

## 본태성고혈압 환자의 혈압을 조절하면 신부전을 예방할수 있는가?

단국대학교 의과대학 내과학교실

조 종 태 .

Can treated essential hypertension lead to renal failure?

Jong Tae Cho, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Dankook University

### 서 론

JNC(Joint National Committee) VI 보고<sup>1)</sup>에 의하면 1970년대초부터 1990년대초까지 미국인이 고혈압을 인지하고 치료받는 비율이 상승함에 따라 뇌졸중과 관상동맥성 심질환으로 인한 사망률이 각각 60%, 53% 만큼 감소하였으나 말기신부전의 발생률은 계속 증가하였다. 미국에서 말기신부전의 원인은 고혈압이 당뇨병 다음으로 흔한 원인질환이고(Table 1)<sup>2)</sup> 당뇨병과 마찬가지로 점차 중요성이 증가해왔다. 국내보고<sup>3)</sup>도 역시 말기신부전환자의 원인중 15.7%가 고혈압성 사구체경화증이었고 말기신부전 발생률 또한 계속 증가하였다.

고혈압이 신부전 악화에 중요한 요인이고 항고혈압제

로 혈압을 조절하면 신기능 악화를 상당히 예방할수 있다는 사실은 당뇨병성 신증이나 다른 신질환에서 잘 알려져 있다(Table 2)<sup>4-7)</sup>. 그러나 본태성고혈압이 신부전을 얼마만큼 초래할수 있는지와 본태성고혈압 환자의 혈압을 조절하면 신부전의 발생과 진행을 예방할수 있는지는 분명치 않다. 따라서 본태성고혈압 환자의 혈압을 조절하면 신부전의 발생과 진행을 예방할수 있는가에 대한 논쟁(controversy)에 대해 기술하고자 한다.

### 본태성고혈압 환자의 혈압을 조절하면 신부전을 예방할수 있다?

전술한 바와 같이 고혈압을 인지하고 치료받는 비율이 상승함에 따라 뇌졸중과 관상동맥성 심질환으로 인한 사망률은 감소하였으나 말기신부전(신대체요법을 받

Table 1. Attributed causes of ESRD (in Percentage) by country for 1992

Total New Patients(n)	United States 56,243	Canada 2,697	Australia 1,087	Europe 21,674
Diagnosis				
Diabetes	36	24	14	17
Hypertension	29	10	8	
Glomerulonephritis	11	19	38	11
Other	24	46	40	72
Cystic	3	5	8	4
Renovascular		7		11
Drug/analgesic	0.8	1	9	2
Unknown	5	14	5	10

(From E.W. Young, Semin Nephrol, 17:170-175, 1997)

**Table 2. Meta-analysis of efficacy of antihypertensive agents in non-diabetic renal disease**

Reference	Studies	Subjects	NAGS	Objectives	Conclusions
Maki et al. (1995) <sup>(1)</sup>	84	NA	NA	Effect of antihypertensives on proteinuria and GFR	<ul style="list-style-type: none"> <li>Effects on proteinuria and GFR are proportional to BP reduction</li> <li>ACEi has a beneficial effect on proteinuria</li> </ul>
Gansevoort et al. (1995) <sup>(5)</sup>	41	558	NA	Efficacy of ACEi on proteinuria	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antiproteinuric effect of ACEi was significantly greater than that of other agents</li> </ul>
Giatras et al. (1997) <sup>(6)</sup>	10	1594	5	Effect of ACEi on the development of ESRD	<ul style="list-style-type: none"> <li>ACEi reduces the development of ESRD and does not increase mortality</li> </ul>

NAGS: nephroangiosclerosis; NA: not available; GFR: glomerular filtration rate; BP: blood pressure  
 ACEi: angiotensin-converting enzyme inhibitors; ESRD: end-stage renal disease  
 (From J. Redon, *J Hypertens*, 16:2091-2100, 1998)

는 말기신부전)의 발생률은 계속 증가(미국에서 매년 약 9% 증가)하는 이유로 다음과 같은 4가지 가설이 제시되고 있다<sup>(2)</sup>.

