

# Bolezni jeter in ledvic

## Liver and kidney disease

Alexander Jerman\*, Jakob Gubenšek, Andreja Aleš Rigler

Klinični oddelek za nefrologijo, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2017; 1: 46–51

**Ključne besede:** bolezni jeter, bolezni ledvic, hepatorenalni sindrom, transplantacija jeter

**Key Words:** liver diseases, kidney diseases, hepatorenal syndrome, liver transplantation

### IZVLEČEK

V prispevku predstavljamo kratek pregled bolezni ledvic, ki so lahko pridružene boleznim jeter. V grobem smo razdelili bolezni na primarno jetrne s prizadetostjo ledvic in sistemske bolezni s sočasno prizadetostjo obeh organov. Obravnavamo tudi funkcionalno prizadetost ledvic in vpliv jetrne bolezni na oceno ledvičnega delovanja ter nekatere posebnosti, na katere mora biti pozoren zdravnik, ki pripravlja bolnika na presaditev jeter. Na kratko v prispevku orišemo tudi vlogo nadomestnega zdravljenja z zunajtelesnimi postopki pri odpovedi jeter.

### ABSTRACT

In the present article we present kidney diseases that may affect patients with a liver disease. First, we focus on primary liver diseases causing kidney disease and then on systemic disorders, affecting both kidneys and liver. Later on we briefly discuss functional changes in kidney function and consequent interference with estimating kidney function in liver disease. We mention a few peculiarities regarding estimation of kidney function in a patient requiring liver transplantation and conclude with a brief description of available extra-corporeal liver support systems.

\*Alexander Jerman, dr. med.

Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

E-pošta: alexander.jerman@kclj.si

## UVOD

Bolezni, ki zmanjšujejo ledvično funkcijo, so neodvisni napovedni dejavnik povečane umrljivosti pri mnogih boleznih, zato je nujna zgodnja prepoznavna in zdravljenje ledvične okvare. Bolnik z jetrno boleznijo in njegov zdravnik se pogosteje srečujeta z nekaterimi boleznimi ledvic in občasno tudi težjo prepoznavo začetne ledvične okvare. V prispevku obravnavamo boleznijo ledvic, ki so pridružene boleznim jeter. Predvsem zaradi vse starejšega in prekomerno prehranjenega prebivalstva je pričakovati, da se bo število bolnikov z jetrno boleznijo in s pridruženo ledvično okvaro še povečevalo.

## PRIZADETOST LEDVIC PRI BOLNIKIHZ JETRNIMI BOLEZNIMI

Jetrna ciroza in okužbe z virusi hepatitisov (HBV, HCV) so med najpogostejšimi vzroki za napredovalo jetrno okvaro (1), ki ji je v mnogih primerih pridružena ledvična okvara.

### Glomerulonefritis, pridružen jetrni cirozi

Pri zmanjšanem delovanju jeter je jetrni očistek imunoglobulinov zmanjšan, zato se ti odlagajo v ledvičnem parenhimu, kar v 50–100 % pripelje do razvoja glomerulopatij (2), najpogosteje t.i. jetrne glomeruloskleroze (3). Patohistološko gre za zadebelitve mezangija in glomerulosklerozo, membranoproliferativni glomerulonefritis (MPGN) in prisotnost amorfnih depozitov, predvsem v mezangiju in subendotelno. Večinoma gre za depozite IgA z manjšo vsebnostjo drugih imunoglobulinov in komponent komplemента. Klinični potek je pri bolnikih različen, od blage proteinurije, do hematurije, hude proteinurije in ledvične okvare. Ker bolezen večinoma poteka tiho, je potrebno pri bolnikih z jetrno cirozo klinično neme spremembe urina aktivno iskati, še posebej pri bolnikih s hipertenzijo, ki je sicer pri takih bolnikih redkejša.

