



## 케톤식으로 발생한 체중감소 및 내당능장애에 침치료 효과

고희재<sup>1,2\*</sup> · 김동주<sup>1\*</sup> · 김승남<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>동국대학교 한의과대학 경락경혈학교실, <sup>2</sup>동국대학교 일반대학원

## Effects of Acupuncture Treatment on Weight Loss and Glucose Intolerance Induced by a Ketogenic Diet

Jade Heejae Ko<sup>1,2\*</sup>, Dong-Joo Kim<sup>1\*</sup>, Seung-Nam Kim<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Meridian and Acupoint, College of Korean Medicine, Dongguk University,  
<sup>2</sup>Graduate School, Dongguk University

**Objectives :** This preliminary study investigated the effect of acupuncture treatment on short-term ketogenic diet-induced weight loss and glucose intolerance in mice. **Methods :** Six-week old male C57BL/6J mice were randomly assigned to 3 groups: normal, KD, and KD+ACU. All the mice except normal group were fed with ketogenic diet formula for 7 weeks and mice in KD+ACU group received acupuncture treatment three times a week. Body weights were measured three times a week, and glucose level was measured on week 1,3,5, and 7. Ketone level was measured on week 3,5, and 7. **Results :** Ketogenic diet showed short-term weight loss effect, however, acupuncture treatment did not affect on the weight loss. Ketone level was increased in KD fed mice compared to normal diet fed mice and the level was decreased in KD+ACU group on week 3. However, the change was not significantly different compared to KD group on week 7. Glucose intolerance was improved in KD+ACU group compared to KD group. **Conclusions :** Acupuncture treatment was effective in relieving glucose intolerance, and the results suggest that combining acupuncture treatment with ketogenic diet may complement each therapeutic intervention by improving glucose intolerance but not effecting on weight loss. This study provides meaningful evidence as a preliminary study of acupuncture treatment on ketogenic diet.

**Key words :** ketogenic diet, weight loss, obesity, glucose intolerance, ketone, acupuncture

### 서론

비만은 전세계적으로 매우 중요한 질병 문제가 되어가고 있다. 세계보건기구(WHO)의 보고에 따르면 39%의 성인이 과체중이며 13%는 비만인구에 해당한다. 매년 적어도 280만명 이상의 성인인구가 비만이나 과체중과 관련된 질환으로 목숨을 잃고 있으며, 대부분의 인구는 저체중보다 과체중에 의한 사망의 위험성에 노출되

어 있다<sup>1)</sup>. 이러한 상황에서 다양한 체중관리 프로그램들이 개발되고 있으며, 임상연구들을 통해 효용성을 입증하고 있다<sup>2)</sup>. 이 중 식이요법은 일상생활 속에서 수행할 수 있는 체중관리 요법 중 가장 오랜 시간 광범위한 영역에서 시도할 수 있는 좋은 전략이며, 많은 체중조절 프로그램에서 식이요법은 함께 병행된다<sup>3,4)</sup>.

케톤식이요법은 탄수화물을 거의 제한하고 지방과 단백질로부터 에너지를 얻는 식이요법을 일컫는다. 일반적으로 2,000 kcal의

Received December 13, 2019, Revised December 18, 2019, Accepted December 19, 2019

Corresponding author: **Seung-Nam Kim**

Department of Meridian and Acupoint, College of Korean Medicine, Dongguk University, 32 Dongguk-ro, Goyang 10326, Korea  
Tel: +82-31-961-5830, Fax: +82-31-961-5835, E-mail: snkim@dongguk.edu

\*These authors contributed equally to this work.

