

## 고혈압을 동반한 제2형 당뇨병 환자에서의 creatinine과 미세 단백뇨 증가

김희승\* · 송민선\*\* · 유양숙\*

- Abstract -

Key words : Type 2 diabetic patients, Hypertension, Creatinine, Microalbuminuria

### Creatinine and microalbuminuria levels are increased in type 2 diabetic patients with hypertension

Kim, Hee Seung,\* Song, Min Sun\*\* and Yoo, Yang Sook\*

The purpose of this study was to identify clinical characteristics of type 2 diabetic patients with hypertension.

The subjects were 209 type 2 diabetic patients who visited at the endocrine center at Kangnam St. Mary's Hospital of Catholic University in Seoul from beginning of March through the end of April in 2001.

The patients' clinical laboratory data were assessed at medical record review. The data were analyzed using for t-test,  $\chi^2$  test.

The results were as follows :

- 1) There were no significant differences in age, body mass index, sex, family history of diabetes and oral hypoglycemic agents between hypertensive group and normotensive group. However, percentage of patients receiving insulin treatment was higher significantly in the hypertensive group.

\* 가톨릭대학교 간호대학 부교수

\*\* 가톨릭대학교 간호대학 조교

2) Creatinine and microalbuminuria levels were higher significantly in the hypertensive group. However, fasting blood glucose levels were lower significantly in the hypertensive group.

There were no significant differences in HbA<sub>1c</sub>, 2-hour postprandial blood glucose, total cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein cholesterol, lipoprotein(a) and blood urea nitrogen between two groups.

Our present study supports that Creatinine and microalbuminuria levels were higher significantly in the hypertensive group.

## I. 서론

당뇨병 환자에서는 관상동맥, 뇌혈관 및 말초혈관의 동맥 경화성 병변이 비당뇨 성인에 비하여 보다 빈번히 발생되며, 이와 같은 대혈관 합병증으로 인한 돌연사가 중요한 문제로 대두되고 있다(American Diabetes Association, 1989). 당뇨병 환자들의 주된 사망원인은 심혈관계 질환과 당뇨병성 신증으로 사망률의 약 80%를 차지하고 있으며, 이러한 합병증은 이환기간에 비례하여 증가되며 서로 연관되어 발생하는 것으로 알려져 있다(Stewart, Field, Ross & McArthur, 1993).

UKPDS(1998)에 따르면, 대혈관 합병증을 예방하기 위해서는 적극적인 혈당과 혈압조절이 필수적이며 동시에 고혈압이나 고지혈증 등의 심혈관계 질환의 위험인자에 대한 관리가 필요하다고 하였다. 또한 혈당과 혈압조절은 모두 중요하나 엄격한 혈압조절이 더 쉽게 이루어질 수 있기 때문에 이에 대한 고려가 중요하다고 강조하였다.

당뇨병 환자에서 고혈압의 빈도는 비당뇨 성인에 비하여 약 1.5~2배 가량 높으며, 제2형 당뇨병 환자의 경우는 진단 당시에 고혈압을 흔히 동반하고 있고, 당뇨병성 신증이 나타나면 고혈압의 빈도는 더욱 증가한다. 또한 미세 단백뇨가 발생되기 직전이나 직후에 대부분의 환자에서 고혈압이

동반되며 이러한 혈압상승은 신증의 진행을 더욱 조장하게 된다(차, 2001).

당뇨병 환자에서 고혈압 치료의 목표는 만성 합병증의 발생률과 이로 인한 사망률을 감소시키는데 있으며, 실제 당뇨병 환자에서 혈압을 조절하면, 이미 시작된 당뇨병성 신증의 진행을 막거나 개선할 수 있어 조기에 적극적으로 관리해야 한다(오, 2000).

