

복합운동이 제2형 당뇨병 비만 여성노인의 Irisin, 신체조성 및 당 대사에 미치는 영향

하수민^{1*} · 김정숙¹ · 하민성^{2,3} · 김보성¹ · 김도연^{1†}

¹부산대학교 체육교육과, ²츠쿠바 대학교 건강스포츠포과학부, ³츠쿠바 대학교 휴먼하이퍼포먼스 첨단 연구소
(2019년 12월 3일 접수: 2019년 12월 27일 수정: 2019년 12월 30일 채택)

Effects of Combined Exercise on Irisin, Body Composition and Glucose Metabolism in Obese Elderly Women with Type 2 Diabetes Mellitus

Soo-Min Ha^{1*} · Jung-Sook Kim¹ · Min-Seong Ha^{2,3} · Bo-Sung Kim¹ · Do-Yeon Kim^{1†}

¹Department of Physical Education, Pusan National University, Busan, Korea

²Laboratory of Exercise Biochemistry and Neuroendocrinology, Faculty of Health and Sports Sciences, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan

³Department of Sports Neuroscience, Advanced Research Initiative for Human High Performance, Faculty of Health and Sport Sciences, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan

(Received December 3, 2019; Revised December 27, 2019; Accepted December 30, 2019)

요 약 : 본 연구는 만 65세 이상 85세 이하의 제2형 당뇨병 비만 여성 노인을 대상으로 12주간 복합운동 후 irisin, 신체조성 및 당 대사에 미치는 영향을 구명하기 위하여 복합운동군($n=20$), 대조군($n=16$)으로 구분하여 실시하였다. 복합운동 프로그램은 야외 걷기 운동과 탄성 밴드 운동을 12주간 주 3회, 1회 60분간 실시하였으며, 야외 걷기 운동의 운동강도는 중강도(RPE 5~6)로 수행되었으며, 탄성 밴드 운동은 1~4주는 저강도(OMNI-RES 3~4), 5~8주는 중강도(OMNI-RES 5~6), 9~12주는 고강도(OMNI-RES 7~8)로 점진적으로 운동강도를 증가시켰다. 그 결과 복합운동군의 irisin이 유의하게 증가하였고($p<.001$), 체지방률은 유의하게 감소하였으며($p<.001$), 골격근량은 유의하게 증가하였다($p<.001$). 당 대사 관련 인자 중 HbA1c($p=.020$), 혈당($p<.001$)은 유의하게 감소하였고, HOMA- β 는 유의하게 증가하였다($p<.001$). Irisin의 변화는 체지방률의 변화와 부적 상관이 있는 것으로 나타났고($r=-.423$, $p=.010$), 유산소성 지구력 변화와 정적 상관이 있었다($r=.355$, $p=.034$). 또한, HbA1c($r=-.351$, $p=.036$)와 혈당($r=-.424$, $p=.010$)의 변화는 부적 상관이 있었으며, HOMA- β 는 정적 상관이 있는 것으로 나타났다($r=.411$, $p=.013$). 결론적으로 규칙적인 복합운동의 실천은 제2형 당뇨병 비만 여성노인의 혈중 irisin의 수준을 증가하고, 신체조성 변화에 긍정적인 영향을 주는 것으로 나타났다. 그리고 당화혈색소, 공복혈당 및 인슐린 분비능을 개선하여 당 대사 조절 능력에 도움을 주어 당뇨 예방 및 관리를 위해 효과적인 운동으로 권장될 것으로 사료된다.

주제어 : 제2형 당뇨병, 복합운동, irisin, 신체조성, 당 대사

†Corresponding author

(E-mail: kdy4955@pusan.ac.kr)

Abstract : The purpose of this study was to investigate the effects of combined exercise on irisin, body composition and glucose metabolism in obese elderly women with type 2 diabetes mellitus. The subjects were thirty-six obese elderly women with type 2 diabetes volunteers, aged 65 to 85 years, composed of the combined exercise type 2 diabetes mellitus group ($n=20$) and non-exercise type 2 diabetes mellitus group ($n=16$). The 60 minute combined exercise program (outdoor walking exercise & elastic-band exercise) was performed 3 times per week for 12 weeks. Exercise intensity of outdoor walking exercise was performed as medium intensity (RPE 5~6) and elastic-band exercise was progressively increased every four weeks (1-4 weeks: OMNI-RES 3~4, 5-8 weeks: OMNI-RES 5~6, 9-12 weeks: OMNI-RES 7~8). The results of the study in the combined exercise type 2 diabetes mellitus group were as follows; Irisin and skeletal muscle mass had significantly increased ($p<.001$), percentage of body fat had significantly decreased ($p<.001$). Further, HbA1c ($p=.020$) and fasting glucose ($p<.001$) was significantly decreased, and HOMA- β was significantly increased ($p<.001$). Correlation results showed that change of irisin had a significant negative correlation between percentage of body fat mass ($r=-.423$, $p=.010$), HbA1c ($r=-.351$, $p=.036$) and fasting glucose ($r=-.424$, $p=.010$). Also, irisin changes showed a positive correlation with aerobic endurance ($r=.355$, $p=.034$) and HOMA- β ($r=.411$, $p=.013$). In conclusion, the practice of regular combined exercise was found to increase the level of irisin in elderly women with type 2 diabetes and have a positive effect on body composition changes. In addition, HbA1c, fasting glucose and insulin secretion was improved, which helped to regulate glucose metabolism. Walking exercise and elastic band exercise are recommended as effective exercise for the prevention and management of diabetes in obese elderly women with type 2 diabetes mellitus.

Keywords : type 2 diabetes, combined exercise, irisin, body composition, glucose metabolism

1. 서론

대부분의 제2형 당뇨병 환자는 과체중이거나 비만이 선행되어 나타나고, 비만은 전 세계적으로 제2형 당뇨병이 증가하는 가장 중요한 위험 요인이 되므로 "Diabesity"라는 용어로 불리고 있다 [1]. 즉, 비신체적 활동과 높은 칼로리의 식단은 비만과 무증상의 조직 염증 상태를 촉진하게 되고, 이로 인한 포도당 대사의 불균형은 인슐린 저항성을 야기하기 때문에 제2형 당뇨병의 발병으로 이어진다[2,3]. 따라서 비만과 제2형 당뇨병의 대사 장애는 모두 인슐린 작용의 결함이 특징적이다[4].

