

# 고지방 식이 유도 고지혈증에 대한 *ChondroT*의 혈액 내 지질대사에 미치는 영향

윤찬석\* · 김도형\* · 나창수<sup>†</sup> · 정지원<sup>†</sup> · 김지훈\* · 김선길\* · 최지민\* · 김선종\*  
동신대학교 한의과대학 한방재활의학과교실\*, 경혈학교실<sup>†</sup>, 전라남도 영암군보건소<sup>‡</sup>

## Observational Study of *ChondroT*'s Improvement of Blood Metabolites in High-fat Diet-induced Hyperlipidemia

Chan Suk Yoon, K.M.D.\*, Do Hyeong Kim, K.M.D.\*, Chang Su Na, K.M.D.<sup>†</sup>, Ji Won Jeong, K.M.D.<sup>‡</sup>,  
Ji Hoon Kim, K.M.D.\*, Sun Gil Kim, K.M.D.\*, Ji Min Choi, K.M.D.\*, Seon Jong Kim, K.M.D.\*  
Departments of Korean Medicine Rehabilitation\*, Meridian and Acupoint<sup>†</sup>, College of Korean Medicine, Dongshin University,  
Yeongam Public Health Center<sup>‡</sup>

**Objectives** The objective of the study was to investigate effects of *ChondroT* by improvement of blood metabolites in high-fat diet (HFD)-induced hyperlipidemia rat model.

**Methods** Sprague-Dawley rats were randomly assigned to intact, control, simvastatin, and CT100, CT200 and CT400 (each n=6). For observing cholesterol change, animals were first fed high fat diet for 5 weeks and then high fat diet and drugs for 3 weeks. At the end of the experiment, total cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) and low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) were analyzed by obtained blood collection. Further, amplified leptin, peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) and adiponectin DNA were observed by reverse transcription polymerase chain reaction analysis.

**Results** Observing the effect of *ChondroT* on the change of lipid metabolism in hyperlipidemia-induced rats, triglyceride and total cholesterol were significantly decreased in SV100 group, HDL-C was significantly increased in SV100, CT100 and CT200 groups, and LDL-C was significantly decreased in SV100, CT100, CT200 and CT400 groups, compared to the control group. Leptin level in hyperlipidemia-induced rats was significantly decreased in CT100 and CT200 groups, compared to the control group. The effect of *ChondroT* on adiponectin level in hyperlipidemia-induced rats was significantly increased in SV100, CT100 and CT200 groups. PPAR level in hyperlipidemia-induced rats was significantly decreased in SV100, CT200 and CT400 groups. Platelet activating factor level in hyperlipidemia-induced rats was significantly decreased in CT100 and CT200 groups.

**Conclusions** Based on these results, it could be suggested that *ChondroT* has certain effects of improving blood metabolites in HFD-induced hyperlipidemia. (**J Korean Med Rehabil 2021;31(1):81-93**)

RECEIVED September 9, 2020  
ACCEPTED September 21, 2020

**CORRESPONDING TO**  
Seon Jong Kim, Department of  
Korean Medicine Rehabilitation,  
Mokpo Oriental Hospital of Dongshin  
University, 313 Baengnyeong-daero,  
Mokpo 58665, Korea

TEL (061) 280-7905  
FAX (061) 280-7788  
E-mail mofoster@hanmail.net

Copyright © 2021 The Society of  
Korean Medicine Rehabilitation

**Key words** Osteoarthritis, *ChondroT*, High-fat diet, Hyperlipidemias

## 서론»»»»

2000년대에 들어와 비만과 골관절염(osteoarthritis, OA)의 관계에 대한 연구들이 활발히 진행되고 있다<sup>1,2</sup>. 이러한 연구들을 통해 비만은 OA와 대사증후군(metabolic syndrome, MetS)의 연관성에 있어서 주요한 기여요소로 주목되고 있으며, 연구결과 체중감소에 따른 OA 증상의 경감이 확인되었다<sup>3</sup>. 그러나 OA는 비만환자의 체중부하가 없는 관절에서도 흔하게 발생하여 체중부하에 따른 기계적인 현상이라기보다 인체대사체계에 따른 현상임을 암시하고 있다<sup>1</sup>.

이러한 추세에 따라 최근에는 OA를 단순한 생물 기계학적인 관절부하에 의한 질환으로서의 인식에서 벗어나 새로운 아형 OA로서의 대사성 골관절염(metabolic OA, MOA)의 개념이 대두되고 있다<sup>4</sup>.

*ChondroT*<sup>5</sup>는 현재 관절질환 치료 목적으로 개발 중인 신약으로 *Osterici Radix*, *Lonicerae Folium*, *Angelicae Gigantis Radix*, *Clematidis Radix*, *Phellodendri Cortex* 등 5가지 한약재로 구성된 물 추출물이다. *ChondroT*는 세포 배양을 통한 *in vitro* 연구에서 SW1353 연골세포의 성장을 촉진하고 interleukin (IL)-1 $\beta$  유도 matrix metalloproteinase-1 발현을 유의하게 억제하고, lipopolysaccharide 유도 RAW264.7 세포에서 nuclear factor- $\kappa$ B의 활성화 및 IL-1 $\beta$ , IL-6, prostglandin E<sub>2</sub> 및 산화 질소(nitric oxide)와 같은 염증 매개체의 생성을 감소시켰으며<sup>6</sup>, 쥐 실험을 통한 혈청학적 inflammatory cytokine인 tumor necrosis factor- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6의 유의한 감소, aminotransferase인 aspartate aminotransferase의 유의한 감소, albumin, white blood cell 및 lymphocytes의 유의한 감소와 plantar withdrawal response의 reaction time의 증가, apoptosis 촉진 신호인 Bax의 유의한 감소, 억제신호인 Bcl-2의 유의한 증가, BAX/Bcl-2 ratio의 유의한 감소 및 interferon- $\gamma$ 의 유의한 감소가 확인되었다<sup>5,7</sup>.

또한 Kim 등<sup>8</sup>의 선행연구에서 높은 항염집 효과를 나타내는 등 기존의 전통적인 OA의 염증개선 및 진통 효과 이외의 효과에 대한 가능성을 확인하였다.

최근의 메타분석에서는 식물성 sterols와 stanols (2 g/day)의 섭취가 low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C)을 각각 8.2% 및 9.3% 낮춘다는 연구결과가 도출되는 등 식물성 원료의 효능이 주목받고 있어<sup>9</sup>, 식물성 한약재

로 구성된 *ChondroT*의 OA에 대한 전통적인 연골보호 및 진통효과 외에 지질대사산물에 대한 개선효과를 검증하여 비만과 MetS에 의한 혈액 대사산물로 유발되는 OA 위험인자 억제효과를 확인하고자 하였다.

본 연구를 통해 고지방 식이(high-fat diet, HFD)로 유도된 hyperlipidemia 동물 모델에서 *ChondroT*의 혈액 내 지질 대사산물 개선 효과를 실험적으로 관찰하고자 triglyceride (TG), total cholesterol (TCHO), high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), LDL-C, adipokines 중 leptin과 adiponectin, peroxisome proliferator activated receptor (PPAR), platelete activating factor (PAF), thromboxane B2 (TXB2) 등의 변화를 관찰하여 유의한 지견을 얻었기에 보고하는 바이다.

## 재료 및 방법»»»»

### 1. 재료

#### 1) 동물

체중 약 160~180 g인 Sprague Dawley계의 수컷 6주령 흰쥐 36마리를 (주)샘타코(오산, 한국)에서 공급받아 모든 개체의 건강상태에 대한 외관검사를 실시한 뒤 고형사료와 물을 충분히 공급하면서 1주일 동안 사육실 환경(실내온도 24 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C, 습도 50 $\pm$ 5%, 12시간 dark/light)에 적응시킨 후 체중변화 및 일반적인 건강상태를 관찰한 후 건강한 개체를 선별하여 30마리를 시험에 투여하였다(동물실험계획 승인번호: 2018-01-01).

