 어려운 실정이다. 예를 들어, Hamada et al.(2005)는 IL-6가 근육성장인자인 insulin-like growth factor-1(IGF-1)을 억제시켜 노화성 근감소증 동안 단백질 분해를 증가시킨다고 보고하였고, Rieu et al., (2009)는 염증억제 약물이 노화 쥐 골격근에서 단백질 합성을 증가시키고 근감소증을 억제시킨다고 보고하였다. 이처럼 노화에 의해 야기되는 염증성 사이토카인(TNF α , IL-6)과 노화성 근감소증간의 관련성이나 기전을 위한 추가적인 연구는 앞으로 지속적으로 진행되어야 할 것이다.

성 호르몬

노화가 진행됨에 따라 성 호르몬(sex hormones)과 근육량 간에는 밀접한 관련성이 있다. 즉, testosterone과 estrogen을 억제하면 노화성 근감소증이 유발한다. 특히, 노화에 의한 testosterone과 estrogen 감소는 염증성 사이토카인인 TNF α 과 IL-6을 증가시켜 근육량의 손실을 가속화시킨다(Lee et al., 2007; Malais et al., 2009). 또한, 노화에 의한 성 호르몬 감소는 근감소증에 영향을 주는 성장 호르몬(growth hormone, GH)과 IGF-1를 감소시킨다. 폐경이후 여성(58-70세)은 폐경전 여성(45-51세)에 비해 낮은 GH 수준을 보였다. 이는

근육 내 지방축적을 증가시키고 근육량을 감소시키는 결과를 초래한다. Ferrando et al. (2002)는 testosterone 투여 치료를 받은 노인 남성(60세 이상)의 IGF-1 단백질 수준이 유의하게 증가한다고 보고하였다. 또한, 70-102세 피험자에서 testosterone 수준이 근력의 감소와 함께 유의하게 감소하였고, testosterone 보충제에 의해 근육량과 근육기능이 회복된다고 보고되었다(Sinha-Hikim et al., 2006). 이상의 선행연구들을 통해 testosterone은 노화성 근감소증, 단백질 합성감소, 근육량과 근육기능의 감소와 밀접하게 관련되어 있음을 알 수 있다.

여성의 폐경기에 영향을 주는 estrogen의 발현 감소도 노화성 근감소증과 밀접하게 관련되어 있다. 노화에 따른 estrogen의 감소는 근육량의 상실을 유도하고 지방조직을 증가시키며 신체지방을 내장지방으로 재분배하는 것으로 보고되고 있다(Taaffe et al., 2005; Maltais et al., 2009). Maltais et al.(2009)의 연구에 의하면 estrogen은 골격근 내 지방 축적을 방지하고 지방분해 효소(lipoprotein lipase)의 활성화와 밀접하게 관련되어 있다고 보고되었다. 따라서 폐경기 여성에서 나타나는 골격근 내 지방축적의 증가는 감소된 estrogen에 기인한다 하겠다. 또한, 노화에 의한 estrogen의 감소는 근력의 감소와도 밀접하게 관련되어 있다. Taaffe et al.(2005)는 estrogen의 수준을 호르몬치료(hormone replacement therapy, HRT)에 의해 보충하면 근육량과 근력이 증가한다고 보고하였다. 하지만, 호르몬 치료에 의해 암이나 뇌졸중과 같은 심혈관질환의 위험성이 증가된다는 연구들도 보고되고 있어 노화성 근감소증과 관련한 호르몬 치료 처치는 주의해야 할 것이다.

노화성 근감소증에 대한 운동의 효과

운동은 우리의 건강과 체력을 향상시키는 필수적인 것으로 근육량을 증가시키고 체지방을 감소시키며 근력, 지구력, 심혈관 및 면역 기능을 향상시킨다(Kim, 2016; Misra et al., 2016). 이 중 지구성 유산소운동(endurance aerobic exercise)은 미토콘드리아의 생체형

성(biogenesis)을 자극하고 근육 내 미토콘드리아의 효소 활동, ATP 생성과 산소섭취량 능력을 증가시키는데, 이는 미토콘드리아의 구성성분 단백질, 미토콘드리아의 DNA 양과 PGC-1 α 발현의 증가와 밀접한 관련성이 있다(Bori et al., 2012; Kim et al., 2015). 이에 반해, 저항성운동(resistance exercise)은 근육의 양과 근력을 증가시켜 근육내 ATP-PCr 시스템을 발달시키고 해당작용 효소(glycolytic enzyme)를 증가시키며 근육내 각종 피로 물질에 대한 완충(buffering) 능력을 향상시키고 근력과 신체적 수행력을 증가시킨다(Nogueira et al., 2009; Agergaard et al., 2016). 이처럼 각 운동형태가 노화성 근감소증에 미치는 영향과 효과에 대해 살펴보면 다음과 같다.

유산소운동과 노화성 근감소증

유산소운동은 공기 중의 산소를 이용하여 인체의 폐와 심장을 거쳐 동맥을 통해 신체활동을 유발하는 골격근 내 미토콘드리아로 이동하여 에너지(ATP)를 생성한다. 비록 유산소운동은 근육의 근비대를 유발하지는 않지만, 규칙적인 유산소운동은 미토콘드리아의 생합성을 증가시키고 미토콘드리아의 기능과 관련된 단백질 발현을 증가시키며 유산소능력을 향상시킨다(Konopka et al., 2010). 또한 유산소운동은 심혈관 효율성과 신체조성 및 인슐린 감수성을 향상시키고 근육의 지구력(산소 추출능력, 모세혈관 밀도, 글리코겐 저장능력)을 증가시킨다(Landi et al., 2014). 이처럼 유산소운동은 노화성 근감소증의 대표적 원인 및 기전인 노화에 의한 미토콘드리아의 기능저하, 산화적 스트레스 및 염증을 억제시키는 매우 중요한 운동형태이다.

