

식이성 유발 고지혈증이 체내지질대사 및 신기능에 미치는 영향*

박 영 주 · 박 양 자

서울대학교 농업생명과학대학 농가정학과

Effects of High Fat and High Cholesterol Diet on Kidney Function

Park, Young Joo · Park, Yaung Ja

*Department of Home Economics, College of Agriculture & Life Sciences,
Seoul National University, Suwon, Korea*

ABSTRACT

The effects of diet induced hyperlipidemia on kidney function were studied in Sprague-Dawley rats fed high fat diet containing 20% beef tallow and high cholesterol diet containing 5% cholesterol for 8, 12, 16 weeks, respectively. The concentrations of serum total lipid, total cholesterol and LDL-cholesterol were significantly high in high cholesterol diet groups during all experimental periods($p < 0.05$). HDL-cholesterol concentration was the lowest value in high cholesterol diet group of 16 weeks($p < 0.05$). Triglyceride concentration was not affected by experimental diets. Serum total protein, albumin and creatinine concentrations tended to higher in high cholesterol diet groups than those in high fat diet groups. And serum urea-N concentration was higher in high fat diet group of 16 weeks than that in other diet groups. Urinary total protein and urea-N were higher in high cholesterol diet groups than those in other diet groups regardless of experimental period. There was no significant difference in urinary creatinine concentration among diet groups($p < 0.05$). GFR was lower in high cholesterol diet groups than that in high fat diet groups at 8, 16 weeks, respectively. Wet weight per body weight, total lipid, triglyceride, total cholesterol concentrations of liver tissue were apparently high in high cholesterol diet groups($p < 0.05$). Kidney wet weight per body weights were not affected by experimental diets, total lipid concentration of kidney tissue was significantly high in high fat diet group of 12 weeks($p < 0.05$), kidney tissue triglyceride concentrations of high cholesterol diet groups of 12, 16 weeks were apparently low, and total cholesterol concentration of kidney tissue was higher in experimental diet groups than that of control groups at 12, 16 weeks($p < 0.05$). Fecal excretion, total lipid, triglyceride and cholesterol concentrations of feces were markedly high in all high cholesterol diet groups except high fat diet group of 16 weeks. The results of light microscopic examination indicated that glomerulosclerosis was not observed in rats fed experimental diets. (*Korean J Nutrition* 30(2) : 187~194, 1997)

KEY WORDS : hyperlipidemia · kidney function · high fat · high cholesterol · glomerulosclerosis.

채택일 : 1997년 3월 5일

*본 연구는 1994년도 한국과학재단 연구비지원(KOSEF과제번호 941-0600-042-2)에 의한 결과의 일부임.

서 론

급속한 경제 성장에 따른 식습관의 서구화로 동물성 지방의 섭취가 증가되고, 이는 고혈압, 당뇨병, 동맥경화증 등과 같은 성인병 뿐만 아니라 신질환의 발달과 진행에도 영향을 미칠 것으로 사료된다. 특히 신증후군의 유행률과 사망률은 고혈압, 당뇨병, 동맥경화증 환자에서 정상인보다 더 높았고¹⁻³⁾ 또 노화나 성인병 유발 위험 인자인 고지혈증이 신기능의 저하를 초래함이 밝혀지면서 신질환의 진단과 지질대사 이상과의 관계를 규명하는 연구가⁴⁾ 시작되었다.

신증후군은 만성적 진행성 신장병(chronic progressive renal disease)의 경로중에서 비교적 늦게 나타나는 질환으로서 단백뇨, 저알부민혈증, 지질노, 부종 등의 증상을 복합적으로 보이며 고혈압이나 당뇨병성신증에서와 같이 사구체 모세관의 투과성을 손상시키는 질환 후에 나타나고 치료되지 않으면 말기신부전으로 진전될 수 있다⁵⁻⁷⁾. 고지혈증 및 고콜레스테롤혈증은 신증후군에서 공통적으로 나타났고⁸⁾, 어떤 경우에는 임상적으로 뚜렷한 신질환이 시작되기 전에 혈장 콜레스테롤과 중성지방의 증가뿐만 아니라 지단백 이상을 보이기도 했다⁴⁾.

고지혈증 신증후군 환자는 단백뇨를 수반하고, 지질과 지단백의 이상 정도는 단백뇨의 정도와 상관관계가⁹⁾ 있고 단백뇨의 정도는 초점사구체경화증에 의한 신증후군 환자에서 신기능의 퇴행률과 관계가 있으며 지질 이상은 사구체 기능의 감소를 촉진하는데 관여¹⁰⁾할 수 있다. 최근에는 신증후군에서 공통적으로 보이는 고지혈증을 완화시키면서 사구체 손상을 막는 식사에 대한 많은 연구 보고가 있다⁹⁻¹⁶⁾. 영양은 신질환과 진행에도 영향을 미치므로¹⁷⁾ 신질환을 치료 예방하기 위한 적절한 식사요법은 신기능손상을 방지하는데 중요하다. 따라서 고지혈증과 신기능손상을 동시에 감소시키기 위한 식이에 관한 연구가 주목 되고 있다.

