

소아 만성 신질환 진행의 위험인자 분석-단일기관 연구

서울대학교 의과대학 소아과학교실, 가천의과학대학교 길병원 소아과학교실*

한경희 · 이성하 · 이현경 · 최현진 · 이범희 · 조희연* · 하일수 · 정해일 · 최 용

= Abstract =

Risk Factors for the Progression of Pediatric Chronic Kidney Disease-A Single Center Study

Kyoung Hee Han, M.D., Sung Ha Lee, M.D., Hyun Kyung Lee, M.D.
Hyun Jin Choi, M.D., Bum Hee Lee, M.D., Hee Yeon Cho, M.D.*, Il Soo Ha, M.D.
Hae Il Cheong, M.D. and Yong Choi, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea
Department of Pediatrics*, Gachon University Gil Medical Center, Incheon, Korea

Purpose : The progressive deterioration of renal function in children can impose a serious and lifelong impact on their lives. The ultimate goal in the management of children with chronic kidney disease(CKD) is to prolong survival, to prevent complications, and to promote growth and neurodevelopment. The aim of this study is to investigate the risk factors for the decline of renal function in pediatric CKD patients.

Methods : Data from patients who met the criteria for the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative(K/DOQI) CKD stage 2 to 4 between August 1999 and March 2007 were retrospectively analyzed. The estimated glomerular filtration rate(eGFR) was calculated by the Schwartz formula, using serum creatinine levels and height. We calculated the annual eGFR change from the difference between the baseline eGFR and the last eGFR divided by the duration(years) of the follow-up period. We analyzed the association between the annual eGFR change and factors such as age, gender, K/DOQI stage, underlying renal disease, serum calcium, and inorganic phosphorous during the follow-up period.

Results : Sixty one children(44 boys & 17 girls) were enrolled. The age at entry was 7.1±4.7 years. The annual eGFR change was -1.2±11.9 mL/min/1.73m²/year. Our study showed that older age(P=0.005), hypocalcemia(P=0.012), and hyperphosphatemia(P=0.002) were significantly related to more rapid decline in renal function.

Conclusion : In pediatric CKD, older age, hypocalcemia and hyperphosphatemia are related to more rapid deterioration of renal function. (J Korean Soc Pediatr Nephrol 2007;11:239-246)

Key Words : Chronic kidney disease, eGFR, Age, Hypocalcemia, Hyperphosphatemia, Children

서 론

접수 : 2007년 9월 22일, 승인 : 2007년 10월 8일
이 논문은 2006년도 서울대학교병원 일반연구비(04-2006-112-0)의 지원으로 이루어 졌음.
책임저자 : 하일수, 서울시 종로구 연건동 28
서울대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : 02)2072-2858 Fax : 02)743-3455
E-mail : ilsooha@snu.ac.kr

말기 신부전에 이르기 이전의 만성 신질환(chronic kidney disease, CKD)을 일찍 진단하고 신기능을 악화시킬 수 있는 요인들을 조절함으로써 남아있는 신기능을 보존하는 것은 매우 중요하다[1,

2]. 그것은 투석이나 신이식과 같은 신 대체요법을 시행하기까지 기간을 연장시켜서 환자 개개인의 삶의 질을 향상시킬 뿐 아니라 투석이나 이식에 필요한 사회 경제적 손실을 줄일 수 있기 때문이다.

Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) 지침서가 CKD의 악화요인을 분석하고 진행을 억제하기 위한 방법을 제시하고 있는 것은 이러한 노력의 일환이다. 이미 성인에서는 고혈압[3]과 요단백[4, 5], 빈혈[6, 7], 고인산혈증[8], 흡연[9]과 같이 신기능 감소를 가속화시킬 수 있는 위험요인들이 알려져 있다. 최근에는 성인 CKD의 사망 원인 중 많은 수가 심혈관 질환임이 밝혀지면서 이의 위험요인으로 고지혈증, 고인산혈증 등이 발표되었다[10, 11]. 소아에서도 신기능의 악화와 관련된 인자로서 연령[12-14], 고혈압[12], 단백뇨[15], 빈혈[16], 저알부민혈증[16], 혈청 칼슘과 인[17]이 보고되었으나 아직 국내에서 이에 대한 연구 보고가 없었다. 저자들은 소아 CKD 진행의 위험요인을 특히 혈청 화학검사치를 중심으로 알아보기 위해 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1999년 8월부터 2007년 3월까지 서울대병원 소아청소년과를 방문한 CKD 환아를 대상으로 신 대체요법을 시행하기 전까지의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 이들 중 K/DOQI 병기 구분[18]에 따라 CKD 2-4기의 환자를 선택하였다. 이 중 (1) 신기능이 3개월 이내 호전된 경우, (2) 급성신부전으로 진단 받은 경우, (3) 추적 관찰 기간이 1년 미만인 경우, (4) 키와 크레아티닌, 칼슘 및 무기인과 같은 혈액검사 정보가 부족한 경우, (5) CKD 중 K/DOQI 병기 구분[18]에 따라 1기와 5기에 해당하는 환자는 제외하였다.

