

BÖLÜM 8

PROTEİNÜRİSİ OLAN YAŞLI HASTAYA YAKLAŞIM

Şükrü ULUSOY¹, Gülsüm ÖZKAN²

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Trabzon, Türkiye

²Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

DOI: 10.26650/B/CH12CH47.2023.014.08

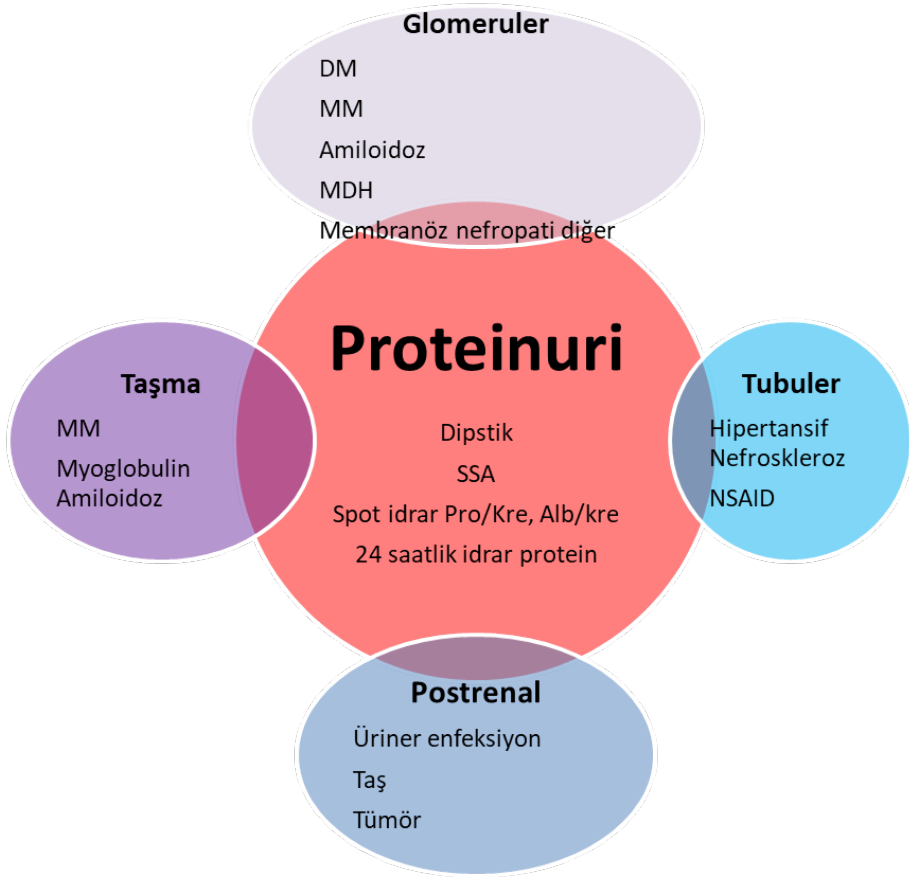
Giriş

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) son verilerine göre, 2030 yılına kadar dünyadaki her 6 kişiden 1'inin 60 yaş ve üzerinde olacağı öngörülmektedir. 2020 yılında 60 yaş ve üzeri nüfusun sayısı 1 milyardan 1,4 milyara yükselmiştir. Yine DSÖ tahminlerine göre 2050 yılına kadar, 60 yaş ve üzeri dünya nüfusu iki katına çıkacağı (2,1 milyar), 80 yaş ve üzeri kişilerin sayısının 2020 ile 2050 yılları arasında üç katına çıkarak 426 milyona ulaşması beklenmektedir.¹ Dolayısı ile tüm dünyada yaş ortalaması artmakta ve yaşın beraberinde getirdiği komorbiditelerin tanı, tedavi ve komplikasyonlarının yönetimi giderek artan ilgi odağı olmaktadır. Ancak yaşam süresinin uzaması sağlıklı yaşam beklentisini beraberinde getirirken, sağlıklı yaşlanma henüz istenilen düzeyde sağlanamamaktadır. Sağlıklı yaşlanma yada komorbiditesi olan yaşlı hastaların yönetimi için öncelikle yaşlanma ile organ sistemlerinde oluşan fizyolojik değişimleri kavramak, fizyolojik ve patolojik süreçlerin ayrımını yapmak, yaşlanma ile sıklığı artan bazı komorbid hastalıkların organ etkilenimlerini bilmek ve medikal tedavileri yaşlanma sürecine uygun olarak yönetmek çok önemlidir.

