

## トピックス

表 2. PEWの診断基準の一例（文献10より）

| 定義    |   |
|-------|---|
| 血液生化学 | 血清アルブミン<3.8 g/dl<br>血清プレアルブミン（トランスサイレチン）<30 mg/dl（維持透析患者のみ）<br>血清コレステロール<100 mg/dl                                |
| 体格    | BMI<23 kg/m <sup>2</sup><br>体重減少（減量をせず）3か月で5%、6か月で10%<br>体総脂肪率<10%  |
| 筋肉量   | 筋肉量の減少 3か月で5%、6か月で10%<br>上腕筋周囲径の減少（50パーセントイルより10%の低下）<br>クレアチニン産生量  |
| 食餌量   | 食事療法をしない状況で蛋白摂取量が0.8 g/kg/日が2か月以上（維持透析患者）、0.6 g/kg/日（ステージ2-5のCKD）<br>食事療法をしない状況でエネルギー摂取量が<25 kcal/kg/日が少なくとも2か月以上 |

## 5. 治療戦略

肥満・MetsにともなうCKDの治療は運動、食事制限による減量が基本であり、adipocytokine、脂肪毒性lipotoxicityなどの発症因子の発現を制御することが重要と考えられる。より積極的な治療手段としてインスリン抵抗性を改善させるPPAR $\gamma$ （peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ ）リガンド、脂質異常を改善させるPPAR $\alpha$ リガンド、スタチンなども挙げられるが、CKDの進行に伴い体液貯留、横紋筋融解などのこれらの薬剤の副作用の発現に注意すべきである。bariatric surgeryによる体内脂肪除去は糖脂質代謝異常、adipocytokineの異常を改善することが報告されているが、長期の安全性や腎障害に対する影響については未知である。Mets患者を対象としたこれらの治療戦略に関する前向きな臨床試験も今後必要と思われる。

## 6. Metsに伴うCKDの食事療法

CKDにおいてはPEWが存在するため、Metsでの治療方針をCKDが進んだ状況においてもそのまま継続させてよいか議論の余地がある。reverse epidemiology現象を考慮した、独特な治療戦略が必要ではないかと思われる。Metsを伴うCKDの管理の一例として食事療法につき考察する。CKDの治療戦略の柱の一つとしてタンパク制限食が挙げられる。その一方で、Metsの治療戦略の柱の一つとしてカロリー制限がある。したがってMetsによるCKDの治療としてはタンパクおよびカロリーの制限が考えられるが、CKDのステージが進むにつれPEWが顕著になると、カロリー制限はタンパク制限下ではPEWを助長する。カロリー制限はむしろCKDのステージが進んだ症例では危険であり十分なカロリーを補充することが必要である。そして従来の食事療法では脂質20~25%<sup>9)</sup>で糖質を中心にカロリーを摂取することが推奨されている。先述のようにCKDではPEWとともに全身のインスリン抵抗性

が存在する。我々はCKD stage 5の患者を中心に終日の血糖プロフィールを測定しており、CKD患者では食後高血糖が遷延することを明らかにしている。食後高血糖は糖尿病においては大血管障害のみならず、網膜症や神経障害などの様々な合併症との関連が報告されている。糖質の過剰摂取はこの食後高血糖を容易に引き起こすことを考慮すれば過剰な糖質によるカロリー補充は避けるべきと思われる。その一方で脂肪も重要なエネルギー源の一つである。FacchiniらはCR-LIPE食というフォーミュラー食を糖尿病患者に投与した。CR-LIPE食は炭水化物制限、高脂肪であり、さらにポリフェノールに富んだ食事である。その結果4年の経過観察で、死亡率が低く、腎機能の保持が可能であった。近年Ewersらは血液透析患者40名に不飽和脂肪酸のサプリメントを3カ月間投与した。その結果、一日の総カロリーが上昇したものの脂質代謝には異常が認められなかった。ドライウエイトで評価した栄養状態は上昇し、CRP (C-reactive protein) の低下が認められたと報告している。以上よりPEWおよびREを考慮した肥満、Metsに伴うCKDの食事療法は、低タンパク、低カロリーでよいがPEWの存在を考慮しエネルギー状態のモニターが必要と思われる。表2にPEWモニターの指標を示した<sup>10)</sup>。このように肥満、MetsのCKDの食事療法は患者各自の状態にもより今後の検討課題であろう。

## おわりに

以上肥満・MetsとCKDについて解説した。今後肥満人口の増加とともに透析人口の抑制のため

にもこの病態は臨床上重要な位置を占めると思われる<sup>11)</sup>。その一方でCKDの代謝面の問題点も無視できず、Mets、CKDの2大CVDリスクファクターを同時に見据えた管理が重要となると思われる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

