

갈근황련황금탕 부탄올 추출물의 혈중에서의 지질 개선효과

이경호¹ · 김충환² · 이기형^{2*}

¹중근당, ²공주대학교 산업과학대학

Blood lipid lowering effect of butanol extract from Galkun-Whanglyeon-Whanggum-Tang

Keyong Ho Lee¹, Choong-Hwan Kim², and Ki-Hyeong Rhee^{2*}

¹CKD Research Institute, Chong Kun Dang Pharm., Yongin-city, 449-797 Korea

²College of Industrial Sciences, Kongju National University, Yesan 340-702, Korea

Abstract – The Galkun-Whanglyeon-Whanggum-Tang, an officially standardized mixture of traditional herbal medicines used in Korea and China, consists of *Pueraria lobata*, *Scutellaria baicalensis*, *Coptis chinensis* and *Glycyrrhiza uralensis* at a ratio of 6:9:3:2.4. In this study, we evaluated the effect of lowering lipid accumulation in blood by treatment of Galkun-Whanglyeon-Whanggum-Tang in Apo E(-/-) atherosclerotic animal model. ApoE/mice fed with 1.25% cholesterol, 7.5% cocoa butter and 0.5% sodium cholate diet were orally given vehicle or Galkun-Whanglyeon-Whanggum-Tang(10, 100 and 300 mg/kg/day) for 12 weeks. Serum levels of triglyceride(TG), total cholesterol(TC), low-density lipoprotein(LDL) and high-density lipoprotein(HDL) were analyzed, and PPAR- α and PPAR- γ were examined by Western blotting analysis. Galkun-Whanglyeon-Whanggum-Tang decreased serum levels of TG, TC and LDL, but not HDL in ApoE/mice. In parallel, Galkun-Whanglyeon-Whanggum-Tang treatment showed the increased activity of PPAR- α and PPAR- γ in hepatocytes. In summary, Galkun-Whanglyeon-Whanggum-Tang can reduce lipid accumulation in blood, and this effect might be accompanied by the upregulation of PPAR- α and PPAR- γ in Apo E(-/-) atherosclerotic mouse model.

Key words – *Pueraria lobata*, *Scutellaria baicalensis*, *Coptis chinensis*, *Glycyrrhiza uralensis*, Apo E, Blood lipid

갈근황련황금탕은 전통적으로 한국 및 중국에서 쓰이는 처방으로 주로 급성장염, 역리 및 소화불량에 사용되며, 원생약으로는 갈근(*Pueraria lobata*), 황련(*Coptis chinensis*), 황금(*Scutellaria baicalensis*) 및 감초(*Glycyrrhiza uralensis*)가 포함되며 그 비율은 각각 6/9/3/2.4의 비율로 사용된다.¹⁾ 갈근황련황금탕의 처방에 대한 질환의 문헌적인 근거로는 항염증 효능²⁾으로, 그 주요 성분은 각각 다음과 같이 알려져 있다. Puerarin, daidzin 및 daidzein은 갈근의 주요 성분이고,^{3,4)} wogonin, oroxylin A, baicalin 및 baicalein은 황금,⁵⁻⁸⁾ berberine, coptisine 및 palmatine은 황련,^{9,10)} 그리고 glycyrrhizin은 감초의 주요 성분으로 알려져 있다.^{11,12)} 동맥경화증은 혈관 내피세포의 기능부전이 일어나, 혈관의 이완능이 떨어지게 되며, 형태학적 변화로서 경동맥 내막과 중막 두께가 증가하여 동맥 탄성도의 감소가 나타나서 관상

