

Protein-kreatinin-ratio – en enkel metode for vurdering av proteinuri i klinisk praksis



Medisin
og vitenskap

Bakgrunn. Vedvarende proteinuri er et tegn på nyresykdom. Kvantitering av proteinuri er et viktig element i diagnostikk og kontroll av nyresykdom. Dette krever imidlertid oppsamling av døgnurin som i praksis er tungvint.

Metode. Døgnutskillingen av protein eller albumin måles tradisjonelt i en oppsamlet døgnurin. En forenklet metode består av å måle protein- og kreatinininnholdet i en tilfeldig urinprøve og vurdere protein-kreatinin-ratio.

Resultater og fortolkning. Vi bruker nå en slik forenklet måling som rutine. Når man rekvirerer undersøkelse av protein eller albumin i urinen, blir det automatisk målt mengde kreatinin i urinen og ratio kalkuleres og rapporteres. Begrunnelsen for å bruke en forenklet ratio gjennomgås. Døgnutskillingen i milligram er funnet å være omkring ti ganger ratioen. Patofysiologien, risikoen og behandling av proteinuri med ACE-hemmere og A2-reseptorblokkere diskuteres. Vi mener denne forenklede metoden er et betydelig fremskritt, kvantitering av proteinuri blir nå utført regelmessig mens det tidligere ikke ble gjort målinger systematisk. Behandling rettet mot proteinuri er vanligvis indisert ved alle nyresykdommer med proteinuri over 1 g i døgnet. Vi oppfordrer leger og laboratorier til å ta metoden i bruk.

Vedvarende proteinuri er et tegn på nyresykdom, og måling av døgnutskillingen av protein er viktig både i diagnostikk og oppfølging av pasienter med nyresykdom (1–3). En slik måling gjøres tradisjonelt i en oppsamlet døgnurin og angis som utskilling i løpet av et døgn (eller minutt). Dessverre er oppsamling og måling av døgnurin ofte unøyaktig og dessuten tungvint å utføre i en travel medisinsk praksis. Proteinutskilling blir derfor sjelden målt. Vår erfaring med henviste nyrepasienter er at i beste fall er konsentrasjonen av protein målt i en tilfeldig urinprøve (mg/l). Dette er ikke et akseptabelt mål for døgnutskillingen av protein. Imidlertid kan man få et mål for proteinurien gjennom døgnet ved hjelp av måling i en tilfeldig urinprøve ved å dele proteinkonsen-

Anders Hartmann
anders.hartmann@rikshospitalet.no

Trond Jenssen
Karsten Midtvedt
Anna V. Reisæter
Per Fauchald
Nyreseksjonen
Medisinsk avdeling

Tore Henriksen
Kvinneklivken

Eirik Monn
Barneklivken

Bjørn Christophersen
Klinisk kjemisk avdeling

Rikshospitalet
0027 Oslo

Hartmann A, Jenssen T, Midtvedt K, Reisæter AV, Fauchald P, Henriksen T, Monn E, Christophersen B.

Protein/creatinine concentration ratio: a simple method for proteinuria assessment in clinical practice.

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 2180–3

Background. Proteinuria is an indicator of renal disease. Measurement of protein excretion is important for diagnosis and follow-up of renal disease, but measuring 24-hour protein excretion is a cumbersome procedure.

Material and methods. A simplified validated method for measuring excretion is obtained by measuring urine protein/creatinine concentration in a spot urine sample.

Results. We have implemented such ratios for clinical routine measurements of proteinuria at Rikshospitalet University Hospital in Oslo. Whenever protein or albumin in urine is requested, the laboratory also measures urine creatinine and reports the ratio in mg protein/mmol creatinine. 24-hour excretion is approximately 10 times the ratio. The rationale for using the ratio is given and proteinuria pathophysiology and potential risks and treatment options are discussed.

Interpretation. Our experience is that use of the urine protein/creatinine ratio is a significant improvement. Measurements are now routinely made whereas quantification was rarely performed when 24-hour urine samples were used. We recommend that physicians and laboratories implement the use of this ratio in their daily routines.

trasjonen på kreatininkonsentrasjonen i samme urinprøve. Både protein- og kreatininkonsentrasjonen i urinen vil øke med økende konsentrering av urinen og falle ved fortykning. Men fordi kreatininutskillingen er temmelig konstant over tid, vil man ved å

måle forholdet (ratio) mellom protein og kreatinin få et uttrykk for proteinutskillingen over et gitt tidsrom (4).