#### 2) 고지방 사료

고지방 식이 사료(Research Diets, Inc., New Brunswick, NJ, USA)의 구성은 protein (20%), fat (60%), carbohydrate (20%)로 칼로리 구성은 casein 800 kcal/g, L-cystine 12 kcal/g, maltodextrin 500 kcal/g, sucrose 275.2 kcal/g, soybean oil 225 kcal/g, lard 2205 kcal/g, vitamin mix 40 kcal/g로 총 4.057 kcal/g이었다. 고지방 식이 사료를 5주간 공급한 후 3주간 고지방 식이 사료와 약물을 동시에 공급하였으며 실험은 총 8주동안 시행하였다.

### 3) 약재

사용한 약재는 강활(*Osterici Radix*), 금은화(*Lonicerae Folium*), 당귀(*Angelicae Gigantis Radix*), 위령선(*Clematidis Radix*), 황백(*Phellodendri Cortex*)으로 (주)옴니허브(대구, 한국)에서 구입하여 사용하였다(Table I).

지표 성분을 확인하기 위하여 high-performance liquid chromatography를 통해 금은화 중 chlorogenic acid, 당귀 중 총 decursin, decursinol angelate, 황백 중 berberine chloride의 3종 성분을 확인하였다<sup>7,10</sup>.

### 4) 양성 대조 약물

양성 대조군으로는 simvastatin (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)을 구입하여 100 mg/kg 농도로 음용 투여하였다.

## 2. 실험 방법

### 1) 군 분리

실험군은 일반 사료를 공급한 정상군(Intact, n=6), 고지방 식이 사료를 공급하고 무처치한 대조군(Control, n=6), 고지방 식이 사료를 공급하며 *ChondroT*를 100 mg/kg,

200 mg/kg, 400 mg/kg 농도별로 공급한 실험군(100 mg/kg, 200 mg/kg, 400 mg/kg, 각 n=6)으로 분리하였다. 양성 대조군(Positive Control, n=6)은 고지방 식이 사료를 공급하고 simvastatin를 100 mg/kg 농도로 음용 투여하였다(Table II).

### 2) 시료 추출

강활, 금은화, 당귀, 위령선, 황백을 배합한 복합 시료 *ChondroT* (강활 : 당귀 : 금은화 : 위령선 : 황백 = 6 : 4 : 4 : 4 : 3)를 준비하였다. 복합 시료 *ChondroT* 총량을 각각 105 g으로 정하였고, 비율에 따라 강활 30 g, 당귀 20 g, 금은화 20 g, 위령선 20 g, 황백 15 g을 정제수 1,000 mL에 넣고 3시간 동안 열수추출법을 통해 추출하였다. *ChondroT* 시료는 50 mL가 되도록 농축하여 실험에 적용하였다. 50 mL로 농축된 시료를 동결 건조하여 분말을 얻었으며, 얻어진 분말을 기준으로 100 mg/kg, 200 mg/kg, 400 mg/kg으로 희석하여 음용 투여하였다.

### 3) 체중 측정

체중은 전자 저울(쥬카스, 양주, 한국)로 측정하였으며, 실험기간인 8주 동안 매 7일에 1회씩 측정하여 주(week) 간 체중 변화를 관찰하였다.

**Table I.** Composition of *ChondroT* and the Used Parts of 5 Herbs

Latin name	Scientific name	Family	Used part	Rate	Source
<i>Osterici Radix</i>	<i>Ostericum koreanum Maximowicz</i>	<i>Umbelliferae</i>	Root	6	Korea
<i>Lonicerae Folium</i>	<i>Lonicera japonica Thunberg</i>	<i>Caprifoliaceae</i>	Root	4	China
<i>Angelicae Gigantis Radix</i>	<i>Angelica gigas Nakai</i>	<i>Umbelliferae</i>	Root	4	Korea
<i>Clematidis Radix</i>	<i>Clematis manshurica Ruprecht</i>	<i>Ranunculaceae</i>	Leaf	4	China
<i>Phellodendri Cortex</i>	<i>Phellodendrom amurense Ruprecht</i>	<i>Rutaceae</i>	Tree bark	3	China

**Table II.** The Experimental Design and Assignment of the Study

Group	HFD feeding	<i>ChondroT</i>	Simvastatin	n	Remark
Intact	X	X	X	6	
Control	O	X	X	6	
SV100	O	X	O	6	100 mg/kg
CT100	O	O	X	6	100 mg/kg
CT200	O	O	X	6	200 mg/kg
CT400	O	O	X	6	400 mg/kg

HFD: high-fat diet.

#### 4) 혈청 분리

채혈에 의하여 얻어진 혈액은 VS 6000CFI (Vision Scientific Co., Ltd., Daejeon, Korea)를 사용하여 3,000 rpm으로 20분간 시행하여 혈청을 분리하였다.

#### 5) 지질대사 측정

분리된 혈청으로 지질대사 측정 항목인 TCHO은 TCHO-PIII Slide (Fujifilm Corporation, Tokyo, Japan)를, HDLC은 HDL-C-PIII Slide (Fujifilm Corporation)를, TG는 TG-PIII Slide (Fujifilm Corporation)를 사용하여 Fuji Dri-Chem Clinical Chemistry Analyzer (DRI-Chem 4000ie; Fujifilm Corporation)로 측정하였으며, LDL-C은 TCHO 수치에서 TG/5 수치를 빼고 HDLC 수치를 뺀 값으로 계산하였다.

#### 6) Total RNA 분리 및 reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR)

##### (1) Total RNA 분리

Total RNA의 분리는 liver 부위의 조직(50 mg)을 800  $\mu$ L Trizol Reagent (Life Technologies, Carlsbad, CA, USA)를 넣고 precellys 24 (Bertin Technologies, Montigny-le-Bretonneux, France)에서 균질화하고, 균질액에 200  $\mu$ L의 chloroform (Sigma-Aldrich)을 가하여 15초 동안 잘 흔들어 혼합한 후 실온상태에서 5분 방치하고 난 다음 세포 유잔물을 제거하기 위하여 4°C, 14,000 rpm에서 5분 동안 원심분리(Centrifuge 5415 R; Eppendorf, Hamburg, Germany)하였다. 원심분리로 얻어진 상층액에 500  $\mu$ L의 isopropanol Sigma-Aldrich)을 첨가하여 실온상태에서 5분동안 방치한 후 RNA pellet을 얻기 위하여 4°C, 14,000 rpm에서 8분간 원심분리하고, 원심분리로 생긴 pellet에 냉장 보관된 70% ethanol과 함께 diethyl pyrocarbonate (DEPC)를 넣고 4°C, 7,500 rpm에서 5분간 원심분리 후 pellet만 남기고 모두 제거하고, 남은 ethanol은 실온에서 5분간 방치시켜 건조시킨 다음 DEPC-treated water에 녹여 spectrophotometer (Biophotometer; Eppendorf)에서 OD260 값을 읽어 RNA의 순도 및 농도를 정량하였다.

##### (2) RT-PCR

분리된 total RNA 5  $\mu$ g과 2.5  $\mu$ L Oligo (dT), DEPC-

treated water를 RT premix (Bioneer, Daejeon, Korea)에 넣고 Mastercycler gradient (Eppendorf)를 이용, 50  $\mu$ L cDNA를 합성하여 PCR 증폭을 위한 template으로 사용하였다. 또한 해당 실험에 housekeeping 유전자인 glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (sense primer: 5'-ATCCCATCACCATCTTCCAG-3', antisense primer: 5'-CCTGCTTTACCACCTCCTT-3')를 internal control로서 사용하였다. Reverse transcription temperature cycle은 42°C에서 1시간 동안 cDNA synthesis, 94°C에서 5분동안 denature 그리고 4°C에서 5분동안 cooling시키는 단계를 거쳤다. Leptin, PPAR, adiponectin 유전자에 대한 백서의 특이 primer는 PCR-premix kit (Bioneer)를 사용하였다. PCR은 cDNA, sense primer, antisense primer, DEPC-treated water를 PCR premix (Bioneer)에 넣었다. PCR temperature cycle은 cDNA의 증폭을 위하여 95°C에서 30초동안 pre-denaturation, 94°C에서 40초동안 melting, leptin은 59°C, PPAR과 adiponectin은 58°C에서 40초동안 annealing, 72°C에서 90초동안 extension하는 과정을 40회 반복 수행하고 마지막 cycle에서 72°C에서 60초동안 extension 단계를 거쳐 leptin primer (sense primer: 5'-CCTGTGGCTTTGGTCTATCTG-3', antisense primer: 5'-AGGCAAGCTGGTGAGGATCTG-3), PPAR primer (sense primer: 5'-CTCCTGTTGACCCAGAGCAT-3', antisense primer: 5'-CAACCATTGGGTCAGCTCTT-3), adiponectin primer (sense primer: 5'-GGAACCTTGTCAGGTTGGAT-3', antisense primer: 5'-GCTTCTCCAGGCTCTCCTTT-3')을 이용하여 유전자증폭을 Mastercycler gradient에서 시행하였다.

