

Да ли је однос протеина и креатинина у јутарњем узорку мокраће поуздан у процени дневне протеинурије код особа с различитим болестима бубрега?

Вишња Лежаић¹, Стојанка Ристић¹, Виолета Допсај², Јелена Маринковић³

¹Клиника за нефрологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

²Институт за медицинску биохемију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

³Институт за социјалну медицину, статистику и истраживање у здравству, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Протеинурија је најчешћи показатељ оштећења бубрега. Иако је златни стандард мерење протеинурије у мокраћи сакупљеној током 24 сата, одређивање протеинурије из односа протеина и креатинина у узорку мокраће саветује се као кориснија метода.

Циљ рада Циљ истраживања је био да се испита поузданост дневне протеинурије одређене на основу односа нивоа протеина и креатинина у узорку јутарње мокраће поређењем ове вредности с протеинуријом одређеном у мокраћи током 24 часа код особа с различитим болестима и различитом функцијом бубрега.

Методе рада Протеинурија је код испитаника процењена истовремено у мокраћи сакупљеној током 24 часа и у јутарњем узорку из односа концентрације протеина и уринарног креатинина (П/уКр). Слагање ове две методе проверено је статистичким анализама: коефицијентом корелације унутар класе, Студентовим *t*-тестом за парове и Бленд-Алтмановом графиком. Вредности пресека П/уКр у јутарњем узорку мокраће које су предвиђале вредности 24-часовне протеинурије одређене су помоћу оперативне функције примаоца (ROC), односно површином испод ROC криве (AUC).

Резултати Студија је обухватила 303 болесника. Слагање између 24-часовне протеинурије и П/уКр је било одлично (ICC 0,931). П/уКр се разликовао од 24-часовне протеинурије (средња разлика 0,138; $p=0,011$). Вредности П/уКр од 0,25 g/g уКр (сензитивност 0,90; специфичност 0,96), 0,66 (1,00; 0,91) и 2,55 (1,0; 0,97) са великом статистичком поузданошћу одговарају 24-часовној протеинурији од 0,2, 1,0 и 3,5 g/дан. Степен хроничне слабости бубрега изолован је као независан фактор ризика који позитивно утиче на разлику између 24-часовне протеинурије и П/уКр: што је слабија функција бубрега, то је већа разлика између две измерене протеинурије.

Закључак Одређивање протеинурије из узорка мокраће се може поуздано користити за скрининг болесника с патолошком протеинуријом. Добијени резултати показују да је подударност П/уКр и 24-часовне протеинурије већа што је протеинурија мања, а функција бубрега боља.

Кључне речи: протеинурија; јутарњи узорак мокраће; болести бубрега

УВОД

Како се у целом свету непрекидно повећава учесталост хроничних болести бубрега, од којих болује око 5% светске популације, чине се велики напори да се ове болести открију у раној фази, када су могућности и успех лечења највећи [1, 2, 3]. Појава протеинурије најчешћи је показатељ оштећења бубрега. Осим тога што има значаја у дијагностиковању оштећења паренхима бубрега, она служи и за праћење тока болести бубрега. У клиничкој пракси протеинурија се одређује квалитативно помоћу тзв. тест-тракица у јутарњем узорку мокраће и квантитативно у мокраћи сакупљеној током 24 часа [4, 5]. Мерење протеинурије у 24-часовном узорку мокраће је корисно, али непоуздано, због грешака које болесник направи током сакупљања мокраће. Због тога је у многим студијама и у пракси показано поуздано одређивање односа нивоа протеина и креатинина у узорку мокраће за процену протеи-

нурије у 24-часовном узорку [6-13]. Упркос томе, мали број клиничара користи овај начин одређивања протеинурије.

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је био да се упореди протеинурија одређена у узорку мокраће која је сакупљена током 24 часа и израчуната из односа нивоа протеина и креатинина у јутарњем узорку мокраће, те процени да ли протеинурија одређена из односа концентрације протеина и креатинина у јутарњем узорку може поуздано да служи за процену дневне протеинурије код особа с различитим болестима бубрега.

