

## 소아 청소년 만성 콩팥병의 진행 억제

서울대학교 어린이병원 소아청소년과, 서울대학교 의과대학 의학연구원 신장연구소  
\*현재 소속: 인제대학교 해운대백병원 소아청소년과

하 일 수 · 최 용\*

= Abstract =

### Slowing the Progression of Chronic Kidney Disease in Children and Adolescents

Il Soo Ha, M.D. and Yong Choi, M.D.\*

*Department of Pediatrics, Seoul National University Children's Hospital  
Kidney Institute, Seoul National University Medical Research Center*

*\*Current address: Department of Pediatrics, Inje University Haeundae Paik Hospital*

Slowing the progression of chronic kidney disease is much more important in children and adolescents with a relatively longer remaining life span. A practical way to assess the rate of progression of chronic kidney disease is to measure the change of GFR estimated by formulae. To slow the progression, hypertension and proteinuria have to be controlled strictly, and hypoplastic anemia must be treated with erythropoietin. If not contraindicated, ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker is recommended with monitoring of the side effects. Trials to slow the progression should be commenced as soon as the chronic kidney disease is confirmed and needs to be continued until renal transplantation as long as residual renal function remains. An online system, the Korean Pediatric Chronic Kidney Disease Registry (<http://pedcrf.or.kr/>), provides tools that are useful in evaluation and management of the children and adolescents with chronic kidney diseases. (**J Korean Soc Pediatr Nephrol 2010;14:1-9**)

**Key Words :** Chronic kidney disease, Progression, Children, Adolescents

### 서 론

만성 콩팥병(chronic kidney disease)이 진행하여 말기 신질환(end-stage renal disease)이 되면 신 대체요법(renal replacement therapy)에 의존

하게 되며 소아의 말기 신질환에서 최선의 치료는 콩팥 이식이다. 그러나 이식 후의 여러 가지 합병증으로 인해 이식 콩팥의 평균 생존 기간은 소아의 잔여 수명보다 훨씬 짧고, 재이식 콩팥의 평균 생존 기간은 일반적으로 더 짧다. 그러므로 만성 콩팥병의 진행을 억제하여 말기 신질환의 발생을 늦추는 것이 소아에서 매우 중요하다[1].

만성 콩팥병의 진행과 그 억제에 관한 연구는 동물실험과 성인을 대상으로 시작되었으나 소아에서 시행된 임상연구의 결과도 축적되고 있다[1-5]. 여기에서는 소아의 만성 콩팥병 진행의 평가 방법, 진

접수 : 2010년 4월 5일, 수정 : 2010년 4월 10일  
승인 : 2010년 4월 20일  
책임저자 : 하일수, 서울시 중로구 연건동 28  
서울대학교 의과대학 소아과학교실  
Tel : 02)2072-2858 Fax : 02)743-3455  
E-mail : ilsooha@snu.ac.kr

행의 위험 요인과 억제 방법 등 주로 임상적인 사항을 기술하고자 한다.

### 만성 콩팥병에서 콩팥 기능과 진행 속도의 평가

콩팥 기능의 악화는 혈청 크레아티닌 치의 상승으로 처음 발견되는 경우가 많다. 그러나 혈청 크레아티닌 치는 근육 양과 체격의 영향을 받으므로 콩팥의 기능이나 그 시간적 변화를 평가하기 위해서는 사구체 여과율을 측정하는 것이 정확하다. K/DOQI 가이드라인에서도 사구체 여과율을 기준으로 만성 콩팥병의 단계(stage)를 구분하였으며(Table 1) [6], 이 단계 구분은 치료 방침을 정하는데 도움을 준다.

이눌린(inulin) 청소율은 사구체 여과율 측정의 표준 방법이나 실용성이 없다. 대신  $^{51}\text{Cr-EDTA}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ , iohexol과 같은 물질을 이용한 사구체 여과율 측정이 이용되기도 하나 이 방법들은 여러 번 채혈을 해야 하는 번거로움이 있다. 한편 진행된 만성 콩팥병에서 크레아티닌의 세관 배설 증가로 인해 크레아티닌 청소율은 사구체 여과율을 과대평가할 뿐 아니라 24시간 소변을 모아야 하는 어려움이 있다.