이렇게 증폭된 leptin, PPAR, adiponectin의 DNA를 Greenview nucleic acid gel stain (1:10,000; IO Rodeo Inc., Pasadena, CA, USA)를 포함한 1.5% agarose gel상에서 0.5×TBE buffer (80 mM Tris-HCL, 80 mM boric acid, 2 mM EDTA, pH 8.3)로 100 V에서 전기 영동하여 관찰한 후 Image Station (Samsung, 서울, Korea)을 이용하여 촬영하였으며, Alphaease FC StandAlone Software (Alpha Innotech, San Leandro, CA, USA)를 이용하여 측정하였다.

### 3. 통계처리

실험 성적은 평균값과 표준오차(mean±standard error)를 통해 표시하였다. 각 실험군 간의 통계학적 분석은 Window용 SPSS (Version 10.05; IBM Co., Armonk, NY, USA)를 이용하였으며, 비모수적 방법 중 n<30의 경우에 사용하는 Mann-Whitney U test를 시행하였다. 전체 실험결과 중 신뢰구간 p<0.05와 p<0.01에서 통계적 유의성을 부여하였다.

## 결과»»»»

### 1. 지질대사 변화

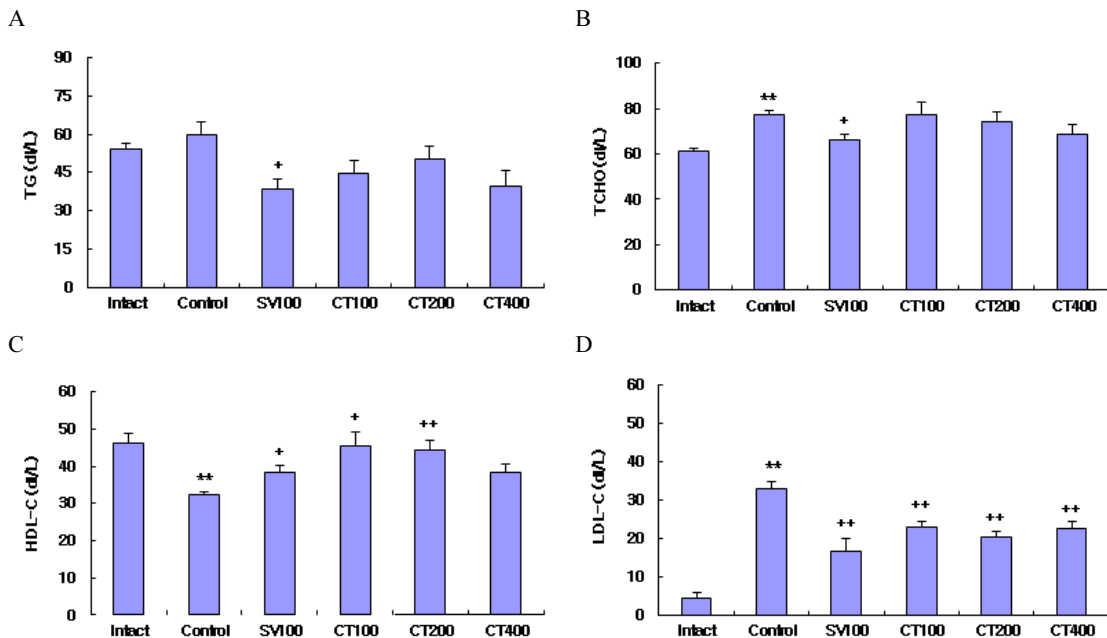
*ChondroT*가 고지혈증이 유발된 흰쥐의 지질대사 함량 변화에 미치는 영향을 관찰한 결과, TG는 대조군에 비하여 SV100군은 유의한 감소를 나타내었으며, TCHO는 대조군이 정상군에 비하여 유의한 증가를 나타내었고, 대조군에 비하여 SV100군은 유의한 감소를 나타내

었으며, HDL-C는 대조군이 정상군에 비하여 유의한 감소를 나타내었고, 대조군에 비하여 SV100, CT100군, CT200군은 유의한 증가를 나타내었으며, LDL-C는 대조군이 정상군에 비하여 유의한 증가를 나타내었고, 대조군에 비하여 SV100, CT100군, CT200군, CT400군은 유의한 감소를 나타내었다(Fig. 1, Table III).

### 2. 아디포카인 활성화

#### 1) Leptin

*ChondroT*가 고지혈증이 유발된 흰쥐의 leptin 함량 변화에 미치는 영향을 관찰한 결과, 정상군은 125.9±1.8 (\*10<sup>3</sup> OD), 대조군은 145.2±2.1 (\*10<sup>3</sup> OD)를 나타내어 대조군이 정상군에 비하여 유의한 증가를 나타내었으며, SV100군은 155.3±2.0 (\*10<sup>3</sup> OD), CT100군은 138.6±2.0 (\*10<sup>3</sup> OD), CT200군은 135.2±1.9 (\*10<sup>3</sup> OD), CT400군은 143.6±1.7 (\*10<sup>3</sup> OD)를 나타내어 대조군에 비하여 CT100군, CT200군은 유의한 감소를 나타내었다(Fig. 2, Table IV).



**Fig. 1.** Effect of *ChondroT* treatment on TG (A), TCHO (B), HDL-C (C) and LDL-C (D) in hyperlipidemia rats induced HFD. Intact: no HFD and no treatment, Control: HFD, no treatment, SV100: HFD, simvastatin 100 mg/kg treatment, CT100, CT200, CT400: HFD, *ChondroT* treatment, 100 mg/kg, 200 mg/kg, 400 mg/kg. TG: triglyceride, TCHO: total-cholesterol, HDL-C: high density lipoprotein cholesterol, LDL-C: low density lipoprotein-cholesterol, HFD: high-fat diet. Values are expressed mean±standard error. \*\*p<0.01 compared with intact, \*p<0.05, \*\*p<0.01 compared with control.

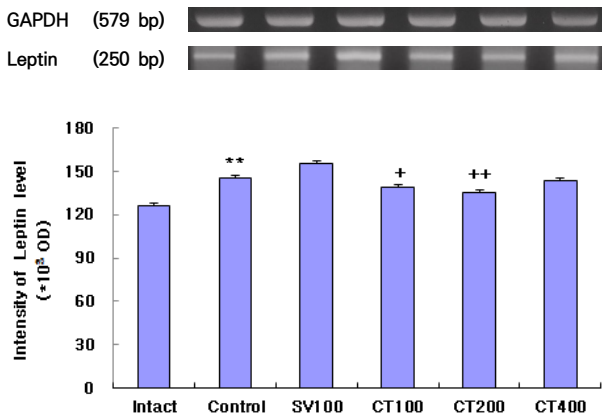
**Table III.** Changes on the Serum TCHO, TG, HDL-C and LDL-C Contents after *ChondroT* Treatment in Hyperlipidemia Rats Induced HFD

Group	TG (dL/L)	TCHO (dL/L)	HDL-C (dL/L)	LDL-C (dL/L)
Intact	54.0±2.3	61.0±1.5	46.0±2.8	4.2±1.7
Control	59.5±5.2	77.3±2.1**	32.5±0.6**	32.9±1.9**
SV100	38.6±3.9 <sup>+</sup>	66.0±2.4 <sup>+</sup>	38.4±1.8 <sup>+</sup>	16.6±3.3 <sup>++</sup>
CT100	44.5±4.9	77.2±5.4	45.3±3.8 <sup>+</sup>	22.9±1.3 <sup>++</sup>
CT200	50.2±5.2	74.3±4.3	44.2±2.9 <sup>++</sup>	20.1±1.7 <sup>++</sup>
CT400	39.8±5.7	68.8±4.4	38.3±2.3	22.5±1.9 <sup>++</sup>

Values are expressed mean±standard error.

