

저항성 운동이 제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절에 미치는 영향

The possible mechanisms of resistance exercise-induced glycemic control in patients with Type 2 Diabetes

이웅배(신한대학교 교수) · 장용철*(한국체육대학교 교수)

Woong-Bae Lee *Shin-Han Univ* · Yongchul Jang* *Korea National Sport Univ*

요약

당뇨병은 인슐린 분비와 기능 장애로 인해 만성적으로 높은 혈당이 지속되는 대사성 질환이다. 당뇨병 환자의 대부분을 차지하고 있는 제 2형 당뇨병 환자 수는 점차 늘어나는 추세이며, 제 2형 당뇨병은 고혈압, 이상지질혈증 및 심혈관계 질환 등을 야기하고 악화시킨다. 신체활동은 당뇨병을 예방 및 치료하는 효과적인 생활습관 방법이며, 다양한 운동 형태(유산소, 저항성, 복합(유산소+저항성)운동)는 체중, 인슐린 저항성 감소와 인슐린 민감성을 증가시켜 고혈당 증상을 완화하는 것으로 알려져 있다. 최근 저항성 운동은 제 2형 당뇨병 환자의 대사기능(metabolic function)을 향상시켜 혈당을 조절하는 것으로 보고하고 있으나, 아직까지 그 기전(mechanism)에 관한 연구는 부족한 실정이다. 본 고찰은 저항성 운동의 제 2형 당뇨병 환자에 미치는 전반적인 효과와 골격근의 근섬유형태, 지질대사 및 미토콘드리아의 기능 향상을 통해 제 2형 당뇨병 환자의 치료 및 예방에 미치는 주요기전에 대한 근거를 제공할 것이다.

Abstract

Diabetes is a metabolic disease in which chronic high blood sugar persists due to insulin secretion and dysfunction. The number of type 2 diabetes patients(T2D) is gradually increasing incidence and prevalence. In addition, T2D is a risk factor for progression and prognosis high blood pressure, dyslipidemia, and cardiovascular disease. Physical activity is an effective lifestyle method to prevent and treat T2D, and various types of exercise (endurance, resistance, complex (endurance + resistance)) has been reported to ameliorate hyperglycemia by reducing weight, insulin resistance, and increasing insulin sensitivity. Recently, resistance exercise has been known to regulate hyperglycemia by improving the metabolic function of T2D, but the mechanism underlying the resistance exercise-induced control hyperglycemia remain unclear. This review focus on the overall effect of resistance exercise and the potential mechanism for the treatment and prevention of T2D via skeletal muscle shift, lipid metabolism, and mitochondria.

Key words : Type 2 diabetes, Resistance exercise, Muscle shift, Lipid metabolism, Mitochondria

* ycjang28@knsu.ac.kr

I. 서론

당뇨병(diabetes mellitus)은 인슐린의 기능이상이나 지방, 단백질의 대사이상으로 인해 만성적으로 혈당이 높아진 대사성 질환이다. 당뇨병은 췌장의 인슐린 분비가 적거나 일어나지 않는 제 1형 당뇨병과 인슐린 분비가 정상적으로 일어나지만 인슐린 저항성으로 생기는 제 2형 당뇨병으로 구분할 수 있다. 당뇨병의 95%를 차지하고 있는 제 2형 당뇨병 환자의 수는 점차 늘어나는 추세이며, 국제당뇨병연맹(International Federation of Diabetes)은 전 세계적으로 2017년 4.24억 명에서 2045년 6.29억 명으로 증가될 것으로 예상하여 이에 따른 국가와 개인의 의료비 부담이 높아질 것으로 보고하고 있다(IDF, 2017).

당뇨병은 이상지질혈증, 고혈압 및 심혈관계 질환의 위험요소로 알려져 있으며, 당뇨병을 예방하기 위해 영양을 과잉 섭취하지 않고 신체활동을 하는 생활습관을 제시하고 있다. 미국 당뇨병학회(American Diabetes Association)와 미국 스포츠의학회(American College of Sports Medicine)는 규칙적인 신체활동은 인슐린 저항성을 개선시켜 당뇨병을 예방하는 중요한 요인으로 제시하였으며(Colberg et al, 2016), 운동의 형태 중 유산소, 저항성, 복합(유산소+저항성)운동 모두 당뇨병 환자의 인슐린 민감성과 혈당을 개선시키는 효과적으로 방법으로 보고하고 있다(Schwingshackl, Missbach, Dias, König, & Hoffmann, 2014; Mann et al, 2014). 특히 유산소 운동은 근육으로 포도당섭취(glucose uptake)와 처리(glucose disposal)를 촉진시켜 인슐린 민감성을 향상시키며, 근육 내 미토콘드리아의 밀도와 산화능력을 증가시킨다고 보고되고 있다(Phielix, Meex, Moonen- Kormips, Hesselink, & Schrauwen, 2010).

