

*Opšti pregledi/
General reviews*

**BALKANSKA ENDEMSKA NEFROPATIJA
DANAS - POLA VEKA NAKON OTKRIĆA**

**BALKAN ENDEMIC NEPHROPATHY TODAY -
HALF A CENTURY AFTER DISCOVERY**

Correspondence to:

Rade Čukuranović
Medicinski fakultet u Nišu
Bul. dr Zorana Đinđića 81
18000 Niš, Srbija
e-mail: radecukuranovic@yahoo.com

Rade Čukuranović, Slobodan Vlajković,
Marija Daković-Bjelaković, Ivan Jovanović,
Slađana Ugrenović, Jovana Čukuranović

Medicinski fakultet, Niš, Srbija

Ključne reči/ Key words

Balkanska endemska nefropatija,
Urotelijalni karcinom, Aristolohična
kiselina, Ochratoxin A, Policiklični aro-
matični hidrokarbonati. /
Balkan endemic nephropathy, Urothelial
cancer, Aristolochic acid, Ochratoxin A,
Polycyclic aromatic hydrocarbons.

Abstract

Balkan endemic nephropathy (BEN) is a chronic tubulointerstitial disease prevalent in Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Romania, and Serbia. Described half a century ago, major epidemiological, clinical, morphologic and functional characteristics were described. However, the possible role of genetic factors, environmental agents and immune mechanisms in the etiology of BEN is only partially understood. Genetic studies have landed support for genetic predisposition to BEN. Evidence is presented that environmental rather than genetic factors play a decisive role in the etiopathogenesis of BEN. The similarity of the morphological and clinical pattern of BEN and Chinese herb nephropathy has raised the possibility of a common etiologic agent, aristolochic acid (AA), described in 1969 by Ivic and confirmed by recent study of AA-DNA adducts. Ochratoxin A (OTA) is studied extensively as the etiologic agent of BEN. Weathering of low-rank coals nearby the endemic villages produces water soluble polycyclic aromatic hydrocarbons and aromatic amines, similar to metabolic products of acetaminophen that has a causal relationship with analgesic nephropathy. Since BEN was first described, around half a century ago, socioeconomic changes (in housing, farming, living standards, etc.) have been profound and have obscured the factors responsible for the observed reduction in incidence of BEN and associated upper urothelial cancer (UUC). Whatever the causes of BEN, the disease might not be restricted only to southeastern Europe. Rather, the intensity of exposure to risk factors for BEN and, consequently, clustering of cases has more likely determined our knowledge of topographical distribution of an etiological entity that is much more widespread. An increased incidence of upper urothelial cancer (UUC) in patients with BEN and in population from endemic settlements has been demonstrated. The geographic correlation and presence of AA-DNA adducts in both BEN and associated UUC, support the hypothesis that these diseases share a common etiology. Despite advances in understanding the epidemiology of BEN, more research is needed on the patterns of BEN over time and between places, and on identifying the contributions of modifiable risk factors in initiating and hastening progression of BEN in order to improve the scope for preventing BEN. Therefore, it is important to test etiological hypothesis in different endemic foci, preferably as a multicentric research. An international approach to solving etiology of BEN is needed in the coming years. Knowledge accumulated in the fifty years of BEN research, and new data about prevention and treatment of chronic kidney disease, reveal several effective methods in the screening, prevention and effective treatment of BEN.

41

UVOD

Balkanska endemska nefropatija (BEN) je hronično tubulointersticijsko oboljenje sa podmuklim tokom i sporom progresijom ka terminalnoj bubrežnoj slabosti. Prvi put opisana 1956. godine zahvatila je stanovnike na aluvijalnim ravnicama duž pritoka reke Dunav u Bugarskoj, Rumuniji, Bosni i Hercegovini, Hrvatskoj i Srbiji (sl. 1) (1). Oboljenje odlikuje česta udruženost sa karcinomom gornjeg urotelijuma (UUC) (2).

Cilj rada je da da pregled novijih studija i ukaže na glavne pravce budućih istraživanja BEN.

EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE BEN

Familijarni karakter oboljenja opisan je još u prvim saopštenjima o BEN. Od ovog oboljenja može oboleti više članova u jednoj ili više generacija (1). U nekim endemskim naseljima obolela i zdrava domaćinstva žive u neposrednoj blizini. BEN se ne javlja u svim naseljima endemskog područja. Zahvaćena naselja su od

zdravih ponekad udaljena samo nekoliko kilometara. Nedavno je obavljena analiza kumulativne incidencije pacijenata sa terminalnim stadijumom bubrežne insuficijencije na dijalizi iz endemskih, susednih i kontrolnih naselja u dolini Južne Morave u Srbiji. U susednim naseljima, ranije označavanima kao neendemska, bilo je dva puta više pacijenata na dijalizi nego u kontrolnim naseljima, i oni se smatraju sporadičnim slučajevima BEN (neobjavljeni podaci).

Procenjena prevalencija BEN u endemskim područjima kreće se od 0,5 do 4,4% (3). Novija saopštenja, međutim, sugerišu opadanje incidencije BEN (4). Visoka incidencija BEN se u Srbiji beleži jedino još u regionu reke Kolubare (5). Naime, od ranih 90-ih godina prošloga veka retki su novi slučajevi oboljevanja od BEN u Srbiji, i to mahom u porodicama u kojima je ranije bilo BEN. I dok je pre 50 godina BEN dijagnostifikovana čak i kod mladih adolescenata, dijagnoza se sada obično postavlja kod osoba starijih od 60 godina. U Hrvatskoj, prosečna starost umrlih od BEN bila je 45,1 godina u kasnim pedesetim godinama, a 69,2 godine u devedesetim godinama prošloga veka, što je bilo slično očekivanoj

dužini života u opštoj populaciji (6). U vreme tih otkrića BEN je često vodila do smrti unutar jedne godine ili ranije, a skorije prospektivne studije su pokazale da je prosečno godišnje opadanje nivoa glomerulske filtracije u seriji biopsiranih slučajeva bilo 2,74 ml/min, kao i slučajeve sa očuvanom funkcijom bubrega u vreme biopsije (klirens $103,5 \pm 21,3$ ml/min/1,73 m²), kojima je trebalo 30 godina da dođu u stadijum odmakle bubrežne slabosti (klirens $28,0 \pm 6,2$ ml/min/1,73m²) (7). Činjenica je ipak da, bez obzira na razlike u prevalenciji BEN u različitim endemskim regionima, nivo incidencije oboljenja opada u gotovo svima.

ETIOLOGIJA BEN

Etiologija BEN još uvek nije sa sigurnošću utvrđena. Brojni podaci ukazuju na presudnu ulogu sredinskih činilaca, ali i na značaj genetičke predispozicije u nastanku ovog oboljenja. Ističe se i važnost socijalno-ekonomskih i higijenskih faktora u nastanku BEN.

GENETIČKA PREDISPOZICIJA ZA BEN

Familijarni karakter BEN je uočen još pre pola veka (1). Pojava BEN kod emigranata iz endemskih regiona, koji su u periodu ranog detinjstva napustili naselja u kojima su rođeni i nastanili se stotinama, katkad hiljadama kilometara dalje, ide u prilog ulozi nasleđa u nastanku ovog oboljenja (8). Ustanovljen je za BEN specifičan marker na hromozomu 3 (3q25). Takođe se pokazalo da neki rođaci pacijenata obolelih od BEN nose iste hromozomske anomalije, zbog čega su smatrani osobama sa visokim rizikom za oboljevanje od BEN (9). S druge strane postoje dokazi da sredinski činioči imaju presudnu ulogu u etiopatogenezi BEN. Dve genetički različite populacije, starosedeoći i imigranti iz Ukrajine, koji su se nastanili u endemski region u blizini Slavenskog Broda u Hrvatskoj, obolevale su u isto vreme od BEN (10).

SREDINSKI ČINIOCI U ETIOLOGIJI BEN

Brojni dokazi sugerišu moguću ulogu hronične intoksikacije činioćima sredine. Na moguću ulogu aristolohične kiseline (AA) u nastanku BEN ukazao je Ivić (11) još pre 40 godina. On je AA konstatovao u brašnu dobijenom od pšenice kontaminirane semenom *Aristolochia clematitis* u endemskom području. Zečevi hranjeni ovim brašnom imali su tubulointersticijske promene koje su odgovarale morfološkim promenama kod BEN. AA izolovana je i iz pilula koje su sadržale kineske trave, korišćene za mršavljenje od strane mladih žena, i koje su uzrokovale brojne slučajeve terminalnog stadijuma intersticijske bolesti bubrega (12). Sličnost u morfološkosti i kliničkoj slici kineske biljne nefropatije i BEN sugeriše i mogućnost zajedničkog etiološkog agensa - AA (13).

