

特集：腎臓病の疫学研究

Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium : これまでの成果と今後の方向性

Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium : achievements and future directions

松下 邦洋

Kunihiro MATSUSHITA

はじめに

慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)の有病割合は多くの国々で約10~15%と報告されている¹⁾。有病割合の高さに加え予後への影響もあり、CKDは重要な疾患として認識されている²⁾。このように有病割合を各国間で比較できるのは、その定義[糸球体濾過量(glomerular filtration rate : GFR) < 60 mL/分/1.73m² またはアルブミン尿の指標としての尿中アルブミン・クレアチニン比(urine albumin-to-creatinine ratio : ACR) ≥ 30 mg/g]が確立しているからである。このCKDの定義を最初に提唱したのは、KDOQI(Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)の2002年のCKDガイドラインであった³⁾。その当時、腎機能の指標としてGFR以外にも、Cockcroft-Gault式によるクレアチニンクリアランスや血清クレアチニン濃度、またはその逆数などが、ある意味ランダムに用いられていた状況で、GFRを中心に据えたCKDの定義・ステージ分類は画期的であった。このCKDの定義・ステージ分類は広く受け入れられ、CKDの認識向上に大きく貢献したと考えられる。

ただ年月が進むにつれ、一部の疫学研究において、特に高齢者でGFRの軽度低下が予後と有意に関連しないことが報告されたことなどをを受けて、CKDを定義するうえでGFRのカットポイント値を下げるべき(例えば45 mL/分/1.73m²)、もしくは年齢別のカットポイントを導入すべきという異論が出てくるようになった^{4,5)}。後述の通り、アルブミン尿を巡る異論もあった。このような状況を受けて、

KDIGO(Kidney Disease : Improving Global Outcomes)が中心となり、これらの賛否両論を議論する場として、2009年10月、英国ロンドンにてControversies Conference-CKD : Definition, Classification, and Prognosisが開催された。当Conferenceへの客観的なデータを提供するという目的で行われた、世界各地のコホート研究の既存データの収集ならびにメタ解析が基盤となって、CKD Prognosis Consortium(主任研究者 : Josef Coresh)が発足した。以来、同Consortiumは15本のメタ解析論文を発表してきた(2015年10月現在)^{1,6~19)}。本稿では、CKD Prognosis Consortiumのこれまでの代表的な成果を中心にまとめながら、今後の方向性についても少し触れたい。

CKDの定義・ステージ分類を巡る論争とCKD Prognosis Consortiumの発足

前述の通り、KDOQIのCKDの定義・ステージ分類が提案されてから年月が進むにつれ、一部の疫学研究においてGFRの軽度低下(例えば45~59 mL/分/1.73m²)が臨床転帰と有意に関連しないことが報告されたことなどをを受けて、CKDを定義するうえで、GFRのカットポイント値を下げるべきという意見が出てくるようになった^{4,5)}。この議論は高齢者について持ち出されることが多く、特に、アルブミン尿を有しない軽度のGFR低下は生理的加齢である、という解釈が提唱されたり、それに関連して年齢別のGFRカットポイントを導入すべきという意見が出てきたりするようになった^{4,5)}。アルブミン尿を巡る異論もあり、カットポイント値を上げるべき、GFRが低下した例でもアルブミン尿の情報を考慮すべきという意見も出てくるようになった²⁰⁾

[KDOQI のガイドラインでは、CKD の定義を満たす例において、ステージ分類は GFR のみによってなされていたので、実質的にアルブミン尿は KDOQI ガイドラインの CKD ステージ I (≥ 90 mL/分/1.73m²) と、II ([60 ~ 89 mL/分/1.73m²) という GFR が保たれている CKD 症例を同定するという位置づけになっていた]³⁾。

