

糖尿病と臓器合併症に及ぼす脂質異常の影響

Impact of dyslipidemia on the onset and progression of diabetic complications

北島信治*¹ 古市賢吾*² 和田隆志*³

Shinji KITAJIMA, Kengo FURUICHI, and Takashi WADA

はじめに

糖尿病ではインスリン作用不足や内臓脂肪によるサイトカインなどの影響を受ける脂質代謝異常を高率に合併する。糖尿病で問題となる合併症として、冠動脈疾患や脳血管障害などの大血管障害と、神経障害、網膜症、腎症といった細小血管障害がある。これらの血管障害の発症、進展には、高血糖のみならず、複数の危険因子が複合的に関与している。そのなかでも脂質異常症は動脈硬化の強い危険因子として知られている¹⁾。また、糖尿病性腎症を含む細小血管症にも脂質異常症が関与することが明らかになってきている。

本稿では、糖尿病における脂質代謝異常の特徴や大血管障害、糖尿病性腎症にかかわる脂質異常症についてまとめ、脂質異常症の是正、管理による治療および臓器障害の発症阻止の展望について考察する。

糖尿病における脂質代謝異常

糖尿病における脂質代謝異常には複数の因子が関与している。インスリン抵抗性(作用不足)が主病態であると考えられているが、内臓脂肪によるサイトカインの影響やグリケーションなどの関与も明らかとなってきた。これらの要因により、肝臓や脂肪細胞での脂質・リポ蛋白代謝の変化や腸管での脂質吸収、リポ蛋白合成の変化が引き起こされると考えられている。

脂質代謝におけるインスリンの生理学的な作用は、腸管においてはコレステロール吸収の増加、肝臓においてはト

リグリセリド(TG)、アポ蛋白およびリポ蛋白リパーゼ(LPL)の合成促進、およびLPLの活性増加、低比重リポ蛋白(LDL)受容体発現増加などが知られている。糖尿病状態では、相対的にインスリン作用が不足した病態であり、脂質代謝へ影響を与える。インスリン作用不足における脂質代謝異常の特徴としては、血中のTG増加と低高比重リポ蛋白(HDL)の低下などの量的変化と、レムナントリポ蛋白やsmall dense LDLなどの動脈硬化を引き起こしやすい脂質への質的变化があげられる。

インスリン作用が減弱した状態では、脂肪細胞でのホルモン感受性リパーゼ(HPL)が活性され、細胞内に蓄積されたTGが分解され、血中に遊離脂肪酸(FFA)として放出される。血中FFAの増加は肝臓でのFFA取り込み増加につながり、TGの合成が促進され、超低比重リポ蛋白(VLDL)の産生および分泌も促進される。また、分泌されるVLDLはTGを多く含む大型のVLDLとなる(TG-rich VLDL)。一方でインスリン作用の減弱により肝臓でのLPL活性が低下し、カイロミクロン、VLDLやそれらのレムナントの異化が遅延し、さらにTG-richリポ蛋白が増加する。これらのTG-richリポ蛋白が血中に増加すると、コレステロールエステル転送蛋白(CETP)によってHDLが小粒子化し、表面のアポA-IがHDLから離れ、低HDL血症が生じると考えられている²⁾。また、TG-rich VLDLの増加は、中間型リポ蛋白(IDL)の増加を引き起こし、肝性トリグリセリドリパーゼ(HTGL)の作用によりLDLに代謝され、さらには余剰のLDLが水解・小型化されると密度の高いsmall dense LDLが形成される。2型糖尿病患者ではsmall dense LDLが作られやすくなっているとされており³⁾、2型糖尿病におけるLDLコレステロール増加がほとんどsmall dense LDLコレステロールの増加に起因しているとの報告⁴⁾もある。small dense LDLは受容体との親和性が悪く、

*¹金沢大学附属病院腎臓内科, *²同 血液浄化療法部, *³金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学

