

수면과 2형 당뇨병

Sleep and Type 2 Diabetes

이진성^{1,2} · 김성곤^{1,2}
Jin-Seong Lee,^{1,2} Sung-Gon Kim^{1,2}

■ ABSTRACT

Adequate amount and quality of sleep are important for metabolic control in patients with type 2 diabetes. Too short or too long sleep time disrupts glycemic control in both prediabetes and type 2 diabetic patients. Circadian misalignment such as shift work is also associated with an increased risk of developing type 2 diabetes. Clinicians should pay attention to the sleep problems and circadian patterns of patients. However, the pathophysiologic mechanism of the association between sleep and diabetes is likely to be complex and bidirectional. The underlying mechanism remains poorly understood, and further research is warranted. **Sleep Medicine and Psychophysiology 2017 ; 24(1) : 12-18**

Key words: Circadian rhythm · Glycemic control · Sleep quality · Sleep time · Type 2 diabetes.

서 론

12

당뇨병은 가장 흔한 내분비 질환이다. 전 세계적으로 당뇨병 환자의 수가 2013년에 3억 8천만 명이며 2035년에는 6억 명에 이를 것으로 국제 당뇨병 협회는 예상한다(Anothaisintawee 등 2016 ; Shan 등 2015). 당뇨병의 사회경제적인 부담 역시 급격히 증가할 것으로 예상되어, 당뇨병 발병을 예방하고 효과적인 관리에 도움이 되는 생활 습관 교정과 같은 다양한 중재적 시도가 필요하다. 당뇨병 발병의 전통적인 위험 인자는 당뇨병의 가족력, 신체적 비활동성, 과체중 등이다. 이와 더불어 수면 시간의 감소와 증가, 수면의 질 저하도 당뇨병 발병의 위험 인자라는 보고들이 점점 늘고 있다

Received: June 11, 2017 / Revised: June 17, 2017

Accepted: June 20, 2017

본 연구는 2015년도 양산부산대학교병원 임상연구비 지원으로 이루어졌다.

¹양산부산대학교병원 정신건강의학과

Department of Neuropsychiatry, Pusan National University Yangsan Hospital, Yangsan, Korea

²양산부산대학교병원 의생명융합연구소

Research institute for Convergence of Biomedical Science and Technology, Pusan National University Yangsan Hospital, Yangsan, Korea

Corresponding author: Jin-Seong Lee, Department of Neuropsychiatry, Pusan National University Yangsan Hospital, 20 Geumo-ro, Mulgeum-eup, Yangsan 50612, Korea
Tel: 055) 360-2465, Fax: 055) 360-2153
E-mail: leejs1756@pusan.ac.kr

(Anothaisintawee 등 2016). 특히 수면 시간의 감소는 현대 사회의 공중 보건에서 중요한 쟁점 중 하나이다. 수면 시간이 부족하면 비만과 대사 증후군의 위험성이 높아지며 사망률이 증가한다는 많은 보고가 있다(Grandner 등 2016). 이 글에서는 1) 수면 시간과 혈당 조절의 관련성, 2) 수면의 질과 혈당 조절의 관련성, 3) 수면과 혈당 조절 사이의 관련성에 대한 병태생리를 살펴보고자 한다.

본 론

1. 수면 시간과 혈당 조절

여러 역학 연구에서 짧은 수면 시간(5~6시간 이하의 야간 수면 시간)이 2형 당뇨병 발병의 위험성과 관련된다고 보고되었다(Knutson과 Van Cauter 2008). 횡단 연구는 물론 5년 이상 장기기간의 종단적 역학 연구에서도 짧은 수면 시간은 당뇨병 발병의 위험성과 관련이 있음이 보고되었다(Reutrakul과 Van Cauter 2014). 2010년에 보고된 100,000명 이상을 포함한 메타 분석 연구에서는 하룻밤 6시간 미만의 수면 시간인 경우 2형 당뇨병 발병의 상대 위험도(relative risk)가 1.28로 보고되었다(Cappuccio 등 2010). 짧은 수면 시간뿐만 아니라 하룻밤 8시간 이상의 긴 수면 시간도 2형 당뇨병 발병의 위험도를 증가시켰는데 상대 위험도가 1.48이었다(Cappuccio 등 2010). 다만 이 연구에서 분석한 수면

시간은 주관적으로 보고된 것이라는 점을 결과 해석 시 고려해야 한다.

이미 당뇨병이 발병한 환자들에서는 수면 시간이 어떤 영향을 미치는지에 대한 연구 결과는 상대적으로 많지는 않으나, 환자가 주관적으로 평가한 수면 부족이 클수록 당화혈색소(glycated hemoglobin, HbA1c)가 증가함을 보고한 연구가 있다(Knutson 등 2006). 일본에서 4,870명의 당뇨병 환자를 대상으로 수면 시간과 당화혈색소의 관련성을 조사한 연구는 6.5~7.5시간의 수면 시간을 보고한 환자군에서 5.5시간 미만과 8.5시간 이상의 수면 시간을 보고한 환자군보다 혈당조절이 잘 됨이 보고하였다(Ohkuma 등 2013). 너무 짧거나 긴 수면 시간은 2형 당뇨병의 발병 위험성을 높일 뿐만 아니라 이미 진단된 환자에서도 혈당 관리에 부정적인 영향을 끼침을 알 수 있다. 수면 시간과 혈당 사이의 관련성에 대한 보고들을 메타 분석한 최근 연구에서도 비슷한 결과가 보고되었다(Lee 등 2017). 이 연구에서는 선정 기준에 따라 69,329명의 자료를 분석하였다. 짧은 수면 시간은 당화혈색소의 증가, 공복 시 포도당 증가와 유의한 관련성이 있었다. 긴 수면 시간 역시 당화혈색소의 증가와 공복 시 포도당 증가와 유의한 관련성이 있었다.