지금까지 신증후군 환자에 대한 식사요법의 영양 효과에 관한 연구는 주로 신증후군에서 단백뇨나 저알부민혈증을 완화시키기 위한 식이 제한, 특히 단백질 섭취 제한에 관한 연구가¹⁸⁻²¹⁾ 많으며, 최근 고지혈증의 신증후군 발달 기전에 대한 제시가²²⁾ 활발해지면서 지질대사 이상이 신증후군을 유발할 가능성에 대한 관심이 고조되었고 이에 혈청 지질의 저하를 통해 신증후군 증상을 완화시키려는 식이조성에 관한 연구가¹¹⁾¹⁵⁾ 이루어지고 있다.

본 연구는 성인병 유발 위험 인자인 고지혈증과 신증후군과의 관계를 규명하고자 동물성 고지방식이와 고콜레스테롤식을 높은 수준으로 흰쥐에게 급여하여 고지

혈증을 만들고 영양생리학적 특성을 혈액, 간, 신장조직 및 분변의 지질함량 변화를 통한 지질대사면에서 검토하고, 신기능의 조사를 위해 혈액과 뇨의 단백질함량, albumin함량, urea-N함량, creatinine함량 및 GFR과 신장 조직의 광학현미경적 검사를 통해 체내 지질대사와 신기능과의 관계를 조사하였다.

재료 및 방법

1. 실험 동물 및 식이

생후 21일된 Sprague-Dawley계 흰쥐 수컷 54마리를 체중 200g 정도로 성장할 때까지 pellet 고형사료(삼양 식품)로 적응시킨 후 평균 체중(200g)이 유사하도록 각군 마다 6마리씩 9군으로 나누어 배치하였다. 고지방 식이군은 지방수준을 20%, 고콜레스테롤식이군은 콜레스테롤수준을 5%로하여 사육기간을 각각 8주, 12주, 16주로 하였다. 실험식이의 구성성분은 Table 1과 같다. 동물성 단백질급원은 매일유업(주)의 casein으로, 지방급원은 충북음식 서울농원의 beef tallow로, 탄수화물급원은 세원(주)의 corn starch를 사용하였으며 비타민 혼합물(AIN-76)은 Oriental 효모공업(주, 일본)을, Cholesterol은 Sigma Chemical Co.(미국)의 것을 구입하여 사용하였고 미네랄혼합물은 AIN-76을 기준으로 조제하여 사용하였다. 실험기간 동안 식이와 물은 자유로 급여했고 사육실의 온도는 23±2℃로 상대습도 60±10%로 유지하였고 명암은 12시간 주기로 조절하였다.

2. 시료 수집 및 분석

1) 시료 수집

실험종료전 3일간 대사 cage에서 뇨와 분변을 수집하여 개별 용기에 담아 냉동건조(Freeze-Dryer 18, Lab-con Co.)시킨 후, 건 중량을 측량하여 냉동 보관하였다.

Table 1. Composition of experimental diets(g/Kg)

Ingredients	C	HF	HC
Casein	200	200	200
Starch	650	500	600
Beef tallow	50	200	50
vit. mix ¹⁾	10	10	10
min. mix ¹⁾	35	35	35
Methionine	3	3	3
Choline chloride	2	2	2
Cholesterol	-	-	50
α -cellulose	50	50	50

C : control, HF : high fat, HC : high cholesterol, ¹⁾ AIN-76

시료 채취 전 하룻밤 절식시킨 후 diethylether로 마취시키고 경동맥 방혈로 채혈하였으며 채혈된 혈액은 냉장고에 24시간 방치후 3000rpm으로 20분간 원심분리(Centrifuge, Sorvall, GLC-2B)시켜서 혈청을 분리 후 즉시 총콜레스테롤과 HDL-콜레스테롤을 측정하고 나머지는 냉동 보관하였다. 채혈후 간과 신장조직을 적출 하여 0.9% NaCl 용액으로 세척하고 냉동 건조 시킨 후 건조 무게를 측정하고 냉동 보관하였다.

2) 분석 방법

(1) 지질 분석

혈청의 총지질은 Fringe와 Dunn²³⁾ 방법으로, 중성지질, 콜레스테롤 분석은 각각 Bigg²⁴⁾의 방법과 Zlatkis와 Zak²⁵⁾방법, HDL-cholesterol은 효소법(영동제약HDL-cholesterol 정량kit)으로 LDL-cholesterol은 Friedewald 식²⁶⁾에 의거해서 산출하였다.

즉 $LDL\text{-cholesterol} = Total\text{-cholesterol} - (HDL\text{-cholesterol} + Triglyceride/5)$. 간, 신장, 분변중의 총지질정량은 Folch 등²⁷⁾의 방법으로 추출하였고 총콜레스테롤과 중성지질분석은 혈청과 동일한 방법으로 실시하였다.

(2) 총단백질, albumin, creatinine, urea-N 및 사구체 여과율(GFR)

수집된 경동맥 혈액과 뇨를 원심분리하여 상층액에서 총단백질, albumin, creatinine, urea-N함량 및 GFR을 분석하였다. 혈청의 총단백질과 albumin함량은 뷰렛 반응을 통한 비색법(영동제약 kit)을, creatinine함량은 picric acid를 이용한 Jaffe reaction법(영동제약 kit)을, urea-N함량은 urease효소법(영동제약 kit)으로 분석하였다. 뇨의 총단백질함량은 pyrogallol red total protein test kit를 사용하였다. GFR은 혈액과 뇨중의 creatinine과 뇨량으로 계산하였으며, 계산식은 $GFR = creatinine\ of\ urine(mg/dl) \times volume\ of\ urine / creatinine\ of\ serum(mg/dl)$ 로 하였다.