당뇨환자를 대상으로 7일간의 중고강도의 유산소 운동은 간에서의 글루코스 생성을 억제하고, 인슐린 생성을 자극하여 고혈당을 개선시켰으며(Kirwan, Solomon, Wojta, Staten, & Holloszy, 2009), 장기간의 유산소 운동은 당뇨환자들의 당화헤모글로빈(glycosylated hemoglobin)의 수준을 하루 0.5-0.7% 감소시키는 것으로 보고하였다(Umpierre et al, 2011; Borrer, Zieff, Battaglini, & Stoner, 2018). Nojima et al. (2017)은 53명의 제 2형 당뇨환자를 대상으로 하루 30분 주 3회 12개월간 유산소 운동을 실시한 결과 3, 6, 9개월에 혈중 당화알부민 수준이 감소된 것을 확인하였고, 또한 Picard et al. (2021)은 유산소 운동은 당뇨환자에게 나타나는 심박변이도(heart rate variability)이상이 개선되었으며, 이는 자율신경계의 활성이 향상된 것을 의미한다고 보고하였다.

많은 선행 연구를 통해 유산소 운동은 당뇨병을 예방 및 치료에 효과적인 운동형태로 보고하고 있지만 저항성 운동이 당뇨병에 미치는 기전(mechanism)에 관한 연구들은 부족한 실정이다. 따라서 본 고찰은 저항성 운동이 근섬유 형태, 지질 및 미토콘드리아의 기능 개선을 통해 당뇨병 환자의 혈당조절에 미치는 긍정적인 기전을 제시하는데 그 목적이 있다.

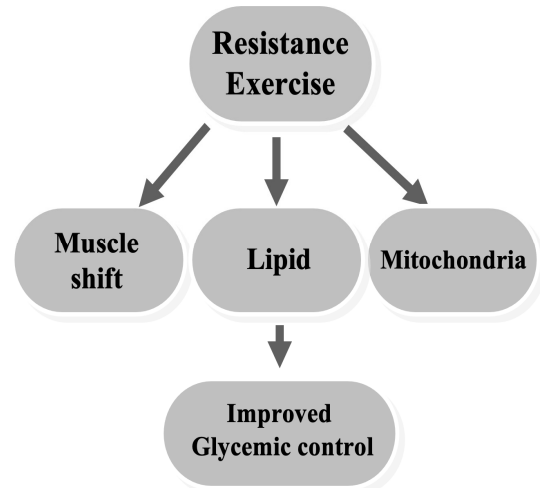


Fig.1. The potential mechanism of resistance exercise-induced glycemic control of Type 2 Diabetes

II. 저항성 운동의 효과

근력과 근육량의 저하는 제 2형 당뇨병을 유발시키는 주요 원 인중 하나로 보고하고 있다(Ismail et al, 2019). 골격근은 인슐린을 이용하여 식후 혈당을 80%까지 저장하는 역할을 하며, 높은 골격 근육량은 포도당 처리 비율을 높이는 것으로 알려져 있다(Harmer & Elkins, 2015). Grøntved, Rimm, Willett, Andersen, & Hu (2012)은 3만 2천명을 대상으로 18년 간 추적관찰을 해본 결과 주당 150분 이상의 저항성 운동은 제 2형 당뇨의 유병률을 34% 감소시키는 것으로 보고하였다. 미국 당뇨병학회에서는 주 2-3회의 저항성 운동을 당뇨환자들에게 권고하고 있으며, 또한 당뇨환자들 중 초고도 비만, 골관절염 등을 동반한 경우 유산소 운동이 제한되는 경우가 발생할 수 있어 대처방안으로 저항성 운동을 권장하고 있다(Eves & Plotnikoff, 2006).

저항성 운동은 당뇨환자의 고혈당을 개선하고 근육량의 증대와 지방을 감소시킨다(Mavros et al, 2013). 또한 저항성 운동은 내장 지방과 염증성 인자들을 감소시키고, 포도당 수송체 type 4(Glucose transporter type 4)와 인슐린 민감성을 증가시키는 것으로 보고되고 있다. Ishii, Yamakita, Sato, Tanaka, & Fujii(1998)은 당뇨환자를 대상으로 주 5회 4-6주간의 저항성 운동은 근력과 근육량의 증가와 인슐린 민감성을 증가시킨다고 제시하였으며, Castaneda et al. (2002)는 주 3회 16주간의 저항성 운동은 당뇨환자의 근육내 글리코겐 함량을 31%나 증가시켰으며, 당화헤모글빈 수준도 7.6-8.76% 감소시켰다. 이러한 결과는 저항성 운동으로 인해 증가된 근육량은 포도당 수송체 type 4를 증가시키며, 혈당을 조절하는데 중요한 역할을 할 것이라고 보고하였다. 저항성 운동의 또 다른 효과는 운동 후 초과 산소섭취량(postexercise oxygen consumption)의 증가이다. 운동 후 증가된 초과 산소 섭취는 지방을 연료로 사용하여 체중감소에 효과적이며, 저항성 운동은 유산

