

고지방식이로 비만을 유도한 암컷 백서에서 태음조위탕과 도담탕의 항비만 효과 및 기전

박선민^{1*} · 안일성¹ · 김다솔¹ · 강선아¹ · 권대영² · 양혜정²

¹호서대학교 자연과학대학 기초과학연구소 식품영양학과

²한국식품연구원, 미래전략기술연구본부, 바이오제론연구단

Anti-obesity Effects of Tae-Um-Jo-Wee-Tang and Do-Dam-Tang in Female Rats with Diet-induced Obesity

Sunmin Park^{1*}, Il Sung Ahn¹, Da Sol Kim¹, Suna Kang¹, Dae Young Kwon², and Hye Jeong Yang²

¹Department of Food and Nutrition, College of Natural Science, Basic Science Institutes, Hoseo University

²Emerging Innovative Technology Research Division, Korean Food Research Institutes, Sunnam

Received December 28, 2009; Accepted January 13, 2010

Tae-Um-Jo-wee-Tang (TUJWT) and Do-Dam-Tang (DDT) have been used as an anti-obesity herbal medicine but their effect and mechanism of action have not been studied. We investigated the effects of TUJWT and DDT on energy and glucose homeostasis using Sprague Dawley female rats with diet-induced obesity. The mechanisms of action of TUJWT and DDT were studied whether they had anti-obesity effects. Rats fed a high-fat diet were divided into 3 groups: rats in each group received 2 g water extracts of modified TUJWT and DDT, or 2 g cellulose per kg body weight (a negative control) on a daily basis. A further group was fed a low-fat diet as a positive control. We found that DDT significantly decreased body weight and body fat (mesenteric fat and retroperitoneal fat) more than the control. This decrease was due to the reduction in energy intake but no changes of energy expenditure. However, DDT increased fat oxidation as a major energy source than the control. In addition, modified TUJWT and DDT improved glucose tolerance without changing serum insulin levels during an oral glucose tolerance test. In conclusion, DDT have a better anti-obesity effect than TUJWT by decreasing energy intake in female rats with diet-induced obesity. It also improves glucose tolerance.

Key words: Do-Dam-Tang, energy expenditure, food intake, glucose tolerance, obesity, Tae-Um-Jo-wee-Tang, voluntary activity

서 론

우리나라에서 식생활과 생활양식이 서구화됨에 따라 지방 및 설탕의 섭취가 증가하고 활동량이 감소하면서 비만인구가 급증하고 있는 추세이며, 비만은 심혈관질환(심장병, 뇌졸중), 당뇨병, 암, 간 질환, 고혈압 등의 위험인자로 알려져 있다[Taubes, 2000; Ministry of Health & Welfare, 2002]. 또한, 우리나라사람들은 비만으로 인한 당뇨병, 고지혈증, 심혈관계질환, 뇌졸중 등의 발병에 민감하여 서구인처럼 체질량지수가 30 kg/m² 이상으로 증가하지 않고 25 kg/m² 이상으로만 높아져도 이러한 인

술된 저항성 증후군의 발병이 증가하는 것으로 보고되고 있다 [Lee 등, 2009]. 이에 따라 정상 체중을 남자의 경우 체질량지수를 23 kg/m² 이하로 여자는 체질량지수 22 kg/m² 이하로 정하였다[Korean Nutrition Society, 2005]. 비만의 주요 원인으로 기름진 음식의 섭취, 균형 잡히지 못한 식단, 잦은 간식, 운동 부족 등으로 에너지 섭취량이 소모량에 비해 높은 것에 기인하는 것이다. 체내 에너지 대사는 여러 단계에 의해서 조절되고 있으며 에너지 섭취량은 시상하부의 식욕촉진 중추와 식욕억제 중추의 조절에 작용하는 시신경전달 물질이나 호르몬에 의해서 조절되는 것으로 알려졌다[Bjorbaek와 Kahn, 2004; Sahu, 2004]. 식욕을 조절하는 호르몬 중에 하나가 렙틴(leptin)으로 정상적인 상태에서는 체지방의 양이 증가하면 지방조직에서 렙틴이 분비되어 이것이 시상하부에 작용하여 식욕을 억제하여 궁극적으로 체지방의 양을 감소시켜 정상체중을 유지하도록 해준다[Bjorbaek와 Kahn, 2004; Sahu, 2004]. 에너지 소모량을

*Corresponding author
Phone: +82-41-540-5633; Fax: +82-41-548-0670
E-mail: smpark@hoseo.edu

조절하는 기전에 대해서는 많이 알려져 있지 않지만 자율 신경 조절(autonomic modulation)에 의해서 영향을 받는데 교감신경이 활성화될 때 기초대사량의 증가로 인한 에너지 소모량이 증가하는 것으로 보고되었다[Richard, 2007; Morgan 등, 2008]. 렙틴도 교감신경(sympathetic nervous system)을 통한 에너지 소모 과정에 관여하는 것으로 알려져 있다[Morgan 등, 2008]. 이러한 에너지 섭취량과 에너지 소모량의 불균형에 의한 비만 유발은 렙틴이외에도 neuropeptide Y(NPY), ghrelin 등 다양한 시신경전달 물질의 발현과 관련이 있다[Garruti 등, 2008].