그러므로 소아의 사구체 여과율을 측정하는 가장 현실적이고 편리한 방법은 혈청 크레아티닌 치나 시스타틴 C 치를 이용하여 사구체 여과율을 추정하는 공식으로 계산하는 방법이며, 이를 위해 여러 가지 공식들이 제안되어 있다(Table 2) [7-12]. 최근 시스타틴 C 치를 이용한 공식이 참 값에 더 가깝다

는 보고들이 있으나[13], 아직 가장 널리 사용되고 있는 것은 Schwartz의 공식이다. 대한소아신장학회의 한국소아만성 콩팥병등록 사이트(<http://www.pedcrf.or.kr/>)에서도 Schwartz의 공식을 사용하고 있다. 만성 콩팥병의 진행 속도는 여러 가지로 나타낼 수 있으나 흔히 연간 사구체 여과율의 변화( $\Delta$  사구체 여과율/년)로 표시된다.

### 만성 콩팥병 진행의 위험 인자

많은 인자들이 만성 콩팥병의 진행과 연관됨이 알려져 있다.

#### 1. 조절 불가능한 위험인자

##### 1) 인 종

북미 소아신장 협연연구(North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies, 이하 NAPRTCS)의 자료에 의하면 아프리카계 미국인의 만성 콩팥병 진행 속도가 빠르다[1]. 이런 차이는 유전적 소인, 고혈압과 단백뇨의 빈도, 혹은 교육 수준과 연관되어 설명되고 있다.

##### 2) 성 별

전체 소아청소년기를 대상으로 하면 성별이 만성 콩팥병의 진행 속도에 영향을 주지 않지만 11-18세의 청소년기를 대상으로 하면 남아에서 사구체 여과율의 감소가 더 빠르다[3]. 이것은 남자 청소년기

**Table 1.** Stages of Chronic Kidney Disease by K/DOQI Guideline [6]

Stage	Description	GFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )*
1	Kidney damage with normal or-GFR	≥90
2	Kidney damage with mild-GFR	60-89
3	Moderate-GFR	30-59
4	Severe-GFR	15-29
5	End-stage Renal disease	<15

\*Children less than 2 years of age need age-adjusted cut-offs

**Table 2.** Formulae for Estimation of GFR in Children

---

1) Schwartz formula [7]	
eGFR=k×height/Pcr	k: 0.33 for preterm infant 0.45 for full-term infant (<18 mo) 0.55 for children & adolescent girls 0.7 for adolescent boys (13-16 y)
2) Filler et al. [9]	
Log (GFR)=1.962+[1.123×log (1/Cystatin C)]	
3) Bouvet et al.[10]	
eGFR=62.8×(S.Cr/96) <sup>-0.41</sup> ×(cysC/1.2) <sup>-0.49</sup> ×(BWt/45) <sup>0.33</sup> ×(Age/14) <sup>0.36</sup>	
4) Zappitelli et al.[11]	
GFR=75.94/(Cystatin C <sup>1.17</sup> )×1.2(if transplant)	
5) Schwartz et al.[12]	
GFR=39.1 [height (m)/Scr(mg/dL)] <sup>0.516</sup> ×[1.8/CystC] <sup>0.294</sup> ×[30/BUN] <sup>0.169</sup> ×[1.0199] <sup>male</sup> × [height/1.4] <sup>0.188</sup>	

---

의 근육 질량(muscle mass) 증가와 연관하여 설명하기도 하고 폐경 전 여자에서만 성인 남자에 비해 만성 콩팥병 진행이 느린 점 때문에 성 호르몬과 연관하여 설명하기도 한다.

