

Research Article



고지방식이 유도 비만 마우스에서 아연 보충이 골격 근육의 아연 수송체 ZIP7 수준과 혈당 조절에 미치는 영향

주치엔징 , 정자용

경희대학교 생활과학대학 식품영양학과

OPEN ACCESS

Received: Oct 31, 2021

Revised: Nov 22, 2021

Accepted: Nov 26, 2021

Correspondence to

Jayong Chung

Department of Food and Nutrition, College of Human Ecology, Kyung Hee University, 26 Kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul 02447, Korea.

Tel: +82-2-961-0977

E-mail: jchung@khu.ac.kr

© 2021 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.

ORCID iDs

Qianjing Zhu

<https://orcid.org/0000-0003-1889-2353>

Jayong Chung

<https://orcid.org/0000-0002-2035-6819>

Funding

This study was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Korean Government (MIST) (NRF-2020R1F1A1075611).

Conflict of Interest

There are no financial or other issues that might lead to conflict of interest.

<https://e-jnh.org>

Dietary zinc supplementation in high-fat diet-induced obese mice: Effects on the skeletal muscle ZIP7 expression and blood glucose regulation

Qianjing Zhu and Jayong Chung

Department of Food and Nutrition, College of Human Ecology, Kyung Hee University, Seoul 02447, Korea

ABSTRACT

Purpose: The zinc transporter ZIP7 is known to regulate glucose metabolism in skeletal muscles, and skeletal muscles are known to play a critical role in glycemic control. The present study examines the effects of dietary zinc supplementation on the blood glucose concentration and expression of ZIP7 in skeletal muscle obtained from obese mice fed a high-fat diet (HF).

Methods: C57BL/6J male mice were divided into three groups and were administered either a HF (60% of total calories from fat), HF supplemented with zinc (HF+Zn, 60% calories from fat + 300 mg zinc/kg diet), or low-fat diet (CON, 10% calories from fat), for 15 weeks.

Results: Compared to CON group mice, the final body weights and adipose tissue weights were significantly increased, while the skeletal muscle weights were significantly decreased in mice belonging to the HF and HF+Zn groups. The HF+Zn group had significantly lower levels of fasting blood glucose concentrations than the HF group. Similarly, zinc supplementation significantly decreased the HF-elevated area under the curve values obtained from the oral glucose tolerance test. Skeletal muscle protein levels of ZIP7 in samples obtained from the HF group were significantly decreased as compared to the CON group. Conversely, the skeletal ZIP7 protein levels in the HF+Zn group were significantly increased as compared to the HF group. Moreover, the protein levels of phosphorylated-AKT and glucose transporter 4 in the skeletal muscle were significantly increased subsequent to zinc supplementation.

Conclusion: Our data demonstrates that zinc supplementation up-regulates the skeletal muscle ZIP7 expression, which is associated with improved glucose tolerance in the obesity.

Keywords: zinc transporter, skeletal muscle, obesity, mice

서론

비만이나 과체중은 선진국을 포함해 전세계적으로 심각한 건강 문제로 대두되고 있다. 비만 유병률은 계속 증가하고 있으며, 현재 전세계 과체중 인구는 19억명, 비만 인구는 6.5억명 이상에 달하는 것으로 알려져 있다 [1]. 비만인에서는 인슐린 저항성이 흔히 나타나며 이는 내당능장애와 고지혈증을 야기하여 제2형 당뇨병이나 심혈관계 질환의 발생 위험을 증가시킨다 [2]. 골격 근육은 체내 인슐린 의존성 포도당 흡수의 약 75%를 담당하는 조직으로 혈당 조절에 주요하게 관여한다 [3]. 고혈당과 인슐린 저항성은 대부분의 비만 관련 질병에서 공통적으로 선행되는 일차적인 원인으로 생각되고 있으며, 따라서 골격 근육에서의 당 대사 조절을 개선하는 방법에 대한 관심이 증가하고 있다.

아연은 미량 무기질 중 두 번째로 체내에 많이 존재하는 영양소이다. 특히 골격 근육은 아연의 주된 분포 장소로 체내 전체 아연의 약 60%를 차지한다 [4]. 아연 결합 단백질은 3,000가지 이상이 알려져 있으며, 적어도 300 개 이상의 효소에서 보조 인자로 작용하는 등 아연은 체내 여러 가지 대사 과정에 필수적으로 요구된다 [5]. 아연의 세포 내외 흡수, 방출과 저장 및 세포 내 아연 항상성은 아연 수송체에 의해 조절된다. 아연 수송체는 Zinc transporter (ZNT, SLC30A) family와 ZRT/IRT-like protein (ZIP, SLC39A) family 단백질로 구분되는데, ZNT는 세포질 내 아연 농도가 높을 때, 아연을 세포 내 소기관에 가두거나 (sequestration) 세포 외로 방출하고, ZIP은 주로 세포질 내 아연 농도가 낮을 때 아연을 세포 밖에서 안으로 흡수하거나 세포 내 소기관에 저장되어 있는 아연을 유리시켜 세포질 내 아연 농도를 높인다 [6]. 현재까지 ZNT 10개와 ZIP 14개로 총 24 개의 아연 수송체가 밝혀졌으며, 종류에 따라 조직 특이적으로 발현하며 다양한 대사 과정에 대한 조절 역할을 하는 것으로 알려져 있다 [7].