소 운동보다 운동 후 초과 산소섭취량을 증가시켜 기초대사량을 향상 시키는 것으로 보고하고 있다(Greer, Sirithienthad, Moffatt, Marcello, & Panton, 2015). 또한 선행연구를 통해 저항성 운동은 당뇨병환자들의 혈중 콜레스테롤을 개선시키는 것으로 보고하고 있다(Shaibi et al, 2006).

결과적으로 저항성 운동은 근력, 근육량, 포도당 수송체 type 4, 기초대사량 증가를 통해 당뇨병환자의 혈당을 조절하는 것으로 생각 된다.

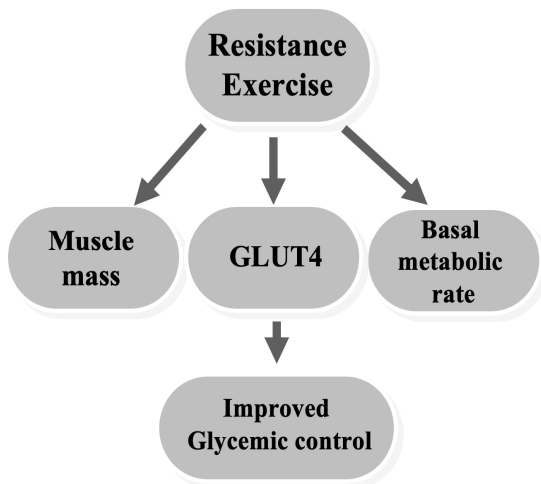


Fig.2. The mechanism of resistance exercise-induced glycemic control by improving muscle mass, GLUT4 and BMR in Type 2 Diabetes patients

III. 근섬유형태와 지질

저항성 운동으로 인한 근육 크기의 증가는 인슐린 민감성을 향상 시키는 것으로 알려져 있으며(Paquin, Lagacé, Brochu, & Dionne, 2021), 당뇨병환자들의 혈당 조절을 위해 근육량 증대는 필수적인 요인일 것이다. 저항성 운동은 근육량을 증가시키는 효과적인 운동형태로 IGF-1/PI3K/AKT pathway을 통해 근육의 증대와 근신경근 확장(neuromuscular remodeling)이 일어난다. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1)은 근육의 성장과 재생에 중요한 역할을 하며, IGF-1은 Protein kinase B(AKT)의 Thr308을 인산화 시킨다. 활성화된 AKT는 forkhead box O (FoxO)의 전사인자를 활성화시키며, 그로인해 단백질 분해(protein degradation)를 억제하게 된다. 그리고 AKT는 mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1)를 활성화시키고 활성화된 mTORC1는 p70 ribosomal S6 kinase (S6K)를 인산화 시켜 단백질 합성을 증가시킨다(Schiaffino & Mammucari, 2011). 또한, 저항성 운동은 글리코겐 합성을 증가시키는 것으로 알려져 있으며, AKT는 glycogen synthase kinase 3 β (GSK3)의 Serine 9의 인산화를 억제하여 글리코겐 합성효소(glycogen synthase)을 증가시킨다(Beaulieu, 2012).

속근 2x형(Type IIx) 근육은 지방보다는 포도당을 이용하여 에너

지를 생산하고 무산소성 대사 능력이 높은 근육 타입이며, 아이러니하게도 당뇨병환자들에게 높은 비율을 나타내고 있다(Colberg et al, 2010). 이는 당뇨병환자들에게 나타나는 인슐린 저항성으로 인해 고인슐린혈증(Hyper insulinemia)이 발생하고 그로인해 속근 2x형 근육의 미오신중쇄(myosin heavy chain)의 유전자를 증가시키기 때문이다(Madden, 2013). 훈련된 운동선수들도 속근 2x형 근육이 증가가 나타나지만 당뇨병환자들의 과도한 속근 2x형의 증가는 대사작용의 이상을 나타낼 수 있다(Pesta, Goncalves, Madiraju, Strasser, & Sparks, 2017).

