

비만을 동반한 제 2형 당뇨병환자의 혈당 조절을 위한 운동 중재 : 체계적 문헌고찰

정수련 · 김완수[†]

경남대학교 건강과학대학 스포츠학과, ¹대구대학교 재활과학대학 건강증진학과

Exercise Intervention on Blood Glucose Control of Type 2 Diabetes with Obesity : A Systematic Review

Su-Ryun Jung · Wan-Soo Kim[†]

Dept. of Exercise Science and Sports Studies, College of Health Sciences, Kyungnam University

¹Dept. of Health Promotion, College of Rehabilitation Sciences, Daegu University

Received: September 15, 2017 / Revised: September 16, 2017 / Accepted: November 13, 2017

© 2018 J Korean Soc Phys Med

| Abstract |

PURPOSE: The aim of this study was to review the effects of exercise intervention on blood glucose control in obese type 2 diabetic patients.

METHODS: The PubMed and KERISS search engines were used and 61 papers that met the key questions were selected.

RESULTS: Exercise is an effective intervention for the control of blood glucose in type 2 diabetic patients because it does not impair glucose transport in the skeletal muscle induced by muscle contractions. Insulin resistance, which is characteristic of type 2 diabetes, is caused by decreased insulin sensitivity or insulin responsiveness. Acute exercise

improves the glucose metabolism by increasing the insulin-independent signaling pathways and insulin sensitivity in the skeletal muscle, and regular long-term exercise improves the skeletal muscle insulin responsiveness and systemic glucose metabolism by increasing the mitochondrial and GLUT4 protein expression in the skeletal muscle.

CONCLUSION: The improvement of the glucose metabolism through exercise shows a dose-response pattern, and if exercise consumes the same number of calories, high intensity exercise will be more effective for the glucose metabolism. On the other hand, it is practically difficult for a patient with obese type 2 diabetes to control their blood glucose with high intensity or long-term exercise. Therefore, it will be necessary to study safe adjuvants (cinnamic acid, lithium) that can produce similar effects to high-intensity and high-volume exercises in low-intensity and low-volume exercises.

Key Words: Exercise, Insulin responsiveness, Insulin sensitivity, Obesity, Type 2 diabetes

[†]Corresponding Author : Wan-Soo Kim

wsk115@daegu.ac.kr, <http://orcid.org/0000-0003-4476-1816>

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

I. 서론

1. 연구의 필요성

당뇨병(Diabetes mellitus)은 대사성 질환으로 장기간 높은 혈당 수치를 보이는 것이 특징이며, 방치하면 케톤산증 또는 비케톤성 혼수와 같은 급성 합병증은 물론이고 심혈관 질환, 뇌졸중, 만성 신부전, 족부궤양, 및 눈의 손상과 같은 심각한 만성 합병증을 발생시킨다(Stanford, 2014). 당뇨병환자는 인구의 고령화는 물론 특히 비만 인구 증가에 따라 점차적으로 증가하고 있는 추세이다(Lim 등, 2015). 또한, 당뇨병은 우리나라 성인의 관상동맥질환 1위의 위험인자로(Kim, 2017), 당뇨병에 의한 개인적 고통은 사회적, 국가적 손실로 직결됨으로 국가적 차원에서 적극적인 예방 및 치료가 모색되어야 한다. 특히, 제 2형 당뇨병은 신체 조직이 인슐린에 적절한 반응을 할 수 없는 일종의 대사 이상에 의해 나타나는데, 이러한 현상을 인슐린 저항성(insulin resistance)이라 한다. 인슐린 저항성은 인슐린 감수성(Insulin sensitivity)이 높은 조직이 순환하는 인슐린 농도에 비해 반응력이 감소한 상태를 말한다. 즉 골격근의 포도당 섭취율 감소와 간의 혈당 방출 억제력의 결함 등에 의해 주어진 인슐린 농도에서의 혈당조절력이 감소한 경우를 의미한다(McGarry, 1998). 인슐린 저항성의 발생 원인은 아직 명확하게 규명되지 않고 있으나, 비만은 인슐린 저항성을 야기시키는 대표적인 원인중 하나로 간주되고 있다. 즉, 비만은 골격근내 인슐린 신호전달 체계의 결함을 통해 세포내 존재하는 포도당 운반체(glucose transporter 4; GLUT4)의 세포막으로의 전위(translocation)를 감소시킴으로 골격근의 인슐린 저항성을 야기시키는데(Etgen 등, 1996; King 등, 1993), 흥미로운 사실은 비만의 경우 근수축 및 운동 자극에 의한 골격근내 포도당 운반은 정상수준을 유지한다는 것이다.

그러므로, 비만한 제 2형 당뇨병 환자들의 운동 실천은 체중감소(Chu와 Lee, 2013; Ok, 2017)를 통한 인슐린 저항성 개선은 물론 혈당 개선에 도움을 줄 수 있어 합병증을 예방하는 가장 효율적인 중재 방안이 될 수 있다.

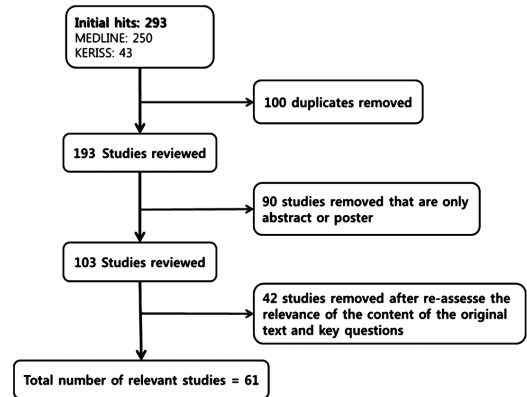


Fig. 1. The process of data extraction.

2. 연구 목적

본 연구에서는 체계적 문헌 고찰을 통해 비만을 동반한 제 2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 위한 운동 중재를 검토하고자 한다.

II. 연구 방법

1. 자료선정

문헌 검색은 2017년 3월 1일부터 7월 30일까지 PubMed, 한국교육학술정보원(KERISS)의 인터넷 검색을 통해 이루어졌다. 주제어는 한국어 검색의 경우 당뇨병, 인슐린 저항성, 운동, 트레이닝, 신체활동, 비만 등 6개 단어로 조합하여 검색하였다. 영문 검색의 경우 PubMed에서 Diabetes/Diabetes Mellitus, Insulin resistance, Obesity, Exercise, Physical activity, Skeletal muscle을 각각 조합하여 검색하였다. 모든 검색 자료는 출판연도를 한정하지 않고 사용하였으며, 검색 자원간에 중복되는 자료는 제목과 학술지명을 통해 배제하였고, 제목과 초록 내용을 확인한 후 원문이 필요한 자료를 추출하였다. 일부의 자료는 검색된 자료의 원문내 인용 문헌을 다시 조사하여 추출하였다. 자료 추출 및 1차 조사는 독립된 2인이 시행하였고 추출된 자료는 PDF 파일형태로 정리하였다. 추출된 자료의 적합성 판정은 당뇨병 임상 연구자 모임인 저자들의 정기적인 모임을 통해서 이루어졌다. 각 데이터베이스에서 PubMed 250편, 한국

교육학술정보원 43편으로 총 293편의 문헌이 검색되었다. 우선 각 데이터베이스에서 검색된 문헌 293편 중 중복된 문헌 100편을 제거하고, 초록이나 포스터로만 제시된 문헌 90편은 제외한 후 선택된 문헌의 제목 및 초록을 검토하고 핵심질문을 중심으로 선택 및 배제기준에 따라 재선정하여 42편을 배제함으로써 최종 61편의 논문이 선택되었다(Fig. 1).

