

안정화미강을 첨가한 고서당식이 섭취가 C57BL/6 mice의 혈당조절에 미치는 영향*

이승민¹ · 신말식^{1,2} · 허영란^{1,2†}

전남대학교 식품영양학과,¹ 전남대학교 생활과학연구소²

Effect of stabilized rice bran-added high sucrose diet on glucose control in C57BL/6 mice*

Lee, Seung-Min¹ · Shin, Mal-Shick^{1,2} · Heo, Young-Ran^{1,2†}

¹Department of Food and Nutrition, Chonnam National University, Gwangju 500-757, Korea

²Human Ecology Research Institute, Chonnam National University, Gwangju 500-757, Korea

ABSTRACT

Purpose: Rice bran is a byproduct of the hulling of rice and contains a variety of bioactive components. Various studies have reported on the antioxidative, anticancer, immune-enhancing, and hypocholesterolemic effects of rice bran. However, few studies about the physiological activity of stabilized rice bran supplement on dietary intake of sugars is limited. The aim of this study was to investigate the effect of stabilized rice bran supplement on blood glucose in C57BL/6 mice fed a high sucrose diet. **Methods:** Animals were randomly divided into three groups respectively, and were fed a normal diet (ND group), a high sucrose diet (HSD group) or a high sucrose diet containing 20% stabilized rice bran (HSD-SRB group) for 12 weeks. **Results:** In the oral glucose tolerance test (OGTT), after seven weeks of feeding on the experimental diets, a significantly lower result was observed for HSD-SRB than for HSD at 30 and 60 minutes after oral administration in glucose solution (2 g/kg body weight). The incremental area under the curve (IAUC) of HSD-SRB was significantly lower than that of HSD. After 12 weeks, fasting blood glucose level of HSD-SRB was significantly lower than that of HSD. No significant difference in the serum insulin level was observed between HSD and HSD-SRB. However, HOMA-IR was significantly decreased in HSD-SRB compared to HSD. In addition, HOMA β -cell was significantly increased in HSD-SRB compared to HSD. Triglyceride in liver of HSD-SRB was significantly lower than that of HSD. **Conclusion:** Feeding diets containing 20% rice bran improved insulin resistance and insulin secretion by decreasing triglyceride in liver. Thus, rice bran has a positive effect on glycemic control. In addition, the results are expected to be utilized as a basis for human study and development of food products with added rice bran.

KEY WORDS: rice bran, high sucrose diet, insulin resistance, blood glucose.

서론

과다한 설탕 섭취는 고혈압,¹ 비만,² 당뇨병³ 등의 만성질환과 치아질환,⁴ 주의력 결핍·과잉행동장애⁵ 등과 같은 여러 질병의 원인이 될 수 있다는 임상연구 결과들이 발표되었다. 동물 연구에서는 과량의 서당을 섭취하게 되면 간의 지방산 이용을

증가시켜 중성지방으로 전환된다. 간에 과다한 중성지방 축적과 지방세포에 의해 분비된 혈중 아디포사이토카인은 인슐린 저항성을 유발하고 이와 함께 당내성과 고인슐린혈증, 고지혈증 등을 일으키는 것으로 보고되었다.^{6,7} 이에 따라 당류 섭취를 제한하는 등의 식생활 개선이 요구되며, 최근에는 만성질환 예방 및 개선을 위해 파이토케미칼과 식이섬유 등이 풍부한 식품의 섭취에 주목하고 있다.

Received: May 30, 2014 / Revised: Jun 22, 2014 / Accepted: Jun 23, 2014

*This work was supported by 2012 Technology Commercialization Support Program from Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs.

†To whom correspondence should be addressed.

tel: +82-62-530-1338, e-mail: yrhuh@jnu.ac.kr

© 2014 The Korean Nutrition Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

미강이란 현미를 백미로 도정하는 과정에서 생기는 부산물로서 현미의 껍질인 과피, 종피, 호분층을 포함한 겨층과 배아로 구성된 가루이다. 미강은 지방, 단백질, 식이섬유의 함량이 높고,⁸ 각종 비타민과 무기질 외에 γ -oryzanol 등의 지용성 성분⁹과 ferulic acid 등의 페놀화합물,¹⁰ β -sitosterol, stigmastrol 등의 식물성스테롤 성분,¹¹ phytic acid와 같은 다양한 기능성 성분들을 함유하고 있어 생리활성 효과가 뛰어난 것으로 알려져 있다. 여러 선행연구에서 미강 또는 미강추출물의 혈중 콜레스테롤 개선 효과,¹² 당대사 및 지질대사 개선효과,¹³ 항산화 활성,¹⁴ 항염증 활성,¹⁵ 항암 및 항알레르기¹⁶ 효과 등이 보고되기도 하였다. 그러나 미강의 다양한 생리활성 효과와 소비자의 관심에 비해 미강의 활용도는 매우 저조하다. 미강은 산패하기 쉽기 때문에 저장이 어려워 미강의 일부만이 미강유의 제조에 이용되고 있으며 대부분 사료용이나 농산폐기물로 처리되고 있다.¹⁷ 최근 이러한 문제점을 해소한 안정화미강 제조법이 발표됨¹⁸에 따라 미강을 활용하여 안전하고 생리활성 효능을 가진 식품소재로서 활용 가능성이 확대되었다.

미강을 첨가한 제품 개발의 선행연구에 의하면 장의 연구¹⁹에서는 제과 및 제빵 시 밀가루 중량 대비 미강을 5% 또는 20%를 첨가하였을 때 종합적인 기호도에서 우수하였다. 김의 연구¹⁸에서는 가래떡 제조 시 백미가루 중량 대비 안정화미강을 10% 첨가하였을 때 관능적 특성에서 전반적인 품질이 높게 나타났으며 안정화미강의 함량이 20%, 30%로 증가함에 따라 항산화 실험에서 우수한 결과를 나타내었다. 그러나 미강을 활용한 제품 개발 선행연구에서의 5~30% 미강 함유 제품이 실제 생리활성에 미치는 효과에 대한 연구는 부족하다. 그래서 본 연구는 식이의 일부를 미강으로 대체하여 동물실험을 통해 생리활성효과를 알아보고자 하였다. Kim¹³이 보고한 미강을 첨가한 식이를 섭취한 동물연구에 의하면 고지방식이 중량의 30%를 미강으로 첨가하였을 때 당 대사 및 지질 대사, 항산화 효과에 긍정적인 결과를 나타내었다. 한편, Jin과 Lee²⁰는 미강 식이섬유를 식이 중량의 30%로 첨가한 식이를 섭취한 흰쥐에서는 무기질의 흡수율이 유의적으로 낮아졌다고 하였다.²⁰ 하지만 안정화미강이 함유된 제품 개발 선행연구에 의하면 안정화미강 30% (w/w) 함유 시 항산화성에서는 긍정적인 결과가 나타났으나 전체적인 기호도가 낮기 때문에,¹³ 생리활성효과를 나타내면서도 기호도를 만족하는 안정화미강의 함량을 활용한 연구가 요구된다.

따라서 본 연구에서는 안정화미강을 활용한 제품 개발 선행연구에 의해 항산화성 및 전체적인 기호도 측면을 고려하여, 식이의 20% (w/w)에 해당하는 양의 안정화미강을 첨가하여 혈당 조절 및 관련 인자에 미치는 영향에 대하여 알아보고, 향후 안정화미강을 함유한 제품 개발 및 이를 인체시험에 적용

하기 위한 기초자료로 제시하고자 한다.