현재, 당뇨병에 대한 약물적 치료법이 차선택임을 고려할 때, 식이요법 및 운동 중재는 당뇨병 예방 및 관리를 위해 가장 중요하며, 운동을 통한 포도당 조절능력 향상의 이점은 잘 알려져 있다[5,6]. 골격근은 인체를 구성하는 가장 큰 기관으로, 근섬유에 의해 발현 및 방출되는 사이토카인(cytokine) 및 펩타이드(peptide)는 마이오카

인(myokine)이라 불리며, 내분비 기관으로 간주된다[7]. 골격근의 기능은 대사 항상성과 관련되어 있고, 식후 포도당 흡수 및 지질 대사에서 골격근의 역할이 강조된다[8,9]. 따라서 myokine 생성은 근수축에 의존하기 때문에 비신체적 활동과 좌식생활은 많은 만성질환과 연관되므로 운동으로 유발되는 myokine은 만성질환 개선에 잠재적인 메커니즘을 제공한다[10].

지방은 지질 및 에너지 저장을 위한 백색 지방(white adipose tissue, WAT)과 수많은 미토콘드리아와 풍부한 혈관을 가지며, 지방 연소를 통한 열 발산의 기능을 하는 갈색 지방(brown adipose tissue, BAT)으로 분류된다. WAT와 BAT는 서로 다른 기능적 역할을 하지만 직접적으로 서로 전환 될 수 있다[11]. 그 과정은 uncoupling protein 1 (UCP1)이라는 특수한 미토콘드리아 단백질을 통해 이루어지는데, myokine 중 하나인 irisin은 백색 지방 세포의 UCP1 발현을 자극하여 백색 지방을 갈색 지방로의 전환을 유도하는 역할을 한다[12]. Irisin은

골격근에서 운동의 효과를 전달하는 역할을 하는 peroxisome proliferator activated receptor γ co-activator-1- α (PGC1 α)에 의해 유발되며, 세포막 단백질인 fibronectin type III domain-containing protein 5 (FNDC5)로부터 단백질 분해로 잘린 후 혈액 내 순환하는 myokine으로 112개의 아미노산의 펩타이드 구조로 이루어져 있다[12]. FNDC5는 주로 근육조직에서 발생하며, 지방조직과 같은 다른 조직에서는 발현 수준이 낮은 것으로 보고된다[13].

Irisin은 세포 에너지 조절과 관련된 대사 유전자를 유도하여 에너지 소비 및 산화 대사를 증가시키며[14], 지방세포로 이동하여 작용함으로써 비만과 제2형 당뇨병에 잠재적인 치료 이점이 있는 것으로 제안된다[12]. 하지만 대부분의 제2형 당뇨병 환자는 골격근의 기능이 손상되어 PGC1 α 의 조절 장애로 인해 낮은 수준의 irisin이 나타나기 때문에 운동을 통한 근수축 자극은 제2형 당뇨병 환자에게 있어 매우 중요한 역할을 할 수 있을 것으로 제안된다[15,16].

한편, 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 위해서는 대근육의 지속적인 연속적인 움직임을 요구하는 유산소 운동과 단일 근육의 짧은 움직임과 세트 사이의 휴식을 수반하는 저항운동을 포함한 복합운동 유형이 효과적이다[17]. 따라서 운동이 제2형 당뇨병을 예방하고 관리하기 위해 효과적이고, 경제적이며, 확장 가능한 접근법이라는 충분한 증거가 있지만, 환자가 운동을 지속할 수 있게 하는 방법을 찾는 데 따르는 어려움을 극복하는 것이 중요하다[6]. 더욱이 고령의 경우에는 운동으로 인한 부상 위험에 주의해야 하기 때문에 사용하기 용이할 뿐만 아니라 부상에 대한 위험이 낮은 탄성밴드를 이용한 저항운동은 비용 및 공간적인 면에서도 유익한 운동 방법이다[18, 19]. 또한, 질환에 대한 건강상의 이점을 제공하고, 이환율과 사망률을 낮추기 위해서는 개별화된 운동강도의 처방이 필수적이며[20], OMNI-RES (OMNI-resistance exercise scale)는 탄성 밴드의 그립 너비를 조절하여 운동강도를 적용하므로 노인의 운동강도를 설정하는데 적합한 척도이다[21]. 이러한 이점을 통해 본 연구에서는 OMNI-RES를 이용하여 대상자 개인에 맞는 강도를 설정하여 적용한 밴드 운동이 제2형 당뇨병 비만 여성노인의 저항운동 효과를 극대화할 수 있을 것으로 기대된다.

따라서 본 연구는 평소 규칙적인 운동을 하지

않는 제2형 당뇨병 비만 여성노인을 대상으로 중강도의 야외 걷기 운동과 점진적 운동강도를 적용한 탄력 밴드운동으로 구성된 복합운동 프로그램을 통해 신체조성, irisin 및 당 대사 관련 인자에 미치는 영향을 구명하고, irisin 변화와 각 변인의 관계를 알아보는 데 있다.

2. 연구방법

2.1. 연구대상

B광역시에 거주하는 65세 이상 85세 이하의 제2형 당뇨병 여성 중 BMI 23kg/m² 및 체지방률 30% 이상인 자를 대상으로 공복 시 혈당은 126 mg/dL 이상이며, 당뇨병 진단 후 6개월 이상 경과한 자로 선정하였다. 대상자들은 최근 6개월간 규칙적인 운동을 하지 않고, 보조 기구의 사용 없이 독립 보행 및 신체활동이 가능하며, 본 연구의 목적과 내용을 충분히 이해하고 자발적인 의사를 보인 자에 한하여 실험동의서에 자필 서명을 받아 참여하도록 하였다. 대상자 표본수는 G*Power 3.1.9[22]를 이용하여 반복 측정 분산분석의 두 그룹, 측정 횟수 2회, $\alpha = .05$, power = 80%, medium effect size $f = .25$ 에 따라 분석한 결과 총 34명으로 나타났다. 이에 따라 초기 연구 대상자는 탈락률을 고려하여 40명을 모집하였으나 복합운동군 1명, 대조군 3명, 총 4명의 탈락자가 발생하여 최종적으로 복합운동군 20명, 대조군 16명의 결과를 최종 분석하였다. 연구 대상자의 신체적 특성은 <Table 1>과 같다.

2.2. 측정항목 및 방법

본 연구의 신체조성, 노인 체력 검사 및 혈액 분석은 복합운동군과 대조군 모두 동일한 방법과 조건으로 복합운동 실시 전과 12주 후에 총 2회에 걸쳐 실시하였다.

2.2.1. 체격 및 신체조성

신장과 체중, 골격근량 및 체지방률은 간편한 복장을 착용한 후 X-Scan Plus 2 (Jawon Medical, KOR)를 이용하여 측정하였다.

