Endotoxin과 운동에 대한 고찰

박성모 · 곽이섭

동의대학교

Abstract

Park, Sung-Mo, Kwak, Yi-sub. The Scientific Analysis on Exercise and Endotoxin. *Exercise Science*, 22(4) : 273-279, 2013. Endotoxin is a gut lipopolysaccharide of Gram-negative bacteria. Endotoxin plasma concentration occurring at higher insulin resistance in metabolic disorders such as obesity and diabetes is the greater incidence. Endotoxin is also combined CD14 and TLRs and stimulates macrophages and TNF- α , IL-6, such as the secretion of inflammatory cytokines increases. In addition, chronic inflammation in the body increases the breakdown of the immune system in response to antigens bringing bacteria and prevent diseases such as endotoxemia will lead to. On the other hand exercise is well known that obesity, diabetes, as well as most of the effects on metabolic disease and inflammation, and improve indicators that help to strengthen the immune system through exercise interventions. Therefore suggest that regular exercise habit formation reduces plasma endotoxin concentrations decreased with metabolic disease prevention and help strengthen the immune system, reduces chronic inflammation is considered.

Key words : endotoxin, exercise, CD14, obesity, diabetes

초 록

박성모, 곽이섭. Endotoxin과 운동에 대한 고찰. 제22권 제4호, 273-279, 2013. Endotoxin은 장의 그람음성균의 리포다당체로서 혈중 endotoxin의 농도가 높아지면 인슐린 저항성과 비만 및 당뇨와 같은 대사성질환의 발병율이 높아지게 된다. 또한 endotoxin은 CD14 및 TLRs와 결합해 대식세포를 자극하고 TNF- α , IL-6 등과 같은 염증성 사이토카인 분비를 증가시키게 되고, 아울러 체내의 만성적 염증증가는 면역시스템의 붕괴를 가져오고 세균 및 항원에 반응하지 못하게 되어 내독소혈증과 같은 질환으로 이어지게 된다. 한편, 운동은 비만, 당뇨뿐 아니라 대부분의 대사성 질환에 효과가 있으며 운동중재를 통해 염증지표 개선 및 면역력 강화에 도움을 주는 것으로 알려져 있다. 따라서 꾸준한 운동습관 형성이 체내 endotoxin 농도 감소와 함께 대사성 질환을 예방하고 만성적 염증을 감소시키며 면역력을 강화하는데 도움을 줄 것으로 사료된다.

주요어 : 엔도톡신, 운동, CD14, 비만, 당뇨

I. 서론

최근, 장 미생물총(Gut microbiota)들이 비만의 발병에 관여한다는 연구보고(Tennyson & Friedman, 2008)와 함께 이러한 장 미생물(그람 음성균)에서 거주하는 endotoxin이 내장 지방량의 증가와 밀접한 관련성이 있다고 보고되고 있고(정주혜 등, 2010), 특히 장 미생물에 의한 endotoxin의 축적이 염증반응을 유발하여 면역기능을 저하시키는 원인이 된다는 보고들이 밝혀지고 있다(Henry et al., 2000).

그람 음성균의 리포다당체(lipopolysaccharide)는 O항원, 핵심올리고당, 리피드A의 3요소로 구성되며 endotoxin은 리포다당체의 리피드(lipid) A의 일부로서 그람음성균의 독성으로 발현되어 발열, 염증, 쇼크 등의 수많은 생물학적 문제를 야기시킨다(Galanes et al., 1977). 이러한 endotoxin은 모든 호기성 그람 음성균에 존재하며 혈액응고, 보체계 및 섬유소용해계를 활성화시키고 패혈증에서 관찰되는 조직손상 및 쇼크의 발생 원인이 되며(이경민 등, 1999), 사람이나 동물에 주사하면 발열증상을 보이고 일시적인 백혈구 감소가 일어나는데 다량 투여할 경우엔 사망하기도 한다.

