저항성 운동이 제2형 당뇨병쥐의 심근 내 염증 인자와 ERK1/2 발현에 미치는 영향

김문주 MS¹, 김경래 PhD², 안민지 PhD²

¹푸른중학교, ²한국교원대학교 체육교육과

The Effect of Resistance Exercise on Myocardial Inflammatory Cytokines and ERK1/2 Expression in Type 2 Diabetic Rats

Moon-Ju Kim MS¹, Kyeong-Lae Kim PhD², Min-Ji An PhD²

¹Department of Physical Education, Pureun Middle School, Hwaseong; ²Department of Physical Education, Korea National University of Education, Cheonju, Korea

PURPOSE: The purpose of this study was to investigate the effect of resistance ladder exercise on myocardial inflammatory cytokines and extracellular signal regulated kinase (ERK)1/2 expression in type 2 diabetic rats.

METHODS: A total of 21 8-week-old male Long Evans Tokushima Otsuka (LETO) and Otsuka Long Evans Tokushima Fatty (OLETF) rats were divided into three groups: LETO group (CON, n=7), OLETF group (DM, n=7), and resistance exercise group (DM+EXE, n=7). Resistance exercise referred to a climbing exercise on a slope. The rats performed this exercise 3 full d per week, for 8 week. The expression of myocardial inflammatory cytokines and ERK1/2 was analyzed via western blotting after 8 week of exercise intervention.

RESULTS: After 8 weeks of resistance exercise for the management of type 2 diabetes, the production of anti-inflammatory factor Interleukin (IL)-10 in the myocardium increased. This inhibited the production of pro-inflammatory factors IL-6 and tumor necrosis factor- α . However, resistance exercise did not affect the expression of ERK1 and ERK2, which are apoptosis regulatory proteins.

CONCLUSIONS: In type 2 diabetes, resistance exercise is thought to be effective in reducing inflammatory factors by mediating cytokines. Although the effects of resistance ladder exercise were confirmed, further studies on a variety of exercise types and intensities should be conducted to prevent and improve the conditions of those with diabetes.

Key words: Type 2 diabetes, Resistance exercise, Myocardial inflammatory cytokines, ERK1, ERK2

서 론

당뇨병은 가장 흔한 대사장애 중 하나이며, 당뇨병의 급격한 유병률 증가는 전 세계적으로 심각한 공중보건 문제이다[1]. 제2형 당뇨병은 pro-inflammatory 사이토카인과 면역세포를 포함하여 임상학적으로 염증성 질환이라 설명되고 있다[2]. 이러한 염증은 인슐린 저항성과 고혈당 상태를 더욱 악화시킴으로써 당뇨와 관련된 다양한 합병증의 발

생에 기여할 수 있다. 고혈당은 활성산소종과 당화산물의 형성을 통해 세포손상 및 인슐린 저항성을 유도할 수 있고, 염증 사이토카인(cytokines)를 자극하여 각 조직 및 기관에 염증 반응을 가속화시킨다[3]. 사이토카인은 활성에 따라 pro 또는 anti inflammatory 사이토카인으로 분류되는데, 전-염증성 사이토카인(pro-inflammatory cytokines)은 감염, 염증 및 외상에 대한 숙주 반응의 조절 인자로, 병리학적 상태에서 질병을 악화시킨다[4].

Corresponding author: Kyeong-Lae Kim Tel +82-43-230-3482 Fax +82-43-230-3337 E-mail silzzang@kne.ac.kr

Keywords 제2형 당뇨병, 저항성 운동, 심근 내 염증인자, ERK1, ERK2

Received 3 May 2021 **Revised** 24 Aug 2021 **Accepted** 24 Aug 2021

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

이러한 관점에서 Donath & Shoelson [5]은 염증 인자들의 높은 발현은 체내 순환을 통해 골격근 및 심근 등에 부정적 영향을 미칠 수 있음을 제안하였고, Karstoft & Pedersen [6]은 제2형 당뇨병 상태에서 TNF- α , IL-6 등과 같은 pro-inflammatory 수준은 높은 경향을 나타내며, 이러한 인자들의 만성적 반응은 다양 한 당뇨병증 발생과 밀접한 관련이 있음을 보고하였다. 염증이 특정 질환의 원인임을 단정하기엔 어려움이 따르지만, 심혈관계 질환 및 다른 만성 질환의 발병 기전에서 중요한 역할을 할 수 있다는 사실은 선행연구를 통해 입증되고 있다[7,8]. 고혈당, 염증성 사이토카인 증가와 같은 당뇨병 관련 대사적 환경은 심근 세포 내 분자 경로를 변화시켜 심장 수축력을 손상시키고 세포기능부전 및 세포 사멸을 촉진시킨다[9]. 이와 관련하여 당뇨병성 심근병증은 관상동맥질환, 고혈압 및 판막질환과는 무관하게 포도당 대사 항상성의 변화로 나타나는 비정상적인 심근 기능 또는 구조를 특징으로 한다[10]. 당뇨병 상태에서 고혈당과 고지혈증은 심장의 산화스트레스, 내피세포 기능부전(endothelial dysfunction), 세포외기질의 개조(remodeling)를 발생시키고 결국 당뇨병성 심근병증에 이르게 된다[10,11]. 하지만 아직까지 당뇨병성 심근병증의 발생에 대한 기전은 완벽하게 밝혀지지 않고 있는 실정이다.

