

저항성 운동이 OLETF 쥐 시상하부 Leptin receptor (Ob-R), GLUT2 mRNA 및 골격근 GLUT4 mRNA 발현에 미치는 영향

임은미¹, 박세환², 윤진환²

¹충남대학교 스포츠과학과, ²한남대학교 생활체육학과

Effects of Resistance Exercise Training on Leptin Receptor (Ob-R), GLUT2 mRNA of the Hypothalamus and GLUT4 mRNA Expression of the Skeletal Muscle in OLETF Rats

Eun-Mi Lim¹, Se-Hwan Park², Jin-Hwan Yoon²

¹Department of Sports Science, Chungnam National University, Daejeon; ²Department of Sports Science, Hannam University, Daejeon, Korea

PURPOSE: The hypothalamus plays a central role in integrating hormonal and nutritional signals from the periphery and modulating food intake, energy balance. However, obesity and type 2 diabetes cause dysfunction of hypothalamus. This study was to investigate the effects of 8 weeks resistance exercise training on leptin receptor, GLUT2 mRNA of the hypothalamus and skeletal muscle GLUT4 mRNA expression in OLETF rats.

METHODS: Thirty male OLETF rats were randomly divided into three groups: LETO (CON, n=10), OLETF (OLETF+CON, n=10), OLETF+resistance exercise (OLETF+EXE, n=10). Exercise group conducted gradual ladder climbing exercise 3 days per week for 8 weeks.

RESULTS: The results of this study was following; In the hypothalamus, leptin receptor (Ob-R) and GLUT2 mRNA expression were significantly increased in OLETF+EXE group compared with OLETF group ($p < .05$). Activation of AMPK was significantly decreased in OLETF+EXE group compared to OLETF group ($p < .05$). GLUT4 mRNA expression of skeletal muscle was significantly increased in OLETF+EXE group compared with OLETF group ($p < .05$), and HOMA-IR index also was significantly lower in OLETF+EXE group than OLETF group ($p < .05$).

CONCLUSIONS: These results showed that 8 weeks resistance exercise training can improve leptin receptor mRNA expression and glucose sensing in hypothalamic. Also, these effects may contribute to energy homeostasis in peripheral such as skeletal muscle.

Key words: Resistance exercise, Hypothalamus, Type 2 diabetes mellitus, Leptin receptor (Ob-R), GLUTs

서론

당뇨병의 90% 이상을 차지하는 제2형 당뇨병은 인슐린 저항성 및 만성적 고혈당을 특징으로 하는 비만 관련 대사 질환이다. 특히, 고혈당(chronic hyperglycemia)은 근육, 심장, 간, 뇌 등을 포함한 주요 기관의 생리적 기능저하를 초래함으로써 다양한 합병증 발생 위험을 증가

시킨다[1]. 이러한 이유로, 엄격한 혈당 관리는 제2형 당뇨병의 병적 상태 개선 및 향후 합병증 발생 예방을 위한 전략으로 강조되어 왔으며, 균형적인 에너지 섭취와 체중 조절은 혈당 관리를 위한 우선적 과제로 여겨지고 있다[2,3].

시상하부(hypothalamus)는 식욕 중추기관으로서 말초 에너지 항상성 유지를 위한 다양한 신호를 통합하고 전달한다[4]. 지방조직에서 분

Corresponding author: Jin-Hwan Yoon Tel +82-42-629-7990 Fax +82-42-629-7973 E-mail yoonjh@hnu.ac.kr

*이 논문은 2016년 대한민국 교육부와 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(NRF-2016S1A5B5A07920282).

Keywords 저항성 운동, 시상하부, 제2형 당뇨병, 렙틴수용체, GLUTs

Received 31 Oct 2018 Revised 19 Nov 2018 Accepted 26 Nov 2018

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

비만 렙틴은 혈관-뇌 장벽(Blood-Brain-Barrier, BBB)을 통과하여 시상하부에 존재하는 수용체와 결합함으로써 체내 에너지 저장 상태에 관한 정보를 제공하고, 되먹임 기전(feedback mechanism)에 의해 에너지 섭취 및 체중 조절에 관여한다[5]. 선행연구에서 혈중 렙틴 농도 증가는 에너지 섭취 및 비만 완화에 긍정적인 반면에 렙틴 및 렙틴 수용체의 결핍은 과식을 유발하고 에너지 소비를 감소시키는 것으로 보고되었다[6]. 한편, 렙틴 수용체 발현이 증가된 C57BL/6J mice는 고지방 식이에도 불구하고 체중 증가가 억제되었다는 연구결과가 보고된 바 있어[7], 에너지 섭취 및 체중 조절은 혈중 렙틴 농도에 의존하기보다는 시상하부에서 발현되는 렙틴 수용체의 수준에 영향을 받는 것으로 짐작된다.

