

# 糖尿病性腎症はどこまで防げるか

頼岡徳在

広島大学大学院医歯薬学総合研究科 病態制御医科学講座

key words：糖尿病性腎症，透析療法，遺伝的素因，糸球体血行動態

## 要 旨

糖尿病性腎症を原疾患とする新規透析導入患者が増加の一途をたどっている。その増加を防ぐには糖尿病自体の発症機序，ならびに糖尿病性腎症の成因，進行・増悪機序の解明が重要である。本稿ではこれらについて概説する。さらには糖尿病性腎症の治療について現在施行できうるものと今後期待されるものとを併記する。5年後に糖尿病性腎症による末期腎不全患者の発生が減少することを期待したい。

## はじめに

わが国の透析患者数は年々増加し，2001年末現在22万人に達している<sup>1)</sup>。この増加は2002年の健康保険改定における透析技術料の大幅ダウンを引き起こし，医療経済面のみならず社会的にも重要な問題となって

いる。このような背景から，今回の記念シンポジウムでは「5年後の腎不全医療を考える」とのメインテーマが掲げられた。その中で筆者は「糖尿病性腎症はどこまで防げるか」というサブテーマを頂戴し，私見も含めて講演させて頂いた。本稿ではその講演内容を記述する。

## 1 糖尿病性腎症による透析患者の現況

透析患者数増加の原因の1つに糖尿病性腎症による慢性腎不全患者の増加がある。すでに，数年前から糖尿病性腎症は新規透析導入患者の原疾患の第1位を占めている(図1)<sup>2)</sup>。その理由として，

- ① 生活習慣の変化による糖尿病自体の増加
- ② 血糖管理の進歩による糖尿病患者の延命率の向上
- ③ 糖尿病性腎症自体の治療抵抗性

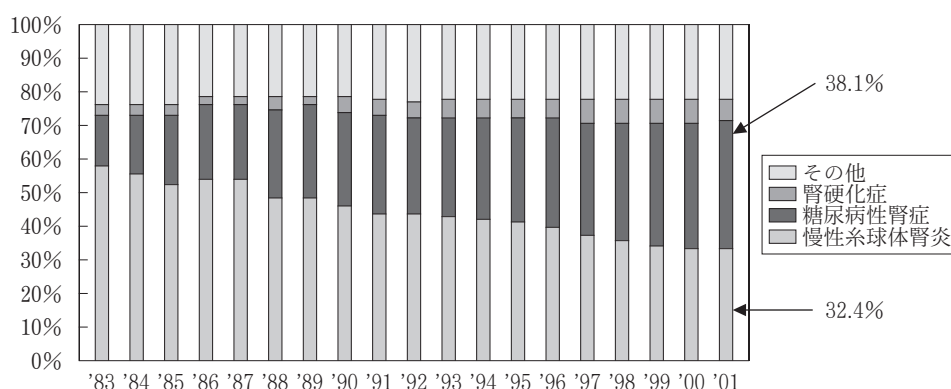


図1 新規透析導入患者の原疾患の推移  
(文献2より引用，改変)

などがあげられる。以上より、糖尿病性腎症による透析導入患者数を減少させるためには、まず糖尿病自体の発症防止が基本となる。さらに並行して糖尿病性腎症の発症、進行・増悪防止が必要となる。以下、これらについて概説する。

2 糖尿病の疫学

糖尿病の発症防止には、糖尿病の成因の解明が重要であるが、そのためには疫学についての理解が必要である。

わが国では1型糖尿病の発症率は人口10万人あたり1.5~1.6人と低く<sup>3)</sup>、有病率も低い。すなわち、わが国の糖尿病の大多数は2型糖尿病であり、その有病率は増加の一途をたどっている。そしてわが国の糖尿病患者数は1997年には690万人であったが、2010年には1,080万人に増加すると予測されている。さらに近年、小児においても2型糖尿病の発症率が増加しており<sup>4)</sup>、その原因として肥満が考えられている。また、糖尿病の有病率には民族差、地域差があることも知られている<sup>5)</sup>。

