

PROTEINURIJA I RAZVOJ BUBREŽNIH OŠTEĆENJA

VLADO OBERITER*

Proteini su nefrotoksični. Otkrivanje proteinurije ili mikroalbuminurije je koristan i jeftin način otkrivanja bolesnika s većim rizikom kardiovaskularnih i bubrežnih oštećenja. Svako smanjenje proteinurije smanjuje ili zaustavlja progresiju bubrežnog oštećenja. Opisan je mehanizam nastanka i djelovanje proteinurije na bubreg. Rana dijagnoza i učinkovite mjere (farmakološko i nefarmakološko liječenje), kontrola hipertenzije, inhibicija angiotenzin konvertirajućeg enzima, hrana sa malo proteina smanjuju ili usporuju progresiju renalnog oštećenja. Bilo bi potrebno jednom godišnje uvesti obavezni skrining na proteinuriju u sve predškolske i školske djece i adolescenata.

Deskriptori: PROTEINURIJA; ALBUMINURIJA; ANGIOTENZIN KONVERTIRAJUĆI ENZIM (ACE) INHIBITORI; KRONIČNA RENALNA INSUFICIJENCIJA; OTKRIVANJE PROTEINURIJE

UVOD

Proteinurija je značajan i neovisan rizični faktor u progresiji bolesti bubrega (1) i kardiovaskularnih bolesti (2). Proteinurija ima nefrotoksični učinak (3). Prvi opis proteinurije (albumina) s nefrotskim sindromom je opisao Catugno (1736.-1822.). Povezanost proteinurije i upale bubrega je uočio Richard Bright (1789.-1858) (4).

Proteinurija može predstavljati prisutnost ozbiljnog oštećenja bubrega ili neke sistemne bolesti ali i benignu pojavu. Trajna proteinurija ili albuminurija i u malim količinama (mikroalbuminurija) je rani znak (marker) oštećenja glomerula i predstavlja prvi i kardinalni znak i neovisni rizični faktor i predskazatelj toka bolesti bubrega i kardiovaskularnih bolesti. Proteinurija je znak ranog mikrovaskularnog oštećenja i disfunkcije vaskularnog endotela. Endotelna stanica sudjeluje u permeabilnosti (transkapilarni gubitak proteina, fibrinoliza, hemostazi i kontroli krvnog tlaka). Mikroalbuminurija ukazuje na metaboličke i hemodinamske defekte (neke abnormalnosti u dnevnom kretanju krvnog tlaka kao veća kolebanja tlaka, manje sniženje tlaka u noći (nocturnal dipping), kao i

promjenjen odnos između rizičnih aterosklozičnih faktora (povišen LDL kolesterol, snižen HDL kolesterol). Velika proteinurija ukazuje na povećani rizik infarkta miokarda i apopleksije. Trajna masivna proteinurija je poticajni faktor za nefrotski sindrom.

Progresija bubrežnog oštećenja ovisi o trajanju i veličini proteinurije i ona je važna determinanta pogoršanja ili poboljšanja bubrežnih funkcija. Proteinurija uzrokuje oštećenje i tubula i intersticija.

DOKAZIVANJE PROTEINURIJE

Najčešći kemijski skrining testovi za otkrivanje proteinurije se izvode s test trakama (dipstick metoda). To je relativno neosjetljiv marker za proteinuriju (primarno otkriva albumine ali ne otkriva niskomolekulske proteine). Test postaje pozitivan kada proteini prelaze vrijednosti od 300-500 mg/dan. Normalno se izlučuje <100mg/dan. Lažno negativni rezultat se dobije kod jako diluirane mokraće a lažno pozitivni rezultati kod jake hematurije, jako alkalične mokraće (pH > 8,0) i koncentrirane mokraće (spec. težine > 1025) ili uz prisutnost antiseptika u mokraći (chlorhexidin). 20% sulfosalicilna kiselina otkriva sve proteine u mokraći. Pozitivan test sa sulfosalicilnom kiselinom uz negativan test uranjanja

ukazuje na nealbuminske proteine. Lažno je pozitivan test sa sulfosalicilnom kiselinom kod davanja penicilina, cefalosporina, sulfonamida, aspirina i nakon davanja kontrastnih sredstava za iv.pijelografiju. I test uranjanja i sulfosalicilna kiselina otkrivaju lizozime u mokraći. Kod akutne monocitne leukemije su povišeni (i do 4g/dan).

U male djece je najbolje odrediti zbog otežanog skupljanja 24 satnog urina odnos proteina/kreatinina (Pr/Cr) u jednom uzorku urina, najbolje ujutro jer se koncentracija proteina tokom dana mijenja. Određivanje odnosa proteina prema kreatininu u jednoj porciji jutarnjeg urina korelira s 24 satnim izlučivanjem proteina. Odnos protein/kreatinin (mg/dl/mg/dl) u jednom uzorku mokraće normalno je <0,5 za dojenčad a 0,2 za stariju djecu. Odnos 3 ukazuje na tešku proteinuriju. Kod testa uranjanja (dipstick) za rutinsko ispitivanje proteinurije nalaze se tragovi kod količine <10mg/dl u mokraći spec. težine >1020. Mikroalbuminurija je nenormalno izlučivanje albumina od 20-200 µg/min/1.73 m² ili 30-300 mg/dan. Kemijskim skriningom (test-trake) otkrivaju se albumini u koncentraciji od 5-20mg/dl, ali ne i Bence-Jones proteini. Vrlo osjetljivim metodama (ELISA, RIA, nefelometrija), mogu se točno izmjeriti i odrediti različiti proteini u mokraći. Proteinurija se

* Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Vlado Oberiter
10000 Zagreb, Gupčeva zvijezda 4a

može odrediti u jednom uzorku mokraće iz odnosa proteini/osmolalitet = protein (mg/L)/osmolalitet (mosmol/kg) Odnos $<0,2$ je normalan nalaz, a odnos veći od $2,5$ ukazuje na tešku proteinuriju (5).

Makroalbuminurija znači izlučivanje > 300 mg albumina u 24 h. Vrijednosti proteina iznad 300 mg/dan (200 μ g/min) predstavljaju jasnu proteinuriju. Masivna proteinurija u djece znači izlučivanje više od 1 g/m² /24 h proteina (odrasli 3 g /24h). Teška proteinurija je izlučivanje >2 g/m² ili odnos protein/kreatinin >2 . Jako velika proteinurija > 10 g /dan ukazuje na trombozu vene renalis (uz membranoznu nefropatiju). Akutna tromboza vene renalis se manifestira bolom u slabinama, jakim hematurijom i oštećenjem renalnih funkcija.

