

CKD の生活習慣と栄養

Life-style habits and nutrition in CKD

加藤明彦

Akihiko KATO

はじめに

慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)の発症・進行には生活習慣が密接に関連する。特に、糖尿病、高血圧症、脂質異常症、高尿酸血症などの生活習慣病に加え、食塩の過剰摂取、喫煙、過度のアルコール摂取、鎮痛薬の常用、活動量不足などの生活習慣が重なると、CKDの発症・進行が加速する。そのため、日本腎臓学会では2015年に「医師・コメディカルのための慢性腎臓病 生活・食事指導マニュアル」および「慢性腎臓病 生活・食事指導マニュアル～栄養指導実践編～」を、2016年には「生活習慣病からの新規透析導入患者の減少に向けた提言～CKD(慢性腎臓病)の発症予防・早期発見・重症化予防～」を刊行し、CKDに対する生活・食事栄養指導の重要性について、積極的な啓蒙活動を行っている。

一方、CKDは日本人の70代男性の27.7%、70代女性の31.8%、80歳以上の男性の44.6%、女性の46.1%で合併している¹⁾。さらに、新規透析導入者の年齢ピークは男性が70代後半、女性は80代前半であることより、CKDはまさに“高齢者の病気”といえる。

現在、地域居住の高齢者では、サルコペニアとフレイルの概念が大きな注目を集めている。その理由として、サルコペニアとフレイルは適切な介入によって進行をある程度抑えられるため、要支援や要介護状態を防ぎ、ひいては健康寿命の延伸に結びつくためである。CKD患者では、同年代の地域居住者と比較し、サルコペニアとフレイルを高率に合併する。そのため、生活・食事栄養指導においても、サルコペニア・フレイル対策を念頭に置いた指導が求められる。

本稿では、最近明らかになったCKD患者のサルコペニア、フレイルの発症機序、診断、アプローチ法などを紹介するとともに、CKDの発症・進行を抑制するためにターゲットとなる生活習慣について概説する。

サルコペニアの進歩

1. 基礎研究

この1年間で、CKDにおける骨格筋代謝異常の成立機序が徐々に明らかになっている。CKDに伴う骨ミネラル代謝異常(CKD-MBD)を自然発症し、40週後に尿毒症へ進行する多発性嚢胞腎モデル(cy/+ラット)を用いた検討によると、腎不全が進行した35週目の時点で骨格筋代謝を調べると、筋細胞の再生・分化を調節するシグナル(Pax-7, MyoD, myogenin)および分解を促進するシグナル(Atrogen-1, MuRF-1)の遺伝子発現は、両者とも亢進していた。この結果は、進行したCKDでは、骨格筋細胞内では再生と分解の両シグナルが亢進していることを示す²⁾。

骨格筋蛋白をユビキチン化し、プロテアソームに分解する代表的なシグナルとして、筋肉に特異的に発現するE3ユビキチンリガーゼであるAtrogen-1, MuRF-1とアポトーシスのシグナル伝達経路であるカスパーゼ-3が知られている。最近の研究では、活性化したカスパーゼ-3がRho-associated protein kinase 1(ROCK1)を活性化し、その結果Akt1活性が抑制され、骨格筋蛋白の分解が進む機序が推定されている³⁾。

2. 診断基準

1989年にRosenbergらによってサルコペニアの概念が提唱されて以来、これまでさまざまな診断基準が用いられていたが、2010年に欧州関連学会のワーキンググループ(European Working Group for Sarcopenia in Older People :

表 1 サルコペニアの診断基準

	EWGSOP(2010)	AWGS(2013)
四肢筋肉量(SMI)の低下	DEX法: 男性 7.26 kg/m ² 以下 女性 5.45 kg/m ² 以下 BIA法: 男性 8.87 kg/m ² 以下 女性 6.42 kg/m ² 以下	DEX法: 男性 7.0 kg/m ² 以下 女性 5.4 kg/m ² 以下 BIA法: 男性 7.0 kg/m ² 以下 女性 5.7 kg/m ² 以下
握力	男性 < 30 kg, 女性 < 20 kg	男性 < 26 kg, 女性 < 18 kg
歩行速度	< 0.8 m/秒	

