

고지방식으로 유도된 비만형 동물모델에서 부자 물추출물의 비만 및 당대사 개선 효능 평가

송미영

동국대학교 한의과대학 한방재활의학교실

Evaluation of Efficacy of *Aconitum carmichaeli* Debx Extract on Obesity and Glucose Tolerance in Diet Induced Obese Mice

Mi-Young Song

Department of Rehabilitation Medicine of Korean Medicine, College of Korean Medicine, Dongguk University

Received: May 9, 2017

Revised: June 6, 2017

Accepted: June 7, 2017

Correspondence to: Mi-Young Song
Department of Rehabilitation Medicine
of Korean Medicine, College of Korean
Medicine, Dongguk University, 123
Dongdae-ro, Gyeongju 38066, Korea
Tel: +82-54-770-1256
Fax: +82-54-770-1200
E-mail: miyoungsong@dongguk.ac.kr

Copyright © 2017 by The Society of Korean
Medicine for Obesity Research

Objectives: This study investigated the effects of water extract of *Aconitum carmichaeli* Debx (ACD) on obesity and glucose tolerance in high fat diet induced obese mice.

Methods: Five-week-old C5BL/6 mice were fed a high fat diet (HFD) containing or not containing ACD (100 or 300 mg/kg) for 16 weeks. Body weight, food intake, fasting blood glucose, and body temperature were checked every week and then organs, blood serums were collected after 16-week treatment. Furthermore oral glucose tolerance test (OGTT) was carried out after treatment.

Results: ACD treated mice showed no significant decreases in body weight and adipose tissue weight as compared with HFD mice. Lipid accumulations in liver and serum lipid levels were not different between ACD treated and HFD mice. However, ACD extract administration significantly and dose-dependently reduced fasted plasma glucose and glucose tolerance as determined by OGTT.

Conclusions: The present study demonstrates that ACD might prevent diet-induced glucose tolerance in mouse models of obesity.

Key Words: *Aconitum carmichaeli* Debx, C5BL/6 mouse, Obesity, Glucose, Oral glucose tolerance test

서론

한의학에서는 비만의 원인을 양허(陽虛), 비허(脾虛), 식적(食積), 담음(痰飲), 어혈(瘀血) 및 간울(肝鬱)의 여섯 가지로 나누어 변증하여 치료하고 있으며¹⁾, ‘양허’와 ‘비허’는 허증형 비만 유형으로 에너지 대사를 저하로 인해 발생된 비만과 관련이 깊다²⁾.

최근 비만 치료에 있어 섭취 에너지의 조절뿐만 아니라 생체 에너지 대사 촉진을 통해 에너지 소비를 증가시켜 비만을 개선시키고자 하는 연구들이 많이 이뤄지고 있다³⁾. 생

체 에너지는 한의학에서의 氣의 개념으로도 이해할 수 있는데⁴⁾, 한의학에서 氣의 작용은 推動 및 溫煦 작용으로 대표된다⁵⁾. 저자는 보기 혹은 보양 약물의 추동 및 온후 작용이 생체 에너지 대사를 조절할 수 있을 것이라는 가설 아래, 보기, 보양 약물의 에너지 대사 조절 작용을 통한 한비만 효능을 연구하여 왔다. 그 결과 육계와 백출의 항비만, 에너지 대사 조절 효능을 비만형 동물 모델과 골격근 세포 배양 모델을 통해서 확인할 수 있었다⁶⁻⁸⁾.

한편, 부자(附子)는 미나리아재비과(Ranunculaceae)에 속한 다년생 초본인 오두(烏頭, *Aconitum carmichaeli*

Debx [ACD])의 자근(子根)을 가공한 것으로 본초학적으로 부자의 기미(氣味)는 열(熱), 감신(甘辛)하며 유독(有毒)하다. 양중지양(陽中之陽)의 본초로 補火助陽, 回陽退陰, 溫中止痛의 효능을 나타내는 대표적인 보양제이다⁹⁾. 따라서 부자는 한의 비만 변증 유형 중 특히 기허, 양허를 동반한 허증형의 비만 유형에 사용될 수 있으며, 열 발생을 통한 생체 에너지 조절 효능이 기대되는 약물이다.