기존에 노화성 근감소증을 예방 및 치료하기 위한 중재로서 유산소운동에 대한 연구는 많이 진행되지 않았다. 그 이유는 유산소운동은 근육의 크기와 근력을 향상시키는 측면보다 주로 근육의 대사적 적응 측면에서 강조되어 왔기 때문이다. 그러나 최근에 노화성 근감소증을 늦추기 위한 전략으로서 유산소운동의 잠재적 역할에 대한 중요성이 강조되고 있다. 한 예로 12주간 자전거 유산소운동은 젊은 집단(20세 남성)과 노인 집단(74세 남성) 모두에서 비슷하게 근육의 크기와

근력을 증가시켰다(Harber et al., 2012). 유산소운동이 노인집단에서 근육의 크기와 근력을 향상시키는 능력은 근육단백질 합성율의 향상과 골격근의 인슐린에 대한 감수성의 향상에 기인한다. 또한, 유산소운동이 노화성 근감소증을 억제시키는 중요한 기전은 노화성 근감소증을 유발하는 원인들인 미토콘드리아의 기능저하, 산화적 스트레스, 미토콘드리아관련 세포사멸, 염증성 사이토카인을 억제시키는 반면에 미토콘드리아의 결합과 분리 간 역동적 균형과 미토콘드리아의 자가포식 과정을 향상시키기 때문일 것으로 예측된다. 최근에 보고된 유산소운동이 노화성 근감소증에 미치는 효과에 대한 구체적인 내용은 <Table 3>과 같다.

저항성운동과 노화성 근감소증

저항성운동은 근육의 기능적 측면(근력과 파워)과 구조적 측면(근비대)을 향상시키는 측면에서 노화성 근감소증을 예방하고 치료하는데 매우 중요한 운동형태이다. 저항성운동을 통해 근섬유의 크기와 단면적이 증가되는데, 특히 지근섬유(type I)보다 속근섬유(type IIa와 type IIx)에서 더 큰 근비대(hypertrophy)가 유발된다. 이런 근육의 근비대는 저항성운동에 의해 근육단백질의 분해보다 근육단백질의 합성이 더 높게 나타나기 때문이다(Phillips et al., 2005). 저항성운동이 젊은 성인에서 근육단백질 합성을 증가시킨다는 사실은 잘 알려져 있지만, 저항성운동이 노인들의 골격근에서 항상 동일한 결과를 보이지는 않는다. 이처럼 노인들에서 저항성운동에 의한 근육량의 증가가 항상 나타나지 않는 이유는 저항성운동에 의해 근육단백질 합성 증가를 위한 기전적 신호전달에 이상이 발생하기 때문이다. 한 예로, 저항성운동에 의해 노인들의 근육량을 증가시키지 못하는 이유들 중의 하나는 저항성운동 후 근육단백질 합성을 증가시키는 mTOR 신호전달이 제대로 작동하지 않기 때문이다(Fry et al., 2011). 또한, 저항성운동은 유산소운동과 달리 미토콘드리아의 양과 기능 및 모세혈관 밀도에는 크게 영향을 주지 않는다. 하지만 저항성운동은 노화성 근감소증 예방 및 치료를 위하여 근육량과 근력을 향상시키고 신체 수행력을 증가시키는데 있어서 매우 중요한 운동형태임은 틀림없다. 최근에 보고된 저항성