小型で血管内皮下に容易に侵入し、易酸化性でもあることから泡沫細胞を形成しやすく、動脈硬化惹起性が高いと考えられている。また、インスリン作用不足の過程で形成されるレムナントリポ蛋白に関しても、酸化修飾を受けることなくマクロファージに取り込まれる特徴を有し、動脈硬化惹起性が高いと考えられている。

インスリン抵抗性による脂質代謝異常に加え、近年の脂肪細胞生物学の進歩により、糖尿病を含む代謝性疾患における肥大化した脂肪細胞からのサイトカイン分泌亢進などが脂質代謝異常に関連することが報告されてきている。脂肪細胞は単にエネルギー貯蔵臓器であるだけでなく、多種のホルモン、サイトカイン、成長因子やそのほかの生物活性物質(アディポサイトカイン)などを分泌することも明らかである。特に肥満状態に伴い、肥大化した内臓脂肪では炎症性マクロファージの浸潤が起これ、腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor : TNF)- α や、IL-6, IL-1 β などの炎症性サイトカインが産生される。これらのサイトカインは Jun N-terminal kinase (JNK) や nuclear factor- κ B (NF- κ B) の活性化を介してインスリン標的細胞での炎症性シグナルを活性化するとともに、インスリンシグナルを阻害し、インスリン抵抗性を惹起する^{5,6)}。また、肥大化した脂肪細胞では、アディポネクチンの分泌低下が認められるが、低アディポネクチン状態では、肝臓におけるリポ蛋白代謝異常を引き起こすことや⁷⁾、骨格筋での糖取り込みや脂肪酸燃焼の変化をきたす可能性が報告されている⁸⁾。また、脂肪組織においてはアディポネクチンと TNF- α が互いに発現・転写レベルでの調整により相互の産生を抑制し合っていることが明らかになってきており、分泌異常によるインスリン感受性の変化をきたすことが考えられている⁹⁾。これまでに、2型糖尿病患者での血中アディポネクチン濃度が健常者に比べ低値を示した報告¹⁰⁾や、血中アディポネクチン濃度が高いヒトでは2型糖尿病の発症頻度が低いとの報告¹¹⁾がなされている。

大血管障害と脂質異常

糖尿病は高血糖に起因するさまざまな血管障害を合併し、特に生命予後を不良にする冠動脈疾患や脳血管障害などの大血管障害を合併しやすい。これまでの研究で、糖尿病患者では冠動脈疾患の発症頻度が非糖尿病患者に比べ、2~4倍程度に上昇することが報告されている¹²⁾。また、心血管疾患による死亡率についても糖尿病患者では約4倍との報告もある¹³⁾。一方で、脂質異常症が冠動脈疾患の

リスク因子であることは複数のコホート研究で証明されている。古くは1948年より約6,500例を追跡したコホート研究である Framingham study¹⁴⁾では、心筋梗塞発症の3大危険因子は高血圧、喫煙そして高コレステロール血症であった。その後も複数のコホート研究にて冠動脈疾患のリスク因子が高コレステロール血症であることが示され、さらには介入研究でも追加報告がなされている。生活習慣への介入に関して、脂質異常症の是正により予後の改善が得られることを Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) において証明された¹⁵⁾。わが国の検討では、疫学調査として施行された1980年から1年間のコホート研究である NIPPON DATA80¹⁶⁾がある。それでは、虚血性心疾患による死亡率は総コレステロール160 mg/dL未満を対照として、200~239 mg/dLの群で約2倍、240 mg/dL以上で約5倍の結果であった。介入試験としては薬物治療(スタチン)の観察研究である Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT) 試験¹⁷⁾がある。約5万人の高コレステロール患者での約6年間の追跡調査において、治療中のLDLコレステロール値が高いほど、そしてHDLコレステロール値が低いほど冠動脈イベントが有意に増加していた。