2. 연구물들의 일반적 특성 및 질 평가

최종 분석 자료로 선별된 총 61편의 논문을 추출하였

다. 추출된 자료를 바탕으로 주요 연구물의 특성표 Table 1을 제작하였고, 저자, 실험 디자인, 분석 자료 항목과 특징, 획득 결과에 대한 정보로 나누어 제시하였다. 일부 특성표에 제시되지 않은 자료는 특성표의 항목을 모두 충족하지 못한 경우로 연구의 주요 내용은 본문에 제시하는 방법을 사용하였다. 연구물의 질적 평가는 해당 논문 61편 중 무작위대조군 50편에 대해 Cochrane collaboration의 비뚤림 위험 평가도구(Cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias)를 사용하였고, 비 무작위 대조군 연구 11편에 대해서는 RoBANS

Table 1. General characteristics of studies included in systematic review

Reference	Sample	Intervention	Findings
Arias et al. (2007)	Male Wistar rats - Sedentary - IPEX	• Endurance exercise (Swim, 2 hr)	• Exercise increased AS160 phosphorylation (P<.05)
Brozinick et al. (1994)	Sprague-Dawley rats - In vitro study	• Electric-induced musclecontraction • Insulin-induced muscle contraction	• Insulin and muscle contraction are mobilizing two separate pools of GLUT-4 protein • Increase in skeletal-muscle glucose uptake due to insulin + contraction is not due to an increase in plasma-membrane GLUT-4 protein
Calegari et al. (2011)	Male Wistar rats - In vivo study	Endurance training • 1 times/week, 8 weeks • 3 times/week, 8 weeks • 5 times/week, 8 weeks	• Chronic endurance exercise induces adaptations in ββ-cells leading to a reduction in glucose-induced insulin secretion, probably by activating the AMPK signaling pathway.
Camera et al. (2010)	8 trained human - 29±2 yrs	• Endurance exercise (Cycling, 70%VO ₂ max, 60 min) • Resistance exercise (Leg extension, 80% 1-RM, 8×5 rep.)	• 100% increase in mTOR phosphorylation at 30~60 minutes after end of exercise (endurance exercise-use 660 kcal, resistance exercise-use 130 kcal)
Cartee et al. (1993)	Male Fischer 344/ brown norway F1 hybrid rats - 3.5, 13, 25 month	• Muscle glucose transport rate w/ 3-O-methylglucose	• Epitrochlearis GLUT-4 levels were reduced by 29% between 3.5 and 13 mo of age in sedentary rats but did not decline further between 13 and 25 mo of age • GLUT-4 levels were moderately but significantly related to epitrochlearis muscle capacity for insulin-stimulated 3-MG transport

Reference	Sample	Intervention	Findings
Combes et al. (2015)	9 trained human - 22±5 yrs	<ul style="list-style-type: none"> Endurance exercise (Cycling, 70%WRpeak) High-intensity interval exercise (Cycling, 30 min/30×1 min) 	<ul style="list-style-type: none"> Phosphorylation of CaMKII increased 2.7-fold after high-intensity interval exercise compared to the same exercise or continuous endurance exercise
Consitt et al. (2013)	21 sedentary human - 18-84 yrs	<ul style="list-style-type: none"> Endurance exercise(Running, 75%VO₂max, 3×60 min, 10 wks) 	<ul style="list-style-type: none"> Improve insulin function of whole body Insulin induced phosphorylation AS160 was Increased (~70%)
Cortez et al. (1991)	Obese Zucker rats - Sedentary controls - Low-intensity (LI) - High-intensity(HI)	<ul style="list-style-type: none"> One- bout treadmill exercise 	<ul style="list-style-type: none"> Only the HI training resulted in a significant increase in the 3-MG transport of the fast-twitch white fibers Only muscles with an increased citrate synthase activity demonstrated an improved insulin-stimulated glucose transport
Etgen et al. (1996)	Zucker rats - Lean or Obese - In vitro study	<ul style="list-style-type: none"> Assesse3-O-methyl-D-glucose transport, 2-N-4-(1-azi-2, 2, 2-trifluoroethyl)-benzoyl-1, 3-bis-(D-mannos-4-yl -oxy)-2-propylamine(ATB-BMPA)-labeled cell surface GLUT-4 protein 	<ul style="list-style-type: none"> Contraction-induced changes in glucose transport directly corresponded with the observed changes in cell surface GLUT-4 protein Reduced glucose transport response to insulin in skeletal muscle of the obese Zucker rat appears to result directly from an inability to effectively enhance cell surface GLUT-4 protein
Fürsinnert al. (1997)	Obese Zucker rats - In vitro study	<ul style="list-style-type: none"> 2-deoxy-D-[3H]glucose transport rate in soleus muscle 	<ul style="list-style-type: none"> Lithium distinctly stimulates glycogen synthase activity in skeletal muscle
Goodyear et al. (1991)	Male Wistar rats - In vitro study	<ul style="list-style-type: none"> Plasma membrane glucose transporter number, measured by cytochalasin B bindingin muscle of exercised rats 	<ul style="list-style-type: none"> Exercise recruits transporters to the plasma membrane from an intracellular microsomal pool Both exercise and insulin stimulate the translocation of GLUT-4 in skeletal muscle, while GLUT-1 is not altered
Harrell et al. (2007)	Lean Zucker rats - In vitro study	<ul style="list-style-type: none"> Examined the effects of lithium on glucose transport activity glycogen synthesis, insulin signaling elements and the stress-activated p38 mitogen-activated protein kinase 	<ul style="list-style-type: none"> Lithium enhances basal and insulin-stimulated glucose transport activity and glycogen synthesis in insulin-sensitive rat skeletal muscle, and that these effects are associated with a significant enhancement of GSK-3beta phosphorylation
Junget al. (2017)	Male Wistar rats - In vitro study	<ul style="list-style-type: none"> Examined the effects of Lithium-induced 3-O-methyl-D-glucose transport rate 	<ul style="list-style-type: none"> Co-treatment of lithium with insulin, and muscular contraction had a synergistic effect on glucose transport rate in skeletal muscle

Reference	Sample	Intervention	Findings
Katta et al. (2009)	Male Zucker rats - Lean - Obese	• A single bout of resistance exercise	• Contraction-induced activation of p70S6k signaling is altered in the muscle of the insulin resistant obese Zuckerrat.
Kennedy et al. (1999)	10 human subject - 5 type 2 DM - 5 healthy CON	• One at rest and one 3-6 weeks later from the opposite leg after 45-60 min of cycle exercise at 60-70% of VO ₂ max	• GLUT4 translocation is an important cellular mechanism through which exercise enhances skeletal muscle glucose uptake in individuals with type 2 diabetes
Kleinert et al. (2014)	Female C57BL/6 mice - In vivo study	• AZD8055 and rapamycin injection experiments • 2-deoxyglucose (2-DG) uptake	• Acute mTOR inhibition is detrimental to glucose homeostasis in part by blocking muscle mTORC2, indicating its importance in muscle metabolism in vivo
Klip et al. (1990)	Male Wistar rats - Diabetic - Nondiabetic	• Basal and insulin-stimulated glucose uptake into hindquarter muscles	• Insulin signalling and recruitment of GLUT-4 glucose transporters occur in diabetic rat muscle, and that the diminished insulin response may be due to fewer glucose transporters operating in the muscle plasma membrane
Luo et al. (2013)	18-20 month old rats	• Resistance exercise training (Climbing, 1 m ladder x 5° incline with weights, 9 weeks)	• The benefits of RET are associated with increased autophagy activity and reduced apoptosis of muscle cells by modulating IGF-1 and its receptors, the Akt/mTOR and Akt/FOXO3a signaling pathways in aged skeletal muscles
Mascher et al. (2011)	10 untrained human - 23±2 yrs	• Endurance exercise (One-leg cycling, 65~70%VO ₂ max, 60 min)	• ThemTOR phosphorylation was increased in proportion to time after exercise
Merrill et al. (1997)	Male Sprague-Dawley rats	• Hindlimb perfusion w/ or w/o AICAR	• Decreases in muscle content of malonyl-CoA can increase the rate of fatty acid oxidation.
Nitert et al. (2012)	13 healthy human - 37±4 yrs	• Endurance exercise (Cycling/Aerobic dance, 3×60 min, 26 wks)	• Decreased DNA metylation of calcium-induced gene after training
Prabhakar et al. (2011)	3T3-L1 adipocytes	• 2-deoxyglucose uptake rate • Incubate with phytochemicals (cinnamic acid etc.) and commercial oral hypoglycemic drugs	• Chlorogenic and cinnamic acids increased the expression of PPARγ • Phytochemicals wereable to reduce the expressions of the fatty acid synthase and HMG CoA reductase genes
Pugh et al. (2015)	10 untrained human - 21±1 yrs	• Resistance exercise(Leg extension, 70% 1-RM, 4×8rep) • High-intensity endurance exercise(Cycling, 90% HRmax, 1min)	• When combined with resistance and endurance exercise, mTOR phosphorylation increased by about 30% compared to the resistance exercise alone