이와 더불어, 에너지 섭취는 시상하부 내 당 수송체(glucose transporters, GLUTs) 발현에 따른 포도당 감지 능력에 좌우되며, 이는 GLUT2 발현 수준에 의해 매개된다[8-10]. 시상하부로 유입된 포도당은 GLUT2에 의해 감지되고, 이는 에너지 섭취와 소비, 근 대사(muscle metabolism), 포도당 항상성 조절에 관여하는 adenosine monophosphate-dependent kinase (AMPK)의 활성을 제어함으로써 에너지 항상성에 긍정적 영향을 미친다. 시상하부에서 AMPK 활성은 체중 및 식이 섭취를 증가시키는 반면에, AMPK 활성 억제는 렙틴 신호전달을 강화시키고 체중 및 식이 섭취 감소에 효과적인 것으로 보고되었다[11,12]. 또한, 시상하부 렙틴 신호체계 강화는 교감 및 부교감 신경계 조절을 통해 골격근에서 당 흡수 증가, 젖산 글루카곤 및 간 글루코스 생성 등을 포함한 말초조직 당 대사에 직접적인 영향을 미치는 것으로 알려져 있다[13].

이상과 같이, 혈당 관리를 위한 에너지 섭취 패턴 및 섭취량은 중추(central) 및 말초(peripheral) 시스템의 다양한 기전에 의해 조절될 수 있다. 그러나, 뇌조직은 당뇨병에 매우 취약한 것으로 알려져 있고, 당뇨병에 동반된 염증 및 산화스트레스 반응 증가 등과 같은 부적 요인들은 세포에 존재하는 다양한 수용체의 손실을 유도함으로써 정상적인 뇌 기능 저하를 가져올 수 있다[14]. 이를 미루어 볼 때, 식욕 중추기 관으로써 시상하부 내 렙틴 수용체 및 GLUT2 발현 증가에 따른 에너지 항상성 개선은 제2형 당뇨병의 병적 진행 상태를 지연시키는 데 기여할 수 있음을 유추해 볼 수 있다.

운동은 에너지 소비 증가와 더불어 에너지 섭취를 감소시킴으로써 체중 조절에 긍정적 영향을 가져옴과 동시에 다양한 대사장애관련 질병의 예방 및 개선에 효과적인 전략으로 알려져 있다. 본 연구와 관련하여 Bi et al. [15]과 Laing et al. [16]의 연구에서, 자발적인 휠 달리기 운동이 OLETF 모델의 이상식욕항진(hyperphagia)과 비만 완화에 효과적이며, 고지방 식이로 유도된 비만 모델 쥐의 시상하부에서 렙틴 신호 개선에 긍정적 영향을 미치는 것으로 나타났다. 또한 Shapiro et al. [17]과 Yi et al. [18]의 연구에서는 규칙적인 운동을 통해 제2형 당뇨병 모델 쥐와 노화 쥐의 렙틴 감수성 및 간 조직 렙틴 수용체 활성이 증가됨

을 확인하였다. 하지만 이들 선행연구의 대부분은 유산소성 운동에 기반한 말초조직에서의 렙틴 수용체 발현에 초점을 두고 있다.

최근 들어, 중추 신경계의 병변(lesion)과 기능 저하 개선에 대한 저항성 운동의 효과성 및 가능성은 일부 선행연구에 의해 제안[19,20]되고 있으나, 아직까지 중추신경계 내 렙틴 수용체 및 당 수송체 발현에 관한 연구는 희소한 실정이다. 따라서 본 연구에서는 비만 및 제2형 당뇨병 표현형으로 알려진 OLETF rat을 대상으로, 시상하부에서 렙틴 수용체 mRNA 수준 및 포도당 감지 손상을 가정하고, 8주간의 저항성 운동 중재가 이들 요인에 어떠한 영향을 미치는지 규명하고자 하였다.

연구 방법

1. 실험동물

본 연구의 실험동물은 비만 및 제2형 당뇨병 표현형을 지닌 4주령의 Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) n=20 모델과 대조군 Long-Evans Tokushima Otsuka (LETO) n=10 모델을 일본 오츠카 제약회사(Osaka, Japan)로부터 분양받았다. 이후, 온도 $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $50 \pm 10\%$, 소음 60 db 이하, 암모니아가스 20 ppm 이하, 조명 150-300 Lux, 조명시간 12시간 명암주기, 환기횟수 13-15회/시간 등의 환경조건에서 일정기간 동안 사육한 후, 20주령을 기점으로 하여 그룹 선정을 실시하였다. 그룹 선정은 무작위 표본법을 이용하여 LETO (n=10), OLETF (n=10), OLETF+EXE (n=10)로 구분하였다. 실험기간 동안 식이는 멸균된 일반 고형사료(Purina, Gunpo, Korea-조지방 4.5%, 조단백 20.12%, 섬유소 3.5% 등)를 섭취시켰으며, 음수는 상수도를 여과한 후, 자외선 유수멸균기를 통과시킨 물을 자유롭게 섭취하도록 하였다. 또한, 동물실험윤리규정에 의거하여 동물의 고통과 불편을 최소화하도록 노력하였다.