기존 선행연구에 따르면 비만인은 정상인에 비해 혈청 아연 농도가 유의적으로 낮았으며 [8], 여성에서 혈청 아연 농도가 낮은 대상자의 경우 정상 범위의 혈청 아연 농도를 가진 대상자에 비해 제2형 당뇨병에의 위험도가 유의적으로 증가하는 것으로 나타났다 [9]. 또한, 아연 보충은 비만도와 혈당 농도를 낮추는 것으로 보고된 바 있으나 [10,11], 구체적인 작용 기전에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 아연 수송체는 아연의 세포 내외로의 이동에 필수적으로 요구되며 아연의 다양한 생리 활성과 밀접하게 관련됨을 생각해 볼 때, 아연 상태가 당 대사에 미치는 과정에 아연 수송체에 의한 조절이 관여할 것으로 예상된다. Myers 등 [12]은 골격 근육 세포주를 이용한 *in vitro* 연구에서 아연 수송체 ZIP7가 골격 근육 세포에서 매우 높은 수준으로 발현되며, ZIP7 유전자 발현을 억제시켰을 때 해당 세포의 glucose transporter 4 (GLUT4) 발현이 유의적으로 감소하는 등 당 대사 조절에 영향을 줄 수 있음을 보고하였다. 이에 본 연구에서는 고지방식이로 유도한 비만 마우스 *in vivo* 모델을 이용하여, 비만군과 정상식이 대조군에서 골격 근육의 ZIP7 발현 수준을 비교하고, 식이를 통한 아연 보충이 골격 근육에서의 ZIP7 단백질 수준과 혈중 포도당 농도 변화에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

연구방법

실험동물 사육 및 시료 채취

3주령 C57BL/6J male mice (Daehan Biolink, Eumseong, Korea) 45마리를 1주일간 사육실 환경에 적응 시킨 뒤, 난괴법에 의해 세 군 (low-fat diet, CON; high-fat diet, HF; high-fat diet and zinc,

HF+Zn)으로 나누어 다음의 사료를 15주간 공급하였다 (n = 15/group). CON군은 저지방 정상식이 (10% total calories from fat), HF군은 고지방식이 (60% total calories from fat), HF+Zn군은 아연을 보충한 고지방식이 (60% of total calories from fat + Zn 300 mg/kg diet)를 공급하였다. 모든 사료는 Research Diets, Inc 사 (New Brunswick, NJ, USA)에서 custom 제작하여 사용하였으며, 아연 보충을 위해 첨가된 아연의 형태는 동물 사료의 mineral mix에 주로 사용되는 탄산아연 (zinc carbonate)이었다. 15주간 사육 후, 경구 포도당 부하 검사를 실시하였으며, 에테르 마취 후 심장 채혈로 희생시켰다. 혈청과 골격근육 (사두근)을 분리하여 즉시 액체 질소에 넣어 동결시킨 후 이후 분석 전까지 -80°C 에 보관하였다. 본 연구는 경희대학교 동물실험 윤리위원회로부터 승인을 받은 후 수행하였다 (KHUASP(SE)-18-068).

경구 포도당 부하 검사

실험 동물을 12시간 절식시킨 후 공복 혈당을 측정한다. 포도당 (2 g/kg bw)을 3차 증류수에 녹여 경구 투여한 후, 15분, 30분, 60분, 90분, 120분에 꼬리 채혈하여 혈당 측정계 (Code free, SD Biosensor Inc, Suwon, Korea)를 이용하여 혈당을 측정하였다. 혈당 반응 면적 (area under the curve, AUC)은 Pruessner 등 [13]의 공식을 이용하여 계산하였다.

