

Original Article / 원저

고지방식이를 투여한 생쥐에서 마황과 향부자의 항비만 효능 비교 연구

오미진¹, 이창현², 김홍준³, 김하림⁴, 김민선⁴, 이다영⁴, 오찬호^{4*}, 김명순⁵, 김종석⁶

¹한국식품연구원, ²우석대학교 한의과대학 해부학교실, ³우석대학교 한의과대학 방제학교실, ⁴우석대학교 식품과학대학 식품생명공학과, ⁵우석대학교 보건복지대학 대체의학과, ⁶우석대학교 보건복지대학 재활학과

The comparative studies on anti-obesity effects of Ephedrae Herba and Cyperi rhizoma in high fat diet fed mice

Mi Jin Oh¹, Chang Hyun Lee², Hong Jun Kim³, Ha Rim Kim⁴,
Min-Sun Kim⁴, Da-Young Lee⁴, Chan Ho Oh^{4*}, Myung Soon Kim⁵,
Jong Seok Kim⁶

¹Korea Food Research Institute, ²Department of Anatomy, College of Korean Medicine, Woosuk University, ³Department of Korean Medical Prescription, College of Korean Medicine, Woosuk University, ⁴Department of Food Science & Biotechnology, College of Food Science, Woosuk University, ⁵Department of Alternative Medicine, College of Health Science and Social Welfare, Woosuk University, ⁶Department of Rehabilitation Studies, College of Health Science and Social Welfare, Woosuk University

ABSTRACT

Objectives : This comparative study was to investigate on anti-obesity effects of Ephedrae Herba and Cyperi rhizoma in high fat diet(HFD) fed mice.

Methods : Male C57BL/6J mice were fed a normal diet(normal group, N), high fat 45 cal% diet[HFD, control group, C), HFD with Ephedrae Herba(EH group) and Cyperi rhizoma(CR group) extracts fed for 5 weeks. We were observed as follows : changes of body weight, amount of diet intake, weight of total visceral fats, levels of obesity-related hormones and blood lipids.

Results : The change of body weight after EH and CR oral administration significantly more decreased in EH group than that of control group. The FFR(Food Efficiency Ratio) was decreased in EH group, but more increased in CR group than that of control group. The weight of periepididymal and perirenal fats were significantly decreased in EH

and CR groups compared to the control group. The levels of serum leptin and insulin were significantly decreased in EH group, and the level of serum adiponectin was increased in EH group compared to control group. The levels of serum triglyceride and total cholesterol were significantly decreased in EH and CR groups, and HDL-cholesterol levels was significantly increased in EH group compared to control group. Conversely in CR group, its values showed the opposite effect. The staining density of lipid droplets within the hepatocytes was widely distributed in CR and control groups, but in EH group, its density was weakly stained.

Conclusions : These experimental results suggest that Ephedrae Herba shows conspicuous anti-obesity effect, and Cyperi rhizoma shows weak anti-obesity effect.

Keyword : Ephedrae Herba, Cyperi rhizoma, anti-obesity, leptin, insulin, adiponectin, lipids

I. 緒論

현대사회는 급속한 산업화에 따른 환경파괴와 스트레스 등에 의해 생활습관병(성인병)과 이들 질병의 합병증 등의 발병이 증가하고 있다. 특히 고열량 음식의 과다 섭취와 운동부족 등에 의하여 비정상적인 지질대사와 체내 에너지 불균형에 의하여 비만(obesity)을 야기하고 있다¹⁾.

비만은 장기간 에너지 섭취량이 소비량을 초과하여 과잉의 에너지가 지방으로 전환되어 피하와 복부에 축적되어 대사장애를 유발하며, 비만으로 인하여 당뇨병, 심혈관장애, 폐쇄성 수면 무호흡증, 뇌졸중, 암 뿐만 아니라^{2,3)} 파킨슨질환⁴⁾과 알츠하이머질환⁵⁾과 같은 신경퇴행성 질환의 발병율을 증가시키는 위험인자로도 알려져 있다.

한의학에서는 肥滿을 肥, 肥胖⁶⁾, 肥胖症, 肥胖病⁷⁾이라고 표현하고 있다. 비만의 원인에 대해서는 <內經>에 “肥貴人則膏粱之病也”라고 하여 膏粱珍味와 甘味の 음식을 많이 먹어서 생긴다고 처음으로 언급하였다. 비만의 한의학적 원인을 大別하면 내적요인으로 氣虛의 虛症과 濕, 痰, 熱 등의 實證 등이 있고, 외적요인으로는 活動感少, 外邪濕邪, 膏粱珍味の 과식이 원인이다⁸⁾.

이와 같이 비만은 개인의 습관, 즉 과도한 칼로리 섭취, 운동부족에 의해 과잉의 에너지가 지방으로 축적되어 발생하므로 체중감량을 위한 식이요법과 운동요법 등이 일차적 수단이지만, 생활습관의 교정

으로도 체중감량이 효과적이지 않으므로 약물치료 등을 병행하고 있다⁹⁾.

최근 비만치료 목적으로 많이 연구된 본초인 麻黃(Ephedrae Herba)은 麻黃科의 다년생 灌木植物로 草質莖을 말려 약용하는 것으로 發汗解表, 利水消腫의 작용을 하여 風寒表實證, 無汗, 頭痛身疼, 風水腫, 小便不利 등을 치료하는데 주로 이용하였다¹⁰⁾. 마황의 주요성분으로는 ephedrine-type alkaloids로서 중추신경과 교감신경 흥분작용과 더불어 교감신경세포의 종말에서 norepinephrine, epinephrine, dopamine 등의 내인성 카테콜아민을 분비시켜 직접 교감신경을 자극하는 역할을 한다¹¹⁾.

香附子(Cyperi rhizoma)는 莎草科(사초과 : Cyperaceae)에 속한 多年生草本으로서 가는 뿌리를 제거한 근경을 말하며, 민간이나 한방에서 鎮痛, 消炎, 利尿劑로서 주로 부인병에 이용되어 왔으며¹²⁾, 修治하여 사용하기도 하였고, 修治방법에 따라 醋製는 理氣止痛, 薑製는 祛痰止咳, 鹽製는 滋陰潤燥, 童便製는 降火作用, 酒製는 氣血循環 촉진의 목적으로 한방에서 사용되고 있다¹³⁾. 香附子의 精油에는 직접 자궁수축을 억제하며, estrogen 유사작용, 장관과 기관지 평활근의 이완작용, 진통해열 작용, 항균소염작용, 강심 혈압강하작용, 중추신경 억제 작용 등이 있다^{14,15)}. 또한, 대뇌 피질을 흥분시켜 부교감 신경을 조절하여 해열, 진통작용 이외에도 위장관 분비와 연동운동을 촉진함으로써 소화와 흡수를 촉진하는 것과 같이 에너지를 절약하고 저장하

*Corresponding Author : Chan Ho Oh, Department of Food Science & Biotechnology, College of Food Science, Woosuk University, 443, Samnye-ro, Samnye-eup, Wanju-Gun, Jeollabuk-do, 55338, Republic of Korea.
Tel : +82-63-290-1431, Fax : +82-63-290-1429, E-mail : choh@woosuk.ac.kr

•Received : May 9, 2016 / Revised : May 24, 2016 / Accepted : May 27, 2016

는 작용을 수행한다고 알려져 있다¹⁶⁾.

麻黃은 發散之劑로 교감신경과 중추신경의 흥분을 유도하고 防風通聖散과 같은 여러 제제에서 비만 치료의 목적으로 사용되어 지고 있고, 香附子의 경우 理氣解鬱之劑로 부교감신경을 흥분시켜 香砂平胃散처럼 소화 흡수를 촉진하는 제제나 약물로 사용되어 지고 있고 일정정도 비만에 효과적인 것으로 알려져 있다. 이렇게 교감신경의 흥분과 부교감신경의 흥분이라는 다른 방향에서 작용하는 두가지 약물이 비만에서 어떻게 효과적으로 작용되는 지를 비교해보기 위하여 C57BL/6J계 생쥐에 고지방사료를 식이하여 비만을 유도하여 약물 투여 후 체중의 변화량 및 부교환과 신장주위 지방의 무게의 변화, 비만관련 혈청 내 지질과 호르몬의 농도 변화 중심으로 비만에 대한 마황과 향부자의 효능을 살펴보고자 하였다.

