

당뇨병 흰쥐에서 운동부하가 시험관 실험에서 골격근의 당섭취에 미치는 영향

영남대학교 의과대학 생리학교실
박진현 · 김용운 · 김종연 · 이석강

서 론

골격근은 당을 섭취하여 혈당을 조절하는 역할을 하며 인슐린이 중요한 작용부위이기도 하다. 또한 골격근의 당섭취과정은 탄수화물대사의 중요한 rate limiting step이어서¹⁾이것의 조절기전을 밝히는 것은 정상시의 혈당 조절과 당뇨병과 같은 병적인 상태의 기전을 이해하는데 매우 중요하다. 골격근에서 당섭취를 증가시키는 인자로는 인슐린과 운동이 있으며^{2,3,4,5)} 이들은 서로 다른 기전에 의하여 이를 증가시킨다^{6,7)}.

골격근에서 인슐린이 작용은 인슐린이 그 수용체와 결합함으로써 시작하여 그 signal이 세포막내로 전달되어 당을 저장하고 이용하는 효소를 활성화시키고 세포질내의 저장소로부터 유동성의 glucose transporter를 세포막으로 이동시켜서 당의 섭취와 저장 및 이용을 증가시키는 것으로 알려져 있으며⁸⁾이중 어느 과정에 결합이 있어도 인슐린 저항성이 발생하게 된다.

운동부하가 골격근의 당대사에 미치는 영향은 운동 그 자체도 glucose transporter를 이동시켜 당의 투과도를 증가시켜 당섭취를 증가시키지만⁹⁾주로 인슐린의 예민도(sensitivity)와 반응도(responsiveness)를 향상시킴으로서 그 효과가

나타나는 것으로 보고되고 있으나^{5,10,11,12)}그 자세한 기전은 아직 잘 알려져 있지 않다.

당뇨병은 크게 인슐린 의존성(IDDM)과 비의존성(NIDDM)으로 구분할 수 있으며 IDDM은 인슐린 분비기전의 결함, NIDDM은 인슐린에 대한 저항성으로 인한 작용부전이 주 원인인 것으로 알려져 있다¹³⁾. 그러나 최근에 IDDM에서도 골격근의 인슐린 저항성이 발생한다는 보고들이 많아^{14,15,16,17)}NIDDM에서의 인슐린 저항성도 2차적인 결과로 발생할 가능성에 대하여 관심이 모아지고 있다. IDDM에서의 인슐린 저항성의 기전은 인슐린 부족, 고혈당이 가장 중요한 인자로 작용하여¹⁸⁾인슐린 수용체 또는 glucose transporter를 억제하여서 발생하는 것으로 여겨지며 이는 인슐린의 투여에 의하여 교정될 수 있다^{19,20,21,22)}. 한편 NIDDM의 치료로 운동요법이 널리 사용되고 있는데 장기간의 훈련으로 인슐린의 저항성을 회복시킬 수 있다고 한다²³⁾.

본 실험의 목적은 췌장의 beta 세포를 선택적으로 파괴하여 IDDM을 초래할 수 있는 streptozotocin을 소량씩 반복 주사 당뇨병을 유도하여 IDDM 골격근의 시험관에서의 당섭취와 이것의 인슐린에 대한 저항성을 관찰하고 이것을 극복하는 방법으로 한번의 운동부하가 어떤 효과를 나타내는지 관찰하고자 한다.

실험방법

실험동물은 Sprague-Dawley종 흰쥐 수컷을 사용하였다. 실험군으로 아무런 처치를 가하지 않은 대조군과 당뇨병군으로 나누고 각군은 안정군(sedentary) 및 운동부하군으로 나누고 이들 각각은 인슐린의 첨가 농도에 따라 인슐린 비첨가군, 200 μ IU/ml 첨가군 및 20,000 μ IU/ml 첨가군으로 다시 세분하였다.

당뇨병은 streptozotocin(in citrate buffer, pH 4.5)을 20mg/kgBW씩 5일간에 걸쳐서 복강내로 투여하여 유도하였으며 streptozotocin 첫투여 2주후에 시험관 실험을 시행하였다. 당뇨병군의 선별은 urine strip으로 매일 요당을 검사하여 7일 이상양성으로 나타난 것으로 하였으며 시험관 실험에 앞서 모든 실험동물은 전일 오후 5시부터 밤새도록 물을 제외하고는 음식을 시켰다. 인슐린의 효과를 보기 위해 media에 1ml당 0, 200 그리고 20,000 μ IU의 인슐린(Velosulin, Nordisk, Denmark)을 첨가하였으며 운동의 효과를 보기 위해서는 0도 경사의 treadmill에서 1km/hr의 속도로 45분간 달리기를 시킨후 즉시 마취하여 시험관 실험을 시행하였다.