연구 방법

실험 재료

본 연구에서 사용된 안정화미강 분말은 전남대학교 탄수화물소재연구실에서 공급받아 사용하였다. 즉, 전라남도 고흥군에 소재한 정미소에서 구한 미강을 10 mesh 체로 왕겨를 제거한 후, 분리된 미강을 35 mesh 체를 이용하여 2번 체질하여 쌀눈과 불순물을 제거하였다. 쌀눈을 제거한 미강을 안정화시키기 위해 팬에 1~1.5 cm 두께로 펼친 다음 120°C/120°C의 오븐에서 10분간 처리한 후 냉동실에 5분간 냉각하였다. 안정화시킨 미강은 분쇄기 [DA 282-2, (주)대성 아트론, Korea]로 분쇄한 다음, 100 mesh 체를 통과시켜 미강 분말을 제조하였다.¹⁸ 제공받은 안정화미강은 단백질 14.88%, 탄수화물 61.38%, 지방 10%, 회분 9.71%, 수분 4.03%를 함유하고 있었다.

실험 설계

본 연구에 사용된 실험동물은 4주령의 수컷 C57BL/6 mice이며, 국내 (주)라온바이오사 (RaonBio, Yongin, Korea)를 통해 구입하였다. 실험기간 동안 온도 22 ± 2°C, 습도 50 ± 5% 그리고 12시간 간격으로 명암을 자동 조절하여 일정한 환경조건에서 사육하였다. 실험동물은 일주일 동안 적응 후, 정상식을 섭취한 정상식이대조군 (ND, n = 6), 식이중량의 60% 서당을 함유한 고서당식이대조군 (HSD, n = 8), 고서당식이 중량 대비 미강을 20% 첨가한 안정화미강 첨가 식이군 (HSD-SRB, n = 8)으로 무작위 배정하여 12주 동안 급여하였다. 실험식이 중 정상식이 (AIN-93G)와 고서당식이 (D12329)는 Research Diet사에서 구입하였다. 안정화미강 첨가 식이는 고서당식이에 열량영양소의 20%에 해당하는 양 (g)의 안정화미강을 첨가하여 (주)유니페이스사 (Uni Faith, Seoul, Korea)를 통하여 제조하였다. 모든 식이는 4°C에서 냉장 보관하면서 실험에 사용하였으며, 실험기간 동안 식이와 음용수는 충분히 공급하여 자유롭게 섭취하도록 하였다. 본 연구의 동물실험은 전남대학교 동물실험윤리위원회의 승인을 받았고 그 규정에 따라 실행하였다 (CNU IACUC-YB-2013-19).

실험기간이 종료된 실험동물은 12시간 절식 후 Zoletil과 Rompun을 이용하여 마취시킨 후 심장에서 혈액을 채취하였다. 채혈 즉시 각 지방조직과 간을 적출하여 생리식염수로 세척 후 무게를 측정하였다. 채취된 혈액은 원심분리기 (MICRO 17R, Hanil Science Industrial, Incheon, Korea)로 1,000 × g, 4°C에서 15분간 원심분리 후 혈청을 분리하였다. 혈청 및 간 조직은 분석 전까지 -80°C에서 보관하였다 (Table 1).

Table 1. Composition of experimental diets

	HSD		HSD-SRB	
Ingredient (g)				
Casein	228		184.2	
DL-Methionine	2		1.6	
Maltodextrin	170		136	
Corn starch	0		0	
Sucrose	835		668	
Soybean oil	25		20	
Coconut oil	40		32	
Mineral Mix S10001	40		40	
Sodium bicarbonate	10.5		10.5	
Potassium citrate	4		4	
Vitamin Mix V10001	10		10	
Choline bitartrate	2		2	
FD&C blue dye	0.1		0.1	
Stabilized rice bran (SRB)	0		260	
Energy (kcal/g)	4.1		4.0	
Energy	g %	kcal %	g %	kcal %
Protein	16.7	16.5	16.3	16.4
Carbohydrate	73.5	72.8	70.5	70.6
Fat	4.8	10.7	5.7	12.9

HSD: high sucrose diet, HSD-SRB: high sucrose diet in which 20% dietary calorie nutrient (g) is replaced with stabilized rice bran.

체중증가량, 식이섭취량 및 식이 효율 측정

실험 기간 동안 체중은 일주일에 1회 측정하였다. 식이는 일주일에 한번 공급하였으며 섭취량을 측정하여 일주일 식이섭취량을 산출하였다. 식이 효율 (food efficiency ratio, FER)은 실험식이 섭취 시작부터 희생까지 총 실험기간동안의 체중증가량 (g/week)을 실험기간동안의 식이섭취량 (g/week)으로 나누어 산출하였다.

$$FER = \text{weight gain (g/week)} / \text{food intake (g/week)}$$

공복혈당 측정 및 경구당부하 검사

실험동물은 실험식이 섭취 전 (0), 7, 12주에 12시간 절식 후 꼬리정맥에서 채혈하여 측정하였다. 실험식이 섭취 후 7주째에 12시간 절식 후 꼬리정맥에서 채혈하여 공복혈당 (0분)을 측정하였고 그 다음 포도당 용액 (glucose 2 g/kg body weight)을 경구투여 하였다. 투여 후 30, 60, 90, 120분에 혈당측정기 (GLUCOCARD™ 01, Arkray, Kyoto, Japan)로 혈당을 측정하였다. 이 결과를 통해 식후혈당증가곡선의 면적 (incremental area under the curve, IAUC)을 구하였다.

혈청 인슐린 및 아디포넥틴 농도 측정

혈청 인슐린 농도는 Mouse Insulin ELISA kit (80-INSMS-E01, ALPCO Diagnostics, Salem, NH, USA)를 사용하여 측정하였다. 혈청 아디포넥틴 농도는 Adiponectin Mouse Total ELISA kit (47-ADPMS-E01, ALPCO Diagnostics, Salem,

NH, USA)를 사용하여 측정하였다.

인슐린 저항성 및 인슐린 분비능 평가

인슐린 저항성 및 인슐린 분비능의 지표로서 HOMA-IR, 췌장 베타세포의 인슐린 분비능 지표로는 HOMA β -cell을 계산하였다.²¹

$$\text{HOMA-IR} = [\text{fasting insulin } (\mu\text{U/mL}) \times \text{fasting blood glucose (mmol/L)}] / 22.5$$

$$\text{HOMA } \beta\text{-cell} = [20 \times \text{fasting insulin } (\mu\text{U/mL})] / [\text{fasting blood glucose (mmol/L)} - 3.5]$$

간 조직 글리코겐 함량 측정

간 조직의 글리코겐 함량은 Lo 등의 방법²²을 수정 보완하여 측정하였다. 간 조직 0.1 g에 30% KOH 1 ml를 첨가한 후 100°C에서 30분간 가열하였다. 그 다음 95% ethanol 1.5 ml를 첨가하여 교반한 후 ice에 1시간 동안 냉각하였다. 4°C, 3,000 rpm에서 30분 동안 원심분리하여 상층액을 제거한 후 pellet에 증류수 5ml를 첨가하여 재용해하였다. 이 혼합액 500 μ l에 5% phenol 0.5 ml와 H₂SO₄ 2.5 ml를 첨가하고 실온에서 15분 인큐베이션한 후 490 nm에서 흡광도를 측정하였다. 표준 검량선은 bovine liver glycogen (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA, 0~2 mg/ml)을 동일한 방법으로 실험한 후 흡광도를 측정하였다. 간의 글리코겐 농도는 간 조직 1 g에 함유된 글리코겐의 함량 (mg)으로 나타내었다.