Western blot analyses

골격 근육 중 사두근을 lysis buffer에 넣어 homogenizer로 균질화 한 후, rotator를 이용하여 4°C 에서 2시간동안 반응시키고, $15,000 \times g$, 4°C 조건하에 15분간 원심 분리하여 상층액을 취하였다. 단백질 균질액을 10% SDS-PAGE로 분리한 후, polyvinylidene fluoride membrane (Merck Millipore, Burlington, MA, USA)에 transfer 하였다. Membrane은 0.1% Tween-20 in Tris-buffered saline (TBS-T buffer)에 녹인 5% non-fat skim milk (Difco, Paris, France)로 상온에서 1시간동안 blocking 한 후, 일차 항체 (primary antibody)와 4°C 에서 overnight 동안 반응시켰다. 일차 항체는 ZIP7 (Cell Signaling Technology, Boston, MA, USA), phospho-AKT, AKT, GLUT4, β -actin (Santa Cruz Biotechnology, Delaware, CA, USA)을 사용하였다. 이후 TBS-T buffer로 세척한 후, 희석한 이차 항체 (secondary antibody)를 상온에서 1시간 30분 동안 부착하였다. 이차 항체는 goat anti mouse IgG (H+L)-HRP conjugate (1:5,000 dilution; Bio-Rad Laboratories, Inc., Hercules, CA, USA), goat anti rabbit IgG (H+L)-HRP conjugate (1:5,000 dilution; Thermo Scientific, Waltham, MA, USA), donkey anti goat IgG (H+L)-HRP conjugate (1:5,000; Santa Cruz Biotechnology)를 사용하였다. TBS-T buffer로 세척 후, Clarity™ western ECL substrate (Bio-Rad Laboratories, Inc.)를 이용하여 반응시킨 후 chemiluminescence image system (Clinx Science Instruments Inc., Shanghai, China)으로 감지하였다. Gel analysis software V2.02를 이용하여 정량하였고 β -actin으로 표준화하였다.

통계분석

모든 결과는 평균과 표준오차로 나타냈다. 그룹 간의 평균의 차이는 analysis of variance로 분석 후 Duncan's multiple range test로 사후검정을 실시하였다. 통계분석은 SPSS Statistics Version 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 사용하였고, $p < 0.05$ 수준에서 유의성을 검증하였다.

결과

체중, 지방조직 및 골격근육 무게

15주간 고지방식을 급여하여 비만을 유도한 결과, HF군은 CON군에 비해 평균 체중이 유의적으로 증가하였고 (HF군 47.3 g vs. CON군 31.5 g, $p < 0.05$) (Fig. 1A), 평균 단위 체중당 지방 조직의 무게 역시 유의적으로 증가하였다 (HF군 0.19 g vs. CON군 0.07 g, $p < 0.05$) (Fig. 1B). 반대로 체중당 골격 근육 조직의 무게는 유의적으로 감소하였다 (HF군 0.03 g vs. CON군 0.02 g, $p < 0.05$) (Fig. 1C). HF+Zn군의 경우, HF군과 비교하여 체중, 단위 체중당 지방조직 및 골격 근육의 무게에 유의적인 차이가 없었으며 본 연구에서 사용한 수준의 아연 보충은 비만 유도과 골격 근육 무게에는 영향을 미치지 않음을 알 수 있었다.

공복 혈당 농도와 경구 포도당 부하 후 혈당 변화

실험 종료 전 공복혈당과 경구 포도당 투여 후 혈당 변화를 측정한 결과를 Fig. 2에 나타냈다. HF군은 CON군에 비해 공복 혈당이 유의적으로 높았다 ($p < 0.05$). CON군의 경우 포도당 투여 후 15분까지 혈당이 상승하였다가 이후로는 계속 감소하였다. 이에 비해 HF군은 30분에 최고 혈당을 나타냈으며, CON군과 비교하여 유의적으로 높은 혈당을 나타내면서 완만하게 감소하였다.

한편 아연을 보충한 HF+Zn군의 경우, HF군에 비해 공복혈당이 유의적으로 낮았다 ($p < 0.05$). HF+Zn군의 경구 포도당 투여 후 혈당 변화를 살펴보면, 15분에 최고치를 나타냈으며, 이후 모든 시점에서 HF군에 비해 유의적으로 낮은 혈당을 나타냈다 ($p < 0.05$). 또한, 경구 포도당 부하에 따른 혈당반응면적 (AUC)을 계산한 결과에서도 HF군이 CON군에 비해 혈당 반응 면적이 유의적으로 증가하였으며, HF+Zn군은 HF군에 비해 21% 유의적으로 감소하는 것으로 나타났다 (Fig. 2B).