동맥이나 뇌혈관의 질환을 일으키며, 이러한 현상은 동맥경화 지표로도 이용된다.¹³⁾ 최근의 갈근황련황금탕의 개별 약재의 주요 성분들의 연구결과에 의하면 기존의 항염증 효과 이외에 동맥경화의 예방에 대한 잠재적인 효과를 나타내는 것으로 보고되었다. 갈근의 주요 성분인 puerarin이 고콜레스테롤 식이 동물모델에서 콜레스테롤 및 담즙산의 배출을 증가시켜 총콜레스테롤 함량을 낮추는 것으로 보고되었다.¹⁴⁾ 황금의 성분인 wogonin과 baicalein은 혈관평활근세포(vascular smooth muscle cell)의 증식을 억제하여 고혈압 및 동맥경화를 억제하는 것으로 보고되었다.^{15,16)} 또한 황련의 주요 성분인 berberine 역시 혈관평활근세포 증식억제 및 고지방식이 비만 모델에서 지방감소 및 동맥경화에 효과를 나타내는 것으로 보고되었다.¹⁷⁻¹⁹⁾

본 연구에서는 한방에서 처방되는 갈근황련황금탕의 항염증 효과 이외에 문헌적으로 밝혀진 동맥경화 예방의 성분들이 중성지방을 억제하는 효과가 있을 것으로 가정하고, 중성지방을 억제하는 효과를 입증하였다. 현재 중성지방 억

*교신저자(E-mail): howard@kongju.ac.kr
(Tel): +82-41-330-1626

제를 표적으로 하는 약물은 오메가-3 및 fibrate 계열인 fenofibrate가 고지혈증에서 특히 중성지방을 억제하는 약물로 알려져 있다. 본 실험에서 갈근황련황금탕의 부탄을 추출물에서 고지방식이 고지혈증 동물모델에서 중성지방(TG)의 변화를 측정하였고, 그 이외에 총콜레스테롤(TC), 저밀도 지질단백(LDL) 및 고밀도 지질단백(HDL)의 변화 영향을 주는 효과를 측정하였다.

재료 및 방법

갈근황련황금탕 조제 - 갈근황련황금탕은 동양의학대사전의 처방에 근거하여 청주에 소재하는 한의원에서 조제하였다. 즉, 처방의 구성비는 갈근 2돈(7.5 g), 황련 3돈(11.25 g), 황금 8푼(3 g) 및 감초 1돈(3.75 g)로 하였으며 총 조제량은 16첩 분량갈근 120 g, 황련 180 g, 황금 48 g 및 감초 60 g으로 하였다. 조제된 탕약 3,000 mL을 감압농축하여 1,000 mL로 하였고, 여기에 부탄을 1,000 mL을 가하여 추출하였다. 추출된 부탄을 분획(PCS)은 감압농축 및 동결건조과정을 거쳐 분말화하여 시료로 사용하였다.

실험 동물 - 8주령(20 g)의 Apo E 유전자를 가지고 있지 않은 Apo E knockout(-/-) 수컷 마우스를 Japan SLC, Inc.에서 공급 받아 사용하였다. 1주일 동안 온도 22±2°C, 습도 50±5%, 명암 주기 12시간이 자동 설정된 동물 사육실에서 1주간 순화 사육하여 실험을 진행하였으며, 사료와 식수는 자유롭게 섭취하도록 하였다.

고지방 식이 사료 - 고지혈증 유도를 위한 고지방 식이 사료(DYET#102068; Dyets Inc., Bethlehem, PA, USA)를 이용하였다.²⁰⁾ 식이조성은 다음과 같다. 즉 1.25% cholesterol, 7.5% cocoa butter, 0.5% sodium cholate, 탄수화물 31.4%, 섬유질 5%, 지방 40%, 단백질 11.35% 및 수분 3%로 하였다.

고지혈증 동물 모델 - 고지혈증 동물모델로는 동맥경화 모델로 사용되고 있는 Apo E(-/-)마우스 모델을 이용하였다.²¹⁾ 실험군은 Apo E(-/-) 마우스를 대조군, fenofibrate 투여군과 갈근황련황금탕 부탄을 추출물 투여군(10 mg/kg, 100 mg/kg 및 300 mg/kg)으로 나누었다. 고지혈증을 유도하기 위하여 제조한 고지방 식이사료를 실험기간인 12주 동안 급여하였다. 12주 종료 후에 각 개체로부터 간을 분리하여 생화학적 분석을 실시하였다.

