

ПРОТЕИНУРИЈА: ДИЈАГНОСТИЧКА СТРАТЕГИЈА БАЗИРАНА НА ОДРЕЂИВАЊУ РАЗЛИЧИТИХ ПРОТЕИНА МОКРАЋЕ

Биљана СТОЈИМИРОВИЋ¹, Дејан ПЕТРОВИЋ²

1. Институт за урологију и нефрологију, Клиника за нефрологију, Клинички центар Србије, Београд;
2. Клиника за урологију и нефрологију, КБЦ „Крагујевац”, Крагујевац

КРАТАК САДРЖАЈ

Базална мембрана гломерула представља механичку и електричну препреку за пролазак протеина плазме. Механичка препрека се састоји од цилиндричних пора и филтрационих пукотина, а негативан слој наелектрисања на спољашњој и унутрашњој страни базалне мембране гломерула, који је изграђен од хепаран сулфата и сијалогликопротеина, обезбеђује електричну препреку. Дијагностичка стратегија базирана на различитим протеинима мокраће омогућава разликовање типа протеинурије. У зависности од етиологије, протеинурија може бити преренална, ренална и постренална. Анализирањем албумина, α_1 микроглобулина, имуноглобулина G и α_2 макроглобулина, заједно са укупним протеинима у мокраћи, могу се разликовати узроци пререналне, реналне (гломерулска, тубулска, гломеруло-тубулска) и постреналне протеинурије. Правовремено дијагностиковање и разликовање типа протеинурије од великог је терапијског значаја.

Кључне речи: протеинурија, α_1 микроглобулин, албумин, имуноглобулин G, α_2 макроглобулин, цистатин C, дијагностичка стратегија.

УВОД

У физиолошким условима базална мембрана гломерула представља механичку и електричну препреку за пролазак већине протеина плазме.

Механичку препреку чине цилиндричне поре и филтрационе пукотине. Према величини се разликују две врсте пора – мале и велике. Већину пора чине мале поре, пречника од 29 до 31 \AA , кроз које пролазе протеини плазме мале молекулске масе ($<40\text{ kD}$). Преостали, веома мали број пора чине велике поре, пречника 90-115 \AA , кроз које пролазе протеини плазме средње (40-80 kD) и велике молекулске масе ($>80\text{ kD}$) [1-5]. Осим ове две групе пора, у нетакнутом зиду капилара гломерула присутни су веома ретки мембрански шантови, довољно широки да дозвољавају пролазак изразито великих протеина плазме, као што је имуноглобулин M (молекулска маса 900 kD , пречник 120 \AA) [2-5]. Филтрационе пукотине, величине 20-50 nm , јесу главна механичка препрека за пролазак протеина плазме средње и велике молекулске масе [1].

Негативан слој наелектрисања на спољашњој и унутрашњој страни базалне мембране гломерула, који је последица присуства хепаран сулфата и сијалогликопротеина, одговоран је за електричну препреку [1]. Губитак негативног наелектрисања на унутрашњем слоју зида капилара гломерула повећава пречник малих пора са 31 \AA на 39 \AA за негативно наелектрисане молекуле. Ова промена величине пора омогућава пролазак албумина, али не и имуноглобулина G [6-9].

Више од 99% филтрованих протеина реапсорбује се у проксималним тубулима, а најважнију улогу у томе имају ћелије S_1 сегмента проксималних тубула [1]. Реапсорпција протеина омогућава процес ендцитозе, која започиње на површини епителних ћелија проксималних тубула везивањем филтрованих протеина за рецепторе [6-9]. У епителним ћелијама про-

ксималних тубула доказана су два система за реапсорпцију протеина. У физиолошким условима функционише систем реапсорпције протеина ниског капацитета, док повећана филтрација протеина активира систем реапсорпције протеина високог капацитета [6]. Реапсорпција филтрованих протеина одиграва се помоћу гликопротеина кубилина и мегалина. Кубилин има молекулску масу од 460 kD . Налази се у четкастом покрову епителних ћелија проксималних тубула и рецептор је за албумин, липопротеине велике густине (HDL), апопротеин A-I и трансферин [6]. Мегалин је трансмембрански гликопротеин молекулске масе од 600 kD и служи као рецептор за липопротеине ниске густине (LDL), ретинол-везујући протеин (*retinol-binding protein* – RBP), β_2 микроглобулин, α_1 микроглобулин и витамин D-везујући протеин (*vitamin D-binding protein* – DBP) [6]. Реапсорпција имуноглобулина G (IgG) одиграва се помоћу IgG рецептора (*FcRn*), који је смештен у четкастом покрову епителних ћелија проксималних тубула [6].

