

Samo Ribarič¹

Patološka fiziologija akutnega in kroničnega popuščanja ledvic

Pathophysiology of Acute and Chronic Kidney Failure

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: ledvična odpoved akutna – patofiziologija, ledvična odpoved kronična – patofiziologija

Poškodba ledvic lahko povzroči akutno (APL) ali kronično popuščanje ledvic (KPL). Serum-ska koncentracija kreatinina in sečnine sta pomembna kazalca popuščanja ledvic. Časovni potek koncentracije serumskega nebeljakovinskega dušika pa je v pomoč pri ločevanju med APL in KPL. Najpogostejša oblika APL je predledvična. APL se lahko konča z nepovratno odpovedjo ledvic ali pa s postopno obnovo ledvičnega delovanja. Znaki in simptomi KPL so odvisni od razmerja med propadlimi in neprizadetimi nefroni. Glede na delež neprizadetih nefronov delimo KPL v tri obdobja: zmanjšana delovna rezerva ledvic, kronično popuščanje ledvic in odpoved ledvic z razvojem uremičnega sindroma. Razvoj znakov uremije se dobro ujema z naraščanjem serumske koncentracije sečnine.

ABSTRACT

KEY WORDS: kidney failure acute – physiopathology, kidney failure chronic – physiopathology

Renal injury can lead to acute (AKD) or chronic kidney disease (CKD). The presence, progress and distinction between AKD and CKD can be determined by monitoring serum creatinine and BUN values. Prerenal kidney failure is the most common form of AKD. AKD can be irreversible or, alternatively, can lead to a slow recovery of kidney function. Symptoms and signs of CKD often develop slowly and depend on the percentage of functional nephrons. Individuals can remain asymptomatic until AKD is far advanced. Uremia develops during the final stage of CKD. The development of signs and symptoms of uremia correlates well with BUN values.

¹ Doc. dr. Samo Ribarič, dr. med., Inštitut za patološko fiziologijo, Zaloška 4, 1105 Ljubljana.

AKUTNO POPUŠČANJE LEDVIC

Etiologija

Po vzroku lahko delimo akutno popuščanje ledvic (APL) na predledvično, ledvično in poledvično (tabela 1). Najpogostejša oblika APL je predledvična (50–80% primerov). Pogosto se vzroki APL združujejo, npr. obilna krvavitev lahko povzroči najprej predledvično (izsušitev zunajceličnega prostora) in nato ledvično (akutna poškodba tubulov zaradi pomanjkljive prekrvitve) obliko popuščanja ledvic. 50% primerov APL, ki se razvijejo v bolnišnici, je povezanih z zdravniškim posegom (1–3).

Patološka fiziologija

Faza razvoja akutnega popuščanja ledvic

Različni vzroki APL (slika 1) povzročijo dve ključni spremembi: odpoved avtoregulacije glomerulne filtracije in zmanjšano prekrvitev ledvičnega tkiva (4–6). Bolniku grozi zastrupitev z vodo, ker se voda ne more izločiti prek ledvic, ampak samo z znojem, dihanjem, blatom ali morebitnim bruhanjem. Zaradi nabiranja vode v telesu se lahko razvijejo sistemski edemi in preobremenitev srca zaradi močno povečane količine krvi. Vnos tekočine moramo zato omejiti na količino, ki jo bolnik izgubi s potenjem, dihanjem, blatom ali bruhanjem. Nabiranje elektrolitov (predvsem NaCl in KCl) v telesu preprečimo tako, da njihov vnos omejimo na količino, ki je enaka izgubi elektrolitov z blatom, znojem in bruhanjem. Zaradi anurije se v telesu kopičijo topljenci, ki se izločajo predvsem preko ledvic (kreatinin, sečnina, sečna kislina, fosfat, sulfat). V bolnikovi hrani moramo omejiti vnos beljakovin na tiste z esencialnimi aminokislinami, ki jih telo ne more izdelati. Dieta mora biti bogata z ogljikovimi hidrati in revna z beljakovinami (Borstova dieta). Nabiranje fosfata v telesu zmanjša količino prostega (ioniziranega) kalcija v telesnih tekočinah, kar skupaj s porastom K^+ v zunajceličnih tekočinah lahko povzroči mišične krče zaradi povečane vzdražnosti živčnih in mišičnih celic. Zviševanje koncentracije K^+ v zunajcelični tekočini povzroči motnje ritma srca. Faza razvoja akutnega popuščanja ledvic se lahko konča