МЕТОДЕ РАДА

У студију су укључена 303 болесника која су упућена у нефролошку амбуланту ради

Correspondence to:

Višnja LEŽAIĆ
Klinika za nefrologiju
Klinički centar Srbije
Pasterova 2, 11000 Beograd
Srbija
visnjalezajic@gmail.com

провере функције бубрега или су се одраније редовно контролисала код нефролога. Анализа је урађена марта 2008. године. Болесници су у просеку били стари $59,6 \pm 12,2$ године (најмлађи је имао 25, а најстарији 85 година). Учесталост основних болести бубрега због којих су болесници испитивани, односно лечени била је следећа: висок крвни притисак 38,9%, хронични гломерулонефритис 15,8%, дијабетес 11,8%, хронична слабост бубрега 13,5%, хронични пијелонефритис 6,9%, а одређивање и праћење функције бубрега код давалаца бубрега и особа које су се опорављале после акутне слабости бубрега 13%.

Сакупљање мокраће и мерење протеинурије

Пре сакупљања мокраће испитаницима је објашњен поступак узимања узорка мокраће и сакупљања мокраће током 24 часа. При првом јутарњем мокрењу други млаз мокраће је узет за узорак, у којем је одређена концентрација протеина и креатинина. Однос протеина (П) је изражен у грамима протеина по граму креатинина у мокраћи (уКр), а патолошке вредности су биле оне веће од $0,3 \text{ g/g уКр}$. Протеинурија у 24-часовном узорку мокраће изражавана је у грамима за 24 часа, а свака вредност изнад $0,2 \text{ g/24 h}$ сматрала се патолошком [14]. Ниједан болесник није имао масивну хематурију која је могла да утиче на вредности протеинурије. Креатинин у мокраћи је одређен Џефовом (*Jaffe*) методом. Протеини у мокраћи су одређени колориметријски са пирогал црвеним, аутоматски помоћу апарата *ADVIA 1650/Cobas Mira Plus R*.

За израчунавање јачине гломерулске филтрације (ЈГФ) коришћена је формула *MDRD 4* (енгл. *Modification Diet of Renal Disease*) Америчког друштва нефролога [15], која гласи:

$$\text{процењена ЈГФ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times \text{креатинин у серуму}^{-1,154} \text{ (mg/dl)} \times \text{старост}^{-0,203} \times [0,742 \text{ за жене}] \times [1,210 \text{ особе црне расе}]$$

На основу добијених вредности болесници су класификовани по групама према препорукама Америчке националне фондације за бубрег (и вредности клиренса креатинина – *Ccr*) [4]: а) стадијум 1 (*Ccr* > 90 ml/min); б) стадијум 2 (*Ccr* = 60–89 ml/min); в) стадијум 3 (*Ccr* = 30–59 ml/min); г) стадијум 4 (*Ccr* = 15–30 ml/min); д) стадијум 5 (*Ccr* < 15 ml/min).

Статистичка обрада

Испитивани параметри су приказани као средња вредност са стандардном девијацијом, разлике су испитане Студентовим *t*-тестом, а непараметријске особине упоређене χ^2 -тестом. Вредност *p* мања од 0,05 сматрала се статистички значајном.

Слагање две методе помоћу којих је израчуната протеинурија проверено је на три начина: 1) одређивањем

кофицијента корелације унутар класа (енгл. *intraclass correlation coefficient – ICC*), чије вредности мање од 0,40 показују да се две методе не слажу добро, вредности између 0,40 и 0,75 да се прихватљиво слажу, а вредности веће од 0,75 да се слажу одлично; 2) Студентовим *t*-тестом за разлику између парова вредности протеинурије израчунате на два начина, који је показатељ системске грешке у израчунавању; и 3) Бленд–Алтмановом (*Bland–Altman*) кривом, која је коришћена за графички приказ слагања две методе.