2. 수면의 질과 혈당 조절

수면의 질은 피츠버그 수면의 질 척도(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)와 같은 주관적인 설문지로 평가할 수도 있지만, 수면다원검사(polysomnography)나 활동기록기(actigraphy)와 같은 객관적인 검사에서 수면 분절, 서파 수면의 감소와 같은 지표로 평가할 수 있다. 실험실에서 총수면시간의 감소 없이 청각 자극으로 서파 수면을 억제하여 수면의 질을 저하시키면 정맥 포도당내성검사(glucose tolerance test)에서 인슐린 민감도가 감소하며, 보상성 인슐린 분비의 증가는 관찰되지 않음이 보고되었다(Bergman 1989). 기계적 자극으로 수면 분절을 유발한 다른 연구에서도 같은 결과가 보고되었다(Tasali 등 2008).

역학 연구에서도 수면의 질 저하는 당뇨병 발병과 관련이 있었다. 당뇨병 발병 상대 위험도는 수면 유지 어려움은 1.84, 수면 개시의 어려움은 1.57이었다(Cappuccio 등 2010). 2형 당뇨병 가족력이 있을 때의 상대 위험도가 1.7~2.3으로 알려져 있음을 고려할 때 수면의 질 저하는 당뇨병 발병과 밀접한 관련이 있다고 추정할 수 있다(Reutrakul과 Van Cauter 2014).

당뇨병 환자에서 수면의 질과 혈당 조절과의 관련성을 조사한 연구에서는, PSQI로 측정된 수면의 질이 나쁠수록 당화혈색소의 수치가 높다고 보고되었다(Knutson 등 2006).

활동기록기로 당뇨병 환자의 수면의 질과 혈당 조절을 조사한 연구에서도 수면 분절과 입면잠복기의 증가는 높은 공복 시 혈당 수치와 관련성이 있었다(Knutson 등 2011). 활동기록기를 이용한 다른 연구에서도 수면 효율과 당화혈색소 수치는 음의 상관관계가 있었다(Trento 등 2008). 1,741명을 대상으로 야간 수면다원검사를 시행하고 14년 동안 추적 관찰한 Penn State Cohort의 결과는, 불면 증상과 더불어 수면다원검사상에서 5시간 미만의 짧은 수면 시간이 동반된 경우 사망률이 증가함을 보고하였는데, 이 군에서는 정상 수면 시간군보다 2형 당뇨병 발병이 3배 더 많았다(Vgontzas 등 2010).

3. 수면과 혈당 조절의 관련성에 대한 병태생리

1) 인슐린 저항성(Insulin resistance)

수면박탈에 의한 인슐린 저항성의 증가는 1999년 처음 보고되었다(Spiegel 등 1999). 이 연구는 건강한 성인 11명을 대상으로 정상 수면과 4시간 수면박탈(sleep deprivation) 상황을 비교하였다. 수면박탈 상태에서는 기저치 정맥 포도당내성검사(glucose tolerance test)에서 인슐린과 포도당 농도가 높았고 인슐린 저항성의 지표가 되는 항상성 모델평가(homeostatic model assessment, HOMA)의 수치가 높게 측정되었다. 이 연구의 결과는 비슷한 후속 연구에서도 증명되었다(Anothaisintawee 등 2016 ; Morselli 등 2012 ; St-Onge 2013). 수면박탈에 의한 인슐린 저항성의 증가는 역학 연구에서 보고되는 짧은 수면 시간과 2형 당뇨병 위험성 증가의 관련성에 대한 일차적인 근거라고 볼 수 있다(Grandner 등 2016).

2) 식욕 조절 호르몬

렙틴(leptin)과 그렐린(ghrelin)은 식욕을 조절하는 호르몬으로 알려져 있다. 지방 조직에서 분비되는 렙틴은 포만감을 유발하고 위에서 분비되는 그렐린은 배고픔을 유발한다. 수면박탈에 의한 렙틴의 변화를 본 실험실 연구는 2004년에 최초로 보고되었다(Spiegel 등 2004a ; Spiegel 등 2004b). 건강한 성인 남성을 대상으로 이를 동안 4시간의 수면박탈과 이를 동안 10시간의 정상 수면 상황에서 렙틴과 그렐린의 변화를 비교하였다(Spiegel 등 2004b). 수면박탈 후에 렙틴은 18% 감소, 그렐린은 28% 증가하였다. 이러한 렙틴과 그렐린의 변화는 주관적으로 평가한 33%의 식욕 증가와도 관련성을 보였다. 즉 수면박탈에 의해 배고픔이 증가하고 포만감이 감소함으로써 섭취가 늘어나고, 이것은 비만과 당뇨병의 위험성을 높인다고 설명할 수 있다. 이후 연구들에서

