

당뇨병성 신질환 치료의 임상 Guideline

연세대학교 원주의과대학 내과학교실

최 승 욱

서 론

당뇨병성 신질환은 지속적인 알부민 요증, 혈압의 상승, 사구체 여과율의 감소, 심혈관계 질환의 이환율과 사망률에서 고위험을 갖는 임상 증후군으로 서구는 물론 우리나라 말기신부전 환자의 가장 흔한 원인이다^{1,2)}. 당뇨병 환자에서 신장 침범의 첫 징후는 소변에서 알부민 배설이 20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$ (30-300 mg/24 hr)을 보이는 microalbuminuria로³⁾ 당뇨병 발생 10-15년 후 20-40%의 환자에서 나타나며 15-20년 후에는 20-40% 환자에서 소변 내 알부민배설이 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ (300 mg/24 hr) 이상인 macroalbuminuria로 진행된다. 일단 macroalbuminuria가 나타나면 개인에 따라 편차가 심하지만 평균 10-12 ml/min/year의 속도로 크레아티닌 청소율이 감소하며^{4, 5)} 고혈압과 단백뇨는 사구체여과율 감소를 가속시켜 말기 신부전증으로 진행되게 되는 것이다.

본 지면에서는 당뇨병성 신부전으로 인한 투석이나 이식 치료를 제외하고 실제 임상에서 제2형 당뇨병 환자에서 발생하는 당뇨병성 신병증을 중심으로 초기에 환자를 진단하고 치료할때 필요한 기본적인 정보를 논하기로 한다.

당뇨병성 신병증은 어떻게 발생하는가?

당뇨병성 신병증의 치료를 하기 전에 질병의 병태생리를 먼저 이해하는 것이 필요하다. 제2형 당뇨병은 정상적인 인슐린 농도에 대한 부적절한 반응 즉 인슐린 저항(insulin resistance)으로 보상적인 고인슐린혈증을 보이는데 당뇨병 후기에는 베타세포의 인슐린 분비가 인슐린 저항을 극복하는데 실패하게 되고 지방산의 방출과 지방분해의 증가 및 실질 조직 내 지방의 축적은 여러 대사장애를 악화시킨다. 이러한 인슐린 저항은 환경적 요인과 유전적 요인에 의해서도 발생할 수 있다⁶⁾.

최근의 연구에서는 고혈당에 의한 과산화물의 생성 증가⁷⁾, advanced glycation end product (AGE)에 의한 단백질의 변형⁸⁾, 미토콘드리아 내 당의 산화 증가로 인한 protein kinase C와 mitogen activated protein kinase C의 활성화^{7, 9)}, transforming growth factor- β ¹⁰⁾ 등이 당뇨병성 신병증이나 합병증의 발생에 밀접하게 관계한다고 한다.

신장의 비후는 초기에 나타나는 현상으로 사구체 경화증이나 세뇨관 간질의 섬유화와 같은 비가역적인 변화를 가져오고¹⁰⁾ 과여과, 모세혈관압의 증가 등이 동반될 수 있는데 이와같은 혈역학적인 변화와 구조적인 변화는 서로 밀접하게 연관되어 있다. 예를 들어 고혈당은 angiotensinogen과 angiotensin II의 합성을 자극하게 되는데¹¹⁾ 이들은 혈역학뿐만 아니라 신세포의 비후나 염증, 섬유화 등에 영향을 주게 된다¹²⁾. 그러므로 cytokines이나 growth factor 등에 의한 사구체 혈역학의 변화와 사구체 고혈압에 의한 손상을 막는 것이 사구체 경화증이나 간질 섬유화의 발생을 막는 중요한 핵심이다¹¹⁾.

당뇨병성 신병증의 위험성은 유전적 요인에 의해서도 증가될 수 있는데 가족력이 있는 경우가 많다¹³⁾. Angiotensin-converting enzyme의 다형성에 대한 연구에서는 아직 명확한 결론은 없으나 당뇨병성 신병증의 발생 예측 보다는 당뇨병성 신질환의 진행과 관련이 있다는 연구가 많다^{14, 16)}.

