

NaF 첨가량이 흰쥐의 NEFA 및 Uric Acid 농도에 미치는 영향

김한수[†]

부산대학교 식품공학과, 교수
(2021년 9월 17일 접수: 2021년 10월 27일 수정: 2021년 10월 28일 채택)

Effects of NaF Contents on the NEFA and Uric Acid Concentrations in Rats

Han-Soo Kim[†]

*Department of Food Science and Technology, Pusan National University, Miryang 50463, Korea
(Received September 17, 2021; Revised October 27, 2021; Accepted October 28, 2021)*

요약 : 본 연구는 NaF 경구 투여가 Sprague Dawley계 수컷 흰쥐의 혈청 중 non-esterified fatty acid (NEFA), blood urea nitrogen (BUN), creatinine, uric acid 및 전해질 농도에 미치는 영향을 조사하기 위하여, 기본식이를 급여한 대조군인 BG군과 기본식이에 NaF 경구 투여군(NF3~50군) 9그룹의 식이군으로 나누어 5주간 실험사육을 행하였다. 흰쥐의 NEFA와 BUN, creatinine, uric acid 농도는 NaF 농도에 비례적으로 증가하였으며, 고농도의 NaF 투여군에서 대조군보다 유의적인 차이로 높게 관찰되었다($\alpha=0.05$). 한편, 전해질 농도 중 total calcium (T-Ca)과 인(Pi) 농도는 대조군보다 NaF 투여군에서 낮게 동정되었으며, NaF 20 mg 이상 경구 투여한 군에서 유의적인 차이를 보였다($\alpha=0.05$). 흰쥐의 NaF 경구 투여 처리는 농도가 증가함에 따라 NEFA 및 BUN, creatinine, uric acid의 농도가 상승하였으며, 전해질 농도는 저하되는 것으로 나타나 신장 기능 장애 등 바람직하지 않은 영향을 주는 것으로 확인되었다.

주제어 : 플루오린나트륨, 유리지방산, 크레아티닌, 혈액요소질소, 전해질

Abstract : The aim of this study was to investigate the hematology and serum chemistry values on Sprague-Dawley rats, used sodium fluoride (NaF) for 5 weeks. Seven-week-old male rats were divided into nine groups and fed experimental diets with oral NaF treatment, basal diet group (BG), basal diet plus oral NaF groups (NF3~NF50). Concentrations of non-esterified fatty acid (NEFA), blood urea nitrogen (BUN), creatinine, uric acid in serum were significantly higher in the oral NaF groups than BG ($\alpha=0.05$). Total calcium (T-Ca) and phosphorus (Pi) concentrations was observed to be significant difference, it was decreased with an increase in the NaF levels ($\alpha=0.05$). Accordingly, sodium fluoride exposures and dose-response relationship, which was found on the

[†]Corresponding author
(E-mail: kimhs777@pusan.ac.kr)

bad influences in hematology. Such association is considered that the long-term fluoride exposure caused nephrotoxicity.

Keywords : Sodium fluoride (NaF), Non-esterified fatty acid (NEFA), Creatinine, Blood urea nitrogen (BUN), Electrolyte

1. 서론

생활수준의 향상 및 동물성 식품의 소비 증가, 신체 활동 감소로 인한 여러 환경적 요소에 의하여 생활습관병 등이 증가하는 추세이며, 특히 소아 비만, 당뇨, 고혈압, 심혈관계질환 발병 등이 사회적으로 문제가 되어 이에 따른 예방과 대처 방안이 요구되고 있다[1-3].

생체 내 non-esterified fatty acid (NEFA)의 농도 증가는 인슐린 저항성과 연관이 있는 것으로 보고되어 있으며[4], 인슐린 기능이 정상일 때 혈중 NEFA의 농도 조절이 이루어지지만 인슐린 저항성이 증가하면 NEFA를 방출하게 되어 산화적 스트레스와 더불어 혈중 지질 수준을 높이며, 남성 생식 기능 감소를 초래하는 것으로 알려져 있다[5,6]. 또한, 산화적 스트레스로 인한 호르몬 이상이나 장기 기능의 저하가 발생하면 전해질의 불균형이 일어나게 되어 고혈압의 발병 기전에 관여하게 된다고 한다[7]. Blood urea nitrogen (BUN) 및 creatinine 농도는 일반적으로 신장 기능의 지표로 이용되며, 신장 기능 장애가 발생할 경우 BUN 및 creatinine의 농도가 증가하여 급성 뇌졸중, 뇌경색, 대동맥죽상경화, 허혈성 심장병 등이 발생할 가능성이 높다고 보고된 바 있다[8-10]. 한편, uric acid는 신장에서 배설되며 신장에 장애가 발생하거나 대사과정 중 그 농도가 상승하면 고요산혈증(hyperuricemia)이 발생하여 신장질환, 고혈압, 이상지질혈증을 야기하므로 그에 따른 비만과 당뇨와 같은 합병증을 동반하는 것으로 보고되고 있다[11-13]. 일정 이상 농도의 불소를 장기간 섭취하였을 때 체내에 여러 산화적 스트레스를 유발하여 혈중 포화지방산 비율 증가 및 테스토스테론의 농도를 감소시키고 간장과 신장, 골연화증 및 남성 생식 기관에 악영향을 미치는 것으로 보고되고 있다[14-17]. 이에, 본 연구는 남명양 등에 서식하는 krill 새우의 외피와 몸체가 접하는 부분 등에 존재하는 NaF 경구투여 처리가 흰쥐의 혈청 NEFA, BUN,

