透析患者における血清終末糖化産物 (AGEs) 濃度 —セベラマー塩酸塩少量投与の効果—

村本 弘昭¹ 武藤 寿生¹ 竹内 正義²

金沢社会保険病院内科¹ 金沢医科大学総合医学研究所先端医療研究領域²

キーワード：終末糖化産物 (AGEs), セベラマー塩酸塩, 慢性腎不全, 血液透析

〈要旨〉

終末糖化産物 (AGEs) は糖尿病や尿毒症において生成が促進され、血管合併症の発現に深く関与していると考えられている。われわれは既報で炭酸カルシウムからセベラマー塩酸塩に変更することにより血清 AGEs 濃度が低下し、透析患者の血管合併症が軽減する可能性について報告した。しかし、副作用である便秘は無視できない問題と考えられ、今回セベラマー塩酸塩の少量投与による血清 AGEs 濃度への影響を検討した。3 か月以上安定して週3回透析を施行している患者 21 例を対象に、炭酸カルシウム投与量は変更せずセベラマー塩酸塩 1.5 g/日を上乗せ投与し、血清 AGEs、脂質、リン、カルシウムおよびインタクト PTH 値を経時的に検討した。AGEs は食品中に多く含まれる glucose 由来の Glc-AGEs および生体内で生成され強い毒性を呈する glyceraldehyde 由来の Glycer-AGEs を ELISA 法で測定した。Glc-AGEs は 16.03 ± 10.53 U/mL から 24 週後 5.57 ± 4.40 U/mL と有意に低下した。Glycer-AGEs は開始時の平均値で 2 群に分けて検討したが、高値群で 8.49 ± 1.12 U/mL から 24 週後 6.74 ± 0.84 U/mL と有意に低下し、低値群では変化を認めなかった。Non-HDL コレステロール値は有意に低下し、HDL コレステロール値は有意に上昇した。血清リン値は約 0.8 mg/dL 低下し、血清カルシウム値には変化を認めなかった。Glc-AGEs は経口的に体内に取り込まれ強毒性の Glycer-AGEs の産生を増強することが報告されており、血清 AGEs 値の低下はセベラマー塩酸塩による食事の AGEs の吸着除去効果も考えられるが、そのほかオキシダントなどさまざまな物質の除去による酸化ストレス軽減も影響している可能性が考えられている。今回の検討で、腹部症状を起こしにくい量のセベラマー塩酸塩投与でも有意な血清 AGEs 値の低下や血清脂質の改善を認め、透析患者の血管合併症を軽減させる可能性を示した。生体へのカルシウムの過剰な負荷を避けるためにも、まず基礎薬として服薬可能な量のセベラマー塩酸塩を投与することは透析患者にとって十分有用性があると考えられた。

Serum levels of advanced glycation end-products (AGEs) in dialysis patients—Effects of low-dose sevelamer hydrochloride—

Hiroaki Muramoto¹, Hisao Mutoh¹, and Masayoshi Takeuchi²

Department of Internal Medicine, Kanazawa Social Insurance Hospital¹; Department of Advanced Medicine, Medical Research Institute, Kanazawa Medical University²

Key words : advanced glycation end-products (AGEs), sevelamer hydrochloride, chronic renal failure, hemodialysis

〈Abstract〉

The formation of advanced glycation end-products (AGEs) is accelerated in the presence of diabetes mellitus and uremia. AGEs have been strongly implicated in the pathogenesis of vascular complications. We previously reported that switching from calcium carbonate to sevelamer hydrochloride lowered serum AGEs levels and led to a reduced risk of vascular complications in dialysis patients. However, constipation is considered to be a non-negligible adverse effect of sevelamer hydrochloride monotherapy. In this study, we examined the effect of low-dose sevelamer hydrochloride on the serum concentrations of AGEs. Twenty-one patients receiving dialysis three times per week for more than three months were included and sevelamer hydrochloride (1.5 g/day) was added

