

## 수풍순기환 투여가 고지방, 고탄수화물 식이로 유발된 비만형 제2형 당뇨병 동물모델에 미치는 영향

박종설, 이병철, 두호경, 안영민, 안세영  
경희대학교 한의과대학 신계내과학교실

### The Effects of *Supungsunki-hwan* on High Fat, High Carbohydrate Diet-induced Obese Type 2 Diabetic Mouse Model

Jong-seol Park, Byung-cheol Lee, Ho-kyung Doo, Young-min Ahn, Se-young Ahn  
Dept. of Internal medicine, College of Oriental Medicine, Kyung-hee University

#### ABSTRACT

**Objective :** Obesity is an important cause of diabetes, and lipotoxicity causes insulin resistance. Recently a lot of research is being done on PPAR- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , adiponectin, and leptin, which are important obesity related factors. In this study, we investigated the effects of *Supungsunki-hwan* on high fat, high carbohydrate diet-induced obese type 2 diabetic mouse models.

**Methods :** Diabetes was induced in ICR male mouse (30 $\pm$ 5g) with Surwit's high fat, high sucrose diet. Mice were divided into 4 groups(n=10) of Normal, Control, *Supungsunki-hwan* group, and acarbose group. The *Supungsunki-hwan* group was given 10% *Supungsunki-hwan* in their diet, and the acarbose group was given 0.5% acarbose in their diet. After 6 weeks, body weight, food intake, FBS and OGTT, lipid profile and liver enzymes, epididymal fat weight, and gene expression of leptin, adiponectin, TNF- $\alpha$  and PPAR- $\alpha$  were measured. Leptin, adiponectin, tumor necrosis factor(TNF)- $\alpha$  and peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- $\alpha$  were evaluated by reverse transcription-polymerase chain reaction.

**Results :** *Supungsunki-hwan* increased the gene expression of PPAR- $\alpha$ , which reduces lipotoxicity and insulin resistance. *Supungsunki-hwan* also significantly reduced triglyceride, AST, ALT serum levels, and 1 hour oral glucose tolerance levels.

**Conclusion :** These results show that *Supungsunki-hwan* improves insulin resistance in the liver and muscles, by reducing triglyceride levels and lipotoxicity through increased PPAR- $\alpha$  gene expression. This is supported by the fact that *Supungsunki-hwan* significantly reduces 1 hour oral glucose tolerance levels. Therefore we suggest that *Supungsunki-hwan* would be an effective treatment for obese type 2 diabetic patients.

**Key words :** *Supungsunki-hwan*, insulin resistance, lipotoxicity, PPAR- $\alpha$ , Type 2 diabetes, Obesity

## 1. 서 론

당뇨병은 인슐린의 절대적 또는 상대적 결핍 및

- 교신저자: 안세영 서울특별시 동대문구 회기동 1번지  
경희의료원 부속한방병원 한방 6내과  
TEL: 02-958-9097 FAX: 02-958-9158  
E-mail: ajhj@unitel.co.kr

- 이 연구는 2007년도 경희대학교 연구비지원에 의한 결과임  
(KHU-20070639)

조직에서의 인슐린 작용성 저하에 기인하는 고혈당과 이에 수반되는 대사장애를 특징으로 하는 질환이다. 인류문명의 발달에 따른 식이형태와 생활양식의 변화로 인해 비만인구와 함께 증가추세에 있는 제 2형 당뇨병(Type 2 Diabetes Mellitus)은 인슐린의 분비가 절대적으로 부족한 제 1형 당뇨병(Type 1 Diabetes Mellitus)과는 달리 인슐린 저항성이 주요한 병태생리학적 특징이다. 인슐린 저

항성은 유전적인 요인과 함께 말초조직에서 인슐린 감수성을 감소시키는 식이형태나 비만, 운동부족, 스트레스 등의 생활습관과 밀접한 관련이 있다<sup>1,2</sup>.

최근 제 2형 당뇨병 환자의 85%가 비만이라는 조사 결과에서 보듯이, 비만은 제 2형 당뇨병의 가장 중요한 원인이다. 제 2형 당뇨병의 발병 위험률은 BMI(Body Mass Index)의 증가와 함께 높아지는 것으로 알려져 있으며, 과도한 지방 비율과 복부에 집중된 지방은 대사증후군을 포함한 여타 대사 장애에 있어 매우 중요한 위험인자이다<sup>3-5</sup>.

비만과 관련하여 최근 지방조직이 중성지방을 합성하고 저장하는 역할 외에도 여러 호르몬들을 분비하는 내분비 기능이 있음이 밝혀졌다<sup>6</sup>. 지방세포에서 생성, 분비되어 다양한 신호 전달에 관여하는 여러 단백질들을 통칭하여 'adipocytokine' 혹은 'adipokine' 이라고 부른다. 1994년 처음 발견된 leptin을 비롯하여 adiponectin, TNF- $\alpha$  등이 비만과 관련하여 중요한 adipokine이며, 핵수용체인 PPAR- $\alpha$  또한 비만관련 지표로서 중요한 의미를 가진다<sup>7-12</sup>.

한의학에서는 현대의 당뇨병을 消渴의 범주로 본다. 黃帝內經에서는 消渴, 消癉, 肺消, 鬲消, 消中, 食飮, 風消 등 10개의 관련 병명이 등장하며, 多飮, 多食, 多尿 등의 증상 기록과 함께 비만과의 발병 관련성 및 치료 원칙이 제시되었다. 또한 당뇨병은 살이 찌고 좋은 음식을 먹는 상류층에서 많이 발생하는 질환으로서, 기름지고 단 음식을 많이 섭취하게 되면 비만이 생기고, 비만한 사람은 체내에 熱이 축적되어 消渴이 발생한다고 보았다<sup>13</sup>.

搜風順氣丸은 醫學入門(李梴 著)<sup>14</sup>에 수록된 처방으로서 12개의 약물로 구성되고 東醫寶鑑(許浚 著)<sup>15</sup>에도 같은 구성으로 수재되어 있다(Table 1). 搜風順氣丸은 실제 임상에서 消渴에 대응하는 처방이며, 그동안의 실험연구에서 유의한 혈당강화효과를 보였다<sup>16-18</sup>.

현재 서양의학에서 사용하는 혈당강화제는 당뇨병의 치료 개념이 아니라 혈당유지 및 관리에 초

점을 맞추고 있으며, 부작용도 무시할 수 없는 것이 사실이다. 설향닐요소제(Sulfonyl Urea)는 저혈당과 신기능 약화, 비구아나이드제(Biguanide)는 위장관장애, 티아졸리디네디온제(Thiazolidinedione)는 간기능 저하 등의 부작용이 있으며, 이번 실험에서 사용한 아카보스( $\alpha$ -glucosidase inhibitor)도 복부 팽만감, 방귀, 설사 등의 위장관장애가 발생한다.

