

지속적인 경한 고혈당과 고인슐린증이 인슐린 저항성의 발생에 미치는 영향

영남대학교 의과대학 생리학교실

김용운 · 박진현 · 박소영 · 김종연 · 이석강

서 론

당뇨병은 크게 인슐린 의존성 당뇨병(IDDM, insulin dependent diabetes mellitus)과 비의존성 당뇨병(NIDDM, non-insulin dependent diabetes mellitus)으로 구분할 수 있으며 이들의 가장 중요한 특성은 고혈당이다. 고혈당은 IDDM에서는 인슐린 분비가 부족하여 발생하며, NIDDM에서는 말초조직에서의 인슐린 저항성에 기인하는 것으로 알려져 있다.

인슐린 저항성이란 말초조직에서 인슐린의 효과가 추정치에 미치지 못하는 경우를 말하며 이의 발생기전은 아직도 많은 연구자들의 관심의 대상이 되고 있다. 말초조직의 인슐린 저항성은 NIDDM에서 뿐만 아니라 내과적 치료로 고혈당이 잘 조절되지 않은 IDDM에서도 발생하는 것으로 알려져 있다.¹⁻⁴⁾

한편으로 인슐린 저항성의 기전을 규명하기 위하여 IDDM에서와 같이 이차적인 원인으로 발생하는 인슐린 저항성에 관한 많은 연구가 진행되어 Unger와 Grundy⁵⁾가 고혈당이 인슐린 저항성의 가장 중요한 유발인자일 것이라고 가정

을 하였으며 Leahy 등⁶⁾은 48시간 동안 300 mg/dl정도의 고혈당을 유지한 흰쥐에서 포도당에 대한 인슐린 분비반응이 억제됨을 보고하였다. 또한 Kergoat 등⁷⁾은 고혈당쥐에서 인슐린을 주입하여 고혈당을 교정함으로써 인슐린 효과가 정상화된다고 보고하였다. Rossetti 등⁸⁾은 부분 체장질제술로 유도한 당뇨쥐에서, Blodel 등⁹⁾은 신생쥐에 streptozotocin STZ을 투여하여 유도한 NIDDM 모델 쥐에서, phlorizin 투여로 혈당을 정상화시킴으로서 인슐린에 대한 조직의 예민도가 회복됨을 보고하였다. Kim 등¹⁰⁾도 고혈당이 인슐린 저항성의 중요한 유발인자라고 하였으며 혈중 고유리지방산도 이에 관여한다고 보고하였다. 고인슐린증은 인슐린 저항성을 유발하는 것으로 보고^{15,16)}되고 있으며 흔히 고혈압, 관상동맥 경화증, 당뇨병 및 지질대사장애의 병인에 중요한 공통분모가 된다고 알려져 이들을 syndrome X로 명명하기도 한다.¹⁷⁾

그러나 Richter 등¹⁸⁾은 정상적인 인슐린 분비 기능을 가진 상태에서 고혈당이 인슐린 저항성의 발생원인이 된다고 하였으나, Laury 등¹⁹⁾은 4 일간 고혈당과 고인슐린증이 유지되었을 때 인슐

린에 대한 말초조직의 예민도는 오히려 증가한다고 하였으며 Takao 등²⁰⁾도 비슷한 연구결과를 발표하여 고혈당과 고인슐린증의 동반 효과에 관해서는 아직 논란이 있다. 또한 이제까지 보고된 많은 연구에서 고혈당과 고인슐린증의 모델로 혈관이나 복강내로 포도당을 계속 투여하는 방법을 사용하였으며 단기간에 중등도 이상의 고혈당을 유지한 동물을 대상으로 실험을 실시하여서 생리적인 상태를 잘 반영하지 못한 점이 있었다.

그래서 본 연구에서는 지속적으로 경한 고혈당과 고인슐린증을 유지했을 때 인슐린 저항성이 발생하는지를 관찰하고 그 특성을 STZ 투여로 유도한 IDDM 모델과 비교하고자 경구투여시 지속적으로 고혈당과 고인슐린증을 유지하는 것으로 알려진²¹⁻²³⁾ 포도당 중합체(glucose polymer)를 8일간 계속 투여하여 생리적인 상태에 근접하게 경한 고혈당과 고인슐린증을 지속한 다음

hyperinsulinemic euglycemic clamp 기법을 사용하여 인슐린 예민도를 측정하여 지속적인 경한 고혈당과 고인슐린증의 영향을 평가하였다.

재료 및 방법

실험동물은 Sprague-Dawley 종 흰쥐 수컷을 사용하였다. 실험은 정상 대조군, 포도당 중합체 투여군 및 STZ 당뇨군으로 구분하여 시행하였다.

포도당 중합체는 영국 Aberdeen대학교 의과대학 Maughan 교수로부터 기증받은 것으로 20% 용액을 만들어 오전 9시 및 오후 5시의 2회에 걸쳐서 체중 100g당 1 ml의 용량으로 8 일간 경구로 투여하였다. 포도당 중합체의 포도당 조성은 그림 1과 같다.

