

## 식이 중 지방과 탄수화물 비율이 쥐 간의 Glucokinase의 활성도에 미치는 영향

안 현 숙 · 김 해 리

서울대학교 가정대학 식품영양학과

### Effects of Dietary Fat to Carbohydrate Ratio on Hepatic Glucokinase Activity in Rats

Ahn, Hyun-Sook · Kim, Harriet

*Department of Food and Nutrition, College of Home Economics Seoul National University*

#### ABSTRACT

This study was undertaken to determine the effects of dietary fat to carbohydrate ratio on plasma glucose, free fatty acid level and hepatic glucokinase activity in normal or insulin treated diabetic rats. Sprague-Dawley male rats were fed with 3 different but isocaloric diets for 5 weeks. Diet 1 was made to have low fat (4% corn oil and 65.8% corn starch, wt/wt) : diet 2, medium fat (12% : 47.8%) : diet 3, high fat (20% : 29.8%).

In the normal rats, an apparent increase of GK activity was observed from the animal fed low fat diet when compared with other groups. GK activities were decreased in all the alloxan-diabetic rats than the normal rats. When insulin was injected, the GK activities in all the livers of alloxan-diabetic rats restored to normal level, and GK activity was highest in low fat group.

In the entire group, significant relationships were seen between the plasma glucose and GK activities ( $r = -0.6$ ,  $p < 0.001$ ). FFA levels and GK activities ( $r = -0.63$ ,  $p < 0.001$ ). Both in normal and insulin treated diabetic rats, significantly depressed level of hepatic GK activity was observed in the livers of animals fed high fat diet for 5 weeks and depressed level of GK activity may be related to insulin resistance.

**KEY WORDS** : fat · hepatic glucokinase · plasma glucose · plasma free fatty acid · diabetic rats.

채택일 : 1992년 4월 22일

## 서 론

해당작용의 첫 단계 주요 조절 효소인 glucokinase (ATP : D-glucose 6-phosphotransferase, EC 2.7. 1.2)는 hexokinase group의 isozyme들 중의 하나로서 그 존재하는 조직과 활성도의 조절 면에서 매우 흥미있는 특성을 지닌다. GK(glucokinase)는 간세포와, 췌장의  $\beta$ -세포에만 존재하며 이 두 조직의 당대사 조절에서 주요한 역할을 하는 것으로 보인다. GK는 hexokinase들 보다 당에 대해 높은 Km을 갖고 있어서, 혈당의 변화에 따라 당인산화 속도를 적절히 변화시킬 수 있고, 또 hexokinase들은 영양상태나 호르몬 상태에 따라 그 활성도가 변화되지 않는 반면 GK는 활성도가 변화되어서 간의 총당인산화 능력의 변화에 기여하는데, 간에서 GK의 활성도는 fasting과 당뇨시에는 낮으나, 탄수화물 섭취시나, 당뇨쥐에 인슐린 투여시에는 증가한다<sup>1)2)</sup>. 무엇보다 최근에는 GK는 간세포와 췌장의  $\beta$ 세포가 혈당의 변동을 인지하게하는 glucose sensor로 작용하여서, 간의 당대사를 조절하며 또한, 췌장에서의 인슐린 분비를 조절하는 기능을 담당하고 있다는 것에 관심이 모아져서 GK에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 또 간세포와 췌장  $\beta$ -세포의 GK 활성도 감소는 고혈당의 요인이 되며 인슐린 저항성에 관련이 있음이 보고되고 있다<sup>3-6)</sup>.

한편, 비만증이나 제 2형 당뇨병과 같이 인슐린 저항성을 보이는 질환에서는 인슐린에 의하여 자극되는 당질 대사가 저하되어 있다는 사실이 보고되고 있는데 이러한 보고들은 인슐린에 예민한 당질대사 효소들의 결함과 이로 인한 당질대사의 감소가 인슐린 저항성에서 중요한 역할을 함을 제시하고 있다<sup>7)8)</sup>.