골격근의 당섭취를 보기위해서 흰쥐의 뒷다리 근육중 soleus근을 사용하였는데 이는 시험관 실험을 위한 근표본의 제작이 용이하며 근섬유의 90% 이상이 slow twitch, red fiber로 구성되어 있어서²⁴⁾당섭취능이 다른 근육들보다 높기 때문이다.

골격근의 당섭취를 보기위해 세포내에 섭취된 후 더이상 대사되지 않아 당섭취 연구에 많이 이용되고 있는 methylglucose를 8mMol/L 넣은 Krebs-Henseleit 완충용액(pH: 7.4, osmolarity: 292mOsm/L)에 ³H-methylglucose(18 μ Ci/100 ml, New England Nuclear(NEN))와 세포외액의 용량을 교정하기 위한 ¹⁴C-mannitol(6 μ Ci/100ml, NEN)을 첨가한 incubation media를 만든 다음

본 교실에서 고안한 10ml용량의 incubation vessel에 3ml씩 담고는 근표본을 만들어서 넣고 20분간 37°C항온수조에서 shaking incubation하였다. 이때 media에 95% O₂-5%CO₂ 혼합가스를 계속 주입하였다. 근표본은 pentothal sodium(40 mg/kg BW, IP)으로 마취시킨 후 복와위로 고정하고 뒷다리에서 soleus근을 박리한 후 생체에서와 같은 긴장도로 two leg pin에 고정하여 떼어내고는 약 20mg되게 만든다. 20분간의 incubation이 끝난 근표본은 10ml의 차게한 생리식염수로 씻어낸 후 여과지로 수분을 제거한 다음 무게를 달고는 counting vial에 넣고 균질화를 시키기위해 강염기성인 Protosol®(NEN)을 1ml 넣고 실온에서 가끔 흔들어 주며 24시간 방치하였다. 골격근에 섭취된 방사능은 균질화된 표본에 10ml의 liquid scintillation용 cocktail(Liquifluor®, NEN)을 넣고 beta counter(Reckbeta, LKB)로 측정하였다. 근육세포내에 섭취된 ³H-methylglucose의 농도는 Okita등의 방법²⁵⁾을 이용한 double isotope method로 계산하였으며 실제 섭취된 당의 농도는 media내의 methylglucose농도와 방사능의 비로서 환산하였다.

근표본을 만든 직후 복대동맥에서 혈액을 채취하여 ¹²⁵I를 이용한 RIA kit(NEN)로 혈장의 인슐린을, 효소를 이용한 kit(Nissui, Japan)로 혈당을 측정하였다. 근 glycogen농도는 Lo등²⁶⁾의 방법으로 측정하였다.

성 적

저용량의 streptozotocin 반복 투여로 16시간 금식후 혈당이 172 \pm 43.9mg/dl로 대조군의 108 \pm 16.2에 비하여 증가하였으며 이때 혈중 인슐린 농도는 20.5 \pm 6.0 μ IU/ml로 대조군의 43.0 \pm 11.4 μ IU/ml에 비하여 절반이하로 감소하여서 당뇨병(IDDM)의 전형적인 징후가 나타났다(Table 1). 당뇨병으로 인해 근 glycogen level은 대조군의 2.77 \pm 0.41(mg/g wet weight)에서 1.68 \pm 0.36으로

Table 1. Body weight, fasting plasma glucose concentration, and plasma insulin level

Rats	Body Wt. (g)	Fasting plasma glucose(mg/dl)	Immunoreactive insulin(μ U/ml)
CONTROL			
Sedentary	249 \pm 18(7)	108 \pm 16.2(6)	43.0 \pm 11.4(7)
Exercise	241 \pm 18(7)	123 \pm 19.8(6)	29.0 \pm 7.8(7)
DIABETES			
Sedentary	230 \pm 18(7)	172 \pm 43.9(6)*	20.5 \pm 6.04(6)**
Exercise	235 \pm 13(7)	127 \pm 20.5(6)	22.9 \pm 5.2(5)

Values are means \pm SD ; Values in parentheses are number of cases ; *P<0.0001, **P<0.005 vs. control

Table 2. Effect of streptozotocin induced diabetes on glycogen level of the soleus muscle in rats

CONTROL	DIABETES
2.77 \pm 0.41 (6)	1.68 \pm 0.36* (6)

Values are means \pm SD ; Values in parentheses are number of cases ; *P<0.001 vs. control.

