

2型糖尿病患者における心・脳-腎連関

東京女子医科大学医学部内科学（第三）（主任：岩本安彦教授）

ボウウチリョウタロウ ババゾンテツヤ ハナイ コウ イワモト ヤスヒコ
坊内良太郎・馬場園哲也・花井 豪・岩本 安彦

（受理 平成22年12月27日）

Cardio-renal Syndrome in Patients With Type 2 Diabetes

Ryotaro BOUCHI, Tetsuya BABAZONO, Ko HANAI and Yasuhiko IWAMOTO

Department of Medicine III, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

There is an increasing interest in the association between chronic kidney disease (CKD) and cardiovascular disease. Components of CKD, *i.e.*, albuminuria and reduced glomerular filtration rate (GFR), have recently been reported to be associated with incident cardiovascular disease (CVD) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). In this review article, we first examined the association of these components of CKD with incident stroke and coronary artery disease (CAD) in T2DM patients. We then investigated the association between silent cerebral infarction (SCI) and CKD. Finally, we examined the association between CKD and CVD, focusing on endothelial dysfunction (e.g. asymmetric dimethylarginine: ADMA). In Japanese T2DM patients, albuminuria but not reduced GFR was significantly associated with incident stroke. In contrast, both the CKD components were independently associated with incident CAD. Patients with albuminuria had a significantly increased risk of prevalent SCI and patients with SCI had a higher risk of incident albuminuria than those without SCI. In addition to the association between plasma ADMA levels and incident CVD, higher plasma levels of ADMA were associated with progression of nephropathy in T2DM patients. We believe that our recent works may shed light on the pathogenesis of cardio-renal syndrome in patients with diabetes.

Key Words: diabetes, chronic kidney disease, cardiovascular disease

はじめに

慢性腎臓病（chronic kidney disease：CKD）の概念が2002年に米国で提唱され¹⁾、それ以降一般住民を対象とした疫学研究において、CKDと冠動脈疾患および脳卒中を含む心血管疾患（cardiovascular disease：CVD）の発症との関連が国内外から報告されるようになった²⁾³⁾。このような脳・心-腎連関が最近注目されているが、そのメカニズムは未だ明らかにされていない。本稿では、CKDおよびCVD両者のhigh risk groupである2型糖尿病患者における脳・心-腎連関について、当センターでHelsinki宣言に基づき行った臨床研究を中心に概説する。

腎からみた心腎連関-2型糖尿病患者において

CKDがCVDの発症に及ぼす影響

2型糖尿病患者を対象とした観察研究において、

CKDの構成因子である腎機能低下およびアルブミン尿がCVDの発症と有意に関連することが報告されたが⁴⁾、腎機能低下、アルブミン尿が冠動脈疾患および脳卒中それぞれの発症に及ぼす影響は不明であった。本邦では欧米に比べ脳卒中の発症頻度が高く、日本人の心腎連関においては脳卒中の重要性が高いと考えられることから、われわれはまず、日本人2型糖尿病患者を対象に、尿中アルブミン排泄と脳卒中の新規発症との関連を、多数例における観察研究により検討した⁵⁾。

対象は2002年1月～2003年12月の期間に当センターに入院した成人2型糖尿病患者のうち、推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate：eGFR）が $15\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 以上であり、脳卒中の既往がなく、透析および腎移植、活動性の感染

