

Overzichten

Glomerulaire en tubulaire proteïnurie

M. H. de KEIJZER¹ en E. S. G. STROES²

Door de aanwezigheid van het basaalmembran van de glomerulus en door terugresorptie in de proximale tubulus vindt slechts een zeer geringe uitscheiding van eiwitten via de urine plaats. Bij deze processen blijkt de grootte en de lading van de verschillende proteïnen van belang te zijn. Het is dus mogelijk om de uitscheiding van bepaalde (soorten) eiwitten in de urine te correleren met het dysfunctioneren van de verschillende componenten betrokken bij filtratie en terugresorptie. Op deze manier kan onderscheid gemaakt worden tussen pré-renale, renale of post-renale proteïnurie. Verder kan renale proteïnurie - op grond van de molecuulgewichten van de uitgescheiden eiwitten - onderscheiden worden in glomerulaire en tubulaire proteïnurie. Tenslotte blijkt dat de overgang van een selectieve eiwituitscheiding naar een niet-selectieve eiwituitscheiding samen gaat met progressie van de vermindering van de nierfunctie. In dit overzicht wordt nader ingegaan op het onderscheiden van de verschillende soorten proteïnuriën.

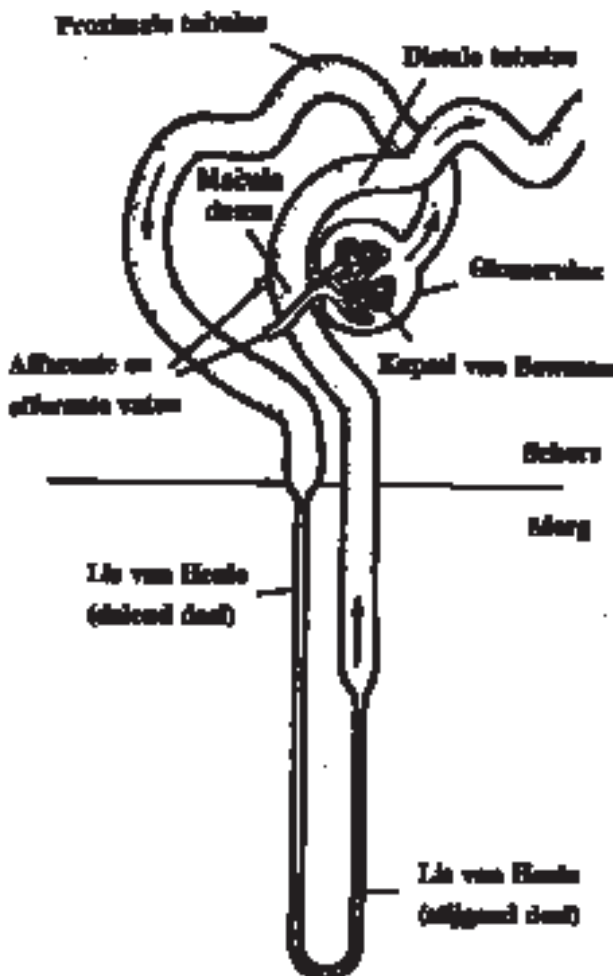
Trefwoorden: proteïnurie; urinaire enzymen; laag-moleculaire eiwitten; hoog-moleculaire eiwitten; nierfunctie

Kwantitatieve en kwalitatieve metingen van de eiwit-excretie in de urine worden meestal gebruikt om zowel de ernst als het verloop van een aantal renale afwijkingen vast te kunnen stellen. De hoeveelheid uitgescheiden eiwit kan variëren van minder dan 100 mg/24 uur bij gezonde personen tot meer dan 30 g/24 uur in pathologische omstandigheden. In de afgelopen jaren is duidelijk geworden dat de kwantitatieve bepaling van eiwitten in de urine extra informatie verschaft met betrekking tot vroeg-diagnostiek en follow-up van renale aandoeningen. Mede op basis hiervan is er sinds een aantal jaren een toegenomen belangstelling ontstaan voor de uitscheiding van eiwitten; in de meeste laboratoria komt het in de praktijk echter nog steeds neer op de meting van totaal eiwit, albumine en eventueel immunoglobulines en

Bence Jones eiwitten. In dit artikel wordt nader ingegaan op de verschillende vormen van proteïnurie, de uitgescheiden eiwitten en de betekenis van de uitscheiding in relatie tot glomerulaire en/of tubulaire afwijkingen.