2.2.2. 노인 체력 검사(Senior Fitness Test)

Rikli & Jones[23]이 개발한 노인체력검사 (Senior Fitness Test, SFT)의 매뉴얼에 따라 하지

Table 1. Physical characteristics of participants

Variable Group	Age (yrs)	Height (cm)	Weight (kg)	BMI (kg/m ²)	SMM (kg)	%BF (%)
ExT2DM (n=20)	76.20±6.01	151.90±4.7 7	58.51±4.49	25.38±1.95	19.86±1.59	36.03±3.78
T2DM (n=16)	77.19±7.37	152.06±4.7 1	59.74±5.89	25.82±2.02	20.09±1.84	36.16±4.77

Values are M±SD, ExT2DM: combined exercise type 2 diabetes mellitus group, T2DM: non-exercise type 2 diabetes mellitus group, BMI: body mass index, SMM: skeletal muscle mass, %BF: percentage of body fat

근력(30초간 의자에서 일어섰다 앉기), 상지 근력(30초간 덤벨 들기), 하지 유연성(의자에 앉아 앞으로 굽히기), 상지 유연성(등 뒤에서 손잡기), 전신지구력(2분 제자리 걷기), 평형성 및 민첩성(2.44 m 왕복 걷기)을 측정하였다. 측정항목 중 상·하지 유연성, 평형성 및 민첩성은 2회 실시 중 좋은 점수를 기록하였다.

2.2.3. 혈액 분석

혈액검사를 위해 10시간 이상 공복을 유지하도록 하여, 채혈 당일 오전 8~9시에 전문 임상병리사에 의해 진공채혈관과 바늘을 이용하여 전완정맥에서 10 ml 혈액을 채취하였다. 채취한 혈액은 원심분리기 Combi-514R(Hanil, Korea)을 이용하여 10분간 3,000 rpm에서 원심 분리하고 혈장과 혈청을 분리한 후 micro tube에 옮긴 후 분석 전까지 -70°C 이하에 보관하여 분석하였다. Irisin은 Phoenix(USA)사의 Irisin ELISA kit(no. EK-067-26)를 사용하여 분석하였으며, 당화혈색소(HbA1c)는 Cobas Integra Hemolyzing Reagent Gen2(Roche Diagnostics, USA)으로 분석하였다. 혈당은 Glucose/HK kit(Roche Diagnostics, USA)를 사용하였고, 인슐린(insulin)은 Elecsys Insulin (Roche Diagnostics, USA)를 사용하여 분석하였다. 인슐린 분비능과 인슐린 저항성은 항상성 모델 평가의 계산법[24] $HOMA-\beta = 360 \times \text{fasting insulin}(\mu\text{U/mL}) / [\text{fasting blood glucose}(\text{mg/dL}) - 63]$, $HOMA-IR = [\text{fasting insulin}(\mu\text{U/mL}) \times \text{fasting blood glucose}(\text{mg/dL})] / 405$ 을 이용하여 산출하였다.

2.3. 복합운동 프로그램

복합운동 프로그램은 유산소 운동으로 야외 걷

기 운동과 저항운동으로 탄력 밴드 운동을 수행하였다. 걷기 운동의 강도는 운동 자각도(RPE 0~10)의 5~6(중강도)을 유지하였고, BPM 120 이상의 경쾌한 트로트 음악을 통해 운동 수행을 독려했다. 탄력 밴드 운동은 10점 OMNI-저항운동척도(OMNI-resistance exercise scale: OMNI-RES)를 사용하여 사전검사에서 개인의 운동강도를 설정(어깨 외전과 고관절 외전의 15 RM 수행 그립 폭: 고강도, 고강도 그립 폭의 +25% : 중강도, 고강도 그립 폭의 +50%: 저강도)한 뒤, 1~4주는 OMNI-RES 3~4(저강도), 5~8주는 OMNI-RES 5~6(중강도), 9~12주는 OMNI-RES 7~8(고강도)로 저항운동을 실시하였다. 구체적인 복합운동 프로그램은 <Table 2>와 같다.

2.4. 자료처리

수집된 자료는 SPSS 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) 프로그램을 사용하여 측정 항목에 대한 평균값(M)과 표준편차(SD)를 산출하고, 측정 변인들에 대한 그룹 및 측정 시기 간 상호작용을 검증하기 위하여 two-way repeated measures ANOVA를 실시하였다. 그룹 및 시기의 주 효과 또는 그룹과 측정 시기 간 상호작용이 유의한 경우, 그룹 내 전·후의 차이는 paired *t*-test, 그룹 간 차이는 independent *t*-test로 분석하였다. 또한 irisin 변화와 신체 조성, 노인 체력 및 당 대사 관련 인자 변화 간의 상관관계를 비교하기 위하여 Pearson correlation을 실시하였고, 항목별 통계적 유의수준은 .05로 설정하였다.

Table 2. Combined exercise program

Week	Type	Exercise	Intensity	Frequency
	Warm-up (10 min)	Dynamic-stretching		
1~12		Aerobic exercise	Outdoor walking	RPE 5-6
1~4	Main exercise (40 min)	Resistance exercise (elastic-band)	Chest press	12RM×2 sets
			Lateral Raise	OMNI-RES 3~4
5~8			Front Squat	12RM×2 sets
			Leg curl & extension	OMNI-RES 5~6
9~12			Biceps curl	12RM×2 sets
			Abdominal curl	OMNI-RES 7~8
			Seated row	
	Cool-down (10 min)	Static-stretching		

Table 3. Effect of the combined exercise on in irisin in obese elderly women with type 2 diabetes mellitus

Variable	Group	Pre	Post	△	F
Irisin (ng/mL)	ExT2DM (n=20)	11.34 ±1.62	13.19 ±2.17 ^{***}	1.85 ±1.78	Group 0.193
	T2DM (n=16)	12.25 ±1.70	11.79 ±1.71 [#]	-0.47 ±1.12 ^{###}	Time 7.377 ⁺
					Interaction 20.647 ⁺⁺⁺

Value are mean±SD, ⁺p<.05, ^{***}p<.001: Significant main effect or interaction, [#]p<.05, ^{###}p<.001: Significant difference between two groups, ^{***}p<.001: Significant difference between pre- and post-test

3. 연구결과

3.1. Irisin의 변화

Irisin에 대한 상호작용 및 시기, 그룹 간의 변화를 분석한 결과는 <Table 3>과 같다. 시기의 주 효과(p<.05)와 상호작용 효과(p<.001)가 유의한 것으로 나타났고, 그룹 내 운동군에서 유의하게 증가하였으며(p<.001), 그룹 간 차이는 12주 후(p<.05), 변화 값(p<.001)에서 운동군이 대조군보다 유의하게 증가한 것으로 나타났다.