У патолошким условима, због повећане пропустљивости базалне мембране гломерула, повећава се филтрација протеина плазме средње и велике молекулске масе [10, 11]. Повећана филтрација протеина покреће механизам адаптације тубула, којим бубрег покушава да што већу количину филтрираних протеина врати организму. Долази до активације система реапсорпције протеина високог капацитета, повећава се број лизозома, посебно у ћелијама S_2 сегмента *pars convoluta* проксималних тубула, као и активност протеолитичких ензима и катепсина B и L у овим ћелијама [1, 6]. То повећава тубулску реапсорпцију протеина до тачке zasiћења. Када се превазиђе максимални капацитет тубула за реапсорпцију протеина настаје протеинурија.

Под протеинуријом се подразумева појава протеина у мокраћи у дневној количини која је већа од 150 $\text{mg}/1,73\text{ m}^2/24\text{ h}$, односно количина укупних протеи-

на у мокраћи већа од $11,3 \text{ mg/mmol}$ креатинина ($>100 \text{ mg/g}$ креатинина) [7, 8, 12, 13].

Лабораторијски параметри

За диференцирање болести и процену функције бубрега користе се укупни протеини, албумин, α_1 микроглобулин, β_2 микроглобулин, *RBP*, *N*-ацетил- β -*D*-глюкозаминидаза, α_2 макроглобулин, имуноглобулин *G*, имуноглобулин *M*, цистатин *C* и креатинин [14-18]. Наведени параметри се могу одређивати из узорка 24-часовне мокраће или из узорка друге јутарње мокраће [17].

Укупни протеини у узорку 24-часовне мокраће се најчешће користе у клиничкој пракси. Нормално се са 24-часовном мокраћом излучи $\leq 11,3 \text{ mg/mmol}$ креатинина протеина ($\leq 100 \text{ mg/g}$ креатинина) [12]. Однос протеина и креатинина у случајном појединачном узорку јутарње мокраће поузданији је дијагностички показатељ од излучивања протеина путем мокраће за 24 часа и бољи предвиђач степена смањења јачине гломерулске филтрације и прогресије до завршног стадијума хроничне слабости бубрега [19-21]. Може се користити и за одређивање тежине протеинурије [19-21]. Нормалан однос протеина и креатинина је $<0,2$ (одговара протеинурији од $0,2 \text{ g/24 h}$), а у условима нефротске протеинурије је $>3,5$ (одговара протеинурији $>3,5 \text{ g/24 h}$) [21]. Код болесника са високим односом протеина и креатинина ($UPC > 2,7$) јачина гломерулске филтрације се смањује на $>10 \text{ ml/min/1,73m}^2$ годишње [19].

Албумин је протеин плазме молекулске масе од 69 kD и пречника молекула 36 \AA [12]. Осетљив је показатељ поремећаја гломерулске филтрације. Његова количина у мокраћи повећава се при променама наелектрисања базалне мембране гломерула („селективна” протеинурија), као и при променама величине пора базалне мембране гломерула („неселективна” протеинурија) [22]. Стабилан је у мокраћи и одређује се имунотурбидиметријском или имунонефелометријском методом. Концентрација албумина у мокраћи одређује се у узорку 24-часовне мокраће. Да би се искључио утицај диурезе, поред мерења концентрације албумина одређује се и однос албумин/креатинин у првој јутарњој мокраћи. Нормално излучивање албумина путем мокраће дефинише се као излучивање албумина мокраћом које је мање од 30 mg/24 h ($<20 \text{ \mu g/min}$) или однос албумина и креатинина у узорку прве јутарње мокраће од $<2,5 \text{ mg/mmol}$ код мушкараца и $<3,5 \text{ mg/mmol}$ код жена ($<30 \text{ mg/g}$ креатинина), или као концентрација албумина у узорку прве јутарње мокраће која је мања од 20 mg/l . Микроалбуминурија се дефинише било као излучивање албумина путем мокраће од $30\text{-}300 \text{ mg/24 h}$ или $20\text{-}200 \text{ \mu g/min}$, било као концентрација албумина у узорку прве јутарње мокраће од $20\text{-}200 \text{ mg/l}$, или као однос албумина и креатинина у узорку прве јутарње мокраће који износи $2,5\text{-}25 \text{ mg/mmol}$ код мушкараца, односно код жена $3,5\text{-}25 \text{ mg/mmol}$ (Европа) или $30\text{-}300 \text{ mg/g}$ (САД) [12, 13, 22].

