

정상 알부민뇨를 보이면서 사구체여과율이 감소된 제2형 당뇨병환자의 임상적 의의

영남대학교 의과대학 내과학교실

이지은 · 원규장 · 이형우 · 윤지성

Clinical Significance of Decreased Glomerular Filtration Rate (GFR) without Albuminuria among Type 2 Diabetics

Ji Eun Lee, Kyu Chang Won, Hyoung Woo Lee, Ji Sung Yoon

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Yeungnam University

Abstract

Background: Microalbuminuria in type 2 diabetes is a predictor of development of clinical nephropathy and cardiovascular disease. But, it has been reported that reduced glomerular filtration rate (GFR) may occur in some normoalbuminuric diabetic patients. The aim of this study was to identify whether decreased GFR without microalbuminuria is to predict diabetic vascular complications.

Methods: Between January 1998 and February 2001, 73 patients with type 2 diabetes who visited Yeungnam university medical center were divided into 5 groups according to initial GFR ranges: group 1 (GFR < 30 mL/min), group 2 (30 ≤ GFR < 60 mL/min), group 3 (60 ≤ GFR < 90 mL/min), group 4 (90 ≤ GFR < 125 mL/min), group 5 (125 mL/min ≤ GFR). They were examined for microvascular and macrovascular complications initially and after 4 years.

Results: Decreased GFR had a negative correlation with age ($r = -0.472$, $P = 0.001$). Decreased GFR without microalbuminuria had a significant correlation with development of diabetic nephropathy ($P = 0.016$) after 4 years. There were no significant correlation with the prevalence of diabetic retinopathy, peripheral neuropathy, and macrovascular disease. But, our study showed that coronary artery disease had an increasing tendency with decreased GFR without statistical significance ($P = 0.085$).

Conclusions: Our data suggest that reduced GFR, independent of albuminuria, may be an important predictor of diabetic nephropathy and coronary artery disease to some extent. So we recommend that not only the microalbuminuria, but also the decrease in GFR should be evaluated at the follow-up of patients with type 2 diabetes. (KOREAN DIABETES J 32:252-258, 2008)

Key Words: Diabetic nephropathy, Glomerular filtration rate, Microalbuminuria

서 론

당뇨병은 관상동맥질환의 발생을 3배 이상 증가시키는

것으로 알려져 있으며 당뇨병환자에서 미세알부민뇨는 관상동맥질환을 포함하는 심혈관질환 및 사망의 중요한 예측인자로 보고되고 있다¹⁾. 과거 미국 당뇨병학회에서는 미세알

접수일자: 2007년 10월 10일, 통과일자: 2008년 5월 22일, 책임저자: 윤지성, 영남대학교 의과대학 내과학교실

* 본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 이루어진 것임.

부민뇨 등의 미세혈관 합병증이 있거나, 말초혈관질환, 심전도 이상소견을 가지는 당뇨병환자에서 심혈관질환의 비침습적 검사를 권유하였지만²⁾, 증상이 없는 환자들에게도 검사가 필요한지에 대해선 충분한 근거가 부족하였다³⁾. 당뇨병환자에서 미세알부민뇨의 검출은 초기 당뇨병성 신장병증의 첫 임상적 징후일 뿐만 아니라 당뇨병성 미세혈관 합병증 및 대혈관 합병증을 예측하는 지표로 알려져 있지만^{4,5)}, 최근 일부 당뇨병환자에서 미세알부민뇨 및 전형적인 당뇨병성 사구체경화증의 병리학적 변화 없이 사구체여과율이 감소된 경우의 임상적 의의에 대한 연구들이 있다^{6,7)}. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)에서 발표한 연구 결과에 따르면 당뇨병환자의 20%가 단백뇨 없이 중증 만성 신질환을 가지는 것으로 나타났으며^{7,8)}, Kramer 등⁹⁾은 사구체 여과율이 60 mL/min/ 1.73 m² 이하인 당뇨병환자의 30%에서 알부민뇨와 당뇨병성 망막병증이 동반되지 않았다고 보고하였다. 당뇨병에서 단백뇨를 동반하지 않으면서 사구체 여과율이 감소되는 만성 신질환의 발생의 원인은 아직 명확히 밝혀지진 않았지만 사구체 소실, 간질의 섬유화, 나이와 연관된 신장의 노화 및 동맥경화와 같은 허혈성 혈관질환이 중요한 기전으로 작용하는 것으로 생각되어지고 있으며⁶⁾, Henry 등⁹⁾은 알부민뇨의 유무와 관계없이 사구체 여과율의 감소가 심혈관질환 발생의 중요한 예측인자인 것으로 보고하였다.