Grolman i sar. (14) nedavno su potvrdili epidemiološke i eksperimentalne podatke Ivića (11). Oni su ustanovili: (i) DNA adukti dobijeni od AA prisutni su u tkivu bubrega pacijenata sa BEN; (ii) ovi adukti su detektovani i u karcinomima tranzicionalnih ćelija; (iii) A:T - T:A transverzije dominiraju u p53 mutacionom spektru kod malignoma gornjeg urinarnog trakta. Na osnovu ovoga se može zaključiti da ekspozicija AA predstavlja značajan faktor rizika za BEN i sa njom udružen karcinom tranzicionalnih ćelija.

Ohratksin A (OTA) je mikotoksin odgovoran za svinjsku nefropatiju u severnoj Evropi. Ovo tubulointersticijsko oboljenje u mnogome je slično BEN, zbog čega se pretpostavlja da ova dva oboljenja mogu imati zajedničku etiologiju. Nedavno je saopšteno o ekspoziciji OTA putem hrane i u endemskom području Hrvatske (15). Udruženost nefrotoksičnog i kancerogenog dejstva OTA, nedavno opisana, čini ovu hipotezu naročito atraktivnom. Međutim, nema dokaza da je OTA odgovoran za bilo koje bubrežno oboljenje kod čoveka. Obimnu prezentaciju o dejstvu mikotoksina nedavno su publikovali Pfohl-Leszkowicz i sar. (16).

Feder i saradnici (17) su ustanovili da su endemska naselja locirana u blizini pliocenih lignita. Vremenom mladi ugljen generiše kompleksnu mešavinu u vodi rastvorenih hidrokarbonata koji su prisutni u pijaćoj vodi plitkih bunara seoskih domaćinstava, npr. naphthylamine, aniline, antracene, pyrene. Mnogi od tih sasto-

jaka imaju karcinogeni efekat i mogu izazvati urotelijalni karcinom.

Način ekspozicije OTA je dobro poznat i postoje dokazi da ljudi putem hrane mogu uneti OTA (18). Faktori koji uzrokuju različitu ekspoziciju OTA i način na koji OTA može učestvovati u nastanku BEN nisu poznati. Nasuprot tome, postoje dokazi o humanoj ekspoziciji prema AA i da se ona može dovesti u vezu sa nastankom BEN. Rezultati ispitivanja ekspozicije pokazuju da se ni OTA ni AA ne mogu čvrsto povezati sa BEN. Ipak, ova saznanja sugerišu buduće pravce istraživanja koja će obezbediti dokaze o ekspoziciji i tako predstavljati bazu za efikasnu strategiju javnog zdravlja.

Socijalno-ekonomski i higijenski faktori u nastanku BEN

Od najranijih faza izučavanja BEN razmatran je i značaj socijalno-ekonomskih i higijenskih faktora u nastanku ovog oboljenja. I mada se po uslovima i standardu života, opštem higijenskom nivou i ishrani nisu bitno razlikovala ni domaćinstva različitog imovog stanja i socijalnog položaja u endemskim naseljima, ni susedna endemska i neendemska naselja, ne znači da pomenuti faktori nisu uticali na oboljevanje. Naprotiv, dosadašnji trend opadanja incidencije BEN pre bi se mogao objasniti izmenama uslova života i opšteg higijenskog nivoa, koje su se dogodile tokom proteklih decenija, nego efektima zdravstvene službe. Pri tome je jedini problem prepoznavanje činilaca odgovornih za smanjenje dužine i intenziteta ekspozicije uzročnicima bolesti i njeno sledstveno povlačenje. Kako su navedene promene bile tako sveobuhvatne i radikalne, nemoguće je izdvojiti bilo koju od njih. Jer zaista, sve je mnogo drugačije: način obrade zemlje, vreme provedeno na njivi, uskladištenje hrane za domaće potrebe, odevanje, obuvanje, ishrana i vodosnabdevanje (19).

Kliničke i morfološke karakteristike BEN

BEN se karakteriše tubulskom disfunkcijom, koja dominantno zahvata proksimalne tubule. Tubulski tip proteinurije sreće se pre nego što su rutinski testovi za proteinuriju pozitivni. Nalaze se i glikozurija i aminoacidurija. Registrovana je i povećana ekskrecija 2 - mikroglobulina kod pacijenata sa BEN, njihovih klinički zdravih rođaka, odraslih članova familija sa BEN, kao i kod dece iz tih familija (20, 21).