따라서 부작용이 없는 새로운 혈당강화제에 대한 많은 연구가 진행되고 있으며, 한약 중에서도 혈당강화효과가 있는 약물에 대한 실험결과가 지속적으로 발표되고 있다. 搜風順氣丸에 대해서도 혈당강화효과가 실험적으로 증명되었으나, 최근 대두되는 비만과 당뇨의 관계, 특히 비만으로 인한 제 2형 당뇨병에 있어 약물 투여 후 adipokine 및 핵수용체의 변화와 이에 따른 체지방 및 혈당과의 상관성에 대한 연구가 더욱 필요한 것이 사실이다<sup>16-18</sup>.

이제 저자는 搜風順氣丸 투여가 비만형 제 2형 당뇨병에 미치는 영향에 대해 알아보려고 고지방, 고탄수화물 식이로 유발시킨 비만형 제 2형 당뇨병 모델 mouse에 대하여 6주간 搜風順氣丸, 아카보스 투여 후 체중, 사료섭취량, 혈당을 비롯한 혈액 분석, fat weight 등과 함께 PPAR- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , adiponectin, leptin 등 비만관련 지표들을 측정하여 본 연구를 시행하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 검체의 제조

총량 1,000g의 搜風順氣丸(車前子, 郁李仁, 檳榔, 麻子仁, 菟絲子, 牛膝, 山藥, 山茱萸 각 8g, 枳殼, 防風, 獨活, 大黃 각 4g)를 1,500ml의 물에 넣어 4시간 동안 가열 추출하고 여과한 여액을 500ml 플라스크에 applicator를 이용하여 넣은 후 filter로 걸러낸다(Table 1). 걸러진 여과액을 Rotary evaporator (Model NE-1, 東京理化學株式會社, Japan)로 건조시키고, 동결 건조된 약제 1차 추출물 1g씩을 10ml의 증류수로 용해시킨 후 95°C 수조에서 2시간 동

안 재차 가열 추출하였고, 이들 추출물을 원심분리 용 시험관에 담아 14,000rpm에서 20분간 원심 분리 하여 上淸液을 수거하였다. 이 上淸液을 직경 0.2 $\mu$ m

의 필터에 통과시켜 여과 멸균하였으며, 사용할 때 까지 -70 $^{\circ}$ C에 보관하였다. 수풍순기환의 최종 수거 율은 12.1%였다.

Table 1. Crude drugs and their amount constituted in *Supungsunki-hwan*

Herb name	Botanical name	Science name	Dosage (g)
車前子	Plantaginis Semen	<i>Plantago asiatica L.</i>	8
郁李仁	Pruni japonica Semen	<i>Prunus humilis BGE.</i>	8
檳榔	Arecae Semen	<i>Areca catechu L.</i>	8
麻子仁	Cannabis Semen	<i>Cannabis sativa L.</i>	8
菟絲子	Cuscutae Semen	<i>Cuscuta chinensis LAM</i>	8
牛膝	Achyranthis Radix	<i>Achyranthes bidentata BL.</i>	8
山藥	Dioscorea Radix	<i>Dioscorea japonica THUNB.</i>	8
山茱萸	Corni Fructus	<i>Cornus officinalis SIEB.</i>	8
枳殼	Ponciri Fructus	<i>Cirus aurantium L.</i>	4
防風	Ledebouriellae Radix	<i>Ledebouriella divaricata</i>	4
獨活	Angelicae pubescens Radix	<i>Angelica pubescens MAXIM.</i>	4
大黃	Rhei undulati Rhizoma	<i>Rheum officinale B.</i>	4
Total amount			84

2. High fat & carbonate 유발 비만형 제 2형 당뇨병 동물 모델의 제작

생후 2개월 된 30 $\pm$ 5g의 ICR male mouse(중앙실험동물, Korea)를 구입하여 12시간씩 낮과 밤이 교대되는 환경으로 40~70%의 습도를 유지하며 cage에서 1주일간 사육하여 적응기를 거쳤으며, 먹이와 물은 자유롭게 먹도록 하였다.

그 후 비만형 제 2형 당뇨병 유발은 정상군을 제외한 모든 동물군에 Surwit's high fat, high sucrose diet (HFD, Research Diets #D 08020201, 45 kcal% Fat and 32 kcal% Sucrose)를 6주간 섭취시켜 비만형 제 2형 당뇨병을 유발시켰다.

3. 실험군 배정 및 연구 스케줄

실험군은 ICR male mouse 10마리씩 정상군 (Normal group), 대조군(Control group), 수풍순기환 10% 투여군 및 양성대조군으로 Acarbose 투여군으로 나누어 진행하였다. 정상군 (Normal group)

을 제외한 나머지 군들은 Surwit's high fat, high sucrose diet를 6주간 섭취시켜 비만형 제 2형 당뇨병을 유발시켰다. 수풍순기환 투여군은 Surwit's high fat, high sucrose diet에 10%의 비율로 수풍순기환을 섞어 섭취하도록 하였으며, 양성 대조군 (acarbose group)은 Surwit's high fat, high sucrose diet에 0.5%의 비율로 acarbose를 섞어 6주간 섭취하도록 하였다.

4. 체중 및 사료 섭취량 측정

체중측정은 실험 개시일에 최초 측정을 하였고, 이후 매주 1회씩과 실험종료일 마지막 sampling하기 전에 측정하였다. 체중측정은 아침 사료 공급 전에 일괄적으로 전자저울(CAS 2.5D, Korea)을 이용하여 시행하였으며, 측정시 rat의 움직임에 따른 체중 오차를 최소화하기 위해 플라스틱 bowl에 rat을 올려놓고, rat가 안정 상태에 이르러 나타나는 체중을 기록하였다.

사료 섭취량의 측정은 매일 아침 식이 교체시에 cage당 전날 사료준 무게에서 다음날 사료주기 전 남은 사료 무게를 제외하여 계산하였다.

#### 5. 공복혈당 및 경구 당부하 검사

공복혈당의 변화는 실험 0, 3, 6주째 8시간 이상 금식시킨 후 측정하였으며, 경구 당부하 검사는 실험 시작 3주째와 6주째 8시간 이상 금식시킨 후 공복시 혈당을 측정한 후 glucose 1.3g을 2ml의 D.W.에 녹여 mouse당 0.1ml 씩 경구 투여시킨 다음 30분후, 1시간 후 mouse의 tail vein에서 blood를 채취하여 혈당을 측정하였다.

#### 6. 지질대사 및 간기능 검사

실험 시작 6주째 mouse의 심장에서 채혈을 시행하여 3,000rpm에서 20분간 원심분리한 다음 上清液을 얻어 -40°C에 보관한 후 glucose, AST(Aspartate Transaminase), ALT(Alanine Transaminase), Total Cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, Triglyceride 등의 생화학 분석을 시행하였다.