2002 年の KDOQI ガイドラインにおける GFR とアルブミン尿のカットポイントの選定は、主に CKD 関連合併症(貧血や左室肥大など)との横断的関連に基づいていた³⁾。一方で、これらの異論は多くの場合、その後の縦断的疫学研究の結果を根拠としており、重要な意見であった。ただこれらの縦断的研究は、研究対象者の背景やアウトカムの定義などの研究デザインの違いや、GFR とアルブミン尿の分類方法や調整因子の選択といった解析方法の違いがあり、必ずしもそれらを同じ土俵の上で比較できないという問題があった。このような状況を受けて、KDIGO の Controversies Conference では、既存の縦断的データを、共通の GFR とアルブミン尿の分類および統一された方法に基づく解析結果をメタ解析することで、より客観的に議論することが決定された。この Conference では、53 コホート研究が統一された方法に基づく解析結果を提出することに賛同した。うち 45 コホートが、この Conference をきっかけに発足することになった CKC Prognosis Consortium に参加し、メタ解析結果を正式に論文として医学誌に投稿することに賛同した。次項では、各 Phase(複数のトピックをセットとして一斉に取り組む約 3 年の 1 期間)ごとに CKD Prognosis Consortium の代表的な知見を紹介する。

CKD Prognosis Consortium の成果

1. Phase 1(2009 ~ 2011 年)

前項の通り、Phase 1 は CKD の定義とステージ分類の改定の必要性の有無を念頭に、CKD の中心的指標である推測 GFR (eGFR) とアルブミン尿と予後の関連に主眼を置いた。アウトカムとしては、総死亡、心血管死亡、ESRD、急性腎障害(acute kidney injury : AKI)、CKD への進行の 5 つが検討された²⁰⁾。この Phase 1 に参加した 45 コホートには、約 150 万人のデータが含まれていた。アウトカムと研究対象者の源集団(一般集団、糖尿病などの特定の高リスク集団、CKD に絞ったコホート)によって、本 Phase からは 4 本のメタ解析論文が発表された^{1,6~8)}。Levey らの Conference レポートにまとめられているように²⁰⁾、概してこれら 4 本の論文は一貫した結果が認められたので、誌面の関係

上、ここでは一般集団のデータを用いた死亡アウトカムに絞った論文¹⁾の代表的知見を紹介する。

図 1a,b のように、GFR 60 mL/分/1.73m² のレベルで正常 GFR(この図では、便宜上 95 mL/分/1.73m² が選択されている)と比べ、総死亡、心血管死亡のリスクがそれぞれ 18%、40%と高かった。同様の結果は 65 歳未満、65 歳以上の両群で確認された。したがって、たとえ高齢者であっても軽度 GFR 低下は予後に寄与しており、単純に生理的加齢現象として見過ごしてよい状態でないことが示された。アルブミン尿も CKD を定義する 30 mg/g のレベルで有意に総死亡・心血管死亡リスクの上昇に寄与しており(図 1c,d)、より高いカットポイントが望ましいという意見に与しない結果であった。

また、もう一つの重要な論点である GFR 低下症例におけるアルブミン尿の意義については、表のように、eGFR が 60 mL/分/1.73m² 未満であっても、アルブミン尿の増加に伴い、死亡リスクが連続的に増加していることが確認された。例えば、eGFR 45~59 mL/分/1.73m² でマクロアルブミン尿(ACR \geq 300 mg/g)を有する集団は、対照集団(eGFR 90 ~ 104 mL/分/1.73m² で ACR < 10 mg/g)と比べて総死亡の相対リスクが約 4 倍であったのに対し、eGFR が 30~44 mL/分/1.73m² で ACR が正常範囲(30 mg/g 未満)の集団は相対リスクが 2~2.7 倍であった。したがって、アルブミン尿の情報はその当時の KDOQI の GFR に基づく CKD ステージを越えた予後の影響があることが示された。このような結果がきっかけとなり、KDIGO 2012 CKD ガイドラインでは、GFR に基づくステージ(またはカテゴリー)に ACR のステージが加わり、CKD を二次元的に捉えることが推奨されるに至った²¹⁾。