저자들은 대상 환자들의 연구시작 시 나이와 성별, 원인 신질환, 추적 관찰 기간을 조사하였고, 외래에서 최소한 6개월 간격으로 키, 혈중 크레아티

닌, 혈청 칼슘과 무기인, 알부민, 총 이산화탄소를 측정하였다. 혈중 크레아티닌과 키를 통해 Schwartz 공식[19]에 따라 추정 사구체여과율(estimated glomerular filtration rate, eGFR)을 mL/min/1.73m² 단위로 계산하였다. 또 연간 eGFR 변화는 연구시작 시의 eGFR과 마지막 추적 관찰 시의 eGFR 간의 차이를 총 추적 관찰 기간으로 나누어 mL/min/1.73m²/year 단위로 계산하였다.

먼저 연령에 따른 연간 eGFR 변화를 알아보기 위해 환자를 0세, 1-5세, 6-11세, 12-20세로 분류하였다. K/DOQI 병기는 2기, 3기, 4기로 환자를 구분하여 각 군의 연간 eGFR 변화를 비교하였다.

혈청 칼슘, 무기인, 알부민과 총 이산화탄소는 TBA-200FR(Toshiba, Tokyo, Japan)을 이용하여 측정하고, 추적 기간 중에 측정된 검사치의 평균값을 계산하였다. 이렇게 계산된 평균값이 K/DOQI 지침서의 기준[20, 21]에 부합하는지 여부에 따라 환자를 구분하였다. 즉, 칼슘과 무기인치는 K/DOQI 지침서[20]가 제시한 범위(Table 1)에 따라, 칼슘-인 곱은 12세 이상은 55 mg²/dL², 12세 미만은 65 mg²/dL²를 기준[20]으로, 알부민과 총 이산화탄소는 각각 4.0 g/dL[21], 22.0 mmol/L[21]를 기준으로 환자를 구분한 뒤 각 군간에 연간 eGFR 변화의 차이가 있는지를 조사하였다.

자료는 평균±표준편차로 표시하였으며 SPSS 13.0을 이용하여 Kruskal Wallis Test 혹은 Mann-Whitney U-Test로 분석하였고, P<0.05인 경우에 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

Table 1. Representative Normal Values for Serum Phosphorus and Total Calcium Concentrations by K/DOQI[20]

Age(yrs)	Serum phosphorus(mg/dL)	Serum total calcium(mg/dL)
0-0.25	4.8-7.4	8.8-11.3
1-5	4.5-6.5	9.4-10.8
6-12	3.6-5.8	9.4-10.3
13-20	2.3-4.5	8.8-10.2

신질환과 독성 신병증 및 원인을 알 수 없는 경우가 22명이었다.

전체 환자들의 초기 eGFR은 $39.3 \pm 15.6(15.0-66.8)$ mL/min/1.73m²이었으며, 연간 eGFR 변화는 $-1.2 \pm 11.9(-59.3-29.0)$ mL/min/1.73m²/year 이었다. 전체 환자들의 혈청 칼슘, 무기인, 칼슘-인 곱, 알부민과 총 이산화탄소의 평균치는 Table 2와 같다.

결 과

본 연구에 포함된 환자는 61명으로 남자는 44명, 여자는 17명이었으며 연구 시작 시 환자들의 연령은 7.1 ± 4.7 세(0.25-17세), 추적 관찰 기간은 3.8 ± 1.8 년(1-7년)이었다. 원인 신질환으로 폐쇄성 및 역류성 신병증, 신 이행성을 포함한 신장의 구조적 이상이 26명이었고, 사구체질환은 13명, 남성

