골격근 미토콘드리아와 인슐린저항성: 운동의 역할

곽효범*

인하대학교 스포츠과학과

Skeletal Muscle Mitochondria and Insulin Resistance: The Role of Exercise

Hyo-Bum Kwak*

Department of Kinesiology, Inha University, Incheon, Korea

Insulin resistance in skeletal muscle, liver, β -cells, fat cells, the gastrointestinal track, α -cells, kidneys, and brain represents the core defect in obesity or type 2 diabetes (T2D). Among them, skeletal muscle insulin resistance due to obesity or T2D is manifested by decreased glucose uptake because skeletal muscle comprises 40-50% of the total human body mass. Many previous reports indicate that T2D patients or obese insulin-resistant individuals have less mitochondria in their skeletal muscles than lean control subjects. Whether or not mitochondria in skeletal muscle play a causal role in insulin resistance has been debated. A large number of studies demonstrated that skeletal muscle insulin resistance is associated with mitochondrial deficiency including 1) reduced fatty acid oxidation and increased accumulation of lipid intermediates (e.g., FA-CoA, DAG, ceramide), 2) increased mitochondrial overload and incomplete fatty acid oxidation, and 3) increased mitochondrial oxidative stress (e.g., H_2O_2) in skeletal muscle. In contrast, some studies demonstrated that mitochondrial dysfunction in skeletal muscle is not responsible for insulin resistance, suggesting that 1) the development of insulin resistance in high-fat diet animals occurs with increased muscle mitochondria, and 2) fatty acid oxidation is higher in T2D patients and obese insulin-resistant individuals compared with lean control subjects. However, various types of exercises (acute vs chronic, aerobic vs resistance) are critical in the treatment and prevention of insulin resistance in obesity and T2D.

Key words: Skeletal muscle, Mitochondria, Insulin resistance, Exercise

서론

최근에 전 세계적으로 신체활동의 급격한 감소와 과도한 칼로리 및 지방 섭취로 인하여 과체중 및 비만 인구는 기하급수적으로 증가하고 있다. 한 예로 세계 성인을 대상으로 2005년 약 13억 명(세계성인 인구의 약 33%)이었던 과체중 및 비만 인구가 2030년에는 약 33억 명(세계 성인 인구의 약 58%)까지 증가할 것으로 예상된다.¹ 이러한 과체중 및 비만은 각종 당뇨병, 고혈압, 심혈관질환, 암 등을 유발하는데, 이러한 질환들의 공통적인 특징은 인체의 인슐린저항성과 밀접하게 관련되어 있다.²

인슐린저항성은 인체의 혈당이 높을 때 혈당을 낮추는 역할을 하는 인슐린이 제대로 작용하지 않아 세포가 혈액 중의 포도당(glu-

cose)을 효과적으로 연소하지 못하는 상태를 의미하는데, 인체 내 간, 골격근 및 췌장의 기능 장애로 인하여 주로 유발된다.³ 간(liver)에서는 인슐린 증가를 인식하여 포도당 생성을 중지하고 포도당의 분해를 활성화시켜야 하지만 인슐린저항성으로 인하여 간에서의 포도당 생성은 증가한다.⁴ 골격근(skeletal muscle)에서는 탄수화물의 섭취로 인하여 증가된 혈당을 골격근으로 흡수하여 혈당을 감소시켜야 하는데 인슐린신호전달, 포도당전달, 포도당대사 등의 장애로 인해 골격근으로의 포도당 흡수가 감소된다.⁵ 췌장 β -세포(pancreatic β -cells)에서는 증가된 혈당을 감소시키기 위해 더 많은 인슐린을 분비하지만 분비된 인슐린이 제대로 작용하지 않아 결국 인슐린 분비의 장애를 유발한다.⁶ 이외에도 인슐린저항성에 따른 고혈당증(hyperglycemia)을 유발하는 요인들에는 지방세포(증가된 지방분해), 위장(감소된 인

Corresponding author Hyo-Bum Kwak

Department of Kinesiology, Inha University, 100 Inha-ro, Nam-gu, Incheon 402-751, Korea
 Tel +82-32-860-8183 Fax +82-32-860-8188 E-mail kwakhb@inha.ac.kr

Copyright © 2015 Korean Society for the Study of Obesity

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

크레틴 효과), 췌장 α -세포(증가된 글루카곤 분비), 신장(증가된 포도당재흡수), 뇌(신경전달물질 기능장애)를 포함하고 있다(Fig. 1).³

이처럼 비만 또는 당뇨병 관련 인슐린저항성의 유발 원인들이 많이 보고되고 있지만, 이 중에서 본 장에서는 골격근 내 미토콘드리아가 인슐린저항성을 유발하는 주요 원인인지 기존 선행연구를 중심으로 살펴보고, 인슐린저항성의 증재로서 운동(일회성 운동 vs 장기간 운동, 유산소운동 vs 저항성운동)의 역할을 알아본다.

Fig. 1. Factors contributing to hyperglycemia (insulin resistance).