3. 신장 조직의 병리학적 검사

신장을 적출하여 신장무게를 측정한 후 10% 중성완충 포르말린에서 고정한 후 1mm두께로 세절하여 70%, 80%, 90%, 95%, 100% 에틸알콜에 각각 1시간씩 침지하여 탈수시키고 자이레에 각각 30씩 3차례 침투시켜 파라핀 포매를 하였다. 포매된 조직을 4μm의 두께로 조직 절편을 준비하여 탈파라핀하여 hematoxylin-eosin 염색을 실시하여 광학현미경으로 관찰하였다.

4. 통계 처리

모든 측정치들은 SAS package를 이용하여 실험 결과를 평균±표준오차로 나타내었고 각 실험 군의 평균치간의 통계적 유의성은 Student's t-test와 Duncan's multiple range test로 5% 유의 수준에서 검증하였다.

결과 및 고찰

1. 실험 동물의 체중 변화 및 식이 효율

고지혈증 유발식이인 고콜레스테롤과 고지방실험식을 각각 8주, 12주, 16주씩 급여한 후 대조군과 비교한 결과는 Table 2와 같다. 실험초 각 식이 군의 평균체중은 198~200g이었다. 체중 증가는 고콜레스테롤식이군에서 8주, 12주, 16주동안 각각 279g, 252g, 277g이었고 고지방식이군에서는 각각 210g, 295g, 324g으로 12주와 16주의 고지방식이군이 다른식이군에 비해 높았다. 이는 박²⁸⁾의 결과와는 같은 경향이였다. 식이 효율은 8주의 고콜레스테롤식이군이 0.22, 고지방식이군이 0.20으로 높게 나타났으나 전반적으로 식이 군간에 유의적인 차이는 없음을 알 수 있었다.

2. 혈청의 지질 농도

각군별 혈청의 총지질, 총콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤 및 중성 지질 함량은 Table 3과 같다. 혈청 총지질, 총콜레스테롤농도는 전기간을 통해 고콜레스테롤식이군이 대조군과 고지방식이군에 비해 현저하게 증가하였고(p<0.05), HDL-콜레스테롤농도는 8주, 12주 16주에서 실험군간에 유의적인 차이는 없었지만 12주와 16주에서 고콜레스테롤식이군이 고지방식이군 보다 낮은 경향이였다(p<0.05). LDL-콜레스테

Table 2. Body weights and FER

	Initial body weight, g	Final body weight, g	FER
8 Control	204±26	429±34	0.18±0.01
HC	200±18	479±30	0.22±0.02
HF	196±13	406±43	0.20±0.03
12 Control	197±14	446±39	0.14±0.02
HC	205±20	457±110	0.14±0.07
HF	197±14	492±55	0.18±0.02
16 Control	195±16	462±41	0.12±0.01
HC	208±20	485±117	0.11±0.03
HF	200±19	524±89	0.15±0.08

Values are expressed as mean±SE

There is no significant difference within same age groups at 5% level by Student's t-test

Table 3. Total lipid, total cholesterol, HDL- and LDL-cholesterol and triglyceride concentrations in serum (mg/dl)

	Total lipid	Total cholesterol	HDL-cholesterol	LDL-cholesterol	Triglyceride
8 Control	235 ± 42	104 ± 12	32 ± 8	70 ± 8	8 ± 5
HC	561 ± 195*	325 ± 91*	29 ± 22	260 ± 72*	10 ± 6
HF	220 ± 44	128 ± 18	23 ± 7	99 ± 22	18 ± 6
12 Control	244 ± 31	101 ± 11	26 ± 5	72 ± 11	14 ± 11
HC	423 ± 159*	326 ± 121*	19 ± 10	290 ± 105*	6 ± 4
HF	182 ± 21	126 ± 14	26 ± 7	95 ± 15	14 ± 5
16 Control	256 ± 37	118 ± 15	19 ± 12	86 ± 13	11 ± 11
HC	458 ± 195*	296 ± 106*	14 ± 8	242 ± 82*	10 ± 4
HF	187 ± 45	125 ± 8	34 ± 8	85 ± 15	13 ± 6

Values are expressed as mean ± SE

*Significantly different within same age groups at 5% level by Student's t-test

Table 4. Total protein, albumin, A/G ratio, urea-N and creatinine concentrations in serum

	Total protein g/dl	Albumin g/dl	A/G ratio	Urea-N mg/dl	Creatinine mg/dl
8 Control	6.37 ± 0.18	3.18 ± 0.55	1.07 ± 0.38	7.18 ± 1.22	0.72 ± 0.16
HC	5.52 ± 0.60	3.58 ± 0.57	1.90 ± 0.45	8.05 ± 0.40	1.01 ± 0.53
HF	4.79 ± 0.41	2.75 ± 0.63	1.56 ± 0.66	7.08 ± 1.75	0.58 ± 0.29
12 Control	5.94 ± 0.43	3.21 ± 0.34	1.25 ± 0.38	7.74 ± 1.01	0.50 ± 0.16
HC	5.47 ± 0.38	4.06 ± 0.88	3.21 ± 0.21	7.70 ± 1.59	1.45 ± 0.86
HF	5.32 ± 0.38	3.06 ± 0.85	2.23 ± 0.15	7.04 ± 1.73	0.85 ± 0.07
16 Control	6.29 ± 0.42	3.30 ± 0.90	1.26 ± 0.56	4.71 ± 1.41	0.26 ± 0.21
HC	5.33 ± 1.14	3.65 ± 1.25	2.82 ± 0.17	7.24 ± 0.70	0.78 ± 0.53
HF	4.94 ± 0.40	3.19 ± 0.27	1.99 ± 0.68	9.01 ± 2.20	0.42 ± 0.04