비만과 그에 수반되는 만성질환에 대한 위험성 증가와 날씬한 체형에 대한 유행이 확산되면서 체중조절을 위한 식품의 필요성이 급속히 증대되고 있으며, 이에 따라 많은 종류의 체중조절용 식품이 시판되고 있으나, 대부분 그 효능이 과학적으로 규명되어 있지 않으며, 오히려 소비자들에게 위해를 줄 가능성이 있다. 따라서 과학적으로 증명된 식품이나 소재의 개발이 필요한 실정이다. 현재 체중 조절용 의약품이나 제품으로 상품화되어 있거나 고려되고 있는 것들은 대체로 에너지 영양소의 소화 및 흡수를 저해하거나 식욕을 저해하는 기전에 의하여 효능을 나타내는 것 들이다[Gurevich-Panigrahi 등, 2009]. 예를 들어, 탄수화물 또는 지방산화효소를 저해함으로써 에너지원의 흡수를 제한하는 약물로서 대표적으로 orlistat이나 acarbose 등이 있다. 또한 식욕을 억제함으로써 체중을 조절하는 약물로서 교감신경계를 자극하는 noradrenergic agonists(phentermine, diethylpropion)와, serotonin이나 noradrenaline의 세포내로의 재흡수(reuptake)를 저해함으로써 포만감을 증가시키고 식욕을 억제하는 sibutramine, fluoxetine 등이 상품화되었다. 그 외에도 교감신경계를 활성화하여 열 발생을 촉진함으로써 비만을 억제하는 약물로 levothyroxine, β -adrenergic receptor agonist인 BRL 26380A 등이 있다[Hughes 등, 2006]. 국내에서 비만억제 효능을 갖는 소재 또는 물질의 탐색 및 제품으로 개발된 것으로는 고추의 매운 맛 성분인 캡사이신(capsaicin)의 대사조절효능을 응용한 제품, 난소화성 다당체(식이섬유)를 이용한 제품, 동아, α -glucosidase 저해제를 함유한 빵잎을 이용한 제품, hydroxycitric acid를 함유한 *Garcinia cambogia* 추출물을 함유한 음료 등으로 출시되거나 개발되었다[Diepvens 등, 2007; Vasques 등, 2008]. 또한, 한약으로는 태음조위탕이나 도담탕,

감비제습탕 등이 있는데 태음조위탕의 항비만 효과에 대한 논문은 몇 편이 있지만 도담탕에 대한 효과를 조사한 연구는 아직 없었고 이들의 기전 연구도 없었다. 본 연구에서는 고지방 식이로 비만을 유발시킨 태음조위탕과 도담탕을 변형시킨 한약 처방들의 항비만 효과를 조사하였다.

재료 및 방법

태음조위탕과 도담탕 제조. 태음조위탕은 의이인, 건물, 나복자, 오미자, 석창포, 길경, 마황으로 구성되었고, 도담탕은 백복령, 천남성, 지각, 진피, 반하, 향부자, 자초, 목단피, 청피, 생강, 감초로 구성되었다. 태음조위탕과 도담탕은 Table 1과 같은 조성으로 약재의 총량과 물을 1:5로 80°C에서 3시간 동안 끓인 후 식힌 후 다시 한번 물을 1:3의 비율로 넣고 앞의 과정을 반복하였다. 두 용액은 각각 여과하여 혼합한 후 rotary evaporator로 농축시킨 후 동결건조하였고, 수득율은 각각 18.3%와 17.5%이었다.

실험 디자인. 8주령의 암컷백서를 대한바이오링크(Yeumsung, Korea)에서 구입하여 1주일 동안 적응시킨 후 체중이 189±13 g 되었을 때 무작위로 3군으로 나누어 태음조위탕(TUJWT), 도담탕(DDT) 그리고 셀룰로스를 8주 동안 공급하였다. 투여량은 동결건조한 태음조위탕, 도담탕 또는 셀룰로스를 하루에 2g/kg 체중으로 정하였다. 식이는 고지방식을 자유롭게 섭취하도록 하였고 식이 구성은 지방이 40 에너지 퍼센트, 단백질 20 에너지 퍼센트, 탄수화물 40 에너지 퍼센트로 구성하였다. positive control로 저지방식을 공급하였다. 저지방식이 구성은 지방 15 에너지 퍼센트, 단백질 20 에너지 퍼센트, 탄수화물 65 에너지 퍼센트로 구성하였다(Table 2).

체중, 체지방량 및 식이량 조사. 체중과 식이섭취량은 매주 화요일 오전에 측정하였다. 약물 섭취량을 조사하기 위해서 물 섭취량도 매주 측정하였다. 백서를 희생시킨 후 mesenteric fat과 retroperitoneal fat의 양을 측정하였다.

에너지 소모량 및 활동량. 식이 섭취 7주째에 백서는 12시간 동안 굶긴 후에 자발적인 활동량과 에너지 소모량을 측정하였다. 활동량은 활동량측정기(AS1053, Linton Instrumentation, UK)로 측정하였다. 활동량 측정 후 에너지 소모량 측정을 위

Table 1. Prescriptions of Tae-Um-Jo-Wee-Tang (TUJWT) and Do-Dam-Tang (DDT)