Proteinurija uz povišeni kreatinin u serumu ($>1,4$ mg/dl za muškarce i $>1,2$ za žene) ili uz hipertenziju višu od $140/90$ mmHg siguran je rizik za gubitak bubrežne funkcije. Bolesnici u kojih je odnos protein/kreatin <1 , nemaju sniženje glomerularne filtracije i nemaju kroničnu renalnu insuficijenciju a kad je odnos protein/kreatin veći od $> 1,0$ imaju smanjenje glomerulske filtraciju. Što je veći taj odnos, to je brži gubitak glomerulske filtracije i brža progresija prema terminalnom zatajenju bubrega. Kod odnosa protein/kreatinin > 4 , postoji rizik veći od 30% za razvitak terminalnog zatajenja i vrijeme do početka dijalize je kraće od jedne godine. Mikroalbuminurija uz hipertenziju se nalazi kod $7-40\%$ hipertenzivnih osoba.

ASIMPTOMATSKA PROTEINURIJA

U toku djetinstva dječaci i djevojčice normalno izlučuju <4 mg/m²/sat ili <100 mg /dan proteina. 50% izlučenih proteina sačinjava Tamm-Horstfallov protein-glukoprotein koga luče stanice ascendentnog kraka Henlejeve petlje. Albumini čine $<30\%$ ukupnih proteina u mokraći. Neki od ostalih proteini su globulini, beta2-mikroglobulin, uromukoid, transferin, inhibitori zgrušavanja (antitrombin III), sekretorni IgA (iz epitela bubrega i mokraćnih puteva), inzulin, parathormon, eritropoetin, gastrin, vitamin D vežući protein. Kod oštećenja određenih organa nalaze se proteini specifični za organ: fosfataze, LDH, SGOT,

mioglobin. To se naziva historija. Asimptomatska proteinurija se djeli na tranzitornu ili intermitirajuću, ortostatsku i trajnu.

PROLAZNA PROTEINURIJA

Prolazna proteinurija je najčešća i nalazi se u 4% muškaraca i 7% žena kod jednog pregleda mokraće. U većine ispitanika pri ponovljenim pregledima proteinurija se ne nalazi. Stres, kao vrućica ili veliki napor, mogu biti odgovorni za pojavu proteinurije. Kod jakog napora izlučuje se i preko 2 g/dan ($1,5$ mg/min). Nastaje vjerojatno zbog aktivacije angiotenzina II kao i norepinefrina koji mjenjaju permeabilitet glomerula. Zbog toga je filtracija povećana, a smanjena reabsorpcija normalno filtriranih proteina niske molekularne težine u proksimalnom tubulu. Prolazna proteinurija se nalazi i kod febrilnih stanja (iznad $38,3^{\circ}\text{C}$). Proteinurija prelazi 200 mg/dl. Mehanizam nastanka je nepoznat. I nakon teškog napora se nalazi proteinurija, često uz hematuriju. Prolazi nakon 48 sati. Proteinurija nije velika.

ORTOSTATSKA ILI POSTURALNA PROTEINURIJA

Oko $2-5\%$ adolescenata imaju ortostatsku ili posturalnu proteinuriju. Iznad 30 godina je rijetka. Kod uspravnog položaja izlučuju se proteini do 1 g/dan (rijetko i do 2 g/dan) a u ležećem položaju se izlučuje <50 mg/8h. Uzrok nastanka su neurohumoralna aktivacija angiotenzin II i norepinefrina u stojećem položaju i alterirana glomerulska hemodinamika zbog povišenog venskog tlaka u veni renalis. Mogu se nekad naći nježne promjene glomerula: fokalna mesangialna hiperceularnost ili zadebljanje bazalne membrane. Jedan od glavnih razloga ortostatske proteinurije je promjena venske hemodinamike zbog promjene oblika vene u obliku vadičepa (fenomen vadičepa) što uzrokuje povišenje venskog tlaka u veni renalis (6). Proteinurija kod konstrikcije vene renalis (pritisak aorte i arterije mesenterike superior) (7) nastaje zbog promjena u glomerulskom transkapilarnom hidrauličnom tlaku koji se održava preko angiotenzina II (8). Tu spada i lordotska proteinurija koja nastaje zbog lordotskog pritiska kralježnice na jetru što uzrokuje

nastanak koljena i staze u području donje šuplje vene (9).

PERZISTIRAJUĆA PROTEINURIJA

Oko $2-2,5\%$ djece u dobi od $12-14$ god imaju izoliranu proteinuriju. Perzistirajuća proteinurija je znak primarne bolesti glomerula ili neke sistemne bolesti. Fokalna glomeruloskleroza, membranska nefropatija, membranoproliferativni glomerulonefritis, IgA nefropatija, pijelonefritis i posturalna proteinurija su glavni razlozi izolirane trajne proteinurije. Kod izolirane, trajne proteinurije izlučivanje proteina je $600-900$ mg/dan.

OBLICI PROTEINURIJE

Postoje 3 bazična oblika proteinurije: glomerulska, tubulska i preljevna.

GLOMERULSKA PROTEINURIJA

Proteinurija reflektira gubitak integriteta glomerulske filtracione barijere. Proteinurija u većine glomerulskih bolesti nastaje zbog strukturnih poremećaja (povreda) zida glomerularne kapilare. Zbog toga dolazi do povećane filtracije makromolekula (albumina) kroz zid glomerulske kapilare. Zid kapilare je građen od:

- endotelne stanice s fenestracijama (funkcionalne pore u stanjenoj citoplazmi endotelne stanice veličine oko $375-400$ Å);
- glomerulske bazalne membrane, debljine oko 3000 Å čije su pore veličine $40-45$ Å;
- epitelne stanice (podocita) koji imaju nastavke (nožice - pedikli) koje se isprepleću s nožicama drugih podocita i prekrivaju bazalnu membranu. Između nožica (pedikla) su pore veličine $40-45$ Å i prekrivene su tankom filtracijskom membranom (dijafragmom).