이에 저자 등은 미세알부민뇨를 동반하지 않으면서 사구체여과율이 감소된 제2형 당뇨병환자군을 대상으로 임상적 특징과 당뇨병성 합병증의 예측인자로서의 의미를 알아보았다.

대상 및 방법

1. 연구 대상 및 방법

1998년에서 2001년 사이 본원 내분비내과를 내원하여 제2형 당뇨병으로 4년간 정기적 추적관찰이 가능하였던 환자 중 내원 당시 미세알부민뇨를 포함한 당뇨병성 미세혈관 합병증 및 대혈관 합병증이 없으며 소변검사에서 혈뇨 및 세균뇨 소견이 없는 환자 73명을 대상으로 연구를 시행하였다. 사구체여과율은 24시간 소변의 크레아티닌 청소율 (urine creatinine/serum creatinine × 1,440/24 hr urine volume)을 통해 계산하였으며, 미세알부민뇨 측정에는 spot urine의 urine albumin (μg/mL)/creatinine (mg/mL) ratio를 이용하였다. 병력 청취 및 신경전도 검사, 안저검사, 미세알부민뇨, 심전도, 99mTc-MIBI scan 등으로 당뇨병성 합병증 발생유무를

측정하였으며 혈당, 혈압, 혈청 지질 농도 및 기타 임상지표들을 검사하였다. 요 및 혈액 검사 상 다른 신질환을 의심할 만한 소견이 있는 환자와 레닌-안지오텐신계 억제제의 복용력이 있는 환자는 연구에서 제외하였다.

모든 대상 환자들에서 안저 검사를 시행하였으며 안저 검사상 증가된 혈관 투과성, 미세 동맥류, 유리체 출혈, 미세 경색, 점상 출혈, 면화반, 신생 혈관, 망막 박리, 및 확장된 정맥 등의 소견 중 한 가지 이상의 소견이 있는 환자를 당뇨병성 망막병증으로 진단하였으며, 당뇨병성 신장병증은 미세단백뇨 이상 ($\geq 30 \mu\text{g}/\text{mg}$)으로 알부민이 소변으로 배출되는 환자에서 진단하였으며 감각이상, 손발 저림 등의 증상이 있으면서 신경전도 속도 검사에서 명확한 신경병증의 소견이 있을 때 당뇨병성 신경병증으로 진단하였다. 고혈압은 2003 ESH/ESC Hypertension Guidelines¹⁰⁾에서 제시한 진단기준에 의해 수축기 혈압 140 mmHg 이상 또는 이완기 혈압 90 mmHg 이상이거나, 현재 고혈압 약제를 복용 중인 환자로 정의하였다. 대혈관 합병증(관상동맥질환, 뇌혈관질환, 말초혈관질환)은 연구 시작 때와 4년 후에 시행한 병력청취, 심전도, 99mTc-MIBI scan, brain MRI, MR angiography 및 duplex scan 등을 통하여 조사하였다. 본 연구는 초기 사구체여과율에 따라 환자들을 5그룹으로 나눠 연구를 시행하였다 (group 1; GFR < 30 mL/min, group 2; $30 \leq \text{GFR} < 60 \text{ mL}/\text{min}$, group 3; $60 \leq \text{GFR} < 90 \text{ mL}/\text{min}$, group 4; $90 \leq \text{GFR} < 125 \text{ mL}/\text{min}$, group 5; $125 \text{ mL}/\text{min} \leq \text{GFR}$).

