

다른 강도의 유산소성 및 저항성 운동이 제2형 당뇨 마우스의 항당뇨, 지질 개선에 미치는 영향

윤병곤^{1*} · 박찬호² · 우진희³ · 신기옥³ · 노희태³ · 김도연⁴ · 김정숙⁴ · 이수민^{4†}

¹동의대학교 체육학과, ²동의대학교 레저스포츠태권도학부,
³동아대학교 체육학과, ⁴부산대학교 체육교육과
(2019년 10월 10일 접수: 2019년 11월 25일 수정: 2019년 11월 28일 채택)

Effects of Different Intensity Aerobic and Resistance Exercise on Anti-diabetic and Lipid Profile Improvement in Type 2 Diabetic mice

Byung-Kon Yoon^{1*} · Chan-Ho Park² · Jin-Hee Woo³ · Ki-Ok Shin³ · Hee-Tae Roh³
Do-Yeon Kim⁴ · Jung-Sook Kim⁴ · Soo-Min Ha^{4†}

¹Department of Physical Education, Dong-eui University, Busan, Korea

²Division of Leisure Sport&Taekwondo, Dong-eui University, Busan, Korea

³Department of Physical Education, Dong-A University, Busan, Korea

⁴Department of Physical Education, Pusan National University, Busan, Korea

(Received October 10, 2019; Revised November 25, 2019; Accepted November 28, 2019)

요 약 : 제2형 당뇨 마우스로 8주간 50%, 75% 강도의 유산소성 및 저항성 운동을 수행하여 항 당뇨 및 지질 개선에 미치는 영향을 비교 분석하였다. 39주령 C57BL/6 마우스 48마리를 일반식이정상군(Normal, n=8)을 제외하고, Streptozotocin (STZ)으로 당뇨를 유발하여 제2형 당뇨군(DM, n=8), 제2형 당뇨+VO₂max 50% 유산소운동군(DM50A, n=8), 제2형 당뇨+VO₂max 75% 유산소운동군(DM75A, n=8), 제2형 당뇨+1RM 50% 저항운동군(DM50R, n=8), 그리고 제2형 당뇨+1RM 75% 저항운동군(DM75R, n=8)으로 구분하였다. 유산소성 운동은 주 5일, 1일 40분씩 8주간 트레드밀 운동을 실시하였으며, DM50A군은 1~4주는 8m/min, 5~8주는 8~10m/min으로, DM75A군은 1~4주는 12m/min, 5~8주는 12~14m/min으로 점증하여 실시하였다. 저항성 운동은 주5일 8주간 사다리 저항운동을 실시하였으며, DM50R군은 1RM의 50%, DM75R군은 1RM의 75%로 운동 반복 사이 2분간의 휴식을 주어 총 8번의 Climbing을 실시하였다. 8주간의 운동 후 공복 혈당은 DM군에 비해 DM운동군에서 유의적으로 낮았으며, 인슐린은 운동에 따른 유의한 차이가 없었으나, HOMA-IR은 DM군에 비해 DM운동군이 유의하게 낮은 것으로 나타났다. HbA1c는 DM군에 비해 DM50R 및 DM75R군이 유의하게 낮은 것으로 나타났다. 총콜레스테롤과 LDL-C는 DM운동군 간의 차이가 없었으나, HDL-C는 DM75A군이 가장 높은 수준으로 나타났고, 중성지방은 DM75R군이 가장 낮게 나타났다. 심혈관 위험 지수는 Normal군 및 DM75A군이 가장 낮게 나타났다. 따라서 T2DM 마우스에서 중강도의 저항성 운동은 혈당 및 인슐린 저항성 조절에 더

†Corresponding author

(E-mail: fantasista@pusan.ac.kr)

나은 개선을 보여주었으며, 중강도의 유산소성 운동은 HDL-C 수준 증가를 통한 심혈관 위험 지수를 감소하는 데 효과적이었다.

주제어 : 제2형 당뇨병, 유산소성 운동, 저항성 운동, 항당뇨, 혈중 지질

Abstract : The purpose of this study was to examine the effects of aerobic and resistance exercise of different intensity on anti-diabetic and lipid profile improvement in type 2 diabetic mice. C57BL/6 mice were divided into six groups ($n=8$, in each group): normal group (Normal), type 2 diabetes (DM), type 2 diabetes+VO₂max 50% aerobic exercise group (DM50A), type 2 diabetes+VO₂max 75% aerobic exercise group (DM75A), type 2 diabetes+1RM 50% resistance exercise group (DM50R), and type 2 diabetes+1RM 75% resistance group (DM75R). DM50A and DM75A were subjected to treadmill exercise 40 min/day, 5 days/week, during 8 weeks (DM50A, at the speed of 8 m/min for 1-4 weeks and 8~10 m/min for 5-8 weeks; DM75A, 12 m/min for 1-4 weeks and 12~14 m/min for 5-8weeks). DM50R (1RM50%) and DM75R (1RM75%) were subjected to ladder-climbing exercise with weights secured to their tails, 8 set/day, 5 days/week, during 8 weeks. After 8 weeks of exercise, fasting blood glucose and HOMA-IR was significantly lower in DM group than in DM group. HbA1c showed significantly lower DM50R and DM75R groups than DM group. HDL-C showed the highest level in DM75A group and triglyceride was lowest in DM75R group. The cardiovascular risk index was lowest in the Normal and DM75A groups. Therefore, moderate intensity exercise in T2DM mice showed better improvement in blood glucose and insulin resistance control, and moderate intensity aerobic exercise was effective in reducing the cardiovascular risk index by increasing HDL-C levels.

Keywords : type 2 diabetes, aerobic exercise, resistance exercise, anti-diabetic, blood lipids

1. 서론

당뇨병(Diabetes mellitus, DM)은 혈당조절 기능에 이상이 생겨 고혈당증(hyperglycemia)이 나타나는 대사질환이다. 제2형 당뇨병(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)은 당뇨병 환자의 90~95%를 차지하고, 그 유병률은 계속해서 증가하고 있으며, 향후 25년 안에 당뇨로 인한 질병의 영향을 받는 사람들의 수는 전 세계적으로 약 6억 9,300만 명에 도달할 것으로 예상된다[1,2]. T2DM은 증가된 인슐린 저항성(Insulin resistance, IR)으로 췌장 β -세포의 기능장애가 동반되는 진행성 질환이다[3]. 인슐린의 농도가 높음에도 불구하고 인슐린 저항성을 이겨내지 못하면 근육세포, 지방세포 내로 글루코스가 유입되는 능력이 저하되어 혈중 혈당 수치가 높은 수준을 유지하게 된다[4]. 이로 인해 혈당 수치가 높은 T2DM 환자는 급성 합병증 외에도 당뇨병 망막증, 신장증, 관상동맥질환 및 뇌혈관질환을 포함하여 만성

합병증에 대한 위험이 높다[5].