Table 3. Effects of aerobic training on sarcopenia in aging skeletal muscle

Subject or Animal	Sex	Age	Exercise Protocols	Results	References
Human	Female	72±2 years	Cycle ergometer, 60-80% of HRR, least 70rpm for 20-45min, 3 or 4 sessions/week (total 42 sessions) for 12weeks	↑ Quadriceps muscle volume (12±2%) ↑ Knee extensor Power (55±7%) ↑ MHC I fiber size (16±5%) = MHC IIA fiber size ↑ MHC I peak power (21±8%)	Harber et al., (2009)
Human	Female	69.1±4 years	Aerobic dancing, 20 min, 70-85% of HRmax, Balance exercise, 5min, Strength training, 65-70% for 1RM & dynamic exercise	↑ ASMM (0.1%) ↑ Lean mass (1.2%) ↑ Muscle strength (30%)	Kemmler et al., (2009)
Human	Female	70±2 years	Cycle ergometer, 60-80% of HRR for 20-45min, 3 or 4 sessions/week for 12weeks (total 42 sessions) (for last 5 weeks, four sessions/week at 80% intensity for 45min)	↑ Muscle size (11±2%) ↑ Muscle function (isometric force 28 ± 8%, peak power 25 ± 4%) ↓ mRNA level of FOXO3, Myostatin, HSP70, MRF4 ↑ Mitochondrial protein COXIV (33±7%) ↓ PGC-1α (20±5%)	Konopka et al., (2010)
Human	Female	74±3 years	Cycle ergometer, 60-80% of HRR for 20-45min, 3 or 4 sessions/week for 12week (total 42 sessions)	↑ Mitochondrial biogenesis ↑ Mitochondrial fission protein1 (Fis1) ↑ mRNA level of SIRT1, AMPK	Bori et al., (2012)
Human	Male/ Female	65-85 years	Cycling, running, cross-country skiing, orienteering, in-line skating, rowing or swimming, 4 hours/week (regularly) at least the past 10 years	↑ Peak aerobic power output ↑ Grip strength ↑ Knee extension torque ↑ 1 RM knee extension	Crane et al., (2012)
Human	Post menopaual women	50-75 years	Treadmill walking, stationary cycling, and other aerobic machines, 70-85% of HRmax for 45min, 5days/week for 18month	↓ Weight change (2.4%) = Total mean mass ↓ SMI = Serum 25(OH)D	Mason et al., (2013)
Human	Female	74±3 years	Cycle ergometer, 60-80% of HRR for 20-45min, 3 or 4 sessions/week for 12week (total 42 sessions)	↑ Mitochondrial biogenesis ↑ Mitofusion1,2 (Mfn1, Mfn2) ↑ Mitochondrial fission protein1 (Fis1) ↑ Muscle size (quadriceps femoris)	Konopka et al., (2014)
Human	Female	66-84 years	Modified step aerobics, 60min, 2 times/week for 6months	↑ Maximum voluntary contraction strength	Behrens et al., (2017)
Rats	Male	22 - 24 months	Voluntary wheel running for 2 weeks	↑ Muscle fatigue resistance (absence of HSP25)	Huey et al., (2013)
Mice	Male	16 months	Treadmill running (0° inclination), 11.5 m/min for 30 min, 6days/week for 8weeks	↑ Satellite cells per myofibre ↑ Clones per myofibre	Shefer et al., (2013)
Rats	Male	24 months	Long-term voluntary wheel running exercise for 21months	↓ EndoG (45%) ↑ HSP27 (155%) ↑ p-HSP27 (254%) = AIF, HSP70	Kim et al., (2015)
Mice	Male	17 months	Voluntary wheel running 47days	↑ Grip strength ↑ Rotarod test ↑ Gastrocnemius expression of several genes ↓ Gastrocnemius 4-hydroxynonenal (4-HNE)	Pence et al., (2016)
Mice	Male/ Female	23 months	Voluntary resistance wheel exercise for 34weeks	↑ Mitochondrial density ↑ Oxidative capacity ↑ LC3II/I ratios (autophagy maker)	White et al., (2016)

Abbreviations: ↑, Increase; ↓, decrease; =, No change; ALM, Arms + legs Lean Mass; SMI, Skeletal muscle Mass Index; MHC, myosin heavy chain; ASMM, Appendicular Skeletal Muscle Mass

Table 4. Effects of resistance training on sarcopenia in aging skeletal muscle

Subject or Animal	Sex	Age	Exercise Protocols	Results	References
Human	Male	72.4 years	High intensity resistance exercise (8 machines training), 80% of 1RM, 6 to 8 repetitions/set (2~3set), 3 times/week for 24 weeks	↑ Upper body strength (90.1%) ↑ Lower body strength (63%) ↑ Anaerobic power (16.9%)	Fatouros et al., (2005)
Human	Male/ Female	65-78 years	High-intensity resistance training twice/week for 20 weeks, 3 sets of 8 repetitions	↑ Physical performance ↑ Muscle function	Galvao et al., (2005)
Human	Female	65-94 years	Resistance exercise (high-velocity high-power training), 3 times/week for 12 weeks, 70% of 1 RM (3 sets of 8 repetitions)	↑ 1 RM of knee strength (49%) ↑ Knee peak power	Reid et al., (2008)
Human	Male	60 - 76 years	High velocity power training, 2 times/week for 10 weeks, 20 sessions x 3 sets at 40%~60% of 1RM	↑ Rectus femoris and biceps brachii muscle thickness(respectively, 11.3% and 14.3%) ↑ Leg and chest muscle strength (respectively, 27.12% and 28.23%) ↑ Leg and chest muscle power (respectively, 31% and 36.94%)	Nogueira et al., (2009)
Human	Male/ Female	70.6±6.1 years	Resistance exercise, twice/week for 6 weeks, 3 sets of 8 to 15 repetitions	↑ Muscle quality index ↑ Sit to stand performance	Fragala et al., (2014)
Human	Male/ Female	60-77 years	Low intensity resistance exercise (knee extension), twice/week for 12 weeks, 30% of 1RM (3sets of 13 repetitions)	↑ Quadriceps muscle cross sectional area ↑ Muscle strength	Watanabe et al., (2014)
Human	Male	65~ years	Acute leg extensions at 16% 1RM (10 sets, 36 repetitions)	↑ skeletal muscle fractional synthetic rate ↑ Essential amino acid concentration ↑ mTORC1 signaling	Agergaard et al., (2016)
Human	Male	71±1 years	Resistance exercise, 3 times/week for 24 weeks, 75%-80% of 1RM(8-10 repetitions)	↑ Muscle size (Type II) ↑ Satellite cell content	Tim et al., (2016)
Rats	Female	24 months	Distal gastrocnemius excision overload (mimic resistance training)	↑ Type II muscle (plantaris) weight = IGF-1 receptor mRNA levels ↑ MGF mRNA	Owino et al., (2001)
Rats	Male	20 months	Ladder climbing training, 3 sessions (8 repetitions each session)/week for 6 weeks	↑ Type II muscle mass = Type I and II pre and Post-synaptic morphology	Deschenes et al., (2015)
Mice	Male	20 months	Ladder climbing exercise, 3 days/week for 12 weeks (tail weights)	↑ Irisin in serum ↑ Muscle strength ↑ Muscle quality	Kim et al., (2015)
Rats	Male	30 months	Stretch-shortening contractions (80 SSC protocol), 2 days/week for 4.5 weeks	↑ Tibialis anterior muscle mass(17%) ↓ Oxidative stress levels (11%)	Rader et al., (2016)
Mice	Male/ Female	23 months	Voluntary resistance wheel exercise, for 34 weeks	↑ Mitochondrial density ↑ Oxidative capacity (citrate synthase activity) ↑ EDL, soleus muscle mass ↑ LC3II/I ratios (marker of autophagy)	White et al., (2016)