2. 통계 분석

모든 통계 처리에는 SPSS 13.0 for Windows를 사용하였으며 모든 자료는 평균 ± 표준오차로 표시하였다. 연속변수 분석은 Leven's test를 사용하였으며 명목변수 분석은 Chai-square test를 사용하였고 통계의 유의 수준은 95%, 신뢰구간은 P값 0.05 미만으로 정의하였다.

결 과

본 연구에 포함된 환자에서 Group 1이 6명, Group 2가 19명, Group 3이 24명, Group 4가 12명 그리고 Group 5가 12명으로 평균 사구체 여과율은 Group 1이 $22.4 \pm 2.2 \text{ mL}/\text{min}$ Group 2가 $46.7 \pm 1.4 \text{ mL}/\text{min}$, Group 3이 $75.1 \pm 1.7 \text{ mL}/\text{min}$, Group 4가 $106.9 \pm 3.0 \text{ mL}/\text{min}$, Group 5가 $145.4 \pm 4.0 \text{ mL}/\text{min}$ 이었다. 평균 나이는 Group 1이 65.5 ± 4.5 세, Group 5가 52.83 ± 1.75 세로 사구체 여과율과 음

의 상관관계를 보였다($r = -0.472$, $P = 0.001$) (Table 1). 체질량지수, 수축기 및 이완기 혈압, 공복 혈당, 기저 C-peptide, HbA1c는 다섯 군에서 유의한 차이가 없었으며 total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol도 유의한 차이는 없었다(Table 1). 감소된 사구체 여과율과 4년 후 추적 검사상 당뇨병성 합병증 발생과의 상관관계를 살펴보았다. 4년 추적 기간 중 당뇨병성 신장병증은 Group 1이 83.3% (5/6), Group 2가 57.9% (11/19), Group

3이 41.7% (10/24), Group 4가 33.3% (4/12), Group 5가 33.3% (4/12)에서 발생하여 초기의 사구체 여과율과 4년 후 당뇨병성 신장병증의 발생 사이에 유의한 상관관계를 보였으며($P = 0.016$) (Fig. 1A), 당뇨병성 신경병증과 망막병증은 사구체 여과율과 유의한 연관성이 없었다($P = 0.317$, $P = 0.15$) (Table 2). 뇌혈관질환 및 말초혈관질환의 발생은 4년간 추적 관찰 중 사구체 여과율과 유의한 상관관계는 없었으나 관상동맥질환의 발생은 중등도 이상으로 사구체 여과율

Table 1. Clinical characteristics of each groups

	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5
GFR (mL/min)	< 30	$30 \leq < 60$	$60 \leq < 90$	$90 \leq < 125$	$125 \leq$
Numbers	6	19	24	12	12
Age (years)*	65.5 ± 4.5	60.63 ± 2.73	54.17 ± 1.59	52.67 ± 2.98	52.83 ± 1.75
Sex (M/F)	4/2	10/9	13/11	9/3	9/3
BMI (kg/m^2)	24.8 ± 0.7	21.8 ± 0.7	21.6 ± 0.5	22.8 ± 0.7	23.6 ± 1.0
Systolic BP (mmHg)	136.4 ± 3.9	129.5 ± 8	128.6 ± 4.8	129.7 ± 8.6	126.2 ± 3.9
Diastolic BP (mmHg)	84.4 ± 2.24	82 ± 4	79.5 ± 3.7	80.8 ± 4.8	81.5 ± 2.8
FBG (mg/dL)	195.6 ± 37.8	206.5 ± 14.7	214.5 ± 13.2	196.3 ± 32.6	208.3 ± 8.7
basal C-pep ($\mu\text{IU/mL}$)	3.0 ± 0.6	2.1 ± 0.3	1.8 ± 0.3	2.4 ± 0.5	1.7 ± 0.3
HbA1c (%)	9.9 ± 0.6	9.8 ± 0.5	9.8 ± 0.4	9.8 ± 0.6	10.4 ± 0.9
T-chol (mg/dL)	281.6 ± 86.8	189.9 ± 6.6	193.2 ± 8.3	180.0 ± 20.0	179.2 ± 12.6
Triglyceride (mg/dL)	187.0 ± 43.4	101.1 ± 13.7	155.8 ± 15.7	180.6 ± 25.3	159.2 ± 27.9
HDL-chol (mg/dL)	36.4 ± 5.3	45.7 ± 4.8	43.2 ± 2.7	43.2 ± 5.4	40.2 ± 2.7
LDL-chol (mg/dL)	207.7 ± 76.6	120.1 ± 10.9	129.0 ± 8.0	111.9 ± 19.5	120.3 ± 13.9
GGT (U/L)	23.5 ± 7.5	46.1 ± 10.0	22.6 ± 2.5	26.7 ± 4.0	30.4 ± 12.3
GFR*	22.4 ± 2.2	46.7 ± 1.4	75.1 ± 1.7	106.9 ± 3.0	145.4 ± 4.0