2. 운동 방법

운동 방법은 Lee et al. [21]의 연구에서 실시한 경사면 사다리 오르기 운동을 수정하여 8주간 수행하였다. 길이 135 cm, 간격 1.5 cm의 사다리를 80° 경사로 설치하고 꼬리에 무게 부하를 주어 경사도를 오르는 운동을 1일 8회, 주 3회의 빈도로 총 8주간 실시하였다. 1주일간의 적응기간 동안에는 무 부하로 사다리 오르기를 수행하였으며, 경사면 상부에 사료를 두어 자발적 운동을 유도하였다. 적응기간 종료 후 쥐의 운동량을 최대한 동일하게 유지하기 위해 각 개체별 repetition maximum (1RM)을 측정하였다. 1RM은 1회 반복할 수 있는 최대 중량을 의미하는 것으로, 본 실험에서는 매주 운동 하루 전 쥐의 꼬리에 추를 달고 1RM을 측정하고 무게부하에 반영하였다.

3. 혈중 변인 분석 및 HOMA-IR

8주간 저항성 운동 종료 후, 12시간 공복 상태를 유지하고 Zoletil 50® (10 mg/kg, i.p.; Vibac Laboratories, Carros, France)을 이용하여 마취한 후 혈중 변인 분석을 위해 심장으로 부터 혈액을 채취하였다. 4°C, 3,000 rpm에서 20분간 원심분리하여 혈청을 분리한 후 분석까지 -80°C에 보관하였다. 혈당의 측정은 자동분석기(INTEGRA 400, Roche, Germany)를 이용하고, 인슐린 농도는 ELISA법(Mercodia Ultrasensitive Rat Insulin ELISA kit, Sweden)을 이용하여 측정하였다. Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) = (fasting insulin [μIU/mL] × fasting glucose [mg/M])/22.5의 공식을 이용하여 분석하였다[22].

4. 시상하부 Leptin receptor mRNA, GLUT-2 mRNA 및 골격근 GLUT-4 mRNA 분석

시상하부 및 비복근으로부터 Trizol® (Invitrogen Corp., CA, USA)을 이용 총 RNA (total RNA)를 분리하고 reverse transcriptases (RT, Promega Corp., WI, USA)를 이용하여 cDNA를 합성하였다. Real-time PCR은 0.1 μM의 oligonucleotide primer와 12.5 μL의 2x SYBR Premix Ex Taq (Takara BIO Inc., Japan), 1 μg cDNA를 사용하여 양을 25 μL로 맞추어 실시하였다. Smart cycler (Cepheid, CA, USA)를 이용하여 PCR을 시행하였고, nonspecific double-stranded DNA binding dye인 SYBR green I을 사용하여 방출되는 형광을 smart cycler software를 이용하여 분석하였다. Leptin receptor mRNA의 primer는 Forward: 5'-TGAAACATTT-GAGCATCTTT-3'; Reverse: 5'-CGATGCACTGGCTGACAGAA-3', GLUT-2 mRNA의 primer는 Forward: 5'-TTAGCAACTGGGTCTG-CAAT-3'; Reverse: 5'-GGTGTAGTCCTACTCATG-3'이고, GLUT-4 mRNA의 primer는 Forward: 5'-CCG AAA GAC TCT AAA GCG CCT-3'; Reverse: 5'-CGT TTC TCA TCC TTC AGC TCA-3'을 이용하였으며, β-actin의 primer는 Forward; 5'-ACC AAC TGG GAC CAT ATG GAG

AAG A-3'; Reverse: 5'-TACGAC CAGAGGCATACAGGGACAA-3'을 이용하여 분석하였다.

5. Western blot

AMPK 발현 분석을 위해 시상하부를 lysis buffer (50 mM HEPES, 10 mM EDTA, 100 mM NaF, 50 mM Na pyrophosphate, 10 mM Na Orthovanadate, and 1% Triton at pH 7.4)로 균질화하였다. 균질화된 시료를 원심분리하고 상층액을 BCA Protein Assay Kit를 이용하여 단백질 농도를 측정 후, SDS-PAGE gel에 분주하고 전기영동을 실시하였다. 이후 gel상의 단백질을 100 V에서 1시간 동안 nitrocellulose membrane에 transfer하였다. Membrane을 5% non-fat milk에서 1시간 blocking하고 TBST buffer로 세척한 후 1:1,000으로 희석한 1차 항체(AMPK, Cell Signaling Technology)와 함께 overnight시켰다. 이후 2차 항체(anti-rabbit IgR) 처리 후 ECL detection reagent를 이용하여 현상하고 Image J로 산출하였다.