선행연구를 살펴보면, 당뇨병 환자들에서 심혈관계 질환과 고혈압, 고지혈증은 상관관계가 있으며(권 등, 1985 ; 김 등, 1992), 미세 단백뇨는 당뇨병성 신증 및 심혈관계 질환의 조기 사망의 예견인자로서 고혈압과 관련이 있음을 보고하고 있다(Haffner et al., 1993 ; Mattock et al., 1992). 지금까지 고혈압을 동반한 당뇨병 환자들을 대상으로 고지혈증이나 경동맥의 내중막 두께에 대한 연구들은 진행되었으나(조, 박, 2000 ; Handa et al., 1990), 이들의 혈당수준, 신장 기능의 지표가 되는 blood urea nitrogen(BUN), creatinine 등의 혈액학적 검사소견을 파악한 연구는 드문 실정이다.

이에 본 연구자는 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 고혈압군과 정상 혈압군간의 혈당, 혈중 지질, blood urea nitrogen(BUN), creatinine 및 미세 단백뇨 수준에 차이가 있는지 파악하고자 본 연구를 시행하였다.

## II. 연구방법

### 1. 연구대상

본 연구의 대상은 2001년 3월부터 4월까지 서울 시내에 소재한 C대학교 K병원의 내분비 내과 외래를 방문한 제2형 당뇨병 환자 전수로서 40~59세이고 신체질량지수가  $22 \sim 27 \text{kg/m}^2$ 이며 연구 참여에 동의한 고혈압군 60명, 정상 혈압군 149명 총 209명이었다.

### 2. 연구도구

#### 1) 혈 압

수축기 및 이완기 혈압은 휴식을 취한 뒤 수은 혈압계(MAC, Japan)를 이용하여 오른쪽 상완에서 측정하였으며, 제2형 당뇨병 환자이면서 혈압이  $160/95 \text{mmHg}$  이상이거나 항고혈압제로 치료를 받는 경우를 고혈압군으로 정의하였다(Taniguchi et al., 2000).

#### 2) 신체질량지수

신체질량지수=체중(kg)/키<sup>2</sup>(m<sup>2</sup>)로 계산하였다.

#### 3) 혈액학적 검사

공복시 혈당과 식후 2시간 혈당은 C대학교 K병원 생화학부에서 glucose oxidase 법(Hitachi 7600, Japan)으로 측정하였으며, 당화 혈색소는 high pressure liquid chromatography 법(Variant II, Bid-Rad, U.S.A)으로 측정하였다.

총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지단백(high density lipoprotein : HDL) 콜레스테롤 lipoprotein (a)[이하Lp(a)]은 C대학교 K병원 생화학부에서 효소 측정법에 의해 automatic blood analyzer (Hitachi 7600, Japan)로 측정하였으며, BUN과 creatinine도 효소 측정법(UN, Asan Tech, Japan)으로 측정하였다.

미세 단백뇨는 C대학교 K병원 핵의학과에서 24시간 소변을 채취하여 방사면역측정법[Albumin radioimmunoassay(RIA) kit(cat. # 3251), Immuno-techn, France]을 이용하여 측정하였다.

### 3. 자료수집 절차

연구자가 연구의 목적과 방법에 대해 설명한 후 연구기준에 적합한 대상자들과 면담을 통해 일반적 특성을 파악하였고, 상완동맥에서 혈압을 측정하였으며, 의무기록지를 통해 당화혈색소, 공복시 혈당, 식후 2시간 혈당, 총콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤, Lp(a), microalbuminuria, BUN 및 creatinine을 조사하였다.

### 4. 자료분석

자료는 SAS 프로그램을 이용하여 분석하였다. 고혈압군과 정상 혈압군간의 성별, 신체질량지수, 혈당(당화혈색소, 공복시 혈당, 식후 2시간 혈당), 혈중 지질농도(총콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤), Lp(a), microalbuminuria, BUN 및 creatinine의 차이는 unpaired t-test로 분석하였다. 두 군간의 성별, 당뇨 가족력 및 혈당 강하제 사용의 차이는  $\chi^2$  test로 검정하였다.

## III. 연구결과

### 1. 고혈압군과 정상 혈압군간의 일반적 특성

209명의 대상 환자 중 고혈압군이 60명(28.7%), 정상 혈압군이 149명(71.3%)이었다. 고혈압군 중 항고혈압약을 복용하는 대상자는 58명으로 전체의 27.9% 였으며, 항고혈압약을 사용하는 대상자 중 칼슘 통로 차단제(Calcium channel blocker)를 사용하는 대상자는 24명(40.7%)이었으며, 안지오

텐신 전환 효소 억제제(Angiotensin converting enzyme inhibitor)는 12명(20.3%), Angiotensin II receptor blocker는 33명(55.9%),  $\alpha$ -blocker는 1명(1.7%),  $\beta$ -blocker는 1명(1.7%), 이노제는 20명(33.9%)이 복용하였다.