최근 선행연구에서 extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK1/2), c-Jun N-terminal protein kinase (JNK), p38 MAP kinase (mitogen-activated protein kinase)와 같은 MAPK 신호전달체계는 당뇨병성 심근병증의 주요 특징인 심부전[12], 비대화[13], 섬유증[14] 및 심장 기능부전[15]에 적극적으로 관여하는 것으로 보고되었다. 특히, ERK1/2 신호전달 경로가 당뇨병성 심근병증의 발달에 결정적인 역할을 할 수 있음이 보고[16]된 바 있어, 이에 대한 보다 면밀한 연구의 필요성이 제기되고 있다.

특히 규칙적인 지구성 및 저항성 운동의 실시는 TLR4 (toll-like receptor 4) mRNA 발현을 감소시키는 것으로 다수 보고되고 있는데[17, 18], TLR4는 그람 음성 세균의 세포벽에 있는 lipopolysaccharide (LPS)를 인지하여 활성화된다[19]. LPS는 대표적인 염증 유도 물질로, TLR4에 의해 인식된 LPS는 MAPK라는 세포 내 주요 신호전달 경로를 인산화에 의해 활성화시켜 염증을 유발시킨다고 보고되고 있다[20]. MAPK의 활성화는 p38, ERK, 및 JNK의 발현을 조절하는데, MAPK에서 p38, ERK 및 JNK의 인산화 억제는 다음 기작인 IL-6 및 TNF- α 의 생산을 억제하고 항염증 효과를 가져오는 것으로 보고되고 있다[21]. 운동이나 근수축이 MAPK의 3가지 경로(ERK1/2, JNK, p38)를 활성화시키는 것은 잘 알려져 있으나, ERK1/2의 반응이 운동을 수행한 골격근과는 다르게 불수의근인 심장근에서는 관찰되지 않았다는 연구결과[22]를 미루어볼 때, 심근 내 염증 인자와 ERK1/2 발현에 대한 추가적인 연구의 필요성이 있다.

ACSM [23]에 따르면, 근력 운동과 유산소 운동을 병행하는 것이 당

뇨병 환자들에게 더 효과적인 것으로 제시하고 있으며, 두 가지 운동 방법의 병행이 더 많은 당대사율을 활성화시켜 혈당 조절에 긍정적인 영향을 미친다고 제시하였다. 규칙적인 운동은 심장 기능을 보존하고, 심근세포사멸 및 섬유화 방지에 효과적이며[24], 특히 염증 반응과 운동의 관계에 대한 선행연구 중 de Lemos et al. [25]은 규칙적인 운동 중재가 IL-6, TNF- α 를 감소시키는 반면에 IL-10과 같은 항-염증인자 증가에 긍정적인 영향을 미치는 것으로 보고하였다. 또한 동물연구에서 제2형 당뇨쥐를 대상으로 저장도 유산소 운동을 실시한 결과, 심근의 산화적 스트레스 및 세포사멸(apoptosis) 감소로 인해 심근 안정성이 보존됨을 확인하였다[26]. 이처럼 운동은 제2형 당뇨병의 진행 및 합병증을 예방하고 만성질환을 개선하는데 필수적이며 효과적이다.

그러나 최근 연구에서 저항성 운동은 유산소 운동과 유사한 효과를 보이며 대사증후군 개선을 위한 효과적인 방법으로 제안되고 있다[27,28]. 저항성 운동은 체지방 비율 감소와 지질대사의 향상 및 근육량 증가로 이어져 전신 포도당 대사에 긍정적인 영향을 가져올 수 있으며, 혈압, 지질 및 심혈관계 위험을 개선시킬 수 있다[29]. 또한 Yoon et al. [30]의 연구에서는 당뇨 마우스를 대상으로 유산소 운동 및 저항성 운동을 각각 중재한 결과 중강도의 저항성 운동이 혈당 및 인슐린 저항성 조절에 더 나은 개선을 보였다고 보고하면서, 이는 부분적으로 강화된 근육 글리코겐 저장의 결과이자 포도당 흡수율이 가장 큰 골격근 세포에서 포도당 흡수를 유도함으로써 고혈당을 감소시켰음을 제시하였다. 또한 Chun et al. [31]의 연구에서는 저장도 유산소 운동과 저항성 운동의 빈도에 따른 염증 인자의 변화를 분석한 결과, IL-6와 TNF- α 에서 모두 유산소 운동에 비해 저항성 운동의 긍정적 효과가 보다 큰 것으로 나타났으며 특히 저항성 운동의 빈도가 높을수록 그 효과가 더욱 큰 것으로 나타났다고 보고하면서 저장도 저항성 운동의 규칙적인 실시로 근력과 근육량이 증가하여 IL-6와 TNF- α 를 억제하고 여러 항염증성 물질(IL-10, IL-1Ra)의 생산 자극을 적극적으로 하였음을 제안하였다.

만성적 염증 및 당뇨로 유도된 심장 기능부전 개선에 대한 다수의 연구는 대부분 유산소 운동으로 이루어져 왔으며, 특히 심근의 손상 및 개선 인자 발현에 대한 저항성 운동 효과성을 수행한 연구는 미약한 실정이다. 이 연구에서는 제2형 당뇨쥐를 대상으로 8주간의 저항성 운동 중재가 심근 조직에서 염증인자 및 세포사멸조절 단백질의 발현에 어떠한 영향을 미치는지 알아보고자 한다.