혈청 및 간 조직 중성지방 농도 측정

혈청 및 간 조직 중성지방 농도는 Triglyceride colorimetric assay kit (10010303, Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA)를 사용하여 측정하였다. 간 조직 50 mg에 Cayman Chemical에서 구입한 standard diluent (700732, Cayman Chemical) 250 μ l를 넣어 균질화한 후 10,000 \times g, 4°C에서 10분간 원심분리 하였다. 상층액을 standard diluent를 이용하여 1 : 5 비율로 희석한 후 실험에 사용하였다.

통계처리

모든 통계분석은 SPSS 20 (IBM SPSS Statistics, Armonk, NY, USA)프로그램을 이용하여 실험군당 평균과 표준오차를 구하였다. ND군, HSD군, HSD-SRB군의 평균차이는 일원배치분산분석을 한 후 $p < 0.05$ 수준에서 Duncan's multiple range test에 의하여 각 군 간의 유의성을 검정하였다.

결 과

체중, 간 조직 및 지방조직 무게

ND군, HSD군, HSD-SRB군의 체중과 체중변화량, 간 조

직 무게는 Table 2와 같다. 체중과 체중변화량은 ND, HSD, HSD-SRB군 사이에 유의한 차이가 없었다. 간 조직의 무게와 간 조직-체중 비율은 ND군에 비해 HSD군에서 유의하게 높았으며 HSD-SRB군과 HSD군은 유의한 차이가 없었다.

각 지방 조직의 무게는 Table 3과 같다. 부고환지방 조직의 무게는 ND군에 비해 HSD군에서 유의하게 높았으며, HSD-SRB군은 HSD군에 비해 감소하는 경향이 있었으나 유의한 차이가 없었다. 신주위지방 조직과 피하지방 조직의 무게는 세 군 사이에 유의한 차이가 없었다. 총 지방 조직의 무게와 총 지방 조직-체중 비율은 ND군에 비해 HSD군에서 유의하게 높았으며 HSD-SRB군과 HSD군은 유의한 차이가 없었다.

공복혈당 및 경구당부하 검사 결과

공복 시 혈당 농도 변화는 Table 4와 같다. 실험식이 급여 전 (before, 0)에는 ND, HSD, HSD-SRB군 사이에 유의한 차이가 없었다. 실험식이 급여 7주 후에는 ND군에 비해 HSD군의 공복혈당 농도가 유의하게 높았다. HSD군과 HSD-SRB군의

공복혈당 농도는 유의한 차이가 없었다. 실험식이 급여 12주 후에는 ND군에 비해 HSD군에서 유의하게 높았으며, HSD-SRB군은 HSD군에 비해 유의적으로 감소한 결과를 나타내었다.

실험식이 급여 7주 후 경구당부하 검사 결과는 Fig. 1과 같다. HSD군이 전체적으로 높은 혈당 농도를 보였으며, 포도당 용액 경구투여 30분 후 HSD군의 혈당 농도가 ND군에 비해 유의하게 높았다. 그리고 HSD-SRB군의 혈당 농도는 HSD군에 비해 유의하게 낮았다. 60분 후에는 여전히 ND군에 비해 HSD군에서 유의적으로 높은 혈당 농도를 나타냈으며, HSD-SRB군은 HSD군에 비해 유의하게 낮았다 (Fig. 1A). 경구당부하 검사 결과를 바탕으로 IAUC를 살펴본 결과, ND군에 비해 HSD군이 유의적으로 높았으며 HSD-SRB군은 HSD군에 비해 유의하게 낮았다 (Fig. 1B).

혈청 인슐린 및 아디포넥틴 농도

혈청 인슐린 농도는 Fig. 2와 같다. ND군 $13.14 \pm 0.10 \mu\text{U}/\text{ml}$, HSD군 $13.14 \pm 0.10 \mu\text{U}/\text{ml}$, HSD-SRB군 13.13 ± 0.05

Table 2. Effect of stabilized rice bran on body weight gain, food intake and liver weight in C57BL/6 mice

	ND	HSD	HSD-SRB
Body weight gain (g/week)	0.93 ± 0.04	0.94 ± 0.11	1.02 ± 0.05
Food intake (g/week)	$19.97 \pm 0.65^{\text{a}}$	$20.66 \pm 0.78^{\text{b}}$	$24.82 \pm 0.77^{\text{a}}$
Energy intake (kcal/week)	$319.52 \pm 10.39^{\text{c}}$	$671.12 \pm 25.30^{\text{b}}$	$796.27 \pm 24.75^{\text{a}}$
Food efficiency (%)	4.68 ± 0.22	4.56 ± 0.55	4.13 ± 0.22
Liver weight (% BW)	$3.11 \pm 0.11^{\text{a}}$	$3.56 \pm 0.15^{\text{a}}$	$3.38 \pm 0.07^{\text{ab}}$

Values are expressed as mean \pm SE.

^{ab} Mean values with different letters are significantly different ($p < 0.05$) by Duncan's multiple range test.

ND: normal diet, HSD: high sucrose diet, HSD-SRB: high sucrose diet in which 20% dietary calorie nutrient (g) is replaced with stabilized rice bran.

Table 3. Effect of stabilized rice bran on adipose tissue weight in C57BL/6 mice

	ND	HSD	HSD-SRB
Epididymal fat pad (g)	$0.51 \pm 0.06^{\text{b}}$	$0.74 \pm 0.05^{\text{a}}$	$0.70 \pm 0.03^{\text{ab}}$
Perirenal fat pad (g)	0.12 ± 0.02	0.22 ± 0.05	0.17 ± 0.02
Subcutaneous fat pad (g)	0.46 ± 0.08	0.70 ± 0.10	0.55 ± 0.10
Total fat pad (g)	$1.10 \pm 0.12^{\text{b}}$	$1.63 \pm 0.18^{\text{a}}$	$1.42 \pm 0.14^{\text{ab}}$
Total fat pad (% BW)	$3.96 \pm 0.41^{\text{b}}$	$5.58 \pm 0.43^{\text{a}}$	$4.99 \pm 0.54^{\text{ab}}$

Values are expressed as mean \pm SE.

^{ab} Mean values with different letters are significantly different ($p < 0.05$) by Duncan's multiple range test.

ND: the normal diet, HSD: high sucrose diet, HSD-SRB: high sucrose diet in which 20% dietary calorie nutrient (g) is replaced with stabilized rice bran.

Table 4. Effect of stabilized rice bran on fasting blood glucose in C57BL/6 mice

	ND	HSD	HSD-SRB
Fasting blood glucose (mg/dL)			
Before (0 week)	79.67 ± 5.47	84.86 ± 5.66	83.63 ± 3.90
7 weeks	$66.83 \pm 2.57^{\text{b}}$	$85.00 \pm 3.71^{\text{a}}$	$81.67 \pm 3.25^{\text{a}}$
12 weeks	$81.00 \pm 2.26^{\text{b}}$	$107.50 \pm 5.21^{\text{a}}$	$81.40 \pm 4.42^{\text{b}}$

Values are expressed as mean \pm SE.

^{ab} Mean values with different letters are significantly different ($p < 0.05$) by Duncan's multiple range test.

ND: the normal diet, HSD: high sucrose diet, HSD-SRB: high sucrose diet in which 20% dietary calorie nutrient (g) is replaced with stabilized rice bran.

$\mu\text{U/ml}$ 으로 세 군 사이에 유의한 차이는 없었다.