부자의 열 발생 효능과 관련하여, 비만형 동물 모델이 아닌 일반식 사료를 공급한 실험쥐에 2주간 부자를 투여했을 때 부자가 골격근 내 열발생에 관여하는 UCP 3의 발현량을 증가시키는 효능을 나타내었다¹⁰⁾. 항비만 및 당대사 조절 작용과 관련하여 부자는 골격근 세포 배양모델에서 당대사를 증가시키고⁶⁾, 에너지 조절 및 미토콘드리아 생합성에 관여하는 PGC-1 α 및 adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)를 활성화시켰으며¹¹⁾, 2형 당뇨병 동물모델에서 공복혈당 감소 효능을 나타냈다¹²⁾. 그러나 비만형 동물모델에서 부자의 항비만 및 당대사 조절 효능과 관련한 연구가 이뤄지지 않았기 때문에, 본 연구에서 고지방식이로 유발된 비만형 동물 모델에 부자를 투여하여 부자의 항비만 및 당대사 조절 효능을 평가하였다.

재료 및 방법

1. 약재

부자는 수치를 한 포부자를 (주)광명당제약(Ulsan, Korea)으로부터 구입하였다. 시료의 조제는 약재 200 g에 증류수 2 L를 가하여 2시간 동안 100°C에서 환류 추출하고, 전액을 여과지(Whatman No. 2; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)로 여과한 후 잔류물에 동량의 물을 첨가하여 동일방법으로 2차 추출하였다. 모든 추출액을 합하여 회전식 감압농축기(Buchi Rotavapor R-114 system)로 감압 농축한 후 동결건조(Freeze Dryer FD5508A; Ilsin Lab., Dongducheon, Korea)하여 물추출물 건조분말을 제조하였다. 수득률은 22.5%였다. 추출물은 밀폐 용기에 넣어 냉동 보관하고 실험 직전에 생리식염수에 적정 농도로 녹여 시험 약물로 사용하였다.

2. 실험동물 및 모델 제작

실험동물은 5주령 C57BL/6 수컷 마우스를 (주)샘타코바이오코리아(Samtako Bio Korea, Osan, Korea)로부터 구입하였다. 모든 실험동물은 동물보호법 13조 규정에 따라 관리하였으며, 실험기간 동안 항온, 항습이 가능한 사육장에서 실내온도 22°C \pm 2°C, 습도 55% \pm 5%, 명암 12시간(day light 06:00~18:00)을 주기로 실험종료 시까지 일정한 사육조건 환경을 유지하였다. 구입 후 1주 동안 적응기간을 주었으며 일반적인 행동 이상 여부를 관찰하여 이상이 관찰되는 동물은 실험에 사용하지 않았다. 정상식이군(normal diet group), 고지방식이군(high fat diet group), 고지방식이와 부자 100 mg/kg/day 투여군(ACD 100) 및 고지방식이와 부자 300 mg/kg/day 투여군(ACD 300)의 네 개의 군에 실험동물을 각 세 마리씩 무작위 배정하였다. 정상식이군을 제외한 나머지 세 개의 군들은 고지방식이를 약물 투여 없이 1주간 섭취시켰다. 이를 통해 정상식이군에 비해 10% 이상의 체중 증가가 유도된 것을 확인한 후, 고지방식이를 지속하면서 고지방식이군에는 생리식염수, 부자 투여군에는 농도를 달리한 부자를 각 16주간 경구 투여하였다. 정상식이 사료는 엔비고사(Envigo, Alconbury Huntingdon, UK)의 2018S 사료를 사용하였고, 고지방식이 사료는 60 kcal%의 지방을 함유하는 Research diets사(New Brunswick, NJ, USA)의 D12492를 사용하였다.

3. 체중, 음수량, 섭식량 변화 및 혈당 측정

체중은 실험기간 동안 매주 1회 측정하였고, 또한 실험기간 동안 3일 간격으로 음수량과 섭식량을 측정하였다. 혈당은 매주 1회 12시간 이상 절식시킨 후 모든 동물의 꼬리정맥으로부터 혈액을 수집하여 혈당측정기(Accu-Check; Roche Diagnostics, Basel, Switzerland)를 이용하여 측정하였다. 또한 기초체온은 매주 1회 오후 3시에 직장 체온을 thermocouple probe (Physitemp, Clifton, NJ, USA)를 이용하여 측정하였다.

4. 경구내당능 측정

경구내당능 검사(oral glucose tolerance test)는 약물투여 마지막 날 12시간 이상 모든 동물을 금식시키고 실시하였다. 포도당 용액을 체중(kg)당 2 g씩 경구 투여한 다음 0,

30, 60, 90, 120분에 각각 실험동물의 꼬리정맥으로부터 혈액을 수집하고 혈당측정기(Accu-Check)를 이용하여 혈당 변화를 측정하였다.