Table 2. Clinical Characteristics of 61 Patients with Chronic Kidney Disease

Age at entry(years)	7.1 ± 4.7(0.25-17)
Male : Female(n)	44 : 17
Follow-up period(years)	3.8 ± 1.8(1-7)
Baseline eGFR(mL/min/1.73m ²)	39.3 ± 15.6(15.0-66.8)
Annual eGFR change(mL/min/1.73m ² per year)	-1.2 ± 11.9(-59.3-29.0)
Underlying renal diseases(n)	
Structural anomalies	26
Glomerular diseases	13
Others	22
Serum Calcium(mg/dL)	9.5 ± 0.8(7.8-10.4)
Inorganic Phosphorus(mg/dL)	4.9 ± 0.7(2.8-7.4)
Ca × P product(mg ² /dL ²)	45.9 ± 7.1(25.8-74.0)
Albumin(g/dL)	4.1 ± 0.5(2.0-4.8)
Total CO ₂ (mmol/L)	21.5 ± 1.8(18.3-25.3)

Table 3. Annual eGFR Change among Patients with Different Demographic Data

	n(%)	Annual eGFR change(mL/min/1.73m ² /year)	P-value
Age(years)			
0	9(14.8)	9.0 ± 10.9	0.005
1-5	18(29.5)	0.1 ± 7.5	
6-11	23(37.7)	-3.4 ± 9.2	
12-20	11(18.0)	-7.3 ± 18.1	
Sex			
M	44(72)	-2.1 ± 13.3	0.240
F	17(28)	1.0 ± 7.2	
K/DOQI stage			
2	7(11.5)	-1.9 ± 15.7	0.203
3	33(54.1)	-2.6 ± 13.5	
4	21(34.4)	1.2 ± 7.1	
Underlying renal diseases			
Structural anomalies	26(42.6)	0.1 ± 7.2	0.632
Glomerular diseases	13(21.3)	-8.3 ± 19.3	
Others	22(36.1)	1.3 ± 9.5	

Table 4. Annual eGFR Change among Patients with Different Serum Chemistry Values

		n(%)	Annual eGFR change(mL/min/1.73m ² /year)	P-value
Calcium	normal*	42(69)	-1.8±8.5	0.012
	low [†]	19(31)	-7.9±15.5	
Inorganic Phosphorus	low [†]	7(11.5)	-10.2±13.2	0.002
	normal*	47(77)	-0.9±7.2	
Ca×P product [§]	high [†]	7(11.5)	-15.0±21.6	0.307
	low	60(98)	-1.2±12.0	
Albumin(g/dL)	high	1(2)	-5.4	0.279
	≥4.0	45(74)	-0.5±7.5	
Total CO ₂ (mmol/L)	<4.0	16(26)	-6.1±19.2	0.160
	≥22.0	28(46)	-0.3±8.8	
	<22.0	33(54)	-2.6±14.0	

*Values within the normal range presented in Table 1, [†]Values below the normal range presented in Table 1, [‡]Values above the normal range presented in Table 1, [§]Cut off values; 55 mg²/dL² at age ≥12 years and 65 mg²/dL² in younger children

연간 eGFR 변화는 연구 시작 시 연령에 따라 구분된 환자군 간에 유의한 차이가 있었으나(P=0.005), 성별, CKD 병기와 원인 신질환의 종류에 따라 구분된 환자군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 3).

혈청 칼슘이 K/DOQI 권장 범위보다 낮거나, 혈청 무기인이 K/DOQI 권장 범위보다 높은 경우는 적정농도를 유지하는 환자군에 비해 신기능 감소가 유의하게 빨랐다(P=0.012, P=0.002). 칼슘-인 곁은 연령에 따른 기준치를 초과한 환자가 1명 뿐이어서 비교할 수 없었다. 혈청 알부민과 총 이산화탄소 수준에 따라 구분된 환자군 간에는 연간 eGFR 변화의 차이가 없었다(Table 4).

고 찰

저자들은 신 대체요법을 시행하지 않는 소아 CKD의 신기능을 보존할 수 있는 적극적인 방법을 모색하고자 대상 환자들의 임상적 특성과 혈청 칼슘, 무기인, 칼슘-인 곁, 알부민과 총 이산화탄소가 연간 eGFR 변화와 관련 있는지를 분석하였다. 그 결과 나이가 많거나, 저칼슘혈증 및 고인산혈증이 신기능 감소와 관련성이 높음을 알 수 있었다.

