

## 난소절제 쥐에서 비만과 지방조직 염증에 대한 제니스테인과 운동의 영향

정선효<sup>†</sup>

목원대학교 생명과학부, 교수  
(2023년 4월 13일 접수: 2023년 4월 19일 수정: 2023년 4월 19일 채택)

### The effects of genistein and exercise on obesity and adipose tissue inflammation in ovariectomized mice

Sun-Hyo Jeong<sup>†</sup>

*Division of Biological Sciences, Mokwon University, Doanbuk-ro 88, Seo-gu, Daejeon 35349, Korea  
(Received April 13, 2023; Revised April 19, 2023; Accepted April 19, 2023)*

**요약** : 본 연구는 고지방식을 섭취한 난소절제 쥐의 지방조직에서 제니스테인에 의한 지방조직감소와 항염증에 대한 운동의 영향을 조사하였다. 고지방식을 섭취한 쥐(C)에 비해 제니스테인 단독처리(G)와 운동 단독처리(Ex)는 지방조직무게, 지방세포 크기 및 혈청 속 포도당과 유리 지방산 수치를 감소시켰으며, 이러한 현상은 제니스테인과 운동을 동시처리(G/Ex) 하였을 경우 더 효과적으로 감소하였다. 지방조직에서 C에 비해 G와 Ex의 지방생성 유전자와 염증성 사이토카인 유전자의 발현은 모두 감소하였고, 특히 이러한 유전자의 감소 현상은 G와 Ex 각각 보다 G/Ex에서 더욱 효과적이었다. 따라서 본 연구는 고지방식을 섭취한 난소절제 쥐에서 제니스테인과 운동의 동시처리는 제니스테인 단독처리에 비해 더 효과적으로 비만과 지방조직 염증을 개선하였으며 이것은 지방생성 유전자를 긍정적으로 조절한 결과임을 밝혔다. 본 연구는 제니스테인의 항비만과 지방조직 항염증에 대해 운동이 유의한 영향을 미친다는 것을 제안한다.

**주제어** : 지방조직, 비만, 염증, 제니스테인, 운동

**Abstract** : This study investigated the effects of exercise on genistein-induced adipose tissue reduction and anti-inflammation of adipose tissue in ovariectomized mice fed a high-fat diet. Compared to mice fed a high-fat diet (C), both genistein (G) or exercise only (Ex) not only decreased adipose tissue weight and adipocyte size, but also glucose and free fatty acid levels in serum, which were more effectively reduced when genistein and exercise were treated simultaneously (G/Ex). The expression of lipogenesis and inflammatory cytokine genes of both G and Ex in adipose tissue was decreased compared to C. In particular, the decrease of these genes expression in G/Ex was more

---

<sup>†</sup>Corresponding author  
(E-mail: [jsh0227@mokwon.ac.kr](mailto:jsh0227@mokwon.ac.kr))

effective than each treatment alone. Thus, this study revealed that simultaneous treatment of genistein and exercise resulted in more effective improvement of obesity and adipose tissue inflammation than genistein single treatment in ovariectomized mice fed a high-fat diet, and it is a result of positive regulation of lipogenesis genes. This study suggests that the exercise has a beneficial effect on anti-obesity and adipose tissue anti-inflammation of genistein.

*Keywords* : Adipose tissue, Obesity, Inflammation, Genistein, Exercise

## 1. 서론

에너지 섭취량과 에너지 소비량이 균형을 이룰 때 체중이 유지되며, 신체에 과도하게 쌓이는 에너지는 지방으로 전환되어 비만을 유발한다. 비만은 지방조직, 근육, 간 등 신체 각 조직에서 염증성 사이토카인의 생성과 분비를 증가시키며 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병, 심혈관질환 등 만성 대사성질환의 발병과 밀접한 관련이 있다[1,2]. 특히 백색지방조직에서의 염증성 사이토카인의 증가가 만성 대사성질환의 발병에 중심적인 역할을 한다[1].

비만의 요인은 개인마다 다르며 유전적, 호르몬, 생리적, 환경적 및 사회경제적 요인의 복잡한 관계가 수반된다. 여성은 보통 40~50대에 여성 호르몬의 생성과 분비가 감소하는 폐경을 경험하게 된다. 폐경기 동안 에스트로겐(estrogen) 결핍은 체중과 지방 축적의 증가를 초래한다[3]. 또한 에스트로겐 결핍은 동맥 벽의 혈관 수축과 저밀도 지질단백질의 가속화를 초래하여 심혈관 질환, 교란된 수면 패턴, 기분 변화 및 삶의 질을 저하시킬 위험을 증가시킨다[3-5].

현재 폐경으로 인한 갱년기 증상의 치료 전략은 신체를 손상시키는 증상을 최소화하고 장기적인 합병증을 예방하는 것에 초점을 맞추고 있다. 갱년기 증상의 치료 대안으로 이소플라본(isoflavones)이 풍부한 식물성 에스트로겐(phytoestrogens) 보충제를 사용하는 여성의 수가 증가하고 있다[6]. 이소플라본 중 제니스테인(genistein)은 콩에서 발견되는 총 이소플라본의 약 60%를 차지한다는 점과 생명을 위협하는 부작용이 적으면서 여러 분자 경로를 통해 에스트로겐 유사 작용을 한다는 점에서 갱년기 증상 치료에 널리 사용되어 왔다[7,8].

제니스테인은 탄수화물과 지질의 대사를 유

도하여 체중 감소에 기여하는 것으로 밝혀졌다[9]. 폐경여성의 동물모델인 난소절제 암컷 쥐에서 제니스테인의 투여는 몸무게를 감소시켰다[10]. 그리고 제니스테인은 건강한 폐경여성이나 대사 증후군이 있는 폐경여성 모두의 혈청 내 총 콜레스테롤, 중성지방(triglyceride), 저밀도지단백(low density lipoprotein, LDL)-콜레스테롤, 고밀도지단백(high density lipoprotein, HDL)-콜레스테롤 등 혈청 속 지질성분의 수치를 개선하였다[11-14]. 따라서 이러한 선행연구결과들은 제니스테인이 혈중 지질 성분을 개선시키고 비만 위험을 줄이는 데 도움이 되는 것을 보고함으로써, 폐경 후 비만 여성에서 제니스테인의 예방적 및 치료적 사용 가능성을 제시하고 제니스테인이 자연적 또는 외과적 폐경으로 인한 비만 여성의 삶의 질을 향상시키는데 도움이 될 수 있다는 것을 시사한다.

비만의 위험을 줄이기 위해서 무엇보다 비만을 일으키는 환경적 요인, 즉 생활습관을 바꾸는 접근이 필요하다. 규칙적인 신체활동은 제2형 당뇨병, 암, 심혈관질환 등의 발생위험을 증가시키는 대사증후군의 위험을 감소시킨다[15]. 규칙적인 유산소 운동은 혈중 고밀도지단백(HDL)을 증가시키고 총 콜레스테롤, 저밀도지단백(LDL) 및 중성지방을 감소시켰고 비만인에서 몸무게와 지방 무게를 감소시켰다[16-18].