Reference	Sample	Intervention	Findings
Ryder et al. (2000)	18 human subject - 9 type 2 DM -9 healthy CON	<ul style="list-style-type: none"> • Euglycemic-hyperinsulinemic clamp • Muscle biopsy studies • Glucose transport rate 	<ul style="list-style-type: none"> • Reduced GLUT4 translocation is therefore a major contributor to the impaired glucose transport activity in skeletal muscle from type 2 diabetic subjects
Sharoff et al. (2010)	16 healthy human - 9 metformin treat - 7 placebo	<ul style="list-style-type: none"> • 1g twice/day metformin(14day) • One-bout cycling(30 min at 65% → 10 min more at 85% VO₂peak) 	<ul style="list-style-type: none"> • Combination of short-term metformin treatment and an acute bout of exercise does not enhance insulin sensitivity
Sriwijitkamol et al. (2007)	28 human subjects - 12 type 2 diabetic - 8 obese - 8 lean	<ul style="list-style-type: none"> • Cycle ergometer for 40 min. • Muscle biopsies(pre-, post-exercise) 	<ul style="list-style-type: none"> • PGC-1 gene expression : Type 2 DM ↓ Lean subject ↑ • Obese type 2 diabetic subjects may need to exercise at higher intensity to stimulate the AMPK-AS160 axis to the same level as lean subjects
Stuart et al. (2010)	6 sedentary human - 27±2 yrs	<ul style="list-style-type: none"> • Endurance exercise (Cycling, 70~85% HRmax, 30~70min, 6wks) 	<ul style="list-style-type: none"> • GLUT4 protein 66% ↑ • phosphor-mTOR 83% ↑
Tabata et al. (1994)	Male Wistar rats - In vitro study	<ul style="list-style-type: none"> • Examined the effects of lithium-induced 3-O-methyl-D-glucose transport rate 	<ul style="list-style-type: none"> • The effects of lithium on glucose transport and metabolism in skeletal muscle are strikingly similar to the persistent effects of exercise.
Thomson et al. (2008)	Fischer 344 x Brown Norway male rats - In vitro study	<ul style="list-style-type: none"> • 22-min bout of lengthening contractions by high-frequency sciatic nerve electrical stimulation 	<ul style="list-style-type: none"> • Translational signaling downstream of Akt/mTOR can be inhibited after lengthening contractions when preceded by AMPK activation
Vendelbo et al. (2014)	8 trained human - 26±4 yrs	<ul style="list-style-type: none"> • Endurance exercise (Cycling, 65% VO₂max, 60min) 	<ul style="list-style-type: none"> • At 30 minutes after the end of the exercise, hosphorylation of AS160 and TBC1D1 was increased
Vissing et al. (2013)	24 untrained human - 23±1 yrs	<ul style="list-style-type: none"> • Resistance exercise (Leg extension, 4~5-RM, 3×8×5rep, 10wks) 	<ul style="list-style-type: none"> • AMPK phosphorylation increased about 10% • mTOR/p70S6K increased phosphorylation (91~281%) until 2~22 hours immediately after exercise
Wallberg-Henriksson et al. (1988)	Male Wistar rat - In vitro study	<ul style="list-style-type: none"> • Examined the effects of insulin-induced 3-O-methyl-D-glucose transport rate after a bout of exercise 	<ul style="list-style-type: none"> • After 180 min, when approximately 66% of the exercise-induced increase in sugar transport had worn off

IPEX: immediately postexercise, WRpeak: peak work rate, VO₂max: maximal oxygen consumption per minute, HRmax: maximal heart rate, CaMKII: calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, mTOR: mammalian target of rapamycin, AS160: 160kDa Akt substrate, TBC1D1: TBC1 domain family member 1, RM: repetition maximum, VO₂max: maximal oxygen consumption per minute, HRmax: maximal heart rate, Wmax: maximal work rate, AS160: 160kDa Akt substrate, GLUT4: glucose transporter 4, AMPK: 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase, mTOR/p70S6K: mammalian target of rapamycin/p70S6 kinase

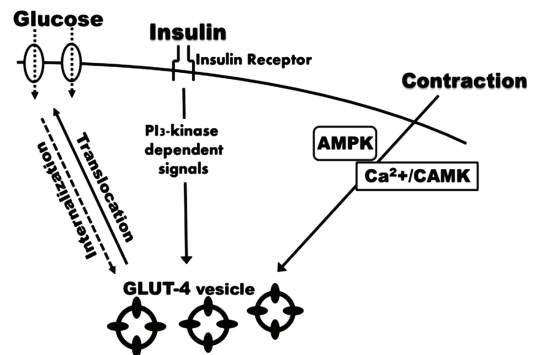
Table 2. Risk of bias for randomized & non-randomized controlled trial studies

Domain	Risk of bias		
	High	Low	Unclear
Randomized controlled trial studies (n=50)			
Allocation concealment (selection bias)	-	47	3
Blinding of participants and personnel (performance bias)	-	48	2
Blinding of outcome assessment (detection bias)	-	50	-
Incomplete reporting (reporting bias)	-	50	-
Random sequence generation (selection bias)	-	49	1
Other bias	-	50	-
non-Randomized controlled trial studies (n=11)			
Blinding of the outcome assessments	-	11	-
Confounding variables	-	8	3
Incomplete outcome data	-	11	-
Measurement of exposure	-	11	-
Selection of participants	-	7	4
Selective outcome reporting (reporting bias)	-	11	-

(risk of bias assessment tool for non-randomized study)를 사용하여 평가하였다. 평가 결과는 Table 2와 같다.

III. 연구결과

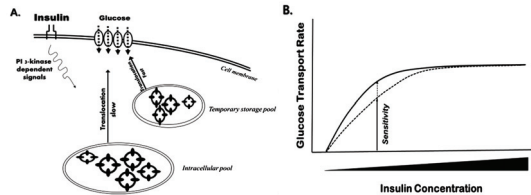
혈당조절에 있어서 인슐린저항은 조직으로 혈당 이동을 저하시켜서 혈당을 높일 뿐만 아니라 간의 혈당생성을 적절히 조절하지 못하도록 하기 때문에, 간의 혈당조절능력도 중요하다. 그러나 섭취한 탄수화물의 70~90%는 간이 아니라 골격근에 저장되므로 골격근의 인슐린저항 정도는 혈당조절에서 핵심적 요소라 할 수 있다(Goodyear와 Kahn, 1998). 인체는 인슐린 의존 또는 비의존(근수축) 신호전달 기전을 이용하여 세포질 내에 존재하는 GLUT4를 세포막과 가로세관(t-tubules)으로 전위시켜 골격근의 포도당 섭취를 가능하게 한다(Goodyear와 Kahn, 1998; Hayashi 등, 1997) (Fig. 2). 인슐린은 인슐린 수용체와 결합하여 이를 활성화시키고, phosphatidyl inositol-3-kinase (PI3-K)와 serine/threonine kinase Akt를 활성화시킴으로써 GLUT4 전위의 핵심 하위 신호 분자인 Akt/protein kinase B (Akt/PKB)와 Ras-related C3 botulinumtoxin substrate 1 (Rac1), TBC1 domain family member 1 (TBC1D1), 160 kDa Akt substrate



PI3-kinase: phosphatidyl inositol-3-kinase, GLUT4: glucose transporter 4, AMPK: 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase, CAMK: Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase

Fig. 2. The signaling pathway of muscle glucose uptake.

