

糖尿病性腎症(腎臓病)

Diabetic Nephropathy (Diabetic Kidney Disease)

金崎啓造

Keizo KANASAKI

はじめに

糖尿病を背景とした腎疾患を原因として末期腎不全まで進行し透析に導入となる症例が、依然として他の疾病を寄せつけることなく第1位となっている。10年以上前にアンジオテンシン受容体拮抗薬が市場に登場し糖尿病性腎症に対する治療戦略として応用されて以来、画期的な治療薬は登場していない。また、近年では以前に比し腎機能の悪化が尿アルブミン増加と平行でない症例も多いことが知られ、典型的糖尿病性腎症ではなく、広く糖尿病性腎臓病という概念も登場している。そのようななか、そもそも糖尿病治療薬として開発された薬剤が、腎臓の合併症を改善する可能性が示されてきた。

糖尿病症例における腎合併症の推移と変遷

いわゆる典型的な糖尿病性腎症(腎症)の経過のなかで、微量アルブミン尿を呈する糖尿病症例が、後に持続性蛋白尿に至るとの長期観察の成績が発表されている。典型的な腎症の経過では、長期にわたる糖尿病罹病期間の後に、アルブミン尿排泄量が増加し、間欠性～持続性の蛋白尿を呈するようになる。その後、少しずつ腎機能が低下し慢性腎不全へ、さらに末期腎不全に至る経過をたどる。アルブミン尿測定は、2014年発表の糖尿病性腎症病期分類にも含まれており、アルブミン尿を測定しなければ腎症の診断は不可能である。アルブミン尿の存在が、糖尿病患者における腎・心血管予後に対する危険因子であることも報告されている。しかしながら、近年、糖尿病症例における腎臓合併症の進展様式は必ずしも典型的経過をたどらない症例が多

いことも明らかとなってきた。

米国における糖尿病腎合併症の変遷に関して Afkarian らは重要な報告を行っている¹⁾。彼らは1988年から2014年まで20歳以上の糖尿病症例の腎合併症の現状を治療薬も含めて調査した(National Health and Nutrition Examination Surveys : NHANES)。期間をNHANES 1988～1994, 1999～2004, 2005～2008, 2009～2014年に分割したところ、白人、黒人、ヒスパニックの全人種でHbA1c, 収縮期血圧, LDLコレステロール, 中性脂肪に関しては調査開始時に比し調査後半のサイクルにて低下傾向があること, 血糖降下薬, RAS阻害薬, スタチンを服用している症例の割合が増加していることが明らかとなった。腎合併症の存在を「微量アルブミン尿以上のアルブミンの尿中排泄増加, もしくはeGFR<60 mL/分/1.73 m²」と定義すると, NHANES 1988～1994年から2009～2014年間に有意な変動はないが, アルブミン尿陽性症例(ACR ≥ 30 mg/gCr), 顕性アルブミン尿(ACR ≥ 300 mg/gCr)のいずれにおいても減少傾向にあること(図1), 一方, eGFR<60 mL/分/1.73 m²(図1), eGFR ≤ 30 mL/分/1.73 m² に関してはいずれにおいても有意に増加していることが明らかとなった。アルブミン尿が減少傾向にある理由として, 彼らは血糖管理の改善とRAS阻害薬処方の方の普及をあげており, 実際, 本検討での黒人とメキシコ系アメリカ人におけるアルブミン尿減少効果の欠如は, 糖尿病治療に対する根拠に基づいた治療法が実践される機会が少ないことが原因の一つではないかとしている。また, eGFR減少傾向にある事象に対しては, 十分な根拠がないとしながらも, 調査した糖尿病症例の年齢に変化が認められないことから加齢のみでは説明できないとし, 一つの原因として, RAS阻害薬による血行動態の改変を介した機序と全身血圧の管理の低下に伴う可能性をあげている。さらに長い糖尿病歴が腎障害を惹起している可能性にも言及し

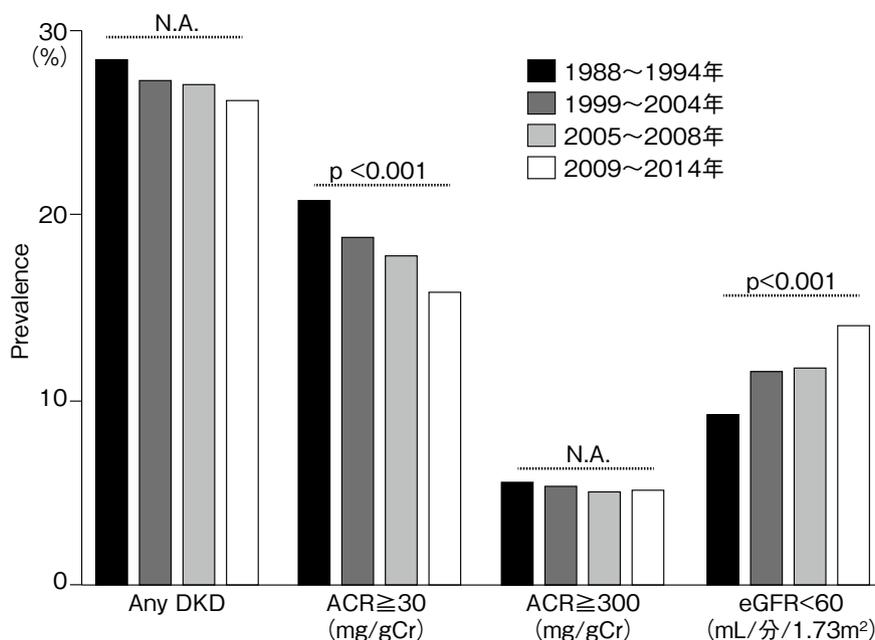


図1 年代別にみた尿アルブミン(ACR)とeGFRの変遷(米国)