#### 7. 지방 무게 측정

실험 시작 6주째 mouse를 희생시킨 후 개복하여 epididymal fat pad의 무게를 측정하였다.

#### 8. 지방 조직에서의 RNA 분리

지방 조직에서의 RNA 분리는 Mini RNA Isolation IITM(ZYMO RESEARCH, CA, USA)을 이용하였다. 실험 시작 6주째 마지막 투약 다음날 mouse를 희생시켜 개복하여 epididymal fat pad를 신속하게 분리하여 각 군당 지방 조직 15mg씩 tube에 넣고 여기에 ZR RNA buffer 300 $\mu$ l씩을 분주한 다음 Homogenizer를 이용하여 조직을 분쇄하였다. 분쇄된 조직이 담긴 tube를 1,000rpm에서 원심분리한 후 상층액을 Zymo-Spin III Column에 옮기고 이를 2ml collection tube에 꽂은 다음 2,000rpm으로 1분간 원심 분리하였다. Column에 RNA wash

buffer 350 $\mu$ l를 분주하고 1분간 원심분리하여 2회 세척한 후 Column을 1.5ml tube에 옮겨 꽂은 다음 RNA-free water 50 $\mu$ l를 분주하여 1,000rpm으로 원심 분리하여 최종적으로 RNA를 수거하여 사용하기 전까지 -70°C에 보관하였다.

#### 9. 지방 세포의 Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- $\alpha$ , leptin, adiponectin, tumor necrosis factor(TNF)- $\alpha$ 유전자의 발현 측정

지방 세포의 PPAR- $\alpha$ , leptin, adiponectin, TNF- $\alpha$  유전자의 발현 측정은 반정량 (semi-quantitative) 역전사 연쇄중합반응 (Reverse transcription-polymerase chain reaction :RT-PCR) 이용하여 측정하였다. 지방 조직에서 분리한 1  $\mu$ g의 RNA에 PCR buffer와 5 mM의 MgCl<sub>2</sub>, 1 mM의 dNTP, 20 U의 RNasin, 2.5  $\mu$ M의 Oligo (dT), 100 U의 Moloney murine leukemia virus reverse transcriptase를 혼합하여 42°C에서 50분, 70°C에서 15분씩 반응시켰다. 역전사를 통해 얻어진 각각의 complementary DNA (cDNA)에 PCR buffer, 2.5 mM dNTP, 2 U Taq polymerase, 5 pM의 primers를 혼합하여 Eppendorfs Mastercycler Gradient PCR device (Eppendorf, Hamburg, Germany)를 이용하여 연쇄중합반응을 시행하였다. 사용한 각각의 primer의 염기 서열은 PPAR- $\alpha$ 의 경우 5'- AATGGGCACTCTAAGACTACCTG -3'과 5'- GTGCAGATTA GTTTTTCAGGGATTT -3'을, Leptin의 경우 5'- AGTGGGAATGAGAAATCACTTAGC -3'과 5'- GTGTATTGCTTTCCATCAAGTGTC -3'을, Adiponectin의 경우 5'- ACCTACGACCAGTATCAGGAAAAG -3'과 5'- ACTAAGCTGAAAGTGTGTCGACTG -3'을, TNF- $\alpha$ 의 경우 5'- TCTTCTCAAATTCGAGTGACAAG -3'과 5'- GAGAACCTGGGAGTAGACAAGGTA -3'을, Housekeeping gene으로는 사용한 EF-1 $\alpha$ 의 경우 5'- CTCAGGTGATTATCC TGAACCATC -3'과 5'- AACAGTTCTGAGACCGTTCTTCCA -3'을 각각 사용하였다. 각각의 연

쇄중합반응의 주기수 (cycle)와 신장단계 온도 (annealing temperature)는 PPAR- $\alpha$ 의 경우 254bp 59°C 33cycles, Leptin의 경우 212bp 65°C 30cycles, Adiponectin의 경우 248bp 59°C 25cycles, TNF- $\alpha$ 의 경우 180bp 59°C 40cycles, EF-1 $\alpha$ 의 경우 58°C 25cycles로 시행하였으며, 예상 연쇄중합반응 결과물의 염기 크기는 PPAR- $\alpha$ 의 경우 254bp, Leptin의 경우 212bp, Adiponectin의 경우 248bp, TNF- $\alpha$ 의 경우 180bp였다. 이상의 과정을 통해 얻어진 각각의 연쇄중합반응 결과물은 ethidium bromide로 염색하여 2% 아가로스 젤 (agarose gel)에서 확인한 후 각각의 발현도를 densitometry를 이용하여 측정하였다. 측정된 발현도는 대조군인 EF-1 $\alpha$ 을 1로 산정하여 이에 대한 값으로 환산하여 표시하였다.

10. 통계 분석

통계학적 비교분석은 GraphPad PRISM statistical package(ver 2.00, Graphpad software inc., San Diego, USA)를 이용하였고, 각 군 간의 비교는 one-way analysis of variance(ANOVA)에 이어 Tuckey's post-hoc test로 사후 검증하였다. 표(Table)와 그림(Figure)에서의 각 항목의 수치는 평균  $\pm$  표준편차(mean  $\pm$  S.D.)로 표시하였고, 양방 검정 유의도(Two-tailed p value)는 p값이 <0.05 수준일 때를 기준으로 하였다.

III. 결 과

1. 수풍순기환 투여가 체중과 사료섭취량에 미치는 영향

수풍순기환이 고지방, 고탄수화물 식이로 유발시킨 비만형 제 2형 당뇨병 모델 mouse의 체중과 사료섭취량에 미치는 영향을 관찰하였다.

체중은 수풍순기환 투여군이 정상군에 비해 1-6주차 모두에서 높게 나타났고, 대조군과 비교시 1주차에서만 수풍순기환 투여군(33.6  $\pm$  1.26g)이 대조군(35.8  $\pm$  2.20g)에 비하여 유의하게 낮았을 뿐

(P<0.05) 뿐 2-6주차에서는 유의한 차이가 없었다. Acarbose 투여군은 1-6주차 모두에서 대조군에 비하여 현저한 체중감소를 보였다(P<0.01)(Fig. 1).

Mouse 1마리당 1일 평균 사료섭취량은 정상군(5.84  $\pm$  0.90g)에 비하여 대조군(3.86  $\pm$  0.63g), 수풍순기환 투여군(3.90  $\pm$  0.52g), Acarbose 투여군(3.45  $\pm$  0.87g) 모두 유의하게 낮았으나(P<0.01), 대조군과 수풍순기환 투여군, Acarbose 투여군 사이에서는 유의한 차이를 보이지 않았다(P>0.05)(Fig. 2).