폐경 후 골다공증 여성 환자에서 수영운동은 척추와 대퇴골 경부(femoral neck)의 골밀도를 향상시켰다[19]. 수영운동은 2기 고혈압을 가진 폐경 후 여성의 힘과 유산소 능력을 증가시키면서 동맥경화와 혈압을 감소시킴으로써, 수영운동은 폐경여성의 혈관 합병증과 근력 및 심장 호흡 능력의 감소를 예방하고 치료하는 데 효과적임을 시사하고 있다[20]. 따라서 수영운동은 물의 저항과 부력을 이용한 유산소 운동으로 무릎관절, 뼈

등에 손상을 가하지 않으므로, 폐경여성의 건강한 삶의 질 향상을 위해 규칙적인 수영운동은 현명한 생활습관으로 여겨진다.

최근 다양한 연구주제로 제니스테인과 운동의 동시처리에 관한 연구가 이루어지고 있다. 제니스테인과 운동의 동시처리가 간과 골격근의 염증과 산화스트레스, 비만으로 유도된 장내 미생물군(gut microbiota)의 변화, 골밀도, 해마의 학습능력 및 기억력, 뇌 손상 등에 미치는 효과에 관한 연구가 보고되고 있으며, 이러한 선행연구들은 연구대상, 운동유형, 실험기간 등 다양한 실험조건에서 연구되었다[21-25]. 그러나 폐경여성이나 폐경비만여성의 동물모델에서 비만과 염증에 대한 제니스테인과 수영운동의 동시처리 효과에 관한 연구는 매우 부족한 상태이다.

현재 식물성 에스트로겐 제니스테인이 폐경 여성의 갱년기 증상과 폐경과 연결되어 나타나는 만성 대사성질환을 예방하고 치료하기 위해 널리 사용되고 있고 비만 관련 대사 장애를 조절하는데 중요한 역할을 한다고 알려져 있다. 그러나 폐경으로 유도된 비만뿐만 아니라 비만과 관련된 현상과 지방조직 염증에 미치는 제니스테인과 수영운동의 동시처리에 관한 연구가 부족한 상태이다. 따라서 본 연구는 고지방식이를 섭취한 난소절제된 비만 암컷 쥐의 백색지방조직에서 제니스테인이 비만으로 유도된 혈청 성분의 변화와 지방조직 염증을 개선하는지와 이러한 비만조절에 대한 제니스테인의 작용에 수영운동이 어떠한 영향을 발휘하는지를 조사하였다.

## 2. 실험

### 2.1. 실험동물

실험동물은 (주)대한바이오링크(Chungbuk, Korea)에서 구입한 암컷 C57BL/6J 쥐(7주령)를 이용하였다. 암컷 쥐는 난소절제 수술 후 1주 동안의 안정을 취한 뒤 실험에 사용되었다. 암컷 쥐는 밝음/어둠 주기(12시간)와 항균 상태가 유지되는 실험조건에서 사육되었다. 암컷 쥐는 8주 동안 고지방식이 사료(High fat diet: 45% kcal fat, Reseach Diets, New Brunswick, NJ, USA)를 섭취하였고, 제니스테인(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)은 고지방식 사료에 섞어서 사용하였다(0.1% wt/wt). 고지방식이 사료의 구성성분은 table 1에 제시하였다. 난소절제 암컷 쥐는 8주간 자유 식

과 자유 급수를 통해 사육되었다. 동물실험은 M 대학교 동물윤리위원회의 승인을 받아 시행하였다(No. NVRQS AEC-16).

난소가 절제된 암컷 쥐는 무작위로 고지방식이 섭취 그룹(C), 제니스테인이 처리된 고지방식을 섭취한 그룹(G), 고지방식을 섭취하면서 운동 처방 그룹(Ex) 및 제니스테인이 처리된 고지방식을 섭취하면서 운동 처방 그룹(G/Ex)으로 분류하였다. 각 그룹당 실험동물은 8마리씩 사용되었다(n=8/group). 모든 실험동물은 몸무게를 주당 2회 정해진 시간에 측정하였다. 혈액 분석을 위해 사료는 쥐를 죽이기 12시간 전에 제거하였고, 유전자 분석을 위한 조직은 채취하여 -80°C에 보관하였다.

운동 처방 쥐는 8주 동안 실험동물 마우스(mouse)용 수조(Jeiotech, Seoul, Korea)에서 수영 운동하였다. 실험동물용 수조는 물의 온도가 35±1°C 유지되고 수조의 높이는 쥐의 발이 바닥에 닿지 않도록 설계되었다. 수영운동은 주당 5일, 1일 60분씩 1회 실시하였고, 실험 시작 1주 동안 1회 운동시간을 점진적으로 10분씩 증가시키면서 운동 적응훈련을 하였다.

### 2.2. 지방세포의 크기분석

생식선주위 백색지방조직을 1일 동안 10% phosphate-buffered formalin에 고정하고 탈수와 세척 과정을 거친 후 파라핀 절편(5µm)을 만들고 Hematoxylin-Eosin으로 염색하였다. 지방세포 크기를 정량화하기 위해 Hematoxylin-Eosin 염색 절편은 Image Analysis System (Image Pro-Plus, Silver Spring, MD, USA)을 사용하여 분석하였다.

### 2.3. 혈액 분석

혈청 속 포도당과 유리 지방산(free fatty acid, FFA)을 분석하였다. 실험 8주에 혈액을 채취하여 얼음 속에 1시간 반응시킨 후 혈청을 분리하였다(4,200rpm, 4°C, 20분). 혈청 속 성분은 녹색차 의료재단(Green Cross Laboratories, Gyeonggi-do, Korea)에 의뢰하여 분석하였다.

### 2.4. 유전자 발현 분석

유전자 발현 분석을 위한 total RNA 추출은 다음과 같다. 생식선주위 백색지방조직(200mg)에 trizol (Invitrogen, Avenue Carlsbad, U.S.A.) 1 ml을 넣고 homogenizer를 이용하여 조직을 균질

화한 후 상온에서 5분간 반응시켰다. 여기에 chloroform (Sigma, U.S.A.) 200 $\mu$ l를 넣고 위아래로 흔들어 혼합하고 상온에서 3분간 반응시킨다. 원심분리하여(4 $^{\circ}$ C, 15분, 13,000rpm) 상층액을 새로운 튜브에 분리한 후 isopropanol (Sigma, U.S.A.) 500 $\mu$ l를 첨가하여 상온에서 10분 동안 반응시킨다. 원심분리하여(4 $^{\circ}$ C, 10분, 13,000rpm) 액체는 버리고 튜브 바닥에 형성된 RNA pellet은 70% ethanol (1ml) 첨가하여 원심분리하여(4,500rpm, 4 $^{\circ}$ C, 5분) 2번 세척 하고 튜브 뚜껑을 열어 둔 채 공기 중에서 건조시켰다. 건조된 RNA pellet은 0.01% diethyl pyrocarbonate water (20 $\mu$ l)를 넣어 용해하였다.

Complementary DNA (cDNA)을 합성하기 위해 moloney murine leukemia virus reverse transcriptase (M-MLV RT)와 Oligo-dT를 사용하여 total RNA (2 $\mu$ g)를 역전사시켰다. cDNA는 MJ Mini<sup>TM</sup> Gradient Thermal Cycler (Bio-rad, CA, USA)를 이용하여 증폭시켰다. Predenaturation (95 $^{\circ}$ C, 2분) 1회 한 후, denaturation (95 $^{\circ}$ C, 2분), annealing (58 $^{\circ}$ C, 30초) 및 elongation (72 $^{\circ}$ C, 30초)으로 구성된 증폭 반응을 25~34회 실시한다. Polymerase chain reaction (PCR)에 사용된 primer 염기서열과 PCR 조건은 <table 2>에 제시하였다. PCR product는 1~2% agarose gel에서 전기영동한 후 Syngene GeneGenius Gel Documentation System (Syngene, Cambridge, UK)를 사용하여 분석하였다.

