

Pregledni članek / Review article

PROTEINURIJA PRI OTROCIH

PROTEINURIA IN CHILDREN

G. Novljan, N. Battelino, M. Kopač, A. Meglič, R. Rus, T. Kersnik Levart

Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni Klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

IZVLEČEK

Proteinurija je pomembno zgodnje znamenje ledvične bolezni. Je tudi pomemben dejavnik, ki pospešuje slabšanje ledvičnega delovanja. V normalnih pogojih otroci s sečem izločijo do približno 100 mg/m² beljakovin na dan (≈ 150 mg/dan). Proteinurija je lahko glomerulne, tubulne ali prelivne etiologije. Proteinurija je lahko tudi mešanega tipa s prevlado enega ali drugega vzroka. Določimo jo s testnim lističem za analizo seča, lahko pa jo ovrednotimo tudi kvantitativno v 24-urnem zbirku seča ali z razmerjem protein/kreatinin (U-P/K) v enkratnem vzorčku seča. Če proteinurijo potrdimo, lahko opredelimo tudi vrsto beljakovin v seču in tako sklepamo na njeno etiologijo. Praviloma vedno preiskujemo svež vzorec seča, ki ga moramo pravilno odvzeti. Večina smernic za ovrednotenje proteinurije priporoča prvi jutranji vzorec seča, vendar mnenja niso enotna. Vzroki za proteinurijo so številni. Razlikujemo med naključno, prehodno, ortostatsko in stalno proteinurijo. Večina otrok, pri katerih ugotovimo proteinurijo in je brez spremljajočih kliničnih simptomov, nima klinično pomembne proteinurije. Če proteinurijo spremljajo hematurija, hipertenzija in okrnjeno ledvično delovanje, ima otrok najverjetneje pomembno ledvično bolezen. Pri obravnavi otroka s stalno proteinurijo upoštevamo anamnestične podatke in izsledke kliničnega pregleda. Otroka s trajno proteinurijo moramo napotiti k pediatru nefrologu, ki bo razširil diagnosticiranje in glede na klinično sliko opravil tudi ledvično biopsijo ter uvedel ustrezno zdravljenje.

Ključne besede: proteinurija, otroci, kronična ledvična bolezen.

ABSTRACT

Proteinuria is an important early marker of kidney disease and is associated with progressive deterioration of kidney function, leading to end-stage renal disease. The normal rate of urinary protein excretion in a healthy child is less than 100 mg/m² per day (≈ 150 mg/day). The mechanisms of proteinuria can be categorized as glomerular, tubular, or overflow. Proteinuria can also be due to mixed causality, with the prevalence of one or two type. The most frequently used screening method for proteinuria is the urinary dipstick. Urinary protein excretion can be measured quantitatively in 24-hour urine collections, or, the protein/creatinine ratio (U-P/C) of a single-void urine specimen can be used. Once proteinuria has been confirmed, the type of excreted prote-

ins can be determined, in order to define the aetiology of the proteinuria. As a rule, a fresh sample of urine is examined, which has to be obtained according to established guidelines. Most guidelines recommend a spot first-morning urine specimen for proteinuria assessment. However, considerable disagreement exists regarding this matter. There are numerous causes of proteinuria. It is important to determine whether proteinuria is incidental, transient, orthostatic or persistent. Most children with asymptomatic proteinuria, diagnosed at screening urinalysis, do not have kidney disease. If proteinuria exists with active urinary sediments, haematuria, hypertension and renal insufficiency with depressed glomerular filtration rate, serious renal disease may be present. Clinical features from the history and physical examination help determine the cause of proteinuria. A child with persistent proteinuria should be referred to a paediatric nephrologist for extended investigation, which, if clinically indicated, may include renal biopsy to obtain the diagnosis, and for the initiation of treatment when necessary.

Key words: proteinuria, children, chronic kidney disease.

UVOD

Povečano izločanje beljakovin s sečem (proteinurija) je že dolgo eno pglavitnih znamenj ledvične bolezni. Je zgodnji kazalnik ledvične okvare. Pogosto je prisotna že pred zmanjšanjem gomerulne filtracije (1). Znano je tudi, da je pomemben dejavnik, ki pospešuje slabšanje ledvičnega delovanja in tudi kazalnik povečanega tveganja za nastanek srčno-žilnih bolezni in povečane smrtnosti pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo (KLB) (2–6). Zato je pomembno, da jo pravočasno odkrijemo in ustrezno vrednotimo. Količina in sestava izločenih beljakovin sta nam v pomoč pri diagnosticiranju in opredelitvi različnih ledvičnih bolezni ter tudi pri sledenju bolnikov s presajeno ledvico. Pri kliničnem delu moramo razlikovati med prehodno proteinurijo ali drugo obliko benigne proteinurije (npr. ortostatsko proteinurijo) in stalno proteinurijo, ki je posledica ledvične bolezni. Če ob proteinuriji v seču najdemo tudi druga bolezenska odstopanja (npr. hematurijo), je velika verjetnost, da gre za klinično pomembno ledvično bolezen.

DEFINICIJA IN ETIOPATOGENEZA

V **normalnih pogojih** otroci s sečem izločijo do približno 100 mg/m² beljakovin na dan (\approx 150 mg/dan). Pri novorojenčkih in majhnih otrocih (do drugega leta starosti) je izločanje lahko večje zaradi

slabše reabsorpcije filtriranih beljakovin v proksimalnih tubulih (7). Približno polovica teh beljakovin so beljakovine, ki jih izločajo tubulne celice, večinoma protein Tamm-Horsfall (uromodulin). Preostala polovica so albumini (40 %) in nizkomolekularne beljakovine, kot so β_2 -mikroglobulin in aminokisliline. Relativno majhna količina beljakovin, ki jo v normalnih pogojih izločamo s sečem, je posledica omejitve filtracije beljakovin skozi glomerulno membrano in resorpcije filtriranih nizkomolekularnih beljakovin v proksimalnih tubulih.

Glomerulna filtracijska pregrada je kompleksna struktura, ki jo sestavljajo fenestrirane endotelne celice glomerulnih kapilar, glomerulna bazalna membrana in epitelne celice (podociti) s svojimi nožicami. Nožice povezuje membrani podobna struktura, ki jo imenujemo diafragma »slit« (SD). Prirojene motnje v sestavi SD lahko privedejo do specifičnih kliničnih stanj s pridruženo proteinurijo. Med najbolj raziskanimi beljakovinami, ki sestavljajo SD, sta nefrin in podocin (8). Kljub kompleksni zgradbi glomerulna filtracijska pregrada deluje kot enota. Prehod makromolekul, vključno z beljakovinami, skozi filtracijsko pregrado je odvisen od velikosti, oblike in naboja molekule. Voda in majhne kationске molekule, ki nastajajo v presnovnih procesih, se neovirano filtrirajo in izločajo s sečem. Večina beljakovin plazme pa se kljub velikemu krvnemu pretoku v ledvicah s sečem ne izloča. Molekule, katerih velikost preseže 25 Å, glomerulna pregra-

da pretežno zadrži, za molekule, večje od 42 Å, pa je praktično neprepustna. Albumini (36 Å) se zato v glomerulih le minimalno filtrirajo, poleg tega pa imajo na površini negativni naboj.

Filtrirani albumini se v proksimalnih tubulnih celicah ponovno absorbirajo s pomočjo receptorske endocitoze, nato pa se razgradijo v lizosomih. Ključno vlogo igrata cubulin in megalin, dve membranski beljakovini, ki ju najdemo na površini celic proksimalnega tubula (9). Čeprav se pri zdravem odraslem filtrira 1800–5400 mg albuminov dnevno, njihova količina v seču ne preseže 10–30 mg/l na dan (10). Tudi večina drugih filtriranih beljakovin majhne molekulske mase se v proksimalnih tubulih resorbira ali razgradi. Beljakovine z veliko molekulske mase, kot so IgG, IgM in α_2 -makroglobulin, se ne filtrirajo.

O povečanem izločanju beljakovin govorimo, če otrok s sečem izloči več kot 100 mg/m²/dan, ali več kot 4 mg/m²/uro. Če količina izločenih beljakovin preseže 1000 mg/m²/dan ali 40 mg/m²/uro, govorimo o proteinuriji v nefrotskem območju (11). Glede na nastanek lahko bolezensko proteinurijo razdelimo na:

- **glomerulno proteinurijo**, ki je posledica okvare glomerulne filtracijske pregrade. Povzroči povečano filtracijo velikih molekul (albuminov in IgG) in nezadostno tubulno reabsorpcijo (pogosta oblika bolezenske proteinurije pri otrocih).
- **tubulno proteinurijo**, ki je posledica okvare tubulnih celic. Filtrirane beljakovine z majhno molekulske mase se v tubulih nezadostno reabsorbirajo in se zato pojavijo v seču (manj pogosto pri otrocih).
- **prelivno (angl. *overflow*) proteinurijo**, ki nastopi ob preveliki tvorbi določenih plazemskih beljakovin z majhno molekulske mase, ki se filtrirajo v neokrnjenih glomerulih in se zaradi preseženega praga reabsorpcije v tubulih pojavijo v seču (redko pri otrocih).

