5. CKDとしての糖尿病性腎症診療～今必要なパラダイムシフト～

渡辺 毅

Key words : 糖尿病腎症, 慢性腎臓病 (CKD), アルブミン尿, 推定糸球体濾過量 (eGFR), 心血管イベント

1. 慢性腎臓病 (CKD) と糖尿病腎症の概念と病期分類

CKDの概念は, アルブミン尿・蛋白尿などの腎疾患の徴候または腎機能低下が3カ月以上継続する末期腎不全および心血管イベントのリスク病態として2002年に米国腎臓財団のKidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)によって提唱され, 2004年に国際腎臓学会のKidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO)によって, 若干修正され国際的基準とされた¹⁾. この背景には, 心血管イベントの危険率が尿中アルブミン排泄量 (UAE) および腎機能低下度に相関して増加し, 透析導入の危険率よりも高いことを示す多くの疫学研究がある. この時, CKD病の病期 (重症度) は主に腎機能低下度を基準として, CKD1～5期に分類されたが, その後KDIGOによって引き続き妥当性が検討され, 2009年に全世界約150万人のデータのメタ解析が実施された. この結果, 心血管イベント発症と死亡率は, 腎機能が正常でもUAE

の程度と相関, 正常アルブミン尿でもeGFR低下度と相関することが判明し, UAEとeGFR低下度は独立した危険因子であることが確認された^{2, 3)}. 我々の厚労省科研費研究班による特定健診データの横断解析では, 尿蛋白定性検査結果と腎機能 (eGFR) 低下が独立に心血管イベント既往と相関する結果を得ている⁴⁾. それらを踏まえて, アルブミン尿検査における日本の健康保険の特殊事情を加味して, 日本腎臓学会によって新しいCKD病期分類がCKD診療ガイド2012に公表された. 従来のCKD3のうちG3a (45～59 ml/min/1.73 m²) とG3b (30～44 ml/min/1.73 m²) で予後が異なることから二分化され⁵⁾, 原疾患によって糖尿病ではアルブミン尿 (A1: 30 mg/日未満, A2: 30～300 mg/日, A3: 300 mg/日以上), 非糖尿病では尿蛋白定量 (P1: 100 mg/日未満, P2: 100～500 mg/日, P3: 500 mg/日以上) の使用を薦めている (表)⁶⁾. 日本には約1,330万人のCKD患者数が推定され⁷⁾, 特定健診受診者 (40～74歳) ではCKD該当者は18.23%であった⁶⁾. 腎疾患の末期像である透析患者数は世界的に急増し, 日本の新規透析導入患者は25年前の年間約1

福島県立医科大学腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科

Programs for Continuing Medical Education: B session; 5. Therapeutic strategy of diabetic nephropathy as a most prevalent CKD with the poorest prognosis.

Tsuyoshi Watanabe: Department of Nephrology, Hypertension Diabetology, Endocrinology and Metabolic, Fukushima Medical University School of Medicine, Japan.

表. CKDの重症度分類と腎臓専門医への受診間隔（月）（かかりつけ医へは随時）

原疾患		尿蛋白区分		A1	A2	A3
糖尿病		尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
				30 未満	30 ～ 299	300 以上
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 移植腎 不明 その他		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15 ～ 0.49	0.50 以上
GFR区分 (mL/分/ 1.73 m ²)	G1	正常または 高値	>90	≤12	≤6	≤3
	G2	正常または 軽度低下	60 ～ 89	≤12	≤6	≤3
	G3a	軽度～ 中等度低下	45 ～ 59	≤6	≤3	≤3
	G3b	中等度～ 高度低下	30 ～ 44	≤3	≤3	≤3
	G4	高度低下	15 ～ 29	≤3	≤3	1
	G5	末期腎不全	<15	1	1	1

（CKD診療ガイド 2012 文献 6 より）

万人から 2011 年には 37,946 人へ増加し、総透析患者数は 304,856 人に至った。原疾患別では、糖尿病腎症の増加が顕著で 2011 年には 44.3% を占め、高血圧性腎硬化症と合わせると生活習慣病が新規透析導入原疾患の約 6 割を占める。