Table 1. Composition of high fat diet

	High fat diet	
	g%	kcal%
Protein	24	20
Carbohydrate	41	35
Fat	24	45
Total		100
kcal/g	4.73	
Ingredient	g	kcal
Carsein	200	800
L-Cystine	3	12
Corn Starch	72.8	291
Maltodextrin	100	400
Sucrose	172.8	691
Cellulose	50	0
Soybean Oil	25	225
Lard	177.5	1598
Mineral Mix	10	0
DiCalcium Phosphate	13	0
Calcium Carbonate	5.5	0
Potassium Citrate	16.5	0
Vitamin Mix	10	40
Choline Bitartrate	2	0
FD&C Red Dye	0.05	0
<b>Total</b>	<b>858.15</b>	<b>4057</b>

Table 2. Sequence of oligonucleotide primers and PCR conditions

Gene	Size (bp)	Primer sequences	Annealing ( $^{\circ}$ C)	Cycle
FAS	163	F: 5' -gccctcccgctacactcactc-3' R: 5' -cttgggtgctgactacaacc-3'	58	34
IL-6	155	F: 5' -tggagtcacagaaggagtgctaag-3' R: 5' -tctgaccacgtgaggaatgtccac-3'	58	30
SREBP-1C	278	F: 5' -cttctggagacatcgcaaac-3' R: 5' -gtagacaacagccgcac-3'	58	25
TNF- $\alpha$	300	F: 5' -ggcaggtctacttggagtcattgc-3' R: 5' -acattcgaggctccagtgattcgg-3'	58	34
$\beta$ -actin	348	F: 5' -tggaatcctgtggcatccatgaaac-3' R: 5' -taaaacgcagctcagtaaacagtcgg-3'	58	28

## 2.5. 자료분석

자료 분석은 SigmaPlot 2001 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 각 측정 변인에 대한 평균값과 표준편차( $M \pm SD$ )를 산출하였고, 그룹 간 통계적 유의성은 unpaired student's t-test로 분석하였다. 통계적 유의수준은  $p < 0.05$ 로 설정하였다.

## 3. 결과 및 고찰

### 3.1. 지방조직 무게에 대한 제니스테인과

#### 운동의 효과

지방조직 무게에 미치는 제니스테인과 운동의 영향을 조사하였다(Fig. 1). 생식선주위 지방조직(parametrial adipose tissue)의 무게는 C에 비해 G와 Ex는 각각 60.0%와 55.18%씩 감소하였고, G/Ex는 G에 비해 31.3% 감소하였다( $p < 0.05$ ). 장간막주위 지방조직(mesenteric adipose tissue)의 무게는 C에 비해 G와 Ex는 각각 56.17%와

61.7%씩 감소하였고, G/Ex는 G에 비해 32.04% 감소하였다( $p < 0.05$ ). 그리고 신장주위 지방조직(retroperitoneal adipose tissue)도 C에 비해 G와 Ex는 각각 63.3%와 59.56%씩 감소하였고, G/Ex는 G에 비해 35.93% 감소하였다( $p < 0.05$ ).

### 3.2. 지방세포 크기에 대한 제니스테인과

#### 운동의 효과

지방세포의 크기는 C에 비해 G와 Ex는 각각 40.0%와 44.76%씩 감소하였고, G/Ex는 G에 비해 29.04% 감소하였다( $p < 0.05$ ) (Fig. 2).

### 3.3. 혈청 속의 포도당과 유리 지방산에 대한

#### 제니스테인과 운동의 효과

실험 시작 시 혈청 속 포도당 농도는 모든 그룹 간 통계적 유의한 차이를 나타내지 않았으며, 8주 후 혈청 속 포도당 농도는 C에 비해 G와 Ex는 각각 15.0%와 21.82%씩 감소하였고, G/Ex는 G에 비해 20.76% 감소하였다( $p < 0.05$ ) (Fig. 3).

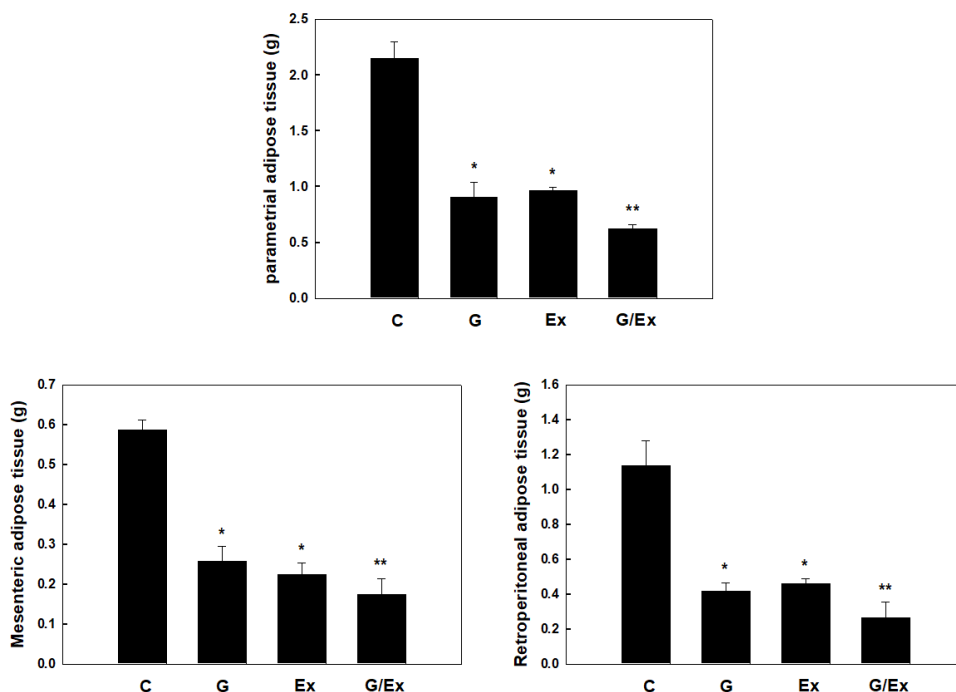


Fig. 1. Effects of genistein and exercise on adipose tissue weight.

All values are expressed as  $M \pm SD$ . \*Significantly different *versus* C,  $p < 0.05$ .

\*\*Significantly different *versus* G and Ex,  $p < 0.05$ .

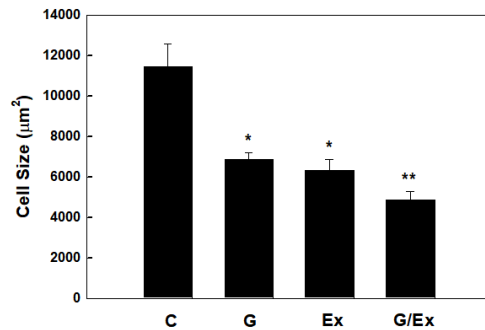


Fig. 2. Effects of genistein and exercise on adipocyte size in white adipose tissue. All values are expressed as  $M \pm SD$ . \*Significantly different *versus* C,  $p < 0.05$ . \*\*Significantly different *versus* G and Ex,  $p < 0.05$ .