近年は尿アルブミン陽性症例は減少傾向にあり、腎機能が低下した症例が増加してきている。
 N.A.: NHANES, DKD: 糖尿病性腎臓病 (文献1より引用)

	アルブミン尿区分	A1	A2	A3
	A2 尿アルブミン定量 尿アルブミン/Cr 比 (mg/gCr) (尿蛋白量) (尿蛋白 Cr 比: g/gCr)	正常アルブミン尿 30 未満	微量アルブミン尿 30 ~ 299	顕性アルブミン尿 300以上 (or 高度蛋白尿) (0.50以上)
GFR 区分 (mL/分/1.73 m ²)	90 以上 60 ~ 89 45 ~ 59 30 ~ 44 15 ~ 29 < 15	第 1 期	第 2 期	第 3 期
		第 4 期 (腎不全期)		
		第 5 期 (透析療法期)		

← eGFR=60

図2 腎症病期分類 (2013年12月糖尿病性腎症合同委員会)

NHANESのDKDの診断基準ではeGFR 60 mL/分/1.73 m²以下で微量アルブミン尿以上が診断基準となっている(図の点線で囲まれたボックス)。したがって、eGFR 61 mL/分/1.73 m²以上かつ正常アルブミン尿の症例(図の灰色のボックス)はDKDとは診断されない。この症例も現行の腎症病期分類では腎症第1期と分類される。

ている。

アルブミン尿陰性の糖尿病患者でも、腎生検にて結節性病変などの腎症に典型的な病理組織像を呈する症例が存在することが報告されている。また、他の腎疾患や高血圧、メタボリックシンドロームにおいてもアルブミン尿が陽性となるため、アルブミン尿自体に疾病特異性はない。腎症症例を対象にした断面的解析において、組織学的所見と尿中アルブミン排泄量に関しては有意な相関を認めないが、

典型的な腎症の組織像を呈する症例では尿中アルブミン排泄が増加するとの報告がなされている²⁾。本邦でも今後新たに用いられる糖尿病性腎臓病(DKD)という疾病概念にはアルブミン尿陰性例を含んでいるが、NHANESにおけるDKDはアルブミン尿陽性もしくはeGFR < 60 mL/分/1.73 m²であり、アルブミン尿陰性かつeGFR ≥ 60 mL/分/1.73 m²はNHANES DKDに分類されない(図2)。本邦で用いられている現行の糖尿病腎症病期分類(2014)においてはこれらの

症例は腎症第1期に分類される(図2)ことから、今後、本邦におけるDKDと糖尿病性腎症病期分類の整合性は確認する必要がある。

糖尿病治療薬と腎臓

この1年、新たに発売された糖尿病治療薬に、当初は予測されなかった糖尿病腎に対する保護効果の詳細が次々と明らかになってきた。

1. SGLT2 阻害薬と腎

心血管疾患既往を有する2型糖尿病症例に対するSGLT2阻害薬エンパグリフロジンを投与したEMPA-REG試験腎機能サブ解析結果では、エンパグリフロジン投与群全体では投与初期にeGFR低下が認められ、その後eGFRの更なる低下は認められず、プラセボ群よりも最終的にeGFR低下が抑制された。エンパグリフロジン投与群におけるこのようなeGFR抑制は一過性の糸球体血行動態の改変を介していると考えられる³⁾。アルブミン尿解析結果からは、試験開始時に正常アルブミン尿群ではプラセボ群、エンパグリフロジン投与群ともに尿アルブミンは観察期間を通して増加傾向にあるものの、介入最終日のサンプルではエンパグリフロジン投与群で対照群に比し有意にアルブミン尿は抑制されていた³⁾。微量アルブミン尿群($30 \leq \text{UACR} < 300 \text{ mg/gCr}$)、顕性アルブミン尿群($300 \leq \text{UACR} \text{ mg/gCr}$)においては、介入の早期からアルブミン尿抑制がエンパグリフロジン投与で確認された。

