

제2형 당뇨병환자에서 유산소 운동 강도에 따른 인슐린저항성의 변화

을지대학교 의과대학 내과학교실¹, 서울대학교 의과대학 내과학교실², 을지병원 당뇨병센터³, 을지대학교 의과대학 방사선과학교실⁴
구윤희¹ · 구보경² · 안희정³ · 정지연³ · 석희금³ · 김호철⁴ · 한경아¹ · 민경완¹

Effects of Aerobic Exercise Intensity on Insulin Resistance in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Yun Hyi Ku¹, Bo-Kyung Koo², Hee-Jung Ahn³, Ji-Yun Jeong³, Hee-Geum Seok³, Ho-Chul Kim⁴, Kyung-Ah Han¹,
Kyung-Wan Min¹

¹Department of Internal Medicine, Eulji University School of Medicine, Daejeon,

²Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul,

³Diabetes Center, Eulji Hospital, Seoul

⁴Department of Radiology, Eulji University School of Medicine, Daejeon, Korea

Abstract

Background: Exercise offers protection against atherosclerosis and insulin resistance. We evaluated the benefits of exercise at different levels of intensity for ameliorating inflammation, endothelial dysfunction, and insulin resistance in a sample of type 2 diabetic subjects.

Methods: Fifty-nine overweight women with type 2 diabetes were randomly assigned to control (CG, N = 18), moderate-intensity exercise (MEG, N = 17), and vigorous-intensity exercise (VEG, N = 14) groups. Patients in the two experimental groups completed a 12-week exercise program, with their exercise activities monitored by accelerometers. We assessed the patients' body weights, total abdominal fat (TF), subcutaneous fat (SF) and visceral fat (VF) via computed tomography, measurements of plasma levels of hs-C-reactive protein (hs-CRP) and interleukin-6 (IL-6), assessment of endothelial function by brachial artery flow-mediated dilation (FMD), and evaluation of insulin sensitivity by insulin tolerance tests, at baseline, at the end of the 12-week interventions, and one year after initiation of the study.

Results: At baseline, the average age of all subjects was 54 ± 7 years, and average body mass index (BMI) was 26.9 ± 2.5 kg/m². During the intervention, patients in the MEG and VEG groups expended comparable amounts of activity-related calories (488.6 ± 111.9 kcal/day, 518.8 ± 104.1 kcal/day, respectively). Although BMI, TF, and SF decreased similarly in the MEG and VEG groups (Δ BMI: -1.1 ± 0.7 , -0.8 ± 0.5 , Δ TF: $-4,647 \pm 3,613$ mm², $-2,577 \pm 2,872$ mm², Δ SF: $-2,057 \pm 2,021$ mm², $-1,141 \pm 1,825$ mm², respectively), compared to control ($P < 0.01$), hs-CRP, IL-6, and FMD remained constant in both exercise groups even after completion of the 12-week exercise intervention. Insulin sensitivity improved only in patients subjected to vigorous exercise (VEG). Visceral fat loss was observed only in patients subjected to moderate exercise (MEG). At one-year follow up, these values had all returned to baseline.

Conclusion: Exercise vigorous enough to result in significant weight and fat reduction did not ameliorate

접수일자: 2009년 8월 11일, 통과일자: 2009년 10월 5일

교신저자: 민경완, 을지대학교 의과대학 내과학교실, E-mail: minyungwa@yahoo.co.kr

* 구윤희와 구보경은 본 논문에 제1저자로 공동기여 하였음.

* 본 연구는 한국당뇨병임상연구소의 지원에 의하여 이루어짐.

inflammation and endothelial dysfunction as measured at the end of a 12-week exercise intervention, nor did it result in sustained improvements in insulin sensitivity in type 2 diabetic subjects. (Korean Diabetes J 33:401-411, 2009)

Key words: Exercise, Insulin resistance, Type 2 diabetes mellitus

서 론

제2형 당뇨병은 전 세계적으로 유병률이 증가하는 추세에 있으며¹⁾ 심근경색증 및 뇌졸중 등 다양한 심혈관계 질환의 발생 위험을 더욱 증가시킨다^{2,3)}. 당뇨병 및 심혈관질환의 발생과 관련하여 여러가지 원인이 제시되고 있는데, 특히, interleukin-6 (IL-6), highly sensitive c-reactive protein (hs-CRP)와 같은 염증 매개 물질이 비만한 환자에서 증가되어 있고, 인슐린저항성과 연관성이 있으며 비만-당뇨병-심혈관질환을 연결하는 고리로 주목 받고 있다^{4,5)}. 또한, 내장 지방조직의 증가 역시 인슐린저항성과 양의 상관관계가 있음이 보고되어 있다⁶⁾. 염증물질들은 전신적인 내피세포 기능 부전을 초래하여 질환을 유발하는 것으로 알려져 있다. 특히, 거대 동맥에서 내피세포 기능 부전은 임상적으로 심혈관계 질환을 유발하고, 모세혈관이나 소동맥의 내피세포 기능 부전은 제2형 당뇨병의 발병과 관련될 것으로 보고되고 있다^{7,8)}.

운동을 통한 생활습관 교정은 내당능장애로부터 제2형 당뇨병으로의 진행을 예방하고⁹⁾ 제2형 당뇨병환자들에게 체력을 증가시키고, 혈당조절에 도움을 주며¹⁰⁾, 감량된 체중 유지 및 심리적 안정에 도움을 주는 것으로 알려져 있고¹¹⁾, 동맥경화 및 인슐린저항성을 감소시킴으로써 사망률을 줄이는 것으로 알려져 있다. 이에 미국당뇨병학회(American Diabetes Association, ADA)에서는 제2형 당뇨병환자에서 최대심박수의 50~70% 강도의 중강도 유산소 운동 또는 최대심박수의 70% 강도 이상의 고강도운동을 일주일에 3일 이상 시행하도록 권장하고 있다¹²⁾. 몇몇 연구 자료에 따르면 고강도 운동이 고혈압, 고지혈증, 당뇨병의 유병률을 낮추고, 심폐능력의 호전에 더욱 도움이 되어 또한 심혈관질환의 발생률을 낮추는 데에 더욱 효과가 좋은 것으로 보고되어 있으나^{13,14)}, 일부에서는 경도 또는 중등도 운동이더라도 단지 에너지 소비량을 증가시키는 것만으로도 인슐린감수성을 증가시키거나 심혈관질환을 발생을 예방할 수 있다고 보고하고 있어^{15,16)}, 당뇨병환자의 적합한 운동 강도에 대해서는 아직 논란이 있는 상태이다.

