

말초조직에서 인슐린 저항성의 발생 기전 (Insulin Resistance in the Peripheral Tissue)

영남대학교 의과대학 생리학교실

이석강 · 김종연

서 론

인슐린 저항성이란 생리학적 관점에서 정상량의 인슐린이 기대치 이하의 생물학적 반응을 나타내는 상태 또는 기대 효과를 나타내기 위해 정상보다 많은 양의 인슐린이 필요한 경우를 말하며, 임상에서는 혈당 조절을 위하여 하루 200 단위 이상의 인슐린이 필요한 경우에 인슐린 저항성이 있다고 한다.¹⁾

인슐린 저항성은 1965년에 Berson과 Yalow²⁾에 의해 방사면역측정법이 개발되면서 당뇨병 환자 중에서 혈중 인슐린 양이 정상 또는 오히려 많음에도 불구하고 인슐린의 효과가 충분히 나타나지 않는 인슐린 비의존성 당뇨병(NIDDM)에서 인슐린 저항성의 개념이 도입되었다. 이러한 인슐린 저항성은 NIDDM뿐만 아니라 인슐린 의존성 당뇨병(IDDM)에서도 발생한다고 한다.³⁻⁵⁾

인슐린 저항성의 기전에 대한 연구는 1980년대 중반 이후 활발히 진행되어 이는 주로 인슐린의 생물학적 작용 중 표적세포 및 그 이후 단계의 결합에 기인하는 것임을 알게 되었다.⁶⁻⁹⁾

본 논문에서는 말초조직 인슐린의 저항성 기전을 수용체-전, 수용체 및 수용체-후 과정으로 나누어 저자들의 연구 결과와 함께 설명하고자 한다.

인슐린 저항성의 발생 기전

인슐린 저항성의 원인은 인슐린이 체장 베타 세포에서 생성된 후 순환 혈액을 통하여 표적세포에 있는 인슐린 수용체와 결합하면 세포내 신호전달계를 거쳐 인슐린의 생물학적 반응이 일어나는데 이 과정 중의 결함에 의하여 생성된다고 할 수 있다(그림 1). 즉, 인슐린 저항성은 비정상적인 인슐린 혈중 및 프로-인슐린 혈중, 인슐린 길항체로서 작용하는 성장 호르몬, 코티솔, 글루카곤과 카테콜아민의 과잉 분비, 고혈당, 고유리지방산혈중 및 항-인슐린 항체와 항-인슐린 수용체 항체의 존재 그리고 수용체 및 세포내 신호전달계와 당수송체를 포함한 수용체-후 과정의 결합 등으로 나눌 수 있다.¹⁰⁻¹⁵⁾

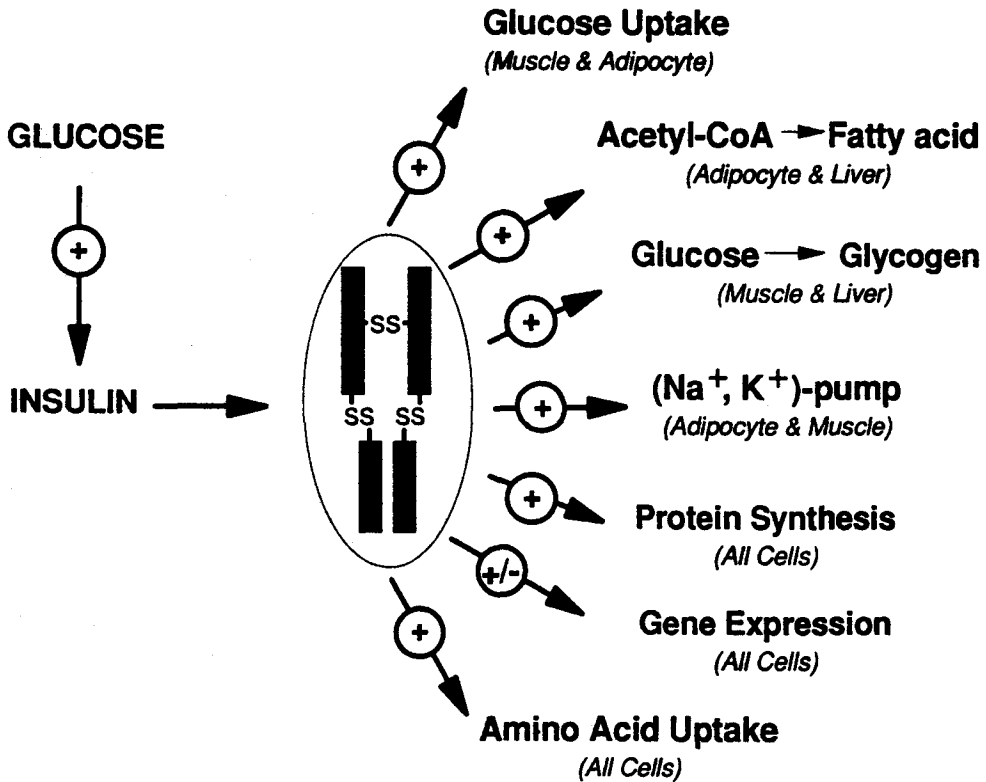


Fig. 1. Major insulin responses found in various cell and tissues that are mediated through the binding of insulin to its receptor.

1. 수용체-전 과정(pre-receptor phase)

글루카곤 : 글루카곤은 간장에서 c-AMP를 활성화 시켜 2,6 fructose bisphosphate 등의 매개물질을 통하여 당원의 분해와 포도당 신생을 촉진시킨다.¹⁶⁾ 이것은 에피네프린의 작용보다 훨씬 강력하고 신속히 일어난다. 지방조직에서는 유리지방산의 유리를 촉진하여 상대적으로 말초조직에서의 당 이용을 억제한다. 당뇨병에서는 일반적으로 혈중 글루카곤은 증가되어 있으며 단백질이나 arginine에 의한 글루카곤의 반응이 과대 양상을 보인다.¹⁷⁻¹⁹⁾ IDDM에서의 고글루카곤 혈증은 인슐린의 투여시 정상화되며, 단백질이나 arginine에 의한 분비 양상도 정상화 되는 것으로 보아 이는 단순히 인슐린의 결핍에 기인한 것이라고 생각된다. NIDDM에서는 비만형이 아닌 경우 IDDM과

비슷한 양상을 보이나, 비만형인 경우에는 단백질 및 arginine에 대한 글루카곤의 과대 분비반응이 인슐린의 투여로도 정상화 되지 않는다.²⁰⁾

카테콜아민 : 카테콜아민이 혈당에 대한 인슐린의 작용에 길항한다는 것은 잘 알려져 있는 사실이며, 이는 간장에서 당원분해 및 당신생의 촉진과 말초조직에서의 당이용의 감소에 기인한다. 지방조직에서는 지방산의 유리를 증가시켜 상대적으로 말초조직에서의 포도당 이용을 억제한다. 체장에 미치는 영향으로서는 인슐린의 분비를 직접 억제하며 글루카곤의 분비는 촉진시킨다. 그러나 당뇨병 환자에서는 이러한 카테콜아민의 증가로 고혈당이 초래된다고 생각되지는 않는다.^{21,22)}

코티솔 : 코티솔은 골격근으로부터 아미노산율, 지방조직에서는 글리세롤을 유리시키며 간장에서 포도당신생에 관여하는 효소들의 활성화를 촉진

시킴으로써 당생성을 촉진한다.²³⁾ 말초조직에서는 코티솔이 인슐린 수용체와 수용체-후 과정의 장애를 일으켜 포도당 이용을 감소시켜 인슐린 저항성을 나타낼 수 있다고 한다.²⁴⁾

성장호르몬: 성장 호르몬은 지방의 유리를 촉진하며, 인슐린의 유리도 촉진시켜 인슐린 수용체의 감소와 친화도의 상승을 초래한다.²⁵⁾ 성장 호르몬에 의한 인슐린 저항은 수용체-후 과정의 결함이 의심되고 있다.