(1) 해가 갈수록 일차진료의들이 말기신부전 환자에게 신대체요법을 적극 고려하여 2, 3차 병원으로 더 많이 의뢰하게 되고 의뢰받은 병원에서도 신대체요법을 적극 시행하게 되었다(increased referral and acceptance). 가령 고령에다가 여러 문제가 복합되어 있는 말기신부전 환자에게도 신대체요법을 적극 고려하여 시행하게 되었다는 것이다. 그러나 치료받지 않는 말기신부전 환자수는 비교적 일정하고 신대체요법을 받는 환자수가 절대적으로 증가하는 경향을 볼 때 이러한 가설 하나만으로는 말기신부전 환자의 증가를 충분히 설명할수 없다.

(2) 투석을 처음 시행하게 되는 시점이 점차 빨라지게 되었다(earlier initiation of dialysis). 그러나 투석의 조기 시행으로 증가하게된 환자수가 그다지 많지 않고 매년 일정하지도 않기 때문에 이것 또한 전체 말기신부전 환자의 증가를 충분히 설명할수 없다.

(3) 심혈관질환과 같은 동반된 질환으로 인한 사망률이 점차 감소함에 따라 말기신부전이 발생할 위험도가 증가하게 되었다(decreased mortality from competing diseases). 이러한 "competing risk hypothesis"는 전체 말기신부전 환자의 증가를 충분히 설명할수 있다.

(4) 신장질환 자체가 증가되었다(increased renal disease). 가령 진통제나 환경적인 요인이 신장질환을 증가시킬수 있다는 것이다. 그러나 이 가설에 대한 직접적인 증거는 없다. 또한 말기신부전의 원인질환에 대한 보고<sup>8, 9)</sup>에 의하면 고혈압으로 인한 말기신부전의 빈도가 증가되었지만 이러한 보고에서 기준으로 삼은 원인질환

의 분류기준이 신장조직검사나 분명한 진단기준에 근거한 것이 아니므로 다른 원인에 의한 신질환이 고혈압성 신경화증(hypertensive nephrosclerosis)으로 오인(misclassification bias)됐을 가능성을 배제할수 없다<sup>(10)</sup>. 가령 사구체신염, 간질성신염, 신혈관협착과 같은 신장 및 신혈관질환에 의한 이차성고혈압이 간과되었을 가능성이 있다는 것이다. 실제로 고혈압성 말기신부전환자의 상당수는 처음 고혈압이 발견된 시점에 신기능장애가 같이 있기 때문에 고혈압과 신기능장애중에서 어느것이 먼저(원인)인지 알기 어려운 경우가 많다.

따라서 cross-sectional study에서 추론한 본태성고혈압으로 인한 말기신부전환자가 증가하고 있고 본태성고혈압 환자의 혈압을 조절해도 신부전을 예방할수 없으며 그 결과 말기신부전의 발생률이 계속 증가할 것이라는 생각은 타당하지 않다는 것이다.

이와같이 cross-sectional study는 misclassification bias뿐만 아니라 원인(고혈압)과 결과(신질환)의 시간적 연속관계에 관한 정보를 줄수 없기 때문에 prospective cohort longitudinal study가 더 좋은 방법이지만 고혈압과 신부전의 인과관계를 보여주는 제대로 된 prospective study는 드물다<sup>(11)</sup>.

Klag등<sup>(12)</sup>은 말기신부전과 말기신부전 위험인자로서의 고혈압과의 관계를 규명하기 위하여 1973년부터 1975년 사이에 MRFIT(Multiple Risk Factor Intervention Trial)에 참여한 35~57세 남자 332,544명을 대상(Scr<2.0mg/dL)으로 1990년까지 평균 16년동안 전향적으로 관찰한 결과 말기신부전이 814명(156 cases/million person-years) 발생함을 관찰하였고 특히 혈압과 말기신부전 발생빈도와의 사이에 밀접한 관계가 있다는 것을 확인하였다<sup>(12)</sup>.

