지방합성 인자 조절 및 식이 섭취 감소를 통한 곱향의 항비만 효능

김용민 · 김미혜 · 양웅모

경희대학교 한의과대학 융합한의과학교실

Effects of *Agastache rugosa* on Obesity Via Inhibition of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma and Reduction of Food Intake

Young Min Kim, Mi Hye Kim, Woong Mo Yang

Department of Convergence Korean Medical Science, College of Korean Medicine, Kyung Hee University

Received: October 23, 2015

Revised: November 27, 2015

Accepted: November 30, 2015

Correspondence to: Woong Mo Yang
Department of Convergence Korean Medical Science, College of Korean Medicine, Kyung Hee University, 26 Kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul 02447, Korea
Tel: +82-2-961-2209
Fax: +82-2-961-2209
E-mail: wmyang@khu.ac.kr

Copyright © 2015 by The Society of Korean Medicine for Obesity Research

Objectives: The herb of *Agastache rugosa* (AR) is a traditional herbal medicine used for colds, vomiting and furuncles. However, there are few reports to investigate the inhibitory effects of AR on obesity. In this study, the effects of AR on high fat diet (HFD)-induced obesity and its mechanism of actions were investigated in experimental animals.

Methods: The mice were fed HFD for 4 weeks to induce obesity. After randomly divided into normal fat diet, HFD and AR groups, 200 mg/kg of AR was administrated for 4 weeks with continuous HFD feeding while vehicle was orally treated to HFD group. Food intake and body weight were recorded weekly.

Results: Increased body weight by HFD was improved by AR treatment. AR administration inhibited an increase of visceral fat weight as well as adipocyte hypertrophy. Hepatic steatosis was ameliorated in AR-treated mice. In addition, treatment of AR attenuated the expression of adipogenic transcription factor, peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-gamma in the epididymal adipose tissue. Also the increased serum leptin level by HFD was maintained in AR group, leading to inhibition of food intake.

Conclusions: AR treatment showed inhibitory effects on HFD-induced obesity by inhibition of PPAR-gamma and reduction of food intake. AR could be an alternative treatment for obesity.

Key Words: Herbal medicine, Obesity, Appetite regulation, Leptin, Peroxisome proliferator-activated receptor gamma

서론

비만은 과다한 에너지 섭취로 인해 체내대사활동으로 쓰여진 에너지의 나머지가 중성지방으로 전환된 후 지방조직에 축적되어 야기된 체지방의 과다상태를 말한다¹⁾. 비만의 기준으로 체질량 지수(body mass index, BMI)를 사용하는데 정상체중은 BMI 18.5~24.9 kg/m², 과체중은 25~29.9 kg/m², 비만은 30 kg/m² 이상으로 평가된다²⁾. 생활양식의 변화와 더불어 전 세계적으로 급속히 증가하고 있는 비만은 선진국

에서 성인 인구의 10%~40% 정도의 유병률을 보이고 있으며, 세계 인구 중 BMI 30 kg/m² 이상의 비만 인구는 3억 명 이상으로 추정되고 있다³⁾. 또한 미국에서 키와 체중 기준으로 2011~2012년에 20세 이상 성인의 34.9%는 비만이라는 것이 밝혀졌다⁴⁾. 이러한 증가 추세에 비례하여 비만 유병률은 앞으로도 계속 증가할 것으로 보이며 비만 증가의 경향을 이용하여 2030년에는 거의 모든 사람이 비만하게 될 것이라고 예측하는 연구자도 있다⁵⁾.

최근 보고된 비만 연구에 따르면 비만은 개인의 일상생

활습관과 연관성이 높다고 보고된다⁶⁾. 비만은 개인의 직업, 환경, 경제적 상태, 식생활패턴 등 다양한 요인과 관련되어 있는데, 이를 크게 의학적으로는 유전적 요인과 환경적 요인으로 나눌 수 있다⁷⁾. 환경적 요인으로는 잘못된 식생활 패턴과 과도한 열량 섭취, 탄수화물의 과다한 섭취 등이 보고되었으며, 유전적 요인으로 추정되는 비만 관련 유전자들에 대한 연구가 현재 활발히 이루어지고 있다⁸⁾. 비만은 여러 가지 고혈압, 관상동맥질환 등의 심혈관계 질환, 당뇨병 등의 대사성질환, 유방암, 대장암 등의 유발요인이 될 수 있기 때문에 사망률을 높이게 될 뿐 아니라 사회적으로 나쁘게 인식되어 사회생활에 어려움을 겪게 되고 우울증 등을 유발하는 등 정신적인 문제를 일으키기도 한다.