평균 연령은 고혈압군이 53.6±5.4세, 정상 혈압군이 52.0±5.4세였으며, 신체질량지수는 고혈압군이 24.3±1.2kg/m<sup>2</sup>, 정상 혈압군이 24.3±1.4kg/m<sup>2</sup>로 두 군간에 유의한 차이가 없었고, 성별과 당뇨 가족력도 차이가 없었다.

혈당 강하제의 이용은 고혈압군에서 인슐린 사용이 17명(28.3%), 정상 혈압군에서 22명(14.8%)으로 유의한 차이가 있었으나( $p=0.02$ ), Sulfonylurea, Biguanides 및  $\alpha$ -glucosidase inhibitors 의 경구용 혈당강하제의 이용은 두 군간의 차이가 없었다 (Table 1).

## 2. 고혈압군과 정상 혈압군간의 임상적 특성

고혈압군과 정상 혈압군의 혈당 수준에서 당화혈색소는 각각 8.5±1.8%, 8.6±1.9%, 식후 2시간 혈당은 265.8±82.3mg/dl, 279.7±75.7mg/dl로 유의한 차이는 없었으나, 공복시 혈당은 고혈압군이 173.5±49.4mg/dl로 정상 혈압군의 192.5±73.4mg/dl보다 유의하게 낮았다( $p=0.03$ ). 두 군의 혈당 수준은 모두 정상보다 높았다.

고혈압군과 정상 혈압군의 총 콜레스테롤은 각각 191.0±32.9mg/dl, 185.1±36.3mg/dl, 중성지방은 4.9±0.5mmol/l, 4.8±0.5mmol/l, Lp(a)는 2.9±1.0mmol/l, 2.7±1.0mmol/l, HDL 콜레스테롤은 46.8±11.2mg/dl, 47.4±16.5mg/dl로 두 군간의 유의

Table 1. Characteristics of type 2 diabetic patients with and without hypertension

	DM with hypertension (n=60)	DM without hypertension (n=149)	t/ $\chi^2$	p
Age(years)	53.6±5.4	52.0±5.4	1.88	0.06
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	24.3±1.2	24.3±1.4	0.29	0.76
Sex				
Male	28(47.5)	77(51.7)	0.30	0.58
Female	31(52.5)	72(48.3)		
Diabetes Family				
Yes	20(51.3)	49(44.9)	0.46	0.50
No	19(48.7)	60(55.1)		
Insulin				
Yes	17(28.3)	22(14.8)	5.12	0.02
No	43(71.7)	127(85.2)		
Sulfonylurea				
Yes	38(63.3)	87(58.4)	0.43	0.51
No	22(36.7)	62(41.6)		
Biguanides				
Yes	39(65.0)	103(69.1)	0.34	0.56
No	21(35.0)	46(30.9)		
$\alpha$ -glucosidase inhibitors				
Yes	10(16.7)	34(22.8)	0.97	0.32
No	50(83.3)	115(77.2)		

Data are n(%) or mean±SD.

BMI : Body mass Index

한 차이는 없었다.

미세 단백뇨는 고혈압군은  $3.1 \pm 1.5 \text{ mg/dl}$ 로 정상 혈압군의  $2.3 \pm 1.4 \text{ mg/dl}$ 보다 유의하게 높았다( $p=0.01$ ).

BUN은 고혈압군이  $15.9 \pm 5.7 \text{ mg/dl}$ , 정상 혈압군이  $14.8 \pm 4.0 \text{ mg/dl}$ 로 차이가 없었으나, creatinine은 고혈압군이  $0.9 \pm 0.4 \text{ mg/dl}$ 로 정상 혈압군의  $0.8 \pm 0.2 \text{ mg/dl}$ 보다 유의하게 높았다( $p=0.05$ )(Table 2).

