

Suvremeni pristup kroničnoj bubrežnoj bolesti – 45 godina riječkog iskustva

Modern approach to chronic kidney disease – 45 years of Rijeka experience

Doc. dr. sc. Sanjin Rački, dr. med.

UVOD

Kronična bubrežna bolest (KBB) predstavlja jedan od vodećih javnozdravstvenih problema u svijetu. Glavna funkcija bubrega uklanjanje je otpadnih tvari metabolizma i suviška tekućine iz organizma. Svakog dana bubrezi filtriraju oko 200 litara krvi! Osim ove zadivljujuće svakodnevne funkcije, bubrezi imaju značajnu ulogu u regulaciji krvnog tlaka, eritropoeze, održavanju čvrstoće kostiju, razgradnji nekih bjelančevina te brojne druge funkcije. Istraživanja provedena na različitim rasama i u različitim dijelovima svijeta pokazala su da otprilike jedna od 10 odraslih osoba ima neki oblik oštećenja bubrega. Zbog toga je podizanje svijesti o prisutnosti bubrežnih bolesti sadržano u međunarodnoj inicijativi obilježavanja Svjetskog dana bubrega koju je preuzela i naša zemlja u organizaciji Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskoga liječničkog zbora (slika 1)¹. U ljudi s kroničnom bubrežnom bolešću povećan je rizik od povišenog krvnog tlaka, šećerne bolesti, srčanog i moždanog udara. Bubrežna bolest može napredovati u kronično bubrežno zatajenje (KBZ) kroz nekoliko stadija koji su prikazani u tablici 1. Procjena bubrežne funkcije u tim se stadijima vrši mjerenjem glomerulske filtracije (GF; engl. *Glomerular Filtration rate* – GFR)². Iako je danas KBB moguće otkriti u ranijim stadijima, kada se primjenom adekvatnih promjena načina života i renoprotektivnih lijekova usporava njeno napredovanje, mnogi bolesnici razviju 5. stadij KBZ koji nazivamo završni stadij KBB (ZSKBB; engl. *end-stage renal disease* – ESRD). Bolesnici koji dostignu ZSKBB pripremaju se za postupke nadomještanja bubrežne funkcije

Tablica 1. National Kidney Foundation – klasifikacija kronične bubrežne bolesti
Table 1. National Kidney Foundation Classification of Chronic Kidney Disease

Stadij	Opis	GFR ml/min/1,73 m ²
1	Oštećenje bubrega uz normalnu GFR	≥ 90
2	Blago smanjenje GFR	60 – 89
3	Umjereno smanjenje GFR	30 – 59
4	Znatno smanjenje GFR	15 – 29
5	Završni stadij bubrežne bolesti	< 15

GFR – stupanj glomerularne filtracije (engl. *Glomerular Filtration Rate*)



Imate li zdrave bubrege?

1 od 10 odraslih osoba na svijetu ima neki oblik bubrežne bolesti

Provjerite Vaš rizik za razvoj bubrežne bolesti:

www.svjetskidanbubrega.org
www.worldkidneyday.org

Svjetski dan bubrege
8. ožujka 2007.

World Kidney Day is an initiative of the International Society of Nephrology and the International Federation of Kidney Foundations

Slika 1. Svjetski dan bubrege. Učestalost kronične bubrežne bolesti zahtijeva trajnu edukaciju javnosti i pravodobnu prevenciju podizanjem svijesti o prisutnosti kroničnih bolesti bubrege (prilagođeno prema referenci 1).

Figure 1. World Kidney Day. Incidence of Chronic Kidney Disease requires permanent public education and informations about the presence of kidney diseases. (Modified according to reference 1)

– hemodijalizu (HD), peritonejsku dijalizu (PD) ili transplantaciju bubrega.