Резултати биохемијских анализа и демографски подаци који су могли да утичу на слагање две методе за израчунавање протеинурије одређени су мултифакторском анализом варијансе [16]. У односу на протеинурију у 24-часовном узорку (која се сматра златним стандардом) одређене су сензитивност (процент правих патолошких вредности) и специфичност (процент лажно позитивних патолошких вредности) протеинурије изражене кроз однос П/уКр помоћу тзв. оперативне функције примаоца (енгл. *receiver operating characteristic – ROC curve*) и површине испод *ROC* криве (енгл. *area under the curve – AUC*).

РЕЗУЛТАТИ

Основне одлике испитаника и параметри функције бубрега у време испитивања приказани су у табели 1. Вредности концентрације креатинина у серуму биле су $154,4 \pm 110,7 \mu\text{mol/l}$, а вредности процењене ЈГФ $5,71\text{--}112,72 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Код већине болесника дијагностикован је стадијум 3 хроничне болести бубрега. Протеинурија већа од $0,2 \text{ g/24 h}$ забележена је код 140 болесника, од којих је 17 имало масивну протеинурију – изнад $3,5 \text{ g/24 h}$ (Табела 2). Код већег броја болесника масивна протеинурија је утврђена у стадијумима 4 и 5 хроничне болести бубрега. Када се упореде вредности протеинурије одређене на два начина, добијају се следећи резултати: код 14 болесника с протеинуријом мањом од $0,2 \text{ g/24 h}$ израчуната је протеинурија изнад $0,2 \text{ g/g уКр}$, а код седам болесника који су имали протеинурију већу од $0,2 \text{ g/24 h}$ добијене су нормалне вредности протеинурије другом методом.

У табели 3 приказане су подударности протеинурија одређених на два начина помоћу *ROC* криве. Вредности протеинурија израчунатих из односа П/уКр од 0,254, 0,664 и 2,552 g/g уКр статистички поуздано одговарају протеинуријама већим од 0,2, 1,0 и 3,5 g/24 h.

Сагласност протеинурије у 24-часовном узорку мокраће и одређене из односа П/уКр у јутарњем узорку била је одлична, са *ICC* од 0,931 (95% *CI* је био 0,913–0,946). Поређењем две вредности протеинурије уочава се да вредност изражена као П/уКр у узорку мокраће превазилази 24-часовну вредност (средња вредност разлике 0,138; 95% *CI* 0,032–0,245; *p* = 0,011). Бленд–Алтманова крива слагања две методе приказана је на графикону 1, где се може уочити да је сагласност две методе за мале вредности протеинурије одлична, док су разлике веће како се протеинурија повећава. Анали-

Табела 1. Подаци о испитаницима и показатељи функције бубрега и протеинурије**Table 1.** Data on studied patients and markers of kidney function and proteinuria

Параметар Parameter		Вредности (распон) Values (range)
Пол* Gender*	Мушкарци Males	134
	Жене Females	169
Старост (године) Age (years)		59.83±14.89 (19-85)
Основна болест бубрега* Underlying kidney disease*	Хипертензија Hypertension	118
	Хронични гломерулонефритис Chronic glomerulonephritis	48
	Дијабетичка нефропатија Diabetic nephropathy	36
	Хронични пијелонефритис Chronic pyelonephritis	21
	Хронична болест бубрега Chronic renal disease	41
Одређивање функције бубрега Determination of kidney function		39
Креатинин у серуму ($\mu\text{mol/l}$) Serum creatinine ($\mu\text{mol/l}$)		155±114.73 (59-946)
Клиренс креатинина ($\text{ml/min}/1.73 \text{ m}^2$) Creatinine clearance ($\text{ml/min}/1.73 \text{ m}^2$)		49.25±25.66 (2.5-149)
Процењена ЈГФ ($\text{ml/min}/1.73 \text{ m}^2$) Estimated GFR ($\text{ml/min}/1.73 \text{ m}^2$)		49.87±21.84 (5.7-112.7)
24-часовна протеинурија ($\text{g}/24 \text{ h}$) 24-hour proteinuria ($\text{g}/24 \text{ h}$)		0.835±1.543 (0.01-10.42)
Однос протеина и креатинина у мокраћи (g/g уКр) Protein to urine creatinine ratio (g/g uCr)		0.9934±2.058 (0.02-15.94)