3 糖尿病の成因

インスリン分泌不全をきたす遺伝素因<sup>6)</sup>とインスリン抵抗性を生じる肥満、過食、運動不足、ストレスなどの環境因子<sup>7)</sup>の相互作用によりインスリン作用不足が引き起こされる結果、糖尿病は発症する。さらに、高血糖に起因する糖毒性が生じ、悪循環を形成すると考えられている(図2)<sup>8)</sup>。そしてわが国の近年における肥満者数、脂肪摂取量、運動不足を助長する自動車保有台数の増加と糖尿病の有病率の増加が有意な相

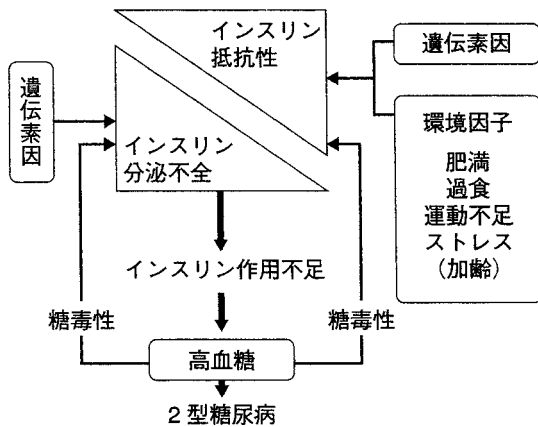


図2 2型糖尿病の成因 (文献8より引用)

関関係を有するとの報告<sup>9)</sup>も、糖尿病の成因として環境因子の重要性を示している。

4 糖尿病の発症防止

糖尿病の成因を考慮した一次予防、さらには早期発見、早期治療のための二次予防が重要である(表1)。

5 糖尿病性腎症の成因、進行・増悪因子

糖尿病性腎症の成因、進行・増悪因子としては種々考えられている(表2)。以下、各因子について記述する。

1) 遺伝的素因

糖尿病性腎症感受性遺伝子としていくつかの候補遺伝子が報告されているが(表3)<sup>10~17)</sup>、関連なしとの報告もあり、いまだ確定はされていない。今後、感受性遺伝子の解明が期待される。

2) 高血糖

高血糖は糖尿病性腎症を始めとする細小血管障害の成因、進行・増悪因子である。高血糖がポリオール代謝異常、蛋白の糖化(グリケーション)亢進、protein kinase C (PKC) 活性亢進、さらには酸化スト

表1 糖尿病の発症防止

一次予防
1. 過食、脂肪の過剰摂取を控えて量・質ともにバランスのとれた食事をとる。
2. 成人の肥満者数を減少させる。
3. 日常生活における歩数増加をはかる。
二次予防
1. 糖尿病検診の徹底を図る。
2. 事後指導の徹底を図る。

表2 糖尿病性腎症の成因、進行・増悪因子

1. 遺伝的素因
2. 高血糖
3. ポリオール代謝異常
4. グリケーションの亢進
5. protein kinase C (PKC) の活性亢進
6. 酸化ストレスの亢進
7. 高血圧、糸球体血行動態異常
8. 成長因子・サイトカイン
9. 血小板・凝固・線溶異常
10. 脂質代謝異常
11. 蛋白過剰摂取
12. 喫煙

レス増大を引き起こし、糖尿病性腎症が発症すると考えられている (図 3)。さらに、臨床的にも大規模研究で証明されている<sup>18~20)</sup>。

3) ポリオール代謝異常

糖尿病のために糖の主な代謝経路である解糖系の処理能力以上の糖が流入することにより、糖は解糖系以外の代謝経路であるポリオール代謝経路で処理される。すなわち、アルドース還元酵素によりソルビトールに、さらにソルビトール脱水素酵素によりフルクトースに代謝される (図 4)。ソルビトールに変換される際に補酵素である NADPH が消費されることにより NO 産生が減少し、酸化ストレスが亢進する。さらに、ソ

ルビトールが細胞障害性を有する<sup>21)</sup>とともに、ソルビトールの代謝過程で生じる NAD/NADH 比の変動が細胞障害、細小血管障害を引き起こす。