골격근 미토콘드리아와 인슐린저항성

인체에서 약 40-50%를 차지하고 있는 골격근은 에너지 대사의 중요한 원료인 포도당과 지방을 이용하는 매우 중요한 조직이다. 식사 후 흡수한 포도당의 약 2/3을 인슐린 작용을 통해 골격근 안으로 흡수한다.⁷ 식사를 통해 증가된 혈당은 췌장 β -세포에서 인슐린 분비를 자극하고 분비된 인슐린은 골격근에서 인슐린 신호전달과정을 통해 혈액 안에 있는 포도당을 골격근 안으로 흡수하여 에너지원으로 사용한다.⁷ 구체적인 인슐린신호전달과정을 살펴보면, 정상적인 골격근 대사작용에서 인슐린은 insulin receptor substrate-1 (IRS-1)을 인산화시키고 phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)를 활성화시켜 Akt 인산화를 촉진하고, 이는 다시 Tre-2/USP6, BUB2, cdc16 domain family member 1 (TBC1D1) 또는 Akt substrate 160 kD (AS160) 인산화를 통해 glucose transporter protein 4 (GLUT4)을 세포막으로 이동시켜 혈액 중의 포도당을 골격근 안으로 유도한다.^{2,8} 흡수된 포도당은 즉시 hexokinase에 의해 인산화되어 글리코겐(glycogen)으로 저장되거나 에너지(ATP) 생성을 위해 해당과정(glycolysis)을 거쳐 미토콘드리아로 이동하여 산화한다(Fig. 2). 이에 반해, 금식 상태에서는 골격근 안으로의 포도당 흡수가 감소되고 혈액의 자유지방산(free fatty acid,

Fig. 2. Insulin signaling, fatty acid signaling, and exercise effects on glucose uptake in skeletal muscle.

IRS-1, insulin-receptor substrate-1; Akt, protein kinase B; AS160, Akt substrate of 160 kDa; TBC1D1, Tre-2/USP6, BUB2, cdc16 domain family member 1; GLUT4, glucose transporter protein 4; CD36, cluster of differentiation 36; FABP, fatty acid binding protein; ACSL, long-chain acyl-CoA synthetase; FA-CoA, fatty acyl-CoA; TAG, triacylglycerol; CPT-I, carnitine palmitoyl transferase 1; CPT-II, carnitine palmitoyl transferase 2; AMPK, AMP-activated protein kinase; ROS, reactive oxygen species; PKC, protein kinase C; TCA, tricarboxylic acid; NADH, nicotinamide adenine dinucleotide; FADH₂, flavin adenine dinucleotide.

FFA)이 증가하여 골격근은 에너지 대사를 위해 대부분 지방에 의존하게 된다. 즉, 혈액 중의 FFA는 cluster of differentiation 36 (CD36)/fatty acid translocase (FAT)와 fatty acid binding protein (FABP)을 통해 골격근 안으로 들어오고 long-chain acyl-CoA synthetase (ACSL)이라는 효소에 의해 fatty acyl-CoA (FA-CoA)로 활성화된다.⁹ 활성화된 FA-CoA는 골격근 내 지방으로 저장되거나 미토콘드리아로 이동하여 산화하게 된다(Fig. 2).⁹ 위에서와 같이 포도당과 지방의 대사 작용에서 골격근 내 미토콘드리아는 에너지 산화를 위해 매우 중요한 역할을 한다. 그러나 선행연구들에서는 인체의 인슐린저항성은 골격근 내 미토콘드리아에 의해 영향을 받는다고 보고하고 있지만, 반면에 골격근의 미토콘드리아는 인슐린저항성을 유발하지 않는다는 상반된 결과들을 보고하고 있다. 따라서 본 장에서는 두 가지 상반된 연구결과를 중심으로 논의하고자 한다.

골격근 미토콘드리아는 인슐린저항성과 관련 있다

인슐린저항성은 비만(특히 복부비만)과 간과 골격근에서의 지나친 지방축적 그리고 신체 비활동과 밀접하게 관련되어 있다. 특히 골격근 내 미토콘드리아의 구조 및 기능 장애는 인슐린저항성 유발의 주요 요인이라 하겠다. 제2형 당뇨병 또는 인슐린저항성이 있는 비만한 사람들은 정상적인 사람들에 비해 골격근 내 미토콘드리아의 모양이 변하고 미토콘드리아의 양이 감소된다.^{10,11} 또한, 장시간 동안 고지방 섭취를 한 동물의 골격근 내 미토콘드리아는 부풀어 오르고 미토콘드리아의 구성성분인 cristae의 정렬에 이상이 생긴다.¹² 이처럼 제2형 당뇨병 또는 인슐린저항성이 있는 비만한 사람들의 골격근이나 고지

방섭취에 의해 인슐린저항성을 보이는 골격근 내 미토콘드리아는 지방산 산화의 감소(지방형성 중간물질의 증가), 미토콘드리아의 과부하(불완전한 지방산산화), 그리고 미토콘드리아의 산화적 스트레스를 통해 인슐린저항성을 유발한다(Fig. 3).

1. 미토콘드리아의 지방산 산화의 감소(지방형성 중간물질의 증가)