비만치료를 위해서는 식이요법 및 생활습관 관리 및 운동치료 등이 권장되고 있다. 그러나 노력과 시간이 많이 요구되어 실패 확률이 높아 편리성을 위하여 대체식품이나 약물치료를 선호하게 되는 경향이 많아지고 있다. 많은 약물들이 개발되어 치료제로 쓰이고 있는데 그 중 orlistat는 위장과 췌장에서 지방분해효소인 lipase에 작용하여 음식물 섭취 시 지방의 흡수를 감소시킨다. 그러나 소화기계 부작용, 지방변, 변실금을 유발하는 부작용이 있다. Sibutramine은 노르에피네프린, 세로토닌, 도파민의 재흡수를 억제해서 중추신경에 작용하여 식욕을 감소시키고 에너지소비를 증가시킨다. 그로 인해 오랜 기간 의료기관에서 비만치료의 목적으로 환자들에게 투여되었지만 불면증, 무력증, 구강건조 등의 부작용이 있고 심장관련질환의 유발을 시킨다는 이유로 미국 식품의약국(Food and Drug Administration)에서 판매를 중단시켰다^{9,10)}.

芳香化濕藥에 속하는 藿香은 脣形科(꿀풀과, Labiatae)에 속하는 多年生 草本인 배초향 *Agastache rugosa* Kuntze의 全草를 乾燥한 것이다. 性은 微溫 無毒하고 味는 辛하다. 歸經은 脾 胃 肺經으로 芳香化濕, 和中止嘔, 發表解暑하는 효능이 있으며, 化濕 利水한다¹¹⁾. 곽향은 항산화 효능을 가지고 있어 간염, 소화기질환, 당뇨병에 효과가 있으며 항염증 효과도 가지고 있다고 보고되고 있다¹²⁻¹⁴⁾. 또한 곽향이 주된 구성 약물이 되는 藿香正氣散이 소아비만에 대한 효과가 있고 지방세포분화를 억제하고 비만을 예방하고 치료하는 효과가 있다는 것이 보고되고 있다^{15,16)}.

이에, 본 연구에서는 고지방식으로 비만이 유도된 쥐에

서 곽향 추출물의 항비만 효과와 기전을 관찰하기 위하여 체중, 식이섭취량 및 식이효율 변화, 체지방의 변화, 지방세포의 크기 변화, 간 조직의 지방 침착, 지방합성 인자 발현 및 혈중 leptin 농도를 평가하였다.

대상 및 방법

1. 실험 재료 및 물 추출물의 제조

본 실험에 사용한 곽향(*Agastache rugosa* Kuntze)은 배초향의 지상부를 정도물산(Seoul, Korea)에서 구입하여 실험에 사용하였다. 30 g의 곽향을 900 ml의 증류수와 함께 24시간 동안 실온에서 추출하고 여과하여 회전식 감압농축기를 사용하여 감압 농축하였다. 동결건조하여 분쇄한 시험약물(수득률 19.2%)은 -70°C 냉동고에 보관하면서 사용하였다.