이번 연구에서는 제2형 당뇨병환자에서 중강도 운동 또는 고강도 운동을 시행하여, 어떤 강도의 운동이 염증 물질을 감소시키고, 내피세포 기능 부전을 호전시키며, 인슐린 감수성을 회복하는 데 더욱 도움이 되는지 확인해보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

을지병원 당뇨병센터에 내원한 총 49명의 제2형 당뇨병 환자가 연구에 참여하였다. 세계보건기구(World Health Organization, WHO)의 기준에 따라 제2형 당뇨병으로 진단 받은 여성 환자 중, 체질량지수(body mass index, BMI) 23 kg/m² 이상으로 과체중이고, 당화혈색소 10% 이하에 해당하면서, 경구 혈당 강하제 및 인슐린을 사용하지 않는 환자들만을 대상으로 하였다. 제1형 당뇨병환자, 울혈성 심부전증, 조절 불가능한 부정맥, 심한 판막질환, 조절이 되지 않는 고혈압, 중증 질환이 있어서 필요한 강도의 운동이 급기 사항에 해당되는 환자는 제외하였다. 참여자들은 대조군(18명), 중강도 운동군(17명) 및 고강도 운동군(14명)으로 무작위로 배정하여 운동 교육을 받았다.

2. 연구 설계

모든 환자는 2주의 스크리닝 기간 동안 신체 활동량, 식사량을 조사하고, 각 군에 배정되어 12주간 해당하는 운동요법을 시행하였다. Intervention 기간 동안 2주 간격으로 식사량 및 신체 활동량을 모니터 하였다.

신체 활동량은 accelerometer (Lifecorder; Suzuken Co. Ltd, Nagoya, Japan)로 측정하였다^{17,18)}. Accelerometer는 활동 정도를 1부터 10까지의 강도로 측정하고, 소프트웨어를 이용하여 total energy expenditure (TEE) 및 기초대사량, 4 METs 미만의 저강도 운동, 4~6 METs에 해당하는 중강도 운동 및 7 METs 이상에 해당하는 고강도 운동으로 인한 활동 에너지 소비량의 합을 기록하였다. 식사량은 3일 식사 기록지를 통해 확인하였으며, 모든 환자는 영양사로부

터 일반적인 당뇨식사(30 kcal/kg of ideal body weight/day)를 교육 받아 연구 기간 동안 시행하도록 하였다.

대조군은 ADA 가이드라인¹²⁾에 따라 걷기 운동을 하도록 연구시작 시점에서 1회 교육하였으며, 중강도 운동군은 3.6~5.2 METs의 강도(Lifecorder intensity 4~6)로 1주일에 5회, 회당 60분간 걷기 운동을 하도록 하였고, 고강도 운동군은 5.3 METs 이상의 강도(Lifecorder intensity 7 이상)로 30분씩 주 5회 이상 운동하도록 하였다. 모든 운동 요법은 12주간 시행하였고, 운동량은 Lifecorder를 이용하여, 식사량은 3일 식사 기록지를 통해 모니터 하였다.

연구 시작 시점 및 12주 운동 종료시점, 48주에 신장, 체중, 허리둘레를 측정하였으며, 각종 생화학적 검사를 위한 채혈을 시행하였다. 또한, 전산화 단층 촬영을 이용하여 복부 지방 및 피하 지방량을 측정하고 인슐린감수성 검사를 시행하였다.

3. Laboratory and Clinical Measurements

연구 대상자들은 8시간 금식 후 신체계측 및 생화학적 검사를 위한 채혈을 시행하였다. 신장과 체중은 겹옷을 탈의한 후 얇은 옷만을 입은 상태에서 측정하였고, BMI는 체중(kg)을 신장의 제곱(m²)으로 나누어 계산하였다. 허리둘레는 숨을 편안히 내쉬 상태에서 줄자를 이용하여 늑골 하단과 장골돌 사이의 가장 가는 부위를 측정하였고, 혈압은 10분간 안정을 취한 뒤 앉은 자세에서 수은 혈압계(Yamasu, Tokyo, Japan)로 측정하였다. 공복혈당, 공복 인슐린 농도, 당화혈색소, 콜레스테롤, hs-CRP, IL-6측정을 위한 채혈을 하였으며, hs-CRP는 ELISA kit (Euroimmun, Leubek, Germany) 및 immunoradiometric assay kit (Biosource, Camarilli, CA, USA)를 이용하여 측정하였다. 인슐린저항성은 KITT를 이용하여 계산하였다¹⁹⁾. KITT를 측정하기 위해 12시간 공복상태에서 검사를 시행하였다. 한쪽 수부정맥에 20G 카테터를 삽입하고 3-way를 연결하여 채혈에 이용한다. 반대편 팔의 정맥에 20G 카테터를 삽입하여 인슐린 주사 및 검사 종료 후 포도주 정주하는데 사용한다. 카테터 삽입 후 대상자가 누워있는 상태에서 20~30분간 안정시킨 후 동맥화된 정맥혈을 얻기 위해 heating pad를 이용하여 채혈하는 부위의 온도를 60~70℃로 유지한다. 안정된 상태에서 미리 100배로 희석해 놓은 인슐린(Humulin, RI 1 U/mL)을 대상자 체중 1 kg당 0.1 U로 계산하여 전박정맥에 주사하고, 반대편 수부정맥에서 0, 3, 6, 9, 12, 15분에 각각 채혈한다. 저혈당을 막기 위해 15분 채혈 후 곧바로 20% 포도당 100 mL을 정주하며, 혈액은 곧바로 원심분리 하여 포도당 농도를 측정한다. 인슐린내성검사 시 시간대별로 측정된 포도당

농도는 컴퓨터 프로그램에 입력하여 각각 자연로그로 환산하고 3~15분의 값을 이용해 regression line의 기울기를 계산한다. 이로부터 기저혈당이 반으로 떨어지는 반감기(t1/2)를 구하고, 인슐린저항성 지표인 혈당감소율(rate constant for plasma glucose disappearance, Kitt)을 다음과 같은 공식으로 구한다. $Kitt = 0.693 / t1/2 \times 100 (\%/min)$.