Upravo je primjena postupaka nadomještanja bubrežne funkcije značajno napredovala u posljednjih pola stoljeća. Otkrića i razvoj dijalize i transplantacije bubrega najslavnije su stranice riječke medicinske povijesti te **ovaj broj časopisa Medicina Fluminensis posvećujemo nadolazećim velikim obljetnicama – 45 godina kronične hemodijalize i 40 godina transplantacije bubrega u Rijeci i Hrvatskoj.**

RAZVOJ NEFROLOŠKE STRUKE I NADOMJEŠTANJA BUBREŽNE FUNKCIJE

Početak 20. stoljeća nije postojao čak niti termin “nefrologija”. Znanja iz područja bubrežnih bolesti u to vrijeme obuhvaćala su istraživanja Franza Volharda koji se spremio predložiti sustav za klasifikaciju glomerulonefritisa, razlikovanje benigne od maligne hipertenzije te kao postulat postaviti saznanje da bubreg otpušta kemijski

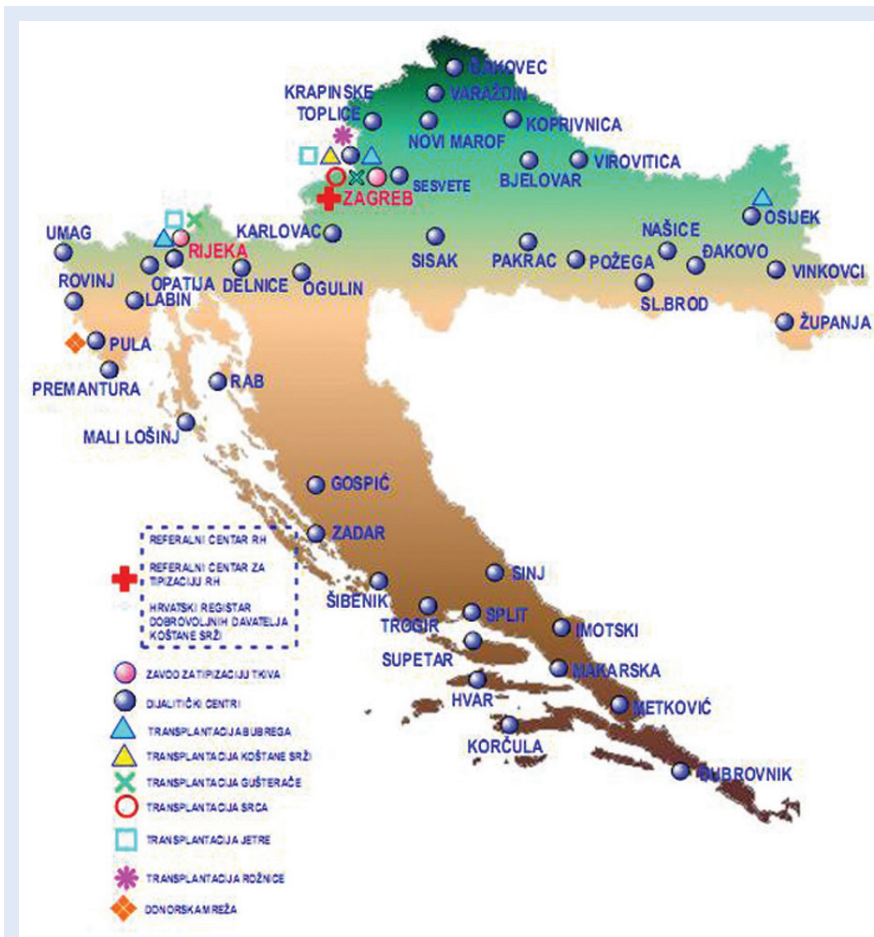
čimbenik koji uzrokuje vazokonstrikciju i malignu hipertenziju. Renin je tada još uvijek bio kontroliran pojam, iako su ga još 1897. otkrili Tigerstedt i Bergman, budući da mnogi istraživači nisu uspjeli postići željene rezultate³. Razvoj nefrološke struke uslijedio je tek u drugoj polovici 20. stoljeća. Pojam dijalize uveo je u fizikalnu kemiju Thomas Graham 1861. godine. Upotrijebio je selektivno propusnu membranu za odvajanje visokomolekulskih tvari iz otopine niskomolekulskih. Godine 1913. John J. Abel i suradnici prvi put su u pokusu upotrijebili »umjetni bubreg« na životinji. Godine 1943. Willem J. Kolff i suradnici uspješno primjenjuju hemodijalizu u rješavanju akutnog bubrežnog zatajenja (ABZ) u čovjeka. Tek 1960. počinje šira primjena ponavljajućih hemodijaliza (HD) u bolesnika s KZB i to zahvaljujući vanjskom arteriovenskom Scribnerovu shuntu (Belding M. Scribner) i supkutanoj arteriovenskoj fistuli (James E. Cimino i M. J. Brescia). Na taj način uspješno je riješen pro-