## 文 献

- 1) Ting SM, et al: Overweight, obesity and chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 112: 121, 2009.
- 2) Wahba IM, et al: Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2: 550, 2007.
- 3) Hall JE, et al: Is obesity a major cause of chronic kidney disease? *Adv Ren Replace Ther* 11 (1): 41-54, 2004.
- 4) Sarafidis PA, et al: Insulin resistance, hyperinsulinemia, and renal injury: mechanisms and implications. *Am J Nephrol* 26 (3): 232-244, 2006.
- 5) Manolescu B, et al: Review article: The role of adipose tissue in uraemia-related insulin resistance. *Nephrology (Carlton)* 13: 622, 2008.
- 6) Tsimihodimos V, et al: Dyslipidemia in chronic kidney disease: an approach to pathogenesis and treatment. *Am J Nephrol* 28: 958, 2008.
- 7) Kovesdy CP, et al: Reverse epidemiology in patients with chronic kidney disease who are not yet on dialysis. *Semin Dial* 20: 566, 2007.
- 8) Chmielewski M, et al: Metabolic abnormalities in chronic kidney disease that contribute to cardiovascular disease, and nutritional initiatives that may diminish the risk. *Curr Opin Lipidol* 20: 3, 2009.
- 9) 日本腎臓学会編：CKD診療ガイドライン 2009年版。日本腎臓学会。東京医学社。2009。
- 10) Fouque D, et al: A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 73: 391-398, 2008.
- 11) El-Atat FA, et al: The relationship between hyperinsulinemia, hypertension and progressive renal disease. *J Am Soc Nephrol* 15: 2816-2827, 2004.

# メタボリックシンドロームに伴う 心腎連関の治療

脇野 修\*<sup>1</sup>・伊藤 裕\*<sup>2</sup>

## abstract

近年メタボリックシンドローム (MS) とともに心血管疾患 (cardiovascular disease : CVD) のリスクとして慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) が重視されており, CKDがCVDのリスクとなっていることを心腎連関という。また, MSはCKDを合併することにより, 急速にCVDを引き起こす。MSとCKDの共通の基盤病態にインスリン抵抗性, レニン・アンジオテンシン系 (RAS) の亢進がある。また, 心腎連関のメディエーターであるasymmetrical dimethylarginine (ADMA) やアルドステロンも2つの病態をつなぐ物質と考えられる。MSおよびCKDの治療戦略においてはインスリン抵抗性の改善 (チアゾリジン誘導体) やRASの抑制 (アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬, アンジオテンシンⅡ変換酵素阻害薬), ミネラルコルチコイド受容体 (MR) 拮抗薬が重要である。

## I はじめに

メタボリックシンドローム (MS) は内臓肥満を基盤とし, 高血圧, 耐糖能異常, 脂質代謝異常を合併した病態である。日本においては平成15年に診断基準が示され, 心血管事故のリスクとして社会的にも関心が深まった (図1)。われわれは, MSが内臓肥満より発症し, 心筋梗塞, 脳卒中といった心血管疾患 (cardiovascular disease : CVD) へ至る過程を一連の流れとしてとらえたメタボリックドミノの概念を提唱し, MSを単なるリスクととらえるのみでは不十分であり, 予後を見据えた治療戦略の構築と病因解明の重要性を強調している (図2)。

一方新たなCVDのリスクとして腎機能障害が指摘されている。腎機能の低下はそれが早期の段階であっても (例えば微量アルブミン尿の段階), すで

にCVDのリスクとなっていることが多くの疫学データで証明されるようになり, 慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) の概念が米国腎臓財団 (national kidney foundation : NKF) より提唱された<sup>1)</sup>。また, 糸球体濾過量 (glomerular filtration rate : GFR) 値および尿タンパクでCKDをステージ分類し, 重症度を評価することが推奨されている。

以上を背景に, 本稿ではまずCKDがCVDのリスクであることを示す心腎連関にMSがどうかかわるかを説明する。次にMSおよびCKDという二大症候群の共通の基盤病態について説明し, 最後にこれらの病態を踏まえた治療戦略について述べる。

