

당뇨병-고지혈증 모델동물의 개발

오승현, 노경진, 박인선¹, 민본홍², 두호경³, 안세영³, 김용석³, 성제경^{*}

서울대학교 수의과대학 발생유전학실, ¹인하대학교 의과대학 해부학교실,
²고려대학교 의과대학 약리학교실, ³경희대학교 한의과대학

Development of Animal Model for Diabetes and Hyperlipidemia

Seung Hyun Oh, Kyung-Jin Roh, In-Sun Park¹, Bon Hong Min², Ho-Kyung Doo³,
Se Young Ahn³, Yong Suk Kim³ and Je Kyung Seong^{*}

Laboratory of Developmental Biology and Genomics,
College of Veterinary Medicine, Seoul National University Seoul 150-742, Korea,
¹Department of Anatomy, College of Medicine, Inha University, Incheon 400-103, Korea,
²Department of Pharmacology, College of Medicine, Korea University, Seoul 136-705, Korea,
³College of Oriental Medicine, Kyunghee University, Seoul 130-702, Korea

ABSTRACTS

Diabetic complication is one of major risk factors leading to vascular disease such as atherosclerosis, stroke, coronary heart disease and etc. Several factors affecting the acceleration of diabetic vascular complication have been known such as hypertension, hyperlipidemia, immune complex and genetic factors. To screen and develop new therapeutics agents for diabetic vascular complication, it is strongly needed to develop animal models for diabetic complications. However in rodents models, diabetic complications is not well developed. Furthermore to assess the possibility of new therapeutics for diabetic vascular complications, diabetic animal models which have the risk factors of diabetic complications is needed. We aim to develop and establish an diabetic animal model which have diabetic complications with hyperlipidemia which is one of risk factors for diabetic complications. We induced insulin-dependent diabetes by intra.venous injection of streptozotocin (35 mg/kg/day) in RICO rats which is a spontaneous animal model for hyperlipidemia. Our models (STZ RICO) showed hyperglycemia, persistent high level of plasma cholesterol and triglyceridemia with severe diabetic renal changes until 28 weeks after induction of diabetes. STZ-RICO rats could be used for the evaluations of newly developed diabetic drugs.

Key words : diabetes, hyperlipidemia, RICO, animal model

서 론

당뇨병은 크게 혈당을 조절하는 인슐린을 분비하는 췌도 베타세포가 비자기 (non-self)로 인식되

어서 체내의 면역세포들에 의하여 공격을 받아 당뇨병이 유발되는 인슐린의존형 당뇨병 (insulin dependent diabetes mellitus, IDDM)과 췌도 베타세포의 인슐린 분비능의 저하, 말초조직의 인슐린 저항성의 증가 등으로 고탄당이 유발되는 인슐린 비의존형 당뇨병 (non-insulin dependent diabetes

^{*}To whom correspondence should be addressed.

Tel: +82-2-880-1259, E-mail: snmouse@snu.ac.kr

mellitus, NIDDM)으로 크게 나뉜다 (Korean Diabetes Association, 1992; Lee and Choi, 1993). 그러나 이러한 대표적인 두 가지 유형 이외에도 당뇨병은 원인과 경과에 따라 다양한 유형이 존재한다. 인디아, 아프리카 일부와 서인도 제도 등 특정 지역에서 주로 발병하며 심한 단백질의 영양실조를 보이는 영양실조성 당뇨병 (malnutrition-related diabetes mellitus), Cushing 증후군, Down 증후군 등 일부 유전적 질환과 내분비 질환 등에 의하여 이차적으로 고혈당을 보이는 이차적 당뇨병 (secondary diabetes), 제2형 당뇨병의 전단계로서 인슐린의 민감도가 감소하여 혈당 증가에 따라서 더더욱 많은 인슐린을 필요로 하는 내당능 장애 (impaired glucose tolerance)와 임신한 산모에서 보이는 임신성 당뇨병이 있다 (Korean Diabetes Association, 1992).