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

식이량 중에서 130 g의 탄수화물만 섭취하여 26% 정도의 에너지를 얻는 저탄수화물 케톤식이요법과, 50 g 이하의 탄수화물로 10% 이하의 에너지만 얻는 극저탄수화물 케톤식이요법으로 활용된다<sup>5)</sup>. 케톤식이요법은 탄수화물을 대사시켜 에너지를 얻는 양이 매우 적기 때문에 간질, 뇌 질환, 당뇨병 등 당대사능력이 떨어진 여러가지 질환에도 보조 식이요법으로 활용되어 왔었는데 탄수화물을 제한할수록 체중 감소의 폭이 커진다는 것이 알려지며 체중조절을 위한 식이요법으로도 사용되고 있다<sup>6)</sup>. 최근 임상연구들에서도 역시 케톤식이요법이 체중감소에 도움을 줄 것이라는 결과들이 발표되고 있다<sup>7-11)</sup>.

한편, 금식이나 탄수화물의 제한을 통한 식이요법 등은 전신적인 내당능 장애를 유발해 동물과 임상연구들에서 문제로 여겨져 왔다<sup>12,13)</sup>. 이러한 금식으로 인한 당뇨는 간에서의 당신생이 관련되어 있을 것으로 추측제를 통한 임상연구를 통해 추측되고 있으나<sup>14)</sup>, 그 자세한 기전은 아직 명확히 밝혀지지 않았다. 최근 케톤식이요법 역시 내당능과 인슐린저항성에의 문제가 보고되고 있는데, 5주, 12주의 케톤식을 한 마우스에서 간내 인슐린저항성과 내당능의 장애가 발견되었다<sup>15,16)</sup>. 침 치료는 비만, 지질대사장애, 인슐린 저항성 등 다양한 질환 연구에서 간세포의 신호전달기전을 개선하고 간의 지질대사를 조절하여 인슐린 저항성이나 내당능 장애에서 효과를 보여왔다. 특히 족삼리와 삼음교 혈자리의 자침은 간 내의 인슐린신호전달에 관여하는 AMPK, P38 MAPK, PPAR  $\gamma$  등의 효소를 조절하여 인슐린 저항성과 내당능 장애를 개선한다고 보고되었다<sup>17-20)</sup>. 그러나 침 치료가 케톤식으로 인해 유발된 부작용이나 효과로 나타나는 체중감소에 같이 미치는 영향에 대해서는 아직

연구되지 않았다.

이에 본 연구에서는 케톤식을 통한 체중 변화와 당 저항성, 혈중 케톤변화 등 변화들에 있어 침 치료가 병행될 경우 나타나는 영향을 알아보고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 실험동물

실험동물은 (주)오리엔트바이오(Orient-Bio Co., Sungnam, Korea)로부터 구입한 6주령의 C57BL/6J 수컷 마우스를 2주동안 적응시킨 후 사용하였다. 실험기간 동안 실내온도 22°C  $\pm$  2°C, 습도 55% $\pm$ 5%, 12/12 h-light cycle의 일정한 사육조건을 유지하였으며, 모든 동물실험은 동국대학교 동물실험윤리위원회의 승인 후 실시되었다(DGU-IACUC-2018-022-2).

### 2. 실험군 분류, 식이 및 침치료

실험군은 각 5마리씩, 일반식이(Normal)군, 케톤식이(Ketogenic diet, KD)군, 그리고 케톤식이 후 침치료(KD+ACU)군으로 나누었다. 일반식이군을 제외한 나머지 3개의 군들은 7주동안 케톤식을 섭취시켰다. 일반식이와 케톤식이의 영양소 구성은 Table 1에 나와 있다. 침치료는 일주일에 세 번, 동일한 시간에 실행하였으며, KD+ACU 군 마우스에는 족삼리(ST36)와 삼음교(SP6), 두 개의 혈자리를 사용하였다. 침 자극은 양쪽 경혈에 1 mm 자입하여 시계-반시계방향으로 15초간 30회 염전하였다. 일반식이군과 KD군은 KD+ACU군과 동일한 스트레스를 받게 하기 위해 침을 맞는 자세와 동일하게 30초간 고정된 후에 풀어주었다. 침은 일회용 스테인리스 스틸 수지침을 사용하였으며(8 mm length  $\times$  0.18 mm diameter; Dongbang Acupuncture Develop Co., Korea), 그 외에 평가, 처치 등 실험일정에 대한 요약은 Fig. 1에 되어 있다.