Mehanizmi, ki privedejo do okvare glomerulne pregrade, so različni in obsegajo infiltracijo vnetnih celic, proliferacijo glomerulnih celic in motnje v sestavi molekularnih struktur, vezanih na podocyte (npr. nefrin in podocin). Glomerulna proteinurija je lahko posledica različnih glomerulonefritov, lahko se pojavi pri povišani telesni temperaturi, pri hudem telesnem naporu ali pri ortostatski proteinuriji, za katero je značilno povečano izločanje beljakovin s sečem v pokončni drži. V seču najdemo albumine in IgG. Pri začetni okvari glomerulov se sprva poveča izločanje albuminov, ki prevladujejo v seču. Govorimo o selektivni glomerulni proteinuriji. Če okvara glomerulov napreduje, se albuminom v seču pridružijo tudi IgG. V tem primeru govorimo o neselektivni glomerulni proteinuriji. Če v seču ugotovljamo povečano izločanje albuminov ob sicer normalni celokupni proteinuriji (< 100 mg/m²/dan), govorimo o bolezenski albuminuriji ali mikroalbuminuriji (12). Pomen določanja mikroalbuminurije pri otrocih, ki nimajo sladkorne bolezni, zaenkrat še ni povsem dorečen. Pri odraslih govorimo o mikroalbuminuriji, če je količina izločenih albuminov večja od 30 mg/dan (če albuminurijo ovrednotimo z razmerjem albumin/kreatinin v enkratnem vzorcu seča (U-A/K): > 3 mg/mmol oz. > 30 mg/g) (13) (Tabela 1). Izraz »mikroalbuminurija« je lahko zavajajoč. Pri meritvi določamo običajne albumine, vendar z metodo, ki zazna izredno majhne koncentracije albumina v seču. Mikroalbuminurija je kazalnik generalizirane poškodbe žilnega endotela in kaže na prisotnost KLB pri bolnikih s sladkorno boleznijo, hipertenzijo ali z glomerulno boleznijo. Povezana je z večjim tveganjem za hitrejše napredovanje KLB, nastanek srčno-žilnih zapletov in večjo smrtnost (4). Glomerulna proteinurija se lahko pojavi tudi pri zmanjšanem številu delujočih nefronov zaradi povečane difuzije beljakovin skozi preostale glomerule.

Tubulna proteinurija je posledica tubulointersticijske bolezni in je pogosto povezana z drugimi motnjami delovanja proksimalnih tubulov (npr. glukozurija, proksimalna tubulna acidoza), ki so lahko prirojene (npr. Fanconijev sindrom) ali pridobljene (npr. učinek nefrotoksičnih snovi). Prisotna je lahko

tudi pri pomembni glomerulni proteinuriji. Z razliko do glomerulne proteinurije pa bolniki s sečem izgubljajo predvsem beljakovine z majhno molekularsko maso, ki jih ne dokažemo z navadnim testnim lističem, saj zazna predvsem prisotnost albuminov. Zato za odkrivanje tubulne proteinurije uporabljamo posebne diagnostične postopke. Dobri kazalniki tubulne okvare ledvic so β_2 -mikroglobulin, α_1 -mikroglobulin in N-acetil- β -D-glukozaminidaza (NAG) (12). V zadnjih letih so opravili številne preiskave, da bi odkrili zanesljivi zgodnji kazalniki akutne ledvične poškodbe še pred dvigom vrednosti kreatinina v serumu (podobno kot troponin pri miokardnem infarktu). NGAL (angl. *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin*) bi lahko postal tak kazalnik. To beljakovino z nizko molekularno težo relativno enostavno dokažemo v urinu (14–16).

Prelivna (angl. *overflow*) proteinurija je izredno redka oblika proteinurije pri otrocih. Najdemo jo predvsem pri odraslih bolnikih in je posledica različnih bolezni, pri katerih se v presežku tvorijo beljakovine z majhno molekularsko maso, kot so: mioglobin, β_2 -mikroglobulin ali lahke verige kapa in lambda. Lahke verige kapa in lambda nastajajo pri mieloproliferativnih boleznih (npr. pri multiplim mielomu, B-celičnem limfomu). Povečane količine mioglobina se pojavljajo pri razpadu mišic v procesu rhabdomiolize in pri sindromu utesnitve mišic. Hemoglobinurija se lahko pojavi pri znotrajžilni hemolizi. Ko filtrirana količina preseže tubulni prag reabsorpcije, se beljakovine pojavijo v seču. Tudi prelivne proteinurije ne odkrijemo z urinskim testnim lističem. Dokažemo jo lahko z imunoelektroforezo beljakovin v seču.

Proteinurija je pogosto mešanega tipa s prevlado ene ali druge komponente. V tem primeru je hkrati prizadetih več ledvičnih struktur, tako glomeruli kot tubulointersticij. Pogosto tovrstno proteinurijo ugotavljamo pri napredovali KLB, lahko pa tudi v sklopu glomerulonefritisa ali tubulointersticijskega nefritisa s hujšim potekom.

Beljakovine se lahko v seču pojavijo slučajno; njihov izvor je zunaj sečil in tako »onesnažijo« seč

med mikcijo. »Onesnaženje« je lahko posledica okužbe zunanega splovila (npr. vulvovaginitisa) ali prostatitisa, lahko se pojavi ob menstrualni krvavitvi ali ob izcedku iz spolovila (beli tok). Lažno pozitiven izvid proteinurije v urinu (ki običajno ne presega (2+)) je pogosto posledica nepravilno odzvetega urina brez poprejšnjega očiščenja spolovila in ne po metodi srednjega curka.

DOLOČANJE PROTEINURIJE

Obstajajo različni načini, s katerimi določamo beljakovine v seču: semikvantitativne, kvantitativne in kvalitativne metode. Med semikvantitativne metode uvrščamo uporabo testnih lističev in precipitacijsko metodo s sulfosalicilno kislino. Kvantitativni metodi sta določitev beljakovin v 24-urnem zbirku seča in določitev raznerja protein/kreatinin v enkratnem vzorcu seča. Kvalitativni metodi sta imunoelektroforeza beljakovin v seču in imunonefelometrija.

Semikvantitativne metode

Testni listič

Najpogosteje je prva preiskovalna metoda hitra preiskava vzorca seča s testnim lističem za analizo seča, s katerim določimo tudi druge kemijske lastnosti seča (vrednost pH, relativno gostoto, glukozo, metilketone, nitrite, urobilinogen, bilirubin, hemoglobin, prisotnost levkocitov in eritrocitov) (17). Običajno so testni lističi shranjeni v steklenički z barvno lestvico. Na vsakem testnem lističu je določeno število testnih blazinic, ki so prepojene z različnimi kemičnimi snovmi. V stiku s sečem kemične snovi na testnih blazinicah reagirajo s sestavinami seča in povzročijo spremembo barve testnih blazinic. Barvno reakcijo na lističu praviloma ocenimo z oznakami 0–(4+) na podlagi referenčnih vrednosti v obliki barve. Ker se barvne lestvice lahko razlikujejo, obvezno upoštevamo navodila proizvajalca. Primer barvne lestvice za ovrednotenje proteinurije s testnim lističem prikazujemo na Sliki 1. Rezultat praviloma odčitamo po 60 sekundah.

Beljakovine 60 sekund	g/l mg/dl	sled	0,3 30	1 100	3 300	≥ 20 ≥ 2000
	neg.		+	++	+++	++++

Slika 1. Primer barvne skale za določitev proteinurije.

Figure 1. Example of a colour chart for proteinuria assessment.

Opomba: Z dovoljenjem povzeto po (18).

Na Pediatrični kliniki v Ljubljani trenutno uporabljamo test Combur 10 Test® M (proizvajalca ROCHE). Izvid ocenimo s prostim očesom ali z avtomatskim analizatorjem (Meditron Junior II; ROCHE) in je lahko sledeč:

- negativen
- (1+)(30–100 mg/dl)
- (2+)(100–500 mg/dl)
- (3+)(> 500 mg/dl)

Odčitek (1+) ali več obravnavamo kot patološki izvid ne glede na proizvajalca. Reagent na lističu je občutljiv na prisotnost albuminov (specifičnost > 99 % (19)), manj pa na druge beljakovine, kot so imunoglobulini (makroglobulini), beljakovine z nizko molekularno težo, mikroglobulini in lahke verige kapa ali lambda. Za ugotavljanje tubulne proteinurije torej niso primerni. Abitbol s sodelavci ugotavlja, da je specifičnost komercialno dostopnih tesnih lističev dobra, specifičnost in negativna napovedna vrednost za vrednotenje proteinurije pa sta slabi. Če proteinurijo ugotavljamo zgolj s testnimi lističi, naj bi zgrešili približno polovico otrok s tubulno proteinurijo (20).

Testni lističi so zelo enostaven in priročen pripomoček za semikvantitativno analizo seča (pokažejo le koncentracijo beljakovin v vzorcu seča). Na zanesljivost metode vplivajo različni dejavniki ter neizogibne razlike pri ocenjevanju izvida med po-

sameznimi ocenjevalci. Lažno pozitivno izvid tako lahko pričakujemo pri močno koncentriranem seču (specifična teža > 1025), pri alkalnih vrednostih pH seča (> 7), ob prisotnosti krvi ali bakterij v vzorcu seča, če je testni listič predolgo v seču (ali ob uriniranju neposredno na testni listič) in tudi v primeru prisotnosti klorheksidina, umetnih barvil ali jodnega kontrastnega sredstva v seču (21–23). Lažno negativen rezultat lahko pričakujemo pri kislem seču (pH < 4,5), pri razredčenem seču (specifična teža < 1010), ob prisotnosti beljakovin, ki niso albumini, in v primeru pretečenega roka veljavnosti testnega lističa (23).