## Akutna ledvična okvara pri bolniku s cirozo jeter

Zaradi spremenjene fiziologije imajo bolniki z napredovalo jetrno boleznijo večje tveganje za akutno ledvično okvaro (ALO). Kot odziv na spremenjeno arhitekturo jeter in povečan skupni upor splahnličnega žilja pride do akumulacije vazodilatatorjev. To vodi v progresivno vazodilatacijo splahnličnega in systemskega žilja, s posledično zmanjšanim t.i. efektivnim arterijskim volumnom (EAV). Zaradi tega pride do refleksne aktivacije reninskega sistema, vazokonstrikcije aferentnega žilja v ledvičnih telescih in padca ledvičnega pretoka krvi ter glomerulne filtracije. Pridružena aterosklerotična, hipertenzivna ali diabetična okvara žilja povzročijo slabšo odzivnost žilja in avtoregulacije. Zadrževanje natrija in vode vodi v povečan znotrajžilni volumen, ob nastanku ascitesa pa tudi volumen v t.i. tretjem prostoru, kar skupaj vodi v povečanje pritiska v peritonealni votlini in dodatno zmanjšano perfuzijo ledvic. Zmanjšan pretok krvi skozi jetra vodi tudi v akumulacijo adenozina, kar povzroči (dodatno) zadrževanje soli in vode, kar imenujemo hepatorenalni refleks. Adenozin najverjetneje povzroča simpatično stimulacijo ledvičnega žilja, kar vodi v lokalno okrepljeno vazokonstrikcijo in oligurijo, z namenom ohranjanja ledvičnega pretoka. V opisanih razmerah je lahko vsak zunanji stresor (okužba, hipovolemija) vzrok dekompenzacije, kar povzroči padec perfuzije in akutno okvaro ledvic (1).

### Hepatorenalni sindrom

Hepatorenalni sindrom (HRS) je funkcionalna odpoved ledvičnega delovanja ob jetrni cirozi z ascitesom. Značilno je, da sta morfološka struktura in tubulna funkcija ledvice ohranjeni, diagnozo pa postavimo z izključitvijo drugih potencialnih vzrokov ledvične okvare (prisotnost sepse, relativna znotrajžilna hipovolemija, uporaba nefrotoksičnih zdravil, odsotnost parenhimske ledvične okvare, proteinurije > 0,5 g/dan, mikroskopske hematurije (> 50 eritrocitov na polje velike povečave), patološki ultrazvočni izvid) (4). Klinično ločimo dva tipa HRS, medtem ko patofizio-

loška razlika ni povsem pojasnjena: HRS tip 1 poteka hitreje, s podvojitvijo vrednosti kreatinina v manj kot 2 tednih, anamnestično najdemo vzrok dekompenzacije, pri bolniku navadno ne gre za kronični na diuretike rezistentni ascites. Ti bolniki imajo le 10 % preživetje v 90 dneh brez aktivnega zdravljenja. HRS tip 2 poteka počasneje, jasen vzrok dekompenzacije ni na dlani, prisotna je anamneza na diuretike rezistentnega ascitesa; bolniki imajo mediano preživetje približno 6 mesecev (4). Zdravljenje ALO pri bolnikih z okrnjeno jetrno funkcijo je usmerjeno v tekočinsko stabilizacijo (korekcijo eventualne funkcionalne hipovolemije z raztopino albuminov) in uporabo vazopresorjev (terlipresin, noradrenalin) (1,4). Navadno je vzrok obeh oblik HRS nepopravljiva okvara jeter, zato je edino dolgoročno učinkovito zdravljenje presaditev jeter; ob le funkcionalni prizadetosti ledvic se po presaditvi jeter ledvična funkcija popravi, v kolikor ni nastala dodatna poškodba (5). Izvedba kirurškega obvoda (transjugularnega intrahepatalnega portosistemskega obvoda, angl. *TIPS*), nadomestno ledvično zdravljenje in t.i. albuminska dializa se pri pravem HRS lahko uporabljajo za prehodno zdravljenje do presaditve jeter. V opazovalni študiji so pokazali, da je ledvična funkcija pred presaditvijo jeter najpomembnejši samostojni napovedni dejavnik preživetja bolnikov po presaditvi (4).