糖尿病における脂質異常症に関しての検討では、1996年から行われている Japan Diabetes Complication Study (JDCS)¹⁸⁾がある。日本人2型糖尿病患者2,205例を対象とした生活指導の効果を検討する前向き研究であり、冠動脈疾患や脳血管障害の発症率や危険因子を検討している。JDCSにおいて、冠動脈疾患の危険因子の第1位はLDLコレステロール高値、第2位はTG高値であり、第3位のHbA1c高値を上回る結果であった。英国において初発の2型糖尿病患者約5,000例を15年間観察した United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)¹⁹⁾においても、冠動脈危険因子の第1位はLDLコレステロール高値で、第2位はHDLコレステロール低値がHbA1c高値を上回る結果であった。これらより、糖尿病患者における脂質異常症が冠動脈疾患発症に密接に関与していることが示唆された。わが国での検討として、J-LIT研究でのサブ解析では、糖尿病患者における心血管イベントの発症率とLDLコレステロールおよびHDLコレステロールとの関係が示されている²⁰⁾。2型糖尿病群(6,554例)および非糖尿病群(35,247例)、どちらの群においても、脂質値と発症率に関しては直線的な関係があり、さらに2型糖尿病群では同じコレステロール値でも発症のリスクが増大しているという結果であった。Management of Elevated cholesterol in the primary prevention Group of Adult Japanese (MEGA) study の血

糖高値群でのサブ解析²¹⁾においても、スタチンの介入による心血管イベントのリスク低下が認められた。血糖高値群(2,210例：糖尿病1,746例、空腹時血糖高値(110~125 mg/dL)464例)において、正常空腹時血糖群(5,622例)に比べ約3倍の心血管イベントの発症があった。食事療法+スタチン群では、食事療法単独群に比べ32%の有意なリスク低下が認められた。欧米でも、糖尿病患者における脂質異常症に関しての介入研究は複数報告されている。Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)²²⁾は、心血管疾患の既往のない軽度の高LDLコレステロール血症(160 mg/dL未満)を伴う糖尿病患者2,838例を対象とした研究である。スタチン投与群ではLDLコレステロール値を80 mg/dLに低下(対照群の平均LDLコレステロール値120 mg/dL)させることで、心血管イベントを4年間で37%低下させた。また、CARDSを含む14件の大規模臨床試験を対象としたメタ解析²³⁾が報告されている。18,686例、平均観察期間4.3年の検討において、糖尿病群および非糖尿病群どちらも、LDLコレステロールが1 mmol/L(38 mg/dL)低下すると、全死亡、冠動脈疾患による死亡、血管疾患による死亡が確認された。

糖尿病の脂質異常症では高TG血症もその特徴であることから、フィbrate系薬剤による介入試験もこれまでに報告されている。2型糖尿病患者9,795例を対象としたFenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD)試験²⁴⁾において、一次エンドポイント(冠動脈疾患死と非致死的心筋梗塞)について有意差が得られなかったものの、二次エンドポイント(心血管死、心筋梗塞、脳卒中、血行再建術)を有意(11%)に抑制した。

以上のように、糖尿病患者における大血管障害に関連して、脂質異常症の関与は大きく、その治療効果についても一定の効果があると考えられる。

糖尿病性腎症と脂質異常

糖尿病における末梢神経障害、網膜症、腎症といった細小血管症についても脂質異常症が関与することが明らかになってきている。糖尿病性腎症と脂質異常との関連では、1型糖尿病患者を対象としたコホート研究で、脂質異常症が微量アルブミン尿と顕性蛋白尿の発症に関係していた²⁵⁾。また、2型糖尿病患者を対象としたコホート研究においても、総コレステロール値が微量アルブミン尿の発症と関係していた²⁶⁾。UKPDSにおいては、TG高値がアルブミン尿出現の危険因子であり、HDLコレステロール低値は