Tabela 1. Nekateri vzroki akutne odpovedi ledvic

predledvična	<ul style="list-style-type: none"> • izsušitev (npr. obilna driska, bruhanje, krvavitev, osmозна diureza) • zmanjšan minutni volumen srca (npr. srčni infarkt, pljučna embolija) • znižan sistemski periferni upor (npr. septikemija, anafilaktična reakcija)
ledvična	<ul style="list-style-type: none"> • akutna poškodba tubulov zaradi pomanjkljive prekrvitve ledvic (npr. pri krvavitvi, zapori ledvičnih ven ali arterij) ali strupenih učinkov zdravil (npr. amfotericin B, paracetamol) in kontrastnih sredstev za prikaz sečil • akutni glomerulonefritis • akutni tubulointersticijski nefritis (preobčutljivostna reakcija na zdravila npr. nesteroidna protivnetna zdravila, sulfonamidi, diuretiki)
poledvična	<ul style="list-style-type: none"> • zapora sečevodov (od znotraj npr. zaradi vnetja, tumorjev, kamnov; od zunaj npr. pri tumorjih, retroperitonealni fibrozi) • zapora sečnega mehurja (mehanična npr. hiperplazija prostate, tumorji prostate ali sečnega mehurja; nevrogena npr. po poškodbah spodnjih ali zgornjih motoričnih nevronov, zdravila z antiholinergičnim učinkom na muskarinske receptorje)

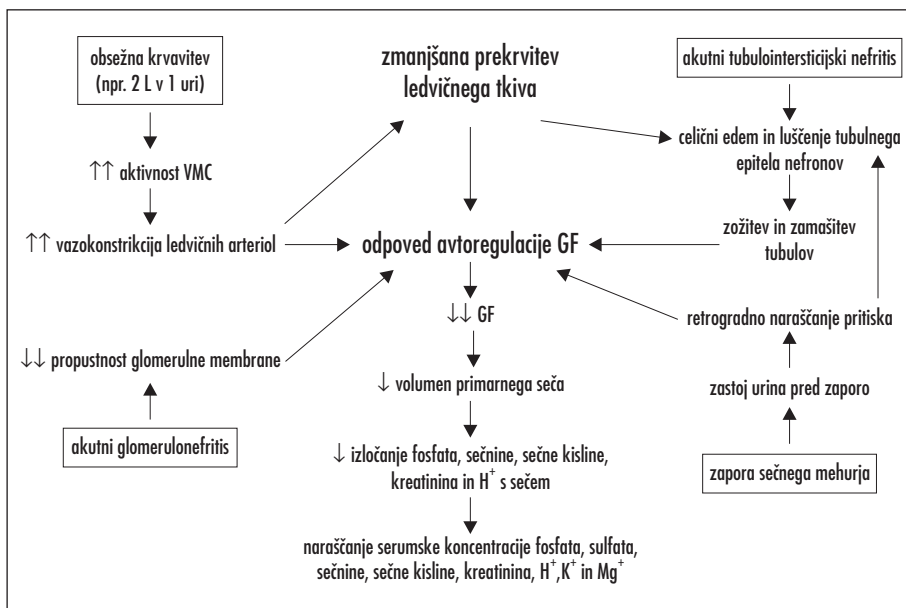
na dva načina: s popolno, nepovratno akutno odpovedjo ledvic ali s postopno obnovo zgradbe in delovanja nefronov.

Faza poliurije

Če poškodba ledvic ni prevelika, se bo po odstranitvi vzroka ali vzrokov APL začela najprej obnova histološke zgradbe nefronov, nato pa povratek delovanja nefronov (4). V fazi obnove histološke zgradbe nefronov ledvice še niso sposobne vzdrževati ničelne bilance vode in topljencev. Zaradi počasne obnove aktivnega transporta v ledvičnih tubulih in nabiranja topljencev v telesu se razvije prehodna poliurija (volumen seča je večji od 2000 ml/dan), ko se velik del glomerulnega filtrata izloči s sečem. Z razvojem poliurije grozi bolniku negativna bilanca vode (izsušitev) in negativna bilanca elektrolitov (zaradi izgube NaCl in KCl z urinom). Dieta mora nadomestiti veliko izgubo vode, elektrolitov, glukoze in aminokislin.