II. 材料 및 方法

1. 실험재료

1) 동물 및 사료

본 실험에 사용된 실험동물은 C57BL/6J계 생쥐(수컷, 7주령)는 (주)샘타코에서 분양받아 1주일간 사육실에서 적응시킨 후 항온항습(22 ± 2 °C, 65 ± 2 % RH)하에서 사육하였고, 기본사료인 AIN-93G와 고지방 사료인 HFD(high fat diet) 45 cal% diet는 피드랩(Gu-ri, Korea)에서 구입하였으며, 자유 식이하면서 물을 충분히 공급하며 실험에 사용하였다. 기본사료와 고지방사료의 배합비율은 다음과 같다(Table 1).

Table 1. The components of experimental diets

Formulation	AIN-93G		HFD 45 cal%	
	gm%	kcal%	gm%	kcal%
Protein	20	20	24	20
Carbohydrate	64	64	41	35
Fat	7	16	24	45
kcal/kg	4,000		4,776	
Ingredient	g	kcal	g	kcal
Casein	200	800	200	800
Sucrose	100	400	50	200
Dextrose	132	528	132	528
Corn Starch	397.486	1590	155.036	620
Cellulose	50	0	50	0
Soybean Oil	70	630	25	225
Lard	0	0	175	175
Mineral mix ^a	35	0	35	0
Vitamin mix ^b	10	40	10	40
L-Cystine	3	12	3	0
Choline Bitartrate	2.5	0	2.5	0
TBHQ	0.014	0	0.014	0
Total	1,000	4,000	837.6	4,000

^aThe compositions of mineral mixture were based on AIN-93G.

^bThe compositions of vitamin mixture were based on AIN-93G.



2) 약제

실험에 사용된 마황(Ephedrae Herba)과 향부자(Cyperi rhizoma)는 광명당제약(Ulsan, Korea)에서 구입하였다.

2. 실험 방법

1) 검액의 조제

麻黃과 香附子 추출물은 건조한 麻黃과 香附子를 각각 200 g을 70 °C의 따뜻한 물 1.5 L를 넣고 약탕기로 150분간 열수 추출하고 여과하였다. 여과 후 걸러진 여과액을 감압건조기(rotary evaporator)에서 농축하고 동결건조하여 麻黃 17.0 g(수율, 8.5%)과 香附子 21.9 g(수율, 11.0%)을 회수하였다.

2) 실험동물의 분류 및 투여

실험동물은 각 군에 5 마리씩 배정하여 일반사료 급여군(정상군, normal group), 고지방사료 급여군(대조군, control group) 및 고지방사료 급여와 동시에 마황투여군(Ephedrae Herba group, EH group), 향부자투여군(Cyperi rhizoma group, CR group)으로 나누었다. 정상군은 기본사료인 AIN 93G purified rodent diet(FeedLab, Gu-ri, Korea)를 자유 급식 시켰다. 정상군을 제외한 모든 실험군은 고지방사료에 lard를 첨가하여 열량을 45 cal% fat을 증가시킨 high fat 45 cal% diet(FeedLab, Gu-ri, Korea)를 자유 급식시키면서 대조군에는 멸균수를, 실험군인 EH군은 회수한 마황 동결건조물 150 mg/Kg B.W. 용량으로, CR군은 회수한 향부자 동결건조물 300 mg/Kg B.W. 용량으로 1일 1회 일정한 시간에 5주간 경구투여하였다.

3) 체중의 변화 관찰

실험동물의 체중은 실험식을 시작한 날을 기준으로 1주일 간격으로 오전 10시에 측정하였고, 총 5주간 체중의 변화량을 측정하였다.

4) 식이섭취량과 식이효율

실험식이 섭취량은 1주일 간격으로 일정한 시간에 5주간 측정하였다. 식이효율은 식이섭취량을 체중증가량으로 나누어 계산하였다.

5) 분석 시료의 채취 및 처리

실험 기간이 종료된 후 실험동물을 12시간 절식시킨 후 diethyl ether로 마취하에 복부와 흉강을 절개하여 심장에서 혈액을 채혈하였다. 채취한 혈액을 응고시킨 후 3,000 rpm, 4°C에서 20분간 원심분리하여 혈청을 분리하여 비만관련 호르몬의 농도와 혈청지질의 농도를 분석하는데 이용하였다. 혈액 채취 후 부고환과 신장 주위 지방조직을 절제하여 각 군의 지방 무게를 측정하였고, 간 조직을 절취하여 20% sucrose가 포함된 Bouin's solution (고정액)에 하룻밤 담구어 고정한 후 냉동절편을 제작하여 Oil red O염색에 사용하였다.

6) 혈액학적 분석

(1) 혈청 중 비만 관련 호르몬의 변화 관찰

혈청 중 아디포넥틴 함량은 adiponectin kit (mouse/rat adiponectin ELISA kit, Shibayagi, Japan)를, 혈청 중 leptin 함량은 leptin kit (mouse leptin ELISA kit, KOMA Biotech, Korea)를, 혈청 중 insulin 함량은 insulin kit (mouse insulin ELISA kit, Shibayagi, Japan)를 사용하여 Enavall과 Perlmann¹⁷⁾의 방법에 따라 측정하였다. ELISA microplate(96 well)에 anti-mouse adiponectin antibody(100 µl/well)로 4°C에서 하룻밤 코팅시킨 후 각 well을 wash buffer(300 µl/well)로 3회 세척하고, biotin conjugated anti adiponectin antibody(100µl/well)를 첨가한 후 30분간 반응시켰다. 혈청 및 표준용액을 well당 10µl씩 가하여 실온에서 2시간 동안 반응시킨 다음 wash buffer로 3회 세척하였다. HRP conjugated streptavidin solution을 각 well당 100µl씩 넣어 실온에서 30분 동안 반응시킨 다음 3회 세척한 후 기질용액을 각 well당 100µl씩 가하여 실온에서 차광하여 30분간 발색시켰다. 발색 후 100µl의 stop solution을 가하여 반응을 정지시키고, Microplate Reader(Molecular Device, VERSAmax, USA)로 450nm 파장에서 흡광도를 측정하였다. 혈중 leptin과 insulin농도의 측정도 상기한 방법과 동일하게 시행하였다.

(2) 혈청지질의 변화 관찰

혈청지질인 triglyceride, total cholesterol, HDL-cholesterol 함량은 아산제약(Asan Co. Korea)의 enzymatic kit를 사용하여 microplate

reader(Molecular Device, VERSAmax, USA)로 측정하였다. 사용방법은 제조회사의 지시에 따라 시행하였다.

7) Oil red O 염색에 의한 간 조직내 지질의 조직학적 변화 관찰

간 조직내 지질의 조직학적 변화를 관찰하기 위하여 실험이 종료된 후 각 군의 간조직을 절취하여 20% sucrose가 포함된 Bouin's solution에 하룻밤 담구어 고정한 다음 PBS solution에 수세한 후 물기를 제거하고 동결조직 포매제인 optical cutting temperature(O.C.T) compound (SAKURA, U.S.A)에 고정시켜 동결조직 block을 만들었다. 간조직은 20 μ m 두께로 frozen microtome(냉동절편기)으로 절단하였다. 간조직 절편은 free floating method를 이용하여 Oil red O 염색¹⁸⁾을 시행하여 광학현미경으로 관찰한 후 촬영하였다.

3. 통계처리

통계적 분석은 SPSS 12.0 for windows (SPSS Inc., USA)를 이용하여 평균과 표준편차를 산출하였으며, 일원배치 분산분석(one-way ANOVA)을

적용하였다. 각 군간 차이를 검증하기 위하여 t 검정(non-paired t-test)을 실시하였고, 통계적 유의수준은 $p < 0.05$ 로 실시하였다.