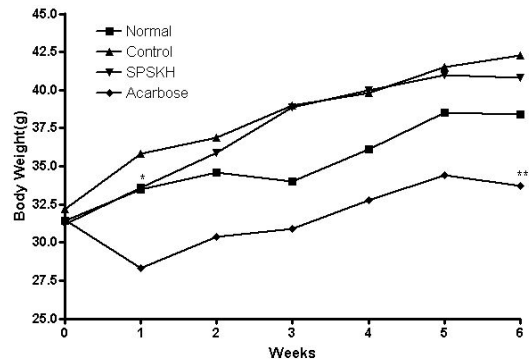


Fig. 1. Body weight change of each experimental group

\*\*\* Significantly different from control group (\* P<0.05, \*\* P<0.01)

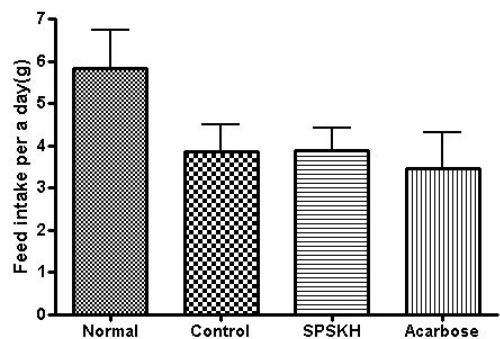


Fig. 2. Feed intake per a day in each group.

There was no significant difference among the control, acarbose and SPSKH groups.

2. 수풍순기환 투여가 공복시 혈당과 식후 30분, 1

시간 경구당부하 검사에 미치는 영향

수풍순기환이 고지방, 고탄수화물 식이로 유발시킨 비만형 제 2형 당뇨병 모델 mouse의 FBS(공복시 혈당)와 OGTT(경구 당부하 검사)에 미치는 영향을 관찰하였다.

공복시 혈당은 실험 3, 6주 모두에서 수풍순기환 투여군과 Acarbose 투여군 모두 대조군과 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2).

경구 당부하 검사는 실험 3주에 수풍순기환 투

여군과 Acarbose 투여군 모두 대조군과 유의한 차이를 보이지 않았으나, 실험 6주에는 수풍순기환 투여군에서 glucose 투여 후 30분(175.4 ± 26.85mg/dl)(P<0.05)과 60분(151.0 ± 19.21mg/dl)(P<0.01) OGTT 측정시 대조군에 비하여 유의하게 감소하였으며, Acarbose 투여군에서도 30분(176.0 ± 27.21 mg/dl)(P<0.05)과 60분(132.1 ± 33.66mg/dl)(P<0.01) OGTT 측정시 대조군에 비하여 유의하게 감소하였다(Fig. 3).

Table 2. FBS, OGTT(30, 60 Minutes after feed intake) in 3, 6 Week

	Normal(n=10)	Control(n=10)	SPSKH(n=10)	Arcabose(n=10)
FBS - 3 weeks	49.70 ± 4.90	62.50 ± 15.26	64.89 ± 13.15	59.56 ± 13.79
FBS - 6 weeks	60.60 ± 10.16	82.80 ± 18.50	71.33 ± 14.89	80.80 ± 10.22
OGTT 30m - 6 weeks	179.11 ± 44.28	224.6 ± 66.19	175.4 ± 26.85*	176.0 ± 27.21*
OGTT 60m - 6 weeks	165.6 ± 38.03	216.6 ± 50.81	151.0 ± 19.21**	132.1 ± 33.66**

\*, \*\* Significantly different from control group(\* P<0.05, \*\* P<0.01)

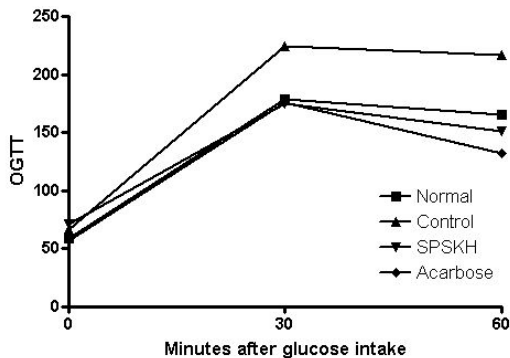


Fig. 3. FBS, OGTT(30, 60 Minutes after feed intake) in 6 Week

3. 수풍순기환 투여가 혈청 생화학 지표에 미치는 영향

수풍순기환이 고지방, 고탄수화물 식이로 유발시킨 비만형 제 2형 당뇨병 모델 mouse의 혈청 생화학 지표에 미치는 영향을 관찰하였다(Table 3).

Triglyceride 농도는 대조군(233.00 ± 59.70mg/dl)이 정상군(176.29 ± 37.48mg/dl)에 비하여 유의하게

높았고, 수풍순기환 투여군(158.90 ± 31.55mg/dl)과 Acarbose 투여군(135.00 ± 43.62mg/dl)은 대조군에 비하여 현저하게 감소하였다(P<0.01).

Total cholesterol 농도는 정상군(142.67 ± 24.51 mg/dl), 대조군(146.25 ± 25.47mg/dl), 수풍순기환 투여군(151.22 ± 26.87mg/dl) 사이에는 유의한 차이가 관찰되지 않았으나, Acarbose 투여군(114.13 ± 14.68mg/dl)은 대조군에 비하여 유의하게 감소하였다(P<0.01).

HDL-cholesterol 농도는 은 정상군, 대조군, 수풍순기환 투여군, Acarbose 투여군 사이에 유의한 변화가 관찰되지 않았다.

간기능검사에서는 AST(Aspartate Transaminase)의 경우 수풍순기환 투여군(89.75 ± 15.09mg/dl)과 Acarbose 투여군(91.17 ± 25.86mg/dl) 모두 대조군(133.13 ± 30.12mg/dl)에 비하여 유의하게 낮았고 (P<0.05), ALT(Alanine Transaminase)의 경우 역시 수풍순기환 투여군(25.30 ± 3.56mg/dl)과 Acarbose 투여군(23.89 ± 4.81mg/dl) 모두 대조군(29.11 ±

6.41mg/dl)에 비하여 현저하게 감소하였다(P<0.01).

4. 수풍순기환 투여가 FAT Weight에 미치는 영향  
수풍순기환이 고지방, 고탄수화물 식이로 유발시킨 비만형 제 2형 당뇨병 모델 mouse의 FAT Weight에 미치는 영향을 알아보기 위하여 부고환

지방층(epididymal fat pad) 무게를 측정하였다.

부고환 지방층의 무게는 수풍순기환 투여군(1.08 ± 0.25g)에서 대조군(1.19 ± 0.45g)에 비하여 약간 감소하였으나 통계적인 유의성은 없었고, Acarbose 투여군(0.44 ± 0.18g)은 대조군에 비하여 현저하게 감소하였다(P<0.01)(Fig. 4).