Faza vračanja ledvičnega delovanja

Aktivni transport v ledvičnih tubulih se postopoma obnovi, vzpostavi se koncentracijski gradient sečnine v ledvični sredici; zato se zmanjša izguba vode, elektrolitov, glukoze in aminokislin s sečem (4).



Slika 1. Razvoj akutne odpovedi ledvic. Poškodbe ledvičnega tkiva pri APL so lahko omejene na glomerule (npr. pri akutnem glomerulonefritisu) ali na ledvične tubule in intersticij (npr. pri akutnem tubulointersticijskem nefritisu). Pri akutnem glomerulonefritisu je glomerulna filtracija zmanjšana zaradi zmanjšane filtracije glomerulnih kapilar. Vnetne spremembe, ki zmanjšajo filtracijski koeficient glomerulnih kapilar, so: (a) proliferacija mezangialnih, endotelijskih in parietalnih epitelnih celic, (b) infiltracija levkocitov v glomerul, (c) celični edem in (č) zadebelitev bazalne membrane kapilar zaradi odlaganja beljakovin.

Pomanjkljiva prekrvitev ledvic in ledvični toksini imajo podoben učinek na nefrone; povzročijo poškodbo ledvičnih tubulov in motnje prekrvitve. Poškodba ledvičnih tubulov povzroči spremembe v zgradbi in delovanju ledvic. Spremembe v zgradbi so: (a) žariščni edemi, luščenje, apoptoza in nekroza celic, (b) zamašitev svetline ledvičnih tubulov s celicami (epitelne celice, eritrociti, levkociti) ali s sestavinami celic npr. s hemoglobinom ali mioglobinom, (c) žariščne prekinitve bazalne membrane. Spremembe v delovanju epitelnih celic ledvičnih tubulov pa so: (a) izguba membranskega potenciala, (b) prekinitev aktivnega transporta in (c) povečana prepustnost. Ledvice se odzovejo na pomanjkljivo prekrvitev z znotrajledvično vazokonstrikcijo, ki poglobi zmanjšano prekrvitev ledvičnega tkiva in še dodatno zmanjša glomerulno filtracijo. Razlogi za vazokonstrikcijo dovodnih arteriol glomerulov so: (a) spremenjeno izločanje vazokonstriktornega endotelina in zmanjšano izločanje vazodilatatornega NO in prostaglandina 2), (b) povečano izločanje renina iz gladkih mišičnih celic dovodnih in odvodnih arteriol in (c) makula denza se odzove na povečano množino NaCl v tubulni tekočini z vazokonstrikcijo dovodne arteriole (tubuloglomerularna povratna zanka). GF – glomerulna filtracija, VMC – vazomotorični center.

Hitrost in obseg obnove pretoka krvi skozi ledvice in aktivnega transporta v ledvičnih tubulih sta odvisna od vrste in trajanja poškodbe. Obnova ledvičnega delovanja lahko traja tudi tedne ali mesece (8).

Simptomi, znaki in laboratorijske vrednosti

Na APL pomislimo, kadar izmerimo pri bolniku akutno naraščanje serumskega nebeljakovinskega dušika (kreatinina in sečnine). Kreatinin in sečnina se izločata iz telesa predvsem z glomerulno filtracijo v ledvicah. Nastajanje

kreatinina v telesu je praviloma stalno, odvisno samo od mišične mase (razpad skeletne mišice povzroči nagel porast serumskega kreatinina), nastajanje sečnine pa od vnosa in razgradnje beljakovin. Zato je koncentracija serumskega kreatinina praviloma boljši kazalec razvoja in poteka APL kot koncentracija sečnine v serumu (7). Za APL je značilen porast koncentracije serumskega kreatinina za 83–125 $\mu\text{mol/l}$ v 24 urah (8).

Dnevni volumen seča je odvisen od vzroka APL. Oligurija (volumen seča < 500 ml/dan) ni vedno prisotna pri akutni odpovedi ledvic,

pogosto je volumen seča 1000–2000 ml/dan (npr. pri taki toksični poškodbi ledvic, kjer je razmeroma ohranjena glomerulna filtracija in prehodnost ledvičnih tubulov ob sočasni prizadetosti aktivnega transporta ledvičnih tubulov). Anurija (volumen seča < 100 ml/dan) je pogosta pri obojestranski zapori ledvičnih arterij, zapori sečnega mehurja, nekrozi ledvične skorje ali hitro napredujočem glomerulonefritisu (8).