Sulfosalicilna kislina

Precipitacijska metoda s sulfosalicilno kislino (SSK) odkrije vse oblike beljakovin, ki so lahko prisotne v seču (24). Običajno jo uporabljamo kot dopolnilno metodo za odkrivanje beljakovin z nizko molekularno tezo ali drugih beljakovin ob kliničnem sumu na proteinurijo, ki jo s testnim lističem nismo potrdili. Metoda temelji na oceni motnosti precipitata in razkrije tudi tubulno in prelivno proteinurijo. Nekaj kapljic 20 % SSK dodamo vzorcu seča in nato ocenimo motnost, ki je nastala zaradi precipitacije beljakovin v seču (od minimalne (sled) do izrazite flokulacije (4+)) (24). Pri otrocih metodo uporabljamo zelo redko, saj imajo večinoma glomerulno proteinurijo. Na Pediatrični kliniki v Ljubljani je praviloma ne uporabljamo več, saj je metoda, ki jo v našem biokemijskem laboratoriju rutinsko uporabljamo za ovrednotenje proteinurije, precej bolj natančna.

Kvantitativne metode

24-urni zbirsek seča

Pri otrocih z vztrajno pozitivnim izvidom testnega lističa moramo proteinurijo natančneje ovrednotiti tudi kvantitativno. Na Pediatrični kliniki v Ljubljani v ta namen uporabljamo kolorimetrično metodo (fotometrični barvni test), ki temelji na spremembi absorpcije svetlobe, ko se kompleks piragalol rdeča-molibdat veže na bazične aminokislinske skupine beljakovinske molekule. Meritev poteka avtomatsko z analizatorjem Olympus OSR6170.

Izločanje beljakovin v seču se čez dan spreminja zaradi trenutnih sprememb v glomerulni hemodinamiki, na katero vplivajo: položaj telesa, telesna dejavnost ter vnos beljakovin. Osnovni referenčni standard še vedno temelji na 24-urnem zbiranju seča in kvantitativnem ovrednotenju proteinurije v zbirku. Metoda je zamudna in zahteva dosledno sodelovanje preiskovanca in/ali njegovih staršev. Za najmlajše otroke je lahko neprijetna zaradi tehničnih težav, povezanih z zbiranjem (za zbiranje seča je potreben urinski kateter). Težave nastopijo tudi, če ima preiskovanec motnje mikcije in mu uhaja seč. Zbiranje seča v času šolskega pouka ali bivanja v vrtcu je težavno in za preiskovanca pogosto neprijetno. Napake pri zbiranju seča zato niso redke. Po navedbah iz literature je približno 20 % zbirkov seča nepopolnih (25). Zato bolnika ob pregledu vedno vprašamo, ali je zbral ves seč. Pred zbiranjem mora preiskovanec obvezno dobiti ustrezna navodila, še najbolj v pisni obliki. Obstaja tudi način, kako preveriti, ali je zbirsek seča popoln, česar pri rutinskem kliničnem delu praviloma ne uporabljamo. Ob določitvi proteinurije v 24-urnem zbirku seča hkrati določimo količino izločenega kreatinina. Dnevno izločanje kreatinina s sečem je relativno predvidljivo. Ženske izločijo 15–20 mg/kg idealne telesne teže, moški 20–25 mg/kg idealne telesne teže dnevno (24) oziroma ženske 124–194 $\mu\text{mol/kgTT/dan}$, moški 120–230 $\mu\text{mol/kgTT/dan}$ (21). Če izmerjena količina kreatinina v zbirku seča odstopa od predvidene, je zbirsek najverjetneje neustrezen.

Razmerje protein/kreatinin (*u-p/k*)

Večina smernic predlaga določitev različnih beljakovin v seču v razmerju z izločeno količino kreatinina v enkratnem vzorcu seča. Beljakovine določimo z enako metodo, kot v 24-urnem zbirku seča, torej s kolorimetrično metodo s piragalol rdečo. Koncentracija beljakovin in kreatinina v seču sta določeni z njunim izločanjem in s tubulno reabsorpcijo vode, ki je za obe sestavini v istem vzorcu seča enaka. Primerjava proteinurije z izločeno količino kreatinina v istem časovnem obdobju do neke mere kompenzira vpliv spreminjajoče se koncentracije posamezne porcije seča. Z uporabo razmerja protein/kreatinin v urinu (U-P/K) se izognemo vplivu različnega vnosa tekočin čez dan. Rezultat podamo kot razmerje količine beljakovin v mg/mmol kreatinina ali v mg/g kreatinina. Bolezenski izvid pri otrocih, starejših od dveh let, je vrednost U-P/K >20 mg/mmol oziroma > 200 mg/g (Tabela 1). Pri branju literature moramo biti pozorni na uporabljene enote. Na Pediatrični kliniki v Ljubljani je izvid podan v [mg/mmol]. Znano je, da se razmejitevna vrednost U-P/K s starostjo spreminja. Najmanjša je pri mladostnikih (150 mg/g), največja pa pri novorojenčkih (700 mg/g) (26). Naj spomnimo, da je pri novorojenčkih in majhnih otrocih (do drugega leta starosti) izločanje beljakovin večje (7), mišična masa pa je manjša. Pri otrocih, starejših od dveh let, zato uporabljamo povprečno razmejitevno vrednost za U-P/K: 20 mg/mmol (približno 200 mg/g). Pri otrocih, ki so stari 6–24 mesecev, pa 50 mg/mmol (približno 500 mg/g) (27).

Na podlagi raziskave, ki smo jo opravili na Pediatrični kliniki v Ljubljani, smo ugotovili, da vrednost U-P/K > 150 mg/g pomeni pomembno proteinurijo (občutljivost 82 %, specifičnost 90 %), vrednost U-P/K > 1000 mg/g pa proteinurijo v nefrotskem območju (28). V študijo smo vključili 38 preiskovancev obeh spolov, pri katerih smo zbrali 103 parne vzorce seča. Pri vseh smo zbirali 24-urni seč in kvantitativno določili proteinurijo. Od druge jutranje porcije seča istega dne smo odvzeli enkratni vzorec (2 ml), v katerem smo določili U-P/K. Dnevni zbirsek seča in ustrezni enkratni vzorec seča sta

predstavljala parni vzorec. Ugotovljeni korelacijski faktor je znašal $r=0,88$, kar je primerljivo z izsledki drugih raziskav. Zaključimo lahko, da je U-P/K primerna metoda za ovrednotenje proteinurije. Razmejitvena vrednost U-P/K se spreminja s starostjo in je večja pri najmlajših otrocih. Povprečna starost naših preiskovancev je bila 11 let (razpon 6–19 let). Znašo raziskavo smo skušali določiti diagnostično zanesljivost (senzitivnost, specifičnost) U-P/K za ovrednotenje proteinurije v primerjavi s kvantitativno določitvijo proteinurije v 24-urnem zbirku seča in ne določitev razmejitvene vrednosti U-P/K. Vključitev večjega števila mlajših otrok bi verjetno vplivala na dobljeno razmejitveno vrednost v naši raziskavi. Zato pri našem kliničnem delu uporabljamo splošno sprejete smernice, kot patološko proteinurijo pa obravnavamo vrednosti U-P/K, ki so višje od 20 mg/mmol (približno 200 mg/g), pri otrocih, mlajših od dveh let, pa 50 mg/mmol (približno 500 mg/g) (27).

Največja prednost uporabe U-P/K je, da kljub odsotnosti potrebe po zbiranju 24-urnega seča dobimo kvantitativno oceno količine izločenih beljakovin in ne le podatka o koncentraciji beljakovin v seču (kot pri uporabi testnega lističa). Številne študije so dokazale dobro korelacijo med U-P/K in kvantitativ-

no določitvijo proteinurije v 24-urnem zbirku seča (27–30). Tubulno izločanje kreatinina pri bolnikih s pomembno zmanjšano GFR lahko privede do lažno nizkega U-P/K (29). Vsekakor je U-P/K koristen in uporaben kazalnik, s katerim lahko sledimo dinamiki proteinurije. Z določitvijo U-P/K v prvem jutranjem vzorcu seča se tako lahko izognemo morebitnemu ortostatskemu vplivu na proteinurijo.

Kvalitativne metode

Imunoelektroforeza beljakovin v seču in imunonefelometrija

Ko pri otroku potrdimo proteinurijo, lahko ovrednotimo še vrsto beljakovin v seču. Posamezne podvrste beljakovin, ki so prisotne v seču, lahko prikazemo z **imunoelektroforezo beljakovin v seču**. Pomembna preiskava je tudi **imunonefelometrija**, s katero določimo koncentracijo izločenih albuminov, IgG in α 1-mikroglobulin v seču (vse v [mg/l]) in ob upoštevanju koncentracije kreatinina v istem vzorcu seču (v [mmol/l]) rezultat podamo kot razmerje v mg/mmol kreatinina. Iz razmerja navedenih kazalnikov lahko zaključimo, ali gre za glomerulno (selektivno ali neselektivno) ali tubulno proteinurijo. Če je U-P/K > 20 mg/mmol in v seču prevladujejo

Tabela 1. Razmejitvene vrednosti za vrednotenje proteinurije pri otrocih.
Table 1. Threshold levels for evaluation of proteinuria in children.

