

Jasna Skamen¹, Darinka Purg², Jelka Lindič³

Odkrivanje kronične ledvične bolezni

Detection of Chronic Kidney Disease

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kronična ledvična bolezen, proteinurija, albuminurija, 24-urni zbrani seč, drugi jutranji vzorec seča

Za kronično ledvično boleznijo v svetu in pri nas v povprečju zbolí vsaka deseta odrasla oseba. Povezana je z visoko smrtnostjo ter stroški zdravljenja. Največje tveganje za nastanek kronične ledvične bolezni imajo bolniki s sladkorno boleznijo, arterijsko hipertenzijo, srčno-žilno boleznijo in tisti, ki imajo v družini znano dedno ledvično bolezen. Bolj so ogroženi tudi kadilci in debeli ljudje. Hitrost glomerulne filtracije ocenimo na različne načine: s pomočjo enačb iz serumske koncentracije kreatinina, izmerimo očistek kreatinina, določimo cistatin C ali uporabimo radioizotopske preiskave. Na osnovi ocene glomerulne filtracije delimo ledvično bolezen na pet stopenj, na podlagi katerih se odločamo o terapevtskih in diagnostičnih ukrepih ter ocenimo tveganje za razvoj srčno-žilne bolezni. Proteinurija in albuminurija sta zgodnji znanki kronične ledvične bolezni, hkrati pa tudi dejavnik tveganja za hitrejšo slabšanje ledvičnega delovanja in zgodnejši nastanek končne ledvične odpovedi. Osnovna preiskava za iskanje proteinurije je preiskava seča s testnim lističem. Če je izsledek pozitiven, natančneje ovrednotimo proteinurijo z določitvijo razmerja med beljakovinami in kreatininom v drugem jutranjem vzorcu seča. Če proteinurije s testnim lističem ne zaznamo, določamo albuminurijo z razmerjem med albuminom in kreatininom v drugem jutranjem vzorcu seča. Najbolj natančno pa še vedno določimo proteinurijo v 24-urnem zbranem seču.

ABSTRACT

KEY WORDS: chronic kidney disease, proteinuria, albuminuria, 24-hour urine, second morning urine sample

Chronic kidney disease affects on average one of ten adults and is associated with high mortality and treatment costs in the world as well as in our country. Patients with diabetes, hypertension, cardiovascular disease and a known hereditary kidney disease in the family have the highest risk for development of chronic kidney disease. Smokers and obese people are at higher risk as well. Glomerular filtration rate can be estimated using equations from serum creatinine, measured creatinine clearance, determination of cystatin C or by using radioisotopic examination. Based on estimation of glomerular filtration rate, renal disease can be divided into five levels on which we decide for the therapeutic and diagnostic measures, and assess the risk of developing cardiovascular disease. Proteinuria and albuminuria are early signs of chronic kidney disease and a risk factor for progressive deterioration of renal function and development of end-stage renal disease. They are most accurately determined by analysing 24-hour urine, but this is both technically demanding and time-consuming. On the basis of the results of epidemiological studies, analysis of the sample of first morning urine is recommended as a screening test for establishing proteinuria and albuminuria, although it is not yet known which daily urine sample shows the levels of proteinuria and albuminuria that are most similar to 24-hour proteinuria.

¹ Jasna Skamen, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; jasikasi@yahoo.com

² Darinka Purg, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

³ Doc. dr. Jelka Lindič, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

UVOD

V današnjem času je biti in ostati zdrav ena največjih vrednot. Tako se predvsem v razvitih državah uveljavlja vse več presejalnih in preventivnih pregledov za zgodnje odkrivanje in zdravljenje različnih bolezni. To so večinoma bolezni, katerih potek je s pravilnim in pravočasnim zdravljenjem možno vsaj upočasniti, če že ne ozdraviti. Druga pozitivna plat pa je cenejše zdravljenje ob zgodnejšem odkritju in manj poznih zapletov bolezni.

Kronična ledvična bolezen (KLB) je zgotovo ena izmed tistih pogostih bolezni, pri katerih lahko z zgodnjim odkritjem zelo upočasnimo njeno napredovanje, preprečimo nastanek končne ledvične odpovedi, sočasno pa tudi zmanjšamo srčno-žilno obolenost, ki je najpogostejši vzrok smrti bolnikov s KLB.

OPREDELITEV KRONIČNE LEDVIČNE BOLEZNI

KLB je v sodobnem svetu pogosta bolezen, saj v različnih delih sveta (v Evropi, Ameriki, Aziji in Avstraliji) ocenjujejo njeno prevalenco na več kot 10%, kar pomeni, da jo ima vsa ka deseta odrasla oseba. Povezana je z visoko smrtnostjo ter visokimi stroški zdravljenja.

O KLB govorimo, če dokažemo funkcijsko ali strukturno okvaro ledvic, ki traja vsaj 3 mesece. Funkcijsko okvaro potrjuje že samo zmanjšanje hitrosti glomerulne filtracije (GF) pod 60 ml/min/1,73 m² ali pa hitrost GF nad 60 ml/min/1,73 m², če ima bolnik sočasno še proteinurijo, albuminurijo ali eritrociturijo. Strukturno okvaro ali morfološke spremembe ledvic lahko ugotovimo tudi z ultrazvočno preiskavo ali patohistološko analizo ledvičnega tkiva, pridobljenega z ledvično biopsijo (1, 2).

Največjemu tveganju za nastanek KLB so izpostavljeni bolniki, ki imajo:

- sladkorno bolezen,
- arterijsko hipertenzijo,
- srčno-žilno bolezen,
- znano dedno ledvično bolezen v družini in
- bolniki, starejši od 60 let.

Bolj so ogroženi tudi kadilci in debeli ljudje (2–4). KLB lahko napreduje do končne ledvične odpovedi, vendar bolniki večinoma že prej umrejo zaradi pospešene ateroskleroze in srč-

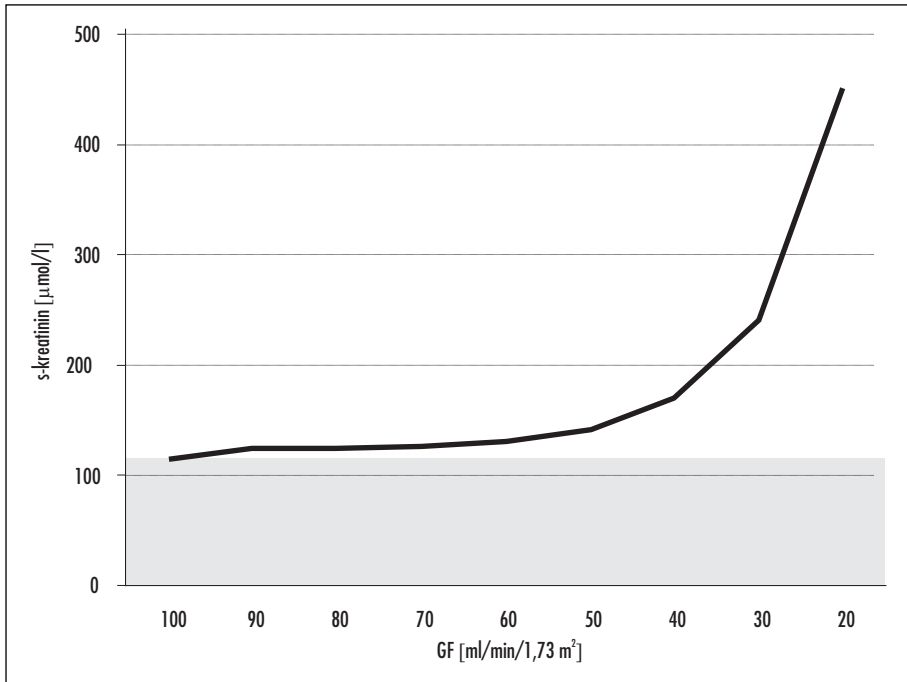
no-žilnih zapletov, ki so kar od 10- do 20-krat pogostejši kot pri ljudeh brez KLB (1, 4).