V zgodnji fazi APL lahko ločimo med predledvično in ledvično obliko s pomočjo kazalca ledvične odpovedi (KLO). KLO izračunamo tako, da koncentracijo Na^+ v urinu množimo s koncentracijo kreatinina v plazmi in delimo s koncentracijo kreatinina v urinu. KLO je < 1 pri predledvičnem in > 2 pri ledvičnem in poledvičnem APL (9). Izjema je akutni glomerulonefritis, kjer je kazalec < 1. Razlaga KLO: padec volumna zunajcelične tekočine poveča izločanje aldosterona in posledično poveča aktivni transport Na^+ iz tubulne svetline. Zato je pri predledvičnem APL koncentracija Na^+ v urinu nižja kot pri ledvični obliki, kjer je prvotno prizadet tubulni epitel in s tem aktivni transport v nefronu. Po drugi strani je med predledvično in ledvično obliko majhna razlika v koncentraciji kreatinina v seču, ker se glavnina kreatinina izloča z glomerulno filtracijo in le majhen delež (okoli 10%) s tubulno sekrecijo. Povzetek laboratorijskih vrednosti pri različnih oblikah APL je prikazan v tabeli 2 (8).

Znaki in simptomi APL so zelo različni in odvisni od vzroka. Zato sta natančna anam-

neza in pregled bolnika zelo pomembna za določitev vrste akutnega popuščanja ledvic. APL lahko povzroči nagnjenost h krvavitvam zaradi motenega delovanja trombocitov ali motnje zavesti zaradi porušene homeostaze vode in topljencev (8).

Zdravljenje

APL je zelo resno bolezensko stanje. Umrljivost je visoka, 5–80%, odvisna od spremljajoče bolezni ali poškodbe in starosti bolnika (3). Zato je zelo pomembno preprečevanje, predvsem vzdrževanje volumna in sestave zunajcelične tekočine in krvnega tlaka. Pri akutnem popuščanju ledvice niso sposobne vzdrževati ničelne bilance vode in elektrolitov (bolniku grozi izsušitev – dehidracija ali hiperhidracija), zato moramo pri vnosu tekočine in soli upoštevati vse oblike izgube iz telesa (npr. potenje, bruhanje, driske). APL se praviloma zdravi z dializo, katere namen je: odstraniti odvečno vodo in NaCl iz zunajcelične tekočine, znižati koncentracijo topljencev (predvsem fosfata, sečnine, sečne kisline) in popraviti metabolično acidozo z vnosom HCO_3^- (1, 2, 8).

KRONIČNO POPUŠČANJE LEDVIC

Etiologija

Najpogostejši vzrok za razvoj dokončne odpovedi ledvic je sladkorna bolezen, sledijo ji

Tabela 2. Izbrane laboratorijske vrednosti pri različnih oblikah akutne odpovedi ledvic. ^a Pri akutnem glomerulonefritisu je razmerje > 20 : 1, pri akutni tubulni nekrozi ali akutnem intersticijskem nefritisu pa < 20 : 1. ^b Pri akutnem glomerulonefritisu je KLO < 1. ^c Proteinurija je najbolj izražena pri akutnem glomerulonefritisu. ^d > 20 pri pri akutni tubulni nekrozi, < 20 pri akutnem glomerulonefritisu, spremenljiva pri akutnem intersticijskem nefritisu. ^e Eritrocitni cilindri so značilni za akutni glomerulonefritis. Cilindri imajo zelo raznolik mehanizem nastanka. Lahko nastanejo zaradi (a) vdora celic ali njihov sestavin skozi poškodovano steno glomerulnih kapilar in ledvičnih tubulov v svetlino ledvičnega tubula ali zaradi (b) luščenja epitelialnih celic iz stene ledvičnih tubulov. KLO – kazalec ledvične odpovedi, s – serumska koncentracija, u – koncentracija v seču.

	predledvična	ledvična	poledvična
[sečnina] _s : [kreatinin] _s	> 20 : 1	< 20 : 1 ^a	> 20 : 1
KLO	< 1	> 2 ^b	> 2
proteinurija	+	+++ ^c	+
osmolalnost seča (mOsmol/kg H ₂ O)	> 500	spremenljiva ^d	< 400
[Na] _u (meq/l)	< 20	spremenljiva ^d	spremenljiva ^d
usedlina v seču	v mejah normale ali posamezni hialini cilindri	zrnati, epitelijski, levkocitni, eritrocitni cilindri ^d	v mejah normale ali prisotni posamezni eritrociti, levkociti ali kristali

povišan krvni tlak ter primarni in sekundarni glomerulonefritisi (10).

