Kardiovskularni rizici u pacijenata liječenih hemodijalizom

Liber, Ena

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet

Permanent link / Trajna poveznica: [https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:159113](https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:159113)

Rights / Prava: In copyright

Download date / Datum preuzimanja: 2020-10-30

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Medicine Osijek
Ena Liber

KARDIOVASKULARNI RIZICI U PACIJENATA LIJEČENIH HEMODIJALIZOM

Diplomski rad

Osijek, 2018.
KARDIOVASKULARNI RIZICI U PACIJENATA LIJEČENIH HEMODIJALIZOM

Diplomski rad

Osijek, 2018.
Rad je ostvaren u Kliničkom bolničkom centru Osijek, na Zavodu za nefrologiju.


Rad ima 28 listova i 6 tablica.
SADRŽAJ

1. UVOD .............................................................................................................. 1

1.1. Kronična bubrežna bolest ......................................................................... 1

1.1.1. Etiologija ................................................................................................. 1

1.1.2. Patofiziologija .......................................................................................... 2

1.1.3. Završni stadij kronične bubrežne bolesti .............................................. 2

1.2. Hemo dijaliza ............................................................................................... 3

1.2.1. Peritonealna dijaliza ............................................................................. 4

1.2.2. Transplantacija bubrega ......................................................................... 5

1.3. Kardiovaskularni rizici ............................................................................. 5

1.4. Mineralno koštani poremečaji i kronična upala ...................................... 6

2. CIJ ................................................................................................................... 8

3. ISPITANICI I METODE ............................................................................ 9

3.1. Ustroj studije ............................................................................................. 9

3.2. Ispitanici ................................................................................................... 9

3.3. Metode ..................................................................................................... 9

3.4. Statističke metode ................................................................................... 10

4. REZULTATI ................................................................................................... 11

5. RASPRAVA .................................................................................................. 17

6. ZAKLJUČAK .................................................................................................. 22

7. SAŽETAK ..................................................................................................... 23

8. SUMMARY .................................................................................................... 24

9. LITERATURA ............................................................................................... 25

10. ŽIVOTOPIŠ .................................................................................................. 28
1. UVOD

1.1. Kronična bubrežna bolest

Kronična bubrežna bolest (KBB) jedan je od vodećih javnozdravstvenih problema u svijetu. Znatno poboljšanje tehnologije i zdravstvenog napretka omogućava liječenje različitim metodama nadomještanja bubrežne funkcije, ali je sve veći mortalitet od ne bubrežnih komplikacija (1). Studija Global burden of disease (2010) navodi kroničnu bubrežnu bolest kao jednu od tri uzroka smrti koja se značno povećala od 1990. do 2010. godine (2). KBB je definirana ireverzibilnim i postupnim propadanjem svih bubrežnih funkcija što traje više od tri mjeseca. Oštećene su ekskrecijske funkcije, zbog čega dolazi do nakupljanja elektrolita, vode i krajnjih produkata metabolizma, endokrine funkcije te smanjena sinteza D vitamina, prostagladina i eritropoetina. Oštećene su i metaboličke funkcije koje dovode do smanjenog metabolizma gastrina i akumulacije lijekova (3). Na temelju veličine glomerularne filtracije osnivaju se stadiji kronične bubrežne bolesti. Prvi stadij karakterizira oštećenje bubrega (najčešće albuminurija) uz normalnu bubrežnu funkciju, preko 90 ml/min/1,73m², u drugom stadiju početno oštećenje bubrega je praćeno smanjenom glomerularnom filtracijom, 89-60 ml/min/1,73m² te je u svakom sljedećem stadiju glomerularna filtracija smanjena, u trećem 59-30 ml/min/1,73m², u četvrtom 29-15 ml/min/1,73m² te na kraju u petom stadiju gdje je glomerularna filtracija manja od 15 ml/min/1,73m² (4). Komplikacije se mogu javiti u bilo kojem stadiju, no kod petog odnosno završnog stadija bubrežne bolesti jedini načini liječenja su dijaliza ili transplantacija bubrega.

1.1.1. Etiologija

U razvijenim zemljama uz kroničnu bubrežnu bolest se najčešće povezuju starost, dijabetes, hipertenzija i pretilost (5), ali u nerazvijenim zemljama uzroci su i različite bakterijske infekcije, kamenci, tuberkuloza te parazitske bolesti. Kod starijih dobних skupina prevladavaju hipertenzivna nefropatija i opstruktivna uropatija (3). Bubrezi mogu biti oštećeni zbog različitih uzroka. Neki od uzroka su metabolički poremećaji poput šećerne bolesti ili amiloidoze, poremećaji krvnih žila bubrega, imunološki poremećaji poput autoimunih glomerulonefritisa ili sustavnih autoimunih bolesti, primjerice sistemski eritemski lupus.
Također, uzroci mogu biti i infekcije poput pijelonefritisa, prirođeni poremećaji poput autosomno dominantne policistične bolesti bubrega te smetnje u optjećacu mokraće uzrokovane najčešće hipertrofijom prostate ili konstrukcijom uretre (6).

1.1.2. Patofiziologija

U prvom i drugom stadiju bolesti bolesnici nemaju simptome, jedino one koji su znak primarne bolesti koja ih je dovela do kronične bubrežne bolesti. Kod trećeg stadija dolazi do zadržavanja dušičnih tvari u krvi poput kreatinin a, mokraćne kiseline i ureje. Dolazi do anemije, malaksalosti, opće slabosti te nikturije nastale zbog gubitka funkcije koncentracije mokraće. Neke od komplikacija trećeg stadija kronične bubrežne bolesti su poremećaji metabolizma kalcija i fosfora te poremećaji acidobazne ravnoteže. U slučaju četvrtog i petog stadija nastaju razne komplikacije organskih sustava te pogoršanje u sustavu tjelesnih tekućina, elektrolita i hipertenzije. Znatno uznupređivala insuficijencija bubrega naziva se uremija. U petom stadiju bolesniku je potrebno liječenje metodama nadomještanja bubrežne funkcije.