Endotoxin은 장점막을 관문이 파괴되었을 시 항상 체내로 들어올 수 있으며 침투한 endotoxin은 간으로 가게 되며 심장을 통해 전신으로 퍼지게 된다(김경식 등, 1995). 체내로 침투한 endotoxin은 대식세포를 자극해 TNF- α 와 같은 전염증 사이토카인들(proinflammatory cytokine)을 분비하게 하여 염증반응을 더욱 활성화 시키는 것으로 알려져 있으며(Genth-Zotz et al., 2002), 이 과정에서 endotoxin은 대식세포막에 존재하는 CD14와 결합을 하고 활성화된 대식세포는 TNF- α , IL-1 β , IL-8, IL-2, IL-4, IL-6와 같은 사이토카인들을 분비하여 이들 상호간의 작용을 통해 사이토카인의 증폭이 일어나고 염증반응을 더욱 활성화 시키는 것으로 보고된다(Wahl et al., 1974; Hauser et al., 2011). Endotoxin의 receptor인 CD14는 염증과 선천적 면역반응에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며 비만으로 인해 증가된 endotoxin이 염증반응을 유발하여 면역기능을 떨어뜨리는 원인이 된다(Bowie & O'Neill, 2000; Skinner et al., 2005; Belge et al., 2002).

또한 endotoxin은 음식을 섭취하는 동안 증가하며 특히, 고지방식을 했을 경우 더욱 증가하게 되며 이러한 식습관으로 인해 만성적으로 혈중 endotoxin 농도가 증가하게 될 경우 내독소혈증(endotoxemia)으로 인해 염증의 정도 조절이 어렵게 되어 체중증가와 당뇨병을 유발한다고 보고하였다(Cani et al., 2007).

한편 비만 쥐를 대상으로 한 연구에서 수영을 8주간 주 5일, 1일 1시간씩 규칙적으로 운동을 시킨 결과 endotoxin의 농도와 인슐린 저항성이 유의하게 감소한 결과가 나타났고(Oliveira et al., 2011), 건강한 40명의 남성을 대상으로 한 횡단적 연구에서는 좌업식 생활을 하는 사람들은 endotoxin 농도와 정적상관관계를 나타낸 반면 고강도로 훈련된 사람들은 endotoxin 농도와 부적상관관계를 나타내었다(Lira et al., 2010).

이처럼 현재까지 면역기능과 endotoxin의 조절에 대하여 다양한 연구가 진행되고 있으며 운동을 통한 endotoxin의 감소와 면역기능의 개선에 대한 관심이 더욱 높아지고 있는 실정이다(Al-Attas et al., 2009; Chávez et al., 2010).

이 분야에 대한 중요성과 관심의 증가에도 불구하고 현재까지 운동과 더불어 endotoxin의 감소와 면역력의 증가에 대한 연구는 국내에선 거의 미미한 실정이다.

따라서 본 연구에서는 국외 및 국내에서 발표된 endotoxin과 운동과 관련된 연구들을 살펴봄으로써 endotoxin이 비만 및 대사성질환에 미치는 메커니즘을 분석하고 이에 따른 체내염증과 면역반응을 고찰하고자 한다.

II. 본론

1. Endotoxin과 비만 및 대사성 질환

비만은 체내의 지방조직이 과다하게 축적된 상태를 의미하며 에너지 섭취, 소비, 저장 시스템 균형이 무너짐으로 인해 대사성 질환을 야기하며 만성적 염증과도 밀접한 관련이 있는 것으로 밝혀져 있다(Wellen & Hotamisligil, 2005). 비만의 원인은 복합적인 원인들에 의해 나타나는데 유전적인 요인과 환경적인 요인 모두를 포함하는 것이며 최근의 연구들에서 장 미생물총 등에 의한 에너지 섭취와 항상성이 비만에 관여한다는 연구들도 보고되고 있다(Tennyson & Friedman, 2008).

이러한 에너지 항상성과 관련해 가장 중요한 식이에서 음식에 포함된 지방과 탄수화물의 양과 질에 따라 장 미생물총들의 구성 변화와 장 투과성의 증가에 의해 endotoxin이 혈중으로 더 많이 유입되고 결국 만성적으로 증가된 혈중 endotoxin이 비만을 일으키는 중요한 요인으로 여겨지고 있다(Ley et al., 2006).

선행연구에서 장 미생물총이 비만에 관여하는 기전은 세

가지 정도로 추측되며 첫 번째는 소화되지 않은 식이 다당류의 발효를 통해 썩취된 음식들로부터 칼로리 추출(calories extraction)을 촉진시키고 지방조직에서 더 많은 지방을 축적시키는 일을 돕고, 두 번째로 AMPK 활성을 통해 endotoxin의 활성도를 증가시키며, 세 번째로 썩취하는 식이 중에 포함된 지방량에 따라 endotoxin의 농도가 증가 하는 것으로 알려져 있다(DiBaise et al., 2008).