Микроглобулин α_1 је протеин плазме молекулске масе (27 kD). Означава се још и као протеин

HC. У серуму се налази у више облика, и то као *HC IgA*, *HC* албумин и као слободан протеин *HC*. Слободан протеин *HC* се филтрира кроз базалну мембрану гломерула, а затим готово у потпуности реапсорбује и разграђује у епителним ћелијама проксималних тубула. Концентрација α_1 микроглобулина у серуму почиње да се повећава када се степен гломерулске филтрације снизи испод 56 ml/min [23]. Нормална концентрација слободног протеина *HC* у серуму је $\leq 10 \text{ mg/l}$. Због високе стабилности и високе нормалне вредности у мокраћи ($3\text{-}10 \text{ mg/l}$) лако се одређује имунонефелометријском методом. Горња нормална граница излучивања α_1 микроглобулина путем мокраће је $\leq 1,58 \text{ mg/mmol}$ креатинина ($\leq 14 \text{ mg/g}$ креатинина) [12]. Користи се као показатељ тубулске реапсорпције протеина. Код гломерулопатија, висока концентрација α_1 микроглобулина у мокраћи указује на захваћеност тубулоинтерстицијума патолошким процесом [12, 13, 23]. Користи се и као предвиђач степена опадања јачине гломерулске филтрације [14]. Болесници код којих је излучивање α_1 микроглобулина $\geq 3,8 \text{ mg/mmol}$ креатинина ($\geq 33,5 \text{ mg/g}$ креатинина) имају већи степен опадања јачине гломерулске филтрације у односу на болеснике код којих је излучивање α_1 микроглобулина $<3,8 \text{ mg/mmol}$ креатинина ($33,5 \text{ mg/g}$ креатинина) [14].

Микроглобулин β_2 је протеин плазме молекулске масе од 12 kD и пречника 16 \AA . Користи се као показатељ поремећаја тубулске функције. Нестабилност у мокраћи при ниском *pH* ограничава његову рутинску примену за процену оштећења тубулоинтерстицијума. Одређује се имунонефелометријском методом. Нормална концентрација β_2 микроглобулина у мокраћи је $\leq 0,02 \text{ mg/mmol}$ креатинина ($\leq 0,20 \text{ mg/g}$ креатинина). Нормална концентрација β_2 микроглобулина у серуму зависи од година старости испитаника: <60 година – $0,80\text{-}2,4 \text{ mg/l}$; ≥ 60 година – $0,80\text{-}3,0 \text{ mg/l}$ [24, 25]. Однос β_2 микроглобулина и цистатина *C* је осетљивији показатељ активности лимфолиферативних болести у односу на концентрацију самог β_2 микроглобулина у серуму [24, 25]. Према стандардима Скандинавског комитета за референтне вредности (*Scandinavian Committee of Reference Values*), референтни интервал за однос β_2 микроглобулина и цистатина *C* у серуму је $1,45\text{-}2,43$ [24, 25].

Retinol-binding protein (RBP), или протеин који везује ретинол, јесте протеин плазме мале молекулске масе (21 kD). Користи се за процену тубулске функције и степена оштећења тубулоинтерстицијума. У плазми око 90% *RBP* је везано за транстиретин, а концентрација слободног *RBP* код здравих особа износи око $5,8 \text{ mg/l}$. *RBP* се одређује имунонефелометријски и радиоимунодифузијом. Горња нормална граница *RBP* у узорку 24-часовне мокраће је $0,5 \text{ mg/l}$ ($\leq 106 \text{ \mu g/g}$ креатинина) [26, 27].

Макроглобулин α_2 је протеин плазме велике молекулске масе (720 kD) и пречника 90 \AA , па се у физиолошким условима у веома малој количини филтрира кроз базалну мембрану гломерула. Стабилан је у мокраћи и одређује се имунонефелометријском методом [12, 13]. Нормална концентрација α_2 макроглобулина у мокраћи је $\leq 1,13 \text{ mg/mmol}$ креатинина

(≤ 10 mg/g креатинина) [7, 8, 12, 13]. Повећана концентрација α_2 макроглобулина у мокраћи најчешће указује на постреналну протеинурију. У комбинацији са имуноглобулином G (IgG), користи се за разликовање реналне и постреналне хематурије [7, 8, 12, 13]. У случајевима тешког оштећења базалне мембране гломерула, које је праћено протеинуријом нефротског ранга, α_2 макроглобулин се такође може појавити у мокраћи. Због тога се α_2 макроглобулин може користити и као показатељ селективности гломерулске протеинурије [3, 9].