Intact: no HFD and no treatment, Control: HFD, no treatment, SV100: HFD, simvastatin 100 mg/kg treatment, CT100, CT200, CT400: HFD, *ChondroT* treatment, 100 mg/kg, 200 mg/kg, 400 mg/kg. TG: triglyceride, TCHO: total-cholesterol, HDL-C: high density lipoprotein cholesterol, LDL-C: low density lipoprotein-cholesterol, HFD: high-fat diet.

\*\*p<0.01 compared with intact, <sup>+</sup>p<0.05, <sup>++</sup>p<0.01 compared with control.



**Fig. 2.** Effect of *ChondroT* treatment on leptin in hyperlipidemia rats induced HFD. Intact: no HFD and no treatment, Control: HFD, no treatment, SV100: HFD, simvastatin 100 mg/kg treatment, CT100, CT200, CT400: HFD, *ChondroT* treatment, 100 mg/kg, 200 mg/kg, 400 mg/kg. GAPDH: glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, HFD: high-fat diet. Values are expressed mean±standard error. \*\*p<0.01 compared with intact, <sup>+</sup>p<0.05, <sup>++</sup>p<0.01 compared with control.

## 2) Adiponectin

*ChondroT*가 고지혈증이 유발된 흰쥐의 adiponectin 함량 변화에 미치는 영향을 관찰한 결과, 정상군은 127.3±3.0 (\*10<sup>3</sup> OD), 대조군은 119.1±1.7 (\*10<sup>3</sup> OD)을 나타내어 대조군이 정상군에 비하여 유의한 감소를 나타내었으며, SV100군은 125.4±1.4 (\*10<sup>3</sup> OD), CT100군은 128.4±1.4 (\*10<sup>3</sup> OD), CT200군은 137.3±1.7 (\*10<sup>3</sup> OD), CT400군은 124.5±1.9 (\*10<sup>3</sup> OD)를 나타내어 대조군에 비하여 SV100군, CT100군, CT200군은 유의한 증가를 나타내

**Table IV.** Changes on the Serum Leptin, Adiponectin and PPAR Contents after *ChondroT* Treatment in Hyperlipidemia Rats Induced HFD

Group	Leptin (*10 <sup>3</sup> OD)	Adiponectin (*10 <sup>3</sup> OD)	PPAR (*10 <sup>3</sup> OD)
Intact	125.9±1.8	127.3±3.0	110.4±2.0
Control	145.2±2.1**	119.1±1.7*	145.0±4.2*
SV100	125.4±1.4 <sup>+</sup>	125.4±1.4 <sup>+</sup>	128.3±3.1 <sup>++</sup>
CT100	138.6±2.0 <sup>+</sup>	128.4±1.4 <sup>++</sup>	141.6±4.0
CT200	135.2±1.9 <sup>++</sup>	137.3±1.7 <sup>++</sup>	117.4±2.5 <sup>++</sup>
CT400	143.6±1.7	124.5±1.9	125.9±2.9 <sup>++</sup>

Values are expressed mean±standard error.

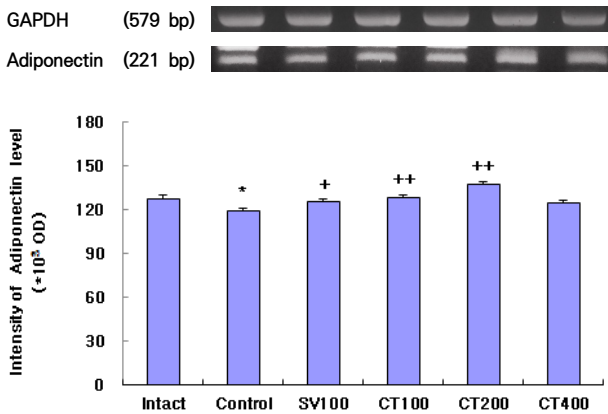
Intact: no HFD and no treatment, Control: HFD, no treatment, SV100: HFD, simvastatin 100 mg/kg treatment, CT100, CT200, CT400: HFD, *ChondroT* treatment, 100 mg/kg, 200 mg/kg, 400 mg/kg. GAPDH: glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, PPAR: peroxisome proliferator activated receptor, HFD: high-fat diet.

\*p<0.05, \*\*p<0.01 compared with intact, <sup>+</sup>p<0.05, <sup>++</sup>p<0.01 compared with control.

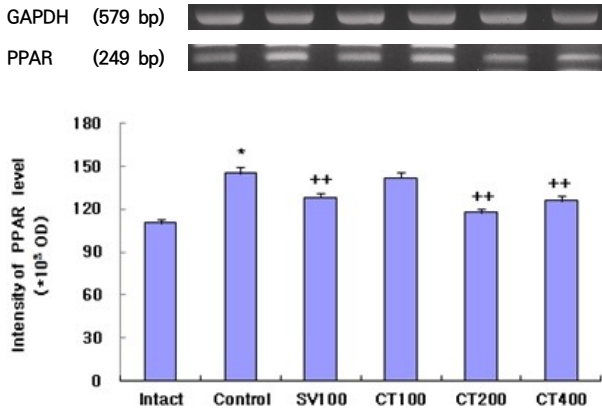
었다(Fig. 3, Table IV).

## 3) PPAR

*ChondroT*가 고지혈증이 유발된 흰쥐의 PPAR 함량 변화에 미치는 영향을 관찰한 결과, 정상군은 110.4±2.0 (\*10<sup>3</sup> OD), 대조군은 145.0±4.2 (\*10<sup>3</sup> OD)를 나타내어 대조군이 정상군에 비하여 유의한 증가를 나타내었으며, SV100군은 128.3±3.1 (\*10<sup>3</sup> OD), CT100군은 141.6±4.0 (\*10<sup>3</sup> OD), CT200군은 117.4±2.5 (\*10<sup>3</sup> OD), CT400군은 125.9±2.9 (\*10<sup>3</sup> OD)를 나타내어 대조군에 비하여

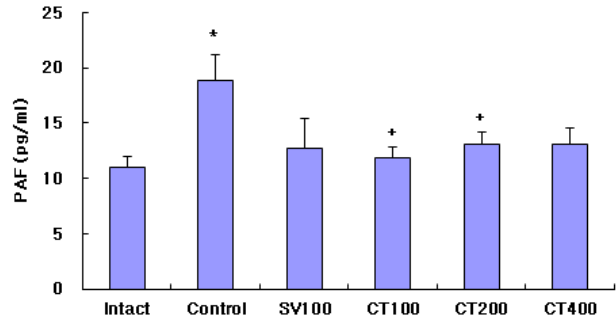


**Fig. 3.** Effect of *ChondroT* treatment on adiponectin in hyperlipidemia rats induced HFD. Intact: no HFD and no treatment, Control: HFD, no treatment, SV100: HFD, simvastatin 100 mg/kg treatment, CT100, CT200, CT400: HFD, *ChondroT* treatment, 100 mg/kg, 200 mg/kg, 400 mg/kg. GAPDH: glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, HFD: high-fat diet. Values are expressed mean±standard error. \*p<0.05 compared with intact, +p<0.05, \*\*p<0.01 compared with control.



**Fig. 4.** Effect of *ChondroT* treatment on PPAR in hyperlipidemia rats induced HFD. Intact: no HFD and no treatment, Control: HFD, no treatment, SV100: HFD, simvastatin 100 mg/kg treatment, CT100, CT200, CT400: HFD, *ChondroT* treatment, 100 mg/kg, 200 mg/kg, 400 mg/kg. GAPDH: glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, PPAR: peroxisome proliferator activated receptor, HFD: high-fat diet. Values are expressed mean±standard error. \*p<0.05 compared with intact, \*\*p<0.01 compared with control.

SV100군, CT200군, CT400군은 유의한 감소를 나타내었다(Fig. 4, Table IV).



**Fig. 5.** Effect of *ChondroT* treatment on PAF in hyperlipidemia rats induced HFD. Intact: no HFD and no treatment, Control: HFD, no treatment, SV100: HFD, simvastatin 100 mg/kg treatment, CT100, CT200, CT400: HFD, *ChondroT* treatment, 100 mg/kg, 200 mg/kg, 400 mg/kg. PAF: platelet activating factor, HFD: high-fat diet. Values are expressed mean±standard error. \*p<0.05 compared with intact, +p<0.05 compared with control.