쥐를 대상으로 한 연구에서도 정상쥐에 endotoxin을 주입하면 인슐린 저항성과 고혈당혈증, 비만이 발생한다는 연구 결과가 있고(Cani et al., 2007), endotoxin은 인슐린과도 밀접한 관련을 가지는데(Pickup et al., 2000) 최근의 연구들을 살펴보면 비만과 고인슐린혈증 및 endotoxin의 상호작용 현상은 면역 시스템에 의해 명확히 연루되어 있음을 보고하고 있다(Creely et al., 2007).

이러한 생체 내의 관측은 2형 당뇨병 환자처럼 손상된 포도당 내성을 가지고 있고 CD14와 endotoxin 활동에 대한 단핵구적 마커가 어떠한 기전으로 업레귤레이트 되었는가에 초점이 맞춰진다(Fogelstrand et al., 2004).

Cornell과 McClellan(1982)은 고인슐린혈증을 가지고 있는 사람들은 endotoxin과 같은 항원이 침입했을 때 반응하는 간의 쿠퍼세포가 감소해 있다는 연구를 보고했고 이러한 쿠퍼세포 기능의 손상은 포도당 자극에 대한 반응으로 조직의 인슐린 분비 증가로 이어질 수 있으며(Cornell, 1980) Endotoxemia(내독소혈증)의 연구들이 보여주듯 체내의 증가된 endotoxin은 인슐린 분비와 직접적으로 링크되어 고인슐린혈증을 악화시킬 수도 있다(Cornell, 1985).

이러한 선행연구들은 지방, 인슐린 저항성, 인슐린의 과도한 분비 그리고 이후의 염증으로 이어지는 실질적 피드포워드의 메커니즘을 형성할 수 있음을 시사한다.

2. Endotoxin과 염증반응

체내 endotoxin은 몇 가지 반응경로를 통해 인지되는데, 그 중 가장 중요한 것이 CD14와 TLR4에 의한 패턴의 인지이다(Martin et al., 1997; Dubin et al., 1996)

CD14는 endotoxin뿐 아니라 진균류와 반응하는 다기능성 수용체이며 mCD14와 sCD14 두 가지 아형으로 구분되는데 mCD14는 단핵구와 인체의 대부분의 과립구에서 발현하고 sCD14는 수용성으로 혈청에 존재한다(유혜영 등, 2007). CD14는 endotoxin, IFN- γ , TNF- α 등에 의해 증가하며 IL-4와 같은 Th2 형 사이토카인에 의해 감소한다(Tschopp et al.,

2003).

TRLs의 활성화는 IL-6, IL-1, TNF- α 등과 같은 전사를 개시하기 위해 NF- κ B 경로를 통한 핵의 위치변경으로 이끌어진다(Muzio et al., 2000). 최근의 연구들은 지방세포안의 TLRs-2와 TLRs-4의 발현을 보고하였고, 이러한 연구들은 endotoxin이 TLR-4를 통한 신호로 IL-6와 TNF- α 를 분비하게 한다는 것을 나타낸다(Lin et al., 2000).

또한 endotoxin은 증가된 TLR-2의 발현을 유도하는데 이러한 발견은 인체 내 endotoxin에 대한 선천적 면역 경로 활성화의 증가를 나타내지만 아마도 이것은 장에서 유출된 혈중 endotoxin에 의한 TLR의 자극으로 인체내 염증반응이 일어나는 것으로 보고된다(Fogelstrand et al., 2004).

60세이상의 노인들을 대상으로 신체기능(악력, 보행속도, 보행거리)을 평가한 횡단적 연구에서 악력이 낮을수록 혈중 CD14와 endotoxin 결합 단백질이 높게 나타났으며, CD14 및 endotoxin 결합 단백질이 높을수록 혈중 CRP, IL-6, TNF- α 가 높게 나타남을 보고하였다. 특히 CRP는 나이, 성별, BMI를 보정한 후에도 endotoxin 결합 단백질과 양의 상관관계를 나타내었다(Stehle et al., 2012).

이처럼 혈중 endotoxin의 증가는 염증을 유발시키는 것으로 보고되고 있으며, 이러한 염증은 지속적이고 꾸준한 운동을 통해 개선시킬 수 있음을 많은 선행연구들로부터 잘 알려져 있다.

