

당뇨병환자에서 뇨중 Fibronectin치에 관한 연구*

제명의대 동산의료원 내과학교실

이인규 · 박근용 · 조성래 · 박기락

경북대학교 의과대학 생화학교실

진선미 · 손건영 · 이병현 · 조준승

서 론

Fibronectin은 α_2 -glycoprotein이며 간¹⁾과 혈관내 피세포에서^{2,3)} 생성되는 물질로 아직까지 그 기능은 명확히 규명되지 않았으나 혈관의 내벽손상시 혈관내 벽의 교원조직에 혈소판과 적혈구의 침착을 유도하고⁴⁾ 적혈구의 변형능을 감소⁵⁾ 시킨다고 한다. 혈액의 점도 상승과 적혈구의 변형능 감소는 당뇨병 환자들에게서 이미 관찰된 소견으로, 따라서 fibronectin이 당뇨병성 미세혈관 병변의 발생과 관련이 있을 것으로 알려져 있다⁶⁻⁹⁾.

당뇨병성 신증이나 망막병증과 같은 미세혈관 병변의 발생기전은 확실치 않으나 해당 장기에서의 미세혈관 기저막 비후는 특징적 병리소견으로 알려져 있으며¹⁰⁻¹²⁾ 또한 당뇨병성 미세혈관 합병증이 있는 환자들에 있어서 기저막의 구성성분¹¹⁾의 하나인 fibronectin이 혈장내에 상승되어 있다는 보고가 있다¹³⁻¹⁵⁾. 이와는 다르게 당뇨병성 신증 환자들에 있어서 단백뇨의 정도와 혈당 fibronectin치는 서로 상반되는 소견을 보인다는 발표도 있어¹⁶⁾ 아직까지 당뇨병성 미세혈관병변 발생시 혈장 fibronectin치의 의의에 대해서는 논란이 많은 상태이다. 더구나 당뇨병성 미세혈관합병증의 대표적인 당뇨병성 신증에 있어서 신증의 정도와 뇨중 fibronectin 배설에 관한 연구는 현재까지 미미한 실

정이다.

이에 저자들은 당뇨병성 신증시 뇨 fibronectin치의 증감이 어떠한 의의가 있으며 미세단백뇨를 보이는 초기 당뇨병성 신증에서 이를 진단하는 지표로 임상에 적용할 수 있는지를 알아보고자 이 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

이 연구는 정상인 대조군 20예와 당뇨병 환자 89예를 대상으로 시행하였고 당뇨병 환자들은 크게 세군으로 나누어서 미세단백뇨가 없는 군 44예, 그리고 미세단백뇨를 보이는 군 26예, 당뇨병성 신증군 19예로 구분하였다.

대상환자중 섬유성 병변을 일으키는 만성간질환이나 폐섬유화증 혹은 혈액학적 질환을 가진 당뇨병환자들은 연구대상에서 제외시켰다. 대상 당뇨병 환자들의 치료는 10명이 식이요법중이었으며 34명은 경구혈당강하제를 사용하였고 45명은 인슐린 치료를 받고 있었다(Table 1).

당뇨병의 진단은 National Diabetes Data Group의 진단기준¹⁷⁾에 따라 이루어졌으며 당뇨병성 신증의 진단은 24시간 소변의 총단백배설량이 500mg 이상인 경우로 하였다. 미세단백의 측정은 방사면역측정법 (RIA; DPC, USA)을 이용하였고, AER(albumin excretion rate)로 표시하였으며, 그 단위는 $\mu\text{g}/\text{min}$ 으로 하였다. 그리고 이 논문에서는 대조군의 상한범위치인 AER이 $11.7\mu\text{g}/\text{min}$ 이상인 경우를 미세단백뇨로 인정하였다. 뇨 fibronectin의 측정에는 Enzyme

접수 : 1994년 11월 26일

통과 : 1994년 11월 29일

*이 논문은 1994년도 동산의료원 특수과제 연구비에 의하여 이루어졌다.