Patološka fiziologija

Ledvice sodelujejo pri štirih pomembnih fizioloških funkcijah: (a) vzdrževanju ničelne bilance vode in topljencev, (b) izločanju presnovkov, (c) homeostazi acido-baznega ravnotežja in (č) presnovi hormonov vitamina 1,25 (OH)-D₃ in eritropoetina. Vse štiri funkcije so prizadete pri kroničnem popuščanju ledvic (11, 12).

Pri kroničnem popuščanju ledvic (KPL) postopoma propadajo nefroni (12), poveča pa se glomerulna filtracija na preostale, še delujoče nefrone. Med KPL se neprizadeti nefroni prilagodijo povečani obremenitvi (povečani glomerulni filtraciji na nefron), vendar premalo, da bi nadomestili propadle nefrone. Zato je glomerulna filtracija na ledvice zmanjšana kljub povečani filtraciji na nefron. Zmanjšana glomerulna filtracija na ledvico povzroči najprej naraščanje plazemske koncentracije topljencev, ki se izločajo izključno ali pretežno z glomerulno filtracijo (npr. sečnina, sečna kislina, fosfat, sulfat, kreatinin). Zvišana plazemska koncentracija teh topljencev povzroči osmozno diurezo v neprizadetih nefronih, kar zmanjša njihovo zgoščevalno in razredčevalno sposobnost.

Kronično povečana glomerulna filtracija na nefron povzroči tudi nepovratno poškodbo in propad predhodno neprizadetih nefronov (13–15). Povečana filtracija na nefron poveča hidrostatski pritisk v glomerulnih kapilarah in povzroči spremembe v glomerulu, ledvičnih tubulih in intersticiju. Povečan hidrostatski pritisk v glomerulnih kapilarah spodbudi proliferacijo mezangija, vezivne opore v notranjosti ledvičnega glomerula, sestavljene iz mezangijskih celic in brezoblične snovi, podobne bazalni lamini. Proliferacija mezangija stisne in zapre odseke glomerulne kapilare (žariščna glomeruloskleroza) zato se zmanjša glomerulna filtracija na nefron. Povečana glomerulna filtracija na nefron tudi poškoduje celice nefrona, razvije se kronična vnetna reakcija s sklerozo in propadom prizadetih nefronov.

Pri KPL se razvije metabolična acidoza zaradi nezadostnega izločanja H⁺v seču (11, 12). K razvoju metabolične acidoze prispevajo:

zmanjšana sinteza NH₃ v ledvicah zaradi propadanja nefronov, zmanjšana reabsorpcija bikarbonata zaradi povečanega izločanja parathormona in zmanjšana filtracija akceptorjev za H⁺ (npr. fosfata).

Zaradi zmanjšane zgoščevalne in razredčevalne sposobnosti ledvic bo zmanjšan vnos vode in soli povzročil pri bolniku negativno bilanco vode in soli (izsušitev, padec krvnega tlaka, odpoved krvnega obtoka, akutno odpoved ledvic); povečan vnos pa pozitivno bilanco vode in soli in s tem razvoj edemov, preobremenitev srca in povišanje krvnega tlaka (11, 12).

Znaki in simptomi KPL so odvisni od razmerja med propadlimi in preostalimi nefroni. Zato lahko delimo KPL v tri obdobja: zmanjšana delovna rezerva ledvic, kronično popuščanje ledvic in odpoved ledvic (11).