GK의 조절에는 인슐린 뿐 아니라 포도당 자체 혹은 포도당의 대사 산물들이 관련되며, 또 글루코코르티코이드와 thyroid호르몬들도 관련성이 있음이 보고된 바 있다<sup>2)9)</sup>. 그러나 식이가 GK의 활성도에 미치는 영향에 관한 연구는 그다지 많지 않다<sup>10)11)</sup>. 국민영양 조사에 의하면 우리나라의 총 섭취열량에 대한 탄수화물 : 지방 : 단백질의 비율

은 1969년에 80.3 : 7.2 : 12.5이었던 것이 1988년에는 67.1 : 14.0 : 18.9로서 지방의 섭취량은 총열량의 7.2%에서 14.0%로 크게 증가한 반면 탄수화물의 섭취량은 감소되었다. 따라서 탄수화물 섭취량의 감소 및 지방 섭취량의 증가에 의하여 야기되는 당내인성의 감소 및 인슐린 저항성에 관한 연구는 그 중요성을 지닌다고 사료된다.

본 실험에서는 우리나라, 일본, 미국의 지방 섭취량에 기초하여 지방 : 탄수화물의 비율을 4% : 65.8%, 12% : 47.8%, 20% : 29.8%(wt/wt)로 쥐에 실험식을 급여한 후 정상과 당뇨 상태에서 혈당, 혈중 유리지방산, 간의 GK의 활성도에 미치는 영향을 측정비교해 보았다.

## 실험재료 및 방법

### 1. 실험동물 및 식이

실험 1은 식이중 지방과 탄수화물의 비율이 혈당, 혈중 free fatty acid (FFA), 간의 glucokinase(GK) 활성도에 미치는 영향을 알아보기 위하여 체중이 75~100g된 Sprague-Dawley계 숫쥐 12마리를 사육하였다. 사육기간은 5주였고 명암주기는 12시간 간격(08 : 00~20 : 00)으로 하였으며 실내온도는 20~25°C로 유지되었고, 물과 식이는 자유롭게 먹을 수 있도록 하였다.

실험군은 식이중에 포함된 지방수준에 따라 저지방군, 중지방군 및 고지방군의 세군으로 하였으며 실험식의 성분은 Table 1에서 보는 바와 같다. 실험식의 총열량은 같게 하였고, 총 열량중 지방으로부터 공급되는 에너지는 각각 9.5%(저지방군), 28.4%(중지방군) 및 47.4%(고지방군) 이었고, 실험식의 배합은 AIN-76<sup>TM</sup>을 참고 하였으며<sup>12)</sup> 단백질 급원은 cascinal, 지방 급원으로는 옥수수 기름을 사용하였다.

실험 2는 인슐린 투여가 당뇨 쥐의 혈당, 혈중 FFA, 간의 GK의 활성도에 미치는 영향을 알아보기 위하여 실시되었다. 체중이 75~100g된 Sprague-Dawley계 숫쥐 60마리를 실험 1과 동일한 조건으로 5주간 사육하였고, 하룻밤을 굶긴 쥐에 몸무게 kg당 180mg의 alloxan monohydrate(Sigma Co.)를 0.01M

Table 1. The composition of experimental diet

Ingredient	Low fat	Medium fat	High fat
	(4%, wt/wt)	(12%)	(20%)
	g/100g		
Casein	20	20	20
Corn starch	65.8	47.8	29.8
Corn oil	4	12	20
Cellulose	5	15	25
Mineral mixture <sup>1)</sup>	4	4	4
Vitamin mixture <sup>2)</sup>	1	1	1
DL-methionine	0.2	0.2	0.2
	kcal/100kcal		
Fat	9.5	28.4	47.4
Carbohydrate	69.3	50.4	31.4