Values are expressed as mean ± SE

There is no significant difference within same age groups at 5% level by Student's t-test

물은 고콜레스테롤식이군이 다른식이군에 비해 유의적으로 높은 값을 나타냈다($p < 0.05$). 중성지질함량은 식이군 간에 뚜렷한 차이를 보이지 않았고 고지방식이군이 다른군보다 전기간을 통해 다소 높게 나타났지만 유의적인 차이를 보이지는 않았다. 일반적으로 고콜레스테롤식이의 경우 혈청 중성지질의 수준은 더 높지 않았으나 HDL-콜레스테롤 수준이 고지방식이나 고설탕식에 비해 낮은 경향이었고 보고한 선행 연구 결과²⁸⁾와도 같은 양상이었다. 이상의 결과로 미루어 보아 고지방증 유발식이로써 고콜레스테롤식은 고콜레스테롤혈증의 경향을 보이는 것으로 사료된다.

3. 혈청의 총단백질, 알부민, A/G 비율, Urea-N 및 크레아티닌함량

식이성 유발 고지방증 및 신증후군의 지속적인 단백질로 인한 단백질 영양 불량 상태를 확인하기 위하여 혈청 총단백질, 알부민 및 A/G비율과 신장손상의 지표로써 혈청 urea-N과 크레아티닌 함량의 변화를 조사했는데 그 결과는 Table 4와 같다. 혈청의 총단백질함량은 전기간을 통해 고콜레스테롤식이군이 고지방식이군보다 다소 높았고 대조군 보다는 낮았지만 유의적인 차이를 보

이지는 않았다. 혈청 알부민함량은 모든 기간에서 고지방식이군이 다른군에 비해 낮았지만 고콜레스테롤식이군의 경우 대조군 보다 높은 값을 나타냈다.

내인성 고지방증 실험모델 흰쥐에서 알부민노 및 사구체손상을 보였다는 실험 결과²⁹⁾와 고지방증이 내피세포에서 혈소판 저지 물질로 기능하는 prostacyclin의 생성능력을 저하시키고 사구체 모세혈관의 혈압을 상승시켜 사구체 손상을 초래할 가능성이 있는 것으로 보고³⁰⁾한 선행 연구 결과에서도 알 수 있듯이 본 실험에서도 고지방식이가 사구체 손상에 영향을 미칠 것으로 사료된다. A/G비율은 모든 기간에서 실험식이군이 대조군에 비해 높게 나타났다. 이는 혈청지질농도 상승이 A/G비율의 감소를 나타내어 신기능의 저하를 초래한다는 결과⁸⁾와 일치하지 않았다. 혈청의 urea-N함량은 8주와 12주에서 고콜레스테롤식이군이 고지방식이군 보다 높았으며 16주에서는 고지방식이군이 다른식이군 보다 오히려 약간 높은 경향이였다. 크레아티닌함량은 고콜레스테롤식이군이 모든기간에서 높게 나타났다. 이는 신기능의 손상시 혈청의 크레아티닌함량이 높아진다는 보고⁸⁾와 같은 경향이였다.

Table 5. Urine volume, total protein, urea-N, creatinine concentrations and GFR in urine

	Urine volume ml/day	Total protein mg/day	Urea-N mg/dl	Creatinine mg/day	GFR ml/min
8 Control	14.2 ± 4.9	12.2 ± 0.1	335 ± 69	11.3 ± 0.9	1.27 ± 0.43
HC	21.5 ± 3.2	23.7 ± 3.3	505 ± 95	11.6 ± 2.3	1.06 ± 0.77
HF	16.2 ± 2.1	15.1 ± 4.4	278 ± 65	11.2 ± 2.4	1.64 ± 0.62
12 Control	22.2 ± 7.0	16.4 ± 0.1	293 ± 106	13.3 ± 2.2	1.94 ± 0.48
HC	21.1 ± 5.2	32.3 ± 0.6	474 ± 111	14.2 ± 4.3	1.41 ± 0.90
HF	12.7 ± 5.0	17.5 ± 1.2	263 ± 151	12.8 ± 3.9	1.07 ± 0.36
16 Control	19.6 ± 8.4	13.6 ± 2.7	257 ± 44	14.7 ± 1.8	1.42 ± 1.17
HC	14.5 ± 3.2	24.8 ± 7.1	268 ± 99	12.0 ± 3.3	0.98 ± 0.53
HF	20.4 ± 14.6	19.4 ± 9.6	207 ± 61	14.9 ± 2.4	2.56 ± 0.43

Values are expressed as mean ± SE

There is no significant difference within same age groups at 5% level by Student's t-test