III. 結果

1. 체중의 증가량과 주별 체중의 변화

5주간의 실험기간 동안의 체중 증가량은 Fig. 1에 나타내었고, 주별 체중의 변화는 Table 2에 나타내었다. 기본사료를 식이한 정상군(N)은 생쥐 한 마리당 3.15 ± 0.84 g (실험개시전에 비해 20.8 % 증가) 증가하였으나 고지방사료를 식이한 대조군(C)은 5.35 ± 1.03 g (실험개시전에 비해 33.9 % 증가) 증가하였고, 대조군은 정상군에 비해 유의성 있게 70.1 % 증가하였으며($p < 0.05$), 고지방사료를 식이하고 마황을 투여한 군(EH)에서는 1.78 ± 1.00 g (실험개시전에 비해 13.4 % 증가)하여 대조군에 비해서는 66.7 %로 유의성 있게 감소하였고($p < 0.01$), 향부자를 투여한 군(CR)에서는 5.02 ± 0.67 g (실험개시전에 비해 31.1 % 증가)하여 대조군에 비해서는 6.2 % 감소하였으나 유의성은 관찰할 수 없었다.

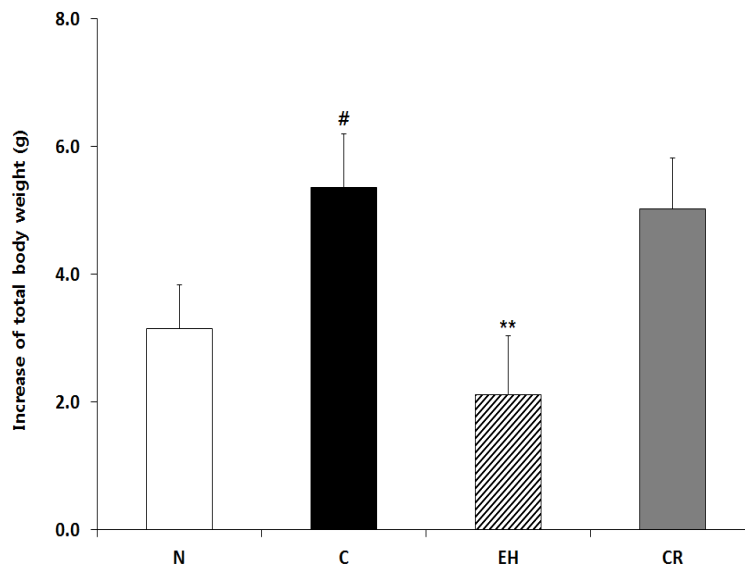


Fig. 1. The effect of EH and CR on increase of total body weight in HFD fed mice for 5 weeks

N, normal group; C, control group; EH, Ephedrae Herba; CR, Cyperi rhizoma. Values are significantly different from normal group(#) and control group(*). #, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$

Table 2. The effect of EH and CR treatments on changes of weekly body weight in HFD fed mice for 5 weeks

Groups	Changes of weekly body weight (g)					
	1 wk	2 wk	3 wk	4 wk	5 wk	Total wks
N	0.92±0.302	0.21±0.210	0.68±0.295	0.97±0.500	0.37±0.546	3.66±0.25
C	1.94±0.756 [#]	0.57±0.531	1.38±0.367 ^{##}	0.50±0.478 [#]	0.96±0.444 [#]	5.35±0.22 [#]
EH	0.93±0.408 [*]	0.50±0.804	0.81±0.398 [*]	0.03±0.246	-0.15±0.355 ^{**}	1.78±0.28 ^{**}
CR	1.37±0.387	0.67±0.444	1.53±0.682	0.69±0.585	0.53±0.395	4.79±0.26

1) Values are Mean ± SD

2) Values are significantly different from normal group([#]) and control group(^{*}). [#], p<0.05; ^{##}, p<0.01; ^{*}, p<0.05; ^{**}, p<0.01

N, normal group; C, control group; EH, Ephedrae Herba; CR, Cyperi rhizoma.

2. 식이 섭취량과 식이효율

5주간의 실험기간 동안의 실험군별 마리당 일일 식이섭취량은 Fig. 2에 나타내었다. 정상군(N)군에서의 생쥐 마리당 일일 식이 섭취량은 1.05 ± 0.30 g이었으나 대조군(C)에서는 1.34 ± 0.35 g으로 정상군에 비하여 27.7 % 증가하였으나 유의성은 관찰할 수 없었다. EH군에서는 0.76 ± 0.02 g로

대조군에 비하여 유의성 있게 43.4 %가 감소하였으며(p<0.01), CR군에서는 1.20 ± 0.13 g으로 대조군에 비하여 10.6 % 감소하였으나 유의성은 관찰할 수 없었다. 5주간의 실험기간 동안의 생쥐 마리당 식이효율은 정상군은 0.60, 대조군은 0.80으로 대조군이 정상군에 비하여 높았으며, EH군은 0.56으로 대조군에 비하여 감소하였으나 CR군은 0.84로 대조군에 비하여 증가하였다.

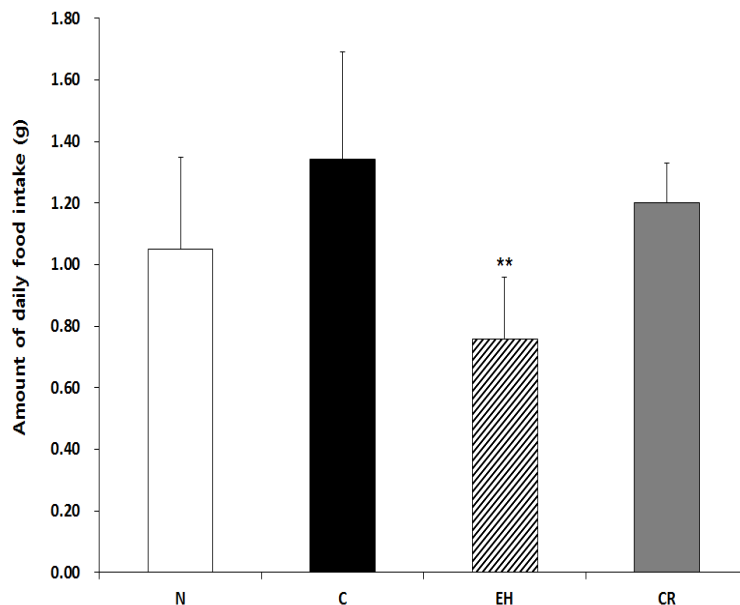


Fig. 2. The effect of EH and CR on amount of total food intake in HFD fed mice for 5 weeks

N, normal group; C, control group; EH, Ephedrae Herba; CR, Cyperi rhizoma. Values are significantly different from normal group([#]) and control group(^{*}). ^{**}, p<0.01

3. 내장지방의 무게 및 감소율

내장지방 무게의 지표로 널리 사용되는 부고환과 신장주위 지방의 무게를 측정하였다. 5주간의 실험 기간 동안의 부고환과 신장 주위 지방 각각의 무게는 Fig. 3에 나타내었다. 부고환 지방의 무게는 정상군(N)은 생쥐 한 마리당 0.51 ± 0.021 g이었으나 대조군(C)에서는 0.86 ± 0.057 g으로서 정상군에 비하여 유의성 있게 68.8 %가 증가하였다 ($p < 0.001$). EH군과 CR군에서는 각각 0.34 ± 0.045 g과 0.64 ± 0.038 g으로서 대조군에 비하

여 유의성 있게 각각 60.0 %, 20.7 %가 감소하였다($p < 0.001$). 신장 주위 지방의 무게는 정상군은 0.20 ± 0.019 g이었으나 대조군에서는 0.35 ± 0.037 g으로 정상군에 비하여 유의성 있게 73.3 %가 증가하였다($p < 0.001$). 그러나, EH군은 0.11 ± 0.017 g로 대조군에 비하여 유의성 있게 67.3 %가 감소하였고($p < 0.001$), CR군은 0.25 ± 0.008 g으로 대조군에 비하여 유의성 있게 28.0 %가 감소하였다($p < 0.01$).