연구 방법

1. 실험 대상

이 연구에서 사용된 실험동물은 일본 제약회사(Otsuka, Japan)에서 분양 받은 8주령의 long evans tokushima otsuka (LETO)와 otsuka long

evans tokushima fatty (OLETF)이다. 선행연구와 전문가의 조언을 바탕으로, 동물실험에서 통계처리 및 결과해석을 위하여 필요한 최소 샘플 수($n=6$)에 중도탈락을 고려하여 약 510-600 g의 LETO와 OLETF 수컷 총 21마리의 실험동물을 통제집단(CON), 당뇨집단(DM), 당뇨+운동집단(DM+EXE)으로 각각 7마리씩 배정하였다. OLETF 쥐는 시상하부의 CCK (cholecystokinin) 수용체 결함으로 인하여 16-24주령 사이에 식욕이 증가하고 과도한 지방 축적이 나타나 유전적 비만 및 제 2형 당뇨 모델로 사용되고 있다. 이 연구에서는 16주령부터 매주 공복혈당을 측정하였고, 130 mg/dL 이상을 나타낸 21주령을 기점으로 실험을 실시하였다.

2. 실험 설계

연구를 위해 분양 받은 LETO와 OLETF에 대하여 당뇨 유발 상태를 확인한 21주령을 시점으로 1주간의 적응기를 갖고 8주간의 저항성 운동을 실시하였다. 그룹 분류는 통제집단(CON: LE-C, $n=7$), 당뇨집단(DM: OLE-C, $n=7$), 당뇨+운동집단(DM+EXE: OLE-EXE, $n=7$)으로 각각 배정하였다. 저항성 운동은 경사면 사다리 오르기 운동으로 연구대상 꼬리에 부하를 주어 경사도를 오르는 운동을 1일 all-out 될 때까지 주 3회의 빈도로 총 8주간 실시하였다. 1단계 운동은 1RM의 50%, 75%, 90%, 100%를 실시하고, 2단계, 3단계에서는 직전 단계의 운동에 추가로 부하를 주어 실시하였다. 연구결과를 도출하기 위해 Western blotting을 이용하여 심근 내 염증인자와 ERK1/2 단백질 발현에 대한 분석을 진행하였다.

3. 실험 방법

1) 실험 동물 사육 및 식이

이 연구의 사육실 환경 조건은 온도 $23 \pm 2^\circ\text{C}$, 상대습도 $50 \pm 10\%$, 암모니아 가스 20 ppm 이하, 조명 150-300 Lux, 조명시간 12시간 명암주기, 환기횟수 13-15회/시간 등의 환경 범위 내에서 실험을 실시하였다. 실험실 내 모든 기자재 및 깔짚의 멸균은 고압증기멸균기를 이용하였고, 음수는 상수도를 여과한 후, 자외선 유수멸균기를 통과시킨 물을 자유롭게 섭취하도록 하였다.

2) 1RM (repetition maximum)

이 실험에서 1RM은 당뇨쥐가 꼬리에 추를 달고 1회 올라갈 수 있는

최대의 중량을 의미한다. 실험 전, 정확한 1RM을 측정하기 위해 사다리 오르기 장비에 적응할 수 있도록 1주일 동안 무부하 상태로 운동을 실시하였다. 적응 기간이 지난 후 각각 당뇨쥐의 1RM을 측정하기 위하여 꼬리에 추를 달아 사다리를 오르게 하였다. 이와 같은 방식을 연속하여 30g씩 증가시키고 이러한 반복 절차를 거쳐 최종 부착된 무게를 토대로 1RM을 산출하였다.

3) 저항성 운동 프로그램

이 연구에서 처치한 운동은 Lee et al. [32]의 연구에서 실시한 경사면 사다리 운동을 수정하여 적용하였으며, 길이 120 cm, 간격 1.5 cm의 사다리를 80° 경사로 설치하고 꼬리에 무게 부하를 주어 경사도를 오르는 운동을 1일 all-out 될 때까지 주 3회의 빈도로 총 8주간 실시하였다. 구체적인 저항성 사다리 운동 프로그램은 Table 1과 같다.

4. 분석 방법

1) 체중 및 혈당 변화 측정

체중은 1주일에 1회씩 일정한 시간에 실험동물용 전자체중계(A & D Company Limited CE, Japan)를 이용하여 측정하였다. 혈당 측정은 매주 1회 12시간의 공복을 유지한 후 glucose oxidase 법에 근거한 간이 혈당측정기(Glucotren II, Roche, Germany)로 꼬리 정맥에서 채혈하여 측정하였다.

2) 조직시료 준비

8주간의 실험이 종료된 24시간 경과 후 Zoletil50[®] (10 mg/kg, i.p; Vibac Laboratories, Carros, France)을 이용하여 마취한 후 심장 조직을 적출하였다. 조직 적출 후 증류수를 이용하여 혈액을 완전히 제거하고 4°C , 0.25M sucrose를 포함하는 5 Mm potassium phosphate buffer (Ph6.5) 용액을 각 시료 조직에 3배(w/v) 가한 후 Autohomogenizer (RikakMi kai GTR-1000)로 파쇄, 25,000 rpm에서 30분 동안 원심분리하여 사용하였다.