Table 6. Liver weights and lipid contents in rats fed experimental diets

	Liver wet weight		Liver lipids(mg/g dry weight)		
	(g)	(mg/g BW)	Total lipid	Triglyceride	Total cholesterol
8 Control	11 ± 2.3 ^b	25 ± 9.0 ^b	161 ± 33 ^c	8 ± 4 ^b	26 ± 5 ^b
HC	16 ± 1.5 ^a	34 ± 3.1 ^a	620 ± 122 ^a	30 ± 5 ^a	104 ± 22 ^a
HF	10 ± 2.1 ^b	26 ± 2.6 ^b	333 ± 33 ^b	10 ± 6 ^b	35 ± 20 ^b
12 Control	10 ± 1.6 ^b	23 ± 1.5 ^b	161 ± 34 ^c	10 ± 8 ^c	32 ± 16 ^b
HC	18 ± 3.8 ^a	41 ± 5.4 ^a	807 ± 98 ^a	68 ± 11 ^a	151 ± 21 ^a
HF	11 ± 1.5 ^b	22 ± 1.1 ^b	428 ± 110 ^b	22 ± 7 ^b	22 ± 6 ^b
16 Control	10 ± 2.7 ^b	22 ± 3.6 ^b	174 ± 63 ^c	11 ± 2 ^c	21 ± 6 ^b
HC	20 ± 5.5 ^a	39 ± 4.1 ^a	894 ± 75 ^a	42 ± 4 ^a	162 ± 41 ^a
HF	11 ± 2.9 ^b	21 ± 2.7 ^b	361 ± 85 ^b	20 ± 8 ^b	33 ± 18 ^b

BW : body weight, Values are mean ± SE

Values with different letters within same age groups are significantly different at p < 0.05 by Duncan's multiple range test

4. 뇨중 총단백질, Urea-N, 크레아티닌함량 및 사구체 여과율(GFR)

신기능의 변화를 알아보기 위해서 1일 뇨배설량, 뇨중 총단백질, urea-N, 크레아티닌함량 및 creatinine clearance로 사구체여과율을 측정한 결과는 Table 5와 같다. 1일 뇨배설량은 실험군 간에 차이를 나타내지 않았고, 신장 기능의 퇴화 정도를 반영하는 뇨의 단백질배설량을 보면 전 기간을 통해 고콜레스테롤식이군이 다른 식이군에 비해 통계적 유의성은 없지만 다소 높게 나타났다. 그러나 선행연구³⁰⁾에 따르면 신장 절제나 약물 투여로 신장이 손상된 쥐에게 항고지혈증치료제를 투여한 결과 혈청콜레스테롤농도의 저하와 단백질로 인한 신장손상의 완화를 초래했다고 보고 하였지만, 본 실험의 결과로는 고콜레스테롤식이에 의해서 신장 기능의 손상이 일어났다고 보기는 어려웠다. 뇨의 urea-N은 혈청에서와 마찬가지로 8주와 12주에서 고콜레스테롤식이군에서 높게 나타났다. 뇨의 creatine함량은 8주와 12주에서는 고콜레스테롤식이군이 다른식이군에 비해 다소 높았지만 유의적인 차이는 보이지 않았다. 사구체여과율(GFR)은

신기능의 지표로써 신장이 성숙함과 더불어 증가하다가 나이 증가에 따라 다시 감소하게 되는데 GFR의 증가는 신장기능과 관련하여 노폐물의 배설 등 신장의 역할을 수행하기위해 중요하나 과도하게 GFR이 증가하여 오랜 시간 지속될 경우 과여과로 인해 결국 신장 기능 쇠퇴를 촉진하게 되고 GFR의 감소 시기를 앞당기게 되는 것으로 알려졌다¹¹⁰⁾. 본 실험 결과 사구체여과율(GFR)은 8주와 16주에서 각각 고콜레스테롤식이군이 다른 식이군에 비해 낮았으며 특히 16주에서 통계적 유의성은 없었지만 가장 낮은 값을 보였다. 이상의 결과들로 미루어 보아 실험 기간을 보다 연장시켜서 고콜레스테롤식이를 급여하면 사구체여과율 감소와 뇨 단백질배설량의 증가를 야기시키므로써 신장의 퇴화를 가속화시키므로써 신장 기능의 손상을 초래할 수 있을 것으로 사료된다.

5. 간, 신장 조직 및 분변의 지질 성분

1) 간 조직의 총지질, 중성지질 및 총콜레스테롤 함량
간 조직의 단위체중당 무게 및 지질 함량의 변화는 Table 6과 같다. 간 조직의 단위체중당 질량과 총지질,

Table 7. Kidney weights and lipid contents in rats fed experimental diets

	Kidney wet weight		Kidney lipids(mg/g dry weight)		
	(g)	(mg/g BW)	Total lipid	Triglyceride	Total cholesterol
8 Control	2.9±0.7 ^{NS}	6.2±1.0 ^{NS}	264±112 ^{NS}	34±14 ^{NS}	37±16 ^{NS}
HC	3.2±0.4	6.6±0.6	267±105	47±29	44±17
HF	2.7±0.4	6.7±0.4	238±99	54±25	43±12
12 Control	2.8±0.4 ^{NS}	6.2±0.3 ^{NS}	256±52 ^b	74±10 ^a	26±6 ^b
HC	2.9±0.5	6.6±1.0	237±37 ^b	44±16 ^b	53±19 ^a
HF	2.9±0.4	5.3±0.3	375±66 ^a	75±15 ^a	47±12 ^a
16 Control	2.9±0.5 ^{NS}	6.1±0.4 ^{NS}	180±31 ^{NS}	18±16 ^b	35±9 ^b
HC	3.1±0.6	6.3±0.5	169±19	19±6 ^b	43±12 ^{ab}
HF	2.8±0.5	5.3±0.3	208±30	46±18 ^a	49±9 ^a

BW: body weight, Values are mean±S.E.