\*1 慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科専任講師

\*2 慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科教授

| 1. メタボリックシンドロームの診断基準  |         |   | 2. 慢性腎臓病 (CKD) の定義   |  |
|---|---------|---|--|--|
| 腹腔内脂肪蓄積   | ウエスト周囲径 | 男性 $\geq 85\text{cm}$<br>女性 $\geq 90\text{cm}$                      | <1か2のどちらかを満足する場合><br>1. 腎障害 (kidney damage) が3カ月以上継続する。<br>- 腎障害とは腎臓の形態的または機能的な異常を指し、GFR低下の有無を問わない。<br>- 腎障害の診断は、<br>・病理学的診断または<br>・腎障害マーカーによって行う。(このマーカーとしては血液または尿検査、または画像診断がある。)<br>2. GFR $< 60\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ が3カ月以上継続する。この場合腎障害の有無を問わない。 |  |
| 内臓脂肪面積 男女とも $\geq 100\text{cm}^2$ に相当<br>上記に加え以下のいずれか2項目以上 (男女とも) |         |   |  |  |
| 高トリグリセリド血症<br>低HDL-コレステロール血症                                      | かつ/または  | TG $\geq 150\text{mg}/\text{dL}$<br>HDL-C $< 40\text{mg}/\text{dL}$ |  |  |
| 収縮期血圧<br>拡張期血圧  | かつ/または  | $\geq 130\text{mmHg}$<br>$\geq 85\text{mmHg}$                       |  |  |
| 空腹時高血糖  |         | $\geq 110\text{mg}/\text{dL}$                                       |  |  |

図1 メタボリックシンドロームの診断基準

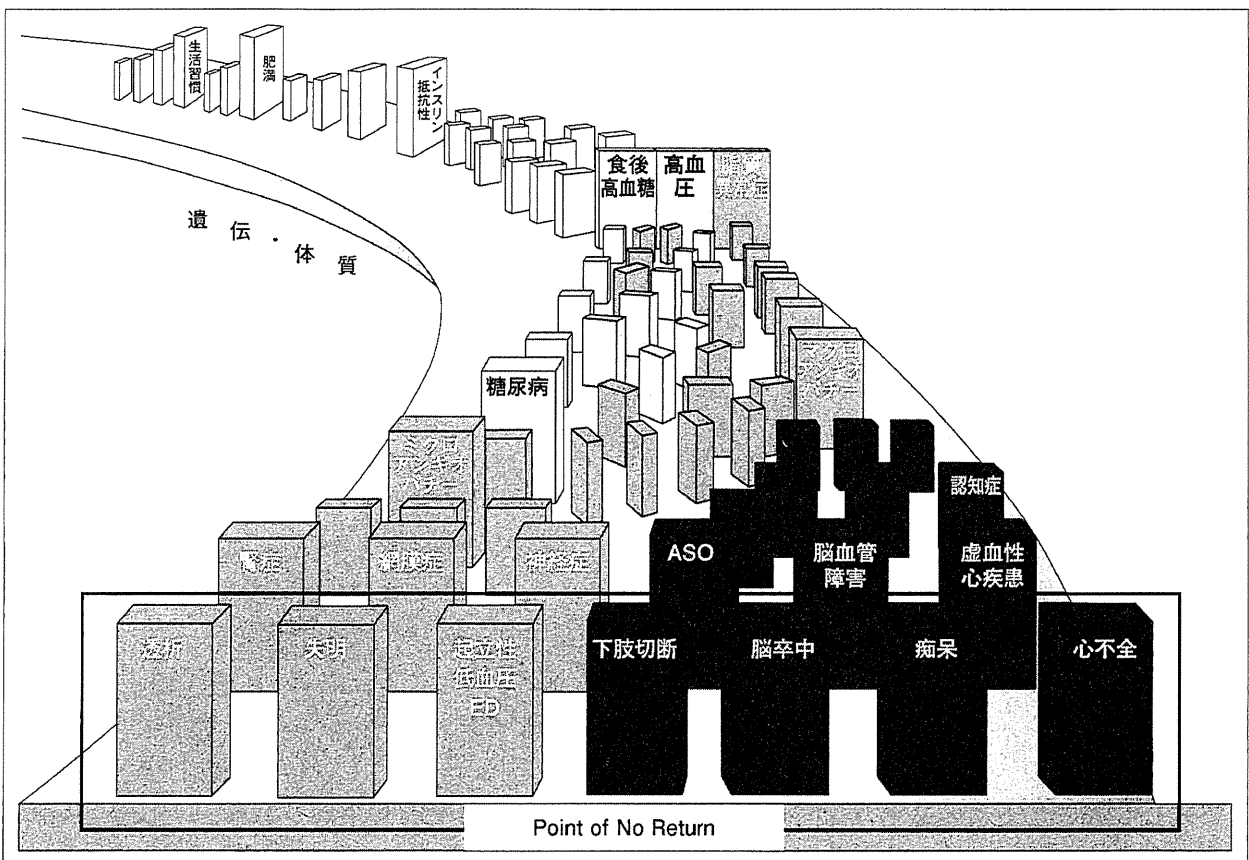


図2 メタボリックドミノ

## II 慢性腎臓病のリスクとしてのMS

CKDがCVDのリスクであるという心腎連関が存在する一方で、MSがCKDのリスクであるというデータが報告されている。IsekiらはBMIと末期腎不全の発症につき100,000人の日本人の集団を対象