KLB nima značilnih simptomov, ki bi bolnika pravočasno privedli k zdravniku, zato lahko dolgo časa ostane neprepoznana. Če jo ugotovimo pravočasno, lahko z zdravili učinkovito upočasnimo slabšanje ledvičnega delovanja, zmanjšamo srčno-žilne zaplete in posledično smrtnost. Zato je ključnega pomena, da pri skupinah ljudi z večjim tveganjem za nastanek KLB enkrat letno opravimo presejalne preiskave krvi in seča za ugotovitev KLB. S pomočjo določitve serumske koncentracije kreatinina lahko ocenimo hitrost GF (oGF), s preiskavami seča pa ugotavljamo predvsem proteinurijo ali albuminurijo. Slednji namreč nista samo znak pomembne ledvične bolezni, ampak napovedujeta hitrejšo slabšanje ledvičnega delovanja in zgodnejši nastanek končne ledvične odpovedi. Če ugotovimo zvišano serumsko koncentracijo kreatinina oz. zmanjšano oGF, določitev ponovimo znotraj 14 dni in ocenimo, ali se ledvično delovanje hitro slabša (akutna ledvična okvara) ali pa je stabilno. V primeru stabilne vrednosti določitev ponovimo v času treh mesecev in ponovno ocenimo stabilnost ledvičnega delovanja. Za diagnozo KLB ni dovolj ena sama bolezenska najdba v seču (npr. proteinurija), ampak mora mo dokazati bolezensko spremembo v dveh vzorcih seča od treh pregledanih (1–5).

Med presejalne preiskave sodi tudi meritev krvnega tlaka, saj ima kar 75% bolnikov s KLB arterijsko hipertenzijo. Kot bolezensko vrednost krvnega tlaka štejemo pri bolniku s KLB vrednost, višjo od 135/85 mmHg (6, 7).

HITROST GLOMERULNE FILTRACIJE

Hitrost GF merimo s pomočjo očistka snovi, ki se v ledvicah v celoti filtrira, ne pa tudi reabsorbira ali izloča v ledvičnih tubulih. Ledvični očišek je navidezni volumen plazme, iz katerega ledvice v določenem času popolnoma odstranijo neko snov, in ga izražamo v ml/min/1,73 m² preiskovančeve površine. Idealne snovi, s katero bi pri vsakodnevnem kliničnem delu na enostaven način ocenili GF, v praksi nimamo, zato najpogosteje ocenimo GF s pomočjo enačb iz serumske koncentracije kreatinina ali izmerimo očišek kreatini-



Slika 1. Razmerje med serumsko koncentracijo kreatinina in glomerulno filtracijo (13). Serumsko koncentracija kreatinina je v zgodnjem obdobju ledvične bolezni, ko je hitrost glomerulne filtracije že zmanjšana, še dolgo časa v normalnem območju. S sivim pasom je označena normalna vrednost kreatinina v serumu. GF – glomerulna filtracija, S-kreatinin – serumsko koncentracija kreatinina.

na. Pri tem je pomembno, da upoštevamo dejavnike, ki vplivajo na presnovo in izločanje kreatinina (8).

Kreatinin nastaja v mišicah kot presnovni produkt kreatina in fosfokreatina. Nastajanje kreatinina narašča sorazmerno z naraščanjem mišične mase. Ker imajo moški večjo mišično maso kot ženske, imajo tudi višjo serumsko koncentracijo kreatinina. S staranjem, ko količina mišičnega tkiva upada, je tudi serumsko koncentracija kreatinina manjša. Ob stalni mišični masi se količina nastalega kreatinina iz dneva v dan le malo spreminja (9).

K nihanju vrednosti serumskega kreatinina veliko prispeva prehrana. Kreatin iz zaužitega kuhanega mesa namreč lahko zviša serumsko koncentracijo kreatinina tudi do 30 % (10). Tudi telesna aktivnost zviša vrednosti serumskega kreatinina (11). Pri načrtovani diagnostiki morebitne ledvične bolezni zato preiskovanca zaradi zgoraj navedenih vzrokov vedno opozorimo, naj dan ali dva pred

odvzemom ne bo fizično aktiven in naj ne uživa rdečega mesa.

Kreatinin ima majhno molekulsko maso in se ne veže na plazemske beljakovine. V ledvicah se filtrira v ledvičnem telescu (glomerulu) in izloča v tubulih. Proces izločanja v tubulih je odvisen od nasičenosti in verjetno poteka po kationskih organskih izmenjevalnih poteh. To pot izločanja ovirajo določena zdravila, kot so cimetidin, trimetoprim, pirimetamin in dapson, ki zmanjšajo izločanje kreatinina v seč, na ta način pa se poveča serumsko koncentracija kreatinina, čeprav ostane hitrost GF enaka. Pri slabšanju ledvičnega delovanja se povečata filtracija kreatinina v neprizadetih nefronih (hiperfiltracija) in izločanje v tubulih (iz začetnih 15 % na več kot 50 %). Kreatinin se v večji meri izloča iz telesa tudi z izločanjem v črevesju. Serumsko koncentracija kreatinina zato v začetnem obdobju zmanjšanja hitrosti GF še ne poraste. Šele ko ledvična bolezen napreduje in se hitrost GF še naprej zmanjšuje, se začne zviševati tudi serumsko

koncentracija kreatinina. Tako je prav v ključnem zgodnjem obdobju ledvične bolezni serumska koncentracija kreatinina slab pokazatelj GF (slika 1) (9, 10, 12, 13).

Za natančnejše ovrednotenje hitrosti GF določamo očistek kreatinina ($\Phi_{\text{kreatinin}}$). Pri tem je najpomembnejši pogoj, da je ledvično delovanje stabilno, kar pomeni, da je nastajanje in izločanje kreatinina v ravnovesju. Če se hitrost GF spreminja, potem očistek kreatinina ni realen. Za izmerjeni očistek kreatinina je potrebno 24-urno zbiranje seča, zato preiskave pri nesodelujočem bolniku, ki ne bo zbral vse količine seča, ne opravljamo. Preiskovanec zjutraj, takoj po tem, ko vstane (npr. ob 7. uri), urinira v straniščno školjko in si ob tem zapiše uro. Nato ves seč do naslednjega dne do 7. ure zbira v posebno posodo, ki jo hrani na sobni temperaturi. Kri za določitev serumske koncentracije kreatinina moramo odvzeti na dan začetka ali dan zaključka preiskave, ko preiskovanec prinese seč v laboratorij. Volumen seča ($V_{\text{seč}}$ v ml) je potrebno natančno izmeriti. V laboratoriju določijo koncentracijo kreatinina v 24-urnem zbranim seču ($u\text{-kreatinin}_{24h}$, v $\mu\text{mol/l}$) in v serumu ($s\text{-kreatinin}$, v $\mu\text{mol/l}$). Pri izračunu se upošteva čas zbiranja seča (24 ur ali 1.440 minut):

$$\phi_{\text{kreatinin}} = \frac{u\text{-kreatinin}_{24h} \cdot V_{\text{seč}}}{s\text{-kreatinin} \cdot 1,440 [\text{min}]} \quad (1)$$

Z uporabo naslednje enačbe izračunajo telesno površino preiskovanca:

$$S = m^{0,54} \cdot h^{0,4} \cdot 0,02 \quad (2)$$

kjer je S telesna površina v m^2 , m teža v kg in h višina v cm. Nato izračunan očistek iz enačbe 1 preračunajo na standardizirano vrednost na $1,73 \text{ m}^2$ telesne površine. Normalne vrednosti so pri moških $120 \pm 25 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$, pri ženskah pa $95 \pm 20 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$. Pri vrednotenju pravilnosti izvedbe preiskave nam pomaga količina s sečem izločenega kreatinina na kilogram telesne teže. V stabilnem stanju je izločanje kreatinina s sečem pri moških $20\text{--}25 \text{ mg/kg}$ telesne teže dnevno in pri ženskah $15\text{--}20 \text{ mg/kg}$ telesne teže dnevno. Če vrednosti niso v takem območju, je izvid neza-

nesljiv. Izvid očistka kreatinina sistematsko preceni hitrost GF, saj se kreatinin izloča s filtracijo in izločanjem v tubulih in pri napredovali ledvični bolezni tudi z izločanjem v črevesju. Za natančnejšo oGF lahko zato v takšnem primeru uporabimo radioizotopske metode (13).