도 이러한 연구 결과가 많이 보고되었지만 모든 결과가 일관되지는 않다. 일부 연구에서는 수면박탈에 의해 렙틴의 변화가 없거나 증가한다는 결과를 보이기도 했다(Beihl 등 2009 ; Nedeltcheva 등 2010 ; Omsade 등 2010 ; Schmid 등 2008). 렙틴은 에너지 균형 및 성별, 지방의 분포, 비만 정도, 일주기 리듬 등과 같은 여러 가지 인자들에 의해 조절되는 호르몬이기 때문에 연구 설계에 따라 다른 결과를 보였을 가능성이 있다. 그러나 정상 체중 범위의 남성을 대상으로 통제된 식사를 제공하고 반복적인 혈당을 측정하는 연구들에서는 비교적 일관되게 수면박탈에 의해 혈중 렙틴 농도의 감소가 보고되었다. 따라서 이러한 실험실의 연구 결과들을 실제 환자들에게 적용하는데 주의가 필요할 것으로 생각된다. 비만한 성인을 대상으로 한 수면박탈 연구에서는 렙틴의 감소가 관찰되지 않았다(Knutson 등 2011).

수면박탈에 의한 그렐린의 증가 및 이와 연관된 식욕과 칼로리 섭취의 증가도 여러 연구에서 보고되었다(Bosy-Westphal 등 2008 ; Nedeltcheva 등 2009 ; Nedeltcheva 등 2010 ; Schmid 등 2008 ; Shechter 등 2012 ; Spiegel 등 2004b ; St-Onge 등 2011). 그러나 렙틴에 대한 연구 결과와 마찬가지로 모든 연구 결과가 일관된 것은 아니다(Bosy-Westphal 등 2008 ; Nedeltcheva 등 2009 ; Schmid 등 2009). 기능적 자기공명영상을 이용한 연구에서 수면박탈 후 음식과 관련된 자극을 제시하면 뇌의 보상회로(reward system)를 담당하는 뇌 영역에서 활성도가 증가한다는 최근 연구 결과를 고려하면 수면박탈에 의해 식욕은 증가하는 경향성을 보일 가능성이 높을 것으로 생각된다(Benedict 등 2012 ; St-Onge 등 2012).

3) 일주기리듬(circadian rhythm)과 혈당 조절

현대 사회에서는 학업, 업무량의 증가와 인공 조명의 사용으로 야간 수면 시간이 감소했을 뿐만 아니라 병원, 발전소, 공공 기관과 같이 24시간 운영되는 시설에 근무하는 교대근무자가 증가하였다. 교대 근무로 인하여 생리적인 일주기 리듬 중 수면 주기에 일을 하고, 각성 주기에 잠을 자게 되면 수면의 질이 떨어지고 수면 시간도 감소한다. 수면 시간의 감소와 수면의 질 저하가 계속되면 일주기리듬 수면-각성 장애 등과 같은 수면장애가 유발되며 업무 효율과 생산성이 낮아진다. 그뿐만 아니라 대사장애(metabolic disorder)와 같은 신체 질환 및 사고와 재해의 위험성이 증가한다.

일주기리듬은 앞시상하부(anterior hypothalamus)의 시신경교차상핵(suprachiasmatic nuclei, SCN)이 조절한다. 시신경교차상핵은 수면-각성 주기를 포함한 섭식 행동, 말초 조직의 대사, 호르몬 분비 등 여러 가지 생체 리듬을 조절한다.

시신경교차상핵은 다른 뇌 부위뿐만 아니라 심장, 간, 지방 조직, 근육, 부신, 췌장과 같은 여러 신체 부위와 연결되어 일주기리듬을 조절한다. 즉 시신경교차상핵과 더불어 다양한 말초 조직들이 생체 시계의 역할을 하고 있다. 생체 시계는 *Clock* (circadian locomotor output cycles kaput), *Bmal1* (brain and muscle arnt-like protein-1), *Per 1-3* (Period 1-3), *Cry 1-2* (Cryptochrome 1-2)와 같은 생체리듬을 조절하는 유전자들의 전사-해독(transcription-translation) 되먹임 회로와 음식 섭취에 의한 되먹임 회로에 의해서 조절된다(Grandner 등 2016).

일주기리듬에 문제가 생기면 에너지 대사에도 문제가 생긴다. *Clock* 유전자에 변이가 있는 쥐는 사람에서는 수면 시간에 해당하는 비활동 주기에 섭식과 활동성을 보이고, 변이가 없는 쥐와 비교하면 수면 시간이 1시간 짧아 만성적인 수면부족 상태에 빠지며, 결과적으로 비만과 대사장애(고지혈증, 지방간, 고혈당증, 고인슐린혈증)가 유발된다(Turek 등 2005). *Clock* 유전자 변이가 없는 쥐에서도 비활동 주기에 약한 빛을 지속해서 쬐면 비활동 주기에 섭식 행동이 늘어나고 결국에는 체중의 증가와 혈당 조절에 이상이 생긴다(Fonken 등 2010). 이러한 동물실험 연구 결과는 일주기리듬의 수면 시간에 음식을 먹게 되면 대사장애의 위험성이 늘어날 가능성을 시사한다.