に17年間観察を続けた。その結果BMIが増加するにつれて末期腎不全に移行するリスクが男性において高くなることが示された<sup>2)</sup>。10,096名の非糖尿病患者からなるatherosclerosis risk in communities study (ARIC) においては、9年の観察期間でMSの存在 (NCEP-ATPⅢの定義による) でCKD発症 (推算GFRが $60\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ 未満) のリスクが1.43倍

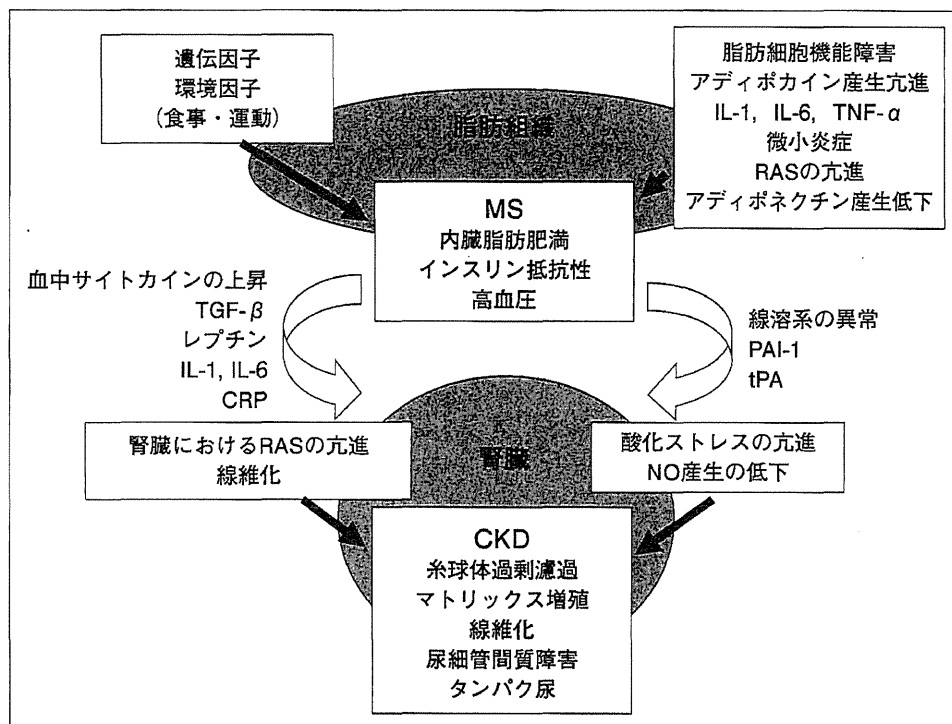


図3  
CKDのリスクとしてのMS  
〔参考文献5) 25)より引用改変〕

と報告されている。さらにMSの構成因子をまったく有さない患者に比べ、因子を1, 2, 3, 4, 5個有するものはCKD発症のリスクがそれぞれ1.13, 1.53, 1.75, 1.84, 2.45倍であった<sup>3)</sup>。また、7,832名よりなる米国住民のコホートでの6年間の観察によるNHANEⅢ研究 (the third National Health and Nutrition Examination Survey) ではMSを有する患者はMSを有さない患者に比べCKD発症 (GFR < 60 mL/分/1.73m<sup>2</sup>) および微量アルブミン尿陽性の危険率がそれぞれ2.60倍, 1.89倍であった<sup>4)</sup>。このようなMSがCKDのリスクであるという疫学データを説明するメカニズムとして、さまざまな因子が想定されている (図3)<sup>5)</sup>。また古くより肥満が腎機能障害の原因となることが指摘されていた (肥満関連腎症)。このように少なくとも一部のCKDにおいてはMSがその発症要因となるとともに、CKDは心腎連関を通じMSにおける心血管イベント発症のドミノ倒しの連鎖反応を加速させる因子となるものと思われる。

### 慢性腎臓病とMSの共通の基盤病態

このようなMSとCKDとの相関は両者になんらかの共通の基盤病態が存在することが想定される。まず、インスリン抵抗性の存在である。MSの基盤病態にインスリン抵抗性があることは論は待たないが、CKDの早期においてもすでにインスリン抵抗性が生じているということが報告されている<sup>6)</sup>。BeckerらはCKDのstage 1の段階でもHOMA指数で算出したインスリン抵抗状態が既上昇していることを報告しており、腎性インスリン抵抗性症候群 (Renal Insulin Resistance Syndrome: RIRs) と命名している<sup>7)</sup>。またわれわれでもそれを示唆する報告を行っている<sup>8)</sup>。このメカニズムについては活性型ビタミンDの欠乏、腎性貧血、尿毒素物質がこれまで報告されている。またCKDの患者はTNF-α, IL-6, レプチンといったサイトカインが上昇していることが報告されている<sup>9)</sup>。さらに重要なことは、インスリン抵抗性はそれ自身がCKDのリスクになるということである。その機序は不明な点が多いが、高インスリン血症はレニン・アンジオテンシン系