당뇨병은 지속적인 고혈당으로 혈관변성을 유발하며 이에 따라서 당뇨병성 신증, 신경증, 망막증 등의 당뇨병성 합병증을 동반한다. 당뇨병성 신증은 가장 빈번한 당뇨병성 합병증으로 국내에서도 만성신부전증으로 인한 투석 요법 환자의 2위를 차지하고 있다 (Kim and Bang, 1991; Ruy *et al.*, 1992). 당뇨병성 신증 환자는 단백질과 사구체 여과율 (glomerular filtration rate: GFR)의 증가를 보이며 병리소견에서는 사구체 mesangium 영역이 확대되고 사구체 기저막이 비후되어 nodular glomerulosclerosis인 Kimmelstiel-Wilson lesion을 특징적으로 보인다 (Brown and Andres, 1982; Brown *et al.*, 1983; Abrass and Cohen, 1987; Østerby *et al.*, 1990; Riottot *et al.*, 1993). 당뇨병성 신증의 발병과 촉진 요인으로는 고혈압, 고지질혈증, 사구체 기저막의 면역 글로블린 침착, 유전적 소인 등이 알려져 있으나 아직까지 정확한 병인은 밝혀지지 않았다. 당뇨병성 신증과 고혈압의 상관관계를 규명하기 위하여 Somani 등과 Cooper 등, 성과 오는 STZ를 SHR 랫드에 투여하여, 고혈압 모델동물에서 인슐린 의존형 당뇨병을 유발시키면 당뇨병성 신증이 더욱 악화된다고 보고하였다 (Seong and Oh, 1992). 또한 Cooper 등은 STZ으로 당뇨병을 유발시킨 신성 고혈압 모델동물인 유발시킨 Goldblatt 고혈압 랫드에서 혈압강하제 치료가 당뇨병성 신장 손상을 줄일 수 있다고 보고하였다 (Somani *et al.*, 1979; Cooper *et al.*, 1993).

당뇨병의 주된 사망원인은 혈당조절 실패에 따

른 직접적인 것이 아니라 장기간의 고혈당 지속과 함께 고혈압, 고지질혈증, 흡연, 유전적 요인 등으로 당뇨병성 신증, 신경증, 망막증, 심순환계 질환 등의 혈관 합병증이다 (Lee and Choi, 1993). 그러므로 당뇨병의 치료는 혈당 조절 뿐 아니라 이러한 당뇨병성 혈관 합병증의 위험 인자를 동시에 개선할 필요가 있다 (Ramos, 1988). 제2형 당뇨병은 한방 분야에서도 “소갈”로 불리며 다뇨, 다갈, 다식의 증세를 보이는 질병으로 오래 전부터 알려졌다. 한방적 관점에서 치료제가 개발되어 사용되어 왔다. 그러므로 한방 치료제에는 단순한 혈당 개선 효과 뿐 아니라 당뇨병으로 인한 혈관 합병증을 개선시켜 줄 수 있는 약효 성분도 있을 것으로 사료된다. 이러한 한방 제재의 당뇨병 치료효과를 연구하기 위해서는 치료제의 혈당 강하 효과 뿐 아니라 당뇨병성 혈관 합병증의 여러 가지 위험 인자들의 개선 여부도 연구할 수 있는 모델동물 시스템이 필요하다.

본 실험에서는 자연발증 고지혈증 모델동물인 RICO 랫드에 (Cardona-Sanclemente *et al.*, 1988; Fantappie *et al.*, 1989; Lutton *et al.*, 1990, 1994, 1996, 1999; Ouguerram *et al.*, 1992, 1996; Felgines *et al.*, 1994, 1995; Hajri *et al.*, 1995; Luoma *et al.*, 1995, 1997, 1998; Cardona-Sanclemente *et al.*, 1996; Lutton, 1999; Milliat *et al.*, 1998; Mortimer *et al.*, 1998) 채도 베타 세포를 선택적으로 파괴하는 STZ를 투여하여 (STZ-RICO) 인슐린 의존형 당뇨병을 유발시킨 뒤 혈당과 지질변화를 조사하고, 특히 당뇨병성 신증 변화를 관찰하여 당뇨병-고지혈증 모델동물로서 당뇨병성 신증 및 고지질혈증 변화를 관찰하여 당뇨병성 신증의 모델동물로서 유용성을 검토하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 실험동물 및 실험설계

연세대학교 의과대학 실험동물부에서 사육 중인 RICO 랫드를 사용하였다. 생후 8주의 RICO 랫드 수컷 15마리에 citrate buffe (pH 4.5)에 용해한 STZ (Sigma Co., 60 mg/kg)을 복강 내로 투여하여 인슐린의존형 당뇨병을 유발하였다 (Cardona-Sancle-

mente *et al.*, 1988; Fantappie *et al.*, 1989; Lutton *et al.*, 1990, 1994, 1996, 1999; Ouguerram *et al.*, 1992, 1996; Felgines *et al.*, 1994, 1995; Hajri *et al.*, 1995; Luoma *et al.*, 1995, 1997, 1998; Cardona-Sanclemente *et al.*, 1996; Milliat *et al.*, 1998; Mortimer *et al.*, 1998; Lutton, 1999;). 대조군으로는 RICO 랫드 수컷 10마리에 동량의 citrate buffer 만을 투여 하였다. 실험 시작 후 28주 동안 실험동물을 관찰 하였다. 정상대조군으로는 동일 연령의 수컷 WKY 랫드 5마리를 실험에 사용하였다. 실험 기간 동안 실험동물은 온도 $24 \pm 2^\circ\text{C}$, 상대습도 $50 \pm 10\%$, 1일 12시간 인공조명이 유지되는 air barrier SPF 사육실 내에서 사육하였으며 사료 (Pico Lab., PMI Co., USA)와 식수는 자유로이 급여하였다. 동물실험의 전 과정은 대한의학회 동물실험지침에 근거하여 연세대학교 의과대학 실험동물위원회의 승인을 받았다.