1.1.3. Završni stadij kronične bubrežne bolesti

Bubrezi su jedini organi putem kojih se izlučuju razgradni produkci bjelančevina, no pri pojavu uremije nastaje njihova retencija te uzrokuju niz kliničkih pojava. Kod poremećaja ravnoteže tjelesnih tekućina i elektrolita javlja se retencija natrija. Kod glomerularnih bolesti se zbog nemogućnosti izlučivanja natrija u kliničkoj slici najčešće javlja hipertenzija, periferni edemi i funkcionalni šumovi srca. Bolesnici bubrega mogu biti udružene s gubitkom soli, poput pijelonefritisa i hidronefroze koje se javljaju zbog nesposobnosti sabirnih cijevi da reapsorbiraju dovoljnu količinu natrija. Također, javlja se povećana sekrecija kalija u preostalim nefronima zbog djelovanja aldosterona. Jedan od čestih uzroka kronične insuficijencije bubrega je dijabetička nefropatija koja može izazvati težu hiperalimentaciju. Bubrezi su glavni ograni za održavanje acidobazne ravnoteže, reguliranju ph krvi na način da filtriraju kiseline nastale u metabolizmu i reapsorbiraju bikarbonate. Kad je glomerularna filtracija manja od 10 ml/min pojavljuje se metabolička acidoza s povišenom razinom nemjerljivih aniona te dolazi do poremećene frekvencije disanje, svijesti te kome. Također su bitni kalcij i fosfati.
1.UVOD

U kroničnoj bubrežnoj bolesti javlja se hiperfosfatemiija zbog smanjenog izlučivanja fosfata, retinirani fosfati se vežu u krvi s kalcijem te nastala hipokalcemija dovodi do povećane sekrecije parathormona koji zatim povećava izlučivanja fosfata putem bubrega (3). Bitan je i čimbenik rasta fibroblasta 23 (FGF23) koji je glavni fiziološki regulator homeostaze fosfata i vitamina D u ljudskom organizmu. Njegov cilj je održati normalnu koncentraciju fosfata endokrinim djelovanjem na mineralni metabolizam, no zbog bubrežne disfunkcije serumске vrijednosti fosfata počinju rasti. Kao protuodgovor na hiperfosfatemiiju javlja se povećana sekrecija PTH i FGF23. U pacijenata liječenih hemodijalizom povišena vrijednost FGF23 je povezana s povećanim aterosklerotskim rizikom te povećanim mortalitetom (7). Smanjena sinteza aktivnog oblika vitamina D u bubrezima je drugi razlog zašto može doći do hipokalcemije, zbog čega je smanjena apsorpcija kalcija iz crijeva. Pojačana sinteza parathormona, smanjena aktivacija vitamina D i metabolička acidozu dovode do renalne osteodistrofije. Kod završnog stadija bubrežne bolesti javljaju se razni poremećaji različitih organskih sustava. Plućni edemi i kongestivna srčana insuficijencija česti su u kasnoj fazi KBB-a kao i hipertenzija koja je prisutna u gotovo svih bolesnika. U njezinoj patogenezi sudjeluje više različitih čimbenika poput retencije natrija i vode te povećane koncentracije renina u krvi. Također, javljaju se i gastrointestinalni poremećaji kod uremijskih bolesnika gdje su simptomi gubitak teka, mučnina i povraćanje dok se kao hematološki poremećaji, najčešće javlja normokromna normocitna anemija. Primarni uzrok anemije je smanjena sinteza eritropoetina koji služi za razvoj eritrocita. Kao neurološki poremećaj česta je periferna neuropatija kod koje slabi muskulatura i javlja se smanjenje brzine živčane vodljivosti. Također, javljaju se kožni, endokrinološki i imunološki poremećaji (3).

1.2. Hemodijaliza

Kod završnog stadija bubrežne bolesti postoji više metoda nadomjesnog bubrežnog liječenja kao što su hemodijaliza, peritonealna dijaliza i transplantacija bubrega. Hemodijaliza je postupak kojim se iz krvi bolesnika u uremijski uklanjuju razgradni produkci metabolizma, elektroliti koji su u suvišku i višak tjelesne tekućine te se istovremeno dodaju supstancije koje su u manjku kao što su bikarbonati koji su važni u regulaciji acidobazne ravnoteže. Hemodijaliza se temelji na više fizičkih procesa. Jedan od njih je difuzija, proces u kojem se molekule, kroz polupropusnu membranu, kreću iz otopine u kojoj ih se nalazi u većoj koncentraciji, do otopine gdje ih se nalazi u manjoj koncentraciji. Na učinkovitost difuzije još utječe veličina molekule, brzina kretanja molekula i građa membrane dijalizatora.
1. UVOD


1.2.1. Peritonealna dijaliza

Peritonealna dijaliza je druga metoda nadomještanja bubrežne funkcije pri kojoj peritoneum služi kao membrana kroz koju se uklanjaju razgradni produksi koji se zbog zatajenja bubrežne funkcije nakupljaju u organizmu. Peritoneum je tanka, prozirna, serozna epitelna membrana koja oblaže peritonealnu šupljinu. Diffuzija i konvekcija su dva glavna načela koja upravljaju prijenosom tvari kroz peritonealnu membranu. Prijenos tvari i vode kroz membranu koja razdvaja dva prostora ispunjena tekućinom i pri tome jedan prostor predstavlja krv u peritonealnim kapilarama dok je drugi prostor peritonealna šupljina koja je ispunjena otopinom za peritonealnu dijalizu. Kao i kod hemodijaliza, uspješnost izvedbe ovisi o postavljanju katetera, peritoneoskopskom i rendgenski vođenom perkutanom postavljanju.
Peritonealna dijaliza treba osigurati ultrafiltraciju, fiziološku homeostazu elektrolita i održavanje acidobazične ravnoteže uz bezbolno i minimalno narušavanje zdravlja bolesnika. Bolesnici imaju istu korekciju uremijskog sindroma, ali i nešto bolji oporavak imunosnog sustava od bolesnika liječenih hemodijalizom (9).