村本 弘昭 金沢社会保険病院内科 〒920-8610 石川県金沢市沖町ハ-15

Hiroaki Muramoto Tel : 076-252-2200 Fax : 076-253-5074

〔受付日 : 2012 年 8 月 31 日, 受理日 : 2013 年 2 月 12 日〕

without changing the dose of calcium carbonate. Serum levels of AGEs, lipids, phosphorus, calcium, and intact PTH were measured during the study period. Glucose-derived AGEs (Glc-AGEs), which are normally contained in food, and glyceraldehyde-derived AGEs (Glycer-AGEs), which are generated *in vivo* and are highly toxic, were measured by ELISA. Serum Glc-AGEs significantly decreased from 16.03 ± 10.53 U/mL to 5.57 ± 4.40 U/mL after 24 weeks. Patients were divided into two groups depending on their initial mean serum Glycer-AGEs levels. In the high level group, Glycer-AGEs significantly decreased from 8.49 ± 1.12 U/mL to 6.74 ± 0.84 U/mL after 24 weeks, whereas no significant change was observed in the low level group. Treatment with sevelamer hydrochloride significantly decreased non-HDL cholesterol levels and increased HDL cholesterol levels. Serum phosphorus levels decreased by approximately 0.8 mg/dL, and serum calcium levels were unchanged. It has been reported that Glc-AGEs orally taken into the body subsequently enhance the production of highly toxic Glycer-AGEs. The decreased serum AGEs levels may be attributed to the adsorption removal of dietary AGEs as well as a reduction in oxidative stress as a result of the removal of other substances including oxidants by sevelamer hydrochloride. The present study demonstrated that even low-dose sevelamer hydrochloride, which reduces abdominal symptoms, can significantly decrease serum AGEs levels and improve the serum lipid profile. These results suggest that low-dose sevelamer hydrochloride could reduce the risk of vascular complications in dialysis patients. To avoid calcium overload, treatment with low doses of sevelamer hydrochloride as a basal agent may also be beneficial for dialysis patients.

はじめに

終末糖化産物 (advanced glycation end-products : AGEs) はグルコースなどの還元糖とタンパク質との間の非酵素的糖化反応 (発見者の名にちなんでメイラード反応とも呼ばれている) の後期段階で生成される構造体の総称であり、主として糖尿病合併症の病態に深く関与するものとして知られている。これは生体内のタンパク質が高血糖状態に長くさらされることによると考えられており、不可逆的に生成、蓄積された AGEs が「高血糖の記憶」として 10 年後においても合併症の頻度に影響すると想定されている¹⁾。また AGEs は正常血糖を示す透析患者においても生成の亢進が認められており、原因として酸化ストレスの亢進が考えられている²⁻⁴⁾。

一方、AGEs は古くから味や風味に関わるものとして知られており調理方法により産生量が異なるとされているが、この経口摂取された AGEs が循環血中や組織中で作用し、さまざまな疾患の発症・進展に関与することが明らかになってきている^{5,6)}。この食事に含まれる AGEs は尿毒症物質の吸着剤として知られる AST-120 (クレメジン®) により除去されることが報告されており、AST-120 の尿毒症に伴う臓器障害の抑制効果はその結果であることが想定されている⁷⁾。またわれわれは血液透析患者において、リン吸着薬であるセベラマー塩酸塩投与により血清 AGEs 濃度が有意に低下することを報告した⁸⁾。しかし、セベラマー塩酸塩の通常投与量では便秘や腹部膨満感を訴え脱落する例も多く、無視できない大きな問題と思われ

た。そこで今回われわれは腹部症状の出にくい少量投与を試み、血清 AGEs 濃度に及ぼす影響を検討した。

I. 対象および方法

1. 対象とした患者

3 か月以上安定して週 3 回の血液透析施行中で、リン吸着薬として炭酸カルシウムを投与されている患者を対象とした。血清リン値に影響を与えるものとして炭酸ランタン、ニセリトロール、アルミニウム含有制酸剤および塩酸セベラマーを投与されている患者は除外した。シナカルセト塩酸塩は 3 か月以上投与され安定している場合はそのまま継続とした。