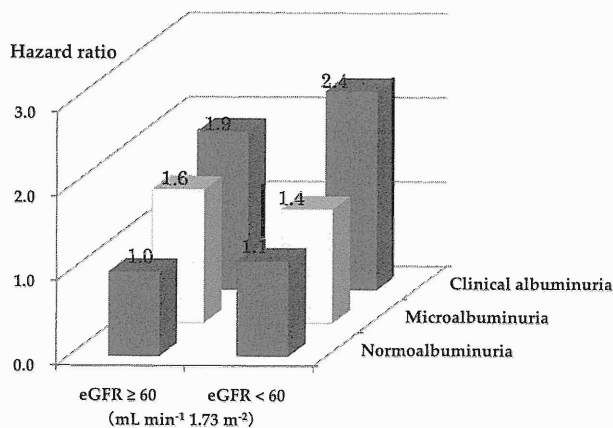


Fig. 1 Hazard ratio of stroke for patients with type 2 diabetes in the multivariate model in six groups classified according to eGFR levels of ≥ 60 mL/min/1.73m² or less and the degree of albuminuria. The multivariate model included the following covariates: age, gender, body mass index, family history of stroke, smoking status, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, duration of diabetes, proliferative retinopathy, hemoglobin A1C, logarithmically transformed triglyceride, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, logarithmically transformed C-reactive protein, use of renin-angiotensin system blockers, and antiplatelet medication.

症、悪性腫瘍を合併した患者を除外した 1,300 名である。観察開始時の平均年齢は 63 ± 13 (標準偏差) 歳、性別は男性 754 名、女性 546 名であった。

eGFR は、2009 年に日本腎臓学会が提唱した以下の式、すなわち $\text{eGFR (mL/min/1.73m}^2\text{)} = 175 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}^{-1.154} \times \text{年齢 (歳)}^{-0.203} \times 0.742$ (女性の場合)⁶⁾ により算出した。アルブミン尿の測定は早朝第 1 尿を用い、アルブミン・クレアチニン比 (albumin-to-creatinine ratio : ACR) 30mg/g 未満を正常アルブミン尿、30 以上 300 未満を微量アルブミン尿、300 以上を顕性アルブミン尿と定義した⁷⁾。

平均 3.7 ± 1.4 年、4,784 人・年の観察期間中に 91 名が脳卒中を発症し、その内訳は脳梗塞 77 名、脳出血 13 名、くも膜下出血 1 名であった。対象患者を観察開始時のアルブミン尿および eGFR により 6 群に分類し、正常アルブミン尿かつ eGFR 60mL/min/1.73m² 以上の患者に対する各群の脳卒中発症のリスクを多変量 Cox 比例ハザードモデルで検討したところ (Fig. 1)、アルブミン尿、特に顕性アルブミン尿が、脳卒中の新規発症に対し、eGFR、HbA1c、血圧、血清脂質などとは独立した、有意な危険因子であることが明らかとなった。近年発表された蛋白尿と脳

卒中の関連を検討したメタ解析⁸⁾でも、本研究と同様、尿蛋白の増加が脳卒中発症のリスクとなることが報告されており、脳卒中のリスク評価としての尿蛋白測定の重要性が示唆されている。一方、eGFR 低下が脳卒中発症に及ぼす影響については一定の見解が得られていない^{2)5)9)~13)}。脳卒中の病型の多様性などが一因と考えられ、さらに多数例で脳卒中病型別に CKD パラメータとの関連を検討する必要があると考えられた。

次に 2 型糖尿病患者におけるアルブミン尿および eGFR 低下が、脳卒中と冠動脈疾患の発症に及ぼす影響が異なるかについて検討を行った¹⁴⁾。対象は先に示した 2 型糖尿病患者 1,300 名のうち、さらに冠動脈疾患および末梢血管病変を有する患者を除外した 1,002 名、平均年齢 61 ± 12 歳、性別は男性 550 名、女性 452 名であった。なおこの解析では、以下の新しい eGFR 推算式¹⁵⁾を用いた。 $\text{eGFR (mL/min/1.73m}^2\text{)} = 194 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}^{-1.094} \times \text{年齢 (歳)}^{-0.287} \times 0.739$ (女性の場合)。平均 5.2 ± 2.1 年、5,247 人・年の観察期間中に 72 名が脳卒中、91 名が冠動脈疾患を発症した。