5. 혈청 지질 및 간 효소 측정

약물투여 종료 후 최소 12시간 이상 절식시킨 후 모든 동물을 희생시키고 복대정맥으로부터 혈액을 수집하였다. 수집된 혈액은 6,000 rpm에 15분간 원심 분리함으로써 혈청을 분리하였으며, 자동혈액분석기(FDC7000i; Fujifilm Co., Tokyo, Japan)를 이용하여 혈청 내 aspartate amino-transferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), 총콜레스테롤(total cholesterol, TC), high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) 및 중성지방(triglyceride, TG)의 농도를 측정하였다.

6. 조직 무게 측정

모든 실험동물을 희생시키고 심장에서부터 생리식염수를 관류하여 혈액을 제거한 후 백색지방(내장지방: 부고환 지방, 신장주위지방, 장간막지방), 간, 췌장 및 비복근을 적출한 후, 생리식염수로 세척한 다음 여과지로 수분을 제거한 후 무게를 측정하였다.

7. H&E 염색

적출한 간을 4%의 paraformaldehyde에 24시간 담가 고정하고, 파라핀 포매 과정을 거친 후 조직 절편기(micro-

tome)를 이용하여 3 μm 두께로 박절하여 조직 슬라이드를 제작하였다. 각 조직 슬라이드를 H&E로 염색하였으며, 광학현미경(Leica DM 500; Leica, Wetzlar, Germany)을 통해 조직학적 변화를 관찰하였다.

8. 통계분석

각 실험 모든 측정값은 평균±표준오차(means±standard errors of the mean)로 표시하였고 통계적 분석은 GraphPad Prism program ver. 5.0 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA)으로 one-way ANOVA (Tukey's post hoc test)를 사용하여 각 군 간의 차이를 분석하였으며, P값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결과 및 고찰

1. 체중

16주간의 고지방식이 및 약물 투여 후, 고지방식이군의 체중이 45.0±1.0 g, 정상식이군의 체중이 30.0±2.6 g으로 고지방식이군의 체중이 유의하게 증가하였다. 부자 투여군은 ACD 100이 42.0±2.7 g, ACD 300이 44.6±4.9 g으로 고지방식이 대조군에 비해서 유의한 체중변화가 없었으며 (Fig. 1A), 통계적인 유의성은 없었지만, ACD 100에 비해서 ACD 300에서 체중이 증가하는 경향을 나타내었다. 군 별로 섭취한 열량을 비교했을 때, 고지방식이군과 2종의 부자투여군 간의 유의한 차이가 없었으므로(Fig. 1B), 부자 투

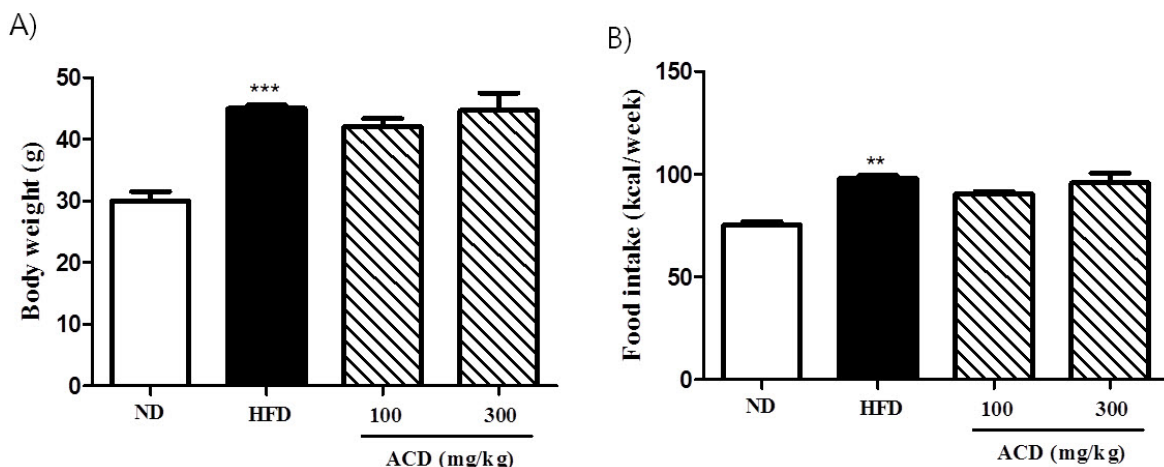


Fig. 1. Effect of ACD extract on body weight, (A) Body weight, (B) Energy intake. Results are presented as mean±standard error (n=3). ***P<0.001 and **P<0.01 vs. normal chow fed controls (ND group), ND: normal diet, HFD: high fat diet, ACD: *Aconitum camichaeli* Debx.

여가 식이 섭취량에는 영향을 주지 않는 것으로 나타났다.