일반적으로 T2DM 환자의 대다수는 고농도의 중성지방, 낮은 농도의 고밀도 지단백 콜레스테롤(HDL-C) 및 증가된 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C)을 특징으로 하는 이상지질혈증을 나타낸다. 중성지방의 증가는 중성지방이 풍부한 지단백(TG-rich lipoproteins, TRL)의 생산 증가나 제거율의 감소에 의한 결과이며, 공복 시 중성지방의 주요 운반체인 초저밀도 지단백(Very Low Density Lipoprotein, VLDL)의 생산 증가는 인슐린 저항성에 의한 특징이라 할 수 있다[6].

인슐린 저항성과 동반되는 고인슐린혈증(Hyperinsulinemia) 상태에서는 지방조직에서 유리지방산의 분해가 상대적으로 증가하며, 간으로 유리지방산의 유입이 증가되어 간에서 지방 합성과 VLDL의 생성이 증가한다. 또한, 지방조직에서 지단백 분해효소(lipoprotein lipase, LPL)를 활성화하는 인슐린의 작용에 저항성이 생겨 혈중 중성지방이 증가한다[7]. 고중성지방혈증은 콜레

스테롤 에스테르 전달 단백질(Cholesteryl ester transfer protein, CETP)의 효소 활성화로 인하여 중성지방이 풍부한 지단백질에서 HDL 및 LDL로 중성지방의 이동을 촉진한다. 이를 통해 HDL 및 LDL의 중성지방 함량은 증가하고, 중성지방이 많아진 HDL과 LDL은 lipoprotein lipase 또는 hepatic lipase에 의해 분해되거나 작아지게 되어 HDL의 감소와 small dense-LDL의 수준이 증가한다[6,8].

당뇨병은 질병의 조절은 가능하지만, 완치가 불가능하므로 발병 이후 지속적인 치료와 자기관리를 통해 혈당 관리 및 합병증 발생의 예방을 위해 노력해야 한다[9]. 이와 관련하여 운동은 T2DM을 진단받은 환자를 위한 당뇨 관리 전략 중 가장 첫 번째로 권장되며, 식이요법 및 행동수정요법과 함께 모든 T2DM 및 비만 예방 프로그램의 필수 구성요소이다[10]. 하지만 T2DM 환자의 대부분은 보편적으로 정기적인 신체활동을 하지 않는 것으로 보고된다. 일반적으로 규칙적인 신체활동에 참여하면 혈당조절이 개선되고, 지질, 혈압, 심혈관질환, 사망률, 삶의 질에 긍정적인 영향을 미치는 것으로 알려져 제2형 당뇨병을 예방하거나 지연시킬 수 있다[11].

이렇듯 T2DM 환자에게 있어 운동은 혈당 및 지질조절뿐만 아니라 다양한 잠재적 이점이 있는 것은 분명하지만[12], 운동 유형에 따라 혈당조절 및 지질 성분의 효과는 여전히 단정할 수 없으며, 운동 강도의 중요성은 여전히 논쟁의 여지가 있다[13,14]. 따라서 규칙적인 운동은 T2DM의 당뇨 개선 및 이상 지질 수준 완화를 위해서 필수적이지만 대부분의 연구는 유산소성 운동, 저항성 운동 또는 복합운동이라는 단일 운동에 의한 효과로 국한되며, T2DM의 서로 다른 강도의 유산소성 운동과 저항성 운동의 처치에 따른 비교 연구는 미비한 실정이다. 이에 본 연구에서는 STZ로 유도된 제2형 당뇨 마우스에서 50%, 75% 강도의 유산소성 및 저항성 운동을 수행하여 항당뇨 및 지질 개선 효과에 미치는 영향을 비교 분석하는 데 있다.

2. 재료 및 방법

2.1. 실험동물

4주령 C57BL/6 mice 48마리를 Samtako (Osan, Korea)로 부터 분양받아 D대학교 의과대

학 동물 사육실에서 한 cage에 4마리씩 넣어 사육하였다. 실험동물들은 36주령이 될 때까지 물과 식이를 자유식이(ad libitum)로 공급하였다. 동물 사육실은 항시 무균 청정공기를 공급하는 HEPA(high efficiency particulate arrestant) 필터와 외부의 오염 공기가 차단되는 양압 설비를 갖추고 있으며, 사육 실내의 온도($22\pm 2^{\circ}\text{C}$), 습도($60\%\pm 5\%$), 조명(12 hour light/dark cycle) 등이 자동 제어되어 일정한 조건의 사육환경을 제공하였다. 모든 절차는 D University Medical School Institutional Animal Care and Use Committee의 승인을 받았으며, 동물실험윤리위원회의 지침에 따라 시행하였다.

2.2. 제2형 당뇨(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM) 유도

32주령이 되는 시점에 일반식이대조군(Normal, $n=8$)과 제2형 당뇨군(DM, $n=40$)으로 분류하였다. Normal군은 일반식이(탄수화물 69.41%, 단백질 24.34%, 지방 6.25%)를 섭취하고, DM군은 45% 고지방식이(탄수화물 35%, 단백질 20%, 지방 45%)를 섭취하였다. 36주령이 되는 시점에 6시간 공복 후 STZ(Sigma Chemical, USA)을 0.1M sodium citrate solution(pH 4.5) 용액에 용해 시킨 후 4일에 걸쳐 총 4회, 40 mg/kg을 하복부에 투여하였다. 제2형 당뇨병 유도 확인은 공복 혈당이 250 mg/dL 이상일 경우 제2형 당뇨가 발생한 것으로 판단하였다. 당뇨가 확인된 39주령의 쥐들은 일반식이대조군(CO, $n=8$), 제2형 당뇨군(DM, $n=8$), 제2형 당뇨+VO₂max 50% 유산소운동군(DM50A, $n=8$), 제2형 당뇨+VO₂max 75% 유산소운동군(DM75A, $n=8$), 제2형 당뇨+1RM 50% 저항운동군(DM50R, $n=8$), 그리고 제2형 당뇨+1RM 75% 저항운동군(DM75R, $n=8$)으로 분류하였다(Table 1).