Nefron

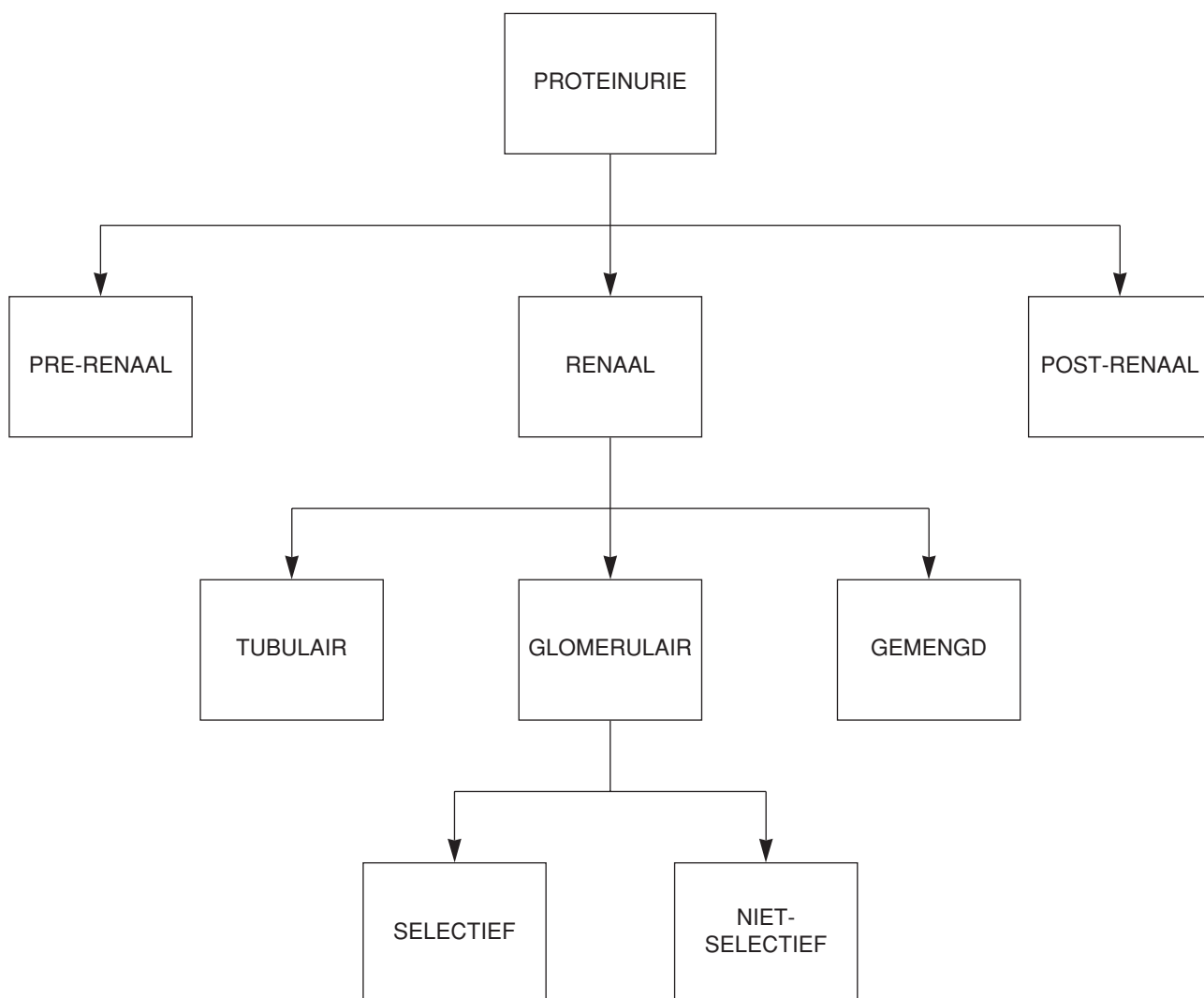
Tot de functies van de nieren behoren het filteren van het bloed en het uitscheiden van afvalprodukten en water, het handhaven van het zuur/base evenwicht en de produktie van een aantal hormonen. De functionele eenheid van de nier is het nefron welke bestaat uit een glomerulus in het kapsel van Bowman, de proximale en de distale tubulus met daartussen de lis van Henle en de aan- en afvoerende bloedvaten (zie figuur 1). De primair filtererende eenheden, de glome-



Figuur 1. Het nefron.