Table 3. The biochemistry index of each experimental group after 6 weeks

	Normal(n=10)	Control(n=10)	SPSKH(n=10)	Acarbose(n=10)
Triglyceride(mg/dl)	176.29 ± 37.48	233.00 ± 59.70	158.90 ± 31.55**	135.00 ± 43.62**
Total cholesterol(mg/dl)	142.67 ± 24.51	146.25 ± 25.47	151.22 ± 26.87	114.13 ± 14.68**
HDL cholesterol(mg/dl)	131.60 ± 14.39	109.13 ± 29.50	126.4 ± 15.61	113.67 ± 15.65
AST(mg/dl)	116.83 ± 20.07	133.13 ± 30.12	89.75 ± 15.09*	91.17 ± 25.86*
ALT(mg/dl)	27.89 ± 4.70	29.11 ± 6.41	25.30 ± 3.56**	23.89 ± 4.81**

\*, \*\* Significantly different from control group(\* P<0.05, \*\* P<0.01)

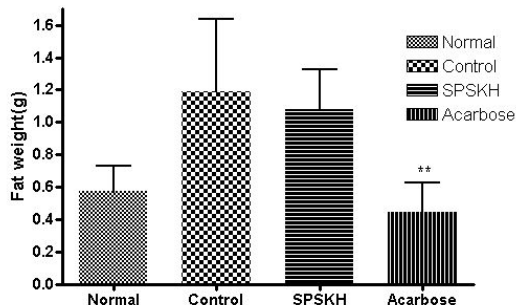


Fig. 4. Fat weight of each experimental group.

\*\* Significantly different from control group(\*\* P<0.01)

5. 수풍순기환 투여가 지방세포의 PPAR-α, TNF-α, adiponectin, leptin 유전자 발현에 미치는 영향  
수풍순기환이 고지방, 고탄수화물 식이로 유발시킨 비만형 제 2형 당뇨병 모델 mouse에서 지방세포의 PPAR-α, TNF-α, adiponectin, leptin 유전자 발현에 미치는 영향을 관찰하였다. 측정된 발현도는 대조군인 EF-1α를 1로 산정하여 이에 대한 값으로 환산하여 표시하였다(Table 4, Fig. 5).

PPAR-α는 수풍순기환 투여군(0.83 ± 0.02)과 Acarbose 투여군(1.06 ± 0.001)에서 모두 대조군

(1.06 ± 0.001)보다 유의성 있게 증가하였다(P<0.05).

TNF-α는 수풍순기환 투여군(0.89 ± 0.78)에서 대조군(1.15 ± 0.76)보다 약간 감소하였으나, 통계적으로 유의성은 없었다(P>0.05).

Adiponectin은 수풍순기환 투여군(0.91 ± 0.19)에서 대조군(0.67 ± 0.17)보다 약간 증가하였으나 통계적으로 유의성은 없었다(P>0.05).

Leptin은 Acarbose 투여군(1.71 ± 0.45)에서 대조군(0.47 ± 0.13)보다 현저하게 증가하였으며(P<0.01), 수풍순기환 투여군은 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

Table 4. Comparison of PPAR-α, TNF-α, adiponectin and leptin levels in each experimental group

	Control(n=4)	SPSKH(n=4)	Acarbose(n=4)
PPAR-α	0.49 ± 0.09	0.83 ± 0.02*	1.06 ± 0.001*
TNF-α	1.15 ± 0.76	0.89 ± 0.78	1.02 ± 0.50
Adiponectin	0.67 ± 0.17	0.91 ± 0.19	0.94 ± 0.38
Leptin	0.47 ± 0.13	0.67 ± 0.24	1.71 ± 0.45**

\*, \*\* Significantly different from control group(\* P<0.05, \*\* P<0.01)

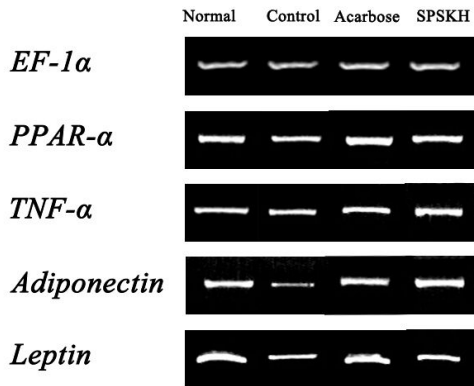


Fig. 5. Gene expression of EF-1 $\alpha$ , PPAR- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , adiponectin and leptin.

#### IV. 고 찰

당뇨병은 인슐린의 절대적 또는 상대적 결핍 및 조직에서의 인슐린 작용성 저하에 기인하는 고혈당과 이에 수반되는 대사장애를 특징으로 하는 질환이다. 인슐린의 분비가 절대적으로 부족한 제 1형 당뇨병(Type 1 Diabetes Mellitus)과는 달리 제 2형 당뇨병(Type 2 Diabetes Mellitus)은 인슐린의 분비량이 상대적으로 적거나, 근육이나 지방세포, 간 등에서 인슐린의 작용이 저하되어 발병한다. 이러한 현상을 ‘인슐린 저항성’이라고 한다<sup>1,2</sup>.

인류문명의 발달에 따라 운동부족과 고지방, 고단백 식이는 비만인구를 증가시켰다. 최근 제 2형 당뇨병 환자의 85%가 비만이라는 조사 결과에서 보듯이, 비만은 제 2형 당뇨병의 가장 중요한 원인이다. 제 2형 당뇨병의 발병 위험률은 BMI(Body Mass Index)의 증가와 함께 높아지는 것으로 알려져 있으며, 과도한 지방 비율과 복부에 집중된 지방은 대사증후군을 포함한 여타 대사 장애에 있어 매우 중요한 위험인자이다<sup>3-5</sup>.

인슐린 저항성은 유전적인 요인과 함께 말초조직에서 인슐린 민감도를 감소시키는 식이형태나 비만, 운동부족, 스트레스 등의 생활습관과 밀접한 관련이 있다. 그 중에서도 비만은 제 2형 당뇨병의

가장 중요한 위험인자이며, 비만과 관련한 간, 근육의 인슐린 저항성과 췌장  $\beta$ -cell의 비정상적 인슐린 분비의 기전은 다음과 같다. 첫째, 지방 세포는 인슐린의 항지방분해 효과를 방해하여 혈중의 유리지방산 농도를 항상 높게 유지시키는데, 이는 포도당합성을 자극하고 간과 근육의 인슐린 저항성을 높이며 당뇨병의 유전적 소인이 있는 사람에게 인슐린 분비 장애를 일으킨다. 이러한 혈중 유리지방산의 작용을 지방독성(Lipototoxicity)이라 한다. 둘째, 제 기능을 상실한 지방 세포는 인슐린 저항성, 염증, 동맥경화를 유발하는 cytokine을 과도하게 생산하고, 인슐린 민감성을 높이는 adipocytokine을 적절하게 생산하지 못한다. 셋째, 지방 세포가 커지면 인슐린 저항성이 증가하고 지방을 저장할 공간은 줄어든다. adipocyte의 저장공간이 포화되면 지질은 근육, 간, 췌장의  $\beta$ -cell로 넘쳐흘러가게 되어 간, 근육의 인슐린 저항성과 췌장의 인슐린 분비 장애를 유발한다<sup>19</sup>.