Yaşlanma ve Böbrek

Yaşlanma sürecinden şüphesiz en fazla etkilenen organlardan biri böbrektir. Sağlıklı popülasyonlarda yapılan çalışmalarda yaşlanma ile birlikte yıllık 0.75 ml/dk Glomeruler filtrasyon oranı (GFH) azalması olduğu gösterilmiştir.² Yaşlanma ile birlikte GFH azalması birtakım yapısal ve fonksiyonel değişiklikler sonucu oluşmaktadır. Bu değişikliklerden ilki nefrosklerozdur. Nefroskleroz, büyük olasılıkla, küçük arterlerin arterioskleroz ve hiyalinozu sonucu gelişen nefronların iskemik yaralanmasından kaynaklanır. İskemik hasar ile glomerülün kapiller damarlarında buruşma ve büzüşme, bazal membranlarında kalınlaşma, kollaps, perikapsüler

fibrozis, bowman aralığında kollojen birikimi gelişirken tübüllerde atrofi ve nihayetinde fibrozis oluşur.³⁻⁶ Diğer bir GFH azalması nedeni ise şüphesiz yaşlanma sürecinin neden olduğu glomerulosklerozdur. Yaşlanma ile birlikte glomeruloskleroz olduğu daha çok canlı böbrek vericilerinden alınan biyopsi materyallerinin sonucunda ortaya konmuştur. Yaşam boyunca podosit yoğunluğunda azalma noniskemik glomerüler kollapsın nedeni olabilir.⁷ Glomeruloskleroz ile paralel olarak fonksiyone nefronlarda hipertofi gelişir ancak bu GFH’de artışa neden olmaz.⁸ Bu değişiklikler yaşlanma ile birlikte nefron sayısında azalmaya yol açarken yapısal olarak renal volümde ve kortikal kalınlıkta azalma olarak karşımıza çıkmaktadır.^{9,10} Gerek yaşlanmanın getirdiği değişiklikler gerekse komorbid hastalıklar; Diyabet Mellitus (DM), Hipertansiyon (HT) fonksiyonel olarak GFH’de azalmaya yol açmaktadır.² Günümüzde GFH hesaplamasında The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD EPI) formülü yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu formüle göre yapılan hesaplamada 3 aydan uzun süreli GFH < 60 ml/dk olması ya da GFH değerinden bağımsız olarak 3 aydan uzun süreli renal hasar belirticinin olması Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) olarak kabul edilmektedir.¹¹ Ancak yaşlı popülasyonlarda yapılan çalışmalarda GFH ortalaması 49 ml/dk olarak tespit eden çalışmalar mevcuttur.¹² Bu nedenle özellikle GFH 45-59 ml/dk arasında olan ve albüminüri gibi ek renal hasar belirtici olmayan yaşlı hastaların KBH olarak kabul edilmesi tartışma konusudur.¹³ Yaşlanma ile birlikte GFH’de düşüş fizyolojik kabul edilirken albüminüri olması gerek KBH tanısında gerekse böbrek hastalığı progresyonunda ve kardiyovasküler risk belirlenmesinde önemli bir risk faktörü olarak yerini korumaktadır. Bu nedenle yaşlı hastalarda proteinüriyi değerlendirmek önem arz etmektedir. Yaşlılarda sık gözlenen proteinüri türleri ve altta yatan hastalıklar şekil 1’de verilmiştir.



Şekil 1. Yaşlılarda proteinüri çeşitleri ve altta yatan sık nedenler

Proteinüri tanı ve değerlendirmesi

Kalıcı proteinüri sadece böbrek hasarının bir göstergesi değil, aynı zamanda KBH'nın ayırıcı tanısı, prognozu ve tedavisi için bir rehberdir. Yaştan ve GFH azalmasından bağımsız olarak 3 aydan uzun süreli proteinüri olması KBH tanısını koydurmaktadır. İdrarla günlük 150 mg/dl nin üzerinde protein atılımına proteinüri denilmektedir. 30-300 mg/g aralığındaki idrar albümini/kreatinin oranı albüminüriyi tanımlarken, kalıcı albüminüriyi tanımlamak için doğrulama gereklidir ve en az 2 hafta arayla idrar albümini/kreatinin oranı tekrarlanmalıdır (N). Günümüzde proteinüriyi saptamak için Dipstik testi, sülfosalisilik asit (SSA) testi, spot idrar protein/kreatinin, albümin/kreatinin oranı ve 24 saatlik idrarda protein tayini yapılmaktadır. 24 saatlik idrarda protein tayini altın standart kabul edilmekle birlikte toplama ile ilişkili birçok hatayı barındırmakta ve bu nedenle diğer 2 yöntem pratik kullanımda daha çok yer