Ishii et al. (1998)은 제 2형 당뇨 환자를 대상으로 주 5회 4-6주간 최대중량의 40-50%의 무게로 10-20회 반복횟수의 저항성 운동을 실시한 결과 외측광근 근섬유가 속근 2x형에서 속근 2a형(Type IIa)으로 전환이 나타났고, 근육내 포도당 섭취의 증가를 확인하였다. 이러한 결과는 속근 2a형 근육이 속근 2x형보다 모세혈관, 포도당 수송체 type 4가 많이 분포되어있고, 인슐린 반응도 높기 때문이라고 보고하였다(Castorena, Arias, Sharma, Bogan, & Cartee, 2015). 결과적으로 당뇨병환자의 저항성 운동은 근섬유 형태를 전환시켜 혈당을 조절하는 역할을 한다.

저항성 운동은 당뇨병환자의 혈당을 조절하는 것으로 알려져 있으며, Liu et al. (2019)은 고강도의 저항성 운동은 제2형 당뇨병환자들의 당화혈색소 수준을 낮춰 효과적인 혈당조절 방법으로 제시하였다. AMP-activated protein kinase(AMPK)는 당과 지방대사에 중요한 역할을 하며, Dreyer et al. (2006)는 11명의 성인 남녀를 대상으로 2시간의 일회성 저항성 운동 중 AMPK의 수준이 증가하는 것으로 보고하였다. AMPK의 활성화는 Eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1(4E-BP1)과 mTORC1를 감소시켜 운동 중 근육 내 단백질 합성을 억제한다. 저항성 운동 중 증가된 AMPK는 ATP를 생성하기 위해 포도당 수송체 type 4를 증가시켜 근육 내 포도당 섭취와 지방산 산화(fatty-acid oxidation)를 증가시키며, 근육의 합성은 운동 후 2시간 동안 다시 일어나는 것으로 보고하였다.

비만은 당뇨의 유별률을 증가시키며, 비만으로 인해 과도하게 증가된 백색지방은 interleukin-6 (IL-6)와 tumor necrosis factor - alpha (TNF- α)와 같은 염증성 인자를 분비시키는 것으로 알려져 있다. 혈중 높은 수준의 IL-6와 TNF- α 는 혈당조절과 인슐린 민감성을 감소시키며, Shultz et al. (2015)은 비만인 제2 당뇨병환자들을 대상으로 주 3회 최대중량의 60-80%로 12주간 저항성 운동을 실시한 결과 IL-6와 TNF- α 의 수준의 감소를 보고하였고, Jorge et al. (2011)은 당뇨병환자를 대상으로 주 3회 12주간 저항성 운동을 실시한 결과 C-반응성 단백질의 감소와 지방세포의 인슐린 민감성을 조절하는 비스파틴(visfatin)의 개선을 보고하였다. Ku et al, (2010)은 44명의 제 2형 당뇨병환자를 대상으로 주 5회 12주간 유산소 운동(60분간 중강도 걷기)과 저항성 운동(최대중량의 40-55%)을 비교한 결과 지방조직에는 차이가 나타나지 않았지만 저항성 운동 집단에서 당뇨 발병을 조정하는 것으로 알려진 염증성 사이토카인인 레티놀결합단백질 4(retinol binding protein 4)의 감소가 나타났다.

또한 제 2형 당뇨병자들은 이상지질혈증이 동반되는 경우가 많으며 대표적으로 중성지방과 저밀도 지단백 콜레스테롤의 증가와 고밀도 지단백 콜레스테롤의 감소가 나타난다(Mullugeta, Chawla, Kebede, & Worku, 2012). Yang, Yang, Li, & Han. (2019)은 저항성 운동은 카테콜라민을 증가시켜 hormone-sensitive lipase 효소의 활성을 통해 지질의 분해를 촉진시키며, 이는 지질을 유리지방산으로 전환하여 세포내 지질이 축적되는 것을 억제하여 인슐린 저항성을 완화시킨다고 보고하였다. 또한 인슐린 저항성으로 인한 고인슐린혈증은 지방산화(beta-oxidation)를 억제하는 것으로 알려져 있으며, 저항성 운동은 지방산화의 증가와 혈중 지질을 감소시켜 물질대사의 유연성(metabolic flexibility)을 개선시킨다(Strasser & Pesta, 2013).

결과적으로 저항성 운동은 근육량의 증가와 근섬유형태를 전환하고, 지질개선을 통해 인슐린 민감성을 증가시켜 혈당을 조절하는 것으로 생각된다.