이러한 동물 실험의 결과는 인간에서도 비슷하게 나타난다. 17만 명 이상의 간호사를 20년 동안 추적 관찰한 Nurses' Health Study의 결과는 일주기리듬의 교란이 신체 건강에 미치는 영향에 대해 시사하는 바가 크다(Pan 등 2011). 교대근무를 하는 간호사들은 당뇨병의 위험 비율(hazard ratio)이 비만과 같은 당뇨병의 위험 요인을 고려한 이후에도 1.03~1.24로 높았다. 야간 교대근무자와 주간 교대근무자를 10년 동안 관찰한 다른 연구에서도 야간 교대근무자의 당뇨병 발병 승산비(odd ratio)가 1.35로 높았다(Suwazono 등 2006). 즉 교대근무에 의한 일주기리듬의 교란에 대한 종단적 연구 결과는 당뇨병 발병의 위험성 증가를 시사한다.

사람을 대상으로 한 통제된 실험실 연구에서도 비슷한 결과를 볼 수 있다. 건강한 성인 10명을 대상으로 하루를 28시간으로 하여 10일 동안 일주기리듬을 교란하면 혈중 인슐린 농도가 22% 증가하지만 혈당은 6% 상승하였고 렙틴 농도는 감소하였다(Scheer 등 2009). 통제된 실험실에서 5주 동안 하룻밤 5.6시간으로 수면박탈을 하면서 일주기 28시간으로 일주기리듬을 교란한 연구에서, 실험 시작 3주 후부터 공복 후와 식후 혈당이 각각 8%, 14% 증가하였다(Buxton 등 2012). 이러한 변화는 9일 동안 정상적인 회복 수면을 취한 후에는 소실되었다.

앞서 언급하였듯이 현대 사회에서는 학업, 직장 업무, 야간 활동의 증가 등에 의해 개인의 일주기리듬의 교란이 일어날 가능성이 높고, 개인은 타고난 생리적인 일주기리듬 선호 보다는 사회적 환경에 적응해야 한다. 따라서 아침형, 저녁형에 따라 당뇨병의 위험성이 다를 가능성이 있다. 4,589명을 대상으로 핀란드에서 시행된 역학 연구는 저녁형은 아침형보다 수면 시간을 고려하여도 당뇨병 발병 위험의 승산비가 2.5배 높음을 보고하였다(Merikanto 등 2013). Clock, Bmal-1 유전자에 특정 변이가 있는 경우 저녁형의 빈도가 높고, 이 사람들은 체중 감량 프로그램의 효과가 작으며 대사 증후군과 2형 당뇨병의 위험성이 높다는 연구 결과가 있다(Garautet 등 2012 ; Scott 등 2008 ; Woon 등 2007). 당뇨병에 아직 걸리지 않은 비만한 성인을 대상으로 한 연구에서도 저녁형은 야간 섭식, 과식, 높은 BMI(body mass index), 낮은 HDL 콜레스테롤과 관련이 있었다(Lucassen 등 2013). 이 연구에서 저녁형은 수면무호흡, 높은 스트레스 호르몬 수치와도 관련이 있었다. 이 연구 결과들은 종합하면 저녁형에서 심혈관계 질환과 같은 대사장애의 위험성이 높다고 추정할 수 있다.

이미 2형 당뇨병을 진단받은 환자들을 대상으로 한 연구에서도 저녁형은 혈당 조절에 불리하다(Reutrakul 등 2013). 교대 근무를 하지 않는 194명의 환자를 대상으로 당화혈색소와 저녁형의 관련성을 조사하였는데, 성별, 나이, 인종, 비만, 인슐린 사용, 우울감 등과 같은 교란 변수들을 모두 고려한 이후에도 저녁형으로 갈수록 당화혈색소가 증가하였다(Reutrakul 등 2013). 이 연구 결과에서 저녁형으로 갈수록 인슐린 사용량이 많았고 우울감과 비만의 경향도 높았다. 즉 앞서 기술한 동물 실험의 결과와 사람을 대상으로 한 연구 결과는 일맥상통한다고 할 수 있다.

일주기리듬에서 가장 중요한 역할을 하는 호르몬 중 하나는 멜라토닌이다. 눈에 들어온 빛은 망막에 존재하는 광수용체(photoreceptor)를 자극한다. 이 신호는 망막시상하부로(retinohypothalamic tract)를 경유하여 시신경교차상핵에 도달하고 다시 송과샘(pineal gland)에 전달되어 멜라토닌의 생성을 억제한다. 즉 시신경교차상핵의 시간 정보가 멜라토닌을 생성하는 송과샘을 조절하는 것이다. 멜라토닌의 생성은 일주기리듬을 보이는데 빛이 감소하는 밤사이 증가하고 빛이 증가하는 아침 이후에는 감소한다. 멜라토닌은 G-단백질연관수용체에 속하는 MT1, MT2 수용체를 통해 작용하는데, 이 수용체는 시신경교차상핵뿐만 아니라 췌장 α , β 세포와 같은 말초 조직에도 존재한다(Peschke과 Muhlbauer 2010). 이 수용체의 유전자 변이가 당뇨병의 위험성과 관련이 있다는 보고들이 있다. 유럽에서 시행된 한