edinmektedir.¹¹ 24 saatlik idrarın hatalı toplanıp toplanmadığı, 24 saatlik idrardaki kreatinin atılımının yaş, cinsiyet ve kas kitlesine göre beklenen referans değerler ile uyumlu olup olmadığına bakılarak karar verilebilir. 50 yaşın altındaki yetişkinlerde genel kural olarak, günlük kreatinin atılımı erkeklerde 20 ila 25 mg/kg (yağsız vücut ağırlığı) ve kadınlarda ise 15 ila 20 mg/kg olmalıdır. 50 ila 90 yaşları arasında, esas olarak kas kütleindeki düşüğe bağlı olarak kreatinin atılımında ilerleyici yüzde 50'lik bir düşüş vardır (erkeklerde yaklaşık 10 mg/kg'a, kadınlarda daha düşük). İdrar dipstik testi, toplumda proteinüriyi taramak için yaygın olarak kullanılan bir methoddur. Dipstik yönteminde PH duyarlı çubukların negatif yüklü proteinleri bağlayıp renk değiştirmesi ile sonuçları negatif (10 mg/dl'den az), eser (10-20 mg/dl), 1 + (30 mg/dl), 2 + (100 mg/dl), 3 + (300 mg/dl) veya 4 + (1.000 mg/dl) olarak derecelendirilir.¹⁵ Standart dipstik, MM'da görülen bazı immünooglobulin hafif zincirleri (Bence Jones proteini) gibi pozitif yüklü serum proteinlerine karşı duyarlıdır. Ek olarak, standart dipstikler, mikro-albüminürik aralıktaki idrar albümin düzeylerini tespit etmek için yeterince hassas değildir ve bu nedenle, idrardaki düşük albümin düzeylerini belirlemek için albümine özgü dipstik kullanılması gerekir. Albümine özgü dipstikler albümini 3-4 mg/dl gibi düşük bir konsantrasyonda tespit eder.¹¹ Dipstik yönteminin proteinüri saptama sensitivite ve spesivitesi çoğunlukla DM popülasyonda yapılan çalışmalardan elde edilmiştir ve sensitivite ve spesivite sırasıyla %81-100 ve %71-91'dir.¹⁶ Dipstik testinde yanlış pozitifliğin nedenleri dehidratasyon (idrarda protein konsantrasyonunda artış), hematüri (idrarda protein miktarında artış), egzersiz (idrarda protein atılımında artış), idrar yolu enfeksiyonları, idrarın aşırı alkali pH'ı, ilaçlar (penisilin, sülfonamidler veya tolbutamid), semen veya vajinal salgılar olarak sayılabilir.^{15,17} Bu nedenle dipstik pozitif proteinüri kantitatif testler ile doğrulanmalıdır. SSA testi dipstik testinden farklı olarak idrardaki tüm proteinleri 5 ila 10 mg/dl hassasiyette saptar. Dipstik negatif SSA pozitif proteinüriler çoğunlukla Multiple Myeloma'ya bağlı hafif zincirlerin idrarla atılımında saptanır. Dipstik testine benzer şekilde radyokontrast maruziyeti, makroskopik hematüri, penisilin ve sülfizoksazol kullanımı yalancı pozitifliklere yol açabilir.^{18,19}

