

고혈당과 고지질혈증이 운동중 심근의 당원대사에 미치는 영향

영남대학교 의과대학 생리학교실

이석강 · 김은정 · 김용운

서 론

골격근 수축시 필요한 에너지의 대부분은 당대사에 의해서 얻어지지만(Bergstrom 등, 1967; Pernow와 Saltin, 1971; 이석강 등, 1986) 심근 수축시 이용되는 에너지는 60-80%가 지방으로부터 얻어진다(Neely 등, 1972; Lassers 등, 1972; Little 등, 1970). 심근허혈과 같은 경우에는 급격한 심근 에너지원의 소실로 심근의 수축력이 감소하며(Bing 등, 1975) 이때에는 최소한의 에너지 공급을 위하여 지방대사에서 당대사로의 에너지공급기전이 전환되어야만 하지만 실제에 있어서 심근의 저장당원양이 비교적 낮기 때문에 단시간 동안만 에너지 공급이 가능하다(Ganong, 1997; Opie 등, 1975). 한편 골격근 수축의 주에너지원인 저장당원은 운동 중 고혈당을 유지하였을 때 절약효과가 있으며 이때 혈당농도가 높을수록 절약의 효과는 더 크다(Ahlbom과 Felig, 1976; Pirmay 등, 1977; Pallikarakis 등, 1986; Wasserman 등, 1989). 또한 고지질혈증이 골격근의 당원 절약효과에 관한 연구는 많지 않은 편이나 최근 발표에 의하면 고유리지방산을 유지하였을 때 골격근의 당원절약효과는 없다고 하였다(이동우, 1997).

이상의 관점에서 심근수축의 주에너지원은 아니지만 심근수축시 당원의 이용양상을 규명하는

것은 생리학적으로도 중요한 과제라고 생각된다. 또한 심장수술이나 심근허혈 후 심근세포의 기능을 보존한다는 관점에서도 흥미로와 본 연구에서는 외부로부터 공급한 당과 지방에 의한 고혈당과 고지질혈증이 운동부하 중 심근의 당원대사에 미치는 영향을 관찰하여 심근의 효율적인 에너지 축적방법을 알아보려고 하였다.

재료 및 방법

체중 150gm 내외의 Sprague Dawley종 흰쥐 암컷을 대상으로 하여 트레드밀 상에서 달리기 운동을 부하하여 운동 중 심근의 당원농도를 관찰하고 이때 혈당, 유리지방산의 농도를 측정하여 고혈당과 고지질혈증이 심근의 당원대사에 미치는 영향을 관찰하였다. 본 연구에서는 심근과 아울러 골격근의 에너지 이용양상의 차이를 비교할 목적으로 횡격막근을 사용하여 같은 실험을 실시하였다.

운동부하와 고혈당 및 고지질혈증의 유도

모든 운동부하 흰쥐는 운동부하 전 3일간의 적응훈련을 실시하였으며 적응훈련은 무작위적으로 취한 실험동물을 하루 중 적당한 시간에 20-26m/min, 경사 3도의 트레드밀 상에서 10-20분간 달리기 운동을 실시하였다. 적응훈련이 끝난 실험동물

을 고혈당의 영향을 관찰하기 위하여 고혈당군과 대조군으로 구분하여 45분간 운동을 부하 하였다. 한편 고지질혈증의 영향을 보기 위하여 대조군, 대조운동군 및 고지질혈증운동군으로 구분하였으며 운동부하는 고혈당군과 같은 조건으로 실시하였다. 모든 실험군에서 운동부하전 근육내 당원농도를 높이기 위해서 40%의 glucose용액을 체중 100gm 당 1ml을 실험전 경구투여하였다. 고혈당군은 25%의 glucose용액을 체중 100gm당 1ml을 추가로 경구투여하여 고혈당을 유도하였다. 고지질혈증군은 복강내 500 IU의 heparin투여와 10% 인트라리포즈(한국, 녹십자)의 경구투여(1ml/100gm BW)로 유도(Boden등, 1995)하였다.

운동 중 당원감소 양상을 보기 위한 운동부하는 흰쥐에서 최대 산소소비량의 50-60%에 해당하는 중등도 강도의 달리기 운동을 부하하였으며 이때 트레드밀의 속도는 26 m/min, 경사 8도에서 시행하였다. 본 연구에 사용된 트레드밀은 흰쥐용 EXER-4(미국, Columbus Instrument)를 사용하였다.