介入終了後の試験薬washout後データは興味深い。試験開始時正常アルブミン尿群ではエンパグリフロジン投与中止平均34日後には尿アルブミン値は少し増加、プラセボ群と尿アルブミン値に差を認めなかった。一方、試験開始時に微量アルブミン尿群、顕性アルブミン尿群においてエンパグリフロジン投与により低下したアルブミン尿排泄は試験薬中止後も継続した³⁾。正常アルブミン尿症例においてエンパグリフロジン投与中止後に尿アルブミンがプラセボ群と同等レベルに増加するのは、尿細管糸球体フィードバック機構の正常化に伴う結果と考えて差し支えない。しかし、微量アルブミン尿群、顕性アルブミン尿群におけるエンパグリフロジン中止後のアルブミン尿の持続的抑制は、糸球体血行動態のみでは説明できず、約3年間の治療介入期間での基質的病変もしくは、機能的な改善が得られた可能性がある。

eGFR変化も尿アルブミンレベルごとに解析をすると興味深い結果がわかる。エンパグリフロジン投与は正常アル

ブミン尿群、微量アルブミン尿群、顕性アルブミン尿群のいずれの群においても投与後4週時点でeGFRを抑制する(図3)。その後、エンパグリフロジン投与群においてはeGFRの更なる低下は認められないがプラセボ投与群ではeGFRが持続的に低下する。その結果、eGFRのカーブは正常アルブミン尿群と微量アルブミン尿群においてはエンパグリフロジン介入後66~80週程度でクロスする(図3)。顕性アルブミン尿群ではベースのeGFRは低く、エンパグリフロジン投与に伴うeGFR逆転現象は介入後約28週時点と正常アルブミン尿、微量アルブミン尿群に比しおよそ半分の期間で確認された(図3)³⁾。顕性アルブミン尿群でエンパグリフロジン投与によるeGFR低下割合が他群に比し急峻であるのは、残存ネフロン数減少に伴う負荷増大、代償的過剰濾過が生じているためと考えられる。

心血管リスクの高い2型糖尿病患者を対象としたCANVAS試験4,330例、CANVAS-R試験5,812例、計10,142例を基にカナグリフロジンの心血管アウトカムを検討したプラセボ対照無作為化二重盲検試験も報告された(CANVASプログラム)⁴⁾。CANVASプログラム⁴⁾登録症例の平均eGFRが76.5 mL/分/1.73 m²、アルブミン尿ステージでは正常アルブミン尿群が69.8%、微量アルブミン尿群が22.6%、顕性アルブミン尿群が7.6%であり、腎機能正常かつ正常アルブミン尿の割合が大きい。アルブミン尿ステージ進行はプラセボ投与群に比しカナグリフロジン投与群でより有意に少なく、アルブミン尿退縮もカナグリフロジン投与群で有意に多かった(ハザード比0.73)(図4)。eGFR40%以上減少、腎代替療法、腎疾患死もカナグリフロジン投与群で発生頻度が減少していた(ハザード比0.60)(図4)。カナグリフロジンによる腎保護効果はEMPA-REGの結果ともきわめて類似しており、SGLT2阻害薬全般に同様の結果が期待できる可能性が高い。しかし、腎ハードアウトカムに対する解析結果は、ほとんどeGFR低下有無に基づいており、腎不全進行への影響を確認するためにはより重症症例を対象とした新しい試験が必要である。腎ハードアウトカムに対するカナグリフロジンの効果に関しては、現在進行中のCREDESCENCEの結果が待たれる。エンパグリフロジンとカナグリフロジンという対照的な2つのSGLT2阻害薬(きわめてSGLT2に対する選択制が高いエンパグリフロジンとSGLT2選択性が市販薬中では最も低いカナグリフロジン)を用いた検討においても腎臓を含めた臓器保護効果が得られたことは、きわめて有用な情報であると考えられる。