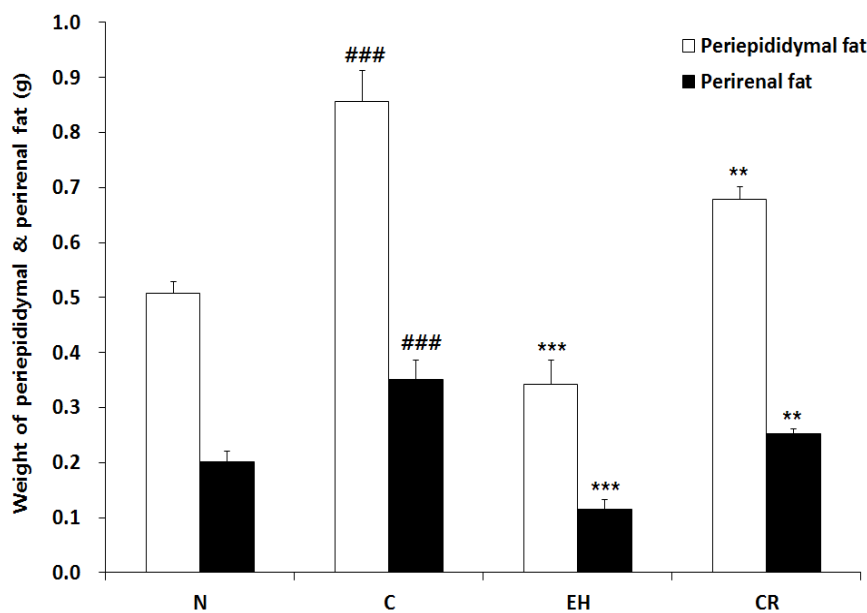


Fig. 3. The effect of EH and CR on weight of each periepididymal and perirenal fat in HFD fed mice for 5 weeks

N, normal group; C, control group; EH, Ephedrae Herba; CR, Cyperi rhizoma. Values are significantly different from normal group(#) and control group(*). ###, $p < 0.001$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$

4. 혈액학적 분석

1) 혈중 비만 관련 호르몬의 변화 관찰

(1) 혈중 adiponectin 함량

5주간의 실험이 종료된 후 혈청 중 adiponectin의 농도를 측정한 결과는 Fig. 4에 나타내었다. 혈청 중 adiponectin의 농도는 정상군(N)에서는

68.7 ± 0.1 μ l/ml이었으나 대조군(C)에서는 49.1 ± 0.9 μ l/ml으로서 정상군에 비하여 유의성 있게 28.6 %가 감소하였다($p < 0.01$). EH군에서는 51.1 ± 0.2 μ l/ml로서 대조군에 비하여 4.2 %가 증가하였으나 유의성은 관찰할 수 없었다. CR군에서는 54.9 ± 0.1 μ l/ml로서 대조군에 비하여 유의성 있게 12.0 %가 증가하였다($p < 0.05$).

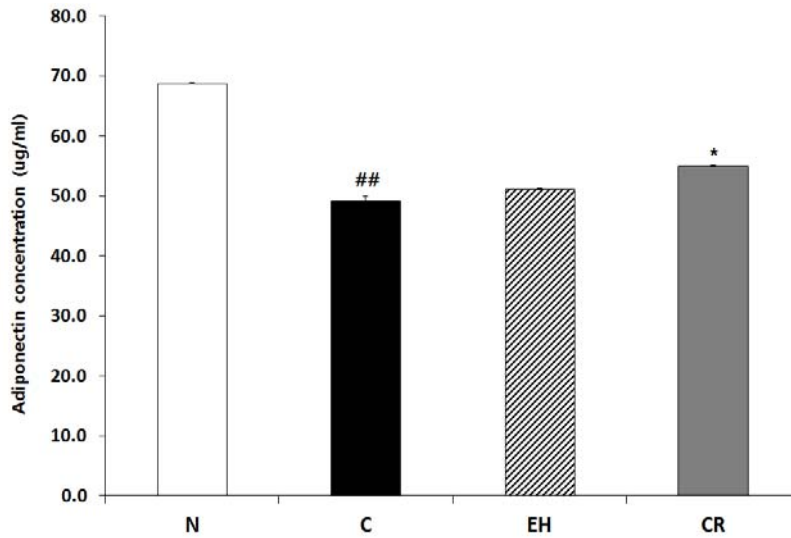


Fig. 4. The effect of EH and CR on serum adiponectin concentration in HFD fed mice for 5 weeks

N, normal group; C, control group; EH, Ephedrae Herba; CR, Cyperi rhizoma. Values are significantly different from normal group([#]) and control group(^{*}). ^{##}, p<0.01; ^{*}, p<0.05

(2) 혈중 leptin 함량

5주간의 실험이 종료된 후 혈청 중 leptin의 농도를 측정된 결과는 Fig. 5에 나타내었다. 혈청 중 leptin의 농도는 정상군(N)에서는 119.0 ± 2.3 pg/ml이었으나 대조군(C)에서는 236.5 ± 4.8 pg/ml로 정상군에 비하여 98.7 %가 유의성 있게 증가

하였다(p<0.05). EH군에서는 59.0 ± 0.6 pg/ml로서 대조군에 비하여 75.1 %가 유의성 있게 감소하였으며(p<0.05), CR군에서는 166.5 ± 0.7 pg/ml로서 대조군에 비하여 29.6 %가 감소하였으나 유의성은 관찰할 수 없었다.

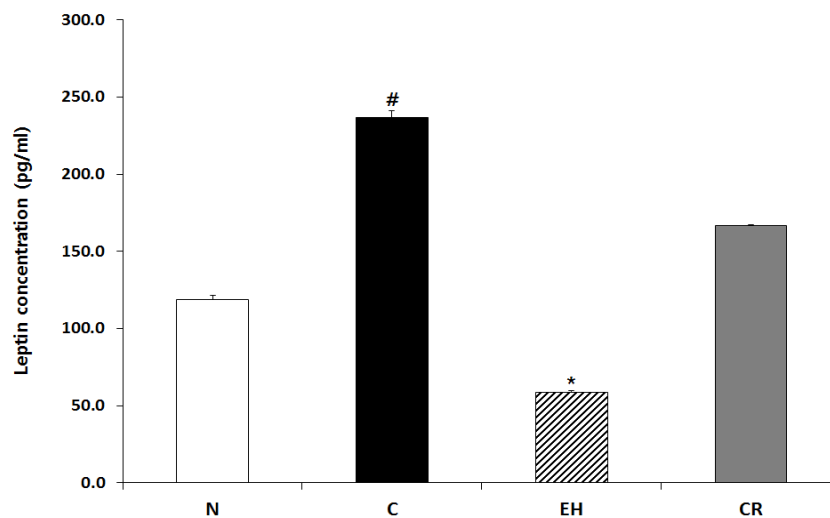


Fig. 5. The effect of EH and CR on serum leptin concentration in HFD fed mice for 5 weeks

N, normal group; C, control group; EH, Ephedrae Herba; CR, Cyperi rhizoma. Values are significantly different from normal group([#]) and control group(^{*}). [#], p<0.05; ^{*}, p<0.05

(3) 혈중 insulin 함량

5주간의 실험이 종료된 후 혈청 중 insulin의 농도를 측정된 결과는 Fig. 6에 나타내었다. 혈청 중 insulin의 농도는 정상군(N)에서는 $34.7 \pm 1.6 \mu\text{U/ml}$ 이었으나 대조군(C)에서는 $64.2 \pm 1.6 \mu\text{U/ml}$ 로 정상군에 비하여 유의성 있게 84.8 %가 증가하

였다($p < 0.05$). EH군에서는 $19.2 \pm 0.6 \mu\text{U/ml}$ 로서 대조군에 비하여 70.1 %가 유의성 있게 감소하였으며($p < 0.01$), CR군에서는 $52.6 \pm 2.1 \mu\text{U/ml}$ 로서 대조군에 비하여 18.0 %가 감소하였으나 유의성은 관찰할 수 없었다.