포도당: 섬유아 세포를 고포도당 상태에서 배양시 인슐린 저항성이 발생한다는 보고가 있으며,²⁶⁾ 고혈당의 지속시 인슐린 저항성이 증가한다는

보고들도 많다.²⁷⁻²⁹⁾ 반면에 Kahn등³⁰⁾은 고혈당의 교정시 당뇨병환자에서 감소했던 당수송체의 양이 정상으로 회복된다고 하였으며 Rossetti등,³¹⁾ Blondel등³²⁾ 및 저자들의 연구³³⁾에 의하면 당뇨병환자에서 phlorizin 투여에 의한 고혈당의 교정시 인슐린 효과는 거의 정상수준을 보였다(그림 2).

유리지방산: 유리지방산은 혈액중에서 3-4분의 반감기로 에너지로 쓰이고 있으며 공복시에는 전체 에너지의 80% 정도를 공급한다. 고지방식이시에는 중성지방에서의 지방산의 유리증가에 의하여 혈중 농도가 높아지며 따라서 에너지원으로 많이 쓰이게 된다. 유리지방산이 에너지원으로

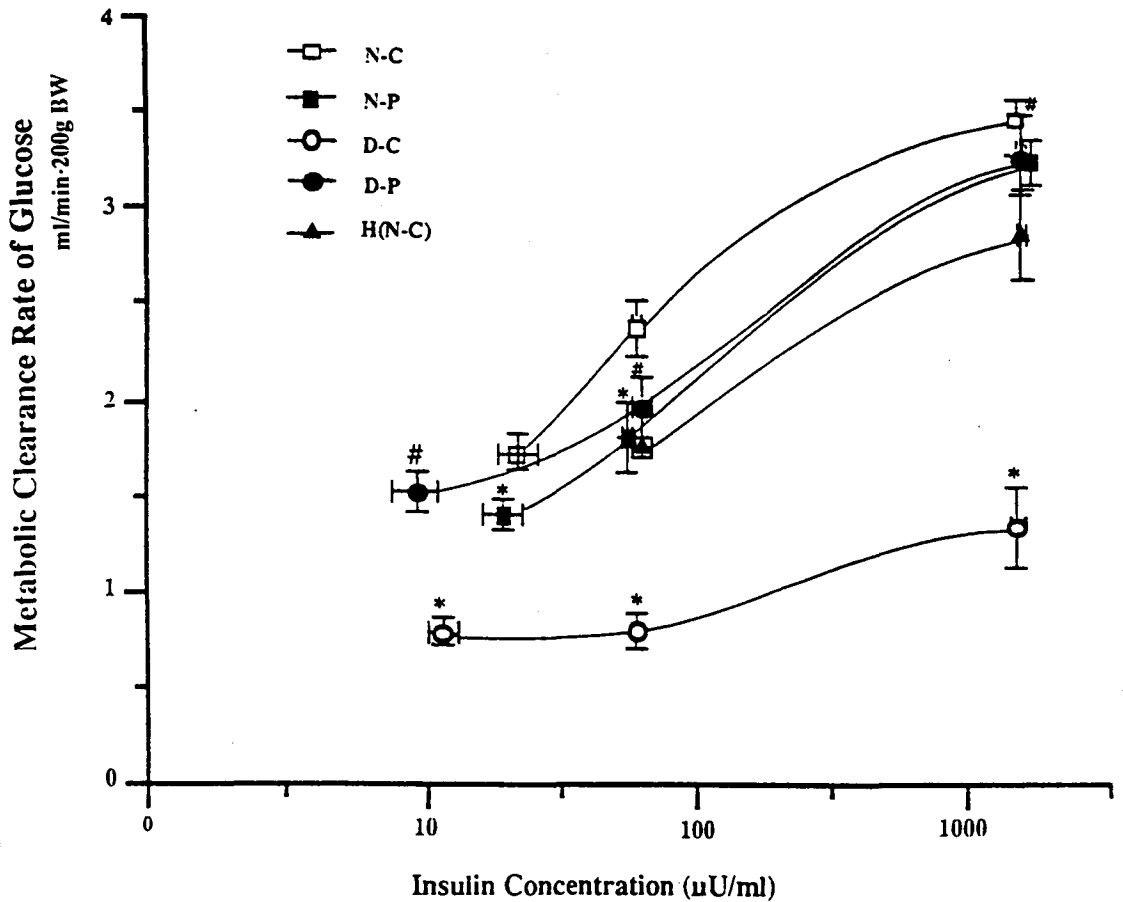


Fig. 2. Effect of phlorizin on metabolic clearance rate of glucose in glucose-insulin clamped diabetic rats. N-C, normal control ; N-P, normal treated with phlorizin ; D-C, diabetic control ; D-P diabetes treated with phlorizin ; H(N-C), hyperglycemic(300mg/dl) clamped normal control. Each value is mean \pm S. E. * $p < 0.05$, vs normal control ; # $p < 0.05$, vs diabetic control.

많이 쓰이면 Randle등³³⁾의 이론처럼 pyruvate의 산화를 억제하고 해당작용과 조직내 당섭취를 저해한다고 한다. 이의 기전은 유리지방산의 이용이 pyruvate dehydrogenase, hexokinase, phosphofructokinase의 활성을 억제하기 때문이다. 저자들의 연구³³⁾에 의하면 STZ-당뇨 흰쥐에서 glucose-insulin clamp로 hormone sensitive tissue lipase억제제인 acipimox를 투여하여 혈중 유리지방산을 감소시킨 결과 인슐린의 효과가 개선되었다(그림 3). 이³⁵⁾와 다른 많은 연구자들³⁶⁻⁴⁰⁾은 흰쥐에서

고지방식이의 투여에 의한 인슐린 저항성의 발생을 보고 하였다.

Islet amyloid polypeptide(IAPP, amylin) : 많은 NIDDM환자에서 인슐린과 함께 분비되는 IAPP의 소도내 침착이 보고되었고 이것이 NIDDM의 병태생리적 요인으로 주목 받고 있으나 확증되지는 않았다.⁴¹⁾

그의 항인슐린 항체의 생성 및 proinsulin gene의 변이등으로 인한 인슐린의 작용 부전이 있을 수 있다.