糖尿病腎症は全身病である糖尿病の慢性細小血管合併症で、その自然経過は比較的定型的であり、主としてアルブミン尿・蛋白尿によって病期分類されている。すなわち、糖尿病発症後 5～10 年の経過で、過剰濾過（第 1 期）を経て、微量アルブミン尿（第 2 期）、顕性蛋白尿期（第 3 期）を経て、徐々に腎機能が低下（第 4 期）し、糖尿病発症後 15～20 年で末期腎不全（第 5 期）に至るのが典型的経過とされている。正常アルブミン尿期、微量アルブミン尿期、顕性蛋白尿期、末期腎不全期の間の毎年の進行率は、UKPDS 研究では各々 2%～3% 程度とされた⁸⁾が、最近の日本での JDCS 研究では、微量アルブミン尿期から顕性腎症の発症は 0.67%/年⁹⁾で、UKPDS

研究と比較して緩徐である。この相違は、治療法の進歩や人種差が要因と予測される。一方、UKPDS 研究では、心血管イベントによる死亡率は病期が進むと増加し、末期腎不全患者では年率 19.2% と、非糖尿病CKDの 2 倍以上となる⁸⁾。疫学的には、2007 年の厚労省の調査（国民栄養調査）によれば、日本の糖尿病患者は 890 万人であるが、東アジアと日本の糖尿病患者調査である MAP 研究¹⁰⁾と JDDM 研究¹¹⁾に基づく、微量アルブミン尿は 39.8% と 31.6%、顕性蛋白尿は 18.8% 及び 10.5% と高頻度である（図 1）。

以上から、糖尿病性腎症は、最も高頻度で、腎予後、生命予後ともに最も悪いCKDであると言える。

2. 早期診断法と必要な検査

糖尿病腎症の発症、進展予防のための早期介入のためには、腎症の早期診断が重要である。

図 1. 糖尿病性腎症の進展と心血管イベント発症率 (UKPDS)

アメリカ糖尿病学会 (ADA)¹²⁾ と日本糖尿病学会の診療ガイドでは、1 型で診断 5 年後から毎年、2 型では診断後毎年測定し、1 日 30 mg, 30 μ g/mg・クレアチニン、または 20 μ g/分以上である。尿中アルブミン排泄量 (UAE) が早期診断マーカーとされてきた根拠は 1980 年代の 1 型糖尿病を対象とした観察研究で、その殆どが顕性蛋白尿に進展するとされたことである。しかし、1990 年代以降の多くの研究では微量アルブミン期から顕性蛋白尿期への移行は比較的低頻度であることが報告された¹³⁾。すなわち、微量アルブミン尿期の患者の約 30% は正常尿へ回復するが、約 30% の患者に顕性蛋白尿が出現 (顕性腎症: 第 3 期) のみであるとされた¹⁴⁾ (図 2)。さらに、糖尿病腎症でも正常アルブミン尿でも少なからず腎機能低下あること¹⁵⁾、高血圧など他の病態でも比較的高頻度で異常アルブミン尿を呈すること¹⁶⁾ から、微量アルブミン尿は糖尿病腎症に特異的な病態ではないと考えられる。顕性腎症の診断は、臨床的に、顕性蛋白尿陽性、糖尿病罹病期間 (1

型 10 年, 2 型 5 年以上)、糖尿病性網膜症の共存で行われるが、確定診断は腎組織診断によるので疑診例で治療判断のため必要と考えれば腎組織学的検査 (生検) を施行する。したがって、糖尿病腎症の早期診断は、糖尿病に合併する CKD と考え、UAE とともに血清クレアチニン測定に基づく推定糸球体濾過量 (eGFR) による腎機能評価を併用すべきである。また、糖尿病細小血管障害の進行度判定のための眼底検査、大血管障害の予防のために脂質、血圧、動脈硬化検査 (PWV・CAVI、頸動脈超音波検査) などとも定期的に実施すべきである。

3. 集学的強化療法と遺産効果 (Legacy effect)

1) 血糖管理

糖尿病腎症の発症・進展予防における血糖管理の重要性は、1 型糖尿病での Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)、2 型糖尿病で

図 2. 糖尿病性腎症の進行とその決定因子

(Marshall SML Clinical Features and Management of Diabetic Nephropathy The Textbook of Diabetes 3rd ed. ED Pickup JC and William G. Blackwell Science Publishers. Oxfordより)