Spot idrar protein/kreatinin, albumin/kreatinin oranı 24 saatlik idrar toplama zorlukları nedeniyle kantitatif protein tayininde günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır (U). Genellikle sabah ilk idrarından ölçüm önerilmekle birlikte ilk idrar örneği veremeyen hastalarda gün içinde diğer idrar örneklerinden de değerlendirme yapılabilmektedir. 24 saatlik protein tayinine göre yalancı pozitiflik oranı yüksek olmakla birlikte sensitivitesi % 69-96 ve spesivitesi % 41-98 aralığında değişkenlik göstermektedir. Spot idrar protein/kreatinin, popülasyon düzeyinde 24 saatlik idrar protein atılımı ile iyi korele olmasına rağmen, idrar kreatinin atılımı ve protein atılımı gün boyunca değişken olacağı için 24 saatlik protein atılımını tahmin etmedeki faydası

tartışmalıdır.^{20,21} Ancak K-DIGO 2012 KBH kılavuzu 24 saatlik idrar ile saptanan ≥ 30 mg/gün albümin atılımının spot idrar ≥ 30 mg/g albumin/kreatinin oranına eşdeğer olacağı dile getirilmiştir.¹¹ Yaşlılarda yapılan bir çalışmada dipstik testi ile saptanan proteinüri ile spot idrar albümin/ kreatinin ve protein/ kreatinin oranı arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve albümin/ kreatinin oranı ≥ 300 mg/g olan hastalarda dipstik testi ile taramanın uygun olabileceği ancak albümin/kreatinin oranı ≥ 30 mg/g olan kişilerde dipstik testinin sensitivite ve spesifitesinin düşük olduğu saptanmıştır.¹²

Sonuç olarak yaşlılarda proteinüri tanısını koyarken yaşa bağlı dehidratasyonun dipstik testinde yalancı pozitifliklere neden olabileceği, 24 saatlik idrar toplamının yaşlılarda zorlukları, spot idrar albümin/ kreatinin oranı değerlendirilirken kas kitlesinde ve dolayısı ile kreatinin atılımında yaşa bağlı azalma olabileceği ve mikroalbüminürik hastalarda dipstik testi ile taramanın sensitivite ve spesifitesinin düşük olabileceği unutulmamalıdır.

Patofizyoloji ve etyoloji

Proteinüri oluşum mekanizmasına göre başlıca glomeruler, tübüler, taşma ve postrenal proteinüri olarak dörde ayrılır. Dipstik testi ile saptanan çoğu proteinüri benign nedenler ile oluşmuş olup mortalite ve morbiditeye etkisi yoktur. Benign proteinürinin yaygın nedenleri arasında dehidratasyon, duygusal stres, ateş, inflamatuvar süreçler, yoğun fiziksel aktivite, akut hastalıklar ve ortostatik bozukluklar bulunur.¹⁵ Glomerüler disfonksiyon, proteinürinin en yaygın nedenidir ve patolojik albüminüri ve immünooglobulinüriye neden olan glomerüler bazal membranın geçirgenliğinin değişmesine neden olur.²³ İdrarda aşırı protein atılımı, klinik glomerüler hastalıkların ayırt edici özelliğidir ve genellikle idrarda 2 g/gün'den fazla protein atılımı ile sonuçlanır. Diyabetik nefropati, yaşlılarda glomerülopatinin en yaygın etiyolojisidir. Ancak diğer nedenler arasında lenfoma, ilaca bağlı nefropati (Non steroid antiinflamatuvarlar (NSAID)'ler, Lityum, ağır metaller, eroin, vb.), amiloidoz, enfeksiyonlar (örn., HIV, hepatit B ve C) maligniteler ve primer glomerülofropatilerde yer alır.^{15,17}

Proteinüri tübülointerstisyel değişikliklerden kaynaklandığında, filtrata geçen proteinlerin proksimal tübüler alımında bir bozulma vardır. Bu, tübüler proteinürinin ayırt edici bir özelliği olan genellikle < 2 g/gün daha az olan düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin idrarla atılımının artmasına neden olur. Yaşlılarda tübüler proteinürinin en sık nedeni hipertansif nefroskleroz ve NSAID'ler olarak sayılabilir.²³

Taşma proteinürisi protein üretiminin artmasından kaynaklanır ve filtrata geçen anormal miktardaki düşük moleküler ağırlıklı proteinler, proksimal tübüllerin reabsorbsiyon kapasitesini aşar. Taşma proteinürisine örnek, Multiple Myeloma, Amilodiaz ve myoglobulinüri olarak verilebilir.²⁴

Postrenal proteinüri çoğunlukla idrar yolu enfeksiyonu, taş ve üriner sistem tümörleri ile ilişkilidir. Proteinüri miktarı oldukça düşük, çoğunlukla lökositüri eşlik eder. Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte inflamasyon sonucunda çoğunlukla non albümin proteinlerin (Ig G, Ig A) idrar ile atılımı söz konusudur.²⁵