### **Virus hepatitisisa C**

Okužba z virusom hepatitisisa C (HCV) je povezana z okvaro ledvic, ki je v okoli 50 % povezana s prisotnostjo serumskih krioglobulinov (1). Krioglobuline delimo v tri skupine: tip I - samostojni monoklonski, povezani z hematološkimi boleznimi; tip II - mešani monoklonski IgM; tip III - mešani poliklonski IgM. Tipično klinično triado predstavljajo purpura, oslabelost in artralgijska. Ledvična funkcija je prizadeta v 2–40 %, najpogosteje se kaže s proteinurijo, hematurijo in hipertenzijo, nefrotskim sindromom (20 %) ali akutnim nefritičnim sindromom. Patohistološko je v približno 80 % prisoten membranoproliferativni glomerulonefritis tipa I. Fokalni, mezangioproliferativni GN in membranska nefropatija so povezani s krioglobulinemijo tipa III. Jedrni protein HCV je konsistentno prisoten ob kapilarah glomerulne

zanke, kar potrjuje neposredno vlogo krioglobulinov v patogenezi ledvične okvare pri HCV (6). Poleg opisanega se pri okužbi s HCV okvara ledvic lahko kaže tudi s sliko fokalne segmentne glomeruloskleroze, IgA nefropatije in proliferativnega glomerulonefritisa. HCV je povezan tudi z večjo albuminurijo in napredovanjem diabetične nefropatije do končne ledvične okvare (1). Zdravljenje z interferonom in ribavirinom (HCV) ne upočasni napredovanja ledvične okvare, potrebno je zdravljenje s protivnetnimi zdravili, citotoksično terapijo in membransko plazmaferezo (7).

### **Virus hepatitisisa B**

Kronična okužba z virusom HBV je redkejša, zato je tudi ledvične prizadetosti manj. Značilni obliki prizadetosti so anodozni poliarteritis in membranska nefropatija, manj pogosto membranoproliferativni glomerulonefritis. Membranska nefropatija se klinično kaže s sliko nefrotskega sindroma. Poleg zdravljenja osnovne bolezni (interferon-alfa, lamivudin) je potrebno simptomatsko zdravljenje (3).

## **SISTEMSKE BOLEZNI S SOČASNO PRIZADETOSTJO JETER IN LEDVIC**

### **Metabolni sindrom**

Prekomerna prehranjenost je neodvisni napovedni dejavnik tveganja za razvoj kronične ledvične okvare (1). Hemodinamske sile in rastni faktorji (inzulin, renin-angiotenzin-aldosteron, TGF-beta) so verjetno povezani z razvojem fokalne segmentne glomeruloskleroze (8), ki se klinično kaže s proteinurijo in napredovanjem ledvične bolezni do končne ledvične odpovedi, ki pa vseeno ni zelo pogosta (1). Prekomerna filtracija oziroma hiperfiltracija je prisotna tudi v prvi fazi diabetične ledvične bolezni (9). S povečevanjem števila dejavnikov tveganja oz. razvojem t.i. metabolnega sindroma (centralna debelost, hiperglikemija, arterijska hipertenzija, hipertrigliceridemija in znižanje HDL), je povezan tudi nealkoholni steatohepatitis (10). Skupni imenovalac je razvoj inzulinske rezistence. Čeprav je bil včasih nealkoholni steatohepatitis obravnavan kot benigna bolezen, lahko bolniki v 15 % razvijejo jetrno

cirozo in 3 % celo karcinom jetrnih celic (hepatocelični karcinom, angl. *HCC*). Skoraj gotovo je steatohepatitis vzrok velikemu deležu *kriptogenih* jetrnih ciroz (1), jetrna ciroza pa je lahko primarni vzrok ledvične bolezni (glomerulonefritisa, glej zgoraj). Sladkorna bolezen eden najpomembnejših vzrokov ledvične bolezni, v nekaterih državah pa je glavni vzrok potrebe po nadomestnem ledvičnem zdravljenju (11).

### **Avtosomno dominantna policistična bolezen ledvic (ADPBL)**

Avtosomno dominantna policistična bolezen ledvic je lahko v več kot 75 % povezana s pojavom večinoma asimptomatskih cist na jetrih; dejavniki tveganja za večjo prizadetost so ženski spol, večja starost in napredovala ledvična okvara (1,12). Glavne težave so posledica velikosti cist (bolečine, slabost, sitost, ascites, obstrukcija žolča), bolezen pa pravzaprav prizadane številne druge organske sisteme (pankreatične ciste, arahnoidne ciste, znotrajlobanjske anevrizme, prizadetosti srčnih zaklopk, bronhiektazije). Zdravljenje jetrnih cist je simptomatsko, z eventualno resekcijo cist, zelo redko je potrebna transplantacija jeter. Po navadi prevladuje ledvična prizadetost in vodi potek zdravljenja.