Tae-Um-Jo-Wee-Tang (TUJWT)	Amount (g)	Do-Dam-Tang (DDT)	Amount (g)
Coicis Semen (<i>Coix lacryma-jobi</i> L. var. <i>ma-yuen</i> Stapf)	12	Pinelliae Tuber (<i>Pinellia ternata</i> (Thunberg) Breit)	7.5
Castaneae Semen (<i>Castanea crenata</i> Siebold et Zuccarini)	12	Poria Sclerotium (<i>Poria cocos</i> (Schw) Wolf)	3.5
Raphani Semen (<i>Raphanus sativus</i> L.)	8	Aurantii Fructus Immaturus (<i>Citrus aurantium</i> L.)	3.5
Schisandrae Fructus (<i>Schisandra Chinensis</i> (Turcz.) Baill.)	4	Citri Unshiu Pericarpium (<i>Citrus reticulata</i> Blanco)	3.5
Liriodis Platyphyllae Radix (<i>Liriope platyphylla</i> Wang et Tang)	4	Zingiberis Rhizoma Recens (<i>Zingiber officinale</i> Rosc.)	3.5
Acori gramineus Rhizoma (<i>Acorus gramineus</i> Soland)	4	Glycyrrhizae Radix (<i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fischer)	3.5
Platycodi Radix (<i>Platycodon grandiflorum</i> (Jacq.) A. DC)	4	Arisaematis Rhizoma (<i>Arisaema amurense</i> Maxim)	3.5
Ephedrae Herba (<i>Ephedra sinica</i> Stapf.)	4	Cyperi Rhizoma (<i>Cyperus rotundus</i> L.)	3.5
		Lithospermi Radix (<i>Lithospermum erythrorhizon</i> Sieb. Et zucc.)	3.5
		Moutan Cortex (<i>Paeonia suffruticosa</i> Andr.)	3.5
		Citri Unshiu Pericarpium Immaturus (<i>Citrus unshiu</i> Markovich)	3.5

Table 2. Nutrient composition of experimental diets (g/kg diet)

	Low fat diet	High fat diet
Corn starch	560	374
Sucrose	80	80
Casein	200	240
Soybean oil	5	5
Shortening	60	205
Cellulose	36	36
AIN-76 mineral mixture	35	35
AIN-76 vitamin mixture	10	10
Choline bitartrate	2	2
D,L-methionine	3	3
Cholesterol	5	5
Metabolizable energy (kcal/g)	3.9	4.7

해서 백서를 한 마리 씩 cage에 넣고 2시간 동안 적응시킨 후 VO_2 (mL/체중^{0.75}(kg) per hour)를 공기의 흐름은 2 L/min로 하면서 1초에 5번씩 측정하여 1시간동안 측정하였다. 즉, 에너지 소모량을 산소의 소모(VO_2)와 이산화탄소의 생성(VCO_2)을 측정하여 계산하는 간접칼로리미터기(Biopac Instrument, Goleta, CA, USA)로 측정하였다. 측정된 VCO_2 와 VO_2 로 호흡계수, 산소소모량과 이산화탄소소모량을 계산한 후 이것으로부터 총 에너지 소모량과 탄수화물과 지방으로부터 사용한 에너지로 사용한 양을 계산하였다[Lusk, 1924; Niwa 등, 1989].

혈당 및 경구내당검사. 공복 혈당과 혈청 인슐린을 식이 섭취 후 8주째에 측정하여 homeostasis model assessment of insulin resistance(HOMA_{IR})로 인슐린 저항성 변화 측정하였다. 혈당은 혈청내의 포도당을 Beckman Glucose Analyzer II로 측정하였다. 혈청 내 인슐린 농도는 rat insulin specific RIA Kit(Linco Research Inc. St. Charles, USA)을 이용하여 radioimmunoassay 측정하였다. 8주째에 또한 2g 포도당/kg 체중으로 경구내당능 검사를 실시하였다. 경구내당능 검사 후 2일 동안 해당하는 식이를 섭취시킨 후 16시간 동안 금식하고 케타민(100 mg/kg 체중)과 자일렌(10 mg/kg 체중)으로 마취하였다. 마취 후 100 nM 인슐린을 inferior vena cava로 주입하고 15분 후에 백서를 죽이고 간을 적출하였다.

간에 저장된 글리코겐 및 중성지방 양의 측정. 간에 저장된

글리코겐의 양을 측정하기 위해서 간을 RIPA 완충용액으로 용해시킨 후, 3,000 rpm으로 10분간 원심분리하였다. 원심분리 후 상층액에 1.5 N 과염소산(perchloric acid)을 넣고 단백질을 제거한 뒤, 상층액에 α -아밀로글루코시다제(α -amylglucosidase)를 넣기 전과 후에 상층액의 포도당 농도를 측정하였다. 간에 저장된 글리코겐의 양은 상층액에 α -아밀로글루코시다제를 넣은 후의 포도당 농도에서 넣기 전의 농도를 감하여 계산하였다. 또한, 간에 저장된 중성지방의 함량은 간을 클로로포름-메탄올(2:1, vol/vol)로 처리하여 간에 함유된 지방을 추출한 후, Folch 방법으로 중성지방을 분리하였다. 추출한 지방 용액에 함유된 중성지방 함량을 클로로포름으로 다시 추출하였고, 이것을 Trinder kit(Young Dong Pharm., Seoul, Korea)를 사용하여 측정하였다.

연구 결과

에너지 대사의 조절. 고지방식이를 섭취한 암컷백서는 저지방식이를 한 백서에 비해 체중과 체지방량이 증가하였고 이것은 열량 섭취의 증가와 관련이 있었다. 이렇게 고지방식으로 비만을 유발시키면서 태음조위탕, 도담탕, 또는 셀룰로스를 2g/kg 체중일로 투여하였을 때 도담탕은 대조군에 비해 체중과 복부 지방량을 나타내는 mesenteric fat과 retroperitoneal fat의 양을 감소시켰다(Table 3). 이러한 체중과 체지방의 감소는 열량 섭취의 증가를 억제하는 기전과 관련이 있었다. 체지방의 변화는 혈청 렙틴 농도에 영향을 미친다는 것이 알려져 있는데 고지방식이는 저지방식이에 비해 혈청 렙틴 농도를 증가시켰으며 고지방섭취와 함께 도담탕을 투여하였을 때 혈청 렙틴 농도를 저하시켰다(Table 3).