2.3. 운동처치

유산소성 운동은 전기적 자극 없이 동물 실험용 트레드밀을 사용하여 주 5일, 1일 40분씩 8주간 트레드밀 운동을 하였다. 무선향당된 DM50A와 DM75A군은 3일 동안 경사도 0%에서 5m/min~10m/min의 속도로 10분간 트레드밀 운동 적응을 실시하였다. 운동강도는 Schefer와 Talan[15]의 운동강도 추정치를 활용하여 설정하였고, 준비운동과 정리운동은 5m/min으로 각 5분간 구성하였다. 본 운동 경우, DM50A군은 1

Table 1. Experimental design for the aerobic exercise and resistance exercise in STZ induced diabetic mice

Group	Experimental design	Weight(g)
Normal	Non diabetic control group + Normal diet	37.14±4.43
DM	Type 2 diabetes control group + High fat diet	38.50±4.97
DM50A	Type 2 diabetes + High fat diet + treadmill exercise (VO ₂ max 50%)	37.39±2.42
DM75A	Type 2 diabetes + High fat diet + treadmill exercise (VO ₂ max 75%)	36.26±2.67
DM50R	Type 2 diabetes + High fat diet + ladder climb exercise (1RM 50%)	36.93±3.39
DM75R	Type 2 diabetes + High fat diet + ladder climb exercise (1RM 75%)	35.66±3.57

주에서 4주는 8m/min, 5주에서 8주는 8m/min과 10m/min으로 점증하였고, DM75A군은 1주에서 4주는 12m/min, 5주에서 8주는 12m/min과 14m/min으로 점증하여 운동하였다.

저항성 운동은 80° 경사로 된 사다리 운동 기구(110cm high × 18cm wide, 2cm grid step)를 이용하여 주 5일 8주간 사다리 저항성 운동을 하였다. 본 실험 전 3일 동안 저항 없이 3회 사다리 운동을 적응시켰으며, DMR군의 운동 부하를 적용하기 위해 최대중량테스트(Maximal Load Test)를 하였다. 테스트 방법은 체중의 75%에 해당하는 중량 추를 꼬리에 달고 사다리를 올라가게 하였으며, 정상까지 성공 시 체중의 15% 중량을 점진적으로 추가하여 1RM을 평가하였다. DM50R군은 1RM의 50%, DM75R군은 1RM의 75%에 해당하는 추를 꼬리에 달고 사다리 운동을 하였으며, 1RM은 2주에 한 번 재측정하여 운동 부하를 동일하게 적용했다. 사다리 저항성 운동은 세트 반복 사이 2분간의 휴식을 주어 총 8번의 Climbing을 실시하였다.

2.4. 혈액 샘플링 및 분석

운동 처치 8주 후 최종일에 마우스를 12시간 이상 절식시킨 다음 꼬리 정맥에서 채혈한 혈액을 통해 GlucoDr 혈당측정기(All Medicus, Korea)로 혈당을 측정하였고, 그 뒤 에테르로 마취한 후 심장에서 채혈하였다. 채혈된 혈액은 3000 rpm으로 10분간 원심분리하여 상층 액을 회수하였으며, 즉시 -80°C 초저온냉동고에 넣어 보관하였다. 혈중 중성지방(AM157S-K, Asan Co., Korea), 총콜레스테롤(AM202-K, Asan Co., Korea) 및 고밀도지단백콜레스테롤(AM203-K, Asan Co., Korea) 함량은 효소법에 의한 정량용 kit를 이용하여 측정하였다. 혈청 2 μ l에 효소

용액 300 μ l를 첨가하여 교반하고, 37°C 인큐베이터에서 총 콜레스테롤 및 고밀도 지단백 콜레스테롤은 5분, 중성지방은 10분간 반응시켜 발색시킨 후 blank를 대조로 하여 분광광도계를 이용하여 500 nm(총 콜레스테롤, 고밀도 지단백 콜레스테롤) 또는 550 nm(중성지방)에서 흡광도를 측정하였다. 저밀도 지단백 콜레스테롤은 Friedewald et al[16]의 방정식 $LDL-C = TC - (HDL-C + TG/5)$ 으로 계산하였으며, 심혈관 위험 지수(Cardiac risk factor, CRF)는 총콜레스테롤 함량을 HDL-C 함량으로 나누어 계산하였다 [17].

인슐린, 당화혈색소는 항체에 효소를 결합해 항체-항원 반응을 측정하는 ELISA(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) 방법을 이용하여 측정하였으며, 인슐린은 ELISA kit for insulin (CEA448Mu, Cloud-Clone Corp., China), 당화혈색소는 ELISA kit for glycated hemoglobin A1c (CEA190Mu, Cloud-Clone Corp., China)를 이용하여 측정하였다. 인슐린 저항성 지표(HOMA-IR)는 $[fasting\ insulin(\mu U/ml) \times fasting\ glucose(mmol/l)]/22.5$ 로 계산하여 산출하였다.

2.5. 자료처리

수집된 자료는 SPSS 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) 프로그램을 사용하여 측정 항목에 대한 평균값(M)과 표준편차(SD)를 산출하고, 집단 간 차이는 일원 변량 분산분석(One-way ANOVA)을 하였다. 집단 간 차이가 유의한 경우, 사후검증으로 Duncan's multiple range test를 실시하였으며, 유의수준은 .05로 설정하였다.