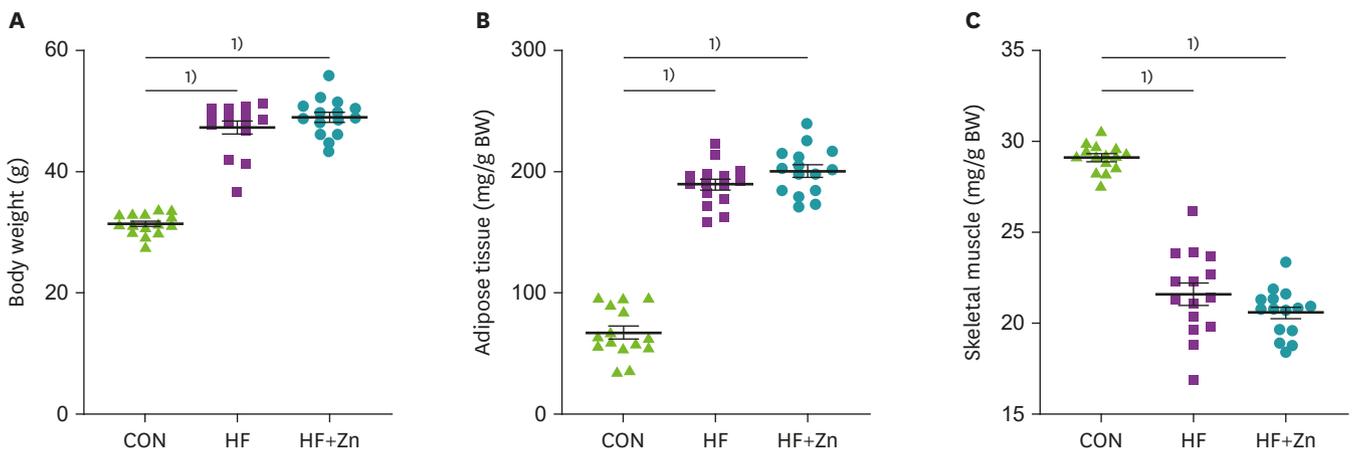


Fig. 1. Effects of dietary zinc supplementation on (A) total body weight, (B) adipose tissue weight, and (C) skeletal muscle weight in mice fed HF. One-way analysis of variance followed by Duncan's multiple range test was performed. Horizontal bar indicates mean values in each group.

CON, low-fat diet (Δ); HF, high-fat diet (\blacksquare); HF+Zn, high-fat diet and zinc (\circ) (n = 15/group).

¹⁾Indicates statistical significance ($p < 0.05$) vs. CON group.

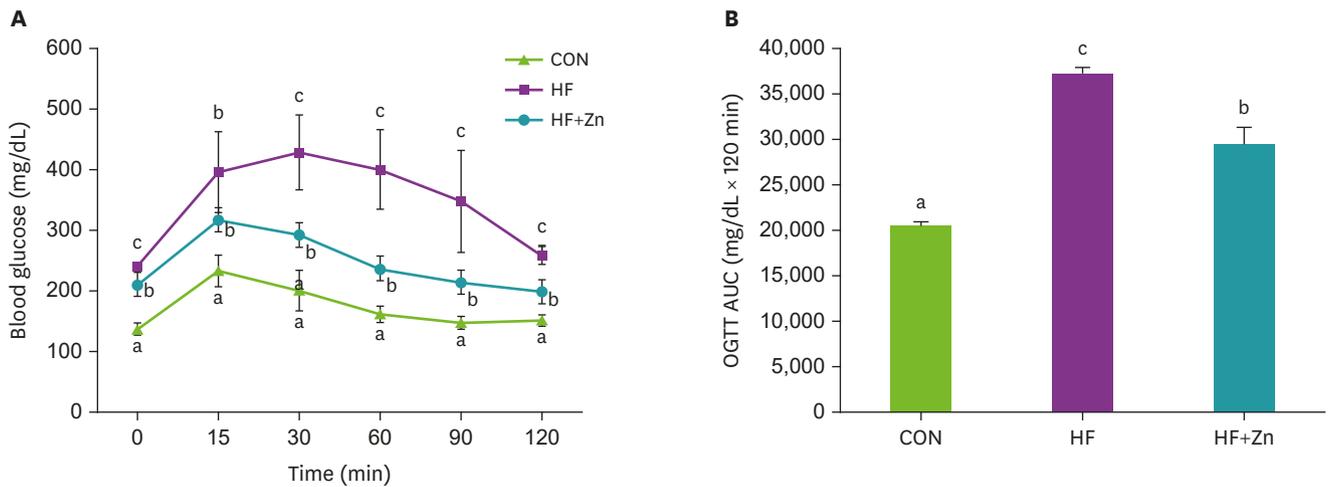


Fig. 2. Effects of dietary zinc supplementation on (A) blood glucose concentrations, (B) area under curve values upon oral glucose tolerance test in mice fed HF. Fasting blood glucose was measured after 12 hours of fasting. Post-prandial blood glucose was measured after 15, 30, 60, 90, and 120 minutes of oral feeding of glucose solution (2 g/kg) to the fasted mouse. Values are presented as means ± SEM. One-way analysis of variance followed by Duncan's multiple range test was performed. Different letters indicate statistical significance ($p < 0.05$). OGTT, oral glucose tolerance test; AUC, area under the curve; CON, low-fat diet; HF, high-fat diet; HF+Zn, high-fat diet and zinc.