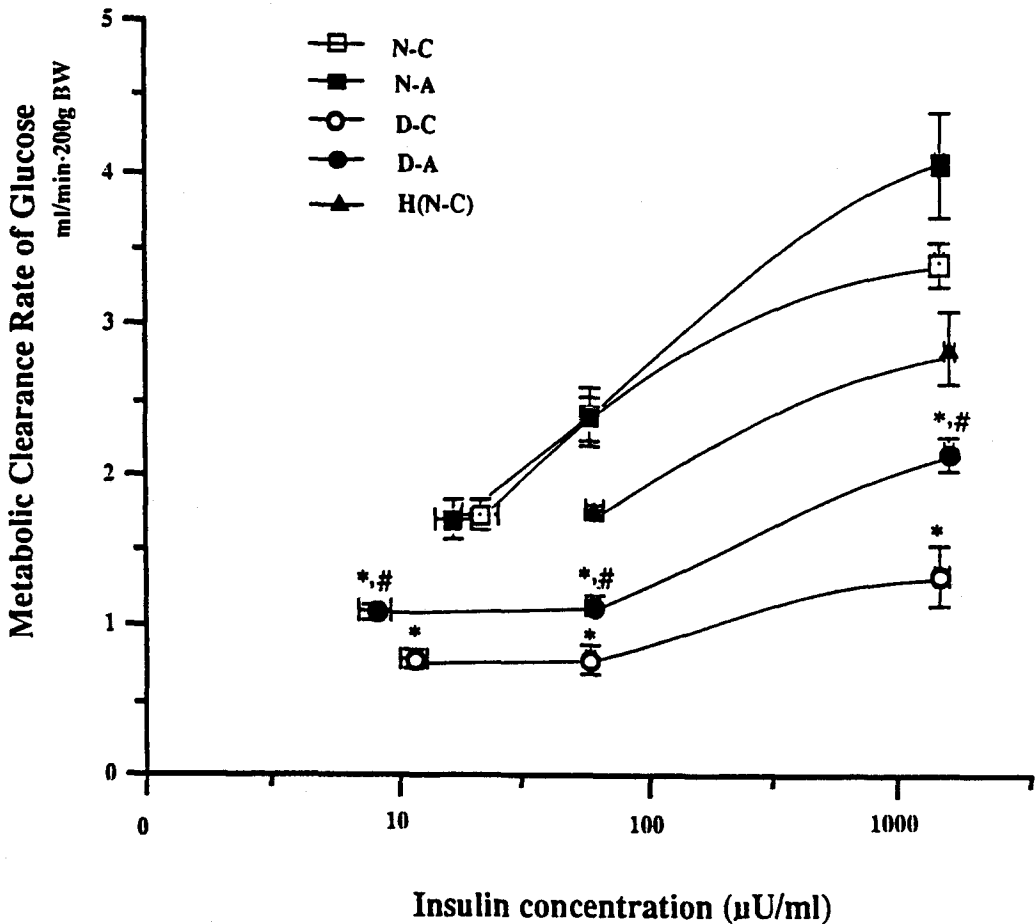


Fig. 3. Effect of acipimox on metabolic clearance rate of glucose in glucose-insulin clamped diabetic rats. N-C, normal control ; N-A, normal treated with acipimox ; D-C, diabetic control ; D-A diabetes treated with acipimox ; H(N-C), hyperglycemic(300mg/dl) clamped normal control. Each value is mean \pm S. E. * $p < 0.05$, vs normal control ; # $p < 0.05$, vs diabetic control.

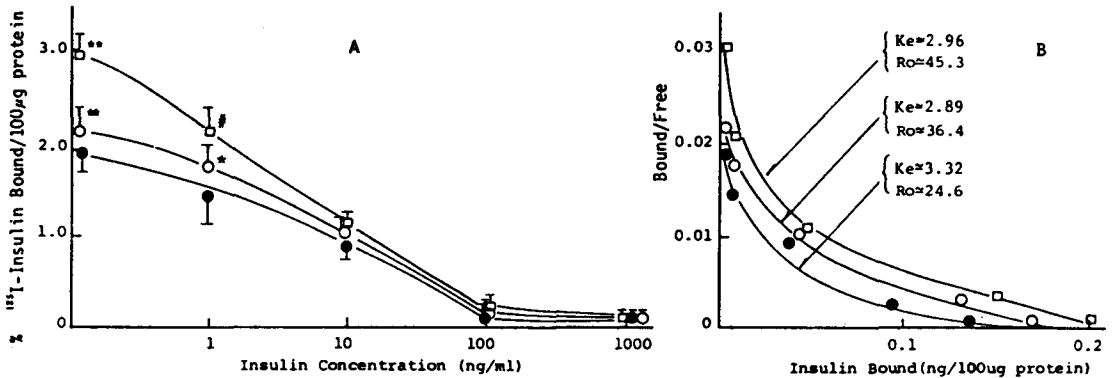


Fig. 4. A : Insulin binding at varying concentrations of insulin to crude plasma membrane from hindlimb muscles in STZ-induced mild and severe diabetic rats. B : Scatchard plot analysis. Bars indicate S. D., ●, control rats; ○, mild diabetic rats; □, severe diabetic rats, Ke : high binding affinity constant in $\times 10^6$ /mol, Ro : concentration of insulin receptor in fmol/100 µg protein.
* $p < 0.01$ mild vs control, ** $p < 0.001$ mild vs control, severe vs mild, # $p < 0.05$ severe vs mild.

2. 수용체 과정(receptor phase)

인슐린의 생물학적 효과는 1971년에 Cuatrecasas⁴²⁾가 인슐린 수용체의 존재를 발견하여 수용체와 결합하여야만이 발현될 수 있으며 효과의 정도는 수용체의 양과 결합 친화력에 달려 있다고 하였다. 그 후 많은 연구들이 진행되어 신경성 식욕부진, 부신피질 및 성장호르몬 결핍증에서는 수용체의 상향조절(up-regulation)을 초래하여 인슐린 수용체 결합의 증가로 인한 인슐린 효과의 상승이, 비만증, NIDDM, 부신피질과 성장호르몬 과다증 등의 경우에는 수용체의 하향조절(down-regulation)에 의한 인슐린 결합의 감소로 인슐린 효과 역시 감소한다고 하였다.⁴³⁾ 그러나 NIDDM의 경우 인슐린 수용체 결합에 변화가 없는 경우도 다수 보고되었으며, 이로 인하여 수용체-후 과정에서 결합의 가능성이 제시되었다. 저자들의 연구⁴⁴⁾에 의하면 streptozotocin(STZ)-당뇨 흰쥐에서 인슐린 결합은 당뇨병의 정도가 심할수록 오히려 증가하였으며 이의 기전으로서 고결합능(high binding affinity)은 당뇨병에서 정상대조군에 비하여 다소 감소하였으나 인슐린 수용체 양은 경증 및 중증 당뇨병에서 정상대조군에 비하여 각각 1.47과 1.84 배로 현저히 증가하였다(그림 4). 이것은 STZ에

의하여 베타 세포가 파괴되어 인슐린 분비가 감소한 결과로 인슐린 수용체의 상향조절이 일어난 것으로 사료되었다. STZ-당뇨흰쥐에서 수용체 수준의 인슐린 저항성이 생기지 않았을 뿐만 아니라 오히려 항진되었음에도 불구하고 혈당은 경증 및 중증 당뇨병에서 정상대조군에 비하여 각각 1.47 및 3.73배나 증가한 것은 수용체-후 과정의 결합으로 생각된다.

그외 드문 경우이나 인슐린 수용체 gene에 point mutation이 생겨 심한 인슐린 저항성이 유발될 수 있으며 이로 인하여 변이의 부위에 따라 proreceptor processing, 세포표면에 수용체의 수송, 인슐린 결합능, ATP 결합능의 감소 및 tyrosine kinase 자가인산화와 활성도의 억제등이 나타날 수 있다.⁴⁵⁾

3. 수용체-후 과정(post-receptor phase)

세포막을 통한 신호전달(transmembrane signal transduction)

최근에 수용체를 통한 세포내 신호전달의 초기 단계는 두가지 기전이 설명되고 있으며 첫번째 기전으로 베타 subunit에 있는 tyrosine kinase의 인산화를 통한 신호전달과 두번째 기전으로 수용체와 다른 세포내 단백질과의 작용을 증대하는