Table 2. Effect of the aerobic exercise and resistance exercise on the serum lipid profiles in diabetic mice

Group	Total cholesterol (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	LDL-C (mg/dl)	CRF
Normal	144.31±16.21 ^a	63.29±9.06 ^{abc}	34.85±20.67 ^{ab}	96.79±21.85 ^a	5.59±3.02 ^a
DM	255.19±37.19 ^b	71.57±11.47 ^c	25.25±12.44 ^a	208.92±38.14 ^b	12.82±6.67 ^c
DM50A	247.80±46.09 ^b	67.35±10.94 ^{bc}	25.77±9.36 ^a	201.58±38.20 ^b	10.65±3.65 ^{bc}
DM75A	232.38±55.15 ^b	64.30±11.69 ^{abc}	41.59±10.90 ^b	193.80±24.93 ^b	5.74±1.51 ^a
DM50R	223.51±61.00 ^b	57.18±14.92 ^{ab}	32.26±9.68 ^{ab}	193.88±46.85 ^b	7.39±2.32 ^{ab}
DM75R	203.40±53.17 ^b	54.35±8.54 ^a	31.96±14.50 ^{ab}	186.76±38.01 ^b	8.07±4.66 ^{ab}

Value are mean±SD ($n=8$), CRF: Cardiac risk factor

^{a-c} Values with different superscripts within the row are significantly different at $p<0.05$ by Duncan's multiple range test.

3. 연구결과

3.1. 혈당, Insulin, HOMA-IR, HbA1c에 미치는 영향

50% 및 75% 강도의 유산소성 및 저항성 운동 후 혈당, 인슐린, 인슐린 저항성 및 당화혈색소에 대한 결과는 Figure 1과 같다. 공복 혈당은 Normal군(116.75±18.96 mg/dl)보다 DM군(240.75±19.34 mg/dl)이 높게 나타났으며, DM50A군(203.25±15.65 mg/dl), DM75A군(200.25±19.02 mg/dl), DM50R군(176.75±23.64 mg/dl), DM75R군(165.88±32.96 mg/dl) 순으로 낮게 나타났다($p<0.001$).

인슐린은 Normal군(17.47±2.55 mU/l)보다 DM군 모두 유의하게 높게 나타났으며, DM군(23.48±2.48 mU/l), DM50A군(23.24±3.08 mU/l), DM75A군(23.23±3.00 mU/l), DM50R군(23.62±3.37 mU/l), DM75R군(23.62±2.57 mU/l)의 차이는 없는 것으로 나타났다($p<0.001$). HOMA-IR은 DM군에서 13.99±2.23으로 가장 높게 나타났으며, DM군보다 DM50A군(11.65±1.67), DM75A군(11.52±2.10), DM50R군(10.38±2.55), DM75R군(9.67±2.08)이 유의하게 낮은 것으로 나타났다($p<0.001$).

HbA1c는 DM군이 897.13±113.72 ug/ml으로 가장 높게 나타났으며, DM군보다 DM50R군(646.29±182.72 ug/ml), DM75R군(663.48±173.33 ug/ml)이 유의하게 낮은 것으로 나타났다($p<0.001$).

3.2. 혈중 지질 함량에 미치는 영향

50% 및 75% 강도의 유산소성 및 저항성 운동 후 혈중 지질 수준에 대한 결과는 Table 2와 같다. 총 콜레스테롤은 Normal군보다 DM군 모두 유의하게 높게 나타났으며, DM군과 DM운동군의 차이는 없었다($p<0.001$). 중성지방은 DM75R군이 가장 낮게 나타났으며, 이는 Normal군보다 낮은 것으로 나타났다($p<0.05$). HDL-C는 DM75A군이 가장 높은 수준으로 나타났고, LDL-C는 Normal군보다 DM군 모두 유의하게 높게 나타났으며, DM군과 DM운동군의 차이는 없는 것으로 나타났다($p<0.001$). 심혈관 위험 지수(TC/HDL-C)는 Normal군 및 DM75A군이 가장 낮게 나타났다($p<0.05$).

4. 고찰

T2DM의 가장 근본적인 문제는 인슐린 세포 작용에 대한 저항력이며, 특히 인슐린으로 자극된 글루코스 흡수에 대한 저항력이 높아진 것이라 할 수 있다. 인슐린 민감성의 저하는 고인슐린혈증을 유발하고, 인슐린이 부족하지 않은 상태에서 인슐린 작용이 감소하면 간에서 당-신생합성 활성이 지속하여 혈당이 증가하게 된다[18]. 따라서 인슐린 저항성은 근육세포가 포도당과 중성지방을 흡수하고 저장하는 능력을 손상시켜 혈중 순환하는 포도당과 중성지방의 수치를 높인다. 일반적으로 T2DM의 혈당 관리를 위해 헤모글로빈이

혈장 포도당 노출에 의해 비효소적 당화 경로에서 형성되는 글리코실화 헤모글로빈(HbA1c)을 모니터링한다[19]. A1c는 헤모글로빈의 β -사슬의 N-말단의 발린(valine)에 혈당이 비가역적으로 결합하여 형성되는데 적혈구의 수명은 약 120일이므로 결과적으로 HbA1c는 장기간의 혈당 노출을 반영하여, 길게는 8-12주 동안의 평균 혈당 수준을 나타낸다[20]. 본 연구에서 T2DM이 유발된 마우스는 정상 마우스와 비교하여 공복 혈당, HOMA-IR 및 HbA1c 모두 높은 수준을 보였으며, 고인슐린혈증이 유발된 것을 확인할 수 있었다.

고인슐린 상태에서는 간, 골격근 및 지방조직으로의 포도당 수송 장애가 초래되지만 T2DM 환자에게 있어 운동은 골격근에 대한 적응을 통해 골격근 인슐린 저항성의 감소를 기대할 수 있다[21,22]. 운동에 의한 인슐린 민감성 조절은 전통적인 인슐린 신호전달과는 다른 독립적인 신호전달과정을 통해 향상되는데, 이 이론에 의하면

근수축은 AMP/ATP 증가에 의한 AMP-activated protein kinase(AMPK), 세포 내 Ca^{2+} 농도, ROS 및 PKC를 활성화하고, 이는 다시 TBC1D1 또는 AS160를 인산화하여 GLUT4 이동을 통해 골격근 안으로의 포도당 흡수를 향상시킨다[22,23]. 따라서 규칙적이고 지속적인 운동은 근육의 수축을 통해 근육의 산화 능력 및 GLUT4 수준을 증가시키며, 이러한 변화는 인슐린 감수성의 향상과 근육의 글리코겐 저장에 기여하는 중요한 적응이라 말할 수 있다.

본 연구에서는 인슐린 수준은 그룹간 차이가 없었지만, 모든 당뇨 운동군의 혈당 함량과 인슐린 저항성 및 당화혈색소는 DM군에 비해 낮은 것을 확인하였다.