血清クレアチニン倍化と関連していた。リポ蛋白異常の観点からは、アポリポ蛋白E(アポE)の異常と腎障害との関連が報告されてきている。アポEはVLDLやレムナントの主要構成蛋白の一種であるが、糖尿病性腎症との関連に関して、アポEの遺伝子多型(E2, E3, E4)のうち、糖尿病性腎症の患者ではE2の遺伝子多型を有する頻度が高いことが報告されている²⁷⁾。その他のアポリポ蛋白の検討について、糖尿病性腎症の患者ではアポA-I、アポA-IIの低値およびアポC-II、アポC-IIIの高値を合併することが報告されている²⁸⁾。1型糖尿病患者を対象とした横断研究では、中性脂肪、総コレステロールの高値、LDLコレステロール高値、およびアポBがアルブミン尿と関連していた²⁹⁾。

以上のように、糖尿病性腎症と脂質異常との関連について複数の報告があるが、その病態を考えるうえで、lipid nephrotoxicity という概念が提唱されている³⁰⁾。この概念は、脂質異常症による糸球体への影響において、粥状動脈硬化病変と類似した病態を提唱したものであり、近年では炎症性サイトカインの関与なども含めた考察がなされている³¹⁾。メサングウム領域に浸潤したLDLが酸化変性を受け、酸化LDLへと変化し、それをマクロファージが取り込むことによって泡沫細胞が形成される。その一方で、LDLや酸化LDLはメサングウム細胞やマクロファージからの炎症性サイトカイン分泌を促進し、その結果、糸球体内へのマクロファージ浸潤が促進され、更なる泡沫細胞を形成することで糸球体硬化や間質線維化が進行していくと考えられている。前述のごとく、糖尿病における脂質異常の特徴として、small dense LDLやレムナントリポ蛋白の増加があるが、どちらも泡沫細胞を形成しやすく、lipid nephrotoxicityの概念においても、より病態の悪化を促進しやすいと考えられる。

糖尿病性腎症における脂質管理

糖尿病患者における脂質管理目標としては、日本動脈硬化学会および日本糖尿病学会ともにLDLコレステロール120 mg/dL未満、TG150 mg/dL未満、HDLコレステロール40 mg以上、non-HDLコレステロール150 mg/dL未満を達成目標としている。冠動脈疾患合併例ではLDLコレステロールに関してはより低値の100 mg/dL未満を目標とする。さらに、冠動脈疾患の既往のある糖尿病患者ではLDLコレステロール70 mg/dL未満という積極的脂質低下療法が提唱されている。「CKD診療ガイド」においては、脂質管理によるCKD進行抑制および血管イベント発症抑制効果

表 糖尿病患者の脂質管理目標値

冠動脈疾患	脂質管理目標値(mg/dL)			
	LDL-C*	HDL-C	TG	Non-HDL-C**
なし	<120***	≥40	<150	<150
あり	<100****	≥40	<150	<130

LDL-C：LDL コレステロール，HDL-C：HDL コレステロール，TG：トリグリセリド

*：LDL-C は空腹時 TC 値，TG 値および HDL-C 値を測定し，Friedewald の式($LCL-C = TCHDL-C - TG/5$)より算出する。

この計算式は $TG < 400$ mg/dL の場合に有効である。

**：Non-HDL-C は $Non-HDL-C = TC - HDL-C$ で算出する。 $TG \geq 400$ mg/dL の場合にも有効で，その基準値は LDL-C の基準値 + 30 mg/dL が妥当とされている。

***：CKD ガイドラインでは可能であれば < 100 mg/dL を目標とする。

****：LDL-C < 70 mg/dL を目標とする積極的脂質低下療法も推奨されている。

(文献 1, 32, 33 から引用, 改変)