3.2. 신체조성

신체조성에 대한 상호작용 및 시기, 그룹 간의 변화를 분석한 결과는 <Table 4>와 같다. 체중과

BMI는 상호작용 효과가 유의한 것으로 나타났고(p<.05), 그룹 내 차이는 운동군에서 유의하게 감소하였으며(p<.05), 그룹 간 차이는 변화 값에서 운동군이 대조군보다 유의하게 감소한 것으로 나타났다(p<.05). 골격근량은 상호작용 효과가 유의한 것으로 나타났고(p<.001), 그룹 내 운동군에서 유의하게 증가하였으며(p<.001), 그룹 간 차이는 변화 값에서 운동군이 대조군보다 유의하게 증가한 것으로 나타났다(p<.001). 체지방률은 시기의 주 효과(p<.001)와 상호작용 효과(p<.001)가 유의한 것으로 나타났고, 그룹 내 운동군에서 유의하게 감소하였으며(p<.001), 그룹 간 차이는 12주 후(p<.05), 변화 값(p<.001)에서 운동군이 대조군보다 유의하게 감소한 것으로 나타났다.

Table 4. Effect of the combined exercise on in body composition in obese elderly women with type 2 diabetes mellitus

Variable	Group	Pre	Post	Δ	<i>F</i>
Weight (kg)	ExT2DM (n=20)	58.51 ±4.49	58.00 ±4.32*	-0.51 ±1.06	Group 0.995
	T2DM (n=16)	59.74 ±5.89	60.13 ±5.75	0.39 ±1.34 [#]	Time 0.094
					Interaction 5.066 ⁺
BMI (kg/m ²)	ExT2DM (n=20)	25.38 ±1.95	25.15 ±1.93*	-0.23 ±0.45	Group 0.933
	T2DM (n=16)	25.82 ±2.02	25.99 ±2.06	0.18 ±0.61 [#]	Time 0.082
					Interaction 5.218 ⁺
SMM (kg)	ExT2DM (n=20)	19.56 ±1.59	20.41 ±1.65 ^{***}	0.55 ±0.53	Group 0.065
	T2DM (n=16)	20.09 ±1.84	19.87 ±2.11	-0.23 ±0.53 ^{###}	Time 3.210
					Interaction 18.589 ⁺⁺⁺
%BF (%)	ExT2DM (n=20)	36.23 ±3.78	33.471 ±4.08 ^{***}	-2.32 ±1.22	Group 1.232
	T2DM (n=16)	36.16 ±4.77	36.71 ±4.52 [#]	0.55 ±1.11 ^{###}	Time 20.287 ⁺⁺⁺
					Interaction 53.338 ⁺⁺⁺

Value are mean ± SD, BMI: body mass index, SMM: skeletal muscle mass, %BF: percentage of body fat, * $p < .05$, *** $p < .001$: Significant main effect or interaction, [#] $p < .05$, ^{###} $p < .001$: Significant difference between two groups, * $p < .05$, *** $p < .001$: Significant difference between pre- and post-test

3.3. 노인 체력의 변화

노인 체력에 대한 상호작용 및 시기, 그룹 간의 변화를 분석한 결과는 <Table 5>와 같다. 하지 근력은 그룹($p < .05$) 및 시기($p < .01$)의 주 효과와 상호작용 효과($p < .05$)가 유의한 것으로 나타났다, 그룹 내 운동군에서 유의하게 증가하였으며($p < .01$), 그룹 간 차이는 12주 후($p < .01$), 변화 값($p < .05$)에서 운동군이 대조군보다 유의하게 증가한 것으로 나타났다. 상지 근력, 하지 유연성, 상지 유연성 및 지구력은 상호작용 효과가 유의하지 않은 것으로 나타났다. 평형성 및 민첩성은 시기의 주 효과($p < .01$)와 상호작용 효과($p < .05$)가 유의한 것으로 나타났다, 그룹 내 차이는 운동군에서 유의하게 감소하였으며($p < .01$), 그룹 간 차이는 변화 값에서 운동군이 대조군보다 유의하게 감소한 것으로 나타났다($p < .05$).

3.4. 당 대사 관련 인자의 변화

당 대사 관련 인자에 대한 상호작용 및 시기,

그룹 간의 변화를 분석한 결과는 <Table 6>과 같다. HbA1c는 상호작용 효과가 유의한 것으로 나타났다($p < .001$), 그룹 내 운동군에서 유의하게 감소하였으며($p < .05$), 대조군에서 유의하게 증가하였다($p < .01$). 그룹 간 차이는 변화 값에서 운동군이 대조군보다 유의하게 감소한 것으로 나타났다($p < .001$). 혈당은 상호작용 효과가 유의한 것으로 나타났다($p < .001$), 그룹 내 운동군에서 유의하게 감소하였으며($p < .001$), 대조군에서 유의하게 증가하였다($p < .001$). 그룹 간 차이는 12주 후($p < .01$), 변화 값($p < .001$)에서 운동군이 대조군보다 유의하게 감소한 것으로 나타났다. HOMA- β 는 상호작용 효과가 유의한 것으로 나타났다($p < .001$), 그룹 내 운동군에서 유의하게 증가하였으며($p < .001$), 대조군에서 유의하게 감소하였다($p < .01$). 그룹 간 차이는 변화 값($p < .001$)에서 운동군이 대조군보다 유의하게 증가한 것으로 나타났다. HOMA-IR은 상호작용 효과가 유의한 것으로 나타났다($p < .05$), 그룹 내 유의한 차이는 없

Table 5. Effect of the combined exercise on in senior fitness in obese elderly women with type 2 diabetes mellitus