3. Endotoxin과 면역반응

선천적 면역 통로는 감염에 대하여 방어하는 첫 번째 작용을 나타낸다. 그러나 적응성 면역 반응과는 상이한 반응으로 림프구를 이용하고 체내의 TLR(Toll-Like Receptor)을 이용하는 것으로 알려져 있으며 endotoxin과 바이러스를 포함한 항원을 인식하고 감염에 대해 빠르게 반응하도록 한다(Kaisho & Akira, 2002).

Endotoxin과 같은 세균성 물질이나 CD14의 영향에 따른 Th type의 분화는 외부 자극에 의한 시스템적 초기 역할자로서 작용하여 선천적 면역반응이나 IgE 반응을 상승 또는 억제시킬 수 있다(Busse et al., 2000). CD14 감소는 endotoxin의 감소로 이어지고 이로 인한 IL-12와 IL-18의 유도 발현 억제는 Th2 분화를 일어나게 한다(Busse et al., 2000). 반대로 체내 endotoxin의 농도가 높아지게 되면 IL-12와 IL-18의 발현이 증가되고 Th2 분화 감소와 IgE 반응 억제가 일어나게 된다(Martinez & Holt, 1999).

최근 endotoxin이 알레르기 반응과 과민성 대장증후군과의 연관성을 제시하는 연구들이 보고되고 있으며(Benson et al., 2012) 이러한 질환들 모두 명확한 메커니즘이 존재하지 않고 유전적 혹은 환경적 요인 등과 같이 다양한 요인들에 의해 발병하게 되는데 이는 알레르기성질환 및 대사적질환과 관련된 체내 면역반응의 메커니즘에 endotoxin이 크게 관여함을 시사한다.

대부분의 선행연구에서 비만과 당뇨를 비롯한 대사성 질환은 endotoxin이 장에서 혹은 위에서 만성적으로 혈중에 유입되는 경우 일어나며 이러한 endotoxin의 유입은 인체내에서 항원으로 인식되어 염증성 사이토카인의 분비와 선천적 면역반응을 일으키게 되고 고지방식이와 고탄수화물식이와 같은 잘못된 식습관으로 인한 endotoxin 농도 증가는 면역시스템의 과부하를 초래하게 되어 결국 세균성 혹은 바이러스성 항원에도 반응하지 못하는 패혈증과 같은 질병을 일으키는 것으로 알려져 있다.

4. 운동과 endotoxin

한편 대사성 질환과 운동과의 선행연구에서 소위영 등(2008)의 탄력저항운동, 김현경 등(2011)의 유산소운동, 이미선과 노호성(2005)의 자전거 운동, 석민화와 신윤아(2012)의 복합운동이 비만의 개선을 보고하였다. 또한 Mathunjwa 등(2013)도 과체중이거나 비만한 사람 60명을 대상으로 10주간의 유산소 운동 후 BMI, 체중, 혈중지질 등의 긍정적인 개선을 보고하였고, Seshadri 등(2012)은 비만하면서 당뇨를 가지고 있는 65세 이상 노인 18명을 대상으로 저항도의 걷기프로그램을 24주간 실시한 결과 체중과 HbA1c가 감소됨으로써 비만을 개선시키고 혈당조절에 도움이 된다고 하였다. 이처럼 다양한 방법의 운동중재가 비만과 당뇨를 포함한 대사성질환에서의 개선을 보고하고 있다.

운동과 염증에 관련된 연구에서 Oliveira 등(2011)은 급성 및 만성 비만쥐를 대상으로 운동중재 후, 간에서 TLR4 신호통로를 억제해 endotoxin 혈청 수준을 감소시키고, 인슐린 신호 및 감도를 향상시킨다고 하였으며, 또 다른 연구로 BMI 25 이상인 비만 중년여성 30명을 대상으로 주 4회 12주간 걷기운동을 실시한 결과 TNF- α 와 IL-6가 운동군에서 유의하게 감소하였고(서영환 등, 2009), 이수운과 신원태(2012)의 연구에서는 12주간 저항성 밴드운동을 실시한 결과 혈중지질 및 염증지표에 유의한 개선을 보고하였으며, 전재영과 김태운(2008)의 연구에서도 12주간의 복합운동이 염증지표

의 개선에 영향을 미쳤다는 연구결과를 발표하였다.