を期待して，LDL-C < 120 mg/dL 未満を管理目標とし，可能であれば LDL-C < 100 mg/dL 未満を目指すとしている(表)。

治療としては，食事療法や運動療法が基本となる。2型糖尿病患者における脂質異常症はインスリン抵抗性が一因となっている可能性が高く，生活習慣の改善により脂質異常症の改善が期待できる。特に過量のアルコールはカイロミクロンの増加を伴う高 TG 血症の原因として重要である。また，糖尿病に対する治療そのものが脂質異常症の改善に結びつくことも多く，2型糖尿病患者においてインスリン治療による small dense LDL などの改善効果などが報告されている³⁴⁾。その他，インスリン抵抗性を改善させるピオグリタゾン，メトホルミンや，最近では DPP4 阻害薬にも脂質改善効果が報告されている。生活習慣の改善や糖尿病のコントロールで脂質異常症の十分な改善が得られない場合には，薬物療法の併用が選択される。

現在使用されている薬剤のなかでは，スタチンが第一選択薬と考えられる。スタチンには強力な LDL コレステロール低下作用があり，これまでに動脈硬化性疾患に対する一次予防および二次予防に関して複数の大規模臨床試験がなされてきている。いずれの研究でもスタチンによる動脈硬化性疾患のイベントが有意に低下したことが報告されている。

糖尿病性腎症に関するエビデンスとしては，スタチンとフィブラートによる介入研究が複数報告されている。スタチンに関しては，前述の CARDS³⁵⁾においては，アトルバスタチンによる介入の結果，eGFR の軽度の改善効果 (0.18 mL/min/1.73 m²)を認めた(図 1)。その一方，アルブ

ミン尿の発症や，正常アルブミン尿への改善効果は認められなかった。2006 年に行われたメタ解析³⁶⁾においては，尿中アルブミン排泄量が 30 mg/日以上以上の群において GFR の改善やアルブミン尿の減少が認められた。しかしながら，CKD 全体を対象とした報告に比べると，糖尿病性腎症に対する改善効果は明らかになっているとは言い難く，腎保護効果を認めなかった報告もなされている^{37,38)}。

フィブラートに関する報告としては，約 10,000 例の 2型糖尿病患者を対象とした FIELD 試験²⁴⁾において，フェノフィブラート投与群でアルブミン尿の進行抑制や減少効果が認められている。また同試験での追加解析にて，フェノフィブラート群において eGFR 低下の進行抑制効果が認められた³⁹⁾(図 2)。同じく 2型糖尿病患者を対象とした Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS)⁴⁰⁾においても，フェノフィブラート投与群が対照群に比し，アルブミン尿の進展抑制に有用であったとの報告がなされている。その一方で，両者を含めたメタ解析⁴¹⁾では，アルブミン尿に対する効果は認めていないこともあり，スタチンと同様，糖尿病性腎症をエンドポイントとした前向き研究での更なる検討が望まれる。

糖尿病性腎症における脂質管理としての注意点として，スタチンに関しては腎機能障害時やフィブラートとの併用時には横紋筋融解症の危険が高まるため注意を要する。また，フィブラートに関する腎排泄のため血清クレアチニンが 1.5 mg/dL 以上では減量を，2.5 mg/dL 以上では投与を中止する必要がある，また，スタチンの負の側面に関する最近の報告として，糖尿病発症リスクとの関連がある。非糖尿病患者における 13 試験 91,140 例でのメタ解析に