(AS160)를 조절하게 되어 근육내 포도당 이동을 가능하게 한다(Roden, 2012). 이와는 대조적으로 근수축은 인슐린 수용체와 Insulin receptor substrate 1 (IRS-1) 인산화 및 PI3-K 활성화는 무관하게, 세포내 에너지 상태의 변화, 즉 Adenosine monophosphate (AMP)/adenosine triphosphate (ATP)의 비율 증가 또는 세포내 Ca²⁺ 수준의 증가, protein kinase C (PKC)의 활성화 증가 등의 다변적 요소들이 세포내 신호전달기전을 활성화하고



GLUT-4: glucose transporter 4, IRS-1: insulin receptor substrate 1, PI3-kinase:phosphatidyl inositol-3-kinase. A; Insulin sensitivity is a transient phenomenon resulting from increased GLUT4 translocation from temporary storage pool to cell membrane. B; Increased insulin sensitivity (solid line) leads to increased glucose transport even at low insulin concentrations

Fig. 3. Insulin sensitivity.

GLUT4를 전위시켜 골격근내 포도당 이동을 증가시키는 것으로 여겨지고 있다(Goodyear 등, 1991).

그러나, 제 2형 당뇨병 환자는 세포내에 정상 수준의 GLUT4가 존재함에도 불구하고, IRS-1 티로신 인산화와 Akt/PKB 활성화, 세포막으로의 GLUT4 전이 등의 결합으로 적절한 인슐린 신호 전달이 유도되지 않는다(Ryder 등, 2000). 그렇지만, 근수축 유발 포도당 이동 기전에 의한 골격근 내 포도당 이동은 손상되지 않았기 때문에, 운동은 제 2형 당뇨병을 예방하고 치료하기 위한 효과적인 중재라 할 수 있다(Kennedy 등, 1999).

1. 일회성 운동 중재와 혈당 조절

일회성 운동은 골격근의 포도당 섭취와 신진 대사를 증가시키고, 운동중 글리코겐 분해 속도 증가와 함께 글리코겐 대사에 중대한 영향을 미치며, 운동 후 글리코겐 재합성을 촉진한다(Bergstrom와 Hultman, 1966). 운동을 통한 이러한 대사 변화는 인슐린 저항성을 갖고 있는 제 2형 당뇨병 환자의 혈당 조절력을 증가시킬 수 있다. 일찍이, 1900년대에 운동의 혈당 및 대사 조절력이 규명된 이후 생체내 신호전달 기전을 밝혀내기 위해 많은 연구가 이루어져 왔다. 강력한 일회성 운동은 인슐린 의존적 또는 인슐린 비의존적 신호전달 기전의 향상으로 골격근내로의 포도당 수송을 증가시키게 되며, 이러한 현상은 건강한 사람과 인슐린 저항성을 가진 사람 모두에서 나타난다(Sharoff 등, 2010). 이때,

인슐린 비의존적 효과는 운동 중 및 운동 직후에 유의하게 상승하지만 운동 종료 후 비교적 빠른 속도로 사라지게 되는데, 쥐의 경우 운동 종료 후 3-4시간이면 사라지는 것으로 보고되고 있다(Wallberg-Henriksson 등, 1988). 그러나, 운동에 의해 향상된 골격근과 전신의 인슐린 감수성은 운동 종료 후 약 1~4시간 이후부터 증가하기 시작해 약 24-48시간 동안 지속된다(Arias 등, 2007). 이는 GLUT4의 양적 증가가 아닌 세포막으로의 전위 증가로 발생하는 일시적 현상이기 때문이다(Cartee 등, 1993)(Fig. 3).

Maarbjerg 등(2011)에 의하면 일회성 운동은 인슐린 신호전달 체계 중 근위부신호인 IRS1, PI3K, Akt 활성화도의 증가는 나타나지 않으나, aPKC, Rac1, TBC1D4, TBC1D1과 같은 원위 신호전달인자의 활성화도가 더욱 증가한 것으로 나타났다. 즉 원위 신호전달인자들은 인슐린과 운동 모두에 의해 영향을 받아 GLUT4의 전위를 촉진하여 인슐린 감수성을 증가시킨 것이다. 이때 인슐린 감수성은 최대 인슐린 농도에서 나타나는 최대 생리적 반응의 비율로 정의되며, 최대 인슐린농도에서 나타나는 생리적 반응을 나타내는 용어인 인슐린 반응성(insulin responsiveness)과는 구분되는 현상이다. 그러므로, 인슐린 저항성은 인슐린 감수성 또는 인슐린 반응성의 저하에 의해 나타나게 된다.

지금까지 인슐린 감수성을 향상시키기 위해 장시간의 유산소 운동이 권장되었다. 이는 대부분의 운동 관련 이점이 운동량에 비례하여 나타났기 때문이다(Röhling 등, 2016). 그러나, 최근 연구에 의하면 운동에 따른 에너지 소비량과 무관하게 운동 강도의 차이가 인슐린 작용과 포도당 항상성에 더욱 큰 영향을 미치는 것으로 보고되고 있다. 즉, 일회의 지구성 운동(65~75% VO_{2max} , 45~60분)은 인슐린 저항성을 가진 성인은 물론이고, 훈련되지 않은 사람에서도 인슐린 수용체와 IRS1/2의 티로신 인산화 속도를 증가시키고 동시에 PI3K의 활성도를 증가시키며, Rac1, AS160, TBC1D1과 같은 GLUT4 전위에 관여하는 원위인슐린 신호전달 인자들을 활성화시킨다는 것이다(Maarbjerg 등, 2011; Sylow 등, 2014). Wojtaszewski 등(2000)은 고인슐린혈증-정상혈당클램프(hyperinsulinemic-euglycemic clamp)를

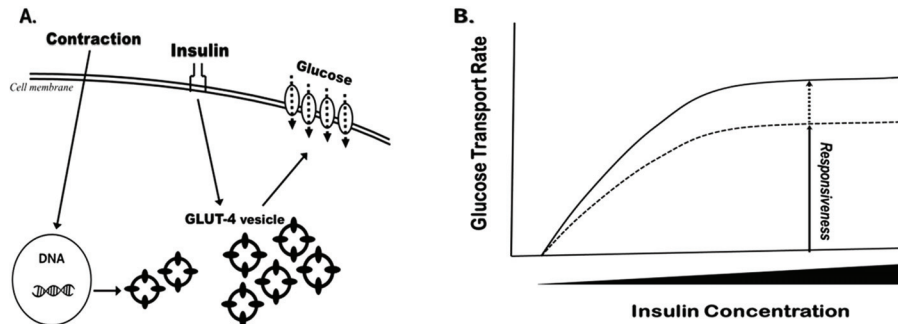
통해 최대산소섭취량(Maximal oxygen uptake per minute: $VO_2\max$)의 18~23% 강도에서 60분간의 하지운동은 젊고 훈련된 피험자의 인슐린 자극에 의한 근위신호인자의 변화를 유도하기에는 충분하지 못하였고, 일부 동물 연구에서도 1~3 V의 전기 자극뿐만 아니라 45분 동안 18 m/min 속도의 걷기는 인슐린 신호 전달을 활성화시키기에 충분하지 않는 것으로 나타났다(Goodyear 등, 1995). 그러므로, 중강도 이상의 지구성 운동은 비훈련자의 원위신호인자들을 급격하게 증가시키나, 단시간 중강도 이하의 저항성 또는 지구성 운동은 훈련된 사람들의 인슐린 신호전달 체계에 영향을 미치지 않는 것으로 보인다. 즉, 운동은 운동의 형태와 무관하게 양-반응(dose-response) 패턴을 보이지만, 동일한 열량을 소모하는 활동에서는 운동 강도가 높은 경우 인슐린 신호전달 체계의 활성도가 증가됨을 알 수 있다. 인간을 대상으로 실시된 연구에 의하면, 운동의 형태와 상관없이 양-반응 패턴으로 일회성 및 장기간의 신체활동이 인슐린 신호전달체계의 주요 원위신호 인자인 AS160, TBC1D1/4, Rac1, mTOR를 활성화시키게 되고, 이는 결과적으로 조직의 포도당 섭취를 개선시키게 된다. 또한, mTOR (Mammalian Target of Rapamycin/Serine Kinase)는 다양한 환경적 신호를 통합하고 번역하여 세포가 적절하게 반응할 수 있도록 하는 serine/threonine protein kinase로 mTOR 신호 전달 경로가 교란되면 뇌, 근육 및 지방 조직과 같은 복합적인 세포의 포도당 섭취가 감소하게 되고 이는 인슐린 저항성을 유발하게 된다(Kleinert 등, 2014). mTOR 신호 전달경로는 일회성 운동 중 단백질 합성과 같은 고에너지를 요구하는 과정을 억제하기 위해 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) 인산화를 통해 억제되거나 운동 후 Akt/PKB (protein kinase B)와 mTOR의 활성은 증가되고 동시에 근단백질 합성이 증가하게 된다(Thomson 등, 2008). 그러므로, 저항 운동과 같은 고강도 자극은 골격근의 적응을 유도해 보다 강력한 스트레스에 대비하도록 한다. 이러한 근육의 적응은 인슐린 저항이나 당뇨병 상태에서는 불가능할 것으로 여겨지나, 실제 mTOR/p70S6K 경로의 활성화에 의해 가능해 진다(Katta 등, 2009). 즉, 골격근의 적응은 근 수축 강도에