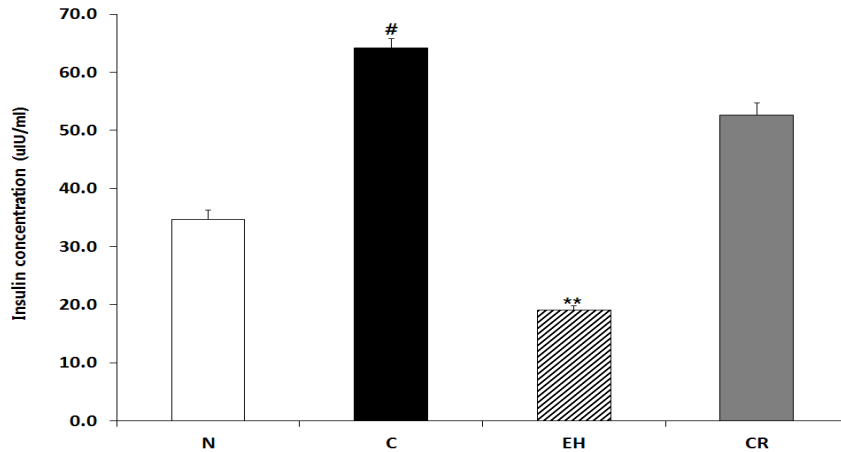


Fig. 6. The effect of EH and CR on serum insulin concentration in HFD fed mice for 5 weeks

N, normal group; C, control group; EH, Ephedrae Herba, CR, Cyperi rhizoma. Values are significantly different from normal group(#) and control group(*). #, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$

2) 혈청지질의 변화 관찰

(1) 혈중 triglyceride 함량

5주간의 실험이 종료된 후 혈청 중 triglyceride의 농도를 측정된 결과는 Fig. 7에 나타내었다. 혈청 중 triglyceride의 농도는 정상군(N)에서는

$141.2 \pm 3.3 \text{ mg/dl}$ 이었으나 대조군(C)에서는 $194.1 \pm 6.6 \text{ mg/dl}$ 로서 정상군에 비하여 유의성 있게 37.5 %가 증가하였다($p < 0.001$). EH군과 CR군에서는 각각 $105.9 \pm 2.0 \text{ mg/dl}$ 와 $119.0 \pm 5.9 \text{ mg/dl}$ 로서 대조군에 비하여 각각 45.5 %, 38.7 %로 유의성 있게 감소하였다($p < 0.001$).

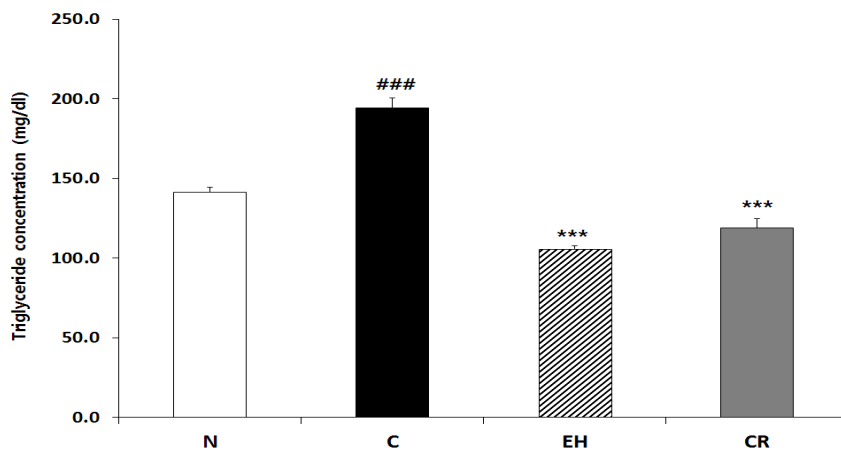


Fig. 7. The effect of EH and CR on serum triglyceride concentration in HFD fed mice for 5 weeks

N, normal group; C, control group; EH, Ephedrae Herba; CR, Cyperi rhizoma. Values are significantly different from normal group(#) and control group(*). ####, $p < 0.001$; ***, $p < 0.001$

(2) 혈중 total cholesterol 함량

5주간의 실험이 종료된 후 혈청 중 총 cholesterol의 농도를 측정된 결과는 Fig. 8에 나타내었다. 혈청 중 cholesterol의 농도는 정상군(N)에서는 66.8 ± 2.4 mg/dl이었으나 대조군(C)에서는 88.3 ± 2.6 mg/dl로서 정상군에 비하여 유의성 있게 32.1 %가

증가하였다(p<0.001). EH군에서는 52.4 ± 1.0 mg/dl로서 대조군에 비하여 유의성 있게 40.6 %가 감소하였으며(p<0.001), CR군에서는 56.3 ± 0.3 mg/dl로서 대조군에 비하여 유의성 있게 36.2 %가 감소하였다(p<0.01).

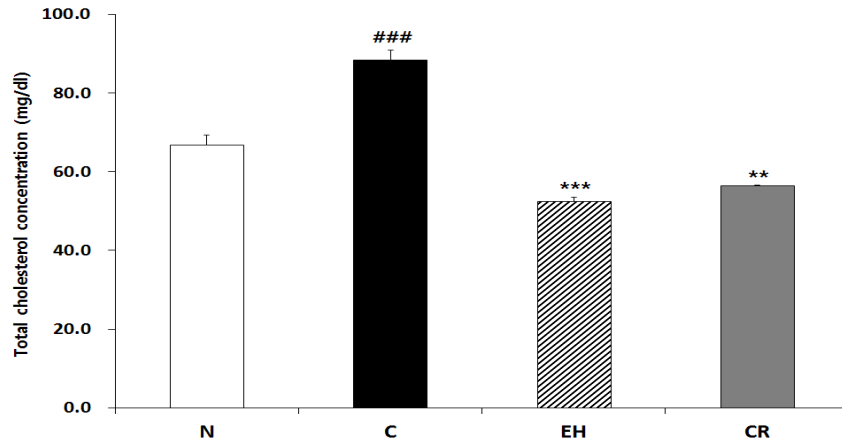


Fig. 8. The effect of EH and CR on serum total cholesterol concentration in HFD fed mice for 5 weeks

N, normal group; C, control group; EH, Ephedrae Herba, CR, Cyperi rhizoma. Values are significantly different from normal group(#) and control group(*). ###, p<0.001; **, p<0.01; ***, p<0.001

(3) 혈중 HDL-cholesterol 함량

5주간의 실험이 종료된 후 혈청 중 HDL-cholesterol의 농도를 측정된 결과는 Fig. 9에 나타내었다. 혈청 중 HDL-cholesterol의 농도는 정상군(N)에서는 78.5 ± 1.2 mg/dl이었으나 대조군(C)에서는 71.4

± 0.9 mg/dl로서 정상군에 비하여 유의성 있게 9.0 %가 감소하였다(p<0.001). EH군에서는 76.0 ± 4.9 mg/dl로서 대조군에 비하여 6.3 %가 증가하였으나 유의성은 관찰할 수 없었다. CR군은 62.4 ± 1.9 mg/dl로서 대조군에 비하여 유의성 있게 12.7 %가 감소하였다(p<0.01).

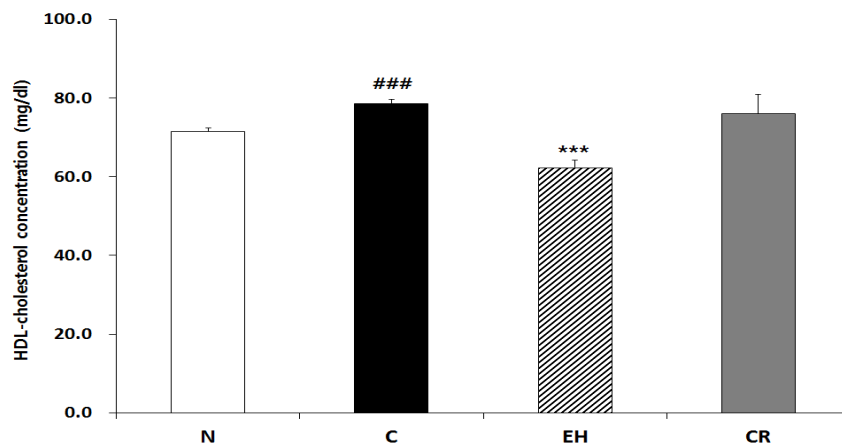


Fig. 9. The effect of EH and CR on serum HDL-cholesterol concentration in HFD fed mice for 5 weeks

N, normal group; C, control group; EH, Ephedrae Herba; CR, Cyperi rhizoma. Values are significantly different from normal group(#) and control group(*). ###, p<0.001; **, p<0.01

5. Oil red O 염색에 의한 간 조직내 지질의 변화

간조직을 Oil red O 염색을 시행하여 간소엽(liver lobule)과 간소엽사이의 주위공간(interlobular space)에서 지질입자를 촬영하여 Fig. 10에 나타내었다. 간세포내 Oil red O에 염색된 지질입자는 정상군(N)은 약하게 관찰되었으나 대조군(C)은 지질입자는

간소엽내 광범위하게 분포하였고, 지질입자의 크기도 증가하였다. EH군과 CR군에서는 EH군이 대조군에 비하여 지질입자의 크기도 감소하였고, 지질의 분포도 대조군에 미약하게 관찰되었다. 그러나 CR군에서는 대조군과 유사하게 간소엽과 주위 공간내 염색된 지질이 광범위하게 분포하였다.