혈액 분석 - 중성지방(TG), 총콜레스테롤(TC), 저밀도 지질단백(LDL) 및 고밀도 지질단백(HDL)을 측정하기 위하여 혈액을 분석하였다. 채혈은 안와정맥으로 주기는 1회/2주로 하였으며, 채혈 전날 밤부터는 채혈 전 까지 식이를 중단하였다. 채취한 혈액은 원심분리(2,000×g, 4°C, 15분)하여 혈청을 분리하였고, 분리한 혈청을부터의 중성지방(TG), 총콜레스테롤(TC), 저밀도 지질단백(LDL) 및 고밀도 지질단백

(HDL) 측정은 혈청자동분석기(Roche diagnostics GmbH, Mannheim, Germany)을 이용하였다.

PPAR- α 및 PPAR- γ 분석 - 적출한 간 조직을 lysis buffer (20 mM Tris, 1 mM Na₃VO₄, 1 mM phenylmethylsulfonyl fluoride, 50 mM NaF)에서 30분간 용해시킨 뒤 Bradford 방법으로 단백질 정량을 시행하였다. 이중 간 조직 단백질 시료 50 μ g을 8% SDS PAGE gel에서 전기영동한 뒤 nitrocellulose membrane에 2시간 동안 전이 한 뒤, 5%(w/v) fat-free milk powder/TBS-T로써 하룻밤 동안 blocking을 실시하였다. Blocking 후 TBS-T로써 10분씩 3번 씻어내고 난 다음 2%(w/v) fat-free BSA/TBS-T에 희석시킨 PPAR- α 및 PPAR- γ polyclonal primary antibody를 2시간 동안 처리하였고, ECL western blotting detection reagent들을 처리하여 반응을 시킨 뒤 결과를 확인하였다. 대조 단백질로는 β -tubulin을 사용하였다.

결 과

혈중 지질축적억제효과 - 고지방 식이를 급여하여 Apo E(-/-) 마우스 모델에서 고지혈증을 유발하였고, 갈근황련황금탕의 부탄을 추출물(PCS)을 동시에 투여하여 PCS에 의한 고지혈증에 밀접한 인자인 중성지방(TG), 총콜레스테롤(TC), 저밀도 지질단백(LDL) 및 고밀도 지질단백(HDL)의 변화를 측정하였다. TG의 변화: 대조군의 TG의 변화는 실험 시작 시는 154.7 mg/dl이었으나 12주 동안 고지방 식이의 급여로 221.6 mg/dl를 나타내어 약 1.4배 정도 증가되었다. PCS를 고지방 식이와 함께 농도별로 투여한 결과, 농도 의존적으로 혈중에서 TG의 감소 효과를 나타내었다. PCS 100 mg/kg과 300 mg/kg에서는 투여 6주까지는 약간 증가하는 양상을 보였으며(PCS 100 mg/kg, 0주에서 152.8 mg/dl, 6주에서 172.4 mg/dl; PCS 300 mg/kg, 0주에서 153.2 mg/dl, 6주에서 152.2 mg/dl), 그 증가 정도는 대조군 TG 증가 수치를 넘지는 못하였고, 12주에는 초기 TG 수치와 비슷한 TG 수치를 나타내어(PCS 100 mg/kg, 12주에서 166.7 mg/dl; PCS 300 mg/kg, 12주에서 144.0 mg/dl) PCS의 투여가 TG의 증가를 억제시켰다(Fig 1. A).