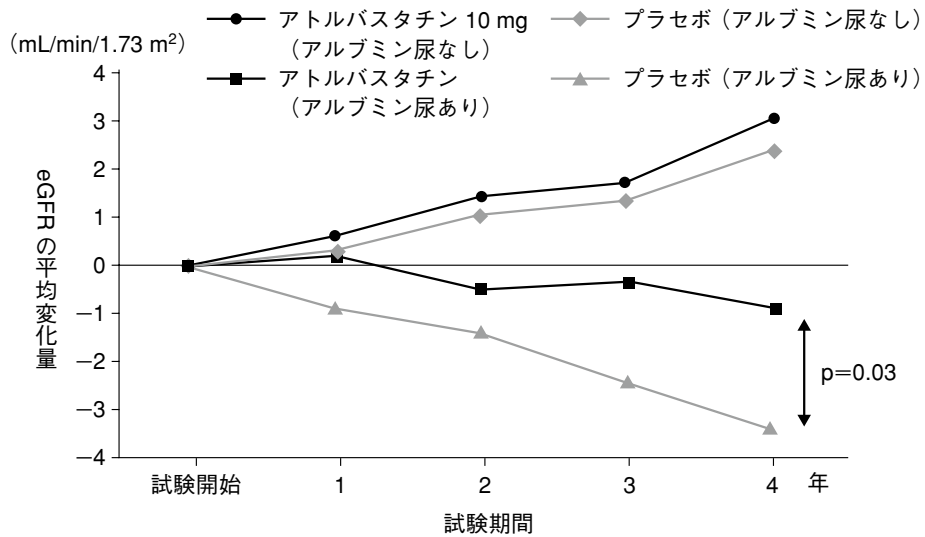


図 1 スタチン投与による eGFR 変化量

対象：4つのリスク因子(高血圧歴、網膜症、微量アルブミン尿または顕性アルブミン尿、喫煙)のうち最低でも1つを有しており、心血管疾患(CVD)の既往歴を持たない、CARDS試験参加の2型糖尿病患者2,838例(平均年齢62歳、追跡期間中央値3.9年)
 試験デザイン：アトルバスタチンのアルブミン尿と推定糸球体濾過率(eGFR)に対する効果を検討、およびアトルバスタチンのCVDに及ぼす効果をベースラインの腎状態別に検討(無作為、プラセボ対照、二重盲検)
 (文献35から引用、改変)