Klinisch Chemisch Laboratorium, Medisch Spectrum Twente, Enschede¹ en Afdeling Nefrologie, Academisch Ziekenhuis Utrecht²

Correspondentie: Dr. M.H. de Keijzer, Centraal Klinisch Chemisch Laboratorium, Academisch Ziekenhuis Nijmegen St Radboud, Geert Groteplein 8, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen. Ingekomen: 10.03.95



Figuur 2. Indeling van proteïnurieën.

ruli, bevatten een membraan welke de filtratie van vloeistof en de daarin opgeloste stoffen mogelijk maakt. Cellen en grote moleculen daarentegen kunnen dit zg. glomerulaire basaal membraan niet passeren. Per dag komt ongeveer 140 l vloeistof via de glomeruli in de tubuli. Meer dan 99% van deze water- en zoutoplossing wordt daarna teruggeresorbeerd door de tubuluscellen. De afgelopen jaren is duidelijk geworden dat de glomerulaire membraan zich gedraagt als een zeef; kleine eiwitten (< 40 kD) kunnen zonder probleem passeren, maar met toenemende molecuulmassa neemt de passage naar de tubuli af. Een intacte glomerulus is dan ook praktisch impermeabel voor plasma-eiwitten met een molecuulgewicht groter dan 65 - 70 kD. Dit wordt de grootte-afhankelijke permeabiliteit van het glomerulaire membraan genoemd (1). Daarnaast is gebleken dat ook de ladingsafhankelijke permeabiliteit een rol speelt bij het proces van filtreren: door de negatieve lading van de glomerulaire basaal membraan kunnen polykationen het membraan makkelijker passeren dan poly-anionen met dezelfde molecuulmassa (2). De tubulaire reabsorptie van eiwitten vindt plaats via endocytose (3). Dit houdt in dat eiwitmoleculen aan het lumenale membraan van de tubuluscellen, m.n.

die van de proximale tubulus, worden gebonden en daarna in endocytotische vesicles worden opgenomen. Via een actief transport waarbij de microtubuli een rol spelen worden deze endosomen verder de cel in getransporteerd, waarna fusie plaatsvindt met lysosomen. Lysosomale, hydrolytische enzymen zorgen voor het cataboliseren van de eiwitmoleculen en de aminozuren gaan via het peritubulaire membraan van de tubuluscel terug naar de circulatie. De tubulaire reabsorptie van eiwitten vindt plaats met een bepaalde maximum capaciteit en affiniteit. Dit houdt in dat een toegenomen eiwituitscheiding van een laag-moleculair eiwit kan optreden door een lage tubulaire affiniteit, een verminderde tubulaire reabsorptiecapaciteit of door een toename van de gefiltreerde hoeveelheid van dat eiwit. De factoren die de tubulaire affiniteit van eiwitten bepalen zijn nog onduidelijk. Lading en grootte zijn van belang en waarschijnlijk ook het aantal dibasische aminozuren per eiwit (4). Per nier zijn ongeveer één miljoen nefronen aanwezig, dit aantal daalt in de loop der tijd, waardoor het filtreren vermogen van de nieren dus afneemt. Ter illustratie, iemand in de leeftijd van 70 jaar heeft 30% minder nefronen dan op jong-volwassen leeftijd. Een gezonde persoon met normale glomerulaire en

tubulaire functies scheidt dagelijks minder dan 100 - 150 mg eiwit uit. Dit zijn voornamelijk gefiltreerde plasma eiwitten, maar ook eiwitten afkomstig van de cellen van de lagere urinewegen (bijv. IgA). Een voorbijgaande, toegenomen eiwituitscheiding kan ook optreden bij gezonde personen indien er sprake is van lichamelijke inspanning of zwangerschap; ook koorts of emotionele stress kunnen een tijdelijke proteïnurie veroorzaken.

Nierfunctie-onderzoek

De nierfunctie - waarbij in dit artikel alleen de uitscheidende functie van de nieren en niet de endocrinologische functie wordt bedoeld - is normaal wanneer zowel de glomerulaire filtratie als de tubulaire terugresorptie en secretie normaal zijn. De glomerulaire filtratiesnelheid is klinisch gesproken de meest belangrijke maat bij het evalueren van de nierfunctie. Hiervoor is een gelijktijdige bepaling van de concentratie van een stof in het serum en de urine nodig. Deze stof moet uit het serum verwijderd worden door filtratie in de glomeruli en mag niet teruggeresorbeerd noch uitgescheiden worden door de tubuluscellen.

De tubulaire functie is met name de laatste jaren in de belangstelling gekomen omdat waargenomen is dat vooral tubulo-interstitiële afwijkingen bepalend zijn voor uiteindelijk verlies van nierfunctie. Zowel glomerulaire als tubulaire afwijkingen geven frequent en in een vroeg stadium aanleiding tot eiwitverlies in de urine. Zo kunnen door middel van urine-onderzoek nieraandoeningen in een vroeg en mogelijk nog reversibel stadium gedetecteerd worden.

Proteïnuriën kunnen naar type ingedeeld worden in pré-renaal, renaal en post-renaal, waarna nog verdere verfijningen aangebracht kunnen worden (zie figuur 2). De meest-voorkomende oorzaken van proteïnurie zijn renaal: de eiwitten komen in de urine als resultaat van een dysfunctie van de nefronen. De pré-renale en post-renale proteïnuriën worden daarentegen niet veroorzaakt door een intrinsieke nierafwijking.