내피세포 기능을 확인하기 위해 FMD를 측정하였다. 10분 이상 누워서 안정을 취한 후, 고해상도 2차원 초음파 영상을 이용하여 brachial artery의 지름을 측정한다. 혈압계를 target artery목표 지점보다 distal 쪽에 묶고, 250 mm Hg까지 inflation 시키고, 5분간 유지한다. 이후, 갑자기 deflation 시켜서 혈류를 증가시킨다. Cuff deflation 시점부터 50초 동안 초음파 영상을 얻는다. 이후 15분 후에 휴식 상태에서 혈관이 회복되는 것을 확인하기 위하여 resting image를 얻는다. 이 외에도, 컴퓨터 단층촬영을 이용하여 4~5번 요추 높이에서 total fat, 피하지방량, 내장지방량을 측정하였다²⁰⁾. 모든 검사는 연구시작 시점 및 intervention 종료 시점인 12주에 시행하였고, 운동으로 인한 지연 효과를 확인하기 위해 48주에 모든 지표에 대해 다시 검사를 시행하였다.

4. 통계 분석

통계처리 프로그램 SPSS/Win (ver. 15.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 분석하였다. 결과는(평균 ± 표준편차)로 제시하였으며, 정규분포를 따르지 않는 변수의 경우 로그변형 후 분석을 시행하였다. 그룹 간 비교를 위해 independent T-test 및 일원배치분산분석(one-way ANOVA)을 시행하였으며 그룹 간의 전후 비교를 위해서는 paired T-test를 이용하였다. P값이 0.05 미만인 경우, 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 연구 대상자들의 임상적 특징

전체 49명의 환자가 분석에 포함되었다(대조군 18명, 중강도 운동군 17명, 고강도 운동군 14명). 환자들의 연령은 39세에서 70세까지였으며, 평균 연령은 54 ± 7 세, 당뇨병 유병기간은 5 ± 5 년, 체질량지수는 $26.9 \pm 2.5 \text{ kg/m}^2$ 이었다(Table 1). 당뇨병 유병기간이나 당화혈색소, 체질량지수는 세 군 간에 차이가 없었으나, 고강도 운동군에서 다른 군에 비해 유의하게 연령이 낮은 경향이 있었으며($P = 0.001$) 대조군의 허리가 굽은 경향이 있었다($P = 0.006$). 이 외에 콜레스테롤이나 hs-CRP 및 IL-6, 내피세포 기능의 지표인

Table 1. Baseline characteristics

	CG (N = 18)	MEG (N = 17)	VEG (N = 14)	P-value
Age (years)	57.3 ± 7.2	55.7 ± 6.5	48.5 ± 4.7	0.001
DM duration (years)	6.3 ± 5.2	5.3 ± 5.5	4.4 ± 3.8	0.577
Weight (kg)	67.5 ± 6.8	65.2 ± 6.9	64.5 ± 5.5	0.390
Waist (cm)	91.9 ± 6.3	85.4 ± 5.7	86.6 ± 6.1	0.006
BMI (kg/m ²)	27.9 ± 2.2	26.2 ± 2.6	26.5 ± 2.5	0.079
Total fat (×10 ³ mm ²)	40.2 ± 7.1	35.4 ± 7.9	34.6 ± 7.7	0.078
Visceral fat (×10 ³ mm ²)	16.4 ± 4.8	14.8 ± 4.6	14.8 ± 3.3	0.458
Subcutaneous fat (×10 ³ mm ²)	23.7 ± 5.5	20.6 ± 4.9	19.8 ± 6.8	0.117
SBP (mmHg)	125.0 ± 15.0	122.9 ± 11.0	118.1 ± 7.2	0.261
DBP (mmHg)	80.2 ± 7.1	78.2 ± 5.3	75.1 ± 4.7	0.058
Total calorie (kcal)	1,893.3 ± 232.8	1,961.6 ± 165.1	2,040.3 ± 276.3	0.200
Diet calorie (kcal)	1,879.6 ± 242.0	1,839.2 ± 230.7	1,952.2 ± 144.0	0.349
Activity calorie (kcal)	309.8 ± 109.3	347.7 ± 117.0	427.7 ± 194.9	0.071
FPG (mg/dL)	140.6 ± 34.3	139.4 ± 35.6	149.8 ± 37.1	0.684
HbA1c (%)	7.5 ± 0.8	7.5 ± 0.9	7.3 ± 1.1	0.701
Fasting C-peptide (ng/mL)	2.3 ± 0.9	1.9 ± 0.7	1.8 ± 0.8	0.128
Total cholesterol (mg/dL)	188.8 ± 40.8	203.8 ± 45.9	191.9 ± 34.9	0.536
Triglyceride (mg/dL)	139.8 ± 102.1	176.2 ± 115.0	119.0 ± 82.3	0.290
HDL cholesterol (mg/dL)	43.5 ± 10.4	43.7 ± 7.3	46.5 ± 8.9	0.597
LDL cholesterol (mg/dL)	120.4 ± 37.3	132.1 ± 39.0	119.6 ± 22.4	0.512
Interleukin-6 (pg/mL)	5.3 ± 11.6	1.8 ± 0.8	2.1 ± 2.0	0.285
hs-CRP (mg/dL)	0.5 ± 1.5	0.1 ± 0.1	0.2 ± 0.3	0.436
Flow-mediated dilation (%)	5.4 ± 2.4	5.8 ± 2.7	5.4 ± 2.6	0.914
KITT (%/min)	1.5 ± 0.6	2.0 ± 1.0	2.1 ± 1.0	0.199

Data are shown as mean ± SD. BMI, body mass index; CG, control group; CRP, C-reactive protein; DBP, diastolic blood pressure; FPG, fasting plasma glucose; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; MEG, moderate intensity exercise group; SBP, systolic blood pressure; VEG, vigorous intensity exercise group.

Table 2. Dietary energy intake and physical activity associated energy expenditure (kcal/day)

	CG (N = 18)	MEG (N = 17)	VEG (N = 14)	P-value for 3 groups
DEI Baseline	1,879.6 ± 242.0	1,839.2 ± 230.7	1,952.2 ± 144.0	0.778
During intervention	1,741.0 ± 238.8	1,654.9 ± 195.4	1,759.5 ± 183.7	0.997
1 year follow up	1,796.0 ± 293.3	1,774.3 ± 191.9	1,677.0 ± 190.2	0.615
PAEE Baseline	309.8 ± 109.3	347.7 ± 117.0	427.7 ± 194.9	0.219
During intervention	302.0 ± 79.2	488.6 ± 111.9*	518.8 ± 104.1*	< 0.001
1 year follow up	301.4 ± 94.4	370.6 ± 156.3	403.9 ± 114.9*	0.001

Data are shown as mean ± SD. * $P < 0.05$ vs. control group. CG, control group; DEI, energy intake from diet; MEG, moderate intensity exercise group; PAEE, physical activity associated energy expenditure above moderate activity level; VEG, vigorous intensity exercise group.

