

실험적으로 유도된 당뇨백서의 심근병증에 관한 조직병리학적 연구

단국대학교 치과대학 구강악안면외과학교실

안진수 · 이재훈

HISTOPATHOLOGICAL STUDY ON CARDIOMYOPATHY IN EXPERIMENTALLY INDUCED DIABETIC RATS

Jin-Su Ahn, Jae-Hun Lee

Dept. of Oral & Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Dankook University

Diabetes mellitus revealed a chronic disorder of lipid, carbohydrate and protein metabolism characterized by insulin deficiency, and a striking tendency toward development of atherosclerosis, microangiopathy, nephropathy, neuropathy and recently cardiomyopathy etc.

The mechanism of heart failure in patients with diabetic cardiomyopathy is not clear but diabetic cardiomyopathy usually occurs in persons with long standing diabetes. After diabetes induced in male Sprague-Dawley strain rats by injection of streptozotocin(60mg/kg), cardiac tissue with hematoxylin-eosin and Masson's trichrome stain was examined at 3 days, 1, 2, 4, 6 weeks later under light microscope.

The results were obtained as follows :

- 1. In H&E stain of control group, myocardiac cells were shorter than skeletal muscle cell, which was branched out and connected each other at terminal with striation, intercalated disk and nucleus at center of cell.*
- 2. In MT stain of control group, a few of collagen fibrile were seen at perivascular interstium, but wasn't seen between skeletal muscle fiber, and cardiac muscle was seen in various size.*
- 3. In MT stain of experimental group, increased collagen fiber deposition at perivascular interstiums were seen periodically.*
- 4. In MT stain of experimental group, incresed collagen fiber deposition at interstitial matrix between perimyocardiac cells were seen at 3 day, 4 weeks and 6 weeks after DM induction.*

5. In H&E stain of experimental group, partial degeneration of myocardiac cells was seen after 4 weeks of DM induction.

From above results, streptozotocin induced diabetes mellitus increased collagen around perivascular and between intercellular matrix in heart.

I. 서 론

Medalie¹⁾는 문명 제 1기에는 감염성 질환이 감소하고, 제 2기에 당뇨병이 증가하며, 제 3기에 당뇨병 이환율이 가장 높고 심근경색증이 증가하며, 제 4기에 당뇨병이 감소되고 제 5기에는 심근경색증이 감소 된다는 가설을 제시하였다. 문명의 발달과 질병의 변동에 대한 Medalie의 모델에 의하면 현재 유럽과 미국의 선진국들은 제 4기에서 제 5기로 이행되고 있지만, 우리 나라는 제 2기에서 제 3기로 진행되고 있는 것으로 추측된다²⁾.

인슐린과 항생제 개발로 당뇨병성 급성 합병증에 의한 사망율이 감소하였으며, 당뇨병 환자의 수명연장으로 인한 당뇨병성 만성 합병증인 타액분비의 저하에 의한 구강건조증³⁾, 치아의 우식이환율의 증가⁴⁾, 치근막의 비후 및 치조골의 빠른 흡수⁵⁾, 창상치유 지연⁶⁾, 치은조직내 혈관벽의 비후⁷⁾, 구강내 상주균의 변화⁸⁾, 교원질 분해효소의 활성도 증가⁹⁾, 다형핵 백혈구의 기능변화¹⁰⁾, 치은열구 삼출액내 당분의 증가^{11,12)}, 당뇨병성 망막증(Retinopathy)¹³⁾, 신경증(Neuropathy)^{14,15)}, 신병증(Nephropathy)^{16,17)}, 당뇨병성 위무력증(Gastroparesis diabeticorum)¹⁸⁾, 당뇨병성 족부병변(Diabetic foot lesion)^{19,20)}, 심근병증(Diabetic cardiomyopathy)²¹⁾ 및 혈관병증(Angiopathy)^{22,23)}등이 임상적으로 더 많은 관심의 대상이 되고 있다.

당뇨병과 관계되는 심혈관계 질환은 크게 관상동맥 질환(Coronary artery disease), 당뇨병성 심근병증(Diabetic cardiomyopathy), 그리고 고혈압(Hypertension)으로 나뉘어지는데, 비록 인슐린치료가 당뇨병환자의 예후를

비약적으로 발전시켰지만, Framingham의 심장연구에 의하면 당뇨병 환자에서 건강한 사람에 비하여 심혈관 질환으로 사망하는 상대적 위험도가 남자에서 2.1배, 여자에서는 4.9배가 된다고 하였고 아직도 모든 당뇨병 환자의 절반이상이 심혈관계 질환으로 사망하고 있다²⁴⁻²⁶⁾.

심혈관계 질환중에서 당뇨병성 심근병증은 Kannel등²⁷⁾이 역학적(Epidemiological)으로, Regan등²⁸⁾이 임상적(Clinical)으로, Hamby등²⁹⁾이 병리학적(Pathological)으로 죽상관상동맥 질환(Atherosclerotic coronaryartery diseases), 고혈압, 심장판막병증(Valvular disease)과 독립적으로 발생한다고 주장하여 관심의 대상이 되고 있다.