Post-renale proteïnurie duidt op kleine hoeveelheden eiwitten die afkomstig zijn van de lagere urinewegen. Oorzaken hiervoor betreffen de obstructie van de urineflow door nierstenen of blaasstenen, tumoren van de blaas of de prostaat en ernstige urineweginfecties. Ook immunosuppressiva kunnen post-renale proteïnurie veroorzaken. Pré-renale proteïnurie wordt veroorzaakt door de aanwezigheid van een hoge concentratie van een laag-moleculair eiwit in het plasma. De filtratie blijft normaal plaatsvinden, waardoor het aanbod aan de tubuluscellen dermate groot wordt, dat het terugresorptie-proces verzadigd raakt en het laag-moleculaire eiwit dus in de urine terecht komt. Deze vorm van proteïnurie kan snel en gemakkelijk ontdekt worden m.b.v. urine eiwitelektroforese, eventueel in samenhang met eiwitelektroforese van het serum. Het merendeel van deze zogenaamde "overflow"-proteïnuriën betreft één van de volgende vijf laag-moleculaire eiwitten, zoals in tabel 1 aangegeven. Ook het toedienen van bepaalde geneesmiddelen kan pré-renale proteïnurie veroorzaken: anti-afstotingsmiddelen, fibrinolytica en D-penicillamine.

De renale proteïnurie kan op basis van de plaats van het dysfunctioneren in drie categorieën - glomerulair, tubulair of gemengd - worden onderscheiden.

Immunologische oorzaken, autoimmuunziekten, infecties en tumoren kunnen leiden tot afwijkingen in het glomerulaire filter. Immuuncomplexen of antilichamen tegen het glomerulaire basaal membraan, complement-activatie, neutrofiele granulocyten, trombocyten en/of fibrine veroorzaken een verandering in de doorlaatbaarheid van de membraan. Afhankelijk van de onderliggende oorzaak kan een verhoogde lekkage van eiwit door het glomerulaire filter optreden. Bij verlies van negatieve lading van de glomerulaire basaal membraan door afbraak van voornamelijk heparansulfaat zal een toename optreden in de uitscheiding van negatief geladen plasma eiwitten zoals albumine en transferrine. Deze afname van ladingsselectiviteit wordt met name waargenomen in het beginstadium van diabetes mellitus. Verdere schade aan de basaal membraan leidt tot het verloren gaan van de natuurlijke poriegrootte in de membraan ($\pm 5,5$ nm). Hierdoor komen aanzienlijke hoeveelheden hoog-moleculaire eiwitten in het ultrafiltraat. De tubulaire terugresorptie neemt toe, maar als de V_{max} van dit compensatie-mechanisme overschreden wordt, zal de eiwitconcentratie in de urine toenemen. Identificatie van glomerulaire proteïnurie heeft geen diagnostische betekenis, maar kan belangrijk zijn in de differentiaaldiagnose van de nierziekte. In dit verband is het belangrijk of er nog sprake is van selectiviteit van de eiwituitscheiding. Een selectieve glomerulaire proteïnurie wordt gevonden als de glomeruli alleen de negatief geladen, laag-moleculaire eiwitten doorlaten. Naarmate het onderliggende ziekteproces verdergaat, zullen de glomeruli steeds minder in staat zijn om eiwitten tegen te houden en ook de hoog-moleculaire eiwitten zullen in de urine verschijnen: de proteïnurie is niet-selectief geworden. Het omslaan van selectieve naar niet-selectieve proteïnurie duidt op progressie van de nierziekte en kan tevens van belang zijn t.a.v. differentiaal diagnostische overwegingen bij primaire glomerulonefritiden. Vermeld dient nog te worden dat de selectiviteitsratio's nogal kunnen fluctueren: een reden om de selectiviteit op minstens twee verschillende dagen te bepalen.

Tabel 1. Eiwitten betrokken bij "overflow"-proteïnurie

Eiwit	Ziekte-proces
Bence Jones eiwitten	Monoclonale plasmacel proliferatie met excessieve productie van lichte ketens
Hemoglobine	Bij acute hemolytische syndromen
Myoglobine	Bij rhabdomyolyse, traumata en epileptische aanvallen
Lysosyme	Ziekte van Hodgkin, myelocytair/monocytair leukemieën, myelofibrose en sarcoïdose
β -2-Microglobuline	Bij immuun-gecompromitteerde patiënten

Tabel 2. Enkele van de meest voorkomende urine-eiwitten en enzymen bij tubulaire nefropathie

Eiwit	Afkorting	MW (kD)
β -2-Microglobuline	β 2M	12
Retinol Binding Protein	RBP	21
L-Alanine-aminoPeptidase	LAP	22
α -1-Microglobuline	α 1M	27
Adenosine-deaminase Binding Protein	ABP	120
Tamm-Horsfall Protein	THP	90
N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase	NAG	150