고지방군과 저지방군 사이에 일일 에너지 소모량은 차이가 없었고, 호흡계수(RQ) 값도 차이가 없었다. 하지만 에너지원으로 탄수화물과 지방의 소모량에는 차이가 있어서 고지방군은 저지방군에 비해 지방을 에너지원으로 많이 사용하였다(Table 4). 태음조위탕은 대조군인 고지방식이군에 비해 지방을 많이 산화시켜 체지방 감소에 효과적인 것으로 사료되었다. 반면에 태음조위탕은 대조군인 고지방식이군에 비해 체내에서 탄수화물의 소모는 적었다(Table 4).

Table 3. Parameters involved in energy homeostasis at the end of experimental periods

	HFD-Control (n=15)	TUJWT (n=15)	DDT (n=15)	LFD (n=15)
Body weight (g)	264±15 ^a	256±18 ^{ab}	250±14 ^{b*}	243±13 [†]
Body weight gain (g)	73.4±5.5 ^a	68.5±5.6 ^b	60.7±4.9 ^{b*}	53.4±4.6 [†]
mesenteric fat (g)	4.6±0.7 ^a	4.1±0.7 ^b	3.8±0.7 ^{b*}	3.4±0.6 [†]
Retroperitoneal fat (g)	7.4±0.9 ^a	6.8±0.9 ^b	5.7±0.7 ^{b*}	5.8±0.8 [†]
Caloric intakes (Kcal/day)	126.2±13.5 ^a	118.5±12.6 ^{ab}	109.8±12.2 ^{b*}	103.1±12.5 [†]
Overnight fasted leptin levels (ng/mL)	4.5±0.6 ^a	4.2±0.6 ^b	3.8±0.5 ^{b*}	3.5±0.6 [†]

After an 8-week treatment period with oral administration of 2 g Tae-Um-Jo-Wee-Tang (TUJWT) or Do-Dam-Tang (DDT) or 2 g cellulose (control) per kg of body weight in female rats fed a high-fat diet (HFD-control), metabolic parameters associated energy homeostasis were measured. Values are mean±SD.

*Significantly different among the groups of female rats fed the HFD-control at $p<0.05$.

^{ab}Values on the same row with different superscripts were significantly different among the HFD groups at $p<0.05$.

[†]Significant difference between the HFD-control and LFD at $p<0.05$.

Table 4. The parameters of indirect calorimetry at the end of experimental periods

	HFD-Control (n=15)	TUJWT (n=15)	DDT (n=15)	LFD (n=15)
Energy expenditure (kcal/kg ^{0.75} /day)	104.8±11.9	111.7±12.8	113.3±12.6	111.0±12.2
Respiratory quotient	0.84±0.10	0.82±0.09	0.81±0.09	0.92±0.10
VO ₂ (mL/kg ^{0.75} /min)	15.0±1.7	15.9±2.2	16.2±2.3	15.8±2.3
VCO ₂ (mL/kg ^{0.75} /min)	12.6±1.6	13.1±1.7	13.1±1.5	14.6±1.8 [†]
Carbohydrate oxidation (mL/kg ^{0.75} /min)	5.1±0.7 ^a	4.6±0.7 ^{ab}	4.2±0.6 ^{b*}	8.6±1.0 [†]
Fat oxidation (mL/kg ^{0.75} /min)	6.2±0.9 ^b	7.0±1.0 ^{ab}	7.8±1.2 ^{a*}	3.2±0.5 [†]

After an 8-week treatment period with oral administration of 2 g Tae-Um-Jo-Wee-Tang (TUJWT) or Do-Dam-Tang (DDT) or 2 g cellulose (control) per kg of body weight in female rats fed a high-fat diet (HFD-control), metabolic parameters associated energy homeostasis were measured. Values are mean±SD.

*Significantly different among the groups of female rats fed the HFD-control at $p<0.05$.

^{ab}Values on the same row with different superscripts were significantly different among the HFD groups at $p<0.05$.

[†]Significant difference between the HFD-control and LFD at $p<0.05$.

Table 5. Parameters involved in glucose metabolism at the end of experimental periods

	HFD-Control (n=15)	TUJWT (n=15)	DDT (n=15)	LFD (n=15)
Overnight fasted glucose levels (mM)	5.7±0.8	5.5±0.6	5.2±0.6	5.3±0.7
Overnight insulin levels (ng/mL)	1.38±0.25 ^a	1.29±0.26 ^{ab}	1.12±0.17 ^{b*}	1.02±0.24 [†]
HOMA _{IR}	11.4±1.8 ^a	10.3±1.7 ^{ab}	8.4±1.2 ^{b*}	7.8±1.5 [†]
Hepatic glycogen (mg/g tissue)	131±15 ^a	140±17 ^{ab}	148±16 ^{b*}	156±19 [†]
Hepatic triglyceride (mg/g tissue)	3.2±0.5 ^a	2.4±0.5 ^b	2.3±0.4 ^{b*}	2.0±0.4 [†]

After an 8-week treatment period with oral administration of 2 g Tae-Um-Jo-Wee-Tang (TUJWT) or Do-Dam-Tang (DDT) or 2 g cellulose (control) per kg of body weight in female rats fed a high-fat diet (HFD-control), metabolic parameters associated energy homeostasis were measured. Values are mean±SD.

HOMA_{IR} represents homeostasis model assessment of insulin resistance, which is calculated by fasting serum insulin (U/mL)×fasting serum glucose (mM)/22.5.

*Significantly different among the groups of female rats fed the HFD-control at $p<0.05$.

^{ab}Values on the same row with different superscripts were significantly different among the HFD groups at $p<0.05$.

[†]Significant difference between the HFD-control and LFD at $p<0.05$.