**Table V.** Changes on the PAF and TXB2 Contents after *ChondroT* Treatment in Hyperlipidemia Rats Induced HFD

Group	PAF (pg/mL)	TXB2 (pg/mL)
Intact	10.9±1.1	64.6±5.5
Control	18.9±2.3*	68.5±3.5
SV100	12.7±2.7	71.2±4.6
CT100	11.9±0.9+	74.3±7.5
CT200	13.1±1.1+	61.7±2.2
CT400	13.1±1.4	62.0±8.6

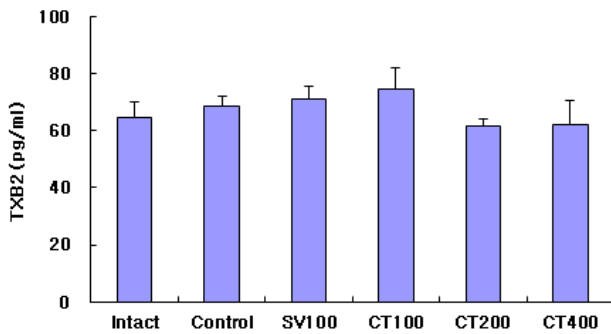
Values are expressed Mean±standard error.

Intact: no HFD and no treatment, Control: HFD, no treatment, SV100: HFD, simvastatin 100 mg/kg treatment, CT100, CT200, CT400: HFD, *ChondroT* treatment, 100 mg/kg, 200 mg/kg, 400 mg/kg. PAF: platelet activating factor, TXB2: thromboxane B2, HFD: high-fat diet.

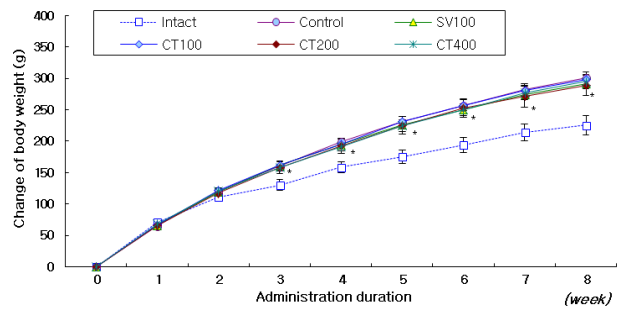
\*p<0.05 compared with intact, +p<0.05 compared with control.

### 3. PAF 변화

*ChondroT*가 고지혈증이 유발된 흰쥐의 PAF 함량 변화에 미치는 영향을 관찰한 결과, 정상군은 10.9±1.1 pg/mL, 대조군은 18.9±2.3 pg/mL를 나타내어 대조군이 정상군에 비하여 유의한 증가를 나타내었으며, SV100군은 12.7±2.7 pg/mL, CT100군은 11.9±0.9 pg/mL, CT200군은 13.1±1.1 pg/mL, CT400군은 13.1±1.4 pg/mL를 나타내어 대조군에 비하여 CT100군, CT200군은 유의한 감소를 나타내었다(Fig. 5, Table V).



**Fig. 6.** Effect of *ChondroT* treatment on TXB2 in hyperlipidemia rats induced HFD. Intact: no HFD and no treatment, Control: HFD, no treatment, SV100: HFD, simvastatin 100 mg/kg treatment, CT100, CT200, CT400: HFD, *ChondroT* treatment, 100 mg/kg, 200 mg/kg, 400 mg/kg. TXB2: thromboxane B2, HFD: high-fat diet.



**Fig. 7.** Effect of *ChondroT* treatment on change of body weight in hyperlipidemia rats induced HFD. Intact: no HFD and no treatment, Control: HFD, no treatment, SV100: HFD, simvastatin 100 mg/kg treatment, CT100, CT200, CT400: HFD, *ChondroT* treatment, 100 mg/kg, 200 mg/kg, 400 mg/kg. HFD: high-fat diet. Values are expressed mean±standard error. \*p<0.05 compared with intact.

**Table VI.** Changes of Body Weight after *ChondroT* Treatment in Hyperlipidemia Rats Induced HFD

Group	0 week	1 week	2 week	3 week	4 week	5 week	6 week	7 week	8 week
Intact	0.00±0.00	70.50±2.48	110.83±4.83	129.83±8.52	158.50±8.90	175.00±10.16	194.00±11.82	213.50±13.21	225.50±15.09
Control	0.00±0.00	64.88±3.08	119.88±6.69	159.75±9.90*	199.63±13.23*	230.75±15.97*	256.75±18.06*	281.63±20.00*	300.63±20.55*
SV100	0.00±0.00	66.17±2.70	118.83±5.26	161.17±6.37	194.67±8.50	225.67±10.06	249.67±11.82	274.00±13.01	291.50±14.02
CT100	0.00±0.00	67.00±2.14	121.33±2.72	161.50±5.29	195.50±7.68	231.83±7.57	257.17±8.72	281.33±10.32	298.17±11.35
CT200	0.00±0.00	65.50±2.20	117.00±6.02	158.17±9.87	192.83±12.20	225.00±13.99	252.50±14.38	271.17±17.10	289.00±15.72
CT400	0.00±0.00	68.50±3.62	120.17±5.02	158.00±5.23	191.50±7.14	224.50±8.77	250.17±9.10	276.50±10.43	294.83±11.06

Values are expressed mean±standard error.

Intact: no HFD and no treatment, Control: HFD, no treatment, SV100: HFD, simvastatin 100 mg/kg treatment, CT100, CT200, CT400: HFD, *ChondroT* treatment, 100 mg/kg, 200 mg/kg, 400 mg/kg. HFD: high-fat diet.

\*p<0.05 compared with Intact.

#### 4. TXB2 변화

*ChondroT*가 고지혈증이 유발된 흰쥐의 TXB2 함량 변화에 미치는 영향을 관찰한 결과, 정상군은 64.6±5.5 pg/mL, 대조군은 68.5±3.5 pg/mL를 나타내었고, SV100 군은 71.2±4.6 pg/mL, CT100군은 74.3±7.5 pg/mL, CT200 군은 61.7±2.2 pg/mL, CT400군은 62.0±8.6 pg/mL를 나타내어 대조군에 비하여 실험군은 유의한 차이를 나타내지 않았다(Fig. 6, Table V).

#### 5. 체중 변화

*ChondroT*가 고지혈증이 유발된 흰쥐의 체중변화를 관찰한 결과, 3주째부터 대조군이 정상군에 비하여 유의한 증가를 나타내었고, 대조군에 비하여 실험군들은 유의한 차이를 나타내지 않았다(Fig. 7, Table VI).

#### 고찰»»»»»

현대의 풍부한 에너지, 지방 및 당이 많이 함유된 음식과 음료의 소비, 서구화된 식이는 HFD 섭취의 증가로 이어진다<sup>11)</sup>. HFD는 체중 증가, 공복혈당 및 인슐린 수준의 변화를 초래하고, metabolite profile에 뚜렷하고 장기적인 변화를 나타낸다<sup>12)</sup>.

대사증후군(MetS)은 내당능 장애, 고혈압, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증 및 비만을 포함한 신체증후군을 지칭하는 말로서<sup>13)</sup>, 과도한 당과 포화지방의 만성적 섭취는 MetS 뿐만 아니라 2형 당뇨병(type 2 diabetes mellitus, T2DM)로의 이환에도 영향을 준다는 연구결과와 이러한 식이섭취로 인한 혈액의 대사산물의 수준에 따라 발생한 세포 및 인체 구성의 변화가 OA의 병원임을 암시하는 연구도 진행되었다<sup>11,14)</sup>.

TG는 공복상태에서 LDL-C, 식후엔 chylomicron에



의해 운반된다<sup>15</sup>). 식후 증가된 TG 및 TG 함유 지단백은 동맥경화 관련 질환, 인슐린 저항성 및 T2DM, 가족력에 의한 고콜레스테롤혈증 및 고지질혈증의 병리적 변화와 밀접한 관계가 있다<sup>16</sup>). TG, TG 함유 지단백, 유리 지방산 및 산화 콜레스테롤 등이 풍부한 HFD는 혈관내피세포의 기능이상과 동맥경화의 병리적 변화에 핵심적 역할을 한다<sup>17,18</sup>).