3) Western blotting

Gel상의 단백질을 semidry blotting system (Trana-blot SD, Bio-rad)에서 15 mM Tris-glycine buffer를 사용하여 65 V에서 90분 동안 nitrocellulose membrane에 transfer 시켰다. Membrane을 5% BSA/TBS에 넣

Table 1. Resistance ladder exercise protocol

Duration	Intensity (% 1RM)	Rest	Repetition
Adaption period	Weight Bearing	1 min	All-out
1-4 weeks	50%, 75%, 90%, 100% 1RM		
5-6 weeks	I 단계(50%, 75%, 90%, 100% 1RM), 1RM + 30 g		
7-8 weeks	II 단계(50%, 75%, 90%, 100% 1RM, 1RM + 30 g), 1RM + 60 g		

고 1시간 동안 blocking 시킨 다음 TBS용액에서 10분간씩 3회 세척한 후, 0.5% BSA/TBS를 사용하여 1:1,000으로 희석한 primary antibody에 membrane를 넣고 4°C에서 1시간 동안 shacking 시킨 후 TBS용액으로 10분간씩 3회 세척하여 membrane에 결합하지 않은 1차 항체를 씻어 주었다. Anti-rabbit IgR (2차 항체)를 0.5% BSA/TBS를 사용하여 1:3,000으로 희석시킨 용액에 membrane를 넣고 1시간 동안 shacking 시킨 후 항원과 결합하지 않은 2차 항체를 TBS용액으로 10분간씩 3회 세척하였다. ECL detection reagent를 이용하여 Hyperfilm에 현상하고 표지를 확인하였다. 이후 표지를 스캔한 후, 이미지 분석 프로그램 Image J를 이용하여 산출하였다.

5. 자료 처리

이 연구에서 모든 자료는 SPSS 20.0 통계 프로그램을 이용하여 각 그룹별 평균과 표준편차를 산출하였다. 측정 변인들에 대한 그룹 간 평균의 차이 검증은 일원변량분석(one-way ANOVA)을 실시하며, 그룹 간 유의성이 나타날 경우 사후검정은 LSD를 실시하였다. 통계적 유의수준은 $\alpha=.05$ 로 설정하였다.

연구 결과

1. 체중 및 공복 혈당의 변화

8주간의 저항성 사다리 운동 후 각 집단 별 체중, 공복혈당에 대한 결과는 Fig. 1과 같다. 체중은 통제집단이 당뇨집단($p<.001$)과 당뇨+운동집단($p<.01$)보다 유의하게 낮게 나타났으며, 당뇨집단과 당뇨+운동집단 간 차이는 나타나지 않았다. 공복 혈당은 당뇨집단($p<.05$)과 당뇨+운동집단($p<.05$)보다 낮게 나타났으며, 당뇨 집단이 당뇨+운동집단에 비해 유의하게 높게 나타났다는($p<.05$).

2. 심근 내 염증인자의 발현(IL-6, TNF- α , IL-10)

각 집단별 IL-6, TNF- α , IL-10에 대한 결과는 Fig. 2와 같다. 8주간 저

항성 운동을 실시한 결과, IL-6은 통제집단이 당뇨집단보다 유의하게 낮게 나타났으며($p<.05$), 당뇨집단이 당뇨+운동집단에 비해 높게 나타났다($p<.05$). TNF- α 는 통제집단이 당뇨+운동집단보다 유의하게 낮게 나타났으며($p<.05$), 당뇨집단이 당뇨+운동집단에 비해 높게 나타났다는($p<.05$). IL-10은 통제집단이 당뇨+운동집단보다 높게 나타났으며($p<.05$), 당뇨집단이 당뇨+운동집단에 비해 유의하게 낮게 나타났다는($p<.05$).

3. ERK1/2 단백질 발현

각 집단별 ERK1, ERK2에 대한 결과는 Fig. 3과 같다. 8주간 저항성 사다리 운동을 실시한 결과, ERK1은 집단 간 유의한 차이는 나타나지 않았다. ERK2는 통제집단이 당뇨집단보다 낮게 나타났으며($p<.05$), 당뇨집단이 당뇨+운동집단이 비해 높게 나타났다는($p<.05$).

논 의

1. 체중 및 공복혈당의 변화

운동은 혈당 조절에 효과적이며 혈중지질에 긍정적 변화를 가져온다[33]. 제2형 당뇨병 환자에 있어 운동은 체중의 감소를 통해 혈당 조절에 큰 영향을 줄 수 있으며, 당뇨가 의심되는 사람들을 대상으로 실시한 일시적인 고강도 운동은 중강도 운동에 비해 식후 혈당이 더 낮아 고강도 운동이 혈당 감소에 효과적인 것으로 보고되고 있다[34].

이 연구에서 8주간의 저항성 사다리 운동을 진행하는 동안 체중의 변화는 당뇨+운동집단이 당뇨집단에 비해 감소하였으나 통계적으로 유의한 차이가 나타나지는 않았으며, 공복 혈당의 수치는 당뇨+운동집단이 당뇨집단에 비해 통계적으로 유의한 차이를 보이며 감소하는 것으로 나타났다.

이러한 결과는 저항성 운동으로 인한 골격근의 증가와 당화혈색소(HbA1c) 감소가 근 글리코겐 저장의 향상을 통해 혈당 조절을 돕는다는 보고[35]나, 비만 당뇨쥐를 대상으로 저항성 사다리 운동을 시켰을 때 지방량 감소와 근육량을 증가시켜 글루코스 흡수 개선에 긍정적인

Fig. 1. Effects of 8 week resistance ladder exercise on body weight and glucose.