Yaşlılarda proteinüri sıklığı ve etyolojisi

Proteinüri yaşlılarda oldukça sık görülen bir bulgudur. NHANES III verilerine göre albüminüri 70 yaş üstünde % 21.2 oranında gözlenirken 80 yaş üstüne oran % 32.7'ye çıkmaktadır.²⁶ Berlin Initiative Study verilerine göre ise 70 yaş üstünde albuminüri % 26, aşikar proteinüri ise % 3.6 saptanmıştır.²⁷ Yaşlılarda proteinürinin en sık nedeni şüphesiz Diyabetik Nefropatidir (DN)²⁸. Çoğunlukla DN'li hastalarda glomeruler proteinüri olduğu düşünülse de birçok araştırmada glomeruler hasar göstergesi olan albuminüri olmadan tübüler hasar belirteci proteinlerin idrarda arttığı gösterilmiştir.²⁹⁻³² Proteinüri taraması çoğunlukla albümin/kreatinin oranına bakılarak yapıldığı için bu taramalarda tübüler proteinüri atlanabilmektedir. Nitekim Wang ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada yaşlılarda idrar albümin/kreatinin oranına ilave olarak tübüler proteinüri göstergesi olabilecek idrar α 1-mikroglobulin/kreatinin oranına bakılmıştır. Çalışmanın sonucunda % 45.83 tübüler proteinüri, % 35.68 glomeruler ve tubuler proteinüri saptanmıştır.²⁹

Yaşlı bireylerde üriner anormalliklerin sıklığına ve GFH'de azalma olmasına rağmen, böbrek biyopsilerinin sadece %15'i 65 yaş üstü bireylerden ve daha da azı 75 yaş üstü bireylerden gelmektedir. Aslında proteinürisi olan yaşlılarda renal biyopsi endikasyonlarında daha genç popülasyondan bir farklılık bulunmamaktadır. Renal biyopsi endikasyonları 1 gr/gün'ün üstünde ortostatik proteinüri gibi benign nedenlerin ekarte edildiği persistan proteinürinin olması, proteinüriye eşlik eden GFH azalması, HT, anormal idrar sedimenti bulgularının olması yada nefrotik düzeyde proteinüri olması olarak sıralanabilir.³³ Yüksek proteinüri oranları karşısında sınırlı sayıda biyopsi, böbrek hastalığı olan birçok yaşlı kişiye, böbrek progresyonunu yavaşlatmak için spesifik bir teşhis veya hastalığa özgü tedaviler sunulmadığı düşünülmektedir. Ayrıca yaşlılarda inflamatuvar semptomlar gözlenmeyebileceği gibi hastalar atipik semptomlar ile prezente olabilmektedir. Buda gerek hastalık şüphesini gerekse biyopsi kararını geciktirebilmektedir.³⁴

Biyopsi serilerinden elde edilen kısıtlı sayıda bilgiye dayanarak MM ve amiloidoz, yaşlılarda proteinürinin en yaygın nedenleridir. MM hastalarının yaklaşık %15'i 60 yaşından küçüktür ve diğer %15'i 60 ila 65 yaşları arasındadır. MM hastalarının %2'den azı 40 yaşın altındadır ve tanı anında medyan yaş 68'dir. Bu da MM'u yaşlı hastalığı yapmaktadır.³⁵

Böbrek biyopsisi bulgularına dayanan çoklu serilerde, amiloidoz yaşlılarda nefrotik sendrom vakalarının %10-12'sine neden olmuştur. Amiloidozun en yaygın türü AL-amiloidozdur. Vakaların % 40-77'si hafif zincir hastalığından kaynaklandığından, altta yatan bir süreç olarak MM'ü dışlamak gerekir. Diğer bir yaygın form, romatoid artrit ve tüberküloz gibi kronik inflamatuvar veya enfeksiyöz süreçlerin varlığında anormal protein üretimi olan AA tipi sekonder amiloidozdur.¹⁷ Nefrotik sendromlu yaşlıların % 15-20'sini minimal değişiklik hastalığı oluştururken yaklaşık % 15'ini membranöz nefropati oluşturmaktadır.^{36,37} Pauci immün, MPO-ANCA pozitif hızlı ilerleyen kresentrik glomerulonefritte yaşla birlikte sıklığı artan glomerulonefrit olarak karşımıza çıkarken genç ve orta yaşlı bireylerde yaygın görülen fokal segmental glomeruloskleroz, Ig A nefropatisi, lupus nefriti ve postenfeksiyöz glomerulopati yaşlılarda çok az oranda gözlenmektedir.³⁸