연구에서, MTRN1B 유전자의 인트론(intron) 변이 중 하나인 rs 10830963에서 혈당 조절에 장애가 있으며 2형 당뇨병의 위험성이 높다고 보고되었다(Sparso 등 2009). 이 변이가 있으면 경구 혈당 부하 검사에서 인슐린 분비가 감소한다고 한다. 다른 연구에서도 MTRN1B의 변이는 공복 시 혈당의 증가, 인슐린 반응성의 감소, 췌장 β 세포의 당에 대한 민감성 감소와 관련이 있다고 보고되었다(Langenberg 등 2009). 이러한 유전적인 영향 이외에도 현대 사회에서 야간에도 지속되는 빛 노출의 증가는 멜라토닌 분비의 일주기리듬을 교란하여 이차적으로 당 조절에 영향을 끼칠 것이다. 앞서 기술한 Nurses' Health Study 코호트에서 2형 당뇨병이 발병한 환자와 발병하지 않은 대조군을 비교했을 때, 기저치의 소변 멜라토닌이 낮은 환자에서 2형 당뇨병의 발병 위험도가 높다고 보고되었다(McMullan 등 2013). 멜라토닌의 감소와 2형 당뇨병 발병 사이의 명확한 기전은 아직 알려지지 않았으나 일주기리듬을 교란하는 환경적 요인에 의해 멜라토닌의 농도가 감소하고 이것이 2형 당뇨병 발병과 관련성을 보인다는 결과는 일주기리듬과 수면의 질 관리가 2형 당뇨병 예방에서 중요한 인자임을 시사한다.

4) 교감신경계 활성화 증가

수면박탈과 수면분절에 의해 교감신경계의 활성이 증가는 오래 전부터 알려진 사실이다(Spiegel 등 1999 ; Stamatoukis과 Punjabi 2010). 교감신경계가 활성화되면 인슐린 분비가 억제되고 인슐린에 대한 저항성이 증가하여 대사장애의 위험성이 높아진다(Grassi 등 2005 ; Tentolouris 등 2008). 수면박탈 후 소변과 혈액에서 노르에피네프린과 에피네프린의 농도가 증가한다(Buxton 등 2010 ; Irwin 등 1999 ; Nedeltcheva 등 2009). 이 호르몬들은 포도당신합성(gluconeogenesis)을 유발하기 때문에 2형 당뇨병의 위험성이 증가한다고 볼 수 있다.

5) 시상하부-뇌하수체-부신축(hypothalamic-pituitary-adrenal axis)

혈중 코르티솔(cortisol) 농도는 일주기리듬을 보인다. 기상 전 새벽부터 상승하기 시작하여 이른 아침에 최고조에 이르며 이후 자정까지는 서서히 감소하는 일주기리듬을 보인다. 수면박탈 후에는 혈중 코르티솔이 증가하는데 특히 정상적으로 낮게 유지되는 초저녁 무렵에 많이 증가한다(Buxton 등 2010 ; Spiegel 등 1999). 부신피질 자극호르몬(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)은 수면박탈 후 변화가 없다는 연구 결과를 고려하면, 수면박탈에 의한 코르티솔의 증가는 부신의 기능이 항진된 결과로 생각할 수 있다(Reyn-

olds 등 2012). 저녁 무렵 상승한 코르티솔은 아침에 인슐린 저항성을 증가시킨다고 알려져 있다(Plat 등 1999). 수면분절에 의해서도 코르티솔의 농도가 증가됨이 보고되었다(Stamatakis과 Punjabi 2010).

6) 시토카인(cytokine)의 증가

수면박탈에 의한 시토카인 증가는 잘 알려진 사실이다(Mullington 등 2010). 다수의 연구에서 수면박탈 후 백혈구, 단핵구뿐만 아니라 IL-1 β , IL-6, IL-17, TNF- α , hsCRP와 같은 염증성 시토카인의 증가가 보고되었다(Boudjeltia 등 2008 ; Boyum 등 1996 ; Faraut 등 2011 ; Irwin 등 2006 ; Shearer 등 2001 ; van Leeuwen 등 2009 ; Vgontzas 등 2004). 다만 시토카인의 농도는 개인에 따라 차이가 있으며 일주기 리듬에 따라서도 변화하기 때문에 혈액 채취 시점에 따라 다른 결과가 나올 수 있음을 고려해야 한다고 한다(Mullington 등 2010). 지속적인 수면부족과 수면박탈은 일종의 산화 스트레스(oxidative stress)로 작용하여 염증 시토카인의 증가를 유발하여 대사장애의 위험성을 증가시키는 것으로 추정할 수 있으나 정확한 기전은 아직 알려지지 않았다.

7) 뇌의 당 소비 감소

뇌는 공복 시 각성 상태에서 전체 혈당의 50%를 인슐린에 의존적으로 소비한다. 양전자방출단층촬영으로 수면박탈 후 뇌의 당 소비 정도를 측정하면 전체 영역에서 정상 수면 후보다 유의한 당 소비의 감소가 나타난다(Rafalson 등 2010 ; Thomas 등 2000). 수면부족과 수면박탈이 지속되면 당 대사의 효율성이 저하되어 2형 당뇨병의 위험성이 증가한다고 추론할 수 있다.

8) 지방세포 기능의 변화

지방세포는 에너지 대사에서 중요한 역할을 하며, 수면박탈에 의해 그 기능에 변화가 유발된다고 알려져 있다(Broussard과 Brady 2010). 렙틴은 피하 조직에 있는 지방에서 주로 분비되는데, 인슐린에 의해 자극된 포도당의 섭취와 피하 조직의 지방세포의 양에 따라 증가한다고 한다(Ahima 등 2000). 교감신경계가 활성화되면 지방의 분해가 촉진되고 지방산의 유리가 증가하는데, 이것은 결과적으로 인슐린 저항성을 유발한다(Hucking 등 2003). 글루코코르티코이드가 증가하면 내장에 지방 축적이 촉진되어 인슐린 저항성이 증가한다. 수일 동안의 수면박탈에 의해 지방세포 내에서의 인슐린 신호처리 과정이 억제된다는 실험실 연구도 보고된 바 있다(Broussard 등 2012). 즉 수면박탈이 되면 렙틴과 코르티솔, 교감신경계의 변화와 더불어 세포 내의 인슐

린 신호 전달 체계도 억제되어 2형 당뇨병의 위험성이 증가하는 것으로 생각할 수 있다(Reutrakul과 Van Cauter 2014).