今回の研究は倫理委員会にて承認を受け、患者に対し書面で説明を行い、承諾を得た 35 例を対象として研究を開始した。この 35 例中 5 例が便秘や腹部膨満感のため途中で脱落した。また 6 例が測定上の問題で、3 例が転院のため除外され、残りの 21 例で 24 週間経過を観察し結果を解析した。この 21 例の内訳は男性 11 例、女性 10 例、年齢 65.6 ± 9.5 歳、透析歴 89.1 ± 83.8 か月、原疾患として慢性糸球体腎炎 8 例、腎硬化症 6 例、糖尿病性腎症 5 例、多発性のう胞腎 2 例であった。

2. 透析方法

対象とした患者において、研究開始の 3 か月前から終了までの間に透析液、ダイアライザーおよび透析時間に変更はなかった。また透析液中のエンドトキシン濃度は月 1 回定期的に測定しているが、すべて感度以下であった。

図 1 血清 Glc-AGEs 値および Glycer-AGEs 値の推移

3. セベラマー塩酸塩の投与方法

従来の炭酸カルシウムの投与量は変更せず、セベラマー塩酸塩 1 回 0.5 g を 1 日 3 回上乗せ投与した。便秘に対しては既報のとおり D-ソルビトールを適宜投与した。血清リン値のコントロールのため炭酸カルシウムを適宜増減した。

4. 生化学的検査

血清 AGEs 濃度は食品中に多く含まれる glucose 由来のものを Glc-AGEs、生体内で生成される glyceraldehyde 由来のものを Glycer-AGEs と命名し、セベラマー塩酸塩投与開始時、4 週後、12 週後および 24 週後に測定した。方法は既報のとおり^{9,10)}であり、各々の AGEs 特異抗体を用いた競合 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法により測定した。用いられた抗 AGEs 抗体は既存構造の carboxymethyllysine (CML) やペントシジン、ピラリン、イミダゾロンなどは認識せず、各々の AGEs を特異的に認識するものである。なお、1 U は 1 μ g の Glc-AGE-BSA あるいは Glycer-AGE-BSA 標準品に対応する AGEs 量と定義した。また、Glc-AGEs が実際セベラマー塩酸塩により吸着されるか *in vitro* で実験を行った。方法は 0.2 mg/mL Glc-AGEs の 50 mM リン酸緩衝液 (pH 7.4) 1 mL 中にセベラマー塩酸塩 50 mg を添加し、37°C で 3 時間ローテーターを用いて回転吸着させた。3 時間後、遠心分離により得られた上清中の Glc-AGEs 量を測定し吸着率を算出した。セベラマー塩酸塩の吸着率は 94.3% であり、同様の方法で測定したクレメジン®では 23.8% であった。

血清カルシウムおよびリン値は 2 週ごと、また総コレステロール、中性脂肪、HDL コレステロールおよび intact PTH 値は 4 週ごとに測定した。血清脂質は食後採血のため non-HDL コレステロール (総コレ

図 2 血清 Glycer-AGEs 値の推移

試験開始時の血清 Glycer-AGEs 値の平均値で 2 群に分け推移を検討した。高値群で有意に低下した。

ステロール-HDL コレステロール) を算出し、動脈硬化惹起性コレステロールとして経過を検討した。採血は週 3 回透析 (月、水、金もしくは火、木、土) の週ははじめに行った。