Normalno, zid glomerulske kapilare ograničava filtraciju anionskih makromolekula (albumina) zbog svojih svojstava propusnosti ovisnoj o veličini pora i o njegovom selektivnom naboju. Gubitak glukosaminoglikana (GAGs) endotelne i bazalne membrane utiče na permeabilnost i trombozistenciju mikrovaskulature i stvara povećanu perme-

abilnost za proteine. Prolaz proteina kroz zid kapilare ovisi o njihovoj veličini, obliku, molekularnoj masi (albumini 68000, transferin 90000, IgG 150000, beta2-mikroglobulin 11800, lizozomi 11500) i električnom naboju (selektivna i neselektivna proteinurija). Normalno makromolekule ne prolaze kroz glomerulsku kapilaru zbog 2 mehanizma selektivnosti, veličine pora i selektivnosti električnog naboja (električne interakcije) negativno nabijenih struktura glomerula (endotelne stanice i glomerulska bazalna membrana su negativno nabijene jer su građene od polianiona kao što je heparan sulfat proteoglikan i predstavlja nabojnu barijeru za anione - albumine). Membrane endotelnih i epitelnih stanica sadrže i sialoprotein - podokalcin koji je njihov glavni površinski polion. Većina serumskih albumina su negativno nabijene molekule. Radius albumina je 36 Å.

Gubitak heparan sulfata proteoglikana (ima važnu ulogu u vezanju na stanicu), uzrokuje ogolenje (denudaciju) epitelne stanice (gubitak nožica). Povišena filtracija proteina se odigrava primarno na mjestima gdje se nožice odvajaju od epitelne stanice.

Proteinurija nastaje kod oštećenja glomerula imunim kompleksima. Taloženi imuni kompleksi bez obzira kako su nastali (nespecifično taloženje u glomerularnu bazalnu membranu, ili *in situ* nastalih imunih kompleksa, koji se talože subepitelno) uzrokuju strukturalne i funkcionalne promjene glomerula. Filtracija novih antigena (bilo egzogenih ili endogenih) djeluje kao antigen prezentirajuća stanica i inicira stanični imuni odgovor - stvaranje specifičnih antitijela i imunokompleksa.

I oštećena bazalna membrana tubula postaje antigena i uzrokuje stvaranje specifičnih antitijela i stvaranja imunokompleksa (antigen može biti dio kolagena tipa IV). Proteinurija nastaje i kod aktivacije komplementa preko C5b-9 kompleksa (membrane-attack complex) koji se veže na membranu epitelnih stanica i odvaja epitelnu stanicu od bazalne membrane (10). Stanice proksimalnog tubula mogu aktivirati alternativni put komplementa koji može oštetiti tubul insercijom C5b-9 (MAC) neoantigena na bazalnu membranu. To uzrokuje sintezu proupalnih citokina IL-6 i TNF-

alfa. Stanice proksimalnog tubula i komplementni kompleks C5b-9 koji se filtrira kroz glomerule mogu uzrokovati oštećenje intersticija. Komplement kompleks ima kemotaktilna svojstva, koja aktiviraju stanice intersticija i luče transforming faktor rasta - beta koji se veže na specifične receptore intersticijskih fibroblasta i induciraju proliferaciju i sekreciju komponenata matriksa (kolagen tip IV, laminin, fibronektin). Time nastaju promjene (remodelizacija i skvrčenje - fibroza) intersticija. Uzrok proteinurije može biti i povišena glomerularna hiperfiltracija i glomerulska kapilarna hipertenzija u preostalim nefronima nakon gubitka 5/6 mase bubrege. Nastaje kao hemodinamska adaptacija i djelomična kompenzacija za izgubljenu glomerulsku filtraciju. Te promjene oštećuju preostale nefrone. Gubitak nefrona uzrokuje hemodinamske promjene u preostalim nefronima koji hipertrofiraju uz smanjenje arteriolne rezistencije i povećanja protoka plazme. Tonus aferentne arteriole se snizuje više nego tonus eferentne arteriole i zato se povisuje hidraulični tlak u kapilarima glomerula koji povećava količinu filtrata u svakom nefronu. Visoki kapilarni tlak proširuje radius pora u glomerulskoj membrani putem mehanizama u kojim sudjeluje i angiotensin II. Ovo proširenje pora poremećuje selektivnu funkciju bazalne membrane tako da se povećava sadržaj proteina u glomerulskom filtratu što uzrokuje povišenje endocitoze proteina u epitelnim stanicama tubula. Dolazi do proteinurije i daljnjeg gubitka nefrona. Konačni efekat je razoran.

I nasljedna greška u strukturi zida glomerulske kapilare kod kongenitalnog nefrotskog sindroma finskog tipa uzrokuje proteinuriju. Postoji manjak ili defekt u transmembranskom proteinu-nefrinu. To je imunoglobulin i spada u stanične adhesivne molekule. Nefrin se nalazi na diafragmama pora - podocita. Manjkom ili promjenom nefrina gube se dijafragme pore i nožice (pediciti) podocita (11). Abnormalni gen koji kodira protein nefrin je lokaliziran na dugom kraku kromosoma 19.

Proteinurija nastaje i zbog manjka podocitina, jednog integralnog proteina koji se nalazi samo u podocitima glomerula. Gen koji kodira taj protein se nalazi na 1. kromosomu (1q25-31) (12). To se

nalazi kod idiopatskog nefrotskog sindroma.

TUBULSKA PROTEINURIJA

Proteini male molekulske mase (beta 2-mikroglobulin, alfa 1-mikroglobulin, imunoglobulin lakih lanaca, aminokiseline, retinol vežući protein imaju molekulske težine niže od 25000 (albumin ima molekularnu težinu 69000), prolaze kroz glomerul i bivaju skoro potpuno reabsorbirani u proksimalnom tubulu. Tubulointersticijske bolesti poremećuju tubulsku reapsorpciju i uzrokuju povišeno izlučivanje proteina niske molekulske mase (proksimalne tubulopatije - Dentov sindrom). Tubulska proteinurija se ne otkriva testom uranjanja jer on ne otkriva proteine niske molekulske težine a i izlučena količina je relativno mala). Kod tubulointersticijskih bolesti (pijelonefritis, benigna nefroskleroza, kod hiperkalcemija i manjka kalija) proteinurija nije jako izražena.

PRELJEVNA PROTEINURIJA (Proteinurija zbog promjena sastava serumskih bjelančevina)

Povećano izlučivanje proteina male molekulske mase kod hiperprodukcije određenih proteina (skoro uvijek imunoglobulini monoklonalnih lakih lanaca u multiplom mijelomu - Bence-Jones proteinurija). Filtrirana količina prelazi kapacitet reapsorpcije. Te bjelančevine mogu djelovati i toksično na tubul i uzrokuju tubulsku proteinuriju. Bence-Jonesov protein se otkriva sa sulfosalicilnom kiselinom. Strip test je negativan. Tu spada i lizozimurija u mijelomonocitnoj leukemiji.