2. Phase 2(2011~2013 年)

この Phase では Phase 1 の知見をさらに深化させることを目的に、2 つの大きなテーマ、1) GFR とアルブミン尿と主要危険因子の交互作用の評価、2) より正確な GFR 推測式と予後の関係、について 7 本のメタ解析論文を発表した^{9~15)}。特に年齢と CKD マーカーの交互作用は、GFR の年齢別カットポイントの是非に直結する重要なテーマであった¹²⁾。Phase 1 での 65 歳以上・未満という大きな年齢分類を進展させ、55 歳未満、55~64 歳、65~74 歳、75 歳以上の 4 群で詳細に検討した。図 2 左側に示されている通り、相対リスクに関しては、確かに 75 歳以上の集団では、55 歳未満の集団に比べ、eGFR 低下に伴う相対リスクの増大が緩徐であった。ただ、75 歳以上であっても eGFR が 60 mL/分/1.73m² を下回ったあたりから有意に総死亡のリスクに関

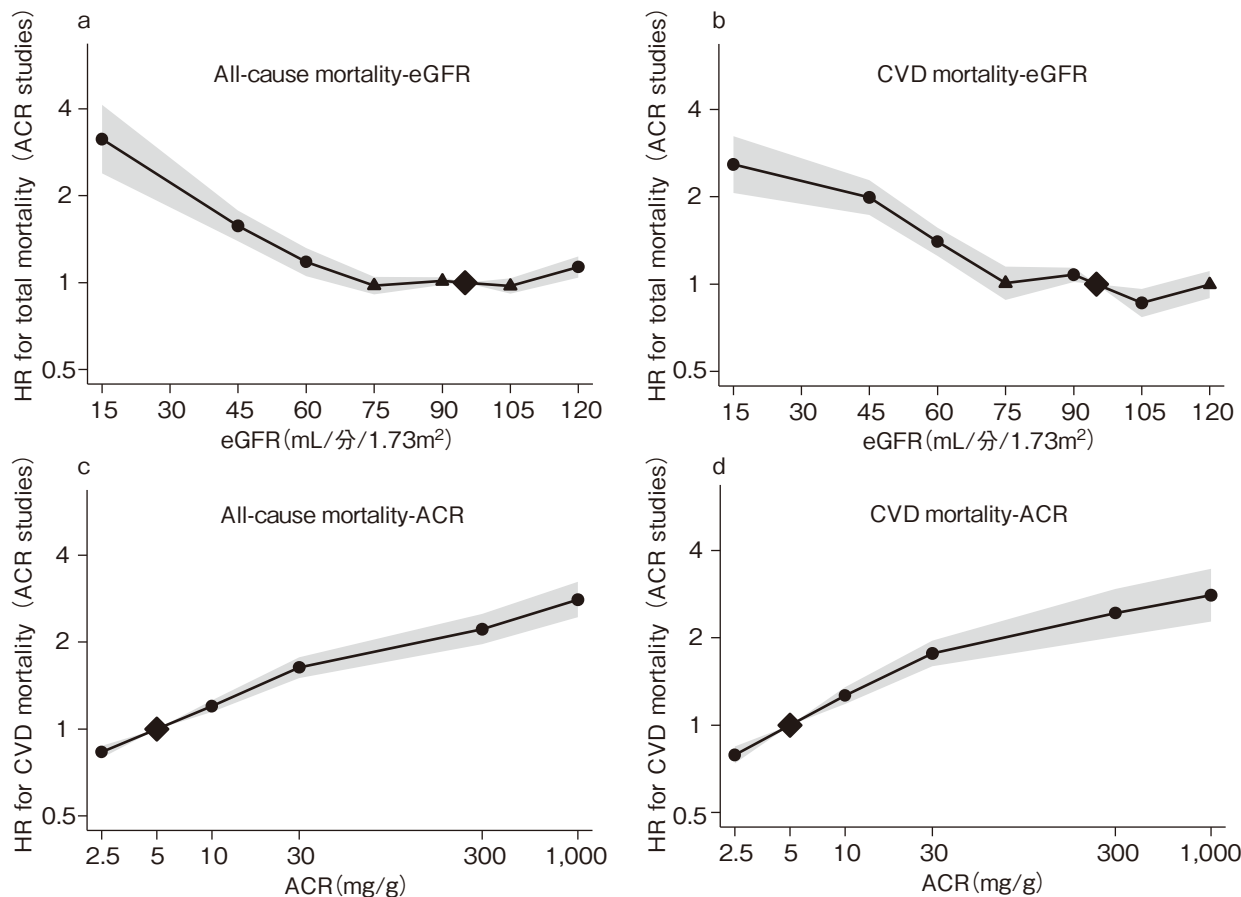


図1 eGFR(a,b)と尿中アルブミン・クレアチニン比(ACR)(c, d)と総死亡(a, c)と心血管死亡(b, d)の相対リスク
 eGFR 95 mL/分/1.73m² と ACR 5 mg/g を対照基準とし、年齢、性別、人種、喫煙、収縮期血圧、糖尿病、総コレステロール、心血管疾患の既往で補正