四肢筋肉量の低下に加え、握力または歩行速度のいずれか、あるいは両者が基準値以下に低下していた場合、「サルコペニア」と診断する。

SMI: skeletal muscle mass index, DEX: dual energy X-ray absorptiometry, BIA: bioelectrical impedance analysis, EWGSOP: European Working Group for Sarcopenia in Older People, AWGS: Asian Working Group for Sarcopenia

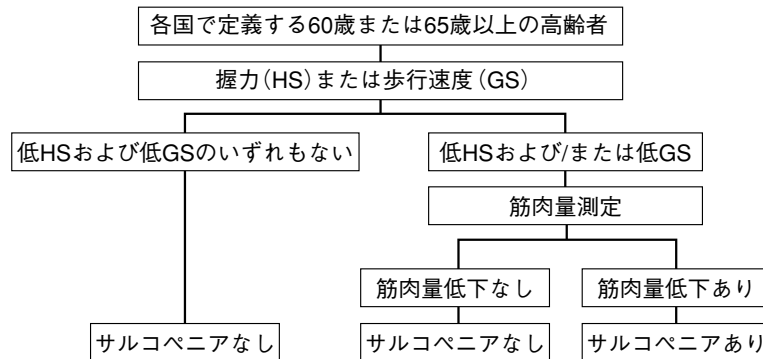


図 1 アジア人におけるサルコペニアの診断アルゴリズム

EWGSOP)より、高齢者のサルコペニアに対する定義と診断について、コンセンサスが発表された(表 1)⁴⁾。さらに2014年には、Asian Working Group for Sarcopenia(AWGS)より、日本人を含むアジア人高齢者におけるサルコペニアの診断基準(表 1)と診断のためのアルゴリズム(図 1)が提案された⁵⁾。

東京都在住の一般高齢者を対象とした研究によると、アジア人の基準値を用い dual energy X-ray absorptiometry (DEX)法で筋肉量を評価すると、サルコペニアの頻度は男性2.5%、女性2.3%であった。一方で、bioelectrical impedance analysis (BIA)法では男性7.1%、女性19.8%であり、両者の数値に大きな違いがあった。同様に、EWGSOPの診断基準も、BIA法ではDEX法より高い頻度を示した(男性:24.2 vs. 13.2%, 女性39.0 vs. 3.2%)⁶⁾。この理由として、BIA法はDEX法に比べて再現性が低いため、日本人にはBIA法のカットオフ値が適切でない可能性が考えられる。

しかし、DEX法やBIA法は測定自体が煩雑なため、簡便な評価法の開発が求められている。日本人成人(40~89歳)

では、最大下腿周囲長(男<34 cm, 女<33 cm)がDEX法で測定したSMI低下の予測に有用と報告されている⁷⁾。

3. バイオマーカー

骨格筋萎縮のバイオマーカーとして、血清アグリンC末端ペプチド(C-terminal agrin fragment: CAF)の有用性が注目されている。筋萎縮の早期から、神経筋シナプスの遠位端から運動神経細胞側にかけて運動神経線維が変性し、神経筋シナプスに形態変性が起きる(dying-back neuropathy)。その結果、前シナプスから神経伝達物質のアセチルコリンとneurotrypsin(セリン・プロテアーゼ)が分泌される。分泌されたneurotrypsinは、シナプス間隙内の基底膜成分であるアグリン(分子量200 kDa)を切断してCAF(分子量22 kDa)を産生し、血中濃度が上昇する。

地域居住の80歳以上の高齢者を対象とした研究では、血清CAFはサルコペニアのある高齢者で有意に上昇していた⁸⁾。また、急性脳卒中患者では、入院後に血清CAFが一時的に増加し、リハビリによる筋肉量の増加とともに低下した⁹⁾。しかし、CKD患者のサルコペニアにおける血清