의존하며, 근수축 강도가 높을수록 증가하게 된다. 그 예로, $VO_2\max$ 의 70%로 일회성 사이클링 운동과 최대 1회 반복 중량(1 repetition maximum: 1 RM)의 70%로의 하지 운동이 mTOR 인산화를 증가시켰는데, 특히 저항 운동의 운동량이 전형적인 지구성 운동에 비해 유의하게 낮았음(660 kcalvs. 130 kcal)에도 불구하고 mTOR 신호체계를 더욱 활성화 시켰다(Camera 등, 2010; Stuart 등, 2010; Vissing 등, 2013). 또한 훈련되지 않은 건강한 젊은 남성이 한쪽 다리만을 이용하여 $VO_2\max$ 의 70% 강도로 60분간 운동하는 것과 훈련되지 않은 노인이 45분간 최대 심박수의 70% 강도로 트레드밀 위에서 격렬하게 걷는 것은 인슐린 신호 전달은 물론이고 mTOR/p70S6K 신호체계를 모두 유의하게 활성화시켰다(Mascher 등, 2011). 이들의 결과와 유사하게 일회성의 고강도 자전거 타기 또는 고강도 하지 근력운동 모두 인간의 골격근내 mTOR신호체계를 활성화 시키는 것으로 보고된바 있다(Camera 등, 2010; Pugh 등, 2015). 더불어, 하지 중심의 지구성 운동 또는 저항 운동으로 유발된 mTOR신호체계의 활성은 신체활동 종료 후에도 지속적으로 증가한다(Mascher 등, 2011). 이러한 결과는 동물연구에서도 동일하게 나타났는데, 트레드밀 달리기와 전기자극에 의한 근수축 이후에 시간이 경과함에 따라 mTOR신호체계가 향상되었다(Edgett 등, 2013).

2. 장기간의 규칙적 운동 중재와 혈당 조절

장기간의 규칙적인 운동은 일회성 운동과는 다른 양상으로 골격근내 포도당 이동에 영향을 미친다. Becker-Zimmermann 등(1982)에 의해 최초로 운동이 골격근에서 인슐린 자극에 의해 포도당 이동을 증가시킬 수 있다고 보고된 이후, 규칙적인 운동을 통한 골격근내 포도당 이동의 증가는 인슐린 감수성의 증가가 아닌 인슐린 반응성의 증가 때문이라는 것이 밝혀졌다(Cortez 등, 1991; Douen 등, 1990)(Fig. 4).

Ivy (2004)는 규칙적인 운동이골격근의 GLUT4를 과발현시킴으로써 인슐린 자극에 의한 포도당 이동이 개선되는 것으로 보고하였다. Brozinick 등(1993)은 비만 쥐의 골격근내 GLUT4 분포를 살펴본 결과, 안정시 세



GLUT-4: glucose transporter 4, DNA: deoxyribonucleic acid. A; Regular exercise increases insulin responsiveness by increasing the amount of GLUT4. B; Increased insulin responsiveness leads to an increase in the maximum glucose uptake (solid line) at the highest insulin concentration.

Fig. 4. Insulin responsiveness.

포막에 존재하는 GLUT4 단백질의 양이 비교집단에 비해 훈련된 집단에서 2.5배 많은 것으로 나타났다. 또한, hind limb 관류 시 훈련된 비만쥐의 인슐린 자극으로 포도당 이동이 비훈련군에 비해 약 90%가 증가한 것으로 보고하였다. 결과적으로 비만쥐의 인슐린 저항성은 골격근의 GLUT4 전위과정의 결함으로 발생하며 이러한 결함에 대해 규칙적 운동은 GLUT4의 양적 증가를 통해 보상한다는 것이다(Ivy, 2004). 규칙적인 운동을 통한 제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절력을 검증하기 위한 대부분의 연구는 저강도에서 중강도의 유산소 운동이었으며, 중강도 운동인 경우 주당 150분의 운동량이 권고되었다(Colberg 등, 2010). 그렇지만, 전신 및 골격근의 대사적 건강도 향상에 필요한 운동량에 대해서는 논쟁의 여지가 있다. Vissing 등(2013)은 저 운동량-고강도의 간헐적 운동과 같은 시간적 효율성이 증가된 형태의 운동이 제 2형 당뇨병 환자의 혈당 조절과 골격근 대사 개선을 위한 중재적 역할을 연구하였다. 즉, 제 2형 당뇨병 환자 14명을 대상으로 2주간 최대 운동능력의 90% 강도로 60초간 10회 자전거타기를 2주간 총 6회 실시하였다. 연구결과 실험에 참가한 당뇨병 환자들의 골격근내 GLUT4 발현이 현저히 증가하였고 혈당 농도가 크게 감소한 것으로 나타났다. 또한 미토콘드리아 생합성의 증가를 나타내는 인자(complex I, II, III, citrate synthase)들이 유의하게 증가하였다. 즉, 제 2형 당뇨병 환자의 주당 권고 운동시간 보다 50% 낮은 2주

간의 고강도 간헐적 운동으로 제 2형 당뇨병 환자의 골격근내 포도당 섭취량과 미토콘드리아 기능을 향상시켰으며 신체 전반의 신진 대사를 개선시켰다는 것이다. 또한, 비만한 당뇨병 환자와 비만하나 비당뇨병인 사람을 대상으로 실시된 연구에 따르면 건강하고 마른 대조군에 비해 운동 유발 AMPK활성도가 낮았으나, 고강도운동을 통해 AMPK 활성도가 완전히 회복되었다(Sriwijitkamol 등, 2007).