* број болесника (остале вредности $\bar{X}\pm\text{SD}$)

ЈГФ – јачина гломерулске филтрације; уКр – концентрација креатинина у урину

* number of patients (other values $\bar{X}\pm\text{SD}$)

GFR – glomerular filtration rate; uCr – urine creatinine concentration

зирајући све променљиве наведене у Методу рада помоћу мултипле анализе варијансе, издвојен је стадијум хроничне болести бубрега који, као независан параметар, позитивно утиче на разлику између 24-часовне протеинурије и П/уКр ($B=0,146$; $p=0,014$). Што је хронична болест бубрега тежа, то је већа разлика између вредности протеинурије из 24-часовног узорка мокраће и оне израчунате на основу јутарњег узорка.

ДИСКУСИЈА

Од 2002. године Национална фондација за бубрег Сједињених Америчких Држава препоручила је увођење одређивања протеинурије у јутарњем узорку мокраће уместо мерења у мокраћи сакупљеној током 24 часа [4]. У многим студијама је проверено слагање ове две методе код болесника с примарним гломерулским болестима и лупус нефритисом [7, 13, 17, 18, 19], болесника с пресађеним бубрегом [20] и трудница с хипертензијом и без ње, као маркером прееклампсије [21, 22, 23]. Резултати већине ових студија су показали да је протеинурија израчуната из односа П/уКр у јутарњем узорку мокраће брза и довољно поуздана да може да замени вредности протеинурије одређене у мокраћи сакупљеној током 24 часа. Стога се одређивање протеинурије на основу П/уКр препоручује уместо одређивања протеинурије тест-тракицама при почетном испитивању болесника с оштећењем бубрега [18]. Одређивање П/уКр се препоручује и за праћење протеинурије код особа које се лече од гломерулских болести [24].

Табела 2. Вредности протеинурије у 24-часовном узорку мокраће и израчунате из односа протеина и концентрације креатинина у јутарњем узорку мокраће у зависности од стадијума хроничне болести бубрега**Table 2.** Proteinuria calculated in urine collected for 24 hours and calculated from proteinuria urine creatinine ratio depending on stage of chronic kidney disease

Стадијум болести Stages of the disease		1	2	3	4	5
Број болесника (n) Number of patients (n)		10	85	145	44	18
Протеинурија ($\text{g}/24 \text{ h}$) Proteinuria ($\text{g}/24 \text{ h}$)	Просек Average	0.62±0.65	0.52±1.05	0.59±1.32	1.86±2.38	2.07±1.68
	Распон Range	0.08-1.09	0.02-6.09	0.03-9.18	0.04-13.31	0.13-5.76
Вредност протеинурије (n) Value of proteinuria (n)	0.2-3.5 $\text{g}/24 \text{ h}$	6	28	49	30	12
	>3.5 $\text{g}/24 \text{ h}$	0	2	3	5	5
Однос П/уКр (g/g уКр) P/uCr ratio (g/g uCr)		0.55±0.39	0.64±1.89	0.63±1.56	2.27±3.01**	2.60±2.13

** $p=0.03$ **Табела 3.** Вредности протеинурије одређене из односа протеина и креатинина у јутарњем узорку мокраће које одговарају различитим вредностима протеинурије одређене у 24-часовној мокраћи добијене помоћу ROC криве**Table 3.** Values of spot urine protein/creatinine ratio that predict values of 24-hour urine proteinuria by ROC curve