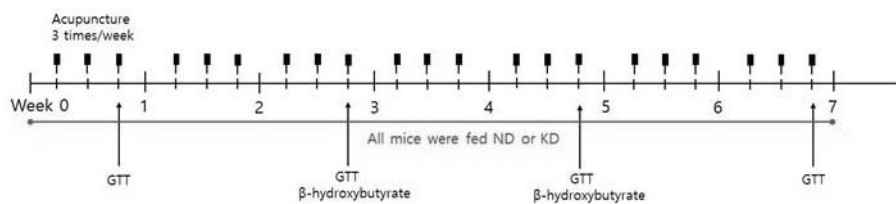
### 3. 체중 및 혈중 케톤 측정

체중은 7주간의 실험기간동안 매주 3회 측정하였다. 혈중 케톤

**Table 1.** Ingredient of Normal Diet and Ketogenic Diet

Ingredient	Normal (kcal %)	KD (kcal %)
Fat	17	95.1
Carbohydrate	60	0.4
Protein	23	4.5
Total	100	100

Normal : Normal diet, KD : Ketogenic diet.



**Fig. 1.** Timeline of the experiment. ND : Normal diet. KD : Ketogenic diet. GTT : Glucose tolerance test.

은 3주, 5주차에 측정하였다. 혈중 케톤을 측정하기 위해 혈액은 꼬리정맥을 통해 채취하였고 케톤측정기(Precision Xtra System: Abbot Diabetes Care, USA)를 이용하여 혈액 속  $\beta$ -hydroxybutyrate 수치를 측정하였다.

#### 4. 내당능 측정

내당능 측정(intraperitoneal glucose tolerance test, GTT) 은 1주, 3주, 5주, 7주에 마지막 침치 전 시행하였다. 모든 마우스는 8시간이상 금식하였으며 포도당 용액을 체중 kg당 2 g씩 복강투여 한 후, 0, 15, 30, 60분에 마우스의 꼬리정맥을 통해 혈액을 채취하여 혈당측정기(ACCU-CHEK Active, Roche, USA)로 혈당을 측정 하였다.

#### 5. 통계분석

모든 실험결과값은 평균값±표준오차(mean±S.E.M.)으로 나타 내었고, 통계분석은 GraphPad Prism 소프트웨어(ver 5.0, GraphPad Software Inc., USA)를 사용하였다. One way-ANOVA 와 repeated-measures ANOVA를 통해 실험군간의 분석을 하였고, Bonferroni *post-hoc* test를 통해 사후검정을 수행하였다. *p*값이 0.05 미만일 경우에만 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

### 결 과

#### 1. 체중변화

7주간의 케톤식으로 인한 체중변화와 침치료가 체중증가에 미

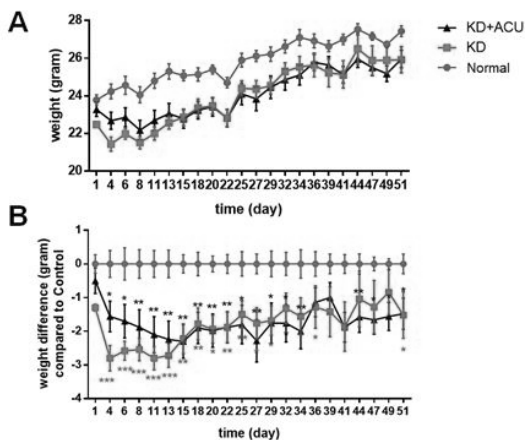


Fig. 2. Changes of body weight. All values are expressed as the mean±SEM per group (n=5). \**p*<0.05, \*\**p*<0.001 vs control.