表2 フレイルの診断基準

項目	CHS	J-CHS
体重減少 (非意図的)	年間 4.5kg 以上または 5% 以上	6 カ月で 2 ～ 3 kg 以上
易疲労感	うつ病自己評価尺度(CES-D)の2項目 1)過去1週間に何をするのも面倒だ 2)過去1週間に物事が手につかない (週3～4日以上) いずれか1つに該当	(ここ2週間)わけもなく疲れたような感じがする
活動量の低下	Minnesota Leisure Time Physical Activities の 質問(18項目)による評価 男性:383 kcal/週末満 女性:270 kcal/週末満	①軽い運動・体操をしていますか? ②定期的な運動をしていますか? 上記のいずれも「していない」と回答
握力低下	性・BMI 階層別の下位 20%	男性<26 kg, 女性<18 kg
歩行速度低下	性・BMI 階層別の下位 20%	<1.0 m/秒

1～2項目で「プレフレイル」、3項目以上で「フレイル」と診断する。

CHS: Cardiovascular Health Study, J-CHS: Japan-Cardiovascular Health Study

CAFのバイオマーカーとしての有用性は明らかでない。

4. 臨床的な意義

現在、サルコペニアの意義は二極化している。一つは、腹部(内臓)肥満を伴ったサルコペニアであり、「サルコペニア肥満」と呼ばれる。サルコペニア肥満は、生活習慣病やメタボリックシンドロームと密接に関連しており、適切な運動によって改善しうる。一方、CKDなどの慢性消耗性疾患に合併するサルコペニアは、いわゆる「サルコペニアやせ」であり、その背景には低栄養、慢性炎症などが存在し、介入効果はあまり期待できない。CKDステージG3～G5の患者を対象に、筋肉量(BIA法)と握力からサルコペニアを評価すると、サルコペニアがあると死亡リスクは3.0倍高いことが観察¹⁰⁾されている。

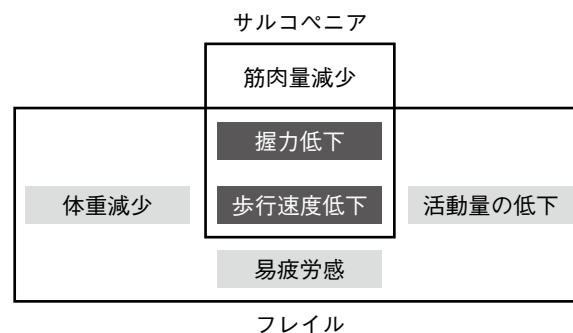


図2 サルコペニアとフレイルの相互関係

としてインターネットに公開されている(平成26年度長寿医療研究開発費事業25-11)(表2)。本基準では、握力のカットオフ値にAWGSの基準⁵⁾を用いている。一方、日本人高齢者では、歩行速度が1.0 m/秒未満になると急速に数百メートル歩くことが困難と感じる割合が増えるため¹²⁾、歩行速度の基準値はAWGSよりも速い1.0 m/秒が使われている。また、体重減少と易疲労感については、介護予防事業に使われる基本チェックリスト(厚生労働省作成)の項目が採用されている。

この基本チェックリストは、地域居住高齢者のフレイルのスクリーニングに有用である¹³⁾。全25項目中8項目以上が「1. はい」であればフレイル、4～7項目であればプレフレイルと評価される。本チェックリストは、握力や歩行速度などを測定しなくても、自己回答のみで簡便にチェックできる利点がある。

フレイルの進歩

1. 診断基準

現時点で、世界的に統一されたフレイルの評価法はない。最もよく使われるものは、Cardiovascular Health Study(CHS)¹¹⁾から提唱された診断基準であり、体重増加、易疲労感、筋力低下、歩行速度低下、身体活動性低下の5項目から成る。全5項目中3項目以上が該当すれば「フレイル」、1～2項目の場合は「プレフレイル」と診断される(表2)。うち、筋力低下と歩行速度低下は、サルコペニアの診断基準と共通である(図2)。