Протеинурија у 24-часовној мокраћи 24-hour urine proteinuria	Однос П/уКр (g/g уКр) P/uCr ratio (g/g Cr)	Сензитивност Sensitivity (95% CI)	Специфичност Specificity (95% CI)	AUC
>0.2 $\text{g}/24 \text{ h}$	0.254	90.0% (83.8-94.4)	96.6% (92.2-98.9)	0.981 (0.958-0.993)
>1.0 $\text{g}/24 \text{ h}$	0.664	100% (94.8-100)	90.8% (96.1-94.3)	0.982 (0.960-0.994)
>3.5 $\text{g}/24 \text{ h}$	2.552	100% (82.2-100)	97.7% (95.2-99.2)	0.996 (0.980-0.999)

CI – интервал поверења; AUC – површина испод ROC криве

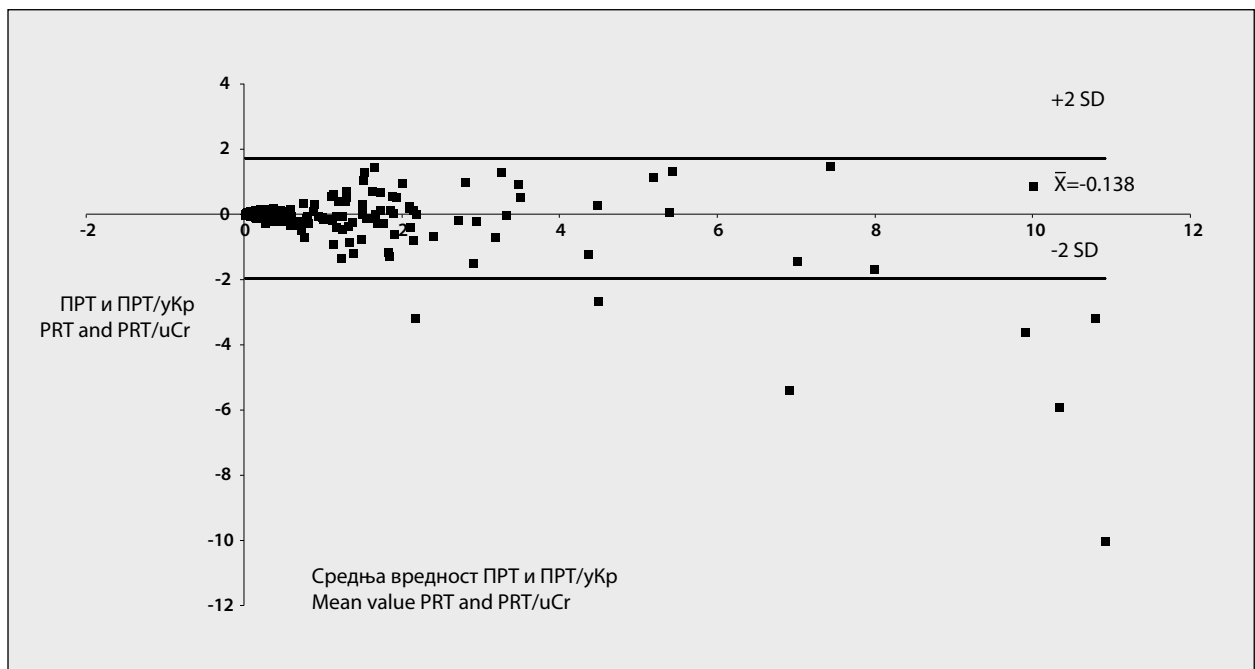
CI – confidence interval; AUC – area under the ROC curve