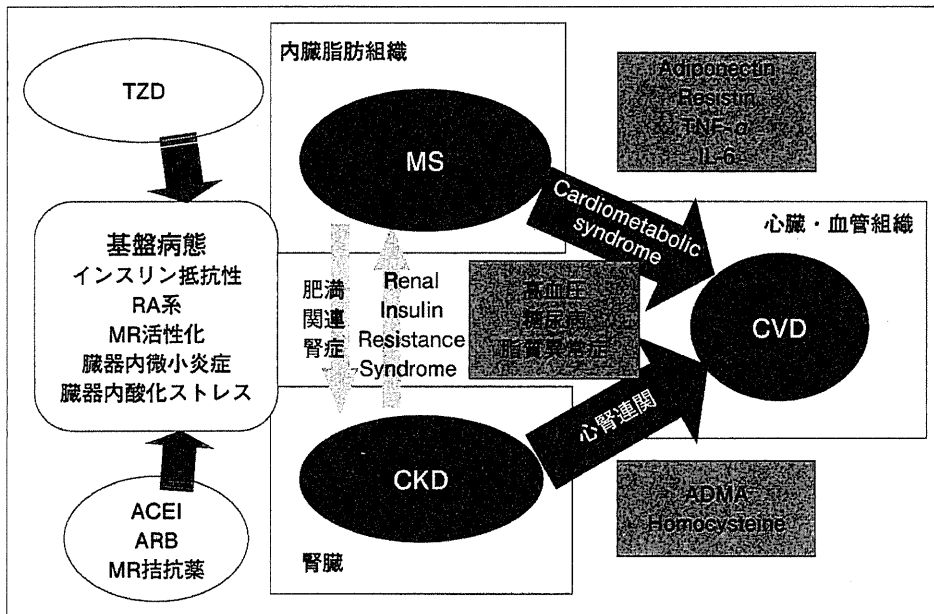


図4 MSとCKDとCVDの関係および基盤病態

(RAS) を活性化すること、インスリン抵抗性が腎臓内の微小炎症を引き起こすこと、などが考えられる。そしてMSの基盤病態としてインスリン抵抗性が考えられていることと合わせるとインスリン抵抗性はCKDとMSを結び付けるkey factorのひとつと考えられる。次にRASの亢進もMS、CKDの共通の基盤病態として考えられる。多くの疫学データがRASの抑制がCKDの進行を抑えることを示す(RENAAL試験)<sup>10)</sup>とともに、RASの抑制が糖尿病の新規発症を抑制すること(VALUE試験サブ解析)<sup>11)</sup>や、高血圧の発症を抑制すること(TROPHY試験)<sup>12)</sup>が示され、RASの亢進がMSの病態にも早期より関与することが示唆されている。これらのほかに臓器内(脂肪組織および腎組織)の微小炎症、それに伴う臓器内(脂肪組織および腎組織)の酸化ストレスの亢進、交感神経系の亢進などが想定される(図4)。

#### IV 心腎連関のメディエーターとしてのADMA

われわれはCKDにおける心腎連関およびMSをつなぐ共通のメディエーターとして、内因性の一酸化窒素合成酵素(NOS)の阻害物質であるassymmet-

ric dimethylarginine (ADMA) に注目している。ADMAはメチル化タンパクの分解の際に生成される物質で、アミノ酸であるアルギニンがメチル化されたものである(図5)。ADMAはアルギニンより一酸化窒素(NO)を合成する酵素であるNO合成酵素(NOS)の阻害物質として働いており、CKD、糖尿病、高血圧といった病態においてADMAの血中レベルが上昇していることが報告されている<sup>13)</sup>。ADMAは生体内でdimethylarginine dimethylaminohydase (DDAH) 1およびDDAH2により代謝、分解される。われわれは腎不全モデル動物において、心臓の冠状動脈における内皮依存性の血管拡張反応が低下していること、そしてその低下に血中ADMAレベルの上昇が相関することを証明した<sup>14)</sup>。さらにADMAの上昇はCKDの状態での血管におけるDDAH2の発現レベルの低下がかかわることを証明した。ヒトにおいてもADMAが心腎連関の原因物質のひとつであり、CKDにおけるCVDの予測因子であることが報告されている<sup>15), 16)</sup>。さらに注目すべきことにインスリン抵抗性とADMAとの関与を示唆するデータも報告された。インスリン抵抗性を有する肥満者にインスリン抵抗性改善薬であるrosiglitazoneを投与したところ、インスリン抵抗性が改善されたのみならず、血中ADMAレベルが低