본 연구의 목적은 Streptozotocin 유도 당뇨병 백서의 심장조직을 Hematoxylin-Eosin 염색과 Masson's trichrome 염색을 하여 광학현미경으로 조직병리학적 변화를 정상백서와 비교 관찰하여, 임상에서 흔히 볼 수 있는 당뇨병성 심근병증 환자의 치료에 응용하고자 하였다.

II. 연구재료 및 방법

A. 연구재료

일정기간 동일 조건하에서 사육된 체중 150g 내외의 웅성 백서(Sprague-Dawley) 22마리를, 대조군 4마리와 실험군 20마리로 배정하였고, 실험적으로 당뇨병을 유도하기 위한 약제로는 Streptozotocin(Sigma, U.S.A.)을 사용하였다.

B. 연구방법

1. 당뇨병의 유도

실험군은 Citric buffer(0.5M, pH 4.5)에 용해한 Streptozotocin을 60mg /Kg 단위로 백서의 미정맥에 주사하여 당뇨병을 유도하였고, 2주후 채취한 혈액의 혈당치를 Dextrometer (AMES Co.)로 측정하여 250mg 이상이며, 실험기간동안 유지된 백서만을 당뇨백서로 인정하였다.

2. 희생

당뇨유도 3일, 1, 2, 4 및 6주 간격으로 4마리씩 희생시키고 심장을 채취하여 대조군과 비교하였다.

3. 관찰

파라핀 포매 후 4 μ m로 절편을 제작하여 Hematoxylin-Eosin(H&E) 염색과 Masson's trichrome(MT) 염색을 시행하여 광학현미경으로 관찰하였다.

III. 연구 결과

A. 대조군 H & E 소견과 MT 소견

심근세포는 골격근세포보다는 길이가 짧고, 여러갈래로 가지를 치면서 세포의 양단이 다른 세포들과 서로 연결되어 있었으며 세포의 가운데 부분에 핵을 가지고 있고 횡문(Striation)과 윤반(Intercalated disk)이 관찰되었다.

혈관주위에 미약한 교원섬유가 관찰되며, 심근섬유사이에는 교원섬유가 관찰되지 않았고 다양한 크기의 심근섬유가 보였다(Fig. 1).

B. 실험군

1. 당뇨유도 3일째 H&E 소견과 MT 소견
혈관주위에 교원섬유의 증가가 관찰되며 근섬유사이의 간질에 국소적인 섬유성 결체조직이 보였다(Fig. 2).

2. 당뇨유도 1주째 H&E 소견과 MT 소견
혈관주위에 교원섬유의 증가가 관찰되었다(Fig. 3).

3. 당뇨유도 2주째 H&E 소견과 MT 소견
혈관주위에 교원섬유의 증가가 관찰되며 근섬유사이의 간질에 국소적인 섬유성 결체조직이 보였고 방추형 조섬유세포가 보였다(Fig. 4).

4. 당뇨유도 4주째 H&E 소견과 MT 소견

혈관주위에 교원섬유의 증가와 국소적인 지방세포의 증가가 관찰되며 부분적으로 심근섬유의 크기의 감소와 불규칙한 배열, 심근섬유사이의 간질에 섬유성 결체조직의 침윤양상이 보였다(Fig. 5).

5. 당뇨유도 6주째 H&E 소견과 MT 소견

혈관주위에 교원섬유의 증가가 관찰되며 심근섬유사이의 간질에 국소적인 섬유성 결체조직이 보였고, 부분적인 심근세포의 호산성 변화와 불규칙한 배열이 보였다(Fig. 6).

IV. 총괄 및 고찰

인슐린의 절대적 또는 상대적 결핍으로 인한 고혈당과 탄수화물, 지질, 단백질의 대사장애를 일으키는 임상적 증후군인 당뇨병은 1921년에 인슐린과 1940년대 이후의 여러가지 항생제의 개발로 급성 대사성 합병증인 당뇨병성 케톤산혈증(Diabetic keton acidosis)과 고장성 비케톤 혼수(Hyperosmotic nonketotic coma), 그리고 감염성 질환으로 인한 사망율이 감소되면서 경제적인 발달과 비례하여 증가하는 추세에 있어 심각한 사회문제로 대두되고 있다²⁹⁻³³⁾.

구강내에서 타액분비의 저하에 의한 구강건조증, 우식이환율의 증가, 치근막의 비후 및 치조골의 빠른 흡수, 창상치유의 지연, 치주조직질환의 빠른 진행, 치은조직내 혈관벽의 비후, 구강내 상주균의 변화, 교원질 분해효소의 활성화 증가, 다형핵 백혈구의 기능변화, 치은열구 삼출액내 당분의 증가등의 변화를 일으키는 당뇨병은 전신적으로도 당뇨병성 망막증(Retinopathy), 신경증(Neuropathy), 신병증(Nephropathy), 당뇨병성 위무력증(Gastroparesis diabeticorum), 당뇨병성 족부병변(Diabetic foot lesion), 심근병증(Diabetic cardiomyopathy), 뇌졸중, 관상동맥질환 및 말초혈관질환등의 만성 합병증을 유발한다³⁻²³⁾.