Tubulaire proteïnurie komt minder frequent voor en ontstaat als bij een normale glomerulaire filtratie de proximale tubuli niet in staat zijn om alle eiwitten volledig terug te resorberen. Het gevolg is dat de uitscheiding van met name de laag-moleculaire eiwitten in de urine toeneemt. Daarnaast blijkt in een aantal gevallen ook de excretie van een aantal hoog-moleculaire eiwitten toegenomen te zijn. Een aantal mechanismen kan aanleiding geven tot deze tubulaire proteïnurie. Door pyelo-nefritis en interstitiële nefritis kunnen tubulaire ontstekingen ontstaan. Specifieke beschadigingen van de cellen van de proximale tubulus kunnen optreden door nefrotoxische stoffen (geneesmiddelen en zware metalen zoals cadmium en kwik) of ten gevolge van een erfelijke tubulaire afwijking (Fanconi syndroom, Balkan nefropathie). Tot slot kan de combinatie van zowel glomerulaire als tubulaire afwijkingen (acuut nierfalen, chronische pyelonefritis) tot de uitscheiding van o.a. tubulaire eiwitten in de urine leiden. Enkele van de meest voorkomende eiwitten en enzymen bij tubulaire nefropathie staan vermeld in tabel 2.

Met tubulaire proteïnurie wordt dus niet alleen de uitscheiding van laag-moleculaire eiwitten bedoeld, maar ook de excretie van hoog-moleculaire eiwitten die min of meer specifiek in de cellen van de tubuli vóórkomen. Met behulp van enige bepalingen kan een indruk verkregen worden betreffende de soort en de ernst van de beschadigingen. De uitscheiding van alleen laag-moleculaire eiwitten kan duiden op een stoornis in het terugresorptie-mechanisme van de tubuluscellen, die overigens nog wel intact zijn. Beschadiging van de cellen leidt tot het vrijkomen van de hoog-moleculaire eiwitten, zoals bijvoorbeeld optreedt in geval van acute tubulaire necrose.

De laag-moleculaire eiwitten die als tubulaire markers geëvalueerd zijn, zijn met name het β -2-microglobuline (β 2M) en α -1-microglobuline (α 1M). Het β 2M maakt deel uit van het klasse I Major Histocompatibility Complex en komt op het membraan van alle kernhoudende cellen voor, met name die van de lymfocyten (5). Toename van de serumconcentratie van β 2M wordt gevonden bij een aantal lymfoproliferatieve ziekten en zou - bij normale nierfunctie - correleren met de tumormassa. Ook bij AIDS wordt een verhoogde serumconcentratie β 2M gemeten. Het is gebleken dat het β 2M in urine niet stabiel is en dat alleen urinemonsters met een pH > 6 geschikt zijn voor betrouwbaar onderzoek. Om deze reden wordt in onderzoeken gebruik gemaakt van in vivo alka-

liserings met behulp van natriumbicarbonaat. In de urine is de hoeveelheid β 2M toegenomen bij afwijkingen die samengaan met tubulaire disfunctie (6). Voorts blijkt een verhoogde β 2M in de urine van patiënten met membraneuze nefropathie een voorspellende waarde te hebben voor een verslechterende nierfunctie in de toekomst (7). Omdat, zoals hierboven vermeld, de concentratie van β 2M onafhankelijk van de nierfunctie kan variëren, is het gebruik van β 2M als marker voor tubulaire afwijkingen minder specifiek.

Retinol Binding Protein (RBP) is een eiwit dat in het plasma gedeeltelijk gebonden is aan pré-albumine en zorgt voor het transport van vitamine A. Ook RBP wordt zoals β 2M bij tubulaire disfunctie in verhoogde mate in de urine uitgescheiden, maar het voordeel van RBP is de stabiliteit in urine met een lage pH (8).