Table 1 に、eGFR 90mL/min/1.73m² 以上の群に対する eGFR 60~89、30~59、15~29 の各群における脳卒中および冠動脈疾患発症のハザード比を示す。アルブミン尿は eGFR などの共変量の影響を考慮した解析においても、脳卒中および冠動脈疾患のいずれの発症とも有意に関連したが、eGFR 低下の影響は冠動脈疾患においてのみ有意であった。

これらの結果から、アルブミン尿は脳卒中および冠動脈疾患いずれの危険因子でもあるが、eGFR 低下が心血管疾患発症に及ぼす影響は、脳血管障害と冠動脈疾患では異なる可能性が示唆された。高齢者を対象とした介入試験である Prospective study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) のサブ解析でも、我々の結果と同様、eGFR 低下の影響は脳卒中より冠動脈疾患に強く認められると報告されており¹⁶⁾、冠動脈疾患、脳血管障害のそれぞれの発症に対する GFR 低下の影響の違いがどのような機序に基づくのか、今後の検討が必要である。

2 型糖尿病患者における無症候性脳梗塞と CKD の関連

無症候性脳梗塞 (silent cerebral infarction : SCI) は、高齢者や高血圧患者の頭部画像所見で散見される無症候性の脳微小血管病変の一つであるが、近年健診受診者における SCI の合併が将来の症候性脳

Table 1 Hazard ratios of stroke and coronary artery disease in patients with type 2 diabetes stratified by urinary ACR levels

	Stroke			CAD		
	HR	95%CI	p value	HR	95%CI	p value
Univariate analysis						
ACR (mg/g)						
<30	1.00	(reference)		1.00	(reference)	
30-299	2.06	1.56-3.69	0.014	2.56	1.34-3.80	0.002
≥300	3.59	2.07-6.22	<0.001	3.93	2.39-6.44	<0.001
Multivariate analysis						
ACR (mg/g)						
<30	1.00	(reference)		1.00	(reference)	
30-299	2.02	1.11-3.65	0.021	1.97	1.16-3.34	0.012
≥300	4.60	2.31-9.13	<0.001	2.70	1.46-4.99	0.002
eGFR (mL min ⁻¹ 1.73 m ⁻²)	1.00	0.99-1.01	0.541	0.99	0.98-1.00	0.008
Age (years)	1.06	1.04-1.09	<0.001	1.03	1.01-1.05	0.003
Family history of CVD	1.69	1.05-2.71	0.030	NS		
Diastolic blood pressure (mmHg)	1.03	1.01-1.06	0.011	NS		
LDL cholesterol (mmol/L)		NS		1.41	1.06-1.61	0.032

CAD, coronary artery disease; CVD, cardiovascular disease; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; ACR, albumin-to-creatinine ratio; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LDL, low density-lipoprotein; RAS, rennin-angiotensin system.

Table 2 Multiple logistic regression model investigating risk factors of SCI in patients with type 2 diabetes

	OR	95% CI	p value
Age (years)	1.09	1.07-1.11	<0.001
Systolic blood pressure (mmHg)	1.01	1.00-1.02	0.001
Body mass index (kg/m ²)	0.95	0.90-0.99	0.028
Log albumin-to-creatinine ratio (mg/g creatinine)	1.89	1.41-2.15	<0.001
Proliferative diabetic retinopathy (presence versus absence)	1.78	1.18-2.69	0.006
Antiplatelet medication (presence versus absence)	2.05	1.45-2.87	0.001

SCI, silent cerebral infarction; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

† multiple logistic regression analysis (stepwise method).