당뇨병과 관계되는 심혈관계 질환은 크게 관상동맥질환(Coronary artery disease), 당뇨병성 심근병증(Diabetic cardiomyopathy), 그리고 고혈압(Hypertension)으로 나뉘어지는

데, 비록 인슐린치료가 당뇨병환자의 예후를 비약적으로 발전 시켰지만, Framingham의 심장연구에 의하면 당뇨병환자에서 건강한 사람에 비하여 심혈관계 질환으로 사망하는 상대적 위험도가 남자에서 2.1배, 여자에서는 4.9배가 된다고 하였고 아직도 모든 당뇨병환자의 절반이상이 심혈관계 질환으로 사망하고 있다.²⁴⁻²⁶⁾

인간에서 당뇨병이 율혈성 심부전의 위험요 소라고 오래전부터 알려져왔지만^{34,35)} Hamby²⁸⁾, Regan²⁷⁾은 임상적으로, Kannel²⁶⁾은 역학적 (Epidemiology)으로, Blumenthal과 Goldenberg³⁶⁾, Bahn³⁷⁾, Factor³⁸⁾, Vihert³⁹⁾, Neubauer와 Christensen⁴⁰⁾, Rubler⁴¹⁾은 병리적으로 당뇨병환자에서 당뇨병성 심근병증은 관상동맥 질환, 고혈압, 심장판막 질환과는 독립적으로 발생한다고 주장하였고, Miller⁴²⁾, Ingebretsen⁴³⁾, Fein³⁵⁾, Vadlamudi⁴⁴⁾은 쥐 실험으로, Fein³⁵⁾, Bhimji⁴⁵⁾, Fields⁴⁶⁾은 토끼 실험으로, Regan²⁵⁾, Pogatsa⁴⁷⁾은 개 실험으로 Haider⁴⁸⁾은 원숭이 실험으로 당뇨병의 심장기능이상(Cardiac dysfunction)은 대혈관의 변화와는 무관함을 실험적으로 보고하였다.

이렇게 비로서 최근에야 당뇨병의 독립적인 합병증으로써 보고된 당뇨병성 심근병증은 보통 장기간 당뇨병에 이환된 환자에서 발생되지만 때때로 당뇨병성 심근병증의 징후(Sign)가 당뇨병이 나타나기 전에도 관찰된다.^{49,50)}

동물실험에서 실험적인 당뇨병의 유도는 췌장 절제술⁵¹⁾과 Alloxan⁵²⁾이나 Streptozotocin⁵³⁾ 등의 화학약제가 사용되고 있는데, 본 실험에 사용된 Streptozotocin이 Alloxan에 비하여 더욱 예민한 약제로 보고되고 있다.^{54,55)} 1960년에 처음 발견된 Streptozotocin은 항생작용(Antibiotic), 항암작용(Antitumor), 발암작용(Carcinogenic)이 보고된 약물로서, Rerup⁵⁶⁾은 Alloxan이나 Streptozotocin은 췌장의 베타세포에 직접적으로 손상을 줌으로써 당뇨병을 유발한다고 하였다.⁵⁷⁻⁵⁹⁾

당뇨병성 심근병증의 원인은 아직 명확하게 밝혀지지 않았지만 인슐린의 결핍과 관련된 Myofiber의 대사 이상, Glycosylation이나 그

외의 생화학적 이상으로 인한 간질 Proteoglycan의 변화, 신경병증(Neuropathy)으로 인한 이차적인 수축력 변화, 모세혈관 투과성(Permeability)에 영향을 주어 세포의 기능을 변환시키는 당뇨병환자의 망막(Retina)이나 신장에서 볼수 있는 것과 유사한 미세혈관병증(Microvasculopathy)이 기여요인으로 고려되어지고 있다.⁶⁰⁻⁷⁸⁾

당뇨병성 심근병증의 생리학적 변화에 대한 연구는 Ahmed⁶⁰⁾, Rubler⁴¹⁾등은 당뇨병환자에서 Noninvasive와 Invasive study를 통하여 심장의 예비력(Cardiac reserve)가 감소한다고 하였고, Regan²⁷⁾은 12명의 환자중 8명이 증상이 없었으나 좌심실벽의 Stiffness가 증가하여 당뇨병성 심근병증의 전구단계임을 보고하였고 나머지 4명은 임상적인 심부전의 증상이 있었으며 4명중 3명은 운동 저하(Diffuse hypokinesis)가 Ventriculography에서 나타난다고 하였고 조직화학적으로 간질에 당단백이 증가하는 것과 관련이 있다고 하였으며 동물실험에서 좌심실의 확장순응도(Compliance)가 비정상이라고 하였다.^{80,81)}

이런 심장의 기능저하는 심근수축과 유지에 필수적인 심장의 Myofibrillar ATPase activity와 Sarcoplasmic reticulum의 Calcium ATPase activity의 감소와 관련이 있는 것으로 알려져 있다.⁸²⁾

당뇨병성 심근병증의 병리조직학적 그리고 생화학적 변화로는 Rubler⁴¹⁾, Regan^{25,27)}, Ledget⁸³⁾, Baandrup⁸⁴⁾, Koltai⁸⁵⁾은 이런 심장기능 이상은 결체조직이 간질과 혈관주위에 증가하는 것과, Intercellular matrix에 특별한 성분이 증가, 작은 동맥의 Hyaline thickening, 심실 비대, Scattered focal fibrosis와 관련이 있다고 하였고, Regan²⁵⁾이 간질성 당단백, Triglyceride와 Cholesterol의 축적으로 PAS 양성반응이 증가한다고 하였으며 만성 당뇨병은 심근의 구성(Myocardial composition)과 기능을 바꾼다고 하였다.