4) グリケーションの亢進

高血糖下ではグリケーションが進み、終末糖化物質 (advanced glycation end products: AGEs) の形成が促進される。そして糖尿病性腎症の糸球体病変部に AGEs が証明される<sup>22)</sup>ことなどから糖尿病性腎症の発症、進行・増悪にグリケーションの亢進が関与していると考えられている。さらに、AGEs の糸球体病変部への蓄積は酸化ストレスがかかっていることも明らかにされたが<sup>23)</sup>、近年、非酸化的過程も関与していることも示されている<sup>24)</sup>。そこで Miyata ら<sup>25)</sup>は糖、脂質などから複数の反応経路を経て生成されるカルボニル化合物の蛋白修飾反応が亢進している状態を“カルボニルストレス”という概念で呼び、それらが糖尿病性腎症に関与していることを示している。

5) PKC の活性亢進

高血糖下では糖から diacylglycerol の合成亢進が生じ、PKC 活性亢進が引き起こされる<sup>26)</sup>。さらに、ポリオール代謝亢進によっても PKC 活性は亢進する。PKC 活性の亢進はメサンギウム細胞収縮能の低下、TGF-β 発現亢進などを来し<sup>27)</sup>、糖尿病性腎症の発症、進行・増悪に関与する。

6) 酸化ストレスの亢進

高血糖によりミトコンドリア由来の reactive oxygen species (ROS) がポリオール代謝異常、グリケーションの亢進、PKC の活性亢進を引き起こすことが明らかとなっている。また、ポリオール代謝異常、グリケーションの亢進、PKC の活性亢進が酸化ストレスの亢進を惹起することも以前より知られており、悪

表 3 糖尿病性腎症発症・進行・増悪に関する候補遺伝子

1. 血行動態に関係する遺伝子 ACE 遺伝子 (I/D) AGT 遺伝子 (M235T, T174M) AT1R 遺伝子 (A1166C, G2228A, C1424G, C521T) eNOS 遺伝子 (4a/4b, T-786C, G894T)
2. 糖代謝・脂質代謝に関与する遺伝子 ALR2 遺伝子 (Z+2/Z-2) ApoE 遺伝子 (E2, 3, 4) NTHFR 遺伝子 (C677T)
3. メサンギウム細胞増殖・マトリックス増加に関係する遺伝子 PAI-1 遺伝子 (4G/5G)