Dolgotrajno zbiranje seča je za odkrivanje KLB v vsakodnevni praksi zapleteno in kot presejalna preiskava neprimerno. Za prvo orientacijsko oceno so zato bolj priročne enačbe, s katerimi ocenimo očistek kreatinina ali hitrost GF. Očistek kreatinina ocenimo s Cockcroft-Gaultovo enačbo (13):

$$\phi_{\text{kreatinin}} = \frac{140 - x \cdot m}{0,815 \cdot s\text{-kreatinin}} \cdot 0,85 \{ \text{za ženske} \} \quad (3)$$

kjer je x starost v letih.

V zadnjih letih je Cockcroft-Gaultovo enačbo nadomestila enačba študije *The Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) (14). Nastala je leta 1999 na podlagi raziskave, v kateri so pri 528 bolnikih s KLB kot referenčno metodo za določitev hitrosti GF uporabili radioizotopsko metodo in ustvarili enačbo za oGF (3). Tako ocenjena hitrost GF je postala temeljna presejalna preiskava za odkrivanje KLB, spremljanje napredovanja KLB in za pravilno odmerjanje zdravil pri ledvičnih bolnikih. V razvitem svetu in pri nas jo zato vsi laboratoriji vedno podajajo skupaj z izvidom serumske koncentracije kreatinina (1, 15). Za izračun potrebujemo vrednost serumskega kreatinina, starost, spol in raso (13):

$$oGF = 186 \cdot \left(\frac{s\text{-kreatinin}}{88,4} \right)^{-1,154} \cdot x^{-0,203} \cdot 0,742 \{ \text{za ženske} \} \cdot 1,21 \{ \text{za temnopolte} \} \quad (4)$$

Tudi na tako izračunano oGF vplivajo mišična masa, prehrana in zdravila, ki vpliva - jo na presnovo kreatinina (1, 3).

Originalna enačba 4 sistematsko podceni normalne vrednosti GF, saj je bila opravljena pri skupini bolnikov s KLB, ki so imeli v večini hitrost GF nižjo od $60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$. Zato je sledil dogovor, da se poda hitrost GF s številko samo v območju do $60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$,

pri višjih vrednostih pa kot > 60 ml/min/ $1,73$ m² (13).

Originalno enačbo 4 so revidirali po uvedbi umeritvenega referenčnega materiala za serumski kreatinin (SRM 967), s pomočjo katerega proizvajalci analizatorjev umerijo metodo za določanje serumskega kreatinina do izbirne najbolj natančne metode, ki je izotopska dilucijska masna spektrofotometrija. Šele na ta način je postal rezultat ne glede na uporabljeno metodo določanja serumskega kreatinina (encimsko ali modificirano kinetično Jaffejevo metodo) primerljiv med posameznimi laboratoriji. Po uvedbi umeritvenega referenčnega materiala so ustrezno revidirali enačbo 4, tako pa so postale izračunane vrednosti GF zanesljiveše tudi v območju do 90 ml/min/ $1,73$ m² in se tudi za to območje podajo kot izračunane vrednosti. Če so višje od 90, pa se podajo kot > 90 ml/min/ $1,73$ m², saj je GF nad tem območjem tudi pri uporabi revidirane enačbe MDRD sistematsko podcenjena. Revidirana enačba 4 se glasi (13):

$$oGF = 175 \cdot \left(\frac{s\text{-kreatinin}_{IDMS}}{88,4} \right)^{-1,154} \cdot x^{-0,203} \cdot 0,742 \{ \text{za ženske} \} \cdot 1,21 \{ \text{za temnopolte} \} \quad (5)$$

kjer je $s\text{-kreatinin}_{IDMS}$ serumska koncentracija kreatinina v $\mu\text{mol/l}$, umerjena do standardne metode, ki jo predstavlja dilucijska masna spektrometrija.

V zadnjem obdobju so iz enačbe 4 izpeljali še enačbo CKD-EPI, za katero se je izkazalo, da še bolje oceni hitrost GF v območju nad 60 ml/min/ $1,73$ m² in pri starostnikih (16):

$$oGF = 141 \cdot \min \left(\frac{s\text{-kreatinin}}{\kappa, 1} \right)^{\alpha} \cdot \max \left(\frac{s\text{-kreatinin}}{\kappa, 1} \right)^{-1,209} \cdot 0,993^x \cdot 1,018 \{ \text{za ženske} \} \cdot 1,159 \{ \text{za temnopolte} \} \quad (6)$$

V tej enačbi izjemoma podamo $s\text{-kreatinin}$ v mg/dl, konstanta κ znaša 0,9 za moške in 0,7 za ženske, konstanta α znaša $-0,411$ za

moške in $-0,329$ za ženske, min je minimalna vrednost razmerja $s\text{-kreatinin}/\kappa$ ali 1, max je maksimalna vrednost razmerja $s\text{-kreatinin}/\kappa$ ali 1.

Za oGF pri otrocih in mladostnikih pa se lahko uporabljata Schwartzova enačba in Counahan-Barrattova enačba (17, 18).

Schwartzova enačba:

$$oGF = \frac{k \cdot h}{s\text{-kreatinin}} \quad (7)$$

kjer k znaša 0,45 za dojenčke, 0,55 za otroke od 1. do 13. leta in dekleta od 13. do 18. leta ter 0,70 za fante od 13. do 18. leta.

Counahan-Barrattova enačba:

$$oGF = 0,43 \cdot h \cdot \left(\frac{88,4}{s\text{-kreatinin}} \right) \quad (8)$$

Za enačbo 7 je znano, da preceni oGF pri otrocih za 10 ml/min, zato so izpeljali novo enačbo 7, ki naj bi bila pri svoji oGF veliko bolj natančna, saj upošteva serumsko koncentracijo kreatinina, sečnine in cistatina C. Najbolj zanesljiva naj bi bila predvsem v območju ocenjene hitrosti GF 15–75 ml/min/ $1,73$ m² (19):

$$oGF = 39,1 \cdot \left(\frac{h}{s\text{-kreatinin}} \right)^{0,516} \cdot \left(\frac{1,8}{s\text{-cistatinC}} \right)^{0,294} \cdot \left(\frac{30}{s\text{-sečnina}} \right)^{0,169} \cdot 1,099 \{ \text{za fante} \} \cdot \left(\frac{h}{1,4} \right)^{0,188} \quad (9)$$

kjer je h v m, $s\text{-kreatinin}$ v mg/dl, $s\text{-cistatinC}$ serumska koncentracija cistatina C v mg/l, $s\text{-sečnina}$ serumska koncentracija sečnine v mg/dl.

Na osnovi oGF delimo ledvično bolezen na pet stopenj, na podlagi katerih se odloča o terapevtskih in diagnostičnih ukrepih ter ocenimo tveganje za razvoj srčno-žilne bolezni (tabela 1). V Veliki Britaniji priporočajo delitev 3. stopnje še na stopnji 3A in 3B, saj naj bi se tako sicer dokaj široko okno oGF 3. stopnje KLB (oGF 30–59 ml/min/ $1,73$ m²) bolj enakomerno razdelilo in pripomoglo

Tabela 1. Stopnje kronične ledvične bolezni (7, 20).

Stopnja kronične ledvične bolezni	Ocena glomerulne filtracije [ml/min/1,73 m ²]
1	≥ 90
2	60–89
3 A	45–59
B	30–44
4	15–29
5	< 15

k hitrejšemu odkritju tistih bolnikov, pri katerih je večja verjetnost hitrejšega slabšanja ledvične funkcije (3B) in so zato bolj ogroženi kot bolniki, ki jih uvrstimo v skupino 3A. Če ugotovimo proteinurijo, višjo od 1 g dnevno, dodamo k številki stopnje še črko P, če pa ima bolnik presajeno ledvico, pa dodamo črko T (7, 13, 15, 20).

Cistatin C

Cistatin C je boljši pokazatelj začetnega zmanjšanja hitrosti GF kot serumska koncentracija kreatinina. Beljakovina nastaja v vseh jedrnih celicah s konstantno hitrostjo in ima majhno molekulska maso. V glomerulih se filtrira, v tubulih se ne izloča, ampak se v njih popolnoma reabsorbira in razgradi, tako da ne prehaja več v krvni obtok in je zato primeren endogeni marker za oGF. Pri nenadnem zmanjšanju hitrosti GF se serumska koncentracija cistatina C zviša še pred spremembo serumske koncentracije kreatinina. Serumska koncentracija cistatina C je v odsotnosti ledvične bolezni zvišana pri bolnikih z jetrno boleznijo, boleznimi ščitnice in pri zdravljenju z glukokortikoidi. Preiskava je dražja od določanja serumskega kreatinina, a obetavna (17).