6. 자료 처리

측정된 결과들은 SPSS 20.0 program을 이용하여 각 항목에 대한 평균 및 표준편차를 산출하였다. 그룹 간 차이는 일원분산분석(one-way analysis of variance; ANOVA)을 이용하였으며, 사후검정은 Duncan의 방법을 실시하였다. 이때 유의수준은 .05로 설정하였다.

연구 결과

1. 시상하부 Leptin receptor (Ob-R) mRNA 발현

8주간 운동 중재 후 시상하부의 Leptin receptor mRNA 발현 변화를 분석한 결과 Fig. 1과 같이 집단 간 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다($p < .05$). 사후 검증 결과, 시상하부 Leptin receptor mRNA 발현량

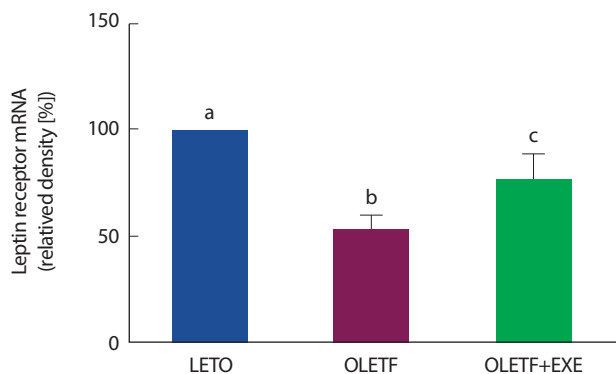


Fig. 1. Comparison of leptin receptor mRNA expression in hypothalamus. ^aLETO, ^bOLETF, ^cOLETF+EXE, ^{abc}Different letters in the same column represent significantly different among the groups at $p < .05$.

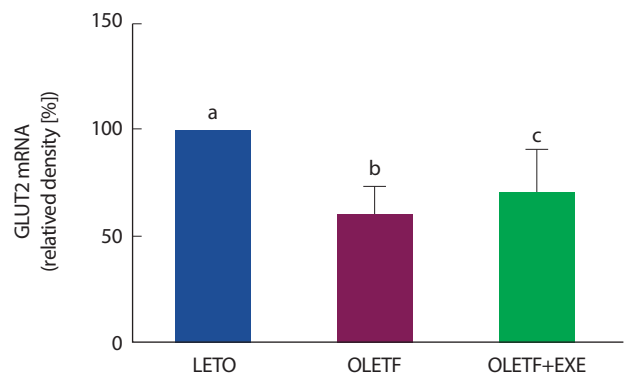


Fig. 2. Comparison of GLUT2 mRNA expression in hypothalamus. ^aLETO, ^bOLETF, ^cOLETF+EXE, ^{abc}Different letters in the same column represent significantly different among the groups at $p < .05$.

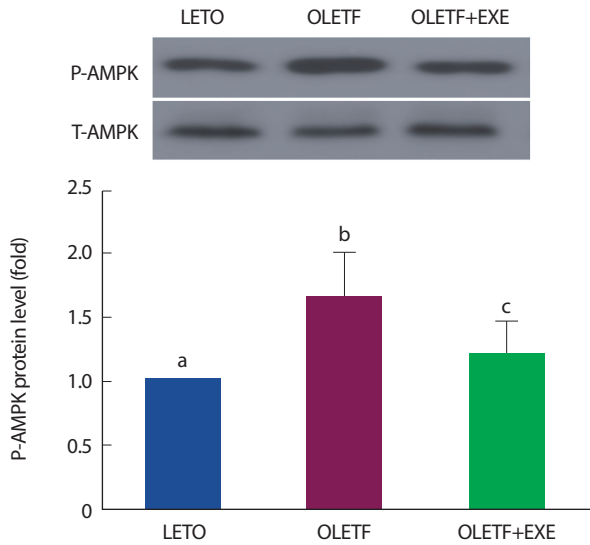


Fig. 3. Comparison of AMPK protein expression in hypothalamus. T-AMPK, total AMPK; P-AMPK, phosphorylation AMPK. ^aLETO, ^bOLETF, ^cOLETF+EXE, ^{abc}Different letters in the same column represent significantly different among the groups at $p < .05$.

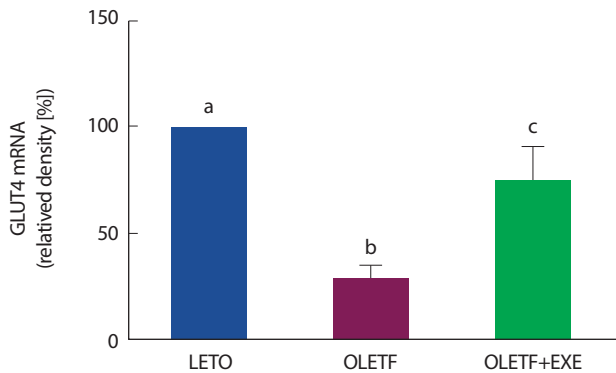


Fig. 4. Comparison of GLUT4 mRNA expression in skeletal muscle. ^aLETO, ^bOLETF, ^cOLETF+EXE, ^{abc}Different letters in the same column represent significantly different among the groups at $p < .05$.