2. 실험동물 및 식이섭취량 측정

실험동물은 5주령의 수컷 C57BL/6 mice (20~22 g)를 라온바이오(Yongin, Korea)에서 구입하여 1주일간 일반식으로 적응시켰다. 사육실 온도는 $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $50\% \pm 5\%$ 를 유지하였고, 조명은 12시간 간격으로 조절하였다. 물과 사료는 제약 없이 섭취하게 하였다. 비만을 유도하기 위하여 4주 동안 정상대조군을 제외한 나머지 군은 60% 고지방식이(high fat diet, HFD)를 섭취하였다. 4주 뒤, 비만 유도 쥐들은 무작위로 군당 5마리씩 나누었다. 실험군의 설정은 일반식이를 섭취하면서 생리식염수를 경구투여 받는 정상대조군(normal fat diet, NFD군), 고지방식이를 섭취하면서 생리식염수를 경구투여 받는 비만대조군(HFD군), 고지방식이를 섭취하면서 곽향 추출물을 경구투여 받는 실험군(*Agastache rugosa* [AR]군), 총 3군으로 나누어 배정하였다. 실험동물은 생리식염수에 녹인 곽향 추출물 200 mg/kg을 200 μl 씩 4주 동안 경구투여하였다. 사료 섭취량과 체중은 일주일에 2회씩 일정시간에 측정하였으며, 식이효율은 체중 증가량을 섭취량으로 나눈 값으로 계산하였다.

3. 채혈 및 조직 채취

동물 희생 전 12시간 동안 절식시키고 물만 제공하였다. Zoletil로 마취한 후 안와채혈법을 통하여 혈액을 채취하였

고, 즉시 부고환 지방 조직과 간 조직을 적출하였다. 적출한 부고환 지방 조직은 생리식염수로 세척한 다음 여과지로 수분을 제거한 후 무게를 측정하였다. 채취된 혈액은 4,000 rpm으로 30분간 원심분리하여 혈청을 분리하였다. 혈청 내 leptin 농도를 kit 시약으로 측정하였다.

4. 조직학적 평가

부고환 지방 조직과 간 조직은 10% formalin에 18시간 고정하였다. Phosphate-buffered saline로 3번 세척하고 ethanol과 xylene을 이용하여 순차적인 탈수 및 투명화를 거쳐 paraffin에 포매하였다. Rotary microtome으로 4 μ m 간격으로 연속절편을 제작하여 탈파라핀한 후 H&E 염색을 실시하였다. 염색된 절편은 광학현미경(Leica Microsystems, Buffalo Grove, IL, USA)으로 관찰하였고, Image J program (NIH, Bethesda, MD, USA)으로 정량하였다.

5. Western blotting을 통한 지방합성 단백질 발현 확인

채취된 부고환 지방 조직은 protease inhibitor cocktail (Roche, Indianapolis, IN, USA)이 포함된 radio-immune precipitation assay buffer (50 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, 1% Triton X-100, 1% sodium deoxycholate, 0.1% sodium dodecyl sulfate [SDS], 2 mM ethylenediaminetetraacetic acid)와 함께 분쇄하여 단백질을 추출하였다. Bradford method를 이용하여 정량한 단백질은 20 μ g씩 SDS-polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE)에 의해 분리시켰다. Polyvinylidene fluoride membrane

(Bio-Rad, Hercules, CA, USA)에 이동시키고, 1차 항체인 anti- β -actin, peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- γ 를 4°C에서 18시간 동안 반응시켰다. 그 다음 anti-rabbit immunoglobulin G (IgG) (Santa Cruz Biotechnology, Dallas, TX, USA) 또는 anti-rabbit IgG (Santa Cruz Biotechnology) 2차 항체를 실온에서 2시간 반응시켜서 enhanced chemiluminescence detection reagent (Amersham Pharmacia, Piscataway, NJ, USA)를 이용하여 시각화하였다. 각 밴드의 밀도는 Image J program (NIH)으로 측정하였다.

6. 통계처리

실험결과는 평균 및 표준편차로 나타내었고, GraphPad PRISM 5 program ver 2.00 (Graphpad Software Inc., San Diego, CA, USA)을 이용하여 one-way ANOVA (analysis of variance)로 분석한 후 Dunnett's multiple comparison test로 유의성 검증을 하였다.