2. インクレチン関連薬

インクレチンホルモンは消化管よりグルコース、脂質が

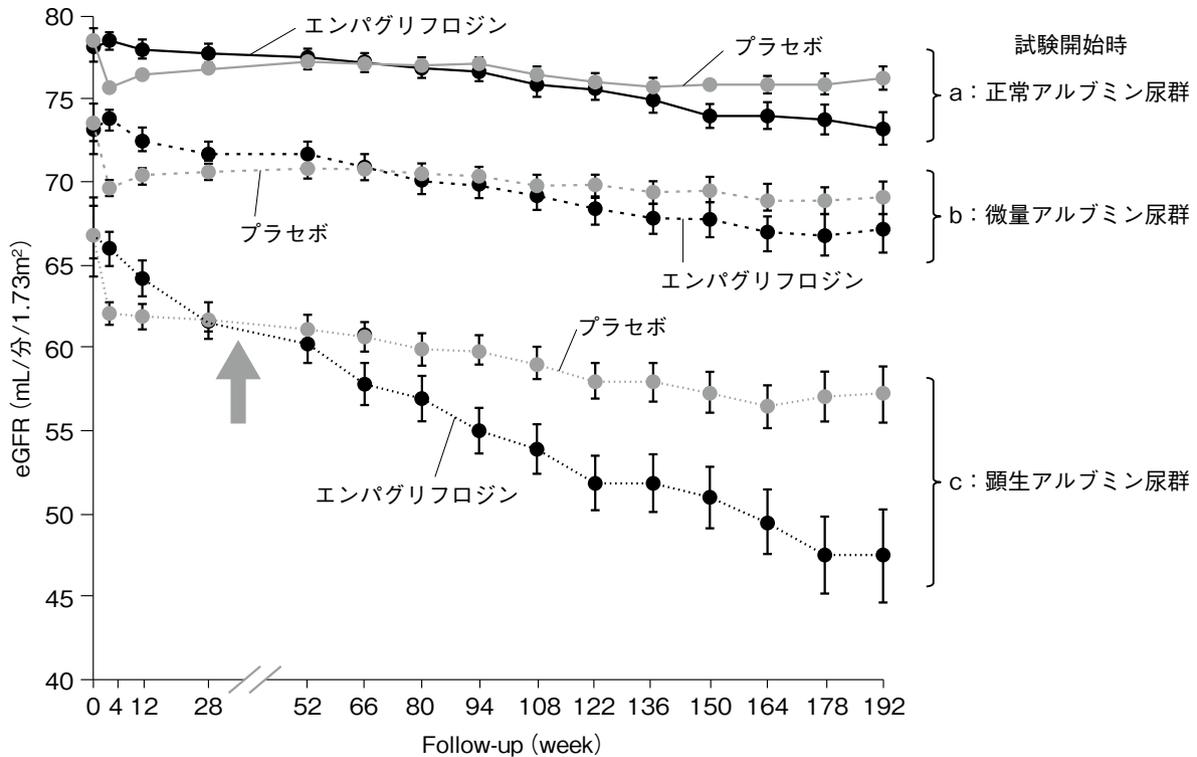


図3 EMPA-REG 試験：尿アルブミンレベル別における eGFR の変化

試験開始時, a: 正常アルブミン尿群, b: 微量アルブミン尿群, c: 顕性アルブミン尿群
 すべての群でエンパグリフロジンによる eGFR 低下抑制効果が確認されるが, eGFR の低下している顕性アルブミン尿群(c)で最も早期に変化(エンパグリフロジン介入による eGFR の交差現象: 矢印)が確認される。
 (文献3より引用, 改変)

吸収される際に消化管から分泌され、膵β細胞からインスリン分泌を促すホルモンの総称である。臨床応用されているのは、glucagon-like peptide-1 (GLP-1)のアナログ製剤と、GLP-1を分解する酵素である dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)の阻害薬である。インクレチンホルモンによるβ細胞からのインスリン分泌はブドウ糖濃度依存性であるので、単独投与では低血糖のリスクはきわめて低く、広く糖尿病診療に用いられている。

GLP-1アナログであるリラグルチドを用いた2型糖尿病症例に対する大規模介入試験(LEADER試験)の腎アウトカムの解析結果が発表された。9,340例の2型糖尿病症例を対象(プラセボ4,672例, リラグルチド4,668例:平均3.84年観察)とした本試験では、すでにリラグルチドによる心血管アウトカム、全死亡の抑制結果が報告されていたが、2017年は腎アウトカム⁵⁾に対する詳細な結果が報告された。腎複合アウトカム(顕性アルブミン尿への進行, 血清クレアチニンの倍加, eGFR45 mL/分/1.73 m²以下への低下, 腎代替療法への導入, 腎死)を観察した場合, リラグルチド群はプラセボ群に比し有意に抑制した(ハザード比0.78)⁵⁾

(図5)。しかしこの結果は、複合とは言いながら顕性アルブミン尿の改善の結果が主であると考えざるをえない。実際、更なるハードアウトカム(クレアチニンの倍化や腎代替療法導入)に関してはリラグルチドで抑制していない(発症頻度が~2%程度であり評価が難しい)。2016年発表された超長時間作用型GLP-1(1th/week)製剤であるセマグルチドでも同様の腎保護効果が得られており⁶⁾, GLP-1製剤には腎保護効果が期待できる可能性がある。

DPP-4阻害薬に関しては、われわれの検討をはじめ^{7,8)}として数多くの前臨床試験において優れた腎保護効果が報告され、臨床的にもその効果は大いに期待された。しかし、現時点までに実施された前向き大規模試験においてDPP-4阻害薬が腎保護効果を発揮したという根拠は得られていない^{9~11)}。2017年に発表されたMARLINA-T2D試験は、初めて2型糖尿病かつ尿アルブミンを有する症例を対象とし、DPP-4阻害薬リナグリプチンを用いて6カ月介入し、アルブミン尿に対する効果を検討した試験であるが、本試験においても、傾向はあるもののリナグリプチンによる有意なアルブミン尿抑制効果は確認できなかった¹²⁾。しか