Mirsky⁸⁶⁾은 혈관주위와 심근세포 간질에 섬유성 단백질의 증가가 심근의 Stiffness와 관련이 있다고 보고하였고, Modrak⁸⁸⁾은 당뇨유도

6주 백서에서 심근의 교원질(Collagen)의 증가와 조직내 Sodium과 물의 증가가 심근의 Stiffness를 유발한다고 하였다^{25, 27, 45, 48, 87}.

Thompson등²⁴은 혈관주위와 간질의 결합조직의 증가는 인슐린치료로 대부분 회복된다고 하였다^{88, 89}.

Regan⁹⁰, Koltai⁸⁵, Bakth등⁹¹은 개에서 Haider등⁴⁸은 원숭이에서 Reinila와 Akerblom⁹², Thompson²⁴, Jackson⁸², Tarach⁹³, Factor등⁹⁴은 쥐에서 Bhimji등⁸⁵은 토끼에서 Giacomelli와 Wiener⁹⁶, Saito등⁹⁷은 생쥐에서 당뇨병성 심근병증의 미세구조적 연구(Ultrastructural Study)를 하여 Glycogen particle과 Lipid 침착의 증가, Intercalated disc fascial adherens의 부종, Myofibril과 Transverse tubules, Sarcoplasmic reticulum의 소실, 근세포 용해(Myocytolysis), Mitochondrial 부종 또는 파괴, 공포화를 보고 하였다.

본 실험의 H&E 염색 4주 소견부터 일부 심근세포의 배열이 불규칙해지며, 호산성 세포질이 증가하고 부분적으로 심근세포에서 변성소견도 보이나 전체적인 변화는 미약하여 Thompson등²⁴의 미세구조적 연구결과인 Glycogen particle과 지방침착의 증가, Intercalated disc fascial adherens의 부종, 근원섬유와 Transverse tubules, Sarcoplasmic reticulum의 소실, 근세포 용해, 사립체의 부종 또는 파괴, 공포화를 추측하기에는 부족하여서 세포단위의 변성을 확인하기 위해서는 전자현미경적 관찰이 추후 필요하리라고 사료된다.

본 실험의 MT 염색소견에서 경시적으로 혈관주위에 교원섬유의 증가와 실험군 3일, 4주, 6주 소견에서 심근세포의 간질에 섬유성결체조직의 침윤이 관찰되어 Rubler⁴¹, Regan^{25, 27}, Ledget⁸³, Baandrup⁹⁴, Koltai⁸⁵, Mir sky⁸⁶, Modrak⁸⁸ 등의 보고와 일치하였으며 이런 조직학적 변화가 심근의 Stiffness나 여러가지 생리적인 변화와 관련이 있을 것으로 사료된다.

본 실험에서는 Hamby등²⁸이 보고한 혈관내피세포의 증식과 작은 동맥의 초자화(Hyaline thickening)는 전 실험군에서 관찰할 수 없었는데, Koltai등⁸⁵의 주장과 같이 혈관내피세포의

증식은 붕괴된 혈관의 조직표본 제작과정중에 생긴 것(Artifacts)으로 사료된다.

이렇게 당뇨병의 독립적인 만성합병증으로써의 당뇨병성 심근병증에 대한 많은 연구가 최근에 있었지만 아직도 이환기간, 병의 중증도, 치료, 치료 효과, 영양상태, 약물에 의한 심장의 직접적 손상, 갑상선 호르몬 변화, 당뇨병과 심장 자체의 광범위하고 복잡한 여러 가지 전신적인 효과등 많은 영향요인 때문에 논란의 대상이되고 있는 것도 사실이다. 앞으로 전자현미경을 이용한 미세구조적 연구, 조직생화학적 연구, 심근에 대한 생리적 연구가 추가되어야 할 것으로 사료된다.

V. 결 론

저자는 당뇨병성 심근병증(Diabetic cardiomyopathy)을 연구하기 위하여 동일한 조건하의 웅성백서에 Streptozotocin을 60mg/kg단위로 백서의 미정맥에 주사하여 당뇨병을 유도한 실험군 20마리를 당뇨유도 3일, 1, 2, 4 및 6주간격으로 4마리씩 희생시킨 후 심장을 채취하여 H&E 염색과 MT 염색을 실시하여 정상백서 대조군 4마리와 광학현미경으로 비교관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 대조군 H&E 염색소견에서 심근세포는 골격근세포보다는 길이가 짧고, 여러갈래로 가지를 치면서 세포의 양단이 다른 세포들과 서로 연결되어 있었으며 세포의 가운데 부분에 핵을 가지고 있고 횡문(Striation)과 윤반(Intercalated disk)이 관찰되었다.
2. 대조군 MT 염색소견에서 혈관 주위에 미약한 교원섬유가 관찰되었으며, 심근세포 사이에는 교원섬유가 관찰되지 않았고 다양한 크기의 심근세포가 보였다.
3. 실험군의 MT 염색소견에서 혈관주위의 교원섬유의 증가는 3일째부터 나타나서 점점 증가하였고 2주부터는 방추형 조섬유세포의 증가가 관찰되었다.
4. 실험군의 MT 염색소견에서 심근세포 사이의 간질에 교원섬유의 증가가 3일, 4주, 6주

소견에서 관찰되었다.

