

창부도담탕이 비만 유도 흰쥐에 미치는 영향

동신대학교 한의과대학 한방부인과교실
김수현, 이은규, 최유진, 조성희, 양승정

ABSTRACT

Effects of *Changbudodam-tang* on Obesity-induced Rats

Soo-Hyeon Kim, Eun-Kyu Lee, Yoo-Jin Choe,
Seong-Hui Jo, Seung-Jeong Yang

Dept. of Korean Gynecology and Obstetrics, College of Korean Medicine,
Dong-Shin University

Objectives: This study was designed to evaluate the efficacy of *Changbudodam-tang* on obesity by using high-fat diet rats.

Methods: Rats were divided into five groups. Normal group: Normal diet. Control group: High-fat diet. Positive control group: High-fat diet+Dietamin 4 mg/kg/day. *Changbudodam-tang*-Low group: High-fat diet+*Changbudodam-tang* 250 mg/kg/day. *Changbudodam-tang*-High group: High-fat diet+*Changbudodam-tang* 500 mg/kg/day. Weight, food intake were measured every week. After 7 weeks, total cholesterol, high density lipoprotein-cholesterol, low density lipoprotein-cholesterol, Triglyceride, free fatty acid, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, complete blood count were measured and messenger ribonucleic acid expression of adiponectin, peroxisome proliferator-activated receptor- γ , leptin were observed using Reverse transcription polymerase chain reaction of liver cells.

Results: There was no difference in food intake between groups. Body weight tended to decrease compared with the Control group, but it wasn't statistically meaningful. The total cholesterol, low density lipoprotein-cholesterol, Triglyceride, free fatty acid tended to decrease compared with the Control group. High density lipoprotein-cholesterol tended to decrease compared with the Control group, but it wasn't statistically meaningful. White blood cell, red blood cell, hemoglobin, platelet, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase were not affected by *Changbudodam-tang*. The messenger ribonucleic acid expression of Adiponectin, peroxisome proliferator-activated receptor- γ , leptin, which are involved in the differentiation of adipocytes, was decreased compared with the Control group.

Conclusions: Based on the results above, it is suggested that *Changbudodam-tang* can be applied to improving serum lipid levels in obese patients caused by high fat diets.

Key Words: 3T3-L1 Cells, Diet, High-Fat, Obesity, Hyperlipidemias, Serum

Corresponding author(Seung-Jeong Yang) : Dong-Shin University Naju Korean Medicine Hospital,
14, Kyoyuk-kil, Naju-si, Korea

Tel : 82-061-338-7800 E-mail : cigipus@hanmail.net

I. 서 론

비만이란 지방조직이 과도하게 축적된 상태를 의미하며, 단순히 하나의 질병이 아닌 지방세포의 비대나 수적인 증가에 의해서 지방 조직(adipose tissue)의 축적이 증가하고 대사 장애를 동반하는 질환의 집합체라고 할 수 있다¹⁾. 비만한 경우에는 제2형 당뇨병, 고혈압, 심혈관질환, 고관절 및 슬관절 등 체중 지지 관절의 골관절염, 악성종양, 폐쇄성 수면 무호흡증, 담낭 질환 등 동반질환의 발생률이 높으며, 체질량지수가 30 kg/m²를 초과하는 경우 사망률의 증가와 관련된다^{2,3)}.

우리나라는 근래 서구화된 식생활과 운동량의 감소로 인하여 비만 인구가 증가하고 있다. 2018년도 국민 건강영양조사에 따르면 만 19세 이상의 체질량지수(kg/m²)가 25 이상인 비율이 34.6%에 달하고(남자 42.8%, 여자 25.5%), 특히 남자는 2009년도의 35.8%에서 꾸준히 상승세에 있는 실정이다⁴⁾. 또한 이에 따른 사회적 비용도 증가하고 있는데 2016년 한해 국내에서 비만으로 인하여 지출된 의료비와 간병비 등 사회적 비용이 11조 5000억 원가량 된다는 분석 결과가 보고되었다⁵⁾.

서양의학에서는 이러한 비만의 치료로서 운동과 식이요법 등 생활습관을 교정하는 방법을 비롯하여 약물 및 수술의 방법 등이 시행되고 있으며⁶⁾, 이중 약물 치료는 다양한 부작용과 사용상의 금기로 인하여 한계점이 있다^{7,8)}.

한의학에서는 비만의 원인에 대하여 심리적 이완, 영양과잉 및 활동 부족, 氣虛, 痰濕 등으로 보고 있으며 각각 心寬

體胖, 肥貴人, 肥人多氣虛, 肥人多痰' 혹은 '肥人多濕'이라는 용어로 언급하고 있으며, 腎虛를 병기의 本으로 보고 痰, 濁, 脂, 瘀 등을 標로 인식하고 있다¹⁾. 辨證治療로는 脾虛濕阻型은 健利濕하고, 胃熱濕阻型은 清熱利濕하고, 肝氣鬱結型은 疏肝理氣하고, 氣滯血瘀型은 理氣活血하고, 痰濁中阻型은 健脾化痰하고, 脾腎陽虛型은 溫腎健脾하는 방법이 있다¹⁾.

蒼附導痰丸은 清代 葉이 選한 《葉天士女科》에 記載된 處方으로, 이는 形盛多痰하여 數月行經, 形肥痰滯經閉, 肥人白帶多痰한 경우에 사용되었으며⁹⁾, 본 연구에서는 《證脈·方藥合編》¹⁰⁾에 수록된 蒼附導痰湯의 약재의 구성과 용량을 참조하였다. 창부도담탕(蒼附導痰湯, Changbudodam-tang, 이하 CBDT)의 선행 연구로는 다낭성 난소 증후군에 대한 효과¹¹⁾, 습담에 작용함으로써 진통 작용, 소장 흡수력 증가, 고지혈증의 완화에 대한 효과¹²⁾, 배란에 대한 효과¹³⁾ 등이 밝혀졌으나, 비만에 미치는 영향에 대한 실험 연구는 아직 진행된 바 없었다.

이에 저자는 CBDT가 비만에 미치는 영향을 실험적으로 알아보려고 고지방 식이로 비만을 유발한 흰쥐를 대상으로 CBDT 투여에 따른 체중 및 혈액학적 변화, 지질 대사와 관련된 adiponectin, peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR- γ), leptin의 messenger ribonucleic acid(mRNA) 발현 정도를 Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR)을 통해 관찰하여 유의성 있는 결과를 얻었으므로 보고하는 바이다.

II. 재료 및 방법

1. 재료

1) 약재 및 처방 구성

본 실험에 사용된 약재는 동신대학교 목포 한방병원에서 공급받았으며, 창부

도담탕(*Changbudodam-tang*, 이하 CBDT)의 구성과 용량은 ≪證脈·方藥合編 增補方≫¹⁰⁾에 준하였으며 처방 1첩의 내용, 분량, 학명 및 생약명은 아래 표(Table 1)와 같다.