Имуноглобулин G (молекулска маса 150 kD, пречник молекуле 55 Å) само у незнатној количини пролази кроз базалну мембрану гломерула и излучује се путем мокраће. Користи се за процену селективности протеинурије. Осим тога, у комбинацији са α_2 макроглобулином користи се за разликовање узрока хематурије. Одређује се имунотурбидиметријском методом. Нормална концентрација IgG у мокраћи је $\leq 1,13$ g/mol креатинина (≤ 10 mg/g креатинина) [7, 8, 12, 13]. Болесници код којих је излучивање IgG путем мокраће $\geq 12,4$ mg/mmol креатинина (≥ 110 mg/g креатинина) имају већи степен снижавања бубрежне функције у односу на болеснике код којих је излучивање IgG мокраћом $< 12,4$ mg/mmol креатинина (< 110 mg/g креатинина) [14].

N-ацетил- β -D глукосамидаза је ензим смештен у лизозомима епителних ћелија проксималних тубула. Користи се код болесника са тубулоинтерстицијумским нефропатијама за разликовање акутног од хроничног обољења и као параметар за процену оштећења тубулоинтерстицијума изазваног протеинуријом [29-32]. Нормална каталитичка активност β -NAG у мокраћи износи $\geq 0,56$ U/mmol креатинина (≤ 5 U/g креатинина) [7, 8, 12, 13], а у акутном оштећењу тубулског система (нефротоксично дејство антибиотика аминогликозида) може бити већа од 1,7 U/mmol креатинина (> 15 U/g креатинина) [12, 19, 28].

Цистатин C је протеин плазме молекулске масе од 13 kD. Због мале молекулске масе, цистатин C се лако филтрира кроз базалну мембрану гломерула и више од 99% реапсорбује у епителним ћелијама проксималних тубула. Користи се за процену степена гломерулске филтрације [33-35]. Између концентрације цистатина C у серуму код особа мушког и женског пола не постоји статистички значајна разлика [34]. Нормална концентрација цистатина C у серуму, коју је предложио Национални комитет за клиничколабораторијске стандарде (National Committee for Clinical Laboratory Standards – NCCLS), износи 0,54-1,21 mg/l [34]. Цистатин C у серуму стабилан је седам дана на температури од $+20^\circ\text{C}$ до -20°C и шест месеци на температури од -80°C [34]. Одређује се имунонефелометријском методом [34]. Комбиновано мерење концентрације цистатина C у серуму и количине излучивања цистатина C путем мокраће корисно је за процену почетног смањења јачине гломерулске филтрације и оштећења проксималних тубула бубрега. Болесници са клиренсом ендогеног креатинина мањим од 30 ml/min статистички значајно излучују већу количину цистатина C путем мокраће у односу на испитанике са нормалним клиренсом ендогеног креатинина [35]. Веома ниска

концентрација цистатина C у нормалној мокраћи ($< 0,3$ mg/l) ограничава његову рутинску примену за процењивање степена тубулоинтерстицијумског оштећења [8].

Креатинин се користити као ендогени параметар за процену гломерулске функције бубрега. Концентрација креатинина у серуму повећава се када се степен јачине гломерулске филтрације смањи на приближно 60 ml/min. Између концентрације креатинина у серуму код особа мушког и женског пола постоји статистички значајна разлика. Према препорукама NCCLS, нормална концентрација креатинина у серуму износи 57-95 $\mu\text{mol/l}$ код особа женског пола и 69-111 $\mu\text{mol/l}$ код мушкараца [34].

Дијагностичка стратегија

Протеинурија, зависно од узрока, може бити преренална, ренална и постренална. Одређивање различитих протеина мокраће омогућава разликовање типа протеинурије.

Преренална протеинурија настаје услед појачаног стварања и повећане концентрације протеина плазме ниске молекулске масе, при чему је анатомски и функционални интегритет гломерула и тубула очуван. Ако је укупно излучивање протеина > 300 mg/l, а збир албумина, α_1 микроглобулина и IgG $< 30\%$ укупно излучених протеина, онда је у питању преренална протеинурија. Преренална протеинурија се може дефинисати и помоћу односа албумина и укупних протеина, који износи мање од 0,3 (албумин/укупни протеини $< 0,3$) [12, 13].