blem ponavljajućeg uspostavljanja izvantjelesnog krvotoka kroz dijalizator⁴.

Posljednjih 25 godina postignut je razvoj i velik napredak u hemodijalizi zahvaljujući proizvodnji sve djelotvornijih dijalizatora i aparatura za hemodijalizu te primjeni novih, savršenijih membrana. U nas je razvoj hemodijalize počeo 1962. kad su prof. dr. sc. Jerko Zec i suradnici u tadašnjoj bolnici "Dr. Zdravko Kučić" na Sušaku izvršili prvu hemodijalizu u bolesnika s ABZ. Liječenje bolesnika s KBZ postupcima hemodijalize uvedeno je također u Rijeci 1966. godine⁵. Razvoj nefrologije intenziviran je osnivanjem prvog nefrološkog odjela pod vodstvom doc. dr. sc. Milana Zgrablića, a kasnije ga je dugo godina uspješno vodio prof. dr. sc. Franjo Čohar. Peritonejska dijaliza također je uvedena tih godina kao komplementarna metoda nadomještanja bubrežne funkcije. Treća povijesna godina riječke medicine je 1971., kada je kirurški tim na čelu s prof. dr. sc. Vinkom Frančičkovićem izvršio prvu transplantaciju bubrega⁶. Za kli-

ničku primjenu transplantacije neophodno je bilo razviti temeljnu imunologiju koja je svoje uporište našla u radu utemeljitelja imunologije na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci, prof. dr. sc. Šime Vlahovića. U uskoj vezi bilo je i osnivanje prvog laboratorija za tipizaciju tkiva, bez čijeg rada nije moguće zamisliti suvremenu transplantaciju bubrega, koji je bio pod vodstvom prof. dr. sc. Ksenije Vujaklija-Stipanović. Povijest transplantacijske medicine u Rijeci obogaćena je i prvim postupcima istovremene transplantacije bubrega i gušterače 1993. godine, pod vodstvom prim. dr. Miomira Zelića te prvim postupcima transplantacije jetre 2006. godine, pod vodstvom prof. dr. sc. Miljenka Uravića.

Nadomještanje bubrežne funkcije u svim segmentima doživjelo je razvoj sljedećih godina zahvaljujući entuzijazmu i predanom radu generacija liječnika, medicinskih sestara i tehničara te drugog osoblja u današnjem Kliničkom bolničkom centru u Rijeci.



Slika 2. Mreža centara za dijalizu, transplantacijskih centara i centara za tipizaciju tkiva u Republici Hrvatskoj. Više od 50 centara za dijalizu govori o razvijenosti liječenja nadomještanjem bubrežne funkcije u našoj zemlji (prilagođeno prema referenci 1).