골격 근육에서 ZIP7 단백질 수준 변화

ZIP7은 골격 근육에서 당 대사 조절에 관여하는 것으로 알려져 있다. 이에 골격 근육에서의 ZIP7 단백질 수준을 비교한 결과 (Fig. 3), HF군은 CON군의 36% 수준으로 유의적으로 감소한 것으로 나타났다. 한편, HF+Zn군의 ZIP7 단백질 수준은 HF군에 비해 1.6배 수준으로 유의적으로 높았고, CON군에 비해서는 유의적으로 낮게 나타났다 ($p < 0.05$).

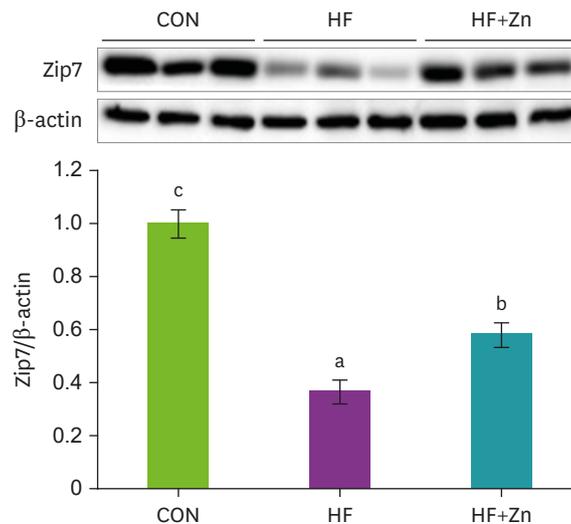


Fig. 3. Effects of dietary zinc supplementation on ZIP7 protein levels in mice fed HF. ZIP7 and β-actin protein expression in the skeletal muscle were determined by Western blot analyses. Representative images are presented. ZIP7 protein expression levels are quantified and normalized relative to β-actin protein level. The relative values are expressed as mean ± SEM. One-way analysis of variance followed by Duncan's multiple range test was performed. Different letters indicate statistical significance ($p < 0.05$). CON, low-fat diet; HF, high-fat diet; HF+Zn, high-fat diet and zinc.