유의하게 (P<0.001) 감소하였다(Table 2).

당뇨병군에서 soleus근의 시험관에서의 당섭취는 5.6 \pm 0.73(μ Mol/g/20min., 이하 단위 동일)로 대조군의 8.4 \pm 0.77에 비하여 2/3수준으로 감소하였으며, 인슐린에 대한 반응은 인슐린 예민도를 보기 위하여 200 μ U/ml의 인슐린을 첨가한 경우에 6.1 \pm 1.20으로 대조군의 10.0 \pm 0.81보다 유의하게 낮았으며(P<0.01) 인슐린 반응을 보기 위하여 20,000 μ U/ml의 인슐린을 첨가했을 때 역시 7.3 \pm 1.29로 대조군의 11.4 \pm 1.29보다 유의한 감소(P<0.01)를 보였다. 45분간의 달리기 운동의 결과로 soleus근의 당섭취 증가는 대조군에서 basal level이 10.1 \pm 1.09였고 200

μ U/ml 인슐린 첨가시 11.9 \pm 0.82로, 20,000 μ U/ml 인슐린 첨가시는 12.6 \pm 1.81로 증가하여서 안정군에 비하여 basal level과 인슐린 예민도가 향상된 결과를 보였으나 반응도는 유의한 차이가 없었다. 운동부하로 인한 당뇨병군의 당섭취 변화는 대조군의 그것보다 현저하여 basal level이 8.4 \pm 1.09였고 인슐린 200 μ U/ml첨가시 10.2 \pm 1.47, 20,000 μ U/ml첨가시 11.9 \pm 1.64로 안정상태에 비하여 인슐린 예민도와 반응도 모두를 향상시켜 거의 정상 수준으로 회복시켰다(Table 3).

Table 3. Effect of insulin and exercise on glucose uptake in soleus muscle of diabetic rats *in vitro*

	SEDENTARY		EXERCISE	
	Control #	Diabetic # #	Control &	Diabetic & &
INSULIN (μ IU/ml)				
0	8.4 \pm 0.77 (6)	5.6 \pm 0.73* (6)	10.1 \pm 1.09* (7)	8.4 \pm 1.09**, @ (8)
200	10.0 \pm 0.81 (8)	6.1 \pm 1.20* (7)	11.9 \pm 0.82* (7)	10.2 \pm 1.47**, @ (6)
20000	11.4 \pm 1.29 (7)	7.3 \pm 1.29* (7)	12.6 \pm 1.81 (6)	11.9 \pm 1.64@ (7)

Values are means \pm SD ; Values in parentheses are number of cases ; # ; F(2, 18) = 15.71, P < 0.01 ; # # ; F(2, 17) = 4.89, P < 0.05 ; & ; F(2, 17) = 7.22, P < 0.01 ; & & ; F(2, 18) = 17.62, P < 0.001 ; P < 0.01, **P < 0.05 vs control ; *P < 0.01 vs sedentary diabetic ; *P < 0.05 vs sedentary control.

고 찰

실험동물에서 IDDM을 유발하는 방법으로는 streptozotocin, alloxan의 투여, 췌장절제술, anti-insulin을 투여하는 방법등이 있으며 이중 streptozotocin의 투여로 유도하는 방법이 가장 흔히 사용되고 있다. 예비 실험에서 다량의 streptozotocin을 한꺼번에 투여하여 당뇨병을 유발한 결과 초기 생존율과 약제로 인한 stress로 의견상 sick appearance를 나타내는 등의 문제가 있어서 이등²⁷⁾이 사용한 저용량의 Streptozotocin을 반복투여하는 방법으로 유발하였는데 2주간의 사망율이 4.3%이고 대사적 특성이 고혈당 저인슐린혈증이며서 비교적 지속적인 당뇨병의 모델로 적합한 것으로 보였다. 당뇨병군은 urine strip으로 검사하여 당도가 7일 이상 나온 동물로 하였는데 streptozotocin을 투여한 흰쥐의 74%를 사용할 수 있었다. 소변검사상 당뇨 음성

