

## Role of Soluble VEGF Receptor (sflt1) in Diabetic Nephropathy

고려의대 안산병원 내과학교실, 의학연구소<sup>1</sup>, 안암병원 내과학교실<sup>2</sup>  
인제의대 내과학교실<sup>3</sup>

차대룡, 지이화<sup>1</sup>, 홍동기<sup>1</sup>, 심수아<sup>2</sup>, 한금현, 강영선, 한상엽<sup>3</sup>, 조상경<sup>2</sup>, 조원용<sup>2</sup>, 김형규<sup>2</sup>

정상 신조직에서 VEGF는 주로 사구체상피세포와 집합관에서 관찰되며, 인체내에는 이러한 VEGF에 대한 방어기전이 존재하는데 VEGF receptor에 대한 soluble receptor설은 현재 가장 강력한 방어기전으로 추정된다. 따라서 조직내의 VEGF activity는 VEGF와 이들의 antagonist인 sflt1간의 균형에 의해 조절된다. 이에 본 연구에서는 배양된 근위세뇨관 상피세포에서 고포도당 및 안지오텐신 II의 투여가 sflt1 합성에 미치는 효과를 알아보고, 제 2형 당뇨병환자(Cr<2.0mg/dl)에서 혈장 및 소변으로 배설되는 sflt1의 변화를 관찰하여 다음의 결과를 얻었다. 1. 고포도당 자극후(30mM) 세뇨관 상피세포의 sflt1 유전자발현은 정상포도당 배양액의  $0.31 \pm 0.18$ 에 비해 각각  $0.24 \pm 0.14$ (6시간),  $0.16 \pm 0.11$ (24시간),  $0.29 \pm 0.04$ (72시간)로 유의한 차이를 관찰할 수 없었다. 2. Angiotensin II 자극후(1, 10nM) sflt1 유전자발현은 투여한 angiotensin II 용량에 비례하여 각각  $0.95 \pm 0.11$ (6시간),  $0.87 \pm 0.12$ (24시간),  $0.75 \pm 0.21$ (72시간)로 유의한 증가가 관찰되었다( $p=0.02$ ). 3. 배양액내에 losartan 처치를 같이한 경우 angiotensin II에 의해 증가된 sflt1 유전자발현은 각각  $0.43 \pm 0.13$ (6시간),  $0.38 \pm 0.21$ (24시간),  $0.33 \pm 0.18$ (72시간)으로 유의하게 억제되는 소견을 보였다( $p=0.03$ ). 4. 배양액에서 측정된 sflt1 단백질은 고포도당자극후 각각  $10.80 \pm 10.9$ (pg/mgprotein)(6시간),  $12.59 \pm 1.63$ (24시간),  $10.89 \pm 1.87$ (72시간)으로 정상포도당 배양액의  $12.36 \pm 2.38$ 과 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 5. Angiotensin II 자극후 배양액내 sflt1 단백질은 각각  $26.76 \pm 12.98$ (6시간),  $37.06 \pm 6.46$ (24시간),  $56.26 \pm 7.73$ (72시간)으로 유의한 증가소견은 보였으며( $p<0.01$ ), losartan 투여시 각각  $7.27 \pm 6.35$ (6시간),  $6.99 \pm 6.01$ (24시간),  $20.30 \pm 2.04$ (72시간)으로 유의하게 억제되었다( $p=0.004$ ). 6. 제2형 당뇨병환자에서 혈장 sflt1 농도는 정상대조군( $n=50$ )  $149 \pm 23$ (pg/ml), Normoalbuminuria(NA)( $n=33$ );  $154 \pm 56$ , microalbuminuria (MA) ( $n=50$ );  $250 \pm 88$ , overt proteinuria(OP)( $n=38$ );  $220 \pm 57$ 로서 미세단백뇨환자군에서 유의한 증가소견을 보였다( $p<0.05$ ). 7. 소변내 sflt1 단백질은 정상대조군  $11.2 \pm 2.8$ (pg/mgCr), NA  $25.4 \pm 10.3$ , MA  $28.4 \pm 8.8$ , OP  $22.6 \pm 8.9$ 로서 모든 당뇨병환자군에서 유의한 증가가 관찰되었다( $p=0.04$ ). 8. VEGF activity를 반영하는 VEGF/sflt1 ratio는 혈장의 경우 각각  $0.71 \pm 0.02$ (대조군),  $0.11 \pm 0.03$ (NA),  $0.21 \pm 0.08$ (MA),  $0.14 \pm 0.04$ (OP)로서 당뇨병환자에서 유의한 억제소견을 보였고( $p=0.03$ ), 소변내 VEGF/sflt1 ratio는 각각  $17.3 \pm 4.4$ (대조군),  $11.2 \pm 2.5$ (NA),  $16.4 \pm 6.6$ (MA),  $35.7 \pm 7.5$ (OP)로 현성단백뇨환자에서만 유의한 증가가 관찰되었다( $p=0.001$ ). 9. 각각의 변수에 대한 상관분석에서 혈장 VEGF는 HbA1C( $r=0.367, p=0.028$ )와 소변의 VEGF는 미세단백뇨( $r=0.987, p<0.001$ )와 VEGF/sflt1 ratio는 미세단백뇨( $r=0.789, p<0.001$ )와 유의한 상관관계를 보였다. 이상의 결과로부터 VEGF 방어인자인 sflt1의 합성은 고포도당자극보다는 안지오텐신에 의해 유발됨을 알 수 있었고, 신조직내 VEGF activity를 반영하는 VEGF/sflt1는 미세단백뇨와 유의한 상관성을 보여 당뇨병성 신증에서 이들의 불균형이 미세단백뇨유발에 관여하리라 추정된다.