表 eGFR と尿中アルブミン・クレアチニン比(ACR)のクロスカテゴリーと総死亡の調整相対リスク

eGFR (mL/分/1.73m ²)	ACR(mg/g)			
	<10	10～29	30～299	≥300
≥105	1.14(1.02～1.27)	1.52(1.28～1.81)	2.32(2.00～2.70)	5.26(2.80～9.85)
90～104	Reference	1.48(1.29～1.69)	1.61(1.39～1.87)	3.65(2.13～6.27)
75～89	1.00(0.91～1.09)	1.40(1.26～1.55)	1.78(1.58～2.01)	2.50(1.89～3.31)
60～74	1.02(0.92～1.15)	1.49(1.34～1.66)	1.95(1.67～2.27)	3.09(2.56～3.72)
45～59	1.28(1.05～1.57)	1.95(1.73～2.20)	2.51(2.16～2.90)	4.10(3.39～4.95)
30～44	1.97(1.59～2.43)	2.65(2.19～3.22)	3.66(2.91～4.60)	5.08(4.20～6.15)
15～29	5.39(3.30～8.80)	3.66(2.43～5.50)	4.85(3.26～7.21)	6.96(5.28～9.19)

eGFR 90～104 mL/分/1.73m² かつ ACR 10 mg/g 未満を対照基準(Reference)とし、年齢、性別、人種、喫煙、収縮期血圧、糖尿病、総コレステロール、心血管疾患の既往で補正

連し始めるという事実も確認された。それにも増して重要なことは、絶対リスクの評価であろう。周知の通り高齢者は若年者に比べ死亡率が高い。これは eGFR が保たれている場合でも同様である。実際の例を図2右図に示すが、eGFR 75～89 mL/分/1.73m² に着目すると、調整死亡率(主

要心血管危険因子がある一定の値であると仮定した場合の死亡率)は1,000人年当たり75歳以上の集団で約60であるのに対し、55歳未満のグループでは約4であった。1例として eGFR 45 mL/分/1.73m² に着目すると、この eGFR レベルでの調整死亡率はそれぞれの年齢集団で約85と13で