AMPK는 세포 내 시스템을 조절하는 metabolic master switch로 $\alpha 2$ - 및 $\alpha 1$ -AMPK의 두 가지 catalytic α isoform으로 구성되며, 근수축/저산소 유발 시 포도당 이동기전 조절에 중심적인 역할을 한다(Merrill 등, 1997). AMPK는 세포 에너지 요구에 의해 조절되는데 liver kinase B1 (LKB1)과 같은 kinase에 의해 인산화되어 활성화되며, creatine/phosphocreatine (Cr/PCr)과 AMP/ATP 비율의 증가는 AMPK를 활성화시키는 중요한 자극이 된다. 활성화된 AMPK는 골격근에서 탄수화물, 지방, 단백질 대사를 조절하여 근수축과 같은 에너지 소모시 ATP 생성을 촉진시켜 세포내 에너지 수준을 정상으로 회복시키게 된다(Witczak 등, 2008). 또한, AMPK 활성화는 궁극적으로 근세포내 대사적 변화를 야기시키는데 이는 미토콘드리아 생합성 및 효소 발현 증가와 지방, 포도당 섭취 증가와 같은 근세포의 산화적 능력을 증가 시킴으로써 에너지 고갈에 대한 장기적 적응력을 증가 시키게 된다(Kemp 등, 1999). 그런데, 장기간의 지구성

운동과 저항 운동은 AMPK 활성화를 유도하고, GLUT4 전위 관련 유전자의 발현을 증가시킨다. AMPK 인산화는 10주간 최대운동능력의 65~90%로 자전거 운동 집단이 10주간 4-5RM의 강도로 저항 운동을 한 집단보다 더욱 강력하게 나타났다(Vissing 등, 2013). 또한, 동물 실험에서 장기간의 트레드밀 달리기와 사다리 오르기과 같은 저항 운동이 쥐의 췌장세포와 골격근내 AMPK 발현과 인산화를 증가시키는 것으로 나타났으며(Calegari 등, 2011; Luo 등, 2013), 이러한 결과를 통해, AMPK 활성화는 운동의 형태와는 무관함을 알 수 있다.

IV. 고찰

비만을 동반한 제2형 당뇨병 환자들의 당뇨 합병증을 예방할 수 있는 최선의 방법은 혈당 수준을 안정적으로 유지하는 것이다. 이를 위해, 과거에는 주로 열량 소모 중심으로 낮은 강도의 지구성 운동이 권장되었다. 그러나, 당뇨병 환자의 대부분이 과체중이거나 비만하고, 이들은 대개 정상인에 비해 폐기능이 낮아(Kim 등, 2011) 혈당을 안정적으로 유지시킬 만큼의 적절한 운동 요법을 실시하지 못하고 있다. 특히, 선행연구들을 고찰한 결과 혈당의 안정적 조절을 위해서는 근조직내 인슐린 신호전달 기전을 활성화 시켜야하는데, 이를 위해서 높은 강도의 운동이 더욱 유리하나, 부적절한 운동을 통해 혈당 조절에 실패하는 사례가 빈번하다는 것이다. 그래서, 이들 당뇨병 환자들은 대부분이 경구혈당강하제 등과 같은 약제에 의존하여 혈당을 조절하고 있다. 현재 상용화되고 있는 항당뇨병 약물은 혈당 조절과 당뇨병 증상을 완화하기 위한 목적으로 제 2형 당뇨병 치료에 일반적으로 사용되고 있으며, sulfonylureas, meglitinides, biguanides, thiazolidinediones, β -glucosidase inhibitors, dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) inhibitors 등이 있다(Stein 등, 2013). 이들 약물은 각각 인슐린 분비 자극, 간의 당신생 작용 억제, 인슐린 수용체 민감성 증가 및 탄수화물 소화 지연 등의 독특한 작용 기전을 나타낸다. 그러나 경구 혈당강하제는 심각한 저혈당, 체중 증

가 및 위장 장애를 일으킬 수 있다. 이에 다양한 측면에서 부작용을 최소화한 대체물에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.

최근 연구에 의하면 cinnamic acid (계피산)와 그 유도체는 과일과 야채에 다량 함유되어 있는 폴리페놀산중 하나로, 항산화제, 항염증제, 항암제 등의 효과가 있고 동물 모델에서 혈당치를 감소시키는데 효과적인 것으로 보고되었다(Alam 등, 2016). Prabhakar과 Doble (2011)은 cinnamic acid의 혈당 강하효과를 규명하기 위해 지방세포(3T3-L1 adipocytes)를 이용하여 cinnamic acid를 처리한 결과인슐린 비 의존 신호전달기전인 PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) 유도에 의한 GLUT4 전위 증가를 통해 조직의 포도당 섭취를 증가시키는 것으로 나타났다. 이로 인해, 대표적인 경구 혈당강하제인 metformin과 cinnamic acid를 복합처리 하였을 때는 부가적 효과가 나타난 것이다. 그러나 아직 cinnamic acid와 그 유도체의 잠재적 효과는 in vitro 및 전임상 시험에서 입증되었을 뿐 임상적 증거는 미비하다. 따라서, 당뇨병의 예방과 관리 및 그 합병증에 미치는 cinnamic acid의 효과를 평가하기 위해서는 추가적인 연구가 필요하다.

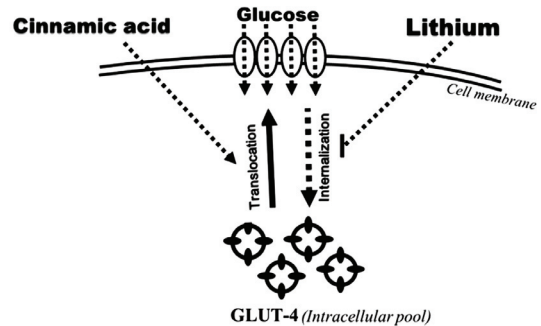
또한, 최근 전통적인 운동량과 운동강도, 운동 형태에 대한 것이 아닌 운동을 자극제로 보고 약물처치와 약간의 운동 자극으로 충분한 혈당 강하효과를 나타낼 수 있을지에 대한 연구가 진행되고 있다. 대표적으로, 리튬(Lithium)은 알칼리 금속에 속하는 화학 원소로서, 쥐 횡격막의 포도당 섭취와 글리코겐 합성을 증가시킨다는 사실이 발견된 이후(Haugaard 등, 1974), 다수의 in vitro 연구를 통해 안정 상태에서도 리튬은 그 자체로 골격근의 포도당 섭취를 증가시키는 것으로 밝혀졌다(Fürnsinn 등, 1997; Harrell 등, 2007; Tabata 등, 1994). 이와 관련, 최근 Jung 등(2017)은 쥐의 골격근을 적출하여 리튬, 인슐린 및 근수축 자극에 따른 골격근내 포도당 이동 반응을 비교 분석하였다. 그 결과, 선행연구와 동일하게 리튬은 그 자체로 골격근의 포도당 섭취를 증가시켰으며, 인슐린 또는 근수축 자극을 병행한 경우 상당한 수준의 포도당 섭취율이 증가되었다. 또한, ^{32}P -labelling 방법을 이용하여 리튬 자극에 따른 GLUT4

의 이동경로를 추적해 본 결과에서도 리튬은 GLUT4의 전위후 세포내 저장소로의 회귀를 감소시키는 것으로 나타났다. 즉, 리튬에 의해 GLUT4의 세포막내 수준이 높아지면 GLUT4를 활성화시키는 인슐린 또는 근수축 자극이 소량만 주어져도 혈당이 급속하게 세포내로 유입된다는 것이다.