Table 1. Prescription of *Changbudodam-tang* (CBDT)

Herb name	Scientific name	Weight (g)
蒼朮 <i>Atractylodis Rhizoma</i>	<i>Atractylodes lancea, Atractylodes chinensis</i>	7.5
香附子 <i>Cyperi Rhizoma</i>	<i>Cyperus rotundus</i>	7.5
枳殼 <i>Aurantii Fructus Immaturus</i>	<i>Citrus aurantium, Citrus natsudaikai</i>	7.5
陳皮 <i>Citri Unshius Pericarpium</i>	<i>Citrus unshiu, Citrus reticulata</i>	5.625
白茯苓 <i>Poria Sclerotium</i>	<i>Poria cocos</i>	5.625
膽南星 <i>Arisaematis Rhizoma</i>	<i>Arisaema amurense</i>	3.75
甘草 <i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i>	<i>Glycyrrhiza uralensis</i>	3.75
神麩 <i>Massa Medicata Fermentata</i>	<i>Triticum aestivum</i>	1.875
生薑 <i>Zingiberis Rhizoma</i>	<i>Zingiber officinale</i>	3.75
總 量		46.875

2) 동물 및 사육조건

실험동물은 생후 6주령의 Sprague-Dawley 계 수컷 흰쥐로서 동신대학교 동물실험윤리위원회의 동물실험계획 승인(2020-08-25)을 거쳐 샘타코(주)에서 공급받았으며 고형사료와 물을 충분히 공급하며 1주일 동안 사육실 환경에서 적응시킨 후 실험에 사용하였다.

Korea)로 동결건조하여 16.92 g(수득률 18.05%)의 분말을 획득하였다.

2) 비만 유도 흰쥐에서의 항비만 및 지질 대사 개선에 미치는 영향

(1) 비만 유도

비만 유도는 Protein 20%, Fat 60%, Carbohydrate 20%로 구성된 고지방 사료인 60% High Fat Diet(5.21 Kcal/g, Reserch-Diet, USA)를 7주 동안 흰쥐에게 공급하여 비만을 유도하였다.

(2) 실험군 분류

비만을 유도하지 않은 정상군(Normal 군), 비만을 유도하고 약물 처치를 하지 않은 대조군(Control 군), 비만을 유도하고 식욕억제제인 디에타민정(Dietamin[®], 대웅제약, 성분 Phentermine Hydrochloride)을 성인 기준 투여량 37.5 mg(60 kg/day)

2. 방 법

1) 시료 추출

CBDT 2첩 분량인 93.75 g을 증류수 1,500 ml에 넣고 100℃에서 2시간 동안 전탕하여 얻은 추출액을 3,000 rpm 하에서 10분 동안 원심분리하여 상층액을 얻었다. 이 상층액을 rotary vacuum evaporator로 감압 농축한 다음, 이를 동결건조기(Ilshin,

에 흰쥐의 body surface area를 적용하여 4 mg/kg/day씩 투여한 군을 양성대조군 (P-Con 군)으로 설정하였다. 그리고 비만을 유발하고 CBDT 250 mg/kg/day를 구강 투여한 군을 CBDT-L 군으로, 비만을 유발하고 CBDT 500 mg/kg/day를 투여한 군을 CBDT-H 군으로 나누었다. 각 실험군의 개체 수는 Normal 군을 8마리, 그 외 실험군을 각각 9마리로 하여 실험을 시행하였다.

(3) 약물 투여

약물은 고지방 사료를 투여한 첫날부터 총 7주간 식수에 타서 투여하였다. Normal 군과 Control 군은 약물을 타지 않은 식수를 공급하였다.

(4) 체중 측정

약물 투여에 따른 체중의 변화를 알아보기 위하여 첫날부터 매주 1회 총 7주간에 걸쳐 전자저울(HANA, KC-200, Korea)로 총 8회 측정하였으며, 최종 측정은 흰쥐를 희생시키기 직전에 시행하였다.

(5) 식이 섭취량 측정

약물 투여에 따른 식이 섭취량의 변화를 관찰하기 위하여 실험 개시 첫날부터 매주 1회 사료 섭취량을 계량하였다.

(6) 혈액 및 혈청학적 검사

흰쥐를 희생 전 12시간 동안 절식시킨 후 마취하고 심장천자로 혈액을 채집하고, 그 중 약 100 μ l를 ethylenediaminetetraacetic acid(EDTA)-bottle에 넣고 Multispecies Hematology Analyser(Hemavet, USA)로 complete blood count(CBC)를 측정하였다. 나머지 혈액은 원심분리기(Vision, Korea)로 3,000 rpm에서 20분간 원심분리하여 혈청을 분리하였으며, 분리한 혈청은 검체검사 전문기관인 (재) 씨젠 의료재단에 Total Cholesterol, Triglyceride, high density

lipoprotein(HDL)-cholesterol, low density lipoprotein(LDL)-cholesterol, Free fatty acid, Phospholipid, alanine aminotransferase(ALT), aspartate aminotransferase(AST)에 대한 검사를 의뢰하였다.

(7) RT-PCR을 활용한 adiponectin, PPAR- γ , leptin의 mRNA 발현 측정

① Total RNA 분리

실험동물을 희생시킨 후 간을 적출하였다. Total RNA 분리는 간조직(50 mg)을 800 μ l TRIZOLreagent(Gibco-BRL, USA)로 homogenization 하여 균질화한 용액에 500 μ l isopropanol(Sigma, USA)을 첨가하고 실온에서 5분간 방치 후에 RNA 분리를 위해 4°C, 13,000 rpm에서 5분간 원심분리하여, 원심분리로 생긴 pellet에 냉장 보관한 70% ethanol과 DEPC-treated water(Biosolution, Korea)를 넣어 4°C, 13,000 rpm에서 5분간 원심분리한 후에 pellet만 남기고 모두 제거한다. 남은 ethanol은 실온에서 10분간 방치시켜 건조한 다음 Diethylpyrocarbonate (DEPC)-treated water에 녹여 Biophotometer (Eppendorf, Germany)로 260 nm에서 OD260 값을 측정해 RNA의 순도 농도를 정량했다. total RNA는 사용 전까지 -20°C에서 보관하였다.

② RT-PCR에 의한 측정

분리된 total RNA 5 μ g를 Mastercycler gradient(Eppendorf, Germany)을 이용해서 50 μ l complementary deoxyribonucleic acid(cDNA)를 합성시켜 PCR 증폭을 위한 template로 사용하였다.

PCR은 cDNA, sense primer, antisense primer, DEPC-treated water를 PCR premix (Bioneer, Korea)에 넣었고 Mastercycler

gradient(Eppendorf, Germany)에서 cDNA를 증폭하였다. 이렇게 증폭된 RT-PCR 산물은 1.5% agarose gel을 통하여 전기영동한 후 Gel Imaging system(Davinch-K, Korea)으로 PCR product를 확인하였다.

3. 통계 분석

실험 군 간의 효과를 분석하기 위하여 수집된 자료를 통계 프로그램인 IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Statistics 25를 활용하여 통계적 유의성을 검증하였다. 각 군별 평균 비교를 통한 유의성 검증은 일원 배치 분산분

석(one-way analysis of variance)을 사용하였다. 사후 검정은 Tukey 방식을 채택하였고 p-value가 0.05 미만인 경우에 유의한 것으로 인정하였다.

III. 성 적

1. 흰쥐 체중의 동질성 검증

시료를 투여하기 전 총 5개군으로 분류한 후 각 군 간의 체중이 동질하다는 검증을 실시하여 체중에 있어서 동질한 집단임을 확인하였다(Table 2).

Table 2. Test of Homogeneity of Variances

Characteristics	Normal* (n=8)	Control* (n=9)	P-Con [§] (n=9)	CBDT-L (n=9)	CBDT-H [¶] (n=9)	F	p
Body Mean	213.4	213.9	213.1	213.1	210.9	.178	.948
weight (g) SD	9.59	8.28	5.08	7.36	5.15		

Normal* : normal diet group, Control* : high-fat diet and no treatment group, P-Con[§] (positive control) : high-fat diet and Dietamin[®] treated group, CBDT-L^{||} : high-fat diet and CBDT 250 mg/kg treated group, CBDT-H[¶] : high-fat diet and CBDT 500 mg/kg treated group, Values are represented as mean±SD of 8 or 9 experiments.