In plasma komt α -1-microglobuline in tenminste drie verschillende vormen voor: α 1M-immunoglobuline A, α 1M-albumine en vrij α 1M, waarbij ongeveer de helft van de molaire hoeveelheid α 1M in de vrije vorm voorkomt (9). De exacte fysiologische rol van dit eiwit is tot nu toe nog niet opgehelderd, maar bepaalde onderzoeken wijzen in de richting van een transporteiwit; ook betrokkenheid bij de humorale en cellulaire respons wordt beschreven (10). Vanwege de grootte-afhankelijke permeabiliteit van het glomerulaire basaal membraan zal normale urine geen grote hoeveelheden van de complexen α 1M-IgA en α 1M-albumine bevatten. Een eenduidige kwantificering van de eiwitconcentratie van vrij α 1M in de urine kan dus met eenvoudige en snelle immunochemische methoden gebeuren. De stabiliteit van α 1M is goed: zowel hoge of lage pH waarden (11), invriezen bij -20 °C gedurende twee maanden en het bewaren van urine gedurende drie dagen bij kamertemperatuur (9) hebben geen invloed op de concentratie ervan. Uit een aantal onderzoeken is gebleken dat het meten van de concentratie van α 1M in de urine een goede marker is voor tubulaire disfunctie. Bijvoorbeeld bij de detectie van nefrotoxische effecten van cadmium zijn goede resultaten met α 1M geboekt (12). Zowel in patiënten met type I diabetes mellitus als in patiënten met type II diabetes mellitus is gevonden dat de excretie van α 1M verhoogd is vergeleken met die van controle-personen. Ook de concentratie van andere laagmoleculaire eiwitten zoals RBP, lysozyme en kappa lichte ketens (13) blijkt bij diabetes mellitus verhoogd te zijn. Tevens is gebleken dat de excretie van lysosomale enzymen, zoals bv NAG, bij diabetes mellitus is toegenomen (14). Discussie bestaat over de vraag of bij het ontstaan van diabetische nefropathie eerst een gemengde tubulaire en glomerulaire vorm van proteïnurie (15) aanwezig is of dat tubulaire proteïnurie voorafgaat aan microalbuminurie (16).

Bij 98 % van de personen met een monoclonale lichte keten excretie in de urine blijkt ook de tubulaire terugresorptie van α 1M afwijkend te zijn, terwijl in het algemeen de activiteit van NAG in de urine toegenomen is. Dit zou kunnen duiden op beschadiging van de tubuluscellen, hoewel alleen bij een vermin-

derde glomerulaire filtratiesnelheid de concentratie van RBP in de urine toeneemt (17).

In acute, febriele omstandigheden vindt een toename van de concentratie van laag-moleculaire eiwitten in de urine plaats als uiting van een functionele verandering van de tubulusscellen. Vergeleken met patiënten met een acute cystitis is de urinaire excretie van α 1M bij patiënten met acute pyelonefritis significant verhoogd (18) en dit geeft de mogelijkheid tussen beide groepen te discrimineren.

Bepalingen van de hoog-moleculaire eiwitten NAG en ABP zijn verricht in verschillende patiëntengroepen. Bij acuut nierfalen ten gevolge van myoglobinurie, röntgencontrastmiddelen of aminoglycosiden was sprake van een verhoogde uitscheiding van ABP. Dit in tegenstelling met de normale excretie in urine van patiënten met glomerulonefritis of cystitis (19). Bij onderzoek naar rejectie na niertransplantatie is ook gebruik gemaakt van een aantal tubulaire markerenzymen. In tegenstelling tot NAG bleek, dat de bepaling van AAP (alanine aminopeptidase) en ABP in 50% van de getransplanteerden 24 uur eerder aanwijzingen gaven met betrekking tot rejectie dan een toename in de plasma kreatinine concentratie (20).

ABP blijkt alleen in geval van een acute tubulaire schade verhoogd te zijn, waarschijnlijk omdat alleen gedurende de eigenlijke periode van celbeschadiging het ABP uit het tubulaire celmembraan vrijkomt en in de urine verschijnt. Na de acute periode normaliseert de ABP concentratie, maar worden wel verhogingen van NAG (een lysosomaal enzym) in de urine gezien (21). Dit geeft dus de mogelijkheid om onderscheid te maken tussen acute en chronische vormen van tubulaire schade.

Conclusie

Het vóórkomen van eiwit in de urine is een optelsom van de filtratie van plasma door de grootte- en ladingsselectieve glomerulus, de terugresorptie in de proximale tubulus en de toevoeging door de cellen van de lagere urinewegen. In gezonde personen bedraagt deze som minder dan 150 mg per 24 uur. Een toename van de eiwituitscheiding kan door één of meer van bovenstaande componenten veroorzaakt worden, waarbij verschillende, specifieke eiwitten in de urine kunnen worden aangetroffen. Het identificeren en kwantificeren van glomerulaire proteïnurie heeft op diverse terreinen reeds een duidelijke, klinisch relevante indicatie verworven (bv. microalbuminurie bij patiënten met diabetes en hypertensie en het bepalen van de selectiviteitsindex bij primaire glomerulonefritiden). Ook de kwantitatieve bepaling van tubulaire eiwitten lijkt belangrijk te gaan worden gezien de cruciale betekenis van met name tubulointerstitiële afwijkingen bij progressieve nierfunctieachteruitgang.

Zoals beschreven duiden recente ontwikkelingen op de wenselijkheid urine-eiwitten nauwkeurig te identificeren en te kwantificeren. Dit zou een positieve bijdrage kunnen leveren aan de opsporing van vroegrenale disfunctie, op een moment dat de nierziekte zich nog in een reversibele en voor therapie-toegankelijke fase bevindt.