PROTEINURIJA U NOVOROĐENČADI

Proteinurija se u prvim tjednima života nalazi kod kongenitalnog luesa, kongenitalne toksoplazmoze, citomegalovirus infekcije, rubeole, HIV infekcije. Rana proteinurija se javlja kod kongenitalnog nefrotskog sindroma finskog tipa, idiopatskog nefrotskog sindroma, difuzne mesangialne skleroze kao i Gallowayovog sindroma (mikrocefalija, hiatus hernija, mentalna retardacija, nefrotski sindrom, fokalna i segmentalna glomeruloskleroza) (13).

PROTEINURIJA U DOJENČADI

U dojenčadi proteinurija se nalazi kod idiopatskog nefrotsko sindroma, difuzne mesangialne skleroze (donošena i normalna novorođenčad, placenta normalne veličine i težine). Znak Denys-Drashovog sindroma je proteinurija (muški pseudo hermafroditizam, Wilmsov tumor, teška proteinurija, difuzna mesangialna skleroza). I Wilmsov tumor može biti prvi klinički znak Denys-Drashovog sindroma. Nalaz normalnog muškog fenotipa isključuje taj sindrom (14). Proteinurija se nalazi i u Dentovom sindromu (rahitis, generalizirana disfunkcija proksimalnog tubula, proteinurija, hiperkalciurija, nefrokalci-noza). Samo su muška djeca zahvaćena (15).

PROTEINURIJA U STARIJE DJECE

Teška proteinurija uz nefrotski sindrom se nalazi uz primarne bolesti bubrega i sistemne bolesti. Bolest minimalnih promjena (minimal change disease) je najčešć uzrok (90%) nefrotskog sindroma u djece do 10 godina starosti, a u 50% u starije djece. Primarna fokalna glomeruloskleroza se često očituje kao nefrotski sindrom. Proteinurija kod refluksne nefropatije je uz sekundarni fokalni segmentalni glomerulonefritis. Asimptomatska proteinurija može biti znak dijabetičke nefropatije.

Proteinurija uz primarnu amenoreju se nalazi u Frasierovom sindromu. To je nefrotski sindrom, muški pseudo hermafroditizam (muški kariotip), nediferencirani gonadni tračak, fokalna i segmentalna glomeruloskleroza, uz čestu pojavu gonadoblastoma (16). Nastaje zbog mutacije u strukturi Wilms tumor gena. Jaka proteinurija se nalazi i u Schimkeovom sindromu (spondiloepifizna displazija, nizak rast, nefrotski sindrom, limfopenija, imunodeficijencija, fokalna glomerulska skleroza).

MEHANIZMI OŠTEĆENJA BUBREGA
PROTEINURIJOM

Proteinurija nije samo znak (marker) glomerulske disfunkcije nego je i uzrok progresije oštećenja bubrega. Pretjerana filtracija serumskih proteina zbog oštećenih glomerula direktno doprinosi progresiji bubrežnog oštećenja. Pretjerano

izlaganje albuminima i drugim plazma proteinima (proteini niske molekularne težine) koji prolaze kroz glomerulski filter može aktivirati proksimalni tubul na lučenje upalnih i vazoaktivnih molekula. Epitelne stanice proksimalnog tubula reabsorbiraju iz tubularne tekućine putem endocitoze preko lizozomnih enzima u citoplazmi skoro čitavu količinu filtriranih proteina (15). U lizozomima se vrši razgradnja proteina. Za to je potreban niski pH u lizozomu za što je odgovorna protonska pumpa u membrani lizozoma. Sposobnost protonske pumpe da dovoljno snizi pH u lizozomu ovisi o ulasku Cl-iona preko kanala CLC-5. Ako postoji defekt u CLC-5 kanalu (kanalopatija, Dentov sindrom) može doći do interferencije s endocitozom i nastankom proteinurije (17). CLC-5 kanali se u proksimalnom tubulu pretežno nalaze u subapikalnim endosomima (prekursorima lisosoma) (18). Reabsorbirani proteini u većim količinama su direktno toksični za epitelne stanice tubula i izazivaju njihovo oštećenje i upalnu reakciju jer induciraju produkciju proupalnih citokina i izvanstaničnih proteina matriksa što uzrokuje intersticijsku fibrozu. Kod hiperapsorpcije proteina stvara se u epitelnim stanicama proksimalnog tubula proupalni glikoprotein osteopontin.

Kako pretjerana filtracija proteina uzrokuje oštećenje bubrega? Nagomilavanje filtriranih proteina u citoplazmi stanica proksimalnog tubula uzrokuje kidanje njihovih bazalnih membrana i ekstravazaciju proteina u intersticij praćenu s upalnom reakcijom i nastankom tubulointersticijskih i glomerulskih lezija. Velike količine filtriranih proteina utiču na progresiju bolesti. I mesangialne stanice izložene proteinima plazme uzrokuju proliferaciju izvanstaničnog matriks proteina i ekspresiju proupalnih citokina što uzrokuje glomeruloskleroza.

U stanici proksimalnog tubula povećana koncentracija albumina, IgG ili transferina uzrokuje povećanu sintezu endotelin (19). Nefrotoksični efekt proteina je dobrim dijelom uvjetovan preko aktivacije endotelin-1 sistema (19). Endotelin-1 se luči kod ekscesa unosa proteina kod proteinurije.

Endotelin je vazokonstriktorni peptid. ET-1 ima kemotaktična svojstva, stimulira prolifraciju stanica bubrega i

produkciju vanstaničnog matriksa. On je pored vazoaktivnog mediatora stimulus za proliferaciju fibroblasta. Važan je faktor rasta mesangialnih stanica i tako utiče na progresiju bubrežnih oštećenja. Izlučivanje endotelina-1 u mokraći korelira s težinom bubrežne bolesti. Djelovanje ET-1 se odvija preko najmanje 2 receptorska subtipa ET-R_a i ET-R_b (20). Prvi utječe na vazokonstrikciju i proliferaciju stanica, a drugi utječe na vasodilataciju preko stimulacije nitrit oksida i natriureze. Aktivacija ET-1 i ET-R_b nastaje kada su stanice tubula izložene povećanoj količini proteina (overload). Povećana koncentracija proteina u stanici uzrokuje i stimulaciju transkripcije gena za monocitni kemoatraktivni protein-1. Albumini stimuliraju stanice proksimalnog tubula u produkciji RANTES (regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted) (21). To je imunoregulatorni citokin (kemokin) s kemotaktičnim svojstvima za monocite i memorijske T stanice. RANTES se generiraju pod utjecajem ekscesa proteina i nagomilavaju se u intersticiju i utječu na lokalnu infiltraciju monocita i T limfocita u intersticiju.