Fig. 2. Effects of 8 week resistance ladder exercise on IL-6, TNF-α, IL-10 protein.

Fig. 3. Effects of 8 week resistance ladder exercise on ERK1/2 protein.

영향을 미친다고 보고한 연구결과[36]와 일치하며, 이를 토대로 미루어볼 때 저항성 운동은 글루코스 흡수능력에 긍정적인 효과를 나타낼 수 있음을 추측해 볼 수 있다.

2. 심근 내 염증 인자 발현(IL-6, TNF-α, IL-10)의 변화

당뇨병 환자의 활동량 부족은 지방 축적을 일으키는 원인으로 작용하고, 이는 IL-6 및 TNF-α 등과 같은 사이토카인 분비를 촉진하여 대

사관련 조절 이상[37]을 일으켜 다양한 합병증으로 발생시킬 수 있다. IL-6와 TNF-α는 지방 및 근육조직에서 분비되며 혈관 내 염증을 유발시키는 요인으로 비만과 매우 밀접한 관련이 있으며[38], 비만인을 대상으로 운동을 실시한 결과 분비가 감소되었다고 보고[31,39]하고 있다. 특히 다양한 운동 유형 중 저항성 운동은 당뇨병의 예방 및 개선 전략의 한 방법으로 제안되고 있으며, 저항성 운동을 통한 근 비대에 따른 당 수송체 발현의 증가와 인슐린 저항성 감소에 효과적인 것으로

보고되고 있다[40]. 또한 Rohling et al. [41]은 혈당 조절과 관련하여 저항성 운동이 유산소 운동과 유사한 효과를 나타낼 수 있다고 보고하였으며, Yoo et al. [42]의 연구에서는 규칙적인 저항성 운동을 통한 간 조직 GLUT-2 발현의 증가가 당뇨병 관련 pathway 개선과 향상을 긍정적인 영향을 미칠 수 있음을 보고하였다.

이 연구에서 8주간의 저항성 운동을 실시한 결과 심근 내 전염증인자인 IL-6는 통제집단이 당뇨집단보다 유의하게 낮게 나타났으며, 당뇨집단이 당뇨+운동집단에 비해 높게 나타났다. 또한 TNF- α 는 통제집단이 당뇨+운동집단보다 유의하게 낮게, 당뇨집단이 당뇨+운동집단에 비해 높게 나타났으며, IL-10은 통제집단이 당뇨+운동집단보다 높게, 당뇨집단이 당뇨+운동집단에 비해 유의하게 낮게 나타나 세 가지 인자 모두에서 운동의 효과를 확인하였다.

이와 관련하여 Chun et al. [31]의 연구에서는 주 5회 저강도 저항운동의 규칙적인 실시가 근력과 근육량 증가를 통해 IL-6와 TNF- α 농도를 감소시켰다고 보고하였으며, 이와 함께 인슐린 감수성의 증가와 혈관 내피세포에 대한 항염증 작용을 하는 Adiponectin의 경우 유산소 운동과 저항성 운동 모두에서 증가하였다는 결과는 본 연구의 결과를 뒷받침하고 있다. 또한 본 연구와 같이 저항성 운동이 염증성 사이토카인 분비 감소에 영향을 미쳤다는 결과는 심장근에서 심혈관질환 및 염증반응 조절 내재면역에 중요한 역할을 하는 TLR4 단백질 발현의 감소와 관련이 있음[43]을 고려해볼 수 있다. 염증성 사이토카인의 증가는 심장 근육의 이화작용을 촉진시켜 대사성 질환의 유병률을 증가시키는 원인으로 보고되고 있는데 TLR은 친염증성 사이토카인 분비를 매개하는 역할을 하며 신체 염증반응 조절을 위한 중요한 기능을 수행한다[44]. 한편, 항-염증성 유발인자인 IL-10은 인슐린저항성 및 합병증의 중요한 인자이며, 이러한 인자를 개선시키는 데 결정적 요소로 작용한다[45]. IL-10은 염증을 감소시키기 위해 면역 세포에서 방출되는 항-염증성 cytokine이며 IL-10의 결핍은 당뇨 합병증과 같은 염증성 질환을 일으킨다[46]. 이와 반대로 IL-10의 증가는 염증 반응을 조절하는 데 중요한 역할을 하고, 제2형 당뇨병에서 인슐린 감수성을 보존한다[47]. Helmark et al. [48]에 연구에 따르면 저항성 운동 후 항-염증성 사이토카인 중 하나인 IL-10 수치가 높게 나타났고 이는 IL-6 및 TNF- α 같은 전-염증성 사이토카인 생성을 억제할 수 있다고 보고하였다. 또한 당뇨쥐를 대상으로 8주간의 저항성 운동 실시한 결과 IL-10의 발현을 유의하게 증가시켰다는 연구[42]는 본 연구의 결과와 일치한다.

위의 연구결과들을 토대로 볼 때, 저항성 운동은 염증 반응과 인슐린저항성을 감소시키고 나아가 제2형 당뇨병의 예방과 개선에 효과가 있다고 사료된다.