Abbreviations: ↑, Increase; ↓, decrease; , No change; MGF, Mechano Growth Factor; IGF-1, Insulin-Like Growth Factor-1

운동이 노화성 근감소증에 미치는 효과에 대한 구체적인 내용은 <Table 4>와 같다.

결론

노화성 근감소증은 미토콘드리아의 기능이상, 산화적 스트레스 증가, 미토콘드리아의 역동성(결합 및 분리) 이상, 미토콘드리아의 자가포식 이상 그리고 미토콘드리아의 세포사멸 증가에서 그 원인과 기전을 밝히고 있다. 노화성 근감소증의 증재로서, 저항성운동은 근육의 양과 근력을 향상시키는데 효과적이고, 유산소운동은 미토콘드리아의 항상성 유지 및 유산소 능력 향상 측면에서 노화성 근감소증을 지연시킬 수 있다. 따라서 노인성 근감소증을 예방하고 치료하기 위해서는 저항성운동과 유산소운동을 병행한 복합운동이 가장 효과적이다 하겠다.

참고문헌

- Agergaard, J., Bülow, J., Jensen, J. K., Reitelseder, S., Drummond, M. J., Schjerling, P., Scheike, T., Serena, A., & Holm, L. (2017). Light-load resistance exercise increases muscle protein synthesis and hypertrophy signaling in elderly men. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 312(4): 326-338.
- Alway, S. E., Degens, H., Krishnamurthy, G., & Smith, C. A. (2002). Potential role for Id myogenic repressors in apoptosis and attenuation of hypertrophy in muscles of aged rats. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 283(1): 66-76.
- Behrens, M., Müller, K., Kilb, J.-I., Schleese, L., Herlyn, P. K. E., Bruhn, S., Mittlmeier, T., Schober, H.-C., & Fischer, D.-C. (2017). Modified step aerobics training and neuromuscular function in osteoporotic patients: a randomized controlled pilot study. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 137(2): 195-207.
- Bori, Z., Zhao, Z., Koltai, E., Fatouros, I. G., Jamurtas, A. Z., Douroudos, I. I., Terzis, G., Chatzinikolaou, A., Sovatzidis, A., Draganidis, D., Boldogh, I., & Radak, Z. (2012). The effects of aging, physical training, and a single bout of exercise on mitochondrial protein expression in human skeletal muscle. *Experimental Gerontology*, 47(6): 417-424.
- Braga, M., Sinha Hikim, A. P., Datta, S., Ferrini, M. G., Brown, D., Kovacheva, E. L., Gonzalez-Cadavid, N. F., & Sinha-Hikim, I. (2008). Involvement of oxidative stress and caspase 2-mediated intrinsic pathway signaling in age-related increase in muscle cell apoptosis in mice. *Apoptosis*, 13(6): 822-832.
- Brunnsgaard, H., Andersen-Ranberg, K., Jeune, B., Pedersen, A. N., Skinhoj, P., & Pedersen, B. K. (1999). A high plasma concentration of TNF-alpha is associated with dementia in centenarians. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 54(7): 357-364.
- Bua, E., Johnson, J., Herbst, A., Delong, B., McKenzie, D., Salamat, S., & Aiken, J. M. (2006). Mitochondrial DNA-deletion mutations accumulate intracellularly to detrimental levels in aged human skeletal muscle fibers. *American Journal of Human Genetics*, 79(3): 469-480.
- Burford, T. W., Anton, S. D., Judge, A. R., Marzetti, E., Wohlgemuth, S. E., Carter, C. S., Leeuwenburgh, C., Pahor, M., & Manini, T. M. (2010). Models of accelerated sarcopenia: critical pieces for solving the puzzle of age-related muscle atrophy. *Ageing Research*