卒中発症と関連すること¹⁷⁾, さらに SCI 合併血液透析患者の CVD 発症のリスクが非合併群に比べ高いことが報告されており¹⁸⁾, SCI が CVD 発症の予測因子として注目されるようになった. 近年一般住民¹⁹⁾や CKD 患者²⁰⁾を対象とし, アルブミン尿および eGFR 低下と SCI の関連を検討した横断面研究が見られるものの, 糖尿病患者での CKD と SCI の関連を多数例で検討した報告はみられなかった. そこで 2 型糖尿病患者におけるアルブミン尿および eGFR 低下が SCI の合併に及ぼす影響について検討した²¹⁾. 対象は 2003 年 7 月から 2008 年 4 月に当センターで頭部 MRI を施行した成人 2 型糖尿病患者のうち, eGFR 15mL/min/1.73m² 以上であり, 透析および腎移植, 活動性の感染症, 悪性腫瘍を合併した患者を除外した 786 名, 平均年齢 65 ± 11 歳, 性別は男

性 449 名, 女性 337 名であった. SCI の評価は日本脳ドック学会のガイドライン²²⁾に則り, 頭部 MRI の T1 強調画像で低信号, T2 強調画像で高信号を呈する長径 3mm 以上の病変と定義した.

786 名中 415 名 (52.8%) に SCI を認め, 腎症病期進展群および eGFR 低下群で SCI の有病率は有意に高率であった. SCI 合併を従属変数とした多変量 logistic 回帰分析では, アルブミン尿は SCI 合併と有意に関連したが, eGFR 低下の影響は有意でなかった (Table 2). 本横断面研究で脳・腎の微小血管病変である SCI とアルブミン尿が密接に関連する可能性が示唆された. アルブミン尿と SCI の関連については, ラクナ梗塞とアルブミン尿の介在因子として大動脈の stiffness の重要性を指摘した報告²³⁾や, 脳および腎の血行動態上の特殊性, 解剖学的な類似点

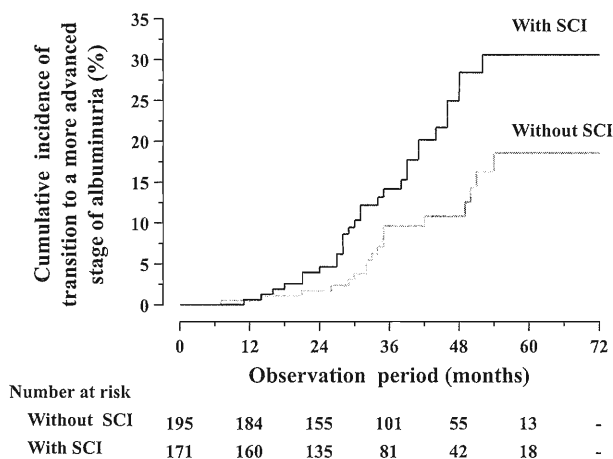


Fig. 2 Cumulative incidence of the end point (transition to a more advanced stage of albuminuria) in Japanese type 2 diabetic patients with and without SCI. The difference between Kaplan-Meier estimates for the two groups was statistically significant by log-rank test ($p=0.020$).

(strain vessel hypothesis) からその関連を説明した報告が見られる²⁴⁾。

心からみた脳・心-腎連関

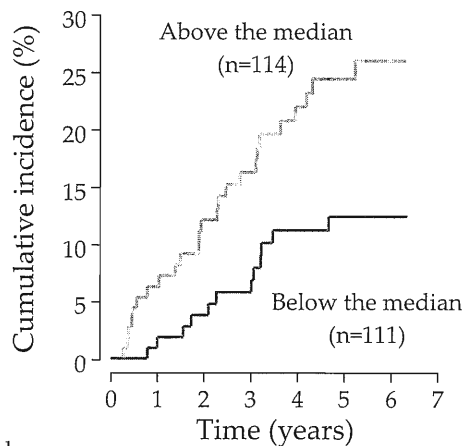
CVD をエンドポイントとし、心・脳-腎連関を検討した臨床研究は多数みられるものの、CVD からみた脳・心-腎連関についての報告はほとんどみられない。2 型糖尿病患者を対象に腎障害(アルブミン尿の増加および GFR の低下)の危険因子について前向きに検討した研究 (U.K. Prospective Diabetes Study 74)において、症候性 CVD の既往がアルブミン尿の増加および GFR の低下の両者に対する予測因子であると報告され²⁵⁾、心からみた心-腎連関が注目されるに至った。我々は前述した横断面研究で、2 型糖尿病患者におけるアルブミン尿と SCI との関連を明らかにしたが、SCI 合併が腎症発症および進展に及ぼす影響は不明であった。そこで、SCI と腎症発症・進展の関連を前向きに検討した²⁶⁾。対象は上述の横断面研究に登録した 786 名のうち、顕性腎症患者を除外し、アルブミン尿を追跡調査できた 366 名、平均年齢 64 ± 10 歳、男性 217 名、女性 149 名、正常アルブミン尿 246 名、微量アルブミン尿 120 名、全体での SCI 合併率は 46.7% であった。エンドポイントは腎症発症あるいは進展、すなわち正常アルブミン尿から微量アルブミン尿、微量アルブミン尿から顕性蛋白尿への進展と定義した。