은 OLETF+EXE 그룹이 OLETF 그룹에 비하여 통계적으로 유의하게 높게 나타났다.

2. 시상하부 GLUT2 mRNA 발현

8주간의 저항성 운동 후 시상하부의 GLUT2 mRNA 발현 변화는 Fig. 2와 같이 집단 간 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다($p < .05$). 사후검증 결과, GLUT2 mRNA 발현량은 OLETF+EXE 그룹이 OLETF 그룹에 비하여 통계적으로 유의하게 높게 나타났다.

3. 시상하부 AMPK protein 발현

8주간의 저항성 운동 후 시상하부 AMPK 발현은 Fig. 3과 같이 집단 간 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다($p < .01$). 사후검증 결과,

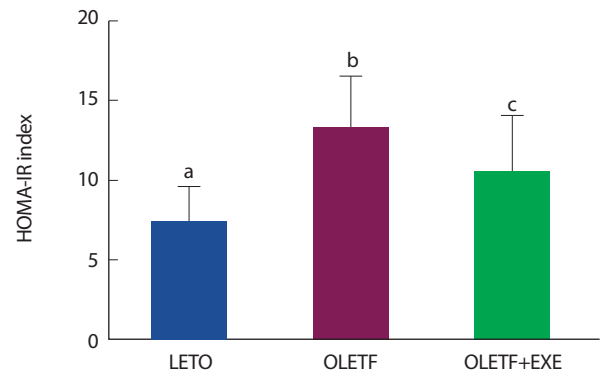


Fig. 5. Comparison of HOMA-IR index between the groups. ^aLETO, ^bOLETF, ^cOLETF+EXE, ^{abc}Different letters in the same column represent significantly different among the groups at $p < .05$.

AMPK 발현은 OLETF+EXE 그룹이 OLETF 그룹에 비하여 통계적으로 유의하게 낮은 발현을 나타내었다.

4. 골격근의 GLUT4 mRNA 발현

8주간의 저항성 운동 후 골격근의 GLUT4 mRNA 발현 변화는 Fig. 4와 같이 집단 간 유의한 차이가 나타났다($p < .05$). 사후검증 결과, GLUT4 mRNA 발현량은 OLETF+EXE 그룹이 OLETF 그룹에 비해 통계적으로 유의하게 높게 나타났다.

5. HOMA-IR

8주간의 저항성 운동 후 각 집단 간 HOMA-IR 지수에 대한 비교 결과는 Fig. 5와 같이 세 집단 간 유의한 차이가 나타났으며($p < .001$), 사후검증에서 OLETF+EXE 그룹은 OLETF 그룹에 비하여 통계적으로 유의하게 감소하는 것으로 나타났다.

논 의

시상하부의 기능 부전(dysfunction)은 에너지 항상성에 부정적 영향을 미치고 과식, 비만 및 제2형 당뇨병을 발생시킨다. 본 연구에서는 비만 및 제2형 당뇨 표현형을 지닌 OLETF 모델을 대상으로 규칙적인 8주간의 저항성 운동 중재가 중추 및 말초조직에서 에너지 항상성에 관련된 요인들에 미치는 영향을 규명하고자 하였다. 본 연구결과에서, OLETF 모델은 시상하부 렙틴 수용체 및 포도당 감지 인자 GLUT2의 mRNA 발현이 감소되고 AMPK가 활성화됨을 확인할 수 있었다. 반면, 규칙적인 8주간의 저항성 운동은 시상하부 렙틴 수용체 및 GLUT2 mRNA 수준을 유의하게 증가시키고, AMPK의 활성을 억제하는 것으로 나타났으며, 또한 골격근에서 GLUT4 mRNA 수준을 증가시켰다.