**3) 연령, 성장, 사춘기**

NAPRTCS 자료에서 연령이 많을수록 만성 콩팥병의 진행속도가 빨랐으며[1] 이후의 다른 연구도 같은 결과를 보였다[2, 14]. 한편 키와 체질량(body mass)의 빠른 증가는 콩팥 기능의 빠른 감소와 연관이 있다[2]. 또 성 성숙(sex maturation)도 만성 콩팥병의 진행을 촉진한다는 보고가 있다[15]. 소아연령에서 연령이 많은 시기와 사춘기, 급속한 성장기는 일치하는 연령기로 이 인자 중 주된 영향을 주는 인자가 무엇인지는 확실하지 않다. 동물실험에서 성장호르몬이 콩팥 기능의 악화를 초래한다는 보고가 있으나[16] 사람을 대상으로 하는 임상 시험에서는 성장호르몬의 투여가 콩팥병의 진행 속도에 영향을 주지 않는 것으로 알려져 있다[17, 18].

**4) 원인 신질환**

NAPRTCS 자료에 의하면 후천성 콩팥병은 진행의 위험인자이고[1], 다른 연구에서는 사구체질환에 의한 만성 콩팥병이 더 빨리 진행되는 것으로 보고되

었다[19]. 사구체 질환에 흔히 동반되는 단백뇨와 고혈압이 빠른 진행과 연관이 있을 가능성이 있다.

**5) 유전적 소인**

안지오텐신 I 전환 효소(angiotensin I converting enzyme, 이하 ACE)의 DD 유전자형이 신-요로 기형으로 인한 만성 콩팥병의 빠른 진행의 위험요인이나 유전성 혹은 후천적 신질환으로 인한 만성 콩팥병에서는 위험요인이 아니라는 보고가 있다[20]. 또 KLK1 promoter의 K allele과 TGF-beta1의 TT 유전자형이 방광요관 역류에서 콩팥 기능의 저하 위험 요인이라는 보고도 있다[21, 22].

**6) 초기 사구체 여과율**

낮은 초기 사구체 여과율이 빠른 사구체 여과율 감소의 요인이라는 보고들이 있으며[1, 4, 23], 이는 만성 콩팥병이 진행할수록 그 진행 속도가 더 빨라진다는 것을 뜻한다.

**2. 조절 가능한 위험 인자**

**1) 고혈압**

NAPRTCS의 보고에 의하면 수축기 고혈압이 만성 콩팥병의 진행과 연관이 있다[1]. 또 선천성 요로

질환으로 인한 만성 콩팥병에서 높은 야간 평균 혈압이 만성 콩팥병 진행의 위험인자라는 보고도 있다 [2]. 최근 혈압 조절과 ACE 억제가 소아 만성신부전에 미치는 영향(The Effect of Strict Blood Pressure Control and ACE Inhibition on the Progression of CRF in Pediatric Patients, 이하 ESCAPE)의 보고는 목표 24시간 평균 혈압을 50 백분위 미만으로 하는 것이 만성 콩팥병의 콩팥 기능 보존에 도움을 준다고 하였다[5].

## 2) 단백뇨

저이형성(hypodysplasia), 선천성 콩팥 기형에 의한 만성 콩팥병과 사구체 질환을 포함한 만성 콩팥병을 대상으로 한 연구에서 단백뇨는 사구체 여과율의 빠른 감소와 연관이 있다[2, 14, 24]. 또 ESCAPE trial 결과는 ACE 억제제 사용 전에는 하루 1 g 이상의 많은 단백뇨만 만성 콩팥병의 진행과 연관이 있으나 ACE 억제제의 사용 후에는 소량의 단백뇨(150 mg/일)도 질병의 진행 속도에 영향을 준다고 하였다[25].

## 3) 요로 감염

요로감염으로 인한 신반흔이 콩팥 기능의 악화를 초래하는 것은 당연한 것으로 생각된다. 콩팥 기형을 가진 만성 콩팥병에서 2회 이상 열성 요로감염의 발생이 콩팥기능의 빠른 악화를 초래한다는 보고가 있다[23].

## 4) 빈혈

사춘기 만성 콩팥병에서 빈혈이 있을 때 사구체 여과율이 더 감소한다는 보고가 있다[3]. 빈혈로 콩팥 조직에 산소 전달이 감소하면 내피세포의 손상을 초래하고 세관 상피세포에서 profibrotic cytokine의 분비와 세포외기질의 생산이 증가하여 콩팥의 섬유화를 촉진하는 것으로 생각된다. 성인에서 에리트로포이에틴(erythropoietin)의 투여가 만성 콩팥병의 진행을 억제하였다는 임상 연구 결과가 있으며 에

리트로포이에틴은 빈혈로 인한 저산소증의 해소 외에 anti-apoptotic effect 등으로 신 조직 손상을 막는다는 보고가 있다[26].