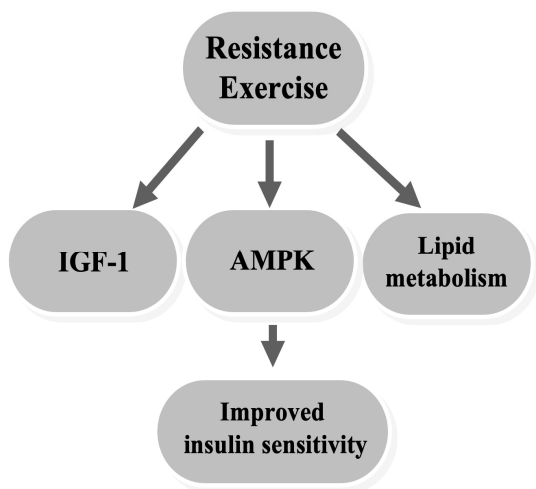


Fig.3. The potential mechanism of resistance exercise-induced insulin sensitivity by improving IGF-1, AMPK and Lipid metabolism in Type 2 Diabetes patients

IV. 미토콘드리아 기능

미토콘드리아는 산화적 인산화(oxidative phosphorylation) 과정을 통해 에너지원인 ATP를 생산할 뿐만 아니라 칼슘 조절, 세포대사, 활성산소 생성 및 세포사멸(apoptosis)을 조절하는 중요한 세포 내 소기관이다(Tait & Green, 2013). 노화와 인슐린 저항성은 미토콘드리아 기능 이상을 유발하는 것으로 알려져 있으며, 제 2형 당뇨병자들에게도 미토콘드리아의 기능 이상이 나타나는 특징이 있다. 하지만 미토콘드리아의 기능 이상으로 당뇨가 발병했는지, 당뇨로 인해 미토콘드리아의 기능 이상이 일어나는지 정확히 밝혀지지 않았다(Shou, Chen, & Xiao, 2020).

정상적인 미토콘드리아는 세포의 생존과 항상성을 위해 생합성(biogenesis), 분열(fission), 융합(fusion)을 통해 끊임없이 그 크기와

형태를 유지한다(Meyer, Leuthner, & Luz, 2017). Peroxisomal proliferator activator receptor- γ coactivator-1 α (PGC-1 α)는 미토콘드리아 생합성에 중요한 역할을 하며, 당뇨병자에게 그 수준의 감소가 나타난다. 또한, PGC-1 α 의 감소는 미토콘드리아의 지방산화, 해당과정, tricarboxylic acid (TCA) 사이클 및 전자전달계에도 영향을 미친다. 저항성 운동과 유산소성 운동 모두 미토콘드리아의 기능을 향상시키는 것으로 보고하고 있으며(Groennebaek & Vissing, 2017; Granata, Jamnick, & Bishop, 2018), 세포수준에서 운동은 세포내 칼슘 신호전달에 중요한 역할을 하는 calmodulin-dependent protein kinase (CaMK) II를 증가시키고, mitogen-activated protein kinase (MAPK) 중 하나인 p38 MAPK을 활성화시킨다. 활성화된 p38 MAPK은 activating transcription factor (ATF) 2와 myocyte enhancing factor (MEF) 2를 통해 근육 내 PGC-1 α 를 증가시킨다. 선행 연구들을 통해 저항성 운동은 PGC-1 α 를 증가시켜 미토콘드리아의 생합성을 증가시키는 것으로 보고하고 있으나 제2형 당뇨병자들을 대상으로 저항성 운동이 미토콘드리아의 생합성에 미치는 영향을 보고한 연구는 매우 부족한 실정이다. 하지만 Wang, Mascher, Psilander, Blomstrand, & Sahlin. (2011)은 유산소+저항성 운동그룹과 유산소 운동그룹을 비교한 결과 유산소+저항성 운동그룹에서 PGC-1 α , PGC-1-related coactivator (PRC), pyruvate dehydrogenase kinase 4 (PDK4)의 수준이 증가한 것을 확인하였다. 이러한 결과를 바탕으로 저항성 운동은 미토콘드리아 생합성에 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.