치는 영향을 확인하기 위해 매주 3회 체중을 측정하였다(Fig. 2A). 일반식이와 비교해 본 결과 케톤식이 시작후 시간이 경과함에 따라 KD, KD+ACU군에서 체중의 유의한 감소(interaction:  $F(42,252)=1.496, p<0.001, time: F(21,252)=2.626, p<0.001, group: F(2,12)=8.963, p<0.01, subject: F(12,252)=27.20, p<0.001$ )를 나타냈다. KD+ACU군과 KD 군 간의 유의한 차이는 없었다(Fig. 2B).

#### 2. 혈중 케톤수치의 변화

실험 3주차와 5주차에 혈중 케톤 수치를 비교해 본 결과, 3주차 Normal군에 비해 KD군과 KD+ACU군 모두 혈중 케톤 수치가 증가하였으나(Normal vs. KD, *p*<0.001, Normal vs. KD+ACU, *p*<0.05), 흥미롭게도 KD+ACU군에서는 혈중 케톤수치가 KD군에 비해 유의하게 감소한 것을 확인하였다(KD vs. KD+ACU,  $F(2,12)=19.83, p<0.05, Fig. 3A$ ). 실험 5주차에도 Normal군에 비해 KD군과 KD+ACU군의 혈중 케톤 수치는 유의한 증가를 보였으나 (*p*<0.05), KD+ACU군과 KD군간의 유의한 차이는 없었다 ( $F(2,12)=5.963, p>0.05, Fig. 3B$ ). 군간 차이 외에 3주차와 5주차의 시간에 따른 통계적 차이는 존재하지 않았다(interaction:  $F(2,12)=1.547, p=0.2524, time: F(1,12)=0.1894, p=0.6711, group: F(2,12)=13.53, p<0.001$ ).

#### 3. 내당능 검사

케톤식을 7주간 섭취하게 함으로써 일반식이군에 비해 케톤 식이를 섭취하게한 군에서 인슐린저항성이 생기는지 알아보기 위해, 내당능을 GTT를 통해 1, 3, 5, 7주차에 측정하였다. 측정결과,

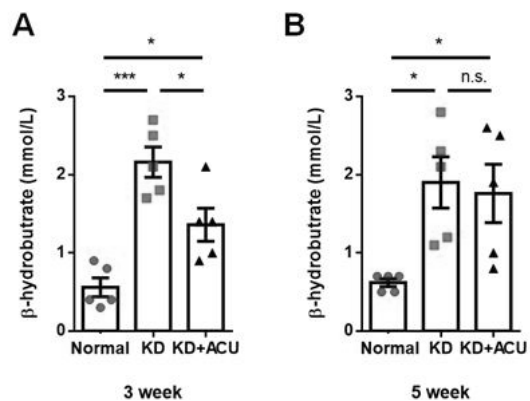


Fig. 3. Effect of acupuncture on ketone levels in blood. All values are expressed as the mean±SEM per group (n=5). \**p*<0.05, \*\**p*<0.001 vs control.

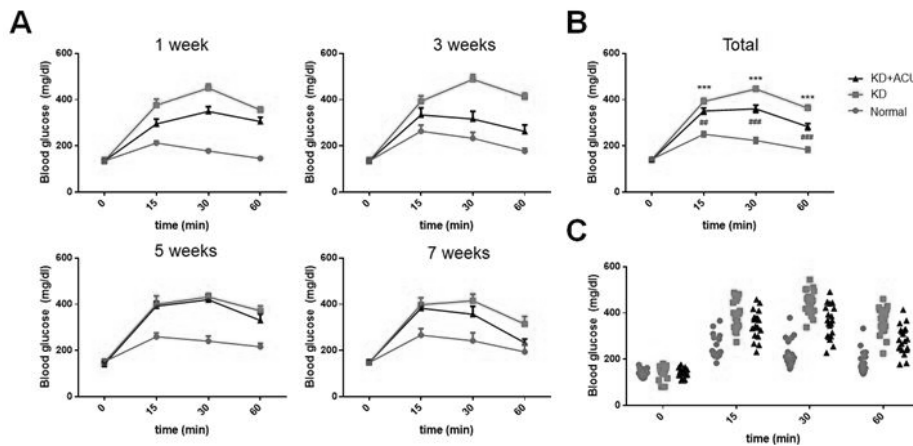


Fig. 4. Effect of acupuncture on glucose tolerance. All values are expressed as the mean±SEM per group (n=5). \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.001$  vs control. ## $p < 0.05$ , ### $p < 0.001$  vs KD.