BEN se karakteriše difuznom kortikalnom intersticijskom fibrozom, koja je hipocelularna u većini slučajeva, i tubulskom atrofijom koje opadaju od spoljašnjeg ka unutrašnjem korteksu (22). U ranom stadijumu lezije su fokalne i udružene sa intersticijskim edemom i degeneracijom epitelnih ćelija proksimalnih tubula.

Dijagnoza BEN

Dijagnoza BEN se postavlja kod osoba iz endemskih naselja korišćenjem dijagnostičkih kriterijuma predloženih na internacionalnom panelu (23):

1. epidemiološki kriterijumi,
2. pad nivoa glomerulske filtracije, proteinurija generalno $<1g/24h$, mikroalbuminurija, tubulski markeri (povećana urinarna ekskrecija 2 - mikroglobulina ili 1 - mikroglobulina) i
3. isključivanje ostalih bubrežnih oboljenja..

Skrining BEN

Uprkos raspoloživim poboljšanjima medicinske terapije spora progresija BEN ka terminalnom stadijumu hronične bubrežne slabosti je neminovna. BEN je još uvek veliki problem u mnogim regionima Bosne, Hrvatske i Srbije. Mnogi pacijenti se ne dijagnostikuju sve do kasnih stadijuma bolesti, pošto rani stadijumi mogu biti asimptomatski. Idealno bi bilo svo odraslo stanovništvo iz endemskih naselja podvrgnuti skriningu u cilju pronalaženja rane BEN i udruženih faktora rizika (23). Kako su endemska područja relativno mala a cena skrininga ne prelazi 1-2% cene lečenja terminalnog stadijuma BEN i karcinoma gornjeg urotelija udruženog sa BEN, skrining endemskih familija je apsolutno

isplativ (24). U endemskim područjima ustanove za zaštitu zdravlja su dobro opremljene i integrirane, a savremeni programi treba da vode eradikaciji BEN. Članovi radnih grupa koje prate hronična bubrežna oboljenja poseduju preporuke za skrining pacijenata sa rizikom da obole od ovih oboljenja (25). Njih treba koristiti i za skrining pacijenata sa rizikom za BEN.

Kako vršiti skrining BEN?

Skrining obuhvata:

1. kratku anamnezu, uključujući i porodičnu anamnezu;
2. merenje krvnog pritiska;
3. pregled urina trakicom za više parametara (proteinurija, albuminurija, WBC i RBC): (i) ukoliko je proteinurija pozitivna: određuje se totalna proteinurija u odnosu na kreatinin u urinu; ukoliko je proteinurija negativna određuje se mikroalbuminurija: za slučaj da je ona pozitivna određuje se albumin u odnosu na nivo kreatinina u urinu, i (ii) ukoliko je urin pozitivan na WBC ili RBC pregleda se sediment;

4. određivanje 2-mikroglobulina u urinu je koristan metod za utvrđivanje tubulske disfunkcije u BEN; 1 - mikroglobulin koji je stabilniji od 2 - mikroglobulina u urinu takođe je opisan kao koristan skrining test u BEN;

5. određivanje klirensa kreatinina iz serumskog kreatinina pomoću Cockcroft-Gault jednačine ili MDRD jednačine;

6. renalna ultrasonografija je obično potrebna.

Koliko često bi trebalo sprovesti skrining?

Ukoliko je skrining negativan: svake 1-3 godine, zavisno od faktora rizika. Ukoliko su skriningom evidentirane abnormalnosti: produbiti dijagnostiku i ordinirati terapiju.

Otkrivanje, lečenje i prevencija BEN

Dijagnostički kriterijumi za BEN su preevaluirali od strane međunarodnog panela istraživača, a prošle godine je u Hrvatskoj organizovan i sastanak rukovodilaca centara koji se bave istraživanjem BEN (24). U endemskim naseljima su skrining procedure integrirane sa dijagnostičkim i terapijskim postupcima. Evaluacija i tretman pacijenata sa BEN zahtevaju razumevanje dijagnostike, komorbidnih stanja, težine oboljenja, komplikacija bolesti i rizik od redukcije bubrežne funkcije i kardiovaskularnih oboljenja. Klinički akcioni plan treba razvijati za svakog pacijenta na bazi stadijuma oboljenja definisanih K/DOQI klasifikacijom za hronična oboljenja bubrega (25). Lečenje BEN slično je lečenju ostalih intersticijskih nefropatija: otkrivanje i lečenje potencijalno reverzibilnih agrvirajućih faktora, ograničavanje unosa proteina počev od stadijuma 3 i zamena bubrežne funkcije. Hipertenziju, ukoliko je prisutna, treba tretirati inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima. Dužina preživljavanja na terapiji zamene bubrežne funkcije zavisi od rizika za nastanak tumora bubrežne karlice, uretera i mokraćne bešike.