Ренална протеинурија може бити гломерулска, тубулоинтерстицијумска и гломеруло-тубулска. Гломерулска протеинурија настаје услед оштећења базалне мембране гломерула и повећања њене пропустљивости, док је анатомски и функционални интегритет тубула очуван. Гломерулска протеинурија може бити селективна и неселективна. За раздвајање селективне од неселективне гломерулске протеинурије користи се индекс селективности (SI). Индекс селективности представља однос клиренса IgG и клиренса албумина или трансферина. Болесници са IgG селективним индексом $\geq 0,2$ имају „селективну” протеинурију, док болесници код којих је однос мањи од 0,2 имају „селективну” протеинурију [9, 12, 36, 37]. Однос IgG и албумина такође помаже у раздвајању „селективне” (IgG/албумин $< 0,03$) од „неселективне” (IgG/албумин $> 0,03$) протеинурије код болести гломерула са албуминуријом $> 56,6$ mg/mmol креатинина (> 500 mg/g креатинина) [12, 13]. Индекс селективности базиран на α_2 макроглобулину (α_2M -SI) је осетљивији у односу на IgG-SI у дефинисању селективности протеинурије [9]. Индекс селективности протеинурије користи се и за предвиђање степена прогресије хроничне слабости бубрега [2, 9, 36, 37]. Помоћу индекса селективности протеинурије, који је базиран на IgM (IgM-SI), боље се предвиђа степен опадања јачине гломерулске филтрације у односу на почетни степен гломерулске филтрације и степен излучивања албумина путем мокраће [2, 36]. Код болесника са високим IgM-SI

($IgM-SI \geq 0,2$) степен прогресије хроничне слабости бубрега износи $>5 \text{ ml/min/1,73m}^2$ годишње [2].

Тубулска протеинурија настаје када је анатомски и функционални интегритет гломерула очуван, а нарушен анатомски и функционални интегритет тубулоинтерстицијума [12, 22]. Користећи албумин као гломерулски показатељ, а α_1 микроглобулин као тубулски показатељ, могуће је дефинисати јачину гломерулске и тубулске протеинурије као граничну, благу, умерену, изражену и нефротску (Табела 1) [12, 13].

ТАБЕЛА 1. Процена тежине гломерулске и тубулске протеинурије у зависности од степена излучивања албумина и α_1 микроглобулина путем мокраће (mg/mmol креатинина).

TABLE 1. Description of glomerular and tubular proteinuria according to the excretion of the marker proteins albumin and α_1 -microglobulin (mg/mmol creatinine).

Албумин Albumin	α_1 mikroglobulin α_1 -microglobulin	Тежина протеинурије Description
2.3-3.4	1.6-2.3	гранична borderline
3.4-11.3	2.3-5.7	блага slight
11.3-113.1	5.7-1.3	умерена significant
113.1-339.4	>11.3	изражена distinct
>339.4		нефротска nephrotic

* модификовано према Ивандић и сар. [12, 13]

* modification after Ivandić et al. [12, 13]

Гломеруло-тубулска протеинурија настаје услед оштећења анатомског и функционалног интегритета и гломерула и тубула, што се виђа код прогресивних гломерулских болести. Колики је допринос тубулоинтерстицијума, а колики гломерула у настанку протеинурије код болесника код којих је излучивање албумина путем мокраће $>339 \text{ g/mol}$ креатинина ($>3000 \text{ mg/g}$ креатинина) може се проценити израчунавањем коригованог α_1 микроглобулина (тубулоинтерстицијумски α_1 микроглобулин) уз коришћење одговарајуће експоненцијалне једначине [12, 13, 15]:

$$\alpha_1 \text{ микроглобулин}_{\text{кориговани}} = \alpha_1 \text{ микроглобулин}_{\text{измерен}} - 4,7e^{0,00022 \times \text{албумин}}$$

Када је концентрација креатинина у серуму већа од $230 \text{ } \mu\text{mol/l}$ ($>2,6 \text{ mg/dl}$), концентрација α_1 микроглобулина у мокраћи је увек повећана. Ово указује на то да интерпретација α_1 микроглобулина коришћењем формуле може да буде веома корисна при концентрацији креатинина у серуму која је мања од $230 \text{ } \mu\text{mol/l}$ [12, 13, 15]. Горња граница нормалне вредности за однос албумина и креатинина је $2,5 \text{ mg/mmol}$ креатинина (20 mg/g креатинина), а за однос α_1 микроглобулин/креатинин $1,58 \text{ mg/mmol}$ креатинина (14 mg/g креатинина) [12, 13, 15, 18]. Уколико је коригована вредност α_1 микроглобулина унутар референтног интервала ($\leq 1,58 \text{ mg/mmol}$ креатинина), тубулска протеинурија код болесника са протеинуријом нефротског ранга (албумин $>339 \text{ g/mol}$ креатинина) је резултат преоптерећења тубулског система прекомерно филтрираним протеинима. На оштећење тубулоинтерстицијума код болесника са примарним гломерулопатијама и протеинуријом нефротског ранга указује коригована концентрација α_1 микроглобулина $>1,58 \text{ mg/mmol}$ креатинина ($>14 \text{ mg/g}$ креатинина) [12, 13, 15, 18].