혈청 아디포넥틴 농도는 Fig. 3과 같다. ND군이 $14936.57 \pm 567.94 \text{ ng/ml}$ 이고, HSD군은 $17450.49 \pm 881.81 \text{ ng/ml}$ 으로 ND군과 HSD군은 유의한 차이가 없었다. HSD-SRB군은 $13666.49 \pm 1013.84 \text{ ng/ml}$ 으로 HSD군에 비해 유의하게 낮았다.

인슐린 저항성 및 인슐린 분비능

인슐린 저항성의 지표인 HOMA-IR의 결과는 Fig. 4A와 같다. ND군에 비해 HSD군이 유의적으로 높았으며, HSD-SRB군은 HSD군에 비해 유의하게 낮았다. 인슐린 분비능의 지표인 HOMA β -cell의 결과는 Fig. 4B와 같다. ND군에 비해 HSD군이 유의적으로 낮았으며, HSD-SRB군은 HSD군에 비해 유의하게 높았다.

간 조직의 글리코겐 함량

간 조직 글리코겐 함량은 Fig. 5와 같다. ND군 $85.91 \pm 4.75 \text{ mg/g liver tissue}$, HSD군 $80.37 \pm 2.16 \text{ mg/g liver tissue}$, HSD-

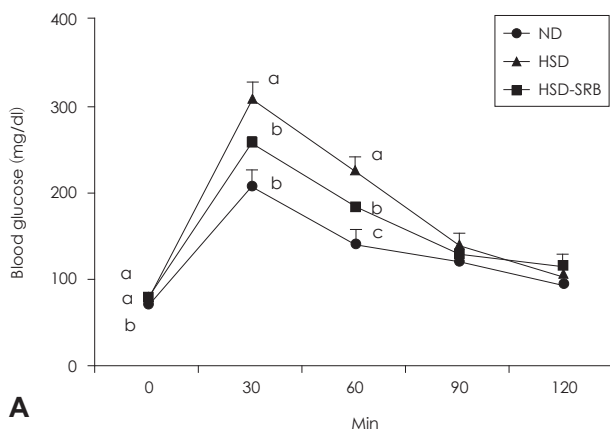
SRB군 $86.07 \pm 1.26 \text{ mg/g liver tissue}$ 으로 세 군 사이에 유의한 차이는 없었다. HSD-SRB군과 HSD군은 유의한 차이가 없었다.

혈청 및 간 조직의 중성지방 농도

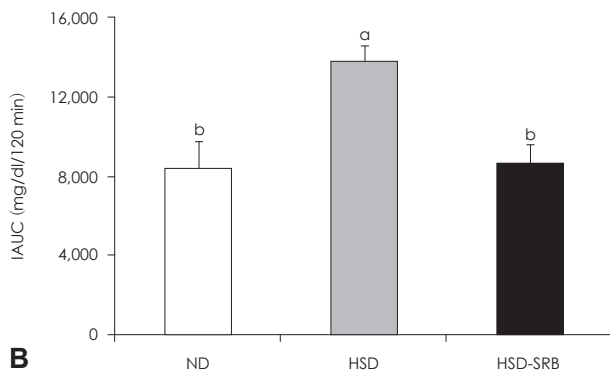
혈청 및 간 조직의 중성지방 농도는 Fig. 6과 같다. 혈청 및 간 조직에서 ND군이 HSD군에 비해 유의하게 높은 중성지방 농도를 나타내었다. 안정화미강 첨가식을 섭취한 군은 혈청 중성지방 농도가 HSD군과 유의한 차이가 없었다. 간 조직의 중성지방 농도는 HSD군에 비해 HSD-SRB군이 유의하게 감소하였다.

고 찰

본 연구는 정상식을 섭취한 정상식이대조군과 고서당식을 섭취한 고서당식이대조군, 고서당식의 비타민과 무기



A



B

Fig. 1. Effect of stabilized rice bran on blood glucose (A) and incremental area under the curve (B) after oral glucose tolerance test in C57BL/6 mice. Values are expressed as mean \pm SE. ^{ab} Different letters over the bars indicate that the mean values are significantly different ($p < 0.05$) by Duncan's multiple range test. ND: normal diet, HSD: high sucrose diet, HSD-SRB: high sucrose diet in which 20% dietary calorie nutrient (g) is replaced with stabilized rice bran.

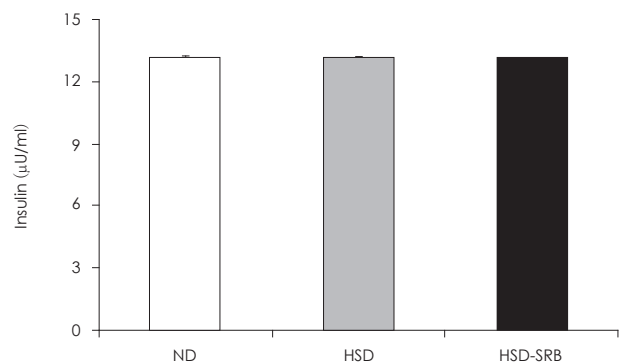


Fig. 2. Effect of stabilized rice bran on serum insulin concentration in C57BL/6 mice. Values are expressed as mean \pm SE. ND: normal diet, HSD: high sucrose diet, HSD-SRB: high sucrose diet in which 20% dietary calorie nutrient (g) is replaced with stabilized rice bran.

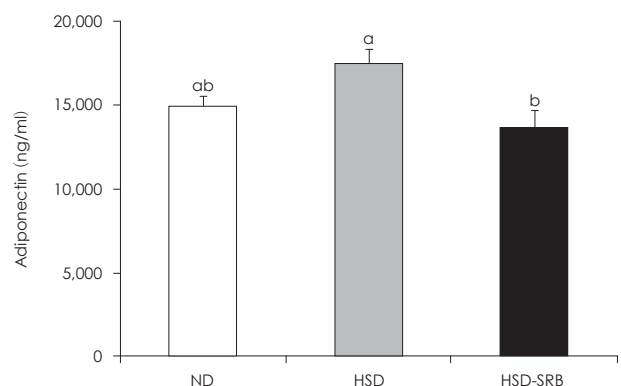


Fig. 3. Effect of stabilized rice bran on serum adiponectin concentration in C57BL/6 mice. Values are expressed as mean \pm SE. ^{ab} Different letters over the bars indicate that the mean values are significantly different ($p < 0.05$) by Duncan's multiple range test. ND: normal diet, HSD: high sucrose diet, HSD-SRB: high sucrose diet in which 20% dietary calorie nutrient (g) is replaced with stabilized rice bran.