- Reviews*, 9(4): 369-383.
- Carnio, S., LoVerso, F., Barailbar, M. A., Longa, E., Khan, M. M., Maffei, M., Reischl, M., Canepari, M., Loeffler, S., Kern, H., Blaauw, B., Friguet, B., Bottinelli, R., Rudolf, R., & Sandri, M. (2014). Autophagy impairment in muscle induces neuromuscular junction degeneration and precocious aging. *Cell Reports*, 8(5): 1509-1521.
- Chen, L. K., Liu, L. K., Woo, J., Assantachai, P., Auyeung, T. W., Bahyah, K. S., Chou, M. Y., Chen, L. Y., Hsu, P. S., Krairit, O., Lee, J. S., Lee, W. J., Lee, Y., Liang, C. K., Lim-pawattana, P., Lin, C. S., Peng, L. N., Satake, S., Suzuki, T., Won, C. W., Wu, C. H., Wu, S. N., Zhang, T., Zeng, P., Akishita, M., & Arai, H. (2014). Sarcopenia in asia: Consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association*, 15(2): 95-101.
- Crane, D. J., MacNeil, G. L., & Tarnopolsky, A. M. (2012). Long-term aerobic exercise is associated with greater muscle strength throughout the life span. *Journal of Gerontology*, 68(6): 631-638.
- Cruz-Jentoft, A. J., Baeyens, J. P., Bauer, J. M., Boirie, Y., Cederholm, T., Landi, F., Martin, F. C., Michel, J. P., Rolland, Y., Schneider, S. M., Topinkova, E., Vandewoude, M., & Zamboni, M. (2010). Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and Ageing*, 39(4): 412-423.
- Deschenes, M. R., Sherman, E. G., Roby, M. A., Glass, E. K., & Harris, M. B. (2015). Effect of resistance training on neuromuscular junctions of young and aged muscles featuring different recruitment patterns. *Journal of Neuroscience Research*, 93(3): 504-513.
- Di Iorio, A., Abate, M., Di Renzo, D., Russolillo, A., Battaglini, C., Ripari, P., Saggini, R., Paganelli, R., & Abate, G. (2006). Sarcopenia: Age-related skeletal muscle changes from determinants to physical disability. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 19(4): 703-719.
- Dirks, A. J., & Leeuwenburgh, C. (2004). Aging and lifelong calorie restriction result in adaptations of skeletal muscle apoptosis repressor, apoptosis-inducing factor, X-linked inhibitor of apoptosis, caspase-3, and caspase-12. *Free Radical Biology & Medicine*, 36(1): 27-39.
- Dirks, A. J., Hofer, T., Marzetti, E., Pahor, M., & Leeuwenburgh, C. (2006). Mitochondrial DNA mutations, energy metabolism and apoptosis in aging muscle. *Ageing Research Reviews*, 5(2): 179-195.
- Druzhyina, N. M., Wilson, G. L., & LeDoux, S. P. (2008). Mitochondrial DNA repair in aging and disease. *Mechanisms of Ageing and Development*, 129(7-8): 383-390.
- Fatouros, I., Kambas, A., Katrabasas, I., Nikolaidis, K., Chatzinikolaou, A., Leontsini, D., & Taxildaris, K. (2005). Strength training and detraining effects on muscular strength, anaerobic power, and mobility of inactive older men are intensity dependent. *British Journal of Sports Medicine*, 39(10): 776-780.
- Ferrando, A. A., Sheffield-Moore, M., Yeckel, C. W., Gilkison, C., Jiang, J., Achacosa, A., Lieberman, S. A., Tipton, K., Wolfe, R. R., & Urban, R. J. (2002). Testosterone administration to older men improves muscle function: molecular and physiological mechanisms. *American Journal*

- of Physiology, Endocrinology and Metabolism*, 282(3): 601-607.
- Fielding, R. A., Vellas, B., Evans, W. J., Bhasin, S., Morley, J. E., Newman, A. B., Abellan van Kan, G., Andrieu, S., Bauer, J., Breuille, D., Cederholm, T., Chandler, J., De Meynard, C., Donini, L., Harris, T., Kannt, A., Keime Guibert, F., Onder, G., Papanicolaou, D., Rolland, Y., Rooks, D., Sieber, C., Souhami, E., Verlaan, S., & Zamboni, M. (2011). Sarcopenia: An undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association*, 12(4): 249-256.
- Fragala, M. S., Fukuda, D. H., Stout, J. R., Townsend, J. R., Emerson, N. S., Boone, C. H., Beyer, K. S., Oliveira, L. P., & Hoffman, J. R. (2014). Muscle quality index improves with resistance exercise training in older adults. *Experimental Gerontology*, 53: 1-6.
- Fry, C. S., Drummond, M. J., Glynn, E. L., Dickinson, J. M., Gundermann, D. M., Timmerman, K. L., Walker, D. K., Volpi, E., & Rasmussen, B. B. (2013). Skeletal muscle autophagy and protein breakdown following resistance exercise are similar in younger and older adults. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 68(5): 599-607.
- Fry, C. S., Drummond, M. J., Glynn, E. L., Dickinson, J. M., Gundermann, D. M., Timmerman, K. L., Walker, D. K., Dhanani, S., Volpi, E., & Rasmussen, B. B. (2011). Aging impairs contraction-induced human skeletal muscle mTORC1 signaling and protein synthesis. *Skeletal Muscle*, 1(1): 11.
- Galvao, D. A., & Taaffe, D. R. (2005). Resistance exercise dosage in older adults: single versus multiset effects on physical performance and body composition. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(12): 2090-2097.
- Hamada, K., Vannier, E., Sacheck, J. M., Witsell, A. L., & Roubenoff, R. (2005). Senescence of human skeletal muscle impairs the local inflammatory cytokine response to acute eccentric exercise. *FASEB Journal*, 19(2): 264-276.
- Harber, P. M., Konopka R. A., Douglass, D. M., Minchev, K., Kaminsky, A. L., Trappe, A. T., & Trappe, S. (2009). Aerobic exercise training improves whole muscle and single myofiber size and function in older women. *American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 297(5): R1452-R1459.
- Harber, M. P., Konopka, A. R., Udem, M. K., Hinkley, J. M., Minchev, K., Kaminsky, L. A., Trappe, T. A., & Trappe, S. (2012). Aerobic exercise training induces skeletal muscle hypertrophy and age-dependent adaptations in myofiber function in young and older men. *Journal of Applied Physiology*, 113(9): 1495-1504.
- Hiona, A., & Leeuwenburgh, C. (2008). The role of mitochondrial DNA mutations in aging and sarcopenia: implications for the mitochondrial vicious cycle theory of aging. *Experimental Gerontology*, 43(1): 24-33.
- Hiona, A., Sanz, A., Kujoth, G. C., Pamplona, R., Seo, A. Y., Hofer, T., Someya, S., Miyakawa, T., Nakayama, C., Samhan-Arias, A. K., Servais, S., Barger, J. L., Portero-Otín, M., Tanokura, M., Prolla, T. A., & Leeuwenburgh, C. (2010). Mitochondrial DNA mutations induce mitochondrial dysfunction, apoptosis and sarcopenia in skeletal muscle of