Microalbuminuria의 screening과 진단은 어떻게 하는가?

당뇨병에서 신장에 대한 변화를 조기에 발견하는 것이 질병의 진행을 예방하는데 도움을 주는데 제2형 당뇨병에서는 발병 시기를 정확히 알 수 없기 때문에 주로 당뇨병 진단시 소변검사를 같이 하게 된다. 소변 dipstick 검사에서 단백이 양성이면 24시간 소변 내 단백 질량을 측정하고 음성의 결과를 보이더라도 microalbu-

minuria를 완전히 배제하지 못하므로 좀 더 예민도가 높은 RIA 등과 같은 방법을 사용하여 확인해야 하고 그래도 음성이면 매년 추적검사를 실시한다. 검사가 양성이면 microalbuminuria를 확진할 수 있고 아침 소변에서 albumin/creatinine 비나 24시간이나 overnight 소변에서 알부민 배설율을 측정하여 정량화 할 수 있다. Overnight 소변 검사는 젊은 사람들에서 혼한 체위성 또는 운동에 의한 단백뇨를 감별할 수 있다. 당뇨병 환자에서 isolated microalbuminuria나 macroalbuminuria는 당뇨병성 신병증의 존재를 나타내는 것이나 소변에서 혈뇨 등의 다른 이상 소견이 보이면 다른 신장질환도 의심해 보아야 한다^{17, 19)}(그림. 1).

안정 검사상 망막에 당뇨병에 의한 병변이 보이고 알부민뇨가 있으면 당뇨병성 신병증을 생각할 수 있으며 망막병변이 없으면 알부민뇨증의 다른 원인을 찾아 보아야 하고 신조직 생검도 고려할 수 있다.

사용하지 않는 것이 좋다. Alpha-glucosidase 억제제인 acarbose와 그 관련 약물은 소화기계 부작용이 빈번하며 식후 고혈당을 억제하므로 glucose tolerance 장애 환자에서 당뇨병의 발생위험을 감소시키는데 유용하지만 HbA1c에 대한 영향은 제한되어 있다²⁶⁾. 식 후 혈당에 의한 인슐린 분비를 증가시켜 고혈당을 억제하는 glinides나 인슐린 sensitizer이며 신부전 환자에서 약물이 축적되지 않는 glitazone은 이론적으로 유용한 약물이지만 신부전 환자에서 안전성과 효능은 입증되지 않았다. 인슐린 투여는 약물에 의한 체중 증가, 저혈당증, 알러지 반응, 주사시의 통증 등 여러 가지 문제로 주로 경구용 혈당 강하제가 만족스럽지 못할때 사용하게 되지만 신기능이 감소되어 있고 혈당조절이 어려운 환자에서 하루에 여러번 주사하여 철저한 혈당을 조절할 수 있고^{7,27)} 심한 감염이나 수술과 같은 문제가 있을때 사용하게 된다.

혈당 조절의 방법과 기준

Dyslipidemia의 조절

철저한 혈당의 조절이 당뇨병성 신병증의 시작과 진행을 예방할 수 있고^{20, 21)} 생존율과도 관련이 있다는 것은 잘 알려져 있다^{22, 23)}. 그러나 철저한 혈당의 조절은 신기능이 저하된 환자에서 저혈당증의 위험을 증가시키므로 HbA1c의 목표를 7.0 이하로 정하는 것이 좋다²¹⁾.