Table 1. Chain length of glucose in the glucose polymer

Glucose chain length	%	Glucose chain length	%
1	11.2	11	1.3
2	12.9	12	1.0
3	13.4	13	0.5
4	8.7	14	0.3
5	9.2	15	0.2
6	10.1	16	0.3
7	7.4	17	0.3
8	3.8	18	0.4
9	2.2		
10	1.5	>20	0.3

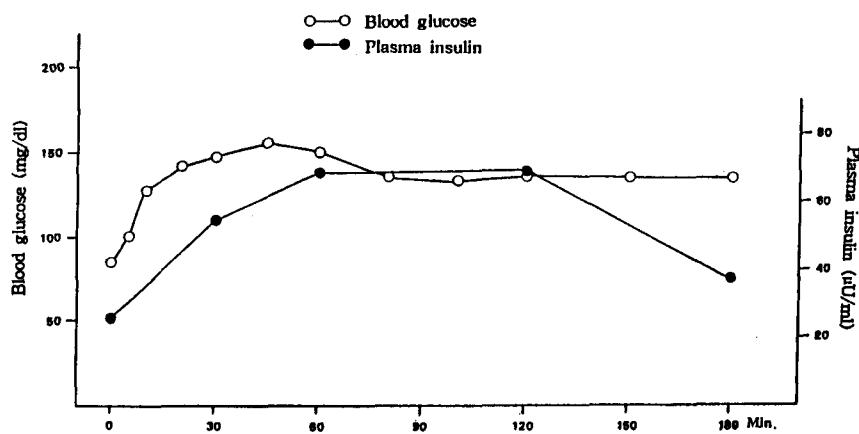


Fig. 1. Changes of blood glucose and plasma insulin after glucose polymer ingestion.

포도당 중합체 투여 후의 혈당과 인슐린 농도 변화는 그림 1과 같이 혈당은 투여 3시간 후에서 140 mg/dl 정도의 경한 고혈당을 유지하고 있으며, 인슐린 농도는 서서히 증가하여 3시간에서 다소 감소하는 경향을 보이나 여전히 고인슐린 상태를 유지하였다. 이러한 반응은 포도당으로 당부하를 한 경우와는 다른 양상이다.

STZ 당뇨병은 하루밤 절식시킨 환쥐에 체중 kg당 50 mg의 STZ(in citrate buffer, pH5.4, Sigma Chemical Co, USA)를 복강내로 주사하여 유도하였으며 STZ 투여 8 일 후에 실험을 실시하였다.

모든 실험동물은 실험전일 오후 5시부터 밤 동안 깊쳤으며 실험은 오전 8시 전후에 시작하였다. 실험동물은 pentothal sodium (40 mg/kg BW) 을 복강내로 주사하여 마취시켰으며 실험 중의 호흡기 장애를 극복하기 위하여 기관 삽관술을 시행하였다. 마취된 상태에서 장시간 실험을 진행하기 위하여 실험동물의 주위 온도를 유지하여 체온 감소를 방지하였다. 혈액의 채취를

위하여 실험동물을 복와위로 하여 왼쪽 서혜부의 피부를 절개하여 대퇴동맥을 노출하고 내경 0.4 mm의 Tygon tube를 삽관하였으며 인슐린과 포도당 및 방사성동위원소의 주입을 위하여 좌측 경정맥에 내경 0.4 mm Tygon tube를 삽입하였다. 삽입된 관은 생리 식염수에 희석된 250 U/ml의 heparin 용액으로 채웠으며 분석을 위한 채혈은 처음의 혈액 한방울을 버린 다음 하였다.

Hyperinsulinemic euglycemic clamp 실험

위의 모든 실험을 위한 준비가 끝난 20분 후의 안정된 상태에서 혈액을 채취하여 기초상태 (basal state)의 값으로 하였다. 당대사와 간의 당 생성율을 측정하기 위하여 기초상태의 혈액을 채취한 직후 표지자로 ^{3}H -glucose를 4 μCi 주사한 다음 계속적으로 0.2 $\mu\text{Ci}/\text{min}$ 의 속도로 생리 식염수 또는 인슐린과 함께 주입하였다. 인슐린은 생리 식염수에 희석하여 주입하였으며 인슐린이 관벽에 흡착되는 것을 방지하기 위하여 bovine serum albumin (Sigma Chemical Co, USA)

을 2 % 농도로 첨가하였다.²⁴⁾ 인슐린의 농도는 두 단계로 고정하였는데 첫 60분간은 인슐린의 주입속도를 1.7 mU/min으로 하여서 혈중 인슐린 농도를 생리적 수준인 70 μU/ml 정도로 유지되게 하였으며 다음 60분간은 34 mU/min의 속도로 주입하여 혈중 인슐린 농도가 최대 수준인 약 3000 μU/ml가 되도록 하였다. 인슐린용액의 주입은 priming dose를 사용하지 않았는데 그 이유는 Kraegen 등²⁵⁾과 같이 priming dose를 주입하였을 때 발생하는 개체간의 인슐린 예민도의 차이로 인한 초기의 불안정성을 극복하기 위함이었다. 인슐린 주입은 infusion pump(IITC, USA)로 하였다. 고정된 인슐린 농도에서 평형상태가 지속되는 50, 55, 60분에서 혈당과 인슐린 농도 및 방사성 동위원소의 활동도를 측정하기 위하여 대퇴동맥에 삽입한 관을 통하여 약 250 μl의 혈액을 채취하였다. 먼저 전혈 25 μl은 strip (Glucopat, Japan)을 이용한 Glucoscot(DIC, Japan)로 혈당의 농도를 측정하였다. 이때 측정오차는 2 %정도였다. 혈당 측정후 나머지 혈액은 즉각 원심분리하여 혈장 100 μl는 cryotube에 담아서 인슐린 측정을 위하여 액체질소탱크에 보관하고 20 μl의 혈장은 액체섬광계수기용 vial에 담아 진조기(60 °C)에서 건조시킨 후 100 μl의 증류수에 녹인 다음 scintillation cocktail을 넣어 액체섬광계수기(Rackbeta, LKB, Sweden)로 방사성동위원소활동도를 측정하여 steady state glucose specific activity를 계산하였다. 실험과정 중 체내 혈액양의 감소를 막기위하여 혈장을 분리한 후 적혈구는 채취한 혈장의 2/3양의 생리식염수에 부유시킨 후 다시 주입하였다. 실험과정 중 혈액의 채취로 인한 전체적인 혈액 손실은 750 μl정도였으나 포도당과 인슐린의 주입용액으로 인하여 실질적인 혈액의 감소는 없었으며 혈구의 양은 기초상태에 비하여 5 % 미만의 감소를 보였