Table 1. Clinical Characteristics of All Subjects Studied

	Control subjects	Diabetic patients		
		Microalbuminuria(-)	Microalbuminuria(+)	Proteinuria
N	20	44	26	19
Age (years)	52.8 ± 10.2	53.9 ± 13.8	50.1 ± 12.9	56.4 ± 9.9
BMI (kg/m ²)	22.7 ± 3.3	22.0 ± 3.3	22.6 ± 4.0	22.0 ± 3.5
Duration of Diabetes(month)	—	60.5 ± 74.4 ⁺	62.2 ± 58.3 ⁺	97.1 ± 30.8 ⁺⁺
Systolic B.P (mmHg)	120.5 ± 5.8	121.8 ± 14.2 ⁺	127.7 ± 14.5 ⁺	134.2 ± 19.5 ⁺⁺
Diastolic B.P (mmHg)	77.8 ± 4.9	78.2 ± 9.7	79.2 ± 10.6	81.6 ± 11.7
HbA1c (%)	—	11.1 ± 2.9	11.2 ± 3.5	11.3 ± 3.4

• Values are means ± SD • p < 0.05 for + VS. ++, Duncan's test after ANOVA

Table 2. Albumin Excretion Rate(AER) and Urine Fibronectin Excretion Rate(FER) in each Group Studied

	AER(μg/min)	P	FER(μg/min)	P
Normal	4.5 ± 2.7		184.1 ± 96.9	
M. albuminuria(-)	4.8 ± 2.9	NS	165.7 ± 90.3	NS
M. albuminuria(+)	50.4 ± 63.3 ^{**}	<0.01	277.9 ± 244.6 [*]	<0.05
Proteinuria(+)	266.8 ± 217.4 ^{**,++}	<0.01	370.6 ± 331.6 [*]	<0.05

M. albuminuria; microalbuminuria, P compaired with normal control.

*p < 0.05, **p < 0.01 compaired with diabetic patients without microalbuminuria

+p < 0.05, ++p < 0.01 compaired with diabetic patients with microalbuminuria

Linked Immunosorbent assay(ELISA)법을 이용하였다. 이를 간단히 기술하면 분리된 fibronectin(FN)을 20mM carbonate buffer(pH 9.6), 0.02% sodium azide용액으로 희석하여 4°C에서 16시간 polystyrene plastic well에 흡착시킨 다음 PBST용액(20mM sodium phosphate, 0.15M sodium chloride buffer; pH 7.2, 0.05% Tween 20)으로 수회 세척하여 4°C에서 보관한다. PBST용액으로 희석한 항체용액과 시료를 4°C에서 16시간 반응시킨 다음 그 반응액 200μl를 FN이 흡착된 판에 넣고 30분간 실온에서 반응시킨다. 세척후 효소 기질액을 넣고 60분간 반응시키고 8N H₂SO₄ 50μl를 첨가하여 반응을 중지시킨 다음 즉시 490nm에서 흡광도를 측정한다. 기질액은 o-phenylenediamine을 methanol에 10mg/ml의 농도로 녹인 다음 H₂O₂가 0.03% 함유된 용액으로 100배 희석하여 사용한다. 기질액은 항상 측정직전에 만들어 사용한다. 그리고 단위는 μg/min으로 하였으며, 당화해모글로빈(glycosylated hemoglobin, HbA₁C)의 측정은 이온교환 크로마토그라피(ion exchange chromatography; Stanbio, St Antonio, Texas)을 이용하였다.

모든 자료는 평균과 표준오차로 표시하였으며 통계학적 검정은 두군간의 비교에는 Non-paired Student's T-test법을 세군간의 비교에는 ANOVA(analyses of variance)법을 이용하였고 통계학적 의의는 P value 0.05미만으로 하였다.