Values with different letters within same age groups are significantly different at p<0.05 by Duncan's multiple range test
NS : not significantly different

Table 8. Fecal excretions and lipid contents in rats fed experimental diets

	Feces dry weight (g/day)	Fecal lipids(mg/g day)		
		Total lipid	Triglyceride	Total cholesterol
8 Control	1.9±0.6 ^b	181±37 ^b	1.9±0.8 ^c	5±0.8 ^b
HC	3.4±0.9 ^a	1139±330 ^a	8.5±2.5 ^a	145±15.0 ^a
HF	1.6±0.5 ^b	184±20 ^b	6.8±1.8 ^b	6±2.0 ^b
12 Control	1.8±0.5 ^b	65±24 ^b	1.4±0.4 ^b	6±2.0 ^b
HC	4.4±0.9 ^a	1187±257 ^a	10.5±4.4 ^a	326±122.3 ^a
HF	2.0±0.2 ^b	153±29 ^b	6.7±1.7 ^b	14±2.9 ^b
16 Control	1.0±0.2 ^c	63±20 ^b	0.3±0.1 ^b	4±0.4 ^b
HC	3.2±0.8 ^a	907±251 ^a	3.1±1.4 ^a	394±145.8 ^a
HF	2.2±0.5 ^b	145±37 ^b	3.7±1.4 ^a	20±14.7 ^b

BW: body weight, Values are mean±S.E.

Values with different letters within same age groups are significantly different at p<0.05 by Duncan's multiple range test

중성지질, 총콜레스테롤함량은 고콜레스테롤식이군이 다른식이군에 비해 현저하게 높게 나타났다(p<0.05). 이는 박²⁸⁾등과 이 등³¹⁾의 연구 결과와 같은 경향이었다.

2) 신장 조직의 총지질, 중성지질 및 총콜레스테롤 함량

신장 조직의 단위체중당 중량 및 지질함량은 Table 7과 같다. 12주와 16주에서 신장조직의 단위체중당 무게는 고콜레스테롤식이군이 고지방식이군 보다 약간 높았으며, 총콜레스테롤함량은 12주의 고콜레스테롤식이군이 다른식이군에 비해 높게 나타났지만 8주에서 총지질과 중성지질함량은 실험기간에 차이를 보이지 않은 반면 중성지질함량은 12주와 16주에서 각각 고지방식이군이 고콜레스테롤식이군에 비해 유의적으로 높게 나타났고, 총 지질함량은 12주에서 고지방식이군이 유의적으로 높은 값을 나타냈다(p<0.05).

3) 분변 중 지질 배설량의 변화

분변 중 지질함량의 변화는 Table 8과 같다. 고콜레스

테롤식이군에서 모든 분변과 지질의 배설량이 다른식이군보다 현저한 상승이 있었다(p<0.05). 이는 박²⁸⁾등의 연구에서도 알 수 있었다. 고지방식이군과 대조군과는 같은 경향으로 유의적인 차이를 보이지 않았다. 고콜레스테롤식이군에서 변으로의 지방배설량이 많은 것은 식이 수준으로 비교적 높은 5% 콜레스테롤첨가에 의해 LDL-receptor의 감소³²⁻³³⁾, 지방 합성의 증가³⁴⁾ 및 합성된 지방의 VLDL, TG로의 분비감소등의 기전³⁵⁾이 동반되어 간내 지방대사의 변화를 일으킨 것으로 사료된다.

6. 신장 조직의 광학현미경적 소견

신장 조직의 병리학적 조사가 광학현미경적 관찰을 통해 실시되었다. 고지방식이와 고콜레스테롤식이 급여후 신기능 이상의 생화학적 변수를 조사한 본 실험 결과로부터 뚜렷한 혈청지질농도 상승과 신기능 저하를 나타내는 변수로 단백질, 저알부민혈증, A/G비율감소, 사구체여과율(GFR)의 저하 및 뇨의 urea-N 감소와 혈청의

urea-N 상승을 얻지 못했으며 광학현미경적관찰 결과에서 대조군의 경우 모든 기간에서 피수질연접에 가벼운 석회침착 소견이 관찰되었고 고지방식이군과 고콜레스테롤식이군은 모든 기간에서 피수질연접부에 중등 정도의 석회침착소견이 관찰 되었을 뿐 피수질연접부에 위치한 원위세뇨관의 괴사는 대조군과 실험식이군 모두에서 정상 소견을 나타내어 고지혈증의 요인들이 사구체경화(glomerulosclerosis)를 초래 한다는 보고와는⁸⁾ 일치하지 않았다. 본 실험에서의 고지혈증 유발식이가 사구체간질의 공포성확장으로 인해 사구체경화성조직병변으로 진전 됨이 확인 되지는 않았는데 이는 실험기간을 보다 장기적으로 연장 시키면 고지방식이와 고콜레스테롤식이와 같은 고지혈증 유발식이가 사구체간질의 공포성확장과 사구체경화로 진행될 가능성에 영향을 미칠 것으로 사료된다.

요약 및 결론

본 연구는 성인병 유발 위험인자인 고지혈증과 신증후군의 관계를 규명하고자 동물성고지방식이와 고콜레스테롤식을 8주, 12주, 16주동안 흰쥐에게 급여하여 체내 지질 대사과 신기능과의 관계를 조사하였다. 실험을 통해 얻은 결과는 다음과 같다.

1) 실험 동물의 체중증가와 사료효율은 8주에서 고콜레스테롤식이군이 높게 나타났지만 12주와 16주에서는 고지방식이군이 다른 식이군보다 높게 나타났다.