Konsekvensen av problemene med døgnurinmålinger har vært omtalt av mange og det er foreslått metoder for å forenkle dette. I forslag til nye retningslinjer fra National Kidney Foundation i USA foreslås det nå å bruke en fersklatt tilfeldig urinprøve for å estimere døgnutskillingen av protein (5, 6). Vi bruker fortrinnsvis en morgenurinprøve.

Ved Rikshospitalet har vi i løpet av år 2001 gradvis implementert måling i tilfeldige urinprøver som erstatning for døgnurin-samlinger når det gjelder rutinemessig måling av proteinutskilling. Når man rekvirerer undersøkelse av protein eller albumin i urinen ved klinisk-kjemisk avdeling, blir det automatisk målt kreatininmengden i urinen og ratio regnes ut. Protein-kreatinin-ratio eller albumin-kreatinin-ratio i urinen blir så utlevert som prøvesvar avhengig av hva som er rekvirert. Våre foreløpige erfaringer er meget gode. For praktiske formål i en vanlig klinisk hverdag synes vi dette er et betydelig fremskritt. I spesielle situasjoner vil vi fortsette med måling i døgnurin inntil erfaringene blir større. Nedenfor gjør vi nærmere rede for hvorfor proteinuri oppstår, hvorfor kvantiteringen er så viktig, hvordan ratioene bedømmes og om mulig behandling av proteinuri per se.

Proteinuri og albuminuri

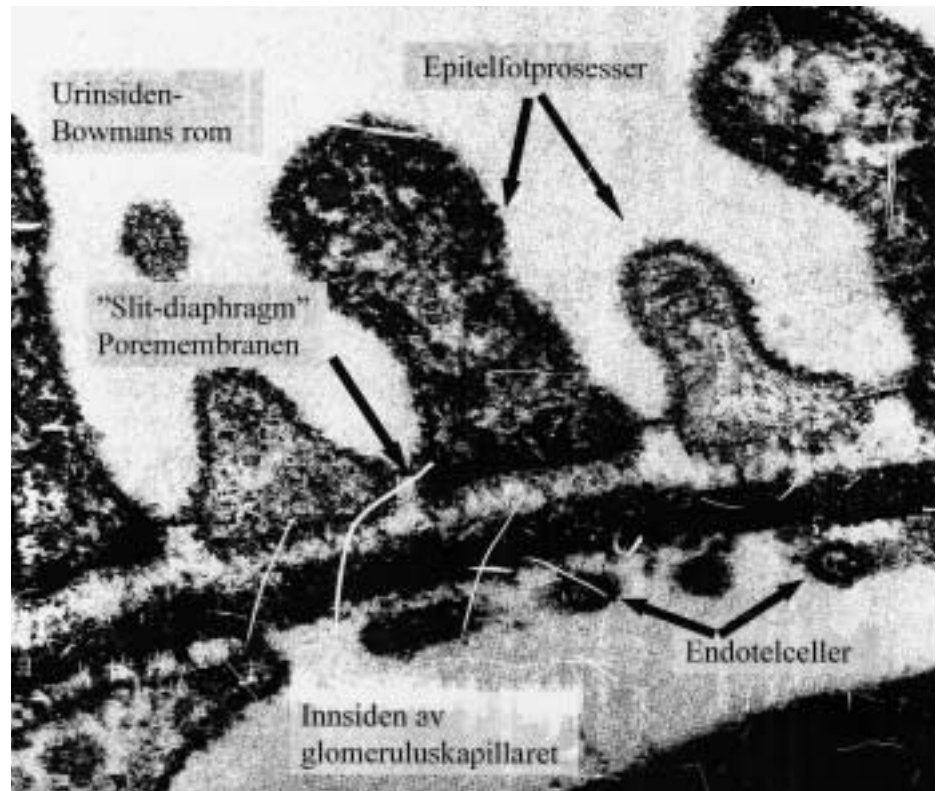
Det er normalt svært lite og fortrinnsvis de minste plasmaproteinene som filtreres ut gjennom glomeruli. Nesten alt albumin som filtreres blir tatt opp i tubulussystemet og albuminutskillingen i urinen er derfor svært lav, oftest under 10 mg i døgnet. Noe protein kan også tilføres urinen fra nyrens tubuluseceller, særlig såkalt Tamm-Horsfall-protein (7).