다. 포도당은 5분 간격으로 측정한 혈당의 변동 상태에 따라서 20 % 포도당용액을 peristaltic pump (Minipulse 3, Gilson, France)로 주입하였다. 포도당의 주입속도는 음성되먹임 기전을 적용하여 경험적으로 조절하였으며 혈당의 유지는 100 mg/dl를 목표로 하였다. 인슐린 주입 30-40분후부터 인슐린 농도와 주입한 포도당 사이에 균형이 잡히게 되어 혈당은 일정하게 유지되었으며 이후 약 20분간을 평형상태(steady state)라 하고 이때의 인슐린 농도를 SSPI (steady state plasma insulin)라 하고 혈당을 SSBG (steady state blood glucose)라 하였다. 평형상태가 유지된 50, 55, 60분에 250 μl정도의 혈액을 채취 혈당, 인슐린 및 방사성 동위원소활동도를 측정하여 당대사율 및 간의 당생성율을 구하여 평형상태를 유지하기 위한 포도당 주입율과 함께 각 군간의 비교 지표로 하였다.

당제거율과 간 당생성율의 계산

당생성율(Ra, glucose appearance rate)은 Kergoat와 Portha⁵⁾ 가 제안한 아래의 공식을 사용하여 계산하였다.

$$R_a = \frac{3\text{-}^3\text{H-glucose infusion rate (CPM/min)}}{\text{Steady-state value of glucose specific activity (CPM/mg)}}$$

평형상태에서는 당제거율(R_d)과 당생성율(R_a)이 같으므로 당생성율을 구하여 당제거율로 하였으며 단위는 mg/min이 된다. 이 때 steady-state value of glucose specific activity는 혈중의 방사성활동도를 혈당으로 나눈 값으로 하였다.

간 당생성율(hepatic glucose production rate)은 다음 공식으로 계산 하였다.

$$\text{간 당생성율} = \text{당생성율} - \text{포도당 주입율}$$

2시간 동안의 glucose-insulin clamp 실험이 끝

난 직후 간조직과 골격근으로 soleus근을 적출하여 액체질소탱크에 즉시 보관하였다가 당원질 농도와 당원질로 전입(incorporation)된 ^{3}H -glucose의 방사성활동도를 정 등²⁶⁾의 방법에 따라 측정하였다.

인슐린의 농도는 ^{125}I -insulin을 이용한 방사면 역측정법 (Coat-A-Count[®], DPC, U.S.A.)으로 정량하였다.

실험결과는 평균값과 표준오차로 나타내었으며, 통계적인 처리는 Student t-test로 하였으며 유의수준은 95 %로 하였다.

성 적

각 실험군의 체중(g)은 표 2와 같이 정상대조군에서 198 ± 7.4 이었으며 포도당 중합체군은 185 ± 6.9 , STZ 당뇨군은 175 ± 4.7 이었다.

공복시 혈당(mg/dl)은 정상대조군과 포도당 중합체군은 각각 88 ± 8.4 과 85 ± 4.1 로 차이가 없었으나 STZ 당뇨군은 333 ± 88.2 로 현저히 증가하였다. 그러나 혈중 인슐린농도($\mu\text{U}/\text{ml}$)는 포도당 중합체군이 44 ± 9.7 로 유의한 차이는 없었으나 정상대조군의 34 ± 2.0 에 비하여 높은 경향이었

으며 STZ 당뇨군은 23 ± 2.7 로 감소하였다($p < 0.05$).

당제거율을 측정하기 위하여 혈당(mg/dl)을 100에 고정한 hyperinsulinemic euglycemic clamp 기법을 사용하였는데 평형상태에서의 혈당은 모든 군에서 평균 102에서 104사이였다. 인슐린 농도($\mu\text{U}/\text{ml}$)는 인슐린 주입속도 1.7 mU/min인 경우에 정상대조군이 73 ± 1.6 이었으며 포도당 중합체군이 71 ± 3.2 로 두 군 사이에 차이가 없었으며 생리적인 수준에 고정이 되었다. 인슐린을 34 mU/min의 속도로 주입한 결과 혈중 인슐린 농도는 정상대조군이 2840 ± 107.3 이었으며 포도당 중합체군은 2840 ± 66.9 , STZ당뇨군은 2940 ± 234.8 로서 각 군 간에 차이가 없었으며 최대 수준의 농도에 고정되었다.