## N. 논의

당뇨병은 눈, 신장 및 신경손상 뿐 아니라 뇌졸중, 허혈성 심질환 및 말초혈관 질환 등의 심각한 합병증을 초래하는 대사질환 군으로 평생관리가 요구되는 질환이다(박, 1999). 특히 당뇨병은 심혈관계 합병증을 유발할 수 있고, 고연령층의 주요 사인인 뇌혈관 질환 및 관상동맥 질환의 주요 위험인자로 작용한다는 점에서 중요한 질환이다(박, 정, 조, 2000).

제2형 당뇨병의 미세혈관 합병증의 경우 부적절한 혈당조절, 긴 당뇨병 유병기간 및 고혈압(Klein, Klein & Moss, 1996 ; Lee, Lee, Lu &

Tussell, 1992)이 대혈관 합병증의 경우 고령, 비만, 고지혈증, 고혈압 및 흡연력 등이 주요 위험인자라는 것은 잘 알려져 있다(Ito et al., 1996 ; Stamler, Vaccaro, Neaton, & Wentworth, 1993).

본 연구에서 209명의 대상자 중 고혈압군은 60명(28.7%)이었으며, 두 군간의 연령, 신체질량지수, 가족력 및 경구혈당강하제의 이용에는 유의한 차이가 없었으나 인슐린 이용은 두 군간에 유의한 차이가 있었다. 두 군의 혈당수준 비교에서 당화혈색소, 식후 2시간 혈당은 유의한 차이가 없었으나, 공복시 혈당은 유의한 차이가 있었다. 또한 두 군 모두에서 혈당조절이 잘 이루어지고 있지 않았으며, 당화혈색소, 공복시 혈당 및 식후 2시간 혈당 모두 고혈압군에서 정상 혈압군보다 낮았다. 이는 박 등(2000)과 Taniguchi 등(2000)의 연구결과와 연령, 신체질량지수, 공복시 혈당 및 당화혈색소에서 유의한 차이가 없다고 한 것과 달랐다. 그러나 DCCT(1993)에서는 고혈당이 당뇨병성 합병증 발생기전과 직접 관련되어 있으며, 강화 인슐린요법으로 인한 엄격한 혈당조절이 당뇨병성 미세혈관 합병증의 발생과 진행을 지연 혹은 억제시킬 수 있다고 보고한 것을 볼 때, 고혈압군에서 혈당조절을 위한 인슐린 치료를 더 적극적으로 하

Table 2. Clinical profile of type 2 diabetic patients with and without hypertension

	DM with Hypertension (n=60)	DM without hypertension (n=149)	t	p
HbA1c(%)	8.5± 1.8	8.6±1.9	0.51	0.61
Fasting blood sugar(mg/dl)	173.5±49.4	192.5±73.4	2.16	0.03
2-hour postprandial blood sugar(mg/dl)	265.8±82.3	279.7±75.7	0.99	0.32
Total cholesterol(mg/dl)	191.0±32.9	185.1±36.3	1.07	0.28
Triglyceride(mmol/l)*	4.9± 0.5	4.8± 0.5	1.35	0.17
HDL cholesterol(mg/dl)	46.8±11.2	47.4±16.5	0.31	0.75
Lp(a)(mmol/l)*	2.9± 1.0	2.7± 1.0	1.03	0.30
Microalbuminuria(mmol/l)*	3.1± 1.5	2.3± 1.4	2.73	0.01
BUN(mg/dl)	15.9± 5.7	14.8± 4.0	1.22	0.23
Creatinine(mg/dl)	0.9± 0.4	0.8± 0.2	1.96	0.05

Data are mean±SD.

\* Log treated

고 있기 때문으로 생각된다.