Faza zmanjšane delovne rezerve ledvic

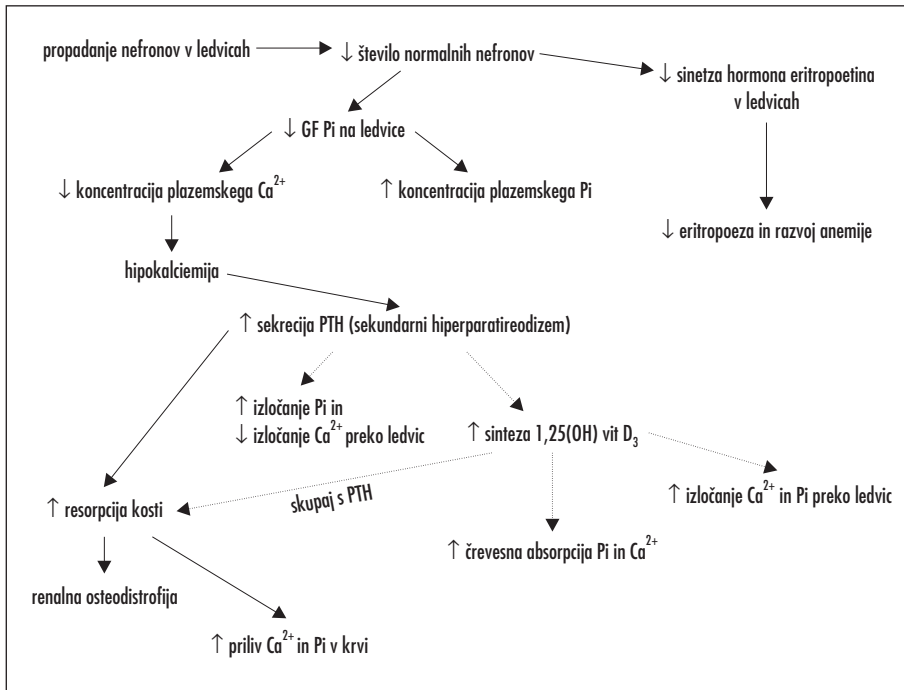
Bolnik nima težav ob normalni prehrani in vnosu tekočin. V krvi je koncentracija topljencev, ki se izločajo pretežno s sečem (kreatinin, sečnina, fosfati, sulfati) normalna. Prizadetost ledvic opazimo šele pri testiranju ledvičnega delovanja, ko ugotovimo zmanjšano zgoščevalno in razredčevalno sposobnost ledvic.

Faza kroničnega popuščanja ledvic

Kronična odpoved ledvic se razvije, ko propade več kot 75 % ledvičnega tkiva. V telesu začne naraščati koncentracija snovi, ki se izločajo predvsem z glomerulno filtracijo (sečnina, kreatinin, sečna kislina, fosfati, sulfati) ali tubulno sekrecijo (npr. H⁺). Volumen seča se poveča največ do 3000 ml/dan (poliurija); pogosto postane mokrenje ponoči (nikturija).

Faza odpovedi ledvic

Faza odpovedi ledvic nastopi, ko propade 90 % ali več ledvičnega tkiva. Ledvice ne zmorejo več vzdrževati ničelne bilance vode in topljencev. Odvisno od vnosa grozi bolniku zastrupitev z vodo in elektroliti ali pomanjkanje vode in elektrolitov. Volumen seča je praviloma manj kot 500 ml/dan (oligurija) in njegova osmolarnost je ustaljena (izostenurija) – podobna osmolarnosti plazme (300–320 mOsm/kg). V telesu narašča koncentracija topljencev (kreatinina, sečnine,



Slika 2. Presnova kalcija, fosfata in eritropoetina pri kroničnem popuščanju ledvic. Prekinjene črte označujejo oslabiljene učinke PTH zaradi propadanja nefronov. GF – glomerulna filtracija, PTH – paratiroidni hormon, Pi – anorganski fosfat.

sečne kisline, fosfata, sulfata), ki se izločajo predvsem s sečem. Zaradi zmanjšane izločanja H^+ v ledvičnih tubulih, zmanjšane reabsorpcije bikarbonata iz glomerulnega filtrata, zmanjšane sinteze NH_3 v ledvicah in zmanjšane filtracije fosfata se razvije metabolična acidoza. Zmanjšana sinteza eritropoetina v ledvicah vodi v anemijo. Razvije se sekundarni hiperparatiroidizem z normalno ali znižano koncentracijo serumskega kalcija in zvišano koncentracijo fosfata (slika 2).

Simptomi, znaki in laboratorijske vrednosti

Simptomi in znaki KPL se razvijejo postopno in so neznaki. Bolniki imajo lahko spremembe na sečilih, srcu in ožilju, dihalih, živčevju, prebavilih, kosteh in koži. Včasih se znaki in simptomi pojavijo šele, ko propade več kot 90% nefronov. Pogosti simptomi in znaki so utrujenost, slabost, srbenje in povišan krvni tlak (11).