Резултати добијени нашим истраживањем су показали статистички одличну подударност између протеинурије израчунате у узорку јутарње мокраће и протеинурије одређене у мокраћи сакупљеној током 24 часа. Протеинурија од 0,254 g/g уКр одговара протеинурији од 0,2 g/24 h (90% сензитивност и 96% специфичност), док протеинурија од 2,55 g/g уКр одговара протеинурији од 3,5 g/24 h (100% сензитивност и 97,7% специфичност). Поузданост израчунавања протеинурија помоћу односа П/уКр потврђују и ROC криве, чија је AUC 0,99 и за нормалну и за нефротску вредност протеинурије. У различитим студијама наводе се различите тачке пресека П/уКр које одговарају нормалним и нефротским вредностима протеинурије у 24-часовној мокраћи. Анализа 165 болесника с различитим стадијумом лупус нефритиса показала је да пресек П/уКр већи од 0,3 g/g уКр одговара протеинурији већој од 0,3 g/24 h, док нефротској протеинурији одговара вредност од 1,84 g/g уКр [19]. Моралес (*Morales*) и сарадници [13] су код болесника с примарним гломерулонефритисима установили да нормална вредност од 0,3 g/g уКр одговара протеинурији од 0,2 g/24 h, а нефротској протеинурији одговара пресек протеинурија од 3,0 g/g уКр. Рамос (*Ramos*) и сарадници [21] су испитивали подударност протеинурија код трудница с хипертензијом; њихови резултати су показали да нормалној протеинурији мањој од 0,3 g/g уКр одговара протеинурија од 0,5 g/g уКр. Најприближније вредности протеинурије израчунате на два начина добили су Ситалија (*Chitalia*) и сарадници [7]. Они су, поредећи вредности протеинурије код 170 болесника с различитим болестима бубрега, показали да протеинурија већа од 0,26 g/g уКр

одговара протеинурији већој од 0,2 g/24 h, а она од 3,2 g/g уКр протеинурији већој од 3,5 g/24 h.

Резултати нашег истраживања су показали да разлика између две измерене протеинурије зависи од степена хроничне слабости бубрега. Дакле, што је слабија функција бубрега, то је разлика између две израчунате вредности већа. Узимајући у обзир чињеницу да су болесници са слабијом функцијом бубрега имали и вишу протеинурију, добијени резултати у садашњој анализи показују да је подударност П/уКр и протеинурије из 24-часовног узорка урина боља што је протеинурија мања, што је у сагласности с раније објављеним налазима [7, 17, 19]. Имајући у виду сва ограничења, Лејн (*Lane*) и сарадници [17] су предложили да се протеинурија процењује помоћу П/уКр онда када није могуће одредити протеинурију у 24-часовном узорку мокраће. Поред функције бубрега и висине протеинурије, у литератури се наводи да на вредност протеинурије одређене из П/уК утичу и старост, пол и мишићна маса болесника: вредности протеинурије су нешто ниже код мушкараца, а више код жена и старих особа са грацилним мишићима [6].

Увидом у литературу која је објављена на српском језику, ово је једини рад у којем су описана искуства тима лекара у примени одређивања протеинурије из односа П/уКр у узорку мокраће. Иако постоје разлике у подударности већих вредности протеинурије (нефротске протеинурије), ова метода се може препоручити за употребу у установама примарне здравствене заштите, јер је брза и с великом сигурношћу одређује које болеснике је потребно упутити код нефролога на даље испитивање због патолошке протеинурије.



Графикон 1. Сагласност две методе за одређивање протеинурије: одређене у мокраћи сакупљеној током 24 часа (ПРТ) и из односа протеина и креатинина у јутарњем узорку мокраће (ПРТ/уКр)

Graph 1. Bland-Altman plots of agreement between 24-hour proteinuria (PRT) and proteinuria and urinary creatinine ratio (PRT/uCr) in all studied patients

ЗАКЉУЧАК

На основу добијених налаза може се саветовати одређивање протеинурије у јутарњем узорку мокраће из односа протеина и креатинина у мокраћи као поуздана замена за одређивање дневног излучивања протеина мокраћом у скринингу и клиничком праћењу болесника с различитим обољењима бубрега. На разлику између две измерене протеинурије утиче степен хроничне слабости бубрега: што је слабија функција бубрега, то је разлика између две израчунате вредности већа. Добијени резултати овог испитивања показују да је подударност П/уКр и протеинурије из 24-часовног узорка мокраће боља што је протеинурија мања.