Hva skal man måle i urinen; protein eller albumin? Når det gjelder mistanke om tidlig nefropati, spesielt ved diabetes og hypertensiv nyresykdom er albumin (mikroalbumin-området) av størst interesse. Når det gjelder manifest nyresykdom med manifest proteinuri som slår ut på vanlig urinstiks, er det vanligst å måle totalprotein. Ved manifest proteinuri utgjør albumin omkring 60% av totalprotein.

Påvisning og kvantitering av albuminuri og proteinuri

Mikroalbuminuri

Den øvre grense for normal albuminutskilling er omkring 30 mg albumin per døgn. Verdier 30–300 mg betegnes mikroalbuminuri (8). Mikroalbuminuri gir ikke utslag på en vanlig urinstiks. Analysen kan gjøres ved hjelp av spesialstiks/testtabletter i allmennpraksis eller kvantitativt ved innsending av urinprøve. Fordi målingene i dette området har relativt dårlig reproducerbarhet, har man definert mikroalbuminuri ved utslag ≥ 2 målinger på ulike tidspunkt (8–11).



Figur 1 Elektronmikroskopisk bilde av glomerulusmembranen med kapillarsiden (endotelceller), basalmembranen og urinsiden (epitelceller, podocytter). Silfungsjonen av proteiner ivaretas i alt vesentlig av «slit-diaphragm» eller poremembranen – som ligger i området mellom podocyttens forankringspunkt i membranen. Sykdom eller skade i dette området kan gi svær proteinuri (19, 20). Modifisert med tillatelse etter Tisher CC & Madsen KM (21)

Kvantitering av mikroalbuminuri er særlig av klinisk interesse når det kan være mistanke om tidlig nyreskade ved diabetes og hypertensjon (8, 10–12). Måling av mikroalbuminuri kan også være av interesse som kardiovaskulær risikomarkør hos ellers friske individer (13, 14). Bakteriuri kan gi falskt positiv prøve (15).

Manifest proteinuri

Det er en arbitrær grense mellom mikroalbuminuri og manifest proteinuri definert som verdier over 300 mg albumin per døgn (16), men totalprotein over 500 mg har også vært definert som grenseverdi (17). Når dette funnet persisterer, er det i praksis ensbetydende med at det foreligger en manifest nyresykdom uten at man nærmere kan stille noen diagnose. Manifest proteinuri vil i praksis vise seg ved positivt utslag på en vanlig urinstiks.

Nefrotisk proteinuri og nefrotisk syndrom

Dersom proteinurien blir mer høygradig og overstiger 3 g/døgn, utvikler man ofte et klinisk bilde med nefrotisk syndrom som i tillegg er kjennetegnet ved ødemer og hypoalbuminemi (< 30 g/l) (1). Nefrotisk proteinuri er alltid uttrykk for en glomerulussykdom og en patologisk lekkasje i glomerulusmembranen, mens mer lavgradig proteinuri også kan være forårsaket av tubulointerstiell ny-

resykdom. Proteinuri over 3 g i døgnet uten ledsagende ødemer og hypoalbuminemi kalles ofte nefrotisk proteinuri og er uttrykk for samme type nyreskade som sees ved fullt utviklet nefrotisk syndrom.

Tubulær versus glomerulær proteinuri

Man finner et annet proteinmønster ved glomerulær proteinuri enn ved tubulær proteinuri. Vurdering av proteinsammetningen i urinen kan si noe om dette. Vår erfaring er imidlertid at dette har liten betydning i vanlig praksis og at det er langt viktigere å kvantitere urinprotein enn å studere den kvalitative sammensetningen ved hjelp av urinelektroforese, noe som også er kostbart å utføre. Vi anbefaler derfor ikke å gjøre slike undersøkelser i klinisk praksis. Et unntak kan være ved mistanke om myelomatose.

En spesiell type proteinuri er lette kjeder av gammaglobulin som sees ved lettjede-sykdom av benign type eller ved myelomatose. Denne slår ikke ut på urinstiks og ved mistanke om slik sykdom kan kvantitering av lette kjeder i urinen være indisert. Man kan også finne en positiv Hellers prøve, det er en hvit ring i sjiktet mellom urin og syre når 25% salpetersyre filtreres langs glasskanten og legger seg over urinen. Ved denne metoden påviser man alle typer av proteinuri (18).