2. 체중 변화

CBDT 투여가 흰쥐의 체중에 미치는 영향을 알아보기 위하여 실험 기간 동안 총 8회 흰쥐의 체중을 측정하였다. 고지방 식이를 투여하지 않았던 Normal 군에 비해 고지방 식이를 섭취한 다른 실험

군들의 체중이 증가하였다. P-Con 군과 CBDT-L 군, CBDT-H 군 모두 Control 군에 비해 전 구간에서 체중이 감소하였으나 통계적인 유의성은 없었다(Table 3, Fig. 1).

Table 3. The Changes of Weight on High-fat Diet And Drugs in Rats

Group	Times	Times							
		1	2	3	4	5	6	7	8
Normal [†]	Mean (g)	213.4	267.0	297.8	328.9	349.0	371.4	391.0	406.3
	SD	9.59	13.20	14.21	18.87	17.60	22.35	24.58	28.16
Control [‡]	Mean (g)	213.86	275.43	312.86	346.14	376.71	406.43	434.14	453.71
	SD	8.28	19.03	24.67	31.41	35.72	40.73	44.59	47.17
P_Con [§]	Mean (g)	213.13	270.13	304.75	335.75	360.50	388.25	409.88	426.50
	SD	5.08	5.44	5.15	7.27	10.78	13.65	15.85	15.51
CBDT-L	Mean (g)	213.14	267.14	303.29	333.43	349.29	384.00	407.43	427.14
	SD	7.36	15.63	21.20	25.37	38.27	35.36	40.15	43.68
CBDT-H [¶]	Mean (g)	210.86	265.29	303.00	335.14	361.00	387.14	409.29	428.43
	SD	5.15	7.54	11.69	17.74	21.31	23.21	25.16	27.38

Normal[†] : normal diet group, Control[‡] : high-fat diet and no treatment group, P_Con[§] (positive control) : high-fat diet and Dietamin[®] treated group, CBDT-L^{||} : high-fat diet and CBDT 250 mg/kg treated group, CBDT-H[¶] : high-fat diet and CBDT 500 mg/kg treated group, Values are represented as mean±SD of 8 or 9 experiments.

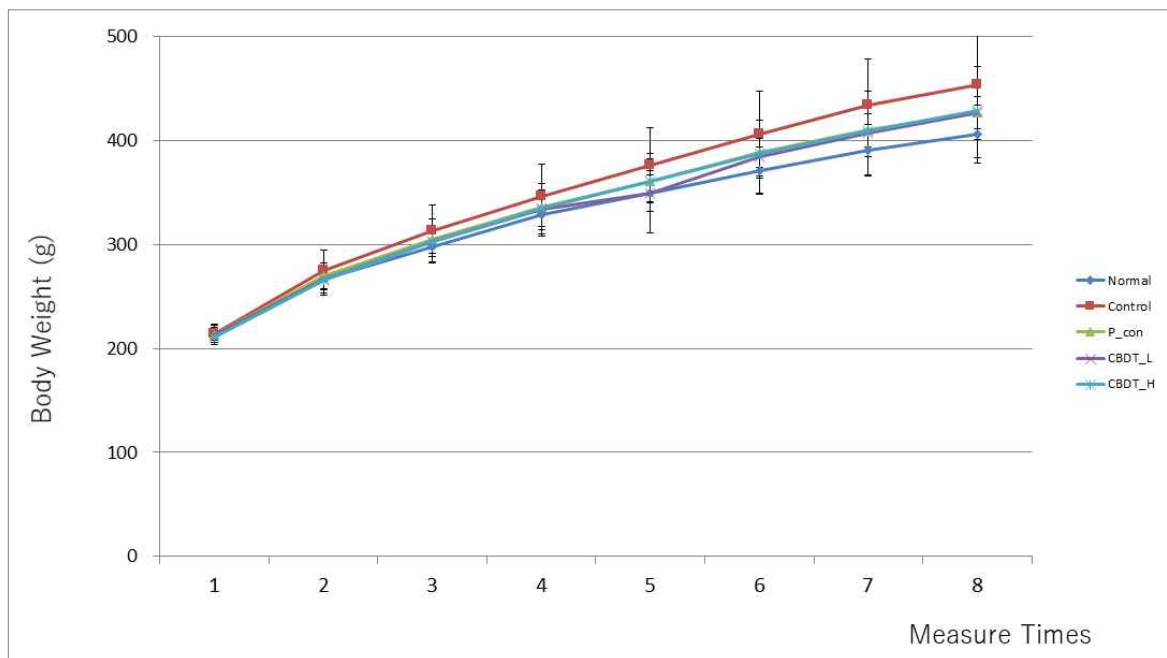


Fig. 1. Effects of CBDT on the changes of body weight in obese rats.

Normal : normal diet group, Control : high-fat diet and no treatment group, P_Con (positive control) : high-fat diet and Dietamin[®] treated group, CBDT_L : high-fat diet and CBDT 250 mg/kg treated group, CBDT_H : high-fat diet and CBDT 500 mg/kg treated group, Values are represented as mean±SD of 8 or 9 experiments.

3. 사료 섭취량의 변화

시료 투여 동안의 사료 섭취량을 1주 단위로 합산하여 분석한 결과, Control

군과 다른 실험군들 사이에서 통계적으로 유의한 차이가 보이지 않았다(Table 4, Fig. 2).

Table 4. The Changes of High-fat Feed Intake

Group	Weeks							
		1	2	3	4	5	6	7
Normal [†]	Mean (g)	1151.0	873.0	1025.0	1062.0	1094.0	1116.0	1066.0
	SD	84.89	59.92	76.40	82.53	84.72	81.71	21.55
Control [‡]	Mean (g)	1057.0	741.0	869.0	903.0	909.0	919.0	816.0
	SD	37.82	13.23	17.90	18.52	19.31	13.87	17.06
P_Con [§]	Mean (g)	1089.0	748.0	887.0	905.0	888.0	886.0	740.0
	SD	6.00	3.21	4.73	6.66	8.89	15.28	26.27
CBDT-L	Mean (g)	1115.0	801.0	950.0	943.0	944.0	975.0	846.0
	SD	55.14	33.81	35.44	44.07	24.79	24.76	20.42
CBDT-H [¶]	Mean (g)	1083.0	781.0	921.0	949.0	936.0	976.0	817.0
	SD	8.66	6.66	14.42	5.86	13.53	12.58	8.96

Normal[†] : normal diet group, Control[‡] : high-fat diet and no treatment group, P_Con[§] (positive control) : high-fat diet and Dietamin[®] treated group, CBDT-L^{||} : high-fat diet and CBDT 250 mg/kg treated group, CBDT-H[¶] : high-fat diet and CBDT 500 mg/kg treated group, Values are represented as mean±SD of 8 or 9 experiments.