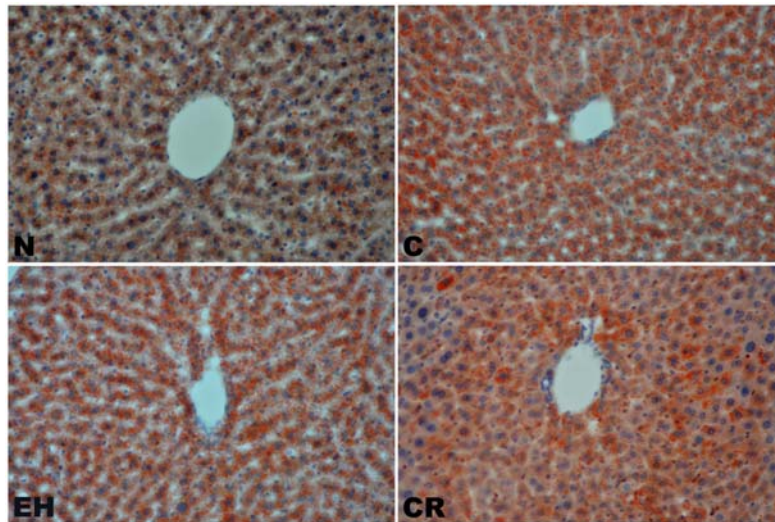


Fig. 10. The effect of EH and CR on lipid droplets of hepatic lobule in HFD fed mice for 5 weeks(Oil Red O stain, $\times 200$).

N, normal group; C, control group; EH, Ephedrae Herba; CR, Cyperi rhizoma.

IV. 考察

비만은 체내에 필요한 에너지보다 과다 섭취되거나 섭취된 에너지보다 소비가 부족하여 초래되는 에너지 불균형의 상태로, 과잉체중 상태를 말하는 것이 아니라 대사장애로 인해 체내에 지방이 과잉 축적된 상태를 말한다¹⁹⁾.

최근 우리나라의 식생활이 서구화됨에 비만이 사회적인 문제로 대두되고 있다. 산업화된 국가에서 가장 심각한 영양문제이며 발생률이 계속 증가하고 있다²⁰⁾. 비만의 원인으로는 서양의학에서는 유전적 요인, 내분비장애, 시상하부의 이상 및 약물의 부작용 등으로 보고되고 있으나 대부분의 경우가 특별한 원인 없이 유발되는 단순성비만이며, 심리적, 환경적 요인도 비만 발생의 원인이 되며, 약물요법이나 수술요법보다는 식이요법, 운동요법, 행동수정으

로 비만을 치료할 것을 권장하고 있다^{21,22)}.

비만치료를 목적으로 많이 연구된 본초 중 하나인 麻黃(Ephedrae Herba)은 주로 草麻黃의 줄기를 건조하여 사용하여 왔으며²³⁾, 麻黃에 함유된 ephedrine은 교감신경 흥분, 중추흥분 및 체중감소 작용이 있고, pseudoephedrine에는 이노작용이, ephedrine과 pseudoephedrine에는 기관지 확장작용 및 혈당 강하작용이 있다²⁴⁾. 麻黃은 최근 임상적으로 비만치료를에 사용되는 경향이 있으며, 麻黃과 비만에 대한 연구도 많이 보고된바 麻黃이 고지혈증에 유의한 효과가 있다는 결과가 있으며²⁵⁾, 麻黃의 ephedrine-caffeine 혼합물이 ephedrine의 β -adrenergic 상승효과에 의한 작용으로 식욕감퇴와 지방조직에서의 산소증가 효과가 있다고 하였고²⁶⁾, 麻黃의 에탄올 추출물이 cholesterol esterase에 강한 저해활성을 보여 식이 중 콜레스테롤의 흡수를 저해한다고 보고한 바 있다²⁷⁾.

香附子(Cyperi rhizoma)는 莎草科(사초과) :

Cyperaceae)에 속한 多年生草本으로서 가는 뿌리를 제거한 뿌리줄기로 통경, 정혈, 진통약, 위 복통²⁸⁾, 신경성 소화불량, 식욕감퇴 등에 사용되는 생약이다. 香附子의 주요성분은 sesquiterpene계 화합물로 cyperonen, nootkatone, valencene, rotundine 등이 보고되어 있고²⁹⁾, 이들은 폐혈증 억제, 항알러지, 혈소판응집 억제작용 등이 보고되었다.

發散之劑인 麻黃과 理氣解鬱하는 香附子가 비만에 대해서 어떻게 작용하는 지를 비교하기 위해 비만관련 혈청 내 지질과 호르몬의 농도변화 및 간조직의 지질의 침착 정도 등을 관찰한 바 유의한 결과를 얻었다.

본 연구에서 麻黃과 香附子가 고지방식으로 유발된 비만생쥐를 대상으로 5주간의 실험기간 종료 후 체중 증가량을 살펴본 결과 정상군(N)은 실험개시 전에 비하여 총 체중이 생쥐 한 마리당 3.66 ± 0.35 g (20.8 %)이 증가하였으며, 대조군(C)은 5.18 ± 0.22 g (33.9 %)가 증가하였다. 麻黃(EH)군은 1.67 ± 0.28 g (13.4 %), 香附子(CR)군은 4.16 ± 0.26 g (31.1 %) 증가하였고, 대조군에 비하여 EH군은 67.7 % 유의성 있게 감소하였으며 ($p < 0.01$), CR군은 대조군에 비하여 CR군은 19.7 % 감소하여 CR군은 대조군과 유사한 체중 증가율을 보였으나 EH군은 대조군과 CR군에 비하여 유의적으로 감소하였다($p < 0.01$). 이러한 결과로 볼 때 EH군에서 체중의 증가를 억제하였다.

5주간의 실험기간 종료 후 식이 섭취량과 식이효율을 관찰한 바 생쥐 마리당 일일 식이 섭취량은 대조군은 정상군에 비하여 27.7 %가 증가하였으나 유의성은 관찰되지 않았다. EH군은 대조군에 비하여 유의성 있게 43.4 %가 감소하였으며($p < 0.01$), CR군은 대조군에 비하여 10.6 % 감소하였으나 유의성은 관찰할 수 없었다.

부고환과 신장 주위 지방의 무게를 더한 내장지방의 총 증가량은 대조군은 정상군에 비해 유의성 있게 70.1 %가 증가하였다($p < 0.001$). 반면, EH군은 대조군에 비하여 유의성 있게 62.1 %가 감소($p < 0.001$)하였으며, CR군은 대조군에 비하여 유의성 있게 22.8 %가 감소하였다($p < 0.01$).

Adiponectin은 특이적으로 지방세포에서만 생성 및 분비되어 다양한 신호전달에 관여하는 adipocytokine으로서 혈중에 풍부하게 존재하는 호르몬이며, 인슐

린 감수성을 증가시켜 에너지대사를 활성화하고 골격근의 지방산화를 촉진하여 동맥경화와 당뇨병 등과 같은 비만과 관련된 질환을 예방한다^{30,31)}. Adiponectin과 fasting insulin 농도, 체질량지수 및 체지방량과의 관계는 유의한 음의 상관관계를 나타낸다³²⁾. 본 연구에서 혈청 중 adiponectin의 함량을 측정된 결과, 대조군은 정상군에 비하여 유의성 있게 28.6 %가 감소하였다($p < 0.01$). EH군은 대조군에 비하여 4.2 %가 증가하였으나 유의성은 관찰할 수 없었다. CR군은 대조군에 비하여 유의성 있게 12.0 %가 증가하였다($p < 0.05$).

Leptin은 지방조직에서 생성되는 비만유전자단백질로 체지방이 증가하면 지방조직에서 합성되어 분비되는 렙틴의 양이 증가하고, 이것은 혈류를 통해 뇌로 전달되어 시상하부에서 렙틴 신호전달을 활성화하여 식욕을 억제하여 식이 섭취를 저하시켜 체지방 양의 증가를 억제한다고 알려져 있다³³⁾.