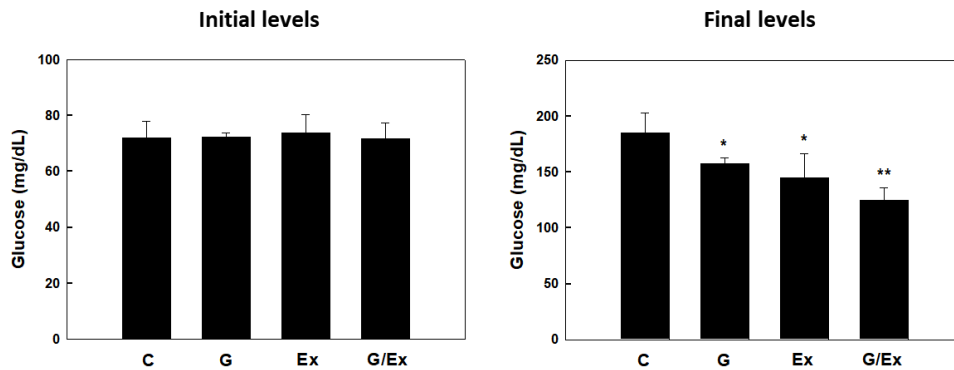


Fig. 3. Effects of genistein and exercise on serum glucose. All values are expressed as  $M \pm SD$ . \*Significantly different *versus* C,  $p < 0.05$ . \*\*Significantly different *versus* G and Ex,  $p < 0.05$ .

그리고 혈청 속 유리 지방산의 농도는 C에 비해 G와 Ex는 각각 26.54%와 27.9%씩 감소하였고, G/Ex는 G에 비해 15.63% 감소하였다 ( $p < 0.05$ ) (Fig. 4).

### 3.4. 지방생성 관련 유전자 발현에 대한 제니스테인과 운동의 효과

지방조직에서 지방생성 관련 유전자 발현에 대한 제니스테인과 운동의 영향을 조사하였다(Fig. 5). SREBP-1C 유전자 발현은 C에 비해 G와 Ex는 각각 13.63%와 14.95%씩 감소하였고, G/Ex는 G에 비해 18.93% 감소하였다( $p < 0.05$ ). 그리고 FAS 유전자 발현은 C에 비해 G와 Ex는 각각

14.77%와 17.53%씩 감소하였고, G/Ex는 G에 비해 16.54% 감소하였다( $p < 0.05$ )

### 3.5. IL-6와 TNF- $\alpha$ 유전자 발현에 대한 제니스테인과 운동의 효과

지방조직에서 염증성 사이토카인 유전자 발현에 대한 제니스테인과 운동의 영향을 조사하였다(Fig. 6). IL-6 유전자 발현은 C에 비해 G와 Ex는 각각 21.34%와 12.71%씩 감소하였고, G/Ex는 G에 비해 25.0% 감소하였다( $p < 0.05$ ). 그리고 TNF- $\alpha$  유전자 발현은 C에 비해 G와 Ex는 각각 17.31%와 23.63%씩 감소하였고, G/Ex는 G에 비해 23.36% 감소하였다( $p < 0.05$ )

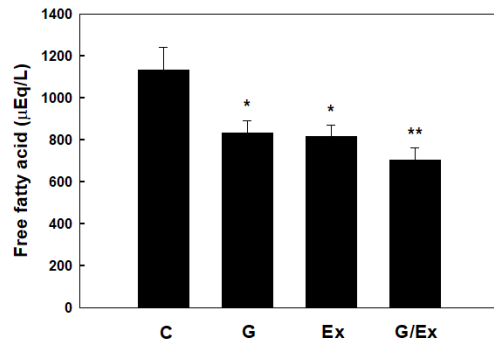


Fig. 4. Effects of genistein and exercise on serum free fatty acid. All values are expressed as  $M \pm SD$ . \*Significantly different *versus* C,  $p < 0.05$ . \*\*Significantly different *versus* G and Ex,  $p < 0.05$ .

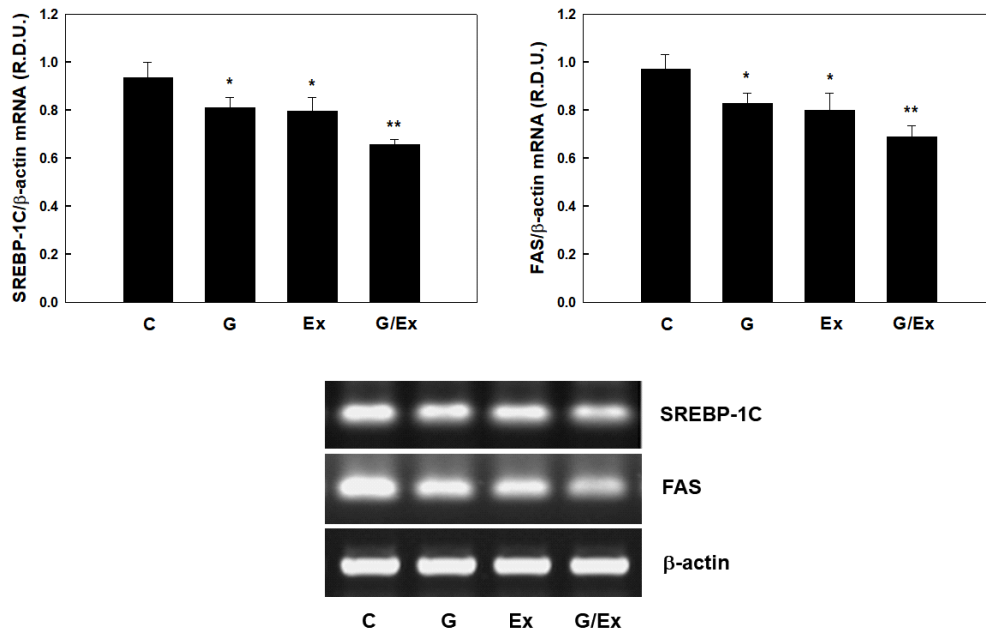


Fig. 5. Effects of genistein and exercise on lipogenesis genes in adipose tissue. All values are expressed as  $M \pm SD$ . \*Significantly different *versus* C,  $p < 0.05$ . \*\*Significantly different *versus* G and Ex,  $p < 0.05$ .

**3.5. 고찰**

폐경여성은 에스트로겐이 고갈된 상태로 인해 신체의 지방축적과 지방 함량의 증가로 이어지고 비만이 발생한다. 본 연구는 폐경 비만 여성의 동물모델인 고지방식을 섭취한 난소절제 암컷 쥐에게 식물성 에스트로겐 제니스테인과 수영운

동의 처방이 비만을 조절하였고 비만으로 유도된 지방조직 염증을 억제하였으며, 더욱이 제니스테인의 항비만과 지방조직의 항염증 효과는 제니스테인과 수영운동의 동시처리에 의해 더욱 효과적으로 나타났음을 밝혔다.