5. 統計学的検討

値は平均 $\pm$ SD で表し、統計解析は対応のある *T* 検定を用いた。p<0.05 を統計学的有意とした。

II. 結 果

血清 Glc-AGEs 値はセベラマー塩酸塩投与開始時 16.03 ± 10.53 U/mL で、4 週後は 12.67 ± 8.47 U/mL と有意に低下した。12 週後には 5.68 ± 4.20 U/mL とさらに低下し 24 週後も 5.57 ± 4.40 U/mL と同様のレベルを維持した。一方、血清 Glycer-AGEs 値は開始時 6.92 ± 1.79 U/mL で、24 週後まで有意な変化は認めなかった (図 1)。この Glycer-AGEs 値に関して平均値の 6.92 U/mL で 2 群に分け、高値群と低値群におけるセベラマー塩酸塩の効果を検討した。高値群ではセベラマー塩酸塩投与開始時 8.49 ± 1.12 U/mL であり、4 週後は 8.52 ± 1.28 U/mL と有意差は認めなかったが、12 週後に 6.92 ± 0.72 U/mL と有意に低下し 24 週後も同様のレベルを維持した。低値群は開始時 5.50 ± 0.78 U/mL であり、24 週後は 6.18 ± 0.95 U/mL と有意差は認めず同様のレベルで経過した (図 2)。同様に Glycer-AGEs 高値群と低値群における Glc-AGEs 値の推移を検討した。高値群の Glc-AGEs 値は試験開始時 22.48 ± 11.47 U/mL であり、低値群では 10.16 ± 4.89 U/mL であった。高値群ではセベラマー塩酸塩の投与により Glc-AGEs 値は 4 週後より有意に低下した。一方、低値群においても 12 週後に有意に低下したが、その差は高値群に比し軽微で

あった (図 3)。

血清脂質では総コレステロール値が開始時 160 ± 27 mg/dL であり、4 週後には 149 ± 24 mg/dL と有意に低下し、24 週後も 146 ± 23 mg/dL と持続して有意な低値を示した。Non-HDL コレステロール値も開始時 111 ± 29 mg/dL から 4 週後 94 ± 24 mg/dL と有意に低下し、24 週後も 92 ± 15 mg/dL と持続して有意な低値を示した。HDL コレステロール値は開始時 49 ± 12 mg/dL から 4 週後 55 ± 15 mg/dL と有意に上昇し、

図 3 血清 Glc-AGEs 値の推移

試験開始時の血清 Glycer-AGEs 値の平均値で 2 群に分け推移を検討した。

高値群では 4 週後より有意に低下した。低値群でも 12 週後に有意に低下したがその程度は高値群に比し軽微であった。

24 週後も 54 ± 18 mg/dL と持続して有意な高値を示した。一方、中性脂肪値に有意な変化は認められなかった (図 4)。

血清リン値はセベラマー塩酸塩 1.5 g/日を上乗せ投与したため、開始時 6.0 ± 1.2 mg/dL から 4 週後 5.2 ± 0.8 mg/dL と有意に低下し、24 週後も 5.1 ± 1.3 mg/dL と持続して有意な低値を示した。血清カルシウム値に有意な変化は認めなかった (図 5)。インタクト PTH 値は開始時 140 ± 128 pg/mL で、24 週後 196 ± 197 pg/mL と有意な上昇を認めた (図 6)。

図 5 血清カルシウム値およびリン値の推移

図 4 血清脂質値の推移

図 6 血清インタクト PTH 値の推移

Ⅲ. 考 察

AGEs の生成および蓄積は糖尿病や慢性腎不全環境下で促進されることが知られており、高血糖や酸化ストレスが大きく関与するとされている¹⁻⁴⁾。この AGEs は細胞表面の受容体 (receptor for AGEs : RAGE) と結合することにより細胞内酸化ストレスを増大させ、さまざまなサイトカインや増殖因子の分泌を促進させ炎症反応を惹起するとされている。一方、酸化ストレスの亢進そのものが AGEs の生成を促進することも報告されており²⁻⁴⁾、酸化ストレス亢進と AGEs 生成は悪循環を形成してますます心血管病変を進展させていくものと思われる。