위의 방법으로 측정한 당제거율(mg/min)은 표 2과 같이 생리적인 인슐린 농도에서 정상대조군이 1.91 ± 0.143 인데 비해 포도당 중합체군에서는 1.57 ± 0.069 로 감소하였다($p < 0.05$). 이러한 현상은 최대 인슐린 농도에서도 마찬가지여서 정상 대조군이 4.32 ± 0.460 인데 비하여 포도당 중합체군은 2.84 ± 0.113 으로 감소하였다($p < 0.05$). STZ 당뇨군에서의 당제거율은 최대 인슐린 농도에서 2.25 ± 0.332 로써 정상대조군에 비하여 현저히 감

Table 2. General characteristics of experimental groups

	Control	GP	STZ-DM
BW (g)	198 ± 7.4	185 ± 6.9	175 ± 4.7
FBG (mg/dl)	88 ± 8.4	85 ± 4.1	$333 \pm 88.2^*,\#$
FPI ($\mu\text{U}/\text{ml}$)	34 ± 2.0	44 ± 9.7	$23 \pm 2.7^*,\#$
n	7	7	5

Values are mean \pm SE. GP: glucose polymer.

STZ-DM: streptozotocin diabetes mellitus. FBG: fasting blood glucose.

FPI: fasting plasma insulin. n: number of cases.

* $p < 0.05$, vs control; # $p < 0.05$, vs GP.

소하였다($p<0.05$). 이 결과로 볼 때 IDDM 모델인 STZ 당뇨군에서 뿐만 아니라 포도당 중합체군에서도 인슐린 저항성이 발생하였음을 알 수 있었다.

평형상태에서의 포도당 주입율(mg/min)은 생리적인 인슐린 농도에서는 정상대조군과 포도당 중합체군이 각각 1.55 ± 0.222 및 1.32 ± 0.187 로서 유의한 차이가 없었으나 최대 농도의 인슐린에서는 4.03 ± 0.105 와 3.44 ± 0.238 로 포도당 중합체군에서 감소하였다($p<0.05$). STZ 당뇨군의 인슐린 최대농도 수준에서의 평형상태 포도당 주입율이 1.08 ± 0.300 로 정상대조군에 비하여 현저히 감소하였다($p<0.05$).

당제거율과 당주입율의 차이인 간에서의 당생성율(mg/min)은 생리적인 인슐린 농도에서 정상대조군과 포도당 중합체군이 0.36 ± 0.321 및 0.29 ± 0.470 으로 유의한 차이는 없었으나 최대농도 수준에서는 포도당 중합체군이 -0.60 ± 0.199 으로 정상대조군의 0.25 ± 0.117 에 비하여 유

의하게 감소하였다($p<0.05$). STZ 당뇨군에서는 최대 수준의 인슐린 농도에서 간의 당생성율이 1.17 ± 0.173 으로 정상대조군에 비하여 증가해 있었다($p<0.05$).

2시간의 hyperinsulinemic clamp가 끝난 후 골격근과 간에서의 당원질과 당원질로 합성된 ^3H -glucose의 양을 측정한 결과는 표 4와 같다.

간의 당원질농도는 각군에서 유의한 차이가 없었으나 골격근의 당원질농도는 정상 대조군이 0.937 ± 0.0509 로 가장 많았으며 포도당 중합체군이 0.822 ± 0.0552 로 유의한 차이는 없었으나 감소하는 경향이었으며 STZ 당뇨군은 0.708 ± 0.0891 로 유의하게 감소하였다($p<0.05$). 골격근에서 당원질로 합성된 ^3H -glucose의 양(CPM/100 mg tissue)은 soleus근과 간조직에서 포도당 중합체군과 정상 대조군사이에 유의한 차이가 없었으나 STZ 당뇨군은 모두 감소하였다($p<0.05$).

Table 3. Steady state data of blood glucose(SSBG) and plasma insulin concentration(SSPI) during hyperinsulinemic clamp

	n	Insulin infusion rate (mU/min)	
		1.7	34
Control	1		
SSBG (mg/dl)		103 ± 0.7	102 ± 1.8
SSPI ($\mu\text{U}/\text{ml}$)		73 ± 1.6	2840 ± 107.3
GP	7		
SSBG (mg/dl)		104 ± 1.4	102 ± 2.7
SSPI ($\mu\text{U}/\text{ml}$)		71 ± 3.2	2840 ± 66.9
STZ-DM	5		
SSBG (mg/dl)		103 ± 1.8	
SSPI ($\mu\text{U}/\text{ml}$)		2940 ± 234.8	

Values are mean \pm SE. GP: glucose polymer.

STZ-DM: streptozotocin diabetes mellitus. n: number of cases.