- mitochondrial DNA mutator mice. *PLoS One* 5(7): e11468.
- Huang, T. T., Carlson, E. J., Gillespie, A. M., Shi, Y., & Epstein, C. J. (2000). Ubiquitous overexpression of CuZn superoxide dismutase does not extend life span in mice. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 55(1): 5-9.
- Huey, K. A., Hilliard, C. A., & Hunt, C. R. (2013). Effect of HSP25 loss on muscle contractile function and running wheel activity in young and old mice. *Frontiers in Physiology*, 4, 398.
- Iqbal, S., Ostojic, O., Singh, K., Joseph, A. M., & Hood, D. A. (2013). Expression of mitochondrial fission and fusion regulatory proteins in skeletal muscle during chronic use and disuse. *Muscle & Nerve*, 48(6): 963-970.
- Jang, Y. C., Perez, V. I., Song, W., Lustgarten, M. S., Salmon, A. B., Mele, J., Qi, W., Liu, Y., Liang, H., Chaudhuri, A., Ikeno, Y., Epstein, C. J., Van Remmen, H., & Richardson, A. (2009). Overexpression of Mn superoxide dismutase does not increase life span in mice. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 64(11): 1114-1125.
- Janssen, I. (2011). The epidemiology of sarcopenia. *Clinics in Geriatric Medicine*, 27(3): 355-363.
- Joseph, A. M., Adhiketty, P. J., Wawrzyniak, N. R., Wohlgemuth, S. E., Picca, A., Kujoth, G. C., Prolla, T. A., & Leeuwenburgh, C. (2013). Dysregulation of mitochondrial quality control processes contribute to sarcopenia in a mouse model of premature aging. *PLoS One* 8(7): e69327.
- Kemmler, W., Stengel, V. S., Engelke, K., Häberle, L., Mayhew, L. J., & Kalender, A. W. (2009). Exercise, body composition, and functional ability : A randomized controlled trial. *American Journal of Preventive Medicine*, 38(3): 279-287.
- Kim, H. J., So, B., Choi, M., Kang, D., & Song, W. (2015). Resistance exercise training increases the expression of irisin concomitant with improvement of muscle function in aging mice and humans. *Experimental Gerontology*, 70: 11-17.
- Kim, J.-H., Lee, Y., Kwak, H.-B., & Lawler, J. M. (2015). Lifelong wheel running exercise and mild caloric restriction attenuate nuclear EndoG in the aging plantaris muscle. *Experimental Gerontology*, 69: 122-128.
- Kim, K. (2016). Effects of exercise training with instrument on abdominal and thigh fat, physical fitness, and obesity-related cytokines in obese elderly subjects. *Kinesiology*, 18(2): 81-91.
- Klionsky, D. J., Baehrecke, E. H., Brumell, J. H., Chu, C. T., Codogno, P., Cuervo, A. M., Debnath, J., Deretic, V., Elazar, Z., Eskelinen, E. L., Finkbeiner, S., Fuyeo-Margareto, J., Gewirtz, D., Jaattela, M., Kroemer, G., Levine, B., Melia, T. J., Mizushima, N., Rubinsztein, D. C., Simonsen, A., Thorburn, A., Thumm, M., & Tooze, S. A. (2011). A comprehensive glossary of autophagy-related molecules and processes (2nd edition). *Autophagy*, 7(11): 1273-1294.
- Konopka, R. A., Douglass, D. M., Kaminsky, A. L., Jemiolo, B., Trappe, A. T., Trappe, S., & Harber, P. M. (2010). Molecular adaptations to aerobic exercise training in skeletal muscle of older women. *Journal of Gerontology*, 65(11): 1201-1207.
- Konopka, A. R., Suer, M. K., Wolff, C. A., & Harber, M. P. (2014). Markers of human skeletal