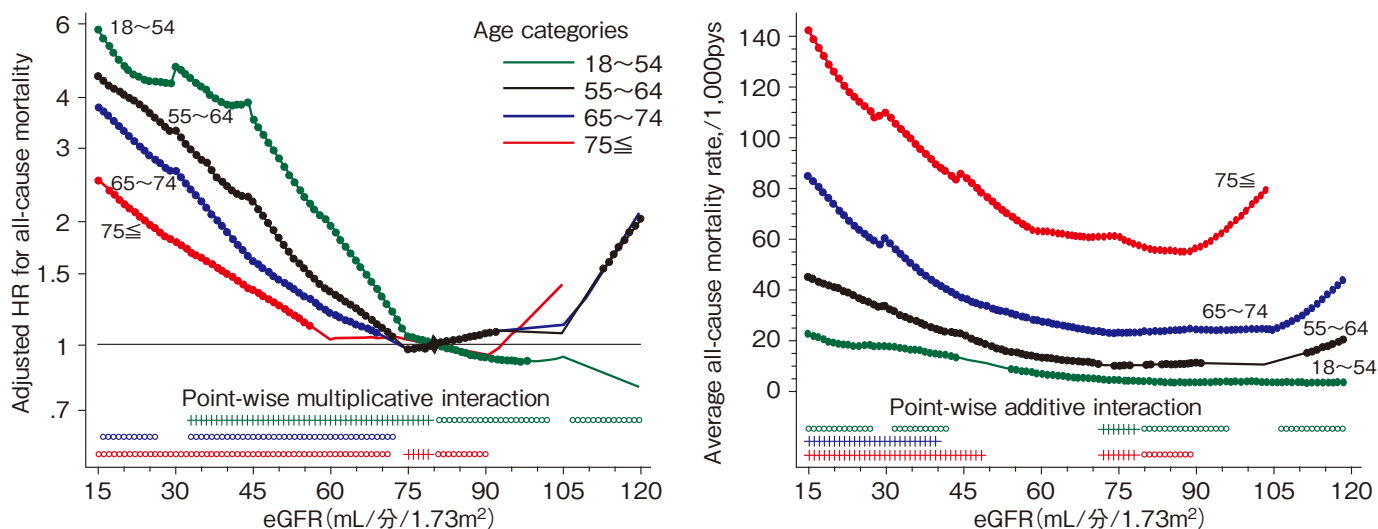


図2 年齢別4群におけるeGFRと総死亡の調整相対リスク(左)と調整総死亡率(右)
 eGFR 80 mL/分/1.73m²を対照基準とし、年齢、性別、人種、喫煙、収縮期血圧、糖尿病、総コレステロール、心血管疾患の既往で補正

あった。これらをeGFR 80 mL/分/1.73m²を基準点とした相対リスクに換算すると図2左側で示された通り、相対リスクは75歳以上の集団のほうが55歳未満の集団より低値であるが(85/60=1.4 対 13/4=3.3)、絶対リスク差(この場合調整死亡率差)でみると、1,000人年当たり、75歳以上の集団では25(=85-60)、55歳未満では9(=13-4)となり、75歳以上の高齢者であってもeGFRの低下は決して看過できる状況ではないことが強く示唆された。交互作用のテーマとして、そのほかにGFR低下とアルブミン尿高値が人種、性別、高血圧と糖尿病の有無にかかわらず予後に寄与することも発表した^{11,13~15)}。

また、本Phase 2つ目のテーマであるより正確なGFRの推測式については、Phase 1で用いたMDRD(Modification of Diet in Renal Disease Study)式に比べて、同じ血清クレアチニンベースのCKD-EPI(CKD Epidemiology Collaboration)式を用いたときのほうが、より予後と密接に関連することを報告した⁹⁾。これらの結果などを受け、KDIGO CKD 2012ガイドラインでは、そのほかに優れた明確な式(例えば人種または地域固有の式など)がない限り、血清クレアチニンベースのCKD-EPI式が推奨されている²¹⁾。実際に、少なくとも米国ではeGFR値を報告する際、CKD-EPI式を用いる施設が徐々に増加してきている²²⁾。また、CKD-EPI式には、腎機能マーカーとしてクレアチニンのみを用いる式に加え、シスタチンCを組み入れた式(シスタチンC単独またはクレアチニンとの併用)があるが、シスタチンCを組

み入れた式によるeGFRのほうが、一段と密接に予後とかわることも報告した¹⁰⁾。

3. Phase 3(2013～2015年)

腎臓領域のCKDの進行を抑制する薬剤の臨床試験が少ないことは周知の通りである²³⁾。その主因は、CKD進行の臨床的に重要なエンドポイントである末期腎不全(end-stage renal disease: ESRD)の頻度が比較的少ないために、十分なエンドポイントを観察するために大きなサンプルサイズが必要なことと、一般的に長い時間経過の末に起こるイベントなので、長期のフォローアップが必要となり、臨床試験を実施するハードルが高いことである。この問題に対処すべく、血清クレアチニンの倍加(doubling of creatinine)が代替エンドポイントとして受け入れられてきた経緯があるが、この血清クレアチニンの倍加も依然比較的長期のフォローアップが必要で、臨床試験のフォローアップ期間として一般的な2～3年前後では、やはりその頻度が多くないのが実情である¹⁶⁾。

このような状況を受け、CKD Prognosis Consortiumとして、代替エンドポイントとしての妥当性を念頭に、1～3年のeGFRの%変化率と将来のESRDリスクとの関連を評価した。図3上段に示したように、血清クレアチニンの倍加に相当する2年間でのeGFR57%低下(血清クレアチニンを用いたCKD-EPI式の場合)は、eGFRの変化率0%と比べ、30倍もESRDリスクが高かった。これは血清クレアチニン倍加の代替エンドポイントとしての妥当性を支持する