운동을 통한 포도당의 조절은 골격근의 생화학적 적응으로 미토콘드리아 단백질의 상향 조절, 글리코겐 합성 효소의 활성화 및 GLUT4의 단백질 수준 증가로 인해 개선된다[24]. T2DM에서 인슐린 자극에 의한 GLUT4는 손상되지만 유산소

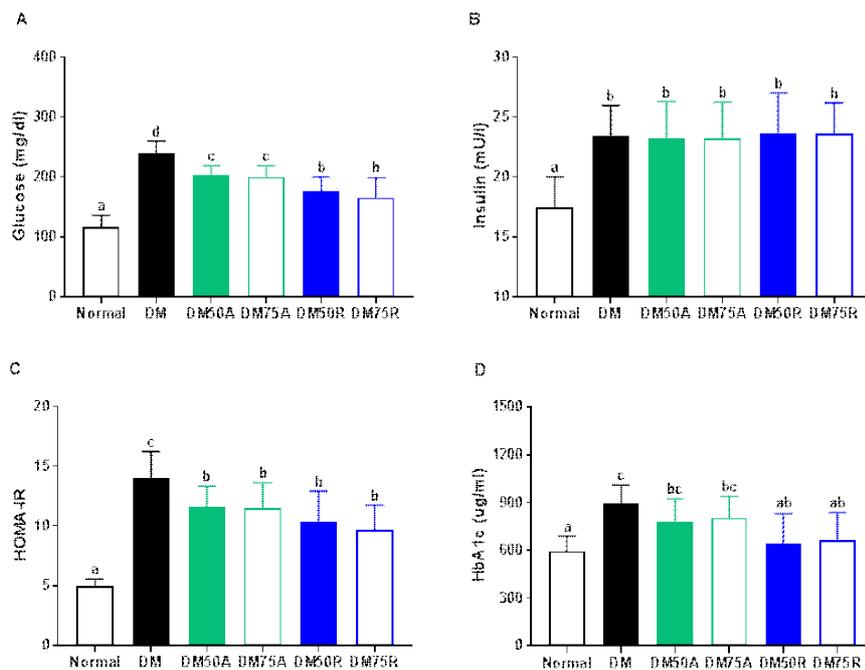


Fig. 1. Effect of the aerobic exercise and resistance exercise on the serum (A) glucose, (B) insulin, (C) HOMA-IR and (D) HbA1c level in diabetic mice.

^{a-d} Values with different superscripts within the row are significantly different at $p < 0.05$ by Duncan's multiple range test.

성 및 저항성 운동 모두 T2DM의 GLUT4를 풍부하게 하여 글루코스 흡수를 증가시켜 혈당조절에 긍정적인 것으로 보고된다[11].

특히, 저항성 운동을 실시한 DM50R, DM75R 군은 혈당의 감소율이 DM군에 비해 각각 36.2%, 45.14%로 유의한 감소를 보였고, HOMA-IR은 각각 34.8%, 44.8%의 높은 감소율을 보였으며, 이는 DM50A, DM75A군보다 감소율이 높은 것으로 나타났다. HbA1c의 수준 또한 DM 군에서 DM50R, DM75R군이 가장 낮은 것으로 나타났으며, DM군에 비해 각각 38.8%, 35.2%의 감소를 나타내어, Normal군과 가까운 수준으로 감소하였다. HOMA-IR의 경우에는 같은 강도인 DM75A군보다 DM75R군이 19.14% 감소하였는데 이러한 결과는 사다리 저항성 운동이 트레드밀을 이용한 유산소성 운동보다 T2DM 마우스의 혈당과 HOMA-IR 개선에 더 높은 영향력을 미친 것으로 해석할 수 있다.

본 연구에서 수행된 트레드밀을 이용한 유산소성 운동은 대근육의 지속적인 활동으로 연속적이지만, 사다리 저항성 운동은 단일 근육의 짧은 활동의 혐기성 대사로 인해 세트 사이의 휴식을 주었다. 결국, 저항성 운동으로 인한 근섬유의 수축성 단백질의 증가는 결과적으로 기초대사량을 증가시키며, 잠재적으로는 더 많은 글루코스 흡수에 기여한다[24]. T2DM의 저항성 운동은 근육 내 GLUT4 함량과 다양한 인슐린 신호전달 단백질(insulin receptor, protein kinase B-a/b, glycogen synthase) 발현의 활성화를 통해 골격근에서의 인슐린 작용을 향상시켜 포도당의 이용을 촉진한다고 하였고[25], T2DM 모델인 Zucker rat의 8주간의 사다리 저항운동은 근육 포도당 내성과 인슐린 감수성을 개선했으며, 근육 구성의 변경과 무관하게 골격근의 GLUT4 수치를 증가시켰다[26]. T2DM 환자의 10주간 저항성 운동과 유산소성 운동 참여는 공복 혈당 수준과 HbA1c 수준을 줄이는 데 효과적이었으며, 저항 운동 그룹에서 HbA1c 수준이 더 많이 감소하였다[27]. 결론적으로 저항운동에 반응하여 개선된 혈당조절은 적어도 부분적으로 강화된 근육 글리코겐 저장의 결과이며[10], 포도당 흡수율이 가장 큰 골격근 세포에서 포도당 흡수를 유도함으로써 고혈당을 감소한다[28].

본 연구에서 HOMA-IR은 DM75R군이 높은 감소율을 나타내었고, 동일한 운동형태의 DM50R군과 비교해 보면 7.4% 낮은 것으로 나

타났지만 그룹간 차이는 없는 것으로 나타났다. 한편, 고강도 훈련이 T2DM 마우스의 GLUT4 단백질 함량 및 공복 혈당 수준의 감소율을 높이는 데 더 효과적이라 보고되며[29], VO₂max 50~60%의 중강도 및 85~90%의 고강도 유산소성 운동은 당뇨병 마우스에서 중강도운동보다 고강도운동이 근육의 GLUT4함량의 증가와 더 높은 insulin-stimulated Akt 인산화 비율을 나타내어 글루코스 대사를 보다 효율적으로 개선한다고 보고된다[30]. 또한 최근 메타분석 자료에 따르면 고강도 저항성 운동이 T2DM 환자의 HbA1c 감소에 저·중강도보다 더 큰 효과를 나타내는 것으로 나타났다[31]. 그러나 T2DM의 경우, 낮은 강도의 운동 역시 높은 운동강도만큼 효과적인 것으로 보고되며, 당뇨병 환자의 치료적 형태로 운동이 적용될 때는 운동강도보다 운동의 유형과 운동량이 더 중요한 문제라 할 수 있다[32].