5. 실험군에서는 4주부터 일부 심근세포의 변성이 관찰되었다.

이상과 같은 결과로 Streptozotocin 유도 당뇨병은 경시적으로 심장의 혈관주위와 심근세포사이 간질에 섬유성 결체조직의 형성을 증가시키는 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Medalie JH : Risk factors other than hyperglycemia in diabetic macrovascular disease. *Diabetes Care* 2 : 77-82, 1979.
2. 김영설 : 만성 합병증의 예방 및 관리. 당뇨병 제 15권 제 2호 165-171, 1991.
3. Conner S., Iranpour B., Mills J., and Rochester N.Y. : Alteration in parotid salivary gland flow in diabetes mellitus. *Oral Surg.*, 30 : 55-59, 1970.
4. Wegner H. : Increment of caries in young diabetes. *Caries Res.*, 9 : 91-96, 1975.
5. Johnson R.B. : Effects of experimental diabetes mellitus on alveolar bone loss in periodontal disease susceptible mice. *J. Perio. Res.*, 20 : 307-316, 1985.
6. Arquilla E.A., Weringer E.J., and Nakajo M. : Wound healing : A model for the study of diabetic angiopathy. *Diabetes*, 25 : 811-819, 1976.
7. Listgarten M.A., Ricker F.H., Laster L., Shapiro J., and Cohen D.W. : Vascular basement lamina thickness in the normal and inflamed gingiva of diabetic and nondiabetics. *J. Periodontol.*, 45 : 676-684, 1974.
8. Mc Namara T.F., Ramamurthy N.S., Mulvihill J.E., and Golub L.M. : The development of an altered gingival crevicular microflora in the alloxan-diabetic rat. *Arch. Oral Biol.*, 27 : 217-224, 1982.

9. Ramamurthy N.S., and Golus M. : Diabetes increases collagenase activity extracts of rat gingiva and skin. *J. Perio. Res.*, 18 : 23-30, 1983.
10. Momat A.G., and Baum J. : Chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes from patients with diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 284 : 621-627, 1971.
11. Ficara A.J., Levin M.P., Grower M.F., and Kramer G.D. : A comparison of the glucose and protein content of gingival fluid from diabetics and nondiabetics. *J. Perio. Res.*, 10 : 171-175, 1975.
12. Ray H. : Study of the histopathology of the gingiva in patients with diabetes mellitus. *Diabetes*, 25 : 701-708, 1948.
13. 오승준, 김덕윤, 우정택, 김성운, 양인명, 김진우, 김영설, 김광원, 최영길 : 당뇨병성 망막증 환자에 있어서의 혈청 Lipoprotein(a). 당뇨병, 제16권 4호 281-287, 1992.
14. 이종민, 방승호, 한제호, 손현식, 윤건호, 차봉연, 이광우, 손호영, 강성구 : 당뇨병 환자에서 발생한 기종성 신우신염 3예. 당뇨병, 제 16권 제 4호 335-340, 1992.
15. 윤건호, 강무일, 홍관수, 차봉연, 이광우, 손호영, 강성구 : 당뇨병성 말초신경병증 증상을 호소한 환자에서 자율신경병증의 평가. 당뇨병, 제 14권 제 2호 191-202, 1990.
16. 박중열, 김상욱, 조구영, 이미화, 제수정, 이기엽, 김기수 : 한국인 인슐린비의존형 당뇨병환자에서 미세 및 대혈관 합병증의 유병율. 당뇨병, 제 17권 제 4호 377-385, 1993.
17. 김민선, 정재훈, 박용수, 박경수, 김성연, 이명철, 조보연, 이홍규, 고창순, 민헌기 : 당뇨병성 위 무력증 환자에서의 Cisapride의 효과. 당뇨병, 제 17권 제 4호 395-402, 1993.
18. 조규혜, 조정구 : 당뇨병환자의 신경병증과 족부병변에 관한 연구. 당뇨병, 제 17권 제 1호 89-98, 1993.
19. 김재만, 김덕윤, 우정택, 김성운, 양인명, 김진우, 김영설, 김광원, 최영길 : 당뇨병성 족