TC의 변화: 대조군 TC의 최대 변화는 8주에서 최초 239.2 mg/dl에서 8주에서 318.3 mg/dl로 최고 치에 달하였고 실험 종료 시점인 12주에서 295.7 mg/dl로 실험 최초 보다 1.2배 증가하였다. PCS 10 mg/kg과 100 mg/kg의 투여는 대조군의 TC 증가 양상과 유사하게 8주에서 최고치(PCS 10 mg/kg에서 298.2 mg/dl, PCS 100 mg/kg에서 232.0 mg/dl)를 나타내었으나, 그 이후로 감소하여 12주에서는 각각 278.5 mg/dl와 253.4 mg/dl를 나타내어 대조군의 12주 295.7 mg/dl 보다 낮은 수치를 나타내었다.

한편 PCS 300 mg/kg의 투여는 12주 동안 전혀 증가하지

않아 TC의 억제효과가 실험기간 내내 유지 되었다(Fig 1. B).

LDL의 변화: 대조군의 LDL 수치는 고지방 식이의 급여에 따라서 12주까지 계속적으로 증가 하여, 초기 118.1 mg/dl에서 209.2 mg/dl로 1.7배 증가하였다. PCS 10 mg/kg과 100 mg/kg의 투여는 대조군의 TC 증가와 같이 계속적으로 증가 양상을 나타내었으나, 두 농도 모두 대조군 대비 낮은 수치를 나타내어, LDL의 축적 억제 효과를 나타내었다. PCS 10 mg/kg 투여군에서는 초기 117.0 mg/dl에서 12주에 167.2 mg/dl를, PCS 100 mg/kg 투여군에서는 초기 119.0 mg/dl에서 12주에 150.2 mg/dl를 나타내었다. PCS 300 mg/kg에서는 2주 및 3주에서 각각 140.9 mg/dl 및 140.4 mg/dl로 초기 보다 약간 증가하였으나, 그 이후로 감소하여 12주에서는 124.5 mg/dl를 나타내었다(Fig 1. C).

HDL의 변화: Apo E(-/-) 마우스 모델에서 HDL의 수치는 고지방 식이의 급여함에 따라서 서서히 감소하였다. 대조군의 경우는 초기 245.7 mg/dl에서 12주에서는 223.6 mg/dl를

나타내었고, PCS 10 mg/kg과 100 mg/kg 투여군은 초기에서 각각 245.0 mg/dl와 245.9 mg/dl에서 12주에서 각각 230.8 mg/dl와 245.3 mg/dl를 나타내어 대조군과 같이 초기 보다 약간 감소되는 경향이 관찰되었다. PCS 300 mg/kg의 투여군에서는 대조군과는 다르게 12주에서 감소 경향이 관찰되지 않았고 12주에서는 약간의 증가된 양상(252.6 mg/dl)을 나타내었으나 그 차이는 크지 않았다(Fig 1. D).

PPAR- α 및 PPAR- γ 단백질 발현량 - 고지방 식이조건에서 대조군과 PCS 처리군의 간 조직에서의 고지혈증의 개선 지표라 할 수 있는 PPAR- α 와 PPAR- γ 의 단백질 발현량의 변화를 측정하였다. PCS의 투여에 의해서 고지방 식이를 급여한 실험동물에서 PPAR- α 와 PPAR- γ 의 발현 증가가 관찰되었다. PCS 10 mg/kg에서 PPAR- α 와 PPAR- γ 의 각각의 발현량은 4배 및 1.5배 정도 증가하였고, PCS 100 mg/kg에서 각각 6배 및 4.5배 정도 증가하였고, PCS 300 mg/kg에서 각각 7배 및 4.3배 정도 증가하였다(Fig. 2). Apo E(-/-)