주요 조직 무게를 비교했을 때, 간의 무게는 정상식이군과 고지방식이군과의 유의한 차이가 있었는데, 비만으로 간 조직의 지방축적이 증가하면 간의 무게가 증가하는 것으로 알려져 있다¹³⁻¹⁵. 췌장 무게는 두 군 간 유의한 차이가 없었으며, 이는 이전 연구 결과와도 일치하는 바였다¹³. 고지방식이군과 부자 투여군을 비교하였을 때, 간, 췌장 무게에서 유의한 차이가 없었다. 또한 골격근은 에너지 대사의 중요한 부분을 차지하며, 비만도가 증가할수록 골격근 비율이 감소하며, 이는 신체 운동 기능 감소, 인슐린저항성 증가, 에너지 대사율 감소 등과 연관된 것으로 알려져 있다¹⁶⁻¹⁸. 하퇴비복근으로 측정된 골격근량의 비율은 고지방식이군이 정상식이군에 비해서 유의하게 감소하여¹⁶⁻¹⁸ 이전 연구와 동일하게 비만할수록 근육 비율이 감소하는 결과를 보였으며 고지방식이 대조군과 부자 투여군 간의 유의한 차이는 없었다(Table 1).

2. 백색지방조직

부자의 항비만 효능을 보다 구체적으로 평가하기 위하여 부자 추출물 투여 후 백색지방조직 중 내장지방의 무게 변화를 측정하였다. 내장지방은 부고환지방, 신장주위지방 및 장간막지방으로 이루어져 있으므로¹⁹, 이들을 각각 적출한 후, 무게를 비교하였다. 세 가지 종류의 지방 무게를 각각 비교했을 때, 고지방식이 대조군과 부자 투여군 간의 유의

한 차이가 없었으며, 내장지방의 총량 역시 두 군 간의 유의한 차이가 없었다(Table 2).

3. 간의 지질 축적 및 간 기능 평가

간 조직의 지질 축적 상태를 H&E 염색법을 통해 평가하였다. 정상식이군에 비해 고지방식이군에서 지방구의 크기 및 개수가 현저하게 증가하여 비만으로 인한 지방간의 형태가 나타났다. 부자 투여군과 고지방식이군과 비교 시 간 조직 내 지질 축적 정도의 뚜렷한 개선 효과는 나타나지 않았다(Fig. 2). 따라서 체중, 간 조직 무게 및 백색지방조직 무게 측정 등을 통한 앞선 실험 결과와 동일하게 간 조직 내 지질 상태 평가를 통해서도 부자의 뚜렷한 항비만 효능을 발견할 수 없었다.

또한 비만으로 인한 간 손상 및 약물의 간 기능 보호효과를 평가하기 위해서 가장 일반적인 간 기능 평가 항목인 AST, ALT의 혈청 농도를 측정하였다. 정상식이군에 비해서 고지방식이군에서 두 항목의 농도가 각각 상승하였으며, 고지방식이군과 비교 시 부자 투여군에서 개선 작용이 관찰되지 않았다. 부자 투여군에서 각 농도별 한 개체씩 AST 및 ALT의 혈청 농도가 두드러지게 상승한 것으로 나타났는데, AST의 경우 부자 100 mg/kg 투여군에서 369 UI/L, ALT의 경우 부자 300 mg/kg 투여군에서 422 UI/L까지 상승한 개체가 각각 있었다. 본 연구와 동일한 포부자 물추출물을 300 mg/kg의 동일 농도로 갑상선기능저하증 흰쥐모델에 4

Table 1. Effect of ACD Extract on Tissues Weight

Variable	ND	HFD	ACD 100 mg/kg	ACD 300 mg/kg
Liver (g)	1.26±0.24	2.13±0.25*	1.40±0.36	2.24±0.99
Pancreas (g)	0.35±0.02	0.40±0.03	0.29±0.12	0.36±0.06
MW/BW (%)	0.64±0.04	0.49±0.03**	0.44±0.04	0.44±0.06

Values are presented as mean±standard error (n=3). ACD: *Aconitum carmichaeli* Debx, ND: normal diet, HFD: high fat diet, MW: muscle (gastrocnemius) weight, BW: body weight. **P<0.01 and *P<0.05 vs. normal chow fed controls (ND group).

Table 2. Effect of ACD Extract on Adipose Tissues Weight

Variable	ND	HFD	ACD 100 mg/kg	ACD 300 mg/kg
Epididymal adipose tissue (g)	0.55±0.21	0.89±0.27	1.16±0.17	0.99±0.22
Perirenal adipose tissue (g)	0.18±0.09	0.53±0.08**	0.55±0.08	0.56±0.08
Mesenteric adipose tissue (g)	0.34±0.18	1.17±0.16*	1.10±0.25	1.21±0.44
Total (g)	1.07±0.48	2.59±0.38**	2.94±0.32	2.75±0.49

Values are presented as mean±standard error (n=3). ACD: *Aconitum carmichaeli* Debx, ND: normal diet, HFD: high fat diet. **P<0.01 and *P<0.05 vs. normal chow fed controls (ND group).