1.2.2. Transplantacija bubrega


1.3. Kardiovaskularni rizici

Srčano-žilne bolesti učestale su kod bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem te su vodeći uzrok smrtnosti bolesnika. Odnos hipertenzije i bubrežne bolesti može izazvati „začarani krug“. Naime, poremećaji bubrežne funkcije mogu uzrokovati hipertenziju te hipertenzija uzrokuje oštećenje glomerula i bubrežnih krvnih žila (6). Kod završnog stadija kronične bubrežne bolesti srčano-žilne bolesti uzrokuju 40-60% smrtnosti populacije, prema podacima internacionalnih i nacionalnih registara (1). Pacijentima s hemodijalize mortalitet od kardiovaskularnih bolesti je 10-30 puta viši od opće populacije (11). Zbog velikog globalnog problema koji uzrokuju kardiovaskularne bolesti, primjenjuje se metoda procjene kardiovaskularnih rizika, SCORE (eng. Systematic Coronary Risk Evaluation).
Neki od parametara koji se uzimaju u obzir su dob, spol, pušački status, koncentracija ukupnog serumskog kolesterol a i sistolički tlak (12). Kod starije opće populacije karakteristična je arterijska hipertenzija, no kod bolesnika na redovnoj hemodijalizi taj postotak je još veći. Jedan od neovisnih rizičnih faktora je starenje koje dovodi do povećanja krutosti arterijske stijenke. Gubitak elastičnosti stijenke arterija posebno je izražen kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti (13). Arterijska hipertenzija je višeuzročna i kompleksna kod bolesnika liječenih hemodijalizom (10). U patogenezi važna je aktivnost sustava renin-angiotenzin, hipervolemija, povećana aktivnost središnjeg živčanog sustava, snižena razina vazodilatatatora, povećana razina vazkonstriktora te visok periferni otpor zbog ateroskleroze i kalcificiranih arterija. Pacijentima se mogu javiti aritmije, hipertrofija lijeve klijetke ili bolest srčanih zalistaka kod kojih nastaju kalcifikati koji su etiološki vezani s hiperfosfatemijom, povećanim unmoškom Ca i P, kalcifikatima u krvnim žilama i hiperkalcijemijom (3). Najčešće kardiovaskularne bolesti su hipertrofija lijevoga ventrikula, srčano popuštanje, ishemijska bolest srca, valvularne srčane greške, perikarditis, aritmije i bolesti perifernih krvnih žila. U patogenezi nastanka kardiovaskularnih bolesti bitni su i tzv. netradicionalni čimbenici rizika za bolesti srca i krvnih žila, poput anemije, upale, malnutricije te poremećaji u metabolizmu kalcija i fosfata, hiperhomocisteinemija i poremećaji lipida (14). Dislipidemija je česta u bolesnika s KBB-om, pogotovo u trećem i četvrtom stadiju bolesti. Karakterizira ju visoka razina VLDL kolesterola i triglicerida te snižena razina HDL kolesterola u serumu, no promjene LDL kolesterola su manje izražene. Veći broj bolesnika nema znatno povećan LDL kolesterol, no velik je problem što bolesnici u serumu imaju veću količinu izrazito aterogenih malih i gustih LDL-čestica (9).

1.4. Mineralno-koštani poremećaji i kronična upala

Osim kardiovaskularnih poremećaja, javljaju se i mineralno-koštani poremećaji. Smanjenjem glomerularne filtracije snižava se serumska razina kalcija te se povećava razina parathormona i fosfora. Serumské razine fosfora koje su povišene mogu pridonijeti razvoju srčano-krhožilnih događaja tako što povećavaju koncentraciju parathormona. Kalcificiranje arterija često je kod bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti, a nakupljanje kalcija najviše je u sloju medije i intime žila. Formiranje plakova, okluživnih lezija i aterosklerotske promjene krvrhžilne stijenke povezane su s kalcificiranjem sloja intime, a kalcificiranje medije pridonosi razvoju krutosti arterija te dovodi do hipertenzije (9).
Poremećaji se javljaju kod poremećenih koncentracija kalcija, fosfora te paratireoidnog hormona, vitamina D, promjena u pregradnji kostiju, volumenu i rastu te patološkim kalcifikacijama. Javlja se cijeli niz poremećaja, a jedan od njih je sekundarni hiperparatireoidizam koji spada u bolesti ubrzane pregradnje kostiju dok u najčešće bolesti usporene pregradnje kostiju spadaju adinamična koštana bolest i osteomalacija. Klinička slika kod mineralno-koštanih poremećaja je nespecifična, najčešći simptomi su bolovi u kostima, slabost mišića te deformiteti skeleta. Zlatni standard u dijagnostici je redovito praćenje kalcija, fosfora, PTH-a i alkalne fosfataze. Promjene u mineralno-koštanoj metabolizmu se događaju kod svih bolesnika s KBB-om te je zbog kasnog javljanja simptoma ključno pravovremeno liječenje (15).

Veliki broj bolesnika u završnom stadiju KBB-a pokazuje znakove „kroničnog upalnog stanja“ koje karakterizira porast reaktantanata akutne faze, C-reactivnog proteina, serumskog amiloida A i sekretornih produkata upalnih stanica kao što su kemokini i citokini. Pogoršana je obrane protiv upale i time dolazi do posljedica (1). CRP je protein akutne faze koji sintetizira jetra kao odgovor na otpuštanje upalnih citokina, poput interleukina 6 (16). Medijatori akutne faze su protuupalni citokini, a dokazano je da čimbenik nekroze tumora alfa i interleukin-1 stimuliraju ekspresiju interleukina-6 koji je odgovoran za povećanu ekspresiju gena za CRP u jetri (1) te albumina koji je također protein akutne faze koji sintetizira jetra. Jedna od uloga albumina je održavanje koloidno-osmotskog tlaka (16). Hipoalbuminurija je karakteristična za pacijente s kroničnom bubrežnom bolesti te je albumin nužno određivati i kod nutritivnog statusa jer hipoalbuminurija pogošava prognozu pacijenata s malnutricijom (17). Jedan od uzroka je hiperfiltracija zbog povišenog intraglomerularnog tlaka koji se u uvjetima poremećene autoregulacije prenosi u glomerul. Također se objašnjava i sistemskim promjenama endotela kapilara koje postaju propusne za albumine pa se albumini pojačano filtriraju u glomerulu (4). Koncentracija albumina pada pri porastu koncentracije CRP-a i pomoću njih se računa Glasgow prognostički indeks. Glasgow prognostički indeks je praktičan sustav koji se temelji na upali. Naime, C-reactivan protein i albumin su uključeni u sustav te imaju veliku prognostičku vrijednost za pacijente s kroničnom bubrežnom bolesti jer pokazuju stanje upale u kojoj se pacijent nalazi (18). Pacijentima koji imaju urednu koncentraciju CRP-a i albumina pridodana je brojčana oznaka 0, pacijentima koji imaju jedan od ta dva parametra izvan referentnih raspona pridodana je brojčana oznaka 1 te pacijentima koji imaju abnormalan nalaz oba parametra, kojima je albumin snižen, a CRP povećan, pridodana je brojčana oznaka 2 (19).
2. CILJ