2. 체중 및 혈당, 콜레스테롤, 중성지방 검사

당뇨병 유발 전과 유발 후 1주, 9주, 19주, 28주에 체중, 뇨당과 뇨케톤체 (Test-strip, Boehringer Mannheim Co.)를 측정하였다. 실험 시작 후 한달 간격으로 미정맥에서 혈액을 채취하여 혈당 (glucometer Accutrend, Boehringer Mannheim Co.)를 측정하였다. 분리한 혈장에서 콜레스테롤과 중성지방을 colorized enzyme method를 이용하여 측정하였다 (이원과학).

3. 신장의 광학현미경 관찰

실험 종료시에 실험동물을 에테르 마취 후 부검하여 췌장과 신장을 적출하였다. 신장은 적출하여 피막과 지방을 제거한 뒤 NBF (neutral buffered 10% formalin) 용액에 24시간 고정하여 에틸 알코올 탈수과정을 거쳐 $3 \mu\text{m}$ 의 파라핀 조직 절편을 제작하여 hematoxylin & eosin (H&E) 염색을 실시하였고 신장은 periodic acid Schiff (PAS) 염색을 추가로 실시하여 관찰하였다.

결 과

1. 체중 및 혈당 검사

WKY군의 체중은 실험 전 기간을 통하여 다소

간의 증가를 보였다. 실험 개시에 WKY군의 체중은 232 g이었고 실험 종료시인 28주 후에는 342 g이었다. RICO 랫드의 체중은 실험 전기간을 통하여 증가를 보였다. 실험개시에 RICO 랫드의 체중은 245 g이었고 실험 종료 시인 28주 후에는 368 g이었다. STZ-RICO 랫드는 실험 시작 시에는 245 g이었으나 당뇨 발병과 더불어 꾸준히 감소하여 실험 종료시인 28주 후에는 152 g이었다. STZ-RICO 랫드는 RICO 랫드에 비하여 STZ 투여 후 급격한 체중 감소를 보였다 (Table 1). WKY 랫드, RICO 랫드의 혈당은 별다른 변화를 보이지 않았다. WKY 랫드는 실험 시작 시에는 104.4 mg/dl의 혈당치를 보였고 실험 후 28주 후에는 121.0 mg/dl의 혈당치를 보였다. RICO 랫드는 실험 시작 시에는 120.8 mg/dl의 혈당치를 보였고 실험 3개월 후에는 134.0 mg/dl의 혈당치를 보여 약간 증가된 양상을 보였다. STZ 투여 후 STZ-RICO 랫드의 혈당은 급격한 증가를 보여 실험 시작 시에는 120.8 mg/dl의 혈당치를 보였고 실험 9주 후에는 468.4 mg/dl, 실험 28주 후에는 345.2 mg/dl의 혈당치를 보였다 (Table 2).

2. 혈액내 콜레스테롤, 중성지방의 변화

WKY 랫드의 실험 시작시의 혈중 콜레스테롤은 74.1 mg/dl이었고 실험 종료시인 실험 28주 후에는 101.8 mg/dl을 보여 별다른 변화를 보이지 않았다. RICO의 실험 시작시의 혈중 콜레스테롤은 321.3 mg/dl였고, 이 후 지속적인 상승을 보여 실험 종료시인 실험 28주 후에는 476.1 mg/dl을 보였다. STZ-RICO는 실험 시작 시에는 혈중 콜레스테롤이 321.3 mg/dl였으나 실험 9주 후에는 624.1 mg/dl로, 실험 18주 후에는 721.1 mg/dl로, 실험 28주 후에는 514.1 mg/dl로 WKY 및 RICO 랫드에 비하여 급격한 상승을 보였으나 시간이 경과 후 감소하였다 (Fig. 1). WKY 랫드의 실험 시작시의 혈중 중성지방은 102.1 mg/dl이었고 실험 종료시인 실험 28주 후에는 94.8 mg/dl을 보여 별다른 변화를 보이지 않았다. RICO의 실험 시작시의 혈중 중성지방은 321.3 mg/dl였고, 이 후 지속적인 상승을 보여 실험 종료시인 실험 28주 후에는 401.1 mg/dl을 보였다. STZ-RICO는 실험 시작 시에는 혈중 중성지방이 321.3 mg/dl였으나 실험 28주 후에는 821.1 mg/dl로 WKY 및 RICO 랫드에 비하여 급격한 상