본 연구에서 대상 환자들의 나이와 초기 eGFR은 Italkid 연구와 비슷하다[14]. 그러나 본 연구 대상 환자들의 원인 신질환은 요로계 이상이 42.6%로 Italkid 연구의 57.6%보다 적은 편이었고 사구체 질환은 21.3%로 Italkid 연구의 7%에 비해 많은 편이었다[14]. 또 European Dialysis Transplant Association(EDTA)에서 보고한 바에 따르면 CKD의 원인 중 2-15세 환자는 23%가 사구체 질환이었으며 2세 미만은 24%가 신 저형성증이었다[22]. CKD의 원인 신질환의 빈도는 말기 신질환의 원인 질환 빈도와 달리 인종, 국가 간에 차이가 있을 수 있다[23]고 생각되며 앞으로 우리나라 소아 CKD의 원인 신 질환의 빈도에 대한 연구가 필요하다고 생각된다.

본 연구에서 연간 eGFR 변화는 -1.2 mL/min/1.73m²/year였으며, 이는 Wingen 등[13]이 2년간 추적한 결과 -5.4 mL/min/1.73m²/year를 보인 것에 비해 훨씬 느리다. 또 이 연구에서 많은 환자의 신기능 변화가 매우 느리거나 오히려 호전되기도 하여 전통적으로 CKD의 신기능은 지속적으로 진행한다는 견해[29]와 다소 다른 소견을 보였다. 본 연구에서는 85% 이상의 환자에서 경과 중에 안지오텐신 전환효소 억제제나 안지오텐신 수용체 차단제를 사용하였는데 이것이 신기능 감소 속도에

영향을 주었을 가능성이 있다.

나이가 증가할수록 신기능 악화가 가속화된 것은 보고된 바가 많다[12-14]. 특히 본 연구에서 나이를 구분하였을 때 사춘기 때 연간 eGFR 변화가 훨씬 빠름을 알 수 있었으며 이는 ItalKid 연구에서 생존율 곡선 상 초기 신기능 감소의 정도와 무관하게 사춘기 때 신기능의 급격한 감소를 보이는 것과 동일하다[14]. 사춘기 때 신기능이 악화되는 원인은 잘 알려져 있지 않으나 사춘기 때 혈압이나 신체 계측 및 호르몬의 변화가 신기능을 악화시킬 것으로 추정되고 있다[24, 25].

본 연구에서 두 성비 간에 연간 eGFR 변화는 통계적으로 의미가 없었다. 쥐에 대한 실험적 근거[26]나 성인을 대상으로 한 연구[27,28]에 따르면 여자보다 남자에서 신기능이 더 빨리 나빠짐을 알 수 있다. 그러나 소아 CKD의 진행에 있어서 방광요관 역류에 의한 CKD에서 성별과의 연관성이 있다는 보고가 하나 있을 뿐이고[29], 전체 CKD를 대상으로 한 대부분의 다른 연구에서는 성별간 관련성은 보고된 바가 없어 소아는 성인의 CKD 진행과는 다른 것으로 생각된다.

원인 신질환으로 사구체질환이 있는 경우 연간 eGFR 변화는 $-8.3 \pm 19.3 \text{ mL/min/1.73m}^2/\text{year}$ 로 다른 신질환과 비교해볼 때 더 빠르게 감소하는 것 같았으나 통계학적으로 유의하지 않았다. Mitsu-nefes 등이 후천적인 만성 신질환이 신기능 악화와 관련 있다고 보고하였고[12], Wingan 등은 원인 신질환에 따른 차이는 분명하지 않았다고 밝힌 바 있다[13]. 이런 차이는 본 연구의 적은 환자 수 때문일 수도 있으며 앞으로 더 많은 수의 환자를 대상으로 연구할 필요가 있다.

본 연구에서 저칼슘혈증 및 고인산혈증이 있는 환자들은 혈청 칼슘과 무기인이 Table 1에서 제시한 적정범위로 유지되는 환자들보다 신기능 감소가 더 빠름을 알 수 있었다. 또한 무기인이 적정범위보다도 더 낮게 유지되는 환자들의 연간 eGFR 변화는 $10.2 \pm 13.2 \text{ mL/min/1.73m}^2/\text{year}$ 로 적정범위를 유지한 환자들보다 더 느렸다($P=0.008$). 그

러므로 K/DOQI 지침서가 추천한 무기인의 적정범위를 좀 더 낮출 필요가 있을지도 모르며 이에 대해서도 앞으로 추가 연구가 필요하다.