24-URNI ZBIREK SEČA			ENKRATNI VZOREC SEČA **				POIMENOVANJE
izločeni albumini *	izločene beljakovine	izločene beljakovine	U-A/K *	U-A/K *	U-P/K***	U-P/K***	
mg/dan	mg/m ² /dan	mg/m ² /h	mg/mmol	mg/g	mg/mmol	mg/g	
> 30	< 100	< 4	> 3	> 30	< 20	< 200	mikroalbuminurija
	> 100	> 4			> 20	> 200	proteinurija
	> 1000	> 40			> 200	> 2000 > 1000 (28)	nefrotska proteinurija

Legenda: U-A/K: razmerje albumin/kreatinin v enkratnem vzorcu seča.

U-P/K: razmerje protein/kreatinin v enkratnem vzorcu seča.

* navedene vrednosti so pridobljene na odrasli populaciji.

** razmejitvene vrednosti se v različnih smernicah nekoliko razlikujejo; podane vrednosti so povzete po (13) (27) (31) in so zaokrožene.

*** pri otrocih v starosti 6–24 mesecev je razmejitvena vrednost za U-P/K: > 50 mg/mmol oziroma > 500 mg/g.

Pretvorniki: mg/g x 0.113 = mg/mmol (13); U-P/K [mg/g] x 0.63 = proteinurija [mg/m²/dan] (29).

albumini, govorimo o selektivni glomerulni proteinuriji. Če se zaradi napredovale okvare glomerulov albuminom v seču pridružijo tudi IgG, govorimo o neselektivni glomerulni proteinuriji. Razmejitvene vrednosti za U-P/K in U-A/K prikazujemo v Tabeli 1. Razmejitvena vrednost za U- α_1 -mikroglobulin/K je $> 0,55$ mg/mmol (32).

Na vrsto proteinurije lahko slepamo na podlagi:

- razmerja med U-P/K in U-A/K (angl. *Albumin-Protein Ratio*, APR);
- razmerja med U-A/K in U- α_1 -mikroglobulin/K (angl. *Albumin- α_1 -microglobulin-Algorithm*, AAA);
- računalniškega ekspertnega sistema.

V skladu z ugotovitvami Luna in sodelavcev (32) bomo zaradi boljše preglednosti v nadaljevanju tega odstavka uporabljali naslednje okrajšave: U-P/K = PROT, U-A/K = ALB in U- α_1 -mikroglobulin/K = AMG in U-IgG/K = IGG.

APR izračunamo kot ($\% \text{ ALB/PROT} = \text{ALB} \times 100/\text{PROT}$). Nealbuminska frakcija proteinurija vsebuje beljakovine z nizko molekularno težo, mikroglobuline in makroglobuline. $\text{APR} < 50 \%$ kaže na tubulno proteinurijo, $\text{APR} > 50 \%$, pa na glomerulno proteinurijo (20). Če je vrednost ALB povečana in vrednost AMG normalna, gre za glomerulno proteinurijo. Če pa je vrednost ALB normalna, vrednost AMG pa povečana, je prisotna tubulna proteinurija. Če sta povečani tako vrednost ALB kot tudi AMG, lahko izračunamo odstotek AMG po enačbi: ($\% \text{ AMG} = \text{AMG} \times 100/\text{AMG} + \text{ALB}$). Vrednost, manjša od 15 %, kaže na glomerularno proteinurijo, vrednost, večja od 15 %, pa na tubulno proteinurijo (33).

S Pediatrične klinike v Ljubljani pošiljamo vzorce seča za nefelometrijo v proteinski laboratorij na Polikliniki v Ljubljani. Tam za analizo rezultatov uporabljajo računalniški ekspertni sistem (v sklopu laboratorijskega informacijskega sistema, LIS), ki so ga razvili na Kliničnem inštitutu za klinično kemijo in biokemijo v UKC Ljubljana. Rezultate ocenju-

jejo na podlagi referenčnih vrednosti za odrasle, ki so jih prav tako določili v istem laboratoriju. Veljajo sledeča merila: $\text{AMG} > 3,0$ mg/mmol = tubulna proteinurija; $\text{IGG} > 1,13$ mg/mmol = glomerularna proteinurija; $\text{IGG/ALB} < 0,2$ = selektivna glomerularna proteinurija; $\text{IGG/ALB} > 0,2$ = neselektivna glomerularna proteinurija. Koncentracijo kreatinina v seču za enkrat še določajo z kolorimetrično metodo, ki temelji na reakciji med kreatininom in pikrinsko kislino (Jaffejeva metoda), pripravljajo pa prehod na encimsko metodo.

ODVZEM SEČA

Na sestavo seča in pojav beljakovin v njem vplivajo številni dejavniki: prehrana, stradanje, telesni napor, pa tudi čas zadrževanja seča v sečnem mehurju, okužba sečil, menstruacija pri dekletih in ejakulacija semena pri fantih (12). Zato je pomembno, da seč odvezamo v čim bolj standardnih pogojih, kar je pri rutinskem kliničnem delu pogosto težko izvedljivo. S standardiziranjem pogojev pred načrtovanim pregledom vzorca seča skušamo vplivati tako na izločanje beljakovin kot tudi na izločanje kreatinina, saj obe navedeni sestavini seča, vsaka zase in seveda skupaj, vplivata na rezultat določitve vrednosti U-P/K. V idealnih pogojih naj ne bi preiskovanec dva dni pred načrtovanim odvzemom seča užival mesa (34) in ne bil telesno dejaven (35–36). Mladostnike opozorimo na spolno vzdržnost dan pred preiskavo. Pri dekletih preiskave praviloma ne opravljamo v času menstruacije. Na izločanje beljakovin vpliva tudi telesni položaj: večje je v pokončni drži zaradi spremembe tlaka in regulacije krvnega pretoka skozi ledvice ob aktivaciji osi renin-angiotenzin-aldosteron (37–38).

Praviloma vedno preiskujemo svež vzorec seča. Pri otrocih, ki sodelujejo, ga odvezamo po metodi srednjega curka, pri mlajših otrocih pa z urinsko vrečko. Pred odvzemom seča moramo spolovilo dobro očistiti, še posebej ob morebitnem anamnestičnem podatku o izcedku iz spolovila. Smernice KDOQI (39) priporočajo za odkrivanje proteinurije prvi ju-

tranji vzorec seča. Če to ni možno, preiskave za odkrivanje proteinurije opravimo v naključnem vzorcu seča čez dan, kar je pri rutinskem delu najpogostejše. Prvi jutranji vzorec seča naj bi bil bolj primerljiv z določitvijo proteinurije v 24-urnem zbirku seča kot naključni vzorec seča. Pri določitvi proteinurije v prvem jutranjem vzorcu seča se izognemo vplivu morebitne ortostatske komponente, telesne dejavnosti, prekomernega razredčenja seča (ponoči manj pijemo) in vplivu hrane (ker ponoči praviloma ne jemo). Praviloma bi morali prvi jutranji vzorec seča odvzeti doma, takoj ko preiskovanec vstane iz postelje, nato pa naj bi ga preiskovanec prinesel v našo ambulanto. To praviloma zahteva dodaten obisk v naši ambulanti, saj mora preiskovanec najprej dobiti ustrezna navodila.

Preiskava prvega jutranjega vzorca seča pomeni ovrednotenje proteinurije v najugodnejših fizioloških pogojih, to je v času počitka. Kar dve tretjini dneva se namreč giblamo, pijemo in jemo. Zato je možno, da prvi jutranji vzorec seča ni najprimernejši za oceno bolezenske proteinurije, ker jo lahko podceni. Na Kliničnem oddelku za nefrologijo Interne klinike v UKC Ljubljana so zato opravili prospektivno raziskavo, s katero so skušali primerjati rezultat določitve albuminurije in proteinurije v različnih vzorcih seča pri 20 odraslih bolnikih s KLB (40). Zaključili so, da je bil drugi jutranji vzorec seča bolj primeren za določitev albuminurije in proteinurije kot prvi jutranji vzorec seča. Z vrednotenjem proteinurije v drugem jutranjem vzorcu seča naj bi odkrili tudi tiste bolnike s KLB, ki bi utegnili imeti v prvem jutranjem vzorcu seča lažno negativne izsledke ali podcenjeni albuminurijo oz. proteinurijo. Z ustreznim zdravljenjem takšnih bolnikov pa naj bi izboljšali kakovost življenja in podaljšali preživetje.

Iz podobnih razlogov smo tudi v naši, že omenjeni raziskavi, v kateri smo ocenjevali diagnostično vrednost U-P/K za določitev proteinurije v primerjavi s 24-urnim zbirkom seča, proteinurijo določali v drugem jutranjem vzorcu seča. Za ta pristop smo se takrat odločili zato, ker smo takšen vzorec seča praviloma pridobili sredi dopoldneva, tj. po dolo-

čenem času normalne dejavnosti v pokončni drži (28). Ginsberg s sodelavci je opisoval cikardiani ritem izločanja beljakovin s sečem. Ugotavljali so, da najmanjšo količino beljakovin najdemo v seču, ki ga izločimo takoj po prvi jutranji porciji. Naključni U-P/K, ki ga določimo v času od poznega jutra do zgodnjega popoldneva, naj bi najbolje odražal kvantitativno določitev proteinurije v 24-urnem zbirku seča (30). Podobne zaključke navajajo tudi drugi raziskovalci (29) (41–42). Vprašanje, kateri vzorec seča je najbolje uporabiti za ovrednotenje proteinurije v enkratnem vzorcu seča, torej še ni povsem dorečeno.