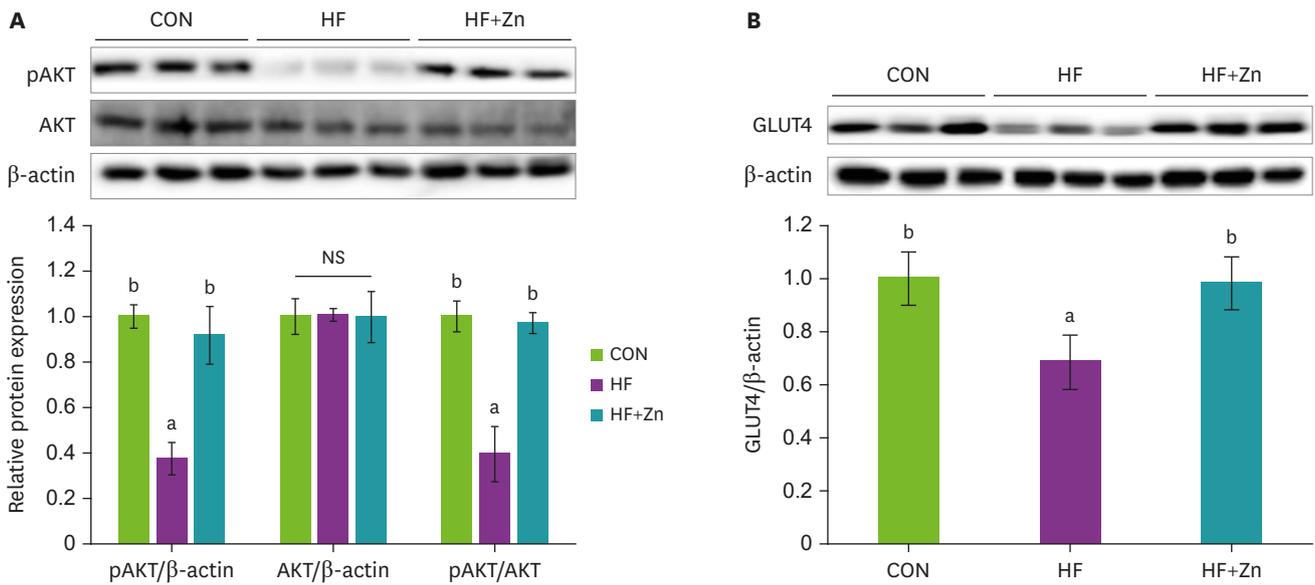


Fig. 4. Effects of dietary zinc supplementation on (A) pAKT and (B) GLUT4 protein levels in mice fed high-fat diet. pAKT, AKT, GLUT4 and β-actin protein expression in the skeletal muscle were determined by Western blot analyses. Representative images are presented. pAKT, AKT, and GLUT4 protein expression levels are quantified and normalized relative to β-actin protein level. The relative values are expressed as mean ± SEM. One-way analysis of variance followed by Duncan's multiple range test was performed. Different letters indicate statistical significance ($p < 0.05$). CON, low-fat diet; HF, high-fat diet; HF+Zn, high-fat diet and zinc; pAKT, phosphorylated-AKT; GLUT4, glucose transporter 4; NS, not significant.

골격 근육에서 ZIP7 단백질 수준과 AKT 활성화 및 GLUT4 단백질 수준과의 관계

아연 보충에 의한 ZIP7 단백질 증가가 골격 근육에서의 포도당 처리 능력의 증가에 관여하는 작용 기전을 좀 더 자세히 알아보기 위해, 골격 근육에서의 당 대사 조절에 관여하는 AKT 활성화와 GLUT4 단백질 수준을 측정하였다. 먼저, 인산화된 AKT (pAKT) 수준과 전체 AKT에 대한 비율 (pAKT/AKT)을 이용하여 AKT 활성화 변화를 살펴본 결과 (Fig. 4A), pAKT와 pAKT/AKT가 모두 HF군이 CON군에 비해 유의적으로 감소하였으며, GLUT4 수준 또한 HF군에서 유의적으로 감소하였다 (Fig. 4B). 한편, 기본 식이에 아연을 보충한 HF+Zn군은 HF군에 비해 골격 근육에서의 AKT 활성화가 유의적으로 증가하였으며, GLUT4 수준도 유의적으로 증가하여 CON군의 수준으로 회복되는 것으로 나타났다 (Fig. 4B).

고찰

아연은 필수 미량 무기질로서 체내 모든 세포에서 요구된다. 특히 골격 근육 조직에서의 아연 대사 불균형은 인슐린저항성, 비만 및 당뇨병과 밀접하게 관련되어 있음이 잘 알려져 있으나, 그 작용 기전은 명확하지 않다. 본 연구는 비만 상태에서 아연 보충에 의한 당 대사 조절에 있어 골격 근육의 ZIP7 아연 수송체의 역할에 대해 알아보려고 수행되었다.

먼저, 본 연구에서 고지방식이에 아연을 보충 공급한 경우, 아연을 보충하지 않은 경우에 비해 공복 혈당이 유의적으로 감소하였으며, 혈당 최고 (peak) 농도 감소 및 혈당 감소 속도 증가 등 전반적인 포도당 처리 능력 (glucose tolerance capacity)이 향상되고 인슐린 민감도가 개선되었음을 알 수 있었다. 본 연구 결과와 유사하게, Qi 등 [10]은 마우스 모델에서 고지방식와 함께 아연을 9주간 보충하였을 때, 체중 증가량은 아연을 보충하지 않은 고지방 식이군과

비교하여 유의적인 차이가 없었으나 경구 포도당 부하 후 혈당반응면적이 아연 보충에 의해 향상되었음을 보고하였다. Qi 등 [10]의 연구에서는 아연을 보충하였을 때 간 조직의 글리코겐 함량이 증가하고, 간조직에서 당신생합성과정에 관여하는 phosphoenolpyruvate carboxykinase와 glucose-6-phosphatase 등의 효소 활성이 감소되었음을 관찰하였으나, 포도당 부하로 인해 상승된 혈당 제거에 70–80%를 담당하는 골격 근육 [9,14]에서의 아연 수송체 발현과 당 대사 변화에 대한 실험은 수행되지 않았다. 이에 본 연구에서는 골격 근육에서 주로 발현되는 ZIP7의 변화 여부를 살펴본 결과, 비만 상태에서 ZIP7 단백질 수준이 정상군에 비해 현저하게 감소됨을 관찰할 수 있었다. Norouzi 등 [15]은 마우스 C2C12 골격 근육 세포에 팔미트산 또는 인슐린 수용체 억제제인 HNMPA-(AM)₃ 처리를 하여 인슐린 저항성을 유발시켰을 때, 이들 세포의 ZIP7 유전자 발현 수준이 농도 의존적으로 감소됨을 보고하였다. 이는 골격 근육의 ZIP7 감소와 당 대사 조절 능력의 저하가 동반됨을 제시하며, 고지방식이 유도 비만 상태에서 골격 근육의 ZIP7 수준 감소가 나타난 본 연구의 결과를 뒷받침한다.