제 2형 당뇨병자는 미토콘드리아의 분열을 조절하는 dynamin related protein 1 (DRP 1)의 증가와 융합을 조절하는 mitofusins 1 (MFN2)의 감소를 통해 미토콘드리아의 분열(fragmentation)이 증가하게 된다(Yu, Robotham, & Yoon, 2006). 미토콘드리아의 분열의 증가는 활성산소종(Reactive oxygen species)의 증가와 인슐린 분비를 억제 하며(Kabra et al. 2017), 미토콘드리아 융합의 감소는 인슐린 저항성과 포도당 불내성(glucose intolerance)을 증가시킨다(Sebastián et al. 2012). Zhang et al. (2013)은 MFN2를 과발현시킨 동물모델에서 인슐린 수송체와 포도당 수송체의 증가가 나타나 인슐린 민감성이 향상된다고 보고하였다. Schrauwen-Hinderling et al. (2007)은 제 2형 당뇨병자들과 BMI(29 \pm 1)가 비슷한 일반인을 대상으로 운동 강도 50-60% 후 ATP 합성 비율을 확인하기 위해 외측광근의 크리아틴 인산염 회복 시간을 분석한 결과 당뇨병자들에게서 일반 대조군 보다 45% 느리게 나타났다. 또한 Phielix et al. (2008)도 당뇨병자의 크리아틴 인산염 회복 시간이 느리게 나타내며, 이러한 결과는 미토콘드리아의 호흡능력(respiratory capacity)과 전자전달계(electron transport chain)의 활성 감소 때문이라고 보고하였다. 많은 선행연구를 통해 당뇨병자들은 미토콘드리아의 전자전달계 복합체 I, III 그리고 수의 감소가 보고되고 있다. 하지만 저항성 운동은 미토콘드리아의 기능을 개선시킨다고 보고하였으며, Pesta et al. (2011)는 10주간의 저항성 운동은 유산소 운동과 마찬가지로 외측광근 근육내 미토콘드리아의 respiration을 향상한다고 보고하였으며, Sparks et al. (2013)은 9개월간의 저항성 운동은 제

2형 당뇨병환자 근육의 미토콘드리아의 수가 증가를 확인하였다.

결과적으로 저항성 운동은 미토콘드리아의 수와 기능개선을 통해 인슐린 저항성을 감소시켜 혈당을 조절하는 것으로 생각된다

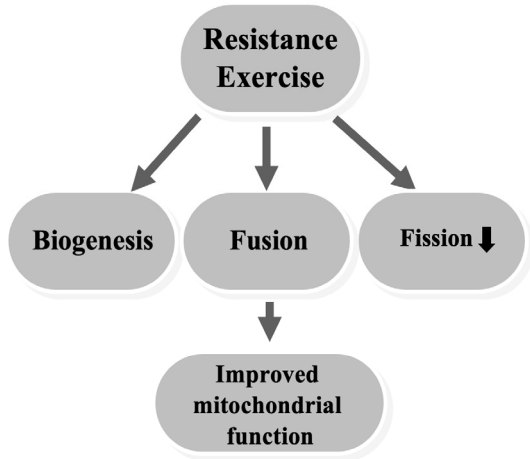


Fig.4. The potential mechanism of resistance exercise-induced glycemic control by improving mitochondrial function in Type 2 Diabetes patients

V. 결론 및 제언

운동은 제2형 당뇨병 환자들의 위험과 진전을 감소시는 효과적인 치료방법이다. 특히 저항성 운동은 제 2형 당뇨병환자들의 근육량 증가와 지질, 미토콘드리아 기능 개선을 통해 인슐린 민감성을 증가시켜 혈당을 조절하는 것을 알려져 있다. 하지만 아직까지 그 정확한 기전에 대한 연구는 부족한 실정이며, 향후 저항성 운동이 제 2형 당뇨질환을 예방 또는 지연시키기 위한 기전에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

Beaulieu, J. M. (2012). A role for Akt and glycogen synthase kinase-3 as integrators of dopamine and serotonin neurotransmission in mental health. *J Psychiatry Neurosci*, 37(1), 7-16.

Borror, A., Zieff, G., Battaglini, C., & Stoner, L. (2018). The Effects of Postprandial Exercise on Glucose Control in Individuals with Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Sports Med*, 48(6), 1479-1491.

Castaneda, C., Layne, J. E., Munoz-Orians, L., Gordon, P. L., Walsmith, J., Foldvari, M., & Nelson, M. E. (2002). A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 25(12), 2335-2341.

Castorena, C. M., Arias, E. B., Sharma, N., Bogan, J. S., & Cartee, G. D. (2015). Fiber type effects on contraction-stimulated glucose uptake and GLUT4 abundance in single fibers from rat skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 308(3), E223-230.

Colberg, S. R., Sigal, R. J., Fernhall, B., Regensteiner, J. G., Blissmer, B. J., Rubin, R. R. & Braun, B. (2010). Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. *Diabetes Care*, 33(12), 2692-2696.

Colberg, S. R., Sigal, R. J., Yardley, J. E., Riddell, M. C., Dunstan, D. W., Dempsey, P. C., Tate, D. F. (2016). Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 39(11), 2065-2079.

Dreyer, H. C., Fujita, S., Cadenas, J. G., Chinkes, D. L., Volpi, E., & Rasmussen, B. B. (2006). Resistance exercise increases AMPK activity and reduces 4E-BP1 phosphorylation and protein synthesis in human skeletal muscle. *J Physiol*, 576(Pt 2), 613-624.

Eves, N. D., & Plotnikoff, R. C. (2006). Resistance training and type 2 diabetes: Considerations for implementation at the population level. *Diabetes Care*, 29(8), 1933-1941.