본 연구에서 고혈압군과 정상 혈압군간의 총콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤 및 Lp(a)는 유의한 차이가 없었다. 박 등(2000)과 Taniguchi 등(2000)은 고혈압군에서 중성지방이 높다고 하여 본 연구와는 차이가 있었다. 또한 고중성지방혈증은 동맥경화증의 위험을 증가시키는 요인이며 (Rubens et al., 1988), 심혈관계 질환과 고혈압, 고지혈증이 상관관계가 있다고 한 연구들과는 차이가 있었다(권 등, 1985; 김 등, 1992). 이러한 결과는 혈중 지질농도와 지단백을 1회 측정된 결과로 비교하였고, 표본수가 적어 일반화시키기 어렵지만 고혈압 약제에 의한 혈중 지질치의 변화, 고혈압과 동반되어 나타나는 인슐린 저항성 등이 어느 정도 관여했을 것으로 추정된다. 당뇨병 환자에게 있어 합병증 발생에 지질대사 이상이 밀접하게 관련됨이 알려져 있기 때문에(O'Brien, Nguyen & Zimmerman, 1998), 앞으로 추후연구를 통하여 고지혈증이 심혈관계 질환의 위험요인인지 확인이 필요하다고 생각된다.

본 연구에서 미세 단백뇨와 creatinine은 고혈압군에서 높았으나, BUN은 유의한 차이가 없었다. 이는 고혈압군에서 미세 단백뇨가 높았다고 한 김 등(1999)의 연구와 일치하였다. Jensen, Stender와 Deckert(1988)와 Gall 등(1991)에 따르면 고혈압은 단백뇨의 정도에 따라 증가하며 미세 단백뇨

가 나타났을 때 고혈압의 유병률이 증가한다고 하였고, Nellson 등(1991)도 수축기 혈압과 미세 단백뇨간에 밀접한 관련이 있음을 보고하여 본 연구 결과를 지지하였다.

앞으로 고혈압을 동반하고 있는 제2형 당뇨병 환자의 당뇨병성 신증을 예방하기 위해 신장 기능의 지표가 되는 creatinine과 미세 단백뇨의 감시와 지속적인 관리가 필요하다고 생각한다.

## V. 결론

본 연구는 제2형 당뇨병 환자 209명을 대상으로 고혈압군과 정상 혈압군간의 임상적 특성을 비교하고자 하였으며 그 결과는 다음과 같다.

- 1) 고혈압군과 정상 혈압군간의 연령, 신체질량지수, 성별, 당뇨 가족력 및 경구 혈당강하제의 이용에 따른 차이는 없었으나, 인슐린 이용에는 유의한 차이가 있었다( $p=0.02$ ).
- 2) 고혈압군과 정상 혈압군간의 당화혈색소, 식후 2시간 혈당, 총 콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤, Lp(a) 및 BUN은 유의한 차이가 없었으나, 공복시 혈당( $p=0.03$ ), 미세 단백뇨( $p=0.01$ ) 및 creatinine( $p=0.05$ )은 고혈압군에서 유의하게 높았다.

## 참고문헌

- 권오훈, 김영권, 김영대, 서봉관, 김병중, 최윤식, 서정돈, 이영우(1985). 급성 심근경색증의 초기경과에 관한 관찰. 대한내과학회지, 28, 441-452.
- 김영일, 정윤이, 김진엽, 김상욱, 김은숙, 이무송, 박종열, 홍성관, 이기업(1999). 인구집단에서 내당능에 따른 미세단백뇨의 유병률 및 임상적 특성. 당뇨병, 23(1), 79-86.
- 김홍배, 한경학, 정재용, 이병원, 권순호, 김병익, 이만호, 이상중, 이혜숙, 임진우(1992). 당뇨병 환자에서의 관상동맥 질환의 위험인자에 대한 임상적 관찰. 대한내과학회지, 43, 770-775.
- 박경수(1999). United kingdom prospective diabetes study의 결과. 제4회 당뇨병학회 연수강좌. 9-18.