Ciljevi ovog diplomskog rada su:

1. Zabilježiti podatke iz medicinske dokumentacije: spol, dob, tjelesnu težinu, trajanje dijalize.

2. Zabilježiti određene podatke iz laboratorijskih nalaza (CRP, albumin, kalcij, fosfor, LDL, kolesterol), osnovne dijagnoze pacijenata i komorbiditete.

3. Ispitati razliku Glasgow prognostičkog upalnog indeksa skupina i ispitati utjecaj rizičnih čimbenika (kolesterol, LDL, Ca, P, CRP, albumin) koji utječu na mortalitet bolesnika liječenih hemodializom.
3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Studija je ustrojena kao istraživanje parova (20).

3.2. Ispitanici


3.3. Metode

Brojevi 0,1 i 2 označavaju određeni stupanj upale. Što je veći indeks, veći je rizik od lošijeg ishoda.

0- CRP ≤ 10mg/L i albumin ≥ 35 g/L
1- CRP > 10 mg/L i albumin ≥ 35 g/L ili CRP ≤ 10 mg/L i albumin < 35 g/L
2- CRP > 10mg/L i albumin < 35 g/L (21).

3.4. Statističke metode

4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 40 bolesnika, podijeljenih u dvije skupine po 20, tj. ukupno 40 ispitanika. Prvu skupinu čine ispitanici-bolesnici koji su umrli na hemodijalizi dok drugu skupinu čine živi bolesnici koji su na hemodijalizi najmanje 3 mjeseca (kontrolna skupina). U obje skupine je podjednak broj muškaraca i žena.

Središnja vrijednost (medijan) dobi ispitanika je 74 godine (interkvartilnog raspona od 65 do 78 godina) u rasponu od 46 do 89 godina. Medijan tjelesne mase je 71 kg u rasponu od 46 kg do 115 kg. Na hemodijalizi su medijana četiri godine, u rasponu od jedne do petnaest godina. Nema značajnih razlika u dobi, tjelesnoj masi i trajanju dijalize (godine) u odnosu na skupine bolesnika (Tablica 1).

Tablica 1. Vrijednosti dobi, tjelesne mase i trajanje dijalize u odnosu na skupine

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Medijan (interkvartilni raspon)</th>
<th>P*</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Kontrolna skupina</td>
<td>Umrl</td>
</tr>
<tr>
<td>Dob ispitanika (godine)</td>
<td>68 (61 – 79)</td>
<td>75 (68 – 78)</td>
</tr>
<tr>
<td>Tjelesna masa (kg)</td>
<td>71 (61 – 88)</td>
<td>71 (58 – 77)</td>
</tr>
<tr>
<td>Trajanje dijalize</td>
<td>4 (2 – 7)</td>
<td>4 (2 – 5)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Mann Whitney U test
**Tablica 2. Raspodjela bolesnika prema osnovnoj dijagnozi**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Osnovna bubrežna bolest</th>
<th>Broj (%) ispitanika</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Umrli</td>
</tr>
<tr>
<td>Dijabetička nefropatija</td>
<td>7 (35)</td>
</tr>
<tr>
<td>Glomerulonefritis</td>
<td>3 (15)</td>
</tr>
<tr>
<td>Pijelonefritis</td>
<td>1 (5)</td>
</tr>
<tr>
<td>Policistična bolest bubrega</td>
<td>1 (5)</td>
</tr>
<tr>
<td>Benigna hipertenzivna nefroangioskleroza</td>
<td>2 (10)</td>
</tr>
<tr>
<td>Multipli mijelom</td>
<td>-</td>
</tr>
<tr>
<td>Karcinom bubrega</td>
<td>1 (5)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Najčešće osnovne dijagnoze bolesnika su dijabetička nefropatija i kronični glomerulonefritis (Tablica 2).
Tablica 3. Raspodjela bolesnika prema komorbiditetima

<table>
<thead>
<tr>
<th>Komorbiditeti</th>
<th>Broj (%) ispitanika</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Umrli</td>
</tr>
<tr>
<td>Arterijska hipertenzija</td>
<td>15 (75)</td>
</tr>
<tr>
<td>Šećerna bolest tip 2</td>
<td>5 (25)</td>
</tr>
<tr>
<td>Cerebrovaskularni inzult</td>
<td>3 (15)</td>
</tr>
<tr>
<td>Srčano-žilne bolesti</td>
<td>6 (30)</td>
</tr>
<tr>
<td>Poremećaji rada štitnjače</td>
<td>1 (5)</td>
</tr>
<tr>
<td>Plućne bolesti</td>
<td>1 (5)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

S obzirom na komorbidite, najučestalija je arterijska hipertenzija i šećerna bolest tip 2 (Tablica 3).
U skupini umrlih značajno su više vrijednosti CRP-a, medijana 38 mg/L (interkvartilnog raspona od 13,7 mg/L do 53,5 mg/L) (Mann Whitneyev U test, P=0,003), a značajno niže vrijednosti kolesterol, medijana 2,82 mmol/L (interkvartilnog raspona od 2,34 mmol/L do 4,1 mmol/L) (Mann Whitneyev U test, P=0,04) i LDL-a s medijanom 2,03 mmol/L (interkvartilnog raspona od 1,9 mmol/L do 2,4 mmol/L) (Mann Whitneyev U test, P=0,02) (Tablica 4).