3. ERK1/2 단백질 발현의 변화

ERK 1/2는 세포 반응에 관여하는 중요한 조절 효소 중의 하나로 여

러 가지 신호 전달에 관여하며 세포의 운동성 및 증식, 분화, 생존 등 다양한 범위의 기질을 인식하여 세포 내에서 수많은 신호 전달에 관여하는 단백질들을 활성화시키는 역할을 한다[49]. Yoon et al. [49]는 12주 동안의 트레드밀 운동 후 각 집단의 ERK1/2 발현 정도를 측정한 결과 집단 간에 통계적으로 유의하게 높게 나타났다고 보고하였다. 또한, 저항성 운동이 흰쥐 해마의 ERK1/2 발현에 미치는 영향을 알아보기 위해 통제집단, 운동집단, 점진적 과부하 운동집단으로 나누어 8주간 저항성 운동을 적용시킨 결과, 통제집단보다 운동집단, 운동집단 중에서도 점진적 과부하 운동집단이 유의하게 높은 발현 정도를 나타내어 저항성 운동이 ERK1/2 단백질의 발현을 자극하는 데 긍정적인 영향을 나타내었다는 연구결과[50]도 보고되고 있다.

이 연구에서 8주간의 저항성 운동을 실시한 결과 ERK1 단백질 발현에서 집단 간 유의한 차이가 나타나지 않았다. ERK2 단백질 발현에서는 통제집단이 당뇨집단보다 유의한 차이를 보이며 낮게 나타났고 당뇨집단이 당뇨+운동집단과 비교하여 ERK2 단백질 발현의 정도가 유의하게 높게 나타나 저항성 운동의 효과는 없는 것으로 나타났다.

이는 앞서 보고된 선행연구들과는 상반된 결과라 할 수 있다. 그러나 4주 운동 직후 저강도 운동집단과 고강도 운동집단에서 모두 ERK1/2가 감소 혹은 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다는 연구결과[51], 신경 재생 촉진을 위한 운동 중재 연구결과 7일 운동집단에서는 ERK1/2의 증가 경향이 보였으나 14일 운동집단에서는 기저 수준으로 감소하였다[52]는 연구결과들을 미루어볼 때, ERK1/2 단백질의 발현에 대하여 인체 내 수많은 기전과 신경전달계, 운동 유형에 따라 다양한 결과가 나타날 수 있으므로 ERK1/2의 또 다른 결과를 도출시킨 것에 이 연구의 가치가 있는 것으로 판단된다. 또한 Lee [22]의 연구에서 운동으로 인한 ERK1/2의 발현이 골격근에서는 증가하였으나 심장근에서는 관찰되지 않았으며, 폐에서의 ERK1/2 인산화 증가가 확인되었으나 선행연구와의 비교에서 이것이 손상과 관련한 사이토카인의 발현과는 무관할 수 있다는 보고와 비교하여 볼 때, 각 계통에 따른 차이 및 염증 인자와의 관련성을 확인하는 후속연구가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

결론

이 연구에서 제2형 당뇨병 초기 혈당 관리를 위한 8주간의 저항성 운동은 체중의 감소와는 독립적으로 심근 내 염증 인자인 IL-10를 증가시킬 수 있으며, 이로 인한 심근 내 염증 인자인 IL-6, TNF- α 생성 억제에 긍정적 영향을 미치는 것을 확인할 수 있었다. 그러나 세포사멸 조절 단백질인 ERK1의 발현에서는 집단 간 유의한 차이가 나지 않았고, 저항성 운동이 ERK2 발현의 증가에 영향을 미치지 못하는 것으로 증명되었다. 따라서, 제2형 당뇨병에 저항성 운동은 사이토카인을 중

재하여 염증 인자를 감소시키는 것에 효과적인 것으로 생각된다. 이에 보다 많은 운동의 종류 및 강도와 관련된 연구는 제2형 당뇨의 예방 및 치료 방법을 개선함으로써 그로 인해 발생하는 제2형 당뇨합병증에 대한 처치 및 발생을 지연시킬 수 있을 것으로 사료된다.

CONFLICT OF INTEREST

이 논문 작성에 있어서 어떠한 조직으로부터 재정을 포함한 일체의 지원을 받지 않았으며, 논문에 영향을 미칠 수 있는 어떠한 관계도 없음을 밝힌다.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conceptualization: K Kim, M Kim; Data curation: M Kim, M An; Formal analysis: K Kim, M An; Methodology: K Kim, M Kim; Project administration: K Kim; Writing-original draft: M Kim, M An; Writing-review & editing: M An.

ORCID

Kyeong-Lae Kim	https://orcid.org/0000-0002-9534-007X
Moon-Ju Kim	https://orcid.org/0000-0001-6415-1666
Min-Ji An	https://orcid.org/0000-0002-7618-5211