BP, blood pressure; BMI, body mass index; FBG, fasting blood glucose; C-pep, C-peptide; T-chol, total cholesterol; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; GGT, γ -glutamyl transferase; GFR, glomerular filtration rate. * $P < 0.05$.

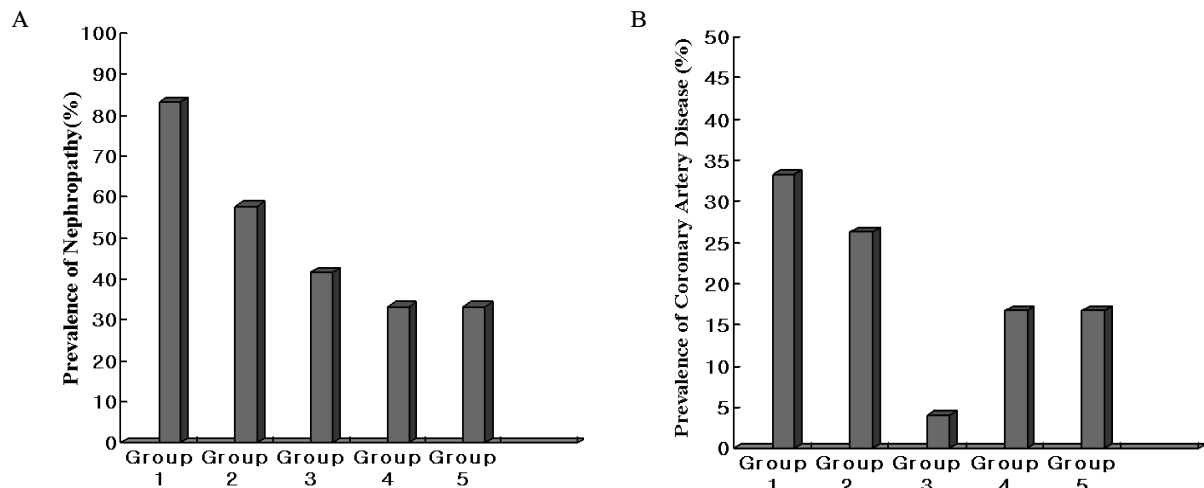


Fig. 1. A. The prevalence of diabetic nephropathy after 4 years by each group ($P = 0.016$). B. The prevalence of coronary heart disease after 4 years by each group ($P = 0.085$).

Table 2. Follow-up diabetic complications of each groups

	Group 1 (n = 6)	Group 2 (n = 19)	Group 3 (n = 24)	Group 4 (n = 12)	Group 5 (n = 12)
Diabetic retinopathy (n)	5	5	11	6	4
Diabetic nephropathy (n)	51	11	10	4	4
Diabetic neuropathy (n)	4	11	10	4	7
Coronary artery disease (n)	2	5	1	2	2
Cerebrovascular disease (n)	2	4	2	2	0
Peripheral vascular disease (n)	1	2	2	0	3

Table 3. Logistic regression analysis of diabetic nephropathy predictors

	Regression coefficient	P value	Odds ratio	95% Confidence interval
Sex	0.516	0.787	0.855	0.274~2.669
Age	0.160	0.677	1.013	0.954~1.074
Hypertension	0.416	0.967	0.976	0.317~3.006
GFR*	0.005	0.021	0.979	0.962~0.997

* GFR, glomerular filtration rate.