반응을 보인 나머지 26%는 본 실험의 data에는 제외시켰지만 혈당과 혈중 인슐린 농도를 측정해 본 결과 당뇨병군에서와 마찬가지로 저인슐린혈증 및 고혈당을 나타내었다. Data부족으로 자료로 제시는 못하였지만 대조군과 당뇨병군에서 각각 3마리씩 경구당부하검사(1g/kg BW, P.O.)를 시행하였는데 대조군에서는 경구투여 2시간만에 정상 혈당으로 회복되었으나 당뇨병군에서는 고혈당이 지속되는 glucose intolerance현상을 보여주었다. 또한 당뇨병군의 근 glycogen농도는 대조군의 그것에 비하여 크게 감소한 것으로 나타났는데 이는 구동²⁸⁾의 당뇨병쥐 soleus근의 glycogen농도는 변화가 없다는 보고와는 상반되는 것으로 이는 당뇨병의 유지 기간의 차이 때문인 것으로 보이며 당뇨병시 골격근 glycogen이 감소하는 원인은 Young등²⁹⁾의 보고와 같이 glycogen synthase activity의 감소 및 당섭취의 감소에 기인하는 것으로 사료된다.

IDDM에서 골격근의 모세혈관 분포를 조사한 보고에 의하면³⁰⁾ 모세혈관의 밀도가 감소하여 인슐린 저항성이 초래되는 기전으로 설명하고 있으나 시험관에서 시행한 본 실험의 결과로 볼때 이는 골격근 자체에 당섭취 기능이 억제되어 있음을 보여주는 것이다. Olefsky등³¹⁾에 따르면 말초조직의 인슐린 반응을 나타내는 지표로 인슐린 예민도와 인슐린 반응도라는 개념을 사용하는데 인슐린 예민도란 생리적 수준의 인슐린에 대한 효과의 정도로 표시하여 이것의 저하는 주로 수용체의 숫적 감소로 설명하며 인슐린 반응도란 supramaximal level의 인슐린에 대한 효과의 정도를 나타내어 이의 감소는 수용체후의 과정에 결함이 있는 경우에 나타난다고 하였다. 본 실험에서는 인슐린에 대한 예민도를 보기 위하여 media에 200 μ IU/ml, 인슐린 반응도를 보기 위하여 20,000 μ /ml의 인슐린을 첨가한 결과 당뇨병군에서 대조군에 비하여 큰 차이로 감소하여서 IDDM에서의 인슐린 예민도와 인슐린 반응도가 모두 감소하는 저항성을 나타내었다. 이는 Micheline과 Bernard의 보고¹⁶⁾와는 차이가 있으나 Wallberg-Henriksson과 Holloszy의 보고⁹⁾와는 일치하였다. 이와같은 인슐린에 대한 저항성의 기전은 아직 확실히 밝혀진 바는 없으나 glucose transporter의 세포내 저장의 감소³²⁾ 또는 인슐린이 수용체와 결합한 후의 signal 전달과정에서의 결함으로 짐작하고 있으며³³⁾, 그 원인으로는 저인슐린혈증과 고혈당이 중요한 역할을 하는데 이는 인슐린이 든 media에 장기간 incubation하거나 phlorizin으로 고혈당을 교정한 경우 인슐린의 저항성이 회복되는 것으로²²⁾ 증명될 수 있다.

운동은 정상 동물에서 인슐린과는 완전히 별개의 기전으로 골격근의 당섭취를 증가시킬 수 있으나 주로 인슐린의 예민도를 향상시킴으로서 당섭취를 증가시키는 것으로 알려져 있다^{34, 35, 36)}. 본 실험의 결과 역시 정상 흰쥐에서 운동부하후 인슐린의 첨가없이 당섭취가 증가하였으며 인

슐린의 예민도를 향상시켰으나 반응도는 유의한 증가를 보이지 않았다. 당뇨병군에서 운동부하의 효과는 대조군에 비하여 더 크게 나타나서 인슐린의 예민도와 반응도 모두 거의 정상 수준으로 회복되는 결과를 보였다. 이는 한번의 운동으로도 인슐린 저항성을 회복시킬 수 있음을 나타내며 그 기전에 관하여서는 앞으로 많은 연구가 따라야 할 것이다.