Tabell 1 Kvantitering av protein i urinprøver («3-regelen»)

Klinisk betegnelse	Albumin/protein i døgnurin (mg/døgn)	Protein-kreatinin-ratio (mg/mmol)	Klinisk tilstand
Normalområde	Albumin 0–30	0–3	Normale forhold
Mikroalbuminuri	Albumin 30–300	3–30 ¹	Tidlig – mulig reversibel nyreskade, i alle fall ved diabetes Markør for vaskulær skade også hos antatt friske personer (13, 14)
Proteinuri	Totalprotein 300–3000 (3g) ²	30–300 ²	Tegn på manifest nyresykdom (1), eventuelt preeklamsi (33, 34)
Nefrotisk proteinuri	Totalprotein > 3 000 (3g)	> 300	Tegn på manifest nyresykdom som rammer glomeruli – såkalt glomerulær sykdom (1)
Nefrotisk syndrom	> 3 000 (3g) + s-albumin < 30 g/l + ødem	> 300 + s-albumin < 30 g/l + ødem	Tegn på manifest nyresykdom som rammer glomeruli Større komorbiditet, ofte forhøyede blodlipidverdier og trombosen-dens (1)

¹ Nedre grense for mikroalbuminuri er definert fra 1,5–3 eller 4 (9, 15)

² Nedre grense for manifest proteinuri defineres noe ulikt i ulike studier, fra cirka 300–500 mg/l totalprotein tilsvarende albumin 200–300 mg/l (16–17). Proteinuri over 300 mg døgn er ved siden av hypertensjon hovedkriterier for diagnose av preeklamsi, protein-kreatinin-ratio kan brukes (34).

Klinisk inndeling av grader av albuminuri og proteinuri med sammenlikning av døgnurinmål og forenklet protein-kreatinin-ratio

Patogenese ved proteinuri

Glomeruli har en silfunksjon. Proteinene blir hindret i å filtreres gjennom basalmembranen og videre ut i urinen mellom epitelcellenes fotprosesser. Forstyrrelser i silfunksjonen skyldes sykdom eller skade som affiserer glomerulusmembranen som er fremstilt i fig 1 (19–21). Spesielt viktig for silfunksjonen er den delen av membranen hvor epitelcellene (podocyttene) har sitt festepunkt. Mellom epitelcellene finnes en barriere, også kalt «slit diaphragm», som på norsk kan kalles poremembranen. Det fremgår av figuren at denne ligger mellom epitelcellene. Det ser ut til at proteinet nefrin som er en viktig bestanddel av denne strukturen spiller en sentral rolle for silfunksjonen sammen med podocin og CD2AP som er proteiner som forankrer membranen til epitelcellene (19, 20, 22, 23). Ved skader av podocyttens forankringsområder i basalmembranen, for eksempel ved såkalt minimal change glomerulonefritt oppstår en svær proteinlekkasje som fører til nefrotisk proteinuri (19). Ved medfødt nefrose hos barn er det nylig påvist en genetisk defekt med produksjon av abnormt nefrin i poremembranen (22). Tap av negative ladninger i

membranen kan også gi økt lekkasje av protein. Dette har mindre betydning ved manifest nyresykdom, men kan ha betydning ved mikroalbuminuri forårsaket av diabetesnefropati (24).

Lekkasjen av protein gjennom glomerulusene er en funksjon både av glomerulusfiltrasjonen og silfunksjonen. Når man utvikler større grad av nyresvikt (fallende glomerulusfiltrasjon), vil derfor ofte proteinurien reduseres selv om skaden og silfunksjonen er uendret. Av denne grunn kan paradoksalt nok noen pasienter med nefrotisk syndrom først bli kvitt proteinurien når de utvikler terminal nyresvikt.

Betydning av proteinuri

En lett skade på glomeruluskapillarene kan gi mikroalbuminuri. Ofte er dette uttrykk for en mer generell karskade og mikroalbuminuri er assosiert med kardiovaskulær oversykkelighet og dødelighet hos diabetikere og hypertensive pasienter med begynnende nyresykdom (13, 14). Ved diabetes er mikroalbuminuri tegn på en tidlig og mulig reversibel (ikke-progredierende) nyreskade (8, 10, 25). Manifest albuminuri over 300 mg i døgn er med få unntak (ortostatisk proteinuri)

uttrykk for nyresykdom. Proteinuri er et tidlig og viktig tegn på nyresykdom og er oftest av betydning for prognosen ved nyresykdommen (2, 3, 25–28). Proteinuri er også et viktig element i kontrollen av kronisk nyresyke pasienter fordi endringer i proteinuri kan være et mål for behandlingseffekt eller klinisk aktivitet. Derfor er proteinuri ved siden av bedømmelse av nyrefunksjonen (serum-kreatinin eller annet mål for glomerulusfiltrasjonen), urinsediment, blodtrykk og eventuelle immunologiske markører, de viktigste kliniske elementer i oppfølging av nyresykdom (1).