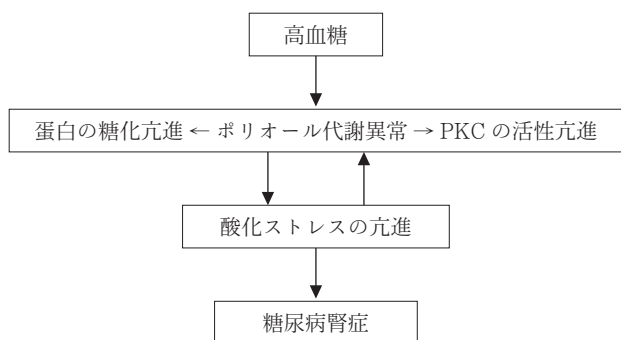


図 3 糖尿病性腎症の成因

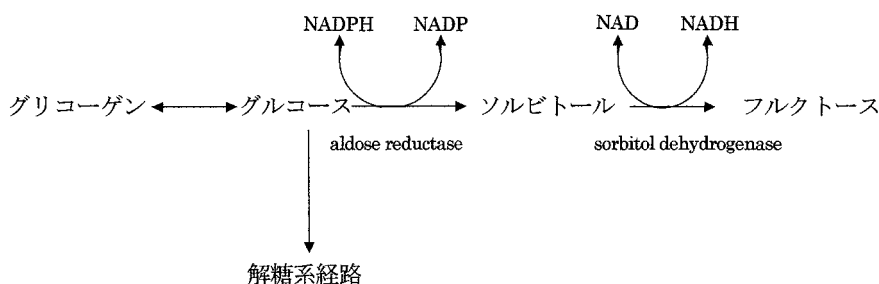


図 4 グルコースの代謝経路

循環を形成し、糖尿病性腎症の進行・増悪に関与する。

#### 7) 高血圧, 糸球体血行動態異常

高血糖により循環血液量が増加するために心房性ナトリウム利尿ペプチド分泌が増加し、輸入細動脈の拡張、糸球体高血圧、糸球体過剰濾過が引き起こされる。さらにアンジオテンシン II 産生亢進による輸出細動脈の収縮により糸球体高血圧、糸球体過剰濾過が生じる。その結果、糖尿病性腎症が発症し、蛋白尿が生じ、糸球体硬化へと進む。なお、糸球体血行動態異常には高蛋白食などそのほかの因子も考えられている。さらに、高血圧が糖尿病性腎症の進行・増悪因子であることは Mogensen ら<sup>28)</sup>により早くから報告されている。すなわち、高血圧を認める糖尿病性腎症患者では腎機能低下率が高く、血圧のコントロールにより腎機能低下が抑制できたとの研究である。

#### 8) 成長因子・サイトカイン

PDGF, IGF-1, IL-6, TGF- $\beta$ などがネットワークを形成し、メサンギウム細胞増殖、基質増生に関与することが知られている<sup>29)</sup>。

#### 9) 血小板, 凝固・線溶異常

糖尿病においては凝固系の亢進、血小板機能亢進、線溶低下がみられる。糖尿病性腎症においても同様であり、易血栓状態にある。このことが糖尿病性腎症の進行・増悪につながると考えられている。

#### 10) 脂質代謝異常

糖尿病においては高コレステロール血症、高中性脂肪血症がしばしば認められる。さらにリポ蛋白異常として高 VLDL 血症、高 IDL 血症、高 LDL 血症、低 HDL 血症が認められる。著者らはこれらリポ蛋白異常がヒトメサンギウム細胞増殖を惹起することを培養実験で証明している<sup>30)</sup>。このことは糖尿病における脂質代謝異常が糖尿病性腎症の進行・増悪に関与することを示唆している。さらに、糖尿病性腎症ではこれら脂質代謝異常がより顕著となる。そしてこれら脂質代謝異常と糖尿病性腎症の進行・増悪との関係については肯定的な報告がいくつかみられる。Silveiro ら<sup>31)</sup>は腎機能低下と血清コレステロール値との間に有意の相関を認め、Hasslacher ら<sup>32)</sup>は腎機能低下と血清中性脂肪値との間に有意の相関を認めている。加えて糖尿

病下でメサンギウム基質が糖化されている場合、LDL の結合能が高まり、ここで LDL が酸化され、メサンギウム細胞のスカルベンジャーレセプターに取りこまれる。そして、泡沫細胞化し、糸球体障害を引き起こすと考えられている。

#### 11) その他

蛋白過剰摂取、喫煙なども進行・増悪因子と考えられている。

## 6 糖尿病性腎症の発症防止および治療

### 1) 血糖コントロール

糖尿病性腎症の成因を考えれば、発症予防には血糖のコントロールが重要である。食事療法、経口血糖降下薬、インスリン療法の組み合わせにより、血糖をコントロールすべきである。United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)<sup>19)</sup>でも、厳格な血糖コントロール群では食事療法群に比べて糖尿病性腎症の発症を 33% 減少させたことが示されている。血糖のコントロール目標を表 4 に示す。

### 2) 蛋白制限食

日本腎臓学会から糖尿病性腎症の食事療法のガイドラインが報告されている<sup>33)</sup>(表 5)。蛋白質の負荷は糸球体過剰濾過を引き起こし、腎障害性に働くとされており、食事の蛋白質は制限すべきと考えられる。さらに、食事により摂取された蛋白質はアミノ酸に分解され、体内蛋白質合成に利用されるが、不要になれば窒素化合物として尿中に排泄される。糖尿病性腎症ではこの物質の排泄障害が引き起こされ、血中に蓄積する結果、尿毒症となる。したがって、この理由からも蛋白制限食は有用と考えられる。