現在、日本人向けにCHSの診断基準が改訂され、J-CHS

2. CKD 患者の疫学

保存期 CKD 患者におけるフレイルに関するレビュー¹⁴⁾によると、フレイルの評価法が同一でないものの、これまでの報告ではフレイルの頻度は7~24%であり、いずれの報告も地域住民と比較して高率であった。日本人の地域居住高齢者を対象とした調査でも、CKD ステージ G4 (eGFR <30 mL/分/1.73 m²) の住民は非 CKD 住民よりも、フレイルの合併リスクは1.9倍高い。特に、糖尿病と高血圧を同時に合併していると、フレイルのリスクは3.67倍まで高くなることが観察されている¹⁵⁾。2年間の前向き研究では、非 CKD 住民と比較し、CKD のある住民では要介護状態になるリスクが1.44倍高いことも報告されている¹⁶⁾。

3. 臨床的な意義

フレイルは要介護状態のみならず、CKD の進行や生命予後にも関連する¹⁶⁾。腎臓専門医に紹介された保存期 CKD 患者を平均 987 日間フォローすると、紹介時にフレイルのあった患者は死亡または透析導入となるリスクが2.5倍高い¹⁷⁾。フレイルの5要素では、体重減少(3.2倍)、活動量の低下(2.1倍)、歩行速度低下(1.9倍)がこれらアウトカムと関連していた¹⁷⁾。したがって、フレイル対策は要介護状態のみならず、CKD の進行や生命予後を改善させるための重要な戦略となる。

サルコペニア、フレイルへのアプローチ

サルコペニア、フレイル対策では、運動と栄養療法が中心となる。筋蛋白が合成されるためには、必要十分なエネルギー量とたんぱく質(アミノ酸)を摂る必要がある。高齢者では、1回20~30gのたんぱく質摂取が骨格筋量の維持に必要である。特に、分岐鎖アミノ酸(branched-chain amino acid: BCAA)は筋蛋白の約30~40%を構成するアミノ酸であり、筋蛋白の合成を促進し、分解を抑制する作用があるため、最も重要な必須アミノ酸である。フレイルまたはプレフレイルの日本人高齢者に対し、運動の10分前にBCAAを6g摂取するとともに週2回の筋肉トレーニング+有酸素運動を3カ月間行くと、運動単独群と比較し、筋力やバランス機能が向上することが示されている¹⁸⁾。

最近、ステージ G3 または G4 の CKD 患者において、週3回の筋トレまたは有酸素運動を行うことにより、腎機能低下速度が緩徐になることが観察されている¹⁹⁾。同様に、加速度計のカウント数によって活動度を評価すると、1時間当たり2分以上の活動的な生活(ウォーキング、庭いじり、トイレ・風呂掃除など)をしている CKD 患者では、生

命予後が良かった²⁰⁾。

以上より、CKD 患者は定期的な運動や活動的な生活をすると、腎機能の保持や生命予後が良かったことが明らかになっている。

ターゲットとなる生活習慣

1. 海外からの報告

2型糖尿病を対象とした ONTARGET (the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) では、CKD の進行に影響する生活習慣として、社会的な交流、定期的な身体活動、適度な飲酒習慣などをあげている²¹⁾。さらに、1) 減量 (BMI <30 kg/m²)、2) 適切な食事(減塩、緑色野菜や果物を積極的に摂取する、必要たんぱく質を摂取する)、3) 社会的な交流を増やす、のどれか一つを是正するだけで、糖尿病患者の CKD 進行が抑制できると推測している²²⁾。