시료의 채취 및 분석

실험동물을 pentothal sodium(40mg/kg)을 복강내 주사하여 마취한 후 복강을 개방하여 복대동맥으로부터 약 5ml의 혈액을 채취하여 혈당을 분석하였으며 나머지 혈액은 원심분리하여 혈장을 얻은 후 유리지방산을 측정할 때까지 액체질소탱크에 보관하였다. 시료의 채취는 심근은 좌심실의 심첨부에서, 횡격막은 중심부위에서 취하여 당원 분석용으로 사용하였다. 시료의 분석은 심근과 횡격막의 당원농도는 Lo 등(1970)의 방법으로, 혈당은 미국 YSI제품 1500 Sidekick 혈당분석기로, 유리지방산은 효소법을 이용한 kit(일본, 榮研化學)를 사용하여 분석하였다. 실험성적의 분석은 평균과 표준오차로 나타냈으며 통계처리는 SPSS PC[®]를 이용한 t-test를 실시하였으며 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

성 적

대조군과 고혈당군의 혈당농도(mg/dL)는 각각 110 ± 7.0 및 145 ± 7.4 로서 고혈당군에서 대조군에 비해서 유의하게($p < 0.01$) 높았다. 45분간 중등도의 운동을 부하한 후 혈당은 대조군에서는 127 ± 3.6 으로 운동부하전에 비해 증가하는 경향을 보였으며 고혈당군에서는 156 ± 6.8 로서 고혈당이 유지되었다(표 1).

Table 1. Changes of blood glucose concentration during treadmill running in control and hyperglycemic rats

	Blood glucose concentration, mg/dL	
	Duration of exercise, min	
	0	45
Control	110 ± 7.0	127 ± 3.6
Hyperglycemia	$145 \pm 7.4^{**}$	$156 \pm 6.8^{**}$

Values are mean \pm SE for 7-10 rats.

** $p < 0.01$ vs control.

고혈당군에서 심근의 당원이용양상을 살펴보면 대조군 및 고혈당군에서 운동부하전의 심근 당원농도(mg/100gm wet wt.)는 각각 3.83 ± 0.27 및 3.97 ± 0.33 으로 양군간에 차이가 없었으나 운동부하 45분 후에 대조군에서는 운동부하전에 비해서 73.9%로 유의하게 감소($p < 0.05$)하였으나 고혈당군에서는 84.6%로서 대조군에 비해서 당원농도가 유의하게 감소하지 않았다. 횡격막의 당원농도는 대조군에서는 운동부하전에 비해서 운동부하 45분 후에 45.5%였으며 고혈당군에서는 55.9%로서 심근의 감소양에 비해서 운동부하 중 당원이 에너지원으로 사용되는 정도가 높은 특성을 보였으며 고혈당군에서는 대조군에 비해서 당원의 이용이 낮았다(표 2).

Table 2. Effects of hyperglycemia on glycogen utilization of cardiac muscle and diaphragm during treadmill running in rats

	Glycogen concentration, mg/100gm wet wt.			
	Cardiac muscle		Diaphragm	
	Control	Hyperglycemia	Control	Hyperglycemia
Duration of running, min				
0	3.83±0.27 (100.0)	3.97±0.33 (100.0)	5.80±0.45 (100.0)	5.46±0.51 (100.0)
45	2.83±0.25* (73.9)	3.36±0.35 (84.6)	2.64±0.31*** (45.5)	3.05±0.59** (55.9)

Values are mean±SE for 7-11 rats. Values in parenthesis means % change compared with 0 min.

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 vs 0 min.

Table 3. Effects of hyperlipidemia on glycogen utilization of cardiac muscle and diaphragm during treadmill running in rats

	Glycogen concentration, mg/100gm wet wt.	
	Cardiac muscle	Diaphragm
Control	3.78±0.39 (100.0)	5.29±0.40 (100.0)
Control-E	2.97±0.43 (78.6)	2.06±0.29*** (38.9)
HL-E	3.68±0.37 (97.4)	2.70±0.54** (51.0)

Values are mean±SE for 7-8 rats. Values in parenthesis means % change compared with 0 min.

Control-E and HL-E mean control exercise and hyperlipidemia exercise respectively.

p<0.01, *p<0.001 vs control.

Table 4. Blood glucose and plasma free fatty acid concentration during treadmill running in hyperlipidemic rats

	Glucose, mg/dL	FFA, μEq/L
Control	111±4.33	247±41.1
Control-E	119±5.03	260±58.6
HL-E	118±4.57	444±23.1**,#

Values are mean±SE for 7-8 rats.

Control-E and HL-E mean control exercise and hyperlipidemia exercise respectively.