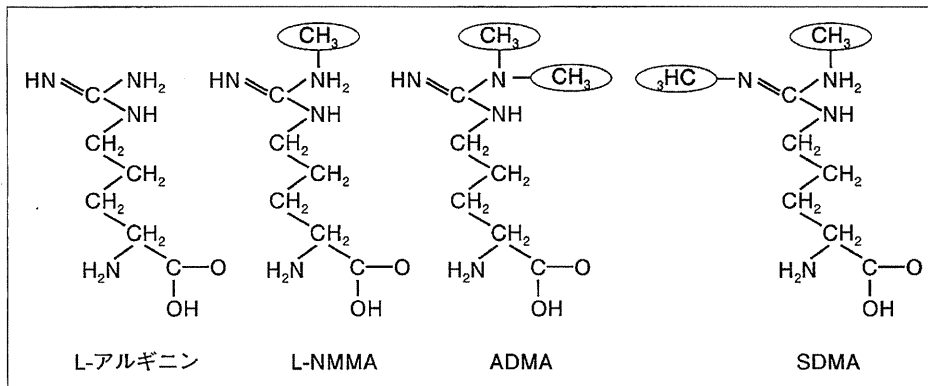


図5  
ADMAの構造, ADMA; asymmetric dimethylarginine=内因性NOS阻害物質

下することが報告された<sup>17)</sup>. われわれはその機序を検討し, インスリン抵抗性改善薬であるピオグリタゾンがDDAH2の腎臓での発現を誘導し, ADMAを低下させることを報告した<sup>18)</sup>.

## V 心腎連関のメディエーターとしてのアルドステロン

ミネラルコルチコイド受容体 (MR) の拮抗薬であるスピノラクトン, エプレレノンの心血管事故抑制効果について大規模臨床研究であるRALES<sup>19)</sup>, EPHUSUS<sup>20)</sup>試験で証明され, MRの活性化が心機能の低下, 血管の炎症を引き起こすことが明らかとなった (図6). そしてその主たるリガンドであるアルドステロン (Aldo) のCVDにおける病的意義が注目され, レニン・アンジオテンシン (RA) のみならずその下流のAldoを含めたRAA系の抑制が臨床上重要視されている. 肥満症およびMSの患者において血中Aldo濃度の上昇が報告されている<sup>21)</sup>. そのメカニズムのひとつとして脂肪細胞由来因子 (adipose tissue factors) の存在が示唆されている<sup>22)</sup>. 2002年に脂質由来の因子が培養副腎細胞においてAldoの合成を促進させることが明らかとなり<sup>22)</sup>, その因子として酸化脂肪酸12, 13-epoxy-9-keto10 (trans) octadecenoic acidが想定されている<sup>22)</sup>. その一方でAldo自身の脂肪細胞, 脂肪組織への影響も検討されている. エプレレノンが肥満型糖尿病モデルであるdb/dbマウスの白色脂肪組織においてアディポサイトカインの発現を抑え, 体重増加を抑制することが報告されている<sup>23)</sup>. 以上より,

AldoがMSの中心臓器である脂肪組織と関連し, MSの発症進展に寄与する可能性が考えられる. その一方でAldoが慢性の腎障害因子であることが明らかにされている<sup>24)</sup>. MRの発現は皮質集合管のみならず, 糸球体周囲の細血管やメサンギウム細胞, 間質の線維芽細胞にも認められる<sup>25)</sup>.

Aldoによる腎障害のメカニズムについてもさまざまな面から検討されており, ①炎症惹起 (MCP-1, IL-6, IL-1 $\beta$ の産生の亢進), ②活性酸素の上昇 (NADPHオキシダーゼの活性の上昇), ③線維芽細胞の増殖の促進 (CTGF, TGF- $\beta$ の産生の亢進), ④細胞外マトリックス産生の亢進 (I型およびIV型コラーゲンの産生の亢進) を介し, 糸球体および間質尿管の線維化を引き起こし腎障害に寄与することが明らかにされている (図3)<sup>25)</sup>. 以上より, 肥満・MSではMRの活性化が認められ, それが腎症を引き起こすことが想定される. そしてこのMRの活性化が心血管イベントを引き起こすことが想定され, Aldo/MR経路のMSにおける心腎連関仲介因子としての意義が指摘される.

## VI 心腎連関を念頭に置いたMSの治療戦略

MSとCKDの基盤病態 (図4) を踏まえ, 心腎連関を念頭に置いたMSの治療戦略について概説する. ひとつはRAS阻害薬である. これまで多くの大規模臨床試験のデータがアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬およびアンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB) による心血管イベント抑制効果, 腎