비만을 동반한 제 2형 당뇨병 환자의 인슐린 저항성은 인슐린 신호전달 체계의 결함을 통한 GLUT4의 전위 감소에 의해 발생하는데(Etgen 등, 1996; King 등, 1993), 지금까지 GLUT4의 전위와 골격근내 포도당 이동(GLUT4 고유의 활성)은 동일한 것으로 생각되었다. 그래서, 근초막내 GLUT4의 양적 증가에 비례하여 골격근 내로의 포도당 이동이 증가할 것으로 여겼으며, 이에 초점을 두어 운동 중재가 이루어졌다. 그러나 다수의 선행연구에 의하면 GLUT4의 전위와 활성은 명확히 구분된다(Broznick 등, 1994; Goodyear 등, 1991; Klip 등, 1990; Zhao 등, 2014). 이와 관련, Michelle Furtado 등(2003)은 myc-tagged GLUT4를 세포에 과발현하여 GLUT4의 이동을 관찰한 결과 최대 농도의 인슐린 자극시 myc-tagged GLUT4 전위는 2.5분 안에 일어났다. 그러나 세포의 포도당 섭취까지는 6분이 소요됨으로 GLUT4 전위와 활성은 시간상 일치되지 않음으로 전위와 활성은 명백하게 구분되는 것이라 할 수 있다. 이러한 결과는 운동이 불가능하거나 의지가 없는 제 2형 당뇨병 환자의 인슐린 저항성 개선에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 이들 연구에서 근수축과 인슐린의 자극강도는 매우 높은 수준이었기 때문에, 비만을 동반한 제 2형 당뇨병 환자는 이와 같은 수준의 고강도 활동은 실행가능성이 낮다. 따라서, 추후 리튬 등 보조제의 복합치치와 함께 낮은 강도의 운동/근수축 및 인슐린 처치에 따른 포도당 이동물의 분석이 이루어진다면, 비만을 동반한 제 2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 위한 실효성 있는 중재가 될 수 있을 것이다(Fig. 5).

V. 결론

운동은 제 2형 당뇨병의 예방과 치료에 결정적인



GLUT-4: glucose transporter 4

Fig. 5. Effect of cinnamic acid and lithium on GLUT4 trafficking in skeletal muscle.

인자로, 일회성 운동은 운동 중에 인슐린 비의존적 방법으로, 운동 종료 후에는 수시간 동안 인슐린 감수성을 증가시켜 골격근의 포도당 섭취가 증가되는데, 이는 근수축시 사용한 에너지 회복과 관련 있다. 또한, 장기간의 규칙적 운동은 골격근내 미토콘드리아와 GLUT4 단백질 발현을 증가시켜 골격근의 인슐린 반응성 및 전신 대사를 향상시키게 된다. 이때 운동을 통해 활성화된 AMPK와 Ca^{2+} /calmodulin 신호전달경로는 양-반응 패턴을 보이며, 동일한 열량을 소모하는 활동이더라도 운동 강도가 증가하면 그 활성도도 증가한다. 또한 일회성 및 장기간의 규칙적인 운동이 인슐린 신호전달 체계의 주요 인자인 mTOR, AS160, TBC1D1/4, Rac1을 활성화 시키게 되고, 이는 결과적으로 조직의 포도당 섭취를 개선시키게 된다. 즉, 제 2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 위해서는 운동이 필수적이며 운동의 형태(지구성 및 저항성 운동) 또는 운동량 보다는 운동 강도의 증가가 더욱 효과적인 것으로 요약된다. 그러나, 비만을 동반한 제 2형 당뇨병 환자의 경우 장기간 고강도의 규칙적인 운동을 통해 안정적으로 혈당 조절을 개선시키고 유지하는 것은 현실적인 어려움이 있다.

그러므로, 비만을 동반한 제 2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 위한 운동 중재는, 운동 형태 및 열량 소모 중심 보다는, 운동을 골격근 내 신호전달 기전의 활성화를 위한 자극원으로 인식하고 자극의 역할과 유지를 위한 합리적인 근거하에 이루어져야 할 것이다. 더불어, 운

동의 효과와 유사하거나 이를 증폭시킬 수 있는 보조제의 모색도 고려할 필요가 있다.

References

- Alam MA, Subhan N, Hossain H, et al. Hydroxycinnamic acid derivatives: A potential class of natural compounds for the management of lipid metabolism and obesity. *NutrMetab.* 2016;13:27.
- Arias EB, Kim J, Funai K, Cartee GD. Prior exercise increases phosphorylation of Akt substrate of 160 kDa (AS160) in rat skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;292:E1191-E200.
- Becker-Zimmermann K, Berger M, Berchtold P, et al. Treadmill training improves intravenous glucose tolerance and insulin sensitivity in fatty Zucker rats. *Diabetologia* 1982;22(6):468-74.
- Bergstrom J, Hultman E. Muscle glycogen synthesis after exercise: an enhancing factor localized to the muscle cells in man. *Nature.* 1966;10:309-10.
- Brozinick JT Jr, Etgen GJ Jr, Yaspelkis BB 3rd, et al. The effects of muscle contraction and insulin on glucose-transporter translocation in rat skeletal muscle. *Biochem J.* 1994;297(Pt 3):539-45.
- Calegari VC, Zoppi CC, Rezende LF, et al. Endurance training activates AMP-activated protein kinase, increases expression of uncoupling protein 2 and reduces insulin secretion from rat pancreatic islets. *J Endocrinol* 2011;208(3):257-64.
- Camera DM, Edge J, Short MJ, et al. Early time course of Akt phosphorylation after endurance and resistance exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42(10):1843-52.
- Cartee GD, Briggs-Tung C, Kietzke EW. Persistent effects of exercise on skeletal muscle glucose transport across the life-span of rats. *J Appl Physiol.* 1993;75:972-78.
- Chu M, Lee MY. Comparison of Body Composition of College Students after 4week Jump-roping Exercise. *J Korean Soc Phys Med.* 2013;8(4):627-35.
- Colberg SR, Albright AL, Blissmer BJ, et al. Exercise and type 2 diabetes: american college of sports medicine and the american diabetes association: joint position statement. *Exercise and type 2 diabetes. Med Sci Sports Exerc.* 2010;42(12):2282-303.
- Combes A, Dekerle J, Webborn N, et al. Exercise-induced metabolic fluctuations influence AMPK, p38-MAPK and CaMKII phosphorylation in human skeletal muscle. *Physiol Rep.* 2015;3(9):e12462.
- Consitt LA, Van Meter J, Newton CA, et al. Impairments in site-specific AS160 phosphorylation and effects of exercise training. *Diabetes.* 2013;62(10):3437-47.
- Cortez MY, Torgan CE, Brozinick JT Jr, et al. Insulin resistance of obese Zucker rats exercise trained at two different intensities. *Am J Physiol.* 1991; 261(5Pt1):E613-9.
- Douen AG, Ramlal T, Rastogi S, et al. Exercise induces recruitment of the “insulin-responsive glucose transporter”. Evidence for distinct intracellular insulin-and exercise-recruitable transporter pools in skeletal muscle. *J Biol Chem.* 1990;265(23): 13427-30.
- Edgett BA, Fortner ML, Bonen A, et al. Mammalian target of rapamycin pathway is up-regulated by both acute endurance exercise and chronic muscle contraction in rat skeletal muscle. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2013;38(8):862-9.
- Etgen GJ Jr, Wilson CM, Jensen J, et al. Glucose transport and cell surface GLUT-4 protein in skeletal muscle of the obese Zucker rat. *Am J Physiol.* 1996; 271(2Pt1):E294-301.
- Fürsinn C, Noe C, Herdlicka R, et al. More marked stimulation by lithium than insulin of the glycogenic pathway in rat skeletal muscle. *Am J Physiol.* 1997;273 (3Pt1):E514-20.
- Goodyear LJ, Giorgino F, Sherman LA, et al. Insulin receptor phosphorylation, insulin receptor substrate-1 phosphorylation, and phosphatidylinositol 3-kinase