creatinine, uric acid 농도와 전해질에 어떠한 영향을 미치는가에 대한 기초적 조사를 실시하였다.

2. 재료 및 방법

2.1. 실험재료

본 실험에 사용된 sodium fluoride (NaF) 시약은 Sigma Adrich Chemical Co. (St. Louis, MO, USA) 제품을 구입하였으며, 그 외에 실험에 사용된 분석용 kit는 Eiken (Tokyo, Japan) 시약을 구입하여 사용하였다.

2.2. 실험 동물의 처리

평균 체중 200 ± 10 g인 7주령된 Sprague Dawley계 수컷 흰쥐(DAEHAN BIOLINK Co., LTD, Chungcheongbukdo, Korea)를 7% 콩기름 (Ottogi, soybean oil, Gyonggido, Korea)을 함유하는 기초식으로 1주일간 예비 사육하여 적응시킨 후, 난괴법(randomized complete block design)에 의하여 6마리씩 9군으로 metabolic cage (JD-C-71, Jeongdo, Korea)에 나누어 5주간 실험 사육하였다. 실험 사육실의 온도는 $20 \pm 1^\circ\text{C}$ 및 습도 $50 \pm 10\%$ 로 일정하게 유지시켰고, 명암은 12시간(7:00~19:00) 주기로 조명하였다. 예비사육 및 실험사육 등 동물실험은 부산대학교 동물윤리위원회의 승인(PNU-2012-0004)과 관리 감독 하에 실시되었다.

실험 사육 최종일에는 7시간 동안 절식시킨 후, 가스마취기(animal inhalation narcosis control, SK-INC-100A, Daejong, Seoul, Korea)를 사용하여 CO₂ gas 마취하에 심장채혈법으로 혈액을 취하여 4°C에서 1시간 방치한 후 분당 3,000 cycle로 20분간 원심분리하여 혈청을 얻어 실험에 사용하였다[18,19].

2.3. 식이조성 및 실험군

식이조성 및 실험군은 Table 1과 같다. 기본 식

Table 1. Compositions of experimental diet and experimental groups (%)

Ingredient	Groups ¹⁾									
	BG	NF3	NF5	NF10	NF15	NF20	NF25	NF30	NF50	
Casein	22.00	22.00	22.00	22.00	22.00	22.00	22.00	22.00	22.00	22.00
Corn starch	50.95	50.95	50.95	50.95	50.95	50.95	50.95	50.95	50.95	50.95
Sucrose	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
Cellulose	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
Mineral Mix ²⁾	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50
Vitamin Mix ³⁾	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Soybean oil	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00
L-systine	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30
Choline bitartrate	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
NaF ⁴⁾	-	3 mg	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	25 mg	30 mg	50 mg	
Total	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

¹⁾BG: basal diet group, NF3: basal diet + 3 mg NaF, NF5: basal diet + 5 mg NaF, NF10: basal diet + 10 mg NaF, NF15: basal diet + 15 mg NaF, NF20: basal diet + 20 mg NaF, NF25: basal diet + 25 mg NaF, NF30: basal diet + 30 mg NaF, NF50: basal diet + 50 mg NaF.

²⁾According to AIN-93G diet composition.

³⁾AIN-93G-VX vitamin mixture (MP Biomedicals, LLC, Illkirch, France).

⁴⁾p.o. injection.

이를 섭취시킨 대조군(BG)과 기본 식이에 NaF를 용량별로 경구 투여한 NF3, NF5, NF10, NF15, NF20, NF25, NF30, NF50군으로 나누었다.

2.4. 전해질 농도의 정량

심장채혈법으로 채혈한 혈액에서 혈청을 분리한 후 total calcium (T-Ca), phosphorus (Pi)의 전해질 농도는 ion selective electrode method에 의한 electrolyte analyzer (Easylyte-Plus, USA)를 사용하여 측정하였다[20].