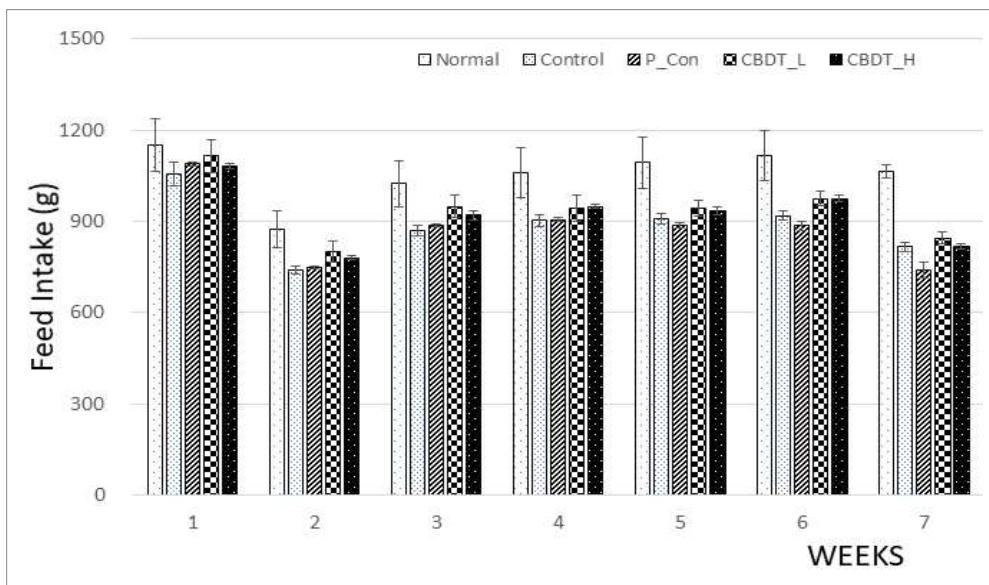


Fig. 2. The changes of high fat feed intake.

Normal : normal diet group, Control : high-fat diet and no treatment group, P_Con (positive control) : high-fat diet and Dietamin[®] treated group, CBDT_L : high-fat diet and CBDT 250 mg/kg treated group, CBDT_H : high-fat diet and CBDT 500 mg/kg treated group, Values are represented as mean±SD of 8 or 9 experiments.

4. 혈청 내 Total Cholesterol에 미치는 영향

흰쥐의 Total cholesterol 함량을 측정된 결과, P_Con 군과 CBDT 투여군 모두 Control 군에 비해 감소하였으며, P_Con

군(p=0.008)과 CBDT-L 군(p=0.041), CBDT-H 군(p=0.003) 모두 Control 군에 비해 통계적으로 유의한 감소를 보였다(Table 5, Fig. 3).

Table 5. The Change of Total Serum Cholesterol Level in Obese Rats

Characteristics		Normal [†]	Control [‡]	P_Con [§]	CBDT-L	CBDT-H [¶]
Total cholesterol (mg/dl)	Mean	59.3	85.0	70.6**	73.3*	69.3**
	SD	10.36	6.99	8.42	6.27	6.92

Normal[†] : normal diet group, Control[‡] : high-fat diet and no treatment group, P_Con[§] (positive control) : high-fat diet and Dietamin[®] treated group, CBDT-L^{||} : high-fat diet and CBDT 250 mg/kg treated group, CBDT-H[¶] : high-fat diet and CBDT 500 mg/kg treated group. Values are represented as mean±SD of 8 or 9 experiments.

* : Statistically significant compared with control group (* ; p<0.05).

** : Statistically significant compared with control group (** ; p<0.01).

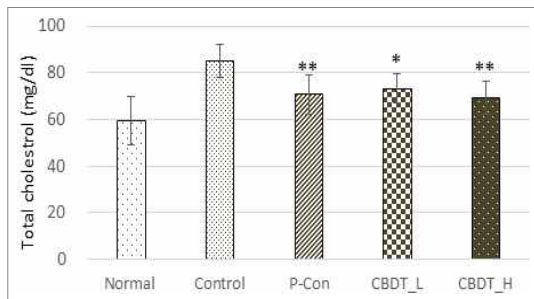


Fig. 3. The change of total serum cholesterol level in obese rats.

Normal : normal diet group, Control : high-fat diet and no treatment group, P_Con (positive control) : high-fat diet and Dietamin[®] treated group, CBDT_L : high-fat diet and CBDT 250 mg/kg treated group, CBDT_H : high-fat diet and CBDT 500 mg/kg treated group.

Values are represented as mean±SD of 8 or 9 experiments.

* : Statistically significant compared with control group (* ; p<0.05).

** : Statistically significant compared with control group (** ; p<0.01).

5. 혈청 내 HDL-Cholesterol에 미치는 영향

흰쥐의 HDL-cholesterol 함량을 측정 한 결과, Control 군에 비해서 P-Con 군 과 CBDT 투여군의 수치가 감소하는 경향을 보였지만 통계적으로 유의하지는 않았다(Table 6, Fig. 4).

Table 6. The Change of Serum HDL-cholesterol Level in Obese Rats

Characteristics		Normal [†]	Control [‡]	P_Con [§]	CBDT-L	CBDT-H [¶]
HDL-cholesterol (mg/dl)	Mean	20.4	20.6	17.6	18.8	18.0
	SD	1.69	3.43	2.19	0.97	2.24

Normal[†] : normal diet group, Control[‡] : high-fat diet and no treatment group, P_Con[§] (positive control) : high-fat diet and Dietamin[®] treated group, CBDT-L^{||} : high-fat diet and CBDT 250 mg/kg treated group, CBDT-H[¶] : high-fat diet and CBDT 500 mg/kg treated group. Values are represented as mean±SD of 8 or 9 experiments.

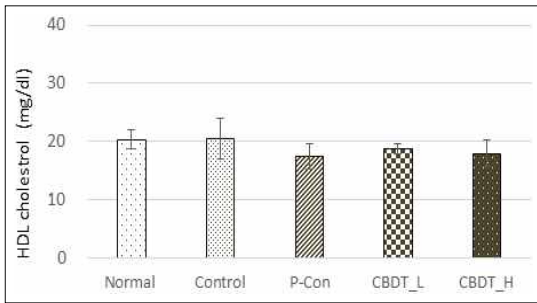


Fig. 4. The change of serum HDL-cholesterol level in obese rats.

Normal : normal diet group, Control : high-fat diet and no treatment group, P_Con (positive control) : high-fat diet and Dietamin[®] treated group, CBDT_L : high-fat diet and CBDT 250 mg/kg treated group, CBDT_H : high-fat

diet and CBDT 500 mg/kg treated group. Values are represented as mean±SD of 8 or 9 experiments.

6. 혈청 내 LDL-Cholesterol에 미치는 영향

흰쥐의 LDL-cholesterol 함량을 측정 한 결과, P_Con 군과 CBDT 투여군 모두 Control 군에 비해 감소하였으며, 그 중 CBDT-H(p=0.001) 군이 Control 군에 비해 통계적으로 유의한 감소를 보였다(Table 7, Fig. 5).

Table 7. The Change of Serum LDL-cholesterol Level in Obese Rats

Characteristics		Normal [†]	Control [‡]	P_Con [§]	CBDT_L	CBDT_H [¶]
LDL-cholesterol (mg/dl)	Mean	6.4	11.6	10.4	9.8	8.6**
	SD	1.19	1.77	1.41	0.89	1.19

Normal[†] : normal diet group, Control[‡] : high-fat diet and no treatment group, P_Con[§] (positive control) : high-fat diet and Dietamin[®] treated group, CBDT_L^{||} : high-fat diet and CBDT 250 mg/kg treated group, CBDT_H[¶] : high-fat diet and CBDT 500 mg/kg treated group. Values are represented as mean±SD of 8 or 9 experiments.

** : Statistically significant compared with control group (** : p<0.01).

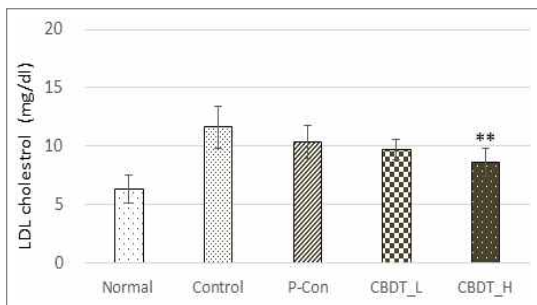


Fig. 5. The change of serum LDL-cholesterol level in obese rats.