여러 다른 실험연구들에서 고콜레스테롤혈증은 연골 약화 요인보다 골극 생성과의 연관성이 높은 것으로 보고되고 있으며<sup>19,20</sup>, 활액막(synovial membrane, SM)에서 대식세포, 내피세포 및 섬유모세포는 지방 조직과 함께 활액기질을 구성하는데, 이들은 체내 지질 수준에 따라 민감하게 변화한다<sup>19,21</sup>).

지방세포에서 분비하는 adipokines는 중추 및 말초 모두에서 혈압조절, 에너지 소비, 음식 섭취, 지혈, 세포 대사 및 염증 등과 관련된 다발적 기능을 나타낸다. Adipokines는 OA 이환 시 SM, 연골, 관절내 지방조직에서도 합성되는데 OA 병리과정 중 전염증(proinflammation), 동화 및 이화과정에 관여하는 것으로 밝혀졌다<sup>22-24</sup>).

대표적인 adipokines인 leptin은 OA 발병 기전에서 핵심적 역할을 한다. Dumond 등의 연구에서 OA 환자로 부터 얻은 활액(synovial fluid) 내 leptin의 존재와 leptin 수준과 신체질량지수(body mass index) 사이의 유의한 상관관계를 확인하였으며, leptin의 관절 내 주사는 메신저 RNA (mRNA)와 단백질 동화 작용을 발휘할 수 있는 단백질 수준과 관련하여 인슐린유사성장인자-1 (IGF-1)의 합성과 형질전환증식인자 $\beta$ (TGF- $\beta$ )를 강력하게 자극하는 것으로 나타났다<sup>25</sup>).

또 하나의 대표적인 adipokines인 adiponectin은 비만과 T2DM에서 그 수준이 감소하며, 감소된 adiponectin은 심혈관질환, T2DM 및 MetS에 광범위한 영향을 미칠 수 있다는 증거가 속속 나타나고 있다<sup>26-28</sup>). 그러나 비만인 사람 중 정상군에 비해 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis, RA) 환자군에서 혈장 내 수준이 높고 OA 환자군의 혈장 내 수준은 OA 관절의 활액 내 수준의 100배에 달하는 등 논쟁의 여지가 있다<sup>29,30</sup>). SM과 무릎 아래 지방체(infrapatellar fat pad)는 OA 관절에서 adiponectin의 주 공급원이며, 이곳에서의 adiponectin 조절장애가 관절염과의 연관성이 있음을 알 수 있다<sup>22,23</sup>). 그런데 Unger의 토끼 실험에서 SM에서의 leptin 및 adiponectin

유전자 발현은 대조군과 비교하여 OA 및 OA-HFD 그룹에서 감소하였으나, 혈장내 순환 leptin은 OA-HFD군에서 현저히 증가했다<sup>31</sup>). 이러한 연구들을 통해 지질대사이상에 의한 SM의 adipokines의 조절장애가 RA 및 OA의 위험요인이 될 수 있음을 추론할 수 있다.

HFD는 외과적 방법으로 무릎관절의 OA를 유도한 토끼 실험에서 SM의 염증을 악화시킨다. 토끼의 SM에는 대식세포의 침윤 증가와 더불어 지질대사로 remodeling된 지방조직과 염증전구물질(proinflammatory cytokines)의 증가가 나타났다. HFD는 지방세포의 이상지질혈증과 대식세포의 침윤증가에 의한 지질독성을 초래하고, 이는 OA와 MetS를 가진 환자의 관절기능 악화에 결정적인 역할을 하는 것으로 추정된다<sup>32</sup>).

또한 쥐의 전방십자인대(anterior cruciate ligament)에 대한 외과적 처치로 불안정성을 유도한 실험에서 자당(sucrose)과 HFD로 유발된 비만은 불안정성을 유도한 쥐의 무릎의 OA 발현에 독립적인 위험요인으로 나타났다. 체지방 비율은 식이유도비만(diet induced obesity)에 의한 염증성 변화를 촉진하여 MOA에 핵심적인 역할을 한다<sup>33</sup>).

PPAR은 핵 수용체 superfamily의 하나로 말초 인슐린 감수성, 지방 생성 및 포도당 항상성에 관여하는 유전자의 발현을 조절한다. PPAR의 강제 발현은 중성 지질의 축적 및 지방 세포-특이적 유전자 패턴의 발현에 의해 성숙한 백색 지방세포로의 분화를 촉진하여 지방 축적을 초래한다<sup>34,35</sup>). 특히 PPAR $\gamma$  활성화로 인한 지방 세포 전구세포의 분화를 고려하면 PPAR $\gamma$ 를 활성화시키는 화합물은 암세포의 분화를 유도할 수 있다. 강력한 PPAR $\gamma$  작동제인 TZD 유도체 efatutazone은 역형성 갑상선 암종, 비소세포 폐암 및 췌장암 등 여러 종류의 암의 분화를 유도하는 것으로 보고되었다<sup>36-38</sup>). 따라서 PPAR 수의 증가 및 과도한 활성화는 지방축적 및 이상 분화를 통한 신생물 분화의 위험요인이 될 수 있다.

또한 과도한 당과 포화지방의 만성적 섭취는 MetS뿐만 아니라 T2DM으로의 이환에도 영향을 준다는 연구결과뿐만 아니라 이러한 식이섭취로 인한 혈액의 대사산물의 수준에 따라 발생한 세포 및 인체 구성의 변화가 OA의 병원임을 암시하는 연구에서 T2DM 환자도 OA 위험인자에 노출되어 있음을 추론할 수 있다<sup>4</sup>).

T2DM 환자는 비정상적인 혈장지질 프로파일을 보

이다. 당뇨병성 이상지질혈증은 고중성지방혈증, 저밀도의 HDL-C 및 고아포지단백B (hyperapolipoprotein B)의 정량적 변화와 더불어 역콜레스테롤 수송 및 항산화 특성 등 HDL-C 및 LDL-C의 질적 변화도 발생된다<sup>39,40</sup>.

이상에서 살펴본 바와 같이 HFD는 MetS뿐 아니라 OA에 대한 위험인자로 대두되고 있으며<sup>14</sup>, SM의 adipokines의 조절장애를 유발하며<sup>22,23,32</sup>, 지방세포 분화에 영향을 미쳐 PPAR 등의 변화로 OA 및 암 등의 위험인자로도 지목되고 있다<sup>34,38</sup>).

본 관찰실험에서도 HFD 투여로 대조군에서 체중 및 혈청 내 TG, TCHO, LDL-C, leptin, PPAR, PAF의 유의한 증가와 HDL-C 및 adiponectin의 유의한 감소가 나타났으나 TXB2는 유의한 변화가 없었다.

*ChondroT* 용량별 투여로 TG는 대조군에 비하여 감소하였으나 통계적으로 유의한 수준으로 감소하지 않았으며, TCHO도 대조군에 비하여 유의한 변화는 없었다. 그러나 HDL-C, LDL-C에 미치는 영향을 관찰한 결과, HDL-C의 경우 대조군에 비하여 CT100 및 CT200군에서 유의하게 증가하였고, LDL-C의 경우 CT100/200/400 모든 군에서 통계적으로 유의하게 감소하였다(Fig. 1, Table III).

Adipokines에 미치는 영향을 관찰한 결과, leptin은 대조군에 비해 CT100/200군에서 통계적으로 유의하게 감소하였으며(Fig. 2, Table IV), adiponectin은 대조군에 비하여 CT100/200군에서 통계적으로 유의하게 증가하였다(Fig. 3, Table IV). PPAR은 대조군에 비해 CT200/400군에서 유의하게 감소하였다(Fig. 4, Table IV).