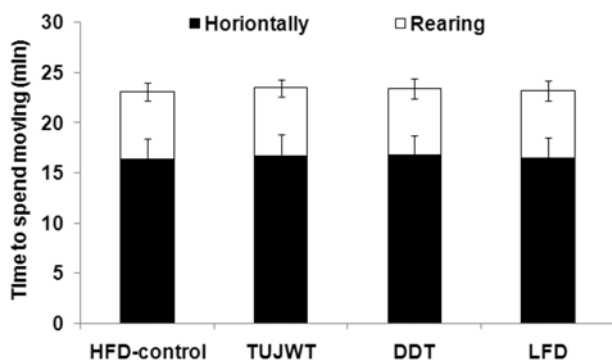


Fig. 1. The effects of Tae-Um-Jo-wee-Tang (TUJWT) and Do-Dam-Tang (DDT) on locomotor activity. After a 7-week treatment period with oral administration of 2 g water extracts of Tae-Um-Jo-wee-Tang (TUJWT) or Do-Dam-Tang (DDT) or 2 g cellulose (control) per kg of body weight in female rats fed a high-fat diet (HFD), locomotor activity was determined for one hour during the dark cycle using a Linton AM1053 Activity Monitor with AmLogger software. As a positive control, rats were fed a low-fat diet and administered 2 g cellulose per kg of body weight (LFD) daily. The locomotor activity was calculated as the total horizontal and rearing movement over one hour. Each bar represents the mean±SD. The sample size was the same as in Table 3.

한편, 자발적인 활동량의 차이가 있는 지를 조사하였을 때 고지방식이군과 저지방식이군 사이에 차이가 없었고, 고지방식이

군들 중에서 대조군과 태음조위탕군이나 도담탕군 사이에 차이를 나타내지 않았다(Fig. 1).

포도당 대사 조절. 많은 연구들은 비만이 포도당 대사에 악영향을 끼친다는 것을 보고하였으므로 비만에 효과적인 한약처방이 포도당 대사도 향상시키는지를 조사하기 위해서 공복혈당과 공복혈청 인슐린 농도를 측정하였다. 공복혈당은 고지방식이군이 저지방식이군에 비해 높은 경향을 나타내었지만 통계적인 유의성은 없었다(Table 5). 또한, 고지방식이와 함께 태음조위탕이나 도담탕을 공급하였을 때 공복혈당에는 차이가 없었다. 반면에 공복혈청인슐린 농도는 고지방식이군에서 저지방식이군에 비해 높았고, 이러한 증가는 도담탕을 투여하였을 때 감소하였다(Table 5). 공복혈당과 혈청 인슐린 농도로부터 체내 인슐린 저항성을 나타내는 지표인 HOMA_{IR}을 계산하였는데 이 값은 저지방식이군에 비해 고지방식이군에서 높았으며, 고지방식이와 함께 도담탕을 투여하였을 때 감소시키는 경향이 있었다(Table 5).

포도당 대사에 대해서 자세히 알아보기 위해서 경구내당능검사를 하였을 때 고지방식이군은 저지방식이군에 비해 혈당 상승이 높아 최고혈당이 높았으며 최고혈당에 이른 후에는 혈당 감소가 현저히 지연되었다(Fig. 2A). 이것은 고지방식이군이 저지방식이군에 비해 인슐린 저항성이 높다는 것을 의미한다. HOMA_{IR}의 결과와 마찬가지로 도담탕이 고지방식이 대조군에

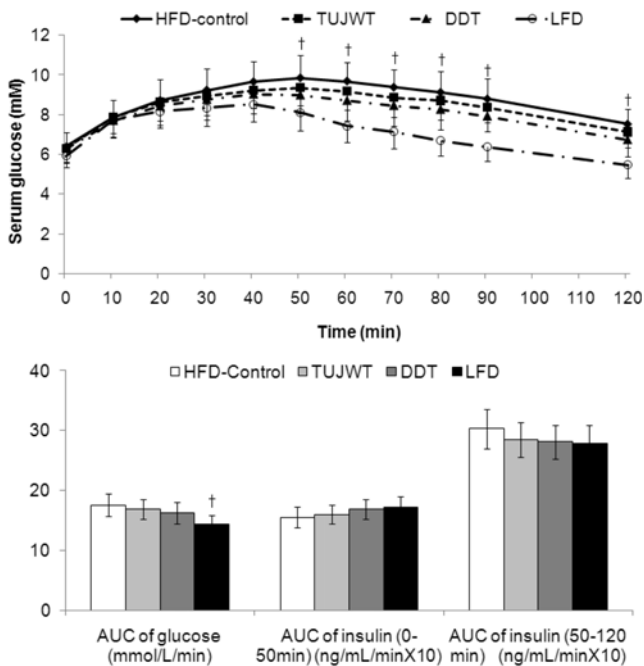


Fig. 2. Changes in serum glucose levels and area under the curve (AUC) of serum glucose and insulin during the oral glucose tolerance test. After a 8-week period of orally administering 2 g water extracts of Tae-Um-Jo-wee-Tang (TUJWT) or Do-Dam-Tang (DDT) or 2 g cellulose (control) per kg of body weight in female rats fed a high-fat diet (HFD), an oral glucose tolerance test was performed in overnight-fasted rats by orally administering 2 g/kg of glucose. As a positive control, rats were fed a low-fat diet and administered 2 g cellulose per kg of body weight (LFD) daily. Following the oral glucose tolerance test, serum glucose (A) levels were measured at 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, and 120 minutes after glucose loading by tail bleeding, and the average of the AUC of glucose and insulin (B) was calculated in rats in each group. Each dot and bar represents the mean \pm SD. The sample size was the same as in Table 3. [†]Significant difference between the control for the HFD-control and LFD at $p < 0.05$.