1,3주차에는 포도당 투여 후 시간이 경과함에 따라 KD군과 KD+ACU군간의 혈당변화에 유의한 차이를 나타내었으나, 5주차에서는 유의한 차이가 없었다. 마지막 7주차에 측정된 GTT 결과, KD군과 KD+ACU군의 혈당변화는 60분에서 유의성을 나타냈다 (Fig. 4A). 7주간 총 4회 측정된 GTT의 결과를 종합해 보았을 때, 침치료가 케톤식으로 유발된 불내증의 양상을 유의하게 완화시킨 것으로 나타났다(interaction:  $F(6,171)=30.26$ ,  $p < 0.001$ , time:  $F(3,171)=320.9$ ,  $p < 0.001$ , group:  $F(2,57)=66.29$ ,  $p < 0.001$ , subject:  $F(57,171)=3.531$ ,  $p < 0.001$ , Fig. 4B, C).

## 고찰

본 연구에서는 마우스에서 일반식이에 비해 케톤식이요법으로 인해 나타나는 체중감소와 부작용인 내당능 장애에 대해 침 치료가 갖는 효과에 대해 실험하였다.

먼저 케톤식을 처치한 실험군에서는 일반식을 처치한 군에 비해 일정한 체중 감소를 나타냄을 확인할 수 있었다. Ellenbroek 등의 연구에서는 장기간 케톤식을 통해 나타나는 체중 감소는 일정 시기가 지난 후에 일반식을 처치한 군과 그 차이가 거의 없는 결과를 보여주었다<sup>21)</sup>. 이번 연구 결과에서도 역시 3주차까지 보이던 체중 감소 효과는 3주가 지난 뒤부터 다시 증가하는 양상을 보였다(Fig. 2A). 그러나, 이번 연구내에서 일반식이군과 케톤식이군의 체중 차이는 실험이 종료될 때까지 유지되는 것을 확인할 수 있었다(Fig. 2B). 또한 침 치료를 병행한 실험군에서는 케톤식이군과 이러한 체중 감소의 차이를 나타내지 않고 일반식이군에 비해 체중감소효과를 보였다. 이는 침 치료가 병행되더라도 케톤식이요법의 체중감소효과에는 큰 영향을 끼치지 않음을 시사한다.

금식이나 탄수화물의 제한으로 나타나는 체중 감소는 효과가 빠른 만큼 부작용이 존재한다. 케톤식이요법은 탄수화물을 제한함으로써 일정한 체중 감소 효과를 기대하지만, 그만큼 부작용도 알려져 있다<sup>15,16)</sup>. 이번 연구에서도 역시 1, 3, 5, 7주의 GTT를 통해 확인한 결과 케톤식이군에서 일반식이군에 비해 내당능 장애를 일으키는 지에 대해서는 명확히 알려져 있지 않다. 그러나 간의 당신생작용(gluconeogenesis)의 문제가 발생하거나<sup>14)</sup> 간에서의 인슐린 대사장애<sup>15)</sup>가 원인으로 연구되어지고 있다. 흥미롭게도 본 연구의 실험결과 침 치료를 병행한 군에서는 이러한 내당능 장애가 완화되는 것을 확인할 수 있었다(Fig. 4B). 내당능이 일반식이군 수준으로 회복된 것은 아니었지만, 이는 처치기간, 침 치료의 방법 등에서 최적화가 이뤄진다면 더 큰 효과를 보일 것으로 예측된다. 추후 연구를 통해 장기간의 처치와 다양한 침 처치 방법들이 검증되어야 할 것이다.