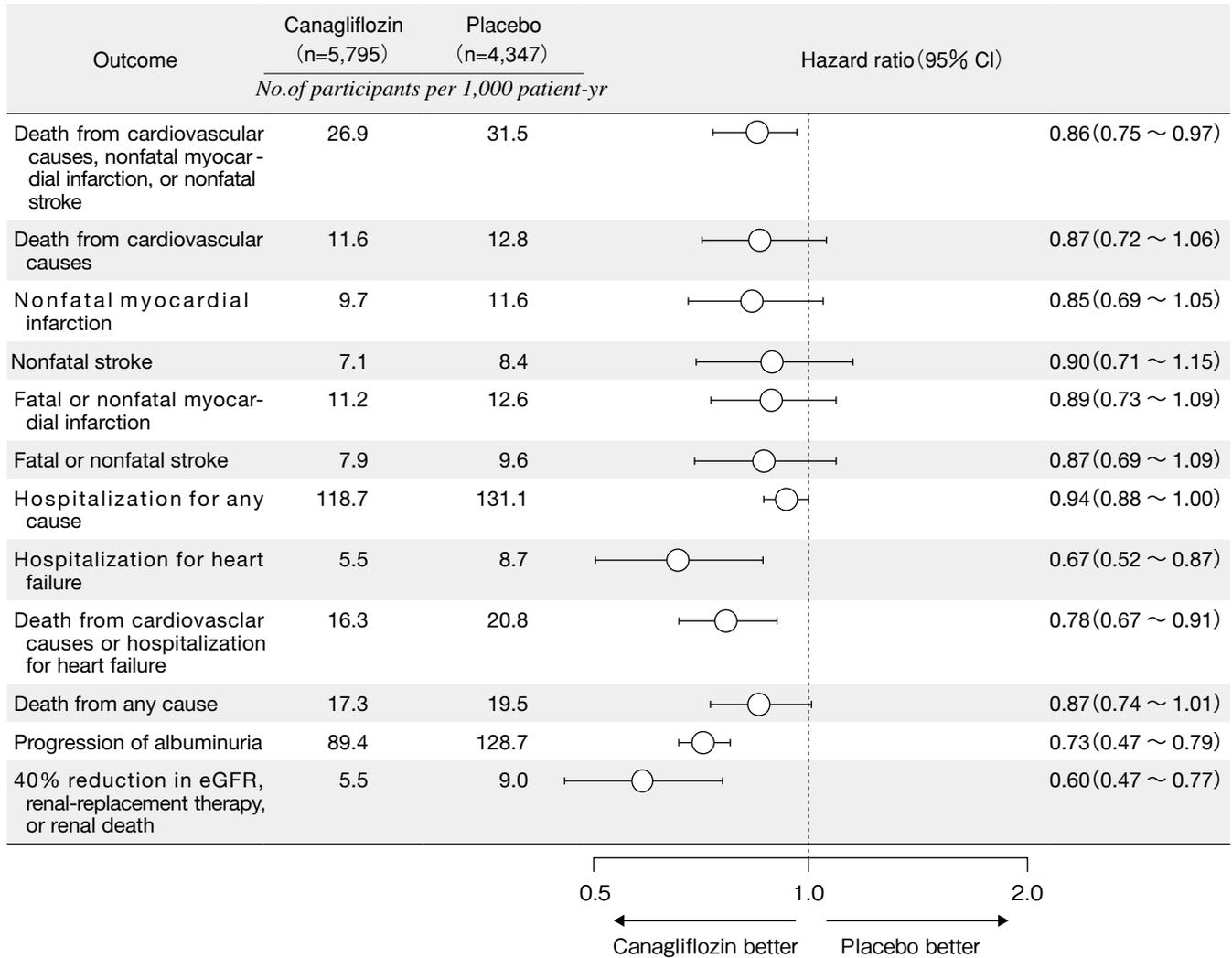


図4 CANVAS プログラム全体におけるカナグリフロジンの心血管、腎臓、入院、および死亡事象への影響

(文献4より引用、改変)

し、アルブミン尿区分別に観察すると、20%以上のアルブミン尿減少効果を認めた症例はリナグリプチン介入群に多く、一方、アルブミン尿が増加した症例はリナグリプチン治療群で少なかった¹²⁾(図6)。この結果は、SAVOR-TIMI 11におけるサキサグリプチンのアルブミン尿に対する効果と酷似しており、DPP-4阻害薬の腎保護効果に対する効果にはまだ可能性がある。現在、リナグリプチンを用いて心臓、腎臓に対するアウトカムを解析する大規模介入試験(CARMELINA)の解析中であり、近日中に結果が公表される予定である。

糖尿病腎に対する新たな治療標的の可能性

この1年間もさまざまな基礎研究結果が発表されてきた

が、ジョスリン糖尿病センターから報告のあった糖尿病腎における異常解糖系¹³⁾の病的意義は大変興味深いので紹介する。

彼らは、50年以上の経過を有しかつ腎臓合併症から保護されている症例の糸球体を解析するなかで、保護されていない症例に比しこれら症例の糸球体では pyruvate kinase (PK) 活性が高いことを見出した¹³⁾。また、ストレプトゾトシン投与糖尿病では非糖尿病に比し PK 活性が抑制されていた。PK は phosphoenolpyruvate (PEP) を pyruvate に変換する過程でアデノシン 2 リン酸 (ADP) に 1 つのリンを転移しアデノシン 3 リン酸 (ATP) を生成する酵素である。この過程では通常 PK が 4 量体で働くことが知られているが、がん細胞など異常な解糖系を有する過程では酵素活性が低い 2 量体を形成する。彼らはマウス糖尿病腎糸球体において