Tubulusne stanice produciraju kemoatraktante za limfocite RANTES, monocitni kemoatraktivni protein-1 (MCP-1). To je dio stanično uvjetovane imune reakcije koja uzrokuje kronično oštećenje tubulointersticija - gubitak tubula i fibrozu intersticija.

Endotelin-1, monocitni kemoatraktivni protein-1 (MCP-1), RANTES, se luče (oslobađaju) u intersticij i uzrokuju migraciju makrofaga i T limfocita. Akumulacija kemokina u intersticiju uzrokuje proliferaciju fibroblasta i povišuje sintezu ekstra staničnog matriksa kao i upalu.

Kako povećana količina proteina u citoplazmi stanice i organelama uzrokuje (pokreće) povećanu regulaciju vazoaktivnih i upalnih gena? Povećana količina albumina u stanicama proksimalnog tubula uzrokuje povišenje nuklearnog faktora kappa B (NF-kB) koji se nalazi u inaktivnom obliku u citoplazmi većine stanica. Nuklearni faktor kB je transkripcioni faktor (to je protein) koji povećava transkripciju gena i tako povećava formaciju mRNK i proteina. NK-kB je ubikvitarni transkripcioni faktor koji je naročito važan u imunim i upal-

nim odgovorima (22). To ovisi o aktivaciji NF- κ B. Aktivacija NF- κ B je intrastanični mehanizam odgovora stanice proksimalnog tubula na proteinski stres što uzrokuje povišenu sintezu multiplih medijatora tubulointersticijalne upalne reakcije. NF- κ B je aktiviran od mnogih faktora (citokini, virusi, oksidansi, antigeni) koji povisuju upalni odgovor. Ova aktivacija izaziva koordiniranu ekspresiju mnogih gena koji kodiraju proteine (citokine, kemokine, adhesione molekule i enzime) koji su odgovorni za pojačanje i podržavanje upale upalnim i imunim odgovorima (E-selektin, interleukin-8 i TNF- α). Aktivacija NF- κ B puta nastaje i nakon stimulacije stanice proksimalnog tubula sa činiteljem tumorske nekroze (TNF- α koji je snažan promotor ekspresije mnogih upalnih gena).

NF- κ B regulira ekspresiju gena koji kodiraju adhesivne molekule, a to su intercelularna adhezijska molekula-1, vaskularna adhezijska molekula-1 i E-selektin. Također utječe na produkciju interleukina beta, TNF- α , interleukin 6, granulocit makrofag koloni stimulirajući faktor. Djeluje na gene za proupalne citokine, kemokine (kemotaktični citokini koji privlače upalne stanice na mjesto upale). Produkti gena koji su regulirani od NF- κ B mogu i sami aktivirati NF- κ B. To su proupalni citokini interleukin-1 beta i TNF- α .

OSTALI FAKTORI KOJI MOGU UZROKOVATI PROTEINURIJU

DEBLJINA

U debelih adolescenata treba tražiti proteinuriju (23). Debljina je neovisan rizičan faktor za kardiovaskularne bolesti. Efekat jake debljine ima isti efekat na funkcije bubrega kao primarna redukcija broja nefrona. Kod jake debljine postoji relativno smanjen broj glomerula u odnosu na povećan volumen plazme i minutni volumen srca.

I hipertenzija i povećana reapsorpcija soli u debljini, zbog povećane aktivnosti renin-angiotensin sistema kao i simpatikusa uzrokuju povišnje sistemnog arterijskog tlaka i glomerulsku hiperfiltraciju. To uzrokuje promjene zida kapilara, proliferaciju stanica glomerula,

namogilavanje matriksa i sklerozu glomerula. Uz hiperfiltraciju potencijalni etiološki faktori koji uzrokuju proteinuriju su još hiperlipidemija, renalna venska hipertenzija, hipertrofija glomerula. I hiperinzulinizam može doprinjeti povećanju glomerula jer je nivo inzulina povišen u debelih i on stimulira produkciju i djelovanje angiotensina (24). Angiotenzin II može imati i nehemodinamsku ulogu. Angiotenzin II ima angiogenu ulogu u rastu glomerula, skupa s drugim faktorima rasta. Dolazi do pretjeranog stvaranja vanstaničnog matriksa u mesangijumu i razvoja FSGS.

DJECA S NISKOM POROĐAJNOM TEŽINOM

Djeca s nižom porođajnom težinom imaju češće hipertenziju i proteinuriju (25). Što je niža porođajna težina to je niža renalna masa. Postoji kongenitalna oligonefronija i smanjenje glomerulske filtracijske površine što uzrokuje glomerulsku i sistemnu hipertenziju (26). Osobe rođene s porođajnom težinom <2500 g imaju značajno povišen rizik ranog razvitka kronične insuficijencije bubrega (27).

Hiperglikemija može biti jedan od uzroka nastanka proteinurije. Hiperglikemija inducira promjene u izvanstaničnom matriksu (smanjuje gustoću heparan sulfat proteoglikana) što može dovesti do mikrovaskularne permeabilnosti i nastanka mikroalbuminurije a možda i do povećanja taloženja lipoproteina u periferne krvne sile.

I pušenje je rizični faktor za razvoj mikroalbuminurije ili proteinurije i progresije oštećenja bubrega naročito u diabetesu tipu 1 i 2. Pušenje povećava izlučivanje endotelin-1 koji je snažan vazokonstriktor, a renalne krvne žile su 10 \times osjetljivije na endotelin-1 od krvnih sila u drugim organima. Pušenje oštećuje relaksaciju endotela. Pušenje povisuje produkciju superoksid aniona koji razara NO. Superoksid anion posreduje u vaskularnoj disfunkciji preko endotela jer smanjuje koncentraciju slobodnog NO. I željezo koje je vezano na transferin može djelovati citotoksično za stanice tubula bilo direktno ili indirektno preko reaktivnih metabolita kisika čija se sinteza katalizira preko željeza.

ULOGA PROTEINURIJE U PROGRESIJI RENALNIH BOLESTI

Proteinurija *per se* uzrokuje progresiju bubrežnog oštećenja (28). Što je veća proteinurija u nefropatijama to je brža progresija bolesti. Filtrirani proteini imaju intrinzičnu renalnu toksičnost. Povišeno izlučivanje albumina se javlja prije promjena bubrežnih funkcija i marker je bolesti malih krvnih žila bubrega i srca. Dugotrajna stalna proteinurija uzrokuje ireverzibilne strukturalne promjene u nefronu.