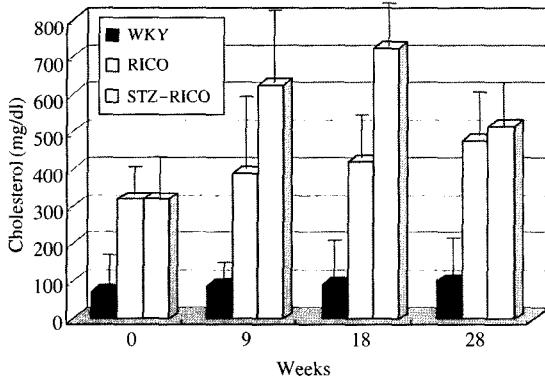


Fig. 1. Plasma cholesterol level of WKY, RICO and STZ-RICO rats.

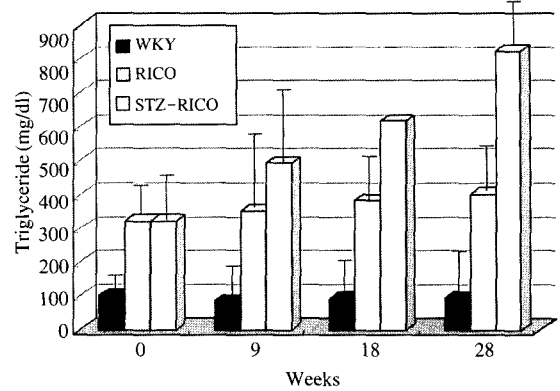


Fig. 2. Plasma triglyceride level of WKY, RICO and STZ-RICO rats.

승을 보였다 (Fig. 2).

3. 신장의 병리학적

WKY군의 신장은 hematoxylin & eosin 염색과 PAS 염색소견에서 별다른 이상 없이 정상적으로 관찰되었다. RICO 랫드의 신장에서는 약간의 사구체 경화 소견을 보였다. STZ-RICO군의 신장의 횡단면에서 육안적으로 수질의 신세뇨관 부위가 심하게 위축된 소견이 빈번히 관찰되었다. RICO 랫드의 신장은 별다른 변화를 보이지 않았으나 미약한 사구체 경화 소견을 보였다. STZ-RICO군의 신장은 미만성 사구체 경화소견을 보였다. 사구체 경

화와 함께 세뇨관의 증대 등이 빈번하게 관찰되었다. STZ-RICO군의 사구체내에서는 PAS에 양성으로 반응하는 mesangium의 증식이 관찰되었다. 심한 mesangium의 증식으로 심각한 사구체 경화 소견을 보였으며 이러한 변화는 RICO 랫드와 비교하여 볼 때 손상 정도가 더욱 심하였다 (Fig. 3).

고찰 및 결론

유전적인 고지혈증 모델동물에서 당뇨병을 유발하여 당뇨병성 신증과 신증의 위험인자 중의 하나

Table 1. Changes of body weight in STZ-induced insulin-dependent diabetic WKY and SHR rats

Group		0 day	9 wks	18 wks	28 wks
WKY	(5)	232 ± 17.6	259 ± 19.1	311 ± 12.1	342 ± 9.1
RICO	(10)	245 ± 21.3	287 ± 21.4	324 ± 18.2	368 ± 8.7
STZ-RICO	(15)	245 ± 21.3	190 ± 25.8	145 ± 14.5	152 ± 4.1

The data are shown as mean ± S.D (g).

The numbers of parenthesis are numbers of animals used.

Table 2. Changes of blood glucose in STZ-induced insulin-dependent diabetic WKY and SHR rats

Group		0 day	9 wks	18 wks	28 wks
WKY	(5)	104.4 ± 12.4	111.4 ± 4.9	113.1 ± 12.1	121.0 ± 12.5
RICO	(10)	120.8 ± 16.4	122.4 ± 9.4	121.7 ± 14.1	134.0 ± 12.1
STZ-RICO	(15)	120.8 ± 16.4	468.4 ± 42.1	362.0 ± 54.1	345.0 ± 59.1

The data are shown as mean ± S.D (mg/dl).

The numbers of parenthesis are numbers of animals used.