Постренална протеинурија је последица постреналног крварења. Разликовање пререналног, реналног и постреналног узрока хематурије могуће је одређивањем различитих протеина мокраће уколико је излучивање албумина путем мокраће $>100 \text{ mg/l}$ [12, 13, 15, 18]. За дијагностиковање пререналне хематурије потребно је одредити следеће параметре: број тромбоцита, време крварења, протромбинско време (којим се испитује тзв. *extrinsic* пут коагулације) и активирано парцијално тромбoplastинско време (којим се испитује тзв. *intrinsic* механизам коагулације). Такође је потребно урадити и електрофорузу хемоглобина ($HbS > 80\%$) ради процене присуства болести српастих ћелија [38, 39]. Ако је концентрација албумина у мокраћи $<100 \text{ mg/l}$, траже се еритроцити измењеног облика [12, 13]. Основне карактеристике гломерулске хематурије су: еритроцитни цилиндри, бледи еритроцити измењеног облика (75-80% од укупног броја еритроцита у мокраћи), акантоцитија $>5\%$, средња вредност запремине еритроцита, MCV индекс еритроцита из мокраће $<72 \text{ fl}$ и однос MCV индекса еритроцита из мокраће и крви $U_{MCV}/B_{MCV} < 1$ [38, 39]. Постреналну хематурију карактерише одсуство еритроцитних цилиндара и присуство еритроцита неизмењеног облика ($MCV > 72 \text{ fl}$, а $U_{MCV}/B_{MCV} > 1$) [38, 39]. Када је концентрација албу-

ТАБЕЛА 2. Разликовање гломерулске, интерстицијумске и постреналне хематурије коришћењем односа различитих протеина мокраће.

TABLE 2. Differentiation of glomerular, interstitial and postrenal hematuria using ratios of different marker proteins in urine.

Параметри Ratios of different marker proteins	Гломерулска Glomerular	Интерстицијумска Interstitial	Постренална Postrenal
α_2 макроглобулин/албумин α_2 -macroglobulin/albumin	$\leq 0,02$	$\leq 0,02$	$> 0,02$
IgG/албумин IgG/albumin	$\leq 0,2$	$> 0,2$	$> 0,2$
α_1 микроглобулин/албумин α_1 -microglobulin/albumin	$< 1,0$	$\geq 1,0$	$< 1,0$

* модификовано према Ивандић и сар. [12, 13]

* modification after Ivandić et al. [12, 13]

мина у мокраћи >100 mg/l, разликовање реналног и постреналног узрока хематурије базирано је на одређивању концентрације α_2 макроглобулина, IgG и α_1 микроглобулина у мокраћи. За дијагностиковање постреналне протеинурије треба испитивати однос α_2 макроглобулина и албумина, као и однос IgG и албумина. Однос α_2 макроглобулина и албумина већи од 0,02 (α_2 макроглобулин/албумин $>0,02$) и однос IgG и албумина већи од 0,2 (IgG/албумин $>0,2$) говоре за постренално оштећење. Осим тога, повећана концентрација α_1 микроглобулина (α_1 микроглобулин/албумин $\geq 1,0$) указује на то да је у питању интерстицијумски узрок хематурије. Ренални узрок хематурије (гломерулска, интерстицијумска) карактерише се односом α_2 макроглобулина и албумина који је $\leq 0,02$. У случају постреналне хематурије, однос α_2 макроглобулина и албумина је $>0,02$, а однос IgG и албумина $>0,2$ (Табела 2) [12, 13, 18].

ЗАКЉУЧАК

Протеинурија има важну улогу у прогресији хроничне слабости бубрега. Већи степен протеинурије доводи до бржег опадања јачине гломерулске филтрације. Протеинурија доводи и до поремећаја концентрационе способности бубрега [40]. Правовремена дијагностика протеинурије, утврђивање типа протеинурије и смањење степена протеинурије спречавају прогресију хроничне слабости бубрега.