### 3) 血圧, 糸球体血行動態のコントロール

全身血圧のコントロールが重要であり、その目標を表 6 に示す。さらに糸球体高血圧の是正も重要であ

表 4 血糖のコントロール目標

次の数値を維持し続けることが、腎症発症予防には必要である。

1. 朝食前血糖値 110 mg/dl 以下
2. 食後ピーク血糖値 200 mg/dl 以下
3. ヘモグロビン A1c レベル 6% 未満

表 5 糖尿病性腎症の食事療法

病期	総エネルギー (kcal/kg*/day)	蛋白質 (g/kg*/day)	食塩 (g/day)	カリウム (g/day)	備考
第1期 (腎症前期)	25~30		制限せず**	制限せず	糖尿病食を基本とし、血糖コントロールに努める。 蛋白質の過剰摂取は好ましくない。
第2期 (早期腎症)	25~30	1.0~1.2	制限せず**	制限せず	
第3期-A (顕性腎症前期)	25~30	0.8~1.0	7~8	制限せず	
第3期-B (顕性腎症後期)	30~35	0.8~1.0	7~8	軽度制限	浮腫の程度、心不全の有無から水分を適宜制限する。
第4期 (腎不全期)	30~35	0.6~0.8	5~7	1.5	
第5期 (透析療法期)	維持透析患者の食事療法に準ずる				

\* 標準体重 \*\* 高血圧合併例では7~8 g/day 以下に制限する。  
(文献33より引用)

表 6 血圧のコントロール目標

1. 糖尿病患者では130/85 mmHg未満にコントロールする。
2. 腎機能障害を有する患者では130/85 mmHg未満にコントロールする。
3. 1 g/day以上の蛋白尿を認める患者では125/75 mmHg未満にコントロールする。

り、The Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE) study と MICRO-HOPE study では、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) は糖尿病性腎症の発症を24%減少させたと報告している<sup>34, 35)</sup>。そのほか、いくつか同様な報告があり、糸球体血行動態異常の是正は治療上、重要である。

#### 4) ポリオール代謝抑制

糖尿病ラットにおいてはアルドース還元酵素阻害薬により糸球体基底膜肥厚抑制、メサンギウム基質増生抑制が報告されている<sup>36)</sup>。ただし、ヒトの糖尿病性腎症における有効性に関しては今後の検討課題である。

#### 5) AGE 生成阻害

AGE 生成阻害薬である OPB-9195 の投与により、糖尿病ラットの腎病変の改善と尿蛋白量の有意な減少が認められたとの報告がある<sup>37)</sup>。また、1型糖尿病による腎症に対してではあるが、アミノグアニジンが尿蛋白量を有意に減少させたとの報告もある<sup>38)</sup>。しかしながら、日常臨床における有用性は未だ明らかでなく、今後の検討課題である。

#### 6) PKC の活性阻害

PKC の活性阻害薬である LY333531 によりメサンギウム細胞における TGF- $\beta$ 、IV型コラーゲン、フィブロネクチンの遺伝子発現が抑制されたとの報告<sup>39)</sup>、糖尿病モデルである db/db マウスにおいてメサンギウム拡大が改善されたとの報告<sup>40)</sup>があり、今後の治療薬として有望である。

#### 7) 酸化ストレスの抑制

抗酸化作用を有するビタミン E、還元型グルタチオン、NADPH を補充するアルドース還元酵素阻害薬などの有効性が示されている。

#### 8) 血清脂質のコントロール

抗高脂血症薬が有効であるとの報告がみられるが、いずれも小規模、短期間の臨床試験であり、今後の検討が期待される。

#### 9) その他

糖尿病性腎症の成因、進行・増悪因子を考慮し、上記以外の因子を排除することも重要である。

### 7 5年後の糖尿病性腎症

国民への啓蒙により生活習慣の改善がなされ、糖尿病検診および事後指導の徹底がなされれば、今後、糖尿病自体の発症は減少すると考えられる。さらに、厳重な血糖管理、ACEI・アンジオテンシン II 受容体拮

抗薬を早期から用いることにより十分な血圧管理がなされれば糖尿病性腎症の発症も減少するものと考え、加えて上記のような糖尿病性腎症の成因、進行・増悪因子から考えられる種々の治療を徹底すれば、末期腎不全への移行も減少することが期待される。しかしながら、糖尿病性腎症は糖尿病の発症から10~15年後に発症すること、健康保険上のしほりがあることより、“5年後に糖尿病性腎症の新規発生が防げるか”の問いには“いいえ”と返答せざるをえない。10年後に期待したいものである。