Figure 2. Network of the dialysis centers, transplantation centers and tissue typing centers in the Republic of Croatia. More than 50 dialysis centers represents a high level of the Renal Replacement Therapy in our country. (Modified according to reference 1)

Snažni razvoj struke u Hrvatskoj rezultirao je danas činjenicom da je kronična bubrežna bolest liječiva, da postoje metode sprječavanja njenog napredovanja, a da je u Hrvatskoj moguće pružiti liječenje dijalizom svim bolesnicima koji to trebaju. Mreža dijaliznih, transplantacijskih centara te centara za tipizaciju tkiva u Hrvatskoj prikazana je na slici 2.

KRONIČNO BUBREŽNO ZATAJENJE

Kronično bubrežno zatajenje predstavlja oštećenje bubrežne funkcije praćeno smanjenjem glomerulske filtracije ispod 60 ml/min/1,73 m² površine tijela, tijekom najmanje 3 mjeseca². Bolje razumijevanje bubrežnog zatajenja, praćenog tehnološkim i znanstvenim pretpostavkama dijalizne tehnike i transplantacije bubrega, značajno je poboljšalo prognozu i preživljavanje bolesnika sa ZSKBB. Unatoč poboljšanju tehnologije te kliničkom i znanstvenom napretku u liječenju metoda nadomještanja bubrežne funkcije, sve je veća učestalost nebubrežnih komplikacija ZSKBB koje bitno utječu na pobol i smrtnost bolesnika. Najvažnije su srčanožilne komplikacije koje najviše utječu na ishod liječenja. Srčanožilne bolesti učestale su u KBZ, osobito u ZSKBB, a odgovorne su za 40 – 60 % smrtnosti ZSKBB populacije prema podacima nacionalnih registara^{7,8}. Značaj srčanožilnih bolesti raste posljednjih desetak godina s pojavom sve većeg broja ZSKBB bolesnika

starije dobi u kojih su šećerna bolest i žilne bolesti dovele do ZSKBB.

Posljednjih smo godina svjedoci velikog napretka u razumijevanju uzroka i patofiziologije srčanožilnih bolesti, mogućnostima dijagnoze, liječenju i prevenciji. Nefrolozima i drugim liječnicima koji skrbe o ZSKBB bolesnicima od velikog je značaja poznavanje patogeneze srčanožilnih komplikacija, suvremenih dijagnostičkih mogućnosti, načina prepoznavanja i liječenja tih komplikacija.

U ZSKBB bolesnika koji se liječe postupcima nadomještanja bubrežne funkcije (NBF, dijaliza i transplantacija bubrega) nazočno je niz čimbenika srčanožilnih bolesti koje su uzrok visokog pobola i smrtnosti. Čimbenici srčanožilnog rizika pojavljuju se u ranijim fazama KBZ, a postaju učestaliji u bolesnika koji započinju liječenje postupcima NBF, stoga je neophodno pravodobno identificirati čimbenike srčanožilnog rizika te ukloniti njihov učinak na pojavu bolesti. Čimbenici rizika za srčanožilne bolesti u bolesnika sa ZSKBB obuhvaćaju sve one čimbenike koji pogoduju nastanku ishemijske bolesti srca, kroničnog zatajavanja srca i hipertrofije lijeve klijetke. Brojni su čimbenici rizika od kojih samo opći, nazočni i u općoj populaciji, ne mogu objasniti visoku pojavnost srčanožilnih bolesti u bolesnika sa ZSKBB. Osim općih čimbenika rizika, značajni su i rizični čimbenici specifični za KBZ i ZSKBB, često se označuju i kao "uremijski" čimbenici rizika, a navedeni su u tablici 2⁸.