- 부병변의 임상적 관찰. 당뇨병, 제 17권 제 4호 387-394, 1993.
20. 허갑범 : 당뇨병의 만성 혈관성 합병증의 개요. 당뇨병, 제 13권 2호 71-74, 1989.
 21. 최윤식 : 대혈관장애의 원인. 당뇨병, 제 13권 제 2호 85-89, 1989.
 22. 박석원, 정윤석, 신현승, 정춘희, 안광진, 임승길, 이현철, 허갑범 : 고지혈증을 동반한 인슐린 비의존형 당뇨병 환자에서 아시피목스(Acipimox : OlbetamR)의 치료 효과. 당뇨병, 제 17권 제 1호 99-104, 1993.
 23. 김성연 : 대혈관 합병증(죽상경화증)의 병태생리와 진단. 당뇨병, 제 15권 제 2호 149-155, 1991.
 24. Thompson ED W. : Structural manifestations of diabetic cardiomyopathy in the rats and its reversal by insulin treatment. The American J. of Anatomy. 182 : 272-282, 1988.
 25. Regan TJ, Ettinger PO, Khan MI, Jesrani MV, Lyons MM, Oldewurtel HA, Weber M : Altered myocardial function and metabolism in chronic diabetes mellitus without ischemia in dogs. Circ. Res., 35 : 222-237, 1974.
 26. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP : Role of diabetes in congestive heart failure : The Framingham study. Am. J. Cardiol., 34 : 29-35, 1974.
 27. Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS, et al : Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. J. Clin. Invest., 60 : 885-899, 1977.
 28. Hamby RI, Zoneraich S, Sherman L : Diabetic cardiomyopathy. JAMA ; 229 : 1749-1754, 1974.
 29. 최영길 : 당뇨병의 최근 동향. 대한내과학회잡지, 13 : 809-813, 1970.
 30. 조광열 : 당뇨병 환자의 피부병변에 관한 임상적 고찰. 당뇨병, 제 13권 제 2호 147-151, 1989.
 31. 서영조, 김선택, 박정하, 강도영, 양창호, 김병수, 김덕규, 김종성 : 인슐린비의존성 당뇨병환자의 심혈관계 합병증에서의 아포지단백에 관한 연구. 당뇨병, 제 18권 2호 154-165, 1994.
 32. Banting FC, Best CH : The internal secretion of the pancreas, J Lab clin Med 7 : 251, 1992, cited from Cahill, G.F. : physiology of insulin in man, Diabetes, 20 : 785, 1971.
 33. 이광우 : 당뇨병의 미세혈관합병증의 병태생리. 당뇨병, 제 15권 제 2호 5-11, 1991.
 34. Sunni S, Bishop SP, Kent SP, Geer JC (1986) Diabetic cardiomyopathy. Arch. Pathol. Lab. Med., 110 : 375-381.
 35. Fein, F.S., B. Miller-Green, and E.H. Sonnenblick : Altered myocardial mechanics in diabetic rabbits. Am. J. Physiol., 248 : H 729-H736, 1985.
 36. Blumenthal, A.M., and S. Goldenberg : A study of lesions of the intramural coronary artery branches in diabetes mellitus. Arch. Pathol., 70 : 13-28, 1960.
 37. Bhan R, Factor SM, Minase T, Wolinsky H, Sonnenblick EH : Ultrastructural features of hypertensive-diabetic cardiomyopathy in the rat (abstr). Fed. Proc., 37 : 900, 1978.
 38. Factor SM, Bhan R, Minase T, Wolinsky H, Sonnenblick EH : Morphological features of hypertensive-diabetic heart disease in the rat (abstr). Fed. Proc., 37 : 489, 1978.
 39. Vihert, A.M., V.S. Zhdanov, and E.E. Matova : Atherosclerosis of the aorta and coronary vessels of the heart in cases of various disease. J. Atheroscl. Res., 9 : 179-192, 1969.
 40. Neubauer, B., and N.J. Christensen : Norepinephrine, epinephrine, and dopa mine contents of the cardiovascular system in longterm diabetics. Diabetes, 25 : 6-10, 1976.

41. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ : New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am. J. Cardiol.*, 30 : 595-602, 1972.
42. Miller, T.B. : Cardiac performance of isolated perfused hearts from alloxan diabetic rats. *Am. J. Physiol.*, 236 : H808-H812, 1979.
43. Ingebretsen, C.G., P. Moreau, C. Hawelu-Johnson, and W.R. Ingebretsen : Performance of diabetic rat hearts : Effects of anoxia and increased work. *Am. J. Physiol.*, 239 : H614-H620, 1980.
44. Vadlamudi RVS, Rodger RL, McNeill JH : The effect of chronic alloxan-and streptozotocin-induced diabetes on isolated rat heart performance. *Can J. Physiol. Pharmacol.*, 60 : 902-911, 1982.
45. Bhimji, S., D.V. Godin, and J.H. McNeill : Biochemical and functional changes in the alloxan-induced diabetic rat heart. *Diabetologia*, 28 : 452-457, 1985.
46. Fields, L.E., A. Daugherty, and S.R. Bergmann : Effect of fatty acid on performance and lipid content of hearts from diabetic rabbits. *Am. J. Physiol.*, 250 : H1079-H1085, 1986.
47. Pogatsa, G., M.Bihari-Varga, and G. Szinay : Effect of diabetes therapy on the myocardium in experimental diabetes. *Acta Diabetol. Lat.*, 16 : 129-138, 1979.
48. Haider, B., C.K. Yeh, G. Thomas, H.S. Oldewurtel, M.M. Lyons, and T.J. Regan : Influence of diabetes on the myocardium and coronary arteries of rhesusmonkeys fed and atherogenic diet. *Circ. Res.*, 49 : 1278-1288, 1981.
49. Senevirante BIB : Diabetic cardiomyopathy : The preclinical phase. *Br Med J.*, 1 : 1444-1446, 1977.
50. Ahmed SS, Jaferi GA, Naranz RM, et al : POreclinical reduction of left ventricular function in diabetes mellitus. *Am. Heart J.*, 89 : 153-158, 1977.
51. Borghelli R.F., Devoto F.C.H., Foglia V.G., and Erasquiu J. : Periodontal changes and dental caries in experimental prediabetes. *Diabetes*, 16 : 804-809, 1967.
52. Ramamurthy N.S., Zebrowski E.J., and Golub L.M. : Collagenolytic activity of gingiva from alloxan-diabetic rats. *Diabetes*, 22 : 272-274, 1973.
53. Junod A., Lambert A.E., Orci L., Gonet A.E., and Renold A.E. : Studies of the diabetogenic action of streptozotocin. *P.S.E.B. M.*, 127 : 201-205, 1967.
54. 김광빈, 이의웅 : Streptozotocin 유도 당뇨 백서의 비만세포에 대한 연구. *대한구강외과 학회지*, Vol, 9, No. 1, 1983.
55. Holthuts, A.F., Zebrowski, E.J., and Brunka, J.R. : Comparative wound healing in Streptozotocin-diabetic and non-diabetic rats, *J. Dent. Res.*, Suppl. 57 : 314, 1978.
56. Rerup CC : Drugs producing diabetes through damage of the insulin secreting cells. *Pharmacol. Rev.*, 22 : 539-548, 1970.
57. Cooperstein, S.J., and Watkins, D. : Action of toxic drugs on islet cells. In S.J. Cooperstein and D. Watkins (eds), *The islets of Langerhans*. New York : Academic Press, 1981. P. 416.
58. Orci, L., Amhardt, M., Malaisse-Lagae, F., Ravazzola, M., Malaisse, W. J., Perrelet, A., and Renold, A. E. : Islet cell membrane alterations by diabetogenic drugs. *Lab. Invest.*, 34 : 451, 1976.
59. Richard H. B. and Robert J. H. : Animal models of diabetes mellitus : Physiology and pathology. *J. of Serg. Research* : Vol, 35, No. 5. 433-460, 1983.
60. Badeer HD, Zoneraich S : Pathogenesis of cardiomyopathy in diabetes mellitus, in Zoneraich S (ed) : *Diabetes and the*