Literatuur

1. Deen WM, Bridges CR, Brenner BM, Meyers BD. Heteroporous model of glomerular size selectivity: application to normal and nephrotic humans. *Am J Physiol* 1985; 249: F374-F389.
2. Guasch A, Deen WM, Meyers BD. Charge selectivity of the glomerular filtration barrier in healthy and nephrotic humans. *J Clin Invest* 1993; 92: 2274-2282.
3. Maack T, Johnson V, Kau ST, Figueirido J, Sigulem D. Renal filtration, transport and metabolism of low molecular weight proteins: A review. *Kidney Int* 1979; 16: 251-270.
4. Cojocol C, Franzen-Sieveling M, Beckman G, Baumann K. Inhibition of renal accumulation of lysozyme (basic low molecular weight protein) by basic proteins and other basic substances. *Pflügers Arch* 1981; 390: 211-215.
5. Berggaard I, Bearn AG. Isolation and properties of a low molecular weight β -2-globulin occurring in human biological fluids. *J Biol Chem* 1968; 243: 4095-4103.
6. Cvorisces D, Stavljenic A, Radovic M. Relationship between tubular and Tamm-Horsfall proteinuria in Balkan endemic nephropathy. *Nephron* 1986; 42: 152-155.
7. Reichert LJM, Koene RAP, Wetzels JFM. Urinary excretion of β 2-microglobulin predicts renal outcome in patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995.
8. Bernard AM, Moreau D, Lauwerys R. Comparison of retinol-binding protein and β -2-microglobulin determination in urine for the early detection of tubular proteinuria. *Clin Chem Acta* 1982; 126: 1-7.
9. Weber MH, Verwiebe R. Alpha1-Microglobulin (protein HC): features of a promising indicator of proximal tubular dysfunction. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992; 30: 683-691.
10. Babiker-Mohamed H, Olsson ML, Boketoft A, Lögdberg L, Akerström B. Alpha-1-microglobulin is mitogenic to human peripheral blood lymphocytes. Regulation by both enhancing and suppressive serum factors. *Immunobiol* 1990; 180: 221-234.
11. Donaldson MDC, Chambers RE, Woolridge MW, Whicher JT. Stability of alpha-1-microglobulin, beta-2-microglobulin and retinol binding protein in urine. *Clin Chim Acta* 1989; 179: 73-78.
12. Tohyama C, Kobayashi E, Saito H, Sugihara N, Nakano A, Mitane Y. Urinary Alpha1-microglobulin as an indicator protein of renal tubular dysfunction caused by environmental cadmium exposure. *J Appl Tox* 1986; 6: 171-178.
13. Holm J, Hemmingsen L, Nielsen NV. Low molecular mass proteinuria as a marker of proximal renal tubular dysfunction in normo and microalbuminuric non-insulin dependent diabetic subjects. *Clin Chem* 1993; 39: 517-519.
14. Jones AP, Lock S, Griffiths KD. Urinary N-acetyl- β -glucosaminidase activity in type I diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem* 1995; 32: 58-62.
15. Mutta A, Allovini R, Ghiggeri GM, Bergamaschi E, Candiano G, Rasi A, Gusmano R, Franchini I, Borghetti A. Urinary excretion of brush border antigen and plasma proteins in early stages of diabetic nephropathy. *Clin Chem Acta* 1990; 188: 93-100.
16. Tucker BJ, Rasch R, Blantz RC. Glomerular filtration and tubular reabsorption of albumin in preproteinuric diabetic rats. *J Clin Invest* 1993; 92: 686-694.
17. Cooper EH, Forbes MA, Crockson RA, MacLennan ICM. Proximal renal tubular function in myelomatosis: observations in the fourth Medical Research Council Trial. *J Clin Pathol* 1984; 37: 852-858.
18. Sandberg T, Cooper EH, Lidin-Janson G, Yu H. Fever and proximal tubular function in acute pyelonefritis. *Nephron* 1985; 41: 39-44.
19. Tolkoff-Rubin NE, Thompson RE, Piper DJ et al. Diagnosis of renal proximal tubular injury by urinary immunoassay for a proximal tubular antigen, the adenosine deaminase binding protein. *Nephrol Dial Transplant* 1987; 2: 143-148.

20. Mueller PW, Delaney V, MacNeil ML, Caudill SP, Steinberg KK. Indicators of acute renal-transplant rejection in patients treated with cyclosporine. *Clin Chem* 1990; 36: 759-764.
21. Flynn FV, Lapsley M, Sansom PA, Norden AGW. Absence of increased urinary excretion of adenosine deaminase binding protein by patients with chronic renal tubular malfunction. *Clin Chem Acta* 1991; 200: 183-190.