Na podlagi številnih raziskav so se oblikovale tudi enačbe, ki vsebujejo serumsko koncentracijo cistatina C in bolj natančno kot z uporabo koncentracije serumskega kreatinina ocenijo hitrost GF. Grubb s sodelavci v svoji raziskavi ugotavlja, da je izpeljana enačba za oGF, ki vsebuje kot spremenljivko zgolj koncentracijo serumskega cistatina C, vsaj tako uporabna kot enačba 4 s štirimi spremenljivkami (18):

$$oGF = 83,93 \cdot (s\text{-cistatin}C)^{-1,676} \quad (10)$$

Na koncentracijo serumskega cistatina C naj bi vplival spol, starost in rasa pa le v manjši meri:

$$oGF = 86,49 \cdot (s\text{-cistatin}C)^{-1,686} \cdot 0,948 \{ \text{za ženske} \} \quad (11)$$

Kljub manjšemu vplivu starosti na koncentracijo serumskega cistatina C pa je bilo z raziskavo ugotovljeno, da enačba 11 pri otrocih, mlajših od 14 let, podceni hitrost GF za približno 30 %. Zaradi tega je bilo potrebno izpeljati še enačbi za otroke s popravkom za spol (18).

$$oGF = 84,69 \cdot (s\text{-cistatin}C)^{-1,680} \cdot 1,384 \{ \text{za} < 14 \text{ let} \} \quad (12)$$

$$oGF = 87,62 \cdot (s\text{-cistatin}C)^{-1,693} \cdot 1,376 \{ \text{za} < 14 \text{ let} \} \cdot 0,940 \{ \text{za ženske} \} \quad (13)$$

Enačbo CKD-EPI za oGF, ki v osnovi kot spremenljivko vsebuje koncentracijo serumskega kreatinina, so preoblikovali še na način, da namesto koncentracije serumskega kreatinina upošteva koncentracijo serumskega cistatina C oz. upošteva obe koncentraciji (21):

$$oGF = 127,7 \cdot (s\text{-cistatin}C)^{-1,17} \cdot x^{-0,20} \cdot 0,91 \{ \text{za ženske} \} \cdot 1,06 \{ \text{za temnopolte} \} \quad (14)$$

$$oGF = 177,6 \cdot (s\text{-kreatinin})^{-0,65} \cdot (s\text{-cistatin}C)^{-0,57} \cdot x^{-0,20} \cdot 0,82 \{ \text{za ženske} \} \cdot 1,11 \{ \text{za temnopolte} \} \quad (15)$$

kjer je *s-kreatinin* v mg/dl.

Enačba, ki upošteva tako serumsko koncentracijo kreatinina kot serumsko koncentracijo cistatina C skupaj s starostjo, spolom

in raso, naj bi po Stevensu in sodelavcih najboljše ocenila hitrost GF pri bolnikih s KLB. Sami sicer dopuščajo možnost, da enačba morda ne bi bila primerna kot presejalna metoda za odkrivanje KLB, saj ni bila preizkušena na populaciji brez znane KLB (21).

Radioizotopske preiskave

Najnatančneje v praksi ovrednotimo hitrost GF z radioizotopskimi preiskavami s pomočjo snovi, kot so ioheksol, 51-Cr etilendiaminotetraocetna kislina (angl. *ethylenediaminetetraacetic acid*, EDTA), 99m-Tc dietilen-triaminopentaocetna kislina (angl. *diethylenetriaminopentaacetic acid*, DTPA) in 125-I iotalmat, če z drugimi metodami ne moremo dovolj zanesljivo ali natančno določiti GF in je to pri bolniku pomembno za nadaljnje terapevtske ukrepe (13). V klinični praksi v Sloveniji sicer radioizotopske metode uporabljamo zelo redko, če pa se jih poslužujemo, največkrat uporabimo 51-Cr EDTA, redkeje 125-I iotalmat in 99m-Tc DTPA.

PROTEINURIJA

Pomembna proteinurija se lahko pojavi v seču že v času, ko je hitrost GF še normalna, zato so preiskave seča pri sumu na KLB prav tako pomembne kot oGF (2, 4, 5). V fizioloških razmerah odločajo o filtraciji beljakovin plazme lastnosti glomerulne filtracijske pregrade, ki jo sestavljajo endotelne celice, glomerulna bazalna membrana in epitelne celice (podociti) s svojimi nožicami. Izločanje in reabsorpcija beljakovin plazme pa sta odvisni od delovanja tubulov (22–24). Prepustnost glomerulne filtracijske pregrade določata velikost in oblika por in negativni površinski naboj endotelnih in epitelnih celic. Voda in majhne kationske molekule, ki nastajajo v presnovnih procesih, se v glomerulih neovirano filtrirajo in izločajo s sečem. Večina beljakovin plazme pa se kljub velikemu krvnemu pretoku v ledvicah s sečem ne izloča. Albumini se kljub svoji majhni molekularni masi v glomerulih le minimalno filtrirajo, saj imajo na površini negativni naboj. Filtrirani albumini se v proksimalnih tubulnih celicah s pomočjo receptorske endocitoze reabsorbirajo in razgradijo. Njihova količina v seču dnevno ne presega 30 mg (22). Tudi večina drugih filtriranih

beljakovin majhne molekulske mase se pri zdravem človeku v proksimalnih tubulih reabsorbira ali razgradi. Imunoglobulin G (IgG) in druge večje beljakovine se v glomerulu zaradi velike molekulske mase ne filtrirajo (1, 5).

Večina beljakovin v seču pri zdravem človeku tako predstavljajo v tubulih izločene beljakovine, ki imajo zaščitno oz. regulatorno vlogo (npr. Tamm-Horsfallov protein) (9, 11). Celokupna fiziološka proteinurija v seču zato ne presega 150 mg dnevno (3, 4, 25).

Proteinurija se lahko pojavi v treh primerih (3, 5, 23, 26):

- ko je poškodovana glomerulna filtracijska pregrada: povečana je filtracija albuminov in IgG ter presežen njihov prag reabsorpcije v tubulih, kar imenujemo glomerulna proteinurija,
- ko so poškodovani tubuli: zmanjša se tubulna reabsorpcija beljakovin z majhno molekularno maso, kar imenujemo tubulna proteinurija, in
- ko se v glomerulih filtrira velika količina normalnih ali nenormalnih beljakovin plazme: zaradi preseženega praga reabsorpcije v tubulih se beljakovine izločajo s sečem, kar imenujemo prelivna proteinurija.

Glede na dnevno količino izločenih beljakovin s sečem delimo proteinurijo na blago (od 150 mg do 1 g izločenih beljakovin dnevno), zmerno (1–3 g beljakovin dnevno) in nefrotsko (več kot 3 g beljakovin dnevno ali 3,5 g/dan/1,73 m² telesne površine) (27).

Za oceno vrste proteinurije v seču določamo različne beljakovine. Ob sumu na glomerulno proteinurijo določamo koncentracijo albuminov in IgG v seču (5, 26). Pri začetni okvari glomerulov se sprva poveča izločanje albuminov v seču – takšno proteinurijo imenujemo selektivna glomerulna proteinurija. Če bolezen napreduje in je okvara glomerulne filtracijske pregrade velika, je v seču poleg albuminov v večji meri prisoten tudi IgG – v tem primeru govorimo o neselektivni glomerulni proteinuriji (3, 5, 23). Glomerulna proteinurija je lahko blaga, zmerna ali nefrotska (25).

Kadar je v seču povečano izločanje albuminov ob še normalni proteinuriji (manj od 150 mg/dan/1,73m²), govorimo o bolezenski albuminuriji ali mikroalbuminuriji (3, 4).

V literaturi je splošno priznано, da je mikroalbuminurija kazalec generalizirane poškodbe žilnega endotela (28). Je občutljiv in specifičen pokazatelj prisotnosti KLB pri bolnikih, ki imajo sladkorno bolezen, arterijsko hipertenzijo ali glomerulno bolezen, hkrati pa tudi pomemben pokazatelj povečanega tveganja za nastanek srčno-žilnih zapletov in smrti ter hitrejše napredovanje KLB (2, 28–33). Tveganje narašča linearno s povečevanjem albuminurije in je ob prehodu v proteinurijo še večje (3, 34, 35).