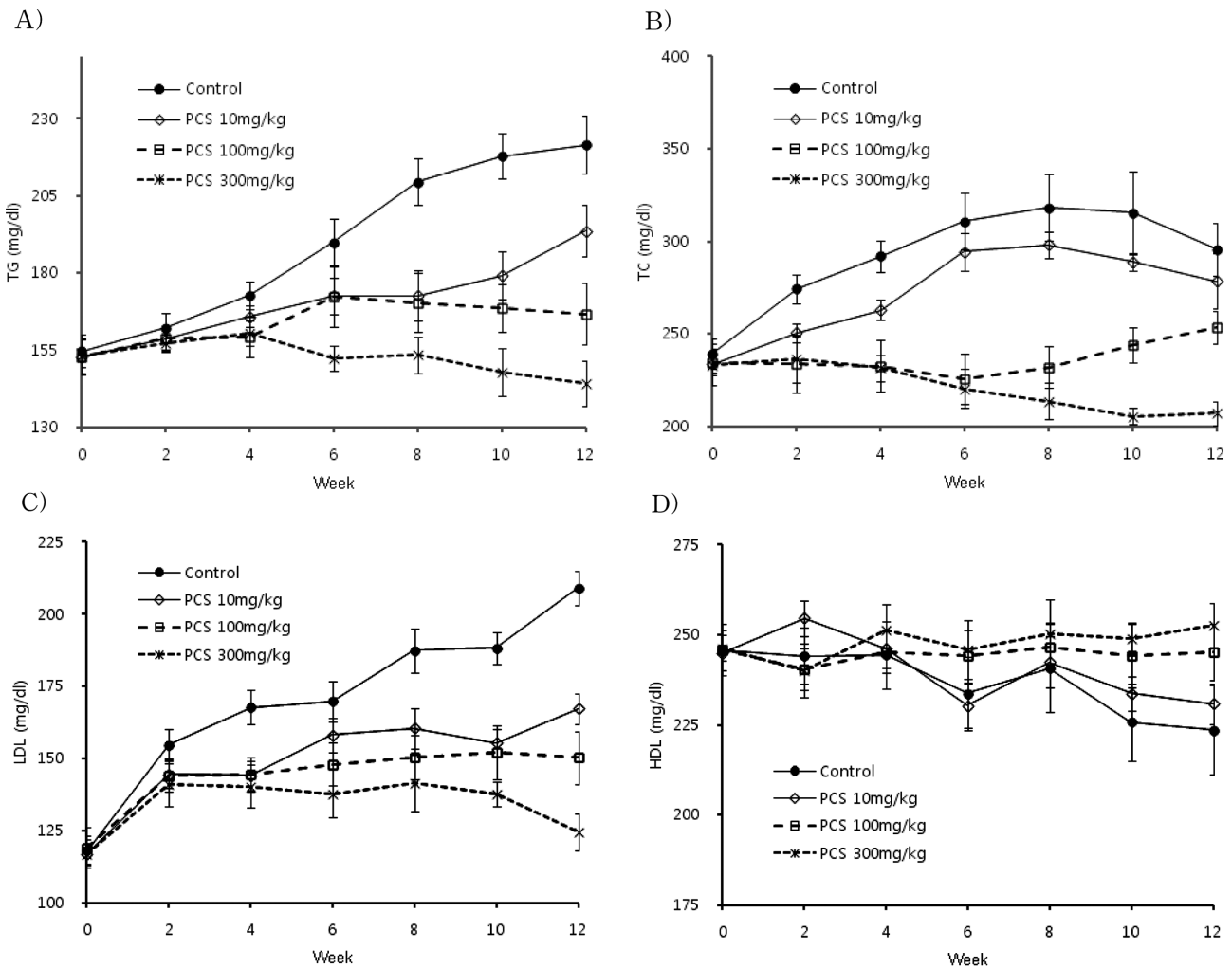


Fig. 1. Change of serum lipid and lipoprotein by PCS treatment in Apo E^{-/-} mice. A) TG(triglyceride), B) TC(total cholesterol), C) LDS(low density lipoprotein) and D) HDL(high density lipoprotein). Data are the mean±SD (n=10)