Granata, C., Jamnick, N. A., & Bishop, D. J. (2018). Principles of Exercise Prescription, and How They Influence Exercise-Induced Changes of Transcription Factors and Other Regulators of Mitochondrial Biogenesis. *Sports Med*, 48(7), 1541-1559.

Greer, B. K., Sirithienthad, P., Moffatt, R. J., Marcello, R. T., & Panton, L. B. (2015). EPOC Comparison Between Isocaloric Bouts of Steady-State Aerobic, Intermittent Aerobic, and Resistance Training. *Res Q Exerc Sport*, 86(2), 190-195.

Groennebaek, T., & Vissing, K. (2017). Impact of Resistance Training on Skeletal Muscle Mitochondrial Biogenesis, Content, and Function. *Front Physiol*, 8, 713.

Grøntved, A., Rimm, E. B., Willett, W. C., Andersen, L. B., & Hu, F. B. (2012). A prospective study of weight training and risk of type 2 diabetes mellitus in men. *Arch Intern Med*, 172(17), 1306-1312.

Harmer, A. R., & Elkins, M. R. (2015). Amount and frequency of exercise affect glycaemic control more than exercise mode or intensity. *Br J Sports Med*, 49(15), 1012-1014.

International Diabetes Federation (IDF), World diabetic prevalence (2017).

- Ishii, T., Yamakita, T., Sato, T., Tanaka, S., & Fujii, S. (1998). Resistance training improves insulin sensitivity in NIDDM subjects without altering maximal oxygen uptake. *Diabetes Care*, 21(8), 1353-1355.
- Ismail, A. D., Alkhayl, F. F. A., Wilson, J., Johnston, L., Gill, J. M. R., & Gray, S. R. (2019). The effect of short-duration resistance training on insulin sensitivity and muscle adaptations in overweight men. *Exp Physiol*, 104(4), 540-545.
- Jorge, M. L., de Oliveira, V. N., Resende, N. M., Paraiso, L. F., Calixto, A., Diniz, A. L., . . . Geloneze, B. (2011). The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 60(9), 1244-1252.
- Kirwan, J. P., Solomon, T. P., Wojta, D. M., Staten, M. A., & Holloszy, J. O. (2009). Effects of 7 days of exercise training on insulin sensitivity and responsiveness in type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 297(1), E151-156.
- Ku, Y. H., Han, K. A., Ahn, H., Kwon, H., Koo, B. K., Kim, H. C., & Min, K. W. (2010). Resistance exercise did not alter intramuscular adipose tissue but reduced retinol-binding protein-4 concentration in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res*, 38(3), 782-791.
- Liu, Y., Ye, W., Chen, Q., Zhang, Y., Kuo, C. H., & Korivi, M. (2019). Resistance Exercise Intensity is Correlated with Attenuation of HbA1c and Insulin in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*, 16(1).
- Madden, K. M. (2013). Evidence for the benefit of exercise therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 6, 233-239.
- Mann, S., Beedie, C., Balducci, S., Zanuso, S., Allgrove, J., Bertiato, F., & Jimenez, A. (2014). Changes in insulin sensitivity in response to different modalities of exercise: a review of the evidence. *Diabetes Metab Res Rev*, 30(4), 257-268.
- Mavros, Y., Kay, S., Anderberg, K. A., Baker, M. K., Wang, Y., Zhao, R., & Fiatarone Singh, M. A. (2013). Changes in insulin resistance and HbA1c are related to exercise-mediated changes in body composition in older adults with type 2 diabetes: interim outcomes from the GREAT2DO trial. *Diabetes Care*, 36(8), 2372-2379.
- Meyer, J. N., Leuthner, T. C., & Luz, A. L. (2017). Mitochondrial fusion, fission, and mitochondrial toxicity. *Toxicology*, 391, 42-53.
- Mullugeta, Y., Chawla, R., Kebede, T., & Worku, Y. (2012). Dyslipidemia associated with poor glycemic control in type 2 diabetes mellitus and the protective effect of metformin supplementation. *Indian J Clin Biochem*, 27(4), 363-369.
- Nojima, H., Yoneda, M., Watanabe, H., Yamane, K., Kitahara, Y., Sekikawa, K., & Kohno, N. (2017). Association between aerobic capacity and the improvement in glycemic control after the exercise training in type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*, 9, 63.
- Paquin, J., Lagacé, J. C., Brochu, M., & Dionne, I. J. (2021). Exercising for Insulin Sensitivity - Is There a Mechanistic Relationship With Quantitative Changes in Skeletal Muscle Mass? *Front Physiol*, 12, 656909.
- Pesta, D. H., Goncalves, R. L. S., Madiraju, A. K., Strasser, B., & Sparks, L. M. (2017). Resistance training to improve type 2 diabetes: working toward a prescription for the future. *Nutr Metab (Lond)*, 14, 24.
- Pesta, D., Hoppel, F., Macek, C., Messner, H., Faulhaber, M., Kobel, C. & Gnaiger, E. (2011). Similar qualitative and quantitative changes of mitochondrial respiration following strength and endurance training in normoxia and hypoxia in sedentary humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 301(4), R1078-1087.
- Phielix, E., Meex, R., Moonen-Kornips, E., Hesselink, M. K., & Schrauwen, P. (2010). Exercise training increases mitochondrial content and ex vivo mitochondrial function similarly in patients with type 2 diabetes and in control individuals. *Diabetologia*, 53(8), 1714-1721.
- Picard, M., Tauveron, I., Magdasy, S., Benichou, T., Bagheri, R., Ugbohue, U. C., & Duthel, F. (2021). Effect of exercise training on heart rate variability in type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 16(5), e0251863.
- Schiaffino, S., & Mammucari, C. (2011). Regulation of skeletal muscle growth by the IGF1-Akt/PKB pathway: insights from genetic models. *Skelet Muscle*, 1(1), 4.
- Schrauwen-Hinderling, V. B., Kooi, M. E., Hesselink, M. K., Jensen, J. A., Backes, W. H., van Echteld, C. J., . . . Schrauwen, P. (2007). Impaired in vivo mitochondrial function but similar intramyocellular lipid content in patients with type 2 diabetes mellitus and BMI-matched control subjects. *Diabetologia*, 50(1), 113-120.
- Schwingshackl, L., Missbach, B., Dias, S., König, J., & Hoffmann, G. (2014). Impact of different training modalities on glycaemic

- control and blood lipids in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia*, 57(9), 1789-1797.
- Sebastián, D., Hernández-Alvarez, M. I., Segalés, J., Sorianoello, E., Muñoz, J. P., Sala, D., . . . Zorzano, A. (2012). Mitofusin 2 (Mfn2) links mitochondrial and endoplasmic reticulum function with insulin signaling and is essential for normal glucose homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109(14), 5523-5528.
- Shaibi, G. Q., Cruz, M. L., Ball, G. D., Weigensberg, M. J., Salem, G. J., Crespo, N. C., & Goran, M. I. (2006). Effects of resistance training on insulin sensitivity in overweight Latino adolescent males. *Med Sci Sports Exerc*, 38(7), 1208-1215.
- Shou, J., Chen, P. J., & Xiao, W. H. (2020). Mechanism of increased risk of insulin resistance in aging skeletal muscle. *Diabetol Metab Syndr*, 12, 14.
- Shultz, S. P., Dahiya, R., Leong, G. M., Rowlands, D. S., Hills, A. P., & Byrne, N. M. (2015). Muscular strength, aerobic capacity, and adipocytokines in obese youth after resistance training: A pilot study. *Australas Med J*, 8(4), 113-120.
- Sparks, L. M., Johannsen, N. M., Church, T. S., Earnest, C. P., Moonen-Kornips, E., Moro, C., . . . Schrauwen, P. (2013). Nine months of combined training improves ex vivo skeletal muscle metabolism in individuals with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 98(4), 1694-1702.
- Strasser, B., & Pesta, D. (2013). Resistance training for diabetes prevention and therapy: experimental findings and molecular mechanisms. *Biomed Res Int*, 2013, 805217.
- Tait, S. W., & Green, D. R. (2013). Mitochondrial regulation of cell death. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 5(9).
- Umpierre, D., Ribeiro, P. A., Kramer, C. K., Leitão, C. B., Zucatti, A. T., Azevedo, M. J., & Schaan, B. D. (2011). Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, 305(17), 1790-1799.
- Wang, L., Mascher, H., Psilander, N., Blomstrand, E., & Sahlin, K. (2011). Resistance exercise enhances the molecular signaling of mitochondrial biogenesis induced by endurance exercise in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985), 111(5), 1335-1344.
- Yang, D., Yang, Y., Li, Y., & Han, R. (2019). Physical Exercise as Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus: From Mechanism to Orientation. *Ann Nutr Metab*, 74(4), 313-321.
- Yu, T., Robotham, J. L., & Yoon, Y. (2006). Increased production of reactive oxygen species in hyperglycemic conditions requires dynamic change of mitochondrial morphology. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(8), 2653-2658.
- Zhang, X., Wang, C., Song, G., Gan, K., Kong, D., Nie, Q., & Ren, L. (2013). Mitofusion-2-mediated alleviation of insulin resistance in rats through reduction in lipid intermediate accumulation in skeletal muscle. *J Biomed Sci*, 20(1), 45.