CRIC (the Chronic Renal Insufficiency Cohort) 研究では、ナトリウムまたはカリウム摂取量が CKD 患者の腎機能低下、生命予後、心血管事故の発症と関連する可能性を明らかにしている^{23,24)}。尿中ナトリウム排泄量が194.6 mEq/日以上(食塩で11.4g/日相当)、あるいはカリウム排泄量が67.1 mEq/日以上の場合、ナトリウム排泄量が116.8 mEq/日未満(食塩で6.9g/日相当)、あるいは39.4 mEq/日の場合と比較し、腎機能低下や全体死のリスクが有意に高かった²³⁾。同様に、尿中ナトリウム排泄量が4.55 g/日(食塩で11.4 g/日相当)以上あると、2.89g/日(食塩で7.2 g/日相当)の群と比較し、心不全のリスクが1.34倍、脳卒中のリスクが1.81倍高い²⁴⁾。

その他、地域住民を対象とした長期観察(23年間)では、ダイエットソーダを週5杯以上飲む地域住民は週1杯未満の住民と比較し、末期腎不全に至るリスクが有意に高く、特に週7杯以上飲む住民は1.83倍高いことが報告された²⁵⁾。特に、糖尿病があるとリスクが高かった。ダイエットソーダが CKD の進行に悪影響を及ぼす理由として、色と香りを良くするために添加されているリン化合物が関与している可能性が考察されている。

以上より、CKD の進行を抑制するためには、サルコペニアやフレイルへの対策と同様、バランスの良い食事(減塩、緑色野菜・フルーツの積極的摂取、加工食品を避ける)、活動的な生活、積極的な社会交流の三本柱が大切であり、これらをターゲットとした生活・食事栄養指導が重要であることを再認識させる報告となっている。

2. 国内からの報告

2007～2011年にかけ、かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の協力を促進するCKD患者の重症化予防のための診療システムを検証した前向きコホート研究FROM-J (Frontier of Renal Outcome Modifications in Japan)が実施され、その結果が発表された。本研究は、かかりつけ医559名、腎臓専門医527名、管理栄養士315名が参画し、全2,474名のCKD患者が参加した大規模研究である。管理栄養士による定期的な介入群では、かかりつけ医への受診継続率および専門医への紹介率が高く、特に蛋白尿を有するCKDステージG3患者で、eGFRの低下率が有意に抑えられていた²⁶⁾。

さらに、FROM-J研究で用いられたチェックリストの妥当性²⁷⁾、FROM-J研究を基に作成された「医師・コメディカルのための慢性腎臓病 生活・食事指導マニュアル」および「慢性腎臓病 生活・食事指導マニュアル～栄養指導実践編～」で用いられた食塩とたんぱく質制限のアプローチ法²⁸⁾は、英文誌に発表されている。

おわりに

CKDの生活習慣・栄養領域では、サルコペニアとフレイルに注目が集まっている。CKD患者は、同年代の健常者と比較し、サルコペニアやフレイルを合併しやすい。一旦サルコペニア、フレイルを合併すると、要支援・要介護状態になりやすいだけでなく、生命予後や腎予後にも悪影響を及ぼす。

一方、サルコペニア、フレイルの最大の特徴は、身体面を中心に、適切な介入によって予防や改善ができる点である。そのため、早期に見つけ、早くから介入する必要がある。一般高齢者では、DEX法に代わる簡便な骨格筋量評価法の開発が進んでいる。栄養面では分岐鎖アミノ酸や多価不飽和必須脂肪酸、運動面ではウォーキングなどの有酸素運動が骨格筋代謝に有用である。そして、両者の組み合わせが、フレイル、サルコペニア対策に最も有効であることがわかっている。

サルコペニア、フレイルで最も大切なことは介入法の確立である。一般高齢者において有用性が明らかになった介入法が、CKD患者のフレイル予防、健康寿命の延伸、ひいては新規透析導入の抑制につながるのか、更なる臨床研究の発展に期待したい。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文献