REFERENCES

- World Health Organization. Diabetes. Accessed 2016 Mar 22; <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/diabetes/>.
- Afiat Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 diabetes and its Impact on the immune system. *Curr Diabetes Rev*. 2020; 16(5):442-9.
- Brunner Y, Schwartz D, Priego-Capote F, Couté Y, & Sanchez JC. Glutotoxicity and pancreatic proteomics. *J Proteom*. 2009; 71(6):576-91.
- Gao Y, Tang J, Chen W, Li Q, Nie J, Lin F. Inflammation negatively-38-regulates FOXP3 and regulatory T-cell function via DBC1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015; 112(25):3246-54.
- Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):98-107.
- Karstoft K, Pedersen BK. Exercise and type 2 diabetes: focus on metabolism and inflammation. *Immunol Cell Biol*. 2016;94(2):146-50.
- Boa BC, Yudkin JS, van Hinsbergh VW, Bouskela E, Eringa EC. Exercise effects on perivascular adipose tissue: endocrine and paracrine determinants of vascular function. *Br J Pharmacol*. 2017; doi:10.1111/bph.13732.
- Meijer RI, Serne EH, Smulders YM, van Hinsbergh VW, Yudkin JS, Eringa EC. Perivascular adipose tissue and its role in type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Curr Diab Rep*. 2011;11(3):211-7.
- Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia*. 2014;57(4):660-71.
- Dillmann WH. Diabetic cardiomyopathy: what is it and can it be fixed? *Circ Res*. 2019;124(8):1160-2.
- Miki T, Yuda S, Kouzu H, Miura T. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features. *Heart Fail Rev*. 2013;18(2):149-66.
- Thandavarayan RA, Giridharan VV, Arumugam S, Suzuki K, Ko KM, Krishnamurthy P, Schisandrin B prevents doxorubicin induced cardiac dysfunction by modulation of DNA damage, oxidative stress and inflammation through inhibition of MAPK/p53 signaling. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119214.
- Wei WY, Ma ZG, Xu SC, Zhang N, Tang QZ. Pioglitazone Protected against cardiac hypertrophy via inhibiting AKT/GSK3 β and MAPK signaling pathways. *PPAR Res*. 2016;9174190.
- Zhang L, Ding WY, Wang ZH, Tang MX, Wang F, Li Y. Early administration of trimetazidine attenuates diabetic cardiomyopathy in rats by alleviating fibrosis, reducing apoptosis and enhancing autophagy. *J Transl Med*. 2016;14(1):109.
- Gallo S, Sala V, Gatti S, Crepaldi T. Cellular and molecular mechanisms of HGF/Met in the cardiovascular system. *Clin Sci (Lond)*. 2015;129(12):1173-93.
- Zhang C, Huang Z, Gu J, Yan X, Lu X, Zhou S. Fibroblast growth factor 21 protects the heart from apoptosis in a diabetic mouse model via extracellular signal-regulated kinase 1/2-dependent signalling pathway. *Diabetologia*. 2015;58(8):1937-48.
- Li G, Liu JY, Zhang HX, Li Q, Zhang SW. Exercise training attenuates sympathetic activation and oxidative stress in diet-induced obesity. *Physiol Res*. 2015;64(3):355-67.
- Zhang G, Yu P, Liu X. Swim training attenuates inflammation and improves insulin sensitivity in mice fed with a high-fat diet. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:5940732.
- Oliveira JL, Oyama LM, Hachul AC, Biz C, Ribeiro EB, et al. Hydrogenated fat intake during pregnancy and lactation caused increase in TRAF-6 and reduced AdipoR1 in white adipose tissue, but not in muscle of 21 days old offspring rats. *Lipids Health Dis*. 2011;10(1):22.