Tablica 2. Srčanožilni čimbenici rizika u bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem
Table 2. Cardiovascular risk factors in the Chronic Kidney Disease patients

Opći čimbenici rizika	"Uremijski" čimbenici rizika	Posebni čimbenici rizika na dijalizi
Starija dob	Proteinurija (mikroalbuminurija)	Intradijalitička hipotenzija
Muški spol	Upala	Doza isporučene dijalize
Arterijska hipertenzija	Pothranjenost	Promjene ravnoteže elektrolita
Dijabetes	Disfunkcija endotela	Bioinkompatibilne membrane
Pušenje cigareta	Oksidativni stres	Onečišćenje dijalizata
Dislipidemija	Anemija	
Tjelesna neaktivnost	Poremećaj mineralnog metabolizma	
Menopauza	Razgradni produkti metabolizma glukoze	
Psihosocijalni stres	Hiperhomocisteinemija	
Obiteljska anamneza	Trombogeni čimbenici	
	Povišen izvanstanični volumen	

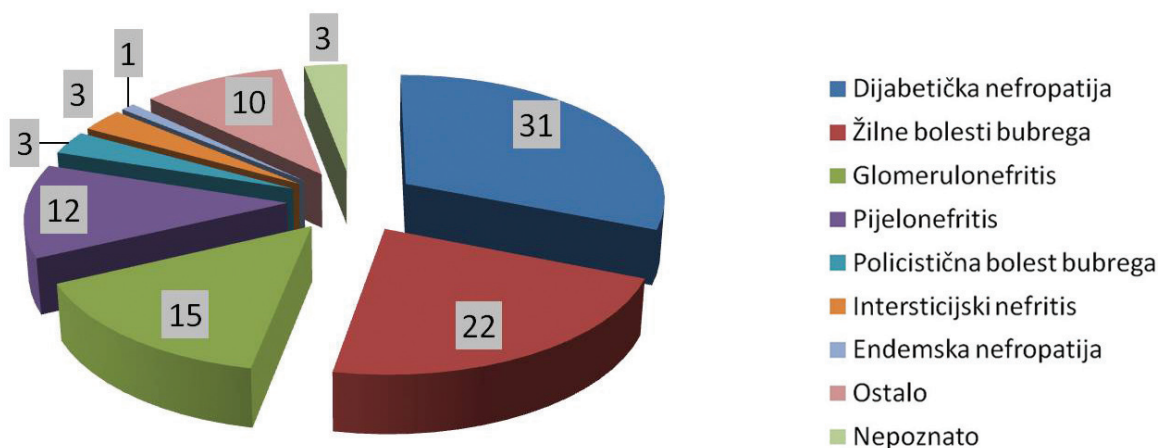
PRIRODNI TIJEK I KOMPLIKACIJE KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI

Kronična bubrežna bolest koja nije pravodobno prepoznata i liječena vodi u ZSKBB, no najveći broj bolesnika zbog komplikacija ne doživi taj stadij bolesti. Pravodobna dijagnoza KBB i učinkovito liječenje može odgoditi napredak bubrežne bolesti i nastup ZSKBB. U prvom i drugom stadiju KBB bolesnici se u pravilu kontroliraju kod obiteljskog liječnika, iako je već tada neophodno u liječenju uključiti nefrologa. U trećem stadiju KBB, koji već postaje KBZ, potrebno je obratiti pozornost na rane metaboličke komplikacije kao što su anemija i poremećaj mineralnog metabolizma. Četvrti stadij KBZ predstavlja uvod u ZSKBB, a u tom stadiju bolesnika je potrebno detaljno upoznati s metodama NBF. Tada je poželjno u bolesnika operativnim zahvatom konstruirati krvožilni pristup u obliku arteriovenske fistule (AV fistula), pristup trbušnoj šupljini ako se planira peritonejska dijaliza te učiniti kliničku pripremu za stavljanje bolesnika na listu čekanja za transplantaciju bubrega. Uzroci KBB mogu biti različite upale, imunološke i druge bolesti bubrega, ali najčešći uzrok danas su sistavne bolesti koje pogađaju bubrege, osobito šećerna bolest i arterijska hipertenzija. Dijabetička nefropatija i ishemijska nefropatija kao poslje-