Variable	Group	Pre	Post	△	F	
Lower body strength (times/30sec)	ExT2DM (n=20)	13.20 ± 4.07	15.95 ± 3.97**	2.75 ± 3.84	Group	4.658 ⁺
	T2DM (n=16)	12.00 ± 2.56	12.56 ± 3.10##	0.56 ± 1.63 [#]	Time	10.373 ⁺⁺
					Interaction	4.524 ⁺
Upper body strength (times/30sec)	ExT2DM (n=20)	18.05 ± 5.21	20.05 ± 3.85	2.00 ± 5.38	Group	2.081
	T2DM (n=16)	17.19 ± 3.29	17.06 ± 3.66	-0.13 ± 2.66	Time	1.620
					Interaction	2.081
Lower body flexibility (cm)	ExT2DM (n=20)	13.46 ± 8.40	15.99 ± 6.97	2.53 ± 4.26	Group	1.142
	T2DM (n=16)	11.91 ± 7.75	12.53 ± 6.08	0.63 ± 5.45	Time	3.808
					Interaction	1.388
Upper body flexibility (cm)	ExT2DM (n=20)	-14.48 ± 17.75	-8.23 ± 12.43	6.25 ± 16.96	Group	1.498
	T2DM (n=16)	-16.66 ± 10.19	-15.68 ± 10.60	0.98 ± 3.21	Time	2.813
					Interaction	1.493
Aerobic endurance (times/120sec)	ExT2DM (n=20)	146.15 ± 37.09	165.30 ± 37.59	19.15 ± 36.28	Group	1.104
	T2DM (n=16)	145.63 ± 36.47	142.06 ± 41.44	-3.56 ± 34.42	Time	1.716
					Interaction	3.644
Balance and agility (sec)	ExT2DM (n=20)	7.91 ± 2.30	6.68 ± 1.97**	-1.23 ± 1.68	Group	0.852
	T2DM (n=16)	7.95 ± 1.63	7.82 ± 2.09	-0.13 ± 1.04 [#]	Time	7.984 ⁺⁺
					Interaction	5.197 ⁺

Value are mean ± SD, ⁺p<.05, ⁺⁺p<.01: Significant main effect or interaction, [#]p<.05, ^{##}p<.01: Significant difference between two groups, ^{*}p<.05, ^{***}p<.001: Significant difference between pre- and post-test

였으나, 그룹 간 차이는 변화 값에서 운동군이 대조군보다 유의하게 감소한 것으로 나타났다 (p<.05).

3.5. Irisin 변화와 각 변인의 상관관계

복합운동 중재에 따른 제2형 당뇨병 비만 여성 노인의 irisin 변화와 신체조성, 노인 체력, 당 대사 관련 인자 변화의 상관관계를 분석한 결과는

<Table 7>과 같다. Irisin의 변화는 신체조성 중 체지방률의 변화와 유의한 부적 상관관계가 있는 것으로 나타났으며(p<.01), 노인 체력 중 지구력의 변화와 유의한 정적 상관관계가 있는 것으로 나타났다(p<.05). 또한, 당 대사 관련 인자 중 HbA1c(p<.05), 혈당(p<.01), HOMA-β(p<.05)의 변화와 유의한 부적 상관관계가 있는 것으로 나타났다.

Table 6. Effect of the combined exercise on in glucose metabolism factors in obese elderly women with type 2 diabetes mellitus

Variable	Group	Pre	Post	Δ		F
HbA1c (%)	ExT2DM (n=20)	7.09 ±0.73	6.91 ±0.54*	-0.18 ±0.32	Group	0.071
	T2DM (n=16)	7.00 ±1.00	7.14 ±1.06**	0.14 ±0.16###	Time	0.238
					Interaction	13.307***
Glucose (mg/dL)	ExT2DM (n=20)	139.85 ±14.99	132.25 ±12.89***	-7.60 ±8.75	Group	1.932
	T2DM (n=16)	139.13 ±14.40	145.44 ±12.83***,##	6.31 ±4.22###	Time	0.291
					Interaction	33.966***
HOMA- β	ExT2DM (n=20)	39.51 ±8.78	44.01 ±10.02***	4.50 ±4.74	Group	0.138
	T2DM (n=16)	42.81 ±10.72	38.42 ±8.43**	-4.40 ±4.81###	Time	0.004
					Interaction	30.862***
HOMA-IR	ExT2DM (n=20)	2.92 ±0.91	2.76 ±0.82	-0.15 ±0.37	Group	0.840
	T2DM (n=16)	3.05 ±0.76	3.39 ±0.87	0.03 ±0.35#	Time	0.438
					Interaction	4.317+

Value are mean \pm SD, * p <.05, *** p <.001: Significant main effect or interaction, # p <.05, ### p <.001: Significant difference between two groups, * p <.05, ** p <.01, *** p <.001: Significant difference between pre- and post-test

Table 7. Correlation between change of irisin level and change of body composition and fitness and glucose metabolism factors

Body composition	Irisin	SFT	Irisin	Glucose metabolism	Irisin
Weight	-0.259	Lower body strength	0.152	HbA1c	-0.351*
BMI	-0.269	Upper body strength	0.151	Glucose	-0.424**
SMM	0.297	Lower body flexibility	0.114	HOMA- β	0.411*
%BF	-0.423**	Upper body flexibility	0.172	HOMA-IR	-0.155
		Aerobic endurance	0.355*		
		Balance and agility	-0.254		

* p <.05, ** p <.01

4. 논의 및 결론

노인 인구가 증가함에 따라 제2형 당뇨병은 노인에서 급격히 늘어나고 있으며[25], 노화와 관련되어 변화하는 신체조성, 비만 및 좌식생활은 노인 인구에서 제2형 당뇨병의 유병률을 지속적으로 증가시키는 주요 요인이 된다[26]. 제2형 당뇨병은 비만과 인슐린 저항성의 악화를 특징으로 하는 대사 질환으로 제2형 당뇨병의 핵심적인 문제인 췌장의 β -세포 기능장애로 인한 인슐린의 절대적 혹은 상대적인 결핍으로 혈당조절의 악화와 관련된다[27]. 따라서 포도당 항상성에 관련된 요소와 메커니즘을 이해하는 것이 제2형 당뇨병의 치료 전략을 개발하는 데 중요하며, irisin은 에너지 항상성에 관여하는 myokine으로 근육과 간 및 지방조직에 대한 irisin의 효과는 제2형 당뇨병 환자의 정상 혈당 및 지질에 기여하기 때문에 포도당 대사 조절의 유망한 인자로 떠오르고 있다[28].

하지만 제2형 당뇨병 환자는 정상인보다 irisin 수준이 결핍되어있는 것으로 나타나며[29,30], 노화할수록 irisin 수준은 감소하고, 성인의 경우 여성이 남성보다 낮은 것으로 보고된다[31]. 이러한 맥락으로 볼 때 본 연구의 대상이 비만한 제2형 당뇨병 여성노인으로 irisin 수준이 매우 취약할 것으로 판단된다.