체중 감량과 저칼로리 식이요법 및 적절한 혈당 강하제의 투여가 필요한데²⁴⁾ 경구혈당 강하제 중 gliquidone과 glimepiride를 제외한 모든 sulfonylurea 제제는 신기능이 감소된 환자에서 저혈당증이 지속될 수 있으므로 유의해야 한다. Insulin-sensitizing agent인 metformin은 혈청 크레아티닌이 1.3 mg/dl 이상으로 신기능이 감소된 환자에서 심한 lactic acidosis가 발생할 수 있고²⁵⁾ 수술 전이나 조영제 투여시에도 신기능이 감소할 수 있으므로

당뇨병 환자에서는 triglyceride (TG)의 증가, HDL

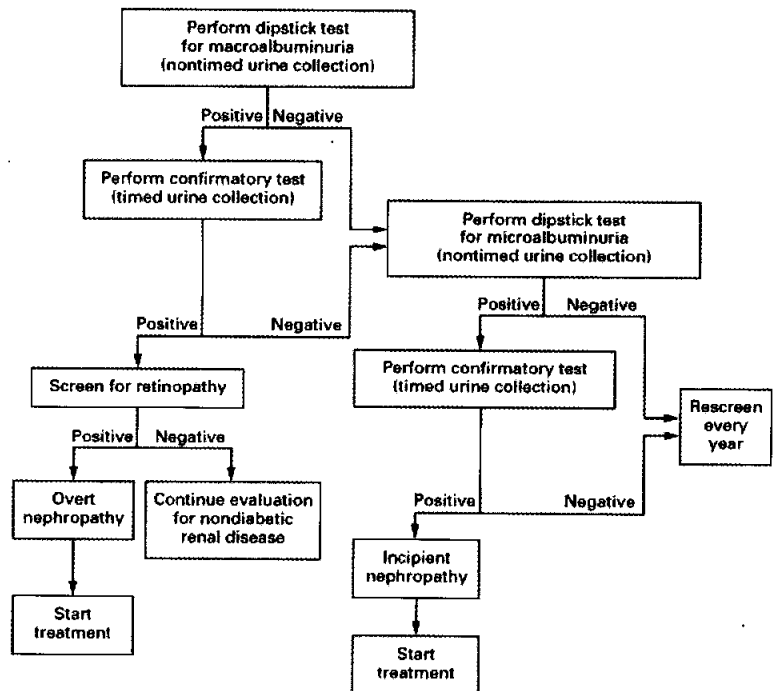


Figure 1. Screening for Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes

농도의 감소, LDL cholesterol의 감소 등 복잡한 지질형태를 보이는데 이는 적절한 혈당조절에도 없어지지 않고 glucose tolerance 장애가 있는 pre-diabetes 환자에서도 나타나 당뇨병 환자에서의 지질이상은 metabolic syndrome의 하나로 나타나는 것으로 이해한다.

당뇨병 환자에서 관상동맥 질환의 병력과 관계없이 심혈관계 질환으로 인한 사망 위험성이 높고 말기 신부전증이나 투석치료를 그 위험성은 더 증가한다²⁸⁾. 고지혈증은 심혈관 질환에 대한 영향뿐 아니라 당뇨병성 신장병의 진행과도 관련있다는 보고가 있어 statin계 약물로 혈중 LDL cholesterol치를 100 mg/dl 이하로 낮출 것을 권하고 있는데²⁹⁾ statin계 약물은 단백뇨의 감소와 사구체 여과율의 보호에 기여하며³⁰⁾ 내피세포의 기능장애를 호전시켜 심혈관계 합병증을 많이 줄일 수 있다³¹⁾.

혈중 TG 농도의 증가시 fibrate계 약물이 유용한데 gemfibrozil이나 fenofibrate를 사용시 심혈관계 질환을 감소시키거나 진행을 억제할 수 있다. 그러나 신부전이 있는 환자에서 사용시 횡문근융해증이 발생할 수 있으므로 주의해야 한다^{32,33)}.

고혈압의 원인과 치료 지침

고혈압은 혈관질환은 물론 당뇨병성 신병증의 발생과 진행에도 중요한 역할을 하는데 고혈압에 대한 유전적 소인도 당뇨병성 신병증의 발생과 관련이 있고 glucose intolerance 장애가 있는 pre-diabetes 환자에서도 고혈압이 빈번하여 당뇨병성 metabolic syndrome의 하나로 여기고 있다³⁴⁾. 당뇨병 진단시 80%의 환자에서 갑자기 올라간 고혈당이 조절되어도 130/80 mmHg 이상의 비정상 혈압이나 야간시 15% 이하의 혈압 저하를 보이는데 야간시 부적절한 혈압의 저하는 신병증의 발생과 관련이 있고³⁵⁾ 이는 심혈관계 질환으로 인한 사망의 중요한 예견 인자가 되며 투석치료가 필요할 정도로 질병이 진행되는 것과도 관련이 있다.