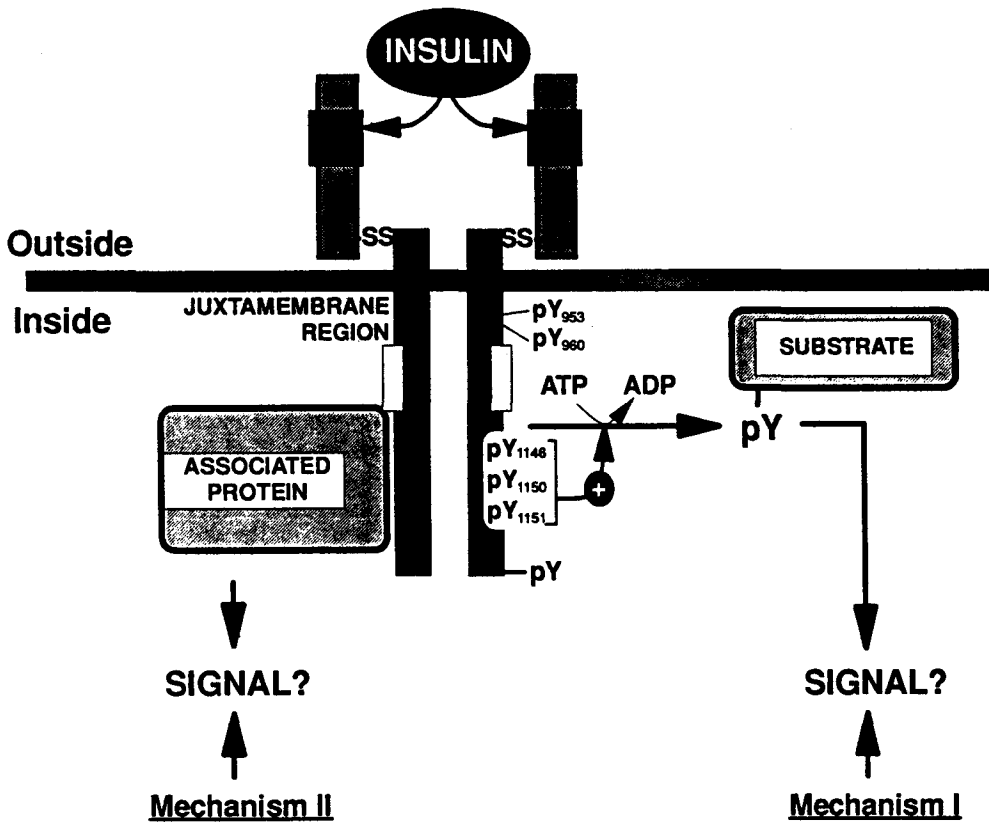


Fig. 5. A model of insulin signal transmission.

베타 subunit의 자가인산화에 의한 신호전달 체계로 설명한다(그림 5).⁴⁶⁾ 이 두 기전은 모두 intact ATP binding site와 자가인산화가 필요하며 부차적인 인산화의 반응 촉진을 위해서 구조적인 변화가 필요하다. 인슐린 수용체 기질로서는 IRS-1 (insulin receptor substrate-1)이 밝혀져 있는데 이것은 인슐린에 의해 IRS-1의 tyrosine kinase가 인산화 된다.^{47,48)} 인산화된 IRS-1은 세포 성장과 대사에 중요한 역할을 하는 매개 물질로 생각되는 PI 3-kinase와 강하게 결합한다.⁴⁷⁾ 또한 PI 3-kinase는 PDGF(platelet-derived growth factor) 수용체와 CSF-1(colony-stimulating factor-1) 수용체를 포함하는 다른 phosphotyrosine containing protein 과 결합한다.⁴⁹⁾ 이어서 phosphatidy inositol (PI)을 인산화 시켜 PI-3-phosphate를 생성하고⁵⁰⁾ PI(3,4)P₂와 PI(3,4,5)P₃ 생성을 유도한다.^{51,52)} PI(4,

5)P₂는 classical 경로와는 달리 phospholipase C, diacylglycerol 및 inositol(1,4,5)-triphosphate로 나누어진다.⁵³⁾

p21^{ras}는 ras gene에서 encode된 것으로 세포성장과 어떤 종양의 원인인자로 작용하기도 한다.⁵⁴⁾ p21^{ras}는 guanine nucleotide(GTP, GDT)와 결합하여 intrinsic GTPase 활성을 가진다.⁵⁶⁾ p21^{ras}의 생화학적 특성은 세포막을 통한 신호전달계에서 신호전달에 관여하는 G 단백질과 비슷하다.⁵⁴⁾ p21^{ras}는 biologic switch로서 작용하고 'on' 상태일 때 GTP와 결합하고 "off" 상태일 때 GDP로 가수분해된다. p21^{ras}의 GTP형이 세포성장과 분화를 촉진하는 것으로 알려져 있다.⁵⁶⁾ p21^{ras}의 GTP 활성은 guanine nucleotide-releasing protein(GNRP)과 GTPase-activating protein(GAP)에 의해 조절된다.⁵⁷⁾ GAP에는 SH₂ domain이 있는데 이것은 gro-

wth-factor 수용체에 의해 조절되는 것으로 생각된다.⁵⁸⁾ GAP는 활성화된 PDGF와 EGF(epidermal growth factor) 수용체와 결합한다. Growth-factor 자극 동안에 GAP는 P190과 P62라는 다른 지단백과 상호작용 한다. P190은 p21^{ras}로부터의 신호를 핵으로 전달하여 특수한 세포의 gene을 발현하는데 영향을 미치는 것으로 사료된다.⁵⁶⁾ P62는 인슐린 자극동안에 인산화되어 GAP와 상호작용하여 GAP를 조절하는 것으로 생각된다.^{60,61)} 최근에 GRB-2/Sem-5가 EGF 수용체와 p21^{ras}사이의 신호물질의 한 요소라고 보고되었다.⁶²⁾ GRB-2는 하나의 SH₂ domain과 2개의 SH₃(Src homology-3) domain을 가지며 GRB-2와 p21^{ras}와 협력하여 DNA합성을 매개한다.⁶²⁾ IRS-1이외의 인슐린 수용체를 위한 기질로서는 pp120등이 발견되었다.⁶³⁾ Protein kinase를 통한 신호전달은 단백질의 인

산화와 단백 serine residue의 탈인산화에 의해 일어난다.⁶⁴⁾ 탈인산화는 당원합성, pyruvate kinase와 pyruvate dehydrogenase의 자극 및 triacylglycerol lipase와 phosphorylase kinase의 억제가 포함된다.⁶⁴⁾ 최근의 연구에 의하면 인산화와 탈인산화 과정이 MAP-2 kinase(mitogen-activated protein kinase)라고 불리는 serine/threonine kinase에 의해 조절된다고 한다.⁶⁵⁾ MAP kinase는 광범위한 생물학적 작용을 가지며 tyrosine kinase 수용체의 variety, G-protein-coupled 수용체 또는 protein kinase에 의해 활성화되므로 ERK(extracellular regulated kinase)라고도 한다.^{66,67)} MAP kinase의 두가지 형태(p42^{mapk}(ERK-2), p44^{mapk}(ERK-1))가 알려져 있다.⁶⁸⁾ MAP Kinase는 수용체 tyrosine kinase의 직접적인 기질로 생각되며⁶⁹⁾ MAP kinase의 활성화는 Thr¹⁸³, Tyr¹⁸⁵에서의 인