の熊本研究, UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)などの結果から確認されている。腎症の発症・進行抑制のための血糖管理目標としては, 「糖尿病治療ガイド」での「良」の基準である空腹時血糖 130 mg/dl, 食後 2 時間血糖 180 mg/dl, HbA1c 6.9% (NGSP値) 未満が勧められる。また, DCCTの試験終了後の観察研究EDIC試験¹⁷⁾やUKPDS研究¹⁸⁾では, 初期の厳格な血糖管理が, その後の長期間の観察で合併症の発症を抑制する所謂legacy effect (遺産効果) も指摘されている。一方, 英国での 2 型糖尿病 4,585 人の前向き観察研究 (UKPDS35) では, 腎症など糖尿病細小血管合併症の危険度は, HbA1cが低下すると直線的に減少 6.9% (NGSP値) 未満ではほぼリスクが消失するが, 心筋梗塞など大血管障害のリスクは消失しない¹⁹⁾。すなわち, 2 型糖尿病の大血管障害は血糖管理のみでは完全には抑制されず, 多くの患者の基礎病態であるインスリン抵抗性や高血圧, 高脂血症などの古典的な危険因子に対する治療の必要性を示唆する。

2) 降圧治療

UKPDS研究では, 収縮期血圧の 10 mmHg 低下はHbA1cの 1% 低下と同等以上のリスク低下を示し, 降圧の糖尿病合併症予防に対する重要性が確認された^{20, 21)}。糖尿病腎症で腎機能低下エンドポイントとしたメタ解析²²⁾高血圧患者対象の心血管イベントをエンドポイントとしたRCT (HOT研究)²³⁾, CKDで腎機能低下をエンドポイントとしたメタ解析の結果²⁴⁾などから少なくとも 130/80 mmHg未満までの降圧はイベントの発症頻度が直線的に低下する。したがって, 欧米, 日本 (JSH2009) の高血圧診療ガイドラインでは糖尿病またはCKDを合併した高血圧の降圧目標は 130/80 mmHg未満とされている。一方, 最近の糖尿病に対する大規模介入研究^{25, 26)}では, 収縮期 110 mmHg未満の降圧ではイベントが有意に上昇する可能性が指摘された。その結果, CKD診療ガイド 2012 では, 特に高齢者では収縮期 110 mmHg未満の過降圧は避けることとされた⁶⁾。治療法に関しては, 肥満対策, 食塩制限, 禁煙などの生活習慣の改善に加え, 薬物療法を開始す

る。

3) レニン・アンジオテンシン系 (RAS) 抑制

1 型, 2 型糖尿病腎症の多くの臨床研究において, RAS抑制薬 (ACE阻害薬: ACE-I, アンジオテンシン受容体拮抗薬: ARB) は, 降圧作用とは独立に, 蛋白尿減少作用および腎機能低下抑制作用が腎症各病期で証明されている。RAS抑制薬の糖尿病腎症でのアルブミン尿抑制効果は, ベースラインの尿中アルブミン量が多いほどその効果は顕著で, 蛋白尿の減少と腎保護は相関するとされる²⁷⁾。また, CKD患者におけるRAS抑制薬の腎機能低下抑制 (腎保護) における優位性を検定したメタ解析の結果は, 降圧が達成された場合にのみRAS抑制薬の優位性が示され, CKDの腎保護には, 降圧目標の達成が一義的に重要であると考えられる²⁸⁾。

心血管イベント抑制に関しても, 糖尿病²⁹⁾または糖尿病腎症患者³⁰⁾ではRAS阻害薬が他の降圧薬に比較して優位で, その危険度の低下はアルブミン尿の減少度と相関する³⁰⁻³²⁾。日本のアルブミン尿陽性 2 型糖尿病患者でも治療によってアルブミン尿が50%減少した症例では減少しなかった例に比較して, 腎・心血管リスク (死亡・入院)の累積発症の有意の減少を示した³³⁾。したがって, 糖尿病腎症での第一選択薬はRAS抑制薬とされ, アルブミン尿・蛋白尿は, 治療効果の臨床指標 (サロゲートマーカー) として有用である。RAS抑制のみで降圧目標を達成できない場合は, Ca拮抗薬と少容量 (単独での通常使用量の1/2以下) の利尿薬 (糖代謝, 脂質代謝, 尿酸代謝への悪影響に注意) のいずれか, または組み合わせを病態 (体液過剰, 心血管疾患合併) を考慮して選択することが推奨される。