2.5. Uric acid 농도의 정량

혈청 중의 uric acid의 측정은 Kim의 방법[20]에 따라 효소법에 의해 조제된 시약(Eiken, Tokyo, Japan)을 이용하여 생화학분석기(Hitachi 7150, Tokyo, Japan)를 사용하여 분석하였다.

2.6. Non-esterified fatty acid (NEFA)

농도의 정량

NEFA 농도는 효소법에 의해 조제된 측정용 시약(SICDIA NEFAZYME, Eiken, Tokyo, Japan)으로 생화학분석기(Hitachi 7150, Tokyo, Japan)를 사용하여 측정하였다[20].

2.7. Blood urea nitrogen (BUN) 및 creatinine 농도의 정량

BUN은 효소법에 의해 조제된 시약(Eiken,

Tokyo, Japan), creatinine 농도는 Jaffe reaction 법에 따라 조제된 시약(Eiken, Tokyo, Japan)으로 생화학분석기(Hitachi 7150, Tokyo, Japan)로 정량하였다[20].

2.8. 통계 처리

분석 결과의 통계처리는 실험군 당 평균치와 표준편차를 계산하였고, 군간의 유의적인 차이는 one-way ANOVA로 분석 한 뒤 $\alpha=0.05$ 수준에서 Duncan's multiple range test에 의하여 각 실험군 간의 유의적인 차이를 검증하였다. 통계 처리에 대한 프로그램은 IBM SPSS statistic ver. 22를 사용하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1. 전해질 농도

혈청 중의 전해질 농도는 Table 2와 같다. 대조군인 BG군의 total calcium (T-Ca) 농도는 13.37 ± 0.91 mEq/L로 다른 군에 비해 높게 관찰되었으며, NaF 경구 투여군 중 NF20군(10.86 ± 0.83 mEq/L), NF25군(10.42 ± 0.45 mEq/L), NF30군(10.42 ± 0.30 mEq/L), NF50군(10.33 ± 0.32 mEq/L)에서 대조군보다 유의적인 차이를 보이며 낮게 검출되었다($\alpha=0.05$).

NaF의 농도가 증가함에 따라 혈청 중 T-Ca

Table 2. Effects of sodium fluoride on electrolyte in serum of rats fed the experimental diets for 5 weeks (mEq/L)

Group	T-Ca	Pi
BG	$13.37 \pm 0.91^{c1)}$	11.13 ± 0.96^c
NF3	11.53 ± 1.27^{abc}	9.30 ± 0.52^{ab}
NF5	12.30 ± 1.70^{abc}	10.20 ± 0.42^{bc}
NF10	12.55 ± 1.48^{bc}	10.80 ± 0.28^c
NF15	12.23 ± 1.21^{abc}	10.50 ± 1.40^{bc}
NF20	10.86 ± 0.83^{ab}	8.62 ± 0.15^a
NF25	10.42 ± 0.45^a	8.90 ± 0.45^a
NF30	10.42 ± 0.30^a	8.48 ± 0.49^a
NF50	10.33 ± 0.32^a	8.20 ± 0.55^a

¹⁾The values are means \pm SD ($n=6$). Values with the different letters in the same column are significantly different ($\alpha=0.05$) by Duncan's multiple range tests.

농도는 감소되는 것으로 나타났다. 한편, 인(Pi) 농도는 BG군이 11.13 ± 0.96 mEq/L로 가장 높았으며, NF5군(10.20 ± 0.42 mEq/L), NF10군(10.80 ± 0.28 mEq/L), NF15군(10.50 ± 1.40 mEq/L)을 제외한 나머지 군에서 유의적 차이를 보이며 낮게 동정되었다($\alpha=0.05$). 신장 기능 장애는 혈중 전해질 수준의 변화를 야기하여 인산 화합물 대사 장애를 발생시켜 신부전을 유발하는 것으로 알려져 있다[21].

또한, 전해질 결핍 및 불균형은 여러 가지 증상과 위험을 초래하게 되는데 칼슘의 경우 감각 이상, 근육경련 등의 증상이 나타나며[22], 인의 감소로 인하여 저인산혈증(hypophosphatemia)이 발생하면 심폐기능 저하, 근육약화 및 피로 등의 증상이 나타난다고 보고되어 있다[23]. 이에 본 실험에서 농도별 NaF를 경구 투여한 흰쥐 전해질 농도를 측정된 결과, 기본식을 급여한 대조군보다 T-Ca 및 Pi의 농도가 낮은 경향을 관찰할 수 있어 전해질 감소에 따른 결핍 증상이 발생할 것으로 추정된다.