결 과

1. 체중, 식이섭취량 및 식이효율 변화

고지방식으로 비만이 유도된 HFD군(36.7 ± 0.5 g)은 NFD군(28.1 ± 3.0 g)에 비해 체중이 유의하게 높아진 것을 확인할 수 있었다(Fig. 1). AR군(32.4 ± 1.4 g)은 HFD군과 비교했을 때, 11.7% 체중이 통계적으로 유의하게 감소하였다. 이러한 결과는 Table 1의 체중 증가량에서도 확인할 수 있었다. HFD군이 7.5 ± 0.4 g 증가한 반면 AR군은 3.9 ± 1.2 g의 체중 증가량을 나타내어 NFD군과 유사하였다. HFD군은 NFD군에 비하여 식이섭취량이 21% 유의적으로

Fig. 1. Body weights in high fat diet-fed obese mice. Results are presented as mean $\pm$ standard error of mean. Value significantly different from high fat diet (HFD); $^{+++}P < 0.001$. Value significantly different from HFD; $^{*}P < 0.05$. NFD: normal fat diet, AR: *Agastache rugosa*.

Table 1. Weight Gain, Food Intake and Food Efficiency in High Fat Diet-Induced Obese Mice

Group	Weight gain (g)	Food intake (g/d)	Food efficiency
NFD	2.3 ± 1.6	3.1 ± 0.22	0.75 ± 0.05
HFD	$7.3 \pm 0.4^{+++}$	$2.45 \pm 0.13^{++}$	$3.00 \pm 0.17^{+++}$
AR	$3.9 \pm 1.2^{**}$	$1.84 \pm 0.31^{**}$	$2.17 \pm 0.42^{**}$

Results are presented as mean $\pm$ standard error of mean. NFD: normal fat diet, AR: *Agastache rugosa*. Value significantly different from high fat diet (HFD); $^{++}P < 0.01$ and $^{+++}P < 0.001$. Value significantly different from HFD; $^{**}P < 0.01$.

감소하였다. AR군은 고지방식이를 섭취함으로써 감소한 식이섭취량을 24.8% 더 감소시켰다. 그로 인하여 체중 증가량을 식이섭취량으로 나눈 값인 식이효율은 NFD군에서 0.75 ± 0.05 , HFD군에서는 3.00 ± 0.17 을 나타내어 유의적으로 증가하였다. AR군은 2.17 ± 0.42 로 HFD군에 비하여 유의성 있게 약 27.7% 정도 감소된 수준의 식이효율을 나타내었다.

2. 체지방량 변화

부고환 지방 조직의 무게는 식이효율이 더 높았던 HFD군에서 1.72 ± 0.19 g을 나타내어 일반식을 섭취했던 NFD군(0.34 ± 0.05 g)에 비하여 약 5배 정도 증가하였다 (Fig. 2). 그러나 고지방식으로 인하여 증가된 부고환 지방 조직의 무게는 곽향 추출물을 투여하였을 때 0.74 ± 0.34 g으로 57% 수준으로 유의성 있게 감소되었다.

3. 지방 세포의 크기 변화

부고환 지방 조직을 조직학적으로 분석하여 지방 세포의 크기 변화를 확인했을 때, NFD군에 비하여 HFD군에서 지방 세포의 크기가 월등하게 커진 것을 관찰할 수 있었다 (Fig. 3A). AR군은 고지방식이 섭취로 인하여 증가된 지방 세포의 크기를 감소시켜서 정상수준으로 회복시켰다. 이러한 결과는 지방 세포의 크기를 정량적으로 나타낸 Fig. 3B에서도 확인할 수 있었다.

Fig. 2. Adipose tissue weights in high fat diet-fed obese mice. Results are presented as mean $\pm$ standard error of mean. Value significantly different from high fat diet (HFD); $^{***}P < 0.001$. Value significantly different from HFD; $^{***}P < 0.001$. NFD: normal fat diet, AR: *Agastache rugosa*.

4. 간 조직내 지방 침착

고지방식이 연속 섭취로 인하여 HFD군의 간 조직에서는 지방이 침착되어 간세포 핵 주변에 지방 공포가 나타나는 지방 변성이 보였다 (Fig. 4). 곽향 추출물을 투여한 AR군에서는 HFD군에 비하여 지방 변성이 거의 나타나지 않아 간 조직내 지방의 침착이 적게 일어난 것을 확인할 수 있었다.