성인에서는 CKD의 진행과 관련된 위험요인으로 고인산혈증은 이미 알려져 있고[8], 이러한 칼슘-인 대사 불균형으로 인해 좌심실 비대나 심혈관 경화증과 같은 합병증이 이환되어 CKD의 사망 위험도를 증가시키는 것으로 알려져 있다[30]. 소아에서도 저칼슘혈증과 고인산혈증이 신기능 감소의 요인으로 보고된 바 있으며[17], 심혈관 질환으로 인한 CKD의 사망률이 높고[31], 이러한 심혈관 질환 중 좌심실 비대를 악화시킬 수 있는 인자로 빈혈이나 혈압 뿐 아니라 이차성 부갑상선 기능항진증도 알려져 있다[12].

Pennel은 저칼슘혈증과 고인산혈증이 부갑상선 기능항진을 초래하고 부갑상선 호르몬이 CKD의 진행성을 촉진할 수 있을 것이라고 추측하였다[33]. 부갑상선 호르몬은 염증성 사이토카인, 산소 자유기(oxygen free radical)를 활성화시켜서 신 섬유화를 촉진할 가능성이 있다[34]. 본 연구에서 확인된 칼슘-인 대사 불균형과 CKD 진행 속도와의 연관성이 두 인자 간의 인과관계를 의미하는 것은 아니며 앞으로 부갑상선 호르몬 변화와 두 인자간의 인과관계에 관한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

한 글 요 약

목 적 : 소아에서 진행하는 신기능 저하는 그들의 인생에 일생 동안 심각한 영향을 준다. 소아 만성 신질환의 치료에 있어서 궁극적인 목표는 생명을 연장시키는 것뿐 아니라 만성 신질환에 이환됨으로써 발생하는 여러 합병증을 예방하고 성장과 발달을 향상시키는 것이다. 저자들은 소아 만성 신질환에서 신기능 감소와 관련된 위험요인을 분석하고자 하였다.

방 법 : 1999년 8월부터 2007년 3월까지 만성 신질환 2기에서 4기에 해당하는 환자들의 임상적

특성을 후향적으로 조사하였다. 추정 사구체여과율은 혈중 크레아티닌과 키를 이용하여 Schwartz 공식으로 계산하였다. 연간 eGFR 변화는 연구 시작 시의 eGFR과 마지막 추적 관찰 시의 eGFR 간의 차이를 추적 관찰 기간으로 나누어 계산하였다. 환자들을 추적 관찰 중에 측정된 혈청 칼슘과 무기인과 함께 연령과 성별 및 원인 신질환도 연간 eGFR 변화와의 관련성을 조사하였다.

결 과 : 전체 환자는 61명이었고 이중 남자는 44명, 여자는 17명이었다. 연구 시작 시 환자들의 연령은 7.1 ± 4.7 세이었다. 전체 환자들의 연간 eGFR 변화는 -1.2 ± 11.9 mL/min/1.73m²/year이었다. 나이가 많거나($P=0.005$), 저칼슘혈증이 있을 때($P=0.012$), 고인산혈증인 경우($P=0.002$) 신기능 감소와 유의한 관련이 있었다.

결 론 : 나이가 많거나, 저칼슘혈증과 고인산혈증은 소아 만성 신질환의 더 빠른 진행과 연관성이 있다.

참 고 문 헌

- 1) Fine RN, Dilys A W, Boydston II. Conservative management of chronic renal insufficiency. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editors. Pediatric Nephrology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:1291-312.
- 2) Tse NK-C, Chiu M-C. Pre-renal replacement programme: Conservative management of chronic kidney disease. In: Chiu MC, YAP HK, editors. Practical Paediatric Nephrology. 1st ed. Hong Kong: Medcom, 2005:247-52.
- 3) Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. JAMA 2002;288:2421-31.
- 4) D'Amico G, Gentile MG, Fellin G, Manna G, Cofano F. Effect of dietary protein restriction on the progression of renal failure: a prospective randomized trial. Nephrol Dial Transplant 1994;9:1590-4.
- 5) Perna A, Remuzzi G. Abnormal permeability to proteins and glomerular lesions: a meta-analysis of experimental and human studies. Am J Kidney Dis 1996;27:34-41.
- 6) Furuland H, Linde T, Ahlman J, Christensson A, Strmbom U, Danielson BG. A randomized controlled trial of haemoglobin normalization with epoetin alfa in pre-dialysis and dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2003;18:353-61.
- 7) Roger SD, McMahon LP, Clarkson A, Disney A, Harris D, Hawley C, et al. Effects of early and late intervention with epoetin alpha on left ventricular mass among patients with chronic kidney disease(stage 3 or 4): results of a randomized clinical trial. J Am Soc Nephrol 2004;15:148-56.
- 8) Voormolen N, Noordzij M, Grootendorst DC, Beetz I, Sijpkens YW, Manen JG, et al. High plasma phosphate as a risk factor for decline in renal function and mortality in pre-dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2007;[Epub ahead of print]
- 9) Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, Fryzek J, Dickman PW, Elinder CG, et al. Association between smoking and chronic renal failure in a nationwide population-based case-control study. J Am Soc Nephrol 2004;15:2178-85.
- 10) Brenner RM, Wronne EM. The epidemic of cardiovascular disease in end-stage renal disease. Curr Opin Nephrol Hypertens 1999; 8:365-9.
- 11) Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. Am J Kidney Dis 1998;31:607-17.
- 12) Mitsnefes M, Ho PL, McEnery PT. Hypertension and progression of chronic renal insufficiency in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). J Am Soc Nephrol 2003;14:2618-22.
- 13) Wingen AM, Fabian-Bach C, Schaefer F,