1) Composition of mineral mixture, g/kg mixture : Ca-HPO<sub>4</sub> 500g, NaCl 74g, K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 52g, Potassium citrate monohydrate 220g, MgO 24g, Manganous carbonate (43-48% Mn) 3.5g, Ferric citrate (16~17% Fe) 6.0g, Zinc carbonate 1.6g, Cupric carbonate (53~55% Cu) 0.3g, KIO<sub>3</sub> 0.01g, Chronitum potassium sulfate 0.55g, Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 5H<sub>2</sub>O 0.01g, Sucrose, finely powered 118.0g

2) Nutrition Biochemicals, ICN Life Science Group, Cleveland Ohio, Vitamin mixture(-B) : Vitamine A conc.(200,000 units per g) 4.5g, Vitamine D conc. (400,000 units/g) 0.25g,  $\alpha$ -tocoperol 5.0g, Ascorbic acid 45.0g, Inositol 5.0g, Choline chloride 75.0g, Riboflavin 1.0g, Thiamine hydrochloride 1.0g Calcium pantothenate 3.0g, Biotin 0.02g, Folic acid 0.09g, Vitamine B 0.00135g, Starch to 1Kg

HCl에 녹여 복강내로 주사한 다음, 7일 후 혈당을 측정하여 혈당이 350mg/100ml 이상인 쥐만을 당뇨병상태로 판정하였다. 인슐린 투여 당뇨병은 당뇨병 쥐에 체중 100g 당 5단위의 인슐린을 1회 복강주사 후 24시간에 희생시켰다.

## 2. 시료의 수집

모든 쥐는 오전 10시에서 12시 사이에 단두대로 희생시켜 경동맥에서 채혈하고 바로 간을 적출하였다. 채혈된 혈액은 2198xg에서 원심분리하여 혈장을 사용하였으며 간에 완충액 (150mM KCl, 5 mM EDTA, 5mM MgCl<sub>2</sub>, 10mM 2-mercaptoethanol, PH 7.3)을 넣고 4°C에서 균질화시키고 이 균질액을 4°C로 유지하며 100,000xg에서 1시간 원심분리하

여서 간의 cytosolic fraction을 얻었다.

## 3. 혈당, FFA 및 GK 활성도 측정

1) 혈당은 glucose-oxidase법에<sup>13)</sup> 의해 영동제약의 포도당 효소 측정시약으로 측정하였다.

2) 혈중 유리 지방산 농도는 Fontell 등의<sup>14)</sup> 방법에 따라 정량하였으며 추출액은 chloroform-heptane-methanol(4 : 3 : 2)용액을 사용하였다.

3) glucokinase의 활성도는 Sharma 등<sup>15)</sup>의 방법에 따라 다음과 같이 측정하였다. 간의 cytosolic fraction중 0.1ml을 취하여 assay mixture[44mM sodium glycyglycinate(Sigma Co.), 0.75mM NADP<sup>+</sup>(Sigma Co.), 7.5mM MgCl<sub>2</sub>(Sigma Co.), 3mM ATP(Sigma Co.), 0.2 unit glucose 6-phosphatedehydrogenase (type V, Sigma Co.), 100mM glucose (Sigma Co.)]가 들어 있는 시험관에 넣었고 반응 시작 5분 후부터 생성된 NADPH의 양을 spectrophotometer(U-1000, Hitachi)에서 측정하였다. Hexokinase inhibitor인 acetylglucosamine(Sigma Co.)으로 내인성 ATP-dependent NADP<sup>+</sup> 환원반응에 대한 보정을 하였고 0.5mM glucose(Sigma Co.)로 hexokinase에 의한 NADPH 생성량에 대한 보정을 하였다. 간의 단백질량은 bovine serum albumin(Sigma Co.)을 standard로 하여 Lowry등<sup>16)</sup>의 방법에 따라 측정하였고 GK의 활성도는 glucose-6-phosphate로 전환된 glucose의 nanomole 수를 cytosolic protein mg수로 나누어서 표시하였다.