비만과 관련하여 최근 지방조직이 중성지방을 합성하고 저장하는 역할 외에도 여러 호르몬들을 분비하는 내분비 기능이 있음이 밝혀졌다<sup>6</sup>. 지방세포에서 생성, 분비되어 다양한 신호 전달에 관여하는 여러 단백질들을 통칭하여 ‘adipocytokine’ 혹은 ‘adipokine’이라고 부른다. 1994년 처음 발견된 leptin을 비롯하여 adiponectin, TNF- $\alpha$  등이 비만과 관련하여 중요한 adipokine이며, 핵수용체인 PPAR- $\alpha$  또한 비만관련 지표로서 중요한 의미를 가진다<sup>7-12</sup>.

대부분의 비만환자에서 비만은 면역활동을 통해 백색지방조직(White Adipose Tissue, WAT)의 저단계 염증을 야기하며 이는 인슐린 저항성, 내당능 장애를 비롯하여 당뇨병을 발생시킬 수 있다. WAT는 에너지를 지질로 저장하는 곳이지만, 최근에는 여러 생리, 병리적 과정에서 중요한 역할이 밝혀지고 있다. WAT에서 생산, 분비되는 adipokine들은 국소조직 뿐만 아니라 다른 기관에도 영향을 주는데, Leptin, TNF- $\alpha$ 는 인슐린 저항



성을 일으키지만 adiponectin은 간에서 포도당합성을 억제하고 골격근에서 지방산 산화를 촉진함으로써 인슐린 분비를 증가시킨다<sup>11</sup>.

Leptin은 1994년에 처음으로 발견된 adipocytokine으로서 167개의 아미노산으로 구성된 16-kDa 폴리펩타이드이며, 구조나 호르몬의 역할이 cytokine과 같다. Leptin은 인간에서 포만감에 대한 신호를 전달하며 식욕과 체중을 조절하는 역할을 하는데, 궁극적으로 시상 하부의 중추회로에 영향을 주어 음식 섭취를 억제하고 교감 신경계를 활성화시켜 에너지 소비를 촉진시킨다. 대부분의 비만한 사람들은 경한 정도의 만성 염증 상태와 중추 및 말초의 leptin 내성으로 인해 leptin 농도가 높다. 따라서 leptin 치는 비만의 지표가 된다<sup>7,8</sup>. 본 실험에서 leptin은 acarbose 투여군에서 유의하게 증가하였으나 수풍순기환 투여군에서는 유의성이 없었다. 그러나 leptin의 증가가 꼭 이로온 것은 아니다. leptin이 에너지 소비를 촉진시키는 경향을 갖지만 비만한 경우 만성적으로 증가하는 경우가 있기 때문이다. leptin은 다른 생체 내 요인들에 의해서 많은 영향을 받으므로 leptin의 인체 내 효과에 대해서는 아직도 논란이 많으며, 더 많은 연구 결과가 나와야 임상적으로 의미가 있을 것으로 생각된다.

TNF- $\alpha$ 는 염증 유발 cytokine으로서 주로 대식세포와 림프구에서 분비되며, 지방조직에서도 일부 분비되지만 사람에서는 그 양이 적다. TNF- $\alpha$ 는 insulin receptor를 인산화시켜 인슐린 전달체계를 막아 인슐린 저항성을 높인다. 비만에 의해 직접적으로 분비가 촉진되지는 않으며, Leptin이나 다른 adipokine에 의해 간접적으로 영향을 받는다. TNF- $\alpha$ 는 전신적인 염증을 일으키며 비만한 사람에서 농도가 증가하는 것으로 알려졌으며, adiponectin을 억제하고 간에서의 지방 합성을 촉진하여 유리지방산의 혈액내 순환을 증가시켜 지방독성(Lipotoxicity)을 유발한다<sup>11</sup>. 본 실험에서 TNF- $\alpha$ 는 수풍순기환 투여군에서 약간 감소하는 것으로 나타났다. 통계적인 유의성은 없었지만 이는 지방독성의 감소라

는 의미가 있다.

Adiponectin은 247개의 아미노산 펩타이드로 지방세포에서 분비되며 지방세포 분화과정에서 그 발현이 증가된다. 지방 조직 뿐 아니라 근육과 간 조직에서 인슐린 민감도를 높이고, 당의 항상성을 유지하며, 지방의 산화를 증가시켜 체중 감소를 유발한다. 당뇨병이나 인슐린 저항이 있는 환자에서 adiponectin의 혈중 농도가 낮고, 지방세포에서 분비된 adiponectin은 지질 축적을 억제하며, 비만이 있는 경우 더 낮은 adiponectin치를 보인다. 여러 연구들은 adiponectin이 비만과 관련된 합병증인 대사증후군, 특히 제 2형 당뇨병과 심혈관 질환으로부터 보호 역할을 한다고 보고하였다<sup>8,9</sup>. 본 실험에서 adiponectin은 통계적인 유의성은 없었지만 대조군에 비하여 약간 증가하는 경향을 보여주었다. 이는 TNF- $\alpha$ 가 감소한 것과 더불어 인슐린 저항성을 감소시키고 고혈당을 개선하는데 어느 정도 의미가 있다고 보여진다.

핵수용체인 PPAR- $\alpha$ 는 간과 근육의 지질 대사와 당 항상성을 조절하는 핵수용체(nuclear receptor)이다. 핵수용체는 인체의 발생 및 분화, 항상성 유지, 면역계 등에 매우 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 현재까지 48종 이상의 핵수용체가 사람과 생쥐에서 밝혀졌으며 이들은 리간드에 의해 조절되는 전사인자이다. 최근 들어 생체 내 리간드가 밝혀진 PPAR- $\alpha$ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor alpha), RXR(Retinoid X Receptor), LXR(Liver X Receptor)에 대한 많은 연구가 진행되고 있으며, 이들 수용체가 활성화되면 당질 및 지질 대사에 이로온 영향을 미칠 뿐만 아니라 대식세포 등에서 발현되어 혈관 벽에서의 콜레스테롤 대사 및 염증 반응을 조절함으로써 심혈관질환을 예방 및 억제한다. 특히 PPAR- $\alpha$ 는 간과 근육 세포내에서 peroxisome과 미토콘드리아의 베타산화, 지방산의 세포내로의 이동, 중성지방의 분해에 관여하는 유전자 전사에 직접 작용하여 당질 및 지질 대사를 조절한다. 또한 지방조직 외부의 지질

을 감소시키고 지방산과 중성지방의 순환을 감소 시킴으로써 인슐린 신호체계를 활성화시켜 결국 인슐린 민감도를 증가시키며, WAT의 염증을 감소시키고 adiponectin과 adiponectin receptor를 활성화시킴으로써 지방독성(Lipotoxicity)을 줄이고 인슐린 저항성을 감소시킨다<sup>10,12,20-23</sup>. 본 실험에서 PPAR- $\alpha$ 는 수풍순기환 투여군에서 유의하게 증가한 것으로 나타났다. 이는 수풍순기환이 만성적인 지방 조직의 염증상태를 개선하여 인슐린 저항성을 저하시키고 중성지방을 감소시켜, 결과적으로 식후 혈당을 개선하는 효과를 뒷받침한다.