최근 연구에 따르면 T2DM의 복합운동이 유산소성 운동 또는 저항성 운동보다 HbA1c의 현저한 개선을 보고하며[33], 이러한 연구결과는 당뇨병 관리 계획의 목적으로 유산소성 운동과 함께 저항성 운동을 포함하는 것을 권장한다. T2DM을 가진 대부분의 환자는 비만 또는 과체중으로 이동성 문제가 있으므로, 당뇨병 관리를 위한 유산소성 운동에 필요한 운동량과 강도를 달성하는 것은 불가능하다. 그러므로 저항성 운동은 근육의 짧은 활동으로 추가적인 어려움 없이 목표를 달성하는데 더 적합한 방법일 수 있다[31]. 따라서 T2DM에게 있어 유산소성 운동과 저항성 운동을 복합적으로 실시한다면 유산소성 운동만으로 달성할 수 있는 효과보다 짧은 시간에 혈당 관리 목표를 달성하는 데 도움이 될 수 있을 것으로 사료된다.

T2DM은 중성지방의 증가, 낮은 수준의 HDL-C 및 small-dense LDL-C의 증가를 특징으로 하는 전형적인 이상지질혈증을 나타내는 것으로 알려져 있으며, 이는 포도당 대사 장애의 결과뿐만 아니라 원인이 되기도 한다. 모든 T2DM의 환자가 모든 증상을 나타내는 것은 아니지만, 약 60~70%는 지질 이상을 나타내며, 이상지질혈증은 T2DM과 심혈관질환 사이의 주요한 연관성을 나타낸다[34]. 본 연구에서 T2DM이 유발된 마우스는 정상 마우스와 비교하여 높은 수준의 TC, TG 및 LDL-C과 낮은 HDL-C의 수치를 보임으로써 이상지질혈증을 나타냈다.

당뇨병성 이상지질혈증의 예방 또는 개선을 위

한 비 약리적 계획 중 하나로서 운동이 권장되고 있으며, 지속적인 운동은 지질 성분에 긍정적인 영향을 준다[35]. 유산소성 운동은 LDL-C 농도의 변화 없이 HDL-C를 증가시키면서 TG 수준을 감소시키고[36], T2DM 모델 쥐에서 수영을 이용한 유산소성 운동 처치는 TC와 TG를 감소 시킴으로써 이상지질혈증의 개선을 보고한다[37]. 사다리 저항성 운동은 당뇨 유발 쥐의 높은 포도당 흡수를 통한 에너지 대사의 변화와 함께 지질 성분의 감소를 나타내었고[38], T2DM 환자의 저항성 운동은 근육량과 근력의 긍정적인 변화로 인슐린 저항성 감소에 의한 당 대사 조절의 개선과 관련되며, 유산소성 운동보다 혈중 지질 및 혈당조절을 보다 효율적으로 개선하고, 동맥경화를 유발하는 지질 성분이 감소하였다[39]. 이렇듯 T2DM에 있어 유산소성 및 저항성 운동에 대한 지질 프로파일 변화는 다양한 양상의 결과들을 보고하지만, 결국 운동은 지방분해 활성에 의해 TG가 감소하고, 에너지원으로 FFA의 사용을 촉진하며, HDL-C 농도를 증가시킨다[35].

본 연구결과 TC수준은 DM75R군이 가장 낮았으며, HDL-C는 DM75A군이 가장 높은 수준을 나타냈고, LDL-C 수준은 DM운동그룹간 차이가 없었다. 중성지방은 DM75R군이 가장 낮게 나타났으며, Normal군보다 낮은 TG 수치를 나타내었다. 급성 및 만성 유산소성 운동 중에는 HDL-C로 콜레스테롤 에스테르를 전달하는 효소인 Lecithin-cholesterol acyltransferase(L-CAT)가 증가하고, CETP 활성이 감소한다[40]. 이렇게 증가한 HDL은 역 콜레스테롤 수송(reverse cholesterol transport, RCT) 시스템에서 중요한 역할을 하며 운동 훈련의 양과 강도에 따라 농도가 향상된다[36]. 따라서 HDL-C의 에스테르를 다른 지단백질로의 이동을 줄임으로써 유산소성 운동은 T2DM 마우스의 HDL-C 수준을 증가시켰으며, 특히 75%의 강도에서 HDL-C가 증가하는 것을 확인하였다.

높은 중성지방 수준은 fibrinogen과 plasminogen의 활성화를 억제해 혈전을 일으키는 요인의 수준을 높이고, LDL 입자의 크기 및 밀도와 관련이 있으므로 T2DM에서 CVD에 대한 위험인자라 할 수 있다[41]. 저항성 운동은 골격근 수축 활동을 통한 LDL 유전자 발현 및 활성을 유도하여 TG의 함량을 감소하고[42], 저항운동강도의 영향을 조사하는 연구에서 네 가지 강도(50, 75, 90, 110% 1RM)의 급성저항운동의 실시 후

75% 1RM그룹에서 TG수준이 가장 낮은 것으로 나타나, 저-중강도의 저항운동은 고강도의 저항운동보다 지질 성분에 더 많은 이점을 제공한다[40]. 따라서 본 연구의 T2DM 마우스의 1RM 75%강도의 저항성 운동이 골격근의 산화 능력의 향상으로 고혈당증 및 인슐린 저항성 감소가 TG수준에 긍정적인 영향을 준 것으로 해석된다. 심혈관 위험 지수(TC/HDL)는 DM75A군에서 가장 낮게 나타났으며, DM군과의 비교에서는 DM75A 및 DM50R군이 유의하게 낮은 것으로 나타났다. 이상의 결과를 종합해 볼 때 T2DM의 이상지질혈증을 개선하기 위해서는 75% 강도의 유산소성 운동 및 저항성 운동이 복합적으로 실시된다면 혈중 지질 성분 개선 및 심혈관질환 위험을 감소하는 데 유의한 효과를 줄 것으로 예상된다.

