

일차성 신증후군 환아에서 소변 나트륨과 칼륨 농도를 이용한 저혈량증 평가

영남대학교 의과대학 소아과학교실

최 정 연 · 박 용 훈

= Abstract =

Evaluation of Blood Volume State Using the Quotient of Urine Sodium and Potassium Excretion in Primary Nephrotic Syndrome in Children

Jung Youn Choi, M.D. and Yong Hoon Park, M.D.

Department of Pediatrics, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Purpose : Edema is one of the cardinal features of nephrotic syndrome. Although the pathogenesis of edema is not entirely understood, it is caused by hypovolemia or hypervolemia by different mechanisms. Accordingly it is important to evaluate the volume status of patients in order to treat the edema, but it is difficult to evaluate the patient's volume status only by clinical parameters. The quotient of urine sodium and potassium excretion $U_K/(U_{Na}+U_K)$ is introduced as a more useful way to evaluate volume status. In this study we will propose the usefulness of $U_K/(U_{Na}+U_K)$ in evaluating the volume status of children with nephrotic syndrome.

Methods : Primary nephrotic syndrome patients at Yeungnam University Hospital since January 1995 to June 2005, were included in the study. We analyzed clinical parameters such as tachycardia, cardiomegaly, pleural effusion, blood chemistry and urinalysis prospectively. We defined hypovolemia when $U_K/(U_{Na}+U_K)$ exceeded 60%. Intravenous albumin and diuretics were administered to hypovolemic edematous patients. On the other hand, hypervolemic edematous patients were treated only with diuretics.

Results : There were 50 cases of primary nephrotic syndrome patients(hypervolemia: 29 vs hypovolemia: 21). There were no significant differences in clinical symptoms and laboratory findings except for F_eNa . While F_eNa and $U_K/(U_{Na}+U_K)$ had a significant negative correlation, BUN and $U_K/(U_{Na}+U_K)$ had a significant positive correlation. Urine output after edema treatment was effective and there were no treatment-related side effects in both groups.

Conclusion : F_eNa , BUN and $U_K/(U_{Na}+U_K)$ are a useful parameters for evaluating volume status of edematous nephrotic syndrome patients. We could suggest a therapeutic option for using albumin and/or diuretics according to volemic status by means of measured $U_K/(U_{Na}+U_K)$. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2007;11:9-15)

Key Words : Urine sodium and potassium excretion, Blood volume state, Edema, Nephrotic syndrome

접수 : 2007년 3월 19일, 승인 : 2007년 4월 5일

책임저자 : 박용훈, 대구시 남구 대명동 317-1

영남대학교 의과대학 소아과학교실

Tel : (053)620-3532 Fax : (053)629-2252

E-mail : yhpark@med.yu.ac.kr

서 론

소아에서 흔한 만성 질환 중의 하나인 신증후군의 대표적 임상적 특징 중 부종은 간질조직에 비정상적 체액의 축적을 말한다. 일반적으로 사구체 모세혈관의 선택적 투과성의 결여로 인해 다량의 단백뇨 및 저알부민혈증으로 혈장 내 삼투압이 낮아져 혈관 내에서 간질으로 물의 이동이 일어나 혈량저하증을 야기하여 레닌, 안지오텐신, 알도스테론 체계 및 교감신경계 등의 활성화로 인한 이차적인 나트륨의 축적이 부종의 원인으로 설명되어 왔다[1-3]. 이런 경우에는 정맥내로 알부민 및 식염수 등의 혈량증량제 주입으로 혈량저하증이 교정된다면 나트륨 뇨 배설이 활성화 될 것이다. 하지만 혈량증량제 주입에도 나트륨 뇨 배설이 활성화 되지 않으며 부종이 호전되지 않는 예가 존재한다. 이에 부종의 다른 기전으로 심방나트륨이뇨인자에 대한 원위 세뇨관과 연관된 일차적인 신장의 나트륨 배설 장애로 인해 혈량증가가 일어난다고 설명되고 있다[3, 4].