## 4. 통계처리

각 실험결과는 평균치±표준편차로 표시하였으며 SAS를 이용하여  $\alpha=0.05$  수준에서 Duncan의 다중 검정법으로 각 처리군간의 유의성을 검증하였다.<sup>17)</sup>

## 결과 및 고찰

탄수화물과 지방 함량을 달리한 식이를 5주간 급여한 쥐의 혈당과 free fatty acid(FFA), 간의 glucokinase(GK) 활성도를 측정한 결과는 Table 2와 같다.

본 실험에서는 식이중 지방 함량의 증가가 혈장

식이 지방 및 탄수화물 비율과 Glucokinase의 활성도

FFA, 간의 GK 활성도 및 혈당에 미치는 영향을 검토하고자 하였는데, 식이중 지방의 함량이 총열량의 9.7%에서 47.5%로 증가되었을 때, 혈장 FFA의 수준이 증가되었고, GK의 활성도는 감소되었으나 혈당에는 유의적인 변화를 주지 않았음을 관찰할 수 있었다. Herzberg 등은<sup>18)</sup> 쥐를 대상으로 실시한 실험에서 식이중 지방의 함량을 총열량의 0%에서 31%로 증가시켰을 때 GK의 활성도가 감소되었음을 보고하였는데 본 실험에서도 유사한 경향을 나타내었다.

고지방식은 당내인성을 감소시키며 이는 인슐린에 대한 감수성의 변화에 기인한다고 Himsw-

rth가 보고한 후<sup>19-20)</sup> 고지방식이와 인슐린 저항성에 관한 여러 연구들이 보고되고 있다<sup>21-24)</sup> 또, 인슐린에 의하여 자극되는 당절대사 효소들의 결합이 인슐린 저항성에서 중요한 역할을 함이 제시되고 있는데<sup>7-8)</sup>, 고지방 식이가 인슐린저항성에 미치는 연구들에서는 당절대사 과정에 관여하는 효소들에 관한 연구는 그다지 많지않다. Grundleger 등이<sup>25)</sup> 고지방식이가 인슐린 민감성에 미치는 영향에 관하여 행한 실험에서는 쥐에 10일간 고지방식이(총열량의 67%)와 고탄수화물식이(총열량의 67%)를 급여하였을 때, 고지방식이군에서 혈중 인슐린은 증가되었으나 혈당은 유의적으로 증가되지 않았으

Table 2. Plasma glucose, free fatty acid and hepatic glucokinase activities in rats fed different fat levels

	Plasma glucose (g/100ml)	Plasma FFA ( $\mu$ Eq/l)	Glucokinase (nmole/min/mg protein)
Low fat diet	131.2 $\pm$ 7.9 <sup>a</sup>	585.3 $\pm$ 83.9 <sup>b</sup>	3.25 $\pm$ 1.52 <sup>a</sup>
Medium fat diet	130.8 $\pm$ 7.8 <sup>a</sup>	577.1 $\pm$ 105.6 <sup>b</sup>	0.63 $\pm$ 0.10 <sup>a</sup>
High fat diet	130.2 $\pm$ 15.9 <sup>a</sup>	785.5 $\pm$ 111.2 <sup>a</sup>	0.95 $\pm$ 0.35 <sup>b</sup>

- 1) Values are Mean $\pm$ S.D., n=4
- 2) Means in a column sharing a common superscript letter are not significantly different from each other at p<0.05
- 3) GK activities are expressed as nanomoles of glucose phosphorylated per minute per mg of cytosolic protein.