9) 긴 수면 시간의 영향

대부분의 연구는 수면박탈 및 수면 시간의 감소와 2형 당뇨병 사이의 연관성을 보고하였다. 그러나 일부 연구들은 긴 수면 시간(대개 > 8~9시간) 역시 2형 당뇨병의 위험성을 증가시킨다고 한다. 그러나 그 기전은 명확하지 않으며, 대부분의 연구 결과들은 주관적인 수면 시간 보고를 사용했기 때문에 그 해석이 제한적이다. 긴 수면 시간을 보고하는 피험자들은 사실은 수면의 질이 낮고 그것을 보상하기 위하여 침대에 있는 시간이 길다고 가정할 수 있다(Knutson과 Leproult 2010). 2형 당뇨병 환자를 대상으로 하룻밤 8.5시간 이상 잠을 자는 경우 6.5~7.5시간 잠을 자는 경우보다 우울감과 신체 활동이 부족하다고 보고되었다(Ohkuma 등 2013). 긴 수면 시간은 신체 활동량의 감소와 관련이 있을 것이고 이것 역시 2형 당뇨병과 같은 대사장애의 위험성과 관련이 있다고 생각할 수 있다. 대사장애 이외에 수면 시간과 사망률 사이의 관계를 본 여러 연구에서도 긴 수면 시간이 사망률의 증가와 관련성을 보이는 것을 감안하면 긴 수면 시간과 대사장애 사이에도 아직 밝혀지지 않은 여러 가지 기전이 있을 가능성이 있어 통제된 후속 연구가 필요하다(Reutrakul과 Van Cauter 2014).

결론

위 연구 결과들을 종합하면 적절한 수면 시간과 수면의 질을 유지하는 것은 당뇨병의 발병 위험성을 낮추고 이미 당뇨병이 발병한 환자들에서는 혈당 관리에서 중요한 역할을 함을 알 수 있다. 당뇨병 환자를 치료할 때 약물 치료 이외에도 수면 문제에 대한 적극적인 평가와 처치가 필요할 것이다. 그러나 수면과 혈당 조절 사이의 상호 관련성에 대한 명확한 기전은 아직 알려지지 않았다. 향후 후속 연구가 지속적으로 이루어져야 할 것이다.

중심 단어 : 2형 당뇨병 · 수면 시간 · 수면의 질 · 일주기 리듬 · 혈당 조절.

REFERENCES

- Ahima RS, Saper CB, Flier JS, Elmquist JK. Leptin regulation of neuroendocrine systems. *Front Neuroendocrinol* 2000;21:263-307.
- Anothaisintawee T, Reutrakul S, Van Cauter E, Thakkinstian A. Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis. *Sleep*