- muscle mitochondrial biogenesis and quality control: Effects of age and aerobic exercise training. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 69(4): 371-378.
- Kyle, U. G., Genton, L., Hans, D., Karsegard, L., Slosman, D. O., & Pichard, C. (2001). Age-related differences in fat-free mass, skeletal muscle, body cell mass, and fat mass between 18 and 94 years. *European Journal of Clinical Nutrition*, 55(8): 663-672.
- Landi, F., Marzetti, E., Martone, A. M., Bernabei, R., & Onder, G. (2014). Exercise as a remedy for sarcopenia. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 17(1): 25-31.
- Leduc-Gaudet, J. P., Picard, M., St-Jean Pelletier, F., Sgaroto, N., Auger, M. J., Vallee, J., Robitaille, R., St-Pierre, D. H., & Gouspillou, G. (2015). Mitochondrial morphology is altered in atrophied skeletal muscle of aged mice. *Oncotarget*, 6(20): 17923-17937.
- Lee, C. E., McArdle, A., & Griffiths, R. D. (2007). The role of hormones, cytokines and heat shock proteins during age-related muscle loss. *Clinical Nutrition*, 26(5): 524-534.
- Lee, H. Y., Choi, C. S., Birkenfeld, A. L., Alves, T. C., Jornayvaz, F. R., Jurczak, M. J., Zhang, D., Woo, D. K., Shadel, G. S., Ladiges, W., Rabinovitch, P. S., Santos, J. H., Petersen, K. F., Samuel, V. T., & Shulman, G. I. (2010). Targeted expression of catalase to mitochondria prevents age-associated reductions in mitochondrial function and insulin resistance. *Cell Metabolism*, 12(6): 668-674.
- Liu, C. K., Leng, X., Hsu, F. C., Kritchevsky, S. B., Ding, J., Earnest, C. P., Ferrucci, L., Goodpaster, B. H., Guralnik, J. M., Lenchik, L., Pahor, M., & Fielding, R. A. (2014). The impact of sarcopenia on a physical activity intervention: the Lifestyle Interventions and Independence for Elders Pilot Study (LIFE-P). *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 18(1): 59-64.
- Maltais, M. L., Desroches, J., & Dionne, I. J. (2009). Changes in muscle mass and strength after menopause. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, 9(4): 186-197.
- Marzetti, E., Wohlgemuth, S. E., Lees, H. A., Chung, H. Y., Giovannini, S., & Leeuwenburgh, C. (2008). Age-related activation of mitochondrial caspase-independent apoptotic signaling in rat gastrocnemius muscle. *Mechanisms of Ageing and Development*, 129(9): 542-549.
- Mason, C., Xiao, L., Imayama, I., Duggan, R. C., Foster-schubert, E. K., Kone, A., Campbell, L. K., Wang, C., Villasenor, A., Neuhaus, L. M., Alfano, M. C., Blackburn, L. G., & Mctiernan, A. (2013). Influence of diet, exercise, and serum vitamin D on sarcopenia in postmenopausal women. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 45(4): 607-614.
- Misra, R., Choi, S. M., Guerrero, J., & Lee, S. (2016). Association of physical activity with cardiovascular risk factors among Mexican-American immigrants with type 2 diabetes. *Kinesiology*, 18(3): 51-63.
- Navratil, M., Terman, A., & Arriaga, E. A. (2008). Giant mitochondria do not fuse and exchange their contents with normal mitochondria. *Experimental Cell Research*, 314(1): 164-172.
- Ni, H. M., Williams, J. A., & Ding, W. X. (2015). Mitochondrial dynamics and mitochondrial quality control. *Redox Biology*, 4: 6-13.
- Nogueira, W., Gentil, P., Mello, S. N., Oliveira, R. J., Bezerra, A. J., & Bottaro, M. (2009). Effects

- of power training on muscle thickness of older men. *International Journal of Sports Medicine*, 30(3): 200-204.
- O'Leary, M. F., Vainshtein, A., Iqbal, S., Ostojic, O., & Hood, D. A. (2013). Adaptive plasticity of autophagic proteins to denervation in aging skeletal muscle. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, 304(5): 422-430.
- Owino, V., Yang, S. Y., & Goldspink, G. (2001). Age-related loss of skeletal muscle function and the inability to express the autocrine form of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in response to mechanical overload. *FEBS Letters*, 505(2): 259-263.
- Park, S. Y., Kim, H. Y., Lee, J. H., Yoon, K. H., Chang, M. S., & Park, S. K. (2010). The age-dependent induction of apoptosis-inducing factor (AIF) in the human semitendinosus skeletal muscle. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 15(1): 1-12.
- Peake, J., Della Gatta, P., & Cameron-Smith, D. (2010). Aging and its effects on inflammation in skeletal muscle at rest and following exercise-induced muscle injury. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 298(6): 1485-1495.
- Pence, D. B., Gibbons, E. T., Bhattacharya, K. T., Mach, H., Ossyra, M. J., Petr, G., Martin, A. S., Wang, L., Rubakhin, S. S., Sweedler, V. J., McCusker, H. R., Kelley, W. K., Rhodes, S. J., Johnson, W. R., & Woods, A. J. (2016). Effects of exercise and dietary epigallocatechin gallate and β -alanine on skeletal muscle in aged mice. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 41(2): 181-190.
- Petrovski, G., & Das, D. K. (2010). Does autophagy take a front seat in lifespan extension? *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 14(11): 2543-2551.
- Phillips, S. M., Hartman, J. W., & Wilkinson, S. B. (2005). Dietary protein to support anabolism with resistance exercise in young men. *Journal of the American College of Nutrition*, 24(2): 134S-139S.
- Phillips, T., & Leeuwenburgh, C. (2005). Muscle fiber specific apoptosis and TNF-alpha signaling in sarcopenia are attenuated by life-long calorie restriction. *FASEB Journal*, 19(6): 668-670.
- Picard, M., Ritchie, D., Thomas, M. M., Wright, K. J., & Hepple, R. T. (2011). Alterations in intrinsic mitochondrial function with aging are fiber type-specific and do not explain differential atrophy between muscles. *Aging Cell*, 10(6): 1047-1055.
- Rader, E. P., Naimo, M. A., Layner, K. N., Triscuit, A. M., Chetlin, R. D., Ensey, J., & Baker, B. A. (2016). Enhancement of skeletal muscle in aged rats following high-intensity stretch-shortening contraction training. *Rejuvenation Research*, 20(2): 93-102.
- Reid, K. F., Callahan, D. M., Carabello, R. J., Phillips, E. M., Frontera, W. R., & Fielding, R. A. (2008). Lower extremity power training in elderly subjects with mobility limitations: a randomized controlled trial. *Aging Clinical and Experimental Research*, 20(4): 337-343.
- Rieu, I., Magne, H., Savary-Auzeloux, I., Averous, J., Bos, C., Peyron, M. A., Combaret, L., & Dardevet, D. (2009). Reduction of low grade inflammation restores blunting of postprandial muscle anabolism and limits sarcopenia in old rats. *The Journal of Physiology*, 587: 5483-5492.
- Rosenberg, I. H. (1989). Summary comments: epidemiological and methodological problems in determining nutritional status