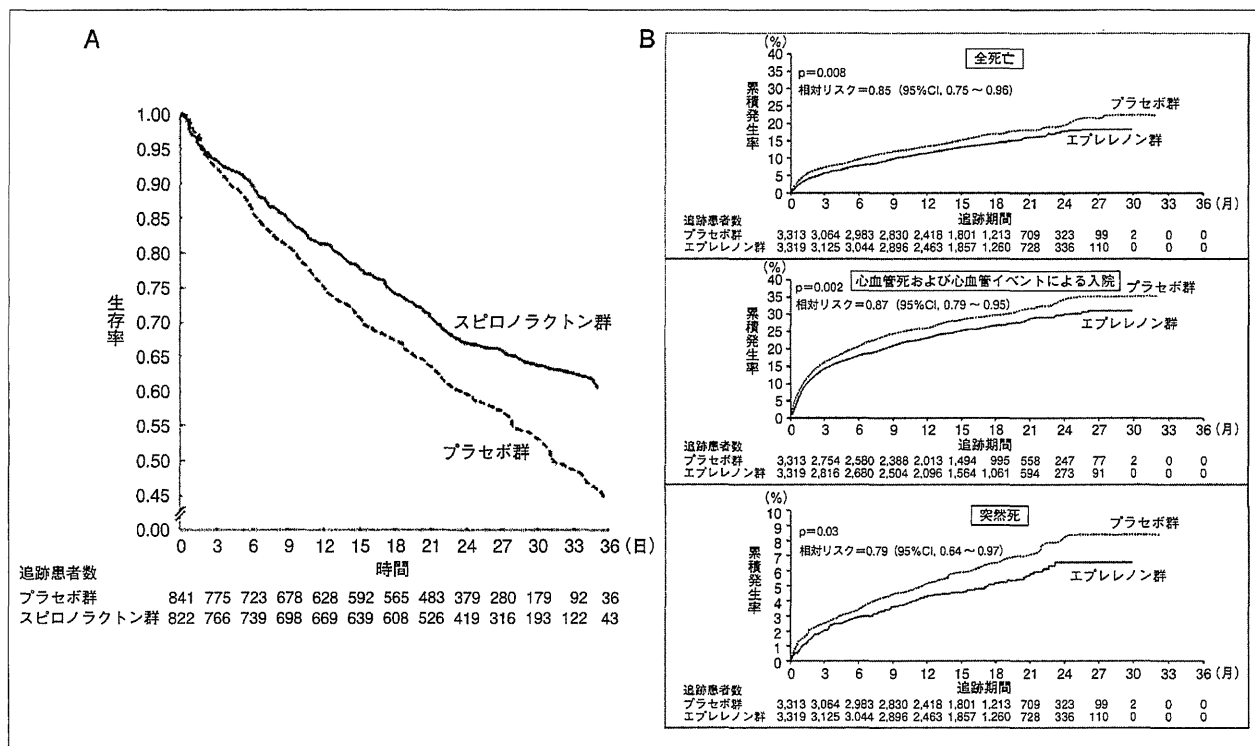


図6 RALES試験ならびにEPHUSUS試験

A: RALES; プラセボ群およびスピロラクトン群の生存曲線 (Kaplan-Meier法)。スピロラクトン群で死亡リスクが30%低下していた。

B: EPHUSUS; 急性心筋梗塞後に左室機能不全および心不全を合併した患者では、最適な薬物療法にエプレネロンを併用すると、死亡および心血管イベントの発生リスクが抑制された。

[参考文献19)より引用改変]

保護効果さらに糖尿病発症抑制効果を示している。したがってCKD、心腎連関から考えるとMS患者において有効な選択薬となる。次に共通の病態であるインスリン抵抗性に対する治療として、インスリン抵抗性改善薬であるチアゾリジン誘導体 (TZD) が有効と考えられる。近年の大規模臨床試験ではピオグリタゾン血管障害を有する糖尿病患者の心血管イベントの2次予防を抑制したことが示されている (PROactive 試験)<sup>26)</sup>。また、先述のADMAのレベルを低下させるという意味でもTZDは有効であると考えられる。TZDであるrosiglitazoneを投与することによってADMAが低下し、障害されていた上腕動脈の血流依存性血管拡張反応が改善するという結果も報告されている<sup>27)</sup>。日本では近年指摘される膀胱癌発症のリスクでTZDの投与は慎重となっている。腎機能障害でTZDは慎重投与となっているが、MSの早期で注意しながら使用することが腎障害を含めた心血管イベントの抑制という意味では

肝要である。さらにMR阻害薬であるスピロラクトン、エプレネロンもMS、CKDの双方の進行やそれに伴うCVDにおいて有効であると考えられる。しかしCKDでは高K血症の副作用もあり、エプレネロンでは中等度以上の腎障害は禁忌となっているため注意が必要である。

## VI おわりに

MSの病態にCKDそして心腎連関がどう関与するかを中心に論じてきたが、今後いくつか解明しなければならない問題点を最後に述べる。まずCKDのMS発症進展に対する影響についての検討である。MSの心血管合併症に心腎連関を介してCKDがどれだけ関与するか、すなわちMSにおいてCKDの有無で心血管事故発症が異なるかどうかの臨床的な検討が必要であろう。その際心腎連関のメディエーター、