혈중 irisin은 상완이두근의 둘레와 제지방량과 정적인 상관이 있으며, 체세포 및 제지방량과 같이 근육과 관련된 신체조성과 밀접한 관련이 있다. 근육량이 혈중 irisin 농도의 주요 예측 인자라고 할 수 있고, 당 대사 인자 사이의 관계에 기초한다[31,32]. BMI에 따라 저체중, 과체중 및 비만으로 분류하여 irisin 수준을 비교한 결과 저체중 그룹보다 비만 그룹에서 irisin 수치가 유의하게 높은 것으로 나타났으나[15], 비만 또는 제2형 당뇨병을 가진 환자의 지방세포 내에서 irisin의 발현은 비교적 낮은 것으로 보고된다[13]. 이렇듯 인간의 지방과 근육량에 대한 irisin의 관계는 여전히 논란의 여지가 있다[31].

여러 연구에서 제2형 당뇨병의 병인에 PGC1 α 가 관련 있는 것으로 보고되며, PGC1 α 의 발현은 제2형 당뇨병 환자의 골격근에서 현저하게 낮게 나타났다[33]. 하지만 신체활동 중 근수축이 반복되면, 정상적인 생리학적 적응의 일부로써 근육과 다른 장기의 재형성을 촉진하며, 골격근의 적응 중 하나는 PGC1 α 의 발현을 증가시킨다

[34]. PGC1 α 에 의해 조절되는 irisin은 UCP1을 유도함으로써 백색 지방 세포의 "browning"을 통해 에너지 소비를 증가시킨다[35,36].

Planella-Farrugia et al.의 연구[35]에 의하면 노화는 근육계에 영향을 주어 근력의 감소로 이어지는 신체조성의 변화를 일으키는 것으로 알려진 생리학적 과정이지만, 낮은 강도의 저항운동은 근육 성장을 조절하는 irisin을 증가시켰다. Irisin은 근세포를 분화하는 동안 상향 조절되고, 마이오스타틴(Myostatin) 유전자 발현을 억제하여 근비대 및 근육의 성장을 조절하며[37], 대부분의 임상 연구에서 근육은 혈청 irisin 수준과 정적 상관관계가 있는 것으로 보고된다[32].

본 연구결과, irisin의 변화는 복합운동 후 유의하게 증가하였고, 체중과 BMI 및 체지방물의 감소와 함께 골격근량은 증가하였으며, 체지방물의 변화는 irisin의 증가와 부적 상관이 있는 것으로 나타났다. 따라서 복합운동 중재 후 증가한 골격근량은 irisin의 발현을 높이고, 이러한 irisin의 변화는 지방 세포 내로 당 흡수 능력, 지방산 합성 및 지질 동원을 촉진하게 함으로써[13], 최종적으로 백색 지방 조직의 갈변화를 통한 에너지 소비 증가 효과[12] 및 지방세포 분화 억제 효과[37]에 의해 제2형 당뇨병 비만 여성노인의 체지방물이 감소하는 데 긍정적인 영향을 준 것으로 판단된다.

또한, 본 연구에서는 노인의 기능 체력 수준을 평가하여 함께 분석하였는데, 복합운동 후 하지 근력과 평형성 및 민첩성에서 유의한 변화가 나타났으며, 지구력의 변화는 irisin의 변화와 정적 상관이 있는 것으로 나타났다.

운동 중재에 따른 선행연구를 살펴보면, 노인을 대상으로 16주간의 저강도 저항운동은 신체조성의 유의한 변화는 나타나지 않았으나, 보행 속도와 악력을 개선하는 것으로 나타났고, irisin 수준이 증가하였으며, 혈중 irisin 수준은 노인을 대상으로 저항운동 후 향상된 근력의 지표가 될 것으로 제안하였다[35]. 그리고 비만 남성을 대상으로 24주간의 복합운동은 irisin 수준을 유지하고, 신체조성 및 체력 수준을 개선하였으며, irisin의 변화는 허리둘레의 변화와 부적 상관이 있었고, 근력 변화와 정적 상관이 있는 것으로 나타났다[38].

이러한 선행연구의 결과를 비추어 볼 때 야외 걷기 운동과 밴드를 이용한 저항운동을 통한 반복적인 근수축 자극은 근 감소가 나타나는 제2형

당뇨병 비만 여성노인의 골격근량 증가와 함께 혈중 irisin의 증가에 기인하여, 하지 근력(30초간 의자에서 일어섰다 앉기)과 평형성 및 민첩성(2.44 m 왕복 걷기)에 긍정적인 효과를 준 것으로 판단된다. 특히, 노인들의 낙상 예방에 있어서 하지 근력과 동적 평형성 및 민첩성의 개선은 매우 유익한 결과로 생각된다.

Irisin은 제2형 당뇨병에서 혈당 및 지질 대사를 조절하는 역할을 하고, 골격근에서 AMPK pathway의 활성을 통해 골격근의 당내성과 혈당 흡수 능력을 높이는 것으로 나타났다[39]. 또한, 당뇨 마우스의 간 포도당 생성에 관여하는 G6Pase 및 PEPCK 발현을 감소시켜 혈당조절을 완화하고, 골격근 세포막으로의 GLUT4 전위를 자극함으로써 골격근의 당 흡수 및 축적을 증가시킨다[39,40]. 따라서 irisin은 제2형 당뇨병의 당 대사 기능 개선에 긍정적 역할을 할 수 있음을 시사한다.

또한, 췌장 β -세포의 기능장애 및 감소는 제2형 당뇨병 환자의 지속적인 고혈당증의 중요한 원인이 되지만, 골격근으로부터 방출된 irisin은 췌장 β -세포에 대한 항 세포사멸 작용을 하고, β -세포의 증식을 통해 인슐린 생합성 및 분비를 자극한다[41]. 즉, irisin은 베타세포의 생성을 가속화하고, β -세포의 수를 증가시킬 수 있는 인슐린 재생 호르몬의 역할을 한다[42].

본 연구결과, 복합운동 후 HbA1c와 혈당 수준은 유의하게 감소하였고, HbA1c와 혈당의 변화는 irisin의 증가와 부적 상관이 있는 것으로 나타났다. 또한, HOMA- β 는 유의하게 증가하였고, irisin 변화와 정적 상관이 있는 것으로 나타났다. 이러한 변화는 근육의 자극으로 PGC1 α 의 발현이 증가하면서 FNDC5가 발현된 후 절단됨으로써 irisin을 생성한 뒤 에너지 소비를 증가시킬 뿐만 아니라 인슐린의 분비와 베타세포 기능 개선한 결과가 나타난 것으로 설명된다[43]. 따라서 규칙적인 복합운동에 따른 irisin의 증가는 제2형 당뇨병 비만 여성노인의 당 대사와 인슐린 조절 능력에 유익한 효과가 있는 것으로 판단된다.