Upoznavanje etiologije BEN omogućuje njeno etiološko lečenje i prevenciju (23,26). Primarna prevencija je glavni cilj u BEN. U regionima u kojima se pojedini agensi (AA, OTA, mladi ugljen i dr.) smatraju odgovornim za nastanak oboljenja predstavnici javnog zdravlja moraju preduzimati neposredne mere za sprečavanje ekspozicije istim.

Urotelijalni karcinom

Povećana učestalost urotelijalnog karcinoma u populacijama endemskih naselja opisana je još u prvim saopštenjima o BEN i u Bugarskoj i u bivšoj Jugoslaviji (2). U obe zemlje je ustanovljena geografska korelacija između urotelijalnih karcinoma i BEN. Nedavna istraživanja urotelijalnih tumora u endemskim žarištima u dolini Južne Morave i njenih pritoka pokazala su veću učestalost ne

samo tumora bubrežne karlice i uretera, već i tumora mokraćne bešike (27). Ustanovljena je i familijarna povezanost obolelih. Učestalost tumora gornjeg urotelijuma u endemskim naseljima u slivu Južne Morave u zadnjem desetogodišnjem periodu (1989-1998) značajno je opala. Naime, u periodu od 1969-1988. ovi tumori su bili 57,1 puta češći, a u periodu od 1989-1998. samo 11,2 puta češći u endemskim nego u nendemskim naseljima (28).

Geografska korelacija i prisustvo AA-DNA adukta i kod BEN i kod udruženih urotelijalnih karcinoma podupiru spekulacije da ova oboljenja imaju zajedničku etiologiju.

ZAKLJUČAK

Novije studije koje se odnose na BEN i udružene urotelijalne karcinome predstavljaju krupan korak u razumevanju etiologije, dijagnostike, prevencije i terapije ovih oboljenja. AA je potvrđena kao etiološki agens BEN. Međutim, ona ne mora biti jedini faktor rizika. Potrebno je više istraživanja na modelu BEN i na nivou različitih endemskih područja. Tako bi se testirale etiološke hipoteze u različitim endemskim regionima, preferirajući multicentrične studije. U vremenu koje je pred nama neophodno je međunarodno angažovanje u rešavanju etiologije BEN. To je vreme u kome treba reevaluirati ostale hronične, sporo progresivne tubulointersticijske nefropatije nepoznate etiologije, dijagnostifikovane drugde u svetu i tragati za mogućim etiološkim sličnostima sa BEN.

Nakon 50 godina istraživanja BEN i udruženih tumora gornjeg urotelijuma još uvek je puno nepoznanica, na sreću sa redim i manjim zdravstvenim problemima. Imajući u vidu opadajući trend incidencije ovih oboljenja trebaće najmanje 1-2 decenije da ona nestanu.

Kako je i predviđeno 1991. godine, sa etiološkom dijagnozom možda će biti moguće detektovati BEN i udružene tumore gornjeg urotelijuma i izvan Balkana, gde se javljaju kao sporadični slučajevi (29).

Napomena

Rad je realizovan u okviru projekta br. 145004 koga finansira Ministarstvo za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije



Slika 1. Geografska distribucija Balkanske endemske nefropatije

Apstrakt

Balkanska endemska nefropatija (BEN) je hronično tubulointersticijsko oboljenje geografski ograničeno na Bosnu i Hercegovinu, Bugarsku, Hrvatsku, Rumuniju i Srbiju. Opisana je pre pola veka i njene glavne epidemiološke, kliničke, morfološke i funkcionalne karakteristike su uglavnom poznate. Međutim, moguća uloga genetičkih činilaca, sredinskih agenasa i imunskih mehanizama u nastanku BEN samo je delimično razjašnjena. Genetičke studije ukazuju na genetičku predispoziciju ka ovom oboljenju. Postoje dokazi da sredinski činioci igraju presudnu ulogu u etiopatogenezi BEN. Sličnosti u morfološkoj i kliničkoj slici BEN i Kineske biljne nefropatije potkrepljuju mogućnost zajedničkog etiološkog agensa, aristolohične kiseline (AA), na koju je Ivić ukazao još 1969. godine, a što potvrđuju i novije studije koje se odnose na AA-DNA adukte. I ohratksin A (OTA) je opsežno studiran kao etiološki agens BEN. Takođe i mladi ugalj u blizini endemskih naselja, koji produkuje u vodi rastvorljive policiklične aromatične hidrokarbonate i aromatične amine slične metaboličkim produktima acetaminofena koji uzrokuju analgezičnu nefropatiju. Od prvih opisa BEN, pre oko pola veka, socijalno-ekonomske promene (u stanovanju, načinu obrade zemlje, životnom standardu i sl.) koje su usledile bile su tako svobuhvatne da je nejasno koje su od njih dovele do opadanja incidencije BEN i udruženih karcinoma gornjeg urotelijuma (UUC). Šta god da je uzrok BEN, ona nije ograničena samo na jugoistočnu Evropu. Utoliko pre što intenzitet ekspozicije faktorima rizika za BEN i posledično broj obolelih determiniše naša znanja o topografskoj distribuciji etioloških agenasa koji su mnogo više rašireni. Povećana incidencija UUC u pacijenata sa BEN i u populaciji iz endemskih naselja odavno je poznata. Geografska korelacija i prisustvo AA - DNA adukta kod BEN i sa njom udruženih UUC podupiru hipotezu o zajedničkoj etiologiji ovih oboljenja. Uprkos dosadašnjim saznanjima o epidemiologiji BEN neophodna su šira istraživanja, u dužem vremenskom periodu i u više područja, kako bi se identifikovali faktori rizika za nastanak i ubrzanje progresije BEN u cilju uspešnije prevencije oboljenja. Prema tome, važno je testirati etiološke hipoteze u različitim endemskim žarištima, preferirajući multicentrične studije. U vremenu koje dolazi neophodno je međunarodno angažovanje u rasvetljavanju etiologije BEN. Znanja stečena u 50 godina istraživanja BEN i podaci koji se odnose na prevenciju i lečenje hroničnih bubrežnih oboljenja danas nude uspešne metode u skriningu, prevenciji i lečenju BEN.