## 5) 저알부민혈증

저알부민혈증(<3.5 g/dL)이 사구체 여과율의 빠른 감소와 연관이 있다는 보고가 있으나 이것이 단백질의 양과 독립적인 위험인자인지는 확실하지 않다 [3].

## 6) 저칼슘혈증과 고인산혈증

소아에서 저칼슘혈증과 고인산혈증이 콩팥기능의 빠른 감소와 연관이 있다는 보고가 있으며[27] 성인에서도 고인산혈증과 높은 Ca×P 치가 만성 콩팥병의 빠른 진행과 연관이 있다는 보고가 있다[28]. 그 기전은 확실하지 않으나 신 석회화(nephrocalcinosis), hyperparathyroidism, 세포 에너지 대사와 콩팥 혈류역학의 변화가 관여할 것으로 생각된다.

## 7) 신독성 물질

신독성 물질이나 약제는 콩팥기능의 악화를 초래할 것으로 예상할 수 있다. 성인에서 nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)의 누적 사용량이 많으면 만성 콩팥병이 빨리 진행된다는 보고가 있다[29].

## 만성 콩팥병 진행의 억제

### 1. 진행성 위험 인자의 회피

위에 나열된 인자들과 만성 콩팥병 진행 속도간에 인과관계가 있다면 이 인자들을 회피함으로써 진행을 억제할 수 있다. 그러나 위의 인자들과 만성 콩팥병의 진행 속도 간의 연관성이 모두 인과관계라고 할 수는 없다. 그것은 이 인자들이 만성 콩팥병 진행 속도에 의해 영향을 받는 인자일 가능성도 배제할 수 없기 때문이다.

우선 조절이 불가능한 연관 인자들은 모두 만성 콩팥병 진행의 선행 인자이기 때문에 인과관계를 가진다고 생각할 수 있다. 그러나 이 인자들은 조절할 수가 없으므로 회피할 수도 없다. 따라서 조절이 불가능한 위험인자를 가진 환자들을 진행의 고위험 환자로 선별하여 빠른 진행에 대비하여 더 자주 평가하고 더 적극적인 진행 억제 치료를 할 필요가 있다.

조절이 가능한 인자들 중 요로 감염과 신독성 물질도 선행 인자로서 인과 관계를 인정할 수 있다. 이외의 조절 가능 인자들인 고혈압, 단백뇨, 빈혈, 저알부민혈증, 저칼슘혈증, 고인산혈증과 만성 콩팥병의 진행성과의 인과 관계를 확인하기 위해서는 이 인자들을 조절하는 전향적 무작위 대조 시험이 필요하다.

소아에서 고혈압과 만성 콩팥병 진행의 인과관계는 최근 Wuhl 등이 다국적 전향적 무작위 대조시험을 통해 24시간 평균 혈압을 50 백분위 이하로 낮게 유지하는 것이 신기능의 저하를 억제한다는 것을 밝힘으로써 확인되었다[5].

성인에서는 단백 섭취의 제한이 만성 콩팥병의 진행을 억제한다는 무작위 대조 시험 결과가 있으나[30] 소아에서는 권장되지 않는데, 그것은 단백 섭취의 제한이 영양 상태의 악화를 초래할 뿐 아니라 무작위 대조시험에서 만성 콩팥병 진행의 억제 효과도 확인되지 않았기 때문이다[31].

고혈압과 단백섭취 이외의 인자들에 대해서는 아직 소아에서 전향적 무작위 대조시험을 통한 인과관계가 확인되어 있지 않다. 실제로 이 인자들은 만성 콩팥병 진행 억제를 위한 목적이 아니라도 교정이 필요한 것으로 교정하지 않는 대조군을 포함하는 임상 시험을 하는 것은 불가능하다. 그러나 적절한 목표치의 설정을 위한 전향적 무작위 대조시험이 가능하고 또 필요하다고 생각된다.