Tablica 4. Vrijednosti izmjerenih parametara u odnosu na skupine bolesnika

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Medijan (interkvartilni raspon)</th>
<th>P*</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Kontrolna skupina</td>
<td>Umrli</td>
</tr>
<tr>
<td>CRP [mg/L]</td>
<td>16 (6,2 - 33,7)</td>
<td>38 (23,6 - 64,3)</td>
</tr>
<tr>
<td>Albumin [g/L]</td>
<td>34,1 (32 - 35)</td>
<td>31,15 (23,3 - 35,6)</td>
</tr>
<tr>
<td>Kolesterol [mmol/L]</td>
<td>3,6 (3,2 - 5,1)</td>
<td>2,82 (2,34 - 4,1)</td>
</tr>
<tr>
<td>LDL [mmol/L]</td>
<td>2,2 (1,6 - 3,2)</td>
<td>1,63 (1,4 - 2,4)</td>
</tr>
<tr>
<td>Ca [mmol/L]</td>
<td>2,1 (2 - 2,2)</td>
<td>2,03 (1,9 - 2,4)</td>
</tr>
<tr>
<td>P [mmol/L]</td>
<td>1,7 (1,3 - 1,8)</td>
<td>1,5 (1,2 - 1,8)</td>
</tr>
<tr>
<td>CaxP [mmol/L]</td>
<td>3,4 (2,5 - 4)</td>
<td>3,2 (2,6 - 4)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Mann Whitneyev U test
S obzirom na referentne vrijednosti kolesterolja (< 5,0 mg/L), povišene vrijednosti kolesterolja javljaju se neznatno više u kontrolnoj skupini ali bez značajne razlike u odnosu na skupinu umrlih pacijenata. Povišene vrijednosti LDL-a ima samo 9/40 bolesnika u odnosu na referentne vrijednosti manje od 3,0 mmol/L. Snižene vrijednosti kalcija (referentna vrijednost 2,14 – 2,53 mmol/L) su prisutne kod 22/40 bolesnika, dok su kod 3/40 povišene. Kod fosfora, najviše bolesnika, njih 25/40, ima povišene vrijednosti u odnosu na referentnu (0,79 – 1,42 mmol/L) (Tablica 5).

Tablica 5. Vrijednosti kolesterol, LDL-a, kalcija i fosfora u odnosu na referentnu vrijednost i skupine bolesnika

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Broj (%) ispitanih</th>
<th></th>
<th></th>
<th>P*</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Kontrolna skupina</td>
<td>Umrli</td>
<td>Ukupno</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Kolesterol</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Normalne vrijednosti</td>
<td>14/20</td>
<td>19/20</td>
<td>33/40</td>
<td>0,09</td>
</tr>
<tr>
<td>Povišene vrijednosti</td>
<td>6/20</td>
<td>1/20</td>
<td>7/40</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>LDL</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Normalne vrijednosti</td>
<td>13/20</td>
<td>18/20</td>
<td>31/40</td>
<td>0,13</td>
</tr>
<tr>
<td>Povišene vrijednosti</td>
<td>7/20</td>
<td>2/20</td>
<td>9/40</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Ca</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Normalne vrijednosti</td>
<td>10/20</td>
<td>5/20</td>
<td>15/40</td>
<td>0,11</td>
</tr>
<tr>
<td>Snižene vrijednosti</td>
<td>10/20</td>
<td>12/20</td>
<td>22/40</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Povišene vrijednosti</td>
<td>0</td>
<td>3/20</td>
<td>3/40</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>P</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Normalne vrijednosti</td>
<td>6/20</td>
<td>8/20</td>
<td>14/40</td>
<td>0,74</td>
</tr>
<tr>
<td>Snižene vrijednosti</td>
<td>1/20</td>
<td>0</td>
<td>1/40</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Povišene vrijednosti</td>
<td>13/20</td>
<td>12/20</td>
<td>25/40</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Ukupno</td>
<td>20/20</td>
<td>20/20</td>
<td>40/40</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Fisherovezaktni test
Glasgow prognošički upalni indeks 0 ima 12.5% ispitanika s malom razlikom između skupina, Glasgow prognošički upalni indeks 1 ima 25% pacijenata te Glasgow prognošički upalni indeks 2 (vrijednosti CRP > 10 mg/L i albumini < 35 g/) prisutan je kod 25/40 bolesnika, podjednako u obje skupine (Tablica 6).

Tablica 6. Glasgow prognošički upalni indeks prema skupinama bolesnika

<table>
<thead>
<tr>
<th>Glasgow</th>
<th>Broj (%) ispitanika</th>
<th>P*</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Broj</td>
<td>(%)</td>
</tr>
<tr>
<td>0</td>
<td>[CRP&lt;10mg/L, ALBUMIN &gt; 35 g/L]</td>
<td>3/20</td>
</tr>
<tr>
<td>1</td>
<td>[CRP&gt;10, ALB&gt;35 ili CRP &lt;10, ALB &lt;35]</td>
<td>5/20</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>CRP &gt;10, ALB &lt;35]</td>
<td>12/20</td>
</tr>
<tr>
<td>Ukupno</td>
<td>20/20</td>
<td>20/20</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Mann Whitneyev U test
5. RASPRAVA