3.2. Uric acid 농도

흰쥐 혈청 중의 uric acid의 농도는 Fig. 1에 나타내었다. NaF 50 mg을 경구 투여한 NF50군에서의 uric acid 농도는 0.99 mg/dL로 다른 군에 비해 유의적 차이를 보이며 높게 나타났다. NF20군, NF25군, NF30군에서 모두 0.96 ± 0.01 mg/dL로 대조군인 BG군(0.93 ± 0.01 mg/dL)보다 유의적 차이를 나타내며 높게 관찰되었으며($\alpha=0.05$), 여타군에서는 유의적 차이가 없는 것으로 나타났다. Uric acid는 체내에서 DNA 퓨린체의 대사산물이며 항산화 작용을 하는 유익한 기능이 있지만, 혈관 평활근 세포의 증식을 자극하여 내피 기능 장애를 유발하는 것으로 알려져 있다[24]. 또한, 혈청 uric acid 수준은 산화대사의 손상으로 인하여 상승하는 것으로 보고되어 있으며[25], 혈중 uric acid의 증가로 인해 고요산혈증이 발생하며, 증가 요인에는 신기능부전으로 인하여 uric acid가 체외로 배설되지 않아 발생하는 것으로 알려져 있다[26]. 한편, 혈중 uric acid의 수준은 고혈압 및 심부전과 같은 심혈관계 질환에도 관련되어 있는 것으로 보고되어 있다[27]. 따라서 본 실험 결과 고농도의 NaF를 장기적으로 투여하였을 때 혈청 uric acid 농도 상승과 함께 신장 기능 및 고요산혈증을 유발할 수 있는 것으로 생각된다.

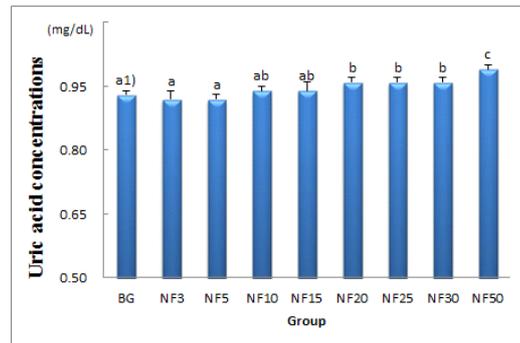


Fig. 1. Effects of sodium fluoride on concentration of uric acid in serum of rats fed the experimental diets for 5 weeks.

¹⁾The values are means \pm standard deviation ($n=6$). Bars with the different letters are significantly different ($\alpha=0.05$) by Duncan's multiple range tests.

3.3. Non-esterified fatty acid (NEFA) 농도

기본 식이를 급여한 대조군인 BG군과 농도별 NaF를 경구 투여한 군(NF3~NF50)의 non-esterified fatty acid (NEFA)의 농도는 Fig. 2와 같다. BG군에서 NEFA의 농도는 312.5 ± 5.6 μ Eq/L로 다른 군에 비하여 유의적 차이를 보이며 낮은 결과로 나타났으며($\alpha=0.05$), NF3군 319.8 ± 4.3 μ Eq/L에서 NF50군 355.7 ± 4.7 μ Eq/L까지 NaF 처리 군에서 NaF 경구 투여한 농도가 증가할수록 NEFA 농도도 유의적인 차이를 보이며 증가되는 것으로 나타났다($\alpha=0.05$). 혈청 NEFA 농도는 인슐린 저항성 증가 시 내장 지방 조직에서 방출되어 지질대사 증후군과 대사호르몬 분비 장애를 야기하고 비만을 초래하여 이와 관련된 바이오 마커 지표로 사용되고 있다 [28,29]. NaF는 세포내의 지방산조성 변화와 세포막 손상으로 유리 지방산을 용출하여 혈중 유리지방산이 증가하며[30], NaF 35 mg/kg BW (body weight) 농도를 매일 복강 내 투여하였을 때 지질대사 장애에 의한 고중성지질혈증(hypertriglycerolemia) 및 당뇨병 등이 유발되었다고 보고되어 있다[31].

본 실험에서는 대조군과 비교하였을 때, NaF 농도가 증가함에 따라 NEFA 농도가 증가하는 것으로, 고농도의 NaF 섭취는 혈중 지질조성 변화 및 당뇨병 등을 초래할 수 있을 것으로 사료

된다.

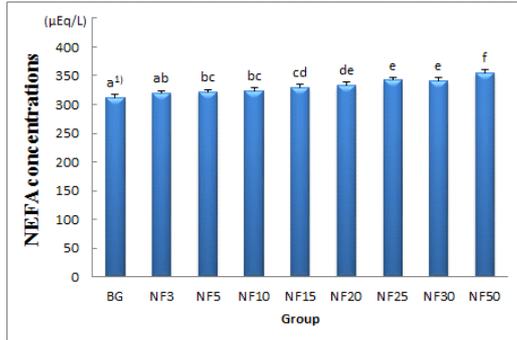


Fig. 2. Effects of sodium fluoride on concentration of non-esterified fatty acid (NEFA) in serum of rats fed the experimental diets for 5 weeks.