- Heart. Springfield, Ill, Charles C Thomas-Publisher, pp 26–45, 1973.
61. Dillmann WH : Diabetes mellitus induces changes in cardiac myosin of the rat. *Diabetes*, 29 : 579–582, 1980.
 62. Downing SE, Lee JC : Myocardial and coronary vascular responses to insulin in the diabetic lamb. *Am. J. Physiol.*, 237 : H 514–H519, 1979.
 63. Farah AE, Alousi AA : The actions of insulin on cardiac contractility. *Life Sci.*, 29 : 975–1000, 1981.
 64. Giacomelli F, Wiener J : Primary myocardial disease in the diabetic mouse : An ultrastructural study. *Lab. Invest.*, 40 : 460–473, 1979.
 65. Hearse DJ, Stewart DA, Chain EB : Diabetes and the survival and recovery of the anoxic myocardium. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 7 : 397–415, 1975.
 66. Liu MS, Spitzer JJ : Fatty acid and lactate metabolism by heart homogenates from alloxan diabetic dogs. *Horm. Metabol. Res.*, 10 : 114–117, 1978.
 67. Mackay JD, Hayakawa H, Watkins PJ : Cardiovascular effects of insulin : Plasma volume changes in diabetics. *Diabetologia*, 15 : 453–457, 1978.
 68. Modrak J : Collagen metabolism in the myocardium from streptozotocin-diabetic rats. *Diabetes*, 29 : 547–550, 1980.
 69. Opie LH, Tansey MJ, Kennelly BM : The heart in diabetes mellitus : I. Biochemical basis for myocardial dysfunction. *S. Afr. Med. J.*, 56 : 207–211, 1979.
 70. Hilsted J, Madsbad S, Krarup T, et al : Hormonal, metabolic, and cardiovascular response to hypoglycemia in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes*, 30 : 626–633, 1981.
 71. Hilsted J : Pathophysiology in diabetic autonomic neuropathy : Cardiovascular, hormonal, and metabolic studies. *Diabetes*, 31 : 730–737, 1982.
 72. Berkman JI, Rifkin HL : Newer aspects of diabetic microangiopathy. *Annu. Rev. Med.*, 17 : 83–112, 1966.
 73. Bloodworth JMB Jr : A re-evaluation of diabetic glomerulosclerosis 50 years after the discovery of insulin. *Hum. Pathol.*, 9 : 439–453, 1978.
 74. Dash H, Johnson RA, Dinsmore RE, et al : Cardiomyopathic syndrome due to coronary artery disease : II. Increased prevalence in patients with diabetes mellitus : A matched pair analysis. *Br. Heart J.*, 39 : 740–747, 1977.
 75. Garner A : Developments in the pathology of diabetic retinopathy : A review. *J. R. Soc. Med.*, 74 : 427–431, 1981.
 76. L'Esperance FA Jr : Natural history of diabetic retinopathy, in Friedman EA, L'Esperance FA Jr (eds) : *Diabetic Renal-Retinal Syndrome*. New York, Grune & Stratton, pp 43–68, 1980.
 77. Osterby R : Early phases in the development of diabetic glomerulopathy. *Acta. Med. Scand. Suppl.*, 574 : 1–82, 1975.
 78. Page M, Watkins PJ : The heart in diabetes : Autonomic neuropathy and cardiomyopathy. *Clin. Endocrinol. Metabol.*, 6 : 377–388, 1977.
 79. Rubler S, Sajadi MRM, Araoye MA, Holford FD : Noninvasive estimation of myocardial performance in patients with diabetes. Effect of alcohol administration. *Diabetes*, 27 : 127–134, 1978.
 80. Dhalla NS : Myocardial metabolism. In : *Vol III Recent advances in studies on cardiac structure and metabolism*. (ed) Dhalla N. University Park, Baltimore, pp 169–179, 1973.
 81. Vadlamudi RVSV, McNeill JH : Effect of alloxan and streptozotocin-induced diabe-