中央値 3.9 年の観察期間中 47 名がエンドポイントに達した。SCI 合併群 ($n=171$) は非合併群 ($n=$

195) に比べ、エンドポイントの到達率が有意に高かった (Fig. 2)。年齢、性、血圧などで調節した多変量 Cox 比例ハザードモデルにおいても、SCI 合併患者の SCI 非合併患者に対する腎症進展のハザード比は 2.02 (95% 信頼区間 1.09~3.72, $p=0.025$) と有意であり、SCI の合併は、糖尿病患者において腎症の発症および進展の独立した予測因子であると考えられた。本研究の結果、2 型糖尿病患者において脳および腎の微小血管病変は密接かつ相互に関連することが明らかとなった。さらに 2 型糖尿病患者における SCI 合併が、末期腎不全への進展と関連することが最近本邦の他施設から報告されており²⁷⁾、糖尿病患者における SCI の合併は、腎症病期に関わらず日本人糖尿病患者における腎症進展の予測因子である可能性が示唆された。糖尿病患者において SCI の合併を評価することで、腎症進展の high risk group を抽出し、各種治療介入によって腎症進展を抑制できるかは今後の課題である。

2 型糖尿病患者における脳・心-腎連関をつなぐ因子についての検討

以上の臨床研究により、日本人 2 型糖尿病患者において、腎パラメータのうち特にアルブミン尿と脳・心血管疾患が相互に影響する可能性が示唆されたが、どのような因子がこの関連に関与しているだろうか? CKD と CVD の共通した危険因子として、高齢、高血圧、糖尿病・耐糖能障害、脂質代謝異常、肥満・メタボリック症候群、喫煙などが挙げられる。さらに CKD 患者においては、これらの古典的危険因子以外にも特有な動脈硬化促進因子、すなわち①レニン-アンギオテンシン-アルドステロン (RAA) 系の亢進、②血管内皮細胞における一酸化窒素の産生低下、③酸化ストレスの増大、④炎症性サイトカインの増加、⑤血管石灰化の促進、⑥貧血などが存在する。① RAA 系の亢進は腎糸球体高血圧、糸球体過剰濾過、さらには腎間質の線維化を誘導する。一方心筋では心筋細胞の肥大化、間質繊維化、心筋リモデリングを生じる。②血管内皮機能障害は血小板凝集を亢進、血管平滑筋の増殖を促進することで心・腎を含めた全身の動脈硬化を進行させる。③、④ CVD または CKD 患者は酸化ストレスの増大、抗酸化物質の減少のため脂質、DNA、蛋白の機械的障害を引き起こし、さらに炎症性サイトカインの増加も相まって、心・腎障害を進行させると考えられている。⑤糖尿病、腎不全患者ではメンケベルグ型血管中膜石灰化を引き起こす。すなわち、血管



Number at risk

Above the median	114	98	87	76	64	57	14
Below the median	111	106	97	89	80	65	13

Fig. 3 Cumulative incidence of reaching the primary endpoint (transition to a more advanced stage of albuminuria) in Japanese type 2 diabetic patients with plasma ADMA levels above and below the median ($0.46\mu\text{mol/l}$) in the entire cohort. The difference between Kaplan-Meier estimates for the two groups was statistically significant by the log-rank test ($p=0.014$).