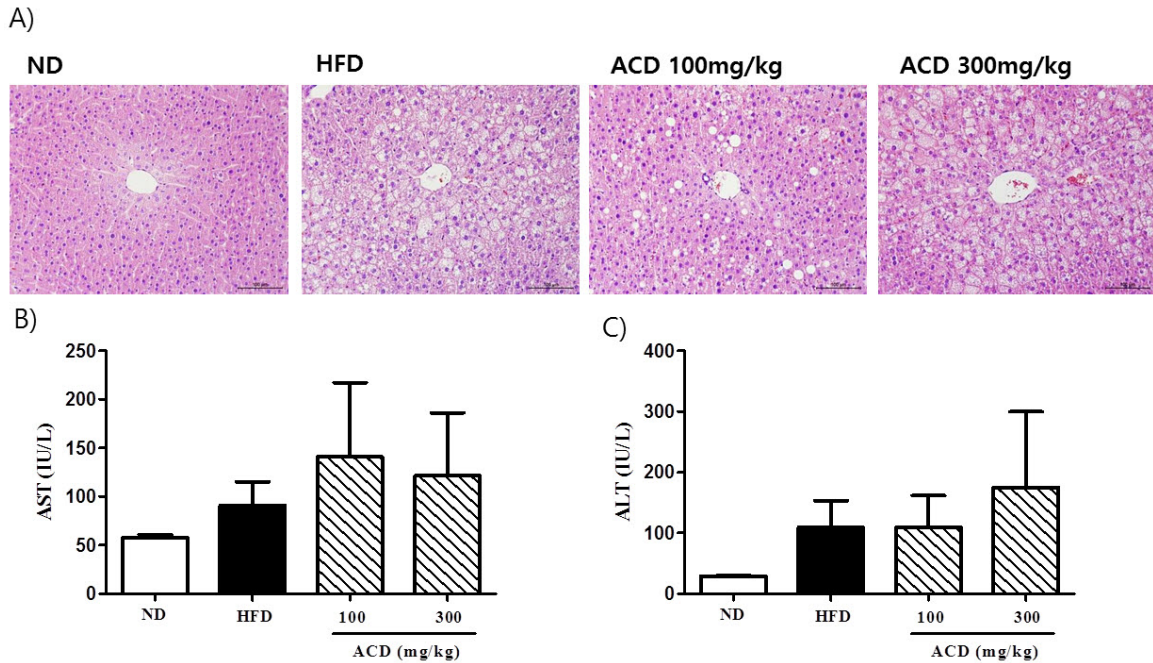


Fig. 2. Effects of ACD extract on lipid accumulations in livers and liver function, (A) H&E stained liver tissues ($\times 200$), (B, C) Serum AST and ALT levels. Values are presented as mean \pm standard error (n=3). ND: normal diet, HFD: high fat diet, ACD: *Aconitum carmichaeli* Debx, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase.

Table 3. Effect of ACD extract on serum profiles

Variable	ND	HFD	ACD 100 mg/kg	ACD 300 mg/kg
TG (mg/dl)	26.33 \pm 3.79	23.00 \pm 6.56	47.67 \pm 14.05	52.33 \pm 20.74
TC (mg/dl)	90.33 \pm 2.89	178.33 \pm 8.62*	173.33 \pm 11.37	178.00 \pm 29.87
HDL-C (mg/dl)	109.00 \pm 3.00	170.33 \pm 12.50	178.00 \pm 2.65	170.67 \pm 25.15

Values are presented as mean \pm standard error (n=3). ACD: *Aconitum carmichaeli* Debx, ND: normal diet, HFD: high fat diet, TG: triglycerides, TC: total cholesterol, HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol. *P < 0.05 vs. normal chow fed controls (ND group).

주간 투여한 연구에서 AST 및 ALT 혈청 농도가 각각 60~80 IU/L 및 40~60 IU/L로 나타난 바 있다²⁰⁾. 본 연구에서 일부 개체의 간 기능 저하가 비만으로 인한 간 내 지질축적에 따른 간 손상의 결과인지 혹은 비교적 장기간의 약물 투여(16주)로 인한 약물 독성에 간 손상의 결과인지에 대해서는 추후 연구를 통해서 보다 엄격히 평가해야 하겠다.