¹⁾The values are means ± standard deviation ($n=6$). Bars with the different letters are significantly different ($\alpha=0.05$) by Duncan's multiple range tests.

3.4. Blood urea nitrogen (BUN) 농도

흰쥐의 혈청 중 blood urea nitrogen (BUN)의 농도는 Fig. 3에 나타내었다. NF50군을 제외한 군에서 혈청 BUN 농도는 정상범위(11.6~20.2 mg/dL)로 나타났으며[32], NF50군의 BUN 농도는 21.3 ± 1.1 mg/dL로 유의적 차이를 보이며 높게 관찰되었다($\alpha=0.05$). 대조군인 BG군의 BUN 농도는 14.6 ± 0.8 mg/dL이며, 농도별 NaF 경구 처리군(15.4~21.3 mg/dL)에서의 BUN 농도보다 유의적으로 낮게 나타났고, NaF 농도가 증가함에 따라 BUN 농도 또한 유의적으로 증가하는 것을 관찰할 수 있었다($\alpha=0.05$). BUN은 신장 기능에 장애가 발생하면 증가하여 신장 기능의 지표로 이용되는 것으로 알려져 있으며[33], 혈중 BUN 농도의 변화로 신장 기능 장애로 인한 심부전 환자의 사망률을 예측할 수 있는 것으로 보고되어 있다[34].

NaF는 신장에 산화적 스트레스를 주어 독성을 나타내 장기 기능을 저하시키는 것으로 알려져 있다[35]. 또한, 혈액 중 무기 불소 농도가 증가함에 따라 신장 기능이 저하되며, BUN 농도가 증가하여 NaF 독성에 대한 위험이 있다고 한다[36]. 본 실험의 결과 이와 유사하게 NaF 증가에 따른 BUN 농도 증가 등을 미루어 보아 고농도

의 NaF 처리는 장기적으로 신장에 좋지 않은 영향을 주는 것으로 판단된다.

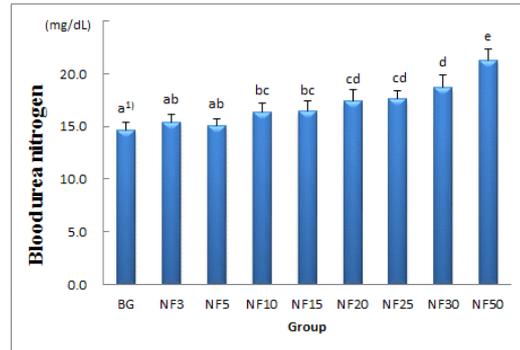


Fig. 3. Effects of sodium fluoride on concentration of blood urea nitrogen (BUN) in serum of rats fed the experimental diets for 5 weeks.

¹⁾The values are means ± standard deviation ($n=6$). Bars with the different letters are significantly different ($\alpha=0.05$) by Duncan's multiple range tests.

3.5. Creatinine 농도

혈청 중의 creatinine의 농도는 Fig. 4와 같다. 모든 실험군의 혈청 creatinine은 정상범위(0.2~0.9 mg/dL)로 측정되었으며[32], creatinine 농도는 기본 식이를 급여한 BG군(0.65 ± 0.01 mg/dL)과 NaF 경구 투여군인 NF3군(0.66 ± 0.01 mg/dL), NF5군(0.66 ± 0.01 mg/dL)은 유의적인 차이는 없었으나 낮게 나타났다($\alpha=0.05$). 높은 함량의 NaF를 투여한 군에서는 NaF 농도에 따라 유의적인 차이를 보이며 증가하여 NF50군에서 0.72 ± 0.01 mg/dL로 가장 높게 관찰되었다($\alpha=0.05$). Creatinine은 근육 내에 존재하는 creatine에서 생기는 물질로 BUN과 함께 신장 기능의 지표로 이용되며 신기능부전에서 creatinine의 농도는 상승한다고 알려져 있다[37]. 한편, 불소를 섭취하지 않더라도 전신마취제인 sevoflurane으로 마취를 하였을 때 혈중 무기 불소로 인하여 creatinine 농도의 증가와 급성 신장에 및 당뇨, 발열 등이 발생 할 수 있는 것으로 보고되고 있다[38,39]. 본 실험에서 NaF 경구 투여한 흰쥐의 혈청 creatinine 농도가 NaF 농도에 따라 증가하는 것으로 미루어 볼 때 NaF가 신장 기능 저하를 일으킬 수 있을 것으로 사료된다.