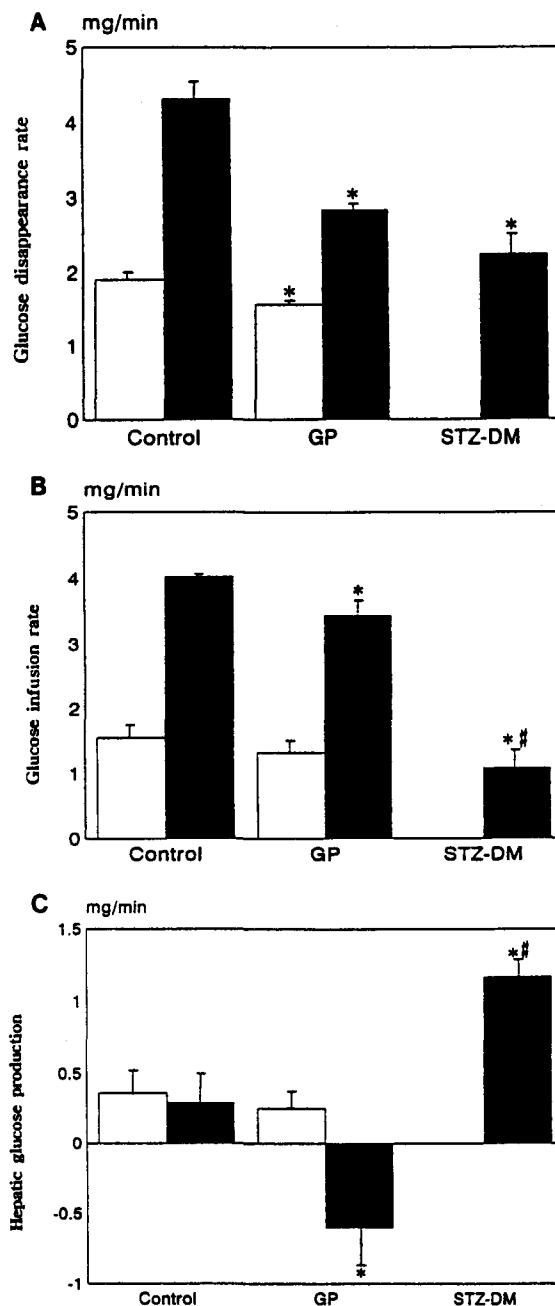


Fig. 2. Glucose disappearance rate(A), glucose infusion rate(B), and hepatic glucose production rate(C) during steady state of hyperinsulinemic euglycemic clamp study in control, glucose polymer (GP), and STZ-diabetic (STZ-DM) rats. Values are mean \pm SE. Blank bar means physiological insulin level and black bar means supramaximal insulin level. * $p < 0.05$ vs control.

Table 4. Glycogen concentrations and the amounts of ^3H -glucose incorporated into glycogen molecules of the soleus and the liver after hyperinsulinemic euglycemic clamp study

	n	Soleus	Liver
Control	7		
Glycogen (mg / 100 mg)		0.937 ± 0.0509	1.470 ± 0.0876
^3H -glucose (CPM / 100 mg)		3037 ± 182.9	2569 ± 1141.0
GP	6		
Glycogen (mg / 100 mg)		0.822 ± 0.0552	1.448 ± 0.0655
^3H -glucose (CPM / 100 mg)		2928 ± 246.6	2938 ± 985.5
STZ-DM	5		
Glycogen (mg / 100 mg)		0.708 ± 0.0891*	1.576 ± 0.0028
^3H -glucose (CPM / 100 mg)		1657 ± 101.5*	1325 ± 584.9*

Values are mean ± SE. GP: glucose polymer.

STZ-DM: streptozotocin diabetes mellitus. n: number of cases.

* p < 0.05, vs control.

고 찰

Bonner-Weir 등²⁷이 고혈당 자체가 체장의 β -cell에 작용하여 인슐린의 분비를 억제시킨다는 보고를 하였으며 Unger 와 Grundy⁹가 고혈당이 당뇨병에서 인슐린 저항성의 원인이 될 가능성 을 암시하여 당뇨병에서 고혈당의 역할에 관한 많은 연구가 이루어져 왔다. Rossetti 등¹²과 Blondel 등¹³은 당뇨쥐에서 phlorizin으로 고혈당 을 정상 수준으로 낮춤으로 인슐린 저항성을 완전히 극복하였다고 보고하였으며 Kahn 등²⁸은 당뇨 흰쥐에서 고혈당을 교정했을 때 당뇨 흰쥐 에서 감소했던 골격근의 당운반체가 수적으로 회복되었다고 보고하여 고혈당이 인슐린 저항성 의 직접적인 원인으로 인식되게 되었다. 이러한 결과는 Kim 등¹⁴의 연구결과와도 일치하는 것으로 고혈당이 당뇨병의 주증상일 뿐 아니라 그 자체가 당뇨병의 상태를 유발할 수 있는 원인인 것으로 규정짓게 되었다.

이러한 IDDM모델에서 발생하는 인슐린 저항

성은 NIDDM에서 유전적인 소인으로 발생하는 인슐린 저항성과는 달리 후천적인 것이며 그 가장 중요한 요인은 고혈당으로 알려져 있다. 그러나 IDDM모델과는 다른 인슐린 분비능력은 보존한 채 인위적으로 고혈당을 유발한 경우 인슐린 저항성의 발생여부에 관해서는 논란이 있어서 이의 규명이 필요하게 되었다.