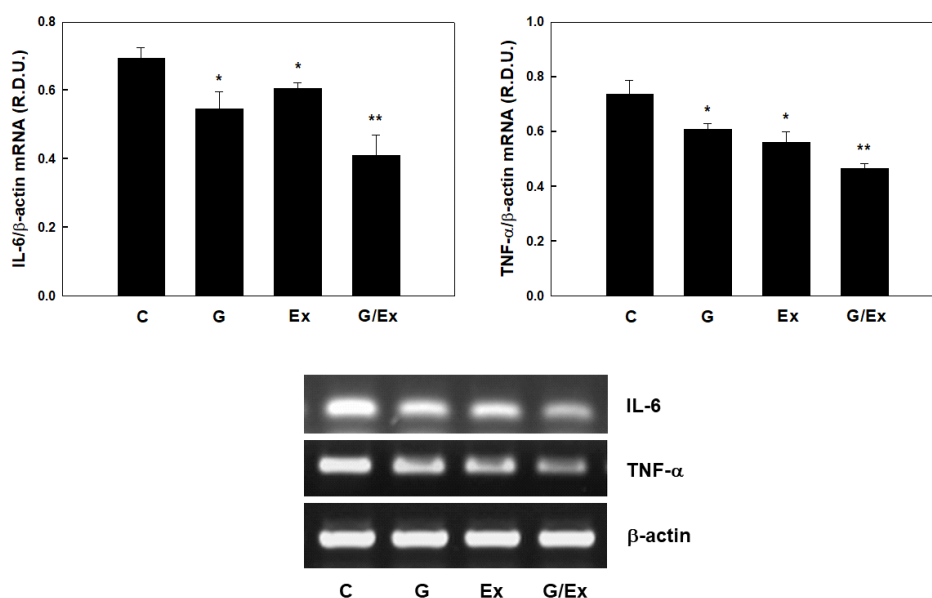


Fig. 6. Effects of genistein and exercise on IL-6 and TNF- $\alpha$  in adipose tissue. All values are expressed as  $M \pm SD$ . \*Significantly different *versus* C,  $p < 0.05$ . \*\*Significantly different *versus* G and Ex,  $p < 0.05$ .

식으로 섭취된 지방은 혈중 유리 지방산 수치를 증가시키고, 혈중 유리 지방산은 지방세포로 유입되고 축적되어 내장 지방조직의 무게가 증가하는 내장지방형 비만이 발생한다. 증가한 내장지방조직은 결국 많은 양의 염증성 사이토카인을 생산한다[26]. 본 연구에서도 난소 절제된 암컷 쥐는 고지방식이 섭취로 인해 몸무게, 내장지방조직 무게 및 혈중 유리 지방산이 증가하였으며, 내장지방조직에서 염증성 사이토카인인 IL-6와 TNF $\alpha$  유전자의 발현이 증가하는 유사한 결과가 나타났다.

식물성 에스트로젠(phytoestrogens)이라 불리는 콩 이소플라본은 최근 갱년기 질환에 대한 유의한 효과로 인해 관심을 끌고 있으며, 항산화 및 저지질혈증의 특성으로 인해 대사증후군 및 관련 질병에 긍정적인 영향을 미치는 것으로 제안되었다[26-28]. 콩에서 가장 풍부하게 발현되는 이소플라본인 제니스테인은 심혈관질환, 비만, 당뇨병, 암, 우울증 및 불안에 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌다[29]. 제니스테인이 처리된 고지방 식이를 12주 동안 섭취한 쥐는 비만이 억제되었고 세포의 포도당 유입(glucose uptake)와 인슐린

민감성(insulin sensitivity)이 개선되었다[30].

제니스테인은 지질대사 경로에 관여하여 몸무게와 지방조직 무게를 감소시키고 혈중 지질 성분을 개선하였다[9]. 제니스테인이 첨가된 고지방 식이를 섭취한 쥐는 먹이 섭취량의 변화 없이, 몸무게와 내장지방조직 무게가 감소하였으며 혈청 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤 및 HDL-콜레스테롤 수치를 개선하였으며, 내장지방조직에서 fatty acid  $\beta$ -oxidation에 관여하는 유전자인 PPAR $\alpha$ , AMPK, VLACAD, ACC2의 발현은 증가하였다[31]. 이러한 선행연구결과와 유사하게, 본 연구에서도 제니스테인의 처리는 내장지방조직에서 지방생성에 관여하는 SREBP-1C와 FAS 유전자의 발현을 감소시켜 내장지방조직 무게를 감소시키고 혈중 유리 지방산 수치를 개선하였다. 따라서 본 연구에서 고지방 식이를 섭취한 난소절제 암컷 쥐에서 제니스테인이 비만을 개선한 것은 제니스테인이 내장지방조직의 지질대사에 관여하는 유전자의 발현을 유의한 측면으로 조절한 결과인 것으로 분석된다.

추가적으로 본 연구는 제니스테인이 내장지방형 비만을 개선함과 동시에 내장지방조직에서 염



증성 사이토카인 IL-6와 TNF- $\alpha$  유전자 발현을 억제하는 결과를 도출하였다. 이러한 본 연구결과와 유사하게 다른 선행연구들도 제니스테인의 항염증 효과를 보고하고 있다. 대사증후군이 있는 폐경기 여성에게 제니스테인의 처방은 지방세포에서 분비되고 항염증 작용을 하는 adipocytokine인 adiponectin의 혈중 수치를 증가시켰다 [12,13]. 그리고 제니스테인은 고지방식이를 섭취한 쥐의 내장지방세포에서 adiponectin의 발현을 증가시켰다[31]. 제니스테인은 지방세포에서 AMP-activated kinase (AMPK) 활성을 증가시킴으로써, 세포 속으로 지방산과 포도당 유입을 증가시키고 adipogenesis의 activator인 PPAR $\gamma$ 의 억제 및 염증성 사이토카인 유전자의 발현을 유도하는 NF- $\kappa$ B의 억제를 일으켜, 그 결과 몸무게와 지방 축적이 감소하고 지방조직 염증이 억제한다고 보고되었다[32]. 따라서 선행연구들을 바탕으로 종합적으로 본 연구결과를 분석하면, 본 연구는 폐경기 비만 여성의 동물모델 쥐에서 제니스테인에 의한 비만 조절이 지방조직의 항염증 및 혈중 자유 지방산과 포도당 농도의 항상성을 유지하는 결과를 이끌었다는 가능성을 시사한다. 운동은 체중 조절에 중요하고 장기적인 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 규칙적인 운동은 비만을 관리하는 실천적 전략이다. 운동이 비만에 미치는 긍정적인 영향은 다양한 매커니즘을 통해 입증되었다. 수영운동을 한 고지방식이를 섭취한 쥐는 수영운동을 하지 않은 쥐에 비해 몸무게, 지방조직무게 및 혈중 지질 성분이 감소하였다 [33-35]. 그리고 고지방식이를 섭취한 쥐에서 수영운동은 간과 골격근의 fatty acid  $\beta$ -oxidation에 관여하는 유전자의 발현을 증가시키고, 간에서 지방산 유입에 관여하는 유전자인 fatty acid translocase (FAT/CD36)와 fatty acid-binding protein (FABP)의 발현을 증가시켰다[36-39]. 이러한 선행연구들은 수영운동이 지질대사에 관여하는 유전자의 발현을 조절하여 혈중 지질 성분을 개선하고 비만을 조절한다는 것을 시사한다. 이러한 선행연구결과들과 유사하게 본 연구에서도 수영운동이 백색지방조직의 지방생성 신호 경로를 억제하여 지방세포의 크기와 지방조직의 무게를 감소시킨 결과를 보여주었다.