- tes on isolated rat heart responsiveness to carbachol. *J. Pharmacol Exp. Ther.*, 225 : 410–415, 1983.
82. Jackson, C.V., G.M. McGrath, A.G. Tahiliani, R.V.S.V. Vadlamudi, and J.H. McNeill : A functional and ultrastructural analysis of experimental diabetic ramyocardium. *Diabetes*, 34 : 876–883, 1985.
 83. Ledet, T. : Diabetic dardiopathy : Quantitative histological studies of the heart from young juvenile diabetics. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.(A)*, 84 : 421–428, 1976.
 84. Baandrup, V., T. Ledet, and R. Rasch : Experimental diabetic cardiopathy preventable by insulin treatment. *Lab. Invest.*, 45 : 169–173, 1981.
 85. Koltai, M.Z., 4I. Balogh, M. Wagner, and G. Pogatsa : Diabetic myocardial alterations in ultrastructure and function. *Exp. Pathol.*, 25 : 215–221, 1984.
 86. Mirsky I, Laks MM : Time course of changes in the mechanical properties of the canine right and left ventricles during hypertrophy caused by pressure overload. *Circ. Res.*, 46 : 53–542, 1980.
 87. Van Hoeven KH, Factor SM. : A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic, and hypertensive-diabetic heart disease. *Circulation*, 82 : 848–55, 1990.
 88. Fein, F.S., Strobeck, J.E., Malhotra, A., Schener, J., and Sonnenblick, E.H. : Reversibility of diabetic cardiomyopathy with insulin rats. *Circ. Res.*, 49 : 1251–1261, 1981.
 89. Tahiliani, A.G., Vadlamudi, R.V.S.V., and McNeill, J.H. : Prevention and reversal of altered myocardial fuction in diabetic rats by insulin treatment. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 61 : 516–523, 1983.
 90. Regan, T.J., C.F. Wu, C.K. Yeh, H.A. Oldewurtel, and B. Haider : Myocardial composition and function in diabetes. The effects of chronic insulin use. *Circ. Res.*, 49 : 1268–1277, 1981.
 91. Bakth, S., J. Arena, W. Lee, R. Torres, B. Haider, B. C. Patel, M.C. Lyons, and T.J. Regan 1986 Arrhythmia susceptibility and myocardial composition in diabetes. Influence of physical conditioning. *J. Clin. Invest.*, 77 : 382–395.
 92. Reinila, A., and H.K. Akerblom : Ultrastructure of heart muscle in shor-term diabetic rats : Influence of insulin treatment. *Diabetologia*, 27 : 397–402, 1984.
 93. Tarach, J.S. : Histomorphological and ultrastructural studies of a rat myocardium in experimental conditions. *Z. Mikrosk. Anat. Forsch.* 90 : 1145–57, 1976..
 94. Factor, S.M., Bhan, R., Minase, T., Wolinsky, H., and Sonnenblick, E.H. : Hypertensive-diabetic cardiomyopathy in the rats. An experimental model of human disease. *Am. J. Pathol.*, 102 : 219–228, 1981.
 95. Bhimji, S., D.V. Godin, and J.H. McNeill : Myocardial ultrastructural changes in alloxan-induced diabetes in rabbits. *Acta Anat., (Basel)*, 125 : 195–200, 1986.
 96. Giacomelli, F., and J. Wiener : Primary myocardial disease in the diabetic mouse. An ultrastructural study. *Lab. Invest.*, 40 : 460–473, 1979.
 97. Saito, K., S. Nishi, T. Kashima, and H. Tanaka : Histologic and ultrastructural studies on the myocardium in spontaneously diabetic KK mice : A new animal model of cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, 53 : 320–323, 1984.

사진부도 설명

- Fig. 1. Normal cardiac muscle and vessel with a few collagen in control group(MT \times 400)
Fig. 2. Focal collagen deposition between intercellular tissue in experimental group-3 days after DM induction(MT \times 200)
Fig. 3. Increased perivascular collagen deposition in experimental group-1 week after DM induction(MT \times 200)
Fig. 4. Increased collagen around perivascular and intermuscular tissue in experimental group-2 weeks after DM induction (MT \times 200)
Fig. 5. Increased perivascular collagen and lipid deposition, and collagen infiltration into intermuscular tissue in experimental group-4 weeks after DM induction(MT \times 200)
Fig. 6. Collagen infiltration between intercellular tissue in experimental group-4 weeks after DM induction(MT \times 400)
Fig. 7. Increased perivascular collagen and infiltration into intermuscular tissue in experimental group-6 weeks after DM induction(MT \times 200)
Fig. 8. Collagen infiltration between intercellular tissue in experimental group-6 weeks after DM induction(MT \times 400)

Abbreviation :

C : Control group	E : Experimental group	D : Day	W : Week
V : Vessel	L : Lipid	Black arrow : Collagen	

사진부도