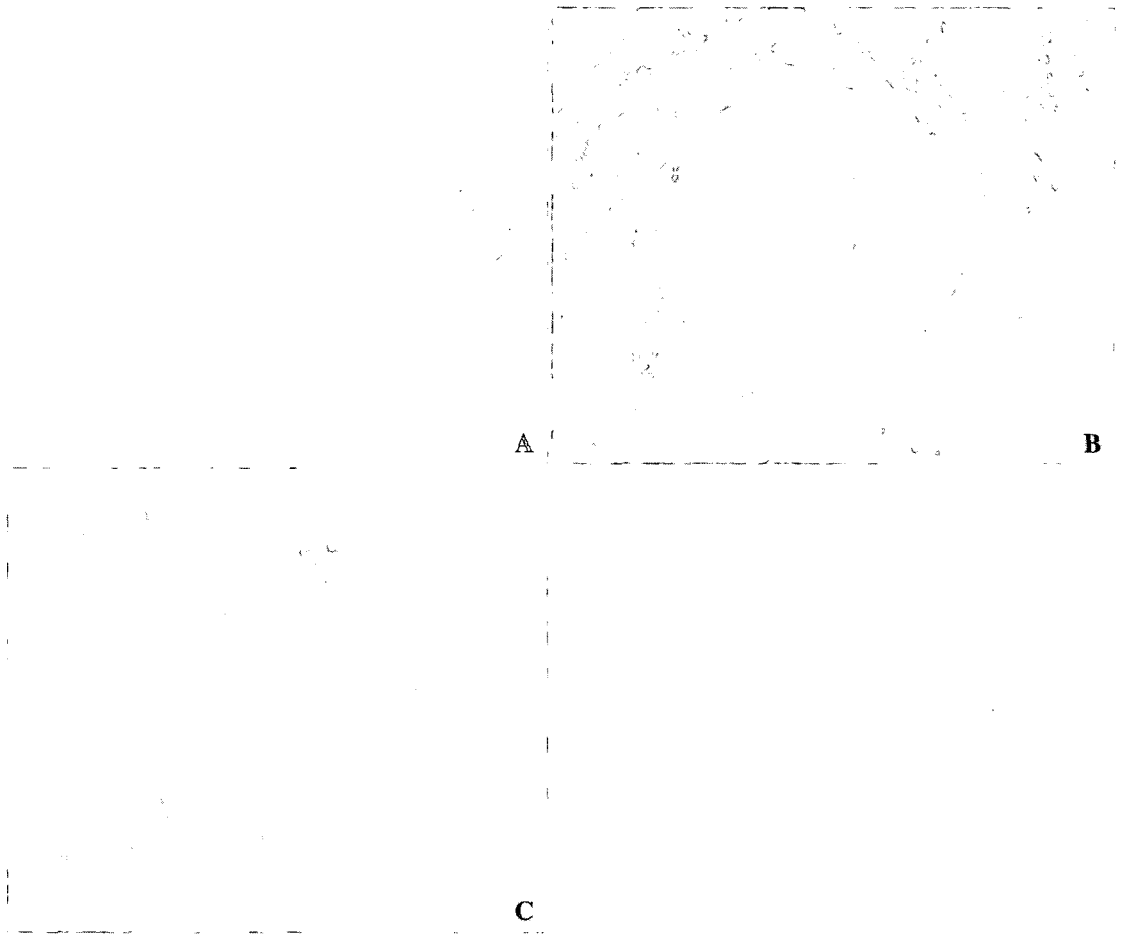


Fig. 3. Histopathology of kidney in RICO and RICO-STZ rats. A: Kidney of WKY rats in 20 weeks after experiments. $\times 200$, PAS; B: Kidney of RICO rats in 20 weeks after experiments. $\times 400$, PAS; C: Kidney of STZ-RICO rats in 20 weeks after STZ-treatment. $\times 400$, PAS.

인 고지혈증이 동시에 발현되는 모델동물을 개발하여 당뇨병성 합병증과 당뇨병의 치료제 개발에 이용하고자 고지혈증 모델동물인 RICO 랫드에 STZ를 투여하여 당뇨병을 유발하였다.

당뇨병성 신증은 당뇨병성 혈관합병증의 가장 흔한 합병증으로서 유전적 소인, 고지혈증, 면역복합체 등이 위험인자로 작용하며, 그 병증의 경과에 고지혈증이 영향을 미친다고 알려져 있다. 그러므로 당뇨병성 신증의 치료제는 혈당강화와 고지질 혹은 고혈압을 효과적으로 개선 시킬 수 있는 것이 요구된다. 이러한 연구 목적에 적합한 모델동물을 개발하기 위하여 본 연구에서 사용된 STZ-

RICO 모델은 당뇨병성 신증 변화의 주요 위험인자인 고콜레스테롤과 고중성지방을 동반하여 치료제 스크리닝의 적합한 모델동물로 사료된다.

