

비당뇨병성 신병증 치료

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 신장내과

김 윤 구

만성신질환은 우리나라에서 뿐만 아니라 전세계적으로 환자 수가 계속 증가하고 있다. 만성신질환은 진행되는 경향이 있어 결국 이 환자들이 증가하면 신체 요법이 필요한 말기신부전증 환자수가 증가하게 되어 전세계적으로 건강 재정에 큰 부담이 되고 있다.

우리나라의 경우에는 과거 10여년 동안 말기신부전증 환자 발생률이 매년 10% 이상 증가하여 2003년도 신환 발생이 백만명당 150명에 이르고 있으며³⁾ 이는 유럽에서 평균 (135명/백만명)과 비슷하나 미국 (336명/백만명) 보다는 낮은 수준이다²³⁾. 우리나라에서도 향후 다른 구미 선진국들과 마찬가지로 적어도 매년 5-8% 증가율을 지속적으로 보일 것이다. 증가 이유에는 크게 두 가지가 있다. 하나는 인구 노령화이며 말기신부전증 환자 발생률이 노인에서 월등히 높다 (미국에서 65세 이상에서 말기신부전증 발생률 1,200명/백만명). 다른 이유는 전세계적인 제2형 당뇨병 환자 수의 급격한 증가이다. 전세계적으로 당뇨병환자는 1억5천400만명 정도이며 20년 내에 2배가 될 것으로 추정된다²³⁾. 이러한 증가는 특히 저개발국가에서 두드러지며 우리나라의 경우 2003년도 당뇨병 유병률은 8.29%로 이미 400만명을 넘어섰고 2030년이 되면 700만명을 넘어 총인구의 14.3%가 될 것으로 예측된다. 이미 우리나라에서 새로 발생하는 말기신부전증의 43%는 당뇨병으로 발생하며³⁾ 향후 당뇨병 환자수가 급증함에 따라 당뇨병성 신병증도 비례하여 급격히 증가할 것이다. 말기신부전증 환자수에 비하면 그 전 단계 환자들을 포함한 만성신질환은 약 50배에 이를 것으로 생각된다⁷⁾. 우리나라에서 자료는 없지만 다른 나라 자료로 보면 초기 환자를 포함한 만성신질환 환자수는 전 인구의 6-11%에 해당된다. 따라서 만성신질환 환자를 조기 발견하고 신질환 진행을 예방하는 것이 중요하다.

혈압 조절과 단백뇨 조절

혈압 조절이 신장 기능 보호 효과는 단백뇨 감소 정도와 연관성이 높으며 치료 원칙과 목표는 다음과 같은 대형 임상 시험 결과에 근거를 하고 있다.

1. MDRD 연구와 UKPDS, HOT 연구

대표적인 시험이 Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 연구이며 일반적인 혈압 목표 (대략 140/85 mmHg, MAP 107 mmHg)와 낮은 목표 (대략 125/75 mmHg, MAP 92 mmHg)로 무작위로 나누어 관찰하였다²⁹⁾. 평균 기저 GFR이 39 mL/min 인 585명 환자에서 3년 동안 관찰한 연구 결과는 다음과 같이 요약된다.

- 단백뇨가 1 g/일 미만인 군에서는 GFR 감소가 가장 느렸으나 (2.8-3.0 mL/min year) 적극적 혈압 조절이 더 좋지는 않았다.
- 치료 전 단백뇨양이 많을수록 진행 속도는 빨랐으나 적극적인 혈압 조절 시에 효과가 더 좋았다.

적극적인 혈압 조절의 안전성 대해서는 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)와 Hypertension Optimal Treatment (HOT) 연구로 알 수 있다. UKPDS에서는 제 2형 당뇨병환자에서 혈압이 감소할수록 미세혈관 합병증이 감소함을 보여주었고 이는 평균 수축기 혈압이 114 mmHg에서도 관찰되었다⁴⁾. HOT 연구는 120/70 mmHg까지는 심혈관계 질환 발생이나 사망률과 연관성이 없었다. 이중 당뇨병 환자군에서는 이완기 혈압이 80 mmHg 이하일 때 심혈관계 질환이나 사망률이 가장 적었다¹¹⁾.

2. Benazepril 임상시험

MDRD 연구에서는 대상 환자의 절반에서 ACEI가 사용되었으나 ACEI가 신장 보호나 단백뇨 감소에 더

효과적인지를 보여주지 못했으며 benazepril이나 rampril을 사용한 연구에서 보여주었다. 600명의 만성신질환 환자를 대상으로한 benazepril 연구에서는 혈압이 다른 약물들로 조절된 상태에서 이 약물이 추가되었으며 그 결과는 다음과 같았다²²⁾.