- activity are decreased in intact skeletal muscle strips from obese subjects. *J Clin Invest.* 1995;95(5):2195-204.
- Goodyear LJ, Hirshman MF, Horton ES. Exercise-induced translocation of skeletal muscle glucose transporters. *Am J Physiol.* 1991;261(6Pt1):E795-9.
- Goodyear LJ, Kahn BB. Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. *Annu Rev Med.* 1998;49:235-61.
- Harrell NB, Teachey MK, Gifford NJ, et al. Essential role of p38 MAPK for activation of skeletal muscle glucose transport by lithium. *Arch PhysiolBiochem.* 2007;113(4-5):221-7.
- Haugaard ES, Mickel RA, Haugaard N. Actions of lithium ions and insulin on glucose utilization, glycogen synthesis and glycogen synthase in the isolated rat diaphragm. *Biochem Pharmacol.* 1974;23(12):1675-85.
- Hayashi T, Wojtaszewski JF, Goodyear LJ. Exercise regulation of glucose transport in skeletal muscle. *Am J Physiol.* 1997;273(6Pt1):E1039-51.
- Ivy JL. Muscle insulin resistance amended with exercise training: role of GLUT4 expression. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36(7):1207-11.
- Jung SR, Koh JH, Kim SH, et al. Effect of Lithium on Mechanism of Glucose Transport in Skeletal Muscles. *J NutrSciVitaminol* 2017;63:365-71.
- Katta A, Kakarla S, Wu M, et al. Altered regulation of contraction-induced Akt/mTOR/p70S6k pathway signaling in skeletal muscle of the obese Zucker rat. *Exp Diabetes Res.* 2009;384683.
- Kemp BE, Mitchelhill KI, Stapleton D, et al. Dealing with energy demand: the AMP-activated protein kinase. *Trends BiochemSci.* 1999;24(1):22-5.
- Kennedy JW, Hirshman MF, Gervino EV, et al. Acute exercise induces GLUT4 translocation in skeletal muscle of normal human subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes.* 1999;48(5):1192-7.
- Kim HA, Seo KC, Tim SY, et al. Analysis of the Chest Expansion and Pulmonary Function in the 20s men Obesity according to Position Change. *J Korean Soc Phys Med.* 2011;6(3):247-56.
- Kim WS. The characteristics of risk factors in Korean CAD patients comparing to American counterpart and its implications to prevention of CAD. *J Korean Soc Phys Med.* 2017;12(2):9-20.
- Kim WS. The effect of obesity, blood pressure and lifestyle on lipid indices and blood pressure in men of age 40s. *J Korean Soc Phys Med.* 2013;8(2):239-43.
- King PA, Betts JJ, Horton ED, et al. Exercise, unlike insulin, promotes glucose transporter translocation in obese Zucker rat muscle. *Am J Physiol.* 1993;265(2Pt2):R447-52.
- Kleinert M, Sylow L, Fazakerley DJ, et al. Acute mTOR inhibition induces insulin resistance and alters substrate utilization in vivo. *Mol Metab.* 2014;3(6):630-41.
- Klip A, Ramlal T, Bilan PJ, et al. Recruitment of GLUT-4 glucose transporters by insulin in diabetic rat skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990;172(2):728-36.
- Lim CH, Ko YM. The effects of the combined exercise program on physical fitness and related hormone in elderly women. *J Korean Soc Phys Med.* 2015; 10(1):53-61.
- Luo L, Lu AM, Wang Y, et al. Chronic resistance training activates autophagy and reduces apoptosis of muscle cells by modulating IGF-1 and its receptors, Akt/mTOR and Akt/FOXO3a signaling in aged rats. *Exp Gerontol.* 2013;48(4):427-36.
- Maarbjerg SJ, Sylow L, Richter EA. Current understanding of increased insulin sensitivity after exercise-emerging candidates. *Acta Physiol (Oxf).* 2011;202(3):323-35.
- Mascher H, Ekblom B, Rooyackers O, et al. Enhanced rates of muscle protein synthesis and elevated mTOR signalling following endurance exercise in human subjects. *Acta Physiol (Oxf).* 2011;202(2):175-84.
- McGarry JD. Glucose-fatty acid interactions in health and

- disease. *Am J Clin Nutr.* 1998;67(3 Suppl):500S-4S.
- Merrill GF, Kurth EJ, Hardie DG, et al. AICA riboside increases AMP-activated protein kinase, fatty acid oxidation, and glucose uptake in rat muscle. *Am J Physiol.* 1997;273(6Pt1):E1107-12.
- Michelle Furtado L, Poon V, Klip A. GLUT4 activation: thoughts on possible mechanisms. *Acta Physiol. Scand.* 2003;178:287-96.
- Nitert MD, Dayeh T, Volkov P, et al. Impact of an exercise intervention on DNA methylation in skeletal muscle from first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2012;61(12):3322-32.
- Ok HA. The effects of aquatic group exercise on body composition and mental health of elderly women. *J Korean Soc Phys Med.* 2017;12(1):103-12.
- Prabhakar PK, Doble M. Interaction of cinnamic acid derivatives with commercial hypoglycemic drugs on 2-deoxyglucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *J Agric Food Chem.* 2011;59:9835-44.
- Pugh JK, Faulkner SH, Jackson AP, et al. Acute molecular responses to concurrent resistance and high-intensity interval exercise in untrained skeletal muscle. *Physiol Rep.* 2015;3(4):e12364.
- Röhling M, Herder C, Roden M, et al. Effects of long-term exercise interventions on glycaemic control in type 1 and type 2 diabetes: a systematic review. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2016;124(8):487-94.
- Roden M. Exercise in type 2 diabetes: to resist or to endure? *Diabetologia.* 2012;55(5):1235-9.
- Ryder JW, Yang J, Galuska D, et al. Use of a novel impermeable biotinylated photolabeling reagent to assess insulin- and hypoxia-stimulated cell surface GLUT4 content in skeletal muscle from type 2 diabetic patients. *Diabetes.* 2000;49(4):647-54.
- Sharoff CG, Hagobian TA, Malin SK, et al. Combining short-term metformin treatment and one bout of exercise does not increase insulin action in insulin-resistant individuals. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;298:E815-E23.
- Sriwijitkamol A, Coletta DK, Wajsborg E, et al. Effect of acute exercise on AMPK signaling in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes: a time-course and dose-response study. *Diabetes.* 2007;56(3):836-48.
- Stanford KI, Goodyear LJ. Exercise and type 2 diabetes: molecular mechanisms regulating glucose uptake in skeletal muscle. *Adv Physiol Educ.* 2014;38(4):308-14.
- Stein SA, Lamos EM, Davis SN. A review of the efficacy and safety of oral antidiabetic drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2013;12:153-75.
- Stuart CA, Howell ME, Baker JD, et al. Cycle training increased GLUT4 and activation of mammalian target of rapamycin in fast twitch muscle fibers. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42(1):96-106.
- Sylow L, Møller LL, Kleinert M, et al. Rac1-a novel regulator of contraction-stimulated glucose uptake in skeletal muscle. *Exp Physiol.* 2014;99(12):1574-80.
- Tabata I, Schluter J, Gulve EA, et al. Lithium increases susceptibility of muscle glucose transport to stimulation by various agents. *Diabetes.* 1994;43(7):903-7.
- Thomson DM, Fick CA, Gordon SE. AMPK activation attenuates S6K1, 4E-BP1, and eEF2 signaling responses to high-frequency electrically stimulated skeletal muscle contractions. *J Appl Physiol.* (1985) 2008;104(3):625-32.
- Vendelbo MH, Møller AB, Treebak JT, et al. Sustained AS160 and TBC1D1 phosphorylations in human skeletal muscle 30 min after a single bout of exercise. *J Appl Physiol.* (1985) 2014;117(3):289-96.
- Vissing K, McGee S, Farup J, et al. Differentiated mTOR but not AMPK signaling after strength vs endurance exercise in training-accustomed individuals. *Scand J Med Sci Sports.* 2013;23(3):355-66.
- Wallberg-Henriksson H, Constable SH, Young DA, et al. Glucose transport into rat skeletal muscle: interaction

- between exercise and insulin. *J Appl Physiol.* 1988;65(2):909-13.
- Witczak CA, Sharoff CG, Goodyear LJ. AMP-activated protein kinase in skeletal muscle: from structure and localization to its role as a master regulator of cellular metabolism. *Cell Mol Life Sci.* 2008;65(23):3737-55.
- Wojtaszewski JF, Hansen BF, Gade, et al. Insulin signaling and insulin sensitivity after exercise in human skeletal muscle. *Diabetes.* 2000;49(3):325-31.
- Zhao R, Qiu B, Li Q, et al. LBP-4a improves insulin resistance via translocation and activation of GLUT4 in OLETF rats. *Food Funct.* 2014;5(4):811-20.