ЛИТЕРАТУРА

1. Remuzzi G. Nephropathic nature of proteinuria. *Curr Opin Nephrol Hypertension*. 1999; 8:655-63.
2. Eddy AA. Proteinuria and interstitial injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19:277-81.
3. Newman DJ, Thakkar H, Gallagher H. Progressive renal disease: does the quality of the proteinuria matter or only the quantity? *Clin Chim Acta*. 2000; 297:43-54.
4. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39(Suppl 1):1-266.
5. Gai M, Motta D, Cantaluppi V, Fop F, Jeantet A, Segoloni GP, et al. Proteinuria dipstick test: is it time to change? *Kidney Int*. 2003; 64:2326-7.
6. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med*. 1983; 309:1543-6.
7. Chitalia VC, Kothari J, Wells EJ, Livesey JH, Robson RA, Searle M, et al. Cost-benefit analysis and prediction of 24-hour proteinuria from the spot urine protein-creatinine ratio. *Clin Nephrol*. 2001; 55:436-47.
8. Kristal B, Shasha SM, Labin L, Cohen A. Estimation of quantitative proteinuria by using the protein/creatinine ratio in random urine samples. *Am J Nephrol*. 1988; 8:198-203.
9. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira JR, Paggi A, Tatsch M, Azevedo MJ. The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 1997; 20:516-9.
10. Steinhauslin F, Wauters JP. Quantitation of proteinuria in kidney transplant patients: accuracy of the urinary protein/creatinine ratio. *Clin Nephrol*. 1995; 43:110-5.
11. Abitbol C, Zilleruelo G, Freundlich M, Strauss J. Quantitation of proteinuria with urinary protein/creatinine ratio and random testing with dipsticks in nephrotic children. *J Pediatr*. 1990; 116:243-7.
12. Schwab SJ, Christensen RL, Dougherty K, Klahr S. Quantitation of proteinuria by the use of protein-to-creatinine ratios in single urine samples. *Arch Intern Med*. 1987; 147:943-4.
13. Morales JV, Weber R, Wagner MB, Barros EJ. Is morning urinary protein/creatinine ratio a reliable estimator of 24-hour proteinuria in patients with glomerulonephritis and different levels of renal function? *J Nephrol*. 2004; 17:666-72.

НАПОМЕНА

Овај рад је финансиран средствима из пројекта број 145043 Министарства за науку и екологију Републике Србије.

ЗАХВАЛНИЦА

Захваљујемо свим медицинским сестрама из Амбулантно-поликлиничке службе Клинике за нефрологију Клиничког центра Србије у Београду на несребичној помоћи при одабиру болесника и прикупљању података за ово истраживање.