- Benazepril은 혈압 강하 (이완기혈압 3.5-5.0 mmHg)가 위약 (0.2 mmHg)보다 더 컸으며 단백뇨는 25% 감소하였다.
- 일차 end-point (혈장 크레아티닌이 두 배가 되거나 투석치료 시작)로 진행된 투약군에서 적었으며 위험감소율 (risk reduction)은 전체 환자군에서는 53%, 치료 전 Ccr >45 mL/min인군에서는 71%, Ccr ≤46 mL/min인 군에서는 46%이었다.
- 만성사구체신염군과 당뇨병성 신병증 군에서 특히 효과가 좋았다. 고혈압성 신병증이 경우에는 너무 이벤트가 적게 일어나 결론을 지을 수 없었다.
- 다낭성신병증이나 단백뇨가 <1 g/day인 경우에는 효과가 없었다.

3. Ramipril Efficacy in Nephropathy (REIN) 시험

이 임상 연구는 비당뇨병성 신병증 환자들을 대상으로 rampril과 위약 (다른 혈압강화제는 사용)으로 이완기 혈압 <90 mmHg를 목표로 조절하였다. 혈압 조절 정도는 양군에서 차이가 없었으며 이 시험은 단백뇨 >3 g/day인 군에서 ACEI의 신기능 보호 효과가 좋아 조기에 종료되었다 (신기능 감소율 0.53 vs. 0.88 mL/min/month 위약군)²⁾. REIN 연구와 후속 연구 결과를 종합하면 단백뇨가 심한 환자들에서 ACEI의 신기능 보호 효과가 보다 우수했다³³⁾.

4. Meta-analysis

ACEI의 비당뇨병성 신병증 환자들에서 신기능 보호 효과는 두 종류 meta-analyses에서도 밝혀졌다. 그러나 단백뇨가 0.5 g/day 미만인 환자들에서도 효과가 있는지는 확실하지 않다^{10, 16)}.

이상을 정리하면 비당뇨병성 신병증 환자들에서 철저한 혈압 조절은 신기능을 보호하며 만성사구체신병증 환자나 단백뇨가 1 g/day 이상인 환자들에서는 ACEI가 더욱 효과적이라 할 수 있다. 신기능이 저하

된 경우라도 ACEI는 효과적일 수 있으며 보호 효과는 단백뇨가 심할수록 더 크고 처음 2개월 이내에 단백뇨 감소가 발생한다. 신기능 보호는 단백뇨 감소 정도와 비례하므로 단백뇨가 좋은 예후 인자이다.

5. angiotensin receptor blocker (ARB) 치료

ARB는 기침, 혈관부종, 알러지 등으로 ACEI를 복용하기 힘든 환자들에게 추천된다. 또한 ARB는 ACEI에 비하여 혈청 포타시움치를 덜 상승시킬 수 있다. ARB는 제 2형 당뇨병 환자들에서 단백뇨를 감소시키고 신기능을 보호한다^{6, 21)}. 제2형 당뇨병환자에서 ACEI에 관해서는 대형 임상 연구 결과는 없어 미국 당뇨병 학회에서는 당뇨병성 신병증 환자에서 ARB를 초기 치료제로 권유하지만 심장 보호 효과에서 ARB가 ACEI 만큼 효과가 있을 것인가에 관해서는 논란이 있다.

6. ACEI와 ARB 병합 요법

각 약물을 단독으로 사용할 때 보다 병합으로 사용할 때 단백뇨가 더 감소한다. 또한 병합 요법은 각각 약물 보다 신기능 보호 효과가 더 좋을 수 있다²⁵⁾. 이뇨제를 첨가하면 병합 요법의 신기능 보호 효과에 도움을 줄 수 있다. 병합 요법에서 과칼륨혈증 발생 빈도는 각각 최대 용량을 병합하더라도 ACEI 단독 요법에서와 비슷하다.