LITERATURA

- Polenaković M, Stefanović V: Balkan nephropathy; in Cameron JS, Davison AM, Grunfeld JP, Kerr D, Ritz E (eds): Oxford Textbook of Clinical Nephrology, ed 1. Oxford: Oxford University Press; 1992, pp 857-866.
- Stefanović V, Radovanović Z: Balkan endemic nephropathy and associated urothelial cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2008;5:105-111.
- Čeović S, Hrabar A, Saric M: Epidemiology of Balkan endemic nephropathy. *Food Chem Toxicol* 1992;30:183-188.
- Čukuranović R, Petrović B, Čukuranović Z, Stefanović V: Balkan endemic nephropathy: a decreasing incidence of the disease. *Pathol Biol* 2000;48:558-561.
- Bukvić D, Janković S, Arsenović A, Đukanović L: Prevalence of Balkan endemic nephropathy has not changed since 1971 in the Kolubara region in Serbia. *Kidney Blood Press Res* 2007;30:117-123.
- Miletić-Medved M, Domijan AM, Peraica M: Recent data on endemic nephropathy and related urothelial tumors in Croatia. *Wien Klin Wochenschr* 2005;117:604-609.
- Čukuranović R, Savić V, Stefanović N, Stefanović V: Progression of kidney damage in Balkan endemic nephropathy: a 15-year follow-up of patients with kidney biopsy examination. *Ren Fail* 2005;27:701-706.
- Nikolić J, dokić M, Ignjatović I, Stefanović V: Upper urothelial tumors in emigrants from Balkan endemic nephropathy areas in Serbia. *Urol Int* 2006;77:240-244.
- Toncheva D, Dimitrov T: Genetic predisposition to Balkan endemic nephropathy. *Nephron* 1996;72:564-569.
- Čeović S, Hrabar A, Radonić M: An etiological approach to Balkan endemic nephropathy based on the investigation of two genetically different populations. *Nephron* 1985;40:175-179.
- Ivić M: The problem of etiology of endemic nephropathy. *Lijec Vjes* 1969;91:1278-1281.
- Vanherweghen JL, Depierreux M, Tielmans C, Abramowicz D, Dratawa M, Jadoul M, Richard C, Vandervelde D, Verbeelen D, Vanhaelen Fastre R, Vanhaelen M: Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs. *Lancet* 1993;341:387-391.
- Cosyns JP, Jadoul M, Squifflet JP, De Plaen JF, Ferluga D, van Ypersele de Strihou C: Chinese herbs nephropathy: a clue to Balkan endemic nephropathy. *Kidney Int* 1994;45:1680-1688.
- Grollman AP, Shibutani S, Moriya M, Miller F, Wu L, Moll U, Suzuki N, Fernandes A, Rosenquist T, Medverec Z, Jakovina K, Brdar B, Slade N, Turesky R, Goodenough AK, Vukelić M, Jelaković B: Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan) nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:12129-12134.
- Pfohl-Leszkwicz A, Tozlovanu M, Manderville R, Peraica M, Castegnaro M, Stefanović V: New molecular and field evidences for the implication of mycotoxins but not aristolochic acid in human nephropathy and urinary tract tumor. *Mol Nutr Food Res* 2007;51:1131-1146.
- Pfohl-Leszkwicz A, Petkova-Bocharova T, Chernoziemsky IN, Castegnaro M: Balkan endemic nephropathy and associated urinary tract tumours: a review on aetiological causes and the potential role of mycotoxins. *Food Addit Contam* 2002;19:282-302.
- Feder GL, Radovanović Z, Finkelman RB: Relationship between weathered coal deposits and the etiology of Balkan endemic nephropathy. *Kidney Int* 1991;40(suppl 34):S9-S11.
- Long DT, Voice T: Role of exposure analysis in solving the mystery of Balkan endemic nephropathy. *Croat Med J* 2007;48:300-311.
- Radovanović Z, Sindić M, Polenaković M, Đukanović Lj, Petronić V: Endemic Nephropathy. Beograd: Zavod za udžbice i nastavna sredstva; 2000.
- Stefanović V, Mitić-Zlatković M, Čukuranović R, Miljković P, Pavlović NM, Vlahović P: Beta-2-Microglobulin in patients with Balkan nephropathy and in healthy members of their families. *Kidney Int* 1991;40(suppl 34):S21-S26.
- Dimitrov P, Tsolova S, Georgieva R, Bozhilova D, Simeonov V, Bonev A, Karmaus W: Clinical markers in adult offspring of families with and without Balkan endemic nephropathy. *Kidney Int* 2006;69:723-729.
- Stefanović V, Cosyns JP: Balkan Nephropathy; in Davison AM, Cameron JS, Grunfeld JP, Ponticelli C, Van Ypersele C, Ritz E, Winearls CG (eds): Oxford Textbook of Clinical Nephrology, ed 3. Oxford, Oxford University Press, 2004, pp 1095-1102.
- Stefanović V, Jelaković B, Čukuranović R, Bukvić D, Nikolić J, Lukić L, Gluhovschi G, Toncheva D, Polenaković M, Cosyns JP: Diagnostic criteria for Balkan endemic nephropathy: proposal by an international panel. *Ren Fail* 2007;29:867-880.
- Arsenović A, Bukvić D, Trbojević S, Marić I, Đukanović L: Detection of renal dysfunction in family members of patients with Balkan endemic nephropathy. *Am J Nephrol* 2005;25:50-54.
- National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Kidney Disease Outcome Quality Initiative*. *Am J Kidney Dis* 2002;39(suppl 1):S1-S266.
- Bello AK, Nwankwo E, El Nahas M: Prevention of chronic kidney disease: a global challenge. *Kidney Int* 2005;68(suppl 98):S11-S17.
- Čukuranović R, Ignjatović M, Stefanović V: Urinary tract tumors and Balkan nephropathy in the South Morava River basin. *Kidney Int* 1991;40(suppl 34):S80-S84.
- Marković N, Ignjatović I, Čukuranović R, Petrović B, Kocić B, Stefanović V: Decreasing incidence of urothelial cancer in a Balkan endemic nephropathy region in Serbia. A surgery-based study from 1969 to 1998. *Pathol Biol (Paris)* 2005;53:26-29.
- Stefanović V, Polenaković M: Editorial: Balkan nephropathy. *Kidney disease beyond the Balkans?* *Am J Nephrol* 1991;11:1-11.