## 2. RAS 억제

신 저이형성(hypodysplasia)에서의 부정적인 연구 결과도 있었지만[32], 선천 기형으로 인한 만성

콩팥병 뿐 아니라 다양한 원인의 만성 콩팥병에서 ACE 억제제와 안지오텐신 II 수용체 차단제(angiotensin II receptor blockers, ARB)는 콩팥 기능을 보호한다는 보고가 더 많다[2, 25]. 또 이 효과는 단백뇨가 있는 만성 콩팥병에서 더 현저하다[33]. ACE 억제제를 사용하는 소아 만성 콩팥병에서 ARB의 병용은 용혈성요독증후군이나 역류성신병증으로 인한 만성 콩팥병의 진행을 더욱 억제하나 선천성 신증후군에 의한 만성 콩팥병에서는 추가적인 효과가 없다는 보고도 있다[34].

그러나 이 약제들이 저혈압, 고칼륨혈증, 다형 홍반(erythema multiforme), 간 기능 장애, 백혈구 감소증 등의 심각한 부작용을 초래할 수 있으므로 주의가 필요하다. 두 약제의 병용은 심각한 저혈압과 고칼륨혈증을 초래하였다는 보고가 성인에서 있었으므로 두 약제의 병용 시에 부작용의 발생에 더욱 유의할 필요가 있다.

## 3. 새로운 치료제

선천성 요로기형에 의한 만성 콩팥병에서 24개월 간의 mycophenolate mofetil (600 mg/m<sup>2</sup>/dose, twice daily) 투여가 콩팥 기능을 안정시킨다는 연구 결과가 있다[35]. 또 성인에서 anti-lipidemic agent, 에리트로포이에틴, carbonic adsorbent AST-120 (Kremezin), pentoxifylline 등의 투여가 각각 만성 콩팥병 진행을 억제한다는 보고가 있다[26, 36-38]. 소아에서도 이들 약제의 유용성을 확인하는 전향적인 연구가 필요하다.

## 4. 만성 콩팥병 진행 억제 치료의 시기

과거에 제시된 만성 콩팥병의 단계별 치료 계획으로 초기 1-2단계에는 원인 신질환의 치료와 함께 만성 콩팥병의 진행 억제를, 3단계에는 합병증의 치료를, 4단계에서는 신대체요법의 준비를, 5단계에는 신대체요법을 목표로 하는 것이 제시된 적이 있다

[39].

만성 콩팥병의 진행을 억제하는 치료를 가능한 일찍 시작되는 것이 물론 효과적이거나 3-4단계에서도 계속하는 것이 바람직하며 5단계에서 투석을 시작하더라도 잔여 신기능이 남아 있는 한 계속하는 것이 필요하다. 그것은 잔여 신기능의 유지가 심혈관 기능, 성장과 영양, middle molecule의 제거와 칼슘, 인, 골 대사에 도움을 주며 궁극적으로 삶의 질과 생존율 향상에 도움을 주기 때문이다[40, 41]. 그러나 콩팥 이식을 한 후에는 타고난 콩팥(native kidney)의 잔여 신기능 유지는 중요하지 않으며 이식 신기능의 유지에 최선을 다해야 한다.

### 5. 한국 소아 만성 콩팥병 등록 시스템

대한소아신장학회 만성신부전협연위원회에서는 투석 전의 만성 콩팥병 환자를 포함하여 혈액 및 복막 투석, 신이식 환자 등 전국의 소아 청소년 만성 콩팥병 환자를 온라인으로 등록하는 한국 소아 만성 콩팥병 등록(The Korean Pediatric Chronic Kidney Disease Registry) 시스템(<http://pedcrf.or.kr/>)을 운영하고 있다.