- Mehls O. Randomised multicentre study of a low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children. European Study Group of Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. *Lancet* 1997;349:1117-23.
- 14) Ardissino G, Dacco V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. *Pediatrics* 2003;111:e382-7.
 - 15) Ardissino G, Testa S, DaccV, ViganS, Taioli E, Claris-Appiani A, et al. Proteinuria as a predictor of disease progression in children with hypodysplastic nephropathy. Data from the Ital Kid Project. *Pediatr Nephrol* 2004;19:172-7.
 - 16) Furth SL, Cole SR, Fadrowski JJ, Gerson A, Pierce CB, Chandra M, et al. The association of anemia and hypoalbuminemia with accelerated decline in GFR among adolescents with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007;22:265-71.
 - 17) Seikaly MG, Ho PL, Emmett L, Fine RN, Tejani A. Chronic renal insufficiency in children: the 2001 Annual Report of the NAPRTCS. *Pediatr Nephrol* 2003;18:796-804.
 - 18) Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics* 2003;111:1416-21.
 - 19) Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976;58:259-63.
 - 20) Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children with Chronic Kidney Disease. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2005;46:S1-121.
 - 21) Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2000;35:S1-140.
 - 22) Broyer M, Chantler C, Donckerwolcke R, Ehrich JH, Rizzoni G, Schrer K. The paediatric registry of the European Dialysis and Transplant Association: 20 years' experience. *Pediatr Nephrol* 1993;7:758-68.
 - 23) Foreman JW, Chan JC. Chronic renal failure in infants and children. *J Pediatr* 1988;113:793-800.
 - 24) Lane PH. Puberty and chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005;12:372-7.
 - 25) Rusconi R, Appiani A, Dacco V, Ardissino G, Testa S, Carnelli V. Pubertal growth and final height in children with chronic renal failure on conservative treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16 (Suppl 2):271-6.
 - 26) Lemos CC, Mandarin-de-Lacerda CA, Dorigo D, Coimbra TM, Bregman R. Chronic renal failure in male and female rats. *J Nephrol* 2005;18:368-73
 - 27) Kollerits B, Fliser D, Heid IM, Ritz E, Kronenberg F; MMKD Study Group. Gender-specific association of adiponectin as a predictor of progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease Study. *Kidney Int* 2007;71:1279-86.
 - 28) Neugarten J, Acharya A, Silbiger SR. Effect of gender on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:319-29.
 - 29) Marra G, Oppezzo C, Ardissino G, DaccV, Testa S, Avolio L, et al. Severe vesicoureteral reflux and chronic renal failure: a condition peculiar to male gender? Data from the ItalKid Project. *J Pediatr* 2004;144:677-81.
 - 30) Levin NW, Hoenich NA. Consequences of hyperphosphatemia and elevated levels of the calcium-phosphorus product in dialysis patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:563-8.
 - 31) Parekh RS, Carroll CE, Wolfe RA, Port FK. Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. *J Pediatr* 2002;141:191-7.
 - 32) Vogt BA, Avner ED. Renal Failure. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia:W.B. Saunders Co,

2007;2206-14.

33) Pennell JP. Optimizing medical management of patients with pre-end-stage renal disease. *Am J Med* 2001;111:559-68.

34) Schwedler S, Schinzel R, Vaith P, Wanner C. Inflammation and advanced glycation end products in uremia: simple coexistence, potentiation or causal relationship? *Kidney Int Suppl* 2001;78:S32-6.