5. 지방합성 인자 발현

고지방식으로 인하여 비만이 유도된 HFD군에서는 일반 식이를 섭취한 NFD군에 비하여 PPAR- γ 의 발현이

Fig. 3. Histological changes by H&E staining (A) and size diameter of adipose tissue (B). The scale bar indicates 100 μ m. Results are presented as mean $\pm$ standard error of mean. Value significantly different from high fat diet (HFD); $^{***}P < 0.001$. Value significantly different from HFD; $^{***}P < 0.001$. NFD: normal fat diet, AR: *Agastache rugosa*.

Fig. 4. Histological changes of liver steatosis by H&E staining. The scale bar indicates 100 μ m. NFD: normal fat diet, AR: *Agastache rugosa*, HFD: high fat diet.

Fig. 5. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-gamma protein expression in adipose tissue and quantified value. Results are presented as mean±standard error of mean. Value significantly different from high fat diet (HFD); ^{†††}P<0.001. Value significantly different from HFD; ^{***}P<0.001. NFD: normal fat diet, AR: *Agastache rugosa*.

Fig. 6. Leptin levels in serum. Results are presented as mean±standard error of mean. Value significantly different from high fat diet (HFD); ^{†††}P<0.001. NFD: normal fat diet, AR: *Agastache rugosa*.

눈에 띄게 증가하였다(Fig. 5). 곱향 추출물 투여군은 HFD 군에 비해 현저하게 감소하였다.

6. 혈중 leptin 농도

혈중 leptin 농도는 NFD군에서 1.86 ± 0.2 ng/ml를 나타낸 반면, HFD군에서는 2.98 ± 0.16 ng/ml로 측정되어 유의성 있게 증가함을 확인할 수 있었다(Fig. 6). 그러나 곱향 추출물을 투여한 AR군은 2.73 ± 0.13 ng/ml로 HFD군과 유의성 있는 차이를 보이지 않았다.

고 찰

본 실험에서는 4주간 HFD를 쥐에게 섭취하게 하여 비만 상태를 유발시킨 후 곱향 추출물을 투여하여 항비만 효과를 확인하고자 하였다. 고지방식을 섭취하여 비만이 유도된 HFD군의 경우 일반식이 섭취군에 비하여 체중이 유의하게 증가되었으며 고지방식과 곱향 추출물을 함께 투여한 실험군에서는 HFD군에 비해 체중이 유의하게 감소되었다. 뿐만 아니라 HFD군에 비해 식이섭취량이 유의하게 감소되

어 식이효율은 AR군에서 유의성 있게 감소되었다. 따라서 곱향은 식이섭취량을 감소시킴으로써 체중을 감소시키는 것을 확인하였다.

비만에 있어서 과체중 상태를 해결하는 것도 중요하지만 더욱 중요한 것은 체지방 과다의 상태를 해결하는 것이다. 과체중 상태라고 해도 근육이 많고 체지방이 감소된다면 이는 건강상으로도 문제가 없고 비만상태라고 할 수 없다. 게다가 고지방 상태는 비만의 주요한 위험 요소인 심혈관계 질환 및 당뇨병, 만성염증상태를 유발하는 주요한 원인이 된다고 보고되어 있기 때문에 체지방을 줄이는 것은 비만을 억제하는 데 중요한 역할을 할 수 있다¹⁷⁾. 체지방량 증가는 곱향 추출물 투여 후 확연하게 억제됨을 확인할 수 있었다. 뿐만 아니라 HFD군에서 증가된 지방세포의 크기는 곱향추출물을 투여한 군에서 정상수준으로 회복되었다. 이를 통해 체지방량이 곱향 추출물 투여를 통해 유의성 있게 감소하였고 조직학적으로도 이를 확인할 수 있었다. 이는 곱향이 비만의 기준이 되는 체지방량을 감소시키는 효능이 있음을 알 수 있다.