今回われわれが検討した AGEs は、食品中に多く含まれる glucose 由来 AGEs (Glc-AGEs) と生体内で生成される glyceraldehyde 由来 AGEs (Glycer-AGEs) である。Takeuchi らはこのうち Glycer-AGEs が RAGE を介して糖尿病の血管合併症などの発症、進展に強く関わっていることを解明し、toxic AGEs (TAGE) と命名し TAGE 病因説を提唱している¹¹⁻¹³⁾。すなわち腎不全や糖尿病環境下においてアルデヒドやカルボニル化合物の産生が増大した“カルボニルストレス状態”では、蛋白質がこれらの化合物と非酵素的に反応し種々の AGEs が生成されるものと考えられる。このうち CML、ペントシジンやピラリンなど RAGE と結合活性を持たず生理活性を示さない non-toxic AGEs は、化学反応性の高いカルボニル化合物を蛋白質がトラップして無毒化するという、いわば生体防御反応として機能していると考えられる。これに対し Glycer-AGEs は RAGE と結合して細胞内酸化ストレスを増大し、種々のサイトカインや増殖因子の分泌を促進し、結果として生活習慣病の原因になるもの

と推察されている。また高 Glc-AGEs 含有飲料を正常ラットに経口投与し TAGE-RAGE 系への影響を検討した結果、ラット肝において RAGE や血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF) 遺伝子の発現が増大し、肝での Glc-AGEs および TAGE の蓄積が認められたとしている¹⁴⁾。この VEGF は血管新生活性とともに強い血管透過性亢進活性を持つため、糖尿病性網膜症や腎症の発現への関与が考えられている。すなわち食事性 AGEs の過剰摂取は肝細胞内の代謝を乱す結果、TAGE 前駆体のグリセルアルデヒドの生成が増大し肝細胞内や血中での TAGE レベルが増加して TAGE-RAGE 系を介した酸化ストレスからさらなる TAGE 生成を招くという悪循環をひき起こし、血管障害を惹起することが想定される。

これらのことより食事由来の AGEs を減らすことで臓器障害を抑制できる可能性が示唆されるが、Ueda ら⁷⁾は AST-120 (クレメジン®) 投与により血清 AGEs 濃度が低下することを見出し、これが尿毒症の進行を抑制し臓器保護効果を発揮している可能性について報告している。今回われわれが着目したリン吸着薬であるセベラマー塩酸塩は、炭酸カルシウムに比し LDL コレステロールや高感度 CRP を有意に低下させ、またインスリン抵抗性も改善させることが報告されている¹⁵⁻¹⁸⁾。すなわち単にリンを吸着するだけでなく、いわゆる pleiotropic 作用により動脈硬化や血管石灰化の抑制など生命予後の改善につながることが想定されている。そこでわれわれは透析患者に炭酸カルシウムに代えてセベラマー塩酸塩を 4.5 g/日投与し、血清 AGEs や脂質濃度の変化を検討した⁸⁾。その結果、食事中的 Glc-AGEs が吸着除去されることにより強毒性の Glycer-AGEs の産生も低下することを認め、また non-HDL コレステロールも有意に低下し、炎症の指標である高感度 CRP も低下傾向を認めた。これらの結果から、セベラマー塩酸塩投与により透析患者の心血管病変の軽減が期待できると考えられた。実際 Kakuta ら¹⁹⁾はセベラマー塩酸塩の投与により AGE の蓄積と冠動脈石灰化の軽減を報告している。しかし、日本人に対し欧米人並みの量のセベラマー塩酸塩を投与すると便秘が大きな問題になり、実際われわれの検討でも 1 日 4.5 g の投与で 14 例中 3 例の患者が便秘のため途中脱落した。

そこで今回、便秘を起こしにくい投与量として 1 日 1.5 g のセベラマー塩酸塩を追加投与し検討した。その結果、便秘のため脱落したのは 35 例中 5 例であったが 1 日 4.5 g 投与時に比し減少した。Glc-AGEs 値