4. 혈청 지질

혈청 지질 개선과 관련하여 TC, TG 및 HDL-C의 수치를 측정하였다. 정상식이군과 고지방식이군을 비교 시 TG는 두 군 간 유의한 차이가 없었으며, HDL-C는 고지방식이군에서 오히려 높게 측정되었는데, 이전 동일 동물 모델을 사용한 이전 연구에서도 동일한 결과를 확인할 수 있었

다^{14,15,21,22)}. 부자 투여 시 측정된 세 가지 항목 모두에서 유의한 개선 효과가 관찰되지 않았다(Table 3).

5. 혈당 및 내당능장애

비만으로 인한 인슐린 저항성은 고혈당증, 내당능장애 및 2형 당뇨병을 유발시키는 것으로 알려져 있다²³⁾. 비만형 동물 모델에서 부자의 당 대사 관련 효과를 평가하기 위하여 공복 혈당 및 내당능을 평가하였다. 공복혈당은 정상식이군이 101.3 \pm 5.9 mg/dl, 고지방식이군이 148.3 \pm 6.5 mg/dl로 고지방식이군에서 유의하게 상승하였다. 부자 투여군은 100 mg/kg 농도에서 127.5 \pm 8.7 mg/dl 및 300 mg/kg 농도에서 116.0 \pm 7.8 mg/dl로 고지방식이군에 비해 농도 의존적으로 유의하게 감소하는 것으로 나타났다(Fig.

3A). 또한 경구당부하검사를 통해 내당능장애를 측정하였는데, 고지방식이군은 포도당 투여 직후부터 120분까지 정상식이군에 비해서 지속적인 내당능장애를 나타내었으며, 부자 투여 시 시간 경과에 따라 혈당이 보다 효과적으로 감소하는 분포를 나타내었다(Fig. 3B). 이를 곡선하면적(area under the curve)으로 분석한 결과, 부자 투여군이 고지방식이군에 비해서 농도 의존적으로 유의하게 감소하였다(Fig. 3C).

앞서 설명한 결과에서 부자 추출물의 항비만 작용은 거의 나타나지 않은 것에 반해 공복혈당 및 내당능장애 개선 효능을 확인할 수 있었다. 부자의 당 대사 조절 효능과 관련한 기존 연구에서 2형 당뇨병 동물모델에서 부자 추출액 경구 투여 시 혈당이 유의하게 감소한 것으로 보고된 바 있으며¹²⁾, 또한 골격근 세포 배양 모델에서 부자 추출액이 세포 내로의 glucose uptake를 증가시켰고⁶⁾, 당 대사와 관련 있는 AMPK 및 PGC1a의 발현량을 증가시킨 것으로 보고된 바 있다¹¹⁾. 따라서 부자의 당대사 조절, 항당뇨 작용에 대해서는 추후 연구를 통해 효능 및 작용 기전을 보다 구체적으로 확인할 필요가 있다.

6. 기초체온

기초체온의 변화는 에너지 대사의 변화와 유의한 관계가 있는 것으로 알려져 있으며, 여러 동물모델에서 비만도가 증가할수록 기초체온이 감소하고, 에너지 대사율도 감소하는 것으로 알려져 있다²⁴⁻²⁶⁾. 부자는 골격근내 열 발생에 관여하는 UCP 3의 발현량을 증가시키는 효능을 나타내었으며¹⁰⁾, 갑상선 기능 저하증 동물모델에서 체온 저하를 개선시켰고, 체온 조절과 관련한 척수후신경절과 뇌의 체온조절단백질의 발현을 조절하였다²⁰⁾. 이에 열 발생 촉진을 통

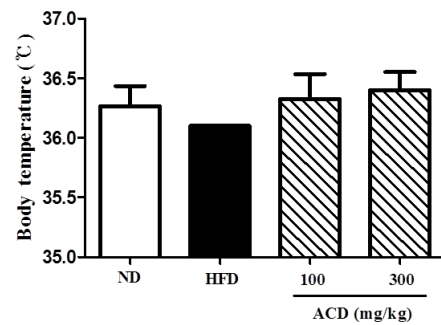


Fig. 4. Effects of ACD extract on basal temperature, ACD: *Aconitum carmichaeli* Debx, ND: normal diet, HFD: high fat diet.