렙틴은 지방조직에 의해 생성되는 호르몬으로 식욕, 체중, 신경내분비 및 혈당을 포함하는 다양한 생리적 과정에 관여하며, 렙틴의 생리적 작용은 중추신경계 뉴런에 의해 발현되는 렙틴 수용체와의 결합을 통해 나타난다[23]. 이처럼, 렙틴 분비로 유도되는 다양한 생리적 기능이 target 조직 수용체와의 결합을 통해 작용함을 감안할 때, 시상하부 내 렙틴 수용체의 발현 양상은 에너지 항상성에 중요한 요인이라 할 수 있다. 선행연구에서, 혈중 렙틴 농도가 높은 비만인은 시상하부 지방조직 및 간에서 렙틴 수용체가 하향조절(downregulation)되는 것으로 보고된 바 있으며, 이는 말초조직 렙틴 저항성을 발생시키고 지질 축적을 촉진시킨다[24,25]. 반면, 규칙적인 운동은 비만 개선과 비만 관련 comorbidities의 위험을 감소시키기 위한 중요한 비약리적 중재로써 오랫동안 권장되어 왔다. 이를 반영하듯 일부 선행연구 결과들은 규칙적인 운동 중재가 비만 모델의 시상하부에서 손상된 렙틴 신호전달 개선을 통해 에너지 소비 증가뿐만 아니라 식욕을 억제함으로써 비만 개선에 기여할 수 있음을 보고하였다[26,27]. 이러한 관점에서 볼 때, 운동을 통한 비만 상태의 개선은 비만에 의해 야기되는 제2형 당뇨병의 예방 및 개선에도 긍정적 효과를 불러일으킬 수 있다. 본 연구에서 8주간의 저항성 운동 그룹은 비운동 그룹과 비교하여 시상하부 내 렙틴 수용체 mRNA 수준이 유의하게 증가되는 것으로 나타났다. 이와 관련한 연구에서 렙틴 수용체 결합이 있는 fa/fa rat에 LRb 유전자를 과발현시킴으로써 렙틴 신호를 증가시켰을 때 체중 감소가 유도되었다는 연구결과[28]와, 렙틴 저항성을 가진 모델을 대상으로 규칙적인 유산소 운동 중재가 시상하부 및 말초조직에서 렙틴 수용체의 발현을 증가시키고 JAK/STAT3 신호전달 경로의 변화를 유도하였다는 선행연구[29,30]가 보고되고 있다.

뇌 조직에서 GLUT2는 췌장 β-세포와 유사하게 혈중 포도당 농도의 변화를 감지하는 필수적인 요인으로, 중추신경계에서 포도당 항상성 및 음식 섭취를 조절하는 중추 포도당 감지 시스템에 관여한다[31,32]. 선행연구에 따르면, 시상하부 GLUT2 발현은 포도당 감지에 의한 식이 행동을 조절하는 주요 매개체로, 이들의 발현 감소는 체중 증가 및 과잉 에너지 섭취와 패턴에 관여하는 것으로 보고되었다. GLUT2-/- mice는 공복-섭식 이행기(fasting-feeding transition)에 에너지 섭취가 증가하며, 뇌실 내 투여된 포도당에 반응하는 식욕억제 및 식욕 증진 신경펩티드 발현을 변화시키는 것으로 나타났다[33]. 시상하부 영역에서 GLUT2 발현 감소에 따른 포도당 감지 능력 저하는 AMPK 활성화에도 영향을 미칠 수 있다. Park et al. [34]은 당뇨 쥐에서 만성적 시상하부 AMPK 활성화는 에너지 섭취 증가로 인해 에너지 대사 및 포도당 항상성의 손상을 초래한다고 하였다. 본 연구에서 비운동 그룹은 시상하부 GLUT2 mRNA 수준이 감소되고 AMPK 발현이 증가하는 것으로 나타난 반면에 규칙적인 저항성 운동 중재가 이러한 요인들의 발현을 긍정적으로 변화시킴을 확인할 수 있었다. 운동은 독특한 형태로써 중

추신경계 기능저하에 따른 생리적 반응을 완화시킬 수 있는 효율적인 전략[35]일 뿐만 아니라, 12주간의 자발적 휠 달리기 운동이 C57BL6 비만 모델의 시상하부 기능 개선에 긍정적 기여를 할 수 있음이 보고되고 있다[36]. 이와 함께 Motiani et al. [37]은 2주 동안 중강도 지속 달리기와 고강도 인터벌 운동을 실시한 결과, 운동 유형과 강도에 관계없이 장(intestinal)에서 GLUT2 발현이 대조군에 비하여 유의한 차이를 보이며 증가됨을 보고하였다.

또한, 시상하부 영역에서 렙틴과 그 수용체 결합에 의한 신호체계 강화는 말초조직 포도당과 인슐린 항상성을 조절할 수 있다. 골격근은 가장 비대한 조직이며 포도당 처리(glucose disposal)를 위한 주요 영역으로서, 골격근에서의 당 흡수 증가에 따른 혈당 조절은 전신 인슐린 저항성 개선 및 에너지 대사에 지대한 영향을 미친다. 선행연구에 따르면, 골격근 포도당 섭취에 대한 렙틴의 효과는 VMH와 ARC 영역에서의 Ob-Rb 활성화에 의존되는 것으로 보고되고 있다[38]. 골격근에서 포도당 흡수에 관여하는 대표적인 인자 GLUT4 protein 및 mRNA 발현은 운동에 의해 긍정적으로 조절될 수 있다. 운동은 골격근 GLUT4 발현을 증가시키는 데 가장 효율적인 자극으로써, 인슐린 작용과 포도당 처리를 개선시키는 데 상당한 기여를 할 수 있다[39]. Cunha et al. [40]은 인슐린 저항성 모델 쥐를 대상으로 8주 동안의 강도별 수영운동을 실시한 결과, 고강도 운동 그룹에서 GLUT4 발현량 및 혈당 개선에 유의한 효과를 확인하였고, Kim et al. [41]은 비만 쥐를 대상으로 8주간의 저항성 사다리 운동은 골격근 GLUT4 수준을 증가시키고 인슐린 저항성 개선에 기여할 수 있다고 보고하였다. 본 연구에서도 8주간의 저항성 운동 그룹에서 GLUT4 mRNA 수준이 비운동 그룹에 비하여 유의하게 증가되는 것으로 나타났으며, 이와 더불어 인슐린 저항성 측정변인 HOMA-IR 지수를 분석한 결과, 운동 그룹에서 유의한 감소가 나타났다.