한의학에서는 현대의 당뇨병을 消渴의 범주로 본다. 黃帝內經에는 消渴, 消癰, 肺消, 鬲消, 消, 消中, 食依, 風消 등 10개의 관련 병명이 등장하며, 多飲, 多食, 多尿 등의 증상 기록과 함께 비만과의 발병 관련성 및 치료 원칙이 제시되었다. 또한 당뇨병은 살이 찌고 좋은 음식을 먹는 상류층에서 많이 발생하는 질환(甘肥貴人, 則高粱之疾也)으로서, 기름지고 단 음식을 많이 섭취하게 되면 비만이 생기고 비만한 사람은 체내에 熱이 축적되어 消渴이 발생한다고 보았다(人口甘也, 此肥美之所發也, 此人必數食甘美而多肥也, 肥者令人內熱, 甘者令人中滿, 故其氣上溢, 轉爲消渴)<sup>13</sup>.

搜風順氣丸은 醫學入門(李梴 著)<sup>14</sup>에 수록된 처방으로서 車前子, 郁李仁, 檳榔, 麻子仁, 菟絲子, 牛膝, 山藥, 山茱萸, 枳殼, 防風, 獨活, 大黃 등 12개의 약물로 구성되고 東醫寶鑑(許浚 著)<sup>15</sup>에도 같은 구성으로 수재되어 있다(Table 1). 의학입문에서는 수풍순기환을 '有脾實者 膏粱之疾, 非肝腎虛痿 搜風順氣丸'라 하여 기름진 음식을 많이 먹어서 생긴 脾實의 병증에 사용한다고 하였고, 동의보감에서는 '治腸胃積熱, 二便燥澀, 諸風秘氣秘皆治之, 老人秘結尤宜'라 하여 脾胃의 燥熱로 인한 便秘에 사용한다고 하였다. 이는 모두 비만으로 발생한 당뇨병을 치료하는 근거를 제시하고 있다. 搜風順氣丸은 실제 임상에서 消渴에 다용하는 처방이며, 그동안의 실험연구에서 유의한 혈당강하효과를 보였다. 이

들은 내당능 장애환자 및 경증 당뇨병 환자의 식후 2시간 혈당강하 효과를 보고하였고<sup>16</sup>, 이 등은 db/db mouse에서 공복 및 비공복시 혈당, 당화혈색소, 중성지방의 감소를 보고하였으며<sup>17</sup>, 배 등은 고지방식이 섭취 mouse에서 搜風順氣丸과 분할 처방들의 혈당강하 효과를 보고하였다<sup>18</sup>.

현재 서양의학에서 사용하는 혈당강하제는 당뇨병의 치료 개념이 아니라 혈당유지 및 관리에 초점을 맞추고 있으며, 부작용도 무시할 수 없는 것이 사실이다. 설폰닐요소제(Sulfonyl Urea)는 저혈당, 신기능 약화, 비구아나이드제(Biguanide)는 위장관장애, 티아졸리디네디온제(Thiazolidinedione)는 간기능 저하 및 체액 정체로 인한 피하지방의 증가, 체중 증가 등의 부작용이 있다.<sup>24,25</sup> 이번 실험에서 사용한 아카보스( $\alpha$ -glucosidase inhibitor)는 제 2형 당뇨병에서 심혈관계 합병증을 줄이고 내당능장애 환자의 고혈압과 심혈관질환을 예방하는 효과가 있으나 복부팽만감, 방귀, 설사 등의 위장관장애가 발생하므로<sup>26</sup> 아카보스를 대조군으로 설정하여 비교하였다.

한약 중에서도 부작용이 없는 새로운 혈당강하제에 대한 많은 연구가 진행되고 있으며, 혈당강하 효과가 있는 약물에 대한 실험결과가 지속적으로 발표되고 있다. 搜風順氣丸에 대해서도 혈당강하효과가 실험적으로 증명되었으나, 최근 대두되는 비만과 당뇨의 관계, 특히 비만으로 인한 제 2형 당뇨병에 있어 약물 투여 후 adipokine 및 핵수용체의 변화와 이에 따른 체지방 및 혈당과의 상관성에 대한 연구가 더욱 필요한 것이 사실이다<sup>16-18</sup>.

이제 저자는 搜風順氣丸 투여가 비만형 제 2형 당뇨병에 미치는 영향에 대해 알아보고자 고지방, 고탄수화물 식이로 유발시킨 비만형 제 2형 당뇨병 모델 mouse<sup>27</sup>에 대하여 6주간 搜風順氣丸, 아카보스 투여 후 체중, 사료섭취량, 혈당을 비롯한 혈액분석, FAT weight 등과 함께 PPAR- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , adiponectin, leptin 등 비만관련 지표들을 측정하여 본 연구를 시행하였다.

이번 연구를 종합하면 비만형 제 2형 당뇨병에 있어 수포순기환은 acarbose에 비하여 식이섭취에 변화를 주지 못하였으며, 따라서 체중과 지방량을 줄이는 효과는 부족했다. 하지만 대조군 및 acarbose와 동등하게 섭취한 비만식으로 유발된 비만에서, 비만 관련 핵수용체인 PPAR- $\alpha$ 를 유의하게 증가시키고 TNF- $\alpha$ 의 감소, adiponectin의 증가라는 주목할 만한 결과를 나타내었다. 특히 PPAR- $\alpha$ 의 증가는 대조군에 비하여 유의하였고, 양성대조군인 acarbose군과 차이가 없었다. 이는 간과 근육 세포 내에서 peroxisome과 미토콘드리아의 베타산화, 지방산의 세포내로의 이동, 중성지방의 분해에 관여하는 유전자 전사에 직접 작용하여 당질 및 지질 대사를 조절하는 PPAR- $\alpha$ 가 증가하였으며, 이는 지방조직 외부의 지질을 감소시키고 지방산과 중성지방의 순환을 감소시킴으로써 인슐린 신호체계를 활성화시켜 결국 인슐린 민감도를 증가시키며, WAT의 염증을 감소시키고 adiponectin과 adiponectin receptor를 활성화시킴으로써 지방독성(Lipototoxicity)을 줄이고 인슐린 저항성을 감소시키는 것으로 볼 수 있다. 간에서의 지방 합성을 촉진하여 유리지방산의 혈액내 순환을 증가시켜 지방독성(Lipototoxicity)을 유발하는 TNF- $\alpha$ 의 감소는 이를 뒷받침한다. 이 같은 결과 실험 3주째의 경구 당부하검사에서는 혈당에 유의한 차이가 없었으나 6주째부터는 차이를 보였으며, 보다 지속적인 효과가 있을 것이 기대된다. 또한, AST, ALT가 유의하게 감소한 측정 결과는 수포순기환이 과거 여러 혈당강하제의 부작용인 간기능 저하라는 부작용을 개선할 수 있는 가능성을 보여준다.