Table 3. Effects of insulin on plasma glucose, free fatty acid and hepatic glucokinase activities in alloxan-diabetic rats fed different fat levels

	Plasma glucose (g/100ml)	Plasma FFA ( $\mu$ Eq/l)	Glucokinase (nmole/min/mg protein)
Diabetic rats			
Low fat diet	709.6 $\pm$ 249.62 <sup>a</sup>	689.9 $\pm$ 63.0 <sup>bc</sup>	0.17 $\pm$ 0.05 <sup>c</sup>
Medium fat diet	652.2 $\pm$ 91.3 <sup>a</sup>	715.5 $\pm$ 75.2 <sup>ab</sup>	0.14 $\pm$ 0.10 <sup>c</sup>
High fat diet	708.3 $\pm$ 128.2 <sup>a</sup>	886.1 $\pm$ 106.6 <sup>a</sup>	0.10 $\pm$ 0.03 <sup>c</sup>
Insulin treated diabetic rats			
Low fat diet	81.0 $\pm$ 7.5 <sup>b</sup>	257.9 $\pm$ 39.7 <sup>d</sup>	4.45 $\pm$ 1.2 <sup>a</sup>
Medium fat diet	77.8 $\pm$ 8.6 <sup>a</sup>	284.3 $\pm$ 72.6 <sup>d</sup>	2.58 $\pm$ 0.8 <sup>b</sup>
High fat diet	73.8 $\pm$ 6.0 <sup>b</sup>	556.1 $\pm$ 38.0 <sup>c</sup>	0.97 $\pm$ 0.7 <sup>b</sup>

- 1) Values are Mean $\pm$ S.D., n=4
- 2) Means in a column sharing a common superscript letter are not significantly different from each other at p<0.05
- 3) Glucokinase activities are expressed as nanomoles of glucose phosphorylated per minute per mg of cytosolic protein.
- 4) Alloxan-diabetes was induced by the intraperitoneal injections of animals previously starved overnight with alloxan monohydrate(180mg/kg B.W). Only animals that had a non-starvation blood glucose concentration greater than 350mg/100ml of blood were employed. Insulin treated diabetic rats were given 5 units of insulin zinc suspension/100g body wt, and were killed 24hr later.

며 근육의 인슐린 결합의 감소와 인슐린 수용체의 감소 및 당대사의 감소를 관찰하였음을 보고한 바 있다. 이에 따라 Grundleger 등은 고지방식이 인슐린 저항상태를 유도하며, 이때, 인슐린 수용체 결합과 수용체 후 결합이 관여된다고 하였다. 본 연구에서는 식이중 지방이 총 열량의 9.5%에서 47.4%로 증가되었을 때 GK의 활성도가 고지방군에서는 저지방군의 29%로 감소되었음을 관찰할 수 있었고 이는 인슐린 저항상태가 유도되었기 때문으로 해석된다.

Table 3은 당뇨쥐 및 인슐린을 투여한 당뇨쥐의 혈당, FFA 및 GK의 활성도를 보여준다. 당뇨 상태에서 혈당 및 FFA, GK의 활성도는 식이 식이에 따라 유의적인 차이를 보이지 않았으나, 여전히 FFA는 고지방군에서 높고, GK의 활성도는 저지방군에서 높은 경향을 나타내었다.

당뇨상태에서, GK의 활성도는 정상상태에 비하여 세 식이군에서 모두 현저하게 감소되었는데, 저지방, 중지방, 고지방군에서 각각 정상상태의 GK활성도의 5.2%, 22.2%, 10.5%로 되었다. 이는

streptozotoin으로 유도된 당뇨쥐의 간에서 GK의 활성도가 정상군에 비해 90%가 감소되었다고 보고된 것과<sup>26)</sup> 거의 같은 수준이다.