그런데 지질대사가 개선되어 수준이 증가하는 것이 좋은 HDL-C 및 adiponectin과 감소하는 것이 좋은 LDL-C, leptin 및 PPAR의 변화를 살펴보면 *ChondroT*의 투여용량이 100 mg/kg에서 200 mg/kg으로 증가할 때는 HDL-C를 제외하고 모두 개선되거나 400 mg/kg으로 투여된 CT400군에서는 HDL-C를 포함하여 모두 CT200군에 비해 악화되는 결과를 보여 용량에 따른 독성실험 등 향후 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

한편 simvastatin을 투여한 양성대조군 SV100군과의 비교결과, 통계적으로 유의한 수준의 변화를 보인 결과 중, HDL-C는 CT100군에서 SV100군보다 많은 증가를 보였고, LDL-C는 CT200 및 CT400에서 SV100군과 비슷한 수준의 감소를 보였다. Leptin과 PPAR은 CT200군

에서, PAF는 CT100군에서 SV100군보다 많은 감소를 보였으며, adiponectin은 CT200군에서 SV100군보다 많은 증가를 보였다(Figs. 1~5, Tables III~V).

스타틴은 콜레스테롤의 생체합성 저해제로서 HMG-CoA 환원효소 억제제로도 알려져 있으며, 콜레스테롤 및 그 전구체의 세포 내 수준을 낮추고 간의 LDL-C 수용체의 상향조절을 통해 LDL-C의 이화작용을 강화하여 장 내 지단백의 생성을 감소시킨다<sup>41</sup>).

그러나 스타틴은 용량의존적으로 근육병을 유발할 수 있다. 스타틴의 용량 증가와 인체 대사 노출 증가는 크레아틴 분해효소(creatine kinase)의 증가와 근육독성을 증가시킨다. 또한 스타틴은 인슐린 분비장애 및 저하된 인슐린 감수성으로 인한 혈당 항상성 변화로 T2DM을 유발한다는 보고들이 잇따르고 있다<sup>42,43</sup>. 최신 연구에서는 용량의존적으로 골감소증(osteoporosis)의 유발 가능성에 대한 보고도 있다<sup>44</sup>.

PAF는 급성 염증 과정의 강력한 자극제인 알레르기 반응의 인지질 매개체로 면역 또는 비면역 자극에 의한 활성화 시 다양한 염증 세포에 의해 생성되어 혈관투과성 및 혈액응고에 관여한다<sup>45</sup>. 실험결과 CT100군 및 CT200군에서 대조군에 비해 유의한 감소를 나타냈다(Fig. 5, Table V).

TXB2는 최근 연구에서 노령 환자와 심방세동 등 심혈관질환 기왕력이 있는 사람에게서 높게 나타나 죽상경화증 등 혈관염증과의 상관관계가 있는 것으로 추정되고 있다<sup>46</sup>. TXA2는 혈소판 응집, 혈관 수축 및 증식을 촉진하는 급성 및 만성 효과로 많은 심혈관 질환에 의 병인으로 지목되고 있다. 그러나 TXA2는 약 30초 정도의 매우 짧은 반감기를 가지며 TXB2로 추가로 대사되고 소변으로 배설되므로 TXB2로 혈관염증의 정도를 추정한다<sup>47,48</sup>. 실험결과 군간 통계적 유의성 있는 변화는 나타나지 않았으나 CT200/400군에서 낮아지는 경향을 보였다(Fig. 6, Table V). 따라서 *ChondroT* 투여가 혈관염증에 영향을 주는 인자를 자극하지 않는다는 것을 추론할 수 있다. 이러한 결과가 PAF의 유의적 감소와 상관관계가 있는지 현재로서 알 수 없으나, CT200/400군에서 통계적으로 유의하지 않으나 농도가 낮아지는 경향이 있어 향후 연구를 통해 혈관염증을 개선할 가능성을 확인할 필요가 있다고 보여진다.

체중변화는 HFD 투여 3주부터 정상군에 비해 대조

군의 유의한 증가가 나타나기 시작했으나 약물의 종류 및 용량에 따른 유의한 변화는 관찰되지 않았다(Fig. 7, Table VI).

## 결론»»»»

*ChondroT* 용량별 투여가 HFD로 유발된 hyperlipidemia에 미치는 영향을 지질대사, 아이포카인 활성, PAF, TBX2 변화를 통해 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. *ChondroT*가 고지혈증이 유발된 흰쥐의 지질대사 함량 변화에 미치는 영향을 관찰한 결과, 대조군에 비하여 TG와 TCHO의 경우 SV100군에서 유의한 감소를 나타내었고, HDL-C의 경우 SV100, CT100군, CT200군에서 유의한 증가를 나타내었고, LDL-C의 경우 SV100, CT100군, CT200군, CT400군에서 유의한 감소를 나타내었다.
2. *ChondroT*가 고지혈증이 유발된 흰쥐의 leptin 함량 변화에 미치는 영향을 관찰한 결과, 대조군에 비하여 CT100군, CT200군에서 유의한 감소를 나타내었다.
3. *ChondroT*가 고지혈증이 유발된 흰쥐의 adiponectin 함량 변화에 미치는 영향을 관찰한 결과, 대조군에 비하여 SV100군, CT100군, CT200군에서 유의한 증가를 나타내었다.
4. *ChondroT*가 고지혈증이 유발된 흰쥐의 PPAR 함량 변화에 미치는 영향을 관찰한 결과, 대조군에 비하여 SV100군, CT200군, CT400군에서 유의한 감소를 나타내었다.
5. *ChondroT*가 고지혈증이 유발된 흰쥐의 PAF 함량 변화에 미치는 영향을 관찰한 결과, 대조군에 비하여 CT100군, CT200군에서 유의한 감소를 나타내었다.

이상과 같이 *ChondroT*의 용량별 투여 실험결과, *ChondroT*는 HFD로 유발된 이상지질대사에 의해 혈청 내에 증가된 LDL-C, leptin, PPAR, PAF의 유의한 감소 효과와 HDL-C 및 adiponectin의 유의한 증가를 통해 체내 이상지질대사산물의 수준을 개선하고, 염증위험인자들을 감소시키는 효과가 관찰되었다.

따라서 기존에 확인된 OA 치료효과 뿐만 아니라 지

질대사산물 개선에 따른 고지혈증 및 MetS 개선에도 효과가 있음을 추론할 수 있었다. 더불어 스타틴을 투여한 SV100군과 유사한 수준의 혈중지질 개선효과 및 혈관염증개선 가능성도 확인되었다.

특히 CT200군에서 HDL-C, LDL-C, leptin, adiponectin, PPAR 및 PAF의 통계적으로 유의한 수준의 개선이 이루어진 반면 *ChondroT* 투여에 따른 TXB2의 유의한 변화가 없어 현재 개발 중인 OA 치료제로서의 효능뿐 아니라 HFD로 유발될 수 있는 hyperlipidemia 및 MetS로 발생할 수 있는 MOA 예방과 함께 심혈관질환에서 혈관염증을 개선할 수 있는 가능성도 향후 임상시험 등 더 진행된 연구를 통해 확인하는 것이 필요할 것으로 생각한다.

## References»»»»

1. Aspden RM. Obesity punches above its weight in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(1):65-8.
2. Pottie P, Presle N, Terlain B, Netter P, Mainard D, Berenbaum F. Obesity and osteoarthritis: more complex than predicted! *Ann Rheum Dis.* 2006;65(11):1403-5.
3. Niu J, Clancy M, Aliabadi P, Vasani R, Felson DT. Metabolic syndrome, its components, and knee osteoarthritis: the framingham osteoarthritis study. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2017;69(6):1194-203.
4. Zhuo Q, Yang W, Chen J, Wang Y. Metabolic syndrome meets osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8(12):729-37.
5. Won JY, Jeong JW, Na CS, Kim SJ. Analgesic effects of *ChondroT* in collagenase-induced osteoarthritis rat model. *J Korean Med Rehabil.* 2016;26(3):17-30.
6. Park JU, Kim SJ, Na CS, Choi CH, Seo CS, Son JK, Kang BY, Kim YR. Chondroprotective and anti-inflammatory effects of *ChondroT*, a new complex herbal medication. *BMC Complement Altern Med.* 2016;16(1):213.
7. Jeong JW, Bae KJ, Kim SG, Kwak DW, Moon YJ, Choi CH, Kim YR, Na CS, Kim SJ. Anti-osteoarthritic effects of *ChondroT* in a rat model of collagenase-induced osteoarthritis. *BMC Complement Altern Med.* 2018;18(1):131.
8. Kim SG, Jeong JW, Lim YH, Kim JH, Na CS, Kim SJ. A study on the anti-condensing effect of *ChondroT* components. *J Korean Med Rehabil.* 2018;28(2):47-60.
9. Musa-Veloso K, Poon TH, Elliot JA, Chung C. A com-