dica njihovog prirodnog tijeka i/ili nepravodobnog liječenja vodeći su uzrok koji nove bolesnike dovodi u ZSKBB i do potrebe za nadomještanjem bubrežne funkcije (slika 3)⁹. Interakcija bolesti bubrega i srca sadržana je u kardioresrenalnom sindromu koji svojim različitim manifestacijama predstavlja značajan uzrok KBB¹⁰. Tijek KBB prate brojne komplikacije: bubrežna anemija, mineralno-koštani poremećaji, napredovanje ateroskleroze kao posljedice upale, pothranjenost, dislipidemije, srčanožilne bolesti, infekcije, poremećaji imunološkog sustava, gastrointestinalni poremećaji, neurološki poremećaji i drugo¹¹⁻¹⁴.

NADOMJEŠTANJE BUBREŽNE FUNKCIJE

Dijaliza i transplantacija bubrega predstavljaju suvremene metode nadomjesnog liječenja bubrežnog zatajenja. Početak nadomjesnog liječenja ovisi o brojnim čimbenicima i kliničkom stanju bolesnika. Vrijednost GF u koje dolazi do pojave kliničkih simptoma je individualna. U pravilu su simptomi manje izraženi kada bubrežna bolest napreduje sporije, tijekom više godina. Većina bolesnika ostaje asimptomatična sve dok GF ne padne ispod 20 ml/min. Stariji bolesnici i bolesnici sa šećernom bolešću razvijaju simptome i pri višim vrijednostima GF. Bolesnici koji ulaze u ZSKBB svakako bi trebali biti pod nefrološkom



Slika 3. Učestalost pojedinih uzroka kronične bubrežne bolesti u novih bolesnika na dijalizi 2008. godine u Hrvatskoj (u postocima); prilagođeno prema referenci 9.

Figure 3. Percentage of the Chronic Kidney Disease causes among new patients on dialysis in Croatia in the year 2008. (Modified according to reference 9)

Tablica 3. Metode nadomjesnog liječenja završnog stadija bubrežne bolesti**Table 3.** Modalities of the Renal Replacement Therapy

Metoda nadomjesnog liječenja	Vrsta nadomjesnog liječenja
Hemodijaliza (HD)	HD u centru
	HD u satelitskom centru
	Kućna HD
Peritonealna dijaliza (PD)	Kontinuirana ambulantna PD (CAPD)
	Automatizirana PD (APD)
Transplantacija bubrega (Tx)	Tx od umrle osobe
	Tx od živućeg srodnika
	Tx od nesrodne živuće osobe

skrbi, no ipak se velik broj bolesnika kasno upućuje nefrologu. Rano upućivanje, barem više od šest mjeseci prije početka nadomjesnog liječenja, omogućava: sporije napredovanje bubrežne bolesti, bolju kontrolu krvnog tlaka i metabolizma lipida (smanjivanje srčanožilnog rizika), pravodobno liječenje anemije, prevenciju koštane bolesti prikladnom kontrolom razine kalcija, fosfata i paratireoidnog hormona (PTH), pravodobno cijepljenje protiv hepatitisa B, dobru edukaciju bolesnika i pravilan izbor metode nadomjesnog liječenja primjenom organiziranog programa predijalizne edukacije, pravovremeni pristup krvotoku ili planiranje pristupa trbušnoj šupljini, kliničku obradu za stavljanje bolesnika na listu čekanja za transplantaciju bubrega i eventualnu pripremu mogućeg živog darivatelja bubrega, mogućnost pravodobnog započinjanja nadomjesnog liječenja te bolju kvalitetu života bolesnika.

Budući da ne postoji suglasje o vremenu započinjanja nadomjesnog liječenja, bolesniku sa GF manjom od 15 ml/min predlaže se da započne s nadomjesnim liječenjem. No, neovisno o vrijednosti GF, u bolesnika koji unatoč adekvatnom konzervativnom liječenju imaju hiperkalemiju, krvarenje, hipervolemiju, hipertenziju, perikarditis, mučninu, učestalo povraćanje ili znake progresivne neuropatije, treba započeti nadomjesno liječenje¹⁵.