2) 혈청지질함량 중 총지질, 총콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤함량은 전 기간을 통해 고콜레스테롤식이군이 유의적으로 높았고($p < 0.05$), HDL-콜레스테롤함량은 16주의 고콜레스테롤식이군에서 가장 낮은 값을 나타냈다($p < 0.05$). 중성지질함량은 모든 기간에서 유의적인 차이를 보이지 않았다($p < 0.05$).

3) 혈청 총단백질과 크레아티닌함량은 전 기간을 통해 고콜레스테롤식이군에서 높은 경향이였으며 알부민함량은 고지방식이군이 전 기간을 통해 다른식이군 보다 낮았으며 특히 8주에서는 가장 낮은 값을 보였다($p < 0.05$). A/G비율은 전 기간에서 고콜레스테롤식이군이 높게 나타났으며 urea-N함량은 8주와 12주에서는 고콜레스테롤식이군이 고지방식이군보다 약간 높았으나 16주에서는 고지방식이군이 다른식이군보다 다소 높은 경향이였다.

4) 1일 뇨배설량, 뇨중 총단백질, urea-N, 크레아티닌함량 및 사구체여과율(GFR)을 조사하여 신장기능의 변화를 알아보았다. 1일 뇨배설량은 실험군 간에 차이를 나타내지 않았고, 총단백질배설량 및 urea-N함량은 전

기간을 통해 고콜레스테롤식이군이 다른식이군에 비해 높게 나타났으며, 크레아티닌함량은 전 기간에서 식이간에 차이가 없었으나 16주에서 고콜레스테롤식이군이 다른 식이군 보다 다소 낮게 나타났다. 사구체여과율(GFR)은 8주와 16주에서 고콜레스테롤식이군이 다른 식이군에 비해 낮은 값을 보였다.

5) 단위 체중당 간의 무게, 간조직의 총지질, 중성지질, 총콜레스테롤함량은 전 기간을 통해 고콜레스테롤식이군이 유의적으로 높게 나타났다($p < 0.05$).

6) 단위 체중당 신장의 무게는 전 기간을 통해 식이간에 차이가 없었으며, 신장 조직의 총지질함량은 12주의 고지방식이군에서 유의적으로 높았고($p < 0.05$), 중성지질함량은 12주와 16주에서 고콜레스테롤식이군이 유의적으로 낮았으며($p < 0.05$), 총콜레스테롤함량은 12주의 고콜레스테롤식이군에서 가장 높게 나타났다($p < 0.05$).

7) 분변 중 지질함량은 고콜레스테롤식이군에서 다른 식이군에 비해 분변배설량, 총지질, 총콜레스테롤함량이 유의적으로 높았고($p < 0.05$), 중성지질함량은 전 기간에서 실험식이군이 대조군 보다 높았으며 특히 12주의 고콜레스테롤식이군에서 가장 높은 값을 나타냈다($p < 0.05$).

8) 광학현미경으로 관찰된 신장조직의 병리학적 검사 결과 본 실험식이에 의해서 사구체간질의 공포성확장과 사구체경화성조직병변으로 진전 됨이 확인 되지 않았다. 따라서 본 실험의 생화학적 변수 조사 결과에서 고지혈증 유발식이로써 고지방식이나 비교적 높은 수준인 5% - 콜레스테롤을 첨가한 고콜레스테롤식을 급여 했음에도 불구하고 지질과 단백질 대사의 변화로 인한 사구체손상을 야기 하지 못했으며, 광학현미경을 통한 조사에서도 역시 신장 조직상에 뚜렷한 변화를 나타내지 않았으므로 앞으로 지질대사 이상이 신장 기능과 조직의 변화에 영향을 미칠 가능성에 대한 보다 정확한 기전을 규명하기 위해서 실험식이 급여기간을 16주이상으로 연장하여 장기간 조사 해 볼 것을 제안한다.

Literature cited

- 1) Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and progressive nature of kidney disease. *N Engl J Med* 307 : 652-659, 1982
- 2) Robert GN, David JP, Michael JC, Baird HR, William CK. Effect of proteinuria on mortality in NIDDM. *Diabetes* 37 : 1499-1504, 1988
- 3) Wiseman MJ, Hunt R, Goodwin A, Gross JL. Dietary composition and renal function in healthy subjects. *Nephron* 46 : 37-42, 1987