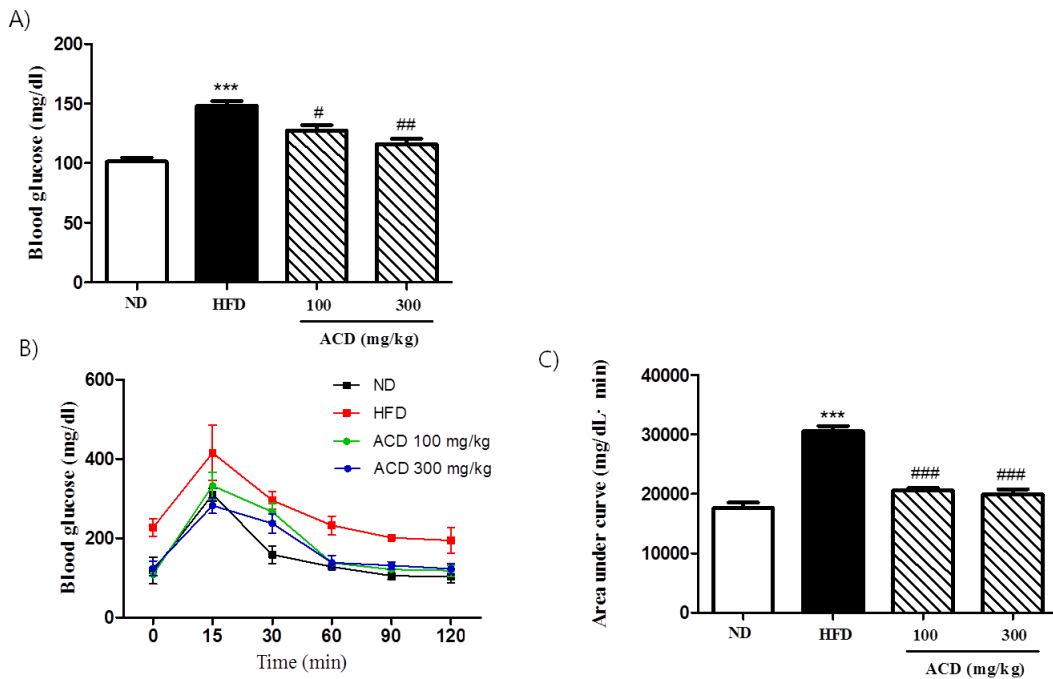


Fig. 3. Effects of ACD extract on fasting glucose and glucose tolerance, (A) Serum fasting glucose, (B) OGTT, (C) Area under curve in OGTT. Values are presented as mean±standard error (n=3). ***P<0.001 vs. normal chow fed controls (ND group); ###P<0.001, ##P<0.01, and #P<0.05 vs. HFD mice, ACD: *Aconitum carmichaeli* Debx, ND: normal diet, HFD: high fat diet, OGTT: oral glucose tolerance test.

한 에너지 대사를 조절의 간접적인 평가를 위하여 고지방식이 기간별로 기초체온을 측정, 비교하였다. 그 결과 부자 추출물은 고지방식이 대조군에 비하여 체온을 상승시키는 경향을 나타냈으나, 통계적인 유의성은 없었다(Fig. 4).

결론

고지방식으로 유도된 C57BL/6 마우스 비만형 동물모델에 부자 물추출물(100, 300 mg/kg)을 16주간 투여한 결과, 체중, 지방조직 무게, 간 조직 내 지질침착 및 혈청 지질 수치에서 유의한 항비만 효능을 확인할 수 없었다. 그러나 부자 물추출물은 비만으로 인한 공복혈당 및 당내성에는 농도 의존적으로 유의한 개선 효능을 나타냈다. 부자 추출물의 비만으로 유발된 당내성에서 조절 효능 및 작용 기전에 대해서 추후 연구가 필요하겠다.