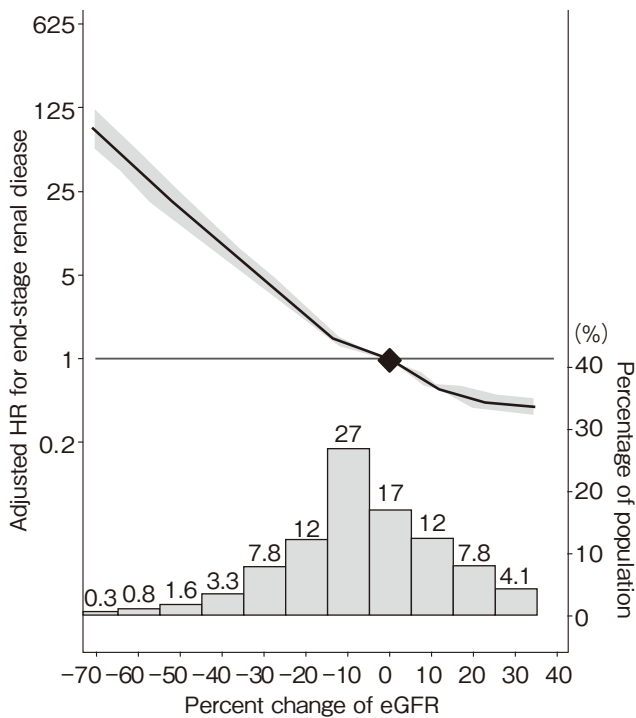


図3 eGFRの2年間の変化率とESRDの調整相対リスク(上段)と頻度分布(下段)

eGFRの変化率0%を対照基準とし、年齢、性別、人種、収縮期血圧、糖尿病、総コレステロール、心血管疾患の既往で補正。ベースライン eGFR 60 mL/分/1.73m²未満の対象者の解析

ものと考えられるが、図3下段に示されるように、血清クレアチニンの倍加を呈した例はベースライン eGFR が60 mL/分/1.73m²未満の集団であっても1%にも満たなかった。一方、eGFRの30%低下は、ESRDリスクが約5倍で、なおかつ約8%の例が認められた。心房細動の脳卒中への相対リスクは約5倍と報告されているので²⁴⁾、eGFRの30%低下のESRDへの相対リスクの高さは見過ごすべきではないと考えられる。臨床試験でのメタ解析でもこのパターンが確認されたことなども受け²⁵⁾、今後これらのより軽度のeGFRの変化を代替エンドポイントとして用いる臨床試験ならびに疫学研究が増えてくることが予想される。本Phaseではそのほかに、クレアチニンベースのGFRとアルブミン尿が心血管イベントのリスク予測を、特に心血管死亡と心不全において改善することや¹⁷⁾、GFRとアルブミン尿とAKIリスクの関連についてのサブグループ解析^{18,19)}などについても検討・報告した。

CKD Prognosis Consortium の今後

2015年10月現在、Phase3の残りのテーマを仕上げつつ、Phase4として7つほどの新しいテーマに取り組み始めたところである。2009年に45コホート(研究対象者数:約150万人)でスタートしたCKD Prognosis Consortiumであるが、このPhase4には65以上のコホートが参加する予定である。大きな臨床データベースが参加し始めたことなどもあり、研究対象者数という点では約1,000万人を超える見込みである。これらの研究対象者のデータは40カ国以上から収集されているため、国際比較または人種・地域を越えた重要な知見が得られる可能性がある。また日本からも12のコホートが参加する予定であり、これらの知見が日本国内の日常診療にも応用できる可能性が高い。

テーマの選択については、KDIGOなどの臨床診療ガイドラインへの貢献を常に念頭におきながら、CKDの診療および臨床疫学研究を実施する環境の向上に結びつくようなテーマに取り組む予定にしている。また、多岐にわたるバックグラウンドを持つ共同研究者(疫学者、腎臓内科医、循環器内科医、一般内科医、統計学者など)から構成されている利を活かし、臨床に直結したテーマを的確に選択し、高度な解析手法を用いて、堅固なエビデンスを提供することを目標に今後も活動を継続していく予定である。