Det er i de senere år blitt kjent at proteinuri i seg selv kan øke progredieringshastigheten av kronisk nyresykdom. Årsakssammenhengen er ikke fullstendig kartlagt. Sannsynligvis foreligger det en lekkasje av ulike proteiner til tubulussystemet som iverksetter reaktive forandringer som ledsages av sklerose/fibrose (26, 29). Proteinurien per se er derfor skadelig for nyrene. I en nylig publisert oversiktsartikkel betegnes proteinuri som en modifiserbar risikofaktor for progrediering av kronisk nyresvikt (2). Proteinutskilling > 1g/døgn synes å være en grense for økt risiko, og det er derfor viktig å observere endringer i proteinutskilling ved kronisk nyresykdom og forsøke å holde proteinutskillingen < 1g/døgn.

På denne bakgrunn er det viktig regelmessig å måle graden av proteinuri ved nyresykdom.

Behandling av proteinuri per se

På grunn av den «toksiske» effekten av proteinuri > 1 g/døgn på nyrene bør denne behandles aktivt med ACE-hemmer eller eventuelt A2-reseptorblokker. Dette kan redusere proteinurien med 30–50 %, mer enn svarende til blodtrykksreduksjonen (30, 31). Denne antiproteinuriske effekten kan være forårsaket av en bedring av silfunksjonen, men det kan også være andre intrarenale hemodynamiske mekanismer involvert (31). Proteinrestriksjon kan ha effekt hos enkelte pasienter (3), men vi anbefaler sjelden proteininntak under 1g/kg i døgn. Ved resistent og vedvarende plagsomt nefrotisk syndrom kan behandling med et ikke-steroid antiinflammatorisk middel redusere proteinurien (32). Dette kan imidlertid skade nyrefunksjonen og er en spesialistoppgave.

Protein-kreatinin-ratio i urin

Bakgrunnen er at utskillingen av kreatinin i urinen hos de fleste mennesker er konstant, omkring 10 mmol per døgn/1,73 m² overflate. Hos pasienter med stor muskelmasse vil ratioen undervurdere proteinutskillingen. Uansett vil man ha en utgangsverdi som er reproducerbar for den enkelte pasient og som derfor kan brukes til å følge endringer i proteinutskilling hos pasienter med kronisk nyresykdom.

Protein-kreatinin-ratio i urin baserer seg på måling av protein eller albumin i mg/100 ml og kreatinin som mmol/l i urinen.

Protein-kreatinin-ratio er uttrykk for utskillingen av protein for hvert utskilt mmol av kreatinin. Fordi døgnutskillingen av kreatinin er omtrent 10 mmol får man et omtrentlig uttrykk for døgnutskillingen av protein i mg ved å gange ratio med 10.

Bruk av albumin/protein for å vurdere nyresykdom

I tabell 1 oppsummeres den kliniske betydningen av ulike nivåer av proteinutskilling (1, 25, 33, 34). Vi har valgt å kalle den «3-regelen» fordi alle observasjoner er en faktor av 3.

Konklusjon

Vi deler synspunktene i forslaget fra National Kidney Foundation som foreslår at måling av protein-kreatinin-ratio i urin bør utføres som screening for og kontroll av nyresyke pasienter. Vi oppfordrer allmennpraktiserende leger, spesialister og laboratorier til å ta i bruk metoden i sin kliniske hverdag. Laboratorier bør også utgi protein-kreatinin-ratio. Denne rutinen forhindrer ikke at man ved behov kan gjøre nøyaktige døgnurinmålinger.

Litteratur

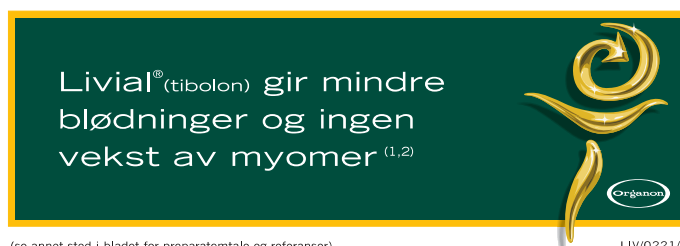
1. Keane WF. Proteinuria: its clinical importance and role in progressive renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 (suppl): 97–105.
2. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, Marcantoni C for the AIPRD Study Group. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. Angiotensin-converting enzyme inhibition and progression of renal disease. *Kidney Int* 2001; 60: 1131–40.
3. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 877–84.
4. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med* 1983; 22; 1543–6.
5. National Kidney Foundation (NKF) Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) Advisory Board. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Kidney Disease Out-*

come Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (suppl 2): 1–246.