ETIOLOGIJA PROTEINURIJE

Vzroki za proteinurijo pri otrocih so številni (Tabela 2). Na sistematskih pregledih ugotavljamo proteinurijo pri približno 5–10 % šolskih otrok. Le približno 0,1 % ima trajno proteinurijo ob ponovljenem testiranju (43). Večina otrok z asimptomatsko proteinurijo, ki jo odkrijemo ob sistematskem pregledu, torej nima klinično pomembne ledvične bolezni. Prevalenca proteinurije s starostjo narašča in je največja pri mladostnikih, še posebej pri deklicah (44). Če izključimo naključno najdbo beljakovin v seču zaradi onesnaženja seča z beljakovinami, ki ne izvirajo iz sečil, je proteinurija lahko prehodna (funkcionalna), ortostatska ali stalna. Ob upoštevanju anamnestičnih podatkov, izsledkov kliničnega pregleda, starostne razporeditve in pogostosti posamezne ledvične bolezni lahko diferencialno diagnostične možnosti precej zožimo. Ortostatske in prehodne oblike proteinurije so pogostejše in benigne. Stalna proteinurija je lahko posledica ledvične bolezni in zahteva dodatno obravnavo in diagnosticiranje. Če so ob ugotovitvi proteinurije pri otroku prisotni tudi drugi bolezenski simptomi (simptomatska proteinurija), je pristop seveda drugačen, kot če smo proteinurijo zabeležili pri otroku brez spremljajočih kliničnih težav ob sistematskem pregledu (asimptomatska proteinurija). V tem primeru nas pri obravnavi seveda usmerja klinična slika, ki je odvisna od narave in izraženosti osnovne bolezni ledvic.

Prehodna proteinurija

Vzroke za prehodno proteinurijo navajamo v Tabeli 2. Prehodna proteinurija je lahko posledica spremenjenih hemodinamskih pogojev v prekrvavitvi glomerulov. Proteinurija se lahko prehodno pojavi tudi med nosečnostjo. Za prehodno proteinurijo pri otroku je značilno, da mine, ko odstranimo vzrok zanjo. Ob ustreznih podatkih iz anamneze in kliničnega pregleda dodatne preiskave v teh primerih zaradi proteinurije niso potrebne.

Tabela 2. Vzroki za proteinurijo pri otrocih.

Table 2. Causes of proteinuria in children.

naključno onesnaženje seča
vulvovaginitis
menstruacija/beli tok
uretritis/prostatitis
prehodna (funkcionalna) proteinurija
idiopatska proteinurija
proteinurija, povezana z boleznijo (vročina, epileptični napadi, neurejena hipertenzija, okužba sečil)
proteinurija, nepovezana z boleznijo (telesna dejavnost, stres, dehidracija, izpostavljenost mrazu)
ortostatska proteinurija
stalna proteinurija
glomerulna proteinurija
prilagoditev (hiperfiltracija) na zmanjšano število nefronov (npr. refluksna nefropatija)
Alportov sindrom
sistemske vezivnotkivne bolezni (Henoch-Schönleinova purpura, SLE)
diabetes mellitus
glomerulopatije
glomerulopatija z minimalnimi spremembami*
FSGS
mezangijsko proliferativni glomerulonefritis
nefropatija IgA
membranskoproliferativni glomerulonefritis
kongenitalni nefrotski sindrom
okužbe
betahemolitični streptokok (skupine A)
virusne okužbe (EBV, hepatitis-B, hepatitis-C, HIV)
malignomi (limfomi, solidni tumorji)
toksini (živo srebro)
tubulointersticijska proteinurija
akutna tubulna nekroza
ishemična okvara ledvic
aminoglikozidi
NSAID

cisplatin
amfotericin-B
radiološka kontrastna sredstva
akutni tubulointersticijski nefritis
penicilin
cefalosporini
kinoloni
sulfonamidi
cimetidin
alopurinol
policistično ledvična bolezen
tubulopatije
Fanconijev sindrom
cistinoza
Barterjev sindrom
Lowejev sindrom
Dentova bolezen
galaktozemija
Wilsonova bolezen
toksini (svinec, baker, živo srebro)

Legenda: SLE: sistemski eritematozni lupus; FSGS: fokalna segmentna glomeruloskleroza; NSAID: nesteroidna protivnetna zdravila.

* najpogostejši vzrok za stalno proteinurijo pri otrocih
Povzeto in prilagojeno po: (10, 23).

Ortostatska proteinurija

Proteinurija, ki se pojavi v pokončnem položaju (ortostatska proteinurija), je pogost pojav, še posebej pri moških mladostnikih, in večinoma poteka v blagi obliki (37). Dolgoročne študije kažejo na benigni značaj ortostatske proteinurije, ki po 50 letih ne vpliva na ledvično delovanje (45). Nastanek ni povsem pojasnjen. Nekatere raziskave jo povezujejo z sindromom arterijskih klešč (Nutcrackerjev sindrom), pri katerem je leva ledvična vena stisnjena med aorto in zgornjo mezenterično arterijo (46). Domnevamo, da je povečanje proteinurije posledica poudarjenega odziva renin-angiotenzinskega sistema ob pokončni drži. Povečano izločanje angiotenzina II povzroči stisnjenje eferentne arteriole in s tem tudi znotrajglomerulni filtracijski tlak in posledično glomerulno proteinurijo (38). Čeprav ni jasnih histopatoloških meril za ortostatsko proteinurijo, domnevajo, da subtilna proliferacija mezangija in prisotnost komponente C3 (in IgG) pri približno

polovici bolnikov s ortostatsko proteinurijo kaže na neke glomerulopatije, ki ob hkratnem aktiviranju renin-angiotenzinskega sistema privede do proteinurije (47).

Ortostatsko proteinurija odkrijemo z relativno enostavno metodo, pri čemer je pomembno, da bolnik od nas dobi natančna navodila. Proteinurijo dolčimo v dveh vzorcih seča, enega v pokončni drži in drugega v ležečem položaju. Dokaz proteinurije v pokončni drži in odsotnost proteinurije v ležečem položaju kaže na ortostatsko proteinurijo. K diagnosticiranju lahko pristopimo na različne načine. Zbiramo lahko 24-urni seč, in sicer ločeno na nočno in dnevno porcijo. Pri tem se moramo zavedati, da je t. i. dnevna porcija zbirek seča v pokončnem položaju, t. i. nočna porcija pa zbirek seča v ležečem položaju. Bolniku naročimo, da pripravi dve ustrezno veliki steklenici, v kateri bo ločeno zbiral seč čez dan in ponoči. Steklenici naj bosta čisti, tj. brez kakršnih koli ostankov. Na dan zbiranja preiskovanec prvo jutranjo porcijo zavrže, nato pa vse nadaljnje zbere v steklenico za t. i. dnevni seč. Zvečer, preden se bolnik uleže, obvezno izprazni mehur, seveda v steklenico za »dnevni« seč. Vse kasnejše porcije zbere v steklenico za »nočni« seč, vključno s prvo jutranjo porcijo naslednjega dne. Idealno bi bilo, da bi bolnik ponoči (med ležanjem) uriniral v ležečem položaju ali vsaj ob postelji, kar pa je težko izvedljivo. Na analizo nato prinese celoten zbirek in ne le vzoreček seča. Pri tolmačenju rezultata določitve proteinurije moramo biti pozorni, da ocenimo količino izločenih beljakovin in ne le koncentracije beljakovin v seču. Postopek je zamuden, zahteva dobro sodelovanje preiskovanca in ga pogosto izvedemo nedosledno, predvsem v času, ko je otrok ali mladostnik v šoli.

Enostavnejši način vrednotenja ortostatske proteinurije je določitev proteinurije v prvem jutranjem vzorcu seča, ki naj ga preiskovanec odvrzame doma, takoj ko vstane. Vzorec seča naj prinese s seboj ob prihodu v ambulanto, drugega pa zbere v ambulanti. Nato oba vzorca analiziramo in proteinurijo ovrednotimo s testnim lističem ali – bolje – z določitvijo U-P/K v obeh vzorcih seča.

Stalna proteinurija

Stalna proteinurija je lahko glomerulnega ali tubulointersticijskega izvora. V obeh primerih so lahko vzroki primarni (izvirajo iz ledvičnega tkiva) ali sekundarni (posledica sistemskih bolezni). Če proteinurijo spremljajo hematurija, hipertenzija in okrnjeno delovanje ledvic, ima otrok najverjetneje klinično pomembno ledvično bolezen. Glomerulne bolezni so pri otrocih pogostejše kot tubulointersticijske (24). Glomerulna prizadetost se lahko kaže z nefrotsko ali nefritično klinično sliko. Možna je tudi kombinacija obeh. Razlikovanje med obema kliničnima pojavoma nam omogoča, da zožimo diferencialnodiagnostične možnosti. Za nefrotski sindrom so značilni proteinurija ($> 1\text{g/m}^2/\text{dan}$), hipoalbuminemija (albumini v serumu $< 25\text{ g/l}$), edemi in hiperlipidemija. Pri nefritičnem sindromu ugotovljamo oligurijo, hematurijo, edeme in hipertenzijo. Prizadetost tubulointersticija je manj pogost vzrok proteinurije pri otrocih in je običajno manj izrazita kot glomerulna. Redko predstavlja diagnostično dilemo, saj so praviloma že izraženi tudi klinični simptomi. Intersticijski nefritis obsega različne bolezenske procese, pomembno prispeva k napredovanju različnih ledvičnih bolezni in je skupna končna pot do končne ledvične odpovedi (48). Pri obravnavi otroka s stalno proteinurijo seveda upoštevamo anamnestične podatke in izsledke kliničnega pregleda. Upoštevamo otrokovo starost in pogostost posamezne ledvične bolezni glede na otrokovo starost.