**p<0.01 vs control, #p<0.05 vs control-E.

한편 고지질혈증이 운동부하중 당원이용에 미치는 영향을 관찰한 결과 대조군에서 심근 및 횡격막의 당원농도는 각각 3.78±0.39 및 5.29±0.40으로서 횡격막에서 당원농도가 높았다. 심근의 당원농도는 운동부하 45분 후에 운동부하전에 비해서 78.6%로 감소하였으며, 고지질혈증군에서는 같은 정도의 운동부하에 의해서 97.4%로 감소하여 대조군에 비해서 감소의 정도가 낮은 경향을 보였다. 횡격막은 운동부하 45분 후에 38.9%, 고지질혈증군에서는 51.0%로 유의하게 감소하였으나 고지질혈증군에서 감소의 정도가 더 낮았다(표 3). 이때 혈당은 각군에 차이가 없었으나 유리지방산농도(μEq/L)는 고지질혈증운동군에서 444±23.1이였으며 대조 및 대조운동군은 각각 247±41.1 및 260±58.6이였다(표 4).

고 찰

고혈당과 고지질혈증이 심근의 당원 이용양상에 미치는 영향을 규명하기 위하여 본 실험에서 유도한 고혈당군의 혈당농도(mg/dL)는 45분간의 운동부하직후 측정된 값이 156±6.8로서 대조군의 127±3.6보다 유의(p<0.01)하게 높았으며, 고지질

혈중운동군의 유리지방산농도($\mu\text{Eq/L}$)는 444 ± 23.1 로서 대조 및 대조운동군의 247 ± 41.1 과 260 ± 58.6 보다 유의(각각 $p < 0.01$, $p < 0.05$)하게 높았다.

고혈당군에서 운동부하 후 심근의 당원농도가 운동부하전에 비해서 유의한 변화를 보이지않은 반면 대조군에서는 운동부하전에 비해서 73.9%로 감소($p < 0.05$)하여 고혈당이 심근의 당원 절약효과를 나타내었다. 이는 골격근에서 고혈당이 당원이용에 미치는 영향을 관찰한 Bergstrom과 Hultman (1967), Bagby 등(1978), Winder 등(1988)의 실험결과와 비슷하며, 본 실험의 심근당원 절약효과도 같은 기전으로 설명할 수 있을 것으로 생각된다. 운동부하 중 심근당원의 절약효과는 당원분해의 억제 혹은 당원합성의 증가에 기인한 것으로 생각되나 본 실험결과만으로 단정적인 결론을 내기는 어려우며 다만 골격근에서 고혈당에 의한 당원절약효과에 관한 기전을 설명한 Constable 등(1984), Kuipers 등(1987)의 연구결과와 같이 충분한 양의 포도당이 공급되면 운동부하 중에도 당원이 합성된다는 주장에 따르면 소모되는 당원만큼 당원이 합성된 결과가 아닌가 사료된다. 또한 고인슐린혈증에 의해서 심근당원의 합성이 증가된다는 Wolfram 등(1984)의 보고를 참고로 한다면 실험과정 중 혈중 인슐린 농도를 직접 측정하는 것은 아니지만 고혈당군에서 고인슐린혈증이 유도될 것으로 추정되므로 본 실험의 결과는 심근의 당원 합성이 고혈당에 의해서 증가된 것이 원인이 아닌가 생각된다. 고혈당에 의한 횡격막의 당원 절약효과도 같은 기전으로 설명할 수 있을 것으로 생각된다.

고지질혈증군의 당원 이용양상을 살펴보면 횡격막의 당원농도는 대조운동군 및 고지질혈증운동군에서 다같이 대조군에 비해서 유의하게(각각 $p < 0.001$, $p < 0.01$) 감소하였으나 대조운동군에 비해 고지질혈증운동군에서 높은 당원농도를 나타내었다. 이 결과는 Rennie 등(1976)과 Costill 등(1977)

의 실험결과와 같이 고지질혈증에 의한 골격근의 당원절약효과를 인정할 수 있었다. 반면에 심근에서는 고지질혈증운동군 및 대조운동군에서 다같이 대조군과 비교하여 당원농도가 유의하게 감소하지 않았으며 다만 고지질혈증운동군에서 감소의 정도가 더 낮은 경향을 보였다. 이는 심근의 주 에너지원으로 유리지방산이 이용된다는 것을 감안할 때 본 실험 결과가 고지질혈증이 직접 심근의 당원이용을 억제한 결과라고 단정하기는 어려우며 본 실험에서 부하한 45분간보다 더 장시간 혹은 더 강한 운동을 부하하여 그 결과를 검토해 볼 필요가 있다고 생각된다.