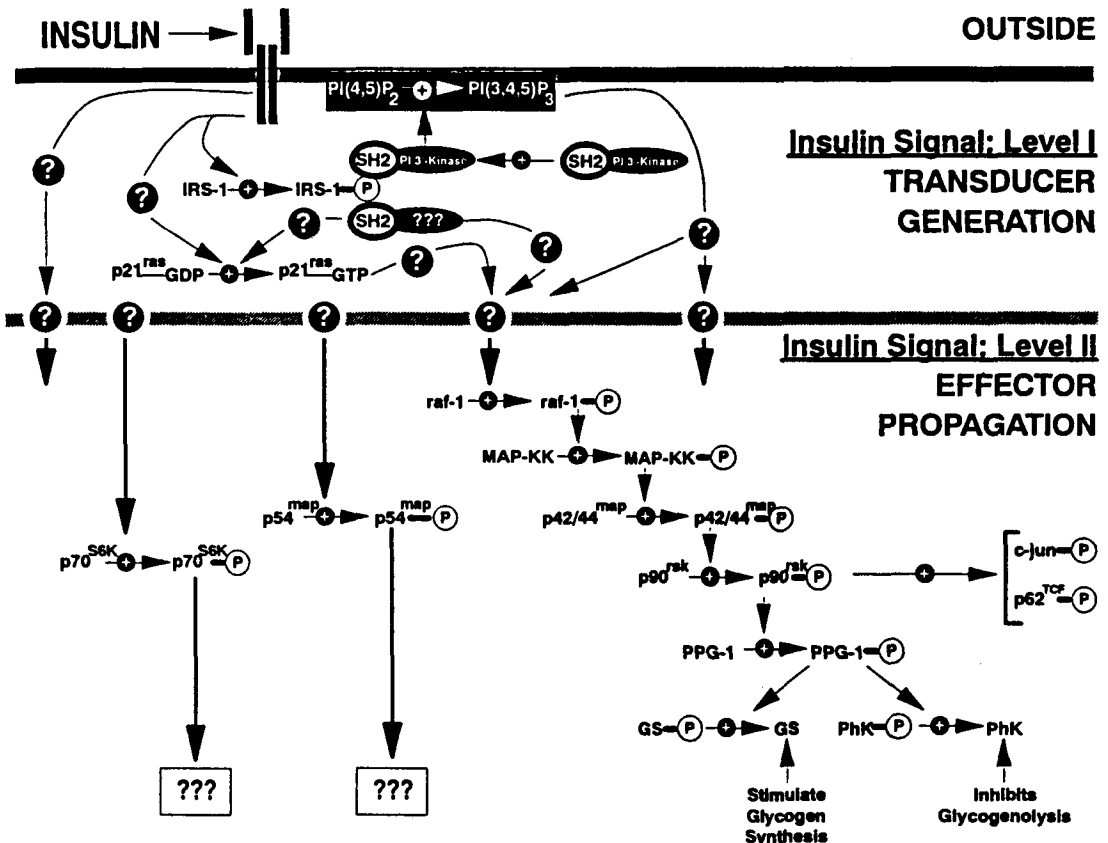


Fig. 6. A hypothetical phosphorylation cascade stimulated by insulin binding.

산화를 필요로 한다.⁷⁰⁾ MAP kinase가 인슐린 자극에 의해 자가인산화되더라도 그 반응은 너무 늦기 때문에 MAP kinase의 활성화에 MAP kinase-kinase의 존재가 여러 학자들에 의해 제기되었다.^{71,72)} 세포에서 MAP kinase는 serine kinase, p90^{rsk},⁶⁶⁾ c-jun⁷³⁾과 p62^{lck}⁷⁴⁾를 활성화시킨다. 골격근에서는 insulin-stimulated p90^{rsk}가 protein phosphatase-1의 G-subunit를 인산화시키고 glycogen synthase와 phosphorylase kinase의 탈인산화를 증가시킨다고 한다.⁷⁵⁾ 그러므로 MAP kinase는 당원합성의 직접적인 중간물질일 수 있을 것이다. 인슐린 수용체와 MAP kinase사이의 분자적인 연결은 현 연구의 중요한 과제이다. 최근의 연구로서 인산화를 통하여 MAP kinase-kinase를 활성화시키는 c-raf-1 kinase라는 다른 serine kinase가 제

시되었다.⁷⁶⁾ c-raf-1 kinase의 활성 기전은 잘 알려져 있지 않지만 몇몇 연구들에 의하면 인슐린 자극동안에 활성화된다고 하며^{77,78)} MAP kinase를 downstream하는 기능을 가지고 있어 이 지점에서 신호전달계의 feedback loop를 구성한다고 한다(그림 6).⁷⁹⁾

이상과 같은 신호전달계중 어느 부위에서도 인슐린 저항성을 나타낼 수 있는 결합이 있을 수 있으며, 특히 신호전달의 첫 과정이며 필수적인 요소인 tyrosine kinase의 인산화가 중요하며,⁸⁰⁾ NIDDM⁸¹⁾과 비만증에서는 이 효소의 인산화의 정도가 감소되어 있다고 한다. 최근에 김⁸²⁾은 k 강선-관절고정에 의한 위축하지근에서의 인슐린 저항성이 tyrosine kinase의 자가인산화의 감소에 기인하다고 보고하였다(그림 7).

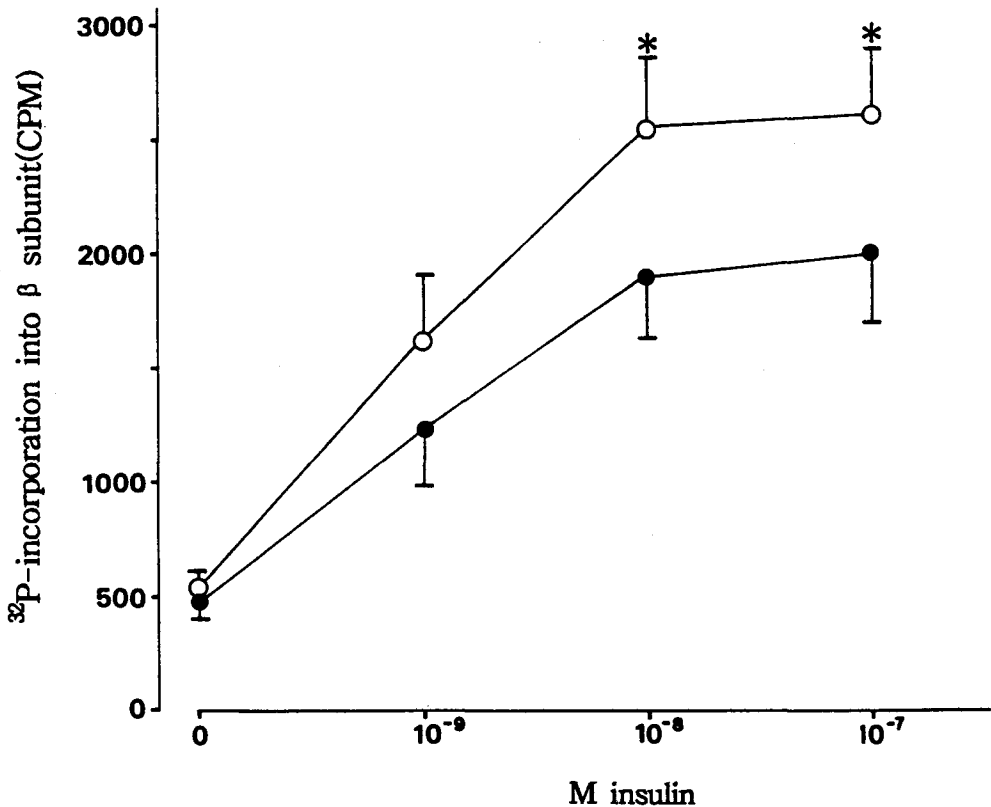


Fig. 7. Dose-response curve of autophosphorylation of the insulin receptor tyrosine kinase from immobilized skeletal muscle. ○, control; ●, 7th day of immobilization. Values are mean ± S.D.

* $p < 0.05$ vs control.

$p < 0.01$ vs 0 and 10^{-9} M insulin.