Ameriško združenje *National Kidney Foundation* (NKF) je v sklopu pobude *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI) podalo vrsto kliničnih smernic za opredelitev, stopnjevanje in zgodnje odkrivanje KLB ter tudi za ovrednotenje proteinurije (39). Glede na omenjene smernice ima otrok stalno proteinurijo, če jo dokažemo v dveh od treh pregledanih vzorcev seča, odvzetih v obdobju treh tednov do treh mesecev. Z natančno anamnezo, s kliničnim pregledom in z nekaterimi dodatnimi enostavnimi preiskavami izključimo vzroke za prehodno proteinurijo, ortostatsko proteinurijo in morebitno »onesnaženje« seča z beljakovinami, ki

ne izvirajo iz sečil. Nadaljnja obravnava preostalih otrok poteka stopenjsko in je odvisna od spremljajoče klinične slike. Eden možnih potekov obravnave je sledeči (24): kot prvo presejalno metodo uporabimo testni listič za analizo seča. Če je rezultat pozitiven, ponovimo ovrednotenje proteinurije z U-P/K (ali vsaj s testnim lističem) v prvem jutranjem vzorcu seča. Hkrati opravimo tudi pregled nativnega urina in določimo druge kemijske lastnosti seča. Če je U-P/K > 20 mg/mmol (> 50 mg/mmol pri otrocih, starih 6–24 mesecev) in/ali je pregled nativnega urina patološki (npr. hematurija, levkociturija), je proteinurija najverjetneje klinično pomembna. Poglobimo anamnezo, opravimo natančen klinični pregled in dodatne laboratorijske preiskave v smislu morebitnega nefritičnega ali nefrotskega sindroma ali tubulintersticijske bolezni. Opravimo tudi ultrazvočni pregled trebuha in sečil. V primeru odstopanj od normalnih vrednosti otroka napotimo k pediateru nefrologu. Če so izvidi v mejah normalnih vrednosti (razen proteinurije), ponovimo testiranje na proteinurijo še vsaj dvakrat. Če ponovljeni izvidi kažejo na trajno proteinurijo, otroka prav tako napotimo k pediateru nefrologu. Ta bo diagnosticiranje dodatno razširil in glede na klinično sliko opravil tudi ledvično biopsijo. Otroke s pomembno proteinurijo in spremljajočimi kliničnimi simptomi (npr. edemi, hematurija, hipertenzija) takoj napotimo k pediateru nefrologu.

Indikacije za ledvično biopsijo pri otrocih z asimptomatsko proteinurijo niso povsem dorečene. Za ledvično biopsijo naj bi se odločili pri proteinuriji > 500 mg/m²/dan (49) ali pri U-P/K > 50 mg/mmol (50, 51). Bolnika in njegovo družino praviloma lahko pomirimo, če ima otrok prehodno ali ortostatsko proteinurijo, če nima simptomov hematurije ter če ima urejen krvni tlak in normalno glomerulno filtracijo (GFR). Bolnike s pomembno proteinurijo spremljamo na 6–12 mesecev (klinično stanje, proteinurija, krvni tlak, GFR + dodatne preiskave). Posebni dietni ukrepi niso potrebni.

Proteinurija pri otrocih s presajeno ledvico

Proteinurija je pogost zaplet pri odraslih in otrocih s presajeno ledvico (52, 53). Določitev izvora proteinurije ni vedno enostavna, še posebej, če ima bolnik rezidualno diurezo. Če je delovanje presadka dobro, se proteinurija iz nativnih ledvic po presaditvi praviloma hitro zmanjša (v prvih dveh mesecih) (54). Če proteinurija vztraja ali narašča, je praviloma znak patološkega dogajanja v presadku (55). Histopatološko lahko ugotovimo transplantacijsko glomerulopatijo, intersticijsko fibrozo, tubulno atrofijo ali akutni zavrnitveni odziv (56). Stalna proteinurija, še posebej ob hkratni hipertenziji, je pomemben dejavnik, ki vpliva na preživetje presadka. Prisotna je tudi pri bolnikih s stabilnim delovanjem presadka (57). Proteinurija je glomerulnega izvora, predvsem v povezavi s kronično alograftno nefropatijo. Tako pri odraslih kot pri otrocih naj bi bila pogostejša tubulna proteinurija. V eni izmed raziskav je imelo kar 80 % otrok s presajeno ledvico tubulno proteinurijo (33). Imunosupresivno zdravljenje lahko vpliva na pojav proteinurije, še posebej zdravilo Sirolimus (58), ki ga doslej v Sloveniji pri otrocih s presajeno ledvico še nismo uporabljali. Res pa je, da Sirolimus praviloma uporabljajo ob pojavu zapletov s presadkom, kar morda vpliva na oceno povezave med Sirolimusom in proteinurijo.

Pri otrocih s presajeno ledvico je lahko proteinurija tudi posledica ponovitve osnovne bolezni v presadku. Med boleznimi, ki se ponovijo v presadku, so najpogostejše: FSGS, membranoproliferativni glomerulonefritis (MPGN tipov I/II) in hemolitično uremični sindrom (HUS). FSGS se v presadku ponovi pri približno 30 % (59). Ponovi se lahko tudi glomerulonefritis IgA, čeprav ga pri otroških prejemnikih ugotavljajo manj pogosto kot pri odraslih, verjetnost izgube presadka pa je majhna. Drug način okvare presadka lahko srečamo pri otrocih s prirojenim nefrotskim sindromom ali pri otrocih z Alportovim sindromom. V teh primerih se po presaditvi lahko tvorijo protitelesa proti manjkajočim beljakovinom (protitelesa proti bazalni membrani glomerulov).

NAPOVED IZIDA BOLEZNI IN ZDRAVLJENJE

Proteinurijo obravnavamo kot posledico ledvične okvare in je kazalnik stopnje ledvične okvare. V zadnjih letih se vse bolj zavedamo, da tudi sama proteinurija prispeva k napredovanju ledvične bolezni. Eksperimentalni podatki kažejo, da ima proteinurija lahko proinflatorni in profibrotični učinek in prispeva k okvari ledvičnega tkiva. Filtrirani albumini se v celicah proksimalnih tubulov reabsorbirajo z receptorsko endocitozo in razgradijo v lizosomih. Albumin in na albumin vezane molekule v celici inducirajo izražanje in tvorbo različnih mediatorjev, ki privedejo do vnetnega odziva in fibroze, med drugim tudi TGF- β . TGF- β poveča filtracijo albuminov v glomerulih in hkrati zavira receptorsko endocitozo albuminov, kar vpliva na povečanje albuminurije. Tudi same beljakovine v seču lahko sprožijo vnetne in fibrotične procese, ki privedejo do kronične okvare tubulointersticija. V tubulih se tvorijo citokini, monocitni kemotaktični faktor, različni rastni dejavniki, aktivira pa se tudi komplementni sistem. Vse to pospešuje infiltracijo intersticija z vnetnimi celicami in vzdržuje fibrogenozo. Takšna okvara tubulointersticija je eden poglavitnih dejavnikov pospešenega napredovanja ledvične okvare (60).

Znana je povezanost med stopnjo proteinurije in napredovanjem KLB. Nedavno so na podlagi velike metaanalize dokazali, da GFR in albuminurija pomembno vplivata na smrtnost odraslih bolnikov s KLB (61). Izsledki študije kažejo, da eGFR 30–45 ml/min/1,73m² in U-A/K > 11,3 mg/mmol podvojita stopnjo tveganja za smrtni zaplet pri bolniku s KLB v primerjavi z normalnimi vrednostmi. Statistično pomemben porast tveganja pa se je pokazal že pri eGFR < 60 ml/min/1,73m² in pri U-A/K > 1,1 mg/mmol (100 mg/g). Podoben učinek zmanjšanja GFR in proteinurije so dokazali tudi za pospešeno napredovanje KLB (4). Navedeni podatki podpirajo pomembnost ukrepov za zmanjšanje proteinurije. Hkrati nas opozarjajo na potencialno nevarnost preteranega intravenskega dajanja albuminov bolnikom z nefrotskim sindromom.