골격근 안으로 유입된 자유지방산은 신체의 항상성 유지 관련 에너지 생성을 위해 미토콘드리아로 들어가 산화하게 된다. 그러나 비만이나 고지방섭취 또는 제2형 당뇨병으로 인해 발생한 미토콘드리아의 양 또는 기능 감소는 정상적으로 지방산을 산화하지 못하고 지방산 산화의 감소를 초래한다. 이처럼 미토콘드리아의 감소 또는 미토콘드리아의 지방산 산화 장애는 골격근 내 지방 축적을 초래한다. Hulver 등¹³은 정상인(BMI ≤ 24 kg/m²), 과체중인(BMI ≤ 30 kg/m²) 그리고 고도비만인(BMI ≥ 38 kg/m²) 간 골격근의 지방산 산화능력을 비교했는데, 고도비만인의 골격근 지방산화가 정상인과 과체중인에 비해 각각 58%와 83% 감소하였다. 또한, Abu-Elheiga 등¹⁴은 유전적 조작 동물을 이용하여 감소된 미토콘드리아의 지방산 산화가 인슐린저항성을 유발하는 중요한 역할을 한다고 강조하였다. 이전 선행연구들¹⁵에서는 골격근 내 축적된 지방이 인슐린저항성을 유발하는 원인이라고 보고하였지만 이와 상반된 연구들¹⁶도 보고되고 있어 최근에는 골격근 내 지방축적이 인슐린저항성을 유발한다고 단정할 수 없다. 하지만 골격근 내 미토콘드리아의 기능약화로 발생된 골격근 내 지방형성의 중간물질들인 FA-CoA, diacylglycerol (DAG) 또는 ceramide가 골격근 내 인슐린저항성을 유발하는 주요 요인들이라 보고되고 있다.^{17,18}

Fig. 3. Potential mechanisms by which skeletal muscle mitochondria induce insulin resistance.

FAO, fatty acid oxidation; FA-CoA, fatty acyl-CoA; DAG, diacylglycerol; ROS, reactive oxygen species; Redox, reduction and oxidation.

2. 미토콘드리아의 과부하(불완전 지방산 산화)

지나친 영양섭취에 의해 야기되는 인슐린저항성 발생초기에 골격근 내 미토콘드리아에서 어떤 일이 발생하는가? 정상적인 미토콘드리아에서 지방산은 미토콘드리아로 유입하여 β -산화를 통해 acetyl-CoA를 생성하고 Krebs 사이클과 전자전달계를 거쳐 에너지를 생성한다. 그러나 비만이나 고지방섭취 등에 의해 지나치게 많은 지방산이 미토콘드리아의 수용 능력을 넘어 미토콘드리아로 유입되면 미토콘드리아의 과부하(mitochondrial overload)가 발생하고 결국 미토콘드리아는 지방산을 완전히 산화하지 못하고 불완전하게 지방산을 산화하여 acylcarnitine 등을 생성한다.¹⁹ 이러한 acylcarnitine 축적과 불완전한 β -산화는 비만이나 제2형 당뇨병 환자들에서 보고되고 있다.²⁰ 이처럼 골격근의 인슐린저항성은 미토콘드리아의 산화능력보다는 비만, 고지방섭취 또는 제2형 당뇨병에 의해 미토콘드리아가 얼마만큼 부하(load)를 받고 있는가에 의해 결정되어진다고 하겠다. 하지만 미토콘드리아의 β -산화에 의한 에너지공급이 미토콘드리아의 에너지요구와 균형을 맞추면 골격근 내 인슐린감수성은 유지되거나 향상될 것이다. 한 예로, 골격근 내 미토콘드리아의 β -산화를 유전적으로 제한한 쥐에서 고지방섭취가 골격근, 간, 지방조직의 지방 축적은 증가하였지만 인슐린감수성은 그대로 유지되었다.²¹

3. 미토콘드리아의 산화적 스트레스

미토콘드리아에서 생성되는 산화적 스트레스(예, reactive oxygen species, ROS)는 인슐린저항성 유발과 관련된 serine kinases나 transcription factors (예, c-jun amino-terminal kinases, JNK; I κ B kinase catalytic subunit β , IKK- β ; NF-kappa B transcription factor, NF-kB; protein kinase C, PKC)를 활성화시킨다.²² 또한 유전적으로 조작한 비만 및 당뇨병 쥐에게 항산화 음식을 처치했을 때 인슐린 작용과 포도당 항상성이 향상되었다.²³ Anderson 등²⁴은 비만 쥐와 사람을 대상으로 미토콘드리아에서 생성되는 산화적 스트레스가 인슐린저항성을 유발한 반면에 미토콘드리아의 항산화제 단백질이 고지방섭취에 의한 골격근의 인슐린저항성을 억제시켰다고 보고하였다. 이 연구를 통해 인슐린저항성은 골격근의 미토콘드리아에서 생성되는 증가된 H₂O₂와 감소된 glutathione과 밀접하게 관련되어 있음을 알 수 있다. Lee 등²⁵은 미토콘드리아의 항산화제인 catalase를 유전적으로 과발현시킨 쥐에서 지방형성 중간물질인 DAG를 감소시켰고 노화에 의한 인슐린저항성을 억제하였다고 보고하였다. 이처럼 미토콘드리아에서 생성되는 산화적 스트레스 및 산화환원 상태 변화는 비만 및 제2형 당뇨병에 의해 야기되는 인슐린저항성의 중요한 원인이라 하겠다.