- 박병현, 정진원, 조정구(2000). 제2형 당뇨병 환자에서 고혈압 유무에 따른 경동맥 죽상경화증 및 죽상경화증 위험인자들의 비교. 임상당뇨병, 1(1), 52-62.
- 오연상(2000). 당뇨병성 대혈관 합병증의 예방 및 치료전략. 제3회 대한당뇨병학회 연수강좌, 136-149.
- 조정구, 박병현(2000). 제2형 당뇨병 환자에서 대혈관 합병증 발생 예측 인자로서 경동맥 내막 중막 두께 및 죽상경화반. 당뇨병, 24(5), 603-613.
- 차봉연(2001). 당뇨병성 신증. 당뇨병, 25 Suppl 1, 139-153.
- American Diabetes Association(1989). Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. Diabetes care, 12, 573-579.
- Gall, M.A., Rossing, P., Skott, P., Damsbo, P., Vagg, A., Bech, K., Dejgaard, A., Lauritzen, M., Lauritzen, E., Hougaard, P., Beck-Nielsen, H., Parving, H.H.(1991). Prevalence of micro-and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European type 2(noninsulin dependent) diabetic patients. Diabetologia, 34, 655-661.
- Haffner, S.M., Gonzáles, C., Valdez, R.A., Mykkänen, L., Hazuda, H.P., Mitchell, B.D., Monterrosa, A., Stern, M.P.(1993). Is microalbuminuria part of the prediabetic state? The Mexico City Diabetes Study. Diabetologia, 36, 1002-1006.
- Handa N., Matsumoto M., Maeda H., Hougaku H., Ogawa S., Fukunaga R., Yoneda S., Kimura K., Kamada T.(1990). Ultrasonic evaluation early carotid atherosclerosis. Stroke, 21, 1567-1572.
- Ito, H., Harano, Y., Suzuki, M., Hattori, Y., Takeuchi, M., Inada, H., Inoue, J., Kawamori, R., Murase, T., Ouchi, Y., Umeda, F., Nawata, H., Orimo, H.(1996). Risk factor analysis for macrovascular complication in nonobese NIDDM patients, Multiclinical Study for Diabetic Macroangiopathy(MSDM). Diabetes, 45, S19-S23.
- Jensen, T., Stender, S., Deckert, T.(1988). Abnormalities in plasma concentrations of lipoproteins and fibrinogen in type 1(insulin-dependent) diabetic patients with increased urinary albumin excretion. Diabetologia, 31, 142-145.
- Klein, R., Klein, B.E., Moss, S.E.(1996). Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus. Ann Intern Med, 124, 90-96.
- Lee, E.T., Lee, V.S., Lu, M., Tussell, D.(1992). Development of proliferative retinopathy in NIDDM : a follow up study of American Indians in Oklahoma. Diabetes, 41, 359-367.
- Mattock, M.B., Morrish, N.J., Viberti, G.C., Keen, H., Fitzgerald, A.P., Jackson, G.(1992). Prospective study of microalbuminuria as predictor of mortality in NIDDM. Diabetes, 41, 735-741.
- Nelson, R.G., Knowler, W.C., Pettitt, D.J., Saad, M.F., Charles, M.A., Bennett, P.H.(1991). Assessment of risk of overt nephropathy in diabetic patients from albumin excretion in untimed urine specimens. Arch Intern Med, 151, 1761-1765.
- O'Brien T., Nguyen T.T., Zimmerman B.R.(1998) Hyperlipidemia and diabetes mellitus. Mayo Clinic Proceeding, 73(1), 969-976.
- Rubens, J., Espeland, M.A., Ryu, J., Harpold, G., McKinney, W.M., Kahl, F.R., Toole, J.F., Crouse, J.R.(1988). Individual variation in susceptibility to extracranial carotid atherosclerosis. Arteriosclerosis, 8(4), 389-97.
- Stamler, J., Vaccaro, O., Neaton, J.D., Wentworth, D.(1993). Diabetes, other risk factors and 12-yr

- cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care, **16**, 434-444.
- Stewart, L.L., Field, L.L., Ross, S., McArthur, R.G.(1993). Genetic risk factors in diabetic retinopathy. Diabetologia, **36**, 1293-1298.
- Taniguchi, A., Fukushima, M., Sakai, M., Nakata, I., Nagasaka, S., Doi, K., Kinoshita, H., Kanda, N., Tokuyama, K., Nakai, Y.(2000). Role of triglyceride levels in identifying insulin resistance in nonobese type 2 diabetic Japanese patients with hypertension. Diabetes Care, **23**(6), 856-857.
- The diabetes control and complication trial research group(1993). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complication in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med, **329**(14), 977-986.
- The UK Prospective Diabetes Study Group(1998). 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**(9131), 837-853.