FMD, 인슐린감수성의 지표인 KITT는 세 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

2. 식사량 및 운동량의 변화

세 군 모두 운동 기간 및 경과 관찰 기간 동안 식사량은

기저치에 비해 100~200 kcal/day 감소하였고, 이는 그룹 간, 그룹 내, 운동 전후로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

대조군은 기저치 및 12주, 48주 모두 운동량이 300 kcal/day 내외로 변화가 없었으나, 운동 기간 중에는 중강도 운동군

은 488.6 kcal/day까지, 고강도 운동군은 518.8 kcal/day까지 운동량이 증가하여 기저치에 비해 유의하게 증가하였으며, 이는 대조군과 비교하였을 때도, 통계적으로 유의하였다($P < 0.001$, $P < 0.001$, respectively). 1년 추적관찰 결과 두 운동군 모두에서 운동량은 다시 기저치와 유사한 정도로 감소하는 경향을 보였으나($P = 0.177$, $P = 0.042$, respectively), 대조군에 비해서는 유의하게 증가된 상태를 유지하였다(Table 2). 두 운동군만을 비교하였을 때, 기저치, 12주 운동요법 후, 1년 추적관찰 시점 모두에서 통계적으로 유의한 정도의 운동량 차이는 보이지 않았다($P = 0.168$, $P = 0.447$, and $P = 0.631$, respectively) (data not shown).

3. 체중 및 복부 지방

3개월 운동 후 대조군은 유의한 체중변화가 없었다. 이에 비해 중강도 운동군은 -2.86 ± 1.83 kg 감소, 고강도 운동군은 -1.90 ± 1.26 kg 감소하여 모두 대조군 및 기저치에 비해 유의하게 감소한 결과를 보였으나(중강도 운동군: $P < 0.001$, $P < 0.001$, 고강도 운동군: $P = 0.007$, $P < 0.001$, respectively), 두 운동군 간에는 차이가 없었다($P = 0.465$)

(Fig. 1). 1년 경과 시 두 운동군 모두 체중이 다시 증가되는 경향을 보였으며, 대조군보다는 체중이 적었으나, 이는 통계적으로 유의한 정도는 아니었다.

과하지방은 대조군에서 유의한 변화를 보이지 않았으나, 두 운동군 모두에서 감소하였다. 기저치에 비해 중강도 운동군은 약 10.0%, 고강도 운동군은 약 5.8% 감소하였으며, 이는 통계적으로 유의하였다($P < 0.001$, $P < 0.001$, respectively). 대조군에 비해서도 두 운동군은 과하 지방량의 감소를 보였으나($P = 0.002$, $P = 0.014$, respectively), 두 운동군을 비교하였을 때에는 유의한 차이가 없었다($P = 0.947$) (Fig. 1). 내장지방의 경우, 두 운동군 모두에서 기저치에 비해 유의하게 양이 감소하였고, 대조군과 비교하였을 때, 두 군 모두 내장지방량의 감소를 보였다. 중강도 운동군의 경우 통계적으로 유의하였으나($P = 0.012$), 고강도 운동군은 그렇지 못했다($P = 0.116$). 그러나, 1년 추적관찰 결과, 다시 내장지방이 증가하는 경향을 보였고, 결과적으로 세 군 간에 유의한 차이를 나타내지는 못했다(Fig. 1).

4. 싸이토카인 및 내피세포 기능의 변화

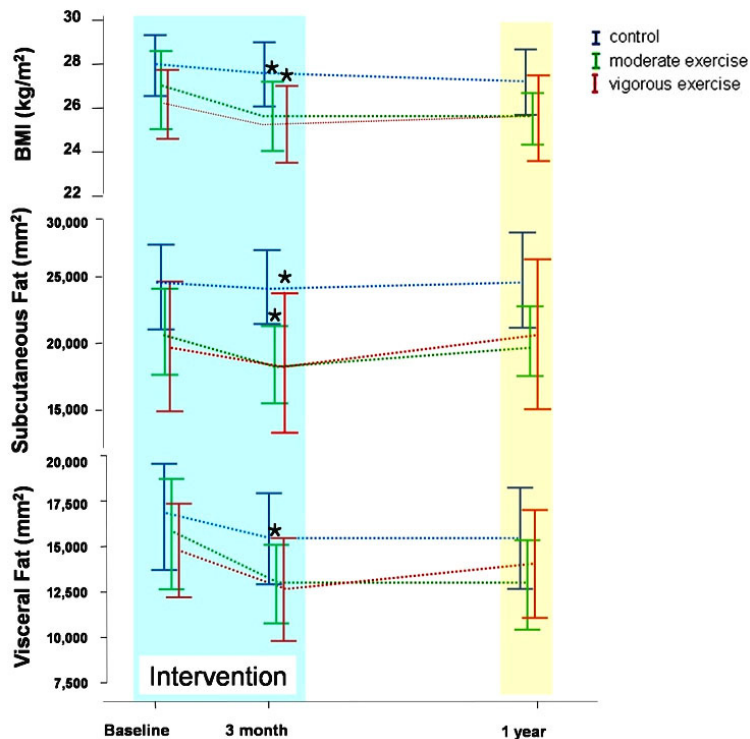


Fig. 1. BMI and abdominal fat area were represented as Mean \pm SD. BMI, visceral fat, and subcutaneous fat decreased significantly in moderate exercise group and vigorous exercise group compared with control group ($P < 0.01$) without difference between 2 exercise groups. Visceral fat loss was found only in moderate intensity exercise group. * $P < 0.05$ versus control. BMI, body mass index.