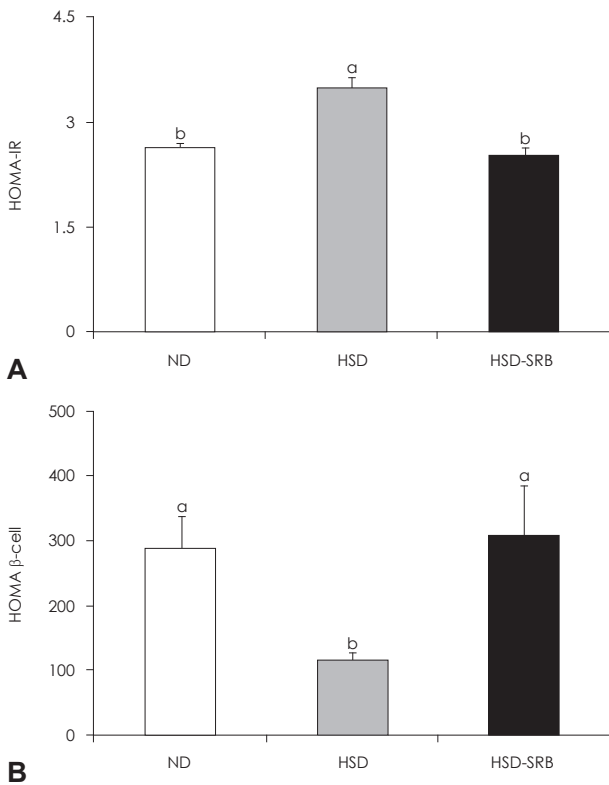


Fig. 4. Effect of stabilized rice bran on HOMA-IR (A) and HOMA β -cell (B) in C57BL/6 mice. Values are expressed as mean \pm SE. ^{ab} Different letters over the bars indicate that the mean values are significantly different ($p < 0.05$) by Duncan's multiple range test. ND: normal diet, HSD: high sucrose diet, HSD-SRB: high sucrose diet in which 20% dietary calorie nutrient (g) is replaced with stabilized rice bran.

질 함량을 제외한 다량영양소 함량의 20%를 안정화미강으로 대체한 안정화미강 첨가 식이군을 설정하여 12주 동안 각 식이를 섭취한 후, 혈당, 혈청 인슐린 및 아디포넥틴, 간 조직의 글리코겐, 혈청 및 간조직의 중성지방 농도를 측정함으로써 안정화미강을 첨가한 식이의 섭취가 혈당 조절 및 관련 인자에 미치는 영향을 연구하였다.

12주 동안 체중변화량은 세 군 사이에 유의한 차이가 없었다. 선행연구에서는 식이 중량의 약 60% 또는 40% 고서당식을 섭취한 설치류의 체중이 정상대조군에 비해 유의한 차이가 없었다.^{6,7,23,24} 이러한 결과는 본 연구와 동일한 양상을 보였으며, 높은 수준의 과당을 섭취하였을 때 과도한 열량 섭취로 인해 체중이 증가될 수 있지만 과당 자체가 몸무게 증가의 원인은 아닌 것으로 여러 연구에서 보고되었다.^{25,26} 한편, 선행연구에서 고지방식이에 미강 또는 미강 식이섬유-단백질 추출물을 첨가하여 섭취한 결과 실험대조군에 비해 체중증가량이 유의하게 감소하였고,^{13,27} Anderson 등의 연구²⁸에서도 10여종의 곡류 bran에서 미강에서만 체중증가량이 유의하게 낮았다고 보고되어 미강의 식이섬유가 고지방식이에 의한 비만을 억제

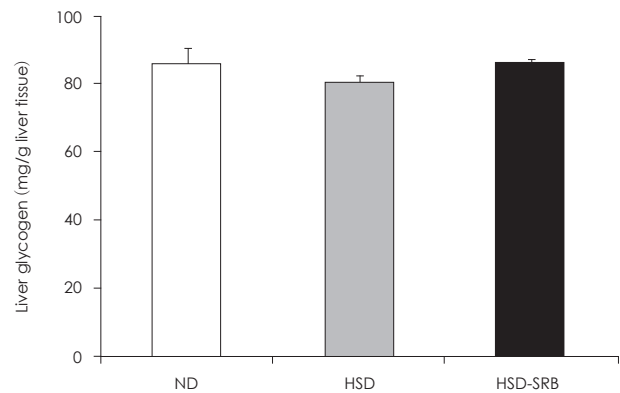


Fig. 5. Effect of stabilized rice bran on liver glycogen concentration in C57BL/6 mice. Values are expressed as mean \pm SE. ND: normal diet, HSD: high sucrose diet, HSD-SRB: high sucrose diet in which 20% dietary calorie nutrient (g) is replaced with stabilized rice bran.

하는 작용이 있을 것이라고 추측하였다. 본 실험에서는 안정화미강을 함유한 고서당식을 섭취하였을 때 체중변화량의 유의한 차이는 없었지만, 식이섭취량에서 HSD군에 비해 HSD-SRB군이 유의하게 높았던 것에 비해 체중이 증가하지 않고 비슷한 수준으로 유지하였다. 선행연구에서 미강 식이섬유 첨가 식이를 섭취한 흰쥐가 대조군에 비해 식이섭취량이 유의하게 높았고,²⁰ 미강 단백질을 첨가한 고지방식을 섭취하였을 때 고지방식이군보다 식이섭취량은 비슷하였으나 체중증가량은 미강단백질을 섭취하였을 때 유의하게 감소하였다. 이에 미강 단백질과 같은 식물성단백질에는 글라이신, 아르기닌, 리신 등의 아미노산이 혈중지질대사에 영향을 미쳐 체내지방축적을 억제하여 체중 조절에 효과가 있는 것으로 추정되었다.²⁹ 이러한 선행연구의 결과로 보아 미강 내 함유된 식이섬유와 단백질 등에 의해 미강 첨가 식이의 섭취가 체중 조절에 기여한 것으로 생각된다.

부고환지방과 같은 내장지방은 비만에서 염증작용을 하는 주요부위이고, 염증 지표 수준의 증가는 인슐린 저항성을 유발하여 그로 인한 내당능 장애와 고인슐린혈증을 초래하며 또한 당뇨병 및 심혈관질환의 발생과도 연관이 있다.³⁰ 본 연구에서 고서당식을 섭취하였을 때 체중에 유의한 차이가 없어 지방조직무게에서 유의한 차이가 없을 것으로 생각하였으나, 부고환지방조직이 ND군에 비해 HSD군에서 유의하게 높았고 HSD-SRB군과는 유의한 차이가 없었다.

Gutman 등의 연구³¹에 의하면 고서당식이 섭취 10~15주에는 인슐린 반응이 정상임에도 불구하고 혈당의 증가와 고중성지방혈증, 심각한 당내성이 다시 반복된다고 하였는데, 본 연구 결과는 고서당식을 12주 동안 섭취한 것으로 HSD군과 ND군 사이에 혈청 인슐린 농도의 유의한 차이가 없어 선행연구 결과와 동일한 양상을 보였다. 그리고 HSD-SRB군에서도

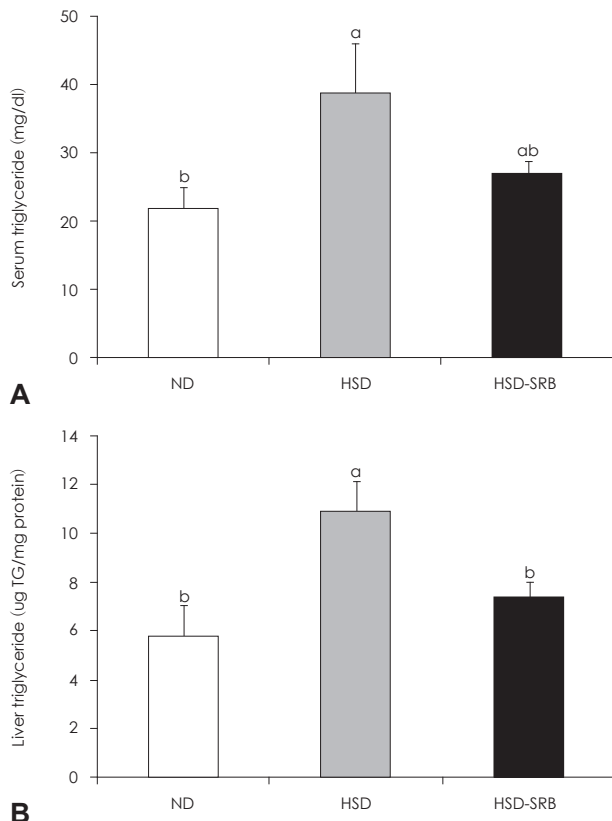


Fig. 6. Effect of stabilized rice bran on serum (A) and liver (B) triglyceride concentration in C57BL/6 mice. Values are expressed as mean \pm SE. ^{ab}Different letters over the bars indicate that the mean values are significantly different ($p < 0.05$) by Duncan's multiple range test. ND: normal diet, HSD: high sucrose diet, HSD-SRB: high sucrose diet in which 20% dietary calorie nutrient (g) is replaced with stabilized rice bran.