**Table 3. Efficacy of antihypertensive treatment in essential hypertension**

Study	No. of Participants	Duration of Follow-up (yr)	Objectives	Conclusions
Hartford et al <sup>157</sup>	13 (moderate to severe hypertension)	7	Effect of antihypertensives on UAE, RVR, and GFR (vs 37 normotensive control)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normalization of increased UAE</li> <li>• Less increase in increased RVR than normal control</li> <li>• No difference in GFR compared with normal control</li> </ul>
Pettinger et al <sup>161</sup>	22 (1.6≤Scr≤7.0mg/dL)	3	Effect of antihypertensives on renal function	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mean Scr decreased from 2.56 to 2.26mg/dL</li> </ul>
Siewert-Delle et al <sup>171</sup>	28 (mild to moderate hypertension)	13±5	Effect of antihypertensives on UAE, RVR, and GFR (vs 25 normotensive control)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No difference in UAE, RVR, and GFR compared with normal control</li> </ul>
Siewert-Delle et al <sup>181</sup>	23 (mild to moderate hypertension)	14	Effect of conventional antihypertensives(β-blocker, diuretics or hydralazine) on UAE, RBF, RVR, and GFR (vs 11 normotensive control)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Treatment with conventional antihypertensives protect the kidney from progressive decline in GFR and increase in UAE</li> <li>• The increase in RVR and the decrease in RBF during 14 years was of the same magnitude as that seen with normal aging</li> </ul>
Aurell et al <sup>191</sup>	81 (mild to moderate hypertension)	6	Effect of ACEi and β-blocker on GFR (vs normal aging process)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Treatment with ACEi and β-blocker protected the kidney function to the same extent as normal age related decrease of kidney function</li> </ul>

UAE: urinary albumin excretion; RVR: renal vascular resistance; GFR: glomerular filtration rate; Scr: serum creatinine

Perry 등<sup>13)</sup>은 말기신부전과 고혈압치료전의 임상소견과의 관계뿐만 아니라 고혈압치료후의 혈압과의 관계를 규명하기 위하여 1974년부터 1976년 사이에 HSTP (Hypertension Screening and Treatment Program)에 참여한 합병증이 없는 52.5±10.2세 남자 고혈압환자 11,912명을 대상으로 평균 13.9년동안 전향적으로 관찰한 결과 말기신부전이 245명 발생함을 관찰하였고 치료 전 혈압과 말기신부전 발생률과의 사이에 밀접한 관계가 있다는 것과 수축기혈압을 20mmHg이상 낮추면 말기신부전 발생률이 1/3로 감소하는 것(relative risk: 0.39)을 확인하였다<sup>13)</sup>.

효과적인 항고혈압제로 치료가 가능하지 못했던 시절에 신부전과 요독증은 본태성고혈압의 흔한 합병증이였다(단백뇨 42%, 고질소혈증 18%)<sup>14)</sup>. 그러나 효과적인 항고혈압제가 임상에 도입되면서 본태성고혈압 환자의 혈압을 조절하면 신부전을 예방하는 이로인 효과를 얻을수 있다는 많은 보고들<sup>15-19)</sup>이 있었다(Table 3).

Siewert-Delle 등<sup>20)</sup>은 혈압조절 치료를 받은 본태성

고혈압 환자가 말기신부전으로 진행되는지 여부를 규명하기 위하여 1970년부터 1973년 사이에 Primary Prevention Study에 참여한 스웨덴 남자중에서 무작위로 추출한 7495명 가운데 본태성고혈압 환자(casual BP>175/115 mmHg) 888명중 본 연구에 동의한 686명(연령: 47~55세)을 대상으로 고혈압치료를 하면서 20년 동안 전향적으로 관찰(population-based prospective long-term follow-up study)한 결과 혈청 크레아티닌이 1.5mg/dL이상 된 경우가 8.9%(61/686)이었으나 이중 7.2%에서 기저 신질환이 발견되었고 나머지 1.7%(12/686)에서만 원인불명이였다. 원인불명의 혈청 크레아티닌 상승이 관찰되었던 12명의 혈청 크레아티닌은 1.57±0.08mg/dL (range: 1.5~1.7)이었다. 따라서 장기간 혈압 조절 치료를 받은 본태성고혈압 환자가 말기신부전으로 진행되거나 임상적으로 의미있는 신기능감소는 관찰되지 않았다. 결론적으로 본태성고혈압 환자의 혈압을 조절하면 신부전을 예방할수 있다는 것이다.