정상 생체에서 당을 부하하여 혈당을 높이면 필연적으로 고인슐린증이 동반되며 이 고인슐린 증은 여러가지 기전으로 당뇨병뿐 아니라 비만, 고혈압, 지방대사의 이상 및 동맥경화와 관련된 각종 심혈관계 질환과도 관계되는 일련의 증후군을 초래하는 것으로 보고¹⁵되고 있다. 그 기전 은 혈중 인슐린 농도의 증가로 신장에서의 Na^+ 와 수분의 재흡수와 교감신경의 활동도 및 $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ pump의 활동도가 증가되며 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase의 활동도는 감소되고, 또한 세포내 Ca^{2+} 의 축적이 증가되며 성장인자가 자극되어 고혈압이 유발되며 동맥경화와 고지방혈증이 초래되는 것으로 추정하고 있다.

이러한 관점에서 포도당 중합체투여로 유발

된 지속적인 고혈당과 고인슐린증이 인슐린 저항성을 초래하는지의 여부와 초래된다면 그 특성이 IDDM모델에서 와는 어떤 차이를 나타내는지를 관찰하기 위하여 본 실험을 시행하였다.

그 방법으로 생리학적인 관점에서 인슐린 분비가 정상인 환자에서 경구로 포도당 중합체를 주입하여 비교적 장기간인 8 일간 고인슐린혈증, 고혈당을 유지하였으며 인슐린 효과는 hyperinsulinemic euglycemic clamp 기법을 사용하여 측정하였다.

포도당 중합체는 서서히 흡수되어서 상대적으로 오랫동안 고혈당을 유지할 수 있는 특징이 있어서 본 실험에 이용하였다. 본실험에서 포도당 중합체를 사용한 결과 그럼 2와 같이 체중 100 gm당 20 % 포도당 중합체용액 1 ml을 경구투여한 결과 3 시간 이상 약 140 mg/dl의 혈당을 유지하였으며 인슐린 농도도 금식시에 비하여 약 2배가량으로 지속적으로 증가한 양상으로 나타나서 본 실험에 적합한 실험 모델인 것으로 보였다. 포도당 중합체를 경구투여하는 동안의 체중변화는 없었으며 사료는 거의 먹지 않았다.

본 연구에서는 hyperinsulinemic euglycemic clamp 기법을 이용하여 인슐린 효과를 측정하였다. 이때 고정할 혈당의 목표는 100 mg/dl로 하였다. 인슐린 농도는 약 70 μ U/ml 및 3000 μ U/ml에 고정하였으며 70 μ U/ml의 농도로 유지된 경우의 인슐린 효과는 인슐린 예민도를, 3000 μ U/ml수준에서의 인슐린 효과는 인슐린 반응도를 반영하는 기준으로 하였다. 일반적으로 인슐린 예민도의 감소는 인슐린 수용체의 결함으로 인지하고 있으며 인슐린 반응도의 감소는 인슐린 수용체 후 과정의 결함이 있는 경우에 발생한다.²⁹⁾

실험 결과 금식상태에서의 혈당은 포도당 중합체군에서 정상대조군에 비하여 차이가 없었으

며 인슐린 농도는 유의한 차이는 없었으나 증가해 있었다.

Hyperinsulinemic euglycemic clamp 기법으로 측정한 포도당 제거율은 포도당 중합체군에서 생리적 및 최대 인슐린 농도 모두에서 감소하여 포도당 중합체의 투여로 인한 경한 고혈당으로 인슐린 저항성이 발생한 것을 알 수 있었다. 이는 금식상태에서 인슐린 농도가 유의한 차이는 아니나 오히려 증가한 것으로 미루어 인슐린 분비보다는 작용과정에 먼저 영향을 미치는 것을 시사하는 것으로 흥미로우며 앞으로 인슐린 분비에 미치는 효과도 체계적으로 연구해야 할 과제로 생각된다. STZ 당뇨군에서는 다른 보고자들의 결과^{14,30)}와 같이 인슐린 반응도의 심한 감소를 보이고 있다.

평형상태에서의 혈당고정을 위하여 외부에서 주입한 포도당 주입속도는 포도당 중합체군에서 인슐린 농도를 70 μ U/ml에 고정한 경우에는 유의한 차이가 없었으나 3000 μ U/ml에 고정한 경우에는 정상대조군에 비하여 감소하였다. 이러한 감소가 두 군간 제거율의 차이보다 적은 것은 간의 당생성율의 차이에 기인하는 것으로 생각된다. STZ 당뇨군에서는 다른 보고들^{14,30)}과 마찬가지로 최대수준의 인슐린에서 현저히 감소하였다.

인슐린 저항성은 인슐린이 작용하고 그 효과를 나타내기까지의 어느 과정에 결함이 발생한 경우에 발생하는데 가장흔히 결함이 발생하는 부위가 당섭취과정과 당원합성과정이어서 당원합성과정을 평가하기 위하여 당원 농도와 hyperinsulinemic euglycemic clamp 실험 동안 당원으로 합성된 양을 측정해 보았는데 포도당 중합체 군이 당섭취에서 인슐린 저항성을 나타내었음에도 불구하고 골격근중에서 당대사가 가장 활발한 것으로 알려진³¹⁾ soleus근과 간조직의 당

원 합성과정에는 결함이 없었다(표 4). 그러나 STZ 당뇨군에서는 간조직에서 당원 합성이 감소하였다.