References

1. Moon JS, Kang BG, Ryu EK, Choi SM. A study of syndrome of index differentiation in obesity. *J Korean Med Obes Res.* 2007 ; 7(1) : 55-69.
2. Kim SJ, Shin SW, Kim HJ. Obesity from the view point of metabolic rate. *J Korean Med Obes Res.* 2003 ; 3(1) : 95-105.
3. Tseng YH, Cypess AM, Kahn CR. Cellular bioenergetics as a target for obesity therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2010 ; 9(6) : 465-82.
4. Wallace DC. Mitochondria as Chi. *Genetics.* 2008 ; 179(2) : 727-35.
5. Bae BC. Basic Korean medicine. Seoul : Seongbosa. 1997 : 385-416.
6. Song MY. The effects of Cinnamomum cassia Blume, Aconitum carmichaeli Debx, and Pueraria lobata Benth on glucose and energy metabolism in C2C12 myotubes. *J Korean Med Obes Res.* 2015 ; 15(2) : 131-6.
7. Song MY. The effects of Astragali radix extracts on mitochondrial function in C2C12 myotubes. *J Korean Med Obes Res.* 2014 ; 14(2) : 55-62.
8. Song MY, Kang SY, Oh TW, Kumar RV, Jung HW, Park YK: The roots of Atractylodes macrocephala Koidzumi enhanced glucose and lipid Metabolism in C2C12 myotubes via mitochondrial regulation. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015 ; 2015 : 643654.
9. The National College of Korean Medicine of Herbology. Herbology. Seoul : Youngrimsa. 2016 : 372-74.
10. Kang BK, Kim EK, Kim IS, Hwang TO, Lee SW, Lee SK, et al. Effects of buja·padu·daehwang·seokgo extract on UCPs expression in mice. *Korean J Orient Physiol Pathol.* 2007 ; 21(6) : 1407-10.
11. Song MY. Effect of Aconitum carmichaeli Debx on energy metabolism in C2C12 skeletal muscle cells. *J Korean Med Obes Res.* 2016 ; 16(2) : 109-15.
12. Jung HS, Song BY, Lee CH, Yook TH. effects of cinnamomum cassia and aconitum carmichaeli's pharmacopuncture and oral administration on blood sugar in type II diabetic mice. *Acupuncture.* 2010 ; 27(5) : 1-12.
13. Song MY. The study of the changes of obesity-relating biomarkers in high fat fed-induced C57BL/6 mice. *J Korean Med Obes Res.* 2016 ; 16(1) : 19-26.
14. Song MY. Antiobesity effect of water extract of Coix lacrymajobi var. mayuen in high fat fed C5BL/6 mice. *J Korean Med Obes Res.* 2016 ; 16(1) : 27-35.
15. Jung HW, Kang AN, Kang SY, Park YK, Song MY. The root extract of pueraria lobata and its main compound, puerarin, prevent obesity by increasing the energy metabolism in skeletal muscle. *Nutrients.* 2017 ; 9 : 33.
16. Sishi B, Loos B, Ellis B, Smith W, du Toit EF, Engelbrecht AM. Diet-induced obesity alters signalling pathways and induces atrophy and apoptosis in skeletal muscle in a prediabetic rat model. *Exp Physiol.* 2011 ; 96(2) : 179-93.
17. Pompeani N, Rybalka E, Latchman H, Murphy RM, Croft K, Hayes A. Skeletal muscle atrophy in sedentary Zucker obese rats is not caused by calpain-mediated muscle damage or lipid peroxidation induced by oxidative stress. *J Negat Results Biomed.* 2014 ; 13 : 19.
18. Aguiar AF, de Souza RW, Aguiar DH, Aguiar RC, Vechetti IJ Jr, Dal-Pai-Silva M. Creatine does not promote hypertrophy in skeletal muscle in supplemented compared with nonsupplemented rats subjected to a similar workload. *Nutr Res.* 2011 ; 31(8) : 652-7.
19. Nagai M, Komiya H, Mori Y, Ohtaz T, Kasahara Y, Ikeda Y. Estimating visceral fat area by multifrequency bioelectrical impedance. *Diabetes Care.* 2010 ; 33(5) : 1077-9.
20. Hwang MS, Hwang JY, Kang SY, Kang AN, Roh HS, Park YK. Effects study of Aconiti Lateralis Radix Preparata extract on the regulation of heat and cold in PTU-induced hypothyroidism rats. *Korean J Herbol.* 2016 ; 31(6) : 63-71.
21. Williams LM, Campbell FM, Drew JE, Koch C, Hoggard N, Rees WD, et al. The development of diet-induced obesity and glucose intolerance in C57BL/6 mice on a high-fat diet consists of distinct phases. *PLoS One.* 2014 ; 9(8) : e106159.
22. Kim DY, Kim MS, Sa BK, Kim MB, Hwang JK. Boesenbergia pandurata attenuates diet-induced obesity by activating

- AMP-activated protein kinase and regulating lipid metabolism. *Int J Mol Sci.* 2012 ; 13(1) : 994-1005.
23. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000 ; 106(4) : 473-81.
24. Landsberg L, Young JB, Leonard WR, Linsenmeier RA, Turek FW. Is obesity associated with lower body temperatures? Core temperature: a forgotten variable in energy balance. *Metabolism.* 2009 ; 58(6) : 871-6.
25. Jurgens HS, Schurmann A, Kluge R, Ortmann S, Klaus S, Joost HG, et al. Hyperphagia, lower body temperature, and reduced running wheel activity precede development of morbid obesity in New Zealand obese mice. *Physiol Genom.* 2006 ; 25(2) : 234-41.
26. Heikens MJ, Gorbach AM, Eden HS, Savastano DM, Chen KY, Skarulis MC, et al. Core body temperature in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2011 ; 93(5) : 963-7.