は投与 4 週目より有意に低下したが、Glycer-AGEs 値には変化を認めなかった。しかし Glycer-AGEs 値に関し平均値で 2 群に分けて検討したところ、低値群では有意な変化を認めなかったが、高値群ではセベラマー塩酸塩投与 12 週後から Glycer-AGEs 値の有意な低下を認めた。この点に関し、Glycer-AGEs が高値の群では、前報⁸⁾と同様に酸化ストレスの軽減とともに Glc-AGEs 値の低下に伴う代謝の変化で Glycer-AGEs 値が低下する機序が考えられた。一方、Glycer-AGEs が低値の群はすでに正常値に近いレベルであり²⁰⁾、また Glc-AGEs も低値でかつセベラマー塩酸塩投与による Glc-AGEs 値の低下も軽微なため Glycer-AGEs 値が変化しにくいと考えられた。さらにセベラマー塩酸塩の投与量自体も少量であり酸化ストレス軽減効果が減弱している可能性も考えられた。しかし、今回対象とした患者は前報に比し高齢で Glc-AGEs も低値であったが、セベラマー塩酸塩投与で Glc-AGEs 値がより低下した群では Glycer-AGEs 値も有意に低下しており、セベラマー塩酸塩の少量投与であっても十分有効であると思われた。また血清脂質に関して、前報と同じく今回の検討でも non-HDL コレステロール値は有意に低下した。一方で HDL コレステロール値は有意に上昇し、セベラマー塩酸塩投与による動脈硬化抑制作用がさらに期待できる結果であった。

今回の検討でセベラマー塩酸塩 1.5 g/日の追加投与で血清リン値は約 0.8 mg/dL 低下した。もちろんこの量では血清リン値を目標値にコントロールすることは極めて困難であり、炭酸カルシウムの併用が必要である。しかし生体に対するカルシウムの過剰負荷は生命予後を悪化させることが知られており^{21,22)}、可能な限りセベラマー塩酸塩に変更することが有用であると思われるが、今回の検討でそれがたとえ 1 日 1.5 g と少量であっても十分意義があると思われた。

以上、セベラマー塩酸塩は 1.5 g/日という少量投与であっても血清 AGEs 濃度の低下や血清脂質の改善などにより透析患者の血管合併症を抑制できる可能性が考えられた。生体へのカルシウム負荷軽減のためにもまず服薬可能な量のセベラマー塩酸塩を基礎薬として投与し、血清リン値のコントロールに不足する分を炭酸カルシウムで補うという発想の転換があってもよいと考えられた。そして症例数を増やして実際の血管合併症に対する影響を検討する必要があると思われる。

結 語

少量のセベラマー塩酸塩投与であっても血清 AGEs 濃度の有意な低下や血清脂質の改善を認めた。これにより透析患者の血管合併症進展の抑制が期待される。

文献

- 1) Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B : Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353 : 2643-2653, 2005
- 2) Miyata T, Ueda Y, Shinzato T, Iida Y, Tanaka S, Kurokawa K, van Ypersele de Strihou C, Maeda K : Accumulation of albumin-linked and free-form pentosidine in the circulation of uremic patients with end-stage renal failure : renal implication in the pathophysiology of pentosidine. *J Am Soc Nephrol* 7 : 1198-1206, 1996
- 3) Miyata T, Fu MX, Kurokawa K, van Ypersele de Strihou C, Thorpe SR, Baynes JW : Autooxidation products of both carbohydrates and lipids are increased in uremic plasma : Is there oxidative stress in uremia? *Kidney Int* 54 : 1290-1295, 1998
- 4) Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, Yorek MA, Beebe D, Oates PJ, Hammes HP, Giardino I, Brownlee M : Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 404 : 787-790, 2000
- 5) Yamagishi S, Ueda S, Okuda S : Food-derived advanced glycation end products (AGEs) : a novel therapeutic target for various disorders. *Curr Pharm Des* 13 : 2832-2836, 2007
- 6) Yamagishi S, Nakamura K, Matsui T, Noda Y, Imaizumi T : Receptor for advanced glycation end products (RAGE) : a novel therapeutic target for diabetic vascular complication. *Curr Pharm Des* 14 : 487-495, 2008
- 7) Ueda S, Yamagishi S, Takeuchi M, Kohno K, Shibata R, Matsumoto Y, Kaneyuki U, Fujimura T, Hayashida A, Okuda S : Oral adsorbent AST-120 decreases serum levels of AGEs in patients with chronic renal failure. *Mol Med* 12 : 180-184, 2006
- 8) 村本弘昭, 北田欽也, 武藤寿生, 竹内正義 : 透析患者における血清終末糖化産物 (AGEs) 濃度—セベラマー塩酸塩投与の効果—。透析会誌 44 : 1015-1021, 2011
- 9) Takeuchi M, Makita Z, Yanagisawa K, Kameda Y, Koike T : Detection of noncarboxymethyllysine and carboxymethyllysine advanced glycation end products (AGE) in serum of diabetic patients. *Mol Med* 5 :