4) 脂質代謝異常の是正

CKD, メタボリックシンドロームや糖尿病の脂質異常の特徴は, 高レムナント血症, VLDL増加とsmall density LDLなどの質的に異常なりポ蛋白の出現, 低HDL血症 (高TG血症と低HDL-C) である。また, 糖尿病腎症などのCKDでは,

これらのリポ蛋白異常を反映するnon-HDL-C (TC-HDL-C) がLDL-Cと共に心血管イベント発症や腎機能低下の予知因子として有用とされ³⁴⁾, CKD診療ガイド 2012 ではそれぞれ 150 mg/dl未満と 120 mg/dl未満が治療目標とされている。糖尿病またはCKD患者で, LDL-Cとnon-HDL-Cの低下が証明された薬剤はスタチンである。一方, スタチンのCKD患者での心血管イベント発症抑制効果は, CKDの病期が進行すると認められにくく, 透析患者では効果は有意でないとのメタ解析結果も報告されている³⁵⁾。スタチンは, メタ解析によってUAEを減少させると報告されている³⁶⁾。一方, スタチンの腎機能改善 (eGFR上昇) も報告されているが, 複数のメタ解析で結論が一致していない。

以上から, 糖尿病腎症を含むCKD診療では, 脂質異常症に対して, スタチンを早期に積極的に使用すべきである。

5) CKDに共通の腎不全病態改善治療

CKDにおける禁煙, 減塩, 体重管理および節酒などの生活習慣改善の心血管イベント抑制および腎予後改善は証明されている。一方, 蛋白制限食の腎予後改善に関するメタ解析では, 非糖尿病CKDでの腎保護効果は有意であった³⁷⁾が, 糖尿病腎症では傾向のみで有意差は認めなかった³⁸⁾。糖尿病性腎症 3B期以後 (CKD4 期) の腎不全病態改善には, 貧血に対するエリスロポエチン (EPO) 治療, Ca/P代謝異常に対してはP制限食 (蛋白制限), P吸着薬, Ca感受性受容体アゴニスト, アシドーシスに重曹, 高K血症にはK制限食・K吸着レジンの使用, 透析導入遅延効果を期待した活性炭 (クレメジン)³⁹⁾ 使用を必要に応じて使用する。糖尿病腎症に特異的ではないが, EPO治療による貧血の改善と保存期CKD患者の腎および生命予後の改善の相関⁴⁰⁾, ビタミンDアナログによるCKDステージ 3~4 の患者での蛋白減少 (paricalcitol)⁴¹⁾, 透析患者での心血管死亡の危険率低下 (alfacalcidol)⁴²⁾, Ca擬似薬 (cinacalcet) による透析患者の心血管イベントに

図 3. 糖尿病腎症の進行抑制・寛解を目指す治療

による入院の減少⁴³⁾も報告されている。

6) 集約的強化療法と腎症の寛解と心血管イベント抑制

アルブミン尿陽性の2型糖尿病患者を対象としたSteno-2研究では、血糖、血圧、RAS抑制薬治療に加えて、コレステロール、抗血小板療法、生活習慣改善など糖尿病合併症に対する治療を早期から厳格に行う集約的強化療法 (multi-factorial intensive therapy) によって、通常療法に比較して有意の心血管イベントと腎症を含む細小血管障害の抑制効果が証明された。さらに、集約的強化療法終了後の観察研究で、血糖、血圧の管理が強化療法群と通常療法群で同等になってからも、集約的強化療法の効果はさらに持続し、生命予後の改善も新たに有意となった。すなわち、早期の集約的強化療法の遺産効果 (Legacy effect) は、治療終了後も長期に継続する可

能性がある⁴⁴⁾ (図3)。

最近の糖尿病腎症に対する多くの介入試験から、微量アルブミン尿では約50%、顕性蛋白尿からは20~30%の寛解が報告されている⁴⁵⁾。顕性蛋白尿以降の腎機能が不可逆的となるポイント (Point of no-return) については現在確定的な結論はないが、高血圧合併糖尿病患者を対照にしたARB介入による観察研究であるChallenge DM研究においてCKD全体ではARB投与後eGFRの改善が認められ、病期別には、CKD3の群ではeGFRの上昇、CKD4ではeGFRの低下を認めたとされた (Challenge-DM全国研究会2007)。すなわち、少なくともCKDG3期までは寛解が期待できると推察される。