ЛИТЕРАТУРА

- Tisher CC, Madsen MK. Anatomy of the Kidney. In: Brenner BM (Ed). The kidney. Saunders, Philadelphia, 1996; 3-62.
- Bacoush O, Torffvit O, Ripp B, et al. High proteinuria selectivity index based upon IgM is a strong predictor of poor renal survival in glomerular diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(7):1357-63.
- Tencer J, Frick IM, Oquist BW, et al. Size-selectivity of the glomerular barrier to high molecular weight proteins: upper size limitations of shunt pathways. *Kidney Int* 1998; 53(3):709-15.
- Tencer J, Thysell H, Grubb A. Analysis of proteinuria: reference limits for urine excretion of albumin, protein HC, immunoglobulin G, kappa- and lambda-immunoreactivity, orosomucoid and alpha 1-antitrypsin. *Scand J Clin Lab Invest* 1996; 56(8):691-700.
- Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of Progressive Nephropathies. *N Engl J Med* 1998; 339(20):1448-56.
- Abbate M, Remuzzi G. Novel Mechanism(s) Implicated in Tubular Albumin Reabsorption and Handling. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(1):196-204.
- Hofmann W, Rossmuller B, Guder WG, et al. A new strategy for characterizing proteinuria and haematuria from a single pattern of defined proteins in urine. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992; 30(10):707-12.
- Guder GW, Hofmann W. New strategies in screening urine for exclusion and differentiation of renal diseases by analyzing individual proteins. *Jugoslav Med Biochem* 1997; 16(2):69-75.
- Tencer J, Torffvit O, Thysell H, et al. Proteinuria selectivity index based upon α_2 -macroglobulin or IgM is superior to the IgG based index in differentiating glomerular diseases. *Kidney Int* 1998; 54(6):2098-105.
- Oikawa T, Fogo A. Mechanisms and significance of proteinuria. *Nephrology* 1995; 1(2):95-103.
- Schurek HJ, Neumann KH, Flohr H, et al. The physiological and pathophysiological basis of glomerular permeability for plasma proteins and erythrocytes. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992; 30(10):627-33.
- Ivancic M, Hofmann W, Guder GW. Development and evaluation of a urine protein expert system. *Clin Chem* 1996; 42(8):1214-22.
- Ivancic M, Hofmann W, Guder WG. Eine Akzeptanzstudie zur Befundinterpretation in der labormedizinischen Spezialdiagnostik am Beispiel der urine protein differentiation. *Klinische Chemie, Mitteilungen* 1996; 27(6):159-65.
- Bazzi C, Petrini C, Rizza V, et al. Urinary Excretion of IgG and α_1 -mikroglobulin Predicts Clinical Course Better Than Extent of Proteinuria in Membranous Nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(2):240-8.
- Hofmann W, Edel H, Guder GW. A mathematical equation to differentiate overload proteinuria from tubulo-interstitial involvement in glomerular diseases. *Clin Nephrol* 1995; 44(1):28-31.
- Petrović D, Obrenović R, Majkić-Singh N, Poskurica M, Stojimirović B. Klinički značaj proteinurije u dijagnostikovanju oboljenja bubregra. *Jugoslav Med Biochem* 2002; 21(3):291-5.
- Hofmann W, Guder WG. A Diagnostic Programme for Quantitative Analysis of Proteinuria. *J Clin Chem Clin Biochem* 1989; 27(9):589-600.
- Guder WG, Ivancic M, Hofmann W. Physiopathology of proteinuria and laboratory diagnostic strategy based on single protein analysis. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36(12):929-33.
- Ruggenenti 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 patient without diabetes. *Br Med J* 1998; 316(7130):504-9.
- Chitalia VC, Kothari J, Wells EJ, et al. Cost-benefit analysis and prediction of 24-hour proteinuria from the spot urine protein-creatinine ratio. *Clin Nephrol* 2001; 55(6):436-47.
- Remuzzi G. Nephropathic nature of proteinuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 8(6):655-63.
- Jensen SJ, Clausen P, Borh-Johnsen K, et al. Detecting microalbuminuria by urinary albumin/creatinine concentration ratio. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(Suppl 2):6-9.
- Honkanen E, Pettersson T, Teppo AM. Urinary α_1 and β_1 -mikroglobulin in light chain proteinuria. *Clin Nephrol* 1995; 44(1):22-7.
- Norlund L, Fex G, Lanke J, et al. Reference interval for the glomerular filtration rate and cell-proliferation markers: serum cystatin C and serum β_2 -mikroglobulin/cystatin C-ratio. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; 57:463-70.
- Miyata T, Jadoul M, Kurokawa K, et al. β_2 -Microglobulin in renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(9):1723-35.
- Lilčić D. Ocena imunonefelometrijske metode za određivanje RBP u urinu. Specijalistički rad, Medicinski fakultet, Beograd, 1996.
- Bernard A, Moreau D, Lauwerys R. Comparison of retinol-binding protein and β_2 -mikroglobulin determination in urine for the early detection of tubular proteinuria. *Clin Chim Acta* 1982; 126(1):1-7.
- Price RG. The role of NAG (N-acetyl- β -D-glucosaminidase) in the diagnosis of kidney disease including the monitoring of nephrotoxicity. *Clin Nephrol* 1992; 38(Suppl 1):14-9.
- Petrović D. Uticaj proteinurije na tubulsku funkciju bubregra. Magistarski rad, Medicinski fakultet, Beograd, 2000.
- Obrenović R, Petrović D, Stojimirović B, i ost. Uticaj proteinurije na katalitičku aktivnost β -NAG-a. *Jugoslav Med Biochem* 2000; 19(3):242.
- Michael GC, Rustom R, Bone JM, et al. Origin and significance of urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) in renal patients with proteinuria. *Clin Chim Acta* 1996; 255(2):133-44.
- Obrenović R, Petrović D, Majkić-Singh N, Poskurica M, Stojimirović B. Značaj mokraćnih enzima u dijagnostikovanju oštećenja tubula izazvanog proteinurijom. *Jugoslav Med Biochem* 2002; 21(3):287-90.
- Obrenović R, Jakšić E, Beatović S, Petrović D, Stojimirović B, Majkić-Singh N. Cistatin C kao novi marker za procenu jačine glomerulske filtracije. *Jugoslav Med Biochem*, 2002; 21(2):147-8.
- Erlandsen JE, Randers E, Kristensen HJ. Reference intervals for serum cystatin C and serum creatinine in adults. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36(6):393-7.
- Randers E, Erlandsen EJ, Pedersen OL, et al. Serum cystatin C as an endogenous parameter of the renal function in patients with normal to moderately impaired function. *Clin Nephrol* 2000; 54(3):203-9.
- Tencer J, Bakoush O, Torffvit O. Diagnostic and prognostic significance of proteinuria selectivity index in glomerular diseases. *Clin Chim Acta* 2000; 297(1-2):73-83.