비만인 사람에게 leptin을 투여하면 대부분 뚜렷한 체중 감소의 효과가 나타나지만, 비만인 사람의 대부분에서 leptin의 농도는 증가하였고, leptin이 결핍된 사람에서는 적은 수에서 비만이 나타났다. 이는 비만인 사람에서 leptin의 저항성이 있다는 것을 나타내고 있다³⁴⁾. 본 연구에서 혈청 중 leptin의 함량을 측정된 결과 대조군은 정상군에 비하여 98.7 %가 유의성 있게 증가하였으며($p < 0.05$), EH군은 대조군에 비하여 75.1 %가 유의성 있게 감소하였고($p < 0.05$), CR군은 대조군에 비하여 감소하였으나 유의성은 관찰할 수 없었다. Hotta³⁵⁾ 등은 당뇨병과 상관없이 체중 감소는 adiponectin의 증가와 leptin의 감소를 초래한다고 하였는데 EH군의 경우도 체중감소와 adiponectin의 증가 및 leptin의 감소를 보여 동일한 결과를 나타내었다.

Insulin 또한 시상하부에서 insulin 신호전달이 향상될 때 식이 섭취가 억제하는 것으로 보고되었으며³⁶⁾, 복부의 내장지방세포는 지방분해 자극에 매우 민감하기 때문에 쉽게 유리지방산을 방출하게 되고 방출된 유리지방산은 문맥으로 들어가게 되는데, 이렇게 혈청 유리지방산이 증가하게 되면 hyperinsulinemia(고인슐린혈증)이 유발되고 insulin 저항성이 악화된다는 보고가 있다³⁷⁾. 또한, 고지방 식이는 시상하부에서 leptin이나 insulin 신호전달의 향상을 억제하여 렙틴 저항성이나 insulin 저항

성을 유발시켜 혈중 leptin이나 insulin이 증가하여도 식욕을 억제 시키지 못한다고 알려져 있다³⁸⁾. 본 연구에서 혈청 중 insulin의 함량은 대조군에서는 정상군에 비하여 유의성 있게 84.8 %가 증가하였다($p < 0.01$). EH군은 대조군에 비하여 70.1 %가 유의성 있게 감소하였으며($p < 0.01$), CR군은 대조군에 비하여 18 %가 감소하였으나 유의성은 관찰할 수 없었다.

Kim³⁹⁾ 등은 adiponectin이 fasting insulin 농도, 체질량지수 및 내장지방 량과 유의한 음의 상관관계를 나타낸다고 했는데, 본 연구에서도 EH군의 경우 adiponectin의 유의성 있는 증가와 내장지방량 및 insulin의 유의성 있는 감소를 나타내어 음의 상관관계를 보였다. 이러한 결과로 미루어 볼 때, 麻黃은 내장지방의 감소로 adiponectin을 증가시켜 인슐린 감수성을 향상시키고, 에너지대사 및 골격근의 지방산화를 촉진하여 동맥경화와 당뇨병 등의 질환을 예방하는 데에도 효과적일 것으로 판단된다. 비만지수가 높으면 혈당과 지방의 함량이 높아지는 것⁴⁰⁾으로 밝혀져 혈청 중 triglyceride, total cholesterol, HDL-cholesterol의 혈액학적 분석을 실시하였다. Triglyceride의 증가는 임상적으로 죽상경화증, 관상동맥질환 등과 밀접한 관계가 있으며, 비만지수가 높으면 혈중 triglyceride의 농도가 증가하는 것으로 알려져 있다⁴¹⁾. 본 연구에서 혈중 triglyceride의 함량을 측정한 결과 대조군은 정상군에 비하여 유의성 있게 37.5 %가 증가하였다($p < 0.001$). EH군과 CR군에서는 각각 대조군에 비하여 각각 45.5 %, 38.7 %로 유의성 있게 감소하였다($p < 0.001$).

Cholesterol은 인지질과 더불어 세포막을 구성하는 주요 성분으로 쓸개즙, 부신피질호르몬, 성호르몬 등의 전구물질이 되는 인체 내에서 중요한 성분이지만, cholesterol이 높을 경우는 동맥경화증이나 허혈성 심질환의 독립적인 원인이 되며 비만지수가 높으면 혈중 cholesterol 함량이 증가하는 것으로 밝혀져 있어 비만인 사람에게서 유의한 의미를 가진 인자이다⁴²⁾. 본 연구에서 혈중 total cholesterol의 함량을 측정한 결과 대조군은 정상군에 비하여 유의성 있게 32.1 %가 증가하였다($p < 0.001$). EH군과 CR군에서는 각각 대조군에 비하여 각각 40.6 %, 36.2 %로 유의성 있게 감소하였다($p < 0.01$). 혼

히 비만도가 증가할수록 혈중 총 cholesterol과 triglyceride가 증가한다. 특히 내장지방이 증가하면 인슐린 감수성이 저하되어 지방조직에 저장되어 있던 triglyceride의 분해가 쉽게 일어나 간에서 triglyceride의 증가 및 VLDL-triglyceride의 혈중 분비를 초래하게 되는데 이때 보통 HDL-cholesterol은 낮아져 있어서 이상지혈증이 된다^{43,44)}. HDL-cholesterol은 주요 지단백의 하나로 말초조직으로부터 cholesterol을 간으로 운반하여 세포내 축적된 cholesterol의 제거작용에 관여한다⁴⁵⁾. 또한, 비만도가 높으면 HDL-cholesterol의 농도는 감소하는 것으로 밝혀져 있다⁴⁶⁾. 혈청 중 HDL-cholesterol의 함량을 측정한 결과 대조군은 정상군에 비하여 유의성 있게 9.0 %가 감소하였다($p < 0.001$). 그러나 EH군은 대조군에 비하여 6.3 %가 증가하였으나 유의성은 관찰할 수 없었다. CR군은 대조군에 비하여 12.7 %가 유의성 있게 감소하여($p < 0.01$), 麻黃의 투여로 인해 고지방식으로 증가된 cholesterol 중에서도 혈중 HDL cholesterol의 함량은 증가시키는 것으로 나타나 혈청 지질대사를 개선시키는 예방효과가 있을 것으로 사료된다.

간조직 내에서의 지질의 축적 변화를 알아보기 위해 간소엽(liver lobule)과 간소엽사이의 주위공간(interlobular space)에서 Oil red O 염색을 시행하여 조직학적 분석을 실시한 결과, 정상군을 제외하고 대조군과 EH군, CR군에서 고지방사료를 섭취함으로써 인해 약간의 지방이 유입된 검체들을 볼 수 있었다. 간조직의 조직학적 소견을 보면 지방분포 정도를 나타내는 붉은색의 정도가 혈액학적 분석 결과와 유사한 경향을 나타내는 것을 확인할 수 있었다. 간세포내 Oil red O에 염색된 지질입자는 정상군의 간에서는 간세포질에 축적된 지질의 크기가 작고 고루 펼쳐져 있으며 그 양이 적었으나, 대조군에서의 지질입자는 간소엽 내에 광범위하게 분포하였고, 지질입자의 크기도 증가한 것을 확인할 수 있었으며, EH군이 대조군에 비하여 지질입자의 크기도 감소하였고, 지질의 분포도 대조군에 미약하게 관찰되었다. 그러나 CR군에서는 대조군과 유사하게 간소엽과 주위 공간 내 염색된 지질이 광범위하게 분포하였다. 麻黃의 성분들이 간내 지질의 축적을 개선하여 간 조직 지질 축적에 긍정적인 효과를 보인 것으로 사료된다.



V. 結論

고지방사료를 5주간 식이한 후 마황과 향부자 추출물의 항비만 효과를 실험적으로 비교 관찰한 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

麻黃(EH)투여군에서는 대조군에 비해 체중, 식이섭취량 및 내장지방을 유의성 있게 감소하였다. Leptin, insulin의 농도 및 triglyceride와 cholesterol의 농도도도 유의성 있게 감소하였다. 간세포 내 지질 입자 크기의 감소와 지질의 분포도 미약하게 관찰되었다.

香附子(CR)투여군에서는 내장 지방의 무게, triglyceride 및 cholesterol의 농도는 대조군에 비해 유의성 있게 감소하였고 adiponectin의 농도는 유의성 있게 증가하였다.