Reis Goncalves 등(2012)은 쥐를 대상으로 endotoxin주입을 통해 급성 폐손상을 유발한 뒤 유산소 운동을 시킨 결과 폐조직에서 TNF- α , IL-1beta의 농도가 감소하였고 항산화효소 및 항염증물질의 증가로 폐를 보호하고 염증에 대항하는데 있어 효과가 있음을 밝혔다. Tanaka 등(2010)은 쥐를 대상으로 트레드밀 운동을 시킨 결과, 운동후 endotoxin의 주입에도 불구하고 운동을 통한 혈중 TNF- α 농도의 개선을 보고하였고, Phillips 등(2012)은 65세 이상의 비만 노인들을 대상으로 12주간 주 3회 저항운동 중재 후 신체조성의 긍정적인 변화와 염증감소 및 endotoxin 반응에 대한 긍정적인 강화를 보고함으로써, 유산소 운동 및 저항운동이 염증지표의 개선에 효과적임을 선행연구들을 통해 확인할 수 있다.

또한 운동과 면역에 대한 선행연구를 살펴보면 적절한 운동은 면역체계를 증진시키고 대사적 질환을 예방하고 개선시키는데 매우 효과적인 중재방법으로 알려져 있으며, Cunha 등(2013)은 쥐를 대상으로 한 연구에서 endotoxin 주입을 통한 폐실질 데미지를 신체적 활동을 통해 예방하거나 보호할 수 있다고 하였고, Oliveira 등(2011)도 비만한 쥐를 대상으로 운동을 시킨 결과 간에서의 TLR4 신호 억제로 근육과 지방조직에서의 혈중 endotoxin의 농도가 감소하였음을 보고하였다.

또한 Navarro 등(2013)은 endotoxin을 자극한 쥐를 대상으로 8주간 주 5일, 1일 1시간의 중강도 운동(60 % VO_{2max}) 후 T림프구와 B림프구의 활동량이 증가되고 컨트롤 그룹에 비해 운동군에서 혈중 IgG의 농도가 증가했으며, IL-4의 농도가 감소하였다고 보고함으로써 적절한 운동이 면역기능을 향상시키고 endotoxin의 농도를 낮출 수 있는 것으로 생각된다.

III. 결론

비만은 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 심혈관질환 등 다양한 2차 질환으로 이어질 수 있는 단계로서 비만증 자체가 체내 지방축적이 과도하게 쌓여있는 상태이다. 과도한 체내 지방축적은 endotoxin이 장벽이나 위벽에서 혈중으로의 흡수를 용이하게 하여 체내 endotoxin의 농도를 증가시키는 주된 원인이 된다.

또한 현대사회의 라이프스타일은 앉아서 보내는 시간이 많고 식사시간이 짧아 패스트푸드와 같은 고칼로리 및 고지

방 음식을 섭취할 기회가 더욱 많으며 이러한 식습관은 혈중 endotoxin 증가를 가속화 시킨다.

혈중 endotoxin의 증가는 AMPK 활성을 유발하고 이는 다시 endotoxin의 활성도를 높이게 된다. 또한 근육을 대표하는 악력이 낮은 사람일수록 CD14와 endotoxin 결합 단백질이 높게 나타나게 되며 이러한 결합이 높을수록 혈중 CRP, IL-6, TNF- α 등과 같은 체내 염증을 만성적으로 증가시켜 면역시스템을 붕괴시키는 중요한 원인이 된다.

선행연구에서도 밝혀졌듯이 운동은 비만과 당뇨를 예방할 뿐만 아니라 개선시키는데 큰 효과가 있는 것으로 잘 알려져 있어 규칙적인 운동습관을 가지는 것이야말로 대사적 질환을 예방하고 혈중 endotoxin 농도를 낮게 유지함으로써 체내 염증 반응 및 면역반응의 올바른 유도를 이끌어 낼 수 있을 것이라 사료된다. 추후 운동중재에 따른 endotoxin과 면역반응의 연계성에 관한 기전적인 연구가 지속되어야 할 것으로 여겨진다.