37. Bazzi C, Petrini C, Rizza V, et al. A modern approach to selectivity of proteinuria and tubulointerstitial damage in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2000; 58(4):1732-41.
38. Kitamoto Y, Tomita M, Akamine M, et al. Differentiation of hematuria using a uniquely shaped red cell. *Nephron* 1993; 64(1):32-6.
39. Fogazzi GB, Ponticelli C. Microscopic hematuria diagnosis and management. *Nephron* 1996; 72(2):125-34.
40. Petrović D, Obrenović R, Poskurica M, Stojimirović B. Procena koncentracije sposobnosti bubrega kod bolesnika sa proteinurijom. *Med Pregl* 2002; 55(3-4):129-34.

PROTEINURIA: THE DIAGNOSTIC STRATEGY BASED ON URINE PROTEINS DIFFERENTIATION

Biljana STOJIMIROVIĆ¹, Dejan PETROVIĆ²

1. Institute of Urology and Nephrology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;
2. Clinic of Urology and Nephrology, Clinical Centre „Kragujevac“, Kragujevac

ABSTRACT

Basal glomerular membrane represents mechanical and electrical barrier for passing of the plasma proteins. Mechanical barrier is composed of cylindrical pores and filtration fissure, and negative layer charge in exterior and interior side of basal glomerular membrane, made of heparan sulphate and sialoglicoproteine, provides certain electrical barrier. Diagnostic strategy based on different serum and urine proteins enables the differentiation of various types of proteinuria. Depending on etiology of proteinuria it can be prerenal, renal and postrenal. By analyzing albumin, α_1 -microglobulin, immunoglobulin G and α_2 -macroglobulin, together with total protein in urine, it is possible to detect and differentiate causes of prerenal, renal (glomerular, tubular, glomerulo-tubular) and postrenal

proteinuria. The adequate and early differentiation of proteinuria type is of an immense diagnostic and therapeutic importance.

Key words: proteinuria, α_1 -microglobulin, albumin, immunoglobulin G, α_2 -macroglobulin, cystatine C, diagnostic strategy.

Biljana STOJIMIROVIĆ
Institut za urologiju i nefrologiju
Klinički centar Srbije
Pasterova 2, 11000 Beograd
Tel: 011 686 740
E-mail: bistojoj@ptt.yu

* Рукопис је достављен Уредништву 15. 4. 2003. године.