Normal : normal diet group, Control : high-fat diet and no treatment group, P_Con (positive control) : high-fat diet and Dietamin[®] treated group, CBDT_L : high-fat diet and CBDT 250 mg/kg treated group, CBDT_H : high-fat diet and CBDT 500 mg/kg treated group.

Values are represented as mean±SD of 8 or 9 experiments.

** : Statistically significant compared with control group (** : p<0.01).

7. 혈청 내 중성지방에 미치는 영향

흰쥐 혈청의 Triglyceride(TG) 함량을 측정한 결과, P_Con 군과 CBDT 투여군 모두 Control 군에 비해 감소하였으며, 그 중 P_Con 군(p=0.006)과 CBDT-H 군(p=0.002)에서 Control 군에 비해 통계적으로 유의한 감소를 보였다(Table 8, Fig. 6).

Table 8. The Change of Serum Triglyceride Level in Obese Rats

Characteristics		Normal [†]	Control [‡]	P_Con [§]	CBDT-L	CBDT-H [¶]
TG (mg/dl)	Mean	33.5	53.1	35.2**	42.4	31.9**
	SD	4.31	19.06	7.60	4.60	4.49

Normal[†] : normal diet group, Control[‡] : high-fat diet and no treatment group, P_Con[§] (positive control) : high-fat diet and Dietamin[®] treated group, CBDT-L^{||} : high-fat diet and CBDT 250 mg/kg treated group, CBDT-H[¶] : high-fat diet and CBDT 500 mg/kg treated group. Values are represented as mean±SD of 8 or 9 experiments.

** : Statistically significant compared with control group (** : p<0.01).

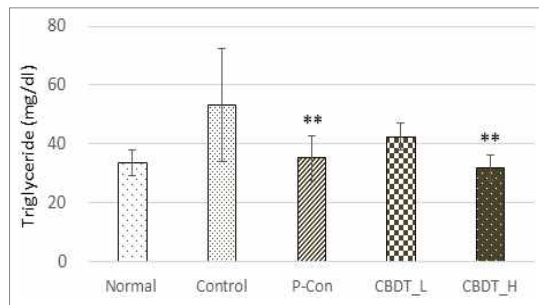


Fig. 6. The change of serum Triglyceride level in obese rats.

Normal : normal diet group, Control : high-fat diet and no treatment group, P_Con (positive control) : high-fat diet and Dietamin[®] treated group, CBDT_L : high-fat diet and CBDT 250 mg/kg treated group, CBDT_H : high-fat diet and CBDT 500 mg/kg treated group.

Values are represented as mean±SD of 8 or 9 experiments.

** : Statistically significant compared with control group (** : p<0.01).

8. 혈청 내 Free fatty acid에 미치는 영향

흰쥐의 혈청 내 free fatty acid 함량을 측정된 결과, P_Con 군과 CBDT 투여군 모두 Control 군에 비해 감소하였으며, P_Con 군(p=0.000)과 CBDT-H 군(p=0.000)에서 Control 군에 비해 통계적으로 유의한 감소를 보였다(Table 9, Fig. 7).

Table 9. The Change of Serum Free Fatty Acid Level in Obese Rats

Characteristics		Normal [†]	Control [‡]	P_Con [§]	CBDT-L	CBDT-H [¶]
Free fatty acid (μM/l)	Mean	423.9	738.3	450.9**	675.0	490.4**
	SD	100.72	101.60	78.08	49.43	101.63

Normal[†] : normal diet group, Control[‡] : high-fat diet and no treatment group, P_Con[§] (positive control) : high-fat diet and Dietamin[®] treated group, CBDT-L^{||} : high-fat diet and CBDT 250 mg/kg treated group, CBDT-H[¶] : high-fat diet and CBDT 500 mg/kg treated group. Values are represented as mean±SD of 8 or 9 experiments.

** : Statistically significant compared with control group (** : p<0.01).

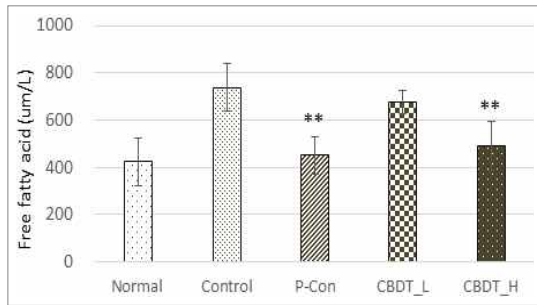


Fig. 7. The change of serum free fatty acid level in obese rats.

Normal : normal diet group, Control : high-fat diet and no treatment group, P_Con (positive control) : high-fat diet and Dietamin® treated group, CBDT_L : high-fat diet and CBDT

250 mg/kg treated group, CBDT_H : high-fat diet and CBDT 500 mg/kg treated group, Values are represented as mean±SD of 8 or 9 experiments.

** : Statistically significant compared with control group (** : p<0.01).

9. 혈청 내 AST, ALT에 미치는 영향

흰쥐의 혈청 내 AST, ALT를 측정 한 결과, Normal 군을 포함한 모든 군에서 군 간의 유의한 차이가 없음을 관찰할 수 있었다(Table 10).

Table 10. The Change of Serum AST & ALT Level in Obese Rats

Characteristics		Normal [†]	Control [‡]	P_Con [§]	CBDT_L	CBDT_H [¶]
AST (g/dl)	Mean	37.1	37.4	39.4	36.1	37.6
	SD	9.04	5.83	4.20	6.45	8.96
ALT (g/dl)	Mean	151.3	192.7	193.4	175.9	195.9
	SD	39.93	54.54	49.21	30.47	41.77

Normal[†] : normal diet group, Control[‡] : high-fat diet and no treatment group, P_Con[§] (positive control) : high-fat diet and Dietamin® treated group, CBDT_L^{||} : high-fat diet and CBDT 250 mg/kg treated group, CBDT_H[¶] : high-fat diet and CBDT 500 mg/kg treated group, Values are represented as mean±SD of 8 or 9 experiments.

10. CBC에 미치는 영향

흰쥐의 white blood cell(WBC), red blood cell(RBC), hemoglobin(Hb), platelet(PLT)

에 미치는 영향을 측정한 결과 Normal 군을 포함한 모든 군에서 군 간의 유의한 차이가 없음을 관찰할 수 있었다(Table 11).

Table 11. The Change of CBC in Obese Rats

Characteristics		Normal [†]	Control [‡]	P_Con [§]	CBDT_L	CBDT_H [¶]
WBC (×10 ³ /μl)	Mean	4.6	5.1	4.7	4.5	5.1
	SD	1.85	1.59	1.55	0.83	1.23
RBC (×10 ⁶ /μl)	Mean	9.7	9.5	9.9	9.3	9.3
	SD	0.44	0.28	0.41	0.49	0.50
Hb (g/dl)	Mean	17.2	17.3	18.5	17.1	17.0
	SD	0.81	0.89	0.62	0.68	0.64
PLT (×10 ³ /μl)	Mean	1101.7	1293.7	1150.2	1126.4	1140.6
	SD	177.33	150.47	92.90	72.75	76.58

Normal[†] : normal diet group, Control[‡] : high-fat diet and no treatment group, P_Con[§] (positive control) : high-fat diet and Dietamin® treated group, CBDT_L^{||} : high-fat diet and CBDT 250 mg/kg treated group, CBDT_H[¶] : high-fat diet and CBDT 500 mg/kg treated group, Values are represented as mean±SD of 8 or 9 experiments.