6. Eknoyan G, Levin NW. Impact of the New K/DOQI Guidelines. *Blood Purif* 2002; 20: 103–8.
7. Glauser A, Hochreiter W, Jaeger P, Hess B. Determinants of urinary excretion of Tamm-Horsfall protein in non-selected kidney stone formers and healthy subjects. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1580–7.
8. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984; 310: 356–60.
9. Bulatov VA, Stenehjem A, Os I. Association between albumin: creatinine ratio and 24-hour ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14: 338–44.
10. Bangstad HJ, Hartmann A, Berg TJ, Hanssen KF. ACE-hemmere og tidlig diabetisk nefropati. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1995; 115: 3039–41.
11. Claudi T, Cooper JG. Comparison of urinary albumin excretion rate in overnight urine and albumin creatinine ratio in spot urine in diabetic patients in general practice. *Scand J Prim Health Care* 2001; 19: 247–8.
12. Bulatov VA, Stenehjem A, Os I. Left ventricular mass assessed by electrocardiography and albumin excretion rate as a continuum in untreated essential hypertension. *J Hypertens* 2001; 8: 1473–8.
13. Yudkin JS, Forrester RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. *Islington Diabetes Survey*. *Lancet* 1988; 2: 530–3.
14. Clausen P, Jensen JS, Jensen G, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B. Elevated urinary albumin excretion is associated with impaired arterial dilatatory capacity in clinically healthy subjects. *Circulation* 2001; 103: 1869–74.
15. Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, Jerums G, Parving HH, Passa et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995; 346: 1080–4.
16. Viberti G, Mogensen CE, Groop LC, Pauls JF, European Microalbuminuria Captopril Study Group. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *JAMA* 1994; 271: 275–9.
17. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456–62.
18. Kyle RA, Shampo MA, Johann Heller and the nitric acid ring test. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 955.
19. Johnson RJ. New insights into the pathogenesis of proteinuria. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 214–9.
20. Schwarz K, Simons M, Reiser J, Saleem MA, Faul C, Kriz W et al. Podocin, a raft-associated component of the glomerular slit diaphragm,

interacts with CD2AP and nephrin. *Clin Invest* 2001; 108: 1621–9.

21. Tisher CC, Madsen KM. Anatomy of the kidney. I: Brenner B, Rector F, red. *The kidney*. Bd. 1. Philadelphia: Saunders, 1991: 14.
22. Tryggvason KJ. Unraveling the mechanisms of glomerular ultrafiltration: nephrin, a key component of the slit diaphragm. *Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2440–5.
23. Tryggvason K, Wartiovaara J. Molecular basis of glomerular permselectivity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 543–9.
24. Myrup B, Hansen PM, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A, Feldt-Rasmussen B, Gram J et al. Effect of low-dose heparin on urinary albumin excretion in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1995; 345: 421–2.
25. Draganov B, Andersson K, Os I. Proteinuria. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 2845.
26. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Benini R, Remuzzi G. Chronic proteinuric nephropathies: outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients with different patterns of renal injury. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1155–65.
27. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH, de Zeeuw D, de Jong PE. Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1963–74.
28. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Smidt UM, Parving HH. Progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2001; 59: 702–9.
29. Benigni A, Remuzzi G. How renal cytokines and growth factors contribute to renal disease progression. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (suppl): 21–4.
30. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73–87.
31. Remuzzi A, Perico N, Sangalli F, Vendramin G, Moriggi M, Ruggenenti P et al. ACE inhibition and ANG II receptor blockade improve glomerular size-selectivity in IgA nephropathy. *Am J Physiol* 1999; 276: F457–66.
32. Perico N, Remuzzi A, Sangalli F, Azzollini N, Mister M, Ruggenenti P et al. The antiproteinuric effect of angiotensin antagonism in human IgA nephropathy is potentiated by indomethacin. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2308–17.
33. Saudan PJ, Brown MA, Farrell T, Shaw L. Improved methods of assessing proteinuria in hypertensive pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1159–64.
34. Higby K, Suiter CR, Phelps JY, Siler-Khodr T, Langer O. Normal values of urinary albumin and total protein excretion during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 984–9.



Livial® (tibolon) gir mindre blødninger og ingen vekst av myomer ^(1,2)

Orgenon

(Se annet sted i bladet for preparatomtale og referanser)

LIV/0221/N