1. Imai E, Horio M, Watanabe T, Iseki K, Yamagata K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Moriyama T, Ando Y, Fujimoto S, Konta T, Yokoyama H, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. *Clin Exp Nephrol* 2009 ; 13 : 621-630.
2. Avin KG, Chen NX, Organ JM, Zarse C, O'Neill K, Conway RG, Konrad RJ, Bacallao RL, Allen MR, Moe SM. Skeletal muscle regeneration and oxidative stress are altered in chronic kidney disease. *PLoS One* 2016 ; 11 : e0159411.
3. Peng H, Cao J, Yu R, Danesh F, Wang Y, Mitch WE, Xu J, Hu Z. CKD stimulates muscle protein loss via Rho-associated protein kinase 1 activation. *J Am Soc Nephrol* 2016 ; 27 : 509-519.
4. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M ; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia : European consensus on definition and diagnosis : Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Aging* 2010 ; 39 : 412-423.
5. Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, Chou MY, Chen LY, Hsu PS, Krairit O, Lee JS, Lee WJ, Lee Y, Liang CK, Limpawattana P, Lin CS, Peng LN, Satake S, Suzuki T, Won CW, Wu CH, Wu SN, Zhang T, Zeng P, Akishita M, Arai H. Sarcopenia in Asia : consensus report of the Asian working group for sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2014 ; 15 : 95-101.
6. Kim H, Hirano H, Edahiro A, Ohara Y, Watanabe Y, Kojima N, Kim M, Hosoi E, Yoshida Y, Yoshida H, Shinkai S. Sarcopenia : Prevalence and associated factors based on different suggested definitions in community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int* 2016 ; 16(Suppl 1) : 110-122.
7. Kawakami R, Murakami H, Sanada K, Tanaka N, Sawada SS, Tabata I, Higuchi M, Miyachi M. Calf circumference as a surrogate marker of muscle mass for diagnosing sarcopenia in Japanese men and women. *Geriatr Gerontol Int* 2015 ; 15 : 969-976.
8. Landi F, Calvani R, Lorenzi M, Martone AM, Tosato M, Drey M, D'Angelo E, Capoluongo E, Russo A, Bernabei R, Onder G, Marzetti E. Serum levels of C-terminal agrin fragment (CAF) are associated with sarcopenia in older multimorbid community-dwellers : Results from the iLSIRENTE study. *Exp Gerontol* 2016 ; 79 : 31-36.
9. Scherbakov N, Knops M, Ebner N, Valentova M, Sandek A, Grittner U, Dahinden P, Hettwer S, Schefold JC, von Haehling S, Anker SD, Joebges M, Doehner W. Evaluation of C-terminal Agrin Fragment as a marker of muscle wasting in patients after acute stroke during early rehabilitation. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016 ; 7 : 60-67.
10. Pereira RA, Cordeiro AC, Avesani CM, Carrero JJ, Lindholm B, Amparo FC, Amodeo C, Cuppari L, Kamimura MA. Sarcopenia in chronic kidney disease on conservative therapy : prevalence and association with mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2015 ;