당뇨병에서 나타나는 고혈압의 특징은 aortic compliance의 감소로 인해 높은 수축기 혈압과 낮은 이완기 혈압을 보여 수축기 혈압과 이완기 혈압 차이가 증가한다. 이들 환자는 정상적인 이완기 혈압을 보이고 수축기 혈압만 증가되는 isolated systolic hypertension의 양상을 보이게 되는데 수축기 혈압은 당뇨병성 신질환의 진행이나 뇌졸중, 심혈관계 질환의 중요한 예견인자이며³⁶⁾

당뇨병성 말기 신부전환자에서 수축기와 이완기 혈압 차이의 증가는 혈관 이완도가 감소된 것을 의미하며 사망의 중요한 예견인자가 된다³⁷⁾.

당뇨병 환자에서 신병증이 생기기 전에 보통 30% 정도에서 고혈압이 동반되고 신병증이 동반된 환자는 70%에서 고혈압이 있다⁹⁾. 신병증은 고혈압의 정도를 악화시키는데 신장의 기능장애가 혈압에 영향을 주는 기전으로는 sodium retention, renin-angiotensin system (RAS)의 inappropriate overactivity, sympathetic overactivity, 그리고 endothelial cell-dependent vasodilatation의 장애 등이 있다³⁸⁾. 이러한 기전은 고혈압 치료제를 선택하는데도 영향을 주는데 당뇨병이 있는 환자는 그렇지 않은 환자보다 같은 사구체 여과율을 가지고 있어도 과다한 체액량을 갖게 되어³⁸⁾ 염분섭취의 제한과 고혈압 약물에 이뇨제를 포함시키는 것이 중요하고 일일 6.0 g 이하의 저염 식이는 angiotensin-1 receptor antagonist의 항고혈압 작용과 항단백뇨 작용을 증강시킨다^{39, 40)}. 같은 개념으로 RAS와 sympathetic system의 차단은 당뇨병성 신병증의 고혈압 치료에서 유용하다.

고혈압은 신장이나 망막, 심혈관계 합병증의 강력한 예견 인자인데 고혈압과 고혈당이 같이 있을 경우 이들 합병증에 상승적으로 작용하여 당뇨병 환자에서 혈압의 조절이 무엇보다 중요한데 얼마가 당뇨병 환자에서 최적의 혈압인지 명확하지는 않지만 심혈관계의 합병증을 최소화 하기 위하여 수축기 혈압을 120 mmHg 정도로 유지 하여야 하며⁴¹⁻⁴³⁾ 이완기 혈압을 70-84 mmHg사이로 유지할 경우 85 mmHg로 유지하는 것보다 심혈관계 질병발생이 낮지만¹¹⁾ 70 mmHg이하일 경우 심혈관계 질환이 빈발하고 사망율도 높아지게 된다⁴⁴⁾.

항고혈압제로서 RAS를 억제하는 ACE억제제나 angiotensin II-receptor antagonist는 다른 약물들보다 알부민요나 단백뇨를 줄이고 질병의 진행을 막는데 유용하며^{13, 16, 41)} 부작용으로 고칼륨혈증이 발생할 수 있으나 그 빈도는 낮다^{15, 16, 46)}.

Dihydropyridine계 칼슘통로 차단제인 nifedipine이나 amlodipine은 비당뇨병 환자나 당뇨병 환자에서 단백뇨나 질병을 악화시킬 수 있으나⁴⁷⁻⁵⁰⁾ losartan과 같이 투여할 경우 losartan의 효과에 영향을 주지 않는다¹⁵⁾. 그러나 nondihydropyridine계인 diltiazem이나 verapamil은 당뇨병 환자에서 단백뇨를 줄이거나 사구체의 투과성을 개선시킨다⁵¹⁾.