이상과 같이 본태성고혈압 환자의 혈압을 조절하면

신부전을 예방할수 있다는 주장을 뒷받침하는 이론적 배경은 고혈압이 신손상을 초래하는 원인이고 그 원인을 제거하면(혈압을 조절하면) 신손상을 예방할수 있다는 것이다. 가령 고혈압으로 인한 압력(shear force)이 혈관내피세포를 손상시키고 chemokine, cytokine, TGF- $\beta$ 1과 같은 여러 증식인자들이 활성화 되어 혈관증식, 메탄지움증식 및 섬유화, 동맥경화를 촉진하여 결과적으로 조직허혈상태를 초래한다는 기전이다<sup>33)</sup>.

#### 본태성고혈압 환자의 혈압을 조절해도 신부전을 예방할수 없다?

말기신부전의 빈도가 계속 증가하고 있고 주요 원인 신질환인 당뇨병성신증과 고혈압에 의한 신부전환자수도 증가하고 있다<sup>1, 3, 8, 9)</sup>. 효과적인 고혈압 치료 덕분에 점차 악성고혈압이나 가속성고혈압으로 인한 말기신부전은 감소하고 있는 현상으로부터 생각해 볼때 고혈압에 의한 말기신부전의 증가는 경증 혹은 중등도 본태성고혈압으로 인한 말기신부전이 혈압조절에도 불구하고 꾸준히 증가하고 있기 때문이라고 추정해볼수 있다<sup>21)</sup>.

Rostand등<sup>22)</sup>은 본태성고혈압과 신질환의 발생관계(본태성고혈압의 임상경과)를 알아보기 위하여 치료받고 있는 고혈압환자 181명을 후향적으로 분석하였다(관찰기간 12~174개월; 평균 58 $\pm$ 34개월). 병력상 신질환이 있다는 증거가 있거나 하루 단백뇨량이 1.5그램이상

이거나 혈청 크레아티닌이 1.5mg/dL이상인 경우는 제외하였다. 그 결과 15%(14/94)에서 혈청 크레아티닌이 0.4mg/dL이상 증가하였고 특히 흑인, 노인 등에서 더 많았다. 또한 이러한 경향은 혈압이 잘 조절되었는지 여부에 관계없이 비슷하였다. 따라서 본태성고혈압 환자의 혈압을 조절해도 신부전을 예방할수 없고 고혈압으로 인한 말기신부전환자가 꾸준히 증가하는 이유를 일부 설명할 수 있을 것으로 생각하였다.

본태성고혈압 환자의 혈압을 조절하면 신부전의 발생과 진행을 예방할 수 있다<sup>12, 13, 15, 19)</sup>고 주장하기 위해서는 치료받지 않는 경증 혹은 중등도 본태성고혈압 환자에서 신기능장애(혈청 크레아티닌의 상승)가 얼마나 발생하는가를 알아야 한다. 본태성고혈압 환자에서 위약(placebo)을 투여하고 혈청 크레아티닌의 상승빈도를 관찰한 연구결과<sup>23, 25)</sup>와 항고혈압제로 혈압을 조절하고 혈청 크레아티닌의 상승빈도를 관찰한 연구결과<sup>22, 23, 26, 28)</sup>를 비교하면 항고혈압제로 혈압을 적극 치료한 Veterans Administration Cooperative Study<sup>23)</sup>, MRFIT<sup>26)</sup>, Hypertension Detection and Follow-up Program (HDFP)<sup>27)</sup>, Tomson등<sup>28)</sup>의 결과가 위약(placebo)을 투여하고 혈청 크레아티닌의 상승빈도를 관찰한 연구결과와 큰 차이가 없었다(Table 4). 그러므로 경증 혹은 중등도 본태성고혈압 환자에서 신기능장애(혈청 크레아티닌의 상승)는 매우 적고 그나마 혈압을 조절해도 신부전의 발

Table 4. Hypercreatinemia in essential hypertension

Study	Endpoint	Percentage of Patients Reaching Endpoint	No. of Participants	Duration of Follow-up(yr)
Placebo				
Veterans Administration cooperative study <sup>23)</sup>	Doubling of BUN or Cr; proteinuria or hematuria	1.5	194	3.3
US Public Health Service hospital study <sup>24)</sup>	Cr > 2 mg/dL	1	196	7
Australian therapeutic trial <sup>25)</sup>	Cr > 2 mg/dL	0.1	1,617	3
Active treatment				
Veterans Administration cooperative study <sup>23)</sup>	Doubling of BUN or Cr; proteinuria or hematuria	0	186	3.3
MRFIT <sup>26)</sup>	Doubling of Cr to > 2 mg/dL	0.14	13,138	7
HDFP <sup>27)</sup>	25% $\uparrow$ Cr to > 2 mg/dL	1.33	8,268	5
Tomson et al <sup>28)</sup>	$\uparrow$ Cr > 0.4 mg/dL	2	148	9
Rostand et al <sup>22)</sup>	$\uparrow$ Cr > 0.4 mg/dL	15	94	4.8

(From B.I. Freedman et al., Am J Kidney Dis 25:207-221, 1995)

생과 진행을 그다지 예방할 수 없는 것으로 보인다.