골격근 미토콘드리아는 인슐린저항성과 관련 없다

기존 선행연구들^{10,11}에 의하면 제2형 당뇨병 또는 인슐린저항성이 있는 비만한 사람들은 정상적인 사람들에 비해 골격근 내 미토콘드리아의 양이 약 30% 정도 적다고 보고되고 있다. 특히, 제2형 당뇨병 또는 인슐린저항성이 있는 비만한 사람들은 정상적인 건강한 사람들에 비해 미토콘드리아의 활동마커 효소들인 citrate synthase²⁶, cytochrome oxidase²⁷, succinate dehydrogenase²⁸의 활동수준이 20-40% 정도 낮다고 보고되었다. 위와 같은 연구들의 주장에 의하면 당뇨병 환자의 골격근 내 미토콘드리아의 감소는 지방산을 산화하는 골격근의 능력을 저하시키고 골격근 내 지방 축적을 유발하여 결국 인슐린저항성을 유발한다는 것이다. 즉, 골격근 내 미토콘드리아의 기능저하가 인슐린저항성과 관련되어 있음을 강조하는 것이다.^{18,29} 하지만 이러한 가설은 골격근 내 미토콘드리아와 인슐린저항성 간의 상관관계를 보여주었을 뿐 이 가설에 대한 과학적인 근거를 제시하고 있지는 않다. 이에 대해 다음과 같은 과학적인 근거들을 통해 미토콘드리아의 감소가 인슐린저항성을 유발하지 않는다는 주장을 강조한다.

1. 미토콘드리아 증가와 인슐린저항성 유발

만약 미토콘드리아의 기능저하가 인슐린저항성을 유발한다면 미토콘드리아의 기능저하는 인슐린저항성 이전에 발생해야 한다. 하지만 현실적으로 제2형 당뇨병 및 인슐린저항성이 있는 비만한 사람들은 장시간에 걸쳐 발생하는 관계로 실험연구에서는 사람을 대상으로 한 연구보다는 동물을 대상으로 고지방섭취에 의한 비만 및 인슐린저항성 유발 모델 연구를 진행한다.^{30,31} 많은 선행 연구들에 의하면 동물대상 고지방섭취는 골격근의 인슐린저항성 유발뿐만 아니라 골격근 내 미토콘드리아 관련 효소³², 지방산 산화능력³³ 그리고 합성인자³⁴를 증가시킨다고 보고하고 있다. 이처럼 고지방섭취는 근육 미토콘드리아의 증가와 동시에 인슐린저항성을 유발한다. 또한, Nair 등³⁵의 연구에 의하면 제2형 당뇨병과 인슐린저항성이 있는 아시아인 인디언들은 정상적인 인디언들과 비교했을 때 골격근에서 비슷한 수준의 ATP를 생성하는 미토콘드리아 능력을 나타냈고, 건강한 복미 사람들에 비해서는 높은 수준의 미토콘드리아 능력을 보였다. 이상과 같은 과학적인 연구결과에 의해 미토콘드리아의 기능저하가 인슐린저항성을 유발한다고 단정할 수 없다.

또한, 기존 많은 선행연구들은 유전적 조작 동물들을 이용하여 골격근 내 미토콘드리아의 기능저하가 인슐린저항성을 유발하지 않는다고 보고하고 있다. Wredenberg 등³⁶은 골격근 내 Tfam (mitochondrial transcription factor A)을 유전적으로 제거한 쥐(knockout mice)를 이용하였는데, Tfam은 중요한 미토콘드리아 호흡 관련 단백질을 포함

하고 있다. Tfam knockout 쥐의 골격근에서 심각한 호흡 관련 기능의 장애를 보였지만 오히려 인슐린작용이 증가하였고 인슐린에 의한 골격근 안으로의 포도당 흡수가 향상되었다. Pospisilik 등³⁷은 미토콘드리아의 호흡기능 유지에 필요한 apoptosis-inducing factor (AIF)에 대한 유전적 제거 쥐를 연구하였다. 이 연구에서 AIF knockout 쥐의 골격근은 미토콘드리아의 호흡관련 단백질들(complex I and IV) 수준을 감소시켰지만 인슐린감수성과 포도당내성을 향상시켰고 인슐린 자극에 의한 골격근의 포도당흡수 활동을 증가시켰다. 그리고 최근 Zechner 등³⁸의 연구에 의하면 미토콘드리아 재합성 마커인 peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC-1α) knockout 쥐에서 미토콘드리아 효소 수준과 지방산화능력이 급격하게 감소하였지만 포도당감수성은 향상되었다. 이상의 유전적 조작 쥐를 이용한 선행연구들을 종합하면 골격근의 지방산화를 제한하는 미토콘드리아의 기능저하가 인슐린반응을 향상시키고 인슐린저항성을 유발하지 않는다고 할 수 있다.

2. 제2형 당뇨병 및 인슐린저항성이 있는 비만 환자들의 지방산화 증가

일부 이전 연구들은 골격근 내 지방산화가 제2형 당뇨병 및 인슐린저항성이 있는 비만환자에서 감소된다고 보고하였다. 한 예로 Kelley 등³⁹에 의하면 제2형 당뇨병환자가 정상인에 비해 골격근에서의 지방산화가 감소하고 포도당산화는 증가한다고 하였다. 또한 비만한 사람은 정상인에 비해 골격근의 지방산화가 낮다고 보고하였다.⁴⁰ 그러나 이와 상반된 연구결과들도 보고되고 있다. Colberg 등⁴¹의 연구에 의하면 제2형 당뇨병이나 인슐린저항성이 있는 비만한 환자들에서 지방산화가 감소하지 않는다고 하였다. 그리고 인슐린저항성이 있는 비만 환자들에서 혈액의 지방산화는 감소하였지만 골격근의 지방산화는 증가하여 결국 전체적인 지방산화능력은 인슐린저항성이 있는 비만환자와 정상인 간에 차이가 없다고 보고하였다.⁴² 또한 대부분의 다른 최근 선행연구들에 의해서도 제2형 당뇨병이나 인슐린저항성이 있는 비만한 환자들이 정상인에 비해 골격근의 산화능력이 높다고 보고하였다.⁴³