### **Bolezni odlaganja**

#### **Monoklonske gamopatije**

Najpogostejši bolezni odlaganja sta amiloidoza lahkih verig (angl. *amyloid-light*, AL) in bolezen odlaganja lahkih verig (angl. *light-chain deposition disease*, LCDD). Ledvična prizadetost se kaže s pojavom proteinurije, nefrotskega sindroma in progresivne ledvične okvare, ki lahko v 20 % (AL) oziroma 70 % (LCDD) privede do končne ledvične odpovedi. Prizadetost jeter se kaže s portalno hipertenzijo, hepatomegalijo, ascitesom, holestatsko zlatenico in sintetsko okvaro jeter. Klinično običajno prizadetost obeh organov ni sočasna, histološko pa jo lahko zaznamo. Amiloid AL se barva z barvilom kongo rdeče, na elektronski mikroskopiji ima fibrilarni vzorec, bolezen lahkih verig (LCDD) je mikroskopsko vidna z imunofluorescenim barvanjem

z monoklonskim protitelesom, elektronskomikroskopsko pa ima granularni videz. Preživetje pri teh boleznih je slabo, zdravljenje pa je večinoma usmerjeno v zaviranje patološke proliferacije plazmatk. Dializno zdravljenje preživetja ne podaljša, podaljšanje preživetja lahko nudi presaditev (ledvic ali jeter), vendar se bolezen na presadku lahko ponovi, medtem ko avtologna presaditev KMC lahko privede do popolne remisije z zmanjšanjem kliničnih znakov, ki so posledica odlaganja (13).

#### **Družinska amiloidoza**

Družinska amiloidozna polinevropatija (angl. *Familial Amyloidosis Polyneuropathy*, FAP) je avtosomno dominantna bolezen, ki je posledica točkovne mutacije za transtiretin (prealbumin); v jetrih se tvorijo proteinske strukture, ki niso razgradljive z običajnimi celičnimi procesi, zato se kopičijo v tkivih, najbolj izrazito v perifernem živčevju in ledvicah. Dokler ledvična funkcija ni prizadeta (proteinurija, napredovala KLB) je transplantacija jeter smiselna, saj vodi v ustavitev bolezenskega procesa.

#### **Pomanjkanje $\alpha$ -1-antitripsina**

Pomanjkanje alfa-1-antitripsina (AAT) povzroči okvaro pljučnega parenhima in razvoj kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB) z emfizemom, jetrno okvaro, panikulitis in c-ANCA vaskulitis (14). Prizadetost ledvic se kaže z membranoproliferativnim glomerulonefritsom, klinično torej najpogosteje s pojavom nefritičnega urinskega sedimenta. Povečana umrljivost je posledica pljučne in jetrne prizadetosti. Zdravljenje je usmerjeno v podporno terapijo KOBP, nadomeščanje pomanjkanja AAT s prečiščeno humano plazmo (augmentacijska terapija), dobre možnost pa predstavlja tudi presaditev jeter (14).

### **OCENJEVANJE LEDVIČNE FUNKCIJE PRI BOLNIKI Z JETRNO BOLEZNIJO**

Večinoma se za hitro oceno delovanja ledvic poslužujemo ocenjene glomerulne filtracije (oGF) s pomočjo enačb iz epidemioloških študij (na podlagi serumskih vrednosti kreatinina, starosti, spola in rase), veliko

krat pa se še hitreje orientiramo neposredno na podlagi serumske koncentracije kreatinina. Ocena GF je primerna za splošno populacijo, pri bolnikih z okrnjeno jetrno funkcijo pa je potrebno iste kazalce pazljivo interpretirati.