이와 같이 신증후군에서의 부종의 기전은 혈량저하증과 혈량증가 두 가지가 있으며 이에 대한 부종의 치료는 그 원인에 따라 달라지므로 환자의 혈량의 평가는 치료에 있어 매우 중요하다. 혈압 및 심박동수의 변화 등의 임상적 증상과 혈청 알부민 및 혈장 삼투압, 적혈구 용적을 등의 검사실 소견만으로 혈량의 평가를 하기에는 부족하며 소변 내 나트륨과 칼륨 농도를 이용한 방법이 보다 유용하다고 알려져 있다[5-7]. 이에 본 저자들은 소변 내 나트륨과 칼륨 농도를 이용하여 소아 신증후군 환아의 혈류량 평가를 시행하여 이에 따라 부종의 치료를 시행하여 소변 나트륨과 칼륨 농도의 효용성을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1995년 1월부터 2005년 6월까지 영남대학교 의

과대학 부속병원 소아과를 방문한 일차성 신증후군 환아를 대상으로 전향적인 방법으로 소변의 나트륨과 칼륨 농도를 측정하여 소변 칼륨/소변 칼륨+소변 나트륨 비가 60% 이상인 경우를 저혈량증, 소변 칼륨/소변 칼륨+소변 나트륨 비가 60% 이하인 경우를 과다혈량증으로 분류하였다[5, 6]. 부종의 치료를 위하여 저혈량증인 경우는 알부민 및 이노제를 함께 사용하였으며 과다혈량증인 경우는 이노제만 투여하였다. 부종의 치료 효과로 소변량을 측정하였으며 전해질 이상, 혈압 상승 혹은 저하, 호흡 곤란, 심박동수 증가 등의 부작용을 비교, 조사하였다. 혈류량의 상태를 간접적으로 나타내는 심박동수 증가, 심비대, 흉막 삼출 등의 임상적 징후와 혈액 요소 질소, 적혈구 용적을, 크레아티닌 등의 혈액 검사, 나트륨, 칼륨 등의 요검사를 시행하였으며 일차성 신증후군 환아는 배제하였다.

신증후군은 혈중 알부민 농도가 2.5 g/dL 이하이며 단백뇨가 40 mg/m²/hr 이상일 때로 정의하였다. 스테로이드 반응형은 스테로이드 치료만으로 4주 이내에 관해에 도달할 수 있는 경우이며, 스테로이드 의존형은 스테로이드 치료 도중 혹은 치료 종료 후 2주 이내에 나타나는 재발이 연속해서 2회 이상 보이는 경우, 스테로이드 저항형은 prednisolone 60 mg/m²/day로 4주간 치료에도 관해가 나타나지 않을 때로 정의하였다.

통계는 SPSS 통계 프로그램으로 Chi-square test와 Fisher's exact test 및 상관관계를 분석하여 P<0.05인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

소변 칼륨/소변 칼륨+소변 나트륨 비에 따른 과다혈량증은 29례로 남아 28례, 여아 1례였으며 저혈량증은 21례로 남아 16례, 여아 5례였다. 과다혈량증군 환아의 나이는 2-15세로 8.7±4.4세였으며 저혈량증군 환아의 나이는 2-17세로 7.5±4.6

세였다. 부종 치료 전 임상 소견에서는 빈맥은 과다혈량증군 8례, 저혈량증군 7례였으며 심비대는 각각 4례, 흉막 삼출은 과다혈량증군 5례, 저혈량증군 4례로 두 군 사이 유의한 차이는 없었으며 검사실 소견에서는 적혈구 용적율이 과다혈량증군에서 $38.4 \pm 5.2\%$, 저혈량증군에서 $40.2 \pm 6.6\%$ 였으며, 크레아티닌은 과다혈량증군에서 0.6 ± 0.3 mg/dL, 저혈량증군에서 0.6 ± 0.2 mg/dL, 혈액 요소 질소는 과다혈량증군에서 15.2 ± 12.7 mg/dL, 저혈량증군에서 20.9 ± 12.0 mg/dL으로 두 군의 유의한 차이는 없었으나 FeNa는 과다혈량증군에서 $1.4 \pm 1.5\%$ 로서 저혈량증군의 $0.2 \pm 0.5\%$ 에 비하여 유의하게 높았다($P < 0.05$, Table 1). 신증후군의 환자 중 조직 검사를 시행하지 않은 레는 과다혈