결 과

대조군과 당뇨병성 신증군 사이에 나이나 성별 그리고 당화혈색소치 등은 유의한 차이가 없었으며 당뇨병의 유병기간은 당뇨병성 신증군이 97개월로 미세단백뇨군의 62개월이나 미세단백뇨가 없는 군의 60개월과 유의한 차이를 보였고(p < 0.05), 수축기 혈압도 당뇨병성 신증군은 134.2 ± 19.5mmHg로 미세단백뇨군의 127.7 ± 14.5mmHg나 미세단백뇨가 없는 군 121.8 ± 14.2mmHg 그리고 대조군의 120.5 ± 5.8mmHg보다 유의하게 높았다(p < 0.05, Table 1).

미세단백뇨군의 뇨 fibronectin 배설율(FER)은 277.9 ± 244.6μg/min으로 미세단백뇨가 없는 군의 165 ± 90.3μg/min 대조군의 184 ± 96.9μg/min보다 유의하게 높았으며(p < 0.05), 특히 당뇨병성 신증군

Table 3. Correlation of Fibronectin Excretion Rate and Albumin Excretion Rate with other Variables

Variables	Fibronectin Excretion Rate		Albumin Excretion Rate	
	r	P	r	P
Age	0.02	NS	0.06	NS
BMI	0.01	NS	-0.01	NS
Duration of diabetes	0.31	0.01	0.27	0.01
Systolic BP	0.35	0.001	0.12	NS
HbA1c	0.01	NS	0.01	NS

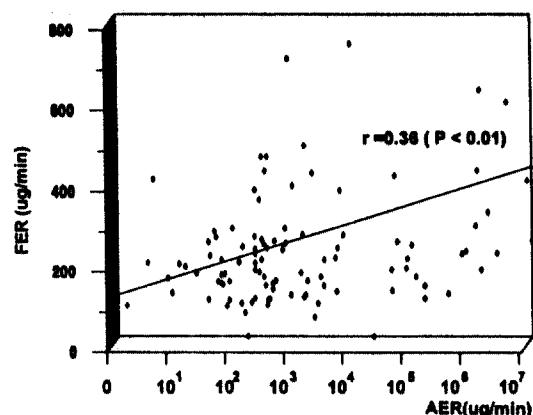


Fig. 1. Correlation of fibronectin excretion rate (FER) with albumin excretion rate(AER, Log transformed).

의 경우 $370.6 \pm 331.6 \mu\text{g}/\text{min}$ 으로 미세단백뇨군이나 미세단백뇨가 없는 군 그리고 대조군보다 유의하게 높았다($p<0.05$, Table 2).

그리고 노 fibronectin 배설율(FER)과 albumin 배설율(AER)도 서로 유의한($p<0.01$) 상관관계를 보였다(Fig. 1). 노 FER과 AER을 다른 임상인자와 비교하여 보았을 때 FER치는 당뇨병의 이환기간($r=0.31$, $p<0.01$) 및 수축기혈압($r=0.35$, $p<0.001$)과 AER치는 당뇨병의 이환기간($r=0.27$, $p<0.01$)과 유의한 상관이 있었다(Table 3).