11. 흰쥐 간세포에서 adiponectin, PPAR- γ , leptin의 mRNA 발현에 미치는 영향

흰쥐의 간세포를 통해 CBDT투여가 지방세포 분화 과정에서 발현되는 인자인 adiponectin, PPAR- γ , leptin의 mRNA 발현에 미치는 영향을 RT-PCR을 이용

하여 관찰한 결과, adiponectin과 leptin에서는 P-Con 군과 CBDT 투여군 모두에서 유의한 감소가 보였다. PPAR- γ 에서는 Control 군에 비해 모두 감소하는 경향이 보였고, 그중 CBDT-L 투여군에서 통계적인 유의성이 관찰되었다(Table 12, Fig. 8).

Table 12. The Effect of CBDT on the Degree of mRNA Expression of Adiponectin, PPAR- γ , Leptin in the Liver Cell

Characteristics		Normal [†]	Control [‡]	P-Con [§]	CBDT-L	CBDT-H [¶]
Adiponectin	Mean	74.0	83.6	68.0*	54.4**	69.9**
	SD	3.42	4.32	2.51	1.24	3.03
PPAR- γ	Mean	73.6	86.9	92.2	71.7**	83.5
	SD	1.87	2.01	3.12	1.96	0.99
Leptin	Mean	73.6	87.2	85.0*	56.8*	84.6*
	SD	0.98	0.69	0.45	0.22	1.12

Normal[†] : normal diet group, Control[‡] : high-fat diet and no treatment group, P-Con[§] (positive control) : high-fat diet and Dietamin[®] treated group, CBDT-L^{||} : high-fat diet and CBDT 250 mg/kg treated group, CBDT-H[¶] : high-fat diet and CBDT 500 mg/kg treated group, Values are represented as mean \pm SD of 3 experiments.

* : Statistically significant compared with control group (* : p<0.05).

** : Statistically significant compared with control group (** : p<0.01).

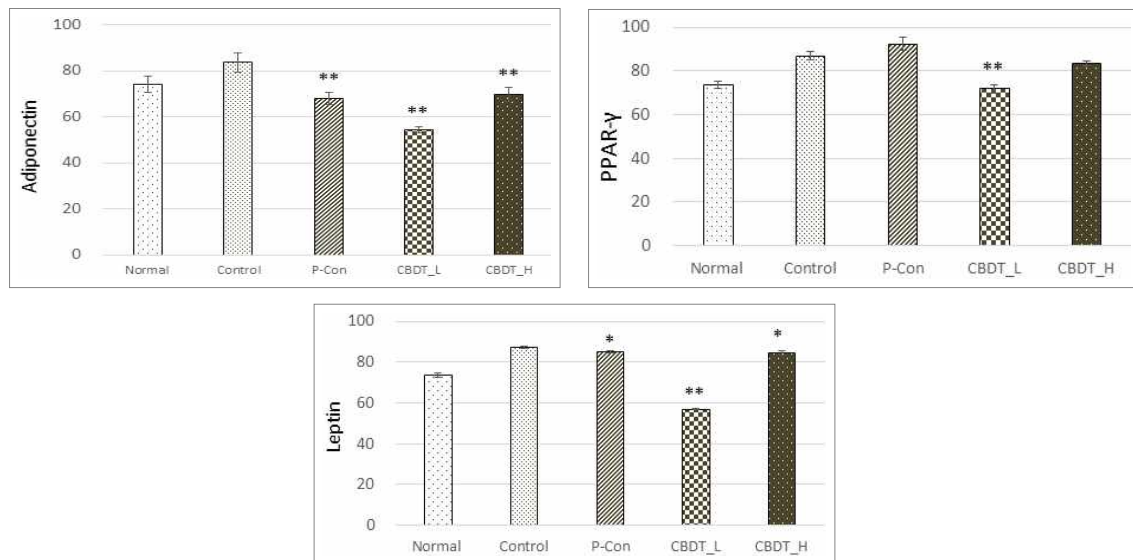


Fig. 8. The effect of CBDT on the degree of mRNA expression of adiponectin, PPAR- γ , leptin in the liver cell.

Top : Adiponectin, middle : PPAR- γ , Bottom : Leptin, Normal : normal diet group, Control : high-fat diet and no treatment group, P-Con (positive control) : high-fat diet and Dietamin[®] treated group, CBDT-L : high-fat diet and CBDT 250 mg/kg treated group, CBDT-H : high-fat diet and CBDT 500 mg/kg treated group, Values are represented as mean \pm SD 3 experiments.

* : Statistically significant compared with control group (* : p<0.05).

** : Statistically significant compared with control group (** : p<0.01).

IV. 고 찰

비만이란 체내에서 필요한 에너지보다 많은 에너지를 섭취하여 남은 에너지가 지방의 형태로 체내에 과도하게 축적되어서 발생하는 일종의 병리 현상으로, 그 자체로도 병이지만 여러 성인병의 위험을 증가시키는 요인이기도 하다¹⁴⁾. 비만은 그 원인에 따라서 원발성 비만과 이차성 비만으로 분류할 수 있다. 원발성 비만은 섭취한 에너지가 소비된 에너지를 초과해서 체지방이 증가된 상태이다. 식습관, 생활습관, 나이, 인종, 유전적 요인 등 다양한 요인이 복합적으로 관여하며, 어떠한 한 가지 원인만으로는 설명이 어려운 경우가 많다. 이차성 비만은 유전 및 선천적 장애, 약물, 신경 및 내분비계 질환, 정신 질환 등으로 인해 발생한 비만을 의미한다¹⁵⁾.

과일, 야채 섭취의 부족과 신체활동의 감소 등으로 전 세계적으로 비만 인구는 빠르게 증가하고 있으며 2016년도 Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) 회원국의 비만율은 24%로 2010년도의 21%에 비하여 3%가 증가하였다. 이러한 비만은 기대수명 감소, 보건 의료지출비의 확대, 학업 성취도의 감소, 노동 생산성의 감소를 유발하며 향후 30년간의 Gross Domestic Product(GDP)를 감소시키는 것으로도 분석되었다¹⁶⁾. 또한 비만은 제2형 당뇨병, 고지혈증, 고혈압, 관상동맥 질환 등 대사질환의 발생 빈도를 증가시켜 중대한 건강상의 문제를 일으킬 수 있으며, 이외에도 담석 및 담관 질환, 골관절염, 월경부조, 심리적 장애 등의 많은 문제를 야기할 수 있다.

이러한 성인병의 치료와 예방을 위해 정상 체중을 유지하는 것이 필요하며 그 효과도 크다¹⁷⁾.

서양의학에서는 이러한 비만의 치료 방법으로 식이 요법, 운동 요법, 행동 요법 등의 생활습관을 교정하는 방법과 약물 및 수술 치료 등을 제시하고 있다. 안전한 체중 감량과 유지를 위해서는 기본적으로 생활습관 교정이 우선되어야 하지만 생활습관을 교정하는 것이 쉽지 않을뿐더러 식이요법, 운동 요법만으로 체중을 감량하기에는 한계가 있으므로 비만이 심하거나 비만 관련 질환의 위험이 높을 경우에는 약물 요법과 수술 요법 등의 치료를 권장하고 있다^{18,19)}. 일반적으로 체중을 5-10% 감소시키면 심혈관계 위험요소 및 당뇨병 발생의 위험을 감소시킬 수 있어, 보통 10% 정도의 체중 감소를 비만 치료의 목표로 권유하고 있다. 식이 요법, 운동 요법 등의 비약물 요법에도 불구하고 3-6개월 뒤에 기존 체중의 10%가 감소되지 않으면 약물 치료를 고려해 볼 수 있다²⁰⁾.