Tubulna proteinurija je posledica tubulo-intersticijskih bolezni, lahko se pojavi tudi pri veliki glomerulni proteinuriji zaradi reabsorpcijske okvare tubulov. Dobra pokazatelj tubulne okvare ledvic sta predvsem alfa-1-mikroglobulin in N-acetil- β -D-glukozaminidaza (NAG) (3, 5, 23, 26).

Alfa-1-mikroglobulin je beljakovina z majhno molekulsko maso, ki večinoma nastaja v jetrih, pojavlja pa se tudi v mnogih drugih organih in krvni plazmi. V ledvicah se neovirano filtrira in v 99% reabsorbira v proksimalnih tubulnih celicah, kjer se razgradi, zato se le majhne količine izločijo s sečem. Z merjenjem koncentracije alfa-1-mikroglobulina v seču lahko ocenimo delovanje proksimalnih tubulov, saj se pri njihovi okvari zmanjša reabsorpcija in poveča izločanje alfa-1-mikroglobulina v seču (36).

Encim NAG se nahaja v lizosomih proksimalnih tubulov. V fizioloških pogojih je dnevna variabilnost v izločanju tega encima majhna (37). Sodeluje pri znotrajcelični presnovi večjih molekul, ki se v primeru glomerulne okvare filtrirajo v glomerulu, reabsorbirajo ali razgradijo v proksimalnem tubulu, nato pa se skupaj z NAG in drugimi lizosomskimi encimi izločajo v seč. Tubulna proteinurija zaradi tubulo-intersticijskih bolezni navadno ne presega 2 g dnevno (25).

Zaradi povečanega nastajanja beljakovin z majhno molekulsko maso, kot so mioglobin, beta-2-mikroglobulin ali lahke verige kapa in lambda, nastane prelivna proteinurija. Povečano nastajanje teh beljakovin je posledica različnih bolezni.

Beta-2-mikroglobulin je kot komponenta molekul humanega levkocitnega antigena I (angl. *major histocompatibility complex I*, MHC I) prisoten na skoraj vseh celicah v te-

lesu in se v majhnih količinah pojavlja v serumu, likvorju in urinu zdravih oseb. Njegova količina pa je višja pri ljudeh s tubulno proteinurijo, ledvično odpovedjo in tistih, ki imajo transplantirano ledvico. Lahke verige lambda in kapa nastajajo pri mieloproliferativnih boleznih, povečane količine mioglobina pa se pojavijo pri razpadu mišic v procesu rhabdomiolize in sindromu utesnitve mišic. Beljakovine se filtrirajo v glomerulu, v seču pa se pojavijo, ko je presežen tubulni maksimum za reabsorpcijo določene beljakovine. Ko se vsa količina beljakovin ne more reabsorbirati v proksimalnih tubulnih celicah, se njihov presežek izloči s sečem (3, 5, 26). Prelivna proteinurija je lahko blaga, zmerna ali nefrotska (25).

Določanje proteinurije

Izločanje beljakovin s sečem povečajo telesna aktivnost, stres, akutna vnetna stanja, povišana telesna temperatura, neurejen zvišan arterijski tlak, zvišana koncentracija glukoze v krvi, srčno popuščanje, vnetje sečil in nosečnost. Prisotna je, če jo dokažemo v dveh od treh pregledanih vzorcev seča v obdobju treh tednov do treh mesecev (4, 25, 34, 35, 38–40).

Kot prvo presejalno preiskavo uporabljamo preiskavo vzorca seča s testnim lističem za analizo seča, s katerim določamo tudi druge kemične lastnosti seča, kot so pH, relativna gostota, beljakovine, glukoza, metilketoni, nitriti, urobilinogen, bilirubin, hemoglobin, prisotnost levkocitov, eritrocitov in beljakovin (27). Reagent na lističu je občutljiv na prisotnost albuminov, manj pa za druge beljakovine, kot so imunoglobulini ali lahke verige v seču. Barvno reakcijo reagenta na lističu ocenimo z oznako 0 za negativno in s številka mi od 1 do 4 za različne stopnje pozitivnosti (4). Slaba lastnost preiskave je subjektivno določanje vrednosti na podlagi primerjave barve na testnem lističu z referenčno vrednostjo v obliki barve, ki jo določen proizvajalec poda kot standard. Izvid je lahko lažno negativen, če so v vzorcu seča beljakovine s pozitivnim nabojem, saj je testni reagent nanje neobčutljiv, in v primeru preveč razredčene ga seča. Pri koncentriranem seču je proteinurija precenjena. Lažno pozitiven izvid je lahko posledica alkalnega pH seča (pH > 7), prisotnosti krvi, razkužila klorheksidina, umetnih

barvil ali jodnega kontrastnega sredstva, uporabljenega v zadnjih 24 urah (9, 11, 25).

S testnim lističem praviloma dokažemo samo albuminurijo, zato vedno sočasno določamo proteinurijo tudi s sulfosalicilno kislino ali drugo precipitacijsko metodo, s katero zaznamo prisotnost vseh beljakovin in ne samo albuminov. Na ta način lahko odkrijemo tudi prelivno ali tubulno proteinurijo. Metoda temelji na oceni motnosti precipitata. Lažno pozitiven izvid je lahko posledica uporabe nekaterih zdravil (tolectin, tolbutamid, antibiotiki) in kontrastnih sredstev (4, 27).

Če s testiranjem s testnim lističem in precipitacijsko metodo dokažemo proteinurijo, jo je potrebno natančneje kvantitativno ovrednotiti. Večina smernic predlaga določitev različnih beljakovin v seču v razmerju z izločeno količino kreatinina. Izločena koncentracija beljakovin v seču namreč ni odvisna samo od količine izločenih beljakovin, temveč nanjo vplivajo tudi spremembe v koncentriranosti seča. Če je preiskovanec veliko pil in je posledično količina izločenega seča večja, potem je zaradi razredčenosti vzorca proteinurija lahko navidezno manjša in obratno. Z uporabo razmerja z izločenim kreatininom namesto absolutne vrednosti koncentracije beljakovin v seču se izognemo vplivu različnega vnosa tekočine (11, 41–44). Metodi, ki ju pri nas večinoma uporabljamo za določitev beljakovin v vzorcu seča, sta barvna metoda pirogalol in encimska reakcija (4). Rezultat podamo kot razmerje količine beljakovin v g/mol kreatinina (u-beljakovine/u-kreatinin). Kot bolezenski izvid štejemo vrednost več kot 20 g beljakovin/mol kreatinina (15).

Če proteinurije ne dokažemo, lahko iščemo mikroalbuminurijo, zato določimo razmerje med albumini in kreatininom (u-albumin/u-kreatinin) v vzorcu seča. Bolezenska najdba je razmerje več kot 3 g albuminov/mol kreatinina v vzorcu seča ali več kot 30 mg albuminov v 24-urnem zbranem seču (4, 27, 28, 32). Ko potrdimo proteinurijo, določimo še vrsto proteinurije: določimo koncentracijo albuminov, IgG, alfa-1-mikroglobulina in NAG v seču. Rezultat prav tako podamo v g/mol kreatinina (27).

Najbolj natančno ovrednotimo izločanje beljakovin v 24-urnem zbranem seču, ki je pri kliničnem delu še vedno nepogrešljiv zlati

standard. Preiskava je zamudna, zahteva veliko motiviranost in sodelovanje preiskovanca, zato vzorci pogosto niso popolno zbrani. Ali je vzorec primerno zbran, ocenimo z določanjem vrednosti celokupnega kreatinina v seču in izračunamo njegovo izločanje na kg telesne teže preiskovanca (4, 27, 28, 32). Izločanje kreatinina se pri istem preiskovancu v krajšem časovnem obdobju le minimalno spreminja. Referenčne vrednosti so za moške 120–230 $\mu\text{mol/kg}$ telesne teže, za ženske pa 124–194 $\mu\text{mol/kg}$ telesne teže in se z leti spreminjajo (43, 45, 46).