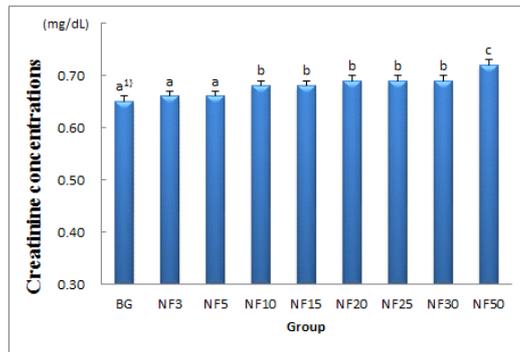


Fig. 4. Effects of sodium fluoride on concentration of creatinine in serum of rats fed the experimental diets for 5 weeks.

¹⁾The values are means \pm standard deviation ($n=6$). Bars with the different letters are significantly different ($\alpha=0.05$) by Duncan's multiple range tests.

4. 결론

Sprague Dawley계 수컷 흰쥐의 혈청 중 전해질 농도, uric acid, non-esterified fatty acid (NEFA), blood urea nitrogen (BUN) 및 creatinine 농도에 미치는 NaF 경구 투여 함량 설정에 대한 영향을 확인하기 위하여, 기본식이를 급여한 대조군인 BG군과 기본식이에 NaF 경구 투여군 (NF3~50군)의 9그룹 급여군으로 나누어 5주간 사육하여 본 실험을 행하였다. 흰쥐의 전해질 농도에서 total calcium (T-Ca)과 인(Pi) 농도는 대조군보다 NaF 투여군에서 낮게 관찰되었으며, NaF 20 mg 이상 경구 투여한 군에서 유의적인 차이의 변화를 보였다($\alpha=0.05$). Uric acid와 NEFA, BUN 및 creatinine 농도는 NaF 함량에 따라 증가하는 경향을 보였으며, 고농도의 NaF 투여군에서 대조군보다 유의적인 차이로 높게 관찰되었다($\alpha=0.05$). 따라서 흰쥐의 NaF 경구 투여 처리는 농도가 증가함에 따라 전해질 농도 저하와 uric acid, NEFA, BUN 및 creatinine 농도가 상승되는 것으로 미루어 볼 때 신장 등 여러 장기에 악영향을 주는 것으로 추정된다.

감사의 글

본 연구는 부산대학교 기본연구지원사업(2년)에 의하여 수행되었습니다.

References

1. S. A. Kang, K. H. Jang, K. H. Hong, W. A. Choi, K. H. Jung, I. Y. Lee, "Effects of dietary β -glucan on adiposity and serum lipids levels in obese rats induced by high fat diet", *Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition*, Vol.31, No.6 pp.1052-1057, (2002).
2. C. P. Wen, K. Matsushita, J. Coresh, K. Iseki, M. Islam, R. Katz, W. McClellan, C. A. Peralta, H. Y. Wang, D. Zeeuw, B. C. Astor, R. T. Gansevoort, A. S. Levey, A. Levin, "Relative risks of chronic kidney disease for mortality and end-stage renal disease across races are similar", *Kidney International*, Vol.86, No.4 pp.819-827, (2014).
3. S. Yusuf, D. Wood, J. Ralston, K. S. Reddy, "The World Heart Federation's vision for worldwide cardiovascular disease prevention", *The Lancet*, Vol.386, No.9991 pp.399-402, (2015).
4. D. Grapov, S. H. Adams, T. L. Pedersen, W. T. Garvey, J. W. Newman, "Type 2 diabetes associated changes in the plasma non-esterified fatty acids", *Oxylipins and Endocannabinoids, PloS one*, Vol.7, No.11 pp.e48852, (2012).
5. M. Gil-Campos, M. C. Ramirez Tortosa, C. M. Aguilera, R. Cañete, A. Gil, "Fasting and postprandial adiponectin alterations anticipate NEFA and TNF- α changes in prepubertal obese children", *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases*, Vol.21, No.1 pp.62-68, (2011).