- Med Rev 2016;30:11-24.
- Beihl DA, Liese AD, Haffner SM. Sleep duration as a risk factor for incident type 2 diabetes in a multiethnic cohort. *Ann Epidemiol* 2009;19:351-357.
- Benedict C, Brooks SJ, O'Daly OG, Almen MS, Morell A, Aberg K, et al. Acute sleep deprivation enhances the brain's response to hedonic food stimuli: an fMRI study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E443-447.
- Bergman RN. Lilly lecture 1989. Toward physiological understanding of glucose tolerance. Minimal-model approach. *Diabetes* 1989;38:1512-1527.
- Bosy-Westphal A, Hinrichs S, Jauch-Chara K, Hitze B, Later W, Wilms B, et al. Influence of partial sleep deprivation on energy balance and insulin sensitivity in healthy women. *Obes Facts* 2008;1:266-273.
- Boudjeltia KZ, Faraut B, Stenuit P, Esposito MJ, Dyzma M, Brohee D, et al. Sleep restriction increases white blood cells, mainly neutrophil count, in young healthy men: a pilot study. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:1467-1470.
- Boyum A, Wiik P, Gustavsson E, Veiby OP, Reseland J, Haugen AH, et al. The effect of strenuous exercise, calorie deficiency and sleep deprivation on white blood cells, plasma immunoglobulins and cytokines. *Scand J Immunol* 1996;43:228-235.
- Broussard J, Brady MJ. The impact of sleep disturbances on adipocyte function and lipid metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:763-773.
- Broussard JL, Ehrmann DA, Van Cauter E, Tasali E, Brady MJ. Impaired insulin signaling in human adipocytes after experimental sleep restriction: a randomized, crossover study. *Ann Intern Med* 2012;157:549-557.
- Buxton OM, Pavlova M, Reid EW, Wang W, Simonson DC, Adler GK. Sleep restriction for 1 week reduces insulin sensitivity in healthy men. *Diabetes* 2010;59:2126-2133.
- Buxton OM, Cain SW, O'Connor SP, Porter JH, Duffy JF, Wang W, et al. Adverse metabolic consequences in humans of prolonged sleep restriction combined with circadian disruption. *Sci Transl Med* 2012;4:129ra43.
- Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010;33:414-420.
- Faraut B, Boudjeltia KZ, Dyzma M, Rousseau A, David E, Stenuit P, et al. Benefits of napping and an extended duration of recovery sleep on alertness and immune cells after acute sleep restriction. *Brain Behav Immun* 2011;25:16-24.
- Fonken LK, Workman JL, Walton JC, Weil ZM, Morris JS, Haim A, et al. Light at night increases body mass by shifting the time of food intake. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:18664-18669.
- Garaulet M, Esteban Tardido A, Lee YC, Smith CE, Parnell LD, Ordovas JM. SIRT1 and CLOCK 311T > C combined genotype is associated with evening preference and weight loss resistance in a behavioral therapy treatment for obesity. *Int J Obes (Lond)* 2012;36:1436-1441.
- Grandner MA, Seixas A, Shetty S, Shenoy S. Sleep duration and Diabetes Risk: Population Trends and Potential Mechanisms. *Curr Diab Rep* 2016;16:106.
- Grassi G, Dell'Oro R, Quarti-Treviso F, Scopelliti F, Seravalle G, Paleari F, et al. Neuroadrenergic and reflex abnormalities in patients with metabolic syndrome. *Diabetologia* 2005;48:1359-1365.
- Hucking K, Hamilton-Wessler M, Ellmerer M, Bergman RN. Burst-like control of lipolysis by the sympathetic nervous system in vivo. *J Clin Invest* 2003;111:257-264.
- Irwin M, Thompson J, Miller C, Gillin JC, Ziegler M. Effects of sleep and sleep deprivation on catecholamine and interleukin-2 levels in humans: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1979-1985.
- Irwin MR, Wang M, Campomayor CO, Collado-Hidalgo A, Cole S. Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. *Arch Intern Med* 2006;166:1756-1762.
- Knutson KL, Ryden AM, Mander BA, Van Cauter E. Role of sleep duration and quality in the risk and severity of type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2006;166:1768-1774.
- Knutson KL, Van Cauter E. Associations between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1129:287-304.
- Knutson KL, Leproult R. Apples to oranges: comparing long sleep to short sleep. *J Sleep Res* 2010;19(1 Pt 1):118.
- Knutson KL, Galli G, Zhao X, Mattingly M, Cizza G, Study NSE. No association between leptin levels and sleep duration or quality in obese adults. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19:2433-2435.
- Knutson KL, Van Cauter E, Zee P, Liu K, Lauderdale DS. Cross-sectional associations between measures of sleep and markers of glucose metabolism among subjects with and without diabetes: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Sleep Study. *Diabetes Care* 2011;34:1171-1176.
- Langenberg C, Pascoe L, Mari A, Tura A, Laakso M, Frayling TM, et al. Common genetic variation in the melatonin receptor 1B gene (MTNR1B) is associated with decreased early-phase insulin response. *Diabetologia* 2009;52:1537-1542.
- Lee SW, Ng KY, Chin WK. The impact of sleep amount and sleep quality on glycemic control in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2017;31:91-101.
- Lucassen EA, Zhao X, Rother KI, Mattingly MS, Courville AB, de Jonge L, et al. Evening chronotype is associated with changes in eating behavior, more sleep apnea, and increased stress hormones in short sleeping obese individuals. *PLoS One* 2013;8:e56519.
- McMullan CJ, Schernhammer ES, Rimm EB, Hu FB, Forman JP. Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes. *JAMA* 2013;309:1388-1396.
- Merikanto I, Lahti T, Puolijoki H, Vanhala M, Peltonen M, Laatikainen T, et al. Associations of chronotype and sleep with cardiovascular diseases and type 2 diabetes. *Chronobiol Int* 2013;30:470-477.
- Morselli LL, Guyon A, Spiegel K. Sleep and metabolic function. *Pflugers Arch* 2012;463:139-160.
- Mullington JM, Simpson NS, Meier-Ewert HK, Haack M. Sleep loss and inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:775-784.
- Nedeltcheva AV, Kilkus JM, Imperial J, Kasza K, Schoeller DA, Penev PD. Sleep curtailment is accompanied by increased intake of calories from snacks. *Am J Clin Nutr* 2009;89:126-133.
- Nedeltcheva AV, Kilkus JM, Imperial J, Schoeller DA, Penev PD. Insufficient sleep undermines dietary efforts to reduce adiposity. *Ann Intern Med* 2010;153:435-441.
- Ohkuma T, Fujii H, Iwase M, Kikuchi Y, Ogata S, Idewaki Y, et al. Impact of sleep duration on obesity and the glycemic level in patients with type 2 diabetes: the Fukuoka Diabetes Registry. *Diabetes Care* 2013;36:611-617.
- Omisade A, Buxton OM, Rusak B. Impact of acute sleep restriction on cortisol and leptin levels in young women. *Physiol Behav* 2010;99:651-656.
- Pan A, Schernhammer ES, Sun Q, Hu FB. Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: two prospective cohort studies in women. *PLoS Med* 2011;8:e1001141.
- Peschke E, Muhlbaue E. New evidence for a role of melatonin in