당뇨병 신증 환자에서 단백뇨의 검출, 사구체 여과량(GFR)의 감소, 신성 고혈압의 동반 등의 기능적인 변화와 더불어 mesangium의 증식, 사구체 기저막의 비후, 신종대 등의 형태적인 변화를 수반한다 (Somani *et al.*, 1979; Østerby *et al.*, 1990). 또한 당뇨병 환자의 당뇨병성 신증소견은 결절성 사구체 경화증인 Kimmelstiel-Wilson 소견을 그 특징으로 하고 있으나 (Brown *et al.*, 1983; Abrass and Cohen, 1987) 본 실험에서는 당뇨병성 설치류에서

결절성 사구체 경화소견은 보이지 않는다는 결과와는 다르게 STZ-RICO에서 결절성 사구체 병변이 관찰되었다. Mesangial 세포는 사구체 모세혈관 사이에 있으며 기저막 물질을 생산하며 macromolecule의 uptake와 intake에 관여하는 것으로 알려져 있다 (Brown and Andres, 1982; Brown *et al.*, 1983). 본 실험에서 보인 STZ-RICO의 mesangium의 증식도 신장의 기능적인 손상을 가져왔을 것으로 여겨진다.

말초 모세혈관의 포도당 섭취율이 대동맥과 달리 인슐린 감수성에 비해서 높다는 사실과 모세혈관 내피세포와 mesangial 세포에 insulin like growth factor-I과 tumor necrosis factor와 같은 성장인자의 특이한 수용체가 많이 존재한다는 연구는 당뇨병성 신증과 같은 미세혈관 합병증에 혈관 내피세포와 mesangial 세포가 관련되어 있음을 시사한다 (Cooper *et al.*, 1986; Østerby *et al.*, 1990; Yugarani *et al.*, 1996).

본 실험에서 STZ-RICO에서 보이는 신사구체 경화와 세뇨관의 병변은 당뇨병성 사구체 병변의 특이한 소견으로 사람에서 보고된 소견과 일치하며 실험적으로 streptozotocin으로 당뇨병을 유발한 Sprague Dawley 랫드에서 관찰된 결과와도 일치한다 (Somani *et al.*, 1979, Brown *et al.*, 1983). RICO에서도 고지혈증의 발증과 더불어 사구체에서 미약한 사구체 경화소견과 mesangial area의 증대, foam cell이 관찰된다는 보고가 있으나 본 실험에서 RICO에서 미약한 사구체 경화소견만을 보인 이유는 본 실험의 결과가 12개월령 이하의 RICO를 대조군으로 사용하여 그 경과시기가 짧은 것에 기인한다고 여겨진다 (Cooper *et al.*, 1986; Sultan *et al.*, 1990; Lutton and Champarnaud, 1994; Tsi and Tan, 1996).

면역글로불린류의 신사구체 침착은 당뇨병성 신증 뿐 아니라 다양한 신장 질환에서 관찰되며 신사구체의 병변을 악화시킨다고 알려져 있다 (Abrass and Cohen, 1987). 당뇨병성 신증 환자의 신장에서 IgG, IgA와 IgM 등이 양성으로 검출되며 신증발현과 더불어 유의하게 증가되었다는 Funabiki의 보고와 인슐린 의존형 당뇨병 모델 동물인 NOD 마우스의 신사구체에서 당뇨병성 신증의 발현과 더불어 면역글로불린의 침착이 관찰된다는 결과로 보아 본 연구에서 개발된 모델의 신증 병변 악화에

이러한 면역복합체가 관여되었는지 향후 연구가 필요하다 (Cooper *et al.*, 1986; Østerby *et al.*, 1990).

사구체 기저막은 여러 종류의 당단백으로 구성되어 있다. 그것은 collagen류와 非collagen류의 당단백으로 대별된다. 고농도의 glucose 상태에서 mesangial 세포를 배양하면 collagen IV의 합성과 분비가 증가된다는 보고와 streptozotocin으로 당뇨병을 유발한 Sprague Dawley 랫드의 신사구체를 면역조직화학적 방법으로 관찰하여 collagen IV가 비후된 기저막 부위 (basal laminae)에 많이 침착된 것이 보고된 것으로 보아서 세포의 기질 발현의 증가가 당뇨병성 신증과 관련이 있을 것으로 사료되는 바, 본 동물모델에서 보인 사구체 병변의 악화와 관련이 있는지의 연구가 필요할 것으로 사료된다 (Cooper *et al.*, 1986; Sultan *et al.*, 1990).

RICO 랫드는 Wistar 계열에서 개발된 고지혈증 모델동물로서 polygenic 한 유전자의 결합에 기인한 고지혈을 보인다. 특징적으로 높은 고콜레스테롤과 고중성지방을 보이나 동맥경화증 등의 혈관 병변은 심하지 않은 모델이다 (Cardona-Sanclemente *et al.*, 1988; Fantappie *et al.*, 1989; Felgines *et al.*, 1994, 1995; Hajri *et al.*, 1995; Cardona-Sanclemente *et al.*, 1996; Luoma *et al.*, 1995, 1997, 1998; Lutton, 1999; Lutton *et al.*, 1990, 1994, 1999; Ouguerram *et al.*, 1992, 1996; Milliat *et al.*, 1998; Mortimer *et al.*, 1998). 그러나 본 연구에서 당뇨병이 동반된 고지혈증 모델동물 RICO 랫드에서 심한 사구체 병변을 보인 점으로 보아서 설치류 모델에서 혈관 병증을 보이기 위해서는 고혈당과 고지혈증이 동시에 동반되는 것이 필요하다고 사료된다.