6. T. Yasu, M. Kobayashi, A. Mutoh, K. Yamakawa, S. I. Momomura, S. Ueda, "Dihydropyridine calcium channel blockers inhibit nonesterified fatty acid-induced endothelial and rheological dysfunction". *Clinical Science*, Vol.125, No.5 pp.247-255, (2013).
7. A. Ziomber, A. Machnik, A. Dahlmann, P. Dietsch, F. X. Beck, H. Wagner, K. F. Hilgers, F. C. Luft, K. U. Eckardt, J. Titze, "Sodium, potassium, chloride, and bicarbonate-related effects on blood pressure and electrolyte homeostasis in deoxycorticosterone acetate-treated rats". *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, Vol.295, No.6 pp.F1752-F1763, (2008).
8. T. Akimoto, C. Ito, M. Kato, M. Ogura, S. Muto, E. Kusano, "Reduced hydration status characterized by disproportionate elevation of blood urea nitrogen to serum creatinine among the patients with cerebral infarction", *Medical Hypotheses*, Vol.77, No.4 pp.601-604, (2011).
9. W. C. Lin, H. M. Shih, L. C. Lin, "Preliminary prospective study to assess the effect of early blood urea nitrogen/creatinine ratio-based hydration therapy on poststroke infection rate and length of stay in acute ischemic stroke", *Journal of Stroke Cerebrovascular Diseases*, Vol.24, No.12 pp.2720-2727, (2015).
10. J. W. Schrock, M. Glasenapp, K. Drogell, "Elevated blood urea nitrogen/creatinine ratio is associated with poor outcome in patients with ischemic stroke", *Clinical Neurology and Neurosurgery*, Vol.114, No.7 pp.881-884, (2012).
11. S. C. Chen, J. M. Chang, S. M. Yeh, H. M. Su, H. C. Chen, "Association of uric acid and left ventricular mass index with renal outcomes in chronic kidney disease", *American Journal of Hypertension*, Vol.26, No.2 pp.243-249, (2013).
12. M. Duran, E. Ornek, S. N. Murat, M. Turfan, M. A. Vatankulu, A. Ocak, C. Doger, A. A. Yalcin, M. B. Demircelik, "High levels of serum uric acid impair development of coronary collaterals in patients with acute coronary syndrome", *Angiology*, Vol.63, No.6 pp.472-475, (2012).
13. F. J. Nieto, C. Iribarren, M. D. Gross, G. W. Comstock, R. G. Cutler, "Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis?", *Atherosclerosis*, Vol.148, No.1 pp.131-139, (2000).
14. D. Ghosh, S. Das, R. Maiti, D. Jana, U. B. Das, "Testicular toxicity in sodium fluoride treated rats: association with oxidative stress", *Reproductive Toxicology*, Vol.16, No.4 pp.385-390, (2002).
15. C. H. Turner, I. Owan, E. J. Brizendine, W. Zhang, M. E. Wilson, A. J. Dunipace, "High fluoride intakes cause osteomalacia and diminished bone strength in rats with renal deficiency", *Bone*, Vol.19, No.6 pp.595-601, (1996).
16. Y. N. Wang, K. Q. Xiao, J. L. Liu, G. Dallner, Z. Z. Guan, "Effect of long term fluoride exposure on lipid composition in rat liver", *Toxicology*, Vol.146, No.2 pp.161-169, (2000).
17. X. Xiong, J. Liu, W. He, T. Xia, P. He, X. Chen, K. Yang, A. Wang, "Dose-effect relationship between drinking water fluoride levels and damage to liver and kidney functions in children", *Environmental Research*, Vol.103, No.1 pp.112-116, (2007).
18. H. S. Kim, "Effects of various sodium fluoride (NaF) administration on blood glucose, lipid composition and A/G ratio in rats", *Journal of Korean Applied Science and technology*, Vol.35, No.3 pp. 826-835, (2018).
19. H. S. Kim, "Influences of sodium fluoride contents on hepatic functional enzyme activities in rats", *Journal of Environmental Science International*, Vol.28, No.11 pp. 943-950, (2019).
20. H. S. Kim, "Influences of the BUN and