이 감소된 Group 1, Group2에서 33.3% (2/6), 26.3% (5/19)으로 증가하는 경향을 보였다(Fig. 1B). 당뇨병성 신장병증 위험요소들에 대해 다중회귀분석을 시행한 결과 성별, 나이, 고혈압 등은 유의한 연관성이 없었지만 사구체 여과율은 상대 위험도 0.979로 유의한 연관성이 있었다($P = 0.021$) (Table 3).

고 찰

미국에서 발생하는 말기 신부전 원인 중 제2형 당뇨병이 절반 이상을 차지하는 것으로 알려져 있으며¹¹⁾ 10년 내 제2형 당뇨병과 말기 신부전의 환자 수가 2배로 증가할 것이라는 보고가 있어¹²⁾, 제2형 당뇨병환자에서 만성 신부전의 발생에 대한 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다. 전형적인 당뇨병성 신장병증의 병리학적 변화는 기저막의 증식, 사구체 간질의 경화, 미세 동맥류, 유리질증 및 유리질 동맥 경화증과 같은 사구체 경화증으로¹³⁾ 이로 인해 알부민뇨가 발생하며 그 외 다른 미세혈관질환이 발생하는 것으로 알려져 있었다¹⁴⁾. 하지만 중등도 이상으로 사구체 여과율이 감소된 당뇨병환자에서 알부민뇨와 당뇨병성 망막병증이 동반되지 않는 경우가 30% 정도로 보고되고 있어^{6,7)} 미세알부민뇨만으로 당뇨병에서 발생하는 신 질환을 예측하는 데는 한계가 있다. 현재 National Kidney Foundation은 제2형 당뇨병환자에서 소변의 알부민, 안지오텐신, 혈압뿐 아니라 MDRD formula¹⁵⁾ 또는 Cockcroft-Gault formula¹⁶⁾를 이용하여 사구체 여과율의 모니터링을 권고하고 있다^{17,18)}. 본 연구에서

미세알부민뇨 없이 사구체 여과율이 감소된 환자군에서 4년 후 미세알부민뇨 이상의 당뇨병성 신장병증 발생이 유의하게 증가하는 것을 볼 수 있었으며 따라서 제2형 당뇨병환자에서 미세알부민뇨 유무와 관계없이 사구체여과율의 감소만으로도 당뇨병성 신장병증의 예측인자로서 의미가 있을 것으로 보이며 당뇨병환자의 추적관찰 시 미세알부민뇨뿐 아니라 사구체 여과율의 추적관찰도 함께 시행되어야 할 것으로 생각된다. 또한 사구체 여과율이 감소된 군일수록 정상인 군에 비해 나이가 상대적으로 많은 것으로 나타나 고령의 당뇨병환자일수록 신병증의 진행에 있어서 단백뇨의 검출보다는 사구체 여과율의 감소가 먼저 나타날 수 있음을 시사한다. 일반인을 대상으로 한 최근 연구들에 따르면 중등도 이상의 사구체 여과율 감소와 심혈관질환의 이환율 및 사망률 사이에 연관성이 있으며^{9,19,20)} 또한 심혈관질환이 있는 환자에서 중등도의 사구체 여과율 감소는 사망률의 증가와 관련 있는 것으로 보고되고 있다^{21,22)}. 당뇨병환자에서도 사구체 여과율의 감소는 심혈관질환 발생의 위험성을 증가시키며 심혈관질환 발생의 중요한 예측인자로 보고되고 있으며¹⁾, Taniwaki 등²³⁾은 도플러 초음파를 이용하여 알부민뇨가 없는 당뇨병환자에서 사구체 여과율 감소와 경동맥 내 중막 두께 및 신동맥의 저항 지수가 연관성이 있다고 보고하였다. Kramer 등⁶⁾은 알부민뇨 없이 사구체 여과율이 감소된 당뇨병환자들에 대한 연구에서 신동맥의 동맥경화 등이 만성 신질환 발생의 주요 원인으로 보고하였으며, Knobler 등¹⁾은 동맥경화증이 사구체 여과율 감소와 심혈관질환 발생 사이의 연관성을 설명하는 주요 병리 기전으로 보고하였다. 본 연구에서도 통계적 유의성은 없었지만 중등

도 이상으로 사구체 여과율이 감소된 환자군에서 관상동맥 질환의 발생 빈도가 증가하는 경향을 보였다.