まとめ

CKD Prognosis Consortiumは、KDIGO 2012 CKDガイドラインへの客観的かつ質の高いデータを提供することを目的に実施されたメタ解析がきっかけとなって発足した国際共同研究グループである。初期の結果は、KDIGO 2012 CKDガイドラインに引用され、CKDをGFRとアルブミン尿両方のステージ(カテゴリー)で二次的に捉えるという改訂に一定の貢献をした。現在は同CKDガイドラインの枠を越えて、臨床アクションの向上に直結するようなテーマについて、高度な解析手法を用いて、堅固な知見を提供することを目標にしている。立ち上げ当初から年々参加コホートが増加しており、今後もより積極的に、CKD診療の向上に貢献するようなメタ解析結果を発信できるよう取り組む予定である。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts : a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010 ; 375 : 2073-2081.
2. Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Kottgen A, Levey AS, Levin A. Evolving importance of kidney disease : from subspecialty to global health burden. *Lancet* 2013 ; 382 : 158-169.
3. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 : S1-266.
4. Winearls CG, Glasscock RJ. Dissecting and refining the staging of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009 ; 75 : 1009-1014.
5. Winearls CG, Glasscock RJ. Classification of chronic kidney disease in the elderly : pitfalls and errors. *Nephron Clin Pract* 2011 ; 119 Suppl 1 : c2-4.
6. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, van der Velde M, Woodward M, Levey AS, Jong PE, Coresh J, de Jong PE, El-Nahas M, Eckardt KU, Kasiske BL, Wright J, Appel L, Greene T, Levin A, Djurdjev O, Wheeler DC, Landray MJ, Townend JN, Emberson J, Clark LE, Macleod A, Marks A, Ali T, Fluck N, Prescott G, Smith DH, Weinstein JR, Johnson ES, Thorp ML, Wetzels JF, Blankestijn PJ, van Zuilen AD, Menon V, Sarnak M, Beck G, Kronenberg F, Kollerits B, Froissart M, Stengel B, Metzger M, Remuzzi G, Ruggenenti P, Perna A, Heerspink HJ, Brenner B, de Zeeuw D, Rossing P, Parving HH, Auguste P, Veldhuis K, Wang Y, Camarata L, Thomas B, Manley T. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int* 2011 ; 79 : 1331-1340.
7. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 93-104.
8. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A, de Jong P, Gansevoort RT, Levey AS, de Jong PE, El-Nahas M, Eckardt KU, Kasiske BL, Ninomiya T, Chalmers J, Macmahon S, Tonelli M, Hemmelgarn B, Sacks F, Curhan G, Collins AJ, Li S, Chen SC, Hawaii Cohort KP, Lee BJ, Ishani A, Neaton J, Svendsen K, Mann JF, Yusuf S, Teo KK, Gao P, Nelson RG, Knowler WC, Bilo HJ, Joosten H, Kleefstra N, Groenier KH, Auguste P, Veldhuis K, Wang Y, Camarata L, Thomas B, Manley T. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011 ; 79 : 1341-1352.
9. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, Polkinghorne KR, Shankar A, Smith DH, Tonelli M, Warnock DG, Wen CP, Coresh J, Gansevoort RT, Hemmelgarn BR, Levey AS. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 2012 ; 307 : 1941-1951.
10. Shlipak MG, Matsushita K, Arnlov J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, Rothenbacher D, Sarnak MJ, Astor BC, Coresh J, Levey AS, Gansevoort RT. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 932-943.
11. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJ, Chalmers J, Heerspink HJL, Lee BJ, Perkins RM, Rossing P, Sairenchi T, Tonelli M, Vassalotti JA, Yamagishi K, Coresh J, de Jong PE, Wen CP, Nelson RG. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes : a meta-analysis of 1,024,977 individuals. *Lancet* 2012 ; 380 : 1662-1673.
12. Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, Mahmoodi BK, Black C, Ishani A, Kleefstra N, Naimark D, Roderick P, Tonelli M, Wetzels JF, Astor BC, Gansevoort RT, Levin A, Wen CP, Coresh J. Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *JAMA* 2012 ; 308 : 2349-2360.
13. Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M, Blankestijn PJ, Cirillo M, Ohkubo T, Rossing P, Sarnak MJ, Stengel B, Yamagishi K, Yamashita K, Zhang L, Coresh J, de Jong PE, Astor BC. Effect modification by hypertensive status of the association of chronic kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease : meta-analysis of 1,127,656 individuals from 45 cohorts. *Lancet* 2012 ; 380 : 1649-1661.
14. Nitsch D, Grams M, Sang Y, Black C, Cirillo M, Djurdjev O, Iseki K, Jassal SK, Kimm H, Kronenberg F, Oien CM, Levey AS, Levin A, Woodward M, Hemmelgarn BR. Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex : a meta-analysis. *BMJ* 2013 ; 346 : f324.
15. Wen CP, Matsushita K, Coresh J, Iseki K, Islam M, Katz R, McClellan W, Peralta CA, Wang H, de Zeeuw D, Astor BC, Gansevoort RT, Levey AS, Levin A. Relative risks of chronic kidney disease for mortality and end-stage renal disease across races are similar. *Kidney Int* 2014 ; 86 : 819-827.
16. Coresh J, Turin TC, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Appel LJ, Arima H, Chadban SJ, Cirillo M, Djurdjev O, Green JA, Heine GH, Inker LA, Irie F, Ishani A, Ix JH, Kovesdy CP, Marks A, Ohkubo T, Shalev V, Shankar A, Wen CP, de Jong PE, Iseki K, Stengel B, Gansevoort RT, Levey AS. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *JAMA* 2014 ; 311 : 2518-2531.
17. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, Chalmers J, Fox C, Guallar E, Jafar T, Jassal SK, Landman GWD, Muntner P, Roderick P, Sairenchi T, Schöttker B, Shankar A, Shlipak M, Tonelli M, Townend J, Zuilen Av, Yamagishi K, Yamashita K, Gansevoort R, Sarnak M, Warnock DG, Woodward M, Ärnlöv J. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes : a collaborative meta-analysis. *Lancet Diabete*