コンプライアンスは低下, 血圧変動および後負荷が増大, その結果左室肥大や拡張能低下をもたらす。⑥ CKD 患者では腎におけるエリスロポエチンの産生低下から腎性貧血が生じる。そのため, 臓器虚血が起こり, 心不全, CVD を発症する。一方, 貧血が糖尿病患者における腎機能低下の予測因子であることを我々は報告している²⁸⁾。

内皮障害のマーカーの一つである asymmetric dimethylarginine (ADMA) は内因性一酸化窒素合成酵素の阻害物質であり, その主たる排泄経路は腎臓である。近年, 2 型糖尿病患者における血中 ADMA の増加は CVD 発症の予測因子であること²⁹⁾, さらに横断面研究で腎不全患者における血中 ADMA 濃度が GFR および血管内皮機能低下と相関することが報告されている³⁰⁾。そこで我々は, 糖尿病患者における心・脳-腎連関に共通する因子として, ADMA に注目し, 以下のコホート研究を行った³¹⁾。

2001 年 4 月から 2002 年 7 月までの期間に当センター外来を受診した成人 2 型糖尿病患者のうち, eGFR が 15mL/min/1.73m^2 以上であった 243 名, 平均年齢 64 ± 10 歳, 男性 158 名, 女性 85 名を対象とした。血漿 ADMA 濃度の中央値で患者を 2 群に分類, 正常アルブミン尿から微量アルブミン尿または顕性腎症病期への進展, 微量アルブミン尿期から顕

性腎症病期への進展をエンドポイントとした。ADMA 高値群の 6 年累積腎症進展率は 25.9% であり, 低値群の 12.4% に比し有意に高値であった (Fig. 3)。多変量 Cox 比例ハザード分析においても, ADMA 高値群の腎症進展に対するハザード比は 2.72 (95% 信頼区間 1.25~5.95, $p=0.012$) と有意であった。

以上より, ADMA が糖尿病患者における心・脳-腎連関に関与している因子のひとつである可能性が示唆された。

結 語

2 型糖尿病患者における心・脳-腎連関について, 当科で行った臨床研究を中心に概説した。その結果, ①アルブミン尿は脳卒中および冠動脈疾患発症の独立した危険因子であった。②脳・腎の微小血管病変の surrogate marker である SCI とアルブミン尿は, 密接かつ相互に関連した。③ ADMA の上昇は腎症進展と有意に関連した。糖尿病患者における eGFR 低下の心・脳-腎連関における意義については, 今後さらに検討する必要がある。

文 献

- 1) National Kidney Foundation : K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis **39** (Suppl 1) : S1-S266, 2002
- 2) Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M et al: Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: The Hisayama Study. Kidney Int **68**: 228-236, 2005
- 3) Go AS, Chertow GM, Fan D et al: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med **351**: 1296-1305, 2004
- 4) So WY, Kong AP, Ma RC et al: Glomerular filtration rate, cardiorenal end points, and all-cause-mortality in type 2 diabetic patients. Diabetes Care **29**: 2046-2052, 2006
- 5) Bouchi R, Babazono T, Nyumura I et al: Is reduced estimated glomerular filtration rate a risk factor for stroke in patients with type 2 diabetes?. Hypertens Res **32**: 381-386, 2009
- 6) Imai E, Horio M, Nitta K et al: Modification of the Modification of Diet in Renal Disease(MDRD) Study equation for Japan. Am J Kidney Dis **50**: 927-937, 2007
- 7) 糖尿病性腎症に関する合同委員会報告. 日腎会誌 **44** (1) : i, 2002
- 8) Ninomiya T, Perkovic V, Verdon C et al: Proteinuria and stroke: a meta-analysis of cohort studies. Am J Kidney Dis **53**: 417-425, 2009
- 9) Neamer NB, Coull BM, Clark WM et al: Microalbuminuria in ischemic stroke. Arch Neurol **56**: 699-702, 1999