인슐린저항성은 지방산화 증가와 관련되어 있다는 가설은 Randle의 포도당 및 지방산 사이클(glucose fatty acid cycle) 이론에 근거하고 있다.⁴⁴ 이 이론은 포도당과 지방산의 산화산화전달이 미토콘드리아 내 acetyl-CoA에서 집결됨에 따라 지방산화가 포도당흡수를 억제한다는 것이다. 이 이론에 대해 Felber 등⁴⁵은 인슐린저항성이 있는 사람을 대상으로 그 근거를 제공하였다. 즉, 제2형 당뇨병과 인슐린저항성이 있는 비만한 환자들은 정상인에 비해 더 높은 지방산화능력을 보였다. 이처럼 기존 많은 선행연구들에 의해 알 수 있듯이 제2형 당뇨병이나 인슐린저항성이 있는 비만한 환자들은 정상적인 사람들에 비

해 골격근의 지방산화능력이 감소하는 것이 아니라 오히려 증가하였다. 따라서 골격근의 미토콘드리아는 인슐린저항성을 유발하지 않는다고 할 수 있다.

운동과 골격근의 인슐린저항성

인슐린저항성에 대한 미토콘드리아의 역할과 상관없이 기존 많은 선행연구들에 의하면 운동은 인슐린저항성을 억제하고 인슐린감수성을 향상시키는 데 매우 효과가 있다고 보고되고 있다. 즉 비만 또는 제2형 당뇨병 환자에서 운동에 의한 대사적 건강을 향상시키는 가장 잘 검증된 기전들 중의 하나는 골격근의 인슐린저항성을 감소시키는 골격근의 적응이라 하겠다. 특히, 운동에 의한 인슐린감수성 향상은 전통적인 인슐린 신호전달과는 다른 독립적인 신호전달과정을 통해 달성된다고 한다.⁴⁶ 이 이론에 의하면 운동(근육수축)은 AMP/ATP 증가에 의한 AMP-activated protein kinase (AMPK), 세포내 Ca^{2+} 농도, ROS 및 PKC를 활성화시키고, 이는 다시 TBC1D1 또는 AS160를 인산화시켜 GLUT4 이동을 통해 골격근 안으로의 포도당흡수를 향상시킨다(Fig. 2). 그리고 골격근 내 미토콘드리아는 에너지 소비에 의해 조절되기 때문에 에너지 요구(예, 운동, 신체활동 등)의 증가는 미토콘드리아에 가해지는 부하나 스트레스를 감소시키고 미토콘드리아의 ROS 생성을 감소시켜 인슐린감수성을 향상시키는 중요한 기전이 된다. 이에 관련하여 운동(일회성 운동 vs 장기간 운동)에 따른 골격근의 인슐린감수성 향상에 대한 구체적인 내용을 살펴보면 다음과 같다.

일반적으로 일회성 유산소운동에서도 인슐린작용은 향상된다고 보고되고 있는데, 저강도 또는 중강도로 운동을 하였을 때 혈당 수준이 감소되고, 그 효과는 2-72시간 지속된다고 한다.⁴⁷ 또한 유산소운동의 효과는 한 번 운동을 하는 것과 여러 번 동일시간을 나누어 하는 것과 비교했을 때 큰 차이를 보이지 않는다고 한다.⁴⁸ 일회성 저항성운동도 비슷한 효과를 보이는데, 내당능장애(impaired fasting glucose)를 보이는 사람의 경우 일회 저항성운동을 통해 혈당 수준이 감소하였고, 이 수준은 저항성운동의 양과 강도에 의해 비례하였다.⁴⁹ 그리고 일회성 운동들에 의해 골격근으로의 포도당 흡수를 촉진하는 AMPK와 AS160의 인산화 수준이 증가하였다.^{50,51}

장기간 저항성운동은 골격근의 근육량을 증가시키는 반면에 장기간 유산소운동은 골격근 내 미토콘드리아의 구조와 기능을 향상시킨다. 하지만 유산소운동과 저항성운동 모두 제2형 당뇨병 환자의 골격근 내 GLUT4를 증가시키고 혈당 수준을 낮춰 인슐린감수성을 향상시킨다(Table 1). 규칙적인 운동훈련은 골격근의 산화적 능력을 향상시키고 GLUT4의 증가를 통해 자유지방산의 수준을 낮추고 포도당 흡수를 증가시켜 인슐린저항성과 당뇨병의 위험을 낮춘다. 예를 들어,

Table 1. Comparison of the effects of aerobic exercise and resistance exercise on insulin resistance

Variables	Aerobic exercise	Resistance exercise
Insulin response to glucose challenge	↓↓	↓↓
Basal insulin levels	↓	↓
Basal glucose levels	↓	↓
GLUT4 levels	↑↑	↑↑
Insulin sensitivity	↑↑	↑↑
Basal metabolism	↑	↑↑

GLUT4, glucose transporter protein 4.

↓ = decrease; ↑ = increase; The more arrows, the greater the change.