Table 3. Changes of biochemical variables and endothelial function

Variable	Group	Baseline	Post-training (12w)		Long term follow up (48w)	
		Mean \pm SD	Mean \pm SD	<i>P</i>	Mean \pm SD	<i>P</i>
Total cholesterol (mg/dL)	CG	189 \pm 41	190 \pm 51	0.532	191 \pm 43	0.320
	MEG	204 \pm 46	196 \pm 43		183 \pm 48	
	VEG	192 \pm 35	183 \pm 37		171 \pm 25	
Triglyceride (mg/dL)	CG	140 \pm 102	145 \pm 117	0.033	139 \pm 77	0.624
	MEG	176 \pm 115	116 \pm 62 ^{**}		171 \pm 165	
	VEG	119 \pm 82	100 \pm 52		83 \pm 32	
HDL-cholesterol (mg/dL)	CG	44 \pm 10	42 \pm 9	0.958	46 \pm 10	0.346
	MEG	44 \pm 7	43 \pm 7		43 \pm 6	
	VEG	47 \pm 9	45 \pm 7		49 \pm 10	
LDL-cholesterol (mg/dL)	CG	120 \pm 37	125 \pm 39	0.989	125 \pm 37	0.449
	MEG	132 \pm 39	135 \pm 39		114 \pm 36	
	VEG	120 \pm 22	122 \pm 28		106 \pm 21	
Fasting plasma glucose (mg/dL)	CG	141 \pm 34	122 \pm 33 [†]	0.626	149 \pm 38	0.048
	MEG	139 \pm 36	129 \pm 30		115 \pm 25 ^{**†}	
	VEG	150 \pm 37	140 \pm 35		142 \pm 27	
HbA1c (%)	CG	7.5 \pm 0.8	7.2 \pm 0.9	0.064	7.7 \pm 1.2	0.189
	MEG	7.5 \pm 0.9	6.9 \pm 1.0 [†]		7.2 \pm 1.3 [†]	
	VEG	7.3 \pm 1.1	7.4 \pm 1.3		7.3 \pm 1.1	
Fasting C-peptide (ng/mL)	CG	2.3 \pm 0.9	2.37 \pm 1.02	0.681	2.02 \pm 0.77	0.563
	MEG	1.9 \pm 0.7	1.87 \pm 0.77		1.41 \pm 0.38 [†]	
	VEG	1.8 \pm 0.8	1.59 \pm 0.32		1.71 \pm 0.48	
Hs-CRP (mg/dL)	CG	0.47 \pm 1.46	0.13 \pm 0.17	0.391	0.09 \pm 0.08	0.544
	MEG	0.10 \pm 0.05	0.11 \pm 0.09		0.09 \pm 0.04	
	VEG	0.16 \pm 0.28	0.11 \pm 0.13		0.10 \pm 0.10	
Interleukin-6	CG	5.31 \pm 11.56	2.29 \pm 2.35	0.504	1.21 \pm 1.55	0.404
	MEG	1.81 \pm 0.81	1.64 \pm 1.93		0.71 \pm 0.67 [†]	
	VEG	2.07 \pm 1.98	0.78 \pm 0.76 [†]		0.83 \pm 0.56	
Flow-mediated dilation (%)	CG	5.42 \pm 2.37	6.21 \pm 2.59	0.510	5.45 \pm 1.40	0.550
	MEG	5.75 \pm 2.71	7.07 \pm 2.86		6.45 \pm 3.10	
	VEG	5.44 \pm 2.57	5.40 \pm 3.17		6.51 \pm 3.44	

Data are shown as mean \pm SD. *P* was calculated from ANOVA test between 3 groups at the time of 12 and 48 week.

* Statistically significant in Tukey HSD post-hoc analysis. † Statistically significant vs. baseline level within group.

‡ Statistically significant vs. control group. BMI, body mass index; CG, CG, control group; CRP, C-reactive protein; DBP, diastolic blood pressure; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; MEG, moderate intensity exercise group; SBP, systolic blood pressure; VEG, vigorous intensity exercise group.

12주 운동요법 후, IL-6 는 중강도 운동 군에서는 기저치 및 대조군에 비해 변화가 없었으나, 고강도 운동군의 경우 기저치에 비해서는 유의한 차이가 없었으나, 대조군에 비해 농도가 유의하게 감소하였다. 그러나 운동 종료 후 추적 관찰하였을 때 다시 증가하여 유의한 차이를 나타내지 못하였다. 오히려, 중강도 운동군에서 1년 추적관찰 시 IL-6 농도가 감소하는 경향을 보였다. Hs-CRP 는 두 운동군 모두 3개월 intervention 직후 및 1년 추적관찰 결과에서 모두 대조군 및 기저치에 비해 유의한 변화를 보이지

않았다. 또한 내피세포 기능을 반영하는 FMD도 마찬가지로였다(Table 3).

5. 인슐린감수성

당화혈색소는 세 군 간에 차이를 보이지 않았다. 다만 중강도 운동군에서 12주 intervention 후 및 1년 추적관찰 후, 기저치에 비해 당화혈색소가 유의하게 감소한 결과를 보였다(Table 3). 인슐린감수성을 반영하는 KITT의 경우, 고강도 운동군에서 3개월 운동 후 대조군 및 기저치에 비해 유

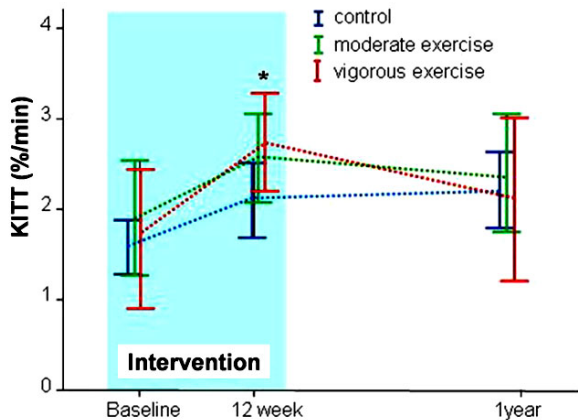


Fig. 2. KITT was represented as Mean \pm SD. Compared with baseline, KITT was improved only within vigorous exercise group ($P < 0.01$) without the difference across groups. * $P < 0.05$ versus control.

의하게 호전되는 경향을 보였으나($P = 0.020$, $P = 0.028$, respectively), 이러한 차이는 1년 추적관찰 시 소실되었다 (Fig. 2).