例えばADMAがどう関与するかが重要である。さらにMSの発症に対するCKDの意義である。CKDのみでMSを発症すること、つまりCKDによって内臓肥満蓄積が生じるとは考えにくい、内臓脂肪の量的変化ではなく質的变化（脂肪組織の炎症、アディポサイトカインの分泌の異常）が生じる可能性も検討すべき問題である。このような腎臓から脂肪組織への臓器連関は今後検討すべき課題と思われる。

### 参考文献

- 1) Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, 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) Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, et al : Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* 65 : 1870-1876, 2004
- 3) Kurella M, Lo JC, Chertow GM : Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 16 : 2134-2140, 2005
- 4) Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al : The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 140 : 167-174, 2004
- 5) Sowers JR : Metabolic risk factors and renal disease. *Kidney Int* 71 : 719-720, 2007
- 6) DeFronzo RA, Alvestrand A, Smith D, et al : Insulin resistance in uremia. *J Clin Invest* 67 : 563-568, 1981
- 7) Becker B, Kronenberg F, Kielstein JT, et al : MMKD Study Group : Renal insulin resistance syndrome, adiponectin and cardiovascular events in patients with kidney disease : the mild and moderate kidney disease study. *J Am Soc Nephrol* 16 : 1091-1098, 2005
- 8) Kato Y, Hayashi M, Ohno Y, et al : Mild renal dysfunction is associated with insulin resistance in chronic glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 54 : 366-373, 2000
- 9) El-Atat FA, Stas SN, McFarlane SI, et al : The relationship between hyperinsulinemia, hypertension and progressive renal disease. *J Am Soc Nephrol* 15 : 2816-2827, 2004
- 10) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al : RENAAL Study Investigators : Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345 : 861-869, 2001
- 11) Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G, et al : VALUE Trial Investigators : Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients : the VALUE trial. *J Hypertens* 24 : 1405-1412, 2006
- 12) Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al : Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators : Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 354 : 1685-1697, 2006
- 13) Böger RH : Asymmetric dimethylarginine (ADMA) : a novel risk marker in cardiovascular medicine and beyond. *Ann Med* 38 : 126-136, 2006
- 14) Tatematsu S, Wakino S, Kanda T, et al : Role of nitric oxide-producing and -degrading pathways in coronary endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 18 : 741-749, 2007
- 15) Zoccali C, Bode-Böger S, Mallamaci F, et al : Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease : a prospective study. *Lancet* 358 : 2113-2117, 2001
- 16) Ravani P, Tripepi G, Malberti F, et al : Asymmetrical dimethylarginine predicts progression to dialysis and death in patients with chronic kidney disease : a competing risks modeling approach. *J Am Soc Nephrol* 16 : 2449-2455, 2005
- 17) Stühlinger MC, Abbasi F, Chu JW, et al : Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 287 : 1420-1426, 2002
- 18) Wakino S, Hayashi K, Tatematsu S, et al : Pioglitazone lowers systemic asymmetric dimethylarginine by inducing dimethylarginine dimethylaminohydrolase in rats. *Hypertens Res* 28 : 255-262, 2005
- 19) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al : The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 341 : 709-717, 1999
- 20) Pitt B, Remme WJ, Zannad F, et al : Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators : Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 348 : 1309-1321, 2003
- 21) Bochud M, Nussberger J, Bovet P, et al : Plasma aldosterone is independently associated with the metabolic syndrome. *Hypertension* 48 : 239-245, 2006
- 22) Goodfriend TL, Ball DL, Raff H, et al : Oxidized products of linoleic acid stimulate adrenal steroidogenesis. *Endocr Res* 28 : 325-330, 2002
- 23) Guo C, Ricchiuti V, Lian BQ, et al : Mineralocorticoid receptor blockade reverses obesity-related changes in expression of adiponectin, peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, and proinflammatory adipokines. *Circulation* 29 : 2253-2261, 2008
- 24) Remuzzi G, Cattaneo D, Perico N : The aggravating mechanisms of aldosterone on kidney fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 19 : 1459-1462, 2008
- 25) Del Vecchio L, Procaccio M, Viganò S, et al : Mechanisms of disease : The role of aldosterone in kidney damage and clinical benefits of its blockade. *Nat Clin Pract Nephrol* 3 : 42-49, 2007
- 26) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al : PROactive investigators : Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events) : a randomised controlled trial. *Lancet* 366 : 1279-1289, 2005
- 27) Wang TD, Chen WJ, Cheng WC, et al : Relation of improvement in endothelium-dependent flow-mediated vasodilation after rosiglitazone to changes in asymmetric dimethylarginine, endothelin-1, and C-reactive protein in nondiabetic patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 98 : 1057-1062, 2006