중강도 및 고강도 유산소운동은 노인 또는 제2형 당뇨병 환자의 인슐린감수성을 향상시켰고^{52,53}, 골격근 내 GLUT4 단백질 발현을 증가시켰다.⁵⁴ 또한, 유산소 운동훈련은 근육 내 지방축적을 증가시키고 지방산화능력을 향상시켰다.⁵⁵ 유산소운동과 마찬가지로 장기간 저항성운동도 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절과 인슐린작용을 향상시킨다고 보고되었다.⁵⁶⁻⁵⁸

결론

기존 많은 선행연구들에 의하면 골격근의 인슐린저항성은 미토콘드리아의 기능과 밀접하게 관련되어 있다. 즉, 제2형 당뇨병이나 인슐린저항성이 있는 비만한 환자들은 미토콘드리아의 지방산 산화능력이 감소되고 이에 따른 골격근 내 지방형성 중간물질들이 증가하여 골격근의 인슐린저항성을 유발한다. 또한 비만 및 고지방섭취에 의해 미토콘드리아에 지나치게 많은 부하나 스트레스가 가해지면 미토콘드리아는 불완전한 지방산을 산화하거나 산화적 스트레스를 생성하여 인슐린저항성을 유발한다. 이에 반해 골격근의 미토콘드리아는 인슐린저항성을 유발하지 않는다는 상반된 연구들도 있다. 즉, 고지방섭취에 의한 동물모델에서 골격근 내 인슐린저항성은 유발하였지만 동시에 골격근 내 미토콘드리아도 증가하였고 또한 제2형 당뇨병이나 인슐린저항성이 있는 비만 환자들에서 정상적인 사람에 비해 골격근의 지방산화능력이 증가하였다. 그러나 여러 가지 형태의 운동(일회성 vs 장기간, 유산소 vs 저항성)은 비만 또는 제2형 당뇨병 환자의 혈당 수준을 낮추고 골격근 내 인슐린저항성을 억제하는 요인들을 증가시킴으로써 인슐린저항성이나 제2형 당뇨병을 예방하는 데 매우 중요한 역할을 한다.

요약

골격근, 간, β-세포, 지방세포, 위장, α-세포, 신장 그리고 뇌에서의 인슐린저항성은 비만 및 제2형 당뇨병 유발의 중요한 요인들이다. 이 중에서 체중의 40-50%를 차지하고 있는 골격근의 인슐린저항성은 골

격근 안으로의 포도당 흡수를 감소시킨다. 많은 선행연구들에 의하면 제2형 당뇨병 환자나 인슐린저항성이 있는 비만한 환자들은 정상인에 비해 골격근 내 적은 미토콘드리아가 존재한다고 보고되고 있다. 하지만 골격근 내 미토콘드리아가 인슐린저항성을 유발하는 원인인지에 대해서는 많은 논쟁이 되고 있다. 먼저 골격근의 인슐린저항성이 미토콘드리아의 기능장애와 관련되어 있다는 주장은 다음과 같은 가설에 근거하고 있다. 1) 비만 또는 제2형 당뇨병은 골격근의 지방산화능력을 감소시키고 인슐린저항성을 유발하는 지방형성 중간물질들(예, FA-CoA, DAG, ceramide)의 축적을 증가시킨다. 2) 비만 또는 고지방섭취에 의한 인슐린저항성은 골격근 내 미토콘드리아의 과부하와 불완전한 지방산화에 의해 야기된다. 3) 골격근 내 미토콘드리아에서 생성된 산화적 스트레스(예, H₂O₂)가 비만 및 고지방섭취에 의한 인슐린저항성을 유발한다. 하지만 골격근 내 미토콘드리아의 기능장애는 인슐린저항성을 유발하지 않는다는 상반된 주장도 다음과 같은 이유로 제기되고 있다. 1) 고지방섭취 동물은 인슐린저항성 유발뿐만 아니라 골격근 내 미토콘드리아의 증가도 야기한다. 2) 제2형 당뇨병과 인슐린저항성이 있는 비만한 환자들은 정상인에 비해 높은 골격근 지방산화능력을 나타낸다. 그러나 여러 가지 형태의 운동(일회성 vs. 장기간, 유산소 vs. 저항성)은 비만과 제2형 당뇨병에 의해 야기되는 인슐린저항성을 처치하고 예방하는데 매우 중요한 역할을 한다.

중심단어: 골격근, 미토콘드리아, 인슐린저항성, 운동

Conflicts of Interest

The author have no conflicts of interest to declare.

Acknowledgments

This work was supported by Inha University Research Grant.

References

1. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32:1431-7.
2. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. *J Biomed Biotechnol* 2010;2010:476279.
3. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009;58:773-95.
4. DeFronzo RA, Ferrannini E, Simonson DC. Fasting hyperglyce-