5. 결론

결론적으로 STZ로 유도된 T2DM 마우스에서 50% 및 75% 강도의 저항성 운동은 혈당 및 인슐린 저항성 조절에 더 나은 개선을 보여주었으며, 75% 강도의 유산소성 운동은 HDL-C 수준 증가를 통한 심혈관 위험 지수를 감소하는 데 효과적이었다. 따라서 제2형 당뇨 관리에 대한 운동의 이점은 인슐린 저항성 개선을 통해 이루어지며, T2DM 환자를 위한 운동프로그램에는 중강도의 유산소성 및 저항성 운동의 병행 또는 복합운동이 권장될 것으로 사료된다.

감사의 글

이 논문은 2015년 대한민국 교육부와 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (BRF-2015S1A5A2A03048932)

References

1. N. H. Cho, J. E. Shaw, S. Karuranga, Y. Huang, J. D. da Rocha Fernandes, A. W. Ohlrogge, B. Malanda, "IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for

- 2045.” *Diabetes research and clinical practice*, Vol.138 pp. 271–281, (2018).
2. American Diabetes Association, “2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2018.” *Diabetes Care*, Vol.41 pp. S13–S27, (2018).
 3. R. Taylor, “Type 2 diabetes: etiology and reversibility.” *Diabetes Care*, Vol.36 No.4 pp. 1047–1055, (2013).
 4. K. S. Lee, M. H. Kim, “The analysis of relationships on plasma leptin and insulin, glucose levels and body composition in obese women with NIDDM during band training.” *Exercise Science*, Vol.11 No.1 pp. 131–143, (2002).
 5. L. Florez, M. Shubina, A. Turchin, “Predictors of glycemic control after decline of insulin therapy by patients with type 2 diabetes.” *Journal of Diabetes and its Complications*, pp. 107418, (2019).
 6. L. Wu, K. G. Parhofer, “Diabetic dyslipidemia.” *Metabolism*, Vol.63 No.12 pp. 1469–1479, (2014).
 7. C. S. Choi, Review: Pathogenesis of insulin resistance. *The Korean Journal of Medicine*, Vol.77 No.2, 171–177, (2009).
 8. M. Guerin, W. Le Goff, T. S. Lassel, A. Van Tol, G. Steiner, M. J. Chapman, “Atherogenic role of elevated CE transfer from HDL to VLDL(1) and dense LDL in type 2 diabetes : impact of the degree of triglyceridemia.” *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, Vol.21 No.2 pp. 282–288, (2001).
 9. Y. Y. Bang, “The effect of exercise program in korea for controlling blood glucose levels in elderly women patients undergoing type ii diabetes mellitus” *Journal of the Korea Academia-Industrial cooperation Society*, Vol.20 No.4 pp. 121–128, (2019).
 10. J. P. Kirwan, J. Sacks, S. Nieuwoudt, “The essential role of exercise in the management of type 2 diabetes.” *Cleveland Clinic journal of medicine*, Vol.84 No.7 pp. S15–S21, (2017).
 11. S. R. Colberg, R. J. Sigal, B. Fernhall, J. G. Regensteiner, B. J. Blissmer, R. R. Rubin, L. Chasan-Taber, A. L. Albright, B. Braun, “Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary.” *Diabetes Care*, Vol.33 No.12 pp. 2692–2696, (2010).
 12. A. D. Mooradian, “Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus.” *Nature Reviews Endocrinology*, Vol.5 No.3 pp. 150–159, (2009).
 13. C. Nery, S. R. A. Moraes, K. A. Novaes, M. A. Bezerra, P. V. C. Silveira, A. Lemos, “Effectiveness of resistance exercise compared to aerobic exercise without insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis.” *Brazilian journal of physical therapy*, Vol.21 No.6 pp. 400–415, (2017).
 14. S. Balducci, M. Sacchetti, J. Haxhi, G. Orlando, V. D’Errico, S. Fallucca, S. Menini, G. Pugliese, “Physical exercise as therapy for type 2 diabetes mellitus.” *Diabetes/metabolism research and reviews*, Vol.30 pp. 13–23, (2014).
 15. V. Schefer, M. I. Talan, “Oxygen consumption in adult and AGED C57BL/6J mice during acute treadmill exercise of different intensity.” *Experimental gerontology*, Vol.31 No.3 pp. 387–392, (1996).
 16. W. T. Friedewald, R. I. Levy, D. S. Fredrickson, “Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge.” *Clinical chemistry*, Vol.18 No.6 pp. 499–502, (1972).
 17. I. Lemieux, B. Lamarche, C. Couillard, A. Pascot, B. Cantin, J. Bergeron, G. R. Dagenais, J. P. Després, “Total cholesterol/HDL cholesterol ratio vs LDL cholesterol/HDL cholesterol ratio as indices