7. 신기능이 저하된 환자에서 치료

신기능이 저하된 경우에는 과칼륨혈증, 급성신부전증 위험성 증가와 같은 이유들로 ACEI 사용을 주저하게 된다. 그러나 REIN 시험에서 결과를 보면 치료 전 신부전증 정도에 관계없이 신기능 보호 효과가 있었다. 즉 GFR이 11-33 mL/min/1.73m²인 환자군에서도 말기신부전증으로 진행률이 33% 감소하였고 부작용들도 적었다. ACEI 사용 후 GFR 감소는 처음 수일 내에 나타나므로 혈청 크레아티닌과 포타시움을 치료 시작 1주일 이내에 측정하는 것이 도움이 된다. 또한 처음 투여 용량은 낮게 시작해야 한다 (REIN 연구에서는 ramipril 1.25 mg/day로 시작). 이뇨제는 부작용을 예방하기 위해서 ACEI 치료 전에 중단하였다가 체액 용적 조절, 과칼륨혈증 치료 등의 목적으로 다시 투여할 수 있다.

8. 치료 목표

고혈압 환자에서 적정 목표 혈압은 확실하지 않다. 평균 동맥 혈압이 100 mmHg (수축기 고혈압이 없을 때 이완기 혈압 80-85 mmHg에 해당) 이상일 때 GFR 감소 속도가 더 빠른 경향이 있다. 임상 시험 결과를 토대로 볼 때 당뇨병이 없거나 단백뇨가 적은 경우 (<1 g/day)에는 목표 혈압은 130/80 mmHg 미만이다. 만약 당뇨병이 있거나 단백뇨가 >1 g/day이면 목표 혈압은 125/75 mmHg 이하이다.

단백뇨는 치료 전 단백뇨 양을 적어도 35-40% 줄이는 것이 목표이다. 정상 혈압이 환자들에서 단백뇨 감소를 위하여 적극적인 항고혈압 치료를 해야 할 것인가에 대해서는 논란이 있고 대조 임상 시험은 없으나 몇몇 연구자들은 적극적인 치료를 시도 중이다.

9. 기타 약물들

칼슘길항제 (calcium channel blocker, CCB)에서 dihydropyridine (DH)은 단백뇨 감소 효과가 없다. Nonhydropyridine (NDH)의 경우에는 적어도 당뇨병 환자에서는 단백뇨 감소 효과가 조금 있는 것 같다. 그러나 비당뇨병성 신질환에서 칼슘길항제가 신장 기능을 보호할 수 있는지에 대해서 좋은 임상 연구 결과는 없다. 최근 ACEI와 DH 또는 NDH CCB를 병합 요법 연구가 진행되고 있다.

베타 차단제의 경우에는 AASK (African American Study of Kidney Disease and Hypertension)에서 metoprolol의 단백 감소 효과는 ramipril과 거의 비슷하고 amlodipine보다는 우수하다고 보고하였다³⁵⁾. 교감신경계 차단이 역할을 할 것이라 생각된다. 그러나 GFR 감소 속도는 metoprolol 치료 군에서 더 빨랐기 때문에 ACEI보다 우수하다고는 할 수 없다.

단백 식이 제한

단백 식이 제한은 신기능 보호 효과에 의미 있는 효과는 없는 듯하다¹⁹⁾. 비록 최근 meta-analysis에서 비당뇨병성 만성신부전증 환자에서 단백 식이 제한이 효과가 있다고 하였으나 GFR 감소 속도의 차이는 미미하다 (차이 0.53 mL/min/year)¹⁸⁾. 저단백 식이를 하면 여과된 소변 크레아티닌 뿐만 아니라 소변으로 크레아티닌 분비도 감소하는데 분비에 더 영향을 미

치기 때문에 실제 GFR 변화 없이도 신기능이 보호되는 것처럼 보일 수 있다는 주장도 있다¹⁾. 그러나 단백뇨가 나오는 신질환에서는 단백 식이를 보통 식이인 1.0- 1.5 g/kg/day에서 0.7 g/kg/day로 감소시키면 단백뇨를 50% 감소시킬 수 있으며 신증후군 범위 단백뇨에서도 효과가 있다¹³⁾. 동물 실험에서는 동물성 단백을 콩 (soy) 단백질로 대체 시에 단백뇨가 감소하고 사구체 경화증으로 진행되는 것을 억제함이 보고되었다^{34, 35)}. 콩 단백질은 anti-oxidant (isoflavine)과 nitric oxide donor인 L-arginine이 풍부하여 신기능 보호 효과가 있을 수 있다.