국내 비만치료 가이드라인에서 제시하고 있는 약물 중 2018년 기준으로 장기간 사용 허가를 받은 비만치료제는 로카세린, 리라글루티드, 오르리스타트, 부프로피온/날트렉손으로 총 4종이다²¹⁾. 2009년부터 2018년까지 10년간의 약물별 이상 사례를 확인한 결과, 로카세린 333건, 리라글루티드 162건, 오르리스타트 152건, 부프로피온/날트렉손 126건으로 보고가 되었으며 약물별 이상 사례를 나열하면 다음과 같다. 로카세린에서는 어지러움, 두통, 근육통, 설사, 불면의 순으로 보고되었고, 리라글루티드에서는 주사부위 반응, 설사, 주사부위 가려움, 어지러움, 구

토의 순으로 보고되었으며, 오르리스타트에서는 불면증, 설사, 대변 실금, 두통, 어지러움의 순으로 보고되었고, 부프로피온/날트렉손에서는 어지러움, 오심, 두통, 변비, 구토의 순으로 보고되었다²²⁾. 본 논문에서 양성 대조군으로 설정한 디에타민정(Dietamin[®], 대웅제약, 성분 Phentermine Hydrochloride)은 자율신경제로 분류되는 중추성 비만치료제로서, 이 약은 중추신경 흥분작용이 있는 암페타민류와 화학적 및 약리학적으로 연관되어 있어 남용성을 가지며, 정신적 의존성 및 심각한 사회적 기능장애를 유발할 수 있으므로²³⁾, Food and Drug Administration (FDA)에서는 단기 치료(3개월 이내) 약물로 허가된 상태이며 국내에서는 마약류 통합 관리법이 시행된 이후 대부분 3개월의 기간을 지키는 추세이다²⁴⁾.

한의학에서는 비만에 대하여 肥, 肥人, 肥貴人 등으로 표현하였으며²⁵⁾, 원인으로 穀氣承元氣, 脾胃俱虛, 脾胃俱旺, 痰飲, 氣虛, 脾困邪承, 數食甘味 및 膏粱厚味 등이 있다고 하였다. 치법으로는 주로 한약, 침, 약침, 이침, 부항, 기공 요법, 절식요법, 매선, 온열요법 등이 이용되고 있다^{26,27)}.

본 연구에서는 《證脈·方藥合編》¹⁰⁾에 수록된 蒼附導痰湯의 약재 구성 및 용량을 참조하였으며(Table 1), 蒼附導痰丸은 清代 葉이 選한 《葉天士女科》에記載된 處方으로, 形盛多痰, 氣虛 至數月而經始行者나, 肥盛之婦, 軀脂迫塞, 痰涎壅盛, 血滯而經不行하거나, 肥人氣虛生痰 多下白帶할 때 蒼附導痰丸을 쓴다고 하였다⁹⁾. 蒼附導痰湯의 構成藥物의 效能을 살펴보면 蒼朮은 燥濕健脾, 陳皮는 理氣健脾·燥濕化痰, 香附子는 理氣解鬱·調經止

痛, 枳殼은 破氣行痰·行氣寬中, 南星은 燥濕化痰, 白茯苓은 利水滲濕·健脾補中, 甘草는 調和諸藥·補脾益氣, 神麩은 消食和胃, 生薑은 溫中止嘔 등의 작용이 있다²⁸⁾. 이상의 각 약물의 효능을 종합하면 蒼附導痰湯은 化痰燥濕, 理氣調經의 效能이 있다고 볼 수 있다²⁹⁾.

저자는 CBDT가 비만에 미치는 영향을 확인하기 위하여 비만을 유도한 흰쥐를 이용하여 실험하였다. 흰쥐를 5개의 군으로 분류하였고 각 군에 분류된 흰쥐의 체중이 동질하다는 것을 동질성 검사를 통해 확인한 후(Table 2) 7주 동안의 고지방 식이로 비만을 유발하면서 임상에서 흔히 처방되는 식욕억제제인 디에타민을 양성대조군(P-Con 군)으로 설정하여 CBDT가 비만에 미치는 영향을 관찰하고자 하였다. 이를 위해 7주간의 체중 및 사료 섭취량의 변화를 관찰하였고, 혈청학적 검사를 통해 Total Cholesterol, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol, TG, Free fatty acid의 수치를 측정하였다. 그리고 흰쥐 간세포의 RT-PCR 검사를 통해 adiponectin, leptin, PPAR- γ 의 mRNA 발현을 관찰하였다.

CBDT의 투여가 고지방 식이를 한 흰쥐의 체중과 사료 섭취량에 끼치는 영향을 관찰한 결과, 통계적으로 유의한 체중 감소나 사료 섭취량 감소의 효과는 관찰되지 않았으나(Table 3, 4, Fig. 1, 2), 혈청 내 Total-cholesterol, LDL-cholesterol, TG, Free fatty acid의 값을 낮추었으며, 이로써 CBDT 투여가 지질 대사 개선에 효과가 있음을 확인할 수 있었다(Table 5-9, Fig. 3-7). 또한 약물 투여에 따른 흰쥐의 AST, ALT, CBC를 측정된 결과 군간 유의한 차이가 없음이 관찰되어

(Table 10, 11), 이를 통해 간 독성이나 혈액학적 문제를 유발하지 않음을 확인하였다.

지방세포에서 특이적으로 발현되는 adiponectin은 인슐린 작용과 혈당 조절 능력을 개선함으로써 항당뇨병작용, 항동맥경화작용, 항염증성 효과, 혈관손상 방지 효과를 가지고 있고, 비만인과 당뇨병 환자에서는 그 농도가 감소되는 것으로 알려져 있다³⁰⁻³⁾. 위 실험에서 Normal 군에 비하여 Control 군의 수치가 증가한 것과 Control 군에 비하여 P-Con 군과 CBDT-H 군, CBDT-L 군의 수치가 감소한 것은 adiponectin이 지방과 음식 상관관계를 갖는다는 이론과 상반된다. 이런 결과가 나온 이유에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다고 사료된다(Table 12, Fig. 8).

PPAR- γ 는 지방조직에서 다량으로 발현하며 지방세포의 분화 과정 중 초기 단계에서 그 발현이 증가되고, 지방 전구세포에서 지방세포로의 분화에 있어서 CCAAT-Enhancer-Binding Proteins alpha (C/EBP α)와 함께 가장 핵심적인 기능을 한다고 알려져 있다³⁴⁾. CBDT-L 군에서 PPAR- γ 의 발현이 Control 군에 비해 유의미하게 감소한 것으로 보아 CBDT가 지방세포의 분화 과정을 억제하는 효과가 있다고 생각된다(Table 12, Fig. 8).

Leptin은 지방조직에서 분비되는 호르몬으로 지방조직의 양과 그 혈중 농도는 밀접한 연관성이 있고, 체중 감소와 비례해서 그 양이 줄어든다³⁵⁾. 체내 지방조직이 증가하면 leptin의 농도가 증가하여 시상하부의 수용체에 작용하고, 이에 포만감을 느끼고 에너지 소비가 늘어나

며 교감신경이 항진된다. 비만의 기전을 leptin 농도가 충분하더라도 그 작용이 충분하지 않은 상태인 leptin 저항성으로 설명하기도 한다. 비만한 군에서 증가된 leptin은 인슐린 저항성과 관련되어 있을 것으로 추정되고 있다³⁶⁾. 이 실험에서 P-Con 군과 CBDT 투여군 모두 대조군과 비교하여 leptin의 발현이 적은 것은 더 적은 양의 지방조직 또는 더 낮은 렙틴 저항성으로 인한 것으로 생각된다(Table 12, Fig. 8).