이 등록 시스템은 소아 청소년 만성 콩팥병의 진료에 필요한 각종 계산(예를 들어 한국소아 발육표준치를 기준으로 한 체중, 키, 체질량지수의 Z score, Schwartz 식을 이용한 소아 사구체 여과율 추정치, 소아용 투석 적절도 등)을 쉽게 해 주고 그 변화를 한눈에 보여 주는 기능 뿐 아니라 소아 청소년 만성 콩팥병의 진료에 필요한 진료 지침, 참고 사이트, 제품 구매처 등의 정보를 제공하여 실제 진료에 많은 도움을 주고 있다. 또 병원별 및 전국 등록 환자 통계를 제공함으로써 우리나라 소아 만성 콩팥병의 역학적 자료를 구축하는데 도움을 주고 있다.

### 요 약

긴 잔여 수명을 가진 소아-청소년기에 발생한 만

성 콩팥병의 진행을 억제하는 것은 매우 중요하다. 콩팥 기능의 변화는 공식을 이용하여 혈청 크레아틴이나 시스타틴 C 치를 이용한 사구체 여과율의 추정치를 계산하는 것이 비교적 정확하고 편리하다. 고혈압과 단백뇨는 엄격하게 조절되어야 하며 빈혈은 에리트로포이에틴으로 교정되어야 한다. 혈압이 정상인 경우에도 특별한 금기사항이 없는 한 ACE 억제제나 안지오텐신 수용체 차단제를 사용하는 것이 필요하다. 부작용의 발생에 주의할 필요가 있다. 만성 콩팥병의 진행 억제를 위한 노력은 만성 콩팥병이 확인되는 대로 가능한 일찍 시작되어야 하며 콩팥 이식을 받을 때까지 잔여 신기능이 남아 있는 한 계속되어야 한다. 온라인 한국 소아 만성 콩팥병 등록 시스템이 만성 콩팥병의 진료에 도움을 준다.

### References

- 1) 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.
- 2) Litwin, M. Risk factors for renal failure in children with non-glomerular nephropathies. *Pediatr Nephrol* 2004;19:178-86.
- 3) 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.
- 4) Soares CM, Diniz JS, Lima EM, Oliveira GR, Canhestro MR, Colosimo EA, et al. Predictive factors of progression to chronic kidney disease stage 5 in a predialysis interdisciplinary programme. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:848-55.
- 5) Wuhl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco-Antic A, Zurowska A, et al. Strict blood-

- pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 2009;361:1639-50.
- 6) NKF. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(Suppl 1):S1-266.
  - 7) Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976;58:259-63.
  - 8) Counahan R, Chantler C, Ghazali S, Kirkwood B, Rose F, Barratt TM. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Arch Dis Child* 1976;51:875-8.
  - 9) Filler G, Lepage N. Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? *Pediatr Nephrol* 2003;18:981-5.
  - 10) Bouvet Y, Bouissou F, Coulais Y, Seronie-Vivien S, Tafani M, Decramer S, et al. GFR is better estimated by considering both serum cystatin C and creatinine levels. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1299-306.
  - 11) Zappitelli M, Parvex P, Joseph L, Paradis G, Grey V, Lau S, et al. Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children. *Am J Kidney Dis* 2006;48:221-30.
  - 12) Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:629-37.
  - 13) Zappitelli M, Joseph L, Gupta IR, Bell L, Paradis G. Validation of child serum creatinine-based prediction equations for glomerular filtration rate. *Pediatr Nephrol* 2007;22:272-81.
  - 14) Ardissino G, Testa S, Dacco V, Viganò S, 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.
  - 15) Lane PH. Puberty and chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005;12:372-7.
  - 16) Kawaguchi H, Hattori M, Ito K. Somatic and renal effects of growth hormone in rats with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1997;11:280-4.
  - 17) Tonshoff B, Fine RN. Recombinant human growth hormone for children with renal failure. *Adv Ren Replace Ther* 1996;3:37-47.
  - 18) Mehls O, Broyer M. Growth response to recombinant human growth hormone in short prepubertal children with chronic renal failure with or without dialysis. The European/Australian Study Group. *Acta Paediatr Suppl* 1994;399:81-7.
  - 19) Soares CM, Diniz JS, Lima EM, Silva JM, Oliveira GR, Canhestro MR, et al. Clinical outcome of children with chronic kidney disease in a pre-dialysis interdisciplinary program. *Pediatr Nephrol* 2008;23:2039-46.
  - 20) Hohenfellner K, Wingen AM, Nauroth O, Wuhl E, Mehls O, Schaefer F. Impact of ACE I/D gene polymorphism on congenital renal malformations. *Pediatr Nephrol* 2001;16:356-61.
  - 21) Lee-Chen GJ, Liu KP, Lai YC, Juang HS, Huang SY, Lin CY. Significance of the tissue kallikrein promoter and transforming growth factor-beta1 polymorphisms with renal progression in children with vesicoureteral reflux. *Kidney Int* 2004;65:1467-72.
  - 22) Liu KP, Lin CY, Chen, HJ, Wei CF, Lee-Chen GJ. Renin-angiotensin system polymorphisms in Taiwanese primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2004;19:594-601.
  - 23) Gonzalez CC, Bitsori M, Tullus K. Progression of chronic renal failure in children with