- of older persons. *American Journal of Clinical Nutrition*, 50: 1231-1233.
- Schafer, A., & Reichert, A. S. (2009). Emerging roles of mitochondrial membrane dynamics in health and disease. *Biological Chemistry*, 390(8): 707-715.
- Schriner, S. E., Linford, N. J., Martin, G. M., Treuting, P., Ogburn, C. E., Emond, M., Coskun, P. E., Ladiges, W., Wolf, N., Van Remmen, H., Wallace, D. C., & Rabinovitch, P. S. (2005). Extension of murine life span by overexpression of catalase targeted to mitochondria. *Science*, 308(5730): 1909-1911.
- Shefer, G., Rauner, G., Stuelsatz, P., Benayahu, D., & Yablonka-Reuveni, Z. (2013). Moderate-intensity treadmill running promotes expansion of the satellite cell pool in young and old mice. *The FEBS Journal*, 280(17): 4063-4073.
- Sinha-Hikim, I., Cornford, M., Gaytan, H., Lee, M. L., & Bhasin, S. (2006). Effects of testosterone supplementation on skeletal muscle fiber hypertrophy and satellite cells in community-dwelling older men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91(8): 3024-3033.
- Siu, P. M., Pistilli, E. E., & Alway, S. E. (2005). Apoptotic responses to hindlimb suspension in gastrocnemius muscles from young adult and aged rats. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 289(4): 1015-1026.
- Song, W., Kwak, H. B., & Lawler, J. M. (2006). Exercise training attenuates age-induced changes in apoptotic signaling in rat skeletal muscle. *Antioxidants & Redox Signaling* 8(3-4): 517-528.
- Studenski, S. A., Peters, K. W., Alley, D. E., Cawthon, P. M., McLean, R. R., Harris, T. B., Ferrucci, L., Guralnik, J. M., Fragala, M. S., Kenny, A. M., Kiel, D. P., Kritchevsky, S. B., Shardell, M. D., Dam, T. T., & Vassileva, M. T. (2014). The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 69(5): 547-558.
- Taaffe, D. R., Sipila, S., Cheng, S., Puolakka, J., Toivanen, J., & Suominen, H. (2005). The effect of hormone replacement therapy and/or exercise on skeletal muscle attenuation in postmenopausal women: a yearlong intervention. *Clinical Physiology and Functional Imaging* 25(5): 297-304.
- Snijders, T., Nederveen, J. P., Joannisse, S., Leenders, M., Verdijk, L. B., Loon, L. J., & Parise, G. (2016). Muscle fibre capillarization is a critical factor in muscle fibre hypertrophy during resistance exercise training in older men. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 8(2): 267-276
- Zglinicki, T. V., & Martin-Ruiz, C. M. (2005). Telomeres as biomarkers for ageing and age-related diseases. *Current molecular medicine*, 5(2): 197-203.
- Watanabe, Y., Madarame, H., Ogasawara, R., Nakazato, K., & Ishii, N. (2014). Effect of very low-intensity resistance training with slow movement on muscle size and strength in healthy older adults. *Clinical Physiology and Functional Imaging* 34(6): 463-470.
- Westermann, B. (2010). Mitochondrial fusion and fission in cell life and death. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 11(12): 872-884.
- White, Z., Terrill, J., White, R. B., McMahon, C., Sheard, P., Grounds, M. D., & Shavlakadze, T. (2016). Voluntary resistance wheel

exercise from mid-life prevents sarcopenia and increases markers of mitochondrial function and autophagy in muscles of old male and female C57BL/6J mice. *Skeletal Muscle* 6(1): 45.

Yakes, F. M., & Van Houten, B. (1997). Mitochondrial DNA damage is more extensive and persists longer than nuclear DNA damage in human cells following oxidative stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(2): 514-519.

논문투고일 : 2017. 04. 04
1차 수정일 : 2017. 04. 23
2차 수정일 : 2017. 04. 25
게재확정일 : 2017. 04. 29