고지방식이를 섭취한 쥐에서 수영운동은 몸무게와 지방무게를 감소시켰고 혈청 속 지질 성분을 개선하였을 뿐만 아니라 혈청 속 염증성 사이토카인 TNF- $\alpha$ 와 IL-6 수치를 감소시켰고

adiponectin 수치를 증가하였으며 간과 지방세포에서 toll-like receptor 4 (TLR4) 유전자의 발현을 감소시켰다[40]. 비만으로 인한 염증은 대부분 TLR4 신호전달 경로(signaling pathway)에 의해 유발되며, 염증성 사이토카인 TNF- $\alpha$ 의 생성으로 이어진다[41]. 몇몇 선행연구는 TLR4/NF- $\kappa$ B 신호전달 경로의 활성화와 유전자 발현을 억제하는 것이 TNF- $\alpha$ , IL-6 및 기타 염증 매개체의 활성을 감소시키는 것으로 나타났다[42]. 운동은 식이섭취로 유도된 비만을 가진 쥐에서 TLR4 발현을 감소시켰으며, 운동은 근육, 간 및 지방 조직의 TLR4 신호전달 경로에서 통계적으로 유의한 억제를 유발하고 인슐린 신호전달과 민감도의 향상을 야기했다[43,44]. 이러한 선행연구는 운동이 TLR4/NF- $\kappa$ B 신호전달 경로를 억제함으로써 항염증 작용을 한다는 것을 시사한다. 따라서 본 연구에서 고지방식이 섭취로 비만이 유도된 난소절제 암컷 쥐가 수영운동에 의해 지방조직의 염증성 사이토카인 TNF- $\alpha$ 와 IL-6 유전자 발현이 감소된 것은 아마도 수영운동이 TLR4/NF- $\kappa$ B 신호전달 경로에 관여한 결과인 것으로 추론한다.

지방세포 크기의 비대는 인슐린 저항성과 관련이 있는 반면 크기가 작은 지방세포는 인슐린 민감성과 관련이 있다[45]. 본 연구에서 제니스테인과 수영운동이 폐경 비만 동물모델에서 지방세포의 크기를 감소시킨 결과로 혈당이 조절된 것으로 추정되며, 지방세포의 크기가 감소된 것은 지방세포에서 지방생성 관련 유전자의 발현이 억제된 것에 기인한 것으로 사료된다. 그리고 이러한 연구결과는 제니스테인과 수영운동 단독처리보다 제니스테인과 수영운동의 동시처리에서 더욱 효과적으로 나타났다. 따라서 제니스테인과 수영운동의 동시처리는 폐경 비만 동물모델에서 혈당조절에 매우 효과적인 전략임을 시사한다.

내장지방세포의 지방 축적은 지방세포 크기의 증가를 초래할 뿐만 아니라 leptin, visfatin, TNF- $\alpha$ 와 같은 adipokines의 생산과 분비를 증가시킨다[46]. 비대 지방세포(hypertrophic adipocyte)을 가진 비만 인슐린 저항성 쥐의 지방조직에서 TNF- $\alpha$ 은 과발현된다[47]. TNF- $\alpha$ 가 비만에 의해 유도된 인슐린 저항성과 관련이 있으므로 TNF- $\alpha$  발현의 감소는 인슐린 저항성의 개선에 공헌할 것이다. 본 연구에서 제니스테인과 수영운동 단독처리는 지방세포에서 TNF- $\alpha$  유전자 발현을 감소시켰으며 제니스테인과 수영운동 동시처리가 더 효과적으로 감소시켰음을 밝혔다. 따라

서 이러한 본 연구결과는 제니스테인과 수영운동 단독처리에 비해 제니스테인과 수영운동 동시처리가 지방세포에서 지방생성과 관련된 유전자의 발현을 더 효과적으로 감소시켜 혈당 개선에 기여한 것으로 생각된다.

본 연구는 고지방식을 섭취한 난소절제된 암컷 비만 쥐에서 제니스테인과 수영운동의 상호작용이 지방조직의 지방생성 신호 경로를 조절함으로써 지방감소를 유도하고 혈중 포도당 수치와 지방조직의 염증을 억제한다는 것을 제시하였다. 따라서 본 연구의 주목할 점은 난소절제된 암컷 비만 쥐에서 제니스테인과 수영운동의 결합이 비만으로 유도된 고혈당과 지방조직 염증을 반전시키는 데 더 큰 효과가 있다는 것을 밝힌 것이다. 따라서 본 연구는 폐경기 비만 여성의 비만과 비만 관련 만성 대사성질환의 예방 및 치료법 개발을 위해 유익한 정보를 제공할 것이다.

#### 4. 결론

본 연구는 폐경기 비만 여성의 동물모델인 고지방식을 섭취한 난소절제 암컷 쥐에서 제니스테인과 수영운동이 비만 조절과 비만으로 유도된 지방조직의 염증에 미치는 영향을 조사하였다. 본 연구결과를 요약정리하면 다음과 같다. 첫째, 고지방식을 섭취한 난소절제 암컷 쥐에서 백색내장지방조직의 무게가 제니스테인과 수영운동의 각각 단독처리 모두에서 감소하였고, 제니스테인 단독처리에 비해 제니스테인과 수영운동 동시처리의 경우 백색내장지방조직의 무게가 더 감소하였다. 둘째, 백색내장지방조직 무게의 결과와 유사하게, 혈청 속 포도당과 유리 지방산 농도도 제니스테인 단독처리에 비해 제니스테인과 수영운동 동시처리의 경우 더 감소하였다. 그리고 셋째, 백색내장지방조직에서 염증성 사이토카인과 지방생성 유전자의 mRNA 발현은 제니스테인과 수영운동의 각각 단독처리 모두에서 감소하였고, 제니스테인과 수영운동의 동시처리는 제니스테인 단독처리에 비해 더 감소하였다.

결론적으로 본 연구는 고지방식을 섭취한 난소절제 암컷 쥐에서 제니스테인과 수영운동이 백색내장지방조직의 지방생성 신호 경로를 억제함으로써 비만으로 유도된 고혈당과 지방조직 염증을 예방하고 치료하는데 유익한 효과가 있음을 보여주었고, 제니스테인과 수영운동의 동시처리가

제니스테인 단독처리에 비해 더 효과적임을 밝혔다. 따라서 본 연구는 폐경여성이 비만 조절을 위해 사용할 수 있는 매우 접근 가능한 예방 및 치료법으로 제니스테인과 수영운동의 결합을 제안한다. 그리고 향후 비만 관련 만성 대사성질환인 제2형 당뇨병 비만 동물모델에서 제니스테인과 수영운동의 항비만과 항염증뿐만 아니라 인슐린 저항성에 대한 조절 기전을 밝히는 추가 연구가 이루어질 필요가 있다.

#### References

1. G. Fantuzzi, " Adipose Tissue, Adipokines, and Inflammation" , *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Vol.115, No.5 pp. 911-919, (2005).
2. C. N. Lumeng, A. R. Saltiel, " Inflammatory Links between Obesity and Metabolic Disease" , *The Journal of Clinical Investigation*, Vol.121, No.6 pp. 2111-2117, (2011).
3. A. M. Fernández-Alonso, J. L. Cuadros, P. Chedraui, M. Mendoza, A. M. Cuadros, F. R. Pérez-López, " Obesity is Related to Increased Menopausal Symptoms among Spanish Women" , *Menopause International*, Vol.16, No.(3) pp. 105-110, (2010).
4. J. A. Kanis, C. Cooper, R. Rizzoli, J. Y. Reginster; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF), " Executive Summary of the European Guidance for the Diagnosis and Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women" , *Calcified Tissue International*, Vol.104, No.3 pp. 235-238, (2019).
5. D. A. Tan, M. J. G. Almarim, " Postmenopausal Endometriosis: Drawing a Clearer Clinical Picture" , *Climacteric*, Vol.21, No.3 pp. 249-255, (2018).