고지혈증 치료와 Statin 사용

지질 강하 치료 특히 Statin 치료는 단백뇨를 감소시킬 수 있다. 최근 meta-analysis에서 Statin 치료가 GFR 감소 속도 완화에 효과가 있음을 보여 주었다⁹⁾. Fenofibrate는 크레아티닌 생성을 증가시켜 혈청 크레아티닌을 35%까지 증가시킬 수 있으므로 주의해야 한다¹⁵⁾.

알도스테론 길항제

실험동물 (stroke-prone hypertensive rats)에서는 spironolactone이 혈압 조절과는 무관하게 단백뇨 증가를 방지할 수 있다. 만성신질환 환자에서도 ACEI에 spironolactone (25 mg/day)를 4주 동안 추가하였을 때 단백뇨를 감소시켰다. 그러나 ACEI와 spironolactone의 병합 치료는 심각한 과칼륨혈증을 유발할 수 있다. Eplerenone는 spironolactone보다 더 선택적이며 부작용이 적으며 역시 단백뇨를 감소시킨다^{14, 31)}.

에리스로포이에틴

에리스로포이에틴 수용체가 신장에 존재하며 에리스로포이에틴은 신장세포 생존과 증식을 조절할 가능성이 있다. 또한 저산소증을 완화시킬 수도 있기 때문에 신기능 보호 효과 가능성이 있다. 그러나 전향적 임상 연구에서 효과는 확실하지 않다^{20, 32)}.

전 시킬 수 있다²⁶⁾.

단백 대사물 흡착제

Indoxyl sulfate는 동물모델에서 사구체 경화증을 악화시키는 단백 대사물이다. Indole과 결합하는 경우 흡착제인 AST-120은 만성신부전증 환자에서 혈청과 요 indoxyl sulfate치를 감소시키며 GFR 감소를 호

수분 섭취

만성신부전증 환자에서 수분 섭취를 얼마나 해야 하는가에 대해서는 논란이 있다. 과거로부터 수분 섭취를 충분히 하는 것이 도움이 된다고 권유되었으며

Table 1. 만성신질환 치료 지침과 목표

치료법	치료 지침과 목표
혈압 조절	단백뇨 <1 g/day인 경우 <130-135/80-85 mmHg 단백뇨 >1 g/day인 경우 <125/75 mmHg ACEI 치료 시작 - 효과를 극대화 하기 위하여 염분제한 또는 이뇨제 사용 - ARB 또는 NDH-CCB 추가
ACEI	단백뇨 >1 g/day인 경우 정상 혈압이라도 사용, 심장 질환 예방 효과 부작용 없는 최대 용량 사용, 단백뇨 최소 40% 이상 감소가 목표, <0.5 g/day가 이상적
ARB	단백뇨 감소 효과 증명됨, ACEI에 부작용 시에 일차 선택, 부작용 없는 최대 용량 사용, 단백뇨 최소 40% 이상 감소가 목표, <0.5 g/day가 이상적
ACEI+ARB	ACEI의 최대 용량에 ARB를 추가하면 단백뇨가 더 감소 혈압은 더 감소 안될 수 있음
DH-CCB	DHCCB는 감압 효과는 크나 단백뇨를 감소시키지 못함 ARB와 같이 쓰면 이런 효과는 완화됨
β -blocker	DHCCB에 비해서는 단백뇨 감소 효과가 있음
단백식이제한	비당뇨병성 신질환에서는 효과가 미약함, 0.8-1.0 g/kg/day (high biologic value) 식물성 단백질과 달걀 흰자위가 유리
염분섭취 제한	ACEI, ARB의 단백뇨 감소 효과를 극대화하기 위한 목표는 Na 2-3 g/day임 염분 섭취를 제한하면 혈압 조절도 잘되어 단백뇨를 더 감소시킨다
NDH-CCB	단백뇨 감소 효과가 있음
고지혈증 치료	Statin이 단백뇨 감소와 신장 보호 효과가 있을 수 있다
알도스테론 길항제	Spironolactone, eplerenone, 혈압조절과는 별개로 단백뇨 감소 가능
금연	흡연은 단백뇨를 증가시키고 신장 기능 악화와 연관성 있음
비만 치료	비만은 사구체 비대와 단백뇨를 유발할 수 있음, 체중 감량 시에 호전됨
Binding protein metabolites	Indole과 결합하는 흡착제, GFR 악화를 완화 가능
기타 추천되는 치료법들	- 폐경 후 여성에서 호르몬 치료를 피함 - 심한 장기간 운동을 피함 - 상승된 homocysteine을 감소시킴 - Antioxidant therapies - 대사성산증 교정 - 에리스로포이에틴 치료

ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor

ARB: angiotensin 2 receptor blocker, NDH-CCB: non-dihydropyridine calcium-channel blocker

이는 다량의 수분 섭취를 지속하였을 때 BUN치가 낮기 때문에 만성신부전증 환자에서 하루 3 L 소변양을 유지하는 것이 좋다는 것이 통설이었다⁵⁾. 동물 모델에서도 수분 섭취 증가가 신장 기능 악화를 느리게 함이 보고된 바 있다. 그러나 MDRD 연구의 후향적 분석에서 보면 요량이 1% 증가할 때마다 요 단백/크레아티닌 비가 1% 증가함을 보여주었다. 요량이 많을수록 혈압이 높았고 혈청 소디움치가 낮고, 요 삼투질 농도가 낮았다. 이는 신장에서 염분과 수분 소실을 의미하는 것은 아니고 단순히 수분 섭취를 과량으로 한 것을 의미한다. 또한 과량 수분 섭취한 환자들에서 GFR 감소가 빨랐다. 아직 논란은 있으나 적정량을 넘어선 과량 수분 섭취는 효과가 없는 것 같다¹²⁾.

기타 추천되는 사항들

1. 금연

흡연은 단백뇨와 연관성이 있으며 모든 종류의 만성신질환에서 진행과 연관성이 있다^{28, 30)}. 담배 연기 응축물은 실험 동물에서 신장 손상을 악화시키고 단백뇨를 증가시킨다²⁷⁾.

2. 폐경 후 여성에서 호르몬 대체 요법

남성에 비하여 여성에서는 폐경 후에 만성신질환 발생이 줄거나 진행이 느리다¹³⁾. 그러나 에스트로젠 치료는 미세단백뇨와 연관성이 있으므로²⁴⁾ 만성신질환 환자에서 특히 질환이 빨리 진행되는 경우에는 피하는 것이 좋을 것이다.

3. 운동

운동을 하면 단백뇨가 증가하며 동물 모델에서도 심한 운동을 하면 단백뇨가 증가한다⁸⁾. 단백뇨가 심한 신증후군 환자에서 누워 있으면 단백뇨가 감소하고 부종과 영양 상태가 호전될 수 있다. 그러나 적절한 운동과 저용량 아스피린 요법과 같은 혈전을 예방하기 위한 조치는 필요하다¹³⁾.

4. 비만

비만은 사구체 비대와 국소성 분절성 사구체 경화증과 연관성이 있고 단백뇨가 더 증가한다¹⁷⁾. 비만인 경우 IgA 신병증 진행도 빠를 것으로 보인다. 비만이 신질환 진행과 인과 관계에 있는지 단순히 고혈압, 알

부민뇨, 고지혈증과 연관되어 있기 때문인지는 분명하지 않다.

결 론

위에서 기술한 치료 지침과 목표를 Table 1에 요약하였다. 말기신부전증으로 진행할 수 있는 만성신질환 환자를 조기 발견하고 위험 인자들을 파악하고 치료하면 대부분 환자에서 진행 속도를 늦출 수 있으며 일부에서는 멈추게 할 수도 있다. 만약 이런 치료들에도 진행한다면 만성신부전증에서 발생하는 합병증 예방과 치료에 주력해야 할 것이다. 또한 신장 전문의에게 조기에 의뢰하여 적절한 투석 전 치료를 받게 해야 할 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Effects of diet and antihypertensive therapy on creatinine clearance and serum creatinine concentration in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *J Am Soc Nephrol* 7:556-566, 1996
- 2) Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 349:1857-1863, 1997
- 3) 대한신장학회 등록위원회: 우리나라 신대체 요법의 현황. *대한신장학회* 23:S381-S404, 2004
- 4) Adler, AI, Stratton, IM, Neil, HA, Yudkin, JS, Matthews, DR, Cull, CA, Wright, AD, Turner, RC & Holman, RR: Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 321:412-419, 2000
- 5) Bouby N, Bachmann S, Bichet D, Bankir L: Effect of water intake on the progression of chronic renal failure in the 5/6 nephrectomized rat. *Am J Physiol* 258:F973-F979, 1990
- 6) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345:861-869, 2001
- 7) Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G,