결론

종합해 보면, 비만 및 제2형 당뇨병 상태에서 규칙적인 저항성 운동 중재는 시상하부 내 렙틴 수용체 발현 및 포도당 감지 능력 향상을 위한 효과적인 전략이 될 수 있으며, 이로 인해 향상된 신호체계는 말초조직의 포도당 항상성 개선에도 기여할 수 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Malin SK, Kashyap SR. Type 2 diabetes treatment in the patient with obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016;45(3):553-64.
2. Leitner DR, Fruhbeck G, Yumuk V, Schindler K, Micic D, et al. Obesity and type 2 diabetes: two diseases with a need for combined treat-

- ment strategies - EASO can lead the way. *Obes Facts*. 2017;10(5):483-92.
3. Smokovski I, Milenkovic T, Trapp C, Mitov A. Diabetes care in republic of macedonia: challenges and opportunities. *Ann Glob Health*. 2015;81(6):792-802.
4. Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes Rev*. 2007;8(1):21-34.
5. Rosenbaum M, Leibel RL. 20 years of leptin: role of leptin in energy homeostasis in humans. *J Endocrinol*. 2014;223(1):T83-96.
6. Coppari R, Bjorbaek C. Leptin revisited: its mechanism of action and potential for treating diabetes. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(9):692-708.
7. Tortoriello DV, McMinn JE, Chua SC. Increased expression of hypothalamic leptin receptor and adiponectin accompany resistance to dietary-induced obesity and infertility in female C57BL/6J mice. *Int J Obes*. 2007;31(3):395-402.
8. Jordan SD, Konner AC, Bruning JC. Sensing the fuels: glucose and lipid signaling in the CNS controlling energy homeostasis. *Cell Mol Life Sci*. 2010;67(19):3255-73.
9. Fuente-Martin E, Garcia-Caceres C, Granado M, de Ceballos ML, Sanchez-Garrido MA, et al. Leptin regulates glutamate and glucose transporters in hypothalamic astrocytes. *J Clin Invest*. 2012;122(11):3900-13.
10. Penicaud L, Leloup C, Fioramonti X, Lorsignol A, Benani A. Brain glucose sensing: a subtle mechanism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006;9(4):458-62.
11. Su H, Jiang L, Carter-Su C, Rui L. Glucose enhances leptin signaling through modulation of AMPK activity. *PLoS One*. 2012;7(2):e31636.
12. Andersson U, Filipsson K, Abbott CR, Woods A, Smith K, et al. AMP-activated protein kinase plays a role in the control of food intake. *J Biol Chem*. 2004;279(13):12005-8.
13. Huo L, Gamber K, Greeley S, Silva J, Huntoon N, et al. Leptin-dependent control of glucose balance and locomotor activity by POMC neurons. *Cell Metab*. 2009;9(6):537-47.
14. Yi SS. Effects of exercise on brain functions in diabetic animal models. *World J Diabetes*. 2015;6(4):583-97.
15. Bi S, Scott KA, Hyun J, Ladenheim EE, Moran TH. Running wheel activity prevents hyperphagia and obesity in Otsuka long-evans Tokushima Fatty rats: role of hypothalamic signaling. *Endocrinology*. 2005;146(4):1676-85.
16. Laing BT, Do K, Matsubara T, Wert DW, Avery MJ, et al. Voluntary exercise improves hypothalamic and metabolic function in obese mice. *J Endocrinol*. 2016;229(2):109-22.
17. Shapiro A, Cheng KY, Gao Y, Seo DO, Anton S, et al. The act of voluntary wheel running reverses dietary hyperphagia and increases leptin signaling in ventral tegmental area of aged obese rats. *Gerontology*. 2011;57(4):335-42.
18. Yi X, Cao S, Chang B, Zhao D, Gao H, et al. Effects of acute exercise and chronic exercise on the liver leptin-AMPK-ACC signaling pathway in rats with type 2 diabetes. *J Diabetes Res*. 2013;2013:946432.
19. Araujo PCO, Quines CB, Jardim NS, Leite MR, Nogueira CW. Resistance exercise reduces memory impairment induced by monosodium glutamate in male and female rats. *Exp Physiol*. 2017;102(7):845-53.
20. de Almeida AA, Gomes da Silva S, Lopim GM, Vannucci Campos D, Fernandes J. Resistance exercise reduces seizure occurrence, attenuates memory deficits and restores BDNF signaling in rats with chronic epilepsy. *Neurochem Res*. 2017;42(4):1230-9.
21. Lee SH, Barton ER, Sweeney HL, Farrar RP. Viral expression of insulin-like growth factor-I enhances muscle hypertrophy in resistance-trained rat. *J Appl Physiol*. 2004;96(3):1097-104.
22. Yang HJ, Kim MJ, Kwon DY, Kim DS, Zhang T, et al. Combination of aronia, red ginseng, shiitake mushroom and natto kinase potentiated insulin secretion and reduced insulin resistance with improving gut microbiome dysbiosis in insulin deficient type 2 diabetic rats. *Nutrients*. 2018;10(7):E948.
23. Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*. 2006;443(7109):289-95.
24. Yi XJ, Wang H, Li QP. Exercise on the sexual development and the fat leptin receptor mRNA expression in the high-fat diet female rats. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*. 2009;25(4):454-6, 542.
25. Fuentes T, Ara I, Guadalupe-Grau A, Larsen S, Stallknecht B, et al. Leptin receptor 170 kDa (OB-R170) protein expression is reduced in obese human skeletal muscle: a potential mechanism of leptin resistance. *Exp Physiol*. 2010;95(1):160-71.
26. Thivel D, Metz L, Aucouturier J, Brakoniecki K, Duche P, et al. The effects of imposed sedentary behavior and exercise on energy intake in adolescents with obesity. *J Dev Behav Pediatr*. 2013;34(8):616-22.
27. Friedman JM. Leptin at 14 year of age: an ongoing story. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(3):973S-9S.
28. Keen-Rhinehart E, Kalra SP, Kalra PS. AAV-mediated leptin receptor installation improves energy balance and the reproductive status of