European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial<sup>29)</sup>은 60세 이상의 본태성고혈압환자 831명을 대상으로 항고혈압치료를 했을 때 5년동안 신기능에 미치는 영향에 대해서 전향적 연구(randomized, double-blinded, placebo-controlled, prospective study)를 하였다. 그 결과 역시 노인 고혈압환자에서 신기능장애(혈청 크레아티닌의 상승)는 많지 않고 항고혈압치료로도 신부전의 발생을 예방할 수 없었다.

이상과 같이 본태성고혈압 환자의 혈압을 조절해도 신부전을 예방할수 없다는 주장을 뒷받침하는 이론적 가설은 첫째, 경증 혹은 중등도 본태성고혈압에 의한 신경화증과 같이 단순히 경증 혹은 중등도 정도의 혈압상승만으로 신손상이 초래되는 것은 드물다는 것이다<sup>10, 23, 25)</sup>. 따라서 본태성고혈압 환자의 혈압을 조절하면 신부전을 예방할수 있다는 것을 입증하기 어렵다는 것이다. 둘째, 혈압상승으로 인한 신손상에 취약한(greater susceptibility) 환자들(흑인, 신부전이 다발하는 가계, 식염감수성<sup>30)</sup> 등등)이 있고 이들이 신부전으로 진행하는데에는 혈압과 관계없이 모종의 공통기전(common mechanisms: inherited or environmental)<sup>10)</sup>이 관여할 것이라는 것이다. 셋째, 임상에서 고혈압성 신경화증으로 진단된 환자들에서 신질환의 원인이 경증 혹은 중등도 본태성고혈압에 의한 신경화증 이외에도 간과된 일차성 신질환, 가속성고혈압, 일차성 신미세혈관질환(intrinsic renal microvascular disease)이 있을 수 있고<sup>10)</sup> 여러 연구들에서 이러한 신질환이 혼재되어 고혈압성 신경화증으로 기술되어 있다는 것이다. 일차성 신질환이나 일차성 신미세혈관질환이 있는 경우에는 혈압조절만으로 신부전 발생을 예방할수 없기 때문에 임상에서 본태성고혈압으로 진단된 환자의 혈압을 조절해도 신부전 발생을 예방할수 없다는 주장이다. 넷째, 고혈압환자에서 복부 대동맥에 동맥경화가 동반되어 있는 경우가 많고 이러한 경우에 신동맥협착, 콜레스테롤 색전증, 세동맥경화증 등에 의한 허혈성 신증(ischemic nephropathy)이 초래될수 있다<sup>31)</sup>. 따라서 동맥경화가 동반되어 있는 경우에는 본태성고혈압 환자의 혈압을 조절해도 신부전을 예방할수 없는 경우가 있을수 있다. 다섯째, 본태성고혈압 환자의 혈압치료를 있어서 일반적인 목표혈압치인 140/90 mmHg보다 혈압을 더 낮춰야 신부전을 예방할수 있다는 가설이다<sup>32)</sup>. 따라서 기존의 목표혈압치 정도로 혈압

을 조절하면 신부전을 예방할수 없다는 주장이다.