20. Cheng BC, Ma XQ, Kwan HY, Tse KW, Cao HH, Su T, Shu X, Wu ZZ, Yu ZL. A herbal formula consisting of *rosae multiflorae fructus* and *lonicerae japonicae flos* inhibits inflammatory mediators in LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages. *J Ethnopharmacol.* 2014;153(3):922-27.
21. Kim CH, Lee YK, Jeong JW, Hwang BS, Jeong YT, Oh YT, Cho PY, Kang CH. Anti-inflammatory effects of *hemistepta lyrata bunge* in LPS-stimulated RAW 264.7 cells through regulation of MAPK signaling pathway. *Korean Journal of Plant Resources.* 2021;34(1):23-30.
22. Lee KH. Effect of acute exercise on phosphorylation of ERK and expression of GLUT-1 in murine lung [dissertation]. Seoul: Seoul National University 2006.
23. Lippincott Williams and Wilkins (LWW). ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. 9th eds. Philadelphia. 2013;174-7.
24. Wang H, Bei Y, Lu Y, Sun W, Liu Q, Wang Y, et al. Exercise prevents cardiac injury and improves mitochondrial biogenesis in advanced diabetic cardiomyopathy with PGC-1 α and akt activation. *Cell Physiol Biochem.* 2015;35(6):2159-68.
25. de Lemos ET, Oliveira J, Pinheiro JP, Reis F. Regular physical exercise as a strategy to improve antioxidant and anti-inflammatory status: benefits in type 2 diabetes mellitus. *List of Hindawi Academic Journals.* 2012;2012:741545. doi: 10.1155/2012/741545.
26. Kanter M, Aksu F, Takir M, Kostek O, Kanter B, Oymagil A. Effects of low intensity exercise against apoptosis and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rat heart. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2017;125(9):583-91.
27. Francois ME, Durrer C, Pistawka KJ, Halperin FA, Little JP. Resistance-based interval exercise acutely improves endothelial function in type 2 diabetes. *American Journal of Physiology & Heart Circulatory Physiology.* 2016;311(5):1258-67.
28. Talebi-Garakani E, Safarzade A. Resistance training decreases serum inflammatory markers in diabetic rats. *Endocrine.* 2013;43(3):564-70.
29. Ahn SW, Park SH, Yoon JH. Effects of resistance exercise training on antioxidant enzyme and GLUT 8 expression in testes of type 2 diabetic rats. *Exerc Sci.* 2017;26(4):288-94.
30. Yoon BK, Park CH, Shin KO, Roh HT, Kim DY, Kim JS, Ha SM, Woo JH. Effects of different intensity aerobic and resistance exercise on anti-diabetic and lipid profile improvement in type 2 diabetic mice. *Journal of the Korean Applied Science and Technology.* 2019;36(4):1108-18.
31. Chun SW, Shin SK. Effects of changes in frequency of low intensity aerobic and resistance exercise on inflammation factors in sarcopenic obesity elderly women. *The Korea Journal of Physical Education.* 2018;57(3):307-19.
32. Lee S, Barton ER, Sweeney HL, Farrar RP. Viral expression of insulin-like growth factor-I enhances muscle hypertrophy in resistance-trained rats. *J Appl Physiol.* 2004;96(3):1097-104.
33. Jo WH, Kim DI, Min JH, Jeon YK. The association of resting heart rate and muscular endurance and prevalence with type 2 diabetes in Korean adults. *Exerc Sci.* 2017;26(4):259-66.
34. Rynders CA, Weltman JY, Jiang B, Breton M, Patrie J, Barrett EJ, Weltman A. Effects of exercise intensity on postprandial improvement in glucose disposal and insulin sensitivity in prediabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;99:220-8.
35. Kirwan JP, Sacks J, Nieuwoudt S. The essential role of exercise in the management of type 2 diabetes. *Cleve Clin J Med.* 2017;84(7 Suppl 1): S15-S21.
36. Tang L, Gao X, Yang X, Liu C, Wang X, Han Y, Zhao X, Chi A, Sun L. Ladder-climbing training prevents bone loss and microarchitecture deterioration in diet-induced obese rats. *Calcif Tissue Int.* 2016;98(1):85-93.
37. Lee YR, Park HG, Lee YL. Effects of moderate exercise training and resveratrol supplementation on macrophage infiltration and inflammation in adipose tissue of obese mice. *Exerc Sci.* 2017;26(3):188-96.
38. Wang T, He C. Pro-inflammatory cytokines: The link between obesity and osteoarthritis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2018;44:38-50.
39. Sirico F, Bianco A, D'Alicandro G, Castaldo C, Montagnani S, Spera R, Meglio FD, Nurzynska D. Effects of physical exercise on adiponectin, leptin, and inflammatory markers in childhood obesity: systematic review and meta-analysis. *Child Obes.* 2018;14(4):207-17.
40. Thent ZC, Das S, Henry LJ. Role of exercise in the management of diabetes mellitus: the global scenario. *Plos One.* 2013;8(11):e80436.
41. Rohling M, Herder C, Roden M, Stemper T, Müssing K. Effects of long-term exercise intervention on glycaemic control in type 1 and type 2 diabetes: a systemic review. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2016;124(8):487-94.
42. Yoo IM, Yoon JH, Park SH. Effects of resistance exercise on GLUT-2 expression of liver and inflammatory markers of skeletal muscle in diabetic rats. *Korean Journal of Physical Education.* 2017;56(5):705-14.
43. Choi DH, Cho JY. The effect of low intensity exercise on expression of inflammatory response and apoptosis in rats with obesity induced by a high-fat diet. *Exerc Sci.* 2018;27(1):40-9.
44. An NY. Effects of dynamic resistance exercise on adipoprotein A-1 and inflammation protein expression of obese induced aging rat's

- myocardium. *Korean J Sport Sci.* 2019;28(3):831-9.
45. Einvik G, Flyvbjerg A, Hrubos-Strøm H. Novel cardiovascular risk markers in depression: no association between depressive symptoms and osteoprotegerin or adiponectin in persons at high risk for sleep apnea. *J Affect Disord.* 2013;145(3):400-4.
46. Barry JC, Shakibakho S, Durrer C, Simtchouk S, Jawanda KK, Cheung ST, Mui AL, Little JP. Hyporesponsiveness to the anti-inflammatory action of interleukin-10 in type 2 diabetes. *Sci Rep.* 2016;17(6):212-44.
47. Mazur-Bialy AI, Pocheć E. Riboflavin reduces pro-inflammatory activation of adipocyte-macrophage co-culture. Potential Application of Vitamin B2 Enrichment for Attenuation of Insulin Resistance and Metabolic Syndrome Development. *Molecules.* 2016;21(12):E1724.
48. Helmark IC, Mikkelsen UR, Børglum J, Rothe A, Petersen MC, Andersen O, Langberg H, Kjaer M. Exercise increases interleukin-10 levels both intraarticularly and peri-synovially in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(4):R126.
49. Yoon SY, Kim SB, Yoon JH. Original article: the effects of combined treatment of chlorella intake and treadmill exercise training on MAP kinase activity in rat's skeletal muscle. *Exerc Sci.* 2015;24(1):67-73.
50. Hyun KS, Lee SH, Yoon JH. Effects of resistance training on BDNF, GAP-43, ERK1/2 and MCT2 protein expression of hippocampal tissue in F344 Rats. *Korean Journal of Physical Education.* 2012;51(4):477-87.
51. Jang KH. A study for MAP kinase signaling cascades and expression of mRNA by treadmill exercise in rat hindlimb slow twitch muscles [dissertation]. Kunsan national university 2014.
52. Kim JE, Cho YH, Seo TB. Treadmill exercise activates ATF3 and ERK1/2 downstream molecules to facilitate axonal regrowth after sciatic nerve injury. *J Exerc Rehabil.* 2020;16(2):141-7.