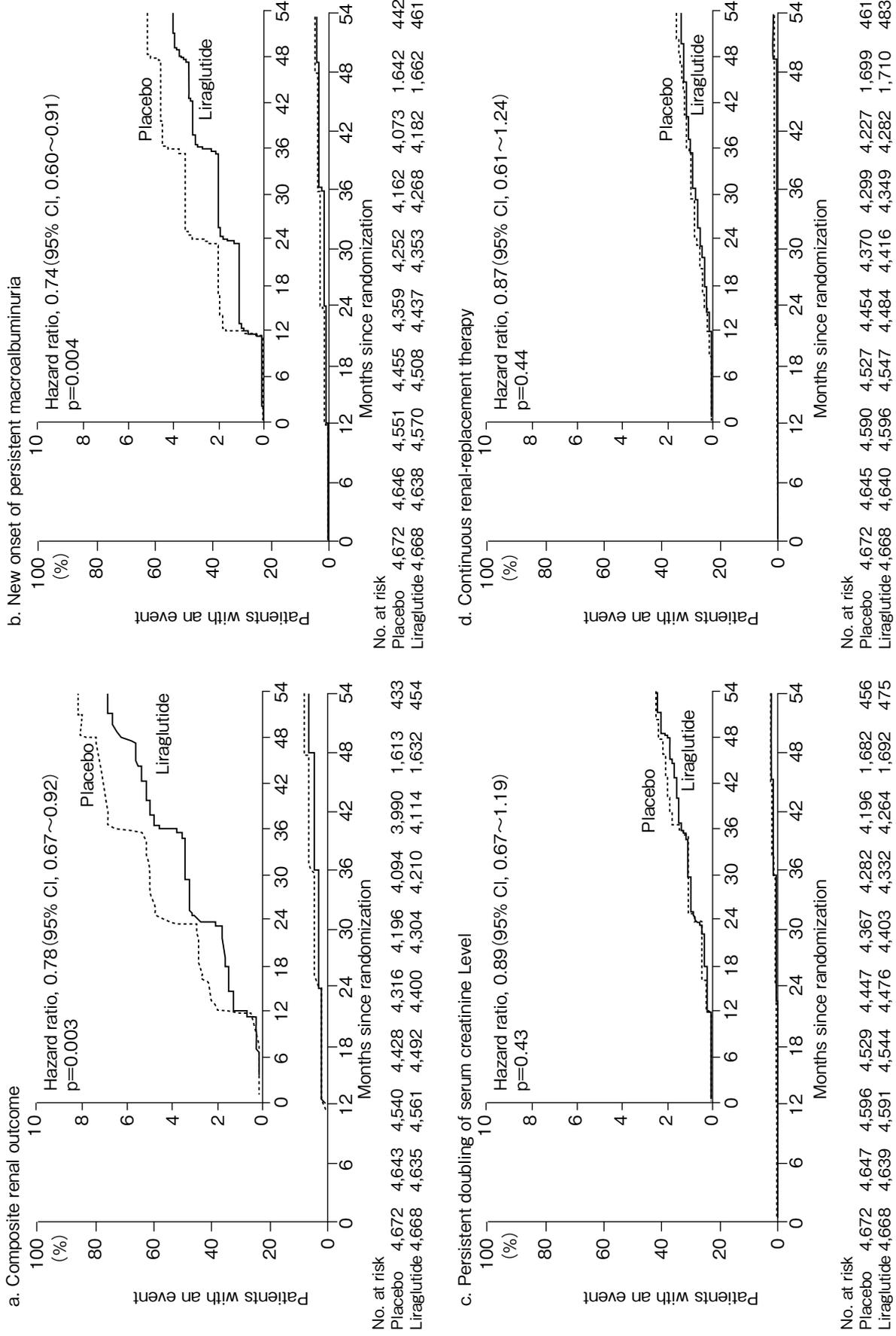


図5 リラグルチドによる腎保護効果

LEADER 試験のサブ解析結果。a の腎複合アウトカムを抑制しているが、実際のところ顕性アルブミン尿発症抑制がメインであり、クレアチニンの倍化や腎代替療法の導入は抑制していない。(文献5より引用、改変)

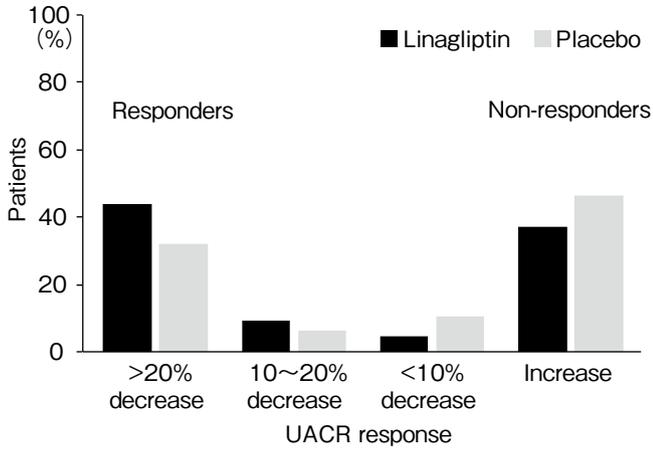


図6 MARLINA-T2D試験におけるアルブミン尿の抑制

微量アルブミン尿症例を対象とした介入試験 MARLINA-T2D では、アルブミン尿は、リナグリプチン投与群で低下する症例が多く、増加する症例は少なかった。(文献12より引用, 改変)