14. Anderson S. Proteinuria. In: Greenberg A, editor. *Primer on Kidney Diseases*. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 1998. p.42-6.
15. NKDEP. Available from: http://www.nkdep.nih.gov/resources/laboratory_reporting.htm.
16. Garcia-Naveiro R, Rodriguez-Carmona A, Porez-Fontan M. Agreement between two routine methods of estimation of glomerular filtration rate in patients with advanced and terminal chronic renal failure. *Clin Nephrol*. 2005; 64:271-80.
17. Lane C, Brown M, Dunsmuir W, Kelly J, Mangos G. Can spot urine protein/creatinine ratio replace 24 h urine protein in usual clinical nephrology? *Nephrology*. 2006; 11:245-9.
18. Gai M, Motta D, Giunti S, Fop F, Masini S, Mezza E, et al. Comparison between 24-h proteinuria, urinary protein/creatinine ratio and dipstick test in patients with nephropathy: Patterns of proteinuria in dipstick-negative patients. *Scand J Clin Lab Invest*. 2006; 66:299-308.
19. Leung YY, Szeto CC, Tam LS, Lam CWK, Li EK, Wong KC, et al. Urine protein-to-creatinine ratio in an untimed urine collection is a reliable measure of proteinuria in lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46:649-52.
20. Torng S, Rigatto C, Rush DN, Nickerson P, Jefferz JR. The urine protein creatinine ratio (P/C) as a predictor of 24-hour urine protein excretion in renal transplant patients. *Transplantation*. 2001; 72:1453-6.
21. Ramos JG, Martins-Costa SH, Mathias MM, Guerin YL, Barros EG. Urinary protein/creatinine ratio in hypertensive pregnant women. *Hypertens Pregnancy*. 1999; 18:209-18.
22. Shahbazian N, Hosseini-Asl F. A comparison of spot urine protein-creatinine ratio with 24-hour protein excretion in women with preeclampsia. *Iranian J Kidney Dis*. 2008; 2:127-31.
23. Cote AM, Brown MA, Lam E, von Dadelszen P, Firoz T, Liston RM, et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein: creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *BMJ*. 2008; 336:1003-6.
24. Antunes VVH, Veronese FJV, Morales JV. Diagnostic accuracy of the protein/creatinine ratio in urine samples to estimate 24-h proteinuria in patients with primary glomerulopathies: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23:2242-6.

Is Morning Urinary Protein-to-Creatinine Ratio a Reliable Estimator of 24-Hour Proteinuria in Patients with Kidney Diseases?

Višnja Ležaić¹, Stojanka Ristić¹, Violeta Dopsaj², Jelena Marinković³

¹Department of Nephrology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

²Medical Biochemistry, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

³Institute of Social Medicine, Statistics and Health Research, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Proteinuria is the most frequent marker of kidney damage. Although 24-hour urinary proteinuria is the gold standard, the measurement of proteinuria from albumin urinary creatinine ratio is proposed as much useful method.

Objective To evaluate the accuracy of urine protein-to-creatinine (P/Cr) ratio in morning urine specimens as compared with 24-hour total protein excretion for the measurement of proteinuria in patients with different kidney diseases and different renal function levels.

Methods Proteinuria in the studied patients was assessed by 24-hour protein excretion (24-hour PRT) and spot urine P/Cr ratio. The analysis of concordance between 24-hour PRT and P/Cr was carried out using intraclass correlation coefficient (ICC), paired t-test and Bland-Altman plots. The discriminant cutoff values for spot urine P/Cr ratio in predicting 24-hour protein „threshold“ excretion were determined using receiver operating characteristic curves (ROC), as well as sensitivity and specificity.

Results A total of 303 patients were included in the study. The concordance between 24-hour PRT and P/Cr ratio was excellent (ICC 0.931). Systematic overestimation of PRT by urinary P/Cr ratio was disclosed (mean difference 0.138, $p=0.011$). The P/Cr of 0.25 (sensitivity 0.90; specificity 0.96), 0.66 (1.00; 0.91) and 2.55 (1.0; 0.97) g/g reliably predicted 24-hour urine total protein equivalent „thresholds“ at 0.2, 1.0 and 3.5 g/day. The chronic renal failure group independently positively influenced the difference between 24-hour PRT and P/Cr. It means the lower the kidney function the higher is the difference between the two proteinuria measurements.

Conclusion This study supports the recommendation of using spot urine P/Cr ratio in proteinuria screening in patients with different kidney diseases. The obtained results indicated better agreement between morning P/Cr and 24-hour PRT in patients with lower proteinuria and better kidney function.

Keywords: proteinuria; spot morning urine; different kidney diseases

Примљен • Received: 01/07/2009

Прихваћен • Accepted: 05/02/2010