위의 결과들을 요약하여 보면 저용량의 streptozotocin으로 유도한 당뇨병(IDDM) 흰쥐 골격근의 당섭취는 감소하며 인슐린에 대한 예민도, 반응도 모두 감소하는 저항성을 나타내었으나 한번의 운동으로도 이 저항성을 회복시킬 수 있는 것으로 사료된다.

요 약

Streptozotocin을 소량씩 반복투여한 2주후의 혈당과 혈중 인슐린치는 172 ± 43.9 mg/dl 및 20.5 ± 6.0 μ IU/ml로 대조군의 108 ± 16.2 mg/dl 및 43.0 ± 11.4 μ IU/ml와 비교해 볼때 고혈당, 저인슐린 혈증의 당뇨병 소견을 나타내었다. 이와같은 당뇨 흰쥐(IDDM 모델) 골격근의 당섭취는 대조군에 비하여 2/3수준으로 감소하였으며 당섭취에 대한 인슐린에 대한 예민도와 반응도 모두 감소하는 결과로 나타났다. 운동부하로 인한 당뇨병군의 당섭취의 변화는 현저하여 안정군의 그것과 비교해 볼때 basal level의 당섭취 증가는 물론 인슐린에 대한 예민도와 반응도도 향상되는 결과였다.

위의 결과로 보아 streptozotocin으로 유도한 당뇨흰쥐 골격근은 당섭취 감소와 인슐린에 대한 저항성을 나타내었으나 이는 운동부하로 상당한 수준으로 회복되었다.

참 고 문 헌

1. Ziel, frederick H., Venkatesan, Natarajan,

- and Davidson, Mayer B. : Glucose transport is rate limiting for skeletal muscle glucose metabolism in normal and STZ-induced diabetic rats. *Diabetes*, 37 : 885-90, 1988.
2. Davis, Teresa A., Klahr, Saulo, Tegtmeier, Elise D., Osborne, Dale F., Howard, Thomas L., and Karl, Irene E. : Glucose metabolism in epitrochlearis muscle of acutely exercised and trained rats. *Am.J.Physiol.*, 250 : E137-E143, 1986.
 3. James, David E., Kraegen Edward W., and Chisholm, Donale J. : Muscle glucose metabolism in exercising rats : Comparison with insulin stimulation. *Am.J.Physiol.*, 248 : E575-E580, 1985.
 4. Richter, Eric A., Ploug, Thorkil, and Galbo, Henrik : Increased muscle glucose uptake after exercise. No need for insulin during exercise. *Diabetes*, 34 : 1041-48, 1985.
 5. Zorzano, Antonio, Balon, Thomas W., Goodman, Michael N., and Ruderman, Neil B. : Additive effects of prior exercise and insulin on glucose and AIB uptake by rat muscle. *Am.J.Physiol.*, 251 : E21-E26, 1986.
 6. Nesher, Rafael, Karl, Irene E., and Kipnis, David M. : Dissociation on effects of insulin and contraction on glucose transport in rat epitrochlearis muscle. *Am.J.Physiol.*, 249 : C226-C232, 1985.
 7. Sterslight, Eric, Barnard, R.James, and Grimditch, Glen K. : Exercise and insulin stimulate skeletal muscle glucose transport through different mechanisms. *Am.J.Physiol.*, 256 : E227-E230, 1989.
 8. Sterslight, Eric, Barnard, R.James, and Grimditch, Glen K. : Mechanism of insulin action on glucose transport in rat skeletal muscle. *Am.J.Physiol.*, 254 : E633-E638, 1988.
 9. Wallberg-Henricksson, Harriet, and Holloszy, John O. : Activation of glucose transport in diabetic muscle : responses to contraction and insulin. *Am.J.Physiol.*, 249 : C233-C237, 1985.
 10. Cartee, Gregory D., Young, Douglas A., Sleeper, Mark D., Zierath, Julee, Wallberg-Henricksson, Harriet, and Holloszy, John O. : Prolonged increase in insulin-stimulated glucose transport in muscle after exercise. *Am.J.Physiol.*, 256 : E494-E499, 1989.
 11. Tan, M.H., and Bonen, A. : Effect of exercise training on insulin binding and glucose metabolism in mouse soleus muscle. *Can.J.Physiol. Pharmacol.* 65 : 2231-2234, 1987.
 12. Zorzano, Antonio, Balon, Thomas W., Goodman, Michael N., and Ruderman, Neil B. : Glycogen depletion and increased insulin sensitivity and responsiveness in muscle after exercise. *Am.J.Physiol.*, 251 : E664-E669, 1986.
 13. Kahn, Ronald : Insulin resistance : A common feature of diabetes mellitus. *N.Eng.J. Med.*, 315 : 252-3, 1986.
 14. Dall'Aglio, Elisabetta, Chang, Helen, Hollenbeck, Clarie B., Mondon, Carl E., Sims, Charles, and Reaven, Gerald : In vivo and in vitro resistance to maximal insulin-stimulated glucose disposal in insulin deficiency. *Am.J.Physiol.*, 249 : E312-E316, 1985.
 15. DeFronzo, Ralph A., Hendler, Rosa, and Simonson, Donald : Insulin resistance is