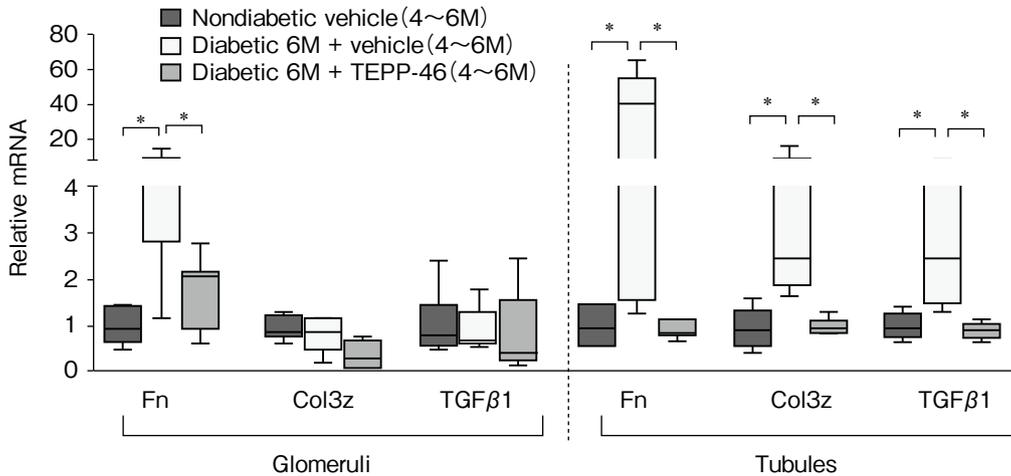


図7 PKM2の正常化により糖尿病腎の糸球体・尿細管における線維化プログラムが抑制される
TEPP-46(PKM2 2量体形成を抑制し, 4量体の形成を誘導する)投与により線維化関連蛋白質は抑制されるが, その変化は尿細管においてより顕著であった。(文献13より引用, 改変)

非糖尿病に比しPKM2の2量体が増加していることを見出し, PKM2の2量体形成を阻害し4量体形成を誘導するTEPP-46の投与により糖尿病腎病変を改善させた。興味深いデータながら疑問が残る。彼らの興味の中心は糸球体にあるが, 彼らのデータでは, 糸球体において細胞外基質蛋白であるフィブロネクチンの増加はあるものの, 3型コラーゲンやTGFβ1の増加は認めていないが, 尿細管ではこれらすべての増加を認めている。興味深いことにTEPP-46投与は糸球体のフィブロネクチンのみならず, 尿細管におけるフィブロネクチン, 3型コラーゲン, TGFβ1のすべてを抑制した¹³⁾(図7)。腎皮質部位からの遺伝子発現も同様であった。しかしながら, 彼らは一切尿細管におけるPKM2の異常や異常解糖系の存在には言及していない。実際, PKM2は核内でhypoxia-inducible factor (HIF)-1

αの転写活性を高める可能性が指摘されており(図8), 無秩序なHIF-1αの集積は上皮細胞から間葉系細胞への分化プログラムを惹起する可能性が報告され, 尿細管でも同様の報告がある^{14,15)}。

歴史的に, 近位尿細管におけるエネルギー代謝の中心は脂肪酸β酸化であり, 解糖系活性はない(あってもきわめて低い)と考えられてきた。これらの見解は1960~70年代にかけて行われた, 正常腎*ex vivo*系の解析結果に基づいているが, 定説となってきた「解糖系が存在しない近位尿細管」に関し, 最近の技術・病態モデル解析結果から再考が必要であると言わざるをえない。Hatoら¹⁶⁾は, PETと生体内多重光子顕微鏡(MPM)を組み合わせて, 18F-FDGを用いたPETにて腎皮質への糖取り込みの確認, 好気性解糖抑制効果を有するp53抑制による糖取り込みの増加を確認した。

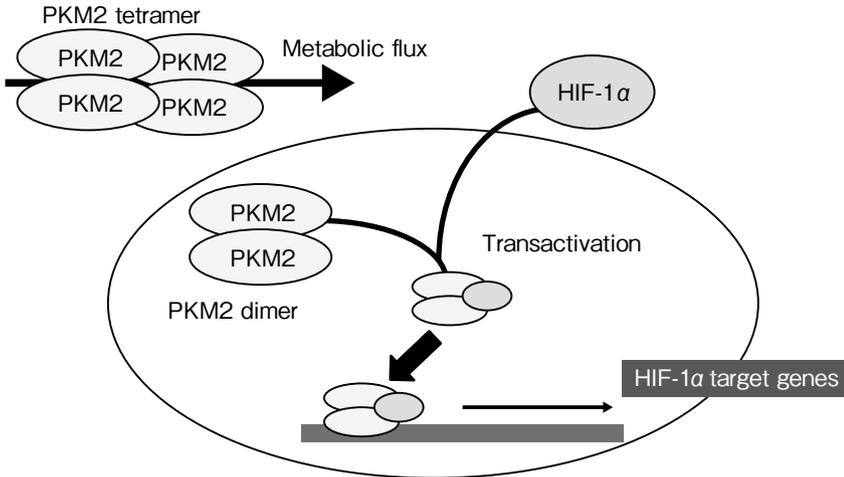


図 8 PKM2 2 量体による HIF-1 α の転写活性化

通常, PKM2 は 4 量体を形成し酵素として機能している。しかし, PKM2 の 2 量体は HIF-1 α と結合し HIF-1 α の転写活性化を惹起する。HIF-1 α の無秩序な発現は, 尿管細胞に細胞外基質産生細胞(間葉系細胞)への分化を誘導する可能性がある。