요 약

대조군 및 고혈당군의 운동부하전 혈당농도(mg/dL)는 각각 110 ± 7.0 및 145 ± 7.4 이었으며 운동부하 45분 후에 고혈당군의 혈당농도는 156 ± 6.8 이었고 대조군에서는 127 ± 3.6 이었다. 운동부하 후 심근의 당원농도의 감소정도는 대조군에서 운동부하 45분 후의 당원농도가 운동부하전에 비해서 73.9%로 감소($p < 0.05$)하였으나 고혈당군에서는 유의하게 감소하지 않았다. 횡격막의 당원농도는 운동부하 45분에 대조군에서 운동부하전에 비해서 45.5%로 감소($p < 0.001$)하였으나 고혈당군에서는 55.9%로 감소하여 고혈당에 의한 횡격막의 당원 절약효과도 관찰할 수 있었다.

대조군, 대조운동군 및 고지질혈증운동군의 유리지방산농도($\mu\text{Eq/L}$)는 각각 247 ± 41.1 , 260 ± 58.6 및 444 ± 23.1 이었으며 각군의 혈당농도는 상호간에 차이가 없었다. 운동부하 중 심근의 당원농도($\text{mg}/100\text{gm wet wt.}$)는 대조군에서 3.78 ± 0.39 였으며 45분간 운동을 부하한 대조운동군 및 고지질혈증운동군에서 대조군과 비교하여 다같이 감소하

는 경향을 보였으나 고지질혈증운동군에서 당원 감소의 정도가 낮았다. 횡격막의 당원농도는 대조 운동군에서 38.9%로 감소하였으며 고지질혈증운동군에서는 51.0%로 감소하여 고지질혈증군에서 당원 절감효과가 있었다.

이상의 결과를 종합하면 운동부하 중 고혈당에 의해서 심근의 당원이용이 절약되었으며 고지질혈증에 의해서는 확실한 결론을 얻을 수 없었으나 당원이 절약되는 경향을 발견할 수 있었다. 횡격막에서는 고혈당 및 고지질혈증에 의해서 다같이 당원절약효과가 있었다.

참고 문헌

- 이동우: 흰쥐에서 고혈당 및 고지질혈증이 운동중 골격근의 당원절약에 미치는 영향. 박사학위논문, 영남대학교 대학원, 1997, pp 1-23.
- 이석강, 인주철, 안종철, 이영만, 김종연, 이동철: 절식흰쥐에서 운동부하기간의 차이에 따른 체내저장 glycogen과 유리지방산의 이용양상. 대한스포츠학회지 4: 77-83, 1986.
- Ahlbog G, Felig P: Influence of glucose ingestion on fuel hormone response during prolonged exercise. *J Appl Physiol* 41: 638-688, 1976.
- Bagby G, Green H, Katsutu S, Gollnick P: Glycogen depletion in exercising rats infused with glucose, lactate or pyruvate. *J Appl Physiol* 45: 425-429, 1978.
- Bergstrom J, Hermansen L, Hultman E, Saltin B: Diet, muscle glycogen and physical performance. *Acta Physiol Scand* 71: 140-150, 1967.
- Bergstrom J, Hultman E: A study of glycogen metabolism during exercise in man. *Scand J Clin Invest* 19: 218-228, 1967.
- Bing OHL, Apstein CS, Brooks WW: Factors influencing tolerance of cardiac muscle to hypoxia. In Roy PE, Rona G (eds): *The metabolism of contraction*. University Park Press, Baltimore, 1975, pp 343-354.
- Boden G, Chen X, Rosner J, Barton M: Effects of a 48-h fat infusion on insulin secretion and glucose utilization. *Diabetes* 44: 1230-1242, 1995.
- Constable SH, Young JC, Higuchi M, Holloszy JO: Glycogen resynthesis in leg muscles of rats during exercise. *Am J Physiol* 247(Regulatory Intergrative Comp Physiol 16): R880-R883, 1984.
- Costill DL, Coyle E, Dalsky G, Evans W, Fink W, Hoopes D: Effects of elevated plasma FFA and insulin on muscle glycogen usage during exercise. *J Appl Physiol* 43: 695-699, 1977.
- Ganong WF: *Medical physiology*. Lange Medical Publications, Los Altos, Calif., 1997, pp 72-75.
- Kuipers H, Keizer HA, Brouns F, Saris HM: Carbohydrate feeding and glycogen synthesis during exercise in man. *Pfluegers Arch* 410: 652-656, 1987.
- Lassers BW, Kaijser L, Carlson LA: Myocardial lipid and carbohydrate metabolism in healthy, fasting man at rest: studies during continuous infusion of ³H-palmitate. *Eur J Clin Invest* 2(5): 348-358, 1972.
- Little JR, Goto M, Spitzer JJ: Effect of ketones on metabolism of fatty acid by dog myocardium and skeletal muscle in vivo. *Am J Physiol* 219(5): 1458-1463, 1970.
- Lo S, Russel JC, Taylor AW: Determination of glycogen in small tissue sample. *J Appl Physiol* 28: 234-236, 1970.