- Levey AS: Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* **41**:1-12, 2003
- 8) Cornacoff JB, Hebert LA, Sharma HM, Bay WH, Young DC: Adverse effect of exercise on immune complex-mediated glomerulonephritis. *Nephron* **40**:292-296, 1985
- 9) Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL: Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* **59**:260-269, 2001
- 10) Giatras I, Lau J, Levey AS: Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition and Progressive Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* **127**:337-345, 1997
- 11) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* **351**:1755-1762, 1998
- 12) Hebert LA, Greene T, Levey A, Falkenhain ME, Klahr S: High urine volume and low urine osmolality are risk factors for faster progression of renal disease. *Am J Kidney Dis* **41**:962-971, 2003
- 13) Hebert LA, Wilmer WA, Falkenhain ME, Ladson-Wofford SE, Nahman NS Jr, Rovin BH: Renoprotection: one or many therapies? *Kidney Int* **59**:1211-1226, 2001
- 14) Hollenberg NK: Aldosterone in the development and progression of renal injury. *Kidney Int* **66**:1-9, 2004
- 15) Hottelart C, El Esper N, Rose F, Achard JM, Fournier A: Fenofibrate increases creatininemia by increasing metabolic production of creatinine. *Nephron* **92**:536-541, 2002
- 16) Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, Maschio G, Brenner BM, Kamper A, Zucchelli P, Becker G, Himmelmann A, Banner K, Landais P, Shahinfar S, de Jong PE, de Zeeuw D, Lau J, Levey AS: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* **135**:73-87, 2001
- 17) Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD: Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* **59**:1498-1509, 2001
- 18) Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, Louis TA: A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* **31**:954-961, 1998
- 19) Klahr S: Role of dietary protein and blood pressure in the progression of renal disease. *Kidney Int* **49**:1783-1786, 1996
- 20) Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, Hashimoto T, Kawaguchi Y, Sakai O: Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron* **77**:176-185, 1997
- 21) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* **345**:851-860, 2001
- 22) Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli P: Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* **334**:939-945, 1996.
- 23) Meguid El Nahas A, Bello AK: Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* **365**:331-340, 2005
- 24) Monster TB, Janssen WM, de Jong PE, de Jong van den Berg LT: Oral contraceptive use and hormone replacement therapy are associated with microalbuminuria. *Arch Intern Med* **161**:2000-2005, 2001
- 25) Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T: Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* **361**:117-124, 2003
- 26) Niwa T, Nomura T, Sugiyama S, Miyazaki T, Tsukushi S, Tsutsui S: The protein metabolite hypothesis, a model for the progression of renal failure: an oral adsorbent lowers indoxyl sulfate levels in undialyzed uremic patients. *Kidney Int* **62**(Suppl):S23-S28, 1997
- 27) Odoni G, Ogata H, Viedt C, Amann K, Ritz E, Orth SR: Cigarette smoke condensate aggravates renal injury in the renal ablation model. *Kidney*

- Int* 61:2090-2098, 2002
- 28) Orth SR: Smoking and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 13:1663-1672, 2002
- 29) Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, King AJ, Klahr S, Massry SG, Seifter JL: Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 123:754-762, 1995
- 30) Pinto-Sietsma SJ, Mulder J, Janssen WM, Hillegge HL, de Zeeuw D, de Jong PE: Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons. *Ann Intern Med* 133:585-591, 2000
- 31) Rocha R, Chander PN, Zuckerman A, Stier CT Jr: Role of aldosterone in renal vascular injury in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension* 33:232-237, 1999
- 32) Roth D, Smith RD, Schulman G, Steinman TI, Hatch FE, Rudnick MR, Sloand JA, Freedman BI, Williams WW Jr, Shadur CA, et al.: Effects of recombinant human erythropoietin on renal function in chronic renal failure predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 24:777-784, 1994
- 33) Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Gaspari F, Benini R, Remuzzi G: Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy. *Lancet* 352:1252-1256, 1998
- 34) Sakemi T, Ikeda Y, Shimazu K: Effect of soy protein added to casein diet on the development of glomerular injury in spontaneous hypercholesterolemic male Imai rats. *Am J Nephrol* 22:548-554, 2002
- 35) Sakemi T, Ikeda Y, Shimazu K, Uesugi T: Attenuating effect of a semipurified alcohol extract of soy protein on glomerular injury in spontaneous hypercholesterolemic male Imai rats. *Am J Kidney Dis* 37:832-837, 2001
- 36) Wright JT Jr., Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, Cheek D, Douglas-Baltimore JG, Gassman J, Glasscock R, Hebert L, Jamerson K, Lewis J, Phillips RA, Toto RD, Middleton JP, Rostand SG: Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 288:2421-2431, 2002