NMR 解析でも解糖系由来の近位尿管における乳酸増加が確認され, 腎臓近位尿管における「解糖系」の存在は *ex vivo* による分析結果を基盤として信じられてきたものとは異なる可能性がある。実際, 病態モデルでは異常解糖系阻害(前述の TEPP-46 とは異なる好気性解糖の阻害薬)による腎病変の改善効果も報告されており, われわれの予備的検討もそれを支持している。近位尿管において「解糖系は存在しない」という考え方自体が, 今から 50 年程度前に実施された *ex vivo* 正常腎を用いた実験結果に縛られてきた可能性がある。ジョスリンからの論文¹³⁾は, その呪縛から逃れ, 新たな分析手法と実験結果の再解釈により異常解糖系の存在が病的腎, 特に糖尿病腎に対する新たな治療標的となる可能性を示唆しているのかもしれない。

まとめ

糖尿病腎に対する 1 年間の研究成果をすべて網羅することは不可能であり, 発表された臨床試験・基礎実験結果からインパクトの高いものに関して概説した。実際の臨床現場では, 糖尿病症例は他の腎疾患に比し代謝異常に基づく腎臓のみならず多彩な臓器における合併症を有しており, 糖尿病性腎症(腎臓病)の診療を行う主治医には血糖・血圧, 脂質管理などに対する広い視野と豊富な知識が要求されることは言うまでもない。臨床試験結果からも明らかのように, 糖尿病治療薬と合併症抑制は切っても切れない関係になっている。これはすなわち, 糖尿病専門医が腎臓に対して, 腎臓専門医が糖尿病に対して病態生理の理解を深める必要があることを意味する。薬剤介入に関しても病態

を理解したうえでの一元的な管理, もしくは深い連携のものとチーム医療が実施できなければ糖尿病性腎症(腎臓病)症例が不利益を被る可能性もある。更なる研究成果の集積とそれを理解した人材育成, チーム形成が必要である。

利益相反自己申告: 日本イーライリリー(講演料), 日本ペーリンガーインゲルハイム(講演料, 研究費・助成金, 寄付講座), サノフィ(講演料, 奨学寄付金), 田辺三菱製薬(講演料, 奨学寄付金, 寄付講座), アステラス製薬(講演料, 奨学寄付金), キッセイ薬品工業(奨学寄付金), ノバルティスファーマ(奨学寄付金), MSD(奨学寄付金), 興和(奨学寄付金), 協和発酵キリン(奨学寄付金, 寄付講座), バイエル薬品(奨学寄付金), 大正富山医薬品(奨学寄付金, 寄付講座), 第一三共(奨学寄付金), ファイザー(奨学寄付金), 日本たばこ産業(奨学寄付金), 武田薬品工業(奨学寄付金), 小野薬品工業(寄付講座)

文献

1. Afkarian M, et al. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988-2014. *JAMA* 2016 ; 316 ; 602-610. doi : 10.1001/jama.2016.10924
2. Moriya T, et al. Renal histological heterogeneity and functional progress in normoalbuminuric and microalbuminuric Japanese patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2, e000029. 2014. doi : 10.1136/bmjdr-2014-000029.
3. Cherney DZI, et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease : an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *The lancet. Diabetes & Endocrinology* 2017 ; 5 : 610-621. doi : 10.1016/S2213-8587(17)30182-1.

4. Neal B, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 644–657. doi : 10.1056/NEJMoa1611925.
5. Mann JFE, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 839–848. doi : 10.1056/NEJMoa1616011.
6. Marso SP, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 1834–1844. doi : 10.1056/NEJMoa1607141.
7. Kanasaki K, et al. Linagliptin-mediated DPP-4 inhibition ameliorates kidney fibrosis in streptozotocin-induced diabetic mice by inhibiting endothelial-to-mesenchymal transition in a therapeutic regimen. *Diabetes* 2014 ; 63 : 2120–2131. doi : 10.2337/db13-1029.
8. Shi S, Kanasaki K, Koya D. Linagliptin but not sitagliptin inhibited transforming growth factor-beta2-induced endothelial DPP-4 activity and the endothelial-mesenchymal transition. *Biochem Biophys Res Commun* 2016 ; 471 : 184–190. doi : 10.1016/j.bbrc.2016.01.154.
9. Green JB, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 232–242. doi : 10.1056/NEJMoa1501352.
10. White WB, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 1327–1335. doi : 10.1056/NEJMoa1305889.
11. Scirica BM, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 1317–1326. doi : 10.1056/NEJMoa1307684.
12. Groop PH, et al. Linagliptin and its effects on hyperglycaemia and albuminuria in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction : the randomized MARLINA-T2D trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 2017 ; 19 : 1610–1619. doi : 10.1111/dom.13041.
13. Qi W, et al. Pyruvate kinase M2 activation may protect against the progression of diabetic glomerular pathology and mitochondrial dysfunction. *Nat Med* 2017 ; 23 : 753–762. doi : 10.1038/nm.4328.
14. Higgins DF, et al. Hypoxia promotes fibrogenesis *in vivo* via HIF-1 stimulation of epithelial-to-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 2007 ; 117 : 3810–3820. doi : 10.1172/JCI30487.
15. Kimura K, et al. Stable expression of HIF-1alpha in tubular epithelial cells promotes interstitial fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008 ; 295 : F1023–1029. doi : 10.1152/ajprenal.90209.2008.
16. Hato T, et al. Novel application of complimentary imaging techniques to examine *in vivo* glucose metabolism in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*, *ajprenal* 00535 02015, 2016. doi : 10.1152/ajprenal.00535.2015.