Proteinurija je nepovoljni prognostički faktor u membranoznom glomerulonefritisu, fokalnom i segmentalnom glomerulonefritisu diabetičkoj nefropatiji, mesangiokapilarnom glomerulonefritisu, IgA nefropatiji, kroničnom odbacivanju transplantanta. Kod proteinurije veće od 3g/24h glomerulska filtracija je smanjena za 10 mL/min a kod izlučivanja manje od 1g/24h glomerulska filtracija se snizuje za samo 3mL/min.

Izlučivanje albumina >30mg/24h je nezavisan rizičan faktor za razvoj nefropatije u diabetičara. Mikroalbuminurija je najraniji klinički znak dijabetičke nefropatije koja se javlja 10-15 godina nakon početka dijabetesa. Bolesnici kod koji se nije javila proteinurija i nakon 20 godina diabetesa imaju šansu od 1% godišnje da razviju diabetičku nefropatiju. Većina bolesnika s dijabetesom tip I ako razviju mikroalbuminuriju u prvim godinama bolesti razvit će i makroalbuminuriju. U tip 2 diabetesa razvoj od mikroalbuminurije do izražene nefropatije u periodu od 10 godina se nalazi u 20-40%.

Izolirana velika (teška) proteinurija bez znakova nefrotskog sindroma je najvjerojatnije uzrokovana fokalnom glomerulosklerozom. Postepeno povećavajuća proteinurija uz propadanje renalnih funkcija se nalazi kod sekundarne fokalne glomeruloskleroze kao odgovor na gubitak nefrona - refluksna nefropatija. Proteinurija u esencijalnoj hipertenziji ako je i manja od 1g je rizični faktor za progresiju bubrežne bolesti. Proteinurija koja se otkriva slučajno (blaga proteinurija manja od 1g/dan) može biti znak fokalnog nefritisa. Proteinurija veća od 40 mg/m²/sat ukazuje na nefrotski sindrom. Kod proteinurije veće od 1g/24h potrebno je učiniti punkcija bubrega.

KAKO SMANJITI PROTEINURIJU

Smanjenje proteinurije se može se postići farmakološkim i nefarmakološkim postupcima (metodama).

ANGIOTENSIN CONVERTING ENZIM INHIBITORI I ANGIOTENZIN RECEPTOR BLOKATORI.

Sniženje intraglomerularnog kapilarnog tlaka smanjuje izlučivanje proteina i prevenira pogoršanje renalnih funkcija. To se postiže inhibitorima angiotenzin converting enzima (ACE) i angiotenzin receptor blokatorima. Angiotenzin II ima ključnu ulogu u patofiziološkom toku progresije renalnog oštećenja. Glavni je medijator glomerularne hemodinamike. Angiotenzin II djeluje preko angiotenzin II receptora tip 1 i 2 (28). Angiotenzin II posjeduje antiproteinurična i renoprotektivna svojstva. Renoprotektivni učinak je više zbog djelovanja na permeabilitet membrane glomerula nega na morfološko djelovanje. Ima direktan efekt na tonus krvne sile - povisuje intraglomerulski kapilarni tlak i povisuje filtraciju proteina kroz glomerulsku kapilare. Angiotenzin ima morfološki efekt na tubulointersticijsku strukturu. Angiotenzin II stimulira sekreciju i drugih peptida s kemotoksičnim svojstvima. Angiotenzin II inducira hipertrofiju tubulskih stanica povećanom regulacijom gena za transforming faktor rasta beta-1, što uzrokuje povišenje sinteze kolagena tip IV. Inducira proliferaciju mesangialnih stanica, indukciju ekspresije transformirajućeg faktora rasta - beta, stimulaciju produkcije plazminogen aktivatora inhibitor-1 u endotelnim stanicama i stanicama glatkih mišića. Utječe na aktivaciju makrofaga, povisuje fagocitozu i produkciju aldosterona u nadbubrežnoj žlijezdi. Inhibitori ACE su najvažniji lijek u liječenju progresivne bubrežne bolesti. Inhibicija ACE i blokada angiotenzin-1 receptora imaju snažan antiproteinurični efekt neovisno o njihovoj antihipertenzivnoj akciji. ACE inhibitori imaju renoprivni učinak jer snižuju izlučivanje proteina, utječući na permeabilitet i na selektivnu funkciju glomerula preko veličine pora (snižuju dimenziju velikih neselektivnih pora što uzrokuje smanjenje ultrafiltracije makromolekula i proteina) (30). Angiotenzin converting enzim inhibitor (ACE)

normalizira glomerulski kapilarni hidraulični tlak (P_{gc})

Velike studije su pokazale kako ACE inhibitori smanjuju za oko 50% rizik dijalize i trasplantacije u diabetičkim i nedijabetskim proteinuričnim kroničnim nefropatijama i bitno smanjenje kardiovaskularnog mortaliteta bolesnika s kroničnom renalnom insuficijencijom (31-33). Učinak i djelovanje ACE inhibitora ovisi o dozi lijeka. Veće doze ACE inhibitora nego što trebaju za sniženje krvnog tlaka uzrokuju još jače smanjenje proteinurije, a da ne utječu dalje na sniženje tlaka. ACE inhibitori imaju dugotrajan renoprotektivni efekat i mogu smanjiti upotrebu mnogo toksičnijih lijekova (steroida i citotoksičnih agensa). ACE inhibitore treba dati prije kortikosteroida i citotoksičnih agensa.

ACE inhibitori imaju renoprotektivno djelovanje i u bolesnika s ne nefrotskom proteinurijom i kod nedijabetske nefropatije. Renoprotektivni efekat ACE inhibicije je ovisan o dužini davanja lijeka. Dulje davanje kroz 2-3 godine može dovesti do remisije kronične bolesti bubrega kod nekih bolesnika (31). I kraće liječenje s blokatorima ACE može ograničiti progresiju kroničnog zatajenja bubrega. Ramipril u usporedbi s drugim konvencionalnim liječenjem davan kroz 3 godine smanjuje rizik progresije oštećenja i razvoja kroničnog zatajenja bubrega za skoro 50% (33).

ACE blokatori se mogu dati i u teškim renalnim oštećenjima, bez obzira što mogu izazvati hiperkalijemiju zbog hiporeninemičnog hipoaldosteronizma koji nastaje smanjenim djelovanjem angiotenzina na sekreciju aldosterona.

Što je veća bazična proteinurija to je bolji efekt ACE inhibitora na smanjenje proteinurije. Kod izlučivanja $>1g/24h$ redukcija proteinurije je preko 50% a izlučivanja $<1g$ za 31% dok je iznad 3g proteinurije smanjenje iznosilo 66% (PRI studija: ACE inhibitori u progresivnoj renalnoj insuficijenciji) (33).