이상의 실험결과를 요약하면 포도당 중합체의 투여로 경한 고혈당 및 고인슐린혈증을 유지한 경우에도 인슐린 저항성이 발생하였으나 골격근과 간조직의 당원합성에 관한 인슐린 효과는 보존되어 있었으며 이러한 점이 STZ 당뇨군에서 발생하는 인슐린 저항성의 특성과 차이가 있는 점으로 생각되었다. 또한 이러한 인슐린 저항성이 가역적인지에 관해서도 추후의 더 많은 실험이 진행되어야 할 것으로 사료된다.

요 약

포도당 중합체 투여로 유도한 고혈당 및 고인슐린 혈증이 인슐린 저항성의 발생에 미치는 영향을 규명하기 위하여 hyperinsulinemic euglycemic clamp 기법으로 측정한 당제거율, 당주입율 및 간의 당생성을과 방사성동위원소를 이용한 골격근의 당원질합성능을 측정한 본 연구결과를 요약하면 다음과 같다.

Hyperinsulinemic euglycemic clamp 기법으로 평형상태에서 측정한 당제거율은 포도당 중합체군에서 혈중 인슐린의 생리적 및 최대농도 모두에서 정상대조군에 비해서 감소하였으며($p<0.05$) STZ 당뇨군에서도 최대인슐린 농도에서 감소하였다($p<0.05$).

당 주입율은 생리적 인슐린 농도에서 포도당 중합체군에서 감소하는 경향을 보였으나 최대인슐린 농도에서는 포도당 중합체군과 STZ 당뇨군에서 다같이 유의한 감소를 보였다($p<0.05$).

간의 당생성을은 포도당 중합체군에서 생리적 및 최대인슐린 농도에서 다같이 감소하는 경

향이었으며, 최대농도군에서는 유의하게 감소($p<0.05$)하였다. STZ 당뇨군에서는 최대인슐린 농도에서 정상대조군 및 포도당 중합체군보다 증가하였다($p<0.05$).

골격근과 간의 당원질 합성능은 포도당 중합체군이 정상 대조군과 차이가 없었으나 STZ 당뇨군에서는 감소하였다($p<0.05$).

이상의 결과로 볼때 포도당 중합체투여로 유도한 고혈당 및 고인슐린증시 말초조직의 인슐린 저항성이 유발되었으나 soleus근과 간의 당원 합성은 장애가 없어서 STZ 당뇨군과 차이를 나타내었다.

참 고 문 헌

- Beck-Nielsen H, Richelsen B, Hasling C, Nielsen OH, Heding L, Sorensen NS: Improved in vivo insulin effect during continuous subcutaneous insulin infusion in patients with IDDM. *Diabetes* 33: 832-837, 1984.
- DeFronzo RA, Hendler R, Simonson D: Insulin resistance is a prominent feature of insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 31: 795-801, 1982.
- Blondel O, Bailbe D, Portha B: Relation of insulin deficiency to impaired insulin action in NIDDM adult rats given streptozotocin as neonates. *Diabetes* 38: 610-617, 1989.
- Karnieli E, Hissin PJ, Simpson IA, Salans LB, Cushman SW: A possible mechanism of insulin resistance in the rat adipose cell in streptozotocin-induced diabetes mellitus. *J Clin Invest* 68: 811-814, 1981.

5. Kergoat M, Portha B: In vivo hepatic and peripheral insulin sensitivity in rats with non-insulin-dependent diabetes induced by streptozotocin. *Diabetes* 34: 1120-26, 1985.
6. Kolterman OG, Gray RS, Griffin J, Burstein P, Insel J, Scarlett JA, Olefsky JM: Receptor and postreceptor defects contribute to the insulin resistance in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 68: 957-969, 1981.
7. Kruszynska YT, Home PD: 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.
8. Levy J, Gavin III JR, Fausto A, Gingerich RL, Avioli LV: Impaired insulin action in rats with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 33: 901- 906, 1984.
9. Unger RH, Grundy S: Hyperglycemia as an inducer as well as a consequence of impaired islet cell function and insulin resistance: implications for the management of diabetes. *Diabetologia* 28: 119-121, 1985.
10. Leahy JL, Cooper HE, Deal DA, Weir GC: Chronic hyperglycemia is associated with impaired glucose influence on insulin secretion. *J Clin Invest* 77: 908-915, 1986.
11. Kergoat M, Bailbe D, Portha B: Insulin treatment improves glucose-induced insulin release in rats with NIDDM induced by streptozotocin. *Diabetes* 36: 971-977, 1987.
12. Rossetti L, Smith D, Shulman GI, Papachristo D, DeFronzo RA: Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest* 79: 1510-1515, 1987.
13. Blondel O, Bailbe D, Portha B: Insulin resistance in rats with non-insulin-dependent diabetes induced by neonatal (5 days) streptozotocin: Evidence for reversal following phlorizin treatment. *Metabolism* 39(8): 787-793, 1990.
14. Kim YW, Kim JY, Lee SK: Effect of phlorizin and acipimox on insulin resistance in STZ-diabetic rats. *J Kor Med Sci* 10(1): 24-30, 1995.
15. Cusin I, Terretaz J, Roher-Jeanrenaud F, Zarjevski N, Assimacopoulos-Jeannet F, Jeanrenaud B: Hyperinsulinemia increases the amount of GLUT4 mRNA in white adipose tissue and decreases that of muscles: A clue for increased fat depot and insulin resistance. *Endocrinology* 127(6): 3246-3248, 1990.
16. Takao F, Laury MC, Ktorza A, Picon L, Penicaud L: Hyperinsulinemia increases insulin action in vivo in white adipose tissue but not in muscles. *Biochem J* 272: 255-257, 1990.
17. DeFronzo RA Ferrannini E: Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atheroscerotic cardiovascular disease. *Diabetes* 14: 173-194, 1991.
18. Richter EA, Hansen BF, Hansen SA: Glucose-induced insulin resistance of skeletal-muscle glucose transport and uptake. *Biochem J* 252: 733-737, 1988
19. Laury MC, Penivaud L, Ktorza A, Benhaiem H, Bihoreau MT, Picon L: In vivo insulin secretion and action in hyperglycemic rat. *Am*