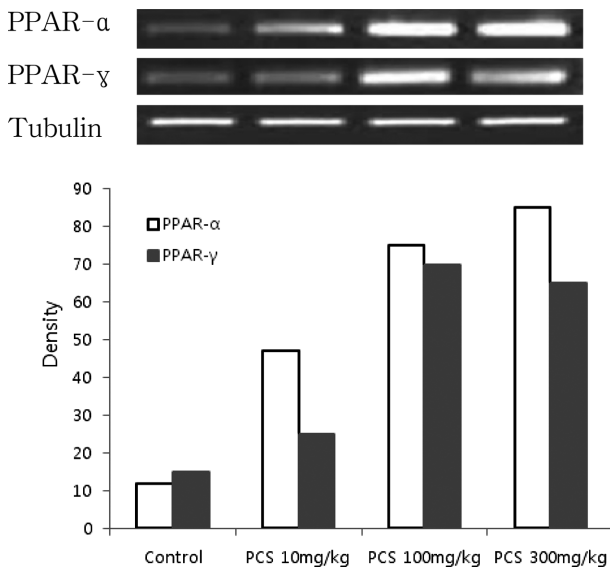


Fig. 2. Increase of the expression of PPAR- α (A) and PPAR- γ (B) in primary hepatocytes from Apo E $^{-/-}$ mice by PCS treatment. Tubulin was used as a loading control. From left to right, lane 1: control group, lane 2~4: PCS 10, 100 and 300 mg/kg. The quantitative data represent band intensity and are given as means \pm SD.

고지혈증 모델에서 PCS의 투여로 인하여 간에서 PPAR- α 와 PPAR- γ 의 발현량을 증가시켜 혈중의 TG, TC, LDL 및 HDL의 변화에 관여하는 것으로 사료된다.

고 찰

전통적으로 한국과 중국에서 급성장염, 역리 및 소화불량 등에 사용되어 온 한가지의 약물인 갈근황련황금당의 부탄을 추출물(PCS)이 본 시험 모델인 고지방 식이에 의한 고지혈증 모델에서 중성지방(TG), 총콜레스테롤(TC), 저밀도 지질단백(LDL)의 억제 효과를 나타내었고, 고밀도 지질단백(HDL)에는 영향을 미치지 않은 결과를 나타내어 고지혈증 억제 효과가 있는 것으로 나타났다. 본 시험의 결과에서 제시한 바와 같이 잘 알려져 있는 고지혈증 약물인 statins, glitazone 및 fibrate 계열의 약물에서 가지고 있는 HDL의 증가보다는 LDL의 수준을 낮추는 효과²²⁾를 PCS에서도 동일하게 관찰할 수 있었다. AMPK 활성화제인 metformin이나 PPAR- α 활성화제인 clofibrate의 경우는 간 조직에서 지방 축적을 억제하는 효과가 있는 것으로 보고되었다.²³⁾ 이러한 약물들은 PPAR- α activator들로 mitochondria와 peroxisome에서 지방산의 β -산화에 담당하는 효소들의 유전자 발현을 촉진시킴으로써 지방산 산화를 증대하여 고지혈증 억제 효과를 나타낸다. 본 시험에서도 PCS의 경우 동일하게 PPAR- α 의 활성화 효과를 나타내었으며, 추가적으로 PPAR- γ 의 활성화 효과도 나타내었다. AMPK는 대사 스트레스에

의해서 활성화되는 세포 에너지 센서로 AMPK의 기능저하는 조직의 지방축적을 증가시켜 죽상동맥경화증과 같은 심혈관 질환을 일으키며, AMPK 활성화 경로는 PPAR- α 의 유전자 전사를 조절하여 지방산 산화를 증대하여 지방 축적 억제 효과를 나타낸다.²⁴⁾ 본 시험에서는 직접적으로 AMPK의 활성화 정도는 측정하지 않았으나, PCS에 의한 PPAR- α 나 PPAR- γ 의 활성화는 AMPK 경로가 활성화 되었음을 간접적으로 알 수 있다.