당수송체(glucotransporter)의 변화

당수송체는 인슐린의 작용에 의하여 세포내막에서 세포막으로 이동하여 혈당과 결합하여 포도

당을 세포내로 섭취시키는 직접적인 수송체 작용을 한다(그림 8). 당수송체는 cloning과 sequencing에 의해 6가지 이상의 이성체가 알려져 있다(표 1).⁸³⁾

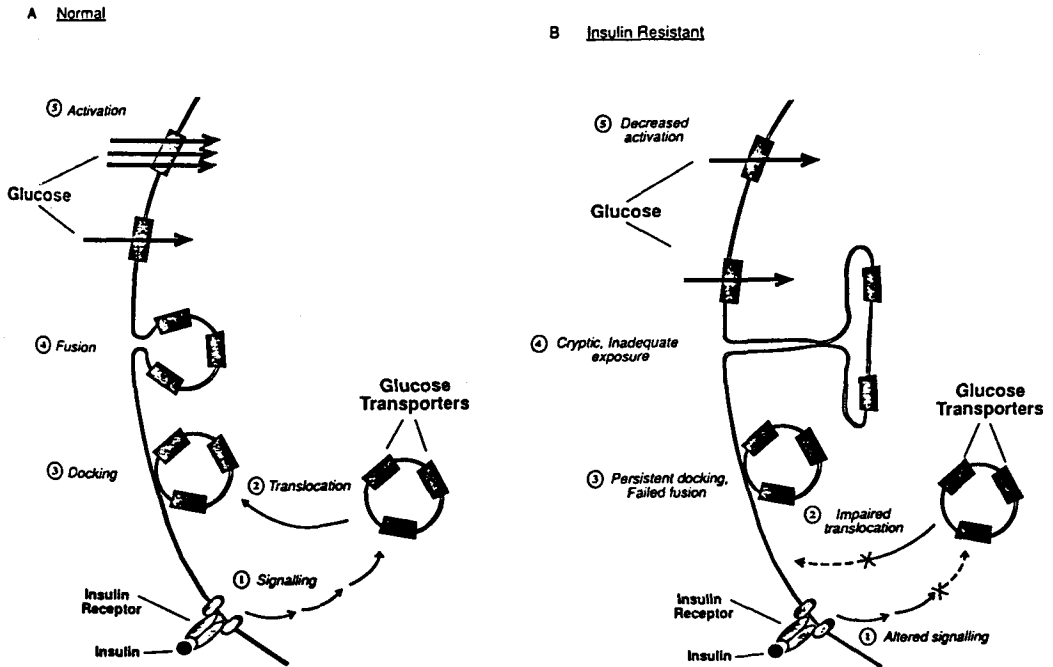


Fig. 8. Sequence of events involved in insulin stimulation of glucose transport in muscle and adipose cells.

Table 1. Human glucose transporters

	Protein (Kd)	Amino acids	Chorosomal localization	Expression in tissues and cells	Function	insulin stimulation
Facilitative						
GLUT-1	55	492	1p35→p31.3	Brain, erythrocyte	Basal glucose transport	+
GLUT-2	58	524	3q26.1→q26.3	Liver, β-cell	Low-affinity glucose transport	-
GLUT-3	54	496	12p13.3	Brain, fibroblast	Basal glucose transport	?
GLUT-4	55	509	17p13	Fat, skeletal muscle, heart	Insulin-stimulated glucose transport	+++
GLUT-5	50	501	1p32→p22	Small intestine	Intestinal absorption(?)	?
Concentrative Na⁺-dependent						
SGLT-1	75	664	22q11→qter	Intestine, kidney	Intestinal absorption, renal reabsorption	-

저자들의 연구⁴⁴⁾에 의하면 STZ-당뇨 흰쥐 골격근에서의 당수송체의 변화는 cytochalasin B를 이용한 정량시 경증 및 중증 당뇨병에서 정상대조군에 비하여 평형해리 상수는 변화가 없었으나 당수송체량은 세포막에서 경증 및 중증 당뇨병군에서 각각 정상대조군의 69%와 59%로, 세포내막에서는 정상대조군의 70%와 56%로 감소하였다(그림 9). 최근에 당수송체의 발현을 보기 위하여 NIDDM에서 당수송체의 mRNA를 측정한 결과 지방세포에서는 제4형 당수송체의 단백질과 mRNA가 감소하였으나 골격근에서는 당수송체

mRNA의 감소가 단백질보다 늦게 나타났다.⁸⁴⁾ 이것은 당수송체의 기능 이상이 유전자 발현보다 먼저 나타나는 것으로 생각된다. NIDDM 환자에서 비만인 경우 지방세포에서 제4형 당수송체의 mRNA가 비만을 동반하지 않은 경우보다 더 감소되어 있다고 하며 당뇨병이 없는 인슐린 저항성만을 가진 사람에서도 mRNA는 감소되어 있다고 한다.⁸⁵⁾ 골격근에서는 이와는 달리 제4형 당수송체의 감소가 거의 없으나 당수송체의 전이, 세포막과의 fusion이나 활성화와 관련이 있을 것이라고 생각된다.⁸⁴⁾

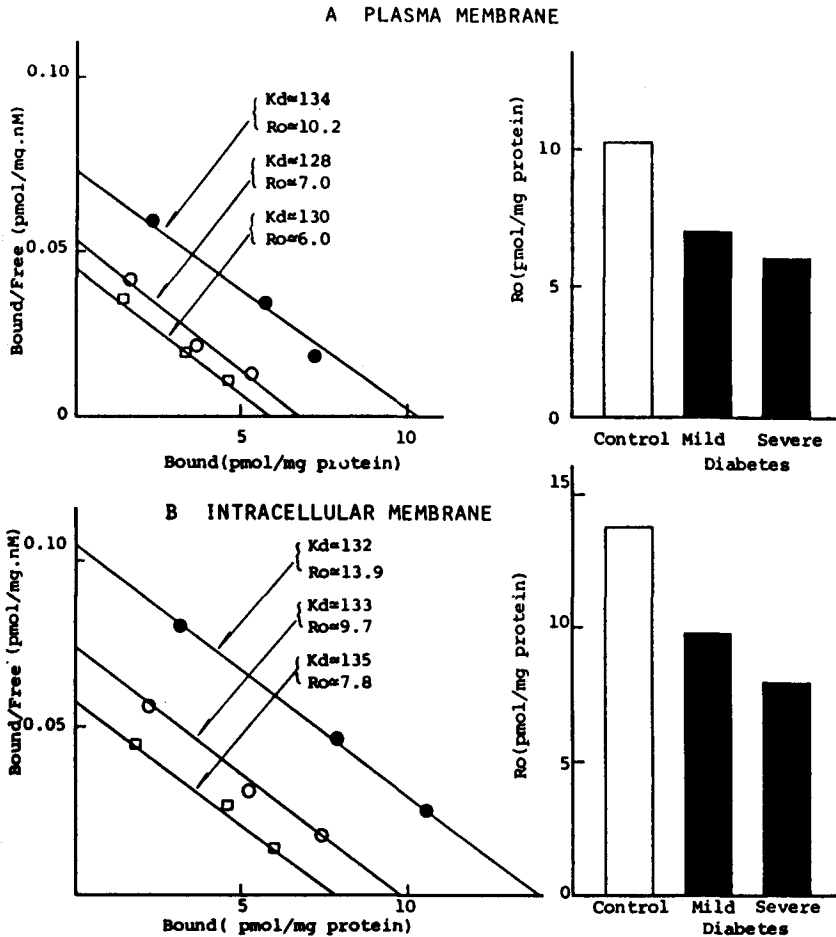


Fig. 9. D-Glucose-inhibitable cytochalasin b binding site of plasma (A) and intracellular (B) membranes from hindlimb muscles in STZ-induced mild and severe diabetic rats. ●, control rats; ○, mild diabetic rats; □, severe diabetic rats, Kd: equilibrium dissociation constant in nM, Ro: concentration of D-glucose-inhibitable cytochalasin B binding site in pmol/mg protein.