Kreatinin je stranski produkt metabolizma kreatina, ki se v jetrih tvori iz metionina, arginina in glicina. V mišicah ima po fosforilaciji vlogo energijske rezerve. Kreatinin nastaja neencimsko, z dehidracijo fosfokreatina, odvisen je od mišične aktivnosti in mase, v ledvičnih tubulih se secernira in je deležen tudi zunajledvičnega metabolizma (kreatinaze v GIT).

Zmanjšana sintetska funkcija jeter zmanjša tvorbo kreatina, ascites zmanjša apetit, podhranjenost zmanjšuje mišično maso, manjša fizična aktivnost zmanjša izplavljanje kreatinina, povečan zunajcelični volumen pa končno zmanjšuje koncentracijo vodotopnih snovi. Splošna imunska pomanjkljivost in večje število okužb pri mnogih bolnikih z boleznijo jeter pa lahko še dodatno poslabšujeta večino naštetih stanj. Izmerjena koncentracija serumskega kreatinina pri jetrnih bolnikih je v osnovi zmanjšana (35–75  $\mu\text{mol/l}$ ), spremembe koncentracije kreatinina so počasnejše (1). Kolorimetrične metode za določanje kreatinina so bile včasih bolj podvržene motnjam zaradi prisotnih kromogenov (med katere spada bilirubin) in so lahko vrednost kreatinina podcenile za več kot 50 %. Novejši testi so večino težav odpravili, vendar je pri zelo ikteričnih vzorcih potrebna previdnost pri interpretaciji rezultatov glede na laboratorijske metode. Naš laboratorij uporablja kompenzirano kolorimetrično Jaffejevo metodo, pri vrednostih do 513  $\mu\text{mol/l}$  lahko pride do 11 % odstopanja v izmerjenih vrednostih kreatinina. Glede na omenjene slabe značilnosti kreatinina bi bila pri jetrnih boleznih za oceno stabilne ledvične funkcije smiselna uporaba cistatina C ali meritev glomerulne filtracije z zunanjim označevalcem (15) v kolikor je seveda (natančen) podatek o ledvični funkciji klinično pomemben.

V zadnjih letih je bilo več posodobitev meril za diagnostiko in klasifikacijo akutne ledvične okvare ki slonijo na serumski koncentraciji kreatinina in oceni

diureze (RIFLE (2004), AKIN (2007) (1) in KDIGO (2012) (15)). AKIN merila so v primerjavi z RIFLE bolj občutljiva in prepoznajo širšo skupino ogroženih bolnikov (1).

## TRANSPLANTACIJA JETER

Pred in po transplantaciji jeter se v praksi srečamo z omenjenimi težavami pri interpretaciji ledvične funkcije. Podatek o tej je vključen celo v MELD točkovnik (angl. *Model for End stage Liver Disease*), ki ocenjuje verjetnost preživetja v 3 mesecih od vključitve na čakalno listo za presaditev jeter, uporablja pa se pri razvrščanju kandidatov za presaditev jeter. Pri bolnikih na čakalni listi je izpolnjenih več razlogov, da vrednost kreatinina preceni ledvično delovanje (glej zgoraj). Po presaditvi pride do padca bilirubina, zmanjšanja hiperhidracije (distribucijskega volumna), boljšega vnosa hranil, vpliva imunosupresivnih zdravil (npr. takrolimusa) na zmanjšano tubulno izločanje kreatinina, kar ima za posledico višje vrednosti kreatinina. Ob relativno nespremenjenem ledvičnem delovanju lahko izmerjeni dvig koncentracije kreatinina zadosti kriterijem za akutno ledvično okvaro, ki je v resnici ni. Po drugi strani operativni stres in potencialna hipotenzivna stanja, uporaba nefrotoksičnih zdravil (NSAR, antibiotiki, imunosupresija) lahko povzročijo resnično akutno ledvično okvaro (15). V kritičnem postoperativnem obdobju bi za natančno oceno ledvičnega delovanja prišle v poštev druge omenjene metode, seveda pa je vprašljiva smiselnost natančne ocene GF.