결 론

본 시험의 결과로 PCS의 투여에 의해서 Apo E $^{-/-}$ 고지혈증 동물모델에서 알 수 있었던 사실은 간 조직에서 PPAR- α 나 PPAR- γ 의 활성화로 인하여 간에서 지방축적을 억제하며, 이러한 간 조직 내에서의 지방 축적은 혈액에서의 지방 축적을 억제하는 것으로 나타났다. 이러한 효과는 고지혈증과 고지혈증으로 인한 심혈관 질환의 억제에 유효할 것으로 사료된다.

인용문헌

1. 조정원 (1999) 동양의학대사전, 116. 대한교과서, 서울.
2. Tang, S. Y., Whiteman, M., Peng, Z. F., Jenner, A., Yong, E. L. and Halliwell, B. (2004) Characterization of antioxidant and antiglycation properties and isolation of active ingredients from traditional Chinese medicines. *Free Radical Biology and Medicine* **36**: 1575-1587.
3. Rong, H., Stevens, J. F., Deinzer, M. L., Cooman, L. D. and Keukeleire, D. D. (1998) Identification of isoflavones in the roots of *Pueraria lobata*. *Planta Medica* **64**: 620-627.
4. Cherdshewasart, W. and Sutjit, W. (2008) Correlation of antioxidant activity and major isoflavonoid contents of the phytoestrogen-rich *Pueraria mirifica* and *Pueraria lobata* tubers. *Phytomedicine* **15**: 38-43.
5. Hong, T., Jin, G. B., Cho, S. and Cyong, J. C. (2002) Evaluation of the anti-inflammatory effect of baicalein on dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Planta Medica* **68**: 268-271.
6. Chi, Y. S., Lim, H., Park, H. and Kim, H. P. (2003) Effects of wogonin, a plant flavone from *Scutellaria radix*, on skin inflammation: in vivo regulation of inflammation-associated gene expression. *Biochemistry and Pharmacology* **66**: 1271-1278.
7. Huang, W. H., Lee, A. R. and Yang, C. H. (2006) Antioxidative and anti-inflammatory activities of polyhydroxyflavonoids of *Scutellaria baicalensis* GEORGI. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry* **70**: 2371-2380.
8. Woo, K. J., Lim, J. H., Suh, S. I., Kwon, Y. K., Shin, S. W., Kim, S. C., Choi, Y. H., Park, J. W. and Kwon, T. K. (2006)