Sonuç olarak yaşlılarda proteinüri sıklıktır. Tarama yöntemlerinde albümin dışında proteinleride saptayacak yöntemler kullanılması proteinürinin doğru saptanmasını sağlayıp tanı ve tedavide yanlış yol izlenmesinin önüne geçecektir. Özellikle nefrotik sendromlu bireylerde semptomlar silik ya da atipik prezentasyonlar olabilmektedir. Özellikle yaş ortalamasının arttığı günümüzde altta yatan nedeni saptamak için renal biyopsi yapılmasından çekinilmemesi hastalara renal progresyonu uzatıcı tedavi olanaklarını sunmamıza yardımcı olabilecektir.

Yaşlılarda Proteinüri takip ve tedavisi

Günümüzde özellikli bazı popülasyonlar (DM, KBH) dışında rutin proteinüri taraması önerilmemektedir. DM ve KBH hastaları böbrek hastalığının evresine göre sıklığı değişmekle birlikte en az yılda bir kez proteinüri miktarına bakılması önerilmektedir. Proteinürisi yaşlı hastalarda genç hastalarda olduğu gibi kan basıncı (KB) ve kan şekeri gibi metabolik parametrelerin kontrolü ilk basamakta yapılacak yaklaşımlardır. KB kontrolünde kontrendikasyonu olmadığı müddetçe Anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokerleri (ARB) ilk tercih edilecek antihipertansifler olup K-DIGO kılavuzu albüminürisi >30 mg/dl'nin üstündeki diyabetik olsun yada olmasın tüm KBH hastalarında RAS blokeri başlanılmasını ve KB hedefinin 130/80 mmHg'nın altında tutulmasını önermektedir.¹¹ Proteinüri tedavisindeki diğer basamak altta yatan hastalığın güncel kılavuzlar doğrultusunda hastalığa spesifik tedavisi olup bu noktada GFH ve komorbiditeler gözetilerek yan etkilerden kaçınılıp immunsupresif tedavi doz ayarlaması yapılabilmektedir.¹⁷

Kaynakça

1. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and health#:~:text=At%20this%20time%20the%20share,2050%20to%20reach%20426%20million.](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health#:~:text=At%20this%20time%20the%20share,2050%20to%20reach%20426%20million.)
2. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc.* 1985;33(4):278-85.
3. Martin JE, Sheaff MT. Renal ageing. *J Pathol* 2007; 211:198.
4. Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, et al. Risk factors for renal glomerular and vascular changes in an autopsy-based population survey: the Hisayama study. *Kidney Int* 2003; 63:1508.
5. Mancilla E, Avila-Casado C, Uribe-Urbe N, et al. Time-zero renal biopsy in living kidney transplantation: a valuable opportunity to correlate predonation clinical data with histological abnormalities. *Transplantation* 2008; 86:1684.
6. Kappel B, Olsen S. Cortical interstitial tissue and sclerosed glomeruli in the normal human kidney, related to age and sex. A quantitative study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1980; 387:271.
7. Hodgins JB, Bitzer M, Wickman L, et al. Glomerular Aging and Focal Global Glomerulosclerosis: A Podometric Perspective. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:3162-78.
8. Denic A, Alexander MP, Kaushik V, et al. Detection and Clinical Patterns of Nephron Hypertrophy and Nephrosclerosis Among Apparently Healthy Adults. *Am J Kidney Dis* 2016; 68:58.
9. Denic A, Lieske JC, Chakkeria HA, et al. The Substantial Loss of Nephrons in Healthy Human Kidneys with Aging. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28:313.
10. Roseman DA, Hwang SJ, Oyama-Manabe N, et al. Clinical associations of total kidney volume: the Framingham Heart Study. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32:1344.
11. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:136.
12. Pottel H, Hoste L, Yayo E, Delanaye P. Glomerular Filtration Rate in Healthy Living Potential Kidney Donors: A Meta-Analysis Supporting the Construction of the Full Age Spectrum Equation. *Nephron* 2017; 135:105.
13. Hallan SI, Dahl K, Oien CM, et al. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. *BMJ* 2006; 333:1047.
14. Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL, et al. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive and kidney diseases (NIDDK). *Am J Kidney Dis.* 2003;42:617-22.
15. Carroll MF, Temte JL. Proteinuria in adults: a diagnostic approach. *Am Fam Physician.* 2000;62:1333-40.
16. Polkinghorne KR. Detection and measurement of urinary protein. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006;15:625-30.
17. Verma V, Kant R, Sunnoqot N, Gambert SR. Proteinuria in the elderly: evaluation and management. *Int Urol Nephrol.* 2012;44:1745-51.
18. Morcos SK, el-Nahas AM, Brown P, Haylor J. Effect of iodinated water soluble contrast media on urinary protein assays. *BMJ* 1992; 305:29.
19. Carroll MF, Temte JL. Proteinuria in adults: a diagnostic approach. *Am Fam Physician* 2000; 62:1333.
20. Shidham G, Hebert LA. Timed urine collections are not needed to measure urine protein excretion in clinical practice. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:8.
21. Naresh CN, Hayen A, Craig JC, Chadban SJ. Day-to-day variability in spot urine protein-creatinine ratio measurements. *Am J Kidney Dis* 2012; 60:561.
22. Lim D, Lee DY, Cho SH, et al. Diagnostic accuracy of urine dipstick for proteinuria in older outpatients. *Kidney Res Clin Pract.* 2014;33:199-203.