량증군 5례, 저혈량증군 4례였으며, 신장 조직 검사를 시행한 환자 중에서 미세변화형 신증후군에서는 과다혈량증군 22례, 저혈량증군 14례, 국소성 분절성 사구체 경화증은 모두 2례 있었으며 신증후군의 조직학적 변화의 차이는 관찰되지 않았다 (Table 2). 신증후군으로 진단 후 스테로이드 치료에 대한 반응을 살펴보면 스테로이드 저항형은 과다혈량증군 5례, 저혈량증군 1례였으며, 스테로이드 의존형은 과다혈량증군 13례, 저혈량증군 9례, 스테로이드 민감형은 과다혈량증군 11례, 저혈량증군 11례로 스테로이드 치료의 반응에 대한 차이는 없었다 (Table 3). 혈류량의 상태를 간접적으로 나타내는 심박동수, 심장 흉곽비, 혈액 요소 질소, 적혈구 용적율, 혈청 크레아티닌, FeNa와 소

Table 1. Comparison of Clinical and Laboratory Data

	Hypervolemia	Hypovolemia	Total	P value
Case of patients	29	21	50	
Mean age(years)	$8.7 \pm 4.4(2-15)$	$7.5 \pm 4.6(2-17)$	$8.2 \pm 4.5(2-17)$	0.37
Sex(M:F)	28:1	16:5	44:6	0.07
Tachycardia	8(27.6%)	7(33.3%)	15(30.0%)	0.75
Cardiomegaly	4(13.8%)	4(19.0%)	8(16.0%)	1.00
Pleural effusion	5(17.2%)	4(19.0%)	9(18.0%)	1.00
WBC(/ μ g)	11243.5 ± 7841.1	10368.6 ± 4323.6	10852.6 ± 6460.3	0.65
Hemoglobin(g/dL)	13.3 ± 2.0	13.9 ± 2.1	13.6 ± 2.0	0.30
Hematocrit(%)	38.4 ± 5.2	40.2 ± 6.6	39.1 ± 5.8	0.65
Platelet($\times 10^3/\mu$ L)	461.1 ± 117.8	469.0 ± 135.0	464.5 ± 124.2	0.83
BUN(mg/dL)	15.2 ± 12.7	20.9 ± 12.0	17.7 ± 12.6	0.12
Serum creatinine(mg/dL)	0.6 ± 0.3	0.6 ± 0.2	0.6 ± 0.2	0.42
Total protein(g/dL)	3.7 ± 0.6	4.0 ± 0.8	3.8 ± 0.7	0.20
Serum albumin(g/dL)	1.5 ± 0.5	1.7 ± 0.8	1.6 ± 0.6	0.20
Serum cholesterol(mg/dL)	526.4 ± 202.5	442.6 ± 108.1	489.4 ± 170.6	0.16
FeNa(%)	$1.4 \pm 1.5^*$	0.2 ± 0.5	0.9 ± 1.3	0.01

Values are mean \pm S.D

* $P < 0.05$: compared with hypovolemia group

Table 2. Volume Status related to Histopathological Findings

Type	Hypervolemia(%)	Hypovolemia(%)	Total(%)	P value
MCNS	22(75.9)	14(66.7)	36(72.0)	0.77
FSGS	2(6.9)	2(9.5)	4(8.0)	
Renal biopsy(-)	5(17.2)	5(23.8)	10(20.0)	
Total	29(100)	21(100)	50(100)	

Abbreviations : MCNS, minimal change nephrotic syndrome; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis

변 칼륨/소변 칼륨+소변 나트륨 비의 상관관계에서 혈액 요소 질소는 통계적으로 유의한 양의 상관관계를 보였으며($P<0.01$, $r=-0.501$), FeNa 는 통계적으로 유의한 음의 상관관계를 보였다($P<0.05$, $r=0.373$)(Table 4, Fig 1). 부종 치료 후의 소변량은 저혈량증에서 2.3 ± 0.8 mL/kg/hr, 과다혈량증군에서는 2.6 ± 1.4 mL/kg/hr으로 두 군 모두 효과적으로 이뇨 되었으며 치료 후 혈압의 상승 및 하강, 빈맥지속, 혈장 전해질 이상과 호흡곤란 등의 부작용은 관찰되지 않았다.