Pri odraslih bolnikih s KLB je proteinurija najboljši kazalnik napredovanja KLB, ne glede na to, ali je KLB posledica sladkorne bolezni ali ne (62). Znano je, da z znižanjem krvnega tlaka pri odraslih bolnikih zmanjšamo tudi proteinurijo (63–64). Prva randomizirana študija, ki je ugotavljala renoprotektivne učinke doslednega nadzora krvnega tlaka pri otrocih, je bila nedavna raziskava ESCAPE (*Effect of Strict Blood Pressure Control and ACE inhibition on the Progression of Chronic Renal Failure in Pediatric Patients trial*) (65). To je bila tudi prva raziskava, v kateri so krvni tlak merili izključno s 24-urnim ambulatornim merjenjem. Izkazalo se je, da zmanjšanje krvnega tlaka pod 50. percentil (v primerjavi z vzdrževanjem krvnega tlaka pod 95. percentilom) za 35 % zmanjša tveganje za podvojitev serumske koncentracije kreatinina ali za zmanjšanje GFR pod 10 ml/min/1,73m². Počasnejše slabšanje ledvičnega delovanja so opažali tako pri otrocih z glomerulopatijami kot tudi pri otrocih s hipodisplazijo ledvic. Pri drugih prirojenih ali podedovanih nefropatijah učinek ni bil prepričljiv. Izrazito zmanjšanje krvnega tlaka je bilo najbolj izraženo pri otrocih, ki so imeli ob vključitvi v študijo povečan krvni tlak, pomembno proteinurijo in GFR pod 45 ml/min/1,73m² (KLB vsaj 3).

Zavora renin-angiotenzinskega sistema (RAS) z ACE-inhibitorji (ACEI) ali blokatorji angiotenzinskih receptorjev (ARB) je zdravljenje prve izbire pri odraslih bolnikih s hipertenzijo in KLB (66). Antagonisti RAS zavirajo tvorbo in lokalne učinke angiotenzina II, kar se odraža v manjšem intraglomerularnem tlaku, manjši proteinuriji, manjšem lokalnem sproščanju različnih citokinov in manjšem sproščanju drugih vnetnih dejavnikov. To preprečuje glomerulno hipertrofijo in sklerozo ter tubulointersticijsko vnetje s posledično fibrozo (67). Številne raziskave, opravljene pri odraslih bolnikih, so pokazale, da zavora RAS učinkoviteje zmanjša proteinurijo v primerjavi z drugimi zdravili za zmanjšanje krvnega tlaka (68). Ker proteinurija ni le kazalnik ledvične prizadetosti, temveč tudi pomemben dejavnik, ki vpliva na slabšanje ledvične funkcije, je razumljivo, da zavora RAS ohranja ledvično delovanje tudi po tej poti.

Pri otrocih je dokazov o zaščiti ledvic z zavoro RAS manj kot pri odraslih. Nekaj raziskav pa je vendarle dokazalo, da zdravljenje z ACEI in z ARB zmanjša proteinurijo tudi pri otrocih. Raziskavi ESCAPE je pokazala, da prvotno zmanjšanje proteinurije z ramiprilom napoveduje boljše preživetje ledvic, kar opažajo tudi pri odraslih. Kljub nadaljevanju zdravljenja z ACEI pa se je pri približno 50 % otrok proteinurija v 36 mesecih vrnila na izhodiščne vrednosti. Proteinurija se je povrnila kljub nespremenjeno dobro vzdrževanemu krvnemu tlaku (65). Navedeni pojav je verjetno posledica povečane koncentracije aldosterona v serumu (angl. *aldosterone escape*), ki odraža kompenzatorno povečano tvorbo angiotenzina II, ki poteka brez ACE (69). Zaenkrat ni prepričljivih dokazov, da bi z dodatkom ARB ta pojav odpravili (70).

V nedavni multicentrični študiji SMART (*Supra Maximal Atacand Renal Trial*) (71) so odraslim bolnikom s KLB z vztrajno proteinurijo povečali največji odmerek ARB (candesartan) za 8-krat. Proteinurijo so s takšnim pristopom zmanjšali do 33 % brez pomembnega dodatnega vpliva na krvni tlak, GFR in serumsko koncentracijo kalija. Znano je, da ima lahko kombinacija ACEI in ARB pri nekaterih bolnikih sinergistični učinek na proteinurijo. Na podlagi velike raziskave ONTARGET (72), v kateri so primerjali učinek monoterapije z ACEI ali ARB z učinkom kombinacije obeh na potek ledvičnega delovanja, so objavili presenetljive izsledke. Zdravljenje s kombinacijo ACEI-ARB je sicer dodatno zmanjšalo proteinurijo, vendar je negativno vplivalo na potek ledvične prizadetosti pri bolnikih z aterosklerozno žilno boleznijo ali s sladkorno boleznijo. Nekateri zato takšno kombinacijo pri bolnikih s proteinurijo, manjšo od 1 g/dan, odsvetujejo (73).

Novejši zaviralci RAS so antagonisti renina in aldosterona. V zadnjih letih se pojavljajo poročila o vplivu navedenih zdravil (običajno v kombinaciji z ACEI ali ARB) na zmanjšanje krvnega tlaka in proteinurije. Izkušenj pri otrocih še nimamo. Tudi dolgoročni učinki na ledvično delovanje pri odraslih še niso znani. Kombinacija antagonista aldosterona

z drugimi zaviralci RAS sicer zmanjša proteinurijo, vendar lahko pomembno poveča serumsko koncentracijo kalija (74). Aliskiren je prvi zaviralec renina, ki so ga odobrili za zdravljenje odraslih.

Zaviralci kalcijevih kanalčkov (ZKK) so varno zdravilo za znižanje krvnega tlaka pri otrocih s KLB. Objavili so, da dihidropiridinski ZKK (npr. amlodipin, nifedipin) ne zavirajo napredovanja ledvične prizadetosti in naj bi celo povečali proteinurijo (75). Za monoterapijo bolnikov s proteinurijo pa naj ne bi bili najbolj primerni. Za zmanjšanje proteinurije naj bi bili bolj učinkoviti ne-dihidropiridinski ZKK (npr. diltiazem, verapamil), vendar podatki niso prepričljivi, saj so v eni od raziskav celo dokazali podoben renoprotektivni učinek amlopina v primerjavi z ACEI (76). Beta-blokatorji zavirajo izraženost aktivacije simpatičnega živčnega sistema. Med drugimi zmanjšajo frekvenco srca, minutni volumen srca in sproščanje renina v ledvicah, kar ugodno vpliva na ledvično delovanje. Zmanjšali naj bi tudi proteinurijo, še posebej beta-blokatorji novejših generacij (carvediol) (77).

Nefarmakološki ukrepi, s katerimi želimo zmanjšati proteinurijo, so: prenehanje kajenja, manjši vnos soli s hrano, ustrezna telesna dejavnost in vzdrževanje idealne telesne teže. Raziskujejo tudi vpliv analogov vitamina D, pentoksifilina in antagonistov endotelinskega receptorja na proteinurijo (78).

ZAKLJUČEK

Proteinurijo brez spremljajočih kliničnih simptomov pogosto odkrijejo pediatri v primarni zdravstveni oskrbi, najpogosteje ob sistematskih pregledih. Pri večini proteinurija ni klinično pomembna. Pogosto lahko z relativno enostavnimi preiskavami, natančno anamnezo in s kliničnim pregledom ugotovimo, ali ima otrok naključno, prehodno, ortostatisko ali stalno proteinurijo. Prehodna proteinurija mine, ko odstranimo vzrok. Ortostatska proteinurija je praviloma benigne narave, vendar pa moramo bolnika slediti. Stalna proteinurija je lahko zname-

nje pomembne ledvične bolezni. Otroke s stalno proteinurijo zato napotimo k pediatru nefrologu, ki z dodatnimi preiskavami poskuša postaviti natančno diagnozo in ko je potrebno in možno, uvede ustrezno zdravljenje. Enako velja tudi za otroke, ki imajo ob najdbi proteinurije že klinične simptome.

LITERATURA

1. Regeniter A, Freidank H, Dickenmann M, Boesken WH, Siede WH. Evaluation of proteinuria and GFR to diagnose and classify kidney disease: systematic review and proof of concept. *Eur J Intern Med* 2009; 20: 556-61.
2. Grimm RH, Jr., Svendsen KH, Kasiske B, Keane WF, Wahi MM. Proteinuria is a risk factor for mortality over 10 years of follow-up. MR-FIT Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Kidney Int Suppl* 1997; 63: S10-4.
3. Kannel WB, Stampfer MJ, Castelli WP, Verter J. The prognostic significance of proteinuria: the Framingham study. *Am Heart J* 1984; 108: 1347-52.
4. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El NM, 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.
5. Soares CM, Diniz JS, Lima EM, Oliveira GR, Canhestro MR, Colosimo EA, Simoes e Silva AC, Oliveira EA. Predictive factors of progression to chronic kidney disease stage 5 in a pre-dialysis interdisciplinary programme. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 848-55.
6. Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 63: 1468-74.
7. Miltenyi M. Urinary protein excretion in healthy children. *Clin Nephrol* 1979; 12: 216-21.
8. Tryggvason K. Unraveling the mechanisms of glomerular ultrafiltration: nephrin, a key component of the slit diaphragm. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2440-5.
9. Christensen EI, Birn H. Megalin and cubilin: synergistic endocytic receptors in renal proximal tubule. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280: F562-73.
10. Moxey-Mims M. Hematuria and proteinuria. In: Kher KK, Schnaper HW, Makker SP, editors. *Clinical Pediatric Nephrology*. Second ed. London: Informa UK Ltd; 2007. p. 129-41.
11. ISKDC. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int* 1978; 13: 159-65.
12. Lindič J. Preiskave ledvičnega delovanja. In: Kovač D, Lindič J, Malovrh M, eds. *Bolezni ledvic*. 2nd ed. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center; 2009. p. 9-17.
13. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089-100.
14. Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Curr Opin Pediatr* 2011; 23: 194-200.
15. Hirsch R, Dent C, Pfrim H, Allen J, Beekman RH et al. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 2089-95.
16. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231-8.
17. Lindič J. Pregled seča. In: Kovač D, Lindič J, Malovrh M, editors. *Bolezni ledvic*. 2nd ed. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center; 2009. p. 19-35.
18. Kersnik-Levart T. Pregled seča-makroskopski in mikroskopski pregled seča s testnimi lističi. *Med Razgl* 2007; 46: 355-67.
19. Woolhandler S, Pels RJ, Bor DH, Himmelstein