Anemija, motnje hemostaze (tj. moteno delovanje trombocitov), metabolična acido-

za, hiperfosfatemija, hipokalcemija, hiperkaliemija in hipermagneziemija so lahko prisotni tako pri APL kot pri KPL (8, 11). Povišana serumska koncentracija kreatinina in sečnine je pomemben kazalec ledvične odpovedi. Časovni potek koncentracije serumskega nebeljakovinskega dušika pa je v pomoč pri ločevanju med APL in KPL. Razvoj znakov uremije se najbolje ujema z naraščanjem serumske koncentracije sečnine (7).

Zdravljenje

Posledice KPL lahko omilimo z dieto. Cilji diete so: znižati plazemsko koncentracijo fosfata (vnos vezalcev fosfata in zmanjšan vnos fosfata s hrano), zmanjšati vnos kalija s hrano in izločiti zdravila, ki vsebujejo veliko magnezija (npr. odvajala in antacidi), zvišati plazemsko koncentracijo kalcija (vnos kalcijevih soli in vitamina $1,25(OH)D_3$) in zmanjšati nastajanje sečnine pri razgradnji beljakovin. Razgradnjo beljakovin zmanjšamo na dva načina: s prehrano, ki vsebuje toliko ogljikovih hidratov in maščob, da so pokrite bolniko-

ve potrebe po energiji, in z omejitvijo vnosa beljakovin na množino, ki nadomesti dnevno izgubo beljakovin (11).

Odpoved ledvic vodi v bolezensko stanje: uremični sidrom. Uremični sindrom prizade ne vse organe in organske sisteme (pojavijo

se tudi motnje zavesti), zato je nujno potrebna dializa ali presaditev ledvic. Nekatere simptome uremije (utrujenost, slabost, bruhanje, motnje zavesti) lahko ublažimo že tako, da omejimo razgradnjo beljakovin (11).

LITERATURA

1. Albright RC Jr. Acute renal failure: a practical update. *Mayo Clin Proc* 2001; 76 (1): 67–74.
2. Singri N, Ahya SN, Levin ML. Acute renal failure. *JAMA* 2003; 289 (6): 747–51.
3. Dambro MR, eds. Griffith's 5-minute clinical consult 2002. 10th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
4. Lameire N. The pathophysiology of acute renal failure. *Crit Care Clin*. 2005; 21 (2): 197–210.
5. Edelstein CL, Ling H, Schrier RW. The nature of renal cell injury. *Kidney Int* 1997; 51 (5): 1341–51.
6. Rabb H, O'Meara YM, Maderna P, et al. Leukocytes, cell adhesion molecules and ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 1997; 51 (5): 1463–8.
7. Fischbach F. A Manual of laboratory & diagnostic tests. 6th ed. New York: Lippincott; 2000.
8. Watnick S, Morrison G. Kidney. *Kidney*. In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, eds. Current medical diagnosis & treatment 2005. 44th ed. New York: Lange Medical Books; 2004. p. 871–7.
9. Izumi M, Sugiura T, Nakamura H, et al. Differential diagnosis of prerenal azotemia from acute tubular necrosis and prediction of recovery by Doppler ultrasound. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 (4): 713–9.
10. Watnick S, Morrison G. Acute renal failure. In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, eds. Current medical diagnosis & treatment 2005. 44th ed. New York: Lange Medical Books; 2004. p. 877.
11. Watnick S, Morrison G. Chronic kidney disease. In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, eds. Current medical diagnosis & treatment 2005. 44th ed. New York: Lange Medical Books; 2004. p. 877–884.
12. Kordaš M. Kronična insuficienca ledvic. In: Ribarič S, eds. Izbrana poglavja iz patološke fiziologije. 9th ed. Ljubljana: Medicinska fakulteta v Ljubljani; 2001. p. 211–25.
13. Klahr S, Schreiner G, Ichikawa I. The progression of renal disease. *N Engl J Med* 1988; 318 (25): 1657–66.
14. Jacobson HR. Chronic renal failure: pathophysiology. *Lancet* 1991; 338 (8764): 419–23.
15. England BK, Mitch WE. Toxins versus abnormal cell metabolism in the pathophysiology of chronic renal failure. *Contrib Nephrol*. 1993; 102: 48–58.
16. Fischbach F. A Manual of laboratory & diagnostic tests. 6th ed. New York: Lippincott; 2000.

Prispelo 4. 8. 2005