- 4) Keane WF, Kasiske BL, O'Donnell MP. Hyperlipidemia and the progression of renal disease. *Am J Clin Nutr* 47 : 157-160, 1989
- 5) Moorhead JF, Nakos EL, Chan MK, Varghese Z. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitia disease. *Lancet* 2 : 1309-1310, 1982
- 6) Kopple JD. Nutrition, diet and the kidney. In : Shils ME, Olson JA, Shike M, ed. *Modern Nutrition in Health and Disease*, pp. 1102-1134, Lea & Febiger, U.S.A., 1994
- 7) Dwyer, J. Vegetarian diets for treating nephrotic syndrome. *Nutr Rev* 51(2) : 44-56, 1993
- 8) Shebeb TA, Frohlich J, Magil AD. Glomerular disease in hypercholesterolemic guinea pigs : A pathogenetic study. *Kidney Int* 33 : 498-507, 1988
- 9) Klahr S, Purkerson ML. Effects of dietary protein on the renal function and on the progression of renal disease. *Am J Clin Nutr* 47 : 146-152, 1988
- 10) Meyer TW, Anderson S. Dietary protein intake and progressive glomeruloclerosis : The role of capillary hypertension and hyperfusion in progression of renal disease. *Ann Int Med* 98 : 832-838, 1983
- 11) Barcelli UO, Beach DC, Thompson B, Weiss M, Pollak VE. A diet containing ω -3 and ω -6 fatty acids favorably alters the renal phospholipids, eicosanoid synthesis and plasm lipids in nephrotic rats. *Lipids* 23(11) : 1059-1063, 1988
- 12) Barsotti G, Morelli E, Cupisti A, Bertoncini P, Giovannetti S. A special supplemented vegan diet for nephrotic patients. *Am J Nephrol* 11(5) : 380-385, 1991
- 13) D'Amico G, Gentile MG, Manna G, Fellin G, Ciceri R, Cafano F, Petrini C, Lavarda F, Perolini S, Porini M. Effect of vegetarian soy diets on hyperlipidemia in nephrotic syndrome. *Lancet* 339 : 1131-1134, 1992
- 14) Hall AV, Parbtani A, Clark WF, Spanner E, Huff MW, Philbrick DJ, Holub BJ. Omega-3 fatty acid supplementation in primary nephrotic syndrome : effects on plasma lipids and coagulopathy. *Am J Soc nephrol* 3(6) : 1321-1329, 1992
- 15) Ito Y, Barcelli U, Yamashita W, Weiss M, Thompson B, Kashyap M, Deddens J, Pollak VE. Dietary fat in experimental nephrotic syndrome : Beneficial effects of fish oil on serum lipids and indirectly on the kidney. *Life Sci* 40(24) : 2317-2324, 1987
- 16) Schmitz PG, O'Donnell MP, Kasiske BL, Keane WF. Diet-induced hypercholesterolemia elevates glomerular capillary pressure. *Kidney Int* 35 : 473(abs), 1989
- 17) Polzin DJ, Osborne CA, Adams LG. Effect of modified protein diets in dogs and cats with chronic renal failure : Current status. *J Nur* 121 : S140-144, 1991
- 18) Remuzzi G, Zoja C, Remuzzi A, Rossini M, Battaglia C, Brogginini M, Bertani T. Low-protein diet prevents glomerular damage in adriamycin-treated rats. *Kidney Int* 28 : 21-27, 1985
- 19) Feehally J, Baker F, Walls J. Dietary protein manipulation in experimental nephrotic syndrome. *Nephron* 50(3) : 247-252, 1988
- 20) Newburb LH, Curtis AC. Production of renal injury in the white rat by the protein of the diet : Dependence of the injury on the duration of feeding, on the amount and kind of protein. *Arch Int Med* 42 : 801-821, 1928
- 21) Lalach JJ, Faith GC, Hading GE. Protein overload nephropathy. *Arch Path* 89 : 548-549, 1970
- 22) Diamond JR, Karnovsky MJ. Focal and segmental glomerulosclerosis : Analogies to atherosclerosis. *Kidney Int* 33 : 917-924, 1988
- 23) Fringe CS, Dunn RT. The colorimetric method for determination of serum total lipids based on the sulfo-phosphovanillin reaction. *Am J Clin Patho* 53 : 89-91, 1970
- 24) Biggs HG, Erikson TM, Moorehead WR. A manual colorimetric assay of triglycerides in serum. *Clin Chem* 21 : 437-443, 1975
- 25) Zlatkis A, Zak B. Study of a new cholesterol reagent. *Anal Biochem* 29 : 143-148, 1968
- 26) Friedewald WT, Levy RJ, Frederickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultra centrifuge. *Clin Chem* 18 : 499-502, 1972
- 27) Folch J, Less M, Sloanestanley GH. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissue. *J Biochem* 226 : 497-509, 1957
- 28) 박옥진. 고지방식이, 고콜레스테롤식이, 저지방. 설탕식이 가 흰쥐의 혈청지방 및 변지방에 미치는 영향. *한국영양학회지* 27(8) : 783-794, 1994
- 29) Kasiske BL, O'Donnell MP, Cleary MP, Keane WF. Effects of reduced renal mass on tissue lipids and renal injury in hyperlipidemic rats. *Kidney Int* 35 : 40-47, 1989
- 30) Shimamura T, Morrison AB. A progressive glomerulosclerosis occurring in partial five-sixths nephrorectomized rats. *Am J Pathol* 79 : 95-106, 1975
- 31) 이준호 · 김지인. 식이다가 불포화 지방산의 n-6/n-3 비율에 의한 흰쥐의 지질수준 및 prostaglandin 생성에 대한 연령별 비교. *한국영양학회지* 28(2) : 95-106, 1995
- 32) Brown MS, Goldstein JL. Lipoprotein receptors in the liver : control signals for cholesterol plasma traffic. *J Clin Invest* 72 : 743-747, 1983
- 33) Mahley RW, Innerarity TL. Lipoprotein receptors and cholesterol homeostasis. *Biochem. Biophys Acta* 737 : 197-222, 1993
- 34) Kris-Etherlon PH, Cooper AP. Studies on the etiology of the hyperlipidemia in rats fed an atherogenic diet. *J Lipid Res* 21 : 435-442, 1980
- 35) Guo LSS, Hamilton RL, Ostwal R, Havel RJ. Secretion of nascent lipoproteins and appolipoproteins by perfused livers of normal and cholesterol-fed guinea pigs. *J Lipids Res* 23 : 543-555, 1982