본 연구는 대상 환자 수가 소규모이고, 혈청 크레아티닌 이 정상인 환자들만을 대상으로 하였기 때문에 GFR이 15 mL/min 미만으로 감소된 환자군이 적고, GFR이 125 mL/min 이상으로 증가된 환자군의 수가 많아, 일반적으로 이용되는 사구체 여과율에 따른 신질환의 분류와는 차이가 있다는 제한점을 가지며, 당뇨병환자에서 사구체 여과율과 당뇨병성 미세혈관 합병증 및 심혈관질환을 포함하는 대혈관질환과의 연관성에 대해 좀 더 많은 연구가 향후 시행되어야 할 것으로 생각된다.

결론적으로, 제2형 당뇨병환자에서 미세알부민뇨가 없이 사구체여과율의 감소만으로도 미세알부민뇨 이상의 당뇨병성 신장병증의 발생 예측인자로 의미가 있을 것으로 생각되며 당뇨병환자의 추적관찰 시 미세알부민뇨뿐 아니라 사구체 여과율의 추적관찰도 함께 시행되어야 할 것으로 생각된다.

요 약

연구 배경: 당뇨병환자에서 미세알부민뇨 검출은 초기 당뇨병성 신장병증의 첫 임상적 징후일 뿐만 아니라 심혈관 질환 등의 이환율 및 사망률 증가를 예측하는 지표로 알려져 있다. 반면 일부 당뇨병환자에서 미세알부민뇨를 동반하지 않으면서 사구체여과율이 감소된 경우가 있는데 여기엔 전형적인 당뇨병성 사구체경화증이라는 병리학적 소견이 동반되지 않는다는 보고도 있어 허혈성 혈관질환 등의 다른 기전이 관여할 것으로 여겨진다. 따라서 본 연구에서는 미세알부민뇨를 동반하지 않으면서 사구체여과율이 감소된 제2형 당뇨병환자군을 대상으로 하여 임상적 특징 및 당뇨병성 합병증의 예측인자로서의 의미를 알아보려고 하였다.

방법: 1998년에서 2001년 사이 본원 내분비내과를 내원하여 제2형 당뇨병으로 4년간 정기적 추적관찰이 가능하였던 환자 중 내원 당시 미세알부민뇨를 포함한 당뇨병성 합병증을 동반하지 않은 환자 73명을 대상으로 하였다. 사구체여과율은 24시간 소변을 이용한 크레아티닌 청소율을 이용하였으며, 미세알부민뇨는 spot urine (random urine albumin/creatinine ratio)을 이용하였다. 요 및 혈액 검사상 다른 신질환을 의심할 만한 소견이 있는 환자는 대상에서 제외하였다. 병력 청취 및 신경전도검사, 안저검사, 미세알부민뇨검사, 심전도, 99mTc-MIBI scan 등으로 당뇨병성 합병증 발생유무를 측정하였으며 혈당, 혈압, 혈청 지질 농도 및 기타 임상지표들을 검사하였다.

결과: 사구체여과율은 나이와 음의 상관관계를 보였다 ($r = -0.472$, $P = 0.001$). 4년 추적 기간 중 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 신경병증의 발생은 사구체여과율과 통계적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았으나 ($P = 0.317$, $P = 0.15$) 당뇨병성 신장병증의 발생은 사구체여과율과 통계적으로 유의한 상관관계를 보였다 ($P = 0.016$). 심혈관질환은 추적 관찰 중 12예 (16%)에서 발생하였으며 중등도 이상으로 사구체 여과율이 감소된 환자군에서 증가하는 경향으로 보였다 ($P = 0.085$).