- Neely JR, Rovetto MJ, Oram JF: Myocardial utilization of carbohydrate and lipids. *Prog Cardiovas Dis* 15(3): 289-329, 1972.
- Opie LH, Bryneel K, Owen P: Effect of glucose, insulin and potassium infusion on tissue metabolic changes within first hour of myocardial infarction in the baboon. *Circulation* 52: 49-57, 1975.
- Pallikarakis N, Jandrain B, Pirnay F, Lacroix M, Luyckx AS, Lefebvre PJ: Remarkable metabolic availability of oral glucose during long-duration exercise in human. *J Appl Physiol* 60: 1035-1042, 1986.
- Pernow B, Saltin B: Availability of substrates and capacity for prolonged heavy exercise in man. *J Appl Physiol* 31(3): 416-422, 1971.
- Pirnay F, Lacroix M, Mosora F, Luyckx A, Lefebvre PJ: Effect of glucose ingestion on energy substrate utilization during prolonged muscular exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 36: 247-254, 1977.
- Rennie M, Winder WM, Holloszy JO: A sparing effect of increased free fatty acids on muscle glycogen content in exercising rat. *Biochem J* 156: 647-655, 1976.
- Wasserman DH, Rice DE, Geer RJ, Flakoll PJ, Hill JO, Abumrad NN: Interaction of exercise and insulin in the regulation of carbohydrate, fat and amino acid metabolism in man(abstract). *Med Sci Sports* 21: 266, 1989.
- Winder WW, Arogysami J, Yang HT, Thompson KG, Nelson LA, Kelly KP, Han DH: Effects of glucose infusion in exercising rats. *J Appl Physiol* 64: 2300-2305, 1988.
- Wolfram H, Herbert B, Wolfgang S, Ernst W: Improvement of cardiac preservation by preoperative high insulin supply. *J Thorac Cardiovasc Surg* 88: 294-300, 1984.

— Abstract —

Effect of Hyperglycemia and Hyperlipidemia on Cardiac Muscle Glycogen Usage during Exercise in Rats

Suck Kang Lee, Eun Jung Kim, Yong Woon Kim

*Department of Physiology,
College of Medicine, Yeungnam University,
Taegu, Korea*

Rats were studied during 45 minutes treadmill exercise to determine the effects of hyperglycemia and hyperlipidemia on the utilization of cardiac muscle glycogen, and the utilization of diaphragm muscle glycogen was also studied for comparing to cardiac muscle. The hyperglycemia was produced by ingestion of 25% glucose solution(1ml/100gm, BW) and the hyperlipidemia by 10% intralipose ingestion(1ml/100gm, BW) with intraperitoneal injection of heparin(500 IU) 15 minutes before treadmill exercise. The mean blood glucose concentrations(mg/dL) in control and hyperglycemic rats were 110 and 145, respectively, and the mean plasma free fatty acid concentrations(μ Eq/L) in control, control exercise(control-E) and hyperlipidemia exercise(HL-E) rats were 247, 260 and 444, respectively.

In the hyperglycemic trial, the cardiac muscle glycogen concentration was not significantly decreased by the exercise but the concentration in control rats was decreased to 73.9%($p < 0.05$). The glycogen concentration of diaphragm was significantly decreased in both groups by the exercise, but the hyperglycemia decreased the glycogen utilization by approximately 10% compared to the control.

The cardiac muscle glycogen concentration was not decreased by the exercise in control and hyperlipidemic rats but the utilization of glycogen in hyperlipidemic rats is lower than that of the control.

These data illustrate the sparing effect of hyperglycemia on cardiac muscle glycogen usage during exercise, but the effect of hyperlipidemia was not conclusive. In the skeletal muscle, the usage of glycogen by exercise was spared by both hyperglycemia and hyperlipidemia.

Key Words: Cardiac muscle glycogen, Hyperglycemia, Hyperlipidemia, Exercise