Istraživanje je provedeno na 40 bolesnika, 20 bolesnika po skupini. Kontrolna skupina se značajno ne razlikuje od slučajeva. Statistička analiza prikupljenih podataka je pokazala da su najčešće osnovne dijagnoze bolesnika dijabetička nefropatija i kronični glomerulonefritis. Prema Hrvatskom registru nadomještanja bubrežne funkcije u 27-30% bolesnika kronično bubrežno zatajenje uzrokovano je dijabetesom, a drugi uzrok po učestalosti u Hrvatskoj i u svijetu su vaskularne bolesti bubrega (4). Najčešći komorbiditeti su arterijska hipertenzija i šećerna bolest tip 2. Benigna hipertenzivna nefroskleroza je posljedica dugogodišnje arterijske hipertenzije i posljedičnog oštećenja manjih krvnih žila, glomerula te bubrežnih kanalića (23) dok je dijabetes vodeći uzrok kronične bubrežne bolesti. Pacijenti s dijabetesom i KBB-om imaju veći rizik za mortalitet od bubrežnih i kardiovaskularnih događaja. Studija Foxa i suradnika je jedna od studija koje potvrđuju taj podatak. Analizirani su podatci od 1.024.977 sudionika (128.505 pacijenata s dijabetesom). Iz 23 studije je izdvojeno 21.237 smrtnih slučajeva od kardiovaskularnih posljedica tijekom praćenja od devet godina. U visokorizičnim kardiovaskularnim skupinama mortalitet je bio veći 1,2-1,9 puta za pacijente koji imaju dijabetes nego za pacijente koji nemaju dijabetes, u odnosu na različite vrijednosti glomerularnih filtracija i omjera CRP-a i albumina (24). Također, obradom laboratorijskih nalaza može se zaključiti da su u skupini umrlih statistički značajno više vrijednosti CRP-a dok su vrijednosti albumina u odnosno na kontrolnu skupinu snižene. Qureshi i suradnici su proveli studiju koja je također promatrala rizik od povećanog mortaliteta pacijenata liječenih hemodijalizom te su imali slične rezultate. U presjeknoj studiji iz Švedske sudjelovalo je 128 pacijenata liječenih hemodijalizom. Kroničnu upalu, odnosno koncentraciju CRP-a znatno iznad referentnih vrijednosti imali su umrli pacijenti, čak 44% te 13% preživjelih. Utvrdilo se da je albumin u negativnoj korelaciji s CRP-a što znači da su povećane vrijednosti CRP-a dovele do hipoalbuminemija, kao dio akutnog upalnog odgovora (25). Također, Zimermann i sur. su proveli studiju koja je pokazala vrlo slične rezultate. U istraživanju je sudjelovalo 280 pacijenata s hemodijalize, određivao im se CRP i serumski amiloid A te ostali biomarkeri (lipoproteini, fibrinogen, albumin). Značajno povećani CRP je utvrđen kod 47% pacijenata. Kroz dvije godine istraživanja, 72 pacijenta su umrla. Najveći broj umro je od kardiovaskularnih posljedica, od srčanog udara 19% ispitanika te od kongestivnog zatajenja srca 18% ispitanika (26). Istraživanje Malgorzate Maraja i sur. promatra malnutriciju, upalu i aterosklerozu kod pacijenata liječenih hemodijalizom.
Studija je obuhvatila 98 pacijenata (38 žena i 50 muškaraca) liječenih hemodijalizom, najviše zbog dijabetičke nefropatije (69%) i kroničnog glomerulonefritisa (16%). CRP je povišen kod 53% pacijenata u odnosu na referentne vrijednosti te Glasgow prognostički indeks koji označava povećanu upalu i povezan s malnutricijom kod 25% pacijenata (27). Studija Hideki Ishi i sur. je pratila mjerenje gležnanskog indeksa, upale i malnutricije pacijenata liječenih hemodijalizom. ABI (eng. ankle-brachial index) je poznat kao odnos krvnog tlaka potkoljenice i nadlaktice te omogućuje daljnju dijagnozu periferne arterijske bolesti. Cilj je utvrđivanje bolesnika s povećanim rizikom za kardiovaskularna oboljenja. Gubitak proteinske energije (eng. PEW) je čest kod bolesnika liječenih hemodijalizom i u ovom istraživanju kao marker je korišten gerijatrijski indeks nutritivnog rizika (eng. GNRI) zbog teže procjene normalne težine starijih pacijenata. Tijekom osam godina praćena su 973 pacijenta. Abnormalan ABI je zabilježen kod 34.1% pacijenata te su 123 pacijenta umrla zbog kardiovaskularnih bolesti. Zaključeno je da su vrijednosti ABI-ja, GNRI-ja i CRP-a snažno međusobno povezane te da poremećene vrijednosti tih parametara značajno utječu na kardiovaskularni i opći mortalitet pacijenata liječenih hemodijalizom (28).