고지혈증 모델동물 RICO 랫드에서 STZ으로 유발된 인슐린 의존형 당뇨병은 RICO 랫드의 경우에 비하여 더욱 심함 콜레스테롤과 중성 지방의 증가를 보였고 RICO 랫드에 비하여 신장의 병변 또한 심하였다. 이러한 당뇨병성 신증이 더욱 악화되는 것에는 당뇨병성 신증의 주요 위험인자인 고지혈증의 증가가 관련이 있을 것으로 추측된다. STZ-RICO 모델은 당뇨병과 당뇨병성 합병증의 위험인자인 고지혈증의 변화를 동시에 관찰할 수 있는 좋은 모델동물로서 고혈당 개선과 당뇨병성 합병증의 위험인자를 동시에 연구할 수 있는 모델동물로써 활용될 수 있을 것으로 생각된다.

감사의 글

실험 기간 동안 당뇨병 동물을 유지, 관리하는데 큰 도움을 준 연세대 학교 임상의학연구소센터 실험동물부 강봉수, 김병곤, 김형관, 이정형 선생님들에서 감사드립니다. 본 연구과제는 2000-2002년도 보건복지부 한방치료기술연구개발연구비 (HMP-00-CO-06-0006)의 지원을 받았습니다.

참고 문헌

- 김용수 방병기. 우리나라 투석요법의 현황. 대한신장학회지, 1991; 11: 187-199.
- 대한당뇨병학회, 당뇨병의 역학. "당뇨병학" 대한당뇨병학회지, 고려의학, 서울. 1992, 11-24.
- 류진숙, 이기업. 연령 및 이환기간에 따른 당뇨병 만성 혈관합병증의 유병율과 연관성. 당뇨병, 1992; 16(2) : 145-150.
- 성제경, 오양석. 고혈압 모델 동물 (SHR)에서 streptozotocin 으로 유발한 인슐린 의존형 당뇨병에 관한 연구. 한국 실험동물학회지, 1992; 8(2): 161-174.
- 이태희와 최영길. 당뇨병성혈관합병증의 역학. 당뇨병성혈관합병증, 서울, 고려의학. 1993; 21-30,
- Abrass CK and Cohen AH. Accelerated glomerulosclerosis in diabetic rats with immunocomplex injury. Diabetes, 1987; 36: 1246-1253.
- Brown DM and Andres GA. Kidney complications. Diabetes, 1982; 31(Suppl. 1) : 71-81.
- Brown DM, Steffes MW, Thibert P, Azár S and Maver SM. Glomerular manifestations of diabetes in the BB rat. Metabolism, 32(7) (Suppl. 1) : 1983; 131-135.
- Cardona-Sanclemente LE, Ferezou J and Lutton C. Cholesterol metabolism in the genetically hypercholesterolemic (RICO) rat. II. A study of plasma lipoproteins and effect of dietary cholesterol. Biochim Biophys Acta. 1988; 960(3): 382-389.
- Cardona-Sanclemente LE, Sultan F and Griglio S. Characterization and quantification of apolipoprotein E in the genetically hypercholesterolemic rat (RICO). Rev Esp Fisiol. 1996; 52(1): 15-22.
- Cooper ME and Allen TJ. Accelerated progression of diabetic nephropathy in the spontaneously hypertensive streptozotocin diabetic rat. Clin Exp Pharmacol Physiol, 1986; 13: 655-662.
- Fantappie S, Maggi FM, Cancellieri M, Bosisio E, Malavasi B and Catapano AL. Effect of bezafibrate on plasma lipid in a strain of genetically hypercholesterolemic RICO rats. Pharmacol Res. 1989; 21(Suppl 1): 109-110.
- Felgines C, Serougne C, Mathe D, Mazur A and Lutton C. Effect of simvastatin treatment on plasma apolipoproteins and hepatic apolipoprotein mRNA levels in the genetically hypercholesterolemic rat (RICO). Life Sci. 1994; 54(5): 361-367.
- Felgines C, Serougne C, Mazur A, Ferezou J, Lutton C and Rayssiguier Y. Hepatic apolipoprotein and LDL receptor gene expression in the genetically hypercholesterolemic (RICO) rat. Atherosclerosis. 1995; 117(1): 15-24.
- Hajri T, Ferezou J, Laruelle C and Lutton C. Crilvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor, inhibits cholesterol absorption in genetically hypercholesterolemic rats. Eur J Pharmacol. 1995; 286(2): 131-136.
- Luoma H, Alakuijala P, Korhonen A, Nevalainen T, Kuronen M and Jauhiainen M. Serum lipoprotein levels in genetically hypercholesterolaemic RICO rats: effects of a high-sucrose-cholesterol diet without or with altered magnesium and fluoride content. Scand J Clin Lab Invest. 1995; 55(6): 495-503.
- Luoma H, Jauhiainen M, Alakuijala P and Nevalainen T. Seven weeks feeding of magnesium and fluoride modifies plasma lipids of hypercholesterolaemic rats in late growth phase. Magnes Res. 1998; 11(4): 271-282.
- Luoma H, Metsa-Ketela T, Jauhiainen M, Alakuijala P, Korhonen A and Nevalainen T. Effects of dietary fluoride and magnesium supplements on cyclic adenosine monophosphate (cAMP), calcium and magnesium levels in aorta of genetically hypercholesterolaemic RICO rats. Scand J Clin Lab Invest. 1997; 57(5): 421-425.
- Lutton C. [The RICO rat (genetically hypercholesteremic): a good model for testing a food substance or a drug specific for a key enzyme of cholesterol metabolism]. Reprod Nutr Dev. 1999; 39(4): 481-495.
- Lutton C. Anatomical heterogeneity of the intestinal mucosa and cholesterol homeostasis. A review of studies with normal and genetically hypercholesterolemic (RICO) Rat. Digestion. 1996; 57(1): 1-10.
- Lutton C and Champarnaud G. Cholesterol synthesis and high density lipoprotein uptake are regulated independently in rat small intestinal epithelium. Gut. 1994; 35(3): 343-346.
- Lutton C, Milliat F, Feurgard C, Mathe D, Aigueperse J and