Odvzem seča

Številni dejavniki, kot so izločanje seča, prehrana, stradanje, telesni napor, počitek, čas zadrževanja seča v sečnem mehurju, okužba, menstruacija pri ženskah in ejakulacija semena pri moških, vplivajo na sestavine seča. Da se izognemo vplivu teh dejavnikov na vrednotenje preiskav, je potreben načrtovan in standardiziran postopek pravilnega odvzema seča (4).

Pri načrtovanem odvzemu seča zaradi diagnostike morebitne ledvične bolezni preiskovanca vedno opozorimo, naj dva dni pred odvzemom ne bo fizično aktiven in naj ne uživa rdečega mesa, saj oboje pomembno vpliva na določitev proteinurije tako zaradi vpliva na kreatinin kot zaradi povečanja izločanja beljakovin po beljakovinskem obroku (10, 47). Moške opozorimo, naj bodo dan pred preiskavo spolno vzdržni, pri ženskah pa zaradi kontaminacije seča s krvjo preiskav seča v času menstruacije ne opravljamo (4, 48).

Pokončen položaj telesa vpliva na izločanje beljakovin s sečem predvsem zaradi spremembe tlaka in regulacije pretoka skozi ledvice ob aktivaciji osi renin-angiotenzin-al-dosteron, ko vstanemo iz ležečega položaja (9).

Zaradi uporabe razmerja med posameznimi vrstami beljakovin in kreatininom v seču je potrebno upoštevati dejavnike, ki vplivajo na serumsko koncentracijo kreatinina in posledično na količino izločenega kreatinina v seču (9, 10, 12, 44, 49–51). Čeprav je pri zdravih preiskovancih opisana razlika v izločanju kreatinina čez dan (ob 16. uri je višja kot ob 8. uri zjutraj), pa pri bolnikih z zmanjšano GF te razlike niso opisali (12).

Praviloma vedno preiskujemo svež vzorec seča. V epidemioloških študijah so pogosto vzorce seča pred analizo zamrzovali, v eni raziskavi celo za tri leta na -20°C , ali jih shranjevali v hladilniku na 4°C , vendar zamrzovanje vzorcev seča vpliva na vrednost beljakovin v seču, saj zmanjša imunogenost albuminov. Posledično je rezultat albuminurije pri imunonefelometrični metodi podcenjen (36, 43, 46, 52).

Čas odvzema seča za določanje proteinurije in albuminurije

Največkrat za presejalne preiskave uporabimo naključni vzorec seča, ki ga bolnik odda tekom dneva, ko obiše zdravnika, in brez predhodne priprave. Vzorec zaradi različne količine popite tekočine, telesnega napora in ostalih nepredvidljivih že naštetih dejavnikov ne odraža stacionarnega stanja, ima veliko variabilnost in je slabše primerljiv s 24-urnim zbranim sečem (11, 25, 42, 44).

V številnih objavljenih priporočilih za odkrivanje KLB v Veliki Britaniji, ZDA, Franciji, Avstraliji in Kanadi priporočajo kot presejalno preiskavo za ugotavljanje proteinurije ali albuminurije prvi vzorec seča (15, 32, 35, 53, 54). Priporočila temeljijo na epidemioloških raziskavah, s katerimi so pokazali, da je prvi jutranji vzorec bolj primerljiv z analizo 24-urnega zbranega seča kot naključni vzorec seča, saj se pri odvzemu prvega jutranjega vzorca izognemo vplivu morebitne ortostatске proteinurije, telesne aktivnosti, prekomernemu razredčenju seča in vplivu hrane (15, 29, 32, 35, 44, 45, 53–57).

Večina epidemioloških raziskav, ki so bile temelj za priporočila, je primerjala prvi jutranji vzorec z naključnim vzorcem seča, vzetim tekom dneva. Rezultati naključnega vzorca so bili v primerjavi z jutranjim vzorcem manj primerljivi s 24-urno proteinurijo, saj so bili pogostejši, v katerih so preiskovanci oddali seč, zelo različni. Imeli so namreč različen vnos tekočine, hrane in so bili različno fizično aktivni. Za razliko od naključnega vzorca je bil prvi jutranji vzorec oddan takoj, ko je preiskovanec vstal iz postelje, zato so bili pogoji najbolj standardizirani, in ker ponoči ležimo, ne jemo in ne pijemo, je bila tudi variabilnost med preiskovanci najmanjša (29, 43–46, 55, 57–59).

V praksi pa je prvi vzorec seča pri ambulantnem bolniku težko odvzeti, saj sta za to potrebna dva obiska pri zdravniku – prvi, ko prejme navodila in pripomočke za odvzem seča doma, in drugi, ko vzorec prinese v ambulanto. Odvzem jutranjega vzorca seča oceeni proteinurijo po najugodnejših fizioloških pogojih, to je v času počitka, ki v primerjavi s časom dnevne aktivnosti predstavlja le eno tretjino dneva. Kar dve tretjini dneva se gibljemo v pokončnem položaju, pijemo tekočino in jemo, zato je zelo verjetno, da prvi vzorec seča ni najustreznejši za iskanje bolezenske proteinurije, ker jo lahko podceni.

Namen naše raziskave je bil primerjati albuminurijo in proteinurijo v različnih vzorcih seča bolnikov s KLB z albuminurijo in proteinurijo, določeno v vzorcu 24-urnega zbranega seča. Želeli smo potrditi hipotezo, da prvi jutranji seč ni primeren za oceno albuminurije in proteinurije, ker jo podceni. Prav tako pa smo želeli ugotoviti, kateri vzorec je najprimernejši za določanje glomerulne, tubulne in celokupne proteinurije.

V prospektivni raziskavi je sodelovalo 20 bolnikov s KLB. Vključitveni kriteriji so bili: starost nad 18 let, s predhodnimi preiskavami potrjena KLB zaradi kroničnega glomerulonefritisa, proteinurija nad 150 mg dnevno in odsotnost aktivne okužbe. Izključitveni kriteriji so bili: nosečnost, aktivna vnetna bolezen, srčno popuščanje in končna ledvična odpoved.

Zaradi možnih napak pri zbiranju 24-urnega seča smo izbrali motivirane preiskovance, ki so dobili natančna pisna navodila. Preiskovancev z aktivno okužbo, ki dokazano poveča izločanje beljakovin v seču, in nosečnic v raziskavo nismo vključili. Zaradi vpliva na izločanje beljakovin v seču smo izključili tudi preiskovance s srčnim popuščanjem. Prav tako smo standardizirali pogoje zbiranja vzorcev seča, pitja tekočine in vnosa hrane (60).

Pri bolnikih s KLB, kjer smo primerjali albuminurijo in proteinurijo v različnih vzorcih seča (prvega jutranjega, drugega jutranjega, vzorec ob 12., 15., 18. in 21. uri) z albuminurijo in proteinurijo, določeno v vzorcu 24-urnega zbranega seča, smo ugotovili, da sta bili v prvem jutranjem vzorcu seča podcenjeni tako albuminurija kot proteinurija. Posledično podcenjene albuminurije in proteinurije

v prvem jutranjem seču pomeni spregledano ledvično bolezen (60). Če je v vzorcu seča albuminurija ali proteinurija lažno pozitivna, v praksi to pomeni, da bolnik opravi dodatne preiskave z zbiranjem 24-urnega seča, s katerimi najdbo potrdimo ali ovržemo. In ta možnost je za potencialnega bolnika zagotovo ugodnejša, saj ne predstavlja tveganja za poslabšanje zdravstvenega stanja.

Za oceno glomerulne proteinurije, to je albuminurije in izločanje IgG, je bil od vseh najprimernejši drugi vzorec seča, ki je za razliko od prvega vzorca oboje precenil (60). Povečanje albuminurije in proteinurije v končnem položaju je verjetno povezano z aktivacijo osi renin-angiotenzin in povečanim izločanjem angiotenzina II. Slednji zaradi kontrakcije eferentne arteriole zveča znotrajglomerulni filtracijski tlak, kar posledično poveča glomerulno proteinurijo, torej tako albuminurijo kot izločanje IgG (9).