Table 1. Risk factors for impaired glucose tolerance or latent type 2 diabetes

1. Overweight
2. Treatment-resistant hypertension
3. High-risk population (African American, Hispanic American, Asian American, Native American, Pacific Islander)
4. Triglycerides ≥ 250 mg/dl and/or HDL cholesterol ≤ 35 mg/dl
5. Women who have delivered a large baby (>4 kg) or have had gestational diabetes
6. Endocrine disease (e.g., acromegaly, Cushing syndrome, hyperthyroidism)
7. Normal plasma fasting glucose but known hyperglycemia in the past

Table 2. Prevention of the onset of diabetic nephropathy

1. Achieve normotension as low as tolerated with a therapy regimen including an angiotensin converting enzyme-inhibitor or AT1-receptor antagonist
2. Salt restriction(<6 g/d), recommended protein intake($0.8-1.0$ g \times kg/body wt.)
3. Good control of hyperglycemia (target HbA1c < 7.0)
4. Cessation of smoking
5. Administration of statins?
6. Weight loss (if obese), light regularly aerobic exercise
7. No use of minor analgesics
8. Avoidance of nephrotoxic medications (contrast media, antibiotics, nonsteroidals)

Table 3. Recommended interventions to slow the progression of renal disease in patients with Type 2 diabetes*

Intervention	Target
Blood-pressure control	$< 130/80$ mmHg
Inhibition of renin-angiotensin system	Urinary protein excretion, <0.3 g/24 hr
Correction of dyslipidemia	LDL cholesterol, <100 mg/dl (2.6 mmol/liter)
Glycemic control	Glycosylated hemoglobin, $< 7\%$

* Cessation of smoking, loss of weight, exercise, and reduction of protein, salt, and alcohol intake are also recommended, as appropriate. LDL denotes low-density lipoprotein

베타차단제도 ACE 억제제와 같이 알부민요의 빈도를 낮추는데 효과적이지만⁵³⁾ 베타차단제를 사용중인 환자에서 ACE 차단제를 추가 사용시 신보호기능은 더 상승되지 않는다. RAS를 억제하는 약물을 사용하면서 염분섭취 제한이나 nondihydropyridine계 칼슘통로 차단제를 같이 쓰면 단백뇨를 감소시키는 효과가 증대되고 ACE 억제제와 angiotensin II receptor 차단제의 병합도 혈압과 알부민요를 감소시키는데 더 효과적이다⁵³⁾.

어떻게 당뇨병성 신병증의 발생을 예방하고 진행을 억제할 것인가?

미세알부민요가 없었던 당뇨병 환자에게 ACE 억제

제 투여시 미세알부민요의 발생 위험성을 감소시키지 못하고¹²⁾ 당뇨병 발생의 소인이 있는 환자에서는 공복시 혈당이 정상이라 하더라도 oral glucose tolerance test를 하는 것이 좋으며⁵⁴⁾(표 1) 식이요법과 운동요법으로 당뇨병 자체를 예방하는 것이 최선의 방법이다. 소변의 microalbumin검사는 최소 일년에 한번 이상 하고 초기에 집중적인 치료 프로그램의 적용과 신장 전문의의 관여가 필요하다¹⁹⁾. 알부민요증이나 단백요증의 발생과 진행에 대한 예방법은 서로 크게 다르지 않은데 철저한 혈압과 혈당의 조절을 바탕으로 저염, 저단백 식이, 금연, 지질이상의 치료, 운동 등^{19,54,55)} 부수적인 노력이 필요하다(표 2, 3).

새로운 치료의 시도

당뇨병에 대한 적극적인 치료로 신장병의 합병을 20-40%까지 줄였으나 여전히 많은 환자에서 문제가 되고 있는데 최근 동물실험에서 TGF- β 의 발현을 억제하거나 AGE의 효과를 차단 또는 항산화제의 투여가 시도 되고 있으나 아직 임상에서의 효과는 만족스럽지 못하다⁵⁴⁾.