결론: 제2형 당뇨병환자에서 미세알부민뇨가 없이 사구체여과율의 감소만으로도 당뇨병성 신장병증의 예측인자로 의미가 있을 것으로 보이며 당뇨병환자의 추적관찰 시 미세알부민뇨뿐 아니라 사구체 여과율의 추적관찰도 함께 시행되어야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- Knobler H, Zornitzki T, Vered S, Oettinger M, Levy R, Caspi A, Faraggi D, Livschitz S: *Reduced glomerular filtration rate in asymptomatic diabetic patients. J Am Coll Cardiol* 44:2142-8, 2004
- American Diabetes Association: *Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes. Diabetes Care* 21:1551-9, 1998
- Grundy SM, Garber A, Goldberg R, Havas S, Holman R, Lamendola C, Howard WJ, Savage P, Sowers J, Vega GL. Prevention conference VI: *Diabetes and cardiovascular disease. Writing group IV: lifestyle and medical management of risk factors. Circulation* 105:e153-8, 2002
- Dinneen SF, Gerstein HC: *The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a systematic overview of the literature. Arch Intern Med* 157:1413-8, 1997
- Cooper ME: *Pathogenesis, prevention and treatment of diabetic nephropathy. Lancet* 352:213-9, 1998
- Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY: *Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. JAMA* 289:3273-7, 2003
- MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S,

- Smith TJ, McNeil KJ, Jerums G: *Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. Diabetes Care* 27:195-200 2004
8. Garg AX, Kiberd BA, Clark WF, Haynes RB, Clase CM: *Albuminuria and renal insufficiency prevalence guides population screening: results from the NHANES III. Kidney Int* 61:2165-75, 2002
9. Henry RM, Kostense PJ, Bos G, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD: *Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn Study. Kidney Int* 62:1402-7, 2002
10. Cifkova R, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Heagerty AM, Kiowski W, Kjeldsen S, Lüscher T, Mallion JM, Mancina G, Poulter N, Rahn KH, Rodicio JL, Ruilope LM, van Zwieten P, Waeber B, Williams B, Zanchetti A: *ESH/ESC Hypertension guidelines committee: Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. J Hypertens* 21:1779-86, 2003
11. USRDS 2002 Annual Data Report: *Atlas of end stage renal disease in the United State. Bethesda, Md: National institutes of health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease: 2002*
12. Xue JL, Ma JZ, Louis TA, Collins AJ: *Forecast of the number of patients with end stage renal disease in the United States to the year 2010. J Am Soc Nephrol* 12:2753-8, 2001
13. Olson J, Diabetes mellitus. in: Jenette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG, eds: *Hepinstall's Pathology of the Kidney. 5th ed. Philadelphia, Pa:Lippincott-Raven; 1247-86, 1998*
14. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E: *The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. Diabetes* 32: 64-78, 1983
15. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D: *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med* 130:461-70, 1999
16. Cockcroft DW, Gault MH: *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron* 16:31-41, 1976
17. National Kidney Foundation: *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis* 39:S1-246, 2002
18. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenti P: *Clinical practice: nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med* 346:1145-51, 2002
19. Rahman M, Brown CD, Coresh J, Davis BR, Eckfeldt JH, Kopyt N, Levey AS, Nwachuku C, Pressel S, Reisin E, Walworth C: *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group: The prevalence of reduced glomerular filtration rate in older hypertensive patients and its association with cardiovascular disease. Arch Intern Med* 164:969-76, 2004
20. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW: *American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention: Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. A statement from the American heart association councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. Circulation* 108:2154-69, 2003
21. Sadeghi HM, Stone GW, Grines CL, Mehran R, Dixon SR, Lansky AJ, Fahy M, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, Stuckey TD, Turco M, Carroll JD: *Impact of renal insufficiency in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. Circulation* 108:2769-75, 2003
22. Best PJ, Lennon R, Ting HH, Bell MR, Rihal CS, Holmes DR, Berger PB: *The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. J Am Coll*

Cardiol 39:1113-9, 2002

23. Taniwaki H, Nishizawa Y, Kawagishi T, Ishimura E, Emoto M, Okamura T, Okuno Y, Morii H: *Decrease*

in glomerular filtration rate in Japanese patients with type 2 diabetes is linked to atherosclerosis. Diabetes Care 21:1848-55, 1998