6. O. H. Franco, R. Chowdhury, J. Troup, T. Voortman, S. Kunutsor, M. Kavousi, C. Oliver-Williams, T. Muka, " Use of Plant-Based Therapies and Menopausal Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis" , *Journal of the American Medical Association*, Vol.315, No.23 pp. 2554-2563, (2016).
7. S. Pintova, S. Dharmupari, E. Moshier, N. Zubizarreta, C. Ang, R. F. Holcombe, " Genistein Combined with FOLFOX or FOLFOX-Bevacizumab for the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Phase I/II Pilot Study" , *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, Vol.84, No.3 pp. 591-598, (2019).
8. M. S. Sakla, N. S. Shenouda, P. J. Ansell, R. S. Macdonald, D. B. Lubahn, " Genistein Affects HER2 Protein Concentration, Activation, and Promoter Regulation in BT-474 Human Breast Cancer Cells" , *Endocrine*, Vol.32, No.1 pp. 69-78, (2007).
9. K. Szkudelska, L. Nogowski, " Genistein-a Dietary Compound Inducing Hormonal and Metabolic Changes" , *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, Vol.105, No.1-5 pp. 37-45, (2007).
10. L. Al-Nakkash, B. Markus, L. Batia, W. C. Prozialeck, T. L. Broderick, " Genistein Induces Estrogen-Like Effects in Ovariectomized Rats but Fails to Increase Cardiac GLUT4 and Oxidative Stress" , *Journal of Medicinal Food*, Vol.13, No.6 pp. 1369-1375, (2010).
11. A. Bitto, F. Polito, M. Atteritano, D. Altavilla, S. Mazzaferro, H. Marini, E. B. Adamo, R. D'Anna, R. Granese, F. Corrado, S. Russo, L. Minutoli, F. Squadrito, " Genistein Aglycone does not Affect Thyroid Function: Results from a Three-Year, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial" , *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol.95, No.6 pp. 3067-3072, (2010).
12. C. de Gregorio, H. Marini, A. Alibrandi, A. di Benedetto, A. Bitto, E. B. Adamo, D. Altavilla, C. Irace, G. di Vieste, D. Pancaldo, R. Granese, M. Atteritano, S. Corrao, G. Licata, F. Squadrito, V. Arcoraci, " Genistein Supplementation and Cardiac Function in Postmenopausal Women with Metabolic Syndrome: Results from a Pilot Strain-Echo Study" , *Nutrients*, Vol.9, No.6 pp. 584, (2017).
13. F. Squadrito, H. Marini, A. Bitto, D. Altavilla, F. Polito, E. B. Adamo, R. D'Anna, V. Arcoraci, B. P. Burnett, L. Minutoli, A. di Benedetto, G. di Vieste, D. Cucinotta, C. de Gregorio, S. Russo, F. Corrado, A. Saitta, C. Irace, S. Corrao, G. Licata, " Genistein in the Metabolic Syndrome: Results of a Randomized Clinical Trial" , *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol.98, No.8 pp. 3366-3374, (2013).
14. P. Villa, B. Costantini, R. Suriano, C. Perri, F. Macrì, L. Ricciardi, S. Panunzi, A. Lanzone, " The Differential Effect of the Phytoestrogen Genistein on Cardiovascular Risk Factors in Postmenopausal Women: Relationship with the Metabolic Status" , *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol.94, No.2 pp. 552-558, (2009).
15. P. Pérez-Martínez, D. P. Mikhailidis, V. G. Athyros, M. Bullo, P. Couture, M. I. Covas, L. de Koning, J. Delgado-Lista, A. Díaz-López, C. A. Drevon, R. Estruch, K. Esposito, M. Fitó, M. Garaulet, D. Giugliano, A. García-Ríos, N. Katsiki, G. Kolovou, B. Lamarche, M. I. Maiorino, G. Mena-Sánchez, A. Muñoz-Garach, D. Nikolic, J. M. Ordovás, F. Pérez-Jiménez, M. Rizzo, J. Salas-Salvadó, H. Schröder, F. J. Tinahones, R. de la Torre, B. van Ommen, S. Wopereis, E. Ros, J. López-Miranda, " Lifestyle Recommendations for the Prevention and Management of Metabolic Syndrome: An International Panel Recommendation" , *Nutrition*

- Reviews*, Vol.75, No.5 pp. 307–326, (2017).
16. D. T. Villareal, L. Aguirre, A. B. Gurney, D. L. Waters, D. R. Sinacore, E. Colombo, R. Armamento-Villareal, C. Qualls, " Aerobic or Resistance Exercise, or both, in Dieting Obese Older Adults" , *The New England Journal of Medicine*, Vol.376, No.20 pp. 1943–1955, (2017).
  17. M. L. Zwald, L. J. Akinbami, T. H. Fakhouri, C. D. Fryar, " Prevalence of Low High-Density Lipoprotein Cholesterol among Adults, by Physical Activity: United States, 2011–2014" , *National Center for Health Statistics Data Brief*, Vol.276 pp. 1–8, (2017).
  18. D. J. Elmer, R. H. Laird, M. D. Barberio, D. D. Pascoe, " Inflammatory, Lipid, and Body Composition Responses to Interval Training or Moderate Aerobic Training" , *European Journal of Applied Physiology*, Vol.116, No.3 pp. 601–609, (2016).
  19. Y. Su, Z. Chen, W. Xie, " Swimming as Treatment for Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-Analysis" , *BioMed Research International*, Vol.2020 pp. 6210201, (2020).
  20. A. Wong, Y. S. Kwak, S. D. Scott, E. J. Pekas, W. M. Son, J. S. Kim, S. Y. Park, " The Effects of Swimming Training on Arterial Function, Muscular Strength, and Cardiorespiratory Capacity in Postmenopausal Women with Stage 2 Hypertension" , *Menopause*, Vol.26, No.6 pp. 653–658, (2018).
  21. R. Li, X. Ding, T. Geetha, M. Fadamiro, C. R. St Aubin, M. Shim, L. Al-Nakkash, T. L. Broderick, J. R. Babu, " Effects of Genistein and Exercise Training on Brain Damage Induced by a High-Fat High-Sucrose Diet in Female C57BL/6 Mice" , *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Vol.2022 pp. 1560435, (2022).
  22. D. Nakajima, C. S. Kim, T. W. Oh, C. Y. Yang, T. Naka, S. Igawa, F. Ohta, " Suppressive Effects of Genistein Dosage and Resistance Exercise on Bone Loss in Ovariectomized Rats" , *Journal of Physiological Anthropology and Applied Human Science*, Vol.20, No.5 pp. 285–291, (2001).
  23. C. P. Ortega-Santos, L. Al-Nakkash, C. M. Whisner, " Exercise and/or Genistein do not Revert 24-week High-Fat, High-Sugar Diet-Induced Gut Microbiota Diversity Changes in Male C57BL/6J Adult Mice" , *Microorganisms*, Vol.10, No.11 pp. 2221, (2022).
  24. N. Witayavanitkul, D. Werawatganon, M. Chayanupatkul, N. Klaikeaw, S. Sanguanrungririkul, P. Siriviriyakul, " Genistein and Exercise Modulated Lipid Peroxidation and Improved Steatohepatitis in Ovariectomized Rats" , *BMC Complementary Medicine and Therapies*, Vol.20, No.1 pp. 162, (2020).
  25. C. Wu, S. Zhou, S. Ma, K. Suzuki, " Effect of Genistein Supplementation on Exercise-Induced Inflammation and Oxidative Stress in Mice Liver and Skeletal Muscle" , *Medicina (Kaunas)*, Vol.57, No.10 pp. 1028, (2021).
  26. M. Akhlaghi, " Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Beneficial Effects of Flavonoids" , *Phytotherapy Research : PTR*, Vol.30 pp. 1559–1571, (2016).
  27. J. C. Merritt, " Metabolic Syndrome: Soybean Foods and Serum Lipids" , *Journal of the National Medical Association*, Vol.96, No.8 pp. 1032–1041, (2004).
  28. M. Messina, " Soy Foods, Isoflavones, and the Health of Postmenopausal Women" , *The American Journal of Clinical Nutrition*, Vol.100 Suppl 1 pp. 423S–430S, (2014).
  29. P. Thangavel, A. Puga-Olguín, J. F. Rodríguez-Landa, R. C. Zepeda, " Genistein as Potential Therapeutic Candidate for Menopausal Symptoms and Other Related Diseases" , *Molecules*, Vol.24, No.21 pp. 3892, (2019).