U nekih bolesnika sa ZSKBB neće se poduzeti nadomjesno liječenje. O tome također ne postoji suglasje, ali se konzervativno liječenje uremije može predložiti kao metoda izbora. Osim bolesnikove želje koju treba poštivati, takvo se liječenje može predložiti za bolesnika s teškom demencijom, teškom perifernom žilnom bolešću, završ-

nim stadijem zatajivanja srca, teškom mentalnom bolešću ili uznapredovanom malignom bolešću. U svakom slučaju, bolesniku treba pristupiti individualno, a svaku odluku donijeti u suglasju s bolesnikom ili obitelji¹⁶.

U svim drugim slučajevima bolesniku se predlaže jedna od metoda nadomjesnog liječenja ZSKBB, a one su prikazane u tablici 3.

Čimbenici koji određuju mogući izbor metode nadomjesnog liječenja ZSKBB su dob, motiviranost, pokretljivost, samostalnost, obiteljska pomoć, prihvaćanje bolesti, radna sposobnost, šećerna bolest, žilna bolest, respiratorna bolest, prethodne operacije, suradljivost bolesnika te hepatitis B i C status.

Dob ne predstavlja ograničavajući čimbenik za dijalizu. PD i HD mogu se uspješno koristiti, a izbor metode određuje se prema individualnim značajkama bolesnika. Motiviranost i suradljivost bolesnika često je prednost za PD kao metodu liječenja. Bolja pokretljivost, samostalnost, prihvaćanje bolesti i obiteljska pomoć često su bolji preduvjeti za PD. Radna sposobnost je sve rjeđa u ZSKBB populaciji zbog sve većeg broja bolesnika starije dobi. Dijabetičari su posebna i najteža skupina bolesnika. Ne postoji dovoljno dokaza o prednosti HD ili PD u ovih bolesnika, ali je mlađim dijabetičarima razumno predložiti PD kao prvu metodu izbora da bi se krvožilje što dulje sačuvalo za krvožilni pristup. Najbolji pristup liječenju NBF nije samo izbor nadomjesne metode, već je potrebno razmišljati o ukupnom produljenju života bolesnika. Procjene kvalitete života bolesnika danas su neodvojivi dio ukupne skrbi o bubrežnim bolesnicima. Svaki bolesnik može kvalitetno koristiti sve metode liječenja ako ne postoje kontrain-



Slika 4. Nova reprezentativna zgrada Zavoda za nefrologiju i dijalizu na lokalitetu Sušak Kliničkog bolničkog centra u Rijeci i nastavne baze Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci.

Figure 4. The new representative building of the Department for Nephrology and Dialysis in the University Hospital Center Rijeka and Medical faculty, University of Rijeka.

dikacije za pojedinu, a zadaća je nefrologa odabrati najbolju metodu za bolesnika te u slučaju njenog zatajenja bolesnika pravovremeno usmjeriti na drugu metodu NBF. Današnje postavke sveobuhvatne skrbi predlažu PD kao metodu liječenja bolesnika s očuvanom preostalom funkcijom bubrega i u bolesnika sa zatajenjem funkcije transplantiranog bubrega. Transplantacija bubrega kao najbolja metoda nadomještanja bubrežne funkcije posljednjih godina u Hrvatskoj u neprestanom je porastu, naročito nakon ulaska u Eurotransplant 2007. godine. Dobrom organizacijom sustava donorskih bolnica, transplantacijske službe te pripreme bolesnika za transplantaciju, stvorene su pretpostavke za daljnji razvoj transplantacije bubrega u Hrvatskoj.

Ne smije se zaboraviti da u liječenju i skrbi bolesnika svim postupcima NBF jednu od ključnih uloga ima rad medicinskih sestara i tehničara. Njihova dobra educiranost u provedbi svih postupaka NBF kao i zdravstvene njege bitno utječe na ishod

liječenja bolesnika s KBZ te na njihovu kvalitetu života i rehabilitaciju u društvu i zajednici.