인슐린을 투여한 당뇨쥐의 혈당은 식이에 따라 유의적인 차이를 보이지 않았으나, FFA는 고지방군에서, GK의 활성도는 저지방군에서 유의적으로 높았다. Sibrowski<sup>27)</sup> 등은 streptozotoin으로 유도된 당뇨쥐에 인슐린을 투여했을 때 GK의 mRNA가 증가되었고 또한 GK의 활성도도 증가되었음을 보고한 바 있다. Spence 등이 streptozotoin으로 유도된 당뇨쥐에 체중 100g당 1단위의 인슐린을 복강으로 주사하였을 때 인슐린 투여 후 20분에 GK의 mRNA가 증가하기 시작하였고 인슐린 투여 6시간 후 GK의 활성도는 13배가 증가되었으며, GK의 mRNA의 증가 수준은 GK의 활성도 증가 수준과 비슷하였다고 한다<sup>9)</sup>. 본 실험에서도 당뇨 쥐에 인슐린을 투여하였을 때 GK의 활성도는 세 군에서 모두 정상상태 이상으로 회복되었으며, 저지방, 중지방, 고지방군에서 각각 정상상태의 137%, 409%, 207%로 회복되었다.

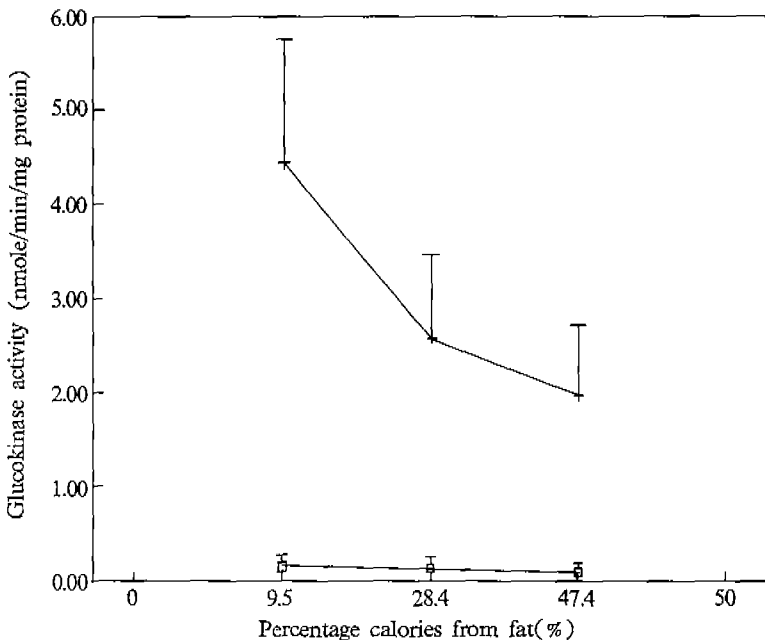


Fig. 1. Specific activities of hepatic GK as function of dietary fat levels in diabetic(□····□) and insulin treated diabetic rats(+····+). Animals were the same as in Table 3.

또한, 당뇨쥐에 인슐린을 투여하였을 때 GK의 활성도는 저지방, 중지방, 고지방 군에서 각각의 당뇨군의 GK의 활성도보다 4.28, 2.44, 1.87(nmol/min/mg protein)가 증가하였다(Fig. 1). 따라서 식이중 지방의 함량이 증가됨에 따라 GK의 활성도의 증가가 낮은 경향을 나타내었는데 이는 고지방식이에 의해 유도된 인슐린 저항 상태와도 관련이 있을 것으로 보인다.

비만증이나 제 2형 당뇨병과 같이 인슐린 저항성을 보이는 질환에서는 기저치 혈중 유리지방산과 지질산화가 크게 증가되어 있어서 혈중 유리지방산의 증가가 인슐린 저항성의 기전에 관여 하고 있음이 제시되고 있다<sup>28-31)</sup>. 본 실험의 결과 간의 GK활성도는 혈당과  $r=-0.6$  ( $p<0.001$ ), FFA와  $r=-0.63$  ( $p<0.001$ )의 높은 상관관계를 나타냄으로서, GK활성도의 감소는 고혈당 및 FFA의 증가와 밀접하게 연관되어 있음을 알 수 있었다. 또한, 고지방 식이가 인슐린 저항성을 유도한다는 여러 보고들과<sup>21-25)</sup> 더불어, 본 실험에서 관찰된 고지방식이군에서의 GK활성도의 감소는 인슐린 저항성에 관련된 것으로 추측되며, 이는 GK활성도의 감소는 인슐린 저항성의 기전에 관련이 있다는 가설<sup>3-6)</sup>을 지지하는 것으로도 해석할 수 있다고 보인다.