## 결 론

본태성고혈압이 신부전을 얼마만큼 초래할수 있는지와 본태성고혈압 환자의 혈압을 조절하면 신부전의 발생과 진행을 예방할수 있는지에 대하여 지금까지 많은 연구(역학조사, 동물실험, 임상연구)들이 수행되었으나 아직까지 논란이 있다. 이러한 논쟁(controversy)이 존재하는 이유로는 첫째, 고혈압성 신경화증의 이상적인 동물모델이 없다. 현존하는 동물모델로는 경증 혹은 중등도 본태성고혈압과 신부전과의 관계를 분명히 규명하지를 못했다<sup>10)</sup>. 둘째, 고혈압성 신경화증을 진단하거나 말기신부전의 원인으로서 고혈압을 지목할 때 병리조건이나 확고한 분류기준을 갖고 하는 것이 아니다<sup>2)</sup>. 그러므로 고혈압성 신경화증이나 말기신부전의 원인으로서 본태성고혈압의 빈도가 과대평가됐을 가능성이 있다. 셋째, 본태성고혈압 자체가 단일 질환군이라기 보다는 이질적인 집단이다. 가령 특정 가계(familial clustering)나 미국거주 흑인들은 고혈압의 병태생리가 다들뿐만 아니라 고혈압의 빈도가 높고, 더 심하며, 신질환 발생률이 높다. 그러나 이와같이 진행성 신부전이 잘 생기는 기전이나 임상적 지표가 아직 규명되어 있지 않다<sup>10)</sup>. 따라서 이러한 이질적인 집단을 선별하지 않고 연구할 경우에 어떤 환자군을 대상으로 연구했는가에 따라서 혈압조절의 결과가 상이하게 나타날 수 있다. 넷째, 경증 혹은 중등도 본태성고혈압에서 말기신부전으로 진행되는 것이 오랜 기간에 걸쳐 소수에서만 발생한다면 혈압조절로 신부전을 예방하는 효과를 알기 위해서는 많은 환자를 대상으로 오랜 기간 추적관찰이 필요한데 실제로 대단위 장기 전향적 연구를 수행하기가 쉽지 않다<sup>21)</sup>. 다섯째, 본태성고혈압 환자에서 혈압으로 인한 미세혈관 및 신손상의 역치(threshold)가 규명되어 있지 않다<sup>10)</sup>. 따라서 기존의 연구에서 설정한 목표혈압이 신손상 예방을 위한 적절한 혈압조절이 아닐수 있다.

그러므로 본태성고혈압 환자의 혈압을 조절하면 신부전의 발생과 진행을 예방할수 있는지에 대한 보다 분명한 결론을 내리기 위해서는 이상과 같은 여러 문제들이 해결되어야 할것으로 사료된다. 또한 실제로 본태성고혈압 환자를 진료할 때 혈압상승으로 인한 신손상에 취약한(greater susceptibility) 환자들(흑인, 신부전이 다발하

는 가계, 미세알부민뇨, 식염감수성? 등등)을 조기발견하여 이들의 혈압을 더욱 철저히 조절하고 동반된 위험인자들을 제거함으로써 향후 있을수 있는 신기능 감소를 예방하는 노력을 기울이는 것이 현실적인 대안이라고 생각한다<sup>33)</sup>.