특이한 점은 침 치료를 한 군에서 1, 3주차와는 다르게 5주차에서는 다시 내당능이 케톤식이군과 유사하게 나타났다는 것이다 (Fig. 4A). 이는 다시 7주차에서 완화되는 양상을 보이긴 했지만 확실한 결론을 위해서는 더 장기간의 관찰이 필요해 보인다. 케톤식이요법에 침 치료효과를 연구한 기존 연구가 없기 때문에 이러한 결과가 나타난 원인에 대해서는 알려진 바가 없다. 그러나 혈중 케톤양 분석을 통해 하나의 원인을 추측해 볼 수 있다. 본 연구에서 혈중 케톤양은  $\beta$ -hydroxybutyrate를 측정함으로써 얻을 수 있었다. 혈중 케톤양을 측정해 본 결과 케톤식이군에서는 혈중 케톤양이 일반식이에 비해 높게 증가해 있는 것을 확인할 수 있다. 침 치료군에서도 일반식이에 비해 혈중 케톤양이 증가해 있지만, 흥미롭게도 3주차에 측정된 결과에서는 케톤식에 비해 통계적으로 유의한 수준으로 케톤양이 낮은 것을 확인할 수 있었다(Fig.

3A). 이는 5주차의 결과에서는 다시 케톤식이군 수준으로 증가해 있는 것을 보여주었는데(Fig. 3B), 이 결과를 통해 침 치료가 3주차까지는 혈중 케톤양을 통제하는 기전을 작동시켜 이로 인한 간세포 내의 케톤대사 부담을 줄여주는 결과를 가져왔을 수 있다고 추정해 볼 수 있다. 그러나 정확한 결론을 얻기 위해서는 더 많은 시점의 혈중 케톤 데이터와, 간의 상태를 확인해 볼 수 있는 실험들이 검증되어야 할 것이다.

침치료는 다양한 기전을 통해 내당능 문제를 회복시키는 것으로 알려져 왔다. Li 등의 연구에서는 전침치료가 간세포 내의 AMPK와 p38, PPAR $\gamma$  신호전달기전을 조절함으로써 고지방식을 통해 야기된 인슐린 저항성을 완화시켰다고 밝혔다<sup>17)</sup>. 또 다른 연구에서는 전침치료가 간세포의 IR $\beta$ /IR-1/Akt 신호 전달 기전을 조절하여 Stat-5 knockout 마우스에서 인슐린 저항성을 완화시켰다고 밝혔다<sup>18)</sup>. 침 치료는 시상하부의 인슐린신호를 조절하기도 하였고<sup>19)</sup>, 비만으로 인한 알콜성지방간 동물모델에서도 전침치료는 간세포의 산화스트레스를 막아 줌으로써 간세포의 지질대사를 좋게 만들었다고 밝혀졌으며, 이는 간세포의 인슐린 대사를 완화시켜 내당능을 회복시키는 결과를 가져왔다<sup>20)</sup>. 이러한 기존의 연구들과 더불어 종합해보면, 간세포에 작용하는 다양한 기전을 통해 침 치료는 간세포에서부터 야기된 내당능 장애 문제의 회복에 효과를 발휘한 것으로 생각된다. 추후연구에서 간세포의 상태나 기능을 추가로 확인할 수 있다면 더 정확한 기전을 밝힐 수 있을 것으로 생각된다.

족삼리(足三里, ST36)는 足陽明胃經에 속하고 胃의 下合穴로 和胃祛濕작용이 우수하며, 삼음교(三陰交, SP6)는 足太陰脾經에 속하고 음릉천(陰陵泉, SP9)과 더불어 祛濕利水작용이 뛰어나다. 이 두 경혈이 배합될 경우 健脾祛濕작용이 강화되어 <玉龍歌>에는 寒濕腳氣 小便不利증에 사용한다고 기술되어 있으며 이러한 효능을 지는 내당능 장애를 일으키는 당뇨병 치료에 활용될 수 있다. 최근 연구 결과들에서도 족삼리와 삼음교 자침이 당뇨병 질환에서 간의 인슐린신호전달에 관여하는 AMPK, P38 MAPK, PPAR $\gamma$  등의 효소가 조절되어 인슐린 저항성과 내당능 장애를 개선한다고 보고되었다<sup>17-20)</sup>.