- J Physiol 257(Endocrinol Metab 20): E180-E 184, 1989.
20. Takao F, Laury MC, Ktorza A, Picon L, Penicaud L: Hyperinsulinaemia increases insulin action in vivo in white adipose tissue but not in muscles. Biochem J 272: 255-257, 1990.
21. 권태동, 김영환: 훈련에서 경구투여한 포도당, 자당 및 포도당 중합체가 운동시의 당 및 지방대사에 미치는 영향. 박사학위 논문, 경북대학교 대학원, 1992. 쪽 1-45.
22. Maughan RJ, Fenn CE, Gleeson M, Leiper JB: Metabolic and circulatory responses to the ingestion of glucose polymer and glucose/electrolyte solutions during exercise in man. Eur J Appl Physiol 56: 356-362, 1987.
23. Seidman DS, Ashkenazi I, Arnon R, Shapiro Y, Epstein Y: The effects of glucose polymer beverage ingestion during prolonged outdoor exercise in the heat. Medicine and Science in Sports and Exercise 23(No.4): 458-462, 1991.
24. Kraegen EW, Lazarus L, Meler H, Campbell L, Chia YO: Carrier solutions for low-level intravenous insulin infusion. British Medical Journal 3: 464-466, 1975.
25. Kraegen EW, James DE, Bennett SP, Chisholm DJ: In vivo insulin sensitivity in the rat determined by euglycemic clamp. Am J Physiol 245: E1-E7, 1983.
26. 정경화, 김종연, 김용운, 이석강: 훈련에서 운동부하후 경구투여한 glucose가 특성이 다른 골격근에서 glycogen으로 합성되는 속도. 영남의대학술지 5(2): 79-86, 1988.
27. Bonner-Weir S, Trent DF, Weir GC: Partial pancreatectomy in the rat and subsequent defect in glucose induced insulin release. J Clin Invest 71: 1544- 1553, 1983.
28. Kahn BB, Shulman GI, DeFronzo RA, Cushman SW, Rossetti L: Normalization of blood glucose in diabetic rats with phlorizin treatment reverses insulin-resistant glucose transport in adipose cells without restoring glucose transporter gene expression. J Clin Invest 87: 561-570, 1991.
29. Kahn CR: Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: A necessary distinction. Metab Clin Exp 27: 1893-1902, 1978.
30. Nishimura H, kuzuya H, Okamoto M, Yamada K, Kosaki A, Kakehi T, Inoue G, Kono S, Imura H: Post-receptor defect in insulin action in streptozotocin-induced diabetic rats. Am J Physiol 256(Endocrinol Metab 19): E624-E630, 1989.
31. James DE, Jenkins AB, Kraegen EW: Heterogeneity of insulin action in individual muscles in vivo: euglycemic studies in rats. Am J Physiol 248: E567-E574, 1985.

-Abstract-

**Effect of Persistant Mild Hyperglycemic Hyperinsulinemia
on Development of Insulin Resistance in Rats**

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

Department of Physiology

College of Medicine, Yeungnam University

Taegu, Korea

The effect of persistant mild hyperglycemic hyperinsulinemia on the development of the insulin resistance in rats was studied *in vivo*. Also, the characteristics of the insulin resistance compared with the insulin resistance of STZ diabetic rats. Persistant mild hyperglycemic hyperinsulinemic rat model was produced by ingestion of glucose polymer for 8 days.

The glucose disappearance and infusion rate was measured by hyperinsulinemic euglycemic clamp technique at steady state of blood glucose and insulin levels. The clamped level of blood glucose was 100 mg/dl, and the clamped levels of insulin were 70 μ U/ml (physiologic condition) and 3000 μ U/ml (supramaximal condition). Hepatic glucose producticon rate was calculated using measured data. And the glycogen synthetic capacity of skeletal muscle(soleus) and liver was measured after 2 hours of hyperinsulinemic euglycemic clamp study.

The glucose disappearance and glucose infusion rate in glucose polymer group was decreased in the both physiological and supramaximal insulin level compared to the rate of the normal control group. The rate of STZ diabetic group wase lowest at supramaximal insulin level among two another experimental groups. The hepatic glucose production rate of glucose polymer group was decreased compared to normal control but increased in STZ diabetic group.

The glycogen synthetic capacity of skeletal muscle and liver of glucose polymer group was not significantly different from normal control group, but it was markedly decreased in STZ diabetic group.

These results suggest that persistant mild hyperglycemic hyperinsulinemia may induce insulin resistance, but glycogen synthetic capacity is intact.

Key Words: Insulin resistance, Glucose polymer, Hyperglycemia, Hyperinsulinemia