결론적으로 제2형 당뇨병 비만 여성노인을 대상으로 12주간의 규칙적인 복합운동의 실천으로 혈중 irisin의 발현 수준이 증가하였으며, 체지방률의 감소와 HbA1c, 공복혈당 및 HOMA- β 개선에 도움을 주는 것으로 나타났다. 따라서 야외 걷기 운동과 탄력 밴드 운동을 적용한 복합운동은 비만한 제2형 당뇨병 환자의 irisin 증가와

함께 신체조성 및 당 대사 기능 개선에 효과적인 운동방법으로 제안될 수 있다.

감사의 글

이 논문은 2019학년도 부산대학교 박사후연수과정 지원사업에 의하여 연구되었음

References

1. H. Toplak, D. R. Leitner, J. Harreiter, F. Hoppichler, T. C. Wascher, K. Schindler, B. Ludvik, "“Diabesity”-Obesity and type 2 diabetes (Update 2019)." *Wiener klinische Wochenschrift*, Vol.131 No.Suppl 1 pp. 71-76, (2019).
2. M. F. Gregor, G. S. Hotamisligil, "Inflammatory mechanisms in obesity." *Annual Review Immunology*, Vol. 29 pp. 415-445, (2011).
3. S. E. Shoelson, J. Lee, A. B. Goldfine, "Inflammation and insulin resistance." *Journal of Clinical Investigation*, Vol. 116 No. 7 pp. 1793-1801, (2006).
4. K. Lois, S. Kumar, "Obesity and diabetes." *Endocrinología y nutrición : organo de la Sociedad Espanola de Endocrinología y Nutrición* Vol.56 Suppl 4 pp. 38-42, (2009).
5. P. S. Leung, "The potential of irisin as a therapeutic for diabetes." *Future Medical Chemistry*, Vol. 9 No. 6 pp. 529-532, (2017).
6. J. P. Kirwan, J. Sacks, S. Nieuwoudt, "The essential role of exercise in the management of type 2 diabetes." *Cleveland Clinical Journal of Medicine*, Vol. 84 No. 7 Suppl 1 pp. S15-S21, (2017).
7. B. K. Pedersen, "Muscle as a secretory organ." *Comprehensive Physiology*, Vol. 3 No. 3 pp. 1337-1362, (2013).
8. L. Gamas, P. Matafome, R. Seiça, "Irisin and myonectin regulation in the insulin

- resistant muscle: implications to adipose tissue: muscle crosstalk.” *Journal of Diabetes Research*, Vol. 2015 pp. 359159, (2015).
9. I. Y. Martinez Munoz, E. D. S. Camarillo Romero, J. d. J. Garduno Garcia, “Irisin a Novel Metabolic Biomarker: Present Knowledge and Future Directions.” *International Journal of Endocrinol*, Vol. 2018 pp. 7816806, (2018).
 10. B. K. Pedersen, M. A. Febbraio, “Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ.” *Nature Reviews Endocrinology*, Vol. 8 No. 8 pp. 457–465, (2012).
 11. S. Cinti, “Between brown and white: novel aspects of adipocyte differentiation.” *Ann Med*, Vol. 43 No. 2 pp. 104–115, (2011).
 12. P. Boström, J. Wu, M. P. Jedrychowsky, A. Korde, L. Ye, J. C. Lo, K. A. Rasbach, E. A. Boström, J. H. Choi, J. Z. Long, S. Kajimura, M. C. Zingaretti, B. F. Vind, H. Tu, S. Cinti, K. Højlund, S. P. Gygi, B. M. Spiegelman, “A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis.” *Nature*, Vol. 481 No. 7382 pp. 463–468, (2012).
 13. J. M. Moreno-Navarrete, F. Ortega, M. Serrano, E. Guerra, G. Pardo, F. Tinahones, W. Ricart, J. M. Fernández-Real, “Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance.” *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol. 98 No. 4 pp. E769–E778, (2013).
 14. F. Li, Y. Li, Y. Duan, C.-A. A. Hu, Y. Tang, Y. Yin, “Myokines and adipokines: Involvement in the crosstalk between skeletal muscle and adipose tissue.” *Cytokine Growth Factor Reviews*, Vol. 33 pp. 73–82, (2017).
 15. A. Shoukry, S. M. Shalaby, S. El-Arabi Bdeer, A. A. Mahmoud, M. M. Mousa, A. Khalifa, “Circulating serum irisin levels in obesity and type 2 diabetes mellitus.” *IUBMB Life*, Vol. 68 No. 7 pp. 544–556, (2016).
 16. M. I. Hernández-Alvarez, H. Thabit, N. Burns, S. Shah, I. Brema, M. Hatunic, F. Finucane, M. Liesa, C. Chiellini, D. Naon, A. Zorzano, J. J. Nolan, “Subjects with early-onset type 2 diabetes show defective activation of the skeletal muscle PGC-1 α /Mitofusin-2 regulatory pathway in response to physical activity.” *Diabetes Care*, Vol. 33 No. 3 pp. 645–651, (2010).
 17. R. J. Sigal, G. P. Kenny, N. G. Boulé, G. A. Wells, D. Prud’homme, M. Fortier, R. D. Reid, H. Tulloch, D. Coyle, P. Phillips, A. Jennings, J. Jaffey, “Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial.” *Annals of Internal Medicine*, Vol. 147 No. 6 pp. 357–369, (2007).
 18. W. R. Martins, R. J. de Oliveira, R. S. Carvalho, V. de Oliveira Damasceno, V. Z. M. da Silva, M. S. Silva, “Elastic resistance training to increase muscle strength in elderly: a systematic review with meta-analysis.” *Archives of Gerontology and Geriatrics*, Vol. 57 No. 1 pp. 8–15, (2013).
 19. A. José, S. Dal Corso, “Inpatient rehabilitation improves functional capacity, peripheral muscle strength and quality of life in patients with community-acquired pneumonia: a randomised trial.” *Journal of Physiotherapy*, Vol. 62 No. 2 pp. 96–102, (2016).
 20. B. K. Pedersen, B. Saltin, “Exercise as medicine – evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases.” *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, Vol. 25 Suppl 3 pp. 1–72, (2015).
 21. J. C. Colado, F. M. Pedrosa, A. Jueas, P. Gargallo, J. J. Carrasco, J. Flandez, M. U. Chupel, A. M. Teixeira, F. Naclerio,