- of ischemic heart disease risk in men: the Quebec Cardiovascular Study.” *Archives of internal medicine*, Vol.161 No.22 pp. 2685–2692, (2001).
18. R. K. Avramoglu, H. Basciano, K. Adeli, “Lipid and lipoprotein dysregulation in insulin resistant states.” *Clinica chimica acta*, Vol.368 No.1–2 pp. 1–19, (2006).
 19. H. Ishiguro, S. Kodama, C. Horikawa, K. Fujihara, A. S. Hirose, R. Hirasawa, Y. Yachi, N. Ohara, H. Shimano, O. Hanyu, “In search of the ideal resistance training program to improve glycemic control and its indication for patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis.” *Sports medicine*, Vol.46 No.1 pp. 67–77, (2016).
 20. D. B. Sacks, “A1C versus glucose testing: a comparison.” *Diabetes Care*, Vol.34 No.2 pp. 518–523, (2011).
 21. R. A. DeFronzo, D. Tripathy, “Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes.” *Diabetes Care*, Vol.32 pp. S157–S163, (2009).
 22. K. I. Stanford, L. J. Goodyear, “Exercise and type 2 diabetes: molecular mechanisms regulating glucose uptake in skeletal muscle.” *Advances in physiology education*, Vol.38 No.4 pp. 308–314, (2014).
 23. H. B. Kwak, “Skeletal muscle mitochondria and insulin resistance: The role of exercise.” *The Korean journal of obesity*, Vol.24 No.2 pp. 78–86, (2015).
 24. R. L. Marcus, S. Smith, G. Morrell, O. Addison, L. E. Dibble, D. Wahoff–Stice, P. C. Lastayo, “Comparison of combined aerobic and high-force eccentric resistance exercise with aerobic exercise only for people with type 2 diabetes mellitus.” *Physical therapy*, Vol.88 No.11 pp. 1345–1354, (2008).
 25. M. K. Holten, M. Zacho, M. Gaster, C. Juel, J. F. Wojtaszewski, F. Dela, “Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content, and insulin signaling in skeletal muscle in patients with type 2 diabetes.” *Diabetes*, Vol.53 No.2 pp. 294–305, (2004).
 26. J. Y. Kim, M. J. Choi, B. So, H. J. Kim, J. K. Seong, W. Song, “The preventive effects of 8 weeks of resistance training on glucose tolerance and muscle fiber type composition in zucker rats.” *Diabetes & metabolism journal*, Vol.39 No.5 pp. 424–433, (2015).
 27. S. Bweir, M. Al-Jarrah, A. M. Almalty, M. Maayah, I. V. Smirnova, L. Novikova, L. Stehno–Bittel, “Resistance exercise training lowers HbA1c more than aerobic training in adults with type 2 diabetes.” *Diabetology & metabolic syndrome*, Vol.1 No.1 pp. 27, (2009).
 28. G. D. Cartee, “Influence of age on skeletal muscle glucose transport and glycogen metabolism.” *Medicine and science in sports and exercise*, Vol.26 No.5 pp. 577–585, (1994).
 29. V. N. Cunha, M. de Paula Lima, D. Motta-Santos, J. L. Pesquero, R. V. de Andrade, J. A. de Almeida, R. C. Araujo, C. S. Grubert Campbell, J. E. Lewis, H. G. Simões, “Role of exercise intensity on GLUT4 content, aerobic fitness and fasting plasma glucose in type 2 diabetic mice.” *Cell biochemistry and function*, Vol.33 No.7 pp. 435–442, (2015).
 30. V. Chavanelle, N. Boisseau, Y. F. Otero, L. Combaret, D. Dardevet, C. Montaurier, G. Delcros, S. L. Peltier, P. Sirvent, “Effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on glycaemic control and skeletal muscle mitochondrial function in db/db mice.” *Scientific reports*, Vol.7 No.1 pp. 204–204, (2017).
 31. Y. Liu, W. Ye, Q. Chen, Y. Zhang, C. H. Kuo, M. Korivi, “Resistance Exercise Intensity is Correlated with Attenuation of HbA1c and Insulin in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *International journal of*

- environmental research and public health*, Vol.16 No.1 pp. 140, (2019).
32. S. Balducci, S. Zanuso, P. Cardelli, L. Salvi, A. Bazuro, L. Pugliese, C. Maccora, C. Iacobini, F. G. Conti, A. Nicolucci, G. Pugliese, “Effect of high- versus low-intensity supervised aerobic and resistance training on modifiable cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES).” *PLoS One*, Vol.7 No.11 pp. e49297, (2012).
 33. B. Pan, L. Ge, Y. Q. Xun, Y. J. Chen, C. Y. Gao, X. Han, L. Q. Zuo, H. Q. Shan, K. H. Yang, G. W. Ding, J. H. Tian, “Exercise training modalities in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis.” *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, Vol.15 No.1 pp. 72, (2018).
 34. K. G. Parhofer, “Interaction between Glucose and Lipid Metabolism: More than Diabetic Dyslipidemia.” *Diabetes & metabolism journal*, Vol.39 No.5 pp. 353-362, (2015).
 35. E. Teixeira-Lemos, S. Nunes, F. Teixeira, F. Reis, “Regular physical exercise training assists in preventing type 2 diabetes development: focus on its antioxidant and anti-inflammatory properties.” *Cardiovascular Diabetology*, Vol.10 No.1 pp. 12, (2011).
 36. W. E. Kraus, J. A. Houmard, B. D. Duscha, K. J. Knetzger, M. B. Wharton, J. S. McCartney, C. W. Bales, S. Henes, G. P. Samsa, J. D. Otvos, K. R. Kulkarni, C. A. Slentz, “Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins.” *New England Journal of Medicine*, Vol.347 No.19 pp. 1483-1492, (2002).
 37. E. T. de Lemos, F. Reis, S. Baptista, R. Pinto, B. Sepodes, H. Vala, P. Rocha-Pereira, G. C. da Silva, N. Teixeira, A. S. Silva, “Exercise training decreases proinflammatory profile in Zucker diabetic (type 2) fatty rats.” *Nutrition*, Vol.25 No.3 pp. 330-339, (2009).
 38. T. H. Ko, J. C. Marquez, H. K. Kim, S. H. Jeong, S. Lee, J. B. Youm, I. S. Song, D. Y. Seo, H. J. Kim, D. N. Won, K. I. Cho, M. G. Choi, B. D. Rhee, K. S. Ko, N. Kim, J. C. Won, J. Han, “Resistance exercise improves cardiac function and mitochondrial efficiency in diabetic rat hearts.” *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, Vol.470 No.2 pp. 263-275, (2018).
 39. E. Cauza, U. Hanusch-Enserer, B. Strasser, B. Ludvik, S. Metz-Schimmerl, G. Pacini, O. Wagner, P. Georg, R. Prager, K. Kostner, A. Dunky, P. Haber, “The relative benefits of endurance and strength training on the metabolic factors and muscle function of people with type 2 diabetes mellitus.” *Archives of physical medicine and rehabilitation*, Vol.86 No.8 pp. 1527-1533, (2005).
 40. F. S. Lira, A. S. Yamashita, M. C. Uchida, N. E. Zanchi, B. Gualano, E. Martins, Jr., E. C. Caperuto, M. Seelaender, “Low and moderate, rather than high intensity strength exercise induces benefit regarding plasma lipid profile.” *Diabetology & metabolic syndrome*, Vol.2 pp. 31, (2010).
 41. A. H. Chen, C. H. Tseng, “The role of triglyceride in cardiovascular disease in asian patients with type 2 diabetes—a systematic review.” *The review of diabetic studies: RDS*, Vol.10 No.2-3 pp. 101-109, (2013).
 42. R. L. Seip, C. F. Semenovich, “Skeletal muscle lipoprotein lipase: molecular regulation and physiological effects in relation to exercise.” *Exercise and sport sciences reviews*, Vol.26 pp. 191-218, (1998).