- Meslin JC. Regional cholesterol synthesis in the intestinal mucosa of the genetically hypercholesterolaemic RICO rat: kinetic study following whole-body gamma-irradiation. *Int J Radiat Biol.* 1999; 75(2): 175-181.
- Lutton C, Ouguerram K, Sauvage M and Magot T. Turnover of [¹⁴C] sucrose HDL and uptake by organs in the normal or genetically hypercholesterolemic (RICO) rat using a constant infusion method. *Reprod Nutr Dev.* 1990; 30(1): 97-101.
- Milliat F, Serougne C, Gripois D and Lutton C. Effects of in-sulin deficiency on lipoproteins and their hepatic receptors in Rico rats. *CR Acad Sci III.* 1998; 321(12): 999-1006.
- Mortimer BC, Beveridge DJ, Phan CT, Lutton C and Redgrave TG. The diurnal rhythms of cholesterol metabolism and plasma clearance of model chylomicrons: comparison of normal and genetically hypercholesterolemic rats (RICO). *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 1998; 120(4): 671-680.
- Ouguerram K, Magot T and Lutton C. Metabolism of intestinal triglyceride-rich lipoproteins in the genetically hypercholesterolemic rat. *Atherosclerosis.* 1992; 93(3): 201-208.
- Ouguerram K, Magot T and Lutton C. Metabolism of plasma lipoproteins in the genetically hypercholesterolemic rat (RICO). *Metabolism.* 1996; 45(1): 4-11.
- Ramos OL. *Diabetes mellitus and hypertension.* 1988; 11 (Suppl. I): 1-14-1-18.
- Riottot M, Olivier P, Huet A, Caboche JJ, Parquet M, Khallou J and Lutton C. Hypolipidemic effects of beta-cyclodextrin in the hamster and in the genetically hypercholesterolemic Rico rat. *Lipids.* 1993; 28(3): 181-188.
- Somani P, Singh HP, Saini RK and Robinovitch A. Streptozotocin-induced diabetes in the spontaneously hypertensive rat. *Metabolism,* 1979; 28: 1075-1077.
- Østerby R, Parving HH, Hommel E, Jorgensen HE and Lokkegaard H. Glomerular structure and function in diabetic nephropathy. Early to advanced stages. *Diabetes,* 1990; 39: 1057-1062.
- Sultan F, Cardona-Sanclemente LE, Lagrange D, Lutton C and Griglio S. Lipoprotein lipase and hepatic lipase activities in a hypercholesterolaemic (RICO) strain of rat. Effect of dietary cholesterol. *Biochem J.* 1990; 1; 266(2): 349-353.
- Tsi D and Tan BK. Effects of celery extract and 3-N-butylphthalide on lipid levels in genetically hypercholesterolaemic (RICO) rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1996; 23(3): 214-217.
- Yugarani T, Tan BK and Das NP. The effects of tannic acid on serum and liver lipids of RAIF and RICO rats fed on high fat diet. *Comp Biochem Physiol Comp Physiol.* 1993; 104(2): 339-343.