- mia in non-insulin-dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism* 1989;38:387-95.
5. Pendergrass M, Bertoldo A, Bonadonna R, Nucci G, Mandarino L, Cobelli C, et al. Muscle glucose transport and phosphorylation in type 2 diabetic, obese nondiabetic, and genetically predisposed individuals. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292:E92-100.
 6. Diamond MP, Thornton K, Connolly-Diamond M, Sherwin RS, DeFronzo RA. Reciprocal variations in insulin-stimulated glucose uptake and pancreatic insulin secretion in women with normal glucose tolerance. *J Soc Gynecol Investig* 1995;2:708-15.
 7. Chang L, Chiang SH, Saltiel AR. Insulin signaling and the regulation of glucose transport. *Mol Med* 2004;10:65-71.
 8. Hou JC, Pessin JE. Ins (endocytosis) and outs (exocytosis) of GLUT4 trafficking. *Curr Opin Cell Biol* 2007;19:466-73.
 9. Kiens B. Skeletal muscle lipid metabolism in exercise and insulin resistance. *Physiol Rev* 2006;86:205-43.
 10. Patti ME, Butte AJ, Crunkhorn S, Cusi K, Berria R, Kashyap S, et al. Coordinated reduction of genes of oxidative metabolism in humans with insulin resistance and diabetes: potential role of PGC1 and NRF1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:8466-71.
 11. Morino K, Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Frattini J, Shatzkes N, et al. Reduced mitochondrial density and increased IRS-1 serine phosphorylation in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic parents. *J Clin Invest* 2005;115:3587-93.
 12. Bonnard C, Durand A, Peyrol S, Chanseaneume E, Chauvin MA, Morio B, et al. Mitochondrial dysfunction results from oxidative stress in the skeletal muscle of diet-induced insulin-resistant mice. *J Clin Invest* 2008;118:789-800.
 13. Hulver MW, Berggren JR, Cortright RN, Dudek RW, Thompson RP, Pories WJ, et al. Skeletal muscle lipid metabolism with obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284:E741-7.
 14. Abu-Elheiga L, Oh W, Kordari P, Wakil SJ. Acetyl-CoA carboxylase 2 mutant mice are protected against obesity and diabetes induced by high-fat/high-carbohydrate diets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:10207-12.
 15. Jacob S, Machann J, Rett K, Brechtel K, Volk A, Renn W, et al. Association of increased intramyocellular lipid content with insulin resistance in lean nondiabetic offspring of type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 1999;48:1113-9.
 16. Moro C, Bajpeyi S, Smith SR. Determinants of intramyocellular triglyceride turnover: implications for insulin sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;294:203-13.
 17. Holland WL, Brozinick JT, Wang LP, Hawkins ED, Sargent KM, Liu Y, et al. Inhibition of ceramide synthesis ameliorates glucocorticoid-, saturated-fat-, and obesity-induced insulin resistance. *Cell Metab* 2007;5:167-79.
 18. Lowell BB, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science* 2005;307:384-7.
 19. Koves TR, Ussher JR, Noland RC, Slentz D, Mosedale M, Ilkayeva O, et al. Mitochondrial overload and incomplete fatty acid oxidation contribute to skeletal muscle insulin resistance. *Cell Metab* 2008;7:45-56.
 20. Adams SH, Hoppel CL, Lok KH, Zhao L, Wong SW, Minkler PE, et al. Plasma acylcarnitine profiles suggest incomplete long-chain fatty acid beta-oxidation and altered tricarboxylic acid cycle activity in type 2 diabetic African-American women. *J Nutr* 2009;139:1073-81.
 21. Finck BN, Bernal-Mizrachi C, Han DH, Coleman T, Sambandam N, LaRiviere LL, et al. A potential link between muscle peroxisome proliferator-activated receptor- α signaling and obesity-related diabetes. *Cell Metab* 2005;1:133-44.
 22. Bloch-Damti A, Bashan N. Proposed mechanisms for the induction of insulin resistance by oxidative stress. *Antioxid Redox Signal* 2005;7:1553-67.
 23. Houstis N, Rosen ED, Lander ES. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature* 2006;440:944-8.
 24. Anderson EJ, Lustig ME, Boyle KE, Woodlief TL, Kane DA, Lin CT, et al. Mitochondrial H_2O_2 emission and cellular redox state link excess fat intake to insulin resistance in both rodents and humans. *J Clin Invest* 2009;119:573-81.
 25. Lee HY, Choi CS, Birkenfeld AL, Alves TC, Jornayvaz FR, Jurczak MJ, et al. Targeted expression of catalase to mitochondria prevents age-associated reductions in mitochondrial function and insulin resistance. *Cell Metab* 2010;12:668-74.
 26. Kelley DE, He J, Menshikova EV, Ritov VB. Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:2944-50.
 27. Simoneau JA, Veerkamp JH, Turcotte LP, Kelley DE. Markers of capacity to utilize fatty acids in human skeletal muscle: relation to insulin resistance and obesity and effects of weight loss. *FASEB J*