HSD군과 비슷한 수준의 인슐린 농도를 나타냈다. 그리고 인슐린 저항성의 지표인 HOMA-IR과 췌장 베타세포의 기능을 나타내는 지표인 HOMA β -cell을 산출한 결과, HSD-SRB군이 HSD군에 비해 HOMA-IR이 유의하게 낮았으며 ND군과 비슷한 수준을 나타내었다. HOMA β -cell에서는 HSD-SRB군이 HSD군에 비해 유의하게 높았다.

아디포넥틴은 지방세포에서 분비되는 아디포카인 (adipokine)의 일종으로 혈당강하, 항염증 등의 긍정적인 영향을 나타낸다. 아디포넥틴 합성에 영향을 주는 것으로 잘 알려진 호르몬은 인슐린인데 인슐린저항성이 있는 사람에게 보이는 고인슐린혈증은 아디포넥틴의 발현을 억제한다. 아디포넥틴과 인슐린 저항성과는 강한 역상관계가 있다는 것이 일관되게 증명되어, 인슐린 저항성이 있는 사람에서 아디포넥틴이 감소되어 있으며 이들의 인슐린 저항성이 감소되면 아디포넥틴이 증가한다.³² 본 연구에서 고서당식이를 섭취하였을 때 인슐린 저항성이 증가하였기에 이와 역상관관계를 갖는 혈청 아디포넥틴의 농도가 감소하고 미강 첨가 식이를 섭취하였을 때는 혈

청 아디포넥틴의 농도가 증가 할 것으로 예측하였다. 그러나 실험 결과 HSD군과 ND군 사이에는 유의한 차이가 없었다. 여러 선행연구에서 고서당식이를 섭취하였을 때 혈청 아디포넥틴이 감소하였고 고인슐린혈증과 당내성이 발생하였다.⁷ 그러나 일부 동물실험에서는 과당이나 서당 등이 풍부한 고탄수화물식이를 섭취하였을 때 아디포넥틴 농도가 증가하였다고 보고되었으며,³³⁻³⁵ 세포실험에서는 과당과 포도당이 지방세포에 의한 아디포넥틴 생성을 증가하였다.³⁶ 이에 고서당식이 섭취 시 혈청 아디포넥틴의 변화의 메커니즘에 대하여 명확하지 않는 부분이 있는 것으로 보인다. 한편, HSD-SRB군에서 HSD군에 비해 혈청 아디포넥틴 농도가 유의하게 감소하였으므로 미강 첨가 식이를 섭취하였을 때 혈청 아디포넥틴에 어떠한 영향이 있음을 추측할 수 있다. 그러므로 우선적으로 고서당식이 섭취 시 아디포넥틴의 변화에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

김의 연구¹³에서 고지방식이에 미강을 첨가한 식이를 섭취한 군과 고지방식이대조군 사이에 인슐린 농도의 유의한 차이가 없었으나 공복혈당이 안정화미강 첨가 식이군에서 유의하게 감소한 결과와 동일한 양상을 보였다. 또한 선행연구에서 미강 추출물 (ricetrienol)을 섭취한 당뇨 마우스에서도 공복혈당이 감소하였으며,²⁷ 제1형 당뇨 흰쥐에게 미강유 토크트리엔놀 분획을 8주 동안 경구투여 하였을 때 당뇨대조군에 비해 미강유 토크트리엔놀 분획을 섭취한 군에서 공복혈당이 유의하게 감소한 결과를 나타내었다.³⁷ 미강 내에 있는 토크트리엔놀 등과 같은 성분들은 항산화 활성 가지고 있어, 췌장 베타세포를 보호 활성이 있다고 알려져 있다.³⁸ 또한 미강의 주요 성분인 식이 섬유는 셀룰로오스, 헤미셀룰로오스, 리그닌, 펙틴 등을 함유하고 있다.³⁹ 수용성 식이섬유는 불용성 식이섬유에 비해 겔 형성으로 점도를 높이고 그로 인해 음식물이 위에 머무르는 시간이 길어져 포만감을 주며, 영양소의 소화 및 흡수를 지연시켜 당뇨병 환자에게 당내성을 증진시킨다고 한다.⁴⁰ 불용성 식이섬유도 셀룰로오스와 헤미셀룰로오스의 주성분인 uronic acid가 혈당지수와 유의적인 역상관계가 있으므로 혈당 저하효과에 주된 작용을 한다고 보고되었다.^{40,41} 이러한 선행연구의 결과로 보아, 안정화미강을 첨가한 고서당식이를 섭취하였을 때 미강 내 식이섬유와 파이토케미칼, 페놀화합물 등 다양한 유효성분들의 상승작용이 혈당 조절에 기여한 것으로 생각된다. 본 연구에서 공복혈당, 경구당부하 검사와 식후 혈당 증가 곡선 면적 (IAUC) 실험 결과, HSD-SRB군에서 공복혈당, 식후 혈당과 IAUC 값이 감소하여 안정화미강의 혈당 조절 가능성을 확인하였다.

정상적인 상태에서 간 조직의 글리코젠 대사는 인슐린, 글리코젠 그리고 여러 가지 호르몬들의 기작을 통해 항상성을 유지하게 된다. 하지만 일반적으로 당뇨병이 진행될수록 췌장의

베타세포의 기능이 저하되어 인슐린 부족으로 글리코겐 분해가 증대되어 혈당의 상승과 간의 글리코겐 함량이 감소된다고 알려져 있다. 본 연구에서 글리코겐의 경우 세 군 사이에 유의한 차이는 없었다.

과당이나 서당이 풍부한 고탄수화물식을 섭취하게 되면 VLDL-콜레스테롤의 생성과 제거 (clearance)의 불균형으로 인해 콜레스테롤 농도가 증가하게 되는데,^{42,43} 이는 지방산의 이용률에 직접적으로 영향을 미친다. 간에서 지방산 산화가 줄어 들고 에스테르화 (esterification)가 일어나면서 중성지방으로 전환된다.^{44,45} 그리고 간에 과다한 중성지방 축적은 인슐린 저항성을 유발하고 이것은 당 내성 손상과 인슐린 분비 손상을 가속화한다.⁴⁶⁻⁴⁸ 본 연구에서 12주 동안 HSD군이 ND군에 비해 간 조직의 중성지방 농도가 유의하게 증가하였다. 간 조직의 중성지방 농도는 HSD군에 비해 HSD-SRB군이 유의하게 감소하였다. 미강은 선행연구에서 다른 식물성 유지보다 총콜레스테롤 농도 및 지질 농도를 낮추어주고 HDL-콜레스테롤을 높이는 것으로 보고되었다.⁴⁹ 고지방식이에 미강을 첨가하여 섭취한 마우스에서도 고지방식이대조군에 비해 혈청 중성지방이 유의하게 감소하였으며, 총콜레스테롤이 낮았고 HDL-콜레스테롤도 증가하였다. 또한 미강 첨가 식이군에서 간 조직의 중성지방 농도가 고지방식이대조군에 비해 유의하게 낮았다.¹⁵ 비록 본 연구에서는 콜레스테롤 농도를 측정하지 않았으나 간 조직의 중성지방 농도를 유의하게 감소하여 선행연구의 결과와 상응하였다.