- 393-405, 1999
- 10) Takeuchi M, Makita Z, Bucala R, Suzuki T, Koike T, Kameda Y : Immunological evidence that non-carboxymethyllysine advanced glycation end-products are produced from short chain sugars and dicarbonyl compounds in vivo. *Mol Med* 6 : 114-125, 2000
  - 11) Takeuchi M, Yamagishi S : TAGE (toxic AGEs) hypothesis in various chronic diseases. *Med Hypotheses* 63 : 449-452, 2004
  - 12) Sato T, Iwaki M, Shimogaito N, Wu X, Yamagishi S, Takeuchi M : TAGE (toxic AGEs) theory in diabetic complications. *Curr Mol Med* 6 : 351-358, 2006
  - 13) Takeuchi M, Takino J, Yamagishi S : Involvement of the toxic AGEs (TAGE)-RAGE system in the pathogenesis of diabetic vascular complications : A novel therapeutic strategy. *Curr Drug Targets* 11 : 1468-1482, 2010
  - 14) Sato T, Wu X, Shimogaito N, Takino J, Yamagishi S, Takeuchi M : Effects of high-AGE beverage on RAGE and VEGF expression in the liver and kidneys. *Eur J Nutr* 48 : 6-11, 2009
  - 15) Chertow GM, Burke SK, Raggi P : Sevelamer attenuate the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 62 : 245-252, 2002
  - 16) Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, Mehta R, Lindbergh J, Dreisbach A, Raggi P : Effect of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 68 : 1815-1824, 2005
  - 17) Yamada K, Fujimoto S, Tokura T, Fukudome K, Ochiai H, Komatsu H, Sato Y, Hara S, Eto T : Effect of sevelamer on dyslipidemia and chronic inflammation in maintenance hemodialysis patients. *Renal Fail* 27 : 361-365, 2005
  - 18) Shantouf R, Budoff MJ, Ahmadi N, Tiano J, Flores F, Kalantar-Zadeh K : Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on lipid and inflammatory markers in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 28 : 275-279, 2008
  - 19) Kakuta T, Tanaka R, Hyodo T, Suzuki H, Kanai G, Nagaoka M, Takahashi H, Hirawa N, Oogushi Y, Miyata T, Kobayashi H, Fukagawa M, Saito A : Effect of sevelamer and calcium-based phosphate binders on coronary artery calcification and accumulation of circulating advanced glycation end products in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 57 : 422-431, 2011
  - 20) Hyogo H, Yamagishi S, Iwamoto K, Arihiro K, Takeuchi M, Sato T, Ochi H, Nonaka M, Nabeshima N, Inoue M : Elevated levels of serum advanced glycation end products in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 22 : 1112-1119, 2007
  - 21) Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F : Arterial stiffening and vascular calcification in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 15 : 1014-1021, 2000
  - 22) Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, Elashoff RM, Salusky IB : Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 342 : 1478-1483, 2000