고 찰

소아의 신증후군에서 단백뇨의 발생은 신사구체 모세혈관의 음성전하의 소실 및 중성화로 인해 일어나며 이와 더불어 저알부민혈증과 간질에 비정상적 체액의 축적인 부종이 발생한다. 신부전증에서 부종과 관련된 기전으로는 현재까지 크게 두 가지로 분류되고 있다. 첫째로는 혈장량 감소와 이로 인한 이차적인 나트륨 및 물의 축적이 있다. 단백뇨로 혈장 삼투압의 감소가 일어나면 말초 모

Table 3. Volume Status related to Steroid Treatment Responsiveness in Nephrotic Syndrome

	Hypervolemia(%)	Hypovolemia(%)	Total(%)	P value
Steroid resistance	5(17.2)	1(4.8)	6(12.0)	P=0.36
Steroid sensitive	11(38.0)	11(52.3)	22(44.0)	
Steroid dependent	13(44.8)	9(42.9)	22(44.0)	
Total	29(100)	21(100)	50(100)	

Table 4. Correlations between $U_K/(U_{Na}+U_K)$, Heart Rate, Cardiothoracic Ratio, Hematocrit, BUN, Serum Creatinine and FE_{Na} .

	Heart rate		Cardiothoracic ratio		Hematocrit		BUN		Serum creatinine		FE_{Na}	
	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r
$U_K/(U_{Na}+U_K)(\%)$	0.775	0.042	0.478	0.114	0.450	0.112	0.010	0.373	0.663	0.065	0.002	-0.501

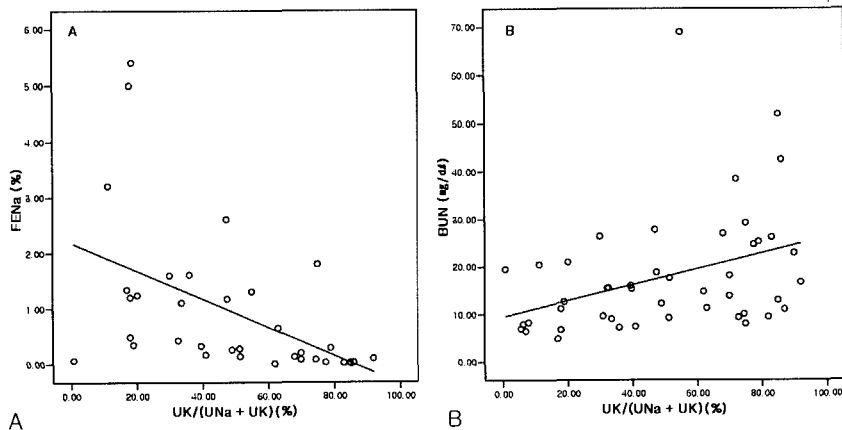


Fig. 1. (A) FE_{Na} and $U_K/(U_{Na}+U_K)$ had statistically significant negative correlation($P=0.002$, $r=-0.501$). (B) BUN and $U_K/(U_{Na}+U_K)$ had statistically significant positive correlation($P=0.010$, $r=0.373$).