참고문헌

- 김경식, 김동훈, 광정식 (1995). 내독소에 의한 간세포의 변화. *경북의대지*, 36(4): 507-521.
- 김현경, 강승모, 이승엽, 박세환, 민경완, 한경아 (2011). 유산소 운동이 비만한 제2형 당뇨병 환자의 혈관 내피 세포 기능에 미치는 영향. *대한비만학회지*, 20(3): 129-137.
- 서영환, 강선영, 강형숙, 김영표, 윤진환 (2009). 걷기운동 프로그램이 비만중년 여성의 혈장 고감도 C-반응성 단백질(hs-CRP), Interleukin-6 및 TNF- α 에 미치는 영향. *한국사회체육학회지*, 37: 1131-1139.
- 석민화, 신윤아 (2012). 16주 복합운동 프로그램이 중년 당뇨병 여성의 혈중 지질과 미토콘드리아 DNA 손상에 미치는 영향. *운동과학회지*, 21(2): 201-212.
- 소위영, 전태원, 서동일, 장혁기, 서한교, 엄우섭, 박성태, 박재영, 이호준, 박수경, 김준홍 (2008). 12주간의 탄력저항운동이 비만중년여성의 신체조성, 심폐기능 및 체력에 미치는 영향. *대한비만학회지*, 17(3): 132-140.
- 유혜영, 김진만, 이재호 (2007). 천식마우스 모델에서 Lipopolysaccharide 흡입 투여와 알레르기 염증반응과의 관계. *소아알레르기 및 호흡기학회지*, 17(3): 289-299.
- 이경민, 이광호, 임공빈, 박종택, 이영복 (1999). 흰쥐에서 내독소 투여가 유발하는 생리학적 변화. *대한중환자의학회지*, 14(2): 137-142.
- 이미선, 노호성 (2005). 내장형 비만과 피하지방형 비만 여성에 대한 자전거 운동 및 회복 시 지질대사의 변화 특성. *체육과학연구*, 16(2): 64-73.
- 이수운, 신원태 (2012). 12주간 저항성 밴드운동이 비만 청소년의 혈중지질 및 염증지표에 미치는 영향. *운동과학*, 21(4): 465-473.
- 전재영, 김태운 (2008). 12주간 복합운동이 비만 여중생의 심혈관 위험인자와 염증지표에 미치는 효과. *운동과학*, 17(2): 173-182.
- 정주혜, 강민경, 노준승, 염근상 (2010). 성인에서 내장지방량과 내독소와의 연관성. *대한비만학회지*, 19(3): 78-84.
- Al-Attas, O. S., Al-Daghri, N. M., Al-Rubeaan, K., da Silva, N. F., Sabico, S. L., Kumar, S., McTernan, P. G., & Harte, A. L. (2009). Changes in endotoxin levels in T2DM subjects on anti-diabetic therapies. *Cardiovasc. Diabetol.*, 8: 20.
- Belge, K. U., Dayyani, F., Horelt, A., Siedlar, M., Frankenberger, M., Frankenberger, B., Espevik, T., & Ziegler-Heitbrock, L. (2002). The proinflammatory CD14+CD16+DR++ monocytes are a major source of TNF. *J. Immunol.*, 168(7): 3536-3542.
- Benson, S., Engler, H., Schedlowski, M., & Elsenbruch, S. (2012). Experimental endotoxemia as a model to study neuroimmune mechanisms in human visceral pain. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1262: 108-117.
- Bowie, A., & O'Neill, L. A. (2000). The interleukin-1 receptor/Toll-like receptor superfamily: signal generators for pro-inflammatory interleukins and microbial products. *J. Leukoc. Biol.*, 67(4): 508-514.
- Busse, W. W., Banks-Schlegel, S., & Wenzil, S. E. (2000). Pathophysiology of severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 106: 1033-1042.
- Cani, P. D., Amar, J., Iglesias, M. A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., Neyrinck, A. M., Fava, F., Tuohy, K. M., Chabo, C., Waget, A., Delmée, E., Cousin, B., Sulpice, T., Chamontin, B., Ferrières, J., Tanti, J. F., Gibson, G. R., Casteilla, L., Delzenne, N. M., Alessi, M. C., & Burcelin, R. (2007). Metabolic endotoxemia initiates