결론적으로, 고서당식이를 꾸준히 섭취하였을 때 체중은 ND군과 유의한 차이가 없었으나 부고환지방의 무게가 증가하였고, 공복혈당 및 경구당부하 검사의 혈당반응곡선면적을 증가하였다. 또한 간 조직 및 혈중 중성지방 농도가 증가하여 그 결과 ND군에 비해 간이 비대해진 것으로 보인다. 간의 중성지방 축적은 인슐린 저항성을 유발하였고, 이는 당 내성 손상을 촉진한 것으로 생각된다. 고서당식이에 20% 안정화미강 첨가 식이를 섭취한 경우에는 체중 및 부고환지방조직을 감소하는 경향이 있었고, 혈청 및 간의 중성지방 농도가 감소하였다. 이에 따라 인슐린 저항성을 개선하고 공복혈당 및 식후혈당반응곡선면적을 감소하여 혈당 조절에 긍정적인 효과가 있을 것으로 제안한다. 본 연구 결과, 안정화미강을 20% 첨가하였을 때 혈당 조절을 개선하였고, 이에 향후 안정화미강을 첨가한 건강 지향적인 제품 개발과 이 제품을 인체시험에 적용하기 위한 기초자료로 활용 가능할 것으로 사료된다.

요 약

본 연구는 고서당식이에 첨가된 안정화미강이 혈당조절에 미

치는 영향에 대하여 조사하여 향후 안정화미강 첨가 식품을 인체실험에 적용하는데 기초자료로서 이용되고자 하였다. 4주령의 수컷 C57BL/6 mice를 정상식이 대조군 (ND), 고서당식이 대조군 (HSD), 안정화미강 첨가 식이군 (HSD-SRB)으로 배정하였다. 안정화미강 첨가 식이는 선행연구에 근거하여 식이 중량의 20%로 설정하였다. 12주 동안 식이 섭취 후 혈당, 혈청 인슐린, 간 조직의 글리코겐, 혈청 아디포넥틴, 혈청 및 간 조직의 중성지방을 측정하였다. 그 결과 HSD군에 비해 HSD-SRB군에서 체중 및 부고환지방 무게를 감소하는 경향이 있었고 공복혈당과 혈당반응곡선면적을 감소하였다. 또한 안정화미강 첨가 식이를 섭취하였을 때 혈청 및 간의 중성지방 농도가 감소됨에 따라 인슐린 저항성과 췌장의 베타세포 기능을 개선한 것으로 제안한다. 이로써 고서당식이에 안정화미강을 20% 첨가하였을 때 혈당조절 개선효과 가능성을 확인할 수 있었으며, 향후 안정화미강을 첨가한 건강 지향적인 제품 개발과 이 제품을 인체에 적용하기 위한 기초자료로 활용 가능할 것으로 사료된다.

References

1. Nguyen S, Choi HK, Lustig RH, Hsu CY. Sugar-sweetened beverages, serum uric acid, and blood pressure in adolescents. *J Pediatr* 2009; 154(6): 807-813.
2. James J, Kerr D. Prevention of childhood obesity by reducing soft drinks. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29 Suppl 2: S54-S57.
3. Laaksonen DE, Toppinen LK, Juntunen KS, Autio K, Liukkonen KH, Poutanen KS, Niskanen L, Mykkanen HM. Dietary carbohydrate modification enhances insulin secretion in persons with the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(6): 1218-1227.
4. Moynihan P. The interrelationship between diet and oral health. *Proc Nutr Soc* 2005; 64(4): 571-580.
5. Gross MD. Effect of sucrose on hyperkinetic children. *Pediatrics* 1984; 74(5): 876-878.
6. Lombardo YB, Drago S, Chicco A, Fainstein-Day P, Gutman R, Gagliardino JJ, Gomez Dumm CL. Long-term administration of a sucrose-rich diet to normal rats: relationship between metabolic and hormonal profiles and morphological changes in the endocrine pancreas. *Metabolism* 1996; 45(12): 1527-1532.
7. Oliveira LS, Santos DA, Barbosa-da-Silva S, Mandarim-de-Lacerda CA, Aguila MB. The inflammatory profile and liver damage of a sucrose-rich diet in mice. *J Nutr Biochem* 2014; 25(2): 193-200.
8. Saunders RM. The properties of rice bran as a foodstuff. *Cereal Foods World* 1990; 35(7): 632, 634-636.
9. Ha TY, Ko SN, Lee SM, Kim HR, Chung SH, Kim SR, Yoon HH, Kim IH. Changes in nutraceutical lipid components of rice at different degrees of milling. *Eur J Lipid Sci Technol* 2006; 108(3): 175-181.
10. Kim SR, Ahn JY, Lee HY, Ha TY. Various properties and phenolic acid contents of rices and rice brans with different milling fractions. *Korean J Food Sci Technol* 2004; 36(6): 930-936.
11. Ishitani A, inventor; Kokai Tokkyo Koho, assignee. Oryzanol antioxidant for food. Japan Kokai Tokkyo Koho JP 80, 50, 094. 1980.