한편, 마우스 모델을 이용한 Min과 Chung [16]의 연구에서 따르면 고지방식이로 유도한 비만군에서 정상식이 대조군에 비해 간, 신장, 소장 및 췌장에서 아연 농도가 유의적으로 감소하였다. 뿐만 아니라, 비만 모델인 ob/ob 마우스에서도 정상 대조군에 비해 골격 근육을 비롯한 간과 소장 등 여러 조직에서 아연 농도가 유의적으로 감소하는 것으로 나타났다 [17]. 이로 볼 때, 비만 상태에서의 ZIP7 단백질 수준의 감소는 조직 내 아연 농도 감소와 밀접한 관련이 있을 것으로 생각된다. 실제로 본 연구에서 고지방식이에 아연을 보충 투여한 경우 아연을 보충하지 않고 고지방식에만 공급한 경우에 비해, 골격 근육에서의 ZIP7 단백질 수준이 유의하게 증가함을 알 수 있었다. 이는 비만 유도로 인한 골격 근육의 ZIP7 수준 감소를 식이 아연 보충을 통해 억제할 수 있음을 보여주며, 아연 보충에 의한 포도당 처리 능력 증가와 골격 근육에서의 ZIP7 단백질 수준 증가와의 관련성을 제시한다.

본 연구에서 식이를 통해 아연을 보충 공급했을 때, 골격 근육에서의 AKT 활성이 유의적으로 증가했으며, GLUT4 수준도 유의적으로 증가하여 정상 대조군 수준으로 회복되는 것으로 나타났다. GLUT4는 골격 근육세포에서 매우 높은 수준으로 발현되는 데, 골격 근육의 인슐린 자극에 의한 포도당 흡수에 관여하는 주된 포도당 수송체이다. 한 예로, 골격 근육 조직에 특이적으로 GLUT4를 과잉 발현시킨 마우스의 경우, 인슐린 민감도가 증가하고 포도당 처리 능력이 유의적으로 증가하였다 [18]. 또한, AKT는 phosphatidylinositol-3 kinase 등에 의해 인산화 되어 활성화될 수 있으며, GLUT4의 세포막으로의 이동을 증가시키며, 골격 근육세포의 분열과 분화를 촉진하기도 한다. Mnatsakanyan 등 [19]의 연구에 따르면, C2C12 근육 세포주에 아연을 처리했을 때, ZIP7 발현 수준이 증가했으며 이에 비례하여 AKT 인산화가 증가하는 것으로 나타났다. 뿐만 아니라, RNA interference 방법으로 C2C12 세포의 ZIP7 발현을 억제했을 때 AKT 활성이 유의적으로 감소하는 것으로 나타나, 골격 근육세포에서 ZIP7 발현 수준에 따라 AKT 활성이 조절됨을 알 수 있다. 이와 비슷하게, ZIP7은 유방암 세포주인 MCF-7에서도 AKT 활성화를 증가시켜 세포 증식을 촉진하는 것으로 보고되었으며 [20], ZIP7은 AKT를 포함하여 세포 내 신호전달에 관여하는 다양한 kinase에 대한 활성화를 통해 대사 조절에 참여하는 것으로 보인다 [21].

결론적으로 본 연구에서의 결과들을 종합해 보면, 비만 상태는 골격 근육에서 ZIP7의 감소를 유발하며, 반대로 아연 보충은 골격 근육에서의 ZIP7 발현을 증가시켜 AKT 활성 증가와

GLUT4 수준 증가를 유도하고 이를 통해 골격 근육에서의 포도당 대사 조절 개선에 기여할 수 있음을 제시한다. 따라서 적절한 수준의 식이 아연 보충은 비만으로 인한 혈당 증가의 완화에 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