비해 혈당 상승도 낮아 최고혈당이 낮은 경향을 나타내었고 혈당 강하도 빨랐지만 통계적으로 유의한 차이를 나타내지는 않았다(Fig. 2A). 경구내당능 검사 결과를 곡선 아래 면적(area under the curve)으로 계산하였을 때 고지방식이군이 저지방식이군에 비해 면적이 넓었으며 이것은 포도당을 경구 투여하였을 때 혈당이 더 오랫동안 높게 유지한다는 것을 나타내는 것이다(Fig. 2B). 또한 경구내당 검사를 하는 동안 혈청 인슐린 농도를 측정하였을 때 초기 변화를 나타내는 0-50분까지 혈청 인슐린 농도도 군들 사이에 차이가 없었고 후기 변화를 나타내는 50-120분까지의 혈청 인슐린 농도도 군들 사이에 차이를 나타내지 않았다(Fig. 2B). 결과적으로 혈당의 차이는 혈청 인슐린 농도보다는 인슐린 작용의 차이에 기인하는 것으로 사료된다. 이러한 인슐린 작용에 차이는 간에 저장된 글리코겐과 지방 함량과도 관련이 깊은 것으로 사료되었다.

고 찰

비만을 예방하고 치료하는 한약처방으로 태음조위탕, 도담탕, 감비제습탕이 많이 사용되고 있다. 특히 태음조위탕은 이체마

의 동의수세보원이 소개된 처방으로 태음인의 황달, 상한, 시기 두통, 위궤양에 사용하던 처방으로 근세에는 비만 처방으로 사용되어 왔다[Jeon 등, 1996; Yoon 등, 2002]. 태음조위탕을 비만 처방으로 수행한 연구로는 여러 연구가 있으며 체지방과 간에 지방 축적의 감소를 나타낸다고 보고하였다[Jeon 등, 1996; Yoon 등, 2002]. 특히 태음조위탕에는 식이 섭취량을 감소시켜 항비만 효과를 나타내는 것으로 알려진 의이인과 마황이 함유되어 있어서 효과가 좋을 것으로 기대하였다[Hioki 등, 2004; Kim 등, 2004]. 그러므로 본 연구에서는 암컷 백서에게 고지방 식이를 투여하면서 비만 처방으로 태음조위탕과 도담탕을 복용시켰을 때 항비만 효과와 기전을 조사하였다.

체지방은 주로 렙틴에 의해서 조절되는데 체지방이 증가하면 지방조직에서 합성되어 분비되는 렙틴의 양이 증가하고 이것은 혈류를 통해 뇌로 전달되어 시상하부에서 렙틴 신호전달을 활성화하여 식욕을 억제하여 식이 섭취를 저하시켜 체지방양의 증가를 억제한다고 알려져 있다[Badman과 Flier, 2007]. 인슐린 또한 시상하부에서 인슐린 신호전달이 향상될 때 식이 섭취가 억제하는 것으로 보고되었다[Park 등, 2009]. 그런데 고지방 식이는 시상하부에서 렙틴이나 인슐린 신호전달의 향상을 억제하여 렙틴 저항성이나 인슐린 저항성을 유발시켜 혈중 렙틴이나 인슐린이 증가하여도 식욕을 억제시키지 못하는 것으로 알려졌다[Scarpace와 Zhang, 2009]. 본 연구에서도 고지방 식이는 혈청 렙틴 농도가 증가하였고 이것은 렙틴 저항성이 증가하였다는 것을 나타내는 것이다. 이러한 렙틴 저항성은 도담탕을 투여하였을 때 감소하였고 그것은 혈청 렙틴 농도가 고지방 식이에 비해 낮아진 것으로 알 수 있었다. 한편 열량 소모는 주로 교감 신경의 활성화와 관련이 있는 것으로 알려졌으나[Doty 등, 2003; Morgan 등, 2008], 고지방 식이나 저지방 식이가 교감 신경의 활성화에 영향을 미친다는 보고는 없으며 본 연구에서도 고지방 식이와 저지방 식이가 열량 소모량에는 영향을 미치지 않았다. 도담탕은 열량 소모량을 증가시키는 경향은 있었지만, 대조군과 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

본 연구에서 태음조위탕은 체중과 체지방을 감소시키는 경향을 보였으며 이것은 식이 섭취량 감소에 기인한 것이고, 총 에너지 소모량과는 무관하였다. 반면에 도담탕은 태음조위탕보다 효과적으로 체중과 체지방을 감소시켰으나 기전은 태음조위탕과 같았다. Yoon 등은[2002] 태음조위탕은 체지방 증가를 억제하고 간 세포내에 지방의 축적에 관여하는 효소의 활성을 억제하여 지방 축적을 감소시켰다고 보고하였다. 특히 태음조위탕은 지방간이나 간이 비대해 지는 것을 방지하였으며, 수컷 백서보다 암컷 백서에서 더 효과적으로 지방간의 형성을 억제하였다고 보고하였다[Jeon 등, 1996; Yoon 등, 2002]. 또한, 태음조위탕은 지방세포의 과다한 분화와 증식을 억제하는 효과가 있다고 하였고 혈청 지질 중 심혈관질환의 발병을 억제하는 것으로 알려진 HDL 콜레스테롤의 농도를 증가시킨다는 보고도 있다[Jeon 등, 1996]. 그러나 아직까지 도담탕의 항비만 효과에 대한 연구 결과는 없었으며, 뇌에서 혈류의 순환을 원활하게 하는 기능이 있다는 결과들이 있었다[Kim과 Ahn, 1988; Jeong과 Kim, 2000]. 뇌혈류는 뇌 조직 100 g 당 50-60 mL/min로 흐르고 뇌 전체로는 700-840 mL가 흐르는데 뇌 혈류량을 결정하는