REFERENCES

- 1) Parving H, Østerby R, Ritz E. : Diabetic nephropathy, in *The Kidney*, edited by Brenner BM, Levine S, 5th Ed. p 1731, Philadelphia, Saunders, 2000
- 2) 대한신장학회 등록위원회. 우리나라 신대체 요법의 현황. *대한신장학회지* 21:189-203, 2002
- 3) Ruggenenti P, Remuzzi G. *The diagnosis of renal involvement in non-insulin-dependent diabetes mellitus*. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 6:141-145, 1997
- 4) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). IX. *Relationships of urinary albumin and N-acetylglucosaminidase to glycaemia and hypertension at diagnosis of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and after 3 months' diet therapy*. *Diabetologia* 36:835-842, 1993
- 5) Ritz E, Orth SR. *Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus*. *N Engl J Med* 341:1127-1133, 1999
- 6) Mulec H, Blohme G, Grande B, Björck S. *The effect of metabolic control on rate of decline in renal function in insulin-dependent diabetes mellitus with overt diabetic nephropathy*. *Nephrol Dial Transplant* 13:651-655, 1998
- 7) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Schichiri M. *Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study*. *Diabetes Res Clin Pract* 28:103-117, 1995
- 8) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)*. *Lancet* 352: 854-865, 1998
- 9) Mogensen CE. *Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: origin and development of ideas*. In: Mogensen CE, ed. *The kidney and hypertension in diabetes mellitus*. 5th ed. Boston: Kluwer, 655-706, 2000
- 10) Courreges JJ, Bacha J, Aboud E. *Prevalence et profil d'une atteinte rénovasculaire chez le diabétique de type II hypertendu sévère*. *Arch Mal Cour Vaiss* 90: 1059-63, 1997
- 11) Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, Tuttle K, Douglas J, Hsueh W, Sowers J. *Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach*. *Am J Kidney Dis* 36:646-661, 2000
- 12) Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy*. *Lancet* 355:253-259, 2000
- 13) Parving H-H, Hovind P, Rossing K, Andersen S. *Evolving strategies for renoprotection: diabetic nephropathy*. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 10:515-522, 2001
- 14) 이은영, 최승욱, 정춘희. 인슐린 비의존형 당뇨병 환자에서 안지오텐신 전환효소 유전자 다형성과 신증 발현 및 신부전 진행과의 관계. *대한내과학회지* 56(3): 329-338, 1999
- 15) 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
- 16) 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* 345:861-869, 2001
- 17) Eun Young Lee, Choon Hee Chung, Seung Ok Choi. *Non-diabetic renal disease in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus*. *Yonsei Med J* 40:321-326, 1999
- 18) Eun Young Lee, Choon Hee Chung, Seung Ok Choi. *Immunoglobulin A nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus*. *J Korean Med Sci* 5:582-585, 1999
- 19) Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. *Nephropathy in patients with type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 346:1145-1151, 2002
- 20) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M. *Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese*

- patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: A randomized prospective 6-year study. *Diab Res Clin Prac* 28:103-117, 1995
- 21) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837-853, 1995
 - 22) Wu MS, Yu CC, Yang CW, Wu CH, Haung JY, Hong JJ, Fan Chian CY, Hunag CC, Leu ML. Poor pre-dialysis glycaemic control is a predictor of mortality in type II diabetic patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 12:2105-2110, 1997
 - 23) Morioka T, Emoto M, Tabata T, Shoji t, Thara H, Kishimoto H. Glycemic control is a predictor of survival for diabetic patients on hemodialysis. *Diabetes Care* 24:909-913, 2001
 - 24) Nathan DM. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 347:1342-1349, 2002
 - 25) Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR: Metformin. An update. *Ann Intern Med* 137:25-33, 2002
 - 26) Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laaksch M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: The STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 359:2072-2077, 2002
 - 27) Herbst KL, Hirsch IB. Insulin strategies for primary care providers. *Clin Diab* 320:11-17, 2002
 - 28) Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. 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* 339:229-234, 1998
 - 29) American Diabetes Association: Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diab Care* 25 [Suppl 1]:S74-S77, 2002
 - 30) 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
 - 31) Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, Quagliaro L, Piconi L, Bais B, Da Ros R, Motz E. Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation. Effects of short- and long-term simvastatin treatment. *Circulation* 106:1211-1218, 2002
 - 32) Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 341:410-418, 1999
 - 33) Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators: Effect of fenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 357:905-910, 2001
 - 34) Strojek K, Grzeszczak W, Morawin E, Adamski M, Lacka B, Rudzi H, Schmidt S, Keller C, Ritz E. Nephropathy of type II diabetes: Evidence for hereditary factors? *Kidney Int* 51:1602-1607, 1997
 - 35) Lurbe L, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Battle D. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 347:797-805, 2002
 - 36) Adamczak M, Zeier M, Dikow R, Ritz E. Kidney and hypertension. *Kidney Int Suppl* 80:62-67, 2002
 - 37) Shoji T, Emoto M, Shinohara K, Kakiya R, Tsujimoto Y, Kishimoto H, Ishimura E, Tabata T, Nishizawa Y. Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 12:2117-2124, 2001
 - 38) Ritz E, Fliser D, Nowicki M. Hypertension and vascular disease as complications of diabetes. In: *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*, 2nd ed, edited by Laragh JH, Brenner BM, New York, Raven Press, pp 2321-2334, 1995
 - 39) Houlihan CA, Allen TJ, Baxter AL, Panangiotopoulos S, Casley D, Cooper ME, Jerums G. A low-sodium diet potentiates the effects of losartan in type 2 diabetes. *Diab Care* 25:663-671, 2002
 - 40) American Diabetes Association. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diab Care* 25[Suppl 1]:S50-S60, 2002
 - 41) 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. *Brit Med J* 321:412-419, 2002
 - 42) 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. *Lancet* 351:1755-1762, 1998
 - 43) Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies.

- Lancet* 360:1903-1913, 2002
- 44) Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. *The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med* 345:870-878, 2001
 - 45) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. *Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet* 351:1755-1762, 1998
 - 46) Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. *The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. N Engl J Med* 329:1456-1462, 1993
 - 47) Bakris GL. *Renal effects of calcium antagonists in diabetes mellitus: an overview of studies in animal models and in humans. Am J Hypertens* 4:Suppl: 487S-493S, 1991
 - 48) Ruggenenti P, Perna A, Benini R, Remuzzi G. *Effects of dihydropyridine calcium channel blockers, angiotensin-converting enzyme inhibition and blood pressure control on chronic, nondiabetic nephropathies. J Am Soc Nephrol* 9:2096-2101, 1998
 - 49) Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, et al. *Effect of ramipril vs. amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA* 285:2719-2728, 2001
 - 50) Weidmann P, Schneider M, Bohlen L. *Therapeutic efficacy of different antihypertensive drugs in human diabetic nephropathy: an updated meta-analysis. Nephrol Dial Transplant* 10:Suppl 9:39-45, 1995
 - 51) Smith AC, Toto R, Bakris GL. *Differential effects of calcium channel blockers on size selectivity of proteinuria in diabetic glomerulopathy. Kidney Int* 54:889-896, 1998
 - 52) UK Prospective Diabetes Study Group. *Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. BMJ* 317:713-720, 1998
 - 53) Mogensen CE, Neldam S, Tikkenen I, Oren S, Viskopen R, Watts RW, Cooper ME. *Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria (CALM) study. BMJ* 321:1440-1444, 2000
 - 54) Wolf G, Ritz E. *Diabetic Nephropathy in type 2 diabetes prevention and patient management. J Am Soc Nephrol* 14:1396-1405, 2003
 - 55) Summary of Revisions for the 2003 Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 26:S3, 2003