- obese female Koletsky rats. *Peptide*. 2005;26(12):2567-78.
29. Zhao J, Tian Y, Xu J, Liu D, Wang X, et al. Endurance exercise is a leptin signaling mimetic in hypothalamus of Wistar rats. *Lipids Health Dis*. 2011;10:225.
30. Patterson CM, Bouret SG, Dunn-Meynell AA, Levin BE. Three weeks of postweaning exercise in DIO rats produces prolonged increases in central leptin sensitivity and signaling. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009;296(3):R537-48.
31. Millán C, Martínez F, Cortés-Campos C, Lizama I, Yañez MJ, et al. Glial glucokinase expression in adult and post-natal development of the hypothalamic region. *ASN Neuro*. 2010;2(3):e00035.
32. Marín-Juez R, Rovira M, Crespo D, van der Vaart M, Spaink HP, et al. GLUT2-mediated glucose uptake and availability are required for embryonic brain development in zebrafish. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(1):74-85.
33. Bady I, Marty N, Dallaporta M, Emery M, Gyger J, et al. Evidence from glut2-null mice that glucose is a critical physiological regulator of feeding. *Diabetes*. 2006;55(4):988-95.
34. Park S, Kim DS, Kang S, Shin BK. Chronic activation of central AMPK attenuates glucose-stimulated insulin secretion and exacerbates hepatic insulin resistance in diabetic rats. *Brain Res Bull*. 2014;108:18-26.
35. Auer MK, Sack M, Lenz JN, Jakovcevski M, Biedermann SV, et al. Effects of a high-caloric diet and physical exercise on brain metabolite levels: a combined proton MRS and histologic study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(4):554-64.
36. Laing BT, Do K, Matsubara T, Wert DW, Avery MJ, et al. Voluntary exercise improves hypothalamic and metabolic function in obese mice. *J Endocrinol*. 2016;229(2):109-22.
37. Motiani KK, Savolainen AM, Eskelinen JJ, Toivanen J, Ishizu T, et al. Two weeks of moderate-intensity continuous training, but not high-intensity interval training, increases insulin-stimulated intestinal glucose uptake. *J Appl Physiol*. 2017;122(5):1188-97.
38. Toda C, Shiuchi T, Kageyama H, Okamoto S, Coutinho EA, et al. Extracellular signal-regulated kinase in the ventromedial hypothalamus mediates leptin-induced glucose uptake in red-type skeletal muscle. *Diabetes*. 2013;62(7):2295-307.
39. Richter EA, Hargreaves M. Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiol Rev*. 2013;93(3):993-1017.
40. Cunha VN, de Paula Lima M, Motta-Santos D, Pesquero JL, de Andrade RV, et al. Role of exercise intensity on GLUT4 content, aerobic fitness and fasting plasma glucose in type 2 diabetic mice. *Cell Biochem Funct*. 2015;33(7):435-42.
41. Kim JY, Choi MJ, So B, Kim HJ, Seong JK, et al. The preventive effects of 8 weeks of resistance training on glucose tolerance and muscle fiber type composition in Zucker rats. *Diabetes Metab J*. 2015;39(5):424-33.