것은 동맥관류압인 혈압이다. 이러한 뇌혈류 장애에 의해서 유발하는 질환을 뇌혈관계질환이라고 하고 가장 대표적인 것이 뇌졸중이다[Bonner과 Nossal, 1990]. 한편 뇌는 우리 몸의 여러 가지 작용을 조절하는 기관으로 최근에는 뇌의 한부분인 시상하부가 체중조절을 한다는 것이 알려졌다[Ministry of Health & Welfare, 2002; Sahu, 2004]. 그러므로 뇌에 작용하는 한약재나 처방은 체중 조절에 중요한 역할을 할 것으로 사료된다. 본 연구에서 도담탕은 식이섭취 감소를 유발하여 체중을 감소시켰으며 이것은 시상하부에서 렙틴이나 인슐린 신호전달이 향상되는 것과 관련이 있을 것으로 사료된다.

체지방의 증가는 인슐린 저항성을 증가시켜 체내 포도당 대사에 장애를 일으킨다는 것이 알려져 있으므로 태음조위탕과 도담탕도 효과적으로 인슐린 저항성과 포도당 대사를 정상화시킬 것으로 사료되었다. 고지방식은 체내 인슐린 저항성을 나타내는 지표인 HOMA_{IR}을 증가시켰으며 도담탕은 이것을 통계적으로 유의하게 낮추었다. 또한 경구 포도당 내당검사를 하였을 때 도담탕은 효과적으로 혈당을 감소시켰다. 그러나 태음조위탕은 도담탕에 비해 경구내당검사시 혈당 감소가 지연되었다. 그러나 태음조위탕은 여러 논문에서 간에서의 중성지방 축적을 감소시켰다는 보고가 있었고 본 연구에서도 같은 결과를 나타내었다. 그러므로 간에서의 중성지방 축적과 포도당 대사가 밀접한 관련이 있지만 중성지방 이외에도 다른 요인들이 포도당 대사에 관여한다는 것을 알 수 있었다. 뇌의 시상하부는 또한 간에서의 포도당 대사를 조절한다는 연구 결과도 많이 발표되었다[Bonner와 Nossal R, 1990; Pocai 등, 2006]. 시상하부의 인슐린 신호전달이 향상되었을 때 간에서의 포도당 대사를 효과적으로 증진시켜 인슐린 존재할 때에 포도당 신생합성이 증가하는 것을 억제하고 글리코겐의 저장을 증가시키며 지방의 저장을 저하시킨다는 것이 보고되었다[Pocai 등, 2006; Park 등, 2009]. 그러므로 시상하부에서의 렙틴과 인슐린의 작용을 향상시키는 것은 체내 에너지와 포도당 대사를 모두 호전시키는 것으로 보고되고 있다[Park 등, 2008]. 본 연구에서는 시상하부에서의 인슐린과 렙틴 신호전달에 대한 조사를 하지 않았지만 도담탕은 시상하부에서 인슐린과 렙틴 신호전달을 향상시킬 것으로 사료되며 향후 이에 대한 연구가 필요하다고 생각한다. 또한, 태음조위탕과 도담탕에 함유된 주요 성분들 중에서 어떤 성분이 항비만 효과가 있는 지에 대한 향후 연구가 필요하겠다.

초 록

본 연구에서는 고지방식으로 비만을 유도한 암컷 백서에게 태음조위탕과 도담탕을 8주 동안 경구 투여하였을 때 에너지와 포도당 대사에 미치는 영향을 조사하였다. 태음조위탕은 체중과 복부지방에 지방 축적을 나타내는 mesenteric fat과 retroperitoneal fat 양을 감소시키는 경향은 있었지만 통계적으로 유의한 차이를 나타내지는 않았다. 태음조위탕은 대조군에 비해 식이섭취량을 감소시키는 경향을 나타내었다. 반면에 도담탕은 대조군에 비해 체중과 복부지방을 통계적으로 유의하게 감소시켰으며 이것은 식이 섭취량의 감소에 기인하였다. 에너지 소모량은 고지방식이군과 저지방식이군에 차이가 없었고 태

음조위탕과 도담탕도 에너지 소모량에 영향을 미치지 않았다. 그러나 에너지원으로 지방을 사용하는 것은 도담탕이 대조군에 비해 높았다. 고지방식에서는 체내 인슐린 저항성을 나타내는 HOMA_{IR}의 값이 높았고, 도담탕은 이것을 통계적으로 유의적으로 낮추었다. 또한, 간에 저장된 글리코겐양도 도담탕을 섭취한 백서에서 가장 많았고, 반면에 간에 저장된 중성 지방 함량은 가장 낮았다. 결론적으로 고지방을 장기간 투여한 암컷 백서에서 체내 에너지와 포도당 대사에 장애가 나타났으며, 태음조위탕과 도담탕이 모두 이러한 장애를 해소하는 경향이 있었으나 도담탕이 효과적으로 에너지와 포도당 대사를 정상화시켰다. 그러므로 비만인 사람에게서 효과적으로 에너지와 포도당 대사를 정상화시킬 수 있는 지에 대한 인체 실험을 하는 것이 필요할 것으로 사료된다.