UMJESTO ZAKLJUČKA

Liječenje bolesnika nadomještanjem bubrežne funkcije evoluiralo je od eksperimentalnih modela do rutinske kliničke prakse. Primjenom svih dostupnih saznanja o metodama nadomještanja bubrežne funkcije dijalizom i/ili transplantacijom bubrega, primjerenim liječenjem pridruženih bolesti i individualnom skrbi o bolesniku, moguće je produljiti život i podići kvalitetu života bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti.

Suvremena nastojanja i postignuća u dosizanju imunološke tolerancije kao i primjeni pokretnog "umjetnog bubrega", napori translacijske medicine kao i genska terapija sigurno će u budućnosti promijeniti današnje postavke u liječenju bubrežnih bolesnika i nadomještanju bubrežne funkcije. Liječenje bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti i nadomještanje bubrežne funkcije dijalizom

danas se u Kliničkom bolničkom centru u Rijeci, na lokalitetu Sušak, odvija u suvremenim uvjetima. Nakon izgradnje i puštanja u funkciju nove zgrade Zavoda za nefrologiju i dijalizu, 15. prosinca 2009. godine, okrenuta je nova stranica povijesti i svjetliji pogled u budućnost riječke nefrologije (slika 4).

LITERATURA

1. International Society of Nephrology (ISN) and the International Federation of Kidney Foundations (IFKF): World Kidney Day. Available at: www.svjetskidanbubrega.org. Accessed August 20th, 2010.
2. 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.
3. Heidland A, Gerabek W, Sebekova K. Franz Volhard and Theodor Fahr: achievements and controversies in their research in renal disease and hypertension. *J Hum Hypertens* 2001;15:5-16.
4. Drukker W. Haemodialysis: a historical review. In: Mather JF. (ed.) *Replacement of renal function by dialysis: a textbook of dialysis*. 3rd ed., updated and enlarged. Dordrecht: Kluwer Academic Publ, 1989;2:1-86.
5. Zec J, Tićac T, Zgrablić M, Aničić M, Gudović A, Frančišković V. 30 months of experience with regular hemodialysis of patients with chronic renal insufficiency. *Lijec Vjesn* 1970;92:641-53.
6. Frančišković V, Vlahović S, Zec J, Orlić P, Peterković V. Kidney transplantation-case report. *Lijec Vjesn* 1971;93: 849-57.
7. U. S. Renal Data System, USRDS 2009 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2010. Available at: www.usrds.org Accessed March 7th, 2010.
8. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003;63(Suppl 85):105-10.
9. Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije 2008. Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju. Available at: <http://www.hdndt.org/registar-forward.htm> Accessed August 25th, 2010.
10. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1527-39.
11. Rački S, Maleta I. Role of renal anemia in progression of chronic kidney disease. *Acta Med Croatica* 2009;63(Suppl 1):33-7.
12. Pelletier S, Chapurlat R. Optimizing bone health in chronic kidney disease. *Maturitas* 2010;65:325-33.
13. Rački S. Kliničko značenje sindroma pothranjenosti, upale i ateroskleroze u bolesnika na redovitoj hemodijalizi. Rijeka: Medicinski fakultet, 2007;36-62. PhD thesis.
14. Rački S, Zaputović L, Vujičić B, Mavrić Z, Gržetić M, Ravlić-Gulan J. Cardiovascular risk factors and diseases strongly predict hemodialysis treatment outcome in maintenance hemodialysis patients. *Croat Med J* 2005;46:936-41.
15. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW et al. National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-47.
16. Davison SN, Holley JL. Ethical issues in the care of vulnerable chronic kidney disease patients: the elderly, cognitively impaired, and those from different cultural backgrounds. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008;15:177-85.