간 조직은 지방세포 침착이 잘 일어나는 장기로서 지방 대사가 이루어지는 곳이며 저장이 되는 곳이기도 하다. 정상 간의 경우 지방의 비율이 5% 정도인데 이보다 많은 지방이 축적된 경우를 지방간이라고 한다¹⁸⁾. 비만은 지방간의 주된 원인으로 지방간이 생길 경우 피로감, 전신 권태감과 우측 상복부 통증을 유발할 수 있으며 지방간염과 간경변까지 유발될 수 있다¹⁹⁻²¹⁾. 본 실험에서는 고지방식으로 비만이 유도된 군에서는 간 조직의 간 세포 핵 주변에서 지방 침착으로 지방변성이 나타난 것을 확인할 수 있었다. 그러나 곱향 추출물을 투여한 AR군에서는 간 조직 내 지방 공포가 줄어들어 정상적으로 회복된 것을 확인할 수 있었다. 이로써 곱향 추출물이 지방의 간 축적 억제에도 유의한 효과가

있음을 확인할 수 있다.

PPAR- γ 는 adipogenic transcription factor 중 하나인 단백질로서 지방산의 저장을 조절하며 지방 세포의 분화 촉진 과정에 관여한다. PPAR- γ 에 의해 활성화된 유전자는 지방세포에서 지방합성을 촉진한다. PPAR- γ 를 제거한 쥐는 고지방식을 해도 지방조직을 만들지 못한다고 밝혀져 있다²²⁾. 따라서 PPAR- γ 의 발현량을 감소시키는 것은 지방 세포의 합성을 억제하기 때문에 비만 치료에 도움이 될 수 있다. 곽향 추출물을 투여한 쥐의 지방 조직에서의 PPAR- γ 의 발현은 고지방식이 섭취군에 비하여 유의성 있게 감소하였다. 따라서 곽향 추출물은 지방합성을 억제하는 효능이 있음을 확인하였다.

Leptin은 지방세포에서 분비되는 식욕억제 단백질로서 이 단백질을 만드는 유전자에 돌연변이가 발생하면 비만이 유도된다는 것이 일찍이 확인된 바 있다²³⁾. Leptin은 시상하부의 궁상핵에 위치하고 있는 수용체와 결합되어 식욕을 감소시킨다²⁴⁾. 체중이 높을수록 혈액 중 leptin의 양이 많아 체내 지방량을 반영한다. 또한 비만한 쥐에게 주사하면 식이섭취량이 줄어 들고 대사량이 증가하고 체중이 감량되는 것이 보고되었다²⁵⁾. 본 실험에서는 고지방식으로 비만이 유도된 쥐에 곽향 추출물을 투여하여 체중 감소 및 지방세포의 감소를 관찰할 수 있었다. 이전 보고에 따르면 체지방의 감소에 따라 leptin 분비량도 감소되는 것이 일반적이나 곽향 추출물 투여군에서는 leptin 분비량이 고지방식이군과 유사하게 유지되었다. 그러므로 곽향 추출물이 leptin의 혈중 농도와 유의성 있는 연관관계가 있다면 식욕증추를 조절하는 기능과의 연관성이 있다고 볼 수 있다. 이는 또한 곽향 추출물이 식이섭취량을 감소시킨 것과는 일관된 결과라고 볼 수 있으며, 체중감소, 지방세포 감소, 식이섭취량 및 leptin 분비량 등의 결과를 연관지어 곽향이 leptin의 분비량을 촉진 또는 유지하여 식이섭취량을 감소시켰다고 유추해볼 수 있다. 향후 곽향 추출물에 의한 leptin 유지 기전에 대한 심도 있는 연구가 필요할 것이다.

결론

이상의 결과를 통해 곽향은 비만 쥐의 체중과 체지방량을 감소시키고, 지방세포의 비대 및 간 조직 내 지방 침착을

정상적으로 회복시키며, 지방합성 인자인 PPAR- γ 를 감소시켰다. 뿐만 아니라, leptin의 혈중 농도를 유지시켜 식이섭취량을 감소시키는 것을 확인하였다. 결론적으로 곽향은 지방합성 인자 조절 및 식이 섭취량을 감소시키는 효능을 가지고 있으므로, 비만증을 개선하고 예방하는 한약재로 응용할 가치가 있다고 생각된다.