- creatinine level by krill (*Euphausia superba*) meal and NaF administration in rats”, *Journal of Korean Applied Science and technology*, Vol.35, No.3 pp. 848–856, (2018)
21. E. Ritz, M. L. Gross, R. Dikow, “Role of calcium–phosphorous disorders in the progression of renal failure”, *Kidney International*, Vol.68, pp.S66–S70, (2005).
 22. D. A. Lieberman, J. Ghormley, K. Flora, “Effect of oral sodium phosphate colon preparation on serum electrolytes in patients with normal serum creatinine”, *Gastrointestinal Endoscopy*, Vol.43, No.5 pp.467–469, (1996).
 23. M. Tanaka, F. Suzuki, Y. Seko, T. Hara, Y. Kawamura, H. Sezaki, S. Saitoh, “Renal dysfunction and hypophosphatemia during long–term lamivudine plus adefovir dipivoxil therapy in patients with chronic hepatitis B”, *Journal of Gastroenterology*, Vol.49, No.3 pp.470–480, (2014).
 24. R. J. Johnson, D. H. Kang, D. Feig, S. Kivlighn, J. Kanellis, S. Watanabe, K. R. Tuttle, B. Rodriguez–Iturbe, J. Herrera–Acosta, M. Mazzali, “Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease?”. *Hypertension*, Vol.41, No.6 pp.1183–1190, (2003).
 25. F. Leyva, S. Anker, J. W. Swan, I. F. Godsland, C. S. Wingrove, T. P. Chua, J. C. Stevenson, A. J. S. Coats, “Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure”, *European Heart Journal*, Vol.18, No.5 pp.858–865, (1997).
 26. M. C. Odden, A. R. Amadu, E. Smit, L. Lo, C. A. Peralta, “Uric acid levels, kidney function, and cardiovascular mortality in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1988–1994 and 1999–2002”, *American Journal of Kidney Diseases*, Vol.64, No.4 pp.550–557, (2014).
 27. M. Volterrani, F. Iellamo, B. Sposato, F. Romeo, “Uric acid lowering therapy in cardiovascular diseases”, *International Journal of Cardiology*, Vol.213, pp.20–22, (2016).
 28. C. M. Aguilera, M. Gil–Campos, R. Cañete, A. Gil, “Alterations in plasma and tissue lipids associated with obesity and metabolic syndrome”, *Clinical Science*, Vol.114, No.3 pp.183–189, (2008).
 29. C. Gayet, E. Bailhache, H. Dumon, L. Martin, B. Siliart, P. Nguyen, “Insulin resistance and changes in plasma concentration of TNF α , IGF1, and NEFA in dogs during weight gain and obesity”, *Journal of Animal Physiology Animal Nutrition*, Vol.88, No.3–4 pp.157–165, (2004).
 30. J. J. Zwiazek, J. M. Shay, “The effects of sodium fluoride on cytoplasmic leakage and the lipid and fatty acid composition of jack pine (*Pinus banksiana*) seedlings”, *Canadian Journal of Botany*, Vol.66, No.3 pp.535–541, (1988).
 31. E. Grucka–Mamczar, E. Birkner, S. Kasperczyk, A. Kasperczyk, D. Chlubek, D. Samujlo, A. Ceglowska, “Lipid balance in rats with fluoride–induced hyperglycemia”, *Fluoride*, Vol.37, No.3 pp.195–200, (2004).
 32. B. H. Kang, H. Y. Son, C. S. Ha, H. S. Lee, “Reference values of hematology and serum chemistry in Ktc: Sprague–Dawley rats”, *Korean Journal of Laboratory Animal Science*, Vol.11, No.2 pp.141–145, (1995).
 33. L. R. Narasimhan, W. Goodman, C. K. N. Patel, “Correlation of breath ammonia with blood urea nitrogen and creatinine during hemodialysis”, *Proceedings of National Academy Sciences*, Vol.98, No.8 pp.4617–4621, (2001).
 34. D. Aronson, M. A. Mittleman, A. J. Burger, “Elevated blood urea nitrogen level as a predictor of mortality in patients admitted for decompensated heart failure”, *The American Journal of Medicine*,

- Vol.116, No.7 pp.466-473, (2004).
35. M. Sinha, P. Manna, P. C. Sil, "Aqueous extract of the bark of Terminalia arjuna plays a protective role against sodium-fluoride-induced hepatic and renal oxidative stress", *Journal of Natural Medicines*, Vol.61, No.3 pp.251-260, (2007).
36. M. E. Goldberg, J. Cantillo, G. E. Larijani, M. Torjman, D. Vekeman, H. Schieren, "Sevoflurane versus isoflurane for maintenance of anesthesia: are serum inorganic fluoride ion concentrations of concern?", *Anesthesia and Analgesia*, Vol.82, No.6 pp.1268-1272, (1996).
37. X. Guo, Y. Qin, K. Zheng, M. Gong, J. Wu, W. Shou, X. Cheng, X. Liangyu, E. Xu, X. Li, L. Qiu, "Improved glomerular filtration rate estimation using new equations combined with standardized cystatin C and creatinine in chinese adult chronic kidney disease patients", *Clinical Biochemistry*, Vol.47, No.13 pp.1220-1226, (2014).
38. K. Julier, R. da Silva, C. Garcia, L. Bestmann, P. Frascarolo, A. Zollinger, T. Pasch, "Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: a double-blinded, placebo-controlled, multicenter study". *The Journal of American Society and Anesthesiology*, Vol.98, No.6 pp.1315-1327, (2003).
39. T. Nishiyama, A. Hirasaki, "Effects of sevoflurane anaesthesia on renal function duration of administration and area under the curve and rate of decrease of serum inorganic fluoride", *European Journal of Anaesthesiology*, Vol.12, No.5 pp.477-482, (1995).