U skupini umrlih pacijenata značajno su snižene koncentracije ukupnog kolesterola i LDL kolesterola. KBB je obilježen povišenim vrijednostima LDL-a te sniženim vrijednostima HDL kolesterola. Sniženje LDL kolesterola za 1 mmol/L tijekom 4-5 godina smanjuje rizik koronarnih i kardiovaskularnih incidenata, ali bolesnici na hemodijalizi koji imaju niži kolesterol izloženi su većem riziku smrtnog ishoda. Mogućnost takve paradoksalne povezanosti leži u težini osnovne bolesti, podhranjenosti bolesnika te znakovima kronične upale (29). Krane i sur. proveli su kohortnu studiju s 1255 pacijenta s hemodijalize koji imaju dijabetes tip 2. Kroz četiri godine zabilježeno je 160 iznenadnih smrti, 200 srčanih udara i 99 moždanih udara. Analiza je provedena na pacijentima s i bez upale (CRP iznad referentnih vrijednosti). Pacijenti s upalom su imali 29% povećani relativan rizik za kardiovaskularne događaje od pacijenata bez upale koji su imali povećanu ili sniženu razinu LDL kolesterola (30). I studija Yongmei i sur. ukazala je na paradoksalnu povezanost rizika i sniženih koncentracija kolesterola te ih povezala s kroničnom upalom i malnutricijom. Prospektivna studija tijekom praćenja 823 pacijenta 2,3 godine pokazala je da su pacijenti s kroničnom upalom i malnutricijom imali snižen ukupni kolesterol te povećan rizik za mortalitet od kardiovaskularnih bolesti. Međutim, kod odsustva kronične upale pacijenti su imali povišen ukupni kolesterol te time i povišen rizik za kardiovaskularne bolesti (31).
Ostali biomarkeri iz istraživanja spomenuti su u nekim određenim studijama. Javljaju se snižene koncentracije kalca te povećane koncentracije fosfora u obje skupine s malim razlikama između skupina. Snižene vrijednosti kalca javljaju se više u skupini umrlih pacijenata nego kod kontrolne skupine dok se povišene vrijednosti fosfora javljaju podjednako u obje skupine. Takvi su rezultati istaknuti i iz drugih istraživanja. Hipokalcemija, hiperfosfatemija sa sekundarnim hiperparatireoidizmom karakteristične su za završnu fazu kronične bubrežne bolesti kako su pokazali podatci koji se podudaraju s nekim studijama. U Foleyevoj studiji, u kohortnom istraživanju koje prati 433 pacijenta kroz 41 mjesec, nakon redovitih mjerenja uočeno je kako je relativan rizik za pacijente s hipokalcemijom znatno povećan (p=0.006 za Ca <8.8 mg/dl). Nije bilo velike razlike između pacijenata s hemodijalize i peritonealne dijalize, no pacijenti imaju povećan relativan rizik za ishemijsku bolest srca (p=0.006, RR=5,23) te srčani udar (p=0.001, RR=2,64) (32). Studija Blocka i sur. također pokazuje slične rezultate. Povećana razina fosfora povezana je s relativnim rizikom koji je znatno veći (RR=2,47). Od 40.538 sudionika zabilježeno je 5.876 hospitaliziranih sudionika zbog kardiovaskularnih događaja. Izračunato je kako je relativan rizik za kardiovaskularne komplikacije čak od 15%, 29% i 38% za pacijente koji su imali 6-7, 7-8 i 8-9 mg/dl razinu fosfora u krvi (33). Još jedna studija pokazuje slična zapažanja. Slinin i sur. su zaključili da su koštano-mineralni poremećaji, pogotovo povećana razina fosfora povezana s visim rizikom za kardiovaskularne bolesti u pacijenata liječenih hemodializom (34). Jeden od najznačajnijih pokazatelja upale je Glasgow prognostički upalni indeks. Glasgow prognostički upalni indeks 2 prisutan je kod 62.5% pacijenata što označava kroničnu upalu kod velikog broja ispitanika, s malim razlikama između skupina. Taj podatak potvrđuje veliki broj istraživanja gdje je Glasgow prognostički indeks jedan od najboljih pokazatelja kronične upale. Alves i sur. su 822 pacijenta podijelili u manje skupine prema koncentracijama CRP-a i albumina. Prvu skupinu ispitanika činili su ispitanici s normalnim albuminom i CRP-om, drugu skupinu s niskim albuminom i normalnim CRP-om, treću skupinu s normalnim albuminom i visokim CRP-om te četvrto skupinu ispitanici s visokim CRP-om i niskim albuminom. Zaključak je da četvrta skupina ima najveći rizik za mortalitet u usporedbi s drugom i trećom skupinom gdje razlika nije bila značajna (35). Ove podatke potvrdila je i studija Menona i sur. koji su randomizirali kontrolirano istraživanje provedeno na 840 ispitanika. Rezultati istraživanja pokazuju da su visoke koncentracije CRP-a i snižene koncentracije albumina neovisni čimbenici rizika za sve uzroke smrtnosti (36).
Jedan od primjera istraživanja kardiovaskularnih rizika i upale kod pacijenata liječenih hemodijalizom koji također ide u prilog dobivenim podacima jest istraživanje koja obuhvaća 85 publikacija tijekom 18 godina. Svaka studija je imala određene zaključke na temelju odabranih parametara. Iako se nisu svi zaključci slagali u potpunosti, šest studija je pokazalo kako postoji neporeciva veza između djelovanja određenih kardiovaskularnih događaja na kroničnu bubrežnu bolest ili obrnuto (37). Schiffrin i sur. su proučavali djelovanje kronične bubrežne bolesti na kardiovaskularni sustav te iznijeli mnoge zaključke. Oštećenje bubrega uzrokuje promjene u endotelu kapilara te uzrokuje promjene na krvnim žilama koje djeluju kao okidač u stanjima kronične upale. Dislipidemija povezana s KBB-om također utječe na stanje upale kod pacijenata isto kao i hipertenzija (38). U studiji Chena i sur. koja je pratila 1.541 ispitanika tijekom 4,9 godina (od 21 do 74 godina starosti) bilo je 188 kardiovaskularnih događaja i 137 svih uzroka smrti. Kalciifikacija koronarnih arterija ima veću prevalenciju kod pacijenata koji imaju kroničnu bubrežnu bolest te se javlja 44% veći rizik za srčani udar i 40% veći rizik za kardiovaskularne bolesti kod pacijenata s kroničnom bubrežnom bolesti (39). Marinac i sur. uspoređuju povezanost dobi i arterijske hipertenzije pacijenata liječenih hemodijalizom. U studiju je bilo uključeno 687 bolesnika s hemodijalize, podijeljenih u četiri skupine prema krvnom tlaku i u pet dobnih skupina. S porastom dobi izolirana sistolička hipertenzija (ISH) postaje predominantni tip. Skupine starije od 60 godina su imale 3,963 puta veći rizik za ISH dok su dijabetičari imali 1,833 veći rizik od ISH-a. Studija je pokazala kako je arterijska hipertenzija slabo kontrolirana u bolesnika na kroničnom programu dijalize. Bolesnici su izloženi mnogobrojnim rizičnim faktorima kardiovaskularnih bolesti koje su glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta tih bolesnika. Arterijska hipertenzija se slabo kontrolirala unatoč poznatim patofiziološkim mehanizmima te je jedan od glavnih i potencijalno promjenjivih faktora (13).