30. X. Chen, J. Xie, Q. Tan, H. Li, J. Lu, X. Zhang, " Genistein Improves Systemic Metabolism and Enhances Cold Resistance by Promoting Adipose Tissue Beiging" , *Biochemical and Biophysical Research Communications*, Vol.558 pp. 154-160, (2021).
31. M. H. Kim, K. S. Kang, Y. S. Lee, " The Inhibitory Effect of Genistein on Hepatic Steatosis is Linked to Visceral Adipocyte Metabolism in Mice with Diet-Induced Non-Alcoholic Fatty Liver Disease" , *The British Journal of Nutrition*, Vol.104, No.9 pp. 1333-1342, (2010).
32. A. Leiberer, A. Mündlein, H. Drexel, " Phytochemicals and Their Impact on Adipose Tissue Inflammation and Diabetes" , *Vascular Pharmacology*, Vol.58, No.1-2 pp. 3-20, (2013).
33. S. Jeong, " Effects of Swimming Exercise on the Regulation of Fat Metabolism and Thermogenesis-Related Gene in Ovariectomized Female Obese Mice" , *The Korean Society of Culture and Convergence*, Vol.44, No.9 pp. 811-825, (2022).
34. Y. Lu, H. Li, S. W. Shen, Z. H. Shen, M. Xu, C. J. Yang, F. Li, Y. B. Feng, J. T. Yun, L. Wang, H. J. Qi, " Swimming Exercise Increases Serum Irisin Level and Reduces Body Fat Mass in High-Fat-Diet Fed Wistar Rats" , *Lipids in Health and Disease*, Vol.15 pp. 93, (2016).
35. A. C. Silveira, T. Fernandes, Ú. P. R. Soci, J. L. P. Gomes, D. L. Barretti, G. G. F. Mota, C. E. Negrão, E. M. Oliveira, " Exercise Training Restores Cardiac MicroRNA-1 and MicroRNA-29c to Nonpathological Levels in Obese Rats" , *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Vol.2017 pp. 1549014, (2017).
36. S. Jenog, M. Yoon, " Liver PPAR $\alpha$  and UCP2 are Involved in the Regulation of Ovariectomy-Induced Adiposity and Steatosis by Swim Training" , *Journal of Experimental & Biomedical Sciences*, Vol.16, No.4 pp. 239-246, (2010).
37. S. Jeong, M. Yoon, " Swimming's Prevention of Ovariectomy-Induced Obesity through Activation of Skeletal-Muscle PPAR $\alpha$ " , *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, Vol.22, No.1 pp. 1-10, (2012).
38. A. Song, C. Wang, L. Ren, J. Zhao, " Swimming Improves High-Fat Induced Insulin Resistance by Regulating Lipid and Energy Metabolism and the Insulin Pathway in Rats" , *International Journal of Molecular Medicine*, Vol.33, No.6 pp. 1671-1679, (2014).
39. F. Zheng, Y. Cai, " Concurrent Exercise Improves Insulin Resistance and Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Upregulating PPAR- $\gamma$  and Genes Involved in the Beta-Oxidation of Fatty Acids in ApoE-KO Mice Fed a High-Fat Diet" , *Lipids in Health and Disease*, Vol.18, No.1 pp. 6, (2019).
40. E. Kolieb, S. A. Maher, M. N. Shalaby, A. M. Alsuhaibani, A. Alharthi, W. A. Hassan, K. El-Sayed, " Vitamin D and Swimming Exercise Prevent Obesity in Rats under a High-Fat Diet via Targeting FATP4 and TLR4 in the Liver and Adipose Tissue" , *International Journal of Environmental Research and Public Health*, Vol.19, No.21 pp. 13740, (2022).
41. T. Syeda, M. Sánchez-Tapia, I. Orta, O. Granados-Portillo, L. Pérez-Jimenez, J. D. Rodríguez-Callejas, S. Toribio, M. D. Silva-Lucero, A. L. Rivera, A. R. Tovar, N. Torres, C. Perez-Cruz, " Bioactive Foods Decrease Liver and Brain Alterations Induced by a High-Fat-Sucrose Diet Through Restoration of Gut Microbiota and Antioxidant Enzymes" , *Nutrients*, Vol.14, No.1 pp. 22, (2021).
42. N. F. Hassan, S. A. Nada, A. Hassan, M. R. El-Ansary, M. Y. Al-Shorbagy, R. M. Abdelsalam, " Saroglitazar Deactivates the Hepatic LPS/TLR4 Signaling Pathway and

- Ameliorates Adipocyte Dysfunction in Rats with High-Fat Emulsion/LPS Model-Induced Non-Alcoholic Steatohepatitis", *Inflammation*, Vol.42, No.3 pp. 1056-1070, (2019).
43. N. Kawanishi, H. Yano, Y. Yokogawa, K. Suzuki, " Exercise Training Inhibits Inflammation in Adipose Tissue via both Suppression of Macrophage Infiltration and Acceleration of Phenotypic Switching from M1 to M2 Macrophages in High-Fat-Diet-Induced Obese Mice" , *Exercise Immunology Review*, Vol.16 pp. 105-118, (2010).
44. A. G. Oliveira, B. M. Carvalho, N. Tobar, E. R. Ropelle, J. R. Pauli, R. A. Bagarolli, D. Guadagnini, J. B. Carvalheira, M. J. Saad, " Physical Exercise Reduces Circulating Lipopolysaccharide and TLR4 Activation and Improves Insulin Signaling in Tissues of DIO Rats" , *Diabetes*, Vol.60, No.3 pp. 784-796, (2011).
45. T. Kadowaki, " Insights into Insulin Resistance and Type 2 Diabetes from Knockout Mouse Models" , *The Journal of Clinical Investigation*, Vol.106, No.4 pp. 459-465, (2000).
46. Y. Matsuzawa, " The Metabolic Syndrome and Adipocytokines" , *FEBS Letters*, Vol.580, No.12 pp. 2917-2921, (2006).
47. S. Kralisch, G. Sommer, C. M. Deckert, A. Linke, M. Bluher, M. Stumvoll, M. Fasshauer, " Adipokines in Diabetes and Cardiovascular Diseases" , *Minerva Endocrinologica*, Vol.32, No.3 pp. 161-171, (2007).