- obesity and insulin resistance. *Diabetes*, 56(7): 1761-1772.
- Chávez-Sánchez, L., Chávez-Rueda, K., Legorreta-Haquet, M. V., Zenteno, E., Ledesma-Soto, Y., Montoya-Díaz, E., Tesoro-Cruz, E., Madrid-Miller, A., & Blanco-Favela, F. (2010). The activation of CD14, TLR4, and TLR2 by mmLDL induces IL-1 β , IL-6, and IL-10 secretion in human monocytes and macrophages. *Lipids Health Dis.*, 14(9): 117.
- Cornell, R. P. (1980). Mechanisms of acute hyperinsulinemia after Kupffer cell Phagocytosis. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 238: 276-283.
- Cornell, R. P. (1985). Endogenous gut-derived bacterial endotoxin tonically primes pancreatic secretion of insulin in normal rats. *Diabetes*, 34: 1253-1259.
- Cornell, R. P., & McClellan, C. C. (1982). Modulation of hepatic reticuloendothelial system phagocytosis by pancreatic hormones. *J. Reticuloendothel. Soc.*, 32: 397-407.
- Creely, S. J., McTernan, P. G., Kusminski, C. M., Fisher, F. M., Da Silva, N. F., Khanolkar, M., Evans, M., Harte, A. L., & Kumar, S. (2007). Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 292(3): 740-747.
- Cunha, M. J., Cunha, A. A., Ferreira, G. K., Baladão, M. E., Savio, L. E., Reichel, C. L., Kessler, A., Netto, C. A., & Wyse, A. T. (2013). The effect of exercise on the oxidative stress induced by experimental lung injury. *Life sciences*, 92(3): 218-227.
- DiBaise, J. K., Zhang, H., Crowell, M. D., Krajmalnik-Brown, R., Decker, G. A., & Rittmann, B. E. (2008). Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clin. Proc.*, 83(4): 460-469.
- Dubin, W., Martin, T. R., Swoveland, P., Leturcq, D. J., Moriarty, A. M., Tobias, P. S., Bleecker, E. R., Goldblum, S. E., Hasday, J. D. (1996). Asthma and endotoxin: lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14 in bronchoalveolar compartment. *Am. J. Physiol.*, 270: 736-744.
- Fogelstrand, L., Hulthe, J., Hulten, L. M., Wiklund, O., & Fagerberg, B. (2004). Monocytic expression of CD14 and CD18, circulating adhesion molecules and inflammatory markers in women with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetologia*, 47: 1948-1952.
- Galanos, C., Roppel, J., Weckesser, J., Rietschel, E. T., & Mayer, H. (1977). Biological activities of lipopolysaccharides and lipid A from *Rhodospirillaceae*. *Infect. Immun.*, 16(2): 407-412.
- Genth-Zotz, S., von Haehling, S., Bolger, A. P., Kalra, P. R., Wensel, R., Coats, A. J., & Anker, S. D. (2002). Pathophysiologic quantities of endotoxin-induced Tumor Necrosis Factor-Alpha release in whole blood from patients with chronic heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 90(11): 1226-1230.
- Hauser, A. B., Stinghen, A. E., Gonçalves, S. M., Bucharles, S., & Pecoits-Filho, R. (2011). A Gut Feeling on Endotoxemia: Causes and Consequences in Chronic Kidney Disease. *Nephron Clin. Pract.*, 118(2): 165-172.
- Henry, C. B., & Duling, B. R. (2000). TNF-alpha increases entry of macromolecules into luminal endothelial cell glycocalyx. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 279: 2815-2823.
- Kaisho, T., & Akira, S. (2002). Toll-like receptors as adjuvant receptors. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1589: 1-13.
- Ley, R. E., Bäckhed, F., Turnbaugh, P., Lozupone, C. A., Knight, R. D., & Gordon, J. I. (2005). Obesity alters gut microbial ecology. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 102(31):11070-11075.
- Lin, Y., Lee, H., Berg, A. H., Lisanti, M. P., Shapiro, L., & Scherer, P. E. (2000). The lipopolysaccharide-activated toll-like receptor (TLR)-4 induces synthesis of the closely related receptor TLR-2 in adipocytes. *J. Biol. Chem.*, 275: 24255-24263.
- Lira, F. S., Rosa, J. C., Pimentel, G. D., Souza, H. A., Caperuto, E. C., Carnevali, L. C. Jr., Seelaender, M., Damaso, A. R., Oyama, L. M., de Mello, M. T., & Santos, R. V. (2010). Endotoxin levels correlate positively with a sedentary lifestyle and negatively with highly trained subjects. *J. Lipids in Health and Disease*, 4(9): 82.
- Martin, T. R., Rubinfeld, G. D., Ruzinski, J. T., Goodman, R. B., Steinberg, K. P., Leturcq, D. J., Moriarty, A. M., Raghu, G., Baughman, R. P., & Hudson, L. D. (1997). Relationship between soluble CD14, lipopolysaccharide