고 찰

이번 연구에서는 제2형 당뇨병환자에서 운동 강도에 따른 염증 물질 변화, 내피세포 기능 및 인슐린감수성의 변화를 확인하고자 하였다. 이를 위해, 3개월간 중강도 및 고강도 운동 요법을 시행하였고, 운동 종료 후 지연효과를 확인하기 위해 운동 시작시점으로부터 1년 후에 다시 같은 지표에 대해 검사를 시행하였다. 총 12주간의 운동 후, 두 운동군에서 모두 유의하게 체질량지수가 감소하였으나, 운동 중단 후에는 다시 운동 전 상태로 되돌아가는 경향을 보였다. 그러나, 1년까지는 통계적으로 유의하지는 않았으나, 기저치 및 대조군에 비해 낮은 체질량지수를 유지하였다. 또한, 내장 지방 및 피하 지방을 측정하였는데, 내장 지방은 운동 3개월 후에 두 운동군 모두에서 감소하였으나, 중강도 운동군에서만 통계적으로 유의하였으며, 1년 추적관찰 결과 다시 증가하는 경향을 보였다. 피하지방의 경우, 양 운동군 모두에서 유의하게 감소하였고, 두 운동군 간에는 차이가 없었으며, 내장지방과 마찬가지로 운동 중단 후에는 원래대로 복귀하는 경향이 있었다. 최근 부위별 지방량과 운동 강도와의 관련성에 대한 연구들이 진행되었는데, 고강도 운동이 중강도 운동에 비해서, 내장지방 및 피하지방 감소에 더욱 도움이 된다는 결과가 있었으나^{21,22)}, 이와는 달리 Nicklas

등은 비만한 폐경 후 여성에서 체중감량 정도가 유사한 경우, 체지방이 감소하는 정도는 중강도 운동이 고강도 운동에 비해 뒤지지 않았다고 보고²¹⁾하고 있어, 운동 강도와 부위별 체지방 감량의 연관성에 대해서는 아직 확실한 결론이 없는 상태이다.

본 연구에서 3개월 운동 요법 후 체중 및 체지방 감소에도 불구하고, IL-6 및 hs-CRP 같은 싸이토카인 농도는 변화가 없었다. IL-6, hs-CRP뿐만 아니라, 종양괴사인자(TNF)- α , 레지스틴, IL-18 같은 염증 매개 물질이 비만한 환자에서 증가되어 있고, 인슐린저항성과 연관성이 있으며 비만 및 당뇨병의 원인으로 주목 받고 있어^{4,5,24)}, 운동 요법으로 이를 호전시키고자 하는 움직임이 활발하다. 노인 인구에서 12개월간의 중강도 운동에 의해 IL-6 및 hs-CRP 농도가 유의하게 감소하고²⁵⁾, TNF- α 가 감소하며²⁶⁾, 당뇨병환자에서 운동에 의해 IL-6 및 레지스틴 농도가 유의하게 감소한다는²⁷⁾ 보고가 있으며, 운동에 의해 TNF- α 가 감소하여 인슐린저항성을 호전시키는 데에 도움이 되는 것으로 알려져 있다²⁸⁾. 반면에, 4주간의 운동이 각종 염증물질의 혈장 농도에 영향을 미치지 못했다는 보고도 있어²⁹⁾, 본 연구와 유사한 결과를 보였다. Kadoglou 등에 의하면 16주간의 유산소 운동에 의해 IL-6 농도가 감소하였으나, 통계적으로는 약한 상관관계를 보였다($P = 0.035$)²⁷⁾. 이번 연구와 비교해 보면, 본 연구의 경우 Kadoglou의 연구에 비해, 운동 기간이 짧아 충분한 IL-6 농도 감소를 보이기에는 운동량이 부족했을 수 있다. 또한, IL-6 반응의 경우 genotype과 관련성이 있다는 보고가 있다. 총 60명의 내당능장애환자를 대상으로 한 연구에서 IL-6 유전자의 프로모터 부분에 있는 g-174G>C 변이와 운동에 대한 IL-6 농도의 반응 정도를 확인한 결과, C allele을 가진 경우에만 운동에 의해 IL-6가 감소하는 경향을 보였다³⁰⁾. 유전자형이 운동에 대한 IL-6 농도의 반응 정도에 영향을 미친다고 가정하면, 본 연구의 경우, C allele을 가진 환자의 수가 적어 운동의 효과가 충분히 나타나지 않았을 수 있다.

본 연구에서는 flow-mediated dilatation (FMD)로 내피세포 기능을 측정하였다. 내피 세포 기능 이상을 확인하는 방법으로 여러 가지가 이용되고 있는데, 그 중 하나가 FMD를 확인하는 방법이다. FMD는 혈관 충혈 시 표재성 동맥의 직경이 변화하는 정도를 초음파로 확인하여 혈관 내피 세포의 기능을 확인하는 방법으로써 특히 비침습적인 방법이라는 점 때문에 각종 임상연구에서 널리 쓰이고 있으며^{31,32)}, 당뇨병, 고지혈증, 고혈압, 흡연 등 심혈관계 위험인자들이 FMD 감소와 유의한 연관성이 있는 것으로 보고되었다³³⁾.

Luk 등은 신체활동량이 높을수록 FMD가 높고, 내피 세포 기능 호전에 도움이 되는 것으로 보고하였으며³⁴⁾, Maiorana 등은 유산소 및 저항운동을 동반했을 때, 내피세포 기능이 호전되고 심폐기능이 증가하는 것으로 보고한 바 있다³⁵⁾. 반면에 제2형 당뇨병환자를 대상으로 6개월간의 유산소 운동 전후에 혈관 확장제 투여 후, iontophoresis 방법을 이용하여 혈관 기능을 확인한 결과, 6개월간의 비교적 장기간의 운동에도 불구하고 호전을 보이지 않았다는 연구가 있었으며³⁶⁾, 또한 심부전환자를 대상으로 4주간 운동을 시행한 연구에서도 당뇨의 유무에 상관없이 혈관 기능의 호전을 보이지 않아서³⁷⁾, 아직 운동과 내피세포 기능의 호전에 대해서는 논란이 있는 상태이다. 추후 운동강도 및 운동량, 대상 환자군에 따라 이 분야에 대해서 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

이번 연구에서는 고강도 운동이 중강도 운동에 비해 인슐린감수성 증가에 더 도움이 되는 것으로 나타났다. 운동에 의해 혈당 조절 및 인슐린감수성이 호전된다는 것은 익히 알려진 사실이나³⁸⁾, 다른 지표의 변화 없이 인슐린감수성만이 호전되었다는 것이 흥미롭다. 최근 있었던 몇몇 연구에서는 제2형 당뇨병환자를 대상으로 한 단기간의 유산소 운동에 의해 체질량지수 및 체지방의 변화는 없었으나, euglycemic-hyperinsulinemic clamp를 통해 측정한 인슐린 감수성이 호전되었다는 결과를 보고한 바 있다³⁹⁾. 이 연구들에서는 본 연구와 마찬가지로 걷기 및 자전거 타기 운동을 중강도(40~60% of maximal heart rate) 또는 고강도(70% of maximal heart rate)로 시행하였고, 싸이토키린이나 내피세포 기능의 호전 없이 인슐린감수성의 호전만을 보였다는 점에서 본 연구와 유사하다.