Ramipril snižuje relativan rizik razvoja kroničnog zatajenja bubrega za 5 puta (REIN studija Ramipril efficacy in nephropathy). ACE inhibitori i angiotenzin receptor blokatori snižuju rizik fibroze bubrega (34). ACE inhibitori su

korisni kod mikroalbuminurije i kod normotenzivnih bolesnika.

ACE inhibitori se ne smiju davati gravidnim ženama. Djeca rođena od majki koja su u graviditetu uzimala ACE inhibitore u drugom i trećem trimestru graviditeta su imala hipoplaziju pluća, hipokalvariju, anemiju, hipertenziju. Umrli novorođenčad su imala teške malformacije bubrega (glomerula i tubula) (35). Rizik davanja dojenčadi i maloj djeci je još nepoznat. Ne davati u početku liječenja ACE inhibitore djeci sa steroid rezistentnim nefrotskim sindromom, jer mogu djelovati hipotenzivno i povećati rizik nastanka tromboza, naročito u djece s obilnom diurezom.

HRANA S MALO PROTEINA

Redukcija proteinurije se može postići prehranom s malo proteina (36). Mali unos proteina ima renoprotektivna svojstva, zaštićuje bubreg od proupalnih djelovanja reabsorbiranih proteina u tubulu. Proteini djeluju na glomerulsku filtraciju. Hrana s malo proteina normalizira glomerulsku hiperfiltraciju i kapilarnu hipertenziju i tako smanjuje i usporava i zaštićuje od progresivnog oštećenja bubrega.

Oralno unijeti proteini uzrokuju oslobađanje mnogih intestinalnih hormona uključujući i glukagon (37). Glukagon povisuje glomerulsku filtracionu ratu. Smanjene unosa proteina od 0,2 g/kg/dan korelira sa smanjenjem GFR za 1,15 mL/min godišnje a to je 29% smanjenje od srednjeg smanjenja GFR što uključuje 41% produljenja bubrežnog preživljavanja (38).

Zdrava osoba treba dnevno 0,8 g/kg proteina. Dojenčad zbog ubrzanog rasta trebaju 2,4 g/kg dnevno, a djeca 1,1 g/kg/dnevno. Kod smanjenog davanja 0,6 g/kg većina unijetih proteina mora biti visoke biološke vrijednosti (sadržavati sve esencijalne i neesencijalne aminokiseline). Kod težih oštećenja funkcija bubrega daje se 0,3-0,4 g/kg uz dodatak aminokiselina ili ketokiselina od 20-30% od unesenih proteina. Proteini reguliraju sintezu i cirkulaciju renina. Povećan unos proteina povisuje produkciju i aktivnost renin-angiotenzina i povećava izlučivanje prostaglandina E2 i prostaciklina u mokraći bubrežnih bole-

snika (38). Povećana sinteza metabolita arahidonske kiseline može utjecati na povećano oslobađanje renina u bubrežnih bolesnika. Smanjen unos proteina umanjuje produkciju angiotenzina II.

Smanjeni unos proteina djeluje povoljno na smanjenje urolitiazе. Smanjuje se sinteza oksalata i produkcija metaboličnih kiselina (smanjuje izlučivanje kalcija vezanog na kiseline) a povisuje se izlučivanje citrata koji stvaraju topive spojeve s kalcijem i tako se smanjuje supersaturacija u odnosu na Ca oksalate (39). Smanjen unos animalnih proteina smanjuje izlučivanje kristala urata koji imaju potencijalnu površinu za heterogenu nukleaciju (40). Povišen unos proteina (1,2-1,9 g/kg) povisuje rizik nastanka karcinoma bubrega (oštećujući bubreg stvara se predispozicija za nastanak raka bubrega) (41).

Na smanjenje proteinurije utječe i prestanak pušenja i manji unos soli hranom. Sol povećava proteinuriju neovisno o visini krvnog tlaka, utječe na stvaranje bubrežnih kamenaca i izlučivanja kalcija mokraćom (42, 43). Malen unos soli ima antiproteinurični efekt. Prognoza glomerulske proteinurije je ovisna o količini izlučivanja proteina. Proteinurija <3 g/dan ima bolju prognozu - mnogo niži rizik nastanka progresivne bolesti nego proteinurija viša od 3 g/dan (nefrotsko izlučivanje).

U 15-30% djece s trajnom asimptomatskom proteinurijom biopsijom se otkriva folkalna segmentalna glomeruloskleroza (44, 45). Zbog potencijalno opasnog djelovanja proteinurije na razvitak kroničnog oštećenja bubrega bilo bi potrebno jedanput godišnje svoj predškolskoj, školskoj djeci i adolescentima pregledati mokraću na proteine u svrhu otkrivanja asptomatskih bolesti bubrega (sporo progredirajućih bolesti bubrega). Smanjenjem proteinurije moglo bi se zaustaviti i spriječiti progresija oštećenja bubrega.