세혈관에서 스타링 힘의 불균형으로 여과가 증가하여 혈장에서 간질로 물과 전해질의 이동이 일어나게 된다. 간질액의 축적은 지속적으로 증가하여 있지만 그에 상응하여 림프관으로의 간질액의 유입이 보상적으로 있지만 간질액의 축적이 림프관으로 유입을 초과한다면 혈장량은 감소하게 될 것이다. 이러한 혈장량 감소는 신 관류 감소를 초래하며 혈중 레닌, 안지오텐신와 알도스테론을 증가시켜 원위 세뇨관의 나트륨 재흡수는 증가하게 된다. 또한 용적 수용체가 혈장량 감소를 인식하게 되면 바소프레신 또한 증가하여 물의 재흡수가 일어나게 하며 교감 신경계 활성화를 시켜 근위 세뇨관의 나트륨 재흡수를 증가시킨다[3, 5, 8, 9]. 둘째로 신장의 세뇨관 자체 결함으로 인한 일차적인 나트륨 축적으로 과다혈량증의 유발이 있다. 혈량 저하증이 없이 부종이 생기기 시작하는 미세변화형 신증후군 환자에서 혈장 삼투압의 감소 속도는 느리므로 적절한 혈장량 유지를 위해 세포간질 단백질의 재분배가 일어난다. 그러므로 이때 발생하는 부종은 혈관활성 호르몬에 의한 이차적인 나트륨 축적이 아닌 신장 내 결함으로 원위 네프론인 원위 세뇨관이나 집합관에서 나트륨 축적으로 발생한다[1, 10]. 그 이유는 아직 뚜렷하게 밝혀진 것은 없으나 심방나트륨이노펩티드가 관계한다고 알려져 있다. 심방나트륨이노펩티드는 원래 나트륨 및 물의 배설을 촉진시키지만 신증후군 환자에서는 심방나트륨이노펩티드에 대한 저항성이 있어 전신 주입에도 나트륨 및 물의 배설은 잘 일어나지 않으며, 펩티드 수용체의 수 및 친화력에도 이상이 있어서 심방나트륨이노펩티드에 대한 세뇨관의 저항성은 부종을 유지시킨다[3, 11, 12].

신증후군 환자에서 부종의 적절한 치료를 위하여서는 두 가지 기전으로 인한 상태를 구분하는 것이 매우 중요하다. 신증후군 환자에서 과혈류량 상태인 경우에 부종의 치료를 위하여 알부민과 같은 혈량증가제와 이뇨제를 함께 사용하였을 때 호흡곤란, 심부전 등의 부작용은 이미 보고된 바 있다[13]. 그러므로 신증후군 환자에서 부종의 치

료시에 혈장량 측정은 필수적인 것이지만 방법이 용이하지는 않다. 혈압 및 심박동수의 변화 등의 임상적 증상과 혈청 알부민 및 혈장 삼투압, 적혈구 용적율 등의 검사실 소견만으로 혈량의 평가를 하기에는 부족하다. 혈중 레닌과 알도스테론은 혈량의 조절에 관여하므로 이의 측정은 혈량의 평가에 도움을 줄 수 있으나 쉽게 할 수 있는 검사가 아니다. 저혈량증 신증후군 환자에서 알도스테론이 활성화되면 원위 네프론에서 나트륨과 칼륨의 교환이 일어나므로 소변 칼륨/소변 칼륨+소변 나트륨 비가 혈중 알도스테론의 생물학적 활성도의 측정에 사용하기 쉬우며 또한 상관관계가 많은 지표로 소개되었다. Vande walle 와 Donckerwolcke [5]은 증가된 소변 칼륨/소변 칼륨+소변 나트륨 비와 낮은 FeNa가 저혈량증 임상양상과 관련이 있으며 혈중 레닌, 알도스테론, 노르아드레날린, 바소프레신의 상승이 있음을 보고하였다. 소변 칼륨/소변 칼륨+소변 나트륨 비가 0.3 이상일 때 상관관계가 있으며 특히 0.6 이상일 때 알도스테론 증가와 가장 많은 상관관계를 가진다고 보고되고 있다[5, 6]. 본 연구에서도 소변 칼륨/소변 칼륨+소변 나트륨 비가 0.6 이상일 때 저혈량증으로 분류하여 그에 따른 부종의 치료를 시행하였으며 신증후군 환자 모두 효과적으로 이뇨되었고 치료 후 혈압의 상승 및 하강, 빈맥지속, 혈장 전해질 이상, 호흡곤란 등의 부작용은 관찰되지 않아 소변 칼륨/소변 칼륨+소변 나트륨 비는 알도스테론 수치를 측정하지 않았지만 신증후군 환자에서 저혈량증의 평가에 훌륭한 지표임을 확인 할 수 있었다.