- a prominent feature of insulin-dependent diabetes. *Diabetes*, 31 : 795-801, 1982.
16. Kergoat, Micheline and Portha, Bernard : In vivo hepatic and peripheral insulin sensitivity in rats with non-insulin-dependent diabetes induced by streptozotocin. Assessment with the insulin-glucose clamp technique. *Diabetes*, 34 : 1120-26, 1985.
 17. Kruszynska, Y. T., and Home, P. D. : Liver and muscle insulin sensitivity, glycogen concentration and glycogen synthase activity in a rat model of non-insulin-dependent diabetes. *Diabetologia*, 31 : 304-309, 1988.
 18. Richter, Erik A., Hansen, Bo Falck, and Hansen, Sven Asp : Glucose-induced insulin resistance of skeletal-muscle glucose transport and uptake. *Biochem. J.*, 252 : 733-737, 1988.
 19. Andrews, W. John, Vasquez, Barbara, Nagulesparan, Murugasu, Klimes, Iwar, Foley, James, Unger, Roger, and Reaven, Gerald M. : Insulin therapy in obese, non-insulin-dependent diabetes induces improvements in insulin action and secretion that are maintained for two weeks after insulin withdrawal. *Diabetes*, 33 : 634-642, 1984.
 20. Karnieli, Eddy, Armoni, Michal, Cohen, Pinchas, Kanter, Yoram, and Rafaeloff : Reversal of insulin resistance in diabetic rat adipocytes by insulin therapy. Restoration of pool of glucose transporters and enhancement of glucose-transport activity. *Diabetes*, 36 : 925-31, 1987.
 21. Wallberg-Henricksson, Harriet, Zetan, Nie, and Henriksson, Jan : Reversibility of decreased insulin-stimulated glucose transport capacity in diabetic muscle with in vitro incubation. Insulin is not required. *The Journal of Biological Chemistry*, 262 : 7665-7671, 1987.
 22. Rossetti, Luciano, Smith, Douglas, Shulman, Gerald I., Papachristou, and DeFronzo, Ralph A. : Correction of hyperglycemia with Phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J. Clin. Invest.*, 79 : 1510-1515, 1987.
 23. Devlin, J. T. and Horton, E. S. : Effects of prior high-intensity exercise on glucose metabolism in normal and insulin-resistant men. *Diabetes*, 34 : 973-79, 1985.
 24. Ariano, M. A., Armstrong, R. B. and Edgerton : Hindlimb muscle fiber population of five mammals. *J. Histochem. Cytochem.* 21 : 51-55, 1973.
 25. Okito, George T., Kabara, Jon J., Richardson Florence, and LeRoy, George V. : Assaying compounds containing ^3H and ^{14}C . *Nucleonics*, 15 : 111-114, 1957.
 26. Lo, Siu, Russel, J. C., and Taylor, A. W. : Determination of glycogen in small tissue samples. *J. Appl. Physiol.*, 28 : 234-236, 1970.
 27. 이병두, 김성연, 조보연, 이홍규, 고창순, 민현기, 송영기, 이기업 : 백서에서 어유섭취가 저용량 streptozotocin 반복 투여에 의한 당뇨병 유발에 미치는 효과, *당뇨병*, 13(1) : 1-8, 1989.
 28. 구환모, 김세동, 인주철 : Streptozotocin-당뇨병 흰쥐에서 특성이 다른 골격근의 glycogen 재축적능에 관하여. 대한 정형외과 학회지, 24 : 582-588, 1989.
 29. Young, Andrew A., Bogardus, Clifton, Wolfe-Lopez, Deborah, and Mott, David M. : Muscle glycogen synthesis and disposition of infused glucose in humans with reduced rates of insulin-mediated carbohy-