- glucose regulation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24:829-841.
- Plat L, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M, Fery F, Mockel J, Polonsky KS, et al. Metabolic effects of short-term elevations of plasma cortisol are more pronounced in the evening than in the morning. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3082-3092.
- Rafalson L, Donahue RP, Stranges S, Lamonte MJ, Dmochowski J, Dorn J, et al. Short sleep duration is associated with the development of impaired fasting glucose: the Western New York Health Study. *Ann Epidemiol* 2010;20:883-889.
- Reutrakul S, Hood MM, Crowley SJ, Morgan MK, Teodori M, Knutson KL, et al. Chronotype is independently associated with glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:2523-2529.
- Reutrakul S, Van Cauter E. Interactions between sleep, circadian function, and glucose metabolism: implications for risk and severity of diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2014;1311:151-173.
- Reynolds AC, Dorrian J, Liu PY, Van Dongen HP, Wittert GA, Harmner LJ, et al. Impact of five nights of sleep restriction on glucose metabolism, leptin and testosterone in young adult men. *PLoS One* 2012;7:e41218.
- Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:4453-4458.
- Schmid SM, Hallschmid M, Jauch-Chara K, Born J, Schultes B. A single night of sleep deprivation increases ghrelin levels and feelings of hunger in normal-weight healthy men. *J Sleep Res* 2008;17:331-334.
- Schmid SM, Hallschmid M, Jauch-Chara K, Wilms B, Benedict C, Lehnert H, et al. Short-term sleep loss decreases physical activity under free-living conditions but does not increase food intake under time-deprived laboratory conditions in healthy men. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1476-1482.
- Scott EM, Carter AM, Grant PJ. Association between polymorphisms in the Clock gene, obesity and the metabolic syndrome in man. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:658-662.
- Shan Z, Ma H, Xie M, Yan P, Guo Y, Bao W, et al. Sleep duration and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2015;38:529-537.
- Shearer WT, Reuben JM, Mullington JM, Price NJ, Lee BN, Smith EO, et al. Soluble TNF-alpha receptor 1 and IL-6 plasma levels in humans subjected to the sleep deprivation model of spaceflight. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:165-170.
- Shechter A, O'Keefe M, Roberts AL, Zammit GK, RoyChoudhury A, St-Onge MP. Alterations in sleep architecture in response to experimental sleep curtailment are associated with signs of positive energy balance. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012; 303:R883-889.
- Sparso T, Bonnefond A, Andersson E, Bouatia-Naji N, Holmkvist J, Wegner L, et al. G-allele of intronic rs10830963 in MTNR1B confers increased risk of impaired fasting glycemia and type 2 diabetes through an impaired glucose-stimulated insulin release: studies involving 19,605 Europeans. *Diabetes* 2009;58:1450-1456.
- Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999;354:1435-1439.
- Spiegel K, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M, Copinschi G, Penev PD, Van Cauter E. Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2004a;89:5762-5771.
- Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med* 2004b;141:846-850.
- St-Onge MP, Roberts AL, Chen J, Kelleman M, O'Keefe M, Roy-Choudhury A, et al. Short sleep duration increases energy intakes but does not change energy expenditure in normal-weight individuals. *Am J Clin Nutr* 2011;94:410-416.
- St-Onge MP, McReynolds A, Trivedi ZB, Roberts AL, Sy M, Hirsch J. Sleep restriction leads to increased activation of brain regions sensitive to food stimuli. *Am J Clin Nutr* 2012;95:818-824.
- St-Onge MP. The role of sleep duration in the regulation of energy balance: effects on energy intakes and expenditure. *J Clin Sleep Med* 2013;9:73-80.
- Stamatakis KA, Punjabi NM. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. *Chest* 2010;137:95-101.
- Suwazono Y, Sakata K, Okubo Y, Harada H, Oishi M, Kobayashi E, et al. Long-term longitudinal study on the relationship between alternating shift work and the onset of diabetes mellitus in male Japanese workers. *J Occup Environ Med* 2006;48:455-461.
- Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:1044-1049.
- Tentolouris N, Argyrakopoulou G, Katsilambros N. Perturbed autonomic nervous system function in metabolic syndrome. *Neuromolecular Med* 2008;10:169-178.
- Thomas M, Sing H, Belenky G, Holcomb H, Mayberg H, Dannals R, et al. Neural basis of alertness and cognitive performance impairments during sleepiness. I. Effects of 24 h of sleep deprivation on waking human regional brain activity. *J Sleep Res* 2000; 9:335-352.
- Trento M, Broglio F, Riganti F, Basile M, Borgo E, Kucich C, et al. Sleep abnormalities in type 2 diabetes may be associated with glycemic control. *Acta Diabetol* 2008;45:225-229.
- Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, Lin E, Ivanova G, McDearmon E, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science* 2005;308:1043-1045.
- Van Leeuwen WM, Lehto M, Karisola P, Lindholm H, Luukkonen R, Sallinen M, et al. Sleep restriction increases the risk of developing cardiovascular diseases by augmenting proinflammatory responses through IL-17 and CRP. *PLoS One* 2009;4:e4589.
- Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, Lin HM, Follett H, Kales A, et al. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2119-2126.
- Vgontzas AN, Liao D, Pejovic S, Calhoun S, Karataraki M, Basta M, et al. Insomnia with short sleep duration and mortality: the Penn State cohort. *Sleep* 2010;33:1159-1164.
- Woon PY, Kaisaki PJ, Braganca J, Bihoreau MT, Levy JC, Farrall M, et al. Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like (BMAL1) is associated with susceptibility to hypertension and type 2 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:14412-14417.