알도스테론과 FeNa의 상관관계에서 Vande walle와 Donckerwolcke[5]은 상관관계가 없었으나 본 연구에서는 알도스테론의 활성도를 간접적으로 나타내는 소변 칼륨/소변 칼륨+소변 나트륨 비와 FeNa 상관관계에서 유의한 음의 상관관계를 보였으며 혈액 요소 질소는 유의한 양의 상관관계를 보여 소변 칼륨/소변 칼륨+소변 나트륨 비와 더불어 FeNa, 혈액 요소 질소 또한 저혈량증의

평가 지표로 사용 될 수 있음을 보여주었다. 그러나 소변 칼륨/소변 칼륨+소변 나트륨 비를 0.6으로 기준으로 저혈량증과 과다혈량증을 분류하여 비교하였을 때 FeNa에서는 유의한 차이가 있었으나 혈액 요소 질소에서는 차이가 없어 향후 저혈량증의 평가에 소변 칼륨/소변 칼륨+소변 나트륨 비와 함께 FeNa, 혈액요소질소 등에 대한 더 많은 연구가 필요하다.

신증후군 환아에서 심한 저단백혈증으로 미세 변화 신증후군과 그 외의 신증후군 모두에서 혈장 삼투압은 의미있게 낮아 부종의 병태 생리학은 동일하여 소변 칼륨/소변 칼륨+소변 나트륨 비는 혈량 평가의 지표로 사용할 수 있다[6, 14]. 본 연구에서는 미세 변화형 신증후군 이외의 국소성 분절성 사구체 경화증 4례를 포함하고 있었으며 소변 칼륨/소변 칼륨+소변 나트륨 비에 따라 부종의 치료를 시행하였을 때 효과적인 이뇨 및 부작용이 없어 Donckerwolcke 등[6]의 결과와 일치하였다.

신증후군에 있어 부종은 감염의 선행 요인이 될 수 있으며 고혈압, 흉막 삼출으로 심부전, 호흡부전 등을 조장할 수 있으며 소아에서는 활동의 제한과 함께 자신감 결여 등을 동반할 수 있어 반드시 치료가 필요하다. 신증후군 환아의 난치성 부종도 알려져 있으나 본 연구에서는 그러한 예는 없었으며 부종 치료의 성적은 좋았다[15, 16].

본 연구에서는 신증후군의 부종에서 혈류량의 지표로 소변 칼륨/소변 칼륨+소변 나트륨 비를 이용하여 혈류저하와 혈류과다 상태를 파악하고 알부민 및 이뇨제 또는 이뇨제 단독 치료를 선택한 결과, 치료 중에 일어날 수 있는 부작용 없이 효과적인 이뇨를 얻을 수 있었다. 다만 본 연구의 대상 환아 예가 적어 제한점이 있을 수 있으나 부종의 치료 전에 소변의 나트륨과 칼륨 농도의 측정은 혈류량을 파악하는데 매우 유용하며 향후 FeNa, 혈액요소질소 등에 대한 더 많은 연구도 필요하겠다.

한 글 요약

목적 : 부종은 신증후군 환아에서 대표적 특징 중 하나로 발생 기전은 아직 완전하지는 않으나 대개 저혈량증과 과다혈량증 두 가지로 설명되고 있다. 적절한 부종의 치료를 위하여서는 환자의 혈량 상태를 평가하는 것은 매우 중요하나 임상적 징후만으로는 적절한 평가가 어려운 경우가 있어 소변 칼륨/소변 칼륨+소변 나트륨 비를 측정하는 방법이 보다 유용한 방법으로 소개되어, 본 연구에서는 소아 신증후군 환아의 혈류량 평가에 이를 적용하여 그 효용성에 대한 연구를 시행하였다.