23. Oni MO, Oguntibeju OO. Clinical and diagnostic importance of proteinuria: a review. *Afr J Biotechnol.* 2007;7:3166–3172.
24. Barratt J, Topham P. Urine proteomics: the present and future of measuring urinary protein components in disease. *CMAJ* 2007; 177:361.
25. Carter JL, Tomson CR, Stevens PE, Lamb EJ. Does urinary tract infection cause proteinuria or microalbuminuria? A systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:3031.
26. Garg AX, Kiberd BA, Clark WF, Haynes RB, Clase CM. Albuminuria and renal insufficiency prevalence guides population screening: results from the NHANES III. *Kidney Int.* 2002;61:2165-75.
27. Ebert N, Jakob O, Gaedeke J, van der Giet M, Kuhlmann MK, Martus P, Mielke N, Schuchardt M, Tölle M, Wenning V, Schaeffner ES. Prevalence of reduced kidney function and albuminuria in older adults: the Berlin Initiative Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:997-1005.
28. Nunes Filho JCC, Camurça DS, Rocha GA, et al. Chronic kidney disease prevention campaign: relationship between proteinuria and elderly people. *J Bras Nefrol.* 2022: S0101-28002022005057401.
29. Wang HB, Yang QH, Jiang X, Cui XF, Liu R. Tubular proteinuria is the dominant type of proteinuria in an elderly community population in China. *Int Urol Nephrol.* 2015;47:1541-6.
30. Fioretto P, Mauer M. Histopathology of diabetic nephropathy. *Semin Nephrol.* 2007; 27:195–207
31. Gibb DM, Tomlinson PA, Dalton NR et al. Renal tubular proteinuria and microalbuminuria in diabetic patients. *Arch Dis Child.* 1989; 1:129–134.
32. Hong CY, Hughes K, Chia KS et al. Urinary alpha1- microglobulin as a marker of nephropathy in type 2 diabetic Asian subjects in Singapore. *Diabetes Care.* 2003; 2:338–342.
33. Boulware LE, Jaar BG, Tarver-Carr ME, Brancati FL, Powe NR. Screening for proteinuria in US adults: A cost-effectiveness analysis. *JAMA.* 2003; 290: 3101-3114
34. Abrass CK. Renal biopsy in the elderly. *Am J Kidney Dis.* 2000;35:544-6.
35. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and solitary plasmacytoma. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2009; 11:71–87.
36. Nair R, Bell JM, Walker PD: Renal biopsy in patients aged 80 years and older. *Am J Kidney Dis.* 2004; 44: 618–626.
37. Abrass CK: Treatment of membranous nephropathy in the elderly. *Semin Nephrol.*2003; 23: 373–378.
38. Uezono S, Hara S, Sato Y, Komatsu H, Ikeda N, Shimao Y, Hayashi T, Asada Y, Fujimoto S, Eto T: Renal biopsy in elderly patients: a clinicopathological analysis. *Ren Fail.*2006; 28: 549–555.