요약

본 연구는 고지방식이로 유도한 비만 동물모델에서 아연의 식이를 통한 보충 급여가 혈당 조절과 골격 근육의 ZIP7의 작용에 미치는 영향에 대해 살펴보았다. 고지방식을 공급한 HF군은 정상 대조군에 비하여 단위 체중당 골격 근육 무게가 유의하게 감소하였으며, 혈당은 유의적으로 증가하였다. 고지방식이와 함께 아연을 보충 공급한 HF+Zn군은 아연을 보충하지 않은 HF군과 비교하여, 공복 혈당과 경구 포도당 부하 후 혈당 증가 면적이 유의하게 감소하였다. 또한, HF+Zn군은 HF군에 비해 골격 근육의 ZIP7 단백질 수준이 유의하게 증가하였으며, AKT 활성화와 GLUT4 단백질 수준도 유의하게 증가하는 것으로 나타났다. 이상의 결과를 종합해 볼 때, 아연 보충은 비만으로 인한 고혈당 증세를 완화하는 효과를 나타내며, 이는 골격 근육에서의 ZIP7 아연 수송체에 의한 당 대사 조절과 관련이 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. World Health Organization. Obesity and overweight. Geneva; 2020.
2. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106(4): 473-481.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
3. Petersen KF, Dufour S, Savage DB, Bilz S, Solomon G, Yonemitsu S, et al. The role of skeletal muscle insulin resistance in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(31): 12587-12594.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
4. Fukunaka A, Fujitani Y. Role of zinc homeostasis in the pathogenesis of diabetes and obesity. *Int J Mol Sci* 2018; 19(2): 476.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
5. Vallee BL, Falchuk KH. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev* 1993; 73(1): 79-118.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
6. Baltaci AK, Yuce K. Zinc transporter proteins. *Neurochem Res* 2018; 43(3): 517-530.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
7. Hara T, Takeda TA, Takagishi T, Fukue K, Kambe T, Fukada T. Physiological roles of zinc transporters: molecular and genetic importance in zinc homeostasis. *J Physiol Sci* 2017; 67(2): 283-301.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
8. de Luis DA, Pacheco D, Izaola O, Terroba MC, Cuellar L, Cabezas G. Micronutrient status in morbidly obese women before bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2013; 9(2): 323-327.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
9. El Dib R, Gameiro OL, Ogata MS, Módolo NS, Braz LG, Jorge EC, et al. Zinc supplementation for the prevention of type 2 diabetes mellitus in adults with insulin resistance. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (5): CD005525.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
10. Qi Y, Zhang Z, Liu S, Aluo Z, Zhang L, Yu L, et al. Zinc supplementation alleviates lipid and glucose metabolic disorders induced by a high-fat diet. *J Agric Food Chem* 2020; 68(18): 5189-5200.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
11. Thoen RU, Barther NN, Schemitt E, Bona S, Fernandes S, Coral G, et al. Zinc supplementation reduces diet-induced obesity and improves insulin sensitivity in rats. *Appl Physiol Nutr Metab* 2019; 44(6): 580-586.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

12. Myers SA, Nield A, Chew GS, Myers MA. The zinc transporter, Slc39a7 (Zip7) is implicated in glycaemic control in skeletal muscle cells. *PLoS One* 2013; 8(11): e79316.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
13. Pruessner JC, Kirschbaum C, Meinlschmid G, Hellhammer DH. Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28(7): 916-931.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
14. Huang L, Tepasamorndech S, Kirschke CP, Newman JW, Keyes WR, Pedersen TL, et al. Aberrant fatty acid metabolism in skeletal muscle contributes to insulin resistance in zinc transporter 7 (znt7)-knockout mice. *J Biol Chem* 2018; 293(20): 7549-7563.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
15. Norouzi S, Adulcikas J, Henstridge DC, Sonda S, Sohal SS, Myers S. The zinc transporter Zip7 is downregulated in skeletal muscle of insulin-resistant cells and in mice fed a high-fat diet. *Cells* 2019; 8(7): 663.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
16. Min B, Chung J. Effects of high-fat diet induced obesity on tissue zinc concentrations and zinc transporter expressions in mice. *J Nutr Health* 2018; 51(6): 489-497.
[CROSSREF](#)
17. Kennedy ML, Failla ML, Smith JC Jr. Influence of genetic obesity on tissue concentrations of zinc, copper, manganese and iron in mice. *J Nutr* 1986; 116(8): 1432-1441.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
18. Tsao TS, Li J, Chang KS, Stenbit AE, Galuska D, Anderson JE, et al. Metabolic adaptations in skeletal muscle overexpressing GLUT4: effects on muscle and physical activity. *FASEB J* 2001; 15(6): 958-969.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
19. Mnatsakanyan H, Serra RSI, Rico P, Salmerón-Sánchez M. Zinc uptake promotes myoblast differentiation via Zip7 transporter and activation of Akt signalling transduction pathway. *Sci Rep* 2018; 8(1): 13642.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
20. Taylor KM, Vichova P, Jordan N, Hiscox S, Hendley R, Nicholson RI. ZIP7-mediated intracellular zinc transport contributes to aberrant growth factor signaling in antihormone-resistant breast cancer cells. *Endocrinology* 2008; 149(10): 4912-4920.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
21. Nimmanon T, Ziliotto S, Morris S, Flanagan L, Taylor KM. Phosphorylation of zinc channel ZIP7 drives MAPK, PI3K and mTOR growth and proliferation signalling. *Metallomics* 2017; 9(5): 471-481.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)