- 10) **Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A et al:** Decreased glomerular filtration rate is a risk factor for hemorrhagic stroke but not for ischemic stroke: the Rotterdam Study. *Stroke* **38**: 3127–3132, 2007
- 11) **Cohen AB, Taylor RA, Steven R et al:** Serum creatinine does not improve early classification of ischemic stroke caused by small artery occlusion. *J Stroke Cerebrovasc Dis* **15**: 96–100, 2006
- 12) **Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG et al:** Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled-analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* **15**: 1307–1315, 2004
- 13) **Abramson JL, Jurkovitz CT, Vaccarino V et al:** Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based population: the ARIC Study. *Kidney Int* **64**: 610–615, 2003
- 14) **Bouchi R, Babazono T, Yoshida N et al:** Association of albuminuria and reduced estimated glomerular filtration rate with incident stroke and coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Hypertens Res* (in press)
- 15) **Matsuo S, Imai E, Horio M et al:** Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* **53**: 982–992, 2009
- 16) **Ford I, Bezlyak V, Stott DJ et al:** Reduced glomerular filtration rate and its association with clinical outcome in older patients at risk of vascular events: secondary analysis. *PLoS Med* **20**: 76–82, 2009
- 17) **Kobayashi S, Okada K, Koide H et al:** Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. *Stroke* **28**: 1932–1939, 1997
- 18) **Naganuma T, Uchida J, Tsuchida K et al:** Silent cerebral infarction predicts vascular events in hemodialysis patients. *Kidney Int* **67**: 2434–2439, 2005
- 19) **Wada M, Hagasawa H, Kurita K et al:** Microalbuminuria is a risk factor for cerebral small vessel disease in community-based elderly subjects. *J Neurol Sci* **255**: 27–34, 2007
- 20) **Kobayashi M, Hirawa N, Yatsu K et al:** Relationship between silent brain infarction and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* **24**: 201–207, 2009
- 21) **Bouchi R, Babazono T, Yoshida N et al:** Relationship between chronic kidney disease and silent cerebral infarction in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* **27**: 538–543, 2010
- 22) <http://www.snh.or.jp/jsbd/pdf/guideline2008.pdf> (accessed 2010.11.1)
- 23) **Hashimoto J, Aikawa T, Imai Y:** Large artery stiffening as a link between cerebral lacunar infarction and renal albuminuria. *Am J Hypertens* **21**: 1304–1309, 2008
- 24) **Ito S, Nagasawa T, Abe M et al:** Strain vessel hypothesis: a viewpoint for linkage of albuminuria and cerebro-cardiovascular risk. *Hypertens Res* **32**: 115–121, 2009
- 25) **Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI et al; UKPDS Study Group:** Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* **55**: 1832–1839, 2006
- 26) **Bouchi R, Babazono T, Yoshida N et al:** Silent cerebral infarction is associated with the development and progression of nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Hypertens Res* **33**: 1000–1003, 2010
- 27) **Uzu T, Kida Y, Shirahashi N et al:** Cerebral microvascular disease predicts renal failure in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* **21**: 520–526, 2010
- 28) **Babazono T, Hanai K, Suzuki K et al:** Lower haemoglobin level and subsequent decline in kidney function in type 2 diabetic adults without clinical albuminuria. *Diabetologia* **49**: 1387–1393, 2006
- 29) **Krzyzanowska K, Wolzt M, Mittermayer F et al:** Asymmetric dimethylarginine predicts cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **30**: 1834–1839, 2007
- 30) **Kielstein JT, Böger RH, Bode-Böger SM et al:** Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* **13**: 170–176, 2002
- 31) **Hanai K, Babazono T, Nyumura I et al:** Asymmetric dimethylarginine is closely associated with the development and progression of nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant* **24**: 1884–1888, 2009