고 칠

미세단백뇨란 임상적으로 명백한 단백뇨를 나타내기 전에 비정상적으로 노중에 알부민 배설이 증가된 상태

를 말한다^{18,19)}. 이러한 미세단백뇨는 현재까지 당뇨병 환자에서 향후 명백한 단백뇨를 보이는 당뇨병성 신증의 발생을 예측하는 가장 좋은 지표로 알려져 있다¹⁸⁾. 그리고 Feldt-Rasmussen 등²⁰⁾은 미세단백뇨가 나타나는 시기에 적극적인 혈당조절 치료를 시행한다면 다시 정상으로 회복이 가능하다고 하였다. 당뇨병성 신증의 병인은 아직까지 확실하게 알려져 있지 않으나 병리조직학적 변화중 가장 대표적인 것으로 신사구체 및 세뇨관 기저막(basement membrane)의 비후와 사구체 메산지움의 세포외 기질 성분(extracellular matrix components)의 침착 등을 들 수 있다^{21~28)}. 또한 기저막을 이루는 당단백성분중 중요한 fibronectin은¹¹⁾ α_2 -glycoprotein으로서 주로 간과¹⁾ 혈관내피세포^{2,3)}에서 생성되며 결체조직과 혈장¹⁴⁾ 그리고 체액 등^{23,23)}에 존재하는 물질로 현재 그 기능은 다 밝혀지지 않은 상태이다.

1984년에 Davis 등¹³⁾이 당뇨병성 미세혈관 질환이 있는 환자들에 있어서 혈장 fibronectin치가 증가되어 있다는 발표를 한 이후 미세혈관 병변발생과 fibronectin의 관계에 대한 많은 연구결과가 보고되었다. 즉 Giorgio 등¹⁴⁾은 당뇨병성 망막병증을 가진 환자들에 있어서 합병증이 없는 군이나 대조군에 비하여 혈장 fibronectin치가 유의하게 높았다고 하였으며, Solerte 등⁷⁾도 당뇨병성 미세혈관 병변이 발생된 환자들의 혈장 fibronectin치와 Von Willebrand Factor 항원이 대조군이나 미세혈관 합병증이 없는 당뇨환자 군보다 유의하게 높았으며, fibronectin과 Von Willebrand Factor 항원 사이에 깊은 연관성이 있고, 따라서 혈장 fibronectin이 당뇨병성 미세혈관 병변의 발생과 진행에 있어서 중요한 역할을 한다고 주장하였다. 또한 그들은 두가지 가설을 제시하였는데 첫째, 손상된 미세혈관 주위의 정상내피세포에서 fibronectin의 생성 증가와 병변주위의 침착증가가 일어나고 둘째, 당뇨병 환자들의 당대사 장애로 인한 fibronectin의 비효소성 당화현상에 의하여 혈장 fibronectin의 증가가 일어난다고 하였다. 그러나 Lamberton 등¹⁶⁾은 당뇨병환자군과 대조군 사이에서 혈장 fibronectin치의 유의한 차이를 발견할 수 없었으며 당뇨병 환자들간에 있어서 미세혈관 합병증 유무에 따른 혈장 fibronectin치의 유의한 차이를 볼 수 없으므로 fibronectin은 당뇨병성 미세혈관병변 발생

의 중요한 인자는 아니라고 발표하였다. 그리고 저자들의 연구²⁵⁾에서도 미세혈관합병증을 동반한 당뇨병군과 미세혈관합병증을 동반하지 않는 합병증군과 사이에서 혈장 fibronectin의 차이는 볼 수 없었다. 이상에서 볼 때 당뇨병성 미세혈관병변 발생시 혈장 fibronectin의 의미에 대하여서는 아직까지 정확한 결론을 제시하기 힘든 상태이다.

그러나 생체외 실험(*in vitro study*)의 경우에는 Studer²⁶⁾, Danne²⁷⁾, Nahman²⁸⁾등은 사구체 내피세포, 메산지움세포를 고농도 포도당에 배양시 fibronectin 합성이 증가함을 보고하였다. 이러한 결과에서 당뇨병성 신증에서는 혈장 fibronectin보다는 뇨중 fibronectin 치가 더 의미있을 수 있다고 생각해 볼 수 있다.

Kobuki 등²⁹⁾은 임상적으로 명백한 단백뇨를 보이는 환자군에서 단백뇨의 정도와 뇨중 fibronectin의 배설율을 줄일 수 있다고 하였다. 저자들의 연구에서는 미세단백뇨와 뇨 fibronectin 배설율을 비교하여 보았으며 대조군의 상한치인 $11.7 \mu\text{g}/\text{min}$ 이상의 미세단백뇨를 보이는 군이 대조군보다 뇨 fibronectin 배설율(FER)이 유의하게 높았고, 당뇨병성 신증이 심한 경우 더욱 높은 것으로 나타났다. 또한 FER은 뇨 albumin 배설율(AER)과 유의한 상관관계를 보였다.