Prema navodima spomenute literature, statističkom obradom podataka dobiveni rezultati idu u prilog istraživanjima koja su izvedena. Kronična bubrežna bolest, koja je sve veći javnozdravstveni problem, u svome petom stadiju zahtijeva liječenje hemodijalizom. Osim svih spomenutih nedostataka, najveći su sindrom požiranjenosti, upale i ateroskleroze koje omogućavaju lakši razvoj kardiovaskularnih bolesti. Nesumnjivo je kako su kronična bubrežna bolest i kardiovaskularne bolesti u „začaranom krugu“ s obzirom na patofiziologiju bolesti. Stoga se većina istraživanja bazira na što boljoj kontroli kardiovaskularnih i nekardiovaskularnih oboljenja.
Praćeni su različiti parametri, od osnovnih laboratorijskih nalaza CRP-a, albumina, kolesterolja, LDL-a te kalcija i fosfora koji su kod bolesnika liječenih hemodijalizom vidljivo poremećeni. Ovo istraživanje je potvrdilo kako pacijenti liječeni hemodijalizom imaju veći mortalitet od opće populacije, ne samo zbog kronične upale i pothranjenosti, nego i kardiovaskularnih rizika koji se povećavaju pogoršanjem stanja bolesnika. Kako napreduje znanost tako napreduju spoznaje između različitih uzroka bolesti te mogućnosti bolje prevencije i liječenja kroničnih bolesti (25).
6. ZAKLJUČAK

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. Najčešće dijagnoze pacijenata su dijabetička nefropatija i kronični glomerulonefritis, a najčešći komorbiditeti arterijska hipertenzija i šećerna bolest tip 2.

2. Statistički značajna razlika između skupine umrlih pacijenata i kontrolne skupine je kod CRP-a koji je znatno povećan kod skupine umrlih pacijenata u odnosu na kontrolnu skupinu te je snižen albumin. Iz ta dva parametra izračunat je Glasgow prognostički upalni indeks koji pokazuje povećanu upalu kod pacijenata liječenih hemodijalizom te rizik za povećan mortalitet.

3. Od ostalih biomarkera, statistički značajno su sniženi kolesterol i LDL koji ukazuju na paradoksalnu povezanost upale i kardiovaskularnih rizika kod pacijenata liječenih hemodijalizom.

4. Snižen kalcij i povećan fosfor potvrđuju poremećaje mineralno-koštanih biljega koji su također povezani s upalom.

5. Pacijenti liječeni hemodijalizom imaju povećanu upalu i poremećen metabolizam koštanih biljega te veći rizik za kardiovaskularna oboljenja koja im znatno povećavaju mortalitet.
Cilj istraživanja: Ispitati razliku Glasgow prognostičkog upalnog indeksa skupina i ispitati utjecaj rizičnih čimbenika koji utječu na mortalitet bolesnika liječenih hemodijalizom.

Nacrt studije: Istraživanje parova.

Ispitanici i metode: Istraživanje je provedeno na 40 bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti na programu hemodijalize. Pacijenti su podijeljeni u dvije skupine, pacijenti koji su na hemodijalizi i pacijenti koji su umrli na hemodijalizi. Demografski podatci su se prikupljali iz medicinske dokumentacije, a laboratorijski parametri iz laboratorijskih nalaza. Nakon prikupljenih parametara CRP-a, albumina, kalcija, fosfora, LDL-a te kolesterola izračunat je Glasgow prognostički indeks pomoću CRP-a i albumina. Na temelju statističke obrade podataka izvedeni su sljedeći zaključci.

Rezultati: Najčešće dijagnoze pacijenata su dijabetička nefropatija i kronični glomerulonefritis te su, s obzirom na komorbiditete, najučestalije arterijska hipertenzija i šećerna bolest tip 2. U skupini umrlih značajno su više vrijednosti CRP-a te značajno smanjene vrijednosti ukupnog kolesterolona i LDL-a. Smanjene vrijednosti kalcija su prisutne kod 55% bolesnika. Kod fosfora, najviše bolesnika, nih 62.5%, ima povećane vrijednosti u odnosu na referentnu vrijednost. Glasgow prognostički upalni indeks 2, vrijednosti CRP > 10 mg/L i albumini < 35 g/L je prisutan kod 62.5% bolesnika.

Zaključak: Mortalitet bolesnika liječenih na hemodijalizri povećan je s većim intenzitetom upale. Bolesnici s kroničnom bubrežnom bolesti liječeni hemodijalizom imaju povećan rizik od kardiovaskularnih oboljenja te time i povećan mortalitet.

Ključne riječi: Glasgow prognostički indeks, hemodijaliza, kardiovaskularni rizici, kronična bubrežna bolest, kronična upala.
8.SUMMARY

Cardiovascular risks in patients treated with hemodialysis

Objectives: Examine the difference between Glasgow prognostic inflammatory index of the groups and examine the influence of risk factors affecting the mortality of patients treated with hemodialysis.

Study Design: Case-control study.

Respondents and Methods: The study was done on 40 patients with chronic kidney disease in the hemodialysis program. Patients were divided into two groups: patients who are still alive and go to hemodialysis and patients who died during the hemodialysis treatment. Demographic data was collected from medical records and laboratory parameters from laboratory findings. After the collected parameters of CRP, albumin, calcium, phosphorus, LDL and cholesterol, based on statistical data processing, the Glasgow prognostic index was calculated using CRP and albumin, and the following conclusions were drawn.

Results: The most common diagnoses in patients are diabetic nephropathy, chronic glomerulonephritis, and with regard to comorbidities, most frequent are arterial hypertension and type 2 diabetes. CRP values are significantly increased in the deceased patients, but the cholesterol and LDL values are significantly lower. Reduced values of calcium are present in 55% of patients. The majority of patients, 62.5% of them have elevated values of phosphorus in comparison with the reference value. Glasgow prognostic inflammatory index 2, CRP values> 10 mg / L and albumin <35 g / L is present in 62.5% of patients.

Conclusion: The mortality rate of patients treated by hemodialysis increases with greater inflammation intensity. Patients with chronic renal disease treated with hemodialysis have an increased risk of cardiovascular risks, and therefore increased mortality.

Key words: Glasgow prognostic index, hemodialysis, cardiovascular risk, chronic kidney disease, chronic inflammation.
9. LITERATURA


35. Alves FC, Sun J, Qureshi AR, Dai L, Snaedal S, Bárány P, i ostali. The higher mortality associated with low serum albumin is dependent on systemic inflammation in end-stage kidney disease. PLOS ONE. 2018.;13(1). Dostupno na: http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0190410


10. ŽIVOTOPIS

OPĆI PODATCI:

Ime i prezime: Ena Liber
Adresa: Slavka Kolara 72, 10410, Velika Gorica
Adresa elektroničke pošte: enaliber28@gmail.com

ŠKOLOVANJE: