

발 간 등 록 번 호

안내서-0137-02

국민의 더 건강한
내일을 위한 정부혁신

보다 나은 **식약처**

건강기능식품 기능성 평가 가이드 (민원인 안내서)



운동수행능력 관련

2023. 12.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

지침서 · 안내서 제 · 개정 점검표

명칭

건강기능식품 기능성 평가 가이드
- 운동수행능력 관련 -

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	☐ 이미 등록된 지침서 · 안내서 중 동일 · 유사한 내용의 지침서 · 안내서가 있습니까?	☒ 예 ☐ 아니오
	☒ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서 · 안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서 · 안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 :)	
	☐ 법령(법 · 시행령 · 시행규칙) 또는 행정규칙(고시 · 훈령 · 예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시 · 명령에 해당하는 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☒ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서 · 안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서 · 안내서 제 · 개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.	
지침서 · 안내서 구분	☐ 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	☐ 예(☒ 지침서) ☒ 아니오
	☐ 대내외적으로 법령 또는 고시 · 훈령 · 예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	☒ 예(☒ 안내서) ☐ 아니오
기타 확인 사항	☐ 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설 · 강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☒ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서 · 안내서 제 · 개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음. 2023년 12월 일 담당자 확 인(부서장) 이 해 영		

이 안내서는 건강기능식품 기능성 원료 평가에 대하여 이해를 돕고자, 현재의 과학기술 수준에서 일반적인 사항과 시험방법 등이 제시된 참고자료이며, 질병에 관련된 내용이 포함되는 경우 기능성에 대한 전반적인 이해를 돕기 위한 것이지, 질병의 치료 및 예방을 목적으로 기능성을 설명하는 것은 아닙니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식(‘~하여야 한다’ 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 2023년 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ “민원인 안내서”란 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 식품위해평가부 영양기능연구과으로 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-4402

팩스번호: 043-719-4420

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	B1-2016-1-004	2016.6.	제정
2	안내서-0137-01	2017.6.	「식약처 지침서등의 관리에 관한 규정」에 다른 등록번호 일괄 정비 (규제개혁담당관실-3761호, 2017.5.16.)
3	안내서-0137-02	2023.12.	개정 (일반적 사항, 바이오마커, 시험설계 시 고려사항 등)

※ 건강기능식품의 기능성 개요	1
------------------------	---

※ 약어	3
------------	---

I 서론	4
-------------	---

II 일반적 사항	4
------------------	---

1. 개요	4
-------------	---

가. 근피로 개선	4
-----------------	---

나. 에너지 공급과 회복	8
---------------------	---

2. 보건학적 중요성	14
-------------------	----

III 기능성 시험 방법	15
----------------------	----

1. 바이오마커의 선정	15
--------------------	----

2. 주요 바이오마커의 측정 방법	26
--------------------------	----

3. 시험 설계 시 고려사항	35
-----------------------	----

4. 안전성 평가	40
-----------------	----

IV 참고문헌	41
----------------	----

건강기능식품의 기능성 개요

□ 기능성 정의

「건강기능식품에 관한 법률」 제3조(정의) : 기능성이란 인체의 구조와 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건용도에 유용한 효과를 얻는 것을 말한다.

□ 기능성 구분

건강기능식품의 기능성은 3가지로 구분할 수 있다.

○ 건강기능식품의 기능성 구분

기능성 구분	기능성 내용	기능성을 가진 원료 또는 성분
영양소 기능	인체의 정상적인 기능이나 생물학적 활동에 대한 영양소의 생리학적 작용	영양소
생리활성 기능	인체의 정상기능이나 생물학적 활동에 특별한 효과가 있어 건강상의 기여나 기능 향상 또는 건강 유지·개선을 나타내는 기능	기능성 원료
질병발생 위험감소 기능	질병의 발생 또는 건강상태의 위험감소와 관련한 기능	

□ 건강기능식품 기능성 원료의 기능성 내용과 인정기준

건강기능식품 기능성 원료의 기능성 내용과 인정기준은 다음과 같다.

○ 건강기능식품 기능성 원료의 기능성 내용과 인정기준

구분	기능성 내용	인정기준
질병발생 위험 감소 기능 ¹⁾	○○발생위험 감소에 도움을 줌	기반연구 자료를 통해 생리학적인 효과 또는 기전이 명확하게 입증되어야 하고 일관성 있는 바이오마커의 개선효과가 다수의 인체적용시험(RCT)에서 확보 되어야 함 ※ 질병 관련 바이오마커의 확인
생리활성 기능 ²⁾	○○에 도움을 줄 수 있음	기반연구 자료를 통해 가능성 있는 생리학적인 효과 또는 기전을 추측할 수 있어야 하고 일관성 있는 바이오마커의 개선효과가 최소 1건 이상의 인체 적용시험(RCT)에서 확보되어야 함(추측 제안기전과 관련한 바이오마커가 기반연구시험과 인체적용 시험에서 일관성 있게 확인되어야 함) ※ 생리활성 관련 바이오마커의 확인

- 1) 제출된 기능성 자료가 질병의 발생 위험 감소를 나타내며, 확보된 과학적 근거 자료의 수준이 상당한 과학적 합의(Significant Scientific Agreement)에 이를 수 있을 정도로 높을 경우 인정. 상당한 과학적 합의(Significant Scientific Agreement)란 성분 또는 원료와 건강효과 간의 상관성이 새로운 과학에 의해 뒤집어지지 않을 정도의 수준으로 관련 분야의 전문가들에 의한 만장일치에 가까운 합의 수준을 말함
- 2) 제출된 기능성 자료가 인체의 정상기능이나 생물학적 활동에 특별한 효과가 있어 건강상의 기여나 기능향상 또는 건강유지개선을 나타내는 경우 인정

약 어

ACC	Acetyl-CoA carboxylase
ALT	Alanine aminotransferase
AMPK	AMP-activated protein kinase
AST	Aspartate aminotransferase
AT	Anaerobic threshold
ATP	Adenosine-5'-triphosphate
β -HAD	β -hydroxyl acyl dehydrogenase
BUN	Blood Urea nitrogen
CK	Creatine kinase
COX	Cytochrome c oxidase
CPT	Carnitine palmitoyl transferase
CS	Citrate synthase
DOMS	Delayed onset of muscle soreness
DTNB	5,5'-dithobis-2-nitro benzoate
GLUT4	Insulin-responsive glucose transporter 4
LDH	Lactate dehydrogenase
MCT	Monocarboxylate transporter
PDH	Pyruvate dehydrogenase
PGC-1 α	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 α
PNC	Purine nucleotide cycle
PPAR γ	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
RER	Respiratory exchange ratio
RPE	Rating of perceived exertion
SDH	Succinate dehydrogenase
SIRT1	Sirtuin1
TCA	Tricarboxylic acid cycle
VAS	Visual analog scale
VE _{max}	Maximum ventilation
VO ₂ max	maximal oxygen uptake

I 서 론

이 민원인 안내서는 건강기능식품 기능성 원료를 개발하는 연구자 및 영업자에게 기능성(운동수행능력 관련)에 대한 바이오마커 등의 정보를 제공함으로써 산업체의 기능성원료 연구개발에 적정을 기하고 효율성을 높이고자 작성되었다.

II 일반적 사항

1. 개요

운동수행능력이란 일상생활이나 스포츠에서 수행되는 신체동작을 빠르게, 강하게, 오래, 능숙하게 할 수 있는 능력을 의미한다. 이러한 운동수행능력은 근피로 개선, 에너지 공급과 회복, 근수축력 향상, 근육의 질 향상 등의 골격근 기능 요소, 신경계의 신경분포 및 신경조절 요소 등의 영향을 받는다

가. 근피로 개선

(1) 근육의 구조, 종류 및 특성

근육은 근섬유다발, 근섬유, 근원섬유의 3층 결합조직으로 구성되어 있다. 근원섬유는 액틴 필라멘트와 미오신 필라멘트로 구성되어 있으며 이들 세사의 결합과 분리에 의해서 근수축이 이루어진다.

우리 인체에는 약 600여개의 근육이 있으며 각각의 근육은 수백에서 수천 개의 근섬유(Muscle fiber)로 구성된다. 개개의 근섬유는 근막(Fascia)에 덮여 있고, 근섬유 전체는 다발로 이루어져 있다. 이 다발 역시 근막에 덮여 있으며 끝부분은 건(Tendon)으로 되어 있다.

인체의 근육섬유는 특성에 따라 Type I, Type IIa, TypeIIb의 세 종류로 구분된다. Type I 섬유는 지근섬유(Slow-twitch fiber)로서 미토콘드리아의 수가 많고, 둘러싸고 있는 모세혈관의 수가 많으며, 미오글로빈(Myoglobin)의 농도가 높다. 이러한 조건들로 인해 유산소성 대사능력이 높고, 피로에 대한 높은 저항능력을 가진다.

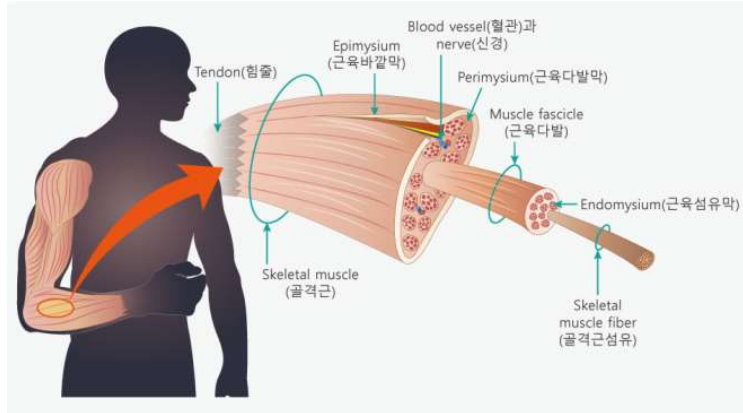


그림 1. 골격근의 구조

[출처: 근육학 쉽게 공부하기, 2018]

Type IIa와 Type IIb 섬유는 속근섬유(Fast-twitch fiber)에 속하며, 그 중 Type IIb는 미토콘드리아의 수가 적고 피로에 대한 저항능력이 낮기 때문에 유산소성 대사능력은 낮지만, 에너지원인 글리코겐 함량과 해당과정 효소가 풍부하여 무산소성 대사능력이 높다. Type IIa 섬유는 피로에 대한 저항능력이 다른 두 근섬유의 중간 정도이다. 따라서 운동이나 식사 섭취 등의 외부조건에 따른 이들 근섬유 조성비율의 변화를 통해 유산소성 또는 무산소성 운동능력의 변화를 평가할 수 있다.

표 1. 근섬유 종류에 따른 특징

특성	Type I(지근)	Type IIa(속근)	Type IIb(속근)
단면적	작음	중간	큼
글리코겐 함량	낮음	중간	높음
피로에 대한 저항력	높음	중간	낮음
모세혈관 분포	많음	많음	적음
미오글로빈 함량	높음	높음	낮음
호흡	호기성	호기성	혐기성
산화력	높음	높음	낮음
해당능력	낮음	높음	높음
연축속도(twitch rate) ¹⁾	느림	빠름	빠름
미오신 ATPase 활성	낮음	높음	높음

¹⁾ 근섬유가 자극을 받아 수축했다가 원래상태로 돌아오는 속도

근육의 수축은 근원섬유(Myofibril)를 이루는 미오신(Myosin) 단백질의 결합체인 ‘굵은 필라멘트’와 액틴(Actin), 트로포미오신(Tropomyosin), 트로포닌(Troponin) 단백질로 구성된 ‘가는 필라멘트’ 간의 교차결합으로 이루어진다. 이때 미오신이나 액틴 섬유 자체가 수축하는 것이 아니라 액틴과 미오신 분자들 간의 순차적 결합에 의한 미끄러짐(Sliding)이 일어난다. 미오신 머리는 근육 수축시 가는 필라멘트의 특정 활성 부위와 결합을 하며, 가는 필라멘트는 미오신 머리와 결합할 수 있는 활성 부위를 갖고 있다. 근육의 수축은 아데노신삼인산(Adenosine triphosphate, ATP)을 소모하는 과정으로서 미오신 머리는 ATP 결합 부위를 갖고 있으며, ATPase는 미오신-ATP 결합체에 작용하여 미오신-ADP를 만들고, 이 때 에너지를 방출한다. ATP에 의한 교차결합 주기가 반복되면서 굵은 필라멘트는 가는 필라멘트를 안으로 끌어당기는 과정을 통해 수축이 진행된다.

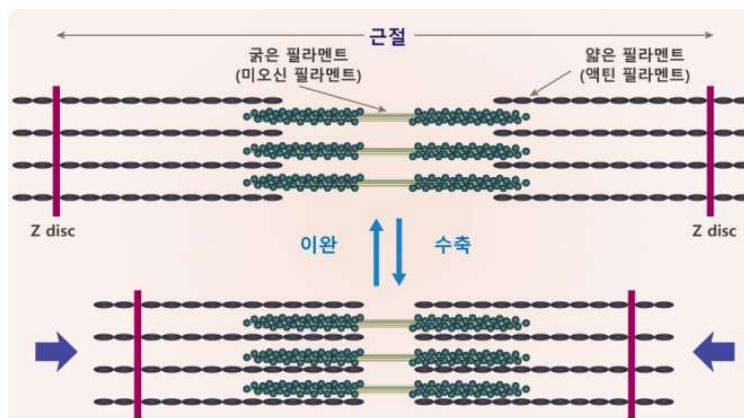


그림 2. 근원섬유의 구조

[출처: 스포츠영양학, 라이프사이언스, 2012]

(2) 근피로 원인

‘근피로(Muscle fatigue)’란 강도가 강한 운동 후 또는 장기간의 운동으로 인해 신체활동 수행능력이 일시적으로 감소된 상태를 의미하며, 근수축력의 저하 등이 수반된다. *In vitro* 환경에서는 근육표본을 분리하여 신경을 반복적으로 전기자극하고 근육을 쉴 새 없이 수축시키면 결국에는 근육이 수축하지 않게 되며, 이때 근육 자체에 전류를 집중시키고 근육을 직접 자극하면 근육은 다시 수축하는데 이 방법으로도 수축을 계속할 수가 없게 되는 상태를 일컫는다. 인체에서 근육의 동작을 쉴 새 없이 되풀이하게 되어 결국에 동작을 계속할 수 없게 되는 것을 일컫는다. 근피로는 신경 생리학적 또는 심리적 변화를 유도하는 중추피로와 에너지를 공급하는 에너지 시스템의 변화로 발생하는 말초피로로 구분된다.

(가) 중추피로

중추신경계는 뇌와 척수로 구성되어 있고, 근육의 움직임을 유도하기 위해 뇌에서 전기적인 자극을 보내고, 척수의 운동뉴런에서 시냅스를 거친 후 신경과 근육 연결에서 아세틸콜린이라는 중요한 신경신호전달물질을 분비한다.

인체는 어떠한 상황에서도 생리적 변화 없이 원래의 상태를 유지하려는 항상성을 가지고 있는데, 근신경 피로는 이러한 항상성을 무너뜨려 뇌와 근육 사이의 신호전달에 문제를 발생시킨다. 다시 말해, 근신경 피로는 동일한 움직임을 수행함에 있어 정상적인 상황과 달리 서로 다른 양의 신경전달물질을 분비하여 움직임을 완료하는데 시간적 또는 행동학적 차이를 초래한다.

(나) 말초피로

근육 내에서 발생하는 피로를 의미하며, 근육 내 글리코젠, 인산 화합물 또는 아세틸콜린의 고갈, 피로관련 대사산물로 잘 알려진 젖산의 혈액 내 축적, 염증반응, 에너지원 고갈, 체온상승, 수소이온농도 상승 등 다양한 원인으로 유발된다.

나. 에너지 공급과 회복

운동수행능력을 향상시키려면 적절한 유·무산소 운동을 통하여 근력을 향상시키는 것이 중요하다. 운동수행능력이 떨어지지 않도록 규칙적인 운동을 하고, 근육을 만드는데 필요한 단백질, 근육의 에너지원으로 쓰이는 탄수화물, 그밖에 비타민·무기질을 적절히 섭취하도록 해야 한다. 운동량이 많고 운동시간이 길 경우에는 보다 많은 에너지를 필요로 하는데, 근육에 저장되어 있는 글리코겐과 지방을 효율적으로 써야 에너지의 부족현상이 나타나지 않는다.

(1) 에너지 공급

운동 중 인체 내에서 에너지원으로 사용되는 열량 영양소는 탄수화물, 지방, 단백질 등이다. 이 중 단백질은 에너지원으로 사용되는 비율이 5~10%로 매우 낮고, 주로 탄수화물과 지방이 운동 시의 에너지원으로 사용된다. 운동시 에너지원의 결정에 영향을 미치는 요인은 운동강도와 운동시간이다. 탄수화물은 운동 강도가 높고 단시간의 고강도 운동일 경우에 주 에너지원으로 사용되고, 장시간의 저강도 운동일 경우, 특히 운동시간이 30분 이상 지속되는 경우에는 지방이 에너지원으로 차지하는 비율이 점차적으로 증가하게 된다. 또한, 지구성 운동으로 훈련된 선수들이 낮은 운동강도에서 보다 많은 에너지를 지방산화로 얻게 된다고 알려져 있다.

지구력 운동을 하는 동안 피로를 유발하는 요인은 근육에 에너지를 공급하기 위한 기질이 고갈되는 것으로서 피로는 근육과 간에 저장된 글리코겐 고갈과 동시에 일어난다. 장기간의 운동훈련과 식사조절을 통해 근육 글리코겐 저장량이 증가한 운동선수는 글리코겐 저장량이 적은 운동선수에 비해 주어진 운동 강도에서 더 오랫동안 운동을 할 수 있다.

(2) 체내 탄수화물 운송

운동을 할 경우 에너지원으로 이용되는 탄수화물은 근육과 간 내에 저장된 글리코겐을 사용한다. 그리고 간에서 글리코겐을 분해하는 작용과 포도당을 합성하는 작용을 통해 포도당을 공급해 주게 된다. 그러나 특히 마라톤과 같은 운동에서는 90분이 경과하면 포도당이 고갈되어 저혈당에 의한 근육의 피로가 야기된다. 근육 내의 글리코겐 저장량을 높이기 위해서는 충분한 탄수화물을 섭취해야 하며 이는 운동 수행 능력을 향상시키게 된다.

(3) 에너지원 생성

근육은 우리가 섭취한 음식물로부터 체내에서 만들어지는 에너지의 형태인 ATP 에너지를 사용하는데 근육 내부에 존재하는 ATP의 양은 아주 적기 때문에 그것만 가지고는 1초 이상의 근수축이 이루어질 수 없다. 그러나 실제로는 장시간에 걸쳐 운동을 지속할 수 있는데, 그것은 ATP 에너지의 분해 후에 생성되는 ADP가 ATP로 재합성 되기 때문이다. 이 에너지를 다시 합성하기 위해서는 세포질내의 인산크레아틴을 인산과 크레아틴으로 분해하면서 생기는 에너지를 사용한다(인원질 시스템, ATP-PC). 그러므로 ATP 에너지나 인산크레아틴이 원활히 공급되거나, 근육을 많이 사용할수록 근력 및 운동수행능력을 향상하는데 도움이 된다.

(가) ATP 생성

단시간에 최대 힘을 발휘해야 하는 운동에서 ATP를 제공해주는 주요 경로는 다음과 같다.

① 인원질 시스템(Phosphagen system)

크레아틴 키나아제(Creatine kinase)에 의해 포스포크레아틴(Phosphocreatine)이 크레아틴(Creatine)으로 분해되는 과정으로 포스포크레아틴의 인산기를 ADP에 주어 ATP를 재생산한다. 10초 이내의 운동시 ATP 생성에 주로 기여한다.

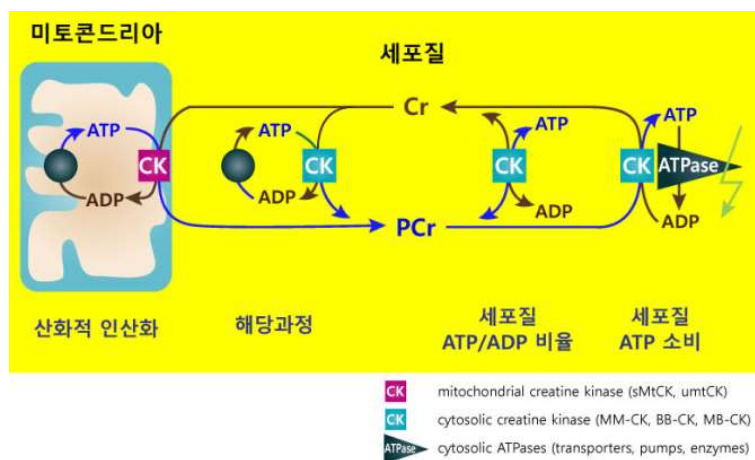


그림 3. The creatine kinase/phosphocreatine system

[출처: Biochim Biophys Acta 1762(2):164-80, 2006]

② 해당과정 시스템

글리코젠분해(Glycogenolysis) 또는 해당과정(Glycolysis)은 근육과 간에 저장되어 있는 글리코젠(Glycogen)이나 혈중 포도당(글루코스)을 분해하는 과정으로 산소가 없어도 이루어지는 반응으로 젖산(Lactic acid) 또는 피루브산(pyruvic acid)을 형성한다.

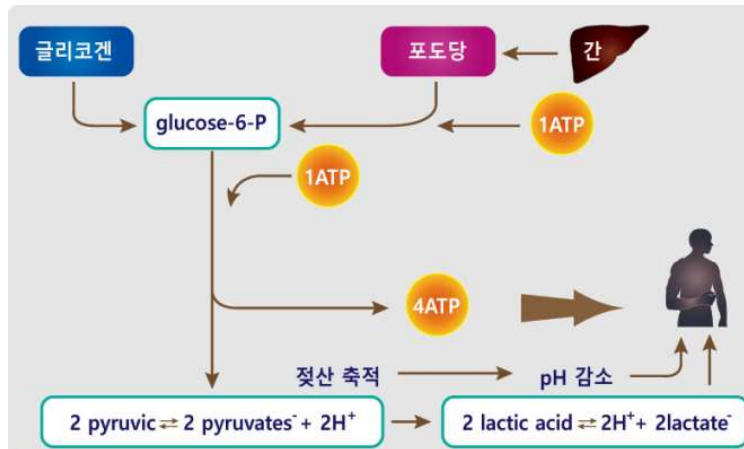


그림 4. 해당과정 시스템을 통한 ATP 생성

[출처: Physiology, Masaryk University, Brno 2012]

운동 시간이 짧을수록 포스포크레아틴의 ATP 생성에 대한 상대적 기여도는 더 높아진다. 예를 들어 6초간의 단거리 질주 동안 힘의 출력은 250% 최대 산소섭취량($\text{VO}_2 \text{ max}$)에까지 이르고, 인원질 시스템과 해당과정 시스템에서 생성되는 ATP는 전체 ATP 필요량의 50%까지 제공한다.

(나) ATP 분해

단거리 질주를 하는 동안은 포스포크레아틴이 고갈되고 글리코젠분해 과정은 활성화되며 ATP 분해속도는 종종 ATP 합성속도를 앞지른다. 이는 결국 과도하게 ATP를 분해하며 세포내 아데닌 뉴클레오타이드 분해의 최종 산물(Inorganic phosphate, ADP, AMP, IMP, 암모니아)의 함량을 증가시키는 결과를 가져온다. 생성된 이노신 일인산(Inosine monophosphate, IMP)중 소량은 이노신(inosine)으로 전환되고 더 나아가 하이포잔틴(Hypoxanthine)으로 전환되며, 이것은 근육의 정맥혈로 유출된다. 아데닌 뉴클레오타이드의 분해에 의해 생성되는 ADP와 P_i 가 세포내 축적됨과 함께 해당과정 및

글리코겐 분해로부터 과도하게 생산된 젖산에서 유리되는 H^+ 가 체내 완충작용으로 처리할 수 있는 수준을 넘어서게 되면 pH가 저하되고, 이는 피로와 연관된다.

(5) 젖산 축적

세포에 산소가 충분히 공급되는 상황에서는 TCA 회로(Tricarboxylic acid cycle)가 원활히 진행되므로 혈중 젖산 농도가 0.56~2.00 mmol/L의 범위로 유지되고, 그 이상으로 축적되지 않는다. 그러나 해당작용과 TCA 회로의 연계에 필요한 산소가 당량비 만큼 공급되지 못하고 해당작용이 상대적으로 활발한 상황에서는 근육 내에 젖산이 생성된다. 고강도 운동 시 산소공급량이 근육의 산소소모량에 미치지 못하는 경우 근육조직의 젖산농도가 증가하게 되고 이때 생성된 젖산은 혈액으로 확산되어 간에서 처리된다. 이러한 과정이 간에서 당신생합성(Gluconeogenesis)이 일어나는 코리회로(Cori cycle)이다. 운동으로 인해 젖산이 과도하게 축적되면 체내 산성화가 초래되어 운동 중 당질대사에 관여하는 가인산분해효소(Phosphorylase)활성이 저해되고 결과적으로 무산소 상태에서 운동에너지의 급원이 되는 당신생합성이 억제된다.

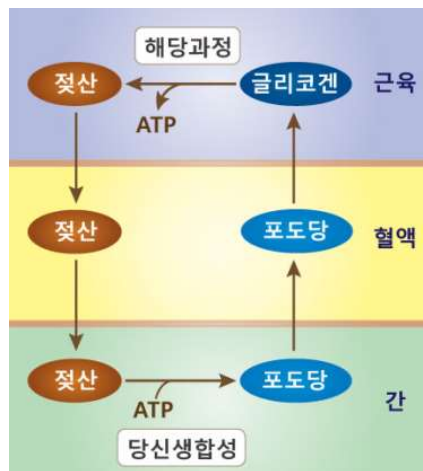


그림 5. 코리회로

[출처: Compend Contin Educ Vet 29(6): 360-2, 2007]

(6) 산소운송

산소는 인간의 생존에 필수적인 물질로서 대기 중의 산소 농도는 용적비로 약 21%이며 이러한 환경에서 인간의 혈중 산소 농도는 95% 이상으로 유지된다. 체내 산소량이 감소되면 조직의 세포 내 에너지 대사가 제한되고, 장시간 공급되지 않을 경우 인체의 활동을 정지시킬 수도 있다. 또한 산소섭취가 부족하면 작업 시에 생리 기능의 활성화에 의한 에너지 요구량에 대하여 공급이 충족하지 못하는 상태가 되어 피로가 유발되고, 기초적인 대사에 필요한 에너지가 공급되지 않아 생체 내 저산소증으로 빈혈이나 허혈(Ischemia), 장기손상 등을 일으키게 된다.

지구성 운동종목에 있어서 운동수행능력은 전신에서 활동근과 같은 국소부위의 산소운송능력(Oxygen transporting capacity)에 의해서 큰 영향을 받는다. 이러한 산소운송능력의 개선은 유산소성 에너지 생산의 효율성 증가를 가져오고, 결과적으로 최대산소섭취량(Maximal oxygen uptake; $VO_2\text{max}$)을 증가시킬 뿐만 아니라 운동 중 피로할 때까지의 시간 개선과 더 높은 운동강도 증가를 통해 운동수행능력을 향상시킨다.

(가) 최대산소섭취량($VO_2\text{ max}$)

최대산소섭취량($VO_2\text{ max}$)은 심폐 지구력 운동능력을 평가하는 대표적 지표로서 여러 가지 체력 요인 가운데 개인의 심폐 지구력과 유산소 운동 능력을 판단할 수 있는 지표로 간주된다. 정상인의 최대산소섭취량을 결정하는 요인은 심장의 기능, 활동조직으로의 혈류순환능력, 근육조직에서 산소를 이용하여 대사하는 능력으로 산소운반체계와 산소이용 효율에 의해 결정된다.

인종, 성별, 연령, 건강 상태, 운동 능력, 체구에 따라 신체의 에너지 요구량이 달라 산소 섭취량도 차이가 나기 때문에 최대산소섭취량은 mL/min/Kg로 나타낸다. 즉 신체에서 체중 1kg당 1분 동안 사용할 수 있는 산소의 최대량이다. 최대산소섭취량이 높아질수록 피로를 느끼지 않고 많은 에너지를 생산함으로써 힘든 운동을 오랫동안 지속할 수 있으며, 최대 산소 섭취량이 높으면 전신 지구력과 유산소 운동 능력이 우수하다는 것을 의미한다. 폐활량, 혈중 헤모글로빈(혈색소)의 양, 심박출량, 조직의 산소 이용률이 증가할수록 최대 산소 섭취량은 커진다. 트레드밀이나 에르고미터를 활용하여 얼굴에 호흡 밸브를 장치한 후 완전히 지칠 때까지 점차 운동 부하를 올리면서 내쉬는 공기를 모아 산소 섭취량을 측정하며 최대 운동 시 얻어진 산소 섭취량이 최대 산소 섭취량이다. 측정도구로는 최대 및 최대하운동검사인 트레드밀, 자전거 에르고미터 등이 있다.

(7) 골격근 혈류

운동 중 골격근의 산소요구량 변화나 운동 강도 변화에 의해 심장에서 공급하는 혈액의 양이 달라진다. 격렬한 운동 시 분당 혈류량은 휴식 시 혈류량에 비해 3배 이상 증가한다. 근육에 더 많은 혈액을 공급하기 위해 심박출량이 증가하고, 발생한 열의 발산을 위해 피부로의 혈류량도 증가하며, 증가된 심박출량을 수행하기 위해 심장으로의 혈류도 증가하기 때문이다. 반면 신장과 소화기관 등 운동에 직접적인 영향이 없는 기관으로는 공급되는 혈류량은 감소한다.

골격근에 대한 혈류량은 안정 시 비복근에 분당 25 mL의 혈류가 흐르지만 달리기와 같은 운동 중에는 비복근 혈류가 15배까지 증가하여 분당 375 mL에 이르게 된다.

(8) 심폐기능

심폐지구력은 장시간의 지속적인 운동에 적응하는 신체의 능력으로 정의되며 건강과 관련된 체력의 중요 요인의 하나이다. 심폐 기능이 좋다는 것은 산소를 이용하는 능력이 좋다는 의미로서 심장과 근육을 포함한 신체 기관이 튼튼한 상태로 장시간 일을 수행할 수 있어 피로의 유발을 막을 수 있으며 심혈관계 질환을 예방할 수 있다. 심폐지구력을 향상시키는 운동에서는 운동의 강도보다는 운동시간과 빈도가 더욱 중요하다.

2. 보건학적 중요성

운동수행능력이란 개인이 특정 운동 또는 활동을 수행하는 데에 필요한 능력과 기술을 나타낸다. 이것은 운동 능력, 기술, 유연성, 근력, 지구력, 신체 조절, 그리고 운동 기술을 이해하고 적용하는 능력 등을 모두 포함한다. 즉, 다양한 유형의 운동 또는 활동을 수행하는 데 있어 필요한 신체적 및 기능적 능력을 나타내며 운동유형에 따라 필요한 능력이 상이할 수 있다. 예를 들면 축구에서의 운동수행능력은 지구력, 민첩성, 근력, 순발력 등을 요구할 것이며, 수영에서는 호흡 제어, 근력이 중요할 것이다. 일반적으로 운동수행능력을 향상시키려면 적절한 유·무산소 운동을 통하여 수행능력을 향상시키는 것이 중요하다. 운동수행능력이 떨어지지 않도록 규칙적인 운동을 하고, 근육을 만드는데 필요한 단백질 공급 및 에너지원으로 쓰이는 탄수화물, 비타민·무기질을 적절히 섭취하도록 한다. 비만은 운동수행능력을 떨어지게 하므로 적당한 체중을 유지하고, 또한 술과 담배, 스트레스의 가중은 근력 활성화에 방해가 될 수 있으므로 줄이는 것이 좋다.

III 기능성 시험 방법

1. 바이오마커의 선정

가. 유형별 바이오마커

‘운동수행능력에 도움을 줄 수 있음’의 기능성을 확인하기 위한 시험관시험, 동물시험 및 인체적용시험의 바이오마커*는 아래의 표를 참고할 수 있다.

* 작용 기전 또는 인체적용시험 설계에 따라 적절한 바이오마커를 선택할 수 있음

표 1. ‘운동수행능력에 도움을 줄 수 있음’의 기능성 확인을 위한 바이오마커

구분	바이오마커	측정 가능한 연구유형		
		<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>	Human
근피로 개선	크레아틴인산화효소 (Creatine kinase, CK)	○	○	○
	젖산탈수소효소 (Lactate dehydrogenase, LDH)	○	○	○
	아스파르테이트 아미노전이효소 (Aspartate aminotransferase, AST), 알라닌 아미노전이효소 (Alanine aminotransferase, ALT)		○	○
	미오글로빈(Myoglobin)		○	○
	혈중 젖산(Lactic acid)	○	○	○
	혈중 암모니아(Ammonia)		○	○
	혈중 무기인산(Inorganic phosphorus)		○	○
	혈액요소질소 (Blood urea nitrogen, BUN)		○	○
	코르티솔(cortisol)		○	○
	인슐린유사성장호르몬-1(IGF-1)		○	○

구분	바이오마커	측정 가능한 연구유형		
		<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>	Human
에너지 공급과 회복	지방 산화	호흡교환율 (Respiratory exchange ratio, RER)	○	○
		근육내 중성지방 함량 (Intramuscular triglyceride)	○	○
		혈장 유리지방산 (Plasma free fatty acid)	○	○
		혈장 케톤체 (Plasma ketones)	○	○
		L-카르니틴	○	○
	글리코겐(Glycogen)		○	○
	식이급원으로부터 체내로의 탄수화물 운송		○	○
	에너지 생성 및 공급효율	크레아틴(Creatine), 크레아틴인산(Phosphocreatine)	○	○
		Adenosine-5'-triphosphate(ATP)	○	○
		Insulin-responsive glucose transporter 4(GLUT4)	○	○
		젖산 수송체 (Monocarboxylate transporter, MCT)	○	○
		해당작용(Glycolysis) 조절 효소	○	○
		피루브산탈수소효소 (Pyruvate dehydrogenase, PDH)	○	○
		크렘스회로 산화관련 효소	○	○
		Na ⁺ -K ⁺ -ATPase	○	○
		AMP-activated protein kinase (AMPK)	○	○
		Sirtuin1(SIRT1)	○	○
		Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 α (PGC-1 α)	○	○
		Peroxisome proliferator-activated receptor gamma(PPAR γ)	○	○
		지방산 산화/합성 효소	○	○

구분	바이오마커	측정 가능한 연구유형		
		<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>	Human
	전자전달계 관련 효소	○	○	
	젖산축적	혈중젖산역치(Lactate threshold)	○	○
		혈중 중탄산염 수준(Bicarbonate)	○	○
		근육내 젖산 수준(Lactate)	○	
	산소운송	산소포화도(SaO ₂), 동맥내 산소분압(PaO ₂)	○	○
		골격근 산소화 농도	○	○
		적혈구 수, 헤모글로빈 농도, 혈청 페리딘 농도, 철분 등	○	○
	골격근 혈류	골격근 혈류량	○	○
	심폐기능	심박수 (Heart rate)	○	○
		환기량(Ventilation), 최대환기량 (Maximum ventilation, VE _{max})	○	○
		무산소성 역치 (Anaerobic threshold, AT)	○	○
		환기역치 (Ventilatory threshold, VT)	○	○
임상적 개선	심폐기능	탈진시까지 걸리는 시간 (Time to exhaustion)	○	○
		최대산소섭취량 (Maximum oxygen consumption, VO ₂ max)	○	○
		1회박출량(stroke volume, SV)	○	○
		심박출량(cardiac output, CO)	○	○
	근지구력		○	○
	근력		○	○

나. 바이오마커의 설명

(1) 근피로 개선

① 크레아틴인산화효소(Creatine kinase, CK)

크레아틴인산화효소(Creatine kinase, CK)는 원심성(신장성) 운동 등의 근손상을 유발하는 운동 후에 그 혈중 수준이 증가하기 때문에 대표적인 근손상 지표가 된다.

② 젖산탈수소효소(Lactate dehydrogenase, LDH)

젖산탈수소효소(Lactate dehydrogenase, LDH)는 근활동 중 근세포에서의 젖산 생성과 전환을 조절하는 역할을 하며, 운동 후 활성이 증가하고, 혈중 젖산탈수소효소 활성 증가는 세포 손상의 지표가 된다.

③ 아스파르테이트 아미노전이효소(Aspartate aminotransferase, AST),

알라닌 아미노전이효소(Alanine aminotransferase, ALT)

아스파르테이트 아미노전이효소(Aspartate aminotransferase, AST), 알라닌 아미노전이효소(Alanine aminotransferase, ALT)는 케톤산과 아미노산 간의 아미노기 교환을 촉매하는 효소로서 심근경색증이나 간질환의 지표가 되며, 과도한 운동 후에 혈청 AST의 수준이 상승하며, ALT는 장기간의 격렬한 운동 시 글루탐산을 피루브산으로 전환시켜 단백질이 에너지로 사용되도록 하는 아미노산 대사에 관여하여 운동과 관련된 조직 손상에 대한 지표가 될 수 있다.

④ 미오글로빈(Myoglobin)

미오글로빈은 근육 손상 시 혈류로 방출되므로 근육 손상의 지표가 되며, 지연성 근육통(Delayed onset muscle soreness, DOMS)의 간접적 지표가 된다.

⑤ 혈중 젖산(Lactic acid)

운동 중 혈액 내 젖산의 축적은 운동부하, 강도와 높은 관련성을 가지고 있으며 근피로에도 크게 영향을 미치는 것으로 알려져 젖산 생성과 제거에 대한 활발한 연구가 이루어져 왔으며, 각종 스포츠 현장에서도 많은 연구자들이 혈중 젖산 농도의 축적을 운동부하 강도의 지표로서 사용하고 있다.

⑥ 혈중 암모니아(Ammonia)

강한 강도의 운동 시 퓨린뉴클레오티드회로(Purine nucleotide cycle, PNC)를 통해서 골격근에서 암모니아가 생성되며, 장기간 운동 시 단백질 이화작용을 통해 암모니아가 생성되는데, 생성·축적된 암모니아는 독성을 가지며 근육 피로를 유발한다.

⑦ 혈중 무기인산(Inorganic phosphorus)

무기인산은 ATP가 ADP로 되면서 에너지가 발생할 때 분리된다. 세포내 무기인산 축적은 에너지 수준 저하를 의미하고, 과도한 무기인산 축적은 근수축에 의한 힘의 발현을 감소시킨다.

⑧ 혈액요소질소(Blood urea nitrogen, BUN)

요소질소는 체내 단백질대사의 최종산물이며, 강렬한 운동 후에 당류나 지방 이화작용에 의한 에너지 공급이 부족한 상태에서 단백질과 아미노산 이화작용이 일어나고 요소질소가 증가한다. 그러므로 혈액요소질소의 증가를 통해서 단백질이나 아미노산의 이화작용 및 피로가 유발되었음을 알 수 있다.

(2) 에너지 공급과 회복

(가) 지방산화

① 호흡교환율

호흡교환율은 동일한 시간 동안 산소섭취량에 대한 이산화탄소 배출량의 비율 (VCO_2/VO_2)로서 안정 시나 운동 시에 사용된 탄수화물과 지방의 영양소 비중을 나타낸다. 운동이 시작되면 처음에는 해당과정에 의해 탄수화물이 주된 에너지원이 되지만 운동이 지속되면 지방이 주요 에너지원으로 이용되면서 호흡교환율이 감소한다.

② 근육내 중성지방 함량

장시간 지속되는 운동에서 글리코겐 고갈에 따라 피로가 발생하는데, 피로를 발생시키지 않고 계속 운동하기 위해서는 지방산화를 통해 지방이 에너지원으로 쓰일 필요가 있다. 근육 내 중성지방 감소는 지방산화 증진을 통해 지구력 향상에 도움이 될 수 있음을 의미한다.

③ 혈장 유리지방산

지방분해와 지방산화의 산물로서 지방산과 글리세롤이 생성되므로 혈중 유리지방산을 통해서 지방산화 정도를 알 수 있다. 그러나 혈장 유리지방산 농도는 혈장으로 유출된 유리지방산과 다양한 조직으로 흡수되는 유리지방산 사이의 균형을 반영하기 때문에 혈장 유리지방산 증가가 반드시 지방산화 비율의 증가를 의미하지는 않는다.

④ 혈장 케톤체

지방산의 β -산화로 생성된 아세틸 CoA는 크렘스 회로를 통해 산화되지만, 운동에 의해 크렘스 회로의 용량을 넘는 지방산 산화가 일어날 때 아세토아세틸 CoA에서 아세토아세트산, β -히드록시부티르산, 아세톤 등의 케톤체가 생성되어 혈액 중으로 방출되며, 주로 간에서 케톤체가 생성된다.

(나) 글리코겐(Glycogen)

운동시 근육과 간의 글리코겐 고갈은 피로의 주요 원인으로 알려져 있으며, 근육과 간 내 글리코겐 저장량을 유지하고 늘리는 것은 피로를 지연시키는 효과를 통해 지구력 향상에 도움이 된다.

(다) 식이급원으로부터 체내로의 탄수화물 운송

식이급원으로부터 체내로의 탄수화물 운송을 증가시키는 것은 체내 글리코겐이 고갈되는 것을 저해함으로써 지구력 증진에 도움이 될 수 있다.

(라) 에너지생성 및 공급효율

① 크레아틴(Creatine), 크레아틴인산(Phosphocreatine)

인체 내에서 크레아틴은 유리 크레아틴 또는 크레아틴인산의 형태로 골격근에 저장되어 근 수축시 ATP-크레아틴인산 시스템을 통해서 근섬유의 에너지원 ATP를 생성한다.

② Adenosine-5'-triphosphate(ATP)

미토콘드리아에서 생성되는 근 수축을 위한 즉각적인 에너지원으로서 골격근에 ATP가 충분하지 않으면, 미오신 교차다리를 분리하기 위한 에너지 공급에 고갈이 일어나 골격근 기능이 감퇴한다.

③ Insulin-responsive glucose transporter 4(GLUT4)

GLUT4는 인슐린 의존적 포도당 수송체로서 주로 골격근과 지방조직에 분포하며, 포도당을 세포 외부에서 세포 내부로 이동시키는 역할을 한다.

④ 젖산 수송체(Monocarboxylate transporter, MCT)

젖산 수송체는 젖산을 세포 내부에서 세포 외부로 이동시키는 역할을 한다.

⑤ 해당작용(Glycolysis) 조절 효소

세포, 동물의 골격근에서 해당과정을 조절하는 효소들로서 포스포프рук토키나아제(Phosphofructokinase), 헥소키나아제(Hexokinase), 피루브산키나아제(Pyruvate kinase) 등의 효소가 있다.

⑥ 피루브산탈수소효소(Pyruvate dehydrogenase, PDH)

피루브산(Pyruvate)를 acetyl CoA로 전환하는 효소로서 운동 시 해당과정을 통해 형성된 피루브산을 호기적 상태에서 크렘스 회로를 통해 ATP를 생성하도록 하는 역할을 한다.

⑦ 크렘스 회로 산화관련 효소

크렘스 회로는 탄수화물 지방 그리고 단백질에서 방출된 아미노산의 최종분해단계이며 만약 회로가 원활하게 돌아가지 않는다면 혈중 젖산이 축적되어 피로유발의 원인이 될 수 있다. 크렘스 회로의 산화 관련 효소인 시트르산합성효소(Citrate synthase, CS), 숙신산탈수소효소(Succinate dehydrogenase, SDH)는 유산소 운동에 의해 증가된다.

⑧ $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$

$\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ 는 고등생물의 거의 모든 세포에 존재하는 필수적인 막단백질로서 인체의 경우 안정시에 세포질 ATP의 약 25%가 이 효소에 의해서 분해되며, 신경세포의 경우 약 70%의 ATP가 이 효소의 작용에 소비된다. 골격근에서 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ 활성 감소는 ATP 가수분해에 손상이 발생하고 균형이 깨어졌음을 의미한다.

⑨ AMP-activated protein kinase(AMPK)

운동에 의해 세포 내의 ATP가 고갈되어 AMP/ATP 비율이 증가하면 AMPK가 활성화되어 영양소 대사와 관련된 단백질을 인산화하고 조절하는 역할을 한다. ATP를 소비하는 동화작용을 억제하고, ATP를 생산하는 이화작용(포도당 흡수, 해당과정, 글리코젠 분해, 지방산 산화)을 촉진하는 작용을 하므로 간이나 골격근 등의 조직에서 AMPK가 활성화되면 지방산 산화와 포도당 흡수가 증가된다.

⑩ Sirtuin1(SIRT1)

SIRT1은 AMPK 활성화에 필요한 인자이며 PGC-1 α 대사에 관여하는 것으로 알려져 있다. 즉 AMPK 활성화는 세포 내 NAD⁺의 함량을 증가시키고, NAD⁺의존적 탈아세틸화 효소인 SIRT1이 활성화 되어 PGC-1 α 의 탈아세틸화 및 활성화가 이루어진다.

⑪ Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 α (PGC-1 α)

PGC-1 α 는 열량대사에 관여하는 유전자들을 조절하는 전사조절 도움인자(Transcriptional coactivator)이며 미토콘드리아 생합성 및 기능을 조절하는 역할을 한다. 지구력 운동은 골격근육에서 PGC1- α 유전자를 활성화 시키는 것으로 알려져 있다.

⑫ Peroxisome proliferator-activated receptor gamma(PPAR γ)

PPAR- γ 는 지방대사 및 당대사를 조절하는 인자이다. 골격근 내 대사과정 중 지방산 산화에 관여하는 단백질의 전사를 조절한다.

⑬ 지방산 산화/합성 효소

카르니틴 팔미토일 전이효소(Carnitine palmitoyl transferase, CPT)는 PPAR- α 에 의해 조절되는 지방산 산화효소이고, β -hydroxyl acyl dehydrogenase(β -HAD)는 지방산 β -산화의 속도 제한 효소(Rate-limiting enzyme)로서 지구력 훈련에 의한 유산소계 적응으로서 이들 지방산 산화 효소들의 활성이 증가한다고 알려져 있다.

⑭ 전자전달계 관련 효소

해당과정 및 크렙스 회로에서 방출된 전자 및 수소이온은 호흡과정을 통한 산소와 결합하여 물을 형성하게 되는데, 이렇게 물이 형성되는 특성의 화학반응을 전자전달계라 한다. 근수축에 필요한 최대한의 ATP생성은 미토콘드리아 내에서 전자전달계에 의해 이루어지는 산화적 인산화 과정에 의해 이루어진다. 관련 효소는 시토크롬 c 산화효소(Cytochrome c oxidase, COX) 등이 있다.

(마) 젖산 축적

① 혈중 젖산역치(Lactate threshold)

점증부하 운동 시 혈중 젖산 농도가 급격히 증가하는 지점을 젖산역치라고 하며, 보다 높은 강도에서 젖산역치가 발생하는 것이 운동을 지속하는데 도움이 될 수 있다.

② 혈중 중탄산염 수준(Bicarbonate)

혈중 젖산의 수소 이온에 대한 완충역할을 통해서 중탄산이온의 농도가 감소하므로, 중탄산이온 농도 감소는 운동 중 젖산 축적의 간접적 지표가 된다.

③ 근육 내 젖산 수준(lactate)

해당과정에서 산소가 충분하지 않을 경우 젖산 탈수소효소에 의해 피루브산이 젖산으로 환원된다. 포도당이 젖산으로 전환되는 대사를 혐기성 호흡이라 하며 골격근의 과격한 운동 시, 과량의 젖산이 생성되고 근육의 피로가 생겨 결과적으로 근육이 손상된다.

(바) 산소운송

① 산소포화도(SaO_2), 동맥내 산소분압(PaO_2)

운동 중에는 작동하고 있는 근육으로의 산소 운송에 대한 요구가 증가하고, 혈중 산소의 대부분은 헤모글로빈에 결합되어 있고, 혈중 산소 함량은 헤모글로빈 농도와 헤모글로빈에 대한 산소 결합능에 의존한다.

② 골격근 산소화 농도

골격근에서 O_2Hb 및 HHb 비율의 변화는 미토콘드리아로의 산소전달의 변화를 가져오게 되고, 이는 골격근의 활동과 수축 시 산소이용능력의 변화를 가져오게 되며, 이는 VO_2 를 반영하게 된다.

(사) 골격근 혈류

골격근 혈류는 근육으로의 산소와 에너지를 공급해주는 주요 요인이다. 운동 중 골격근의 산소요구량 변화나 운동 강도 변화에 의해 심장에서 공급하는 혈액의 양이 달라진다. 격렬한 운동 시 분당 혈류량은 휴식 시 혈류량에 비해 3배 이상 증가한다.

(아) 심폐기능

① 심박수(Heart rate)

1분 동안의 심장박동수는 운동시에 점차적으로 증가하는데, 심혈관계 기능을 나타내는 지표로 운동 훈련 경험이 많을수록 동일 최대하 강도의 운동에서 심박수는 감소된다.

② 환기량(Ventilation), 최대환기량(Maximum ventilation, VEmax)

1분 당 폐로 공기가 들고 나는 양을 분당 환기량이라고 하며, 1분 당 폐에 출입할 수 있는 최대 공기량을 최대환기량이라고 한다. 지속적 유산소운동 시 최대산소섭취량과 함께 최대환기량도 증가한다.

③ 무산소성 역치(Anaerobic threshold, AT)

운동강도 증가에 따라 조직으로의 산소운반이 충분히 이루어지지 않게 되고, 유산소에너지 대사과정에서 무산소에너지 대사과정으로 전환되는데, 이 시점을 무산소성 역치라고 하며, 무산소성 역치 시점이 늦게 나타날수록(증가할수록) 유산소성 운동수행력이 증가함을 의미한다.

④ 환기역치(Ventilatory threshold, VT)

운동강도가 증가함에 따라 환기량이 산소섭취량과 비례하여 증가하다가 어느 시점이 되면 산소섭취량 증가 없이 환기량만 급격히 증가되는데, 이 시점을 환기역치라고 하며, 환기역치가 증가할수록 유산소성 운동수행력이 증가함을 의미한다.

(3) 임상적개선

① 탈진시까지 걸리는 시간(Time to exhaustion)

탈진시까지의 걸리는 시간을 측정함으로써 운동수행능력을 향상여부를 알 수 있다.

② 최대산소섭취량(Maximum oxygen consumption, VO_2 max)

인체가 운동하는 중에 섭취할 수 있는 단위시간 당 최대의 산소섭취량으로 최대산소섭취량이 증가할수록 유산소성 운동능력과 심폐기능이 증진된 것으로 평가한다.

③ 1회 박출량(stroke volume, SV)

심장이 1회 완전히 수축하였을 때 내보내는 혈액량으로 확장기말용적과(end-diastolic volume, EDV)과 수축기말용적(end-systolic volume, ESV)의 차로 정의된다.

④ 심박출량(cardiac output, CO)

심장이 단위시간, 보통 1분 동안 박출하는 혈액의 양으로 심박수(heart rate, HR)와 1회박출량(stroke volume, SV)의 곱으로 정의된다.

2. 주요 바이오마커의 측정 방법

(1) 근피로 개선

(가) 크레아틴인산화효소

세포 또는 실험동물이나 인체의 혈액에서 혈장 또는 혈청을 분리 후, 효소법(Enzymatic assay)으로 분석한다.

(나) 젖산탈수소효소

세포 또는 실험동물이나 인체의 혈액에서 혈장 또는 혈청을 분리한 후, 효소법(Enzymatic assay)으로 측정하거나 혈액생화학분석기를 이용하여 분석한다.

(다) 아스파르테이트 아미노전이효소, 알라닌 아미노전이효소

실험동물이나 인체의 혈액에서 혈청 또는 혈장을 분리하여 혈액분석기를 이용하여 분석한다.

(라) 미오글로빈

실험동물이나 인체의 혈액에서 혈청을 분리하여, 효소면역측정법을 이용하여 측정한다.

(마) 혈중 젖산

세포실험에서는 배양액 내 분비되는 젖산의 양을 측정하며, 동물실험에서는 혈장의 젖산 농도를 분석 kit를 사용하여 측정할 수 있다. 인체에서는 운동 전, 운동 중, 운동 후의 측정 시점마다 귓불이나 손가락 끝의 혈액을 채취하여 젖산 분석기를 이용하여 측정한다.

(바) 혈중 암모니아

실험동물이나 인체의 혈액에서 혈장을 분리하고 효소 분석법으로 측정한다.

(사) 혈중 무기인산

실험동물이나 인체의 혈장 또는 혈청에서 무기인산을 Phosphomolybdate & UV(Ultraviolet Spectrophotometry) 검사법으로 분석한다.

(아) 혈액 요소질소

실험동물이나 인체의 혈액에서 혈청이나 혈장을 분리하여 분석 kit를 사용하여 요소가수분해효소(Urease)와 글루탐산탈수소효소(Glutamate dehydrogenase)의 결합 효소를 비색법(Colorimetric method)으로 분석한다.

(2) 지구력 및 에너지 공급과 회복

(가) 지방산화

① 호흡교환율

실험동물과 인체에서 측정 가능하며 실험동물의 경우 특수 제작된 밀폐된 케이지(cage)에 실험동물을 넣고 산소섭취량과 이산화탄소 배출량을 측정한다. 인체의 경우 자동 가스 분석기 등을 이용하여 측정한다.

② 근육내 중성지방 함량

실험동물의 경우, 근육 조직을 약 0.2 g 잘라내어 클로로포름 : 메탄올 = 2 : 1의 혼합액을 가해 균질화한 후 총지질을 추출하고, 중성지방 측정 kit를 사용한다. 인체의 경우, 비침습적인 방법인 자기공명분광법(Magnetic resonance spectroscopy, MRS)을 이용한다.

③ 혈장 유리지방산

실험동물과 인체의 채취 혈액에서 혈청 또는 혈장을 분리한 후 효소법을 이용한 유리지방산 측정 kit를 이용한다.

④ 혈장 케톤체

실험동물이나 인체의 혈액에서 혈청 또는 혈장을 분리하여 효소법을 이용하여 분석한다.

(나) 글리코젠

세포, 실험동물의 간과 근육조직을 통한 골격근 내 글리코젠 함량을 측정할 수 있다. 간과 근육의 글리코젠 함량은 일정량의 간과 근육을 균질화시킨 후 포도당 농도를 측정하고, glucoamylase를 첨가하여 배양시킨 후 포도당 농도를 측정하여 간과 근육에 글리코젠으로 저장된 포도당 함량을 측정할 수 있다.

(다)식이급원으로부터 체내로의 탄수화물 운송

방사성 또는 안정 탄소 동위원소를 이용할 수 있으며, ^{14}C -glucose 표지자가 함유된 탄수화물 음료 등을 섭취하고 호기 내 ^{14}C 를 신틸레이션 계수기(Ccintillation counter)를 이용하여 측정한다.

(라) 에너지생성 및 공급효율

① 크레아틴, 크레아틴인산

세포 내 크레아틴 함량 변화를 측정할 수 있고, 동물실험에서 혈장 및 근육 내 크레아틴 함량을 측정할 수 있다. 인체에서는 혈장 크레아틴 농도를 측정할 수 있다. 혈장 및 근육 내 크레아틴 함량은 Jaffe reaction을 이용한 흡광도 측정방법으로 분석한다. 근육 내 유리 크레아틴 함량과 크레아틴인산 함량은 조직 전처리 후 혈장 크레아틴과 같은 방법으로 측정한다. 근육 내 유리 크레아틴 함량과 크레아틴인산 함량의 합을 총크레아틴 함량으로 구한다.

② Adenosine-5'-triphosphate(ATP)

세포, 실험동물에서 근육 내 ATP 함량을 측정할 수 있다. ATP는 중화시킨 세포용해액을 3-phosphoglycerate kinase를 이용한 효소적 측정방법으로 분석한다.

③ Insulin-responsive glucose transporter 4(GLUT4)

세포, 실험동물의 골격근에서 quantitative real-time PCR analysis(qRT-PCR), western blotting 등의 방법을 이용하여 측정할 수 있다.

④ 젖산 수송체

세포, 실험동물의 골격근에서 qRT-PCR analysis 방법을 이용하여 MCT1, MCT4 mRNA 발현량을 측정할 수 있다.

⑤ 해당작용 조절 효소

세포, 실험동물의 골격근에서 해당과정을 조절하는 효소인 포스포프룩토 키나아제(Phosphofructokinase), 헥소키나아제(Hexokinase), 피루브산키나아제(Pyruvate kinase) 등의 mRNA 발현을 qRT-PCR analysis 방법을 이용하여 분석할 수 있다.

⑥ 피루브산탈수소효소(Pyruvate dehydrogenase, PDH)

세포, 실험동물의 골격근에서 qRT-PCR analysis 방법을 이용하여 mRNA 발현 정도를 측정한다.

⑦ 크렙스 회로 산화관련 효소

크렙스 회로의 산화 관련 효소인 시트르산합성효소(Citrate synthase, CS), 숙신산탈수소효소(Succinate dehydrogenase, SDH) 등의 활성을 측정할 수 있다. CS 활성도 측정은 Srere 방법에 근거하여 CoASH가 DTNB (5,5'-dithiobis-2-nitro benzoate)와의 반응에서 생성되는 색 변화를 분광광도계(412 nm)로 관찰하는 방법을 이용한다.

⑧ $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$

골격근에서 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ 활성 측정은 세포, 실험동물의 근육조직을 ELISA 방법을 이용하여 효소활성을 측정할 수 있다.

⑨ AMP-activated protein kinase(AMPK)

세포, 실험동물의 간, 근육 조직에서 AMPK 인산화 정도를 western blotting 또는 ELISA 방법으로 측정할 수 있다.

⑩ Sirtuin1(SIRT1)

세포, 실험동물의 근육에서 SIRT1 단백질 발현을 western blotting 또는 ELISA 방법으로 측정할 수 있다.

⑪ Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 α (PGC-1 α)

세포, 실험동물의 근육에서 PGC-1 α 의 mRNA 발현과 단백질 발현을 qRT-PCR analysis, western blotting 또는 ELISA 방법으로 분석할 수 있다.

⑫ Peroxisome proliferator-activated receptor gamma(PPAR γ)

세포, 실험동물의 근육 조직, 인체의 근육생검 조직에서의 발현을 qRT-PCR analysis, western blotting 또는 ELISA 방법 등을 이용하여 측정할 수 있다.

⑬ 지방산 산화/합성 효소

Acetyl-CoA carboxylase(ACC)는 지방산 합성의 속도 제한 효소로서 세포, 실험동물의 근육 조직에서 western blotting 방법을 사용하여 ACC 인산화를 측정할 수 있다.

⑭ 전자전달계 관련 효소

근육세포 내 시토크롬 c 산화효소(Cytochrome c oxidase, COX) 등의 전자전달계 효소 활성, mitochondrial complex IV subunit 1(COXIV.1), mitochondrial complex IV subunit 4(COXIV.4), ATP synthase c 등의 전자전달계 단백질 발현을 측정할 수 있다. 전자전달계 효소 활성은 효소법(enzymatic assay)을 통해, 전자전달계 단백질 발현은 western blotting 또는 ELISA 방법으로 분석할 수 있다.

(마) 젖산 축적

① 혈중 젖산역치

실험동물과 인체를 대상으로 측정가능하며, 인체의 경우, 트레드밀을 이용하여 점증적 최대운동을 할 때와 안정 시, 운동 중, 운동직후, 회복 시에 2분 간격으로 손가락 끝에서 채취한 혈액을 헤파린 처리된 튜브에 옮기고 25 μ L syringe pet에 담아 혈중 젖산 분석기에 주입하여 혈중 젖산 농도를 측정한다. 실험동물의 경우도 인체와 마찬가지로 점증적 트레드밀 달리기를 시행하여 꼬리에서 혈액을 채취하여 혈중 젖산 농도를 측정하고, 젖산역치를 구한다.

② 혈중 중탄산염 수준

실험동물과 인체의 혈액에서 측정하며, 실험동물의 경우, 점증적 트레드밀 달리기를 하는 동안 혈액을 채취하고, 혈액을 유리 모세관 튜브(glass capillary tube)에 옮겨 봉인한 후, 측정기기를 이용하여 pH와 $p\text{CO}_2$ 를 측정한다. 혈중 중탄산염 농도는 pH와 $p\text{CO}_2$ 값으로부터 얻으며, 쥐의 혈액에 적합한 standard equation을 사용하여 구한다. 인체의 경우, 혈액을 채취하자마자 혈중 가스 분석기를 이용하여 측정한다.

③ 근육내 젖산 수준

실험동물의 골격근 조직에서 젖산 함량을 측정한다. 실험동물을 안정 시와 피로 시점에 희생하여 효소적 측정법으로 근육 내 젖산 함량을 측정한다.

(바) 산소운송

① SaO_2 (산소포화도), PaO_2 (동맥내 산소분압)

실험동물과 인체를 대상으로 측정가능하며, 운동 부하 후 측정센서를 실험동물이나 시험대상자의 손가락에 부착시켜 맥파 산소포화도 측정기에 연결한 후, 혈중 % SaO_2 를 1분간 측정하며 그 값이 안정 상태를 나타낼 때 기록한다.

② 골격근 산산화 농도

골격근 산산화 농도는 근적외선 분광측정장치를 이용하여 우측 대퇴 외측광근 부위에서 측정을 실시한다. 사전·사후검사 시 probe를 무릎 10~15 cm 위쪽의 대퇴 외측광근 부위에 부착한 후 80% HRmax 상대강도의 자전거 운동 5분, 10분, 20분, 30분에 $\Delta\text{O}_2\text{Hb}$, ΔHHb , TOI ($\Delta\text{O}_2\text{Hb}/\text{total Hb} \times 100$)를 분석한다.

(사) 골격근 혈류량

실험동물과 인체에서 체적변동기록법(Plethysmography), 양전자 방출 단층촬영(Positron Emission Tomography, PET), 자기공명영상(Magnetic Resonance Imaging, MRI) 등을 이용하여 측정 가능하다. 인체에서 상완이두근의 최대 근 수축시 근조직 내로 유입되는 동맥의 혈류검사는 경두개 초음파 검사(Transcranial Doppler, TCD)로 측정할 수 있다. TCD 본체에 연결되어 있는 probe를 사용하여 안정 시에 혈류속도 및 저항이 가장 활발한 상완동맥의 위치를 찾아내어 싸인펜으로 표시하고, 표시 부위에 5 MHz의 probe 막대를 동맥혈관과 10-15도 각도를 이루도록 하여 초음파를 투영하여 혈류의 최대속도 및 평균속도를 TCD 모니터 wave와 스피커에서 나오는 음향을 기준으로 심장 박출량이 일정하게 유지될 때 측정한다.

(아) 심폐기능

① 심박수

실험동물과 인체에서 측정할 수 있으며, 인체의 경우 일반적으로 심박수 측정기기를 이용하여 측정한다.

② 환기량, 최대환기량

실험동물의 경우, 설치류를 위한 폐활량계를 이용하여 측정한다. 폐활량계 시스템은 플라스틱 챔버의 벽에 호흡유량계가 탑재되어 있고, 챔버 내 공기는 적절히 신선한 공기로 재충전 된다. 실험동물은 플라스틱 벽에 달린 구멍을 통해 자연스럽게 숨을 쉬도록 하고, 컴퓨터가 규칙적인 간격을 두고 재충전되는 공기를 차단하면, 실험동물은 폐활량계를 통해서 숨을 쉬고, 이 호흡 데이터를 모은다. 이 때, 호흡수와 1회 호흡량의 곱은 환기량(Ventilation)을 나타낸다. 인체의 경우, 노즈클립을 코에 장착한 상태에서 마우스피스로 통한 들숨, 날숨을 측정기기를 이용하여 측정한다.

③ 무산소성 역치

실험동물의 가슴에 점증적으로 무거운 것을 매달고 수영운동을 실시한다. 각 실험동물 체중의 4, 5, 6, 7, 8%에 해당하는 무게의 것을 각 3분씩 매달며, 무게를 증가시킬 때마다 1분간 휴식이 주어진다. 1분간의 휴식시간 동안 꼬리 정맥에서 채혈하여, 헤파린 처리된 튜브로 옮긴 후 젖산 농도를 측정한다. 각 실험동물에 대한 무산소성 역치는 혈중 젖산 농도가 갑자기 증가하는 지점으로 한다. 인체의 경우, 트레드밀을 이용한 점증적 부하 운동을 수행할 때의 무산소성 역치를 가스 분석을 이용하여 측정할 수 있다.

④ 환기 역치

자전거 에르고미터 등을 이용한 점증적 최대운동에서 가스분석기로 계속해서 호흡 가스를 모니터하고 분석하며, 15초 간격의 평균을 구한다. 환기역치는 산소 섭취와 이산화탄소 배출이 같아지는 정상상태(steady-state, 항정상태)로 결정하거나 산소섭취량이 직선적으로 증가하는데 비해 환기량이나 이산화탄소 배출량이 비직선적으로 증가하기 시작하는 시점의 운동 강도로 한다.

(3) 임상적 개선

○ 탈진시까지 걸리는 시간(Time to exhaustion)

① 강제수영시험

플라스틱 수조(50W × 40D × 50H cm)의 35 cm 높이까지 물을 채운 후, 수중히터를 이용하여 수온을 일정하게($25 \pm 2^\circ\text{C}$) 유지하도록 한다. 적응훈련은 본실험 전까지 1주일에 1회 실시하는데, 시험물질 투여 1시간 후에 마우스 체중의 4%에 해당하는 무게추를 꼬리에 부착하고 20분 동안 강제수영을 실시한다. 2주차에는 30분, 3주차에는 40분까지 점차적으로 수영시간을 증가시킨다. 본 실험은 시험물질 투여 후에 적응훈련과 동일한 방법으로 강제수영을 실시하여, 마우스의 코가 수면 아래로 5초 이상 가라앉는 시점을 탈진 시점으로 한다.

② 강제달리기시험

실험동물을 트레드밀에 적응시킨 후, 달리기 운동을 실시한다. 시험물질 섭취가 끝나면, 2시간 금식 후 본 실험인 탈진 시까지 달리기 시험을 실시한다. 탈진시까지 달리기 시험은 12 m/min 로 시작하여 최종 30 m/min에 도달할 때까지 매 3분 마다 3 m/min씩 속도를 증가시킨다. 더 이상 트레드밀 속도를 따라가지 못하는 것이 10초 이상 될 때, 시험동물을 트레드밀에서 분리시켜 등을 바닥에 대고 반드시 눕혀 바로 일어나지 못하면 탈진 상태로 간주한다.

③ 탈진시까지 달리기시험

탈진시까지 달리기 시험은 주로 트레드밀 위에서 달리도록 하며, 점증부하운동과 최대하운동으로 나눌 수 있다. 점증부하운동은 속도를 일정하게 유지한 상태에서 경사도를 0%에서 시작하여 2.5%, 5%, 7.5% 등으로 점진적으로 증가시키거나 경사도는 그대로 유지하고 속도를 점진적으로 증가시키는 방법으로 탈진할 때까지 달리도록 하여 그 시간을 기록한다. 최대하운동에서는 미리 측정된 무산소성 역치 또는 최대산소섭취량의 70~80%의 일정한 강도로 트레드밀 달리기를 하여 그 시간을 기록한다. 탈진 시점은 대상자가 더 이상 처음의 속도를 유지할 수 없을 때 또는 테스트 중단을 요구할 때로 한다.

○ 최대산소섭취량(Maximum oxygen consumption, VO_2 max)

실험동물과 인체에서 측정하며, 인체의 경우, 트레드밀을 이용한 점증부하운동을 수행하고, 가스분석기를 이용하여 산소섭취량을 측정한다. 최대산소섭취량은 운동부하가 증가됨에도 산소섭취량이 더 이상 증가하지 않을 때의 산소섭취량을 최대산소섭취량으로 한다. 실험동물의 경우, 플라스틱 챔버 안에 있는 트레드밀에서 점증적 운동을 탈진시까지 시행하고, 산소섭취량을 컴퓨터 시스템에 연결된 가스 분석기를 이용하여 최대산소섭취량을 측정한다.

3. 시험 설계 시 고려사항

가. 시험관 시험

(1) 시험계

근육세포(C2C12 myoblasts 등)를 이용하여 운동수행 관련 기전 연구를 진행한다.

(2) 바이오마커

운동수행능력에 대한 추측 작용기전을 설명하기 위하여 대사 경로에 위치하고 있는 유전자, 효소, 전사인자, 신호전달물질, 대사산물 등의 바이오마커에 대한 활성 및 발현량 등을 측정한다.

(3) 통계처리

시험결과는 시험물질 처리에 따른 변화 또는 대조군과 시험군을 통계적으로 비교하여 $p < 0.05$ 수준에서 유의성을 판정한다.

나. 동물시험

(1) 실험동물

강제유영시험 또는 강제달리기 실험을 통해 에너지생성 및 공급효율, 젖산축적, 혈중 산소량 등의 바이오마커를 측정한다.

(2) 바이오마커

운동을 수행시킨 개, mouse, rat 등의 실험동물을 대상으로 인체적용시험과 일관성 있는 시험조건에서 운동수행관련 혈청분석 및 임상적 지표를 측정한다.

(3) 통계처리

시험결과는 대조군과 시험군을 통계적으로 비교하여 $p < 0.05$ 수준에서 유의성을 판정한다.

다. 인체적용시험

(1) 시험대상자

(가) 선정기준(예시)

- 19세 이상의 건강한 성인남녀

(나) 제외기준(예시)

- 질병상태
 - ALT, AST가 정상 상한치의 3배 이상인 자
 - eGFR < 60 mL/min/1.73m²인 자
 - 조절되지 않는 고혈압(SBP > 140 mmHg 또는 DBP > 90 mmHg)
 - 조절되지 않는 당뇨 환자(HbA1C > 6.5%)
 - 과거 5년 이내 악성 종양 기왕력이 있는 자
 - 결핵, 다발성경화증, 갑상선 기능 저하증, 약물로 조절되지 않는 천식이 있는 자
 - 주요우울장애(major depressive disorder), 양극성 정서장애, 정신분열증, 치매, 망상 장애 환자
 - 불면증이 있는 자
 - 체질량지수(BMI)가 18.5 kg/m² 이하 또는 30 kg/m² 이상인 자
 - 빈혈에 해당하는 자
 - * (남자) Hb<13 g/dL, (여자) Hb<12 g/dL
- 기타 일반적인 사항(생리적 상태, 생활습관, 알레르기 반응 등)
 - 트레드밀 또는 사이클 에르고미터 등의 운동 수행이 불가능한 자
 - 첫 방문 3개월 내에 고강도 이상의 운동을 지속적으로 한 자
 - 평소 단백질 섭취량이 과도한 자, 채식주의자
 - 임신부 및 수유부 또는 임신 계획이 있는 자
 - 시험물질에 대한 알레르기/부작용이 있는 자
 - 알코올 섭취량이 남자 ≥ 40 g/day, 여자 ≥ 20 g/day에 해당하는 자 (WHO의 1일 알코올 섭취기준에 따름)
 - 과도한 흡연자(≥20개비/일)
 - 시험시작 3개월 이내에 해당 기능성과 관련된 건강기능식품을 복용한 자
 - 최근 3개월 내 다른 임상시험에 참가한 자
 - 연구자의 판단에 의해 해당 연구에 부적합하다고 판단되는 자

(2) 시험설계

무작위배정, 위약대조연구(Randomized, controlled trial: RCT)를 기본으로 하며, 성별, 연령, 체중, 체지방, 지방량 등의 인구학적 정보 및 기초특성에 대한 군간 차이를 최소화하여야 한다. 시험자와 피험자가 섭취하는 대조·시험식품이 어떤 것인지 알 수 없도록 이중맹검법(double blind randomization)을 실시하도록 한다. 섭취기간은 최소 12주 이상이 바람직하다.

(3) 바이오마커

인체시험에서 기능성 내용을 확인할 수 있는 운동수행능력 향상 관련 바이오마커의 변화를 측정한다.

(4) 교란변수(confounding factors)의 고려

시험물질에 영향을 줄 수 있는 식이(열량, 단백질 섭취량 등), 운동량, 알코올 및 카페인 섭취량 등을 조사하여 군간 유의적 차이($p < 0.05$) 여부를 확인하고 필요시에는 공변량으로 적용·분석한 결과를 확인할 수도 있다.

(5) 통계처리

인구학적 자료 및 기초특성의 측정지표에 대한 통계분석 방법을 기술하고 분석군(ITT, FAS, PP)에 대해 명확하게 정의하여 주분석군 설정에 대한 설명이 계획서와 결과보고서에 기술되도록 한다. 또한, 기능성 평가지표에 대한 통계분석방법 및 중도탈락자 및 결측 처리에 대한 통계분석 방법을 명확히 한다. 연구 개시 후 측정 시기 및 방법의 변화가 있는 경우, 그 변경 사유를 기술하여야 하며, 층화 분석, 보정분석 등이 제출된 경우, 사전 계획 여부가 기술되도록 한다. 이때, 각 군별 기능성 평가지표에 대한 분석 결과에 사용된 통계분석 방법, 군간 통계적 유의성, 시험대상자 수, 평균, 표준편차 등이 확인될 수 있도록 하여야 하며 통계분석 방법의 변경이 있는 경우, 변경사항에 대해 기술하도록 한다. 시험결과는 대조군과 시험군을 통계적으로 비교하여 $p < 0.05$ 수준에서 유의성을 판정한다.

1. 종속변수가 범주형일 경우

- 범주형 변수는 크게 명목 척도와 순위 척도로 구분할 수 있음
 - 명목 척도 : 성별, 국가, 흡연 여부 등 연속되지 않으며 범주 간 서열이 존재하지 않는 범주형 척도
 - 순위 척도 : 질병의 병기(1기, 2기, 3기) 등 연속되지 않으나 범주 간 서열이 존재하는 범주형 척도
- 연속형 변수는 수치화된 변수로 연속성이 있으며, 평균, 표준편차 등을 계산할 수 있는 변수임

1.1. Chi-square test

- 두 군간의 차이를 비교할 때 사용됨
- * 빈도가 5 미만인 항목이 있는 경우 Fisher's exact test를 사용

1.2. McNemar's test

- 군 내의 전후 차이를 비교할 때 사용됨

2. 종속변수가 연속형이고 비교군이 2개일 경우

※ 연구 내 비교군이 2개(대조군, 시험군)일 경우 사용되는 분석 모델임

2.1. Paired T-test : 군 내의 전후 차이를 비교할 때 사용됨

2.1.1. Wilcoxon's signed-ranks test

- 군 내의 전후 차이 비교 시, 변수의 분포가 정규분포를 따르지 않는 경우 사용됨

2.2. Independent T-test : 두 군간의 차이를 비교할 때 사용됨

2.2.1. Wilcoxon's rank sum T-test

- 두 군간의 차이 비교 시, 변수의 분포가 정규분포*를 따르지 않는 경우 사용됨

2.3. Linear mixed effect model

- 유효성 평가 지표 측정 시점이 3회 이상일 경우 사용할 수 있음*

* 방문 시점 간의 공분산 구조(covariance structure)를 결정하여 분석에 적용할 수 있는 모델이며, 효과의 크기(slope), linear function의 절편(intercept) 등의 방문시점, 대상자 등에 따른 고정효과(fixed effect) 또는 무작위효과(random effect)의 여부를 결정하여 model안에 혼합(mixed effect)하여 적용할 수 있음

3. 종속변수가 연속형일 경우 AND 비교군이 3개 이상일 경우

※ 연구 내 비교군이 3개(대조군, 시험군1, 시험군2 등)일 경우 사용되는 분석 모델임

3.1. ANOVA(Analysis of variance) : 군 간의 차이를 비교할 때 사용

3.2. Kruskal Wallis test : 군 간의 차이 비교 시, 변수의 분포가 정규분포를 따르지 않는 경우 사용

※ 변수 분포의 정규성 검정

- 정규성 검정 방법은 Kolmogorov-Smirnov test, Shapiro-Wilk test 등의 방법으로 검정할 수 있음. 일반적으로 p value가 0.05 미만일 경우, 정규분포를 따르지 않는 것으로 판단함. 그러나 현실에서 해당 기준에서 정규분포를 따르는 경우가 많지 않으므로, p value가 0.05 이상이라도 marginal한 p value를 확인하거나 Q-Q plot을 육안으로 확인하는 등 연구자가 자의적으로 정규분포를 따르는 것으로 판단할 수 있음
- 군 당 sample size가 30 이상인 경우, 중심극한정리를 이용하여 정규성을 가정하는 경우가 있음. 그러나 중심극한정리는 표본집단이 대표하는 모집단이 무한모집단이라는 가정 하에 사용됨. 즉, 모집단에 대한 가정이 불확실한 경우 또는 유한모집단인 경우가 있으므로 군 당 sample size가 30 이상이라고 해도 정규성 검정이 필요할 수 있음. 또한 30명이라는 기준은 연구자가 임의적으로 설정한 것임을 고려하여 절대적인 기준이 되지 않을 수 있음

4. 교란변수 보정이 필요한 경우

- Randomized Clinical Trial(중재연구)은 randomization을 통해 대상자가 군에 배정되므로, 교란변수를 통제할 수 있는 설계의 연구임. 그러나 우연에 의해 baseline의 특성이 군 간 차이를 보이는 경우가 발생할 수 있음. 이럴 경우, 연구자는 해당 변수를 공변량(covariate)으로 model에 포함시켜 분석할 수 있음. 그러나 가능할 경우, randomization block으로 생성하여 randomization 단계에서 층화무작위배정 등으로 미리 불균형을 방지하는 것이 바람직할 수 있음

4.1. ANCOVA

- 보정하고자 하는 변수를 모델 내 공변량(covariate)으로 추가할 수 있음

4.2. Linear mixed effect model

- 보정하고자 하는 변수를 모델 내 공변량(covariate)으로 추가할 수 있음

4. 안전성 평가

인체적용시험에서 시험물질의 섭취로 인한 안전성 평가를 위해 일반적으로 활력징후, 심전도 검사, 혈액학적·혈액화학적 검사, 뇨검사를 실시하는 것이 일반적이며 기능성 원료의 특성과 기능성 내용에 따라 안전성 평가항목이 추가될 수 있다.

※ [참고] 안전성 검사항목(예시)

- (활력징후) 체중, 체온, 맥박, 혈압 등
- (혈액학적 검사) WBC, RBC, Hb, Hct, PLT, MCV, MCH, MCHC, Neutrophil, Lymphocyte, Monocyte, Eosinophil, Basophil 등
- (혈액화학적 검사) AST, ALT, BUN, creatinine, glucose, total protein, albumin, total cholesterol, LDL, HDL, triglyceride, GGT, ALP, CPK, LDH 등
- (뇨검사) pH, Nitrite, specific gravity, Protein, Glucose, Ketone, Bilirubin, Blood, Urobilinogen, Color 등

IV 참고문헌

1. 김보성, 김명건, 박주형, 백형진, 이준화. MPS 근육학 쉽게 공부하기. 예방의학사 2018
2. 김인보, 박춘호, 정희운, 정주성, 홍환웅, 김종배. 여주(Momordica charantia) 추출물이 생쥐의 지구력 운동수행능력 향상 효과에 미치는 영향. 한국식품영양학회지 29(4):506-512, 2016
3. 나천수, 홍철이, 나대승, 김진범, 윤순영, 이상범, 동미숙. 헛개나무 열매 열수추출물 투여에 의한 생쥐의 지구력 운동 수행 능력 향상 및 피로개선 효과. 생약학회지 44(1):83-90, 2013
4. 이효정, 박수정, 신희문, 이다운, 이정아, 정의경. 탄력밴드 운동프로그램이 대학생의 근력과 운동수행능력에 미치는 영향. 대한통합의학회지 4(2):53-65, 2016
5. 오유성, 박우영. 파워 저항운동이 여성노인의 체력, 근육량 및 단기운동수행력에 미치는 영향 한국응용과학기술학회지 37(1):114-123, 2020
6. 안의수, 안병철, 김완수, 이한, 제세영, 박기문, 이수원. Octacosanol 섭취가 지구성 운동능력에 미치는 효과. 운동영양학회지 3(2):85-94, 1999
7. 양경미. 청국장 분말 첨가식이가 당뇨 쥐의 혈당과 염증조절에 미치는 영향, Korean J Food Cook Sci 31(2):118-127, 2015
8. 여남희, 서봉하, 윙게이트 검사를 이용한 고교육상선수들의 환기역치, 젖산역치 및 혈중젖산축적시점의 비교 분석. 운동과학 9(2):375-384, 2000
9. 윤종대, 조현철. 정량적인 크레아틴 구강투여가 유도 선수의 신체 조성과 등속성 근력에 미치는 영향. 한국체육학회지 40(4):863-875, 2001
10. 이신언, 주희철. 장기간의 크레아틴 투여가 등속성 근력 특성에 미치는 효과. 한국스포츠리서치 11(4):269-282, 2000
11. 이종호. 초등학생의 악력, 배근력, 유연성 평가기준치 설정에 관한 연구. 한국스포츠리서치 17(5):521-530, 2006
12. 이지현, 백일영, 김지수. 크레아틴과 탄수화물 복합 투여가 무용수행력 및 생리적 변인에 미치는 영향. 체육연구논문집 21(1):59-85, 2014
13. 이호욱, 박미나, 이연숙. 지방의 종류가 다른 식이의 섭취가 하지고정 흰 쥐의 근 섬유별 근 위축과 PPAR δ 활성화에 미치는 영향, 한국영양학회지 44(5):355-365, 2011

14. 장용우, 김성철, 조병곤, 이하얀, 김동희, 김용규, 권양기. 국소 골격근 수축시 동맥 혈류속도 및 산소운반계의 변화. *운동과학* 11(1):93-104, 2007
15. 하웅의. 태권도 선수의 체중감량 기간 중 크레아틴 투여가 무산소성 운동능력에 미치는 영향. *한국스포츠리서치* 16(5):703-714, 2005
16. Abbie ES, Christopher ML, Jordan RM, Kristina LK, David HF, Sarah ET, Joel TC, Jeffrey RS. Physiological effects of caffeine, epigallocatechin-3-gallate, and exercise in overweight and obese women. *Appl Physiol Nutr Metab* 35(5):607-616, 2010
17. Andreas WH, Susanne K, Ralf E, Guido H, Werner K. Increased energy expenditure contributes more to the body weight-reducing effect of rimonabant than reduced food intake in candy-fed Wistar rats. *Endocrinology* 149:2557-2566, 2008
18. Ardévol A, Adán C, Remesar X, Fernández-López JA, Alemany M. Lactate-bicarbonate interrelationship during exercise and recovery in lean and obese Zucker rats. *Int J Obes Relat Metab Disord* 21(5) :333-339, 1997
19. Astrid Haegens, Annemie M. Schols, Anon L. van Essen, Luc J. van Loon, Ramon C. Langen. Leucine induces myofibrillar protein accretion in cultured skeletal muscle through mTOR dependent and -independent control of myosin heavy chain mRNA levels, *Mol Nutr Food Res*. 56(5):741-752, 2012
20. Atsushi K, Kyosuke N, Tomoyuki F, Jinichiro K, Minoru K, Kentaro K, Mitsuru H. Post-exercise whey protein hydrolysate supplementation induces a greater increase in muscle protein synthesis than its constituent amino acid content. *Br J Nutr* 110(6) :981-987, 2013
21. Addinsall AB, Forgan LG, McRae NL, Kelly RW, McDonald PL, McNeill B, McCulloch DR, Stupka N. Treatment of Dystrophic mdx Mice with an ADAMTS-5 Specific Monoclonal Antibody Increases the Ex Vivo Strength of Isolated Fast Twitch Hindlimb Muscles. *Biomolecules* 10(3):1-18, 2020
22. Ammar A, Turki M, Trabelsi K, Bragazzi NL, Boukhris O, Bouaziz M, Ayadi F, Abed KE, Driss T, Souissi N, Chtourou H, Bailey SJ, Hoekelmann A. Effects of natural polyphenol-rich pomegranate juice on the acute and delayed

- response of Homocysteine and steroidal hormones following weightlifting exercises: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Int Soc Sports Nutr* 17(1):1-13, 2020
23. Álvarez D, Montes BM, Pérez RT, Vázquez DP, Cervantes S, Salazar AM, Cruz EH, Lechuga RL, Cárdenas R, DeLaRosa SV, Rodríguez PP, Márquez RS, Carrasco OR, Contreras AI, Aguilar AA, Díazguerrero N, López AL, Königsberg M. Long-Term Moderate Exercise Combined with Metformin Treatment Induces an Hormetic Response That Prevents Strength and Muscle Mass Loss in Old Female Wistar Rats. *Oxid Med Cell Longev*, 2019
 24. Ayuso JM, Gonzalez JC, Jiménez DM, García AC, Córdova A, Lázaro DF. Effects of Creatine Supplementation on Athletic Performance in Soccer Players: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 11(4):1-17, 2019
 25. Araújo S, Aïdar FJ, Matos D, Santos J, Souza L, Silva A, Santos R, Marçal AC, Mourão DM, Júnior AL, Durães GM, Carneiro A, Silva R, Teixeira M, Estevam C. Does Croton Argyrophyllus Extract Has an Effect on Muscle Damage and Lipid Peroxidation in Rats Submitted to High Intensity Strength Exercise?. *Int J Environ Res Public Health* 16(21), 2019
 26. Benjamin MC, Michael JW, Joseph CB, Geoffrey MH, Timothy PS. Sodium bicarbonate supplementation improves hypertrophy-type resistance exercise performance. *Eur J Appl Physiol* 113(3):743-752, 2013
 27. BrahmaNaidu P, Nemani H, Meriga B, Sailaja P, Ramgopal RS. Effects of Piper nigrum extracts: Restorative perspectives of high-fat diet-induced changes on lipid profile, body composition, and hormones in Sprague-Dawley rats. *Pharm Biol* 53(9):1318-1328, 2015
 28. Brito VWH., Halsberghe MJE., Schwantes MLB, Perez SEA, Baldissera V, Prestes J, Farias DL, Parizotto NA. Increased lactate threshold after five weeks of treadmill aerobic training in rats. *Braz J Biol* 74(2):444-449, 2014
 29. Bruno L, Yamileth A, Stefano R, Wonhwa C, José RG, Motonori O, José JD, Patricia G, José MG. Comparative study of the cytolytic activity of myotoxic phospholipases A2 on mouse endothelial (tEnd) and skeletal muscle (C2C12) cells in vitro. *Toxicon* 37:145-158, 1999

30. Bridge A, Brown J, Snider H, Nasato M, Ward WE, Roy BD, Josse AR. Greek Yogurt and 12 Weeks of Exercise Training on Strength, Muscle Thickness and Body Composition in Lean, Untrained, University-Aged Males. *Front Nutr* 6:1-11, 2019
31. Ballak DB, Brunt VE, Sapinsley ZJ, Ziemba BP, Richey J, Zigler M, Johnson L, Ryan R, Hill RC, Eisenmesser EZ, D'Alessandro A, Dinarello C, Seals D. Short-term interleukin-37 treatment improves vascular endothelial function, endurance exercise capacity, and whole-body glucose metabolism in old mice. *Aging Cell* 19(1):1-13, 2020
32. Bartholomae E, Incollingo A, Vizcaino M, Wharton C, Johnston CS. Mung Bean Protein Supplement Improves Muscular Strength in Healthy, Underactive Vegetarian Adults. *Nutrients* 11(10):1-11, 2019
33. Boido M, Butenko O, Filippo C, Schellino R, Vrijbloed J, Fariello R, Vercelli A. A new protein curbs the hypertrophic effect of myostatin inhibition, adding remarkable endurance to motor performance in mice. *PLoS One* 15(3):1-18, 2020
34. Bonnet N, Bourgoin L, Biver E, Douni E, Ferrari S. RANKL inhibition improves muscle strength and insulin sensitivity and restores bone mass. *J Clin Invest* 129(8):3214-3223, 2019
35. Bengoechea R, Findlay A, Bhadra A, Shao H, Stein K, Pittman S, Daw JA, Gestwicki J, True H, Weihl C. Inhibition of DNAJ-HSP70 interaction improves strength in muscular dystrophy. *J Clin Invest* 130(8):4470-4485, 2020
36. Breitenbach S, Horn FL, Rott KJ. Eplerenone repolarizes muscle membrane through Na,K-ATPase activation by Tyr10 dephosphorylation. *Acta Myol* 35(2):86-89, 2016
37. Crevenna R, Schneider B, Mittermaier C, Keilani M, Zöch C, Nuhr M, Wolzt M, Quittan M, Bigenzahn W, Fialka-Moser V. Implementation of the Vienna Hydrotherapy Group for Laryngectomees—a pilot study, *Support Care Cancer*, 11(11) :735-738, 2003
38. Cristiane LDC, Nelson R de C, Guilherme PA, Gustavo OP, Luiz FAS, Leandro

- TR, Luiz FFR, Guilherme BB, Ivana BM da C, Joao BTR, Juan PBL, and Félix AAS. Antioxidant effect of organic purple grape juice on exhaustive exercise. *Appl Physiol Nutr Metab* 38(5):558-565, 2013
39. Chen C, Erlich AT, Hood DA. Role of Parkin and endurance training on mitochondrial turnover in skeletal muscle. *Skelet Muscle* 8(1):1-14, 2018
 40. Centner C, Wiegel P, Gollhofer A, König D. Correction to: Effects of Blood Flow Restriction Training on Muscular Strength and Hypertrophy in Older Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med* 49(1):109-111, 2019
 41. Centner C, Wiegel P, Gollhofer A, König D. Effects of Blood Flow Restriction Training on Muscular Strength and Hypertrophy in Older Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med* 49(1):95-108, 2019
 42. Conte E, Camerino GM, Mele A, Bellis M, Pierno S, Rana F, Fonzino A, Caloiero R, Rizzi L, Bresciani E, Salah K, Fehrentz JA, Martinez J, Giustino A, Mariggiò MA, Coluccia M, Tricarico D, Lograno MD, Luca AD, Torsello A, Conte D, Liantonio A. Growth hormone secretagogues prevent dysregulation of skeletal muscle calcium homeostasis in a rat model of cisplatin-induced cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 8(3):386-404, 2017
 43. Chen H, Piccirilli JA, Harris ME, York DM. Effect of Zn²⁺ binding and enzyme active site on the transition state for RNA 2'-O-transphosphorylation interpreted through kinetic isotope effects. *Biochim Biophys Acta* 1854(11):1795-800, 2015
 44. Calvo JL, Capo FA, Galeano HP, Jiménez SL. Influence of Nitrate Supplementation on Endurance Cyclic Sports Performance: A Systematic Review. *Nutrients* 12(6):1-20, 2020
 45. Cesareo K, Mason J, Saracino P, Morrissey M, Ormsbee M. The effects of a caffeine-like supplement, TeaCrine®, on muscular strength, endurance and power performance in resistance-trained men. *J Int Soc Sports Nutr* 16(1):1-11, 2019
 46. Chilibeck P, Kaviani M, Candow D, Zello G. Effect of creatine supplementation

- during resistance training on lean tissue mass and muscular strength in older adults: a meta-analysis. *Open Access J Sports Med* 8:213-226, 2017
47. Collins S, Kearns D. The Effect of Beetroot Supplementation on High-Intensity Functional Training Performance. *Int J Exerc Sci* 13(2):667-676, 2020
48. Deane CS, Wilkinson DJ, Phillips BE, Smith K, Etheridge T, Atherton PJ. "Nutraceuticals" in relation to human skeletal muscle and exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 312(4):E282-E299, 2017
49. Debruin DA, Andreacchio N, Hanson ED, Timpani CA, Rybalka E, Hayes A. The Effect of Vitamin D Supplementation on Skeletal Muscle in the mdx Mouse Model of Duchenne Muscular Dystrophy. *Sports (Basel)* 7(5):1-13, 2019
50. Domínguez R, Cuenca E, Muñoz J, Fernández PG, Paya NS, Estevan M, Herreros PV, Castaño M. Effects of Beetroot Juice Supplementation on Cardiorespiratory Endurance in Athletes. A Systematic Review. *Nutrients* 9(1):1-18, 2017
51. Domínguez R, Muñoz J, Cuenca E, Fernández P, Ordoñez FM, Estevan M, Herreros PV, Silva S, Castaño M. Effects of beetroot juice supplementation on intermittent high-intensity exercise efforts. *J Int Soc Sports Nutr* 15:1-12, 2018
52. DiSilvestro R, Hart S, Marshall T, Joseph E, Reau A, Swain C, Diehl J. Enhanced aerobic exercise performance in women by a combination of three mineral Chelates plus two conditionally essential nutrients. *J Int Soc Sports Nutr* 14:1-7, 2017
53. Éder RP, Vinicius FC, Thiago GH, Jaqueline SML, Paulo IHdeBJ, Julio T. Alanine-glutamine and glutamine plus alanine supplements improve skeletal redox status in trained rats: Involvement of heat shock protein pathways. *Life Sci* 94(2):130-136, 2014
54. Escalante G, Alencar M, Haddock B, Harvey P. The effects of phosphatidic acid supplementation on strength, body composition, muscular endurance,

- power, agility, and vertical jump in resistance trained men. *J Int Soc Sports Nutr* 13:1-13, 2016
55. Fadzeli Wong Chee Ping, Chen Chee Keong, Amit Bandyopadhyay. Effects of acute supplementation of Panax ginseng on endurance running in a hot & humid environment., *Indian J Med Res* 133 :96-102, 2011
 56. Fakhari DE, Dillmann U, Bastardas MF, Poryo M, Khaliq H, Shamdeen MG, Mischo B, Zemlin M, Meyer S. Corrigendum: Off-Label Use of Ataluren in Four Non-ambulatory Patients With Duchenne Muscular Dystrophy: Effects on Cardiac and Pulmonary Function and Muscle Strength. *Front Pediatr* 7:1-2, 2019
 57. Franceschi F, Feregalli B, Togni S, Cornelli U, Giacomelli L, Eggenhoffner R, Belcaro G. A novel phospholipid delivery system of curcumin (Meriva®) preserves muscular mass in healthy aging subjects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 20(4):762-6, 2016
 58. Foltz S, Luan J, Call J, Patel A, Peissig K, Fortunato M, Beedle A. Four-week rapamycin treatment improves muscular dystrophy in a fukutin-deficient mouse model of dystroglycanopathy. *Skelet Muscle* 6:1-18, 2016
 59. Gualano AB, Bozza T, PL De Campos, Roschel H, Costa ADS, MarqueziML, F Benatti, AH Lancha Jr. Branched-chain amino acids supplementation enhances exercise capacity and lipid oxidation during endurance exercise after muscle glycogen depletion. *J Sports Med Phys Fitness* 51(1):82-88, 2011
 60. Greig W, Douglas JC, Kelly AF, Amy H, Melissa WR, Julie CH, Lawrence EA, Carl MM. Creatine use and exercise heat tolerance in dehydrated men, *J Athl Train* 41(1):18-29, 2006
 61. Goulet DR, Orcutt SJ, Zwolak A, Rispens T, Labriijn AF, Jong R, Atkins WM, Chiu ML. Kinetic mechanism of controlled Fab-arm exchange for the formation of bispecific immunoglobulin G1 antibodies. *J Biol Chem* 293(2):651-661, 2018
 62. Galvan E, Walker DK, Simbo SY, Dalton R, Levers K, O'Connor A, Goodenough C, Barringer ND, Greenwood M, Rasmussen C, Smith SB, Riechman SE,

- Fluckey JD, Murano PS, Earnest CP, Kreider RB. Acute and chronic safety and efficacy of dose dependent creatine nitrate supplementation and exercise performance. *J Int Soc Sports Nutr* 13:1-24, 2016
63. Guen ML, Chaté V, Favier IH, Laillet B, Morio B, Pieroni G, Schlattner U, Pison C, Dubouchaud H. A 9-wk docosahexaenoic acid-enriched supplementation improves endurance exercise capacity and skeletal muscle mitochondrial function in adult rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 310(3):E213-24, 2016
64. Graber T, Rawls B, Tian B, Durham W, Brightwell C, Brasier A, Rasmussen B, Fry C. Repetitive TLR3 activation in the lung induces skeletal muscle adaptations and cachexia. *Exp Gerontol* 106:88-100, 2018
65. Hyunjung K, Sunghee Park, Dae Suk H, Taesun P. Octacosanol supplementation increases running endurance time and improves biochemical parameters after exhaustion in trained rats, *J Med Food* 6(4):345-351, 2003
66. Hauck JS, Lowe J, Rastogi N, McElhanon KE, Petrosino JM, Peczkowski KK, Chadwick AN, Zins JG, Accornero F, Janssen P, Weisleder NL, Fortney J. Mineralocorticoid receptor antagonists improve membrane integrity independent of muscle force in muscular dystrophy. *Hum Mol Genet* 28(12):2030-2045, 2019
67. Hirsch K, Tweedell A, Kleinberg C, Gerstner G, Barnette T, Mota J, Ryan A, Ryan E. The Influence of Habitual Protein Intake on Body Composition and Muscular Strength in Career Firefighters. *J Am Coll Nutr* 37(7):620-626, 2018
68. Harty P, Zabriskie H, Erickson J, Molling P, Kerksick C, Jagim A. Multi-ingredient pre-workout supplements, safety implications, and performance outcomes: a brief review. *J Int Soc Sports Nutr* 15(1):1-28, 2018

69. Huang Q, Ma S, Tominaga T, Suzuki K, Liu C. An 8-Week, Low Carbohydrate, High Fat, Ketogenic Diet Enhanced Exhaustive Exercise Capacity in Mice Part 2: Effect on Fatigue Recovery, Post-Exercise Biomarkers and Anti-Oxidation Capacity. *Nutrients* 10(10):1-16, 2018
70. Huang WC, Chang YC, Chen YM, Hsu YJ, Huang CC, Kan NW, Chen S. Whey Protein Improves Marathon-Induced Injury and Exercise Performance in Elite Track Runners. *Int J Med Sci* 14(7):648-654, 2017
71. Huang WC, Hsu YJ, Huang CC, Liu HC, Lee MC. Exercise Training Combined with *Bifidobacterium longum* OLP-01 Supplementation Improves Exercise Physiological Adaption and Performance. *Nutrients* 12(4):1-16, 2020
72. Iskenderian A, Liu N, Deng Q, Huang Y, Shen C, Palmieri K, Crooker R, Lundberg D, Kastrapeli N, Pescatore B, Romashko A, Dumas J, Comeau R, Norton A, Pan J, Rong H, Derakhchan K, Ehmann DE. Myostatin and activin blockade by engineered follistatin results in hypertrophy and improves dystrophic pathology in mdx mouse more than myostatin blockade alone. *Skelet Muscle* 8(1):1-16, 2018
73. Ishida T, Iizuka M, Ou Y, Morisawa S, Hirata A, Yagi Y, Jobu K, Morita Y, Miyamura M. Juzentaihoto Suppresses Muscle Atrophy in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. *Biol Pharm Bull* 42(7):1128-1133, 2019
74. Jaana H. Suni, Pekka Oja, Raija T. Laukkanen, Seppo L. Mäkelä, Matti E. Pasanen, Ilkka M. Vuori, Tuula-Marja Vartiainen, Klaus B. Björk. Health-Related Fitness Test Battery for Adults: Aspects of Reliability, *Arch Phys Med Rehabil.*, 77(4):399-405, 1996
75. Jennifer R, Robert WS, GPatrick L. Gastric emptying and intestinal absorption of a low-carbohydrate sport drink during exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 15(3):220-235, 2005
76. Jesper O, Lasse G, Rasmus B, Jakob S, Ylva H, Henriette P. Exercise training, but not resveratrol, improves metabolic and inflammatory status in skeletal muscle of aged men. *J Physiol* 592(8):1873-1886, 2014
77. Junker D, Stöggel T. The Training Effects of Foam Rolling on Core Strength

- Endurance, Balance, Muscle Performance and Range of Motion: A Randomized Controlled Trial. *J Sports Sci Med* 18(2):229-238, 2019
78. Jung HY, Lee D, Ryu HG, Choi BH, Go Y, Lee N, Lee D, Son HG, Jeon J, Kim SH, Yoon JH, Park SM, Lee S, Lee IK, Choi KY, Ryu SH, Nohara K, Yoo SH, Chen Z, Kim KT. Myricetin improves endurance capacity and mitochondrial density by activating SIRT1 and PGC-1 α . *Sci Rep* 7(1):1-10, 2017
 79. Jung WS, Kim SW, Park HY. Interval Hypoxic Training Enhances Athletic Performance and Does Not Adversely Affect Immune Function in Middle- and Long-Distance Runners. *Int J Environ Res Public Health* 17(6):1-15, 2020
 80. Kate LP, Kieran EF, Alan B, Shona P. The effects of Panax notoginseng on delayed onset muscle soreness and muscle damage in well-trained males: a double blind randomised controlled trial. *Complement Ther Med* 21(3):131-140, 2013
 81. Kato S, Karino KI, Hasegawa S, Nagasawai J, Nagasaki A, Eguchi E, Ichinose T, Tago K, Okumori H, Hamatani K, Takahashi M, Ogasawara J, Masushige S, Hasegawa T. Octacosanol affects lipid metabolism in rats fed on a high-fat diet. *Br J Nutr* 73(3):433-441, 1995
 82. Kurt C, Pekünlü E. Acute effect of whole body vibration on isometric strength, squat jump, and flexibility in well-trained combat athletes. *Biol Sport* 32(2):115-122, 2015
 83. Kyungah J, In-Ho K, Daeseok H. Effect of medicinal plant extracts on forced swimming capacity in mice. *J Ethnopharmacol.* 93(1):75-81, 2004
 84. Kim J, Lee KP, Beak S, Kang HR, Kim YK, Lim K. Effect of black chokeberry on skeletal muscle damage and neuronal cell death. *J Exerc Nutrition Biochem* 23(4):26-31, 2019
 85. Keller J, Housh T, Hill E, Smith C, Schmidt R, Johnson G. The effects of Shilajit supplementation on fatigue-induced decreases in muscular strength and serum hydroxyproline levels. *J Int Soc Sports Nutr* 16(1):1-9, 2019
 86. Konda MR, Alluri KV, Janardhanan PK, Trimurtulu G, Sengupta K. Combined

- extracts of *Garcinia mangostana* fruit rind and *Cinnamomum tamala* leaf supplementation enhances muscle strength and endurance in resistance trained males. *J Int Soc Sports Nutr* 15(1):1-14, 2018
87. Korivi M, Chen CT, Yu SH, Ye W, Cheng IS, Chang JS, Kuo CH, Hou CW. Seaweed Supplementation Enhances Maximal Muscular Strength and Attenuates Resistance Exercise-Induced Oxidative Stress in Rats. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019
 88. Lisa C, Sathit N, Mauricio da SM, Donato AR, Susan SH, Heike B-F, Roger AF, Bess D-H A randomized study on the effect of vitamin D3 supplementation on skeletal muscle morphology and vitamin D receptor concentration in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 98(12):E1927-E1935, 2013
 89. Luciana Gomes M, Cláudia Sobreira, Luciano N, Antonio Luis RJ, José A. Baddini M, Creatine supplementation attenuates corticosteroid-induced muscle wasting and impairment of exercise performance in rats. *J Appl Physiol* 102(2):698-703, 2007
 90. Liu C, Huang C, Hsu C, Li T, Tsai Y, Lin M, Tsai H, Huang S, Yang Y, Hsieh Y, Lee T, Tsai C, Huang Y, Hou M, Lin H. SIRT1-dependent mechanisms and effects of resveratrol for amelioration of muscle wasting in NASH mice. *BMJ Open Gastroenterol* 7(1):1-12, 2020
 91. Lee EC, Fragala MS, Kavouras SA, Queen RM, Pryor JL, Casa DJ. Biomarkers in Sports and Exercise: Tracking Health, Performance, and Recovery in Athletes. *J Strength Cond Res* 31(10):2920-2937, 2017
 92. Lopes J, Machado AF, Micheletti JK, Almeida A, Cavina AP, Pastre CM. Effects of training with elastic resistance versus conventional resistance on muscular strength: A systematic review and meta-analysis. *SAGE Open Med* 7:1-7, 2019
 93. Landa JF, Lázaro DF, González JC, García AC, Martínez AC, Guereño PL, Ayuso JM. Effect of Ten Weeks of Creatine Monohydrate Plus HMB Supplementation on Athletic Performance Tests in Elite Male Endurance Athletes. *Nutrients* 12(1):1-14, 2020
 94. Lee M, Kim YM, Kim IH, Choi YH, Nam TJ. *Pyropia yezoensis* peptide PYP1-5

- protects against dexamethasone-induced muscle atrophy through the downregulation of atrogen1/MAFbx and MuRF1 in mouse C2C12 myotubes. *Mol Med Rep* 15(6):3507-3514, 2017
95. Liu M, Hammers D, Barton E, Sweeney H. Activin Receptor Type IIB Inhibition Improves Muscle Phenotype and Function in a Mouse Model of Spinal Muscular Atrophy. *PLoS One* 11(11):1-17, 2016
 96. Liao YH, Chao YC, Sim B, Lin HM, Chen MT, Chen CY. Rhodiola/Cordyceps-Based Herbal Supplement Promotes Endurance Training-Improved Body Composition But Not Oxidative Stress and Metabolic Biomarkers: A Preliminary Randomized Controlled Study. *Nutrients* 11(10):1-17, 2019
 97. Marcelo LM, Hamilton ARL, André dos Santos C, Leticia AS, Antonio HL Jr. Effect of Aspartate and Asparagine Supplementation on Fatigue Determinants in Intense Exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 13(1):65-75, 2003
 98. Marica L, Lex BV, Letty VDH, Janneau VK, Rachel N, Will KWHW, Joan MGS, Hans AK, Luc JCVL. Protein supplementation during resistance-type exercise training in the elderly. *Med Sci Sports Exerc* 45(3):542-552, 2013
 99. Musarò AM, Dobrowolny G, Cambieri C, Onesti E, Ceccanti M, Frasca V, Pisano A, Cerbelli B, Lepore E, Ruffolo G, Cifelli P, Roseti C, Giordano C, Gori MC, Palma E, Inghilleri M. Neuromuscular magnetic stimulation counteracts muscle decline in ALS patients: results of a randomized, double-blind, controlled study. *Sci Rep* 9(1):1-14, 2019
 100. Michalski KD, Kusy K, Sołtysiak MC, Zieliński J. The Effect of Beta-Alanine versus Alkaline Agent Supplementation Combined with Branched-Chain Amino Acids and Creatine Malate in Highly-Trained Sprinters and Endurance Athletes: A Randomized Double-Blind Crossover Study. *Nutrients* 11(9):1-19, 2019
 101. Macgregor L, Fairweather M, Bennett R, Hunter A. The Effect of Foam Rolling for Three Consecutive Days on Muscular Efficiency and Range of Motion. *Sports Med Open* 4(1):1-9, 2018
 102. Moutzouri M, Coutts F, Gliatis J, Billis E, Tsepis E, Gleeson N. Early initiation

- of home-based sensori-motor training improves muscle strength, activation and size in patients after knee replacement: a secondary analysis of a controlled clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord* 20(1):1-10, 2019
103. McRae N, Addinsall A, McNeill K, McCulloch D, Stupka N. Genetic reduction of the extracellular matrix protein versican attenuates inflammatory cell infiltration and improves contractile function in dystrophic mdx diaphragm muscles. *Sci Rep* 10(1):1-19, 2020
 104. Matsukawa T, Motojima H, Sato Y, Takahashi S, Villareal M, Isoda H. Upregulation of skeletal muscle PGC-1 α through the elevation of cyclic AMP levels by Cyanidin-3-glucoside enhances exercise performance. *Sci Rep* 7:1-12, 2017
 105. Miranda VM, Abrigo J, Rivera JC, Durán IA, Aravena J, Simon F, Pacheco N, Nilo F, Verrugio CC. The complex of PAMAM-OH dendrimer with Angiotensin (1-7) prevented the disuse-induced skeletal muscle atrophy in mice. *Int J Nanomedicine* 12:1985-1999, 2017
 106. Minegishi Y, Otsuka A, Ota N, Ishii K, Shimotoyodome A. Combined Supplementation of Pre-Exercise Carbohydrate, Alanine, and Proline and Continuous Intake of Green Tea Catechins Effectively Boost Endurance Performance in Mice. *Nutrients* 10(7):1-10, 2018
 107. Narkhede AN, Jagtap SD, Nirmal PS, Giramkar SA, Nagarkar BE, Kulkarni OP, Harsulkar AM. Anti-fatigue effect of Amarkand on endurance exercise capacity in rats. *BMC Complement Altern Med* 16:1-7, 2016
 108. Nabuco H, Tomeleri CM, Junior PS, Fernandes R, Cavalcante EF, Antunes M, Ribeiro AS, Teixeira DC, Silva AM, Sardinha LB, Cyrino ES. Effects of Whey Protein Supplementation Pre- or Post-Resistance Training on Muscle Mass, Muscular Strength, and Functional Capacity in Pre-Conditioned Older Women: A Randomized Clinical Trial. *Nutrients* 10(5):1-14, 2018

109. Nakamura M, Yoshida T, Kiyono R, Sato S, Takahashi N. The effect of low-intensity resistance training after heat stress on muscle size and strength of triceps brachii: a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord* 20(1):1-6, 2019
110. Ouisse LH, Remy S, Lafoux A, Larcher T, Tesson L, Chenouard V, Guillonneau C, Brusselle L, Vimond N, Rouger K, Péréon Y, Chenouard A, Guen C, Braudeau C, Josien R, Huchet C, Anegon I. Immunophenotype of a Rat Model of Duchenne's Disease and Demonstration of Improved Muscle Strength After Anti-CD45RC Antibody Treatment. *Front Immunol* 10:1-15, 2019
111. Olli JH, Jukka T. Moderate carnitine depletion and long-chain fatty acid oxidation, exercise capacity, and nitrogen balance in the rat. *Pediatr Res* 36(3):288-292, 1994
112. Oh S, Komine S, Warabi E, Akiyama K, Ishii A, Ishige K, Mizokami Y, Kuga K, Horie M, Miwa Y, Iwawaki T, Yamamoto M, Shoda J. Nuclear factor (erythroid derived 2)-like 2 activation increases exercise endurance capacity via redox modulation in skeletal muscles. *Sci Rep* 7(1):1-11, 2017
113. Pedlar CR, Newell J, Lewis NA. Blood Biomarker Profiling and Monitoring for High-Performance Physiology and Nutrition: Current Perspectives, Limitations and Recommendations. *Sports Med* 49(Suppl 2):185-198, 2019
114. Padilha CS, Ribeiro AS, Fleck SJ, Nascimento MA, Pina F, Okino AM, Venturini D, Barbosa DS, Mayhew JL, Cyrino ES. Effect of resistance training with different frequencies and detraining on muscular strength and oxidative stress biomarkers in older women. *Age (Dordr)* 37(5):1-9, 2015
115. Puzzo D, Raiteri R, Castaldo C, Capasso R, Pagano E, Tedesco M, Gulisano W, Drozd L, Lippiello P, Palmeri A, Scotto P, Miniaci MC. CL316,243, a β 3-adrenergic receptor agonist, induces muscle hypertrophy and increased strength. *Sci Rep* 5:1-9, 2016
116. Palacios G, Chamizo RP, Palacios N, Sánchez BM, Aznar S, Gross MG, EXERNET Study Group. Biomarkers of physical activity and exercise. *Nutr Hosp* 31(Suppl 3):237-44, 2015

117. Park HY, Shin C, Lim K. Intermittent hypoxic training for 6 weeks in 3000 m hypobaric hypoxia conditions enhances exercise economy and aerobic exercise performance in moderately trained swimmers. *Biol Sport* 35(1):49-56, 2018
118. Philpott J, Bootsma N, Sanchez NR, Hamilton DL, MacKinlay E, Dick J, Mettler S, Galloway S, Tipton K, Witard O. Influence of Fish Oil-Derived n-3 Fatty Acid Supplementation on Changes in Body Composition and Muscle Strength During Short-Term Weight Loss in Resistance-Trained Men. *Front Nutr* 6:1-11, 2019
119. Prasertsri P, Roengrit T, Kanpetta Y, Un T, Muchimapura S, Wattanathorn J, Leelayuwat N. Cashew apple juice supplementation enhances leukocyte count by reducing oxidative stress after high-intensity exercise in trained and untrained men. *J Int Soc Sports Nutr* 16(1):1-11, 2018
120. Rafael D, Alceu AJ. Creatine supplementation reduces oxidative stress biomarkers after acute exercise in rats. *Amino Acids* 43(2) :709-715, 2012
121. Rafael D, Flavia TRosa, Gabriel SF, Alceu AJ, Ellen CdF. Effects of creatine supplementation on oxidative stress and inflammatory markers after repeated-sprint exercise in humans. *Nutrition* 29(9) :1127-1132, 2013
122. Rafael D, Guilherme VP, Helio V, Alceu AJ. Effects of creatine supplementation on homocysteine levels and lipid peroxidation in rats. *Br J Nutr* 102(1):110-116, 2009
123. Rajesh K, PS. N, Bhagwat S, Govindasamy I, Kalpana B, Niroj KS. Cordyceps sinensis promotes exercise endurance capacity of rats by activating skeletal muscle metabolic regulators. *J Ethnopharmacol* 136(1):260-266, 2011
124. Rloando BC, Gary S. Creatine supplementation increases glucose oxidation and AMPK phosphorylation and reduces lactate production in L6 rat skeletal muscle cells. *J Physiol* 555:409-421, 2004
125. Rolando BC, Gary S. Creatine supplementation increases glucose oxidation and AMPK phosphorylation and reduces lactate production in L6 rat skeletal muscle cells. *J Physiol* 555(Pt2) :409-421, 2004

126. Rader EP, Turk R, Willer T, Beltrán D, Inamori KI, Peterson TA, Engle J, Prouty S, Matsumura K, Saito F, Anderson ME, Campbell KP. Role of dystroglycan in limiting contraction-induced injury to the sarcomeric cytoskeleton of mature skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113(39):10992-7, 2016
127. Roberts P, Fox J, Peirce N, Jones S, Casey A, Greenhaff P. Creatine ingestion augments dietary carbohydrate mediated muscle glycogen supercompensation during the initial 24 h of recovery following prolonged exhaustive exercise in humans. *Amino Acids* 48(8):1831-42, 2016
128. Saris et al. PASSCLAIM - Physical performance and fitness. *Eur J Nutr* 42 [Suppl 1] I/50-I/95, 2003
129. Scott KF, Daniel MH, Steven WC, Clark TH, Jason DA, Andrew MJ, Timothy IM, David CP. Impact of dietary nitrate supplementation via beetroot juice on exercising muscle vascular control in rats. *J Physiol* 591(Pt2):547-557, 2013
130. Scott KP, Edward TH. *Exercise Physiology-Theory and Application to Fitness and Performance* 6th edition
131. Steve C, Zhaoping L, Robert K, Marlon A, Woosong K, Christopher BC. Effect of Cs-4® (*Cordyceps sinensis*) on exercise performance in healthy older subjects: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Altern Complement Med* 16(5):585-590, 2010
132. Stephen EA, Brian TB, Joseph CW, Justin S, Junaith SM, Neile KE, Suzette LP. Green tea extract attenuates muscle loss and improves muscle function during disuse, but fails to improve muscle recovery following unloading in aged rats. *J Appl Physiol* 118(3):319-330, 2015
133. Simpson AJ, Horne S, Sharp P, Sharps R, Kippelen P. Effect of Creatine Supplementation on the Airways of Youth Elite Soccer Players. *Med Sci Sports Exerc* 51(8):1582-1590, 2019

134. Salaun E, Orfila L, Cavey T, Martin B, Turlin B, Ropert M, Loreal O, Derbré F. Myriocin prevents muscle ceramide accumulation but not muscle fiber atrophy during short-term mechanical unloading. *J Appl Physiol* (1985) 120(2):178-87, 2016
135. Santos E, Moraes R, Tibiriça E, Huguenin G, Moreira A, Lorenzo A. Whey protein supplementation for the preservation of mass and muscular strength of patients with heart failure: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 19(1):1-8, 2018
136. Strauss JA, Willems M, Shepherd SO. New Zealand blackcurrant extract enhances fat oxidation during prolonged cycling in endurance-trained females. *Eur J Appl Physiol* 118(6):1265-1272, 2018
137. Sousa J, Neto GR, Santos H, Araújo JP, Silva HG, Sousa M. Effects of strength training with blood flow restriction on torque, muscle activation and local muscular endurance in healthy subjects. *Biol Sport* 34(1):83-90, 2017
138. Siemionow M, Cwykiel J, Heydemann A, Martinez JG, Siemionow K, Szilagyi E. Creation of Dystrophin Expressing Chimeric Cells of Myoblast Origin as a Novel Stem Cell Based Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy. *Stem Cell Rev Rep* 14(2):189-199, 2018
139. Stockebrand M, Sasani A, Das D, Hornig S, Borgmeyer IH, Lake H, Isbrandt D, Lygate C, Heerschap A, Neu A, Choe CU. A Mouse Model of Creatine Transporter Deficiency Reveals Impaired Motor Function and Muscle Energy Metabolism. *Front Physiol* 9:1-15, 2018
140. Song M, Chen F, Li YH, Zhang L, Wang F, Qin R, Wang ZH, Zhong M, Tang MX, Zhang W, Han L. Trimetazidine restores the positive adaptation to exercise training by mitigating statin-induced skeletal muscle injury. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 9(1):106-118, 2018
141. Summermatter S, Bouzan A, Pierrel E, Melly S, Stauffer D, Gutzwiller S, Nolin E, Dornelas C, Fryer C, Davies JL, Glass D, Fournier B. Blockade of Metallothioneins 1 and 2 Increases Skeletal Muscle Mass and Strength. *Mol Cell Biol* 37(5):e00305-16, 2017

142. Schneider S, Lee S, Feiveson A, Watenpaugh D, Macias B, Hargens A. Treadmill exercise within lower body negative pressure protects leg lean tissue mass and extensor strength and endurance during bed rest. *Physiol Rep* 4(15):1-14, 2016
143. Stamenić T, Poe M, Rehman S, Santrač A, Divović B, Scholze P, Ernst M, Cook J, Savić M. Ester to amide substitution improves selectivity, efficacy and kinetic behavior of a benzodiazepine positive modulator of GABA A receptors containing the $\alpha 5$ subunit. *Eur J Pharmacol* 791:433-443, 2016
144. Santos W, Vieira A, Lira C, Mota JF, Gentil P, Junior R, Battaglini CL, Bottaro M, Vieira CA. Once a Week Resistance Training Improves Muscular Strength in Breast Cancer Survivors: A Randomized Controlled Trial. *Integr Cancer Ther* 18:1-9, 2019
145. Tiggemann CL, Dias CP, Radaelli R, Massa JC, Bortoluzzi R, Schoenell M, Noll M, Alberton CL, Krueel L. Effect of traditional resistance and power training using rated perceived exertion for enhancement of muscle strength, power, and functional performance. *Age (Dordr)* 38(2):1-12, 2016
146. Toda K, Hitoie S, Takeda S, Shimoda H. Black ginger extract increases physical fitness performance and muscular endurance by improving inflammation and energy metabolism. *Heliyon* 2(5):1-18, 2016
147. Takahashi K, Kitaoka Y, Yamamoto K, Matsunaga Y, Hatta H. Oral Lactate Administration Additively Enhances Endurance Training-Induced Increase in Cytochrome C Oxidase Activity in Mouse Soleus Muscle. *Nutrients* 12(3):1-12, 2020
148. Tibana R, Almeida L, Sousa N, Nascimento D, Neto I, Almeida J, Souza V, Lopes M, Nobrega O, Vieira D, Navalta J, Prestes J. Two Consecutive Days of Crossfit Training Affects Pro and Anti-inflammatory Cytokines and Osteoprotegerin without Impairments in Muscle Power. *Front Physiol* 7:1-8, 2016
149. Trindade TB, Prestes J, Neto LO, Medeiros R, Tibana RA, Sousa N, Santana E, Cabral B, Stone WJ, Dantas P. Effects of Pre-exhaustion Versus Traditional Resistance Training on Training Volume, Maximal Strength, and Quadriceps Hypertrophy. *Front Physiol* 10:1-10, 2019

150. Ugarriza RA, Díaz AE, Palacios G, Bibiloni M, Julibert A, Tur JA, Gross MG. Association between blood marker analyses regarding physical fitness levels in Spanish older adults: A cross-sectional study from the PHYSMED project. *PLoS One* 13(10):1-18, 2018
151. Venu L, Harishankar N, Prasanna Krishna T, Raghunath M. Maternal dietary vitamin restriction increases body fat content but not insulin resistance in WNIN rat offspring up to 6 months of age. *Diabetologia* 47(9):1493-1501, 2004
152. Vernon WD, Kelvin EJ, Robinder SS, Mark H, Michael PC, Tessa G, Jason RBD. Improvements in skeletal muscle strength and cardiac function induced by resveratrol during exercise training contribute to enhanced exercise performance in rats. *J Physiol* 590(Pt11):2783-2799, 2012
153. Vitor de SP, Victor TA, Carlos U, Fabiana BB, Guilherme GA, Antonio HL Jr, Bruno G, Hamilton R. Creatine supplementation prevents acute strength loss induced by concurrent exercise. *Eur J Appl Physiol* 114(8):1749-1755, 2014
154. Viribay A, Burgos J, Landa J, Calvo J, Ayuso J. Effects of Arginine Supplementation on Athletic Performance Based on Energy Metabolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 12(5):1-20, 2020
155. Wen-Ching H, Wan-Chun C, Hsiao-Li C, Deh-Wei T, Zon-Min L, Li W, Fu-An C, Chi-Chang H. Effect of curcumin supplementation on physiological fatigue and physical performance in mice. *Nutrients*. 7(2):905-921, 2015
156. Wilson PB, Ingraham SJ. Glucose-fructose likely improves gastrointestinal comfort and endurance running performance relative to glucose-only. *Scand J Med Sci Sports* 1-8, 2014
157. Wittke A, Stengel S, Hettchen M, Fröhlich M, Giessing J, Lell M, Scharf M, Bebenek M, Kohl M, Kemmler W. Protein Supplementation to Augment the Effects of High Intensity Resistance Training in Untrained Middle-Aged Males: The Randomized Controlled PUSH Trial. *Biomed Res Int*, 2017

158. Wang C, Fang C, Lee Y, Yang M, Chan K. Effects of 4-Week Creatine Supplementation Combined with Complex Training on Muscle Damage and Sport Performance. *Nutrients* 10(11):1-10, 2018
159. Wu L, Ran L, Lang H, Zhou M, Yu L, Yi L, Zhu J, Liu L, Mi M. Myricetin improves endurance capacity by inducing muscle fiber type conversion via miR-499. *Nutr Metab (Lond)* 16:1-13, 2019
160. Whitehead N, Kim MJ, Bible K, Adams M, Froehner S. A new therapeutic effect of simvastatin revealed by functional improvement in muscular dystrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112(41):12864-9, 2015
161. Wang Y, Liu Z, Han Y, Xu J, Huang W, Li Z. Medium Chain Triglycerides enhances exercise endurance through the increased mitochondrial biogenesis and metabolism. *PLoS One* 13(2):1-11, 2018
162. Yin L, Hua-Liang L, Jie F, Chen-Huan Y, Yao-Kang X, Ke Y. Anti-fatigue and vasoprotective effects of quercetin-3-O-gentiobiose on oxidative stress and vascular endothelial dysfunction induced by endurance swimming in rats. *Food Chem Toxicol* 68:290-296, 2014
163. Yin L, Lu L, Lin X, Wang X. Crucial role of androgen receptor in resistance and endurance trainings-induced muscle hypertrophy through IGF-1/IGF-1R- PI3K/Akt- mTOR pathway. *Nutr Metab (Lond)* 17:1-10, 2020
164. Yagüe M, Yurrita LC, Cabañas M, Cenzual M. Role of Vitamin D in Athletes and Their Performance: Current Concepts and New Trends. *Nutrients* 12(2):1-17, 2020
165. Zaragoza J, Tinsley G, Urbina S, Villa K, Santos E, Juaneza A, Tinnin M, Davidson C, Mitmesser S, Zhang Z, Taylor L. Effects of acute caffeine, theanine and tyrosine supplementation on mental and physical performance in athletes. *J Int Soc Sports Nutr* 16(1):1-8, 2019
166. Zschüntzsch J, Jouvenal PV, Zhang Y, Klinker F, Tiburcy M, Liebetanz D, Malzahn D, Brinkmeier H, Schmidt J. Long-term human IgG treatment improves heart and muscle function in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 11(4):1018-1031, 2020

건강기능식품 기능성 평가 가이드(민원인 안내서)

- 운동수행능력 관련 -

발 행 인 : 박윤주

편 집 위 원 장 : 오금순

편 집 위 원 : 이해영, 김용무, 권광일, 고수일, 서은채, 이수은, 정유경, 이다선,
김규현, 이미영, 김남숙, 최정호, 전해련, 이세윤, 이민아

발 행 처 : 식품의약품안전평가원

발 행 일 : 2023. 12.

문 의 처 : 식품위해평가부 영양기능연구과
(043-719-4402)