케톤식이요법의 부작용인 내당능 장애에 대해서는 기전과 치료 방법에 대해 많이 연구되어 있지 않다. 본 연구는 단기간의 케톤식이 내당능 장애를 일으킬 수 있으며, 침치료를 병행할 경우 이러한 부작용을 줄일 수 있다는 점을 시사한다. 본 연구의 제한점으로 첫째는 본 연구가 소수의 마우스를 대상으로 진행한 선행연구로, 실험개체수가 충분히 크지 않아 연구결과를 일반화시켜 확대 적용하기 어려우며, 둘째는 침치료로 인한 케톤수치의 변화에 대한 기

전연구가 더 필요할 것으로 보인다는 것이다. 이번 연구결과를 기반으로, 향후 비만 질환의 치료를 위해 병행될 수 있는 케톤식이요법으로 인해 나타날 부작용을 미리 예방하고 보완하기 위해 침 치료가 더욱 연구되고 개발되어야 할 것이다.

## 결 론

단기간의 케톤식이요법과 침 치료를 병행한 마우스의 체중과 내당능 검사, 혈중 케톤 분석을 통해 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 케톤식이요법은 단기간 체중감소의 효과를 보였으며 침치료와 병행 시에도 체중감소의 효과는 줄어들지 않았다.

2. 케톤식이요법을 처치하면 혈중 케톤지수가 상승하며, 침치료와 병행 시 3주차에 관찰했을 때에는 이러한 혈중 케톤지수의 상승이 저하되는 양상을 보이지만, 5주차에는 케톤식이군과 큰 차이를 보이지 않았다.

3. 케톤식이요법을 처치한 군에서는 내당능 검사 결과 내당 불내증의 양상을 보였으며 이는 1주차부터 3, 5, 7주차 모두에서 일반식에 비해 크게 나타남을 확인했다.

4. 케톤식이요법을 침치료와 병행한 군에서는 전체적으로 케톤식이군에 비해 내당 불내증의 양상이 완화된 것으로 나타났으며 단기인 1, 3주차에 더 양상이 뚜렷했다.

이와 같은 결과를 토대로 보건대, 침 치료를 병행할 경우 케톤식이요법의 체중조절 효과에는 차이를 나타내지 않지만 부작용인 내당 불내증은 완화시킬 수 있을 것으로 보이며, 케톤식이요법 처방 시에 침 치료를 병행하는 보완치료 방법으로 활용할 수 있을 것으로 추정된다. 그러나 실험개체수가 부족한 점은 본 연구의 한계점이며 향후 더 큰 규모의 연구를 통해 케톤식이요법으로 인해 유발된 내당능 장애에 대한 침치료의 효과와 지속성을 검증할 필요가 있다.

## Acknowledgement

None.

## Funding

None.

## Data availability

The authors can provide upon reasonable request.

## Conflicts of interest

저자들은 아무런 이해 상충이 없음을 밝힌다.