이상의 연구결과에서 볼 때 FER치는 당뇨병성 신증의 조기진단에 미세알부민 뇨 측정과 더불어 유용한 지표로 사용할 수 있다고 사료된다. 향후 이와같은 뇨 fibronectin 배설율의 증가가 신장내 사구체 세포의 증식이나 fibronectin 생성과 어떤 연관이 있는지 규명하기 위하여서는 신생검을 동반한 비교연구가 더 있어야 할 것으로 사료된다.

결 론

1) 당뇨병성 신병증군에서 당뇨유병기간과 수축기 혈압이 각각 97.1 ± 30.8 개월, 134.2 ± 19.5 mmHg로 미세단백뇨군(62.2 ± 58.3 개월/ 127.7 ± 14.5 mmHg)이나 미세단백뇨가 없는 군(60.5 ± 74.4 개월/ 121.8 ± 14.2 mmHg) 그리고 대조군($-/120.5 \pm 5.8$ mmHg)과 유의한 차이를 보였다.($p < 0.05$)

2) 미세단백뇨군의 뇨 fibronectin excretion rate(FER) ($\mu\text{g}/\text{min}$)는 277.9 ± 244.6 으로 미세단백뇨가

없는 군이나(165.7 ± 90.3), 대조군(184.1 ± 96.9)과 유의한 차이를 보였고($p < 0.05$), 특히 당뇨병성 신증군의 경우 370.6 ± 331.6 으로 미세단백뇨군이나 미세단백뇨가 없는 군 그리고 대조군에 비하여 유의하게 높았다.($p < 0.05$)

3) 뇨 fibronectin excretion rate(FER)와 albumin excretion rate(AER)는 서로 통계학적으로 유의한 상관($r = 0.36$)이 있었다($p < 0.01$).

4) 뇨 fibronectin excretion rate(FER)와 albumin excretion rate(AER)는 당뇨병 이환기간과 유의한($p < 0.01$) 상관관계($r = 0.31$, $r = 0.27$)가 있었으며, 수축기 혈압은 fibronectin excretion rate(FER)와 유의한 상관관계($r = 0.35$)를 보였다.($p < 0.001$)

이상의 결과로 볼 때 당뇨병 환자들에 있어서 뇨 fibronectin excretion rate와 albumin excretion rate는 서로 유의한 상관이 있으며 뇨 fibronectin excretion rate의 측정은 미세단백뇨를 보이는 조기 당뇨병 성 신병증의 진단에 유용한 지표로 사용될 수 있다고 사료된다.

= Abstract =

Urinary Fibronectin Excretion in Patients with Diabetes

In-Kyu Lee, M.D., Keun-Young Park, M.D.
Sung-Rae Cho, M.D. and Ki-Rak Park, M.D.

Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Keimyung University, Taegu, Korea

Sun-Mi Jin, M.D., Kun-Young Sohn, M.D.
Bung-Heun Lee, M.D. and Joon-Seung Jo, M.D.

Department of Biochemistry, School of Medicine,
Kyungpook University, Taegu, Korea

Objectives: In diabetic nephropathy, thickening of basement membrane in the glomerulus and tubule is a well-known finding. Therefore, we evaluated whether the excretion of urinary fibronectin, which is one of important factors of basement membrane, is related with the presence of diabetic nephropathy.

Methods: We measured and compared the urinary fibronectin excretion rate(FER) and the albumin excretion rate(AER) in 20 healthy controls and 89 diabetic patients; 44patients without microalbuminuria,

26 patients with microalbuminuria, 19 patients with overt nephropathy. Urinary fibronectin levels were measured by our enzyme linked immunosorbent assay(ELISA) method and urinary microalbumin by radioimmunoassay.