참 고 문 헌

1. Kahn CR : Insulin resistance : a common feature of diabetes mellitus. *NEJM* 315 : 252-254, 1986.
2. Berson SA, Yalow RS : Some current controversies in diabetes research, *Diabetes* 14 : 549-1965.
3. DeFronzo RA, Hendler R, Simonson D : Insulin resistance is a prominent feature of insulin-dependent diabetes, *Diabetes* 31 : 795-801, 1982.
4. Beck-Nielsen H, Richelsen B, Hasling C, Nielsen OH, Heding L, Sorensen NS : Improved in vivo insulin effect during continuous subcutaneous insulin infusion in patients with IDDM. *Diabetes* 33 : 832-837, 1984.
5. Pederson O, Hjollund E : Insulin receptor binding to fat and blood cells and insulin action in fat cells from insulin dependent diabetes. *Diabetes* 31 : 706, 1982.
6. Bar RS : Factors that control insulin action at the receptor. *Am J Med* 74 : 18-30, 1983.
7. Rosen OM : After insulin action. *Science* 237 : 1452-1458, 1987.
8. Jarett L, Kiechle FL, Parker JC, Macaulay SL : The chemical mediators of insulin action. Possible targets for postreceptor defects. *Am J Med* 74 : 51, 1983.
9. Olefsky JO : The insulin receptor. *Diabetes* 39 : 1009, 1990.
10. Henriksen EJ, Rodnick KJ, Mondon CE, James DE, Holloszy JO : Effect of denervation or unweighting on GLUT-4 protein in rat soleus muscle. *J Appl physiol* 70(5) : 2322-2327, 1991.
11. Wente SR, Rosen OM : Insulin-receptor approaches to studying protein kinase domain. *Diabetes Card* 13 : 280, 1990.
12. Friendenberg GR, Reichart D, Olefsky JM, Henry RR : Reversibility of defective adipocyte insulin receptor kinase activity in non-insulin dependent diabetes mellitus. Effect of weight loss. *J Clin Invest* 82 : 1398, 1988.
13. Megeney LA, Neuffer PD, Dohm GL, Tan MH, Blewett CA, Elder GCB, Bonen A : Effects of muscle activity and fiber composition on glucose transport and GLUT-4. *Am J Physiol* 264(27) : E583-E593, 1993.
14. Garvey WT, Huecksteadt TP, Birnbaum MJ : Pretranslational suppression of and insulin-responsive glucose transporter in rats with diabetes mellitus. *Science* 245 : 60, 1989.
15. Nishimura H, Kuzuya H, Okamoto M, Yamada K, Kosaki A, Kakehi T, Inoue G, Kono S, Imura H : Post-receptor defect in insulin action in streptozotocin-induced diabetic rats. *Am J Physiol* 256 : E624, 1989.
16. Unger RH : Glucagon physiology and pathophysiology in the light of new advance. *Diabetologia* 38 : 574-578, 1985.
17. Muller WA, Fallona GR, Aguilar-Parada E, Unger RH : Abnormal alpha cell function in diabetes : Response to carbohydrate and protein ingestion. *NEJM* 283 : 109-115, 1970.
18. Unger RH, Aguilar-Parada E, Muller WA : Studies of pancreatic alpha cell function in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest* 49 : 837-848, 1970.
19. Raskin P, Aydin I, Unger RH : Effect of insulin on the exaggerated glucagon response to arginine stimulation in diabetes mellitus. *Diabetes* 25 : 277-229, 1976.
20. Raskin P, Aydin I, Yamamoto T, Unger RH : Abnormal alpha cell function in human diabetes. The response to oral protein. *Am J Med* 64 : 988-997, 1978.
21. Larger I, Attvall S, Eriksson BM, Von Schenk H, Smitu U : Studies on the insulin-

- antagonistic effect of catecholamines in normal man. *Diabetologia* 29 : 409-416, 1986.
22. Prote D, Graber AL, Kuzuya T, Williams RH : The effect of epinephrine on immunoreactive insulin level in man. *J Clin Invest* 45 : 228-235, 1966.
 23. Mischeke VJ, Ebers S, Boiseh KH, et al : The influence of intravenously administered cortisol with and without the addition of insulin or pretreatment with propranol. *Acta Endocrinol* 75 : 1, 1974.
 24. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE : Cortisol-induced insulin resistance in man : Impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to post receptor defect of insulin action. *J Clin Endo Metab* 54 : 131, 1982.
 25. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE : Effects of growth hormone on insulin action in man : Mechanism of insulin resistance, impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization. *Diabetes* 31 : 663, 1982.
 26. Choi SB, Kang CH, Lee HK, Min HK : Insulin stimulated glucose entry in human fibroblasts cultured in media of various glucose concentrations. In Sakamoto N, Min HK, Baba S : Current topics in clinical and experimental aspects of diabetes mellitus. Elsevier Science Co, Amsterdam, 1985, pp194-200.
 27. Dimitriadis G, Gryer P, Gerich J : Prolonged hyperglycemia during infusion of glucose and somatostatin impairs pancreatic A-and B-cell responses to deliverments in plasma glucose in normal man : evidence for induction of altered sensitivity to glucose. *Diabetologia* 28 : 63-69, 1985.
 28. Bonner-Weir S, Trent DF, Weir GC : Partial pancreatectomy in the rat and subsequent defect in glucose induced insulin release. *J Clin Invest* 77-533, 198.
 29. Unger RH, Grundy S : Hyperglycemia as an inducer as well as a consequence of impaired islet cell function and insulin resistance : implications for the manegement of diabetes. *Diabetologia* 28 : 119-121, 1985.
 30. Kahn BB, Shulman GI, Defronzo RA, Cushman SW, Rossetti L : Normalization of blood glucose in diabetic rats with phlorizin treatment reverses insulin-resistant glucose transport in adipose cells without restoring glucose transporter gene expression. *J Clin Invest* 87 : 561-570, 1991.
 31. Rossetti L, Smith D, Shulman GI, Papachristo D, Defronzo RA : Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest* 79 : 1510-1515, 1987.
 32. Blondel O, Bailbe D, Portha B : Insulin resistance in rats with non-insulin-dependent diabetes induced by neonetal(5 days) streptozotocin : evidence for reversal following phlorizin treatment. *Metabolism* 39(8)787-793, 1990.
 33. 김용운, 이석강 : STZ-당뇨흰쥐에서 발생하는 인슐린 저항성의 기전, 저항성 유발인자를 중심으로, 박사학위논문, 영남대학교 대학원, 1991, pp 1-10.
 34. Randle PJ, Jales CN, Garland PB, Newsholme EA : The glucose fatty acid cycle. Its role in insulin-sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1 : 785-789, 1963.
 35. 이지현, 손호상, 김종연, 박소영, 이석강 : 고지방식이가 흰쥐 골격근의 근섬유 특성에 따른 당원합성효소의 활성화에 미치는 영향, 당뇨병학회지 투고중, 1994.
 36. Groop LC, Bonadonna RC, DelPrato S, et al : Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus :

- Evidence for multiple sites of insulin resistance. *J Clin Invest* 84 : 205-213, 1989.
37. Frazee E, Donner CC, Swislocki ALM, et al : Ambient plasma free fatty acid concentrations in noninsulin-dependent diabetes mellitus : Evidence for insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 61 : 807-811, 1985.
 38. Sugden MC, Holness MJ : Substrate interaction in the development of insulin resistance in type II diabetes and obesity. *J Endocrinol* 127 : 187-190, 1990.
 39. Salmon DMW, Flatt JP : Effect of dietary fat content on the incidence of obesity among ad libitum fed mice. *Int J Obes* 9 : 443-449, 1985.
 40. Olefsky JM : Insulin resistance and insulin action, an in vitro and in vivo perspective. *Diabetes* 30 : 148, 1981.
 41. Cooper GJ, Leighton B, Dimitriadis GD, Parry-Billings M, Kowalchuk JM, Howland K, Rothbard JB, Willis AC, Reid KBM : Amylin found in amyloid deposits in human type 2 diabetes mellitus and adult diabetic cats contains a novel putative polypeptide hormone. *Am J Pathol* 127 : 414-417, 1987.
 42. Cuatrecasas P, Desbiquios B, Krug F : Insulin receptor interaction in liver cell membranes. *Biochim Biophys Res Commun* 44 : 333, 1971.
 43. 김진우 : 인슐린 비의존성 당뇨병의 인슐린 저항성, 인슐린 수용체 결합. *당뇨병* 10(2) : 113-118, 1986.
 44. 김종연, 김용운, 이석강 : Streptozotocin-유도 당뇨병 흰쥐에서 수용체 및 수용체후 과정의 인슐린 저항성의 기전. *당뇨병* 15(1) : 53-62, 1991.
 45. O'Rahilly S, Moller DE : Mutant insulin receptors in syndromes of insulin resistance. *Clin Endocrinol* 36 : 121-132, 1992.
 46. Kahn CR, Weir GC : Joslin's diabetes mellitus. 13th ed, Lea and Febiger, Pennsylvania, 1994, p148.
 47. Sun XJ, Rothenberg P, Kahn CR, et al : Structure of the insulin receptor substrate IRS-1 defines a signal transduction protein. *Nature* 352-73-77, 1991.
 48. Sun XJ, Miralpeix M, Myers MG Jr, et al : The expression and function of IRS-1 in insulin signal transmission. *J Biol Chem* 267 : 22662-22672, 1992.
 49. Cantley LC, Auger KR, Carpenter C, et al : Oncogenes and signal transduction. *Cell* 64 : 281-302, 1991.
 50. Whitman M, Downes CP, Keeler M, et al : Type I phosphatidylinositol kinase makes a novel inositol phospholipid, phosphatidylinositol-3-phosphate. *Nature* 332 : 644-666, 1988.
 51. Ruderman NB, Klapellar R, White MF, Cantley LC : Activation of phosphatidylinositol-3-kinase by insulin. *Proc Natl Acad Sci USA* 87 : 1411-1415, 1990.
 52. Hawkins PT, Jackson TR, Stephens LR : Platelet derived growth factor stimulates synthesis of PtdIns(3,4,5)P₃ by activation a PtdIns(4,5)P₂ 3-OH kinase. *Nature* 358 : 157-159, 1992.
 53. Meldrum E, Parker PJ, Carozzi A : The ptdIns-PLC superfamily and signal transduction. *Biochim Biophys Acta* 1092 : 49-71, 1991.
 54. Kahn CR, Weir GC : Joslin's diabetes mellitus. 13th ed, Lea and Febiger, Pennsylvania, 1994, p 149.
 55. Barbacid M : ras genes. *Annu Rev Biochem* 56 : 779-827, 1987.
 56. Medema RH, Burgering BMT, Bos JL : Insulin-induced p21ras activation does not require protein kinase C, but a protein sensitive to phenylarsine oxide. *J Biol Chem* 266 : 21186-21189, 1991.

57. Haubruck H, McCormick F : Ras p21 : effects and regulation. *Biochim Biophys Acta* 1072 : 215-229, 1991.
58. Koch CA, Anderson D, Moran MF, et al : SH2 and SH3 domains : elements that control interactions cytoplasmic signaling proteins. *Science* 252 : 668-674, 1991.
59. Settleman J, Marasimhan N, Foster LC, Weinberg RA : Molecular cloning in cDNAs encoding the GAP-associated protein p190 : implications for a signaling pathway from Ras to the nucleus. *Cell* 69 : 539-549, 1992.
60. Porras A, Nebreda AR, Benito M, Santos E : Activation of Ras by insulin in 3T3 L1 cells does not involve GTPase activation protein phosphorylation. *J Biol Chem* 267 : 21124-21131, 1992.
61. Wong G, Muller O, Clark R, et al : Molecular cloning and nucleic acid binding properties of the GAP-associated tyrosine phosphoprotein p62. *Cell* 69 : 551-558, 1992.
62. Towbin H, Staehelin T, Gordon J : Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets : procedure and some applications. *Proc Natl Acad Sci USA* 76 : 4350-4354, 1979.
63. Renshaw Jones RW, Taylor SI : An endogenous substrate for the insulin receptor-associated tyrosine kinase. *J Biol Chem* 260 : 4461-4467, 1985.
64. Denton RM, Brownsey RW, Belsham GJ : A partial view of the mechanism of insulin action. *Diabetologia* 21 : 347-362, 1981.
65. Sturgill TW, Ray LB : Muscle proteins related to microtubule associated protein-2 are substrates for an insulin-stimulatable kinase. *Biochim Biophys Res Commun* 134 : 565-571, 1986.
66. Sturgill TW, Ray LB, Erickson E, Maller JL : Insulin-stimulated MAP-2 kinase phosphorylates and activates ribosomal protein S6 kinase II. *Nature* 334 : 715-718, 1988.
67. Cobb MH, Boulton TG, Robbins DJ : Extracellular signal regulated kinases. ERKs in progress. *Cell Regul* 2 : 965-978, 1991.
68. Boulton TG, Nye SH, Robbins DJ, et al : EPKs : a family of protein-serine/threonine kinases that are activated and tyrosine phosphorylated in response to insulin and NGF. *Cell* 65 : 663-675, 1991.
69. Ray LB, Sturgill TW : Insulin stimulated microtubule associated protein kinase is phosphorylated on tyrosine and threonine in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 85 : 3753-3757, 1988.
70. Seger R, Ahn NG, Boulton TG, et al : Microtubule-associated protein 2 kinases, ERK1 and ERK2, undergo autophosphorylation on both tyrosine and threonine residues : implications for their mechanism of activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 88 : 6142-6146, 1991.
71. Ahn NG, Weiel JE, Chan CP, Krebs EG : Identification of multiple epidermal growth factor-stimulated protein serine/threonine kinases from Swiss 3T3 cells. *J Biol Chem* 265 : 11487-11494, 1990.
72. Ahn NG, Seger R, Bratlien RL, et al : Multiple components in an epidermal growth factor-stimulated protein kinase cascade : in vitro activation of a myelin basic protein/microtubule-associated protein 2 kinase. *J Biol Chem* 266 : 4220-4227, 1991.
73. Pulverer BJ, Kyriakis JM, Avuruch J, et al : Phosphorylation of c-jun mediated by MAP kinases. *Nature* 353 : 670-674, 1991.
74. Gille H, Sharrocks AD, Shaw PE : Phosphorylation of transcription factor p62^{TCF} by MAP kinase stimulates ternary complex formation at c-fos promoter. *Nature* 358 : 414-417,

- 1992.
75. Dent P, Lavoigne A, Nakielny S, et al : The molecular mechanism by which insulin stimulates glycogen synthesis in mammalian skeletal muscle. *Nature* 348 : 302-308, 1990.
76. Kyriakis JM, App H, Zhang X-F, et al : Raf-1 activates MAP kinase-kinase. *Nature* 358 : 417-421, 1992.
77. Kovacina KS, Yonezawa K, Brautigan CL, et al : Insulin activates the kinase activity of the raf-1 proto-oncogene by increasing its serine phosphorylation. *J Biol Chem* 265 : 12115-12118, 1990.
78. Blackshear PJ, Haupt DM, App H, Rapp UR : Insulin activates the raf-1 protein kinase. *J Biol Chem* 265 : 12131-12134, 1990.
79. Anderson NG, Li P, Marsden LA, et al : Raf-1 is a potential substrate for mitogen-activated protein kinase in vivo. *Biochem J* 277 : 573-576, 1991.
80. Kahn CR : White MF : The insulin receptor and the molecular mechanism of insulin action. *J Clin Invest* 82 : 1151-1156, 1988.
81. Kahn CR : Current concepts of the molecular mechanism of insulin action. *Annu Rev Med* 36 : 429, 1985.
82. 김대망 : 위축하지근에서 인슐린 수용체 tyrosine kinase의 자가인산화에 관한 연구. 박사학위논문, 영남대학교 대학원, 1993, pp 43-48
83. Kahn CR, Weir GC : Joslin's diabetes mellitus. 13th ed, Lea and Febiger, Pennsylvania. 1994, p 152.
84. Kahn BB : Facilitative glucose transporters : Regulatory mechanisms and dysregulation in diabetes. *J Clin Invest* 89 : 1367-1374, 1992.
85. Sitha MK, Raineri-Maldonado C, Buchanan C, Pories WJ, Carter-Su C, Pilch PF, Caro J : Adipose tissue glucose transporters in NIDDM. *Diabetes* 40 : 472-477, 1991.