4. チーム医療と地域医療連携

集約的強化療法が今日の糖尿病性腎症の基本的と考えられ、その実践には医師、管理栄養士、看護婦、心理療法士によるチーム医療が必須である。現在、一定の基準のチーム医療に対する糖尿病透析予防管理料加算が健康保険で認められている。また、糖尿病性腎症患者を糖尿病・腎臓統合クリニックへ転院することによって腎機能の低下速度が有意に改善するとの報告もある⁴⁶⁾。また、CKDステージ3B以上進行した($\text{eGFR} < 45 \text{ ml/分/1.73 m}^2$)の慢性腎臓病(CKD)患者では腎臓専門医受診以降は腎機能悪化速度が抑制され、糖尿病や高血圧の有無に関わらないとされる⁴⁷⁾。以上の結果から、糖尿病腎症患者の患者数と腎臓専門医数(約3,000人)のアンバランスを考慮すると、かかりつけ医、糖尿病専門医と腎臓専門医の診療科連携または地域医療連携が必要である。CKD診療ガイド2012では、基準腎専門医への紹介基準を、(1)蛋白尿:(2+)または $0.5 \text{ g/日 (g} \cdot \text{Cr)}$ 、(2)蛋白尿(+)と血尿(+), (3) $\text{eGFR} : 50 \text{ ml/min} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ 未満(40歳未満では60未満, 70歳以上では40未満でもよい)としている。さらに腎臓専門医と非腎臓専門医の医療連携における腎臓専門医への受診(併診)間隔(かかりつけ医には随時)についても基準を示している⁶⁾(表)。腎臓専門医によって、診断が確定、種々の危険因子を考慮した治療方針決定後は、長期的な診療はかかりつけ医が担うべきである。現在、地域単位の医療連携の効果検証の研究(From-J)が実施されている。

まとめ

糖尿病腎症は、狭義には糖尿病を原疾患とするCKDであるが、実地臨床では糖尿病に合併するCKDとの認識に基づいて、診療に対す下記の

パラダイムシフトが必要である。

1) 糖尿病腎症は、糖尿病に合併する高頻度で腎・心血管予後の最も悪いCKDと捉える。

2) アルブミン尿は、糖尿病腎症に特異性は高くないので、原疾患の種類を問わず、CKDでの末期腎不全および心血管イベントの予知および治療の指標と考えるべきである。

3) 糖尿病に合併するCKDスクリーニングは、UAEとeGFRの併用が原則である。

4) 糖尿病腎症に対する早期からの集約的強化治療(糖・血圧・脂質・体重管理、RAS抑制など)によって、大血管障害と細小血管障害の発症予防、進展抑制が証明され、長期に亘る遺産効果も期待できる。

5) 糖尿病性腎症は寛解・退縮が可能であり、そのための重要な要因は、各医療スタッフによるチーム医療と総合内科医・糖尿病専門医・腎臓専門医による医療連携である。

著者のCOI(conflicts of interest)開示：渡辺 毅：講演料(大日本住友製薬)、寄付金(アステラス製薬、MSD、武田薬品工業、田辺三菱製薬)、寄付講座(アストラゼネカ、MSD、大日本住友製薬、武田薬品工業、中外製薬、帝人ファーマ)

文 献

- 1) Levey AS, et al: Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 67: 2089-2100, 2005.
- 2) Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, et al: Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 375: 2073-2081, 2010.
- 3) Hemmelgarn BR, et al: Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA* 303: 423-429, 2010.
- 4) Iseki K, et al: Risk factor profiles based on estimated glomerular filtration rate and dipstick proteinuria among participants of the Specific Health Check and Guidance System in Japan 2008. *Clin Exp Nephrol* 16: 244-249, 2012.
- 5) Levey AS, et al: The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 80: 17-28, 2011.