- drate storage. *Diabetes*, 37 : 303-308, 1988.
30. Lillioja, Stephen, Young, Andrew A., Culter, Carol L., Ivy, John L., Abbott, William G., Zawadzki, Joanna K., Yki-Jarvinen, Hannele, Christin, Laurent, Secomb, Timothy W., and Bogardus, Clifton : Skeletal muscle capillary density and fiber type are possible determents of in vivo insulin resistance in man, *J. Clin. Invest.* 80 : 415-424, 1987.
 31. Olefsky, J.M. : Mechanism of the ability of insulin to activate the glucose-transport system in rat adipocytes. *Biochem. J.*, 172 : 137-145, 1978.
 32. Karniell, Eddy, Hissin, Paul J., Simpson, Ian A., Salans, Lester B., and Cushman, Samuel W. : A possible mechanism of insulin resistance in the rat adipose cell in streptozotocin-induced diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.*, 68 : 811-814, 1981.
 33. Nishimura, Haruo, Kuzuya, Hideshi, Okamoto, Motozumi, Yamada, Kazunori, Kosaki, Atsushi, Takehi, Takako, Inoue, Gen, Kono, Shigeo, and Imura, Hiroo : Postreceptor defect in insulin action in streptozotocin-induced diabetic rats. *Am. J. Physiol.*, 256 : E624-E630, 1989.
 34. Richter, Erik A., Garetto, Lawrence P., Goodman, Michael N., and Ruderman, Neil B. : Muscle glucose metabolism following exercise in the rat. Increased sensitivity to insulin. *J. Clin. Invest.*, 69 : 785-793, 1982.
 35. Richter, Erik A., Kiens, Bente, Saltin, Bengt, Christensen, Niels Juel, and Savard, Gabrielle : Skeletal muscle glucose uptake during dynamic exercise in humans : role of muscle mass. *Am. J. Physiol.*, 252 : E555-E561, 1988.
 36. Treadway, Judith L., James David E., Burcel, Eva, and Ruderman Neil B. : Effect of exercise on insulin receptor binding and kinase activity in skeletal muscle. *Am. J. Physiol.*, 256 : E138-E144, 1989.

— Abstract —

Effects of insulin and exercise on glucose uptake of skeletal muscle in diabetic rats

Jin Hyun Park, Young Woon Kim, Jong Yeon Kim, Suck Kang Lee

Department of Physiology

College of Medicine, Yeungnam University

Taegu, Korea

The effects of insulin and exercise on glucose uptake of skeletal muscle were investigated in soleus muscle isolated from low dose streptozotocin induced diabetic rats *in vitro*. Glucose uptake was assessed by measuring ^3H -methylglucose uptake *in vitro*. Basal glucose uptake in diabetes was reduced by approximately one-third of the control value ($5.6 \pm 0.73 \mu\text{Mol/g/20min}$. in diabetes versus 8.4 ± 0.77 in control, $P < 0.01$). There was also a significant decrease ($P < 0.01$) in glucose uptake of diabetes at physiologic insulin concentration ($200 \mu\text{IU/ml}$) by 40% (6.1 ± 1.20 versus 10.0 ± 0.81). Furthermore, maximal insulin ($20000 \mu\text{IU/ml}$)-stimulated glucose uptake was 36% lower in diabetes as compared with control (7.3 ± 1.29 versus 11.4 ± 1.29 , $P < 0.01$). In contrast, exercise (1.0 km/hr, treadmill running for 45 min.) effect on glucose uptake was so dramatic in diabetes that glucose uptake at basal state was 8.4 ± 1.09 and insulin stimulated-glucose uptake were 10.2 ± 1.47 and 11.9 ± 1.64 , in 200 and 20000 $\mu\text{IU/ml}$ added insulin, respectively.

These results suggest that insulin insensitivity develops in skeletal muscle after 2 weeks of streptozotocin-induced diabetes, but these insensitivity was recovered significantly by single session of running exercise.

key words : streptozotocin induced diabetes ; glucose uptake ; rat soleus muscle.