- 30 : 1718–1725.
11. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA ; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults : evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001 ; 56 : M146–56.
 12. 下方浩史, 安藤富士子. 日常生活機能と骨格筋量, 筋力との関連. *日老医学誌* 2012 ; 49 : 195–198.
 13. Satake S, Senda K, Hong YJ, Miura H, Endo H, Sakurai T, Kondo I, Toba K. Validity of the Kihon Checklist for assessing frailty status. *Geriatr Gerontol Int* 2016 ; 16 : 709–715.
 14. Carrero JJ, Johansen KL, Lindholm B, Stenvinkel P, Cuppari L, Avesani CM. Screening for muscle wasting and dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2016 ; 90 : 53–66.
 15. Lee S, Lee S, Harada K, Bae S, Makizako H, Doi T, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, Park H, Suzuki T, Shimada H. Relationship between chronic kidney disease with diabetes or hypertension and frailty in community-dwelling Japanese older adults. *Geriatr Gerontol Int*, in press
 16. Yamada M, Arai H, Nishiguchi S, Kajiwara Y, Yoshimura K, Sonoda T, Yukutake T, Kayama H, Tanigawa T, Aoyama T. Chronic kidney disease (CKD) is an independent risk factor for long-term care insurance (LTCI) need certification among older Japanese adults : a two-year prospective cohort study. *Arch Gerontol Geriatr* 2013 ; 57 : 328–332.
 17. Roshanravan B, Khatri M, Robinson-Cohen C, Levin G, Patel KV, de Boer IH, Seliger S, Ruzinski J, Himmelfarb J, Kestenbaum B. A prospective study of frailty in nephrology-referred patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2012 ; 60 : 912–921.
 18. Ikeda T, Aizawa J, Nagasawa H, Gomi I, Kugota H, Nanjo K, Jinno T, Masuda T, Morita S. Effects and feasibility of exercise therapy combined with branched-chain amino acid supplementation on muscle strengthening in frail and pre-frail elderly people requiring long-term care : a crossover trial. *Appl Physiol Nutr Metab* 2016 ; 41 : 438–445.
 19. Greenwood SA, et al. Effect of exercise training on estimated GFR, vascular health, and cardiopulmonary fitness in patients with CKD : A pilot randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2015 ; 65 : 425–434.
 20. Beddhu S, Wei G, Marcus RL, Chonchol M, Greene T. Light-intensity physical activities and mortality in the United States general population and CKD subpopulation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015 ; 10 : 1145–1153.
 21. Dunkler D, Kohl M, Heinze G, Teo KK, Rosengren A, Pogue J, Gao P, Gerstein H, Yusuf S, Oberbauer R, Mann JF ; ONTARGET Investigators. Modifiable lifestyle and social factors affect chronic kidney disease in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. *Kidney Int* 2015 ; 87 : 784–791.
 22. Dunkler D, Kohl M, Teo KK, Heinze G, Dehghan M, Clase CM, Gao P, Yusuf S, Mann JF, Oberbauer R ; ONTARGET Investigators. Population-attributable fractions of modifiable lifestyle factors for CKD and mortality in individuals with type 2 diabetes : a cohort study. *Am J Kidney Dis* 2016 ; 68 : 29–40.
 23. He J, Mills KT, Appel LJ, Yang W, Chen J, Lee BT, Rosas SE, Porter A, Makos G, Weir MR, Hamm LL, Kusek JW. Chronic Renal Insufficiency Cohort Study Investigators. Urinary sodium and potassium excretion and CKD progression. *J Am Soc Nephrol* 2016 ; 27 : 1202–1212.
 24. Mills KT, Chen J, Yang W, Appel LJ, Kusek JW, Alper A, Delafontaine P, Keane MG, Mohler E, Ojo A, Rahman M, Ricardo AC, Soliman EZ, Steigerwalt S, Townsend R, He J. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators. Sodium excretion and the risk of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2016 ; 315 : 2200–2210.
 25. Rebholz CM, Grams ME, Steffen LM, Crews DC, Anderson CA, Bazzano LA, Coresh J, Appel LJ. Diet soda consumption and risk of incident end stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, in press.
 26. Yamagata K, Makino H, Iseki K, Ito S, Kimura K, Kusano E, Shibata T, Tomita K, Narita I, Nishino T, Fujigaki Y, Mitarai T, Watanabe T, Wada T, Nakamura T, Matsuo S ; Study Group for Frontier of Renal Outcome Modifications in Japan (FROM-J). Effect of behavior modification on outcome in early- to moderate-stage chronic kidney disease : a cluster-randomized trial. *PLoS One* 2016 ; 11 : e0151422.
 27. Kai H, Doi M, Okada M, Yamada K, Iwabe H, Saito C, Yamagata K. Evaluation of the validity of a novel CKD assessment checklist used in the frontier of renal outcome modifications in Japan Study. *J Ren Nutr* 2016 ; 26 : 334–340.
 28. Iseki K, Yamagata K. A practical approach of salt and protein restriction for CKD patients in Japan. *BMC Nephrol* 2016 ; 17 : 87.