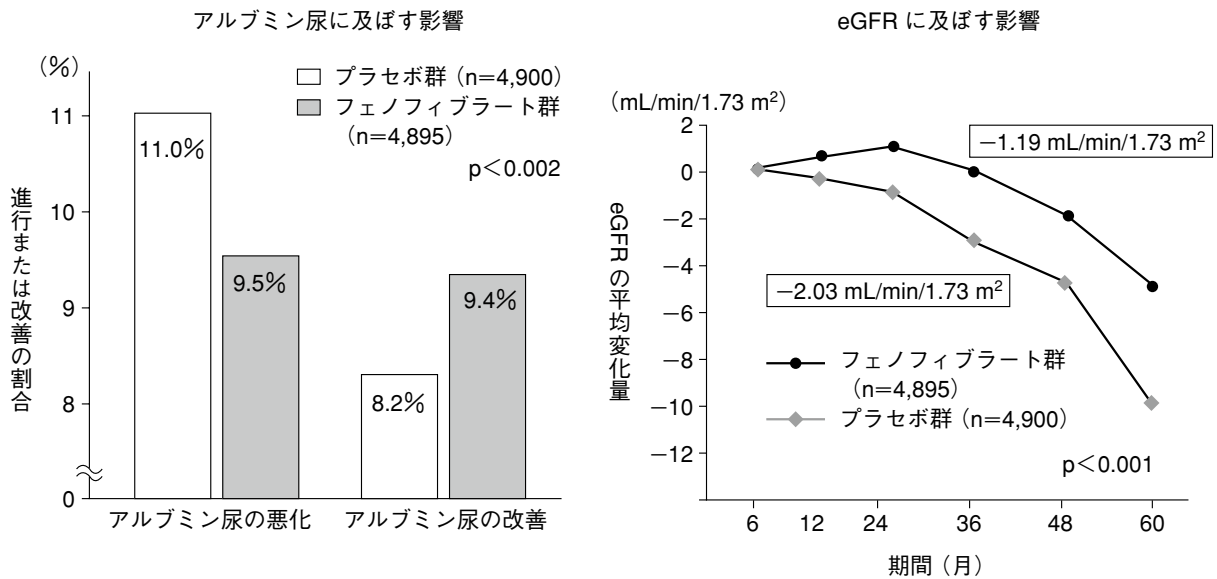


図 2 フェノフィブラート投与の腎機能に及ぼす影響

対象：血漿総コレステロール値 54~117 mg/dL、および総コレステロール/HDLコレステロール比 4.0以上、または血漿トリグリセリド値 18~90 mg/dLで、試験参加時に脂質改善療法を必要としていない、2型糖尿病患者9,795例
 除外基準：血清クレアチニン 1.47 mg/dL以上(追跡期間中央値5年)
 (文献24,39から引用)

て、スタチン投与群で糖尿病発症のリスクが9%上昇することが報告された⁴²⁾。各スタチン間においての差は認められなかったものの、高齢者や高用量使用例でリスクの増大

が報告されており、米国FDAではスタチン内服に伴う血糖上昇のリスクに関して注意を喚起している。薬剤の選択や使用量に関しては個々の症例に応じた調整が必要である。

おわりに

糖尿病とその腎症、大血管障害に代表される臓器合併症における脂質代謝異常症およびその治療法について概説した。糖尿病における脂質異常症が合併症の発症や進展に影響を与える一方で、治療介入によりその病態の改善が得られることが期待された。しかしながら、糖尿病性腎症に關しての脂質管理に關しては、いまだ十分なエビデンスがあるとは言い難く、今後も追加検討が待たれるところである。日常臨床においては、個々の症例の病態を十分に理解し、きめ細やかな治療を行うことが重要と考えられる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. 日本動脈硬化学会(編). 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版. 2012.
2. Ginsberg HN, Zhang YL, Hernandez-Ono A. Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. *Arch Med Res* 2005 ; 36(3) : 232-240.
3. Packard CJ, Shepherd J. Lipoprotein heterogeneity and apolipoprotein B metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997 ; 17(12) : 3542-3556.
4. Hirano T, Ito Y, Koba S, et al. Clinical significance of small dense low-density lipoprotein cholesterol levels determined by the simple precipitation method. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004 ; 24(3) : 558-563.
5. Solinas G, Vilcu C, Neels JG, et al. JNK1 in hematopoietically derived cells contributes to diet-induced inflammation and insulin resistance without affecting obesity. *Cell Metab* 2007 ; 6(5) : 386-397.
6. Arkan MC, Hevener AL, Greten FR, et al. IKK-beta links inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nat Med* 2005 ; 11(2) : 191-198.
7. Schneider JG, von Eynatten M, Schiekofer S, et al. Low plasma adiponectin levels are associated with increased hepatic lipase activity *in vivo*. *Diabetes Care* 2005 ; 28(9) : 2181-2186.
8. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 2001 ; 7(8) : 941-946.
9. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 2002 ; 8(7) : 731-737.
10. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 ; 20(6) : 1595-1599.
11. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002 ; 360 : 57-58.
12. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998 ; 339(4) : 229-234.
13. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, et al. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1998 ; 21(7) : 1167-1172.
14. Thomas HE Jr, Kannel WB, Dawber TR, et al. Cholesterol-phospholipid ratio in the prediction of coronary heart disease. The Framingham study. *N Engl J Med* 1966 ; 274(13) : 701-705.
15. Mortality rates after 10.5 years for participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Findings related to a priori hypotheses of the trial. The Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *JAMA* 1990 ; 263(13) : 1795-1801.
16. NIPPON DATA80 Research Group. Risk assessment chart for death from cardiovascular disease based on a 19-year follow-up study of a Japanese representative population. *Circ J* 2006 ; 70(10) : 1249-1255.
17. Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, et al. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia. *Circ J* 2002 ; 66(12) : 1087-1095.
18. 山田信博, 他. JDCS 2 型糖尿病患者の QOL, 血管合併症及び長期予後改善のための前向き研究 平成 21 年度総括研究報告.
19. Turner RC, Millns H, Neil HA, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus : United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS : 23). *BMJ* 1998 ; 316(7134) : 823-828.
20. Oikawa S, Kita T, Mabuchi H, et al. Risk of coronary events in Japanese patients with both hypercholesterolemia and type 2 diabetes mellitus on low-dose simvastatin therapy : implication from Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT). *Atherosclerosis* 2007 ; 191(2) : 440-446.
21. Tajima N, Kurata H, Nakaya N, et al. Pravastatin reduces the risk for cardiovascular disease in Japanese hypercholesterolemic patients with impaired fasting glucose or diabetes : diabetes subanalysis of the Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA) Study. *Atherosclerosis* 2008 ; 199(2) : 455-462.
22. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) : multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004 ; 364(9435) : 685-696.
23. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators et al. Effi-

- cacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins : a meta-analysis. *Lancet* 2008 ; 371(9607) : 117-125.
24. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9,795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study) : randomised controlled trial. *Lancet* 2005 ; 366(9500) : 1849-1861.
 25. Raile K, Galler A, Hofer S et al. Diabetic nephropathy in 27,805 children, adolescents, and adults with type 1 diabetes : effect of diabetes duration, A1C, hypertension, dyslipidemia, diabetes onset, and sex. *Diabetes care* 2007 ; 30 : 2523-2528.
 26. Ravid M, Brosh D, Ravid-Safran D, et al. Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia. *Arch Intern Med* 1998 ; 158(9) : 998-1004.
 27. Eto M, Saito M, Okada M, et al. Apolipoprotein E genetic polymorphism, remnant lipoproteins, and nephropathy in type 2 diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 40(2) : 243-251.
 28. Attman PO, Nyberg G, William-Olsson T, et al. Dyslipoproteinemia in diabetic renal failure. *Kidney Int* 1992 ; 42 : 1381-1389.
 29. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, et al. Lipoproteins in the DCCT/EDIC cohort : associations with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003 ; 64 : 817-828.
 30. Moorhead JF, Chan MK, El-Nahas M, et al. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease. *Lancet* 1982 ; 2 : 1309-1311.
 31. Ruan XZ, Varghese Z, Moorhead JF. An update on the lipid nephrotoxicity hypothesis. *Nat Rev Nephrol* 2009 ; 5(12) : 713-721.
 32. 日本糖尿病学会(編). 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013. 2013.
 33. 日本腎臓学会(編). CKD 診療ガイド 2012. 東京 : 東京医学社, 2012.
 34. Hayashi T, Hirano T, Yamamoto T, et al. Intensive insulin therapy reduces small dense low-density lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes mellitus : relationship to triglyceride-rich lipoprotein subspecies. *Metabolism* 2006 ; 55(7) : 879-884.
 35. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes : an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Am J Kidney Dis* 2009 ; 54(5) : 810-819.
 36. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, et al. Statins for improving renal outcomes : a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17(7) : 2006-2016.
 37. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection) : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011 ; 377 : 2181-2192.
 38. Rahman M, Baimbridge C, Davis BR, et al. Progression of kidney disease in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin versus usual care : a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Am J Kidney Dis* 2008 ; 52 : 412-424.
 39. Davis TM, Ting R, Best JD, et al. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus : the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia* 2011 ; 54(2) : 280-290.
 40. Ansquer J-C, Foucher C, Rattier S, et al. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes : results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis* 2005 ; 45 : 485-493.
 41. Slinin Y, Ishani A, Rector T, et al. Management of hyperglycemia, dyslipidemia, and albuminuria in patients with diabetes and CKD : a systematic review for a KDOQI clinical practice guideline. *Am J Kidney Dis* 2012 ; 60(5) : 747-769.
 42. Carter AA, Gomes T, Camacho X, et al. Risk of incident diabetes among patients treated with statins : population based study. *BMJ* 2013 ; 346 : 2610.