- “Concurrent validation of the OMNI-Resistance Exercise Scale of perceived exertion with elastic bands in the elderly.” *Experimental Gerontology*, Vol. 103 pp. 11-16, (2018).
22. F. Faul, E. Erdfelder, A.-G. Lang, A. Buchner, “G* Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences.” *Behavior research methods*, Vol. 39 No. 2 pp. 175-191, (2007).
 23. R. Rikli, C. Jones, “Senior Fitness Test Manual-2nd Edition.” Human Kinetics.
 24. D. R. Matthews, J. P. Hosker, A. S. Rudenski, B. A. Naylor, D. F. Treacher, R. C. Turner, “Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man.” *Diabetologia*, Vol. 28 No. 7 pp. 412-419, (1985).
 25. J. H. Lee, “New Guidelines for Elderly Diabetic Patients.” *Journal of Korean Diabetes*, Vol. 16 No. 2 pp. 89-100, (2015).
 26. E. Ferriolli, F. P. A. S. Pessanha, J. C. L. S. Marchesi, “Diabetes and exercise in the elderly.” *Medicine and Sport Science*, Vol. 60 pp. 122-129, (2014).
 27. Y. Saisho, “ β -cell dysfunction: Its critical role in prevention and management of type 2 diabetes.” *World Journal of Diabetes*, Vol. 6 No. 1 pp. 109-124, (2015).
 28. N. Perakakis, G. A. Triantafyllou, J. M. Fernández-Real, J. Y. Huh, K. H. Park, J. Seufert, C. S. Mantzoros, “Physiology and role of irisin in glucose homeostasis.” *Nature Reviews Endocrinology*, Vol. 13 No. 6 pp. 324-337, (2017).
 29. K. H. Park, L. Zaichenko, M. Brinkoetter, B. Thakkar, A. Sahin-Efe, K. E. Joung, M. A. Tsoukas, E. V. Geladari, J. Y. Huh, F. Dincer, C. R. Davis, J. A. Crowell, C. S. Mantzoros “Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome.” *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol. 98 No. 12 pp. 4899-4907, (2013).
 30. Y. K. Choi, M. K. Kim, K. H. Bae, H. A. Seo, J. Y. Jeong, W. K. Lee, J. G. Kim, I. K. Lee, K. G. Park, “Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes.” *Diabetes research and clinical practice*, Vol. 100, No, 1 pp. 96-101, (2013).
 31. D. Löffler, U. Müller, K. Scheuermann, D. Friebe, J. Gesing, J. Bielitz, S. Erbs, K. Landgraf, I. V. Wagner, W. Kiess, A. Körner, “Serum irisin levels are regulated by acute strenuous exercise.” *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, Vol.100 No.4 pp. 1289-1299, (2015).
 32. J. Y. Huh, G. Panagiotou, V. Mougios, M. Brinkoetter, M. T. Vamvini, B. E. Schneider, C. S. Mantzoros, “FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise.” *Metabolism: clinical and experimental*, Vol.61 No.12 pp. 1725-1738, (2012).
 33. S. Soyak, F. Krempler, H. Oberkofler, W. Patsch, “PGC-1 α : a potent transcriptional cofactor involved in the pathogenesis of type 2 diabetes.” *Diabetologia*, Vol.49, No.7 pp. 1477-1488, (2006).
 34. B. Egan, J. R. Zierath, “Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation.” *Cell metabolism*, Vol.17 No.2 pp. 162-184, (2013).
 35. C. Planella-Farrugia, F. Comas, M. Sabater-Masdeu, M. Moreno, J. M. Moreno-Navarrete, O. Rovira, W. Ricart, J. M. Fernández-Real, “Circulating Irisin and Myostatin as Markers of Muscle Strength and Physical Condition in Elderly Subjects.” *Frontiers in physiology*, Vol.10 pp. 871, (2019).
 36. M. G. Novelle, C. Contreras, A. Romero-Picó, M. López, C. Diéguez,

- "Irisin, two years later." *International journal of endocrinology*, Vol.2013 pp. 746281-746281, (2013).
37. J. Y. Huh, F. Dincer, E. Mesfum, C. S. Mantzoros, "Irisin stimulates muscle growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and metabolism in humans." *International Journal of Obesity*, Vol.38 No.12 pp. 1538-1544, (2014).
 38. I. L. P. Bonfante, M. P. T. Chacon-Mikahil, D. T. Brunelli, A. F. Gáspari, R. G. Duft, W. A. Lopes, V. Bonganha, C. A. Libardi, C. R. Cavaglieri, "Combined training, FNDC5/irisin levels and metabolic markers in obese men: A randomised controlled trial." *European journal of sport science*, Vol.17 No.5 pp. 629-637, (2017).
 39. H. J. Lee, J. O. Lee, N. Kim, J. K. Kim, H. I. Kim, Y. W. Lee, S. J. Kim, J. I. Choi, Y. Oh, J. H. Kim, S. Y. Hwang, S. H. Park, H. S. Kim, "Irisin, a Novel Myokine, Regulates Glucose Uptake in Skeletal Muscle Cells via AMPK." *Molecular Endocrinology*, Vol.29 No.6, pp. 873-881, (2015).
 40. C. Xin, J. Liu, J. Zhang, D. Zhu, H. Wang, L. Xiong, Y. Lee, J. Ye, K. Lian, C. Xu, L. Zhang, Q. Wang, Y. Liu, L. Tao, "Irisin improves fatty acid oxidation and glucose utilization in type 2 diabetes by regulating the AMPK signaling pathway." *International journal of obesity*, Vol.40 No.3, pp. 443-451, (2016).
 41. A. Natalicchio, N. Marrano, G. Biondi, R. Spagnuolo, R. Labarbuta, I. Porreca, A. Cignarelli, M. Bugliani, P. Marchetti, S. Perrini, L. Laviola, F. Giorgino, "The Myokine Irisin Is Released in Response to Saturated Fatty Acids and Promotes Pancreatic β -Cell Survival and Insulin Secretion." *Diabetes*, Vol.66 No.11, pp. 2849-2856, (2017)
 42. S. Liu, F. Du, X. Li, M. Wang, R. Duan, J. Zhang, Y. Wu, Q. Zhang, "Effects and underlying mechanisms of irisin on the proliferation and apoptosis of pancreatic β cells." *PLoS One*, Vol.12 No.4 pp. e0175498-e0175498, (2017).
 43. M. Gizaw, P. Anandakumar, T. Debela, "A review on the role of irisin in insulin resistance and Type 2 diabetes mellitus." *Journal of pharmacopuncture*, Vol.20 No. 4 pp. 235-242, (2017).