방법 : 1995년 1월부터 2005년 6월까지 영남대학교 의과대학 부속병원 소아과를 방문한 일차성 신증후군 환아를 대상으로 전향적인 방법으로 소변 칼륨/소변 칼륨+소변 나트륨 비가 60% 이상인 경우를 저혈량증, 소변 칼륨/소변 칼륨+소변 나트륨 비가 60% 이하인 경우를 과다혈량증으로 분류하였다. 혈류량의 상태를 간접적으로 나타내는 심박동수 증가, 심비대, 흉막삼출 등의 임상적 징후와 혈액검사 및 요검사 등을 분석하였으며, 저혈량증인 경우는 알부민 및 이뇨제를 함께 사용하였으며 반면에 과다혈량증인 경우는 이뇨제만 투여하여 이뇨 효과 및 수분-전해질 이상 등의 부작용 동반 유무를 관찰하였다.

결과 : 소변 칼륨/소변 칼륨+소변 나트륨 비에 따른 과다혈량증은 29례이고 저혈량증은 21례였다. 빈맥, 심비대, 흉막삼출 등의 임상적 징후와 FeNa를 제외한 혈액검사 및 소변검사에서 두 군의 차이는 없었다. FeNa와 소변 칼륨/소변 칼륨+소변 나트륨 비은 유의한 음의 상관관계를 보였으며 BUN과 소변 칼륨/소변 칼륨+소변 나트륨 비은 유의한 양의 상관관계를 보였다. 부종 치료 후의 소변량은 두 군 모두 효과적으로 이뇨되었으며, 치료로 인한 수분-전해질 이상 등의 부작용은 없었다.

결론 : 신증후군의 부종에서 소변 칼륨/소변

칼륨+소변 나트륨 비로써 혈류량 평가하며 그에 따른 부종의 치료는 매우 유용하였으며, FeNa와 혈액요소질소도 혈류량의 의미있는 평가 지표로 사용될 수 있음을 보여주었다.

참 고 문 헌

- 1) Hamm LL, Batuman V. Edema in the nephrotic syndrome: new aspect of an old enigma. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:3288-9.
- 2) Bagga A, Mantan M. Nephrotic syndrome in children. *Indian J Med Res* 2005;122:13-28.
- 3) Perico N, Remuzzi G. Edema of the nephrotic syndrome: the role of the atrial peptide system. *Am J Kidney Dis* 1993;22:355-66.
- 4) Schrier RW, Fassett RG. A critique of the overfill hypothesis of sodium and water retention in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1998;53:1111-7.
- 5) Vande Walle JG, Donckerwolcke RA. Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001;16:283-93.
- 6) Donckerwolcke RA, France A, Raes A, Vande Walle J. Distal nephron sodium-potassium exchange in children with nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 2003;59:259-66.
- 7) Vande Walle JG, Donckerwolcke RA, van Isselt JW, Derckx FH, Joles JA, Koomans HA. Volume regulation in children with early relapse of minimal-change nephrosis with or without hypovolaemic symptoms. *Lancet* 1995;346:148-52.
- 8) Bohlin AB, Berg U. Renal water handling in minimal change nephrotic syndrome. *Int J Pediatr Nephrol* 1984;5:93-8.
- 9) Tulassay T, Rascher W, Scharer K. Intra- and extrarenal factors of oedema formation in the nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1989;3:92-100.
- 10) Bohlin AB, Berg U. Renal sodium handling in minimal change nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1984;59:825-30.
- 11) Palmer BF, Alpern RJ. Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. *Kidney Int Suppl* 1997;59:21-7.
- 12) Perico N, Remuzzi G. Renal handling of sodium in the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1993;13:413-21.
- 13) Haws RM, Baum M. Efficacy of albumin and diuretic therapy in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 1993;91:1142-6.
- 14) Vande Walle JG, Donckerwolcke RA, Koomans HA. Pathophysiology of edema formation in children with nephrotic syndrome not due to minimal change disease. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:323-31.
- 15) Vasudevan A, Mantan M, Bagga A. Management of edema in nephrotic syndrome. *Indian Pediatr* 2004;41:787-95.
- 16) Glasscock RJ. Management of intractable edema in nephrotic syndrome. *Kidney Int Suppl* 1997;58:75-9.