최근 내장지방이 인슐린저항성을 증가시킨다는 보고가 있으나⁴⁰⁾, 본 연구에서는 인슐린감수성이 호전된 고강도 운동군에서는 내장지방의 감소가 유의하지 않았고, 오히려 인슐린감수성의 변화가 없었던 중강도 운동군에서 내장지방의 감소를 보였다. 이는 인슐린저항성을 발생시키는 원인이 주로 내장 지방에 의하는 것이 아니라, 여러 요인이 기여하여 인슐린저항성을 발생시키기 때문으로 생각된다.

고강도 운동은 내장지방량의 유의한 변화 없이, 염증물질 수치 및 내피세포 기능에 변화가 생기기 전의 단기간 운동으로도 인슐린저항성을 호전시킬 수 있다. 반면에 중강도 운동은 고강도 운동에 비해 피하 지방 및 내장 지방의 감소에 더욱 효과적이어서, 각종 대사적 이점 및 인슐린감수성의 호전을 모두 이루기 위해서는 적당한 운동 강도 및 운동량에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경: 운동은 주로 동맥경화증 및 인슐린저항성으로부터 보호하는 작용을 통해 사망률을 감소시키는 데에 도움이 되는 것으로 알려져 있다. 이번 연구에서는 제2형 당뇨병환자에서 어떤 강도의 운동이 염증을 완화하고, 내피 세포 기능을 개선시키며 인슐린저항성을 호전시키는 데에 더욱 도움이 되는지 알아보려고 하였다.

방법: 총 59명의 비만한 여성 2형 당뇨병환자가 대조군(CG, N = 18), 중강도 운동군(MEG, N = 17), 고강도 운동군(VEG, N = 14)으로 randomly 배정되어, 가속계로 모니터링하며 12주간 운동 요법을 시행하였다. 연구시작시점, 12주 운동 종료 시점, 연구시작으로부터 1년 시점에 체중, 전산화 단층 촬영을 이용하여 복부지방, 피하지방, 내장지방을 측정하였으며, 혈장 hs-CRP, IL-6, 인슐린감수성을 측정하였다.

결과: 평균 연령은 54 ± 7 세, 체질량지수는 26.9 ± 2.5 kg/m²이었다. 운동 요법 동안 두 운동군은 운동 칼로리도 각각 488.6 ± 111.9 kcal/day, 518.8 ± 104.1 kcal/day를 사용하였다. 체질량지수, 복부지방, 피하지방은 두 운동군에서 (Δ BMI: -1.1 ± 0.7 , -0.8 ± 0.5 , Δ TF: $-4,647 \pm 3,613$ mm², $-2,577 \pm 2,872$ mm², Δ SF: $-2,057 \pm 2,021$ mm², $-1,141 \pm 1,825$ mm², respectively) 대조군에 비해 유의하게 감소하였으나($P < 0.01$), hs-CRP, IL-6 및 FMD는 변화 없었다. 인슐린감수성은 고강도 운동군에서만 감소하였으며, 내장지방은 중강도 운동군에서만 감소하였다. 1년 추적관찰 결과, 이러한 차이는 모두 소실되는 경향을 보였다.

결론: 제2형 당뇨병환자에서 체중 및 체지방 감소를 동반한 고강도 운동은 3개월간의 intervention을 통해 전신 염증 수치나 내피 세포 기능의 변화 없이 인슐린감수성 개선 효과를 나타냈다.

참 고 문 헌

- King H, Aubert RE, Herman WH: *Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care* 21:1414-31, 1998
- Hedblad B, Nilsson P, Engstrom G, Berglund G, Janzon L: *Insulin resistance in non-diabetic subjects is associated with increased incidence of myocardial infarction and death. Diabet Med* 19:470-5, 2002
- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso

- M: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 339:229-34, 1998
4. Tuomisto K, Jousilahti P, Sundvall J, Pajunen P, Salomaa V: C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha as predictors of incident coronary and cardiovascular events and total mortality: a population-based, prospective study. *Thromb Haemost* 95:511-8, 2006
5. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM: C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 286:327-34, 2001
6. Miyazaki Y, Glass L, Triplitt C, Wajsborg E, Mandarino LJ, DeFronzo RA: Abdominal fat distribution and peripheral and hepatic insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 283:E1135-43, 2002
7. Pinkney JH, Stehouwer CD, Coppack SW, Yudkin JS: Endothelial dysfunction: cause of the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 46(suppl 2):S9-13, 1997
8. Clark MG, Wallis MG, Barrett EJ, Vincent MA, Richards SM, Clerk LH, Rattigan S: Blood flow and muscle metabolism: a focus on insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 284:E241-58, 2003
9. Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemio K, Hamalainen H, Harkonen P, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Mannelin M, Paturi M, Sundvall J, Valle TT, Uusitupa M, Tuomilehto J: Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 368:1673-9, 2006
10. Nishida Y, Higaki Y, Tokuyama K, Fujimi K, Kiyonaga A, Shindo M, Sato Y, Tanaka H: Effect of mild exercise training on glucose effectiveness in healthy men. *Diabetes Care* 24:1008-13, 2001
11. Hermansen L, Stensvold I: Production and removal of lactate during exercise in man. *Acta Physiol Scand* 86:191-201, 1972
12. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C: Physical activity/exercise and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:2518-39, 2004
13. Williams PT, Franklin B: Vigorous exercise and diabetic, hypertensive, and hypercholesterolemia medication use. *Med Sci Sports Exerc* 39:1933-41, 2007
14. Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, Speizer FE, Manson JE: Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *JAMA* 282:1433-9, 1999
15. Michishita R, Shono N, Kasahara T, Tsuruta T: Effects of low intensity exercise therapy on early phase insulin secretion in overweight subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 82:291-7, 2008
16. Yeater RA, Ullrich IH, Maxwell LP, Goetsch VL: Coronary risk factors in type ii diabetes: response to low-intensity aerobic exercise. *W V Med J* 86:287-90, 1990
17. Cooper AR, Page A, Fox KR, Misson J: Physical activity patterns in normal, overweight and obese individuals using minute-by-minute accelerometry. *Eur J Clin Nutr* 54:887-94, 2000
18. Kumahara H, Schutz Y, Ayabe M, Yoshioka M, Yoshitake Y, Shindo M, Ishii K, Tanaka H: The use of uniaxial accelerometry for the assessment of physical-activity-related energy expenditure: a validation study against whole-body indirect calorimetry. *Br J Nutr* 91:235-43, 2004
19. Bonora E, Moghetti P, Zancanaro C, Cigolini M, Querena M, Cacciatori V, Corgnati A, Muggeo M: Estimates of in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. *J Clin Endocrinol Metab* 68:374-8, 1989
20. Smith SR, Lovejoy JC, Greenway F, Ryan D, deJonge L, de la Bretonne J, Volafava J, Bray GA: Contributions of total body fat, abdominal subcutaneous adipose tissue compartments, and visceral adipose tissue to the metabolic complications of obesity. *Metabolism* 50:425-35, 2001
21. Irving BA, Davis CK, Brock DW, Weltman JY, Swift