Summary

Glomerular and tubular proteinuria. Keijzer MH de and Stroes ESG. Ned Tijdschr Klin Chem 1995; 20: 193-198.

Excretion of serum proteins into the urine is prevented by the presence of the glomerular basement membrane and by reab-

sorption of the filtered proteins in the proximal tubule. Size and charge of the various proteins appear to be important parameters in these processes. Therefore, the increased excretion of different (classes of) proteins indicates the malfunction of one or more components involved in the processes of filtration and reabsorption. In this way a distinction can be made between pre-renal, renal and post-renal proteinuria. Furthermore, based on the molecular weights of the excreted proteins, renal proteinuria can be divided in glomerular-associated or tubular-associated protein excretion. Finally, the progression of renal insufficiency coincides with the occurrence of non-selective proteinuria instead of selective proteinuria. This article deals with the various forms of proteinuria and how to distinguish them.

Key-words: proteinuria; urinary enzymes; low molecular weight proteins; high molecular weight proteins; renal function

Ned Tijdschr Klin Chem 1995; 20: 198-202

Klinisch chemische aspecten van parenterale voeding

J. D. OOSTING

Een adequate voeding is essentieel voor een goede gezondheid. Ondervoeding kan leiden tot een afname van de wondgenezing, immunocompetentie, spierfunctie en mentale functies. Bovendien heeft ondervoeding vaak tot gevolg dat de opnameduur van een patiënt in het ziekenhuis langer wordt en de kosten van de medische zorg toenemen. Maar ook te veel voeding kan nadelige consequenties hebben. Te hoge concentraties van bepaalde voedingstoffen kunnen leiden tot toxische effecten. Te veel voeding in het algemeen en met name te veel vet kan leiden tot obesitas en een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Het is dus van belang om vast te stellen welke voedingsstoffen een patiënt in welke hoeveelheden nodig heeft. Tegelijkertijd is het essentieel dat er gecontroleerd wordt of de voorgeschreven voeding in voldoende mate door het lichaam wordt opgenomen. Bij onvoldoende voedselopname via de natuurlijke orale route kan kunstmatige voeding, enteraal of parenteraal toegediend, overwogen worden.

De klinisch chemicus heeft een belangrijke, maar vaak nog niet volledig benutte rol in het bereiken van een optimale voedingszorg voor patiënten. Biochemische parameters zijn immers onontbeerlijk voor zowel het vaststellen van de benodigde voedingsstoffen voor een patiënt die in een specifieke conditie verkeert, als voor het controleren van de geschiktheid van een bepaalde voedingstherapie. Door een accurate beoordeling van biochemische parameters kunnen voedings-

stofdeficiënties veel eerder ontdekt worden dan dat dit klinisch tot uiting komt. In dit kader is het van belang dat de klinisch chemicus de ontwikkelingen op het gebied van de klinische voeding volgt en de juiste laboratoriumbepalingen beschikbaar heeft.

Trefwoorden: parenterale voeding, refeeding syndroom, stikstofbalans

Dieet

De samenstelling van het dieet dat iemand nodig heeft is afhankelijk van de leeftijd, het geslacht, de fysiologische status en het activiteitenprofiel van die persoon. Een dieet bestaat uit twee componenten, te weten voedingsstoffen (zoals vitamines en mineralen) en energie (koolhydraat, vet en eiwit).

De individuele variatie in de benodigde hoeveelheid voedingsstoffen is groot. Als algemene richtlijn voor de hoeveelheid van een bepaalde voedingsstof die een dieet moet bevatten wordt per leeftijds- en geslachts categorie de gemiddeld benodigde hoeveelheid plus twee keer de standaard deviatie aangehouden (1-5). De aanbeveling ligt boven het gemiddelde om deficiënties zoveel mogelijk te voorkomen. Het heeft echter wel tot gevolg dat 2,5% van de populatie te weinig voedingsstoffen zou krijgen. Daarom is het noodzakelijk om met behulp van balansstudies bij te houden hoeveel iemand werkelijk binnen krijgt. Als dat minder is dan hetgeen gemiddeld nodig is wordt de kans groot dat hij te weinig binnen krijgt (dit heet de "probability approach").

Voor de hoeveelheid energie die een dieet moet bevatten wordt de gemiddeld benodigde hoeveelheid aangehouden (3,5). De gemiddeld benodigde hoeveelheid energie is normaal gesproken voldoende, omdat het humane organisme in staat is de opname van energie over een redelijk bereik aan te passen aan

Algemeen Klinisch Laboratorium, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

Correspondentie: Dr. J.D. Oosting, Algemeen Klinisch Laboratorium, Catharina Ziekenhuis, Postbus 1350, 5602 ZA Eindhoven.

Ingekomen: 29.11.94