Results: Patients with overt proteinuria were characterized by a significantly($p<0.005$) longer duration of diabetes(Mean \pm SD: 97.1 ± 30.8 years, 60.5 ± 74.4 years, 62.2 ± 58.3 years) and by a higher systolic pressure(134.2 ± 19.5 mmHg, 120.5 ± 5.8 mmHg, 121.8 ± 14.2 mmHg, 127.7 ± 14.5 mmHg) compared with control and diabetic patients with or without microalbuminuria 2) The mean fibronectin excretion rate was significantly($p<0.05$) higher in the group with microalbuminuria(277.9 ± 244.6 $\mu\text{g}/\text{min}$) than in normoalbuminuria patients(165.7 ± 90.3 $\mu\text{g}/\text{min}$) or in control subjects(184.1 ± 96.9 $\mu\text{g}/\text{min}$) and also significantly ($p<0.005$) higher in the group with overt proteinuria(370.6 ± 331.6 $\mu\text{g}/\text{min}$) than in microalbuminuria(277.9 ± 244.6 $\mu\text{g}/\text{min}$) or in normoalbuminuria (165.7 ± 90.3 $\mu\text{g}/\text{min}$) 3) Significant($p < 0.01$, $p < 0.001$) degree of correlation were found between urine fibronectin excretion rate and duration of diabetes($r = 0.31$) or systolic blood pressure($r = 0.35$), where as AER significantly($p < 0.01$) correlated with duration of disease($r = 0.27$). 4) Urine fibronectin excretion rate were, significantly correlated with AER($r = 0.13$, $p < 0.001$)

Conclusion: The results of this study suggest that FER is a useful indicator for the occurrence and progression of early diabetic nephropathy.

Key Words: Diabetes, Nephropathy, Urinary fibronectin

REFERENCES

- 1) Owen MR, Cimino CD: *Synthesis of fibronectin by the isolated perfused rat liver*. *Blood* 59, 1305-1309, 1982
- 2) Mosesson MW, Amrani DL: *The structure and biologic activities of plasma fibronectin*. *Blood* 56: 145-158, 1980
- 3) Jaffe EA, Mosher DF: *Synthesis of fibronectin by cultured human endothelial cells*. *J Exp Med* 147: 1779-1791, 1978
- 4) Matsumoto E, Matsumoto G, Ooshima A, Kikuoka H, Bessho H, Miyamura K, Nanjo K: *Serum type IV collagen concentrations in diabetic patients with microangiopathy as determined by enzyme immunoassay with monoclonal antibodies*. *Diabetes* 39:885-890, 1990
- 5) Wautier JL, Paton RC, Wautier MP, Pintigny D, Abadie E, Passa P, Caen JP: *In diabetes mellitus and its relation to vascular complications*. *New Engl J Med* 305:237-242, 1981
- 6) McMillan DE, Utterback NG, La Puma J: *Reduced erythrocyte deformability in diabetes*. *Diabetes* 27:895-901, 1978
- 7) Solerte SB, Piovella F, Viola C, Carnevale Schianca GP, Gamba G, Fioravanti M, Ferrari E: *Plasma fibronectin, von willebrand factor antigen and blood rheology: Association with diabetic microvascular disease*. *Acta Diabetol Lat* 22:239-246, 1985
- 8) Schmid-Schonbein H, Volger E: *Red-cell aggregation and red-cell deformability in diabetes*. *Diabetes* 1976;25: Suppl 2:897-902
- 9) Barnes AJ, Locke P, Scudder PR, Dormandy TL, Dormandy JA, Slack J: *Is hyperviscosity a treatable component of diabetic microcirculatory disease?* *Lancet* 2:789-791, 1977
- 10) Williamson JR and Kilo C: *Basement membrane thickening and diabetic microangiopathy*. *Diabetes* 25:925-927, 1976
- 11) Timpl R: *Recent advances in the biochemistry of glomerular basement membrane*. *Kidney Int* 30:293-298, 1986
- 12) Raskin P: *Diabetic regulation and its relationship to microangiopathy*. *Metabolism* 27:235-252, 1978
- 13) Davis TME: *Plasma fibronectin concentrations in diabetes and the effect of short-term, improved glucose control*. *Diabetologia* 21:262-267, 1981
- 14) Giorgio LA, Seghieri G, Gironi A, Mammini P, Bartoli U, Bartolomei G: *Raised plasma fibronectin concentration is related to presence of diabetic retinopathy*. *Acta Diabetol Lat* 21:251-256, 1984
- 15) Giorgio LA, Bartolomei G, Gironi A, Caselli P, Seghieri G: *Increased plasma fibronectin concentration in diabetic patients with microalbuminuria*. *Diabetes Care* 11:527-530, 1988
- 16) Lamberton RP, Goodman AD, Kassoff A, Rubin CL, Treble DH, Saba TM, Merimee TJ, Dodds WJ: *Von Willebrand Factor(VIII R: Ag), fibronectin, and insulin-like growth factor I and II in*