- D, Barrett EJ, Gaesser GA, Weltman A: *Effect of exercise training intensity on abdominal visceral fat and body composition. Med Sci Sports Exerc* 40:1863-72, 2008
22. Coker RH, Williams RH, Kortebein PM, Sullivan DH, Evans WJ: *Influence of exercise intensity on abdominal fat and adiponectin in elderly adults. Metab Syndr Relat Disord* 7:363-8, 2009
23. Nicklas BJ, Wang X, You T, Lyles MF, Demons J, Easter L, Berry MJ, Lenchik L, Carr JJ: *Effect of exercise intensity on abdominal fat loss during calorie restriction in overweight and obese postmenopausal women: a randomized, controlled trial. Am J Clin Nutr* 89:1043-52, 2009
24. Haffner SM, D'Agostino R Jr., Festa A, Bergman RN, Mykkanen L, Karter A, Saad MF, Wagenknecht LE: *Low insulin sensitivity ($s(i) = 0$) in diabetic and nondiabetic subjects in the insulin resistance atherosclerosis study: Is it associated with components of the metabolic syndrome and nontraditional risk factors? Diabetes Care* 26:2796-803, 2003
25. Nicklas BJ, Hsu FC, Brinkley TJ, Church T, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, Pahor M: *Exercise training and plasma c-reactive protein and interleukin-6 in elderly people. J Am Geriatr Soc* 56:2045-52, 2008
26. Bruunsgaard H, Ladelund S, Pedersen AN, Schroll M, Jorgensen T, Pedersen BK: *Predicting death from tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 in 80-year-old people. Clin Exp Immunol* 132:24-31, 2003
27. Kadooglou NP, Perrea D, Iliadis F, Angelopoulou N, Liapis C, Alevizos M: *Exercise reduces resistin and inflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care* 30:719-21, 2007
28. Petersen AM, Pedersen BK: *The anti-inflammatory effect of exercise. J Appl Physiol* 98:1154-62, 2005
29. Oberbach A, Tonjes A, Kloting N, Fasshauer M, Kratzsch J, Busse MW, Paschke R, Stumvoll M, Bluher M: *Effect of a 4 week physical training program on plasma concentrations of inflammatory markers in patients with abnormal glucose tolerance. Eur J Endocrinol* 154:577-85, 2006
30. Oberbach A, Lehmann S, Kirsch K, Krist J, Sonnabend M, Linke A, Tonjes A, Stumvoll M, Bluher M, Kovacs P: *Long-term exercise training decreases interleukin-6 (il-6) serum levels in subjects with impaired glucose tolerance: effect of the -174g/c variant in il-6 gene. Eur J Endocrinol* 159:129-36, 2008
31. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE: *Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet* 340:1111-5, 1992
32. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R: *Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the international brachial artery reactivity task force. J Am Coll Cardiol* 39:257-65, 2002
33. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE: *Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. J Am Coll Cardiol* 24:1468-74, 1994
34. Luk TH, Dai YL, Siu CW, Yiu KH, Chan HT, Fong DY, Lee SW, Li SW, Tam S, Lau CP, Tse HF: *Habitual physical activity is associated with endothelial function and endothelial progenitor cells in patients with stable coronary artery disease. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 16:464-71, 2009
35. Maiorana A, O'Driscoll G, Cheetham C, Dembo L, Stanton K, Goodman C, Taylor R, Green D: *The effect of combined aerobic and resistance exercise training on vascular function in type 2 diabetes. J Am Coll Cardiol* 38:860-6, 2001
36. Middlebrooke AR, Elston LM, Macleod KM, Mawson DM, Ball CI, Shore AC, Tooke JE: *Six months of aerobic exercise does not improve microvascular function in type 2 diabetes mellitus. Diabetologia* 49:2263-71, 2006
37. Miche E, Herrmann G, Nowak M, Wirtz U, Tietz M, Hurst M, Zoller B, Radzewitz A: *Effect of an exercise training program on endothelial dysfunction in*

- diabetic and non-diabetic patients with severe chronic heart failure. Clin Res Cardiol 95(suppl 1):i117-24, 2006*
38. Cuff DJ, Meneilly GS, Martin A, Ignaszewski A, Tildesley HD, Frohlich JJ: *Effective exercise modality to reduce insulin resistance in women with type 2 diabetes. Diabetes Care 26:2977-82, 2003*
 39. Yokoyama H, Emoto M, Fujiwara S, Motoyama K, Morioka T, Koyama H, Shoji T, Inaba M, Nishizawa Y: *Short-term aerobic exercise improves arterial stiffness in type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 65:85-93, 2004*
 40. Sakkas GK, Karatzaferi C, Zintzaras E, Giannaki CD, Liakopoulos V, Lavdas E, Damani E, Liakos N, Fezoulidis I, Koutedakis Y, Stefanidis I: *Liver fat, visceral adiposity, and sleep disturbances contribute to the development of insulin resistance and glucose intolerance in nondiabetic dialysis patients. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 295:R1721-9, 2008*