## REFERENCES

- 1) The sixth report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 157:2413-2446, 1997
- 2) Young EW: *An improved understanding of the causes of end-stage renal disease. Semin Nephrol* 17:170-175, 1997
- 3) 대한신장학회 : 한국의 신대체요법 현황. *대한신장학회지* 18:1-15, 1999
- 4) Maki DD, Ma JZ, Louis TA, Kasiske BL: *Long-term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function. Arch Intern Med* 155:1073-1080, 1995
- 5) Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH, de Zeeuw D, de Jong PE: *Antiproteinuric effect of blood pressure lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. Nephrol Dial Transplant* 10:1963-1974, 1995
- 6) Giatras I, Lau J, Levey AS, for the Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition and Progressive Renal Disease Study Group. *Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. Ann Intern Med* 127:337-345, 1997
- 7) Redon J: *Renal protection by antihypertensive drugs: insights from microalbuminuria studies. J Hypertens* 16:2091-2100, 1998
- 8) U.S. Renal Data System: *USRDS 1997 Annual Data Report. The National Institutes of Health, The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 1997*
- 9) Brunner FP, Selwood NH, on behalf of the EDTA Registration Committee. *Profile of patients on RRT in Europe and death rates due to major causes of death groups. Kidney Int* 42(Suppl. 38):S4-S15, 1992
- 10) Freedman BI, Iskandar SS, Appel RG: *The link between hypertension and nephrosclerosis. Am J Kidney Dis* 25:207-221, 1995
- 11) Whelton PK, He J, Pernerger TV, Klag MJ: *Kidney damage in 'benign' essential hypertension. Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 6:177-183, 1997
- 12) Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J: *Blood pressure and end-stage renal disease in men. N Engl J Med* 334:13-18, 1996
- 13) Perry HM Jr, Miller JP, Fornoff JR, Baty JD, Sambhi MP, Rutan G, Moskowitz DW, Carmody SE: *Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. Hypertension* 25:587-594, 1995
- 14) Perera GA: *Hypertensive vascular disease: description and natural history. J Chronic Dis* 1:33-42, 1955
- 15) Hartford M, Wendelhag I, Berglund G, Wallentin I, Ljungman S, Wikstrand J: *Cardiovascular and renal effects of long-term antihypertensive treatment. JAMA* 259:2553-2557, 1988
- 16) Pettinger WA, Lee HC, Reisch J, Mitchell HC: *Long-term improvement in renal function after short-term strict blood pressure control in hypertensive nephrosclerosis. Hypertension* 13:766-772, 1989
- 17) Siewert-Delle A, Ljungman S, Hartford M, Wikstrand J: *Effects of intensified blood-pressure reduction on renal function and albumin excretion in primary hypertension. Am J Hypertens* 8:113-123, 1995
- 18) Siewert-Delle A, Ljungman S, Hartford M, Wikstrand J: *Effects of 14 years of antihypertensive treatment on renal function and urinary albumin excretion in primary hypertension. Am J Hypertens* 9:841-849, 1996
- 19) Aurell M, Bengtsson C, Björck S: *Enalapril versus metoprolol in primary hypertension-effects on the glomerular filtration rate. Nephrol Dial Transplant* 2:2289-2294, 1997
- 20) Siewert-Delle A, Ljungman S, Andersson OK, Wilhelmsen L: *Does treated primary hypertension lead to end-stage renal disease? A 20-year follow-up of the Primary Prevention Study in Göteborg, Sweden. Nephrol Dial Transplant* 13:3084-3090, 1998
- 21) Weisstuch JM, Dworkin LD: *Does essential hypertension cause end stage renal disease? Kidney Int* 41(Suppl 36):S33-S37, 1992
- 22) Rostand SG, Brown G, Kirk KA, Rutsky EA, Dustan HP: *Renal insufficiency in treated essential hypertension. N Engl J Med* 320:684-688, 1989
- 23) Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Effects of treatment on morbidity in hypertension. JAMA* 213:1143-1152, 1970
- 24) U.S. Public Health Service Hospitals Cooperative Study Group. *Treatment of mild hypertension: Results of a ten-year intervention trial. Circ Res*

- 40(Suppl 1):I-98-I-105, 1997
- 25) Management Committee Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension. *The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Lancet I:1261-1267, 1980*
- 26) Neaton JD, Kuller LH, Wentworth D, Borhani NO: *Total and cardiovascular mortality in relation to cigarette smoking, serum cholesterol concentration, and diastolic blood pressure among black and white males follow up for five years. Am Heart J 108: 759-769, 1984*
- 27) Shulman NB, Ford CE, Hall WD, Blaufox MD, Simon D, Langford HG, Schneider KA: *Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function: Results from the Hypertension Detection and Follow-up Program. Hypertension 13(Suppl 1):I-80-I-93, 1989*
- 28) Tomson CRV, Petersen K, Heagerty AM: *Does treated essential hypertension result in renal impairment? A cohort study. J Hum Hypertens 5:189-192, 1991*
- 29) De Leeuw PW: *Renal function in the elderly: Results from the European working party on high blood pressure in the elderly trial. Am J Med 90(Suppl 3A):45S-49S, 1991*
- 30) Campese VM: *Salt sensitivity in hypertension: renal and cardiovascular implications. Hypertension 23: 531-550, 1994*
- 31) Fliser D, Ritz E: *Does essential hypertension cause progressive renal disease? J Hypertens 16(Suppl 4):S13-S15, 1998*
- 32) Rosansky SJ, Hoover DR, King L, Gibson J: *The association of blood pressure levels and change in renal function in hypertensive and nonhypertensive subjects. Arch Intern Med 150:2073-2076, 1990*
- 33) Rostand SG: *Is renal failure caused by primary hypertension? Why does the controversy continue? Nephrol Dial Transplant 13:3007-3010, 1998*