위의 결과들을 정리해보면 창부도담탕의 투여가 비만 쥐의 혈청 내 Total-cholesterol, LDL-cholesterol, TG, Free fatty acid의 값을 낮추는 효과가 있으며 Leptin, PPAR- γ 의 mRNA 발현을 감소시키는 작용이 있음을 확인하였다. 체중은 감소하는 경향성을 나타내었으나 동물 실험의 표본 수가 적어서 표준편차가 커진 이유로 통계적 유의성은 나타나지 않았다.

이상의 결과로 창부도담탕이 비만 유도 흰쥐의 지질 대사 개선, 그리고 간세포의 Leptin, PPAR- γ 의 mRNA 발현을 감소시키는 효과가 있음을 알 수 있었으며, 향후 본 연구를 기반으로 이에 대한 추가 연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다.

V. 결 론

창부도담탕이 비만에 미치는 영향에 대해 알아보기 위해 고지방식이로 비만을 유도한 흰쥐를 이용한 실험에서 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 창부도담탕 투여군은 대조군에 비해

사료 섭취량의 차이는 통계적인 유의성이 없었고, 체중은 감소하는 경향을 나타내었으나 통계적인 유의성은 없었다.

2. 창부도담탕 투여군은 대조군에 비해 혈청 내 total cholesterol, LDL-cholesterol, TG, free fatty acid 함량을 유의성 있게 감소시켰다.
3. 창부도담탕을 투여한 비만 유도 흰쥐의 간세포에서의 Adiponectin, PPAR- γ , Leptin의 mRNA 발현이 대조군에 비해 유의성 있게 감소되었다.

이와 같은 결과로 창부도담탕이 고지방식으로 유발된 비만 환자의 혈청 지질 수치 개선에 유용하게 활용될 수 있을 것이라고 사료된다.

- Received : Jan 13, 2021
- Revised : Jan 18, 2021
- Accepted : Feb 26, 2021

참고문헌

1. The Society of Korean Medicine Obstetrics & Gynecology. Oriental Obstetrics & Gynecology (Vol 2). 1st ed. Seoul: Euseongdang. 2012:295, 298, 302, 303.
2. Hong EK. Pathophysiology of Adult Obesity and Related-disease. Korean Clinical Diabetes. 2008;9(3):148-52.
3. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Ben-Joseph R. The impact of obesity on diabetes, hyperlipidemia and hypertension in the United States. Qual Life Res. 2008;17(8):1063-71.
4. Korean National Health and Nutrition Survey. The prevalence of obesity. [cited Dec 17, 2020]. Available from:URL: https://search.naver.com/search.naver?where=nexearch&sm=top_hy&fbm=1&ie=utf8&query=%EB%B9%84%EB%A7%8C+%EC%9C%A0%EB%B3%91%EB%A5%A0
5. National Health Insurance Service. 11.4679 trillion won in social losses from obesity. [cited Dec 17, 2020]. Available from:URL:<https://www.nhis.or.kr/nhis/together/wbhaea01600m01.do?mode=view&articleNo=127965>
6. Kim CH. Pharmacologic Therapy for Obesity. Diabetes and Metabolism Journal. 2008;9(3):173-7.
7. Connolly HM, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. N Engl J Med. 1997;337(9):581-8.
8. James WP, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. N Engl J Med. 2010;363(10):905-22.
9. Chae IS. Sinpyeon Jeoncheongjunamyekwa Seopcheonsayeokwa. Seoul:Daeseong. 1992:192, 193, 215, 227.
10. Hwang DY. Jeungmaek Bangyakhappyeon Jeungbobang. Seoul:Namsandang. 1996:330-1.
11. Yang SJ, et al. Effects of *Changbudodam-tang* on the Polycystic Ovaries Induced by Estradiol Valerate in Rats. J Korean Obstet Gynecol. 2002;15(2):1-11.
12. Song JM, Lee IS. Experimental Study

- for the Effect of *Cheonghaechangsa-hwan* and *Changbudodam-hwan*. *J Korean Obstet Gynecol*. 1997;10(1):151-61.
13. Kang BH, et al. Effects of *Changbudodam-hwan* on the ovulation in rats. *The Journal of Traditional Korean Medicine*. 2003;13(1):15-26.
 14. Korean Society For The Study Of Obesity. *Clinical obesity*. Seoul:Korea Medical Book Publishing Company. 2001:19-29.
 15. Korean Endocrine Society, Korean Society For The Study of Obesity. *Management of Obesity, 2010 Recommendation*. *Endocrinology and metabolism*. 2010;25(4):301-4.
 16. Ministry of Foreign Affairs. *Heavy Burden of Obesity: The Economics of Prevention*. [cited Dec 27, 2020]. Available from:URL:https://overseas.mofa.go.kr/oecd-ko/brd/m__20807/view.do?seq=111
 17. Lee HK. Obesity and Its Associated Diseases. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*. 1992;1(1):34-9.
 18. Hensrud DD. Pharmacotherapy for obesity. *Med Clin North Am*. 2000;84(2):463-76.
 19. Kim MK, et al. 2014 clinical practice guidelines for overweight and obesity in Korea. *Endocrinology and metabolism*. 2014;29(4):405-14.
 20. Vetter ML, et al. Behavioral and pharmacologic therapies for obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6(10):578-88.
 21. Seo MH, et al. Corrigendum: 2018 Korean Society for the Study of Obesity Guideline for the Management of Obesity in Korea. *J Obes Metab Syndr*. 2019;28(1):40-5.
 22. Shin HJ. Domestic adverse event and signal detection of anti-obesity medicines using KIDS-KD. Department of Pharmacy, Graduate School, Sungkyunkwan University. 2020.
 23. Korea Pharmaceutical Information Center. Medication Details. [cited Dec 17, 2020]. Available from:URL:http://www.health.kr/searchDrug/result_drug.asp?drug_cd=A11A000006098
 24. Lee CJ, Kim MJ, An SJ. Current treatments on obesity. *Korean Journal of Health Promotion*. 2019;19(4):171-85.
 25. Kim DH, Lee JH. *Hwangjenaekyeongsomun*. 1st ed. Seoul:Euseongdang. 2002:652, 974.
 26. The Society of Korean Medicine Rehabilitation. *Korean Rehabilitation Medicine*. 4th ed. Paju:Koonja. 2015:298-317.
 27. Jeong JW. Trend research of the human body-oriented obesity studies on oriental medicine. *J Korean Med Rehab*. 2016;26(1):49-61.
 28. Sin MK. *Imsangbonchohak*. Seoul:Samkwanginswaesa. 2000:172-4, 180-2, 469-71, 477-8, 483, 587-8, 649-52, 744-7, 819-21.
 29. Ha KS. *Silyongbukwabangjehak*. Bukkyeong:Inminwisaengchulpansa. 1997:272-3.
 30. Cnop M, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoprotein: evidence for

- independent roles of age and sex. *Diabetologia*. 2003;46(4):459-69.
31. Weiss R, et al. Low adiponectin levels in adolescent obesity: a marker of increased intramyocellular lipid accumulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(5):2014-22.
32. Hotta K, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol*. 2000;20(6):1595-604.
33. Yang WS, et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(8):3815-24.
34. Rosen ED, et al. PPAR is required for differentiation of adipose tissue in vitro. *Mol cell*. 1999;4(4):611-7.
35. Maffei M, et al. Leptin levels in human and rodent: Measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med*. 1995;1(11):1155-216.
36. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998;395(6704):763-833.