- 1999;13:2051-60.
28. He J, Watkins S, Kelley DE. Skeletal muscle lipid content and oxidative enzyme activity in relation to muscle fiber type in type 2 diabetes and obesity. *Diabetes* 2001;50:817-23.
29. Morino K, Petersen KF, Shulman GI. Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction. *Diabetes* 2006;55 Suppl 2:9-15.
30. Han DH, Hansen PA, Host HH, Holloszy JO. Insulin resistance of muscle glucose transport in rats fed a high-fat diet: a reevaluation. *Diabetes* 1997;46:1761-7.
31. Storlien LH, James DE, Burleigh KM, Chisholm DJ, Kraegen EW. Fat feeding causes widespread in vivo insulin resistance, decreased energy expenditure, and obesity in rats. *Am J Physiol* 1986;251: E576-83.
32. McAinch AJ, Lee JS, Bruce CR, Tunstall RJ, Hawley JA, Cameron-Smith D. Dietary regulation of fat oxidative gene expression in different skeletal muscle fiber types. *Obes Res* 2003;11:1471-9.
33. Turner N, Bruce CR, Beale SM, Hoehn KL, So T, Rolph MS, et al. Excess lipid availability increases mitochondrial fatty acid oxidative capacity in muscle: evidence against a role for reduced fatty acid oxidation in lipid-induced insulin resistance in rodents. *Diabetes* 2007;56:2085-92.
34. Hancock CR, Han DH, Chen M, Terada S, Yasuda T, Wright DC, et al. High-fat diets cause insulin resistance despite an increase in muscle mitochondria. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:7815-20.
35. Nair KS, Bigelow ML, Asmann YW, Chow LS, Coenen-Schimke JM, Klaus KA, et al. Asian Indians have enhanced skeletal muscle mitochondrial capacity to produce ATP in association with severe insulin resistance. *Diabetes* 2008;57:1166-75.
36. Wredenberg A, Freyer C, Sandström ME, Katz A, Wibom R, Westerblad H, et al. Respiratory chain dysfunction in skeletal muscle does not cause insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;350:202-7.
37. Pospisilik JA, Knauf C, Joza N, Benit P, Orthofer M, Cani PD, et al. Targeted deletion of AIF decreases mitochondrial oxidative phosphorylation and protects from obesity and diabetes. *Cell* 2007;131: 476-91.
38. Zechner C, Lai L, Zechner JF, Geng T, Yan Z, Rumsey JW, et al. Total skeletal muscle PGC-1 deficiency uncouples mitochondrial derangements from fiber type determination and insulin sensitivity. *Cell Metab* 2010;12:633-42.
39. Kelley DE, Simoneau JA. Impaired free fatty acid utilization by skeletal muscle in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1994;94:2349-56.
40. Kelley DE, Goodpaster B, Wing RR, Simoneau JA. Skeletal muscle fatty acid metabolism in association with insulin resistance, obesity, and weight loss. *Am J Physiol* 1999;277:E1130-41.
41. Colberg SR, Hagberg JM, McCole SD, Zmuda JM, Thompson PD, Kelley DE. Utilization of glycogen but not plasma glucose is reduced in individuals with NIDDM during mild-intensity exercise. *J Appl Physiol* (1985) 1996;81:2027-33.
42. Thyfault JP, Kraus RM, Hickner RC, Howell AW, Wolfe RR, Dohm GL. Impaired plasma fatty acid oxidation in extremely obese women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:E1076-81.
43. Ara I, Larsen S, Stallknecht B, Guerra B, Morales-Alamo D, Andersen JL, et al. Normal mitochondrial function and increased fat oxidation capacity in leg and arm muscles in obese humans. *Int J Obes (Lond)* 2011;35:99-108.
44. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963;1:785-9.
45. Felber JP, Ferrannini E, Golay A, Meyer HU, Theibaud D, Curchod B, et al. Role of lipid oxidation in pathogenesis of insulin resistance of obesity and type II diabetes. *Diabetes* 1987;36:1341-50.
46. Stanford KI, Goodyear LJ. Exercise and type 2 diabetes: molecular mechanisms regulating glucose uptake in skeletal muscle. *Adv Physiol Educ* 2014;38:308-14.
47. Galbo H, Tobin L, van Loon LJ. Responses to acute exercise in type 2 diabetes, with an emphasis on metabolism and interaction with oral hypoglycemic agents and food intake. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007;32:567-75.
48. Baynard T, Franklin RM, Goulopoulou S, Carhart R Jr, Kanaley JA. Effect of a single vs multiple bouts of exercise on glucose control in women with type 2 diabetes. *Metabolism* 2005;54:989-94.
49. Black LE, Swan PD, Alvar BA. Effects of intensity and volume on insulin sensitivity during acute bouts of resistance training. *J Strength Cond Res* 2010;24:1109-16.
50. Deshmukh A, Coffey VG, Zhong Z, Chibalin AV, Hawley JA, Zierath JR. Exercise-induced phosphorylation of the novel Akt substrates AS160 and filamin A in human skeletal muscle. *Diabetes* 2006;55:1776-82.
51. Sriwijitkamol A, Coletta DK, Wajcberg E, Balbontin GB, Reyna

- SM, Barrientes J, et al. Effect of acute exercise on AMPK signaling in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes: a time-course and dose-response study. *Diabetes* 2007;56:836-48.
52. Evans EM, Racette SB, Peterson LR, Villareal DT, Greiwe JS, Holloszy JO. Aerobic power and insulin action improve in response to endurance exercise training in healthy 77-87 yr olds. *J Appl Physiol* 2005;98:40-5.
53. Houmard JA, Tanner CJ, Slentz CA, Duscha BD, McCartney JS, Kraus WE. Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. *J Appl Physiol* (1985) 2004;96:101-6.
54. Christ-Roberts CY, Pratipanawatr T, Pratipanawatr W, Berria R, Belfort R, Kashyap S, et al. Exercise training increases glycogen synthase activity and GLUT4 expression but not insulin signaling in overweight nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Metabolism* 2004;53:1233-42.
55. Pruchnic R, Katsiaras A, He J, Kelley DE, Winters C, Goodpaster BH. Exercise training increases intramyocellular lipid and oxidative capacity in older adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:E857-62.
56. Cohen ND, Dunstan DW, Robinson C, Vulikh E, Zimmet PZ, Shaw JE. Improved endothelial function following a 14-month resistance exercise training program in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;79:405-11.
57. Ibáñez J, Gorostiaga EM, Alonso AM, Forga L, Argüelles I, Larrión JL, et al. Lower muscle strength gains in older men with type 2 diabetes after resistance training. *J Diabetes Complications* 2008;22:112-8.
58. Ishii T, Yamakita T, Sato T, Tanaka S, Fujii S. Resistance training improves insulin sensitivity in NIDDM subjects without altering maximal oxygen uptake. *Diabetes Care* 1998;21:1353-5.