## 結 語

糖尿病自体の成因ならびに糖尿病性腎症の成因、進行・増悪因子、さらにはそれらの発症防止、治療について概説した。行政、医療従事者、国民をあげて“糖尿病性腎症は防げるか”という難題に取り組み、5年後の腎不全医療が明るいものになることを念じつつ稿を終えたい。

## 文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の現況。わが国の慢性透析療法の現況2001年12月31日現在；日本透析医学会，東京，P79，2002。
- 2) 日本透析医学会統計調査委員会：2001年導入。患者原疾患別人数，平均年齢。わが国の慢性透析療法の現況2001年12月31日現在；日本透析医学会，東京，P86，2002。
- 3) Kida K, Mimura G, Ito T, et al: Incidence of Type 1 diabetes mellitus in children aged 0-14 in Japan, 1986-1990, including an analysis for seasonality of onset and month of birth: JDS study. The Data Committee for Childhood Diabetes of the Japan Diabetes Society (JDS). *Diabetic Med*, 17; 59, 2000.
- 4) Kitagawa T, Owada M, Urakami T, et al: Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese schoolchildren correlates with an increased intake of animal protein and fat. *Clin Pediatr*, 37; 111, 1998.
- 5) King H, Rewers M, WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group: Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. *Diabetes Care*, 16; 157, 1993.
- 6) Poulsen P, Kyvik KO, Vaag A, et al: Heritability of type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance-a population-based twin study. *Diabetologia*, 42; 139, 1999.

- 7) Hara H, Egusa G, Yamakido M, et al: The high prevalence of diabetes mellitus and hyperinsulinemia among the Japanese-Americans living in Hawaii and Los Angeles. *Diabetes Res Clin Pract*, 24 (suppl); 37, 1994.
- 8) 門脇 孝, 野田光彦: 糖尿病の成因と病態. 腎と透析, 51 (増刊号); 11, 2001.
- 9) 後藤由夫: 激増する糖尿病と診療の展望. 糖尿病クリニック, 1; 5, 2000.
- 10) Tomino Y, Makita Y, Shike T, et al: Relationship between polymorphism in the angiotensinogen, angiotensin-converting enzyme or angiotensin II receptor and renal progression in Japanese NIDDM patients. *Nephron*, 82; 139, 1999.
- 11) Freire MB, Ji L, Onuma T, et al: Gender-specific association of M235T polymorphism in angiotensinogen gene and diabetic nephropathy in NIDDM. *Hypertension*, 31; 896, 1998.
- 12) Moczulski DK, Burak W, Doria A, et al: The role of aldose reductase gene in the susceptibility to diabetic nephropathy in Type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 42; 94, 1999.
- 13) Kimura H, Suzuki Y, Gejyo F, et al: Apolipoprotein E4 reduces risk of diabetic nephropathy in patients with NIDDM. *Am J Kidney Dis*, 31; 666, 1998.
- 14) Kimura H, Gejyo F, Suzuki Y, et al: Polymorphisms of angiotensin converting enzyme and plasminogen activator inhibitor-1 genes in diabetes and macroangiopathy. *Kidney Int*, 54; 1659, 1998.
- 15) Wong TY, Poon P, Szeto CC, et al: Association of plasminogen activator inhibitor-1 4G/4G genotype and type 2 diabetic nephropathy in Chinese patients. *Kidney Int*, 57; 632, 2000.
- 16) Neugebauer S, Baba T, Watanabe T: Association of the nitric oxide synthase gene polymorphism with an increased risk for progression to diabetic nephropathy in type 2 diabetes. *Diabetes*, 49; 500, 2000.
- 17) Neugebauer S, Baba T, Watanabe T: Methylene-tetrahydrofolate reductase gene polymorphism as a risk factor for diabetic nephropathy in NIDDM patients. *Lancet*, 352; 454, 1998.
- 18) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*, 28; 103, 1995.
- 19) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or

- insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). *Lancet*, 352; 837, 1998.
- 20) UK Prospective Diabetes Study Group: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Brit Med J*, 321; 405, 2000.
- 21) Greene DA, Lattimer SA, Sima AAF: Sorbitol, phosphoinositides, and sodium-potassium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *N Engl J Med*, 316; 599, 1987.
- 22) Makino H, Shikata K, Hironaka K, et al: Ultrastructure of nonenzymatically glycosylated mesangial matrix in diabetic nephropathy. *Kidney Int*, 48; 517, 1995.
- 23) Suzuki D, Miyata T, Saotome N, et al: Immunohistochemical evidence for an increased oxidative stress and carbonyl modification of proteins in diabetic glomerular lesions. *J Am Soc Nephrol*, 10; 822, 1999.
- 24) Niwa T, Katsuzaki T, Miyazaki S, et al: Immunohistochemical detection of imidazolone, a novel advanced glycation end product, in kidneys and aortas of diabetic patients. *J Clin Invest*, 99; 1272, 1997.
- 25) Miyata T, Sugiyama S, Suzuki D, et al: Increased carbonyl modification by lipids and carbohydrates in diabetic nephropathy. *Kidney Int*, 56 (suppl 71); S54, 1999.
- 26) Lee T-S, Saltsman KA, Ohashi H, et al: Activation of protein kinase C by elevation of glucose concentration: proposal for a mechanism in the development of diabetic vascular complications. *PNAS*, 86; 5141, 1989.
- 27) Chen S, Cohen MP, Lautenslager GT, et al: Glycosylated albumin stimulates TGF- $\beta$ 1 production and protein kinase C activity in glomerular endothelial cells. *Kidney Int*, 59; 673, 2001.
- 28) Mogensen CE: Renal function changes in diabetes. *Diabetes*, 25; 872, 1976.
- 29) 栗岡英行, 土肥和紘: 糖尿病性腎症におけるサイトカインネットワーク. *Annual review 腎臓* 1999; 長澤俊彦, 他編, 中外医学社, 東京, P 78, 1999.
- 30) Nishida Y, Yorioka N, Oda H, et al: Effect of lipoproteins on cultured human mesangial cells. *Am J Kidney Dis*, 29; 919, 1997.
- 31) Silveiro SP, Friedman R, Gross JL: Glomerular hyperfiltration in NIDDM patients without overt proteinuria. *Diabetes Care*, 16; 115, 1993.
- 32) Hasslacher C, Bostedt KA, Kempe HP, et al: Effect of metabolic factors and blood pressure on kidney function in proteinuric type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*, 36; 1051, 1993.
- 33) 腎疾患患者の食事療法に関する小委員会: 食事療法. *日腎会誌*, 39; 18, 1997.
- 34) The heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study investigators: Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*, 342; 145, 2000.
- 35) The heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*, 355; 253, 2000.
- 36) Isogai S, Inokuchi T, Ohe K: Effect of an aldose reductase inhibitor on glomerular basement membrane anionic sites in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes Res Clin Pract*, 30; 111, 1995.
- 37) Nakamura S, Makita Z, Ishikawa S, et al: Progression of nephropathy in spontaneous diabetic rats is prevented by OPB-9195, a novel inhibitor of advanced glycation. *Diabetes*, 46; 895, 1997.
- 38) Appel G, Bolton K, Freedman B, et al: Pimagedine (PG) lowers total urinary protein (TUP) and slows progression of overt diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes mellitus (DM). *J Am Soc Nephrol*, 10 (suppl); 153A, 1999.
- 39) Koya D, Jirousek MR, Lin Y-W, et al: Characterization of PKC  $\beta$  isoform activation on the gene expression of transforming growth factor  $\beta$ , extracellular matrix components, and prostanoids in the glomeruli of diabetic rats. *J Clin Invest*, 100; 115, 1997.
- 40) Koya D, Haneda M, Nakagawa H, et al: Amelioration of accelerated diabetic mesangial expansion by treatment with a PKC  $\beta$  inhibitor in diabetic db/db mice, a rodent model for type 2 diabetes. *FASEB J*, 14; 439, 2000.