Key words: 도담탕, 비만, 식이섭취량, 에너지 소모량, 자발적인 활동, 태음조위탕, 포도당 내당능

감사의 글

이 연구는 2009년도의 호서대학교 교내 연구비 지원에 의해서 수행되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

- Badman MK and Flier JS (2007) The adipocyte as an active participant in energy balance and metabolism. *Gastroenterology* **132**, 2103-2115.
- Bjorbaek C and Kahn BB (2004) Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res* **59**, 305-331.
- Bonner RF and Nossal R (1990) Principles of laser-doppler flowmetry. In: *Laser-doppler blood flowmetry*. Shepherd AP, Oberg PA. eds. Kluwer Academic, Boston, 17-45.
- Diepvens K, Westerterp KR, and Westerterp-Plantenga MS (2007) Obesity and thermogenesis related to the consumption of caffeine, ephedrine, capsaicin, and green tea. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **292**, R77-R85.
- Dotz C, Lonnroth P, Wellhoner JP, Fehm HL, and Elam M (2003) Sympathetic control of white adipose tissue in lean and obese humans. *Acta Physiol Scand* **177**, 351-357.
- Garruti G, Cotecchia S, Giampetruzzi F, Giorgino F, and Giorgino R (2008) Neuroendocrine deregulation of food intake, adipose tissue and the gastrointestinal system in obesity and metabolic syndrome. *J Gastrointestin Liver Dis* **17**, 193-198.
- Gurevich-Panigrahi T, Panigrahi S, Wiechec E, and Los M (2009) Obesity: pathophysiology and clinical management. *Curr Med Chem* **16**, 506-521.
- Hioki C, Yoshimoto K, and Yoshida T (2004) Efficacy of bofutsusho-san, an oriental herbal medicine, in obese Japanese women with impaired glucose tolerance. *Clin Exp Pharmacol Physiol* **31**, 614-619.
- Hughes TA, Stentz F, Gettys T, and Smith SR (2006) Combining beta-adrenergic and peroxisome proliferator-activated receptor gamma stimulation improves lipoprotein composition in healthy

- moderately obese subjects. *Metabolism* **55**, 26-34.
- Jeon BH, Lee GJ, and Kim KY (1996) Effects of Taeyeumjoweetang on the obesity of mouse and induced adipocyte 3T3-L1. *Kor J Oriental Path* **10**, 88-98.
- Jeong HW and Kim HS (2000) Effects of Dodamtang on the cerebral blood flow improvement and action mechanism in rats. *Kor J Oriental Path* **14**, 233-244.
- Kim SO, Yun SJ, Jung B, Lee EH, Hahm DH, Shim I, and Lee HJ (2004) Hypolipidemic effects of crude extract of adlay seed (*Coix lacryma-jobi* var. *mayuen*) in obesity rat fed high fat diet: relations of TNF-alpha and leptin mRNA expressions and serum lipid levels. *Life Sci* **75**, 1391-1404.
- Kim TS and Ahn KS (1988) Effect of Dangkwisoosna and Dodamtang on the intravascular coagulation induced by endotoxin in rats. *Kor J Oriental Path* **3**, 91-98.
- Korean Nutrition Society (2005) Dietary reference intakes for Koreans. Seoul.
- Lee YE, Park JE, Hwang JY, and Kim WY (2009) Comparison of health risks according to the obesity types based upon BMI and waist circumference in Korean adults: The 1998-2005 Korean National Health and Nutrition Examination Surveys. *Kor J Nutri* **42**, 631-638.
- Lusk G (1924) Analysis of the oxidation of mixtures of carbohydrate and fat. *J Biol Chem* **59**, 41.
- Ministry of Health & Welfare (2002) Report on the 2001 National Health and Nutrition Survey. Seoul.
- Morgan DA, Thedens DR, Weiss R, and Rahmouni K (2008) Mechanisms mediating renal sympathetic activation to leptin in obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **295**, R1730-R1736.
- Niwa H, Ogawa Y, Kido Y, Abe Y, Kobayashi M, Mori T, and Tanaka T (1989) The rate of lipid oxidation in septic rat models. *Jpn J Surg* **19**, 439-445.
- Park S, Hong SM, and Ahn IS (2009) 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* **89**, 387-399.
- Park S, Hong SM, Sung SR, and Jung HK (2008) Long-term effects of central leptin and resistin on body weight, insulin resistance, and β -cell function and mass by the modulation of hypothalamic leptin and insulin signaling. *Endocrinology* **149**, 445-454.
- Pocai A, Lam TK, Obici S, Gutierrez-Juarez R, Muse ED, Arduini A, and Rossetti L (2006) Restoration of hypothalamic lipid sensing normalizes energy and glucose homeostasis in overfed rats. *J Clin Invest* **116**, 1081-1091.
- Richard D (2007) Energy expenditure: a critical determinant of energy balance with key hypothalamic controls. *Minerva Endocrinol* **32**, 173-183.
- Sahu A (2004) A hypothalamic role in energy balance with special emphasis on leptin. *Endocrinology* **145**, 2613-2620.
- Scarpace PJ and Zhang Y (2009) Leptin resistance: a predisposing factor for diet-induced obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **296**, R493-R500.
- Taubes G (2000) Weight increases worldwide? *Science* **280**, 1368.
- Vasques CA, Rossetto S, Halmenschlager G, Linden R, Heckler E, Fernandez MS, and Alonso JL (2008) Evaluation of the pharmacotherapeutic efficacy of *Garcinia cambogia* plus *Amorphophallus konjac* for the treatment of obesity. *Phytother Res* **22**, 1135-1140.
- Yoon JH, Ryu SH, Chung KH, Choi DG, Jeong IG, Lee HH, Kim JO, and Lim EM (2002) Effects of 12 Weeks Taeyeumjoweetang administration on enzymes and fat accumulation in rat liver cells. *Sports Sci* **11**, 53-65.