- binding protein, and alveolar inflammatory response in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 155: 937-944.
- Martinez, F. D., & Holt, P. G. (1999). Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma. *Lancet*, 354(2): 12-15.
- Mathunjwa, M. L., Semple, S. J., & du Preez, C. (2013). A 10-week aerobic exercise program reduces cardiometabolic disease risk in overweight/obese female African university students. *Ethn. Dis.*, 23(2): 143-148.
- Muzio, M., Polentarutti, N., Bosisio, D., Manoj Kumar, P. P., & Mantovani, A. (2000). Toll-like receptor family and signalling pathway. *Biochem. Soc. Trans.*, 28: 563-566.
- Navarro, F., Bacurau, A. V., Pereira, G. B., Araújo, R. C., Almeida, S. S., Moraes, M. R., Uchida, M. C., Costa Rosa, L. F., Navalta, J., Prestes, J., & Bacurau, R. F. (2013). Moderate exercise increases the metabolism and immune function of lymphocytes in rats. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 113(5): 1343-1352.
- Oliveira, A. G., Carvalho, B. M., Tobar, N., Ropelle, E. R., Pauli, J. R., Bagarolli, R. A., Guadagnini, D., Carvalheira, J. B., & Saad, M. J. (2011). Physical exercise reduces circulating lipopolysaccharide and TLR4 activation and improves insulin signaling in tissues of DIO rats. *Diabetes*, 60(3): 783-796.
- Phillips, M. D., Patrizi, R. M., Cheek, D. J., Wooten, J. S., Barbee, J. J., & Mitchell, J. B. (2012). Resistance training reduces subclinical inflammation in obese, postmenopausal women. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 44(11): 2099-2110.
- Pickup, F. C., Chusney, G. D., Thomas, S. M., & Burt, D. (2000). Plasma interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and blood cytokine production in type 2 diabetes. *Life Sci.*, 67: 291-300.
- Reis Gonçalves, C. T., Reis Gonçalves, C. G., de Almeida, F. M., Dos Santos Lopes, F. D., Dos Santos Durão, A. C., Dos Santos, F. A., da Silva, L. F., Marcourakis, T., Castro-Faria-Neto, H. C., Vieira, R. D., & Dolnikoff, M. (2012). Protective effects of aerobic exercise on acute lung injury induced by LPS in mice. *Crit. Care*, 16(5): 199.
- Seshadri, K. G., Ananthakrishnan, V., Tamilselvan, B., Amarabalan, R., & Kumar, R. N. (2012). Effect of mild physical activity in obese and elderly women with type 2 diabetes. *Indian J. Endocrinol. Metab.*, 16(Suppl 2): S453-S454.
- Skinner, N. A., MacIsaac, C. M., Hamilton, J. A., & Visvanathan, K. (2005). Regulation of Toll-like receptor (TLR)2 and TLR4 on CD14dimCD16+ monocytes in response to sepsis-related antigens. *Clin. Exp. Immunol.*, 141(2): 270-278.
- Stehle, J. R. Jr., Leng, X., Kitzman, D. W., Nicklas, B. J., Kritchevsky, S. B., & High, K. P. (2012). Lipopolysaccharide-binding protein, a surrogate marker of microbial translocation, is associated with physical function in healthy older adults. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 67(11): 1212-1218.
- Tanaka, Y., Kawanishi, N., Shiva, D., Tsutsumi, N., Uchida, M., Kitamura, H., Kato, Y., & Yano, H. (2010). Exhaustive exercise reduces tumor necrosis factor-alpha production in response to lipopolysaccharide in mice. *Neuroimmunomodulation*, 17(4): 279-286.
- Tennyson, C. A., & Friedman, G. (2008). Microecology, obesity, and probiotics. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 15(5), 422-427.
- Tschopp, J., Martinon, F., & Burns, K. (2003). NALPs: a novel protein family involved in inflammation. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 4: 95-104.
- Wahl, L. M., Wahl, S. M., Mergenhagen, S. E., & Martin, G. R. (1974). Collagenase production by endotoxin-activated macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 71(9): 3598-3601.
- Wellen, K. E., & Hotamisligil, G. S. (2005). Inflammation, stress, and diabetes. *J. Clin. Invest.*, 115(5): 1111-1119.

논문투고일 : 2013. 08. 28
 심사일 : 2013. 09. 21
 심사완료일 : 2013. 11. 13