- DU, Lawrence RS. Dipstick urinalysis screening of asymptomatic adults for urinary tract disorders. I. Hematuria and proteinuria. *JAMA* 1989; 262: 1214-9.
20. Abitbol CL, Chandar J, Onder AM, Nwobi O, Montane B, Zilleruelo G. Profiling proteinuria in pediatric patients. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 995-1002.
21. Skamen J, Purg D, Lindič J. Odkrivanje kronične ledvične bolezni. *Med Razgl* 2011; 50: 419-32.
22. Morcos SK, el-Nahas AM, Brown P, Haylor J. Effect of iodinated water soluble contrast media on urinary protein assays. *BMJ* 1992; 305: 29.
23. Leung AK, Wong AH. Proteinuria in children. *Am Fam Physician* 2010; 82: 645-51.
24. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics* 2000; 105: 1242-9.
25. Shaw AB, Risdon P, Lewis-Jackson JD. Protein creatinine index and Albustix in assessment of proteinuria. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287: 929-32.
26. Guignard JP, Santos F. Laboratory Investigations. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editors. *Pediatric Nephrology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2004. p. 399-424.
27. Houser M. Assessment of proteinuria using random urine samples. *J Pediatr* 1984; 104: 845-8.
28. Novljan G, Meglič A. Pomen določanja razmerja protein / kreatinin v enkratnem vzorcu seča pri otrocih. I Slovenski nefrološki kongres z mednarodno udeležbo - zbornik prispevkov Portorož 1996; 157-62.
29. Abitbol C, Zilleruelo G, Freundlich M, Strauss J. Quantitation of proteinuria with urinary protein/creatinine ratios and random testing with dipsticks in nephritic children. *J Pediatr* 1990; 116: 243-7.
30. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med* 1983; 309: 1543-6.
31. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr* 1981; 98: 561-4.
32. Lun A, Suslovych M, Drube J, Ziebig R, Pavicic L, Ehrich JH. Reliability of different expert systems for profiling proteinuria in children with kidney diseases. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 285-90.
33. Seeman T, Dusek J, Vondrak K, Spatenka J, Feber J. Profiling proteinuria in children after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 2439-44.
34. Mayersohn M, Conrad KA, Achari R. The influence of a cooked meat meal on creatinine plasma concentration and creatinine clearance. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 15: 227-30.
35. Kornhauser C, Malacara JM, Ias-Cervantes MH, Rivera-Cisneros AE. Effect of exercise intensity on albuminuria in adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2012; 29: 70-3.
36. Poortmans JR, Geudvert C, Schorokoff K, De PP. Postexercise proteinuria in childhood and adolescence. *Int J Sports Med* 1996; 17: 448-51.
37. Brandt JR, Jacobs A, Raissy HH, Kelly FM, Staples AO et al. Orthostatic proteinuria and the spectrum of diurnal variability of urinary protein excretion in healthy children. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1131-7.
38. Israni A, Kasiske B. Laboratory assessment of kidney disease: clearance, urinalysis, and kidney. In: Brenner B, editor. *Brenner and Rectors The Kidney*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 724-56.
39. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 Suppl 1: S1-266.

40. Purg D, Skamen J. Primerjeva albuminurije in proteinurije v različnih vzorcih seča (Raziskovalna naloga) Medicinska fakulteta Univerza v Ljubljani; 2010.
41. Risdon P, Shaw AB. Which urine sample for detection of proteinuria? *Br J Urol* 1989; 63: 209-10.
42. Kristal B, Shasha SM, Labin L, Cohen A. Estimation of quantitative proteinuria by using the protein-creatinine ratio in random urine samples. *Am J Nephrol* 1988; 8: 198-203.
43. Vehaskari VM, Rapola J. Isolated proteinuria: analysis of a school-age population. *J Pediatr* 1982; 101: 661-8.
44. Dodge WF, West EF, Smith EH, Bruce H, III. Proteinuria and hematuria in schoolchildren: epidemiology and early natural history. *J Pediatr* 1976; 88: 327-47.
45. Rytand DA, Spreiter S. Prognosis in postural (orthostatic) proteinuria: forty to fifty-year follow-up of six patients after diagnosis by Thomas Addis. *N Engl J Med* 1981; 305: 618-21.
46. Mazzoni MB, Kottanatu L, Simonetti GD, Ragazzi M, Bianchetti MG, Fossali EF, Milani GP. Renal vein obstruction and orthostatic proteinuria: a review. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 562-5.
47. Devarajan P. Mechanisms of orthostatic proteinuria: lessons from a transplant donor. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 36-9.
48. Waller KV, Ward KM, Mahan JD, Wismatt DK. Current concepts in proteinuria. *Clin Chem* 1989; 35: 755-65.
49. Roy S, III, Stapleton FB. Focal segmental glomerulosclerosis in children: comparison of non-edematous and edematous patients. *Pediatr Nephrol* 1987; 1: 281-5.
50. Hama T, Nakanishi K, Shima Y, Mukaiyama H, Togawa H, Tanaka R et al. Renal biopsy criterion in children with asymptomatic constant isolated proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2012 January 9. [Epub ahead of print].
51. Coppo R. How early renal biopsy has to be performed in children with isolated asymptomatic proteinuria? *Nephrol Dial Transplant* 2012 May 29. [Epub ahead of print].
52. Reichel H, Zeier M, Ritz E. Proteinuria after renal transplantation: pathogenesis and management. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 301-5.
53. Seeman T, Simkova E, Kreisinger J, Vondrak K, Dusek J, Dvorak P, Janda J. Proteinuria in children after renal transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 4282-3.
54. D'Cunha PT, Parasuraman R, Venkat KK. Rapid resolution of proteinuria of native kidney origin following live donor renal transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 351-5.
55. Myslak M, Amer H, Morales P, Fidler ME, Gloor JM, Larson TS, Stegall MD, Cosio FG. Interpreting post-transplant proteinuria in patients with proteinuria pre-transplant. *Am J Transplant* 2006; 6: 1660-5.
56. Shamseddin MK, Knoll GA. Posttransplantation proteinuria: an approach to diagnosis and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1786-93.
57. Schaub S, Mayr M, Honger G, Bestland J, Steiger J, Regeniter A et al. Detection of subclinical tubular injury after renal transplantation: comparison of urine protein analysis with allograft histopathology. *Transplantation* 2007 July 15;84(1):104-12.
58. Butani L. Investigation of pediatric renal transplant recipients with heavy proteinuria after sirolimus rescue. *Transplantation* 2004; 78: 1362-6.
59. Seikaly MG. Recurrence of primary disease in children after renal transplantation: an evidence-based update. *Pediatr Transplant* 2004; 8: 113-9.
60. Gorris JL, Martinez-Castelao A. Proteinuria: detection and role in native renal disease progression. *Transplant Rev (Orlando)* 2012; 26: 3-13.
61. Matsushita K, 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: 2073-81.

62. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 754-62.
63. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002; 61: 1086-97.
64. Wright JT, 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.
65. 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.
66. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and anti-hypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 Suppl 1: S1-290.
67. Schaefer F, Mehls O. Hypertension in chronic kidney disease. In: Portman RJ, Sorof JM, Ingelfinger JR, editors. *Pediatric hypertension*. Totowa, New Jersey, USA: Humana Press; 2004. p. 371-87.
68. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73-87.
69. Bombardieri AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 486-92.
70. Wuhl E, Schaefer F. Can we slow the progression of chronic kidney disease? *Curr Opin Pediatr* 2010; 22: 170-5.
71. Burgess E, Muirhead N, Rene de CP, Chiu A, Pichette V, Tobe S. Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 893-900.
72. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547-53.
73. Epstein M. Re-examining RAS-blocking treatment regimens for abrogating progression of chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2009; 5: 12-3.
74. Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 542-51.
75. Remuzzi G, Ruggenti P, Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 1997; 51: 2-15.
76. Kumagai H, Hayashi K, Kumamaru H, Saruta T. Amlodipine is comparable to angiotensin-converting enzyme inhibitor for long-term renoprotection in hypertensive patients with renal dysfunction: a one-year, prospective, randomized study. *Am J Hypertens* 2000; 13: 980-5.
77. Wuhl E, Schaefer F. Therapeutic strategies to slow chronic kidney disease progression. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 705-16.
78. Soler MJ, Riera M, Gutierrez A, Pascual J. New options and perspectives for proteinuria management after kidney transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2012; 26: 44-52.

Kontaktna oseba / Contact person:

Asist. dr. Gregor Novljan, dr. med.

Klinični oddelek za nefrologijo

Pediatrska klinika

Univerzitetni Klinični center Ljubljana

Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana

Tel: +386 1 522 38 42

Fax: +386 1 522 96 20

e-mail: gregor.novljan@mf.uni-lj.si

Prispelo / Received: 21.8.2012

Sprejeto / Accepted: 3.9.2012