## 결 론

본 실험에서는 지방과 탄수화물의 비율을 달리한 식이가 혈당, 혈중 유리지방산, 간의 GK의 활성도에 미치는 영향에 대하여 알아보기 위하여 Sprague-Dawley계 숫쥐에 저지방(4% corn oil : 65.8% corn starch wt/wt) 중지방(12% : 47.8%) 및 고지방(20% : 29.8%)의 세가지 식이를 5주간 급여하였다.

정상상태에서는 고지방식이 섭취군에서 유의적으로 GK의 활성도가 낮았고, 유의적으로 혈중 유리지방산이 높았으며, 혈당은 세 식이군에서 유의적인 차이를 보이지 않았다. 당뇨상태에서는 GK의 활성도가 세 식이군에서 모두 낮아졌으나, 인슐린 투여시 GK의 활성도가 정상수준으로 회복 되었고, 이때 GK의 활성도는 다른 군보다 저지방군에서 유의적으로 높았다. 또, 모든 처리군에서의 간의

GK 활성도는 혈당과  $r=-0.6$  ( $p<0.001$ ), 혈중 유리지방산과  $r=-0.63$  ( $p<0.001$ )의 유의적인 상관관계를 보였다.

따라서, 고지방식은 GK의 활성도를 감소시키며, 이 GK활성도의 감소는 인슐린저항성과 관련이 있는 것으로 사료된다.

## Literature cited

- 1) Salas M, Vinuela E, Sols A. Insulin-dependent synthesis of liver glucokinase in the rat. *J Biol Chem* 238 : 3535-3538, 1963
- 2) Sibrowski W, Muller MJ, Seitz HJ. Effects off different thyroid states on rat liver glucokinase synthesis and degradation in vivo. *J Biol Chem* 256 : 9490-9494, 1981
- 3) Matschinsky FM. Glucokinase as glucose sensor and metabolic signal generator in pancreatic  $\beta$ -cells and hepatocytes. *Diabetes* 39 : 647-652, 1990
- 4) Bedoya FJ, Wilson JM, Ghosh AK, Finegold D, Matschinsky FM. The glucokinase glucose sensor in human pancreatic islet tissue. *Diabetes* 35 : 61-67, 1986
- 5) Meglasson MD, Matschinsky FM. New perspectives on pancreatic islet glucokinase. *Am J Physiol* 246 : E 1-13, 1984
- 6) Shimizu T, Parker JC, Najafi H, Matschinsky FM. Control of glucose metabolism in pancreatic  $\beta$ -cells by glucokinase, hexokinase and phosphofructokinase ; model study with cell lines derived from  $\beta$ -cells. *Diabetes* 37 : 1524-1530, 1988
- 7) Claraldi T, Kolterman OG, Olefsky JM. Mechanism of the postreceptor defect in insulin action in human obesity. *J Clin Invest* 68 : 875-880, 1981
- 8) Kolterman OG, Gray R, Griffin J, Bernstein P, Insel J, Scarlet J, Olfsky JM. Receptor and postreceptor defects contribute to the insulin resistance in noninsulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 68 : 957-969, 1981
- 9) Spence JT. Levels of translatable mRNA coding for rat liver glucokinase. *J Biol Chem* 258 : 9143-9146, 1983
- 10) Niemeyer H, Clark-Turri L, Garcés E, Vergara FE.