- 6) 日本腎臓学会編：CKD診療ガイド 2012. 東京医学社.
- 7) Imai E, et al : Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. *Clin Exp Nephrol* 13 : 621-630, 2009.
- 8) Adler AI, et al : Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes : the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 63 : 225-232, 2003.
- 9) Katayama S, et al : Low transition rate from normo- and low microalbuminuria to proteinuria in Japanese type 2 diabetic individuals : the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *Diabetologia* 54 : 1025-1031, 2011.
- 10) Wu AY, et al : An alarmingly high prevalence of diabetic nephropathy in Asian type 2 diabetic patients: the Micro-Albuminuria Prevalence (MAP) Study. *Diabetologia* 48 : 17-26, 2005.
- 11) Yokoyama H, et al : Microalbuminuria is common in Japanese type 2 diabetic patients : a nationwide survey from the Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group (JDDM 10). *Diabetes Care* 30 : 989-992, 2007.
- 12) Molitch ME, et al : Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 27 : S79-S83, 2004.
- 13) Perkins BA, et al : In patients with type 1 diabetes and new-onset microalbuminuria the development of advanced chronic kidney disease may not require progression to proteinuria. *Kidney Int* 77 : 57-64, 2010.
- 14) Marshall SM : Clinical Features and Management of Diabetic Nephropathy. Pickup JC, William G, eds. *The Textbook of Diabetes* 3rd ed, Blackwell Science Publishers, Oxford.
- 15) Caramori ML, et al : Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients : an indicator of more advanced glomerular lesions. *Diabetes* 52 : 1036-1040, 2003.
- 16) Tani Y, et al : Clinical applicability of albuminuria testing in Japanese hypertensive patients : AVA-E study. *Int Med* 2013 in press.
- 17) Nathan DM, et al : Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353 : 2643-2653, 2005.
- 18) Holman RR, et al : 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359 : 1577-1589, 2008.
- 19) Stratton IM, et al : Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35) : prospective observational study. *BMJ* 321 : 405-412, 2000.
- 20) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352 : 854-865, 1998.
- 21) UK Prospective Diabetes Study Group : Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 317 : 703-713, 1998.
- 22) Baba T, et al : Diabetic nephropathy. Its relationship to hypertension and means of pharmacological intervention. *Drugs* 54 : 197-234, 1997.
- 23) Hansson L, et al : Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 351 : 1755-1762, 1998.
- 24) Jafar TH, et al : Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 139 : 244-252, 2003.
- 25) ACCORD Study Group, et al : Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 362 : 1575-1585, 2010.
- 26) Cooper-DeHoff RM, et al : Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 304 : 61-68, 2010.
- 27) de Zeeuw D, et al : Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 65 : 2309-2320, 2004.
- 28) Casas JP, et al : Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes : systematic review and meta-analysis. *Lancet* 366 : 2026-2033, 2005.
- 29) Ibsen H, et al : Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventricular hypertrophy? The LIFE study. *Diabetes Care* 29 : 595-600, 2006.
- 30) de Zeeuw D, et al : Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 110 (8) : 921-927, 2004.
- 31) Araki S, et al : Reduction in microalbuminuria as an integrated indicator for renal and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 56 (6) : 1727-1730, 2007.
- 32) Holtkamp FA, et al : Albuminuria and blood pressure, independent targets for cardioprotective therapy in patients with diabetes and nephropathy: a post hoc analysis of the combined RENAAL and IDNT trials. *Eur Heart J* 32 : 1493-1499, 2011.
- 33) Araki S, et al : Reduction in microalbuminuria as an integrated indicator for renal and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 56 : 1727-1730, 2007.
- 34) Nishizawa Y, et al : Non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) as a predictor of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 63 : S117-S120, 2003.

- 35) Strippoli GF, et al: Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *BMJ* 336: 645–651, 2008.
- 36) Douglas K, et al: Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med* 145: 117–124, 2006.
- 37) Fouque D, et al: Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev* (3): CD001892, 2009.
- 38) Robertson L, et al: Protein restriction for diabetic renal disease. *Cochrane Database Syst Rev* (4): CD002181, 2007.
- 39) Konishi K, et al: AST-120 (Kremezin) initiated in early stage chronic kidney disease stunts the progression of renal dysfunction in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 81: 310–315, 2008.
- 40) Gouva C, et al: Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 66: 753–760, 2004.
- 41) Nishizawa Y, et al: Does paricalcitol reduce proteinuria in patients with chronic kidney disease? *Nat Clin Pract Nephrol* 2: 352–353, 2006.
- 42) Shoji T, et al: Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1alpha-hydroxy vitamin D3 users in a haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 19: 179–184, 2004.
- 43) Cunningham J, et al: Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 68: 1793–1800, 2005.
- 44) Gaede P, et al: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 580–591, 2008.
- 45) Perkins BA, et al: Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 348: 2285–2293, 2003.
- 46) Joss N, et al: Diabetic nephropathy: how effective is treatment in clinical practice? *QJM* 95: 41–49, 2002.
- 47) Chen SC, et al: Slowing renal function decline in chronic kidney disease patients after nephrology referral. *Nephrology* 13: 730–736, 2008.
-