- (C.A.-93:112560).
12. Newman RK, Betschart AA, Newman CW, Hofer PJ. Effect of full-fat or defatted rice bran on serum cholesterol. *Plant Foods Hum Nutr* 1992; 42(1): 37-43.
 13. Kim SM. Effects of rice bran and phytic acid supplementation on glucose and lipid metabolism in high-fat diet-fed C57BL/6 mice [dissertation]. Daegu: Kyungpook National University; 2010.
 14. Park TS, Lee SY, Kim HJ, Kim KT, Kim YJ, Jeong I, Do WN, Lee HJ. Extracts of adlay, barley and rice bran have antioxidant activity and modulate fatty acid metabolism in adipocytes. *Korean J Food Nutr* 2009; 22(3): 456-462.
 15. Justo ML, Candiracci M, Dantas AP, de Sotomayor MA, Parra-do J, Vila E, Herrera MD, Rodriguez-Rodriguez R. Rice bran enzymatic extract restores endothelial function and vascular contractility in obese rats by reducing vascular inflammation and oxidative stress. *J Nutr Biochem* 2013; 24(8): 1453-1461.
 16. Choi HI, Ye EJ, Kim SJ, Bae MJ, Yee ST, Park EJ, Park EM. Anticancer (in vitro) and antiallergy effects of rice bran extracts. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 2006; 35(10): 1297-1303.
 17. Kim YH, Kang CS, Lee YS. Quantification of tocopherol and tocotrienol content in rice bran by near infrared reflectance spectroscopy. *Korean J Crop Sci* 2004; 49(3): 211-215.
 18. Kim WJ. Quality and antioxidative activity of Garaedduk prepared with stabilized rice bran and rice flours by semi-dry milling [dissertation]. Gwangju: Chonnam National University; 2013.
 19. Jang KH. Effect of rice bran on the confectionery and bakery quality [dissertation]. Kyeongsan: Yeungnam University; 2010.
 20. Jin HJ, Lee SS. Effect of rice bran dietary fiber level on serum lipid concentration, bowel function, and mineral absorption in rats. *Korean J Food Nutr* 2011; 24(4): 622-629.
 21. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28(7): 412-419.
 22. Lo S, Russell JC, Taylor AW. Determination of glycogen in small tissue samples. *J Appl Physiol* 1970; 28(2): 234-236.
 23. Yang M, Wang C, Chen H. Green, oolong and black tea extracts modulate lipid metabolism in hyperlipidemia rats fed high-sucrose diet. *J Nutr Biochem* 2001; 12(1): 14-20.
 24. Kanazawa M, Xue CY, Kageyama H, Suzuki E, Ito R, Namba Y, Osaka T, Kimura S, Inoue S. Effects of a high-sucrose diet on body weight, plasma triglycerides, and stress tolerance. *Nutr Rev* 2003; 61(5 Pt 2): S27-S33.
 25. Madero M, Arriaga JC, Jalal D, Rivard C, McFann K, Pérez-Méndez O, Vázquez A, Ruiz A, Lanaspa MA, Jimenez CR, Johnson RJ, Lozada LG. The effect of two energy-restricted diets, a low-fructose diet versus a moderate natural fructose diet, on weight loss and metabolic syndrome parameters: a randomized controlled trial. *Metabolism* 2011; 60(11): 1551-1559.
 26. Sievenpiper JL, de Souza RJ, Mirrahimi A, Yu ME, Carleton AJ, Beyene J, Chiavaroli L, Di Buono M, Jenkins AL, Leiter LA, Wolever TM, Kendall CW, Jenkins DJ. Effect of fructose on body weight in controlled feeding trials: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 156(4): 291-304.
 27. Ha TY, Lee SH, Lee HY. The effect of various rice bran extracts on the lipid contents of serum and liver in rat fed with high fat diet. *Korean J Food Sci Technol* 1997; 29(1): 178-182.
 28. Anderson JW, Jones AE, Riddell-Mason S. Ten different dietary fibers have significantly different effects on serum and liver lipids of cholesterol-fed rats. *J Nutr* 1994; 124(1): 78-83.
 29. Yu JR. Effect of rice bran protein on lipid metabolism in rats fed high fat diet [dissertation]. Yongin: Yongin University; 2013.
 30. Borkan GA, Hulst DE, Gerzof SG, Robbins AH, Silbert CK. Age changes in body composition revealed by computed tomography. *J Gerontol* 1983; 38(6): 673-677.
 31. Gutman RA, Basílico MZ, Bernal CA, Chicco A, Lombardo YB. Long-term hypertriglyceridemia and glucose intolerance in rats fed chronically an isocaloric sucrose-rich diet. *Metabolism* 1987; 36(11): 1013-1020.
 32. Wang Y, Lam KS, Yau MH, Xu A. Post-translational modifications of adiponectin: mechanisms and functional implications. *Biochem J* 2008; 409(3): 623-633.
 33. Kamari Y, Grossman E, Oron-Herman M, Peleg E, Shabtay Z, Shamiss A, Sharabi Y. Metabolic stress with a high carbohydrate diet increases adiponectin levels. *Horm Metab Res* 2007; 39(5): 384-388.
 34. Tan HY, Rand JS, Morton JM, Fleeman LM, Armstrong PJ, Coradini M, Ishioka K, Verkest KR, Richards AA, Rawlings JM, Rose FJ, Whitehead JP. Adiponectin profiles are affected by chronic and acute changes in carbohydrate intake in healthy cats. *Gen Comp Endocrinol* 2011; 172(3): 468-474.
 35. Fuente-Martín E, García-Cáceres C, Granado M, Sánchez-Garrido MA, Tena-Sempere M, Frago LM, Argente J, Chowen JA. Early postnatal overnutrition increases adipose tissue accrual in response to a sucrose-enriched diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 302(12): E1586-E1598.
 36. Carvalho CR, Bueno AA, Mattos AM, Biz C, de Oliveira C, Pisani LP, Ribeiro EB, do Nascimento CM, Oyama LM. Fructose alters adiponectin, haptoglobin and angiotensinogen gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Nutr Res* 2010; 30(9): 644-649.
 37. Siddiqui S, Rashid Khan M, Siddiqui WA. Comparative hypoglycemic and nephroprotective effects of tocotrienol rich fraction (TRF) from palm oil and rice bran oil against hyperglycemia induced nephropathy in type 1 diabetic rats. *Chem Biol Interact* 2010; 188(3): 651-658.
 38. Bharti SK, Kumar A, Sharma NK, Prakash O, Jaiswal SK, Krishnan S, Gupta AK, Kumar A. Tocopherol from seeds of Cucurbita pepo against diabetes: validation by in vivo experiments supported by computational docking. *J Formos Med Assoc* 2013; 112(11): 676-690.
 39. Torsdottir I, Alpsten M, Holm G, Sandberg AS, Tölle J. A small dose of soluble alginate-fiber affects postprandial glycemia and gastric emptying in humans with diabetes. *J Nutr* 1991; 121(6): 795-799.
 40. Pastors JG, Blaisdell PW, Balm TK, Asplin CM, Pohl SL. Psyllium fiber reduces rise in postprandial glucose and insulin concentrations in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Am J Clin Nutr* 1991; 53(6): 1431-1435.
 41. Lee HS, Choi MS, Lee YK, Park SH, Kim YJ. A study on the development of high-fiber supplements for the diabetic patients: effect of seaweed supplementation on the lipid and glucose metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *Korean J Nutr* 1996; 29(3): 296-306.
 42. Swanson JE, Laine DC, Thomas W, Bantle JP. Metabolic effects of dietary fructose in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 1992; 55(4): 851-856.
 43. Kuhlow D, Zarse K, Voigt A, Schulz TJ, Petzke KJ, Schomburg L, Pfeiffer AF, Ristow M. Opposing effects of dietary sugar and saturated fat on cardiovascular risk factors and glucose metabolism in mitochondrially impaired mice. *Eur J Nutr* 2010; 49(7): 417-427.
 44. Sidossis LS, Stuart CA, Shulman GI, Lopaschuk GD, Wolfe RR. Glucose plus insulin regulate fat oxidation by controlling the rate of fatty acid entry into the mitochondria. *J Clin Invest* 1996; 98(10): 2244-2250.
 45. Mittendorfer B, Sidossis LS. Mechanism for the increase in plasma triacylglycerol concentrations after consumption of short-term, high-carbohydrate diets. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(5): 892-

- 899.
46. Shindo N, Fujisawa T, Sugimoto K, Nojima K, Oze-Fukai A, Yoshikawa Y, Wang X, Yasuda O, Ikegami H, Rakugi H. Involvement of microsomal triglyceride transfer protein in nonalcoholic steatohepatitis in novel spontaneous mouse model. *J Hepatol* 2010; 52(6): 903-912.
47. Fraulob JC, Ogg-Diamantino R, Fernandes-Santos C, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. A mouse model of metabolic syndrome: insulin resistance, fatty liver and Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease (NAFPD) in C57BL/6 mice fed a high fat diet. *J Clin Biochem Nutr* 2010; 46(3): 212-223.
48. Aguila MB, Fernandes-Santos C, Pinheiro-Mulder AR, Faria TS, Mandarim-De-Lacerda CA. Hepatic insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease. In: Molière J, Gauthier L, editors. *Insulin resistance: symptoms, causes, and treatment*. Hauppauge (NY): Nova Science; 2010. p.1-44.
49. Ausman LM, Rong N, Nicolosi RJ. Hypocholesterolemic effect of physically refined rice bran oil: studies of cholesterol metabolism and early atherosclerosis in hypercholesterolemic hamsters. *J Nutr Biochem* 2005; 16(9): 521-529.