## References

- World Health Organization. Obesity and overweight. 2018. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- Gögebakan O, Kohl A, Osterhoff MA, et al. Effects of weight loss and long-term weight maintenance with diets varying in protein and glycemic index on cardiovascular risk factors: the diet, obesity, and genes (DiOGenes) study: a randomized, controlled trial. *Circulation*. 2011; 124: 2829-2838. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.033274.
- Sears B & Lawren W. Enter the Zone. 1995. New York: Harper Collins.
- Weight Watchers Publishing Group. Weight Watchers New Complete Cookbook. 1997. New York: Macmill.
- Accurso A, Bernstein R, Dahlqvist A, et al. Dietary carbohydrate restriction in type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Nutr Metab (Lond)*. 2008; 5: 9. doi: 10.1186/1743-7075-5-9.
- Alhassan S, Kim S, Bersamin A, et al. Dietary adherence and weight loss success among overweight women: results from the A to Z weight loss study. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32: 985-991. doi: 10.1038/ijo.2008.8.
- Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med*. 2008; 359: 229-247. doi: 10.1056/NEJMoa0708681.
- Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 285-293. doi: 10.1001/archinte.166.3.285.
- Hession M, Rolland C, Kulkarni U, et al. Systematic review of randomized controlled trials of low-carbohydrate vs. low-fat/low-calorie diets in the management of obesity and its comorbidities. *Obes Rev*. 2009; 10: 36-50. doi: 10.1111/j.1467-789X.2008.00518.x.
- Santos FL, Esteves SS, da Costa Pereira A, et al. Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. *Obes Rev* 2012; 13: 1048-1066. doi: 10.1111/j.1467-789X.2012.01021.x.
- Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *Eur J Clin Nutr*. 2013; 67: 789-796. doi: 10.1038/ejcn.2013.116.
- Peters J. Starvation diabetes, the reason for the use of glucose in the treatment of diabetic acidosis. *Yale J Biol Med*. 1945; 17: PMC2601774.
- Lundbaek K. Metabolic abnormalities in starvation diabetes. *Yale J Biol Med*. 1948; 20: 533-544.
- Fery F, Attellis NPD, Balasse EO. Mechanisms of starvation diabetes: a study with double tracer and indirect calorimetry. *Am J Physiol*. 1990; 259: E770-E777. doi: 10.1152/ajpendo.1990.259.6.E770.
- Jornayvaz FR, Jurczak MJ, Lee H-Y, et al. A high-fat, ketogenic diet causes hepatic insulin resistance in mice, despite increasing energy expenditure and preventing weight gain. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010; 299: E808-E815. doi: 10.1152/ajpendo.00361.2010.
- Garbow JR, Doherty JM, Schugar RC, et al. Hepatic steatosis, inflammation, and ER stress in mice maintained long term on a very low-carbohydrate ketogenic diet. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011; 300: G956-G967. doi: 10.1152/ajpgi.00539.2010.
- Li ZX, Zhang HH, Lan DC et al. Electroacupuncture improves lipid metabolic disorder by regulating hepatic AMPK/p38 MAPK/RRAR $\gamma$  signaling in rats with high-fat diet-induced insulin resistance. *Zhen Ci Yan Jiu*. 2019; 44(1): 8-12. doi: 10.13702/j.1000-0607.170633.
- Li MH, Hong H, Lu SF, et al. Hepatic IR $\beta$ /IRS 1/Akt Signaling May Contribute to the Effectiveness of Electroacupuncture in Improving Insulin Resistance in Central Stat 5 Knockout Mice.

- Zhen Ci Yan Jiu. 2018; 43(5): 314-8. doi: 10.13702/j.1000-0607.170803.
19. Liu X, He J, Qu Y, et al. Effects of electroacupuncture on insulin resistance and hypothalamic insulin signal molecule in rats with diet-induced obesity. Zhongguo Zhen Jiu. 2016; 36(9): 957-961. doi: 10.13703/j.0255-2930.2016.09.019.
20. Wang HY, Liang CM, Cui JW, et al. Acupuncture improves hepatic lipid metabolism by suppressing oxidative stress in obese nonalcoholic fatty liver disease rats. Zhen Ci Yan Jiu. 2019; 44(3): 189-94. doi: 10.13702/j.1000-0607.180650.
21. Johanne H Ellenbroek, Laura van Dijck, Hendrica A. Töns, et al. Long-term ketogenic diet causes glucose intolerance and reduced  $\beta$ - and  $\alpha$ -cell mass but no weight loss in mice. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2014; 306: E552-E558. doi: 10.1152/ajpendo.00453.2013.