- Selective Response of liver enzymes to the administration of different diets after fasting. *Arch Biochem Biophys* 98 : 77-85, 1962
- 11) Niemeyer H, Ureta T, Clark-Turri L. Adaptive character of liver glucokinase. *Mol Cell Biochem* 6 : 109-126, 1975
  - 12) American Institute of Nutrition, Report of American Institute of Nutrition Ad Hoc Committee on Standards for nutritional studies. *J Nutr* 107 : 1340-1348, 1977
  - 13) Fales FM. Glucose enzymatic standard methods. *Clin chem* 4 : 102-112, 1963
  - 14) Fontell K, Holman RT, Lambertsen G. Some new methods for separation and analysis of fattyacids and other lipid. *J Lipid Res* 1 : 391-404, 1960
  - 15) Sharma C, Manjeshwar R, Weinhouse S. Effects of diet and insulin on glucose-adenosine triphosphate phosphotransferases of rat liver. *J Biol Chem* 238 : 3840-3845, 1963
  - 16) Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 193 : 265-275, 1951
  - 17) 백운봉. SAS 일반 선형 모형 분석. 1989
  - 18) Herzberg GR, Rogersor M. Interaction of dietary carbohydrate and fat in the regulation of hepatic and extrahepatic lipogenesis in the rat. *Br J Nutr* 59 : 233-241, 1988
  - 19) Himsworth HP. The influence of diet on the sugar tolerance of healthy men and its reference to certain extrinsic factors. *Clin Sci* 1 : 251-264, 1933
  - 20) Himsworth HP. Dietetic factors influencing the glucose tolerance and the activity of insulin. *J Physiol* 81 : 29-48, 1934
  - 21) Lavau M, Susini C. [U-<sup>14</sup>C]Glucose metabolism in vivo in rats rendered obese by a high fat diet. *J Lipid Res* 16 : 134-142, 1975
  - 22) Susini C, Lavau M. In vitro and in vivo responsiveness of muscle and adipose tissue to insulin in rats rendered obese by a high fat diet. *Diabetes* 27 : 114-120, 1978
  - 23) Zaragoza & Hermans N, Felber JP. Studies on the metabolic effects induced in the rat by a high-fat diet. [U-<sup>14</sup>C]Glucose metabolism in epididymal adipose tissue. *Eur J Biochem* 25 : 89-95, 1972
  - 24) Zaragoza-Hermans N. Studies on the metabolic effect induced in the rat by a high-fat diet. Estimation of glucose-carbon utilization through various metabolic pathways in epididymal-adipose tissue. *Eur J Biochem* 38 : 170-179, 1973
  - 25) Grundleger ML, Thenen SW. Decreased insulin binding, glucose transport, and glucose metabolism in soleus muscle of rats fed a high fat diet. *Diabetes* 31 : 232-237, 1982
  - 26) Iynedjian PB, Gjinovci A, Renold AE. Stimulation by insulin of glucokinase gene transcription in liver of diabetic rats. *J Biol Chem* 263 : 740-744, 1988
  - 27) Sibrowski W, Seitz HJ. Rapid action of insulin and cyclic AMP in the regulation of functional mRNA coding for glucokinase in rat liver. *J Biol Chem* 259 : 343-346, 1984
  - 28) Felber JP, Ferrannini E, Golay A, Meyer HU, Theibaud D, Curchod B, Maeder E, Jequier E, DeFronzo RA. Role of lipid oxidation in pathogenesis of insulin resistance of obesity and type II diabetes. *Diabetes* 36 : 1341-1351, 1987
  - 29) Randle PJ, Kerbey LA, Espinal J. Mechanisms decreasing glucose oxidation in diabetes and starvation. Role of lipid fuels and hormones. *Diabetes/Metabolism Reviews* 7 : 623-638, 1988
  - 30) Lee KU, Lee HK, Koh CS, Min HK. Artificial induction of intravascular lipolysis by lipid-heparin infusion leads to insulin resistance in man. *Diabetologia* 31 : 285-290, 1988
  - 31) Ciociario DF, Naccari F, Giorico MA, Ferrannini E. Acute elevation of free fatty acid levels leads to hepatic insulin resistance in obese subject. *Metabolism* 36 : 502-506, 1987