Za oceno tubulne proteinurije sta bila najprimernejša vzorec seča ob 15. uri za NAG in vzorec seča ob 18. uri za alfa-1-mikroglobulin. V drugem jutranjem vzorcu je bila tubulna proteinurija v obeh primerih precenjena (60). Dnevna variabilnost izločanja alfa-1-mikroglobulina je bila pri zdravih preiskovancih že opisana. Dejavniki, ki vplivajo na dnevno variabilnost izločanja te beljakovine, so večja hitrost izločanja seča čez dan, pokončni položaj telesa, večja fizična aktivnost in spremembe v GF (36). Ugotovili smo, da je bila tubulna proteinurija največja v času največjega izločanja albuminov in IgG, kar pripisujemo večji obremenitvi tubulov zaradi reabsorpcije albuminov in IgG ter posledični reabsorpcijski okvari (23, 60).

Celokupna proteinurija je pri glomerulnih boleznih odraz prepletanja različnih mehanizmov, ki vplivajo tako na glomerulno kot tudi na tubulno proteinurijo, zato lahko ob različnih delih dneva pričakujemo veliko variabilnost v vrednostih. Za določitev celokupne proteinurije je bil z vzorcem 24-urnega zbranega seča najbolj primerljiv vzorec ob 21. uri, ko je bila tudi variabilnost določitev majhna, vendar pa je v praksi zaradi analitskih pogojev to težje izvedljivo (60). Tudi v raziskavi, kjer so primerjali proteinurijo v 6- do 12-urnem zbranem seču ob različnih časovnih intervalih s 24-urno proteinurijo, so ugotovi-

li, da je bila proteinurija v seču, zbranim od 18. ure zvečer do 6. ure zjutraj, najustreznejše nadomestilo 24-urnega zbiranja seča (61).

Slednje izsledke bi bilo potrebno preveriti še na večji skupini bolnikov, saj je bila variabilnost dnevni določitev različnih vrst beljakovin v vzorcih seča velika. Nadaljnje raziskovanje bi lahko potekalo v smeri iskanja morebitnih razlik v izločanju različnih beljakovin in tubulnih encimov pri bolnikih, ki imajo nefrotsko ali nenefrotsko proteinurijo, saj menimo, da je dnevni vzorec pri bolnikih z nefrotsko proteinurijo drugačen in bi to lahko spremenilo njihove nadaljnje diagnostične preiskave in zdravljenje (60).

Na osnovi naših dognanj bi bil drugi jutranji vzorec seča kot presejalna preiskava določanja albuminurije in proteinurije primernejši od prvega jutranjega vzorca seča. Menimo, da bi tako lahko odkrili tudi tiste bolnike s KLB, ki so imeli do sedaj v prvem jutranjem vzorcu seča lažno negativne izsledke ali podcenjeno albuminurijo in proteinurijo, in jim omogočili ustrezno zdravljenje, s tem pa izboljšali kvaliteto življenja in podaljšali preživetje (60).

ZAKLJUČKI

KLB se v različnih delih sveta v povprečju pojavlja že pri vsakem desetem odraslem človeku. Najpomembnejša pokazateljica KLB sta zmanjšanje oGF pod 60 ml/min/1,73 m² in proteinurija oz. albuminurija. Hitrost GF merimo s pomočjo očiščene snovi, ki se v ledvicah v celoti filtrira, ne pa reabsorbira ali izloča v ledvičnih tubulih. Najpogosteje ocenimo GF s pomočjo enačb iz serumske koncentracije kreatinina ali izmerimo očišček kreatinina. Pomagamo si lahko tudi z določanjem cistatina C ali radioizotopskimi preiskavami, ki pa jih v praksi le redko uporabljamo.

Albuminurija in proteinurija sta zgodnja pokazateljica ledvične okvare, saj sta pogosto prisotni še pred zmanjšanjem hitrosti GF. Znano je tudi, da sta pomembna dejavnika, ki pospešita slabšanje ledvičnega delovanja, in kazalca izrazito povečanega tveganja za nastanek srčno-žilnih bolezni in smrtnosti. Zato je zelo pomembno, da ju pravočasno odkrijemo in pravilno ovrednotimo njune vrednosti v vzorcih seča.

Za zlati standard določanja albuminurije in proteinurije velja določitev beljakovin v 24-urnem zbranem seču. Zaradi zamudnosti in zahtevnosti take preiskave v smernicah kot presejalno preiskavo priporočajo določitev proteinurije in albuminurije v prvem jutranjem seču, izraženo z razmerjem med izločeno količino beljakovin in kreatininom v vzorcu seča. Priporočila temeljijo na izsledkih večine epidemioloških raziskav, ki so primerjale prvi jutranji vzorec z naključnim vzorcem seča, vzetim tekom dneva.

Za večino najpogostejših KLB je značilna glomerulna proteinurija. V naši raziskavi smo ugotovili, da je za oceno glomerulne proteinurije, to je albuminurije in izločanje IgG, najprimernejši drugi vzorec jutranjega seča. Zato menimo, da so preiskave drugega jutranjega vzorca seča kot presejalne preiskave za odkrivanje KLB povednejše od preiskav vzorca prvega jutranjega seča.

LITERATURA

1. Hojs R, Gorenjak M, Krsnik M, et al. Presejalne metode za kronično ledvično bolezen: ocena glomerulne filtracije. *Isis*. 2009; 18 (3): 44–6.
2. Vassalotti JA, Stevens LA, Levey AS. Testing for chronic kidney disease: A position statement from the National kidney foundation. *Am J Kidney Dis*. 2007; 50 (2): 169–80.
3. Lindič J. Preiskave ledvičnega delovanja. In: Kovač D, Lindič J, Malovrh M, et al., eds. *Bolezni ledvic*. 2nd ed. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center; 2009. p. 9–17.
4. Lindič J, Flisar Ž, Krsnik M, et al. Presejalne metode za kronično ledvično bolezen: ocena proteinurije in albuminurije. *Isis*. 2009; 18 (4): 42–6.
5. Regeniter A, Freidank H, Dickenmann M, et al. Evaluation of proteinuria and GFR to diagnose and classify kidney disease: Systematic review and proof of concept. *Eur J Intern Med*. 2009; 20 (6): 556–61.
6. Malnarič V, Kaplan Pavlovčič S. Ali arterijsko hipertenzijo pri bolnikih z IgA nefropatijo dobro zdravimo. *Zdrav Vestn*. 2007; 76 (9): 539–43.
7. James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *Lancet*. 2010; 375 (9722): 1296–309.
8. Rupnik M. Fiziologija ledvic. *Med Razgl*. 2005; 44 (3): 235–56.
9. Israni AK, Kasiske B. Laboratory assessment of kidney disease: clearance, urinalysis, and kidney. In: Brenner BM, ed. *Brenner and Rector's The kidney*. 8th ed. Vol. 1. Philadelphia: Saunders Elsevier; c2008. p. 724–56.
10. 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 (2): 227–30.
11. Newman DJ, Pugia MJ, Lott JA, et al. Urinary protein and albumin excretion corrected by creatinine and specific gravity. *Clin Chim Acta*. 2000; 294 (1–2): 139–55.
12. Rapoport A, Husdan H. Endogenous creatinine clearance and serum creatinine in the clinical assessment of kidney function. *Can Med Assoc J*. 1968; 99 (4): 149–56.
13. Lindič J. Ocena glomerulne filtracije in ledvična bolezen. In: Fras Z, Poredoš P, eds. *Zbornik prispevkov / 52. Tavčarjevi dnevi, Portorož, 4.–6. november 2010: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino; 2010*. Ljubljana: Littera Picta. p. 143–54.
14. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in Renal disease study group. *Ann Intern Med*. 1999; 130: 461–70.
15. Crowe E, Halpin D, Stevens P. NICE clinical guideline 73: Chronic kidney disease: Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. *BMJ*. 2008; 337: a1530.
16. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009; 150 (9): 604–12.
17. Bevc S, Ekart R, Hojs R. Serumski cistatin C – nov označevalec glomerulne filtracije. *Med Razgl*. 2006; 45 (3): 293–9.
18. Grubb A, Nyman U, Björk J, et al. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin Chem*. 2005; 51 (8): 1420–31.

19. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Amr Soc Nephrol.* 2009; 20 (3): 629–37.
20. Hallan SI, Orth SR. The KDOQI 2002 classification of chronic kidney disease: for whom the bell tolls. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25 (9): 2832–6.
21. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3.418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2008; 51 (3): 395–406.
22. Anderson S, Komers R, Brenner BM. Renal and systemic manifestations of glomerular disease. In: Brenner BM, Rector FC, eds. *Brenner and Rector's the kidney.* 8th ed. Vol. 1. Philadelphia: Saunders Elsevier; c2008. p. 820–4.
23. D' Amico G, Bazzi C. Pathophysiology of proteinuria. *Kidney Int.* 2003; 63 (3): 809–25.
24. Haraldsson B, Nyström J, Deen WM. Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria. *Physiol Rev.* 2008; 88 (2): 451–87.
25. Blaustein DA, Kumar R, Goyzueta JD. Isolated proteinuria: diagnosis and evaluation. *Prim Care Update Ob/Gyns.* 1995; 2 (6): 204–6.
26. Siede WH, Regeniter A. Proteinuria – Diagnostics and Interpretation with Marker Proteins: Computerising Processing and Report («MDI-LabLink»). From the meeting «Proteins: from the Laboratory to the Clinic» [internet]. Cormano: Castrocara: New Scientific Company; 2001 [citirano 2010 Aug 11]. Dosegljivo na: http://www.efree-control.com/pdf/nsc/CCaro_Proteinuria_EN_040601.pdf
27. Lindič J. Pregled seča. In: Kovač D, Lindič J, Malovrh M, et al., eds. *Bolezni ledvic.* 2nd ed. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center; 2009. p. 19–35.
28. Kutter D, Kremer A, Bousser F, et al. A simple and inexpensive screening test for low protein levels in urine. *Clin Chim Acta.* 1997; 258 (2): 231–9.
29. Pontremoli R, Sofia A, Ravera M, et al. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in essential hypertension; the MAGIC study. *Microalbuminuria: a Genoa investigation on complications.* *Hypertension.* 1997; 30 (5): 1135–43.
30. Pontremoli R, Nicoletta C, Viazzi F, et al. Microalbuminuria is an early marker of target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens.* 1998; 11 (4): 430–8.
31. Marre M. Microalbuminuria and prevention of renal insufficiency and cardiovascular diseases. *Am J Hypertens.* 1998; 11 (7): 884–6.
32. Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): A position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 1999; 33 (5): 1004–10.
33. Redon J, Morales-Olivas F, Galgo A, et al. Urinary albumin excretion and glomerular filtration rate across the spectrum of glucose abnormalities in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17 (12 Suppl 3): 236–45.
34. Mogensen CE. Introduction: Nature of microalbuminuria, proteinuria and progressive renal disease. *J Diabetes Complications.* 1995; 9 (1): 2–6.
35. Halimi JM, Hadjadj S, Aboyans V, et al. Microalbuminuria and urinary albumin excretion: French clinical practice guidelines. *Diabetes Metab.* 2007; 33 (4): 303–9.
36. Andersson L, Haraldsson B, Johansson C, et al. Methodological issues on the use of urinary alpha-1-microglobuline in epidemiological studies. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23 (4): 1252–6.
37. Turecky L, Uhlíková E. Diagnostic significance of urinary enzymes in nephrology. *Bratisl Lek Listy.* 2003; 104 (1): 27–31.
38. Rowe DJ, Bagga H, Betts PB. Normal variations in rate of albumin excretion and albumin to creatinine ratios in overnight and daytime urine collections in non-diabetic children. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985; 291 (6497): 693–4.
39. Gomes MB, Lucchetti MR, Gonçalves MFR, et al. Influence of first morning urine volume, fasting blood glucose and glycosylated hemoglobin on first morning urinary albumin concentration. *Braz J Med Biol Res.* 1997; 30 (2): 191–6.
40. Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of protein : creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. *Clin Chem.* 2005; 51 (9): 1577–86.
41. Morgenstern BZ, Butani L, Wollan P, et al. Validity of protein-osmolality versus protein-creatinine ratios in the estimation of quantitative proteinuria from random samples of urine in children. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41 (4): 760–6.
42. Ewald B, Attia J. Which test to detect microalbuminuria in diabetic patients? A systematic review. *Aust Fam Physician.* 2004; 33 (7): 565–7.
43. Gansevoort RT, Brinkman J, Bakker SJL, et al. Evaluation of measures of urinary albumin excretion. *Am J Epidemiol.* 2006; 164 (8): 725–7.
44. Lambers Heerspink HJ, Brantsma AH, de Zeeuw D, et al. Albuminuria assessed from first-morning-void urine samples versus 24-hour urine collections as a predictor of cardiovascular morbidity and mortality. *Am J Epidemiol.* 2008; 168 (8): 897–905.

45. Ruggenti P, Gaspari F, Perna A, et al. Cross sectional longitudinal study of spot morning urine protein : creatinine ratio, 24 hour urine protein excretion rate, glomerular filtration rate, and end stage renal failure in chronic renal disease in patients without diabetes. *BMJ*. 1998; 316 (7130): 504–9.
46. Dyer AR, Greenland P, Elliott P, et al. Evaluation of measures of urinary albumin excretion in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol*. 2004; 160 (11): 1122–31.
47. Walls J. Role of proteinuria in progressive renal disease: Relationship between proteinuria and progressive renal disease. *Am J Kidney Dis*. 2001; 37 (1 Suppl 2): 13–6.
48. Davidson MB, Smiley JF. Relationship between dipstick positive proteinuria and albumin : creatinine ratios. *J Diabetes Complications*. 1999; 13 (1): 52–5.
49. Incerti J, Zelmanovitz T, Camargo JL, et al. Evaluation of tests for microalbuminuria screening in patients with diabetes. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20 (11): 2402–7.
50. Mattix HJ, Hsu CY, Shaykevich S, et al. Use of the albumin/creatinine ratio to detect microalbuminuria: implication of sex and race. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13 (4): 1034–9.
51. Jacobs DR Jr, Murtaugh MA, Steffes M, et al. Gender- and race-specific determination of albumin excretion rate using albumin-to-creatinine ratio in single, untimed urine specimens. *Am J Epidemiol*. 2002; 155 (12): 1114–9.
52. Khawali C, Andriolo A, Ferreira SR. Comparison of methods for urinary albumin determination in patients with type 1 diabetes. *Braz J Med Biol Res*. 2002; 35 (3): 337–43.
53. Caring for Australians with Renal Impairment (CARI). The CARI Guidelines. Urine Protein as Diagnostic Test: testing for proteinuria. *Nephrology (Carlton)*. 2004; 9 (Suppl 3): 3–7.
54. Levin A, Hemmelgarn B, Culeton B, et al. Canadian Society of Nephrology: 2008 guidelines for the management of chronic kidney disease. *CMAJ*. 2008; 179 (11): 1154–62.
55. Gansevoort RT, Verhave JC, Hillege HL, et al. The validity of screening based on spot morning urine samples to detect subjects with microalbuminuria in the general population. *Kidney Int*. 2005; 67 Suppl 94: 28–35.
56. Gansevoort RT, Brinkman J, Bakker SJL, et al. Respond to »Using measures of albumin excretion«. *Am J Epidemiol*. 2006; 164 (8): 731–2.
57. Gansevoort RT, Lambers Heerspink, Witte EC. Methodology of screening for albuminuria. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22 (8): 2109–11.
58. Guy M, Newall R, Borzomato J, et al. Diagnostic accuracy of the urinary albumin: creatinine ratio determined by the CLINITEK Microalbumin and DCA 2000+ for the rule-out of albuminuria in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta*. 2009; 399 (1–2): 54–8.
59. Witte EC, Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, et al. First morning voids are more reliable than spot urine samples to assess microalbuminuria. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20 (2): 436–43.
60. Purg D, Skamen J. Primerjava ocene albuminurije in proteinurije v različnih vzorcih seča [raziskovalna naloga]. [Ljubljana]: Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani; 2010.
61. Fine DM, Ziegenbein M, Petri M, et al. A prospective study of protein excretion using short-interval timed urine collections in patients with lupus nephritis. *Kidney Int*. 2009; 76 (12): 1284–8.
62. Viswanathan V, Chamukuttan S, Kuniyil S, et al. Evaluation of a simple, random urine test for prospective analysis of proteinuria in type 2 diabetes: a six year follow-up study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000; 49 (2–3): 143–7.
63. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, et al. 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 (9731): 2073–81.

Prispelo 5. 3. 2011