References

1. Chua S, Leibel RL. Obesity genes: molecular and metabolic mechanisms. *Diabetes Rev.* 1997 ; 1(5) : 2-7.
2. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. Expert panel on the identification, evaluation, and treatment of overweight in adults. *Am J Clin Nutr.* 1998 ; 68(4) : 899-917.
3. Kim TH, Yoo K. Obesity and fatty liver disease. *Korean J Intern Med.* 2005 ; 68(2) : 347-9.
4. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA.* 2014 ; 311(8) : 806-14.
5. Foreyt J, Goodrick K. The ultimate triumph of obesity. *Lancet.* 1995 ; 346(8968) : 134-5.
6. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2013 ; 309(1) : 71-82.
7. Galobardes B, Morabia A, Bernstein MS. The differential effect of education and occupation on body mass and overweight in a sample of working people of the general population. *Ann Epidemiol.* 2000 ; 10(8) : 532-7.
8. Hamilton MT, Hamilton DG, Zderic TW. Role of low energy expenditure and sitting in obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes.* 2007 ; 56(11) : 2655-67.
9. Apfelbaum M, Vague P, Ziegler O, Hanotin C, Thomas F, Leutenegger E. Long-term maintenance of weight loss after a very-low-calorie diet: a randomized blinded trial of the efficacy and tolerability of sibutramine. *Am J Med.* 1999 ; 106(2) : 179-84.
10. Yum K. Orlistat (XenicalR). *Korean Soc Study Obes.* 2001 ; 1 : 23-36.
11. Kang SY, Park Y. Effects of Agastachis herba extract on OVA-induced allergic asthma in mice. *Kor J Herbol.* 2015 ; 30(3) : 1-12.
12. Salah KB, Mahjoub MA, Chaumont JP, Michel L, Millet-Clerc J, Chraief I, et al. Chemical composition and in vitro antifungal and antioxidant activity of the essential oil and methanolic extract of

- Teucrium sauvagei Le Houerou. Natl Prod Res. 2006 ; 20(12) : 1089-97.
13. Esmaili MA, Yazdanparast R. Hypoglycaemic effect of Teucrium polium: studies with rat pancreatic islets. J Ethnopharmacol. 2004 ; 95(1) : 27-30.
14. Suleiman MS, Abdul-Ghani AS, Al-Khalil S, Amin R. Effect of Teucrium polium boiled leaf extract on intestinal motility and blood pressure. J Ethnopharmacol. 1988 ; 22(1) : 111-6.
15. Shin D, Kim D, Lee J. A clinical study on the effects of Gwakhyangjunggi-san gamibag on 9 obese children. J Korean Orient Pediatr. 2001 ; 15(1) : 183-94.
16. Kim JH, Park EJ. The antiobese effects of Gamikwakhyangjungkisan and fermented GamiKwakhyangjungkisan in preadipocytes and mice fed high fat diet. J Korean Orient Pediatr. 2015 ; 29(2) : 37-48.
17. Poulain M, Doucet M, Major GC, Drapeau V, Sériès F. The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies. Can Med Assoc J. 2006 ; 174(9) : 1293-9.
18. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. Gastroenterology. 2001 ; 121(1) : 91-100.
19. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, et al. NASH and insulin resistance: insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. Hepatology. 2002 ; 35(2) : 373-9.
20. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. Hepatology. 1990 ; 12(5) : 1106-10.
21. Yu AS, Keeffe EB. Nonalcoholic fatty liver disease. Rev Gastroenterol Disord. 2002 ; 2(1) : 11-9.
22. Jones JR, Barrick C, Kim KA, Lindner J, Blondeau B, Fujimoto Y, et al. Deletion of PPARgamma in adipose tissues of mice protects against high fat diet-induced obesity and insulin resistance. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 ; 102(17) : 6207-12.
23. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV. Leptin: the tale of an obesity gene. Diabetes. 1996 ; 45(11) : 1455-62.
24. Elmquist JK. Hypothalamic pathways underlying the endocrine, autonomic, and behavioral effects of leptin. Int J Obes Relat Metab Disord. 2001 ; 25 Suppl 5 : S78-82.
25. Weigle DS, Bukowski TR, Foster DC, Holderman S, Kramer JM, Lasser G, et al. Recombinant ob protein reduces feeding and body weight in the ob/ob mouse. J Clin Invest. 1995 ; 96(4) : 2065-70.