- parison of the LDL-cholesterol lowering efficacy of plant stanols and plant sterols over a continuous dose range: results of a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2011;85(1):9-28.
10. Bae KJ, Jeong JW, Choi CH, Won JY, Kim TG, Kim YR, Na CS, Kim SJ. Antiosteoarthritic effects of *ChondroT* in a rat model of monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018;2018:1-11.
  11. Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet Lond Engl*. 2011;378(9786):169-81.
  12. Datta P, Zhang Y, Parousis A, Sharma A, Rossomacha E, Endisha H, Wu B, Kacprzak I, Mahomed NN, Gandhi R, Rockel JS, Kapoor M. High-fat diet-induced acceleration of osteoarthritis is associated with a distinct and sustained plasma metabolite signature. *Sci Rep*. 2017;7(1):8205.
  13. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith Jr SC, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.
  14. van Dam RM, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ, Hu FB. Dietary fat and meat intake in relation to risk of type 2 diabetes in men. *Diabetes Care*. 2002;25(3):417-24.
  15. Alipour A, Elte JWF, van Zaanen HCT, Rietveld AP, Cabezas MC. Postprandial inflammation and endothelial dysfunction. *Biochem Soc Trans*. 2007;35(Pt 3):466-9.
  16. Wallace JP, Johnson B, Padilla J, Mather K. Postprandial lipaemia, oxidative stress and endothelial function: a review. *Int J Clin Pract*. 2010;64(3):389-403.
  17. Lambert JE, Parks EJ. Postprandial metabolism of meal triglyceride in humans. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1821(5):721-6.
  18. Ghosh A, Gao L, Thakur A, Siu PM, Lai CWK. Role of free fatty acids in endothelial dysfunction. *J Biomed Sci*. 2017;24(1):50.
  19. de Munter W, Blom AB, Helsen MM, Walgreen B, van der Kraan PM, Joosten LAB, van den Berg WB, van Lent PLEM. Cholesterol accumulation caused by low density lipoprotein receptor deficiency or a cholesterol-rich diet results in ectopic bone formation during experimental osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(6):R178.
  20. de Munter W, van der Kraan PM, van den Berg WB, van Lent PLEM. High systemic levels of low-density lipoprotein cholesterol: fuel to the flames in inflammatory osteoarthritis? *Rheumatol Oxf Engl*. 2016;55(1):16-24.
  21. Chung S, Parks JS. Dietary cholesterol effects on adipose tissue inflammation. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27(1):19-25.
  22. Hu P, Bao J, Wu L. The emerging role of adipokines in osteoarthritis: a narrative review. *Mol Biol Rep*. 2011;38(2):873-8.
  23. Presle N, Pottier P, Dumond H, Guillaume C, Lapique F, Pallu S, Mainard D, Netter P, Terlain B. Differential distribution of adipokines between serum and synovial fluid in patients with osteoarthritis. Contribution of joint tissues to their articular production. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14(7):690-5.
  24. de Boer TN, van Spil WE, Huisman AM, Polak AA, Bijlsma JJJ, Lafeber FPJG, Mastbergen SC. Serum adipokines in osteoarthritis; comparison with controls and relationship with local parameters of synovial inflammation and cartilage damage. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(8):846-53.
  25. Dumond H, Presle N, Terlain B, Mainard D, Loeuille D, Netter P, Pottier P. Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3118-29.
  26. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohzeki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*. 2003;423(6941):762-9.
  27. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(5):1930-5.
  28. Gilardini L, McTernan PG, Girola A, da Silva NF, Alberti L, Kumar S, Invitti C. Adiponectin is a candidate marker of metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Atherosclerosis*. 2006;189(2):401-7.
  29. Otero M, Lago R, Gomez R, Lago F, Dieguez C, Gomez-Reino JJ, Gualillo O. Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(9):1198-201.
  30. Chen TH, Chen L, Hsieh MS, Chang CP, Chou DT, Tsai SH. Evidence for a protective role for adiponectin in osteoarthritis. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1762(8):711-8.
  31. Unger RH. Longevity, lipotoxicity and leptin: the adipocyte defense against feasting and famine. *Biochimie*.

- 2005;87(1):57-64.
32. Larralaga-Vera A, Lamuedra A, Prez-Baos S, Prieto-Potin I, Pena L, Herrero-Beaumont G, Largo R. Increased synovial lipodystrophy induced by high fat diet aggravates synovitis in experimental osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):264.
  33. Collins KH, Reimer RA, Seerattan RA, Leonard TR, Herzog W. Using diet-induced obesity to understand a metabolic subtype of osteoarthritis in rats. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(6):957-65.
  34. Willson TM, Lambert MH, Klierer SA. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and metabolic disease. *Annu Rev Biochem*. 2001;70:341-67.
  35. Kim HI, Ahn YH. Role of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in the glucose-sensing apparatus of liver and beta-cells. *Diabetes*. 2004;53 Suppl 1:S60-5.
  36. Shimazaki N, Togashi N, Hanai M, Isoyama T, Wada K, Fujita T, Fujiwara K, Kurakata S. Anti-tumour activity of CS-7017, a selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist of thiazolidinedione class, in human tumour xenografts and a syngeneic tumour implant model. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2008;44(12):1734-43.
  37. Smallridge RC, Copland JA, Brose MS, Wadsworth T, Houvras Y, Menefee ME, Bible KC, Shah MH, Gramza AW, Klopffer JP, Marlow LA, Heckman MG, von Roemeling R. Efatutazone, an oral PPAR- $\gamma$  agonist, in combination with paclitaxel in anaplastic thyroid cancer: results of a multicenter phase I trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(6):2392-400.
  38. Serizawa M, Murakami H, Watanabe M, Takahashi T, Yamamoto N, Koh Y. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  agonist efatutazone impairs transforming growth factor  $\beta$ 2-induced motility of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor-resistant lung cancer cells. *Cancer Sci*. 2014;105(6):683-9.
  39. Toth PP, Simko RJ, Palli SR, Koselleck D, Quimbo RA, Cziraky MJ. The impact of serum lipids on risk for microangiopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:109.
  40. Kontush A, Chapman MJ. Antiatherogenic function of HDL particle subpopulations: focus on antioxidative activities. *Curr Opin Lipidol*. 2010;21(4):312-8.
  41. Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg HN, Ellegard L, Jessup W, Jones PJ, Lutjohann D, Maerz W, Masana L, Silbernagel G, Staels B, Boren J, Catapano AL, de Backer G, Deanfield J, Descamps OS, Kovanen PT, Riccardi G, Tokgozoglul L, Chapman MJ. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2014;232(2):346-60.
  42. Jacobson TA. Toward "pain-free" statin prescribing: clinical algorithm for diagnosis and management of myalgia. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(6):687-700.
  43. Aiman U, Najmi A, Khan RA. Statin induced diabetes and its clinical implications. *J Pharmacol Pharmacother*. 2014;5(3):181-5.
  44. Leutner M, Matzhold C, Bellach L, Deisinger C, Harreiter J, Thurner S, Klimek P, Kautzky-Willer A. Diagnosis of osteoporosis in statin-treated patients is dose-dependent. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78:1706-11.
  45. Lee W. Medical dictionary. Department of Pharmacology, Yonsei University. 5th ed. Paju:Gunja Publishing. 2012.
  46. Pastori D, Pignatelli P, Farcomeni A, Nocella C, Bartimoccia S, Carnevale R, Violi F. Age-related increase of thromboxane B 2 and risk of cardiovascular disease in atrial fibrillation. *Oncotarget*. 2016;7(26):39143-7.
  47. Smyth EM. Thromboxane and the thromboxane receptor in cardiovascular disease. *Clin Lipidol*. 2010; 5(2):209-19.
  48. Fontana P, Zufferey A, Daali Y, Reny JL. Antiplatelet therapy: targeting the TxA2 pathway. *J Cardiovasc Transl Res*. 2014;7(1):29-38.