LITERATURA

- Cameron JS. Proteinuria and progression in human glomerular diseases. *Am J Nephrol* 1990; 10: 81-7.
- Remuzzi G, Ruggenti P, Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 1997; 51: 2-15.
- Abbate M, Benigni Ariela, Bertani T, Remuzzi G. Nephrotoxicity of increased glomerular protein traffic. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 134: 304-12).
- Walls J. Role of proteinuria in progressive renal disease. Relationship between proteinuria and progressive renal disease. *Am J Kidney Diseases* 2001; 37 (suppl 2): S13-6.
- Kim HS, Cheon HW, Choe JH, Yoo HY i sur. Quantification on proteinuria in children using the urinary protein-osmolality ratio. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 73-6.
- Cho BS, Choi YM, Kang HH i sur. Diagnosis of nut-cracker phenomenon using renal doppler ultrasound in orthostatic proteinuria. *Nephrol Dial-Transplant*. 2001; 16 (8): 1620-5.
- Shintaku N, Takahashi Y, Akaishi K, i sur. Entrapment of left renal vein in children with orthostatic proteinuria. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 324.
- Yoshioka T, Mitarai T, Kon V, Deen WM i sur. Role for angiotensin II in a overt functional proteinuria. *Kidney Int*. 1986; 30: 538-45.
- Radonil M. Proteinurija Medicinska enciklopedija drugi dopunski svezak, Zagreb 1986; 512-4.
- Couser WG, Baker PJ, Adler S. Complement and the direct mediation of immune glomerular injury: a new perspective. *Kidney Int* 1985; 28: 453-60.
- Tryggvason K. Unraveling the mechanisms of glomerular ultrafiltration: Nephrin, a key component of the slit diaphragm. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2440.
- Bout N, Gribouval O, Roselli S, Benessy F, i sur. NPHS encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nature Genetics* 2000; 24: 349-55.
- Barakat AY, Der Kaloustian VM, Muffarij AA, Birbari AE. The kidney in genetic disease. Churchill Livingstone. Edinburgh, London, Melburn, New York 1986.
- Jadresic L, Leake J, Gordon I, Dillon MJ, Grant DB, Pritchard J. Clinicopathologic review of twelve children with nephropathy, Wilm's tumor and genital abnormalities (Drash syndrome). *J Pediatr* 1990; 117: 717.
- Bockenhauer D. Ion channels in disease. *Current Opinion in Pediatrics* 2001; 13: 142-9.
- Hausladen Jennifer, Granahan Eilen, Bockenhauer D. Teenage girl with proteinuria and amenorrhea. *Current Opinion in pediatrics* 2001; 13: 150-3.
- Abbate M, Zoja C, Corna D, Capitanio M i sur. In progressive nephropathies, overload of tubular cells with filtered proteins translates glomerular permeability dysfunction into cellular signals of interstitial inflammation. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1213-24.
- Van't Hoff WG. Molecular developments in renal tubulopathies *Arch Dis Child* 2000; 83: 189-91.
- Zoja C, Morigi M, Figliuzzi M, Bruzzi I i sur. Proximal tubular cell synthesis and secretion of endothelin-1 on challenge with albumin and other proteins. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 934-41.
- Lehrke I, Waldherr R, Ritz E, Wagner J. Renal endothelin-1 and endothelin receptor type B expression in glomerular diseases with proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2321-9.
- Zoja C, Donadelli R, Colleoni S, Figliuzzi M i sur. Protein overload stimulates RANTES production by proximal tubular cells depending on NF-kappa B activation. *Kidney Int* 1998; 53: 1608-15.
- Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kB - a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997; 336: 1066-71.
- Adelman RD, Restaino Irene G, Alon US, Blowey DL. Proteinuria and focal segmental glomerulosclerosis in severely obese adolescents. *J Pediatr* 2001; 138: 481-5.
- Kamide K, Hori MT, Zhu JH, Barrett JD i sur. Insulin-mediated growth in aortic smooth muscle and the vascular renin-angiotensin system. *Hypertension* 1998; 32: 482-7.
- Yudkin JS, Phillips P, Stanner S. Proteinuria and progressive renal disease-Birth weight and microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (suppl 2): S10-13.
- Brenner BM, Chertow GN. Congenital oligonephropathy and the etiology of adults hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 171-5.
- Lackland DT, Bendall HE, Osmond C, Egan BM, Barker DJP. Low birth weights contribute to the high rates of early-onset chronic renal failure in the Southeastern United States. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1472-6.
- Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998; 339: 627-32.
- Taal WM, Brenner BM. Achieving maximal renal protection in nondiabetic chronic renal disease. *Am J Kidney Diseases* 2001; 38 (6): 1365-71.
- Ruggenti P, Mosconi Lidija, Vendramin G, Morigi Monica i sur. ACE inhibition improves glomerular size selectivity in patients with idiopathic membranous nephropathy and persistent nephrotic syndrome *Am J Kidney Diseases* 2000; 35: 381-91.
- The GISEN Group. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857-63.
- Maschio G, Alberti D, Janin D, Locatelli G i sur. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med*. 1996; 334: 939-45.
- Kshirsagar AV, Joy Melanie S, Hogan Susan L, Falk RJ, Colindres RE. Effect of ACE inhibitors in diabetic and nondiabetic chronic re-

- nal disease: A systematic overview of randomized placebo-controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35: 695-707.
34. Peters H, Bordder WA, Noble NA. Targeting TGF-beta overexpression in renal disease: maximizing the antifibrotic action of angiotensin II blockade. *Kidney Int* 1998; 5.
 35. Sedman AB, KershawDB, Bunchman TE. Recognition and management of converting enzyme inhibitor fetopathy. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 382-5.
 36. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Stricker G. The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of diet in renal disease study group. *N Engl J Med* 1994; 330: 877-84.
 37. Lang F, Häussinger D, Tschernko E, Capasso G, De Santo NG. Proteins in the liver and kidney hepatic regulation of renal function. *Nephron* 1992; 61: 1-4.
 38. Levey AS, Adler S, Caggiula AW, England BK i sur: Effects of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in the Modification of diet in renal disease study. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 652-63.
 39. Conyers RAJ, Bais R, Rofe AM. The relation of clinical catastrophes, endogenous oxalate production and urolithiasis. *Clin Chem* 1990; 36: 1717-30.
 40. Borghi Loris, Schianchi Rania, Meshi Tiziana, Guerra Angela, Allegri Franca, Maggiore U, Novarini A. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 2002; 346: 77-84.
 41. Strnad M, Znaor A. Proteini i rak. U: R. Sivkovič, Z. Biđin. V. Oberiter ur. Proteini u prehrani i dijetetici 139-142.
 42. Sachace K, Harvey JA, Palladino Paulette K, Whitson P, Pack CYC. The potential role of salt abuse on the risk for kidney stone formation *J Urolog* 1993; 150: 310-12.
 43. Mc Gregor GA, Cappuccio FP. The kidney and essential hypertension: a link to osteoporosis? *J Hypertens* 1993; 11: 781-5.
 44. Yoshikawa N, Kitagawa K, Ohta K, Tanaka R, Nakamura H. Asymptomatic constant isolated proteinuria in children. *J Pediatr* 1991; 119: 375-9.
 45. Habib Renée. Proteinuria. U: Royer P, Habib Renée, Mathieu H, Broyer M ed. *Pediatric nephrology* W. B. Saunders, 1974: 247-52.

Summary

PROTEINURIA AND PROGRESSION OF RENAL DISEASES

V. Oberiter

Proteinuria is a important and independent risk factor for the progression of renal diseases. Proteins are nephrotoxic. The mechanism of proteinuria and processes activated by proteinuria are described. Reduction of proteinuria slows or prevents the dammaging events. The pharmacological and nonpharmacological control of hypertension, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition, restriction of protein in food, can delay and reduce the progression of renal failure. The screening of proteinuria in all children and adolescents is recommended.

Descriptors: ALBUMINURIA; PROTEINURIC NEPHROPATHIES; ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME (ACE) INHIBITORS; DISEASE PROGRESSION; HYPERTENSION; CHRONIC RENAL FAILURE