- Differential inhibitory effects of baicalein and baicalin on LPS-induced cyclooxygenase-2 expression through inhibition of C/EBP β DNA-binding activity. *Immunobiology* **211**: 359-368.
9. Ye, M., Fu, S., Pi, R. and He, F. (2009) Neuropharmacological and pharmacokinetic properties of berberine: a review of recent research. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **61**: 831-837.
 10. Lee, J. W., Iwahashi, A., Hasegawa, S. I., Yonezawa, T., Jeon, W. B., Cha, B. Y., Nagai, K., Woo, J. T., Nagai, K. and Woo, J. T. (2012) Coptisine inhibits RANKL-induced NF- κ B phosphorylation in osteoclast precursors and suppresses function through the regulation of RANKL and OPG gene expression in osteoblastic cells. *Journal of Natural Medicine* **66**: 8-16.
 11. Kasai, A., Hiramatsu, N., Hayakawa, K., Yao, J. and Kitamura, M. (2008) Blockade of the dioxin pathway by herbal medicine formula bupleuri minor: identification of active entities for suppression of AhR activation. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* **31**: 838-846.
 12. Wang, C. Y., Kao, T. C., Lo, W. H. and Yen, G. C. (2011) Glycyrrhizic acid and 18 β -glycyrrhetic acid modulate the lipopolysaccharide-induced inflammatory response by the suppression of NF- κ B through PI3K p110 δ and p110 inhibitions. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **59**: 7726-7733.
 13. Hwang, W. M., Bae, J. H., Kim, K. Y. and Synn, Y. C. (2005) Impacts of atherosclerotic coronary risk factors on atherosclerotic surrogates in patients with coronary artery disease. *Korean Circulation Journal* **35**: 131-139.
 14. Yan, L. P., Chan, S. W., Chan, A. S., Chen, S. L., Ma, X. J. and Xu, H. X. (2006) Puerarin decreases serum total cholesterol and enhances thoracic aorta endothelial nitric oxide synthase expression in diet-induced hypercholesterolemic rats. *Life Sciences* **79**: 324-330.
 15. Sieveking, D. P., Woo, K. S., Fung, K. P., Lundman, P., Nakhla, S. and Celermajer, D. S. (2005) Chinese herbs Danshen and Gegen modulate key early atherogenic events *in vitro*. *International Journal of Cardiology* **105**: 40-45.
 16. Peng, C. Y., Pan, S. L., Huang, Y. W., Guh, J. H., Chang, Y. L. and Teng, C. M. (2008) Baicalein attenuates intimal hyperplasia after rat carotid balloon injury through arresting cell-cycle progression and inhibiting ERK, Akt, and NF- κ B activity in vascular smooth-muscle cells. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* **378**: 579-588.
 17. Liang, K. W., Ting, C. T., Yin, S. C., Chen, Y. T., Lin, S. J., Liao, J. K. and Hsu, S. L. (2006) Berberine suppresses MEK/ERK-dependent Egr-1 signaling pathway and inhibits vascular smooth muscle cell regrowth after *in vitro* mechanical injury. *Biochemistry and Pharmacology* **71**: 806-817.
 18. Wang, Q., Zhang, M., Liang, B., Shirwany, N., Zhu, Y. and Zou, M. H. (2011) Activation of AMP-activated protein kinase is required for berberine-induced reduction of atherosclerosis in mice: the role of uncoupling protein 2. *PLoS One* **6**: e25436.
 19. Kim, W. S., Lee, Y. S., Cha, S. H., Jeong, H. W., Choe, S. S., Lee, M. R., Oh, G. T., Park, H. S., Lee, K. U., Lane, M. D. and Kim, J. B. (2009) Berberine improves lipid dysregulation in obesity by controlling central and peripheral AMPK activity. *American Journal of Physiological Endocrinology Metabolism* **296**: E812-E819.
 20. Guo, Y., Zhang, C., Du, X., Nair, U. and Yoo, T. J. (2005) Morphological and functional alterations of the cochlea in apolipoprotein E gene deficient mice. *Hearing Research* **208**: 54-67.
 21. Zedelaar, S., Kleemann, R., Verschuren, L., de Vries-Van der Weij, J., van der Hoorn, J., Princen, H. M. and Kooistra, T. (2007) Mouse models for atherosclerosis and pharmaceutical modifiers. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* **27**: 1706-1721.
 22. de Vries, R., Dikkeschei, B. D., Sluiter, W. J., Dallinga-Thie, G. M., van Tol, A. and Dullaart, R. P. (2012) Statin and fibrate combination does not additionally lower plasma cholesteryl ester transfer in type 2 diabetes mellitus. *Clinical Laboratory* **58**: 1231-1239.
 23. Akbiyik, F., Cinar, K., Demirpence, E., Ozsullu, T., Tunca, R., Haziroglu, R., Yurdaydin, C., Uzunalimoglu, O. and Bozkaya, H. (2004) Ligand-induced expression of peroxisome proliferator-activated receptor alpha and activation of fatty acid oxidation enzymes in fatty liver. *European Journal of Clinical Investigation* **34**: 429-435.
 24. Lee, W. J., Kim, M., Park, H. S., Kim, H. S., Jeon, M. J., Oh, K. S., Koh, E. H., Won, J. C., Kim, M. S., Oh, G. T., Yoon, M., Lee, K. U. and Park, J. Y. (2006) AMPK activation increases fatty acid oxidation in skeletal muscle by activating PPAR α and PGC-1. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **340**: 291-295.
- (2013. 12. 3 접수; 2013. 12. 13 심사; 2013. 12. 18 게재확정)