adipokine과 핵수용체가 발견되고 연구된 지는 십여년에 지나지 않지만 많은 연구 결과가 비만과 당뇨병의 치료에 도움을 주고 있다. 앞으로 더 많은 adipokine이 발견될 것이며, 기존에 밝혀진 adipokine과의 관계를 규정하고 생리, 병리적인 관계가 더욱 확충된다면 adipocyte와 당뇨의 관계, 더 나아가 비만과 당뇨의 관계, 당뇨의 치료와 예방에

관한 많은 성과가 예상된다. 한약이 adipokine과 핵수용체에 미치는 영향에 대해서는 아직 많은 연구가 이루어지지 않은 것이 사실이다. 다양한 약물과 실험 방법으로 adipokine, 핵수용체와 당뇨, 비만에 관한 연구가 필요하며, 수포순기환을 비롯한 한약 투여가 비만형 제 2형 당뇨병에 미치는 장기간의 영향 평가와 함께 임상연구가 필요할 것으로 생각된다.

## V. 결론

수포순기환이 고지방, 고탄수화물 식이로 유발시킨 비만형 제 2형 당뇨병 모델 mouse의 생화학 지표와 adipokine, 핵수용체 등 비만 관련 지표에 미치는 영향을 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 수포순기환은 지방독성과 인슐린 저항성을 감소시키는 핵수용체 PPAR- $\alpha$  유전자의 발현을 유의하게 증가시켰다.
2. 수포순기환은 혈액 내 중성지방을 유의하게 감소시켰다.
3. 수포순기환은 간기능 지표인 AST, ALT를 유의하게 감소시켰다.
4. 수포순기환은 glucose 투여 1시간 후 실시한 경구당부하 검사에서 혈당을 유의하게 감소시켰다.

이상의 결과는 수포순기환이 PPAR- $\alpha$ 의 유전자 발현을 증가시킴으로써 중성지방을 줄이고 지방독성을 감소시켜 간과 근육에서 인슐린 저항성을 완화하였음을 의미한다. 이는 경구당부하 검사에서 혈당의 유의한 감소로 뒷받침된다. 추후 수포순기환의 장기적인 투약에 따른 치료효과의 평가와 더불어 임상연구가 필요할 것으로 생각된다.

### 參考文獻

1. 대한당뇨병학회. 픽업의 핵심 당뇨병학. 서울: E PUBLIC; 2006, p. 2-4.
2. 안영민. 한방으로 이겨내는 당뇨병. 홍신문화사; 2003, p. 14-6.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of overweight and obesity among adults with diagnosed diabetes-united states, 1988-1994 and 1999-2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004;53(45):1066-8.
4. Schwartz MS, Chadha A. Type 2 diabetes mellitus in childhood: Obesity and insulin resistance. J Am Osteopath Assoc. 2008;108(9):518-24.
5. Ioannidis I. The road from obesity to type 2 diabetes. Angiology. 2008;59(2 Suppl):39S-43S.
6. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: Inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. Br J Nutr. 2004;92(3):347-55.
7. Javor ED, Cochran EK, Musso C, Young JR, Depaoli AM, Gorden P. Long-term efficacy of leptin replacement in patients with generalized lipodystrophy. Diabetes. 2005;54(7):1994-2002.
8. Korner A, Kratzsch J, Gausche R, Schaab M, Erbs S, Kiess W. New predictors of the metabolic syndrome in children-role of adipocytokines. Pediatr Res. 2007;61(6):640-5.
9. 김두만. Adiponectin과 혈관질환. Biowave Vol.8 No.11 2006.
10. 이문규. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\alpha$  (PPAR- $\alpha$ )와 죽상경화증. Biowave Vol 8. No. 17 2006.
11. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. Eur Cytokine Netw. 2006;17(1):4-12.
12. Lefebvre P, Chinetti G, Fruchart JC, Staels B. Sorting out the roles of PPAR alpha in energy metabolism and vascular homeostasis. J Clin Invest. 2006;116(3):571-80.
13. 권건혁. 편집 황제내경. 서울: 도서출판 반룡; 2000, p. 77, 120.
14. 이천. 편주의학입문. 서울: 남산당.
15. 허준. 편집 동의보감. 서울: 도서출판 반룡; p. 210.
16. 이병철, 권영구, 최기림, 이진신, 안영민, 안세영 등. 수풍순기환이 내당능장애 환자와 경증 당뇨병환자의 혈당조절에 미치는 영향. 대한반방내과학회지. 2001;22(3):285-90.
17. 이성현, 안세영, 두호경, 정성현. db/db 마우스에서 수풍순기환의 혈당강하 활성 및 기전연구. 응용약물학회지. 1999;7:335-41.
18. 배미라, 정성현. 고지방식이 섭취 마우스에서 수풍순기환과 분할처방들의 혈당강하활성 및 기전. 경희약대논문집. 2000;Vol 28:101-8.
19. Bays H, Mandarino L, DeFronzo RA. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: Peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(2):463-78.
20. Glass CK. Going nuclear in metabolic and cardiovascular disease. J Clin Invest. 2006;116(3):556-60.
21. Haluzik MM, Haluzik M. PPAR-alpha and insulin sensitivity. Physiol Res. 2006;55(2):115-22.
22. Tsuchida A, Yamauchi T, Takekawa S, Hada Y, Ito Y, Maki T et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)alpha activation increases adiponectin receptors and reduces obesity-related inflammation in adipose tissue: Comparison of activation of PPARalpha.

- PPARgamma, and their combination. *Diabetes*. 2005;54(12):3358-70.
23. Ziouzenkova O, Perrey S, Asatryan L, Hwang J, MacNaul KL, Moller DE et al. Lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins generates PPAR ligands: Evidence for an antiinflammatory role for lipoprotein lipase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(5):2730-5.
24. Tack CJ, Smits P. Thiazolidinedione derivatives in type 2 diabetes mellitus. *Neth J Med*. 2006;64(6):166-74.
25. Scarpello JH, Howlett HC. Metformin therapy and clinical uses. *Diab Vasc Dis Res*. 2008;5(3):157-67.
26. Hanefeld M. Cardiovascular benefits and safety profile of acarbose therapy in prediabetes and established type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2007;6:20.
27. Winzell MS, Ahren B. The high-fat diet-fed mouse: A model for studying mechanisms and treatment of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004;53 Suppl 3:S215-9.