- tes-Endocrinol 2015 ; 3 : 514-525.
18. Grams ME, Sang Y, Ballew SH, Gansevoort RT, Kimm H, Kovesdy CP, Naimark D, Oien C, Smith DH, Coresh J, Sarnak MJ, Stengel B, Tonelli M. A meta-analysis of the association of estimated GFR, albuminuria, age, race, and sex with acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2015 ; in press.
 19. James MT, Grams ME, Woodward M, Elley CR, Green JA, Wheeler DC, de Jong P, Gansevoort RT, Levey AS, Warnock DG, Sarnak MJ. A Meta-analysis of the association of estimated GFR, albuminuria, diabetes mellitus, and hypertension with acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2015 ; in press.
 20. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Kasiske BL, Eckardt KU. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease : a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 17-28.
 21. Kidney Disease : Improving Global Outcomes(KDIGO)CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013 ; 3 (Suppl) : 1-150.
 22. The College of American Pathologists. Practices and Recommendations for Reporting Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR). 2013. <http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution%20Folders/WebContent/pdf/current-status-reporting-egfr-2013.pdf>. Accessed on September, 7, 2015.
 23. Palmer SC, Sciancalepore M, Strippoli GF. Trial quality in nephrology : how are we measuring up? *Am J Kidney Dis* 2011 ; 58 : 335-337.
 24. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Mackey RH, Magid DJ, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER, Moy CS, Mussolino ME, Neumar RW, Nichol G, Pandey DK, Paynter NP, Reeves MJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB. Heart Disease and Stroke Statistics--2014 Update : A report from the American heart association. *Circulation* 2013 ; 129 : e28-e292.
 25. Levey AS, Inker LA, Matsushita K, Greene T, Willis K, Lewis E, de Zeeuw D, Cheung AK, Coresh J. GFR decline as an end point for clinical trials in CKD : A scientific workshop sponsored by the national kidney foundation and the US food and drug administration. *Am J Kidney Dis* 2014 ; 64 : 821-835.