이상의 실험 결과를 종합하여 麻黃과 香附子 추출물의 항비만효과를 실험적으로 비교 관찰한 바 마황은 체중과 식이섭취량의 감소, 내장지방 무게의 감소, 혈중 leptin과 insulin 농도의 감소 및 혈중 triglyceride와 total cholesterol 농도의 감소 등에 의한 항비만 효과를 뚜렷하게 나타내었으나, 향부자는 대조적으로 일부 내장지방의 무게 감소, adiponectin의 농도 감소 및 혈청지질의 감소만을 초래하여 항비만 효능은 경미하였다.

References

- Field AE, Coakley EH, Must A, Spadano JL, Laird N, Dietz WH, Rimm E, Colditz GA. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med.* 2001;161(13):1581-6.
- Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA.* 1999;282(16):1523-9.
- Polesel J, Zucchetto A, Montella M, Dal Maso L, Crispo A, La Vecchia C, Serraino D, Franceschi S, Talamini R. The impact of obesity and diabetes mellitus on the risk of hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol.* 2009;20(2):353-7.
- Hu G, Jousilahti P, Nissinen A, Antikainen R, Kivipelto M, Tuomilehto J. Body mass index and the risk of Parkinson disease. *Neurology.* 2006;67(11):1955-9.
- Whitmer RA, Gunderson EP, Quesenberry CP Jr, Zhou J, Yaffe K. Body mass index in midlife and risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Curr Alzheimer Res.* 2007;4(2):103-9.
- Atkinson, R. Low and very low calorie diet. *Medical Clinics of North America.* 1989;73(1):203-15.
- Lee JH, Huh KB. Very-low-calorie diet. *Korean J Obes.* 1994;4(1):15-21.
- Korean society for the study of obesity. *Clinical obesity, Seoul:Korea medical books.* 2001;2, 41, 89-96.
- Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. *N Engl J Med* 2002;346:591-602.
- Ju YS. *UnGok Boncho-hak(UnGok herbology), Seoul:Seorimje.* 2004:20-6.
- Soni MG, Carabin IG, Burdock GA. Safety of ephedra:lessons learned. *Toxicol Lett.* 2004;150(1):97-110.
- Yang KS, Lee HJ. Pharmacological studies on the *Cyperus rotundus*. Report of SIHE. 1984;20:26-31.
- Kim JG. Processing and manufacturing of herbal medicine. Seoul:Yakup Press. 1997:1057.
- Im JP. *Herbological pharmacognosy.* Seoul: Shinilbooks. 2003:224-5.
- Compilation committee of oriental pharmacology text book. *Oriental pharmacology.* Seoul: Shinilbooks. 2005:632-3.
- Han JH, Kim KY. *Oriental pharmacology.* Seoul:Esdang. 2004:309-11
- Enavall E, Perlmann P Enzyme-linked immunosorbent assay, Elisa.3. quantitation of specific antibodies by enzyme-labeled anti-immunoglobulin in antigen-coated tubes. *J Immunol.* 1972;109(1):129-35.

18. Bancroft JD, Stevens A, Turner DR. Theory and practice of histological techniques. 4th ed. Newyork:Churchil Livingstone. 1998:205.
19. Korean society for the study of obesity. Diagnosis and treatment of obesity. Seoul:Korea medical book publisher. 2003:83.
20. Grundy, SM. Multi-factorial causation of obesity(implications for prevention). Am J Clin Nutr. 1998;67(3):563-72.
21. Kim JY, Song YS. The study on the korean and western medical literatures obesity. J Oriental Rehab Med. 1993;3(1): 299-304.
22. Kim DW. A literature review on the obesity symptom. J of Oriental Med. 1992;18(3)
23. Lee YJ, Lee MJ. Effects of ephedra sinica on obese zucker rats' blood serum lipids and skeletal muscles fatty acid metabolism. J Oriental Rehab Med. 2005;15(3):99-111.
24. Malecka-Tendera E. Effect of ephedrine and theophylline on weight loss, resting energy expenditure and lipoprotein liase activity in obese over-fed rats. International J Obesity. 1993;17(6):343-7.
25. Youn DH, Kang JD, Na CS. Effects of herbal acupuncture (Ephedra sinica and Green tea) at Umnungchon(SP9) and Pungnyung(ST40) in obese Rats induced by high fat diet. Korean J Meridian & Acupoint. 2004;21(1):51-60.
26. Buemann B, Marckmann P, Christensen NJ, Astrup A. The effect of ephedrine plus caffeine on plasma lipids and lipoproteins during a 4.3MK/day diet. International J Obesity. 1994;18(5):329-32.
27. Cho EJ, Ryu BH, Song BK, Lee TH, Suh PG, Ryu SH, Kim HS. Purification and Characterization of the Inhibitory Principle agianst Pancreatic Cholesterol Esterase from Ephedra herba. J Korean Soc Food Sci Nutr. 1999;28(4):816-21.
28. Lee HJ, Yang KS, Lee DH, Kim TH. Pharmacological studies on the Cyperus rotundus. Kor J Pharmacogn. 1985;16(1):49-50.
29. Jeong SJ, Miyamoto T, Inaqaki M, Kim YC, Higuchi R. Rotundines A-C, three novel sesquiterpene alkaloids from Cyperus rotundus. J Nat Prod. 2000;63(5): 673-675.
30. Glomset JA. Physiological role of lecithin cholesterolacyltransferase. Am J Clin Nutr. 1970;23(8):1129-36.
31. Achliya GS, Wadodkar SG, Dorle AK. Evaluation of hepatoprotective effect of amalkadi ghrita against carbon tetrachloride-induced hepatic damage in rats. J Ethnopharmacol. 2004;90(2):229-32.
32. Gilani AH, Janbaz KH, Akhtar MS. Selective protective effect of an extract from fumaria parviflora on paracetamol induced hepatotoxicity. General Pharmacology: The Vascular System. 1996;27(6):979-83.
33. Badman MK, Filer JS. The adipocyte as an active participant in energy balance and metabolism. Gastroenterology. 2007;132(6): 2103-115.
34. Maffei M, Halas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S. Leptin levels in human and rodent : measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. Nat Med. 1995;1(11):1155-61.
35. Hotta K, Funahasgi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maede K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y. Plasma concentrations of a

- novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscl Thromb Vas.* 2000;20(6):1595-9.
36. Park S, Hong SM, Ahn IS. Long-term ICV infusion of insulin, but not glucose, modulates body weight and hepatic insulin sensitivity through modifying hypothalamic insulin signaling pathway in type 2 diabetic rats. *Neuroendocrinology.* 2009;89(4): 387-99.
37. Korean society for the study of obesity. *Clinical obesity.* Seoul:Korea medical book publisher. 2008:86-9, 260-3, 425-562.
38. Sacrpance PJ, Zhang Y. Leptin resistnace; a prediposing factor for diet-induced obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009;296(3): R463-R500.
39. Kim SJ, Park KG, Kim HK, Kim MK, Lee SW, Hwang JS, Han SW, Hur SH, Lee IK. Serum adiponectin concentration according to visceral fat amount and its relationship of metabolic risk factors in premenopausal obese women. *Korean J Med.* 2004;66(3): 259-66.
40. Chai YH, Kim BS, Kim KH, Park HJ. A Study on the Relationship between Obesity Index and Examination Results Among Visitors of a Comprehensive Health Screening Center in Pusan. *J. Korean Public Health Assoc.* 1993;19(2):64-77.
41. Han KH. Dyslipidemia in metabolic syndrome. *Cardiovascular update.* 2003;5(4): 21-7.
42. Shon CM, Nho MR, Lee YH, Lim JH. The clinical and cost effectiveness of medical nutrition therapy in persons with hypercholesterolemia. *J. Korean dietetic association.* 2003;9(1):32-90.
43. Park YJ, Rhee CS, Lee YC. Distribution Patterns of Serum Lipids by Degree of Obesity and Blood Pressure in Korean Adults. *J. Lipid Atheroscler.* 1993;3(2):165-80.
44. Son HS. Etiology of dyslipidemia. *Diabetes mellitus.* 2004;5(2):40-2
45. Meisenberg G, Simons WH. *Medical biochemistry.* Seoul:Jungmunkag. 2005:407-67.
46. Kang HC, Kim SM, Yoon BB, Kook SR, Park YS, Ko YK, Lee DJ. Relationship of body fat, lipid, blood pressure, glucose in serum to waist-hip ratio between obese and normal body mass index group. *J Korean Acad Fam Med.* 1997;18(3):317-25.