- diabetic retinopathy and nephropathy. *Diabetes* 33: 125-129, 1984
- 17) National diabetes data group: *Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance*. *Diabetes* 28, 1039-1057, 1979
- 18) Mogensen CE: *Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy*[clinical conference] *Kidney Int* 31:673-689, 1987
- 19) Viberti G: *Etiology and prognostic significance of albuminuria in diabetes*. *Diabetes Care* 11:840-845, 1988
- 20) Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Deckert T: *Effect of two years of strict metabolic control on progression of incipient nephropathy in insulin-dependent diabetes*. *Lancet* 2:1300-1304, 1986
- 21) Ziyadeh FN, Goldfarb S: *The renal tubulo-interstitium in diabetes mellitus*. *Kidney Int* 39: 464-475, 1991
- 22) Breyer JA: *Diabetic nephropathy in insulin-dependent patients*. *Am J Kidney Dis* 20:533-547, 1992
- 23) Mosesson MW, Umfleet RA: *The cold-insoluble globulin of human plasma. I. Purification, primary characterization and relationship to fibrinogen and other cold-insoluble fraction components*. *J Biol Chem* 245:5728-5736, 1970
- 24) Kuusela P, Vaheri A, Palo J, Ruoslahti E: *Demonstration of fibronectin in human cerebrospinal fluid*. *J Lab Clin Med* 92:595-601, 1978
- 25) Lee IK, Park KY, Oh HK, park RW, Jo JS: *Plasma type IV collagen and fibronectin concentrations in diabetic patients with microangiopathy*. *J Kor Med Sci* 9:341-346, 1994
- 26) Studer RK, Craven PA, DeRubertis FR: *Role of protein kinase C in the mediation of increased fibronectin accumulation by mesangial cells grown in high-glucose medium*. *Diabetes* 42:118-126, 1993
- 27) Danne T, Spiro MJ, Spiro RG: *Effect of high glucose on type IV collagen production by cultured glomerular epithelial, endothelial, and mesangial cells*. *Diabetes* 42:170-177, 1993
- 28) Nahman NS, Leonhart KL, Cosio FG, Herbert CL: *Effects of high glucose on cellular proliferation and fibronectin production by cultured human mesangial cells*. *Kidney Int* 41:396-402, 1992
- 29) Kuboki K, Tada H, Shin K, Oshima Y, Isogai S: *Relation between urinary excretion of fibronectin degradation products and proteinuria in diabetic patients, and their suppression after continuous subcutaneous heparin infusion*. *Diabetes Res Clin Pract* 21:61-66, 1993