- dysplastic kidneys. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1014-20.
- 24) Wong CS, Pierce CB, Cole SR, Warady BA, Mak RH, Benador NM, et al. Association of proteinuria with race, cause of chronic kidney disease, and glomerular filtration rate in the chronic kidney disease in children study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:812-9.
- 25) Wuehl E, Mehls O, Schaefer F. ESCAPE Trial Group: Long-term dissociation of anti-proteinuric and antihypertensive efficacy of ACE inhibition in children with chronic renal failure. COD.OC 16 [Abstract] *Pediatr Nephrol* 2006;21:1505.
- 26) Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, Siampopoulos KC. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2004;66:753-60.
- 27) Han KH, Lee SH, Lee HK, Choi HJ, Lee BH, Cho HY, et al. Risk factors for the progression of pediatric chronic kidney disease - a single center study. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2007;11:239-246.
- 28) Schwarz S, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Association of disorders in mineral metabolism with progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:825-31.
- 29) Gooch K, Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, Alfonso H, Tonelli M, et al. NSAID use and progression of chronic kidney disease. *Am J Med* 2007;120:270 e1-7.
- 30) Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:877-84.
- 31) Chaturvedi S, Jones C. Protein restriction for children with chronic renal failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;17:CD006863.
- 32) Ardissino G, Vigano S, Testa S, Dacco V, Paglialonga F, Leoni A, et al. No clear evidence of ACEi efficacy on the progression of chronic kidney disease in children with hypodysplastic nephropathy--report from the ItalKid Project database. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2525-30.
- 33) The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). 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. *Lancet* 1997; 349:1857-63.
- 34) Litwin M, Grenda R, Sladowska J, Antoniewicz J. Add-on therapy with angiotensin II receptor 1 blocker in children with chronic kidney disease already treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1716-22.
- 35) Trachtman H, Christen E, Frank R, Rini J, Palestro C, Perelstein E, et al. Pilot Study of Mycophenolate Mofetil for Treatment of Kidney Disease due to Congenital Urinary Tract Disorders in Children. *Am J Kidney Dis* 2008;52:706-15.
- 36) Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59:260-9.
- 37) Perkins RM, Aboudara MC, Uy AL, Olson SW, Cushner HM, Yuan CM. Effect of pentoxifylline on GFR decline in CKD: a pilot, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009;53:606-16.
- 38) Iida S, Kohno K, Yoshimura J, Ueda S, Usui M, Miyazaki H, et al. Carbonic-adsorbent AST-120 reduces overload of indoxyl sulfate and the plasma level of TGF-beta1 in patients with chronic renal failure. *Clin Exp Nephrol* 2006;10:262-7.



- 39) Levin A. The advantage of a uniform terminology and staging system for chronic kidney disease (CKD). *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1446-51.
- 40) Shemin D, Bostom AG, Lambert C, Hill C, Kitsen J, Klinger AS. Residual renal function in a large cohort of peritoneal dialysis patients: change over time, impact on mortality and nutrition. *Perit Dial Int* 2000;20:439-44.
- 41) Guzzo I, Mancini E, Wafo SK, Rava L, Picca S. Residual renal function and nutrition in young patients on chronic hemodialysis. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1391-7.