## UPORABA ALBUMINSKE DIALIZE PRI ODPOVEDI DELOVANJA JETER

Medtem ko končno odpoved ledvic lahko uspešno zdravimo z nadomestnim zdravljenem s peritonealno dializo, hemodializo ali presaditvijo ledvice, je presaditev jeter edini učinkoviti način zdravljenja končne jetrne odpovedi. Metabolne funkcije jeter ne znamo učinkovito nadomestiti, obstajajo pa poizkusi nadomestitve detoksifikacijske funkcije s t.i. albuminsko dializo (16), ki služi le kot prehodno oz. vzdrževalno zdravljenje (do začetka

ponovnega delovanja jeter ali presaditve). Različice albuminske dialize se med seboj razlikujejo po načinu izvedbe in uporabljenih materialih, v osnovi pa gre za uporabo raztopine albuminov, na katere se vežejo na plazemske albumine vezani toksini in produkti presnove. V svetu najbolj uporabljan sistem MARS® (angl. *molecular absorbent recirculating system*) je sestavljen iz dveh krogov; v prvem je raztopina albuminov, ki je preko visokoprepustne membrane v stiku s krvjo, in omogoča odstranjevanje vodotopnih in na albumine vezanih toksinov. Albuminski krog se nato regenerira preko posebnih adsorpcijskih kolon, majhne molekule pa se dializirajo preko nizkoprepustne dializne membrane, ki je v stiku z dializno raztopino v drugem krogu. Prometheus® je konkurenčni sistem, ki omogoča podobno funkcijo z nekoliko drugačnim pristopom: poseben filter iz krvi izloči plazmo in albumine, ki jih nato preko dveh zaporednih adsorpcijskih kolon regenerira (podobno kot MARS); dializni krog pa je tukaj vezan zaporedno in tako očisti vso kri preko običajne dializne membrane pred vrnitvijo v bolnika. Albuminska dializa z enim prehodom (angl. *Single-Pass Albumin Dialysis, SPAD*), uporablja preprost protitočni sistem z raztopino albuminov (ki se zavrže in ne regenerira). Medsebojne primerjave opisanih sistemov kažejo razlike v učinkovitosti glede posameznih laboratorijskih parametrov. Na splošno je albuminska dializa pokazala učinkovitost pri izboljšanju simptomov jetrne encefalopatije, a konsistentnih podatkov o izboljšanju preživetja ni (16). Pri nas omejenih metod ne uporabljamo; pri hudi odpovedi jeter lahko uporabljamo kombinacijo dialize in plazmafereze, ki ima zelo podobne učinke. Dializa skrbi za odstranjevanje amonijaka in drugih vodotopnih presnovkov ter elektrolitsko in vodno uravnavanje, plazmafereza pa za odstranjevanje bilirubina in drugih večjih toksinov. Ker za nadomestno tekočino pri plazmaferezi pri jetrni odpovedi uporabljamo svežo zmrznjeno plazmo, to omogoča tudi nadomeščanje sintetske funkcije jeter (17,18).

## Literatura

1. Slack A, Yeoman A, Wendon J. Renal dysfunction in chronic liver disease. *Crit Care*. 2010; 14:214.
2. Dash SC, Bhowmik D. Glomerulopathy with liver disease: patterns and management. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2000; 11: 414–20.
3. Lhotta K. Beyond hepatorenal syndrome: glomerulonephritis in patients with liver disease. *Semin Nephrol*. 2002; 22: 302–8.
4. Baraldi O, Valentini C, Donati G, Comai G, Cuna V, Capelli I, et al. Hepatorenal syndrome: Update on diagnosis and treatment. *World J Nephrol*. 2015; 4: 511–20.
5. Kramer L, Hörl WH. Hepatorenal syndrome. *Semin Nephrol*. 2002; 22: 290–301.
6. Tedeschi A, Baratč C, Minola E, Morra E. Cryoglobulinemia. *Blood Rev*. 2007; 21: 183–200.
7. Fabrizi F, Colucci P, Ponticelli C, Locatelli F. Kidney and liver involvement in cryoglobulinemia. *Semin Nephrol*. 2002; 22: 309–18.
8. Darouich S, Goucha R, Jaafoura MH, Zekri S, Ben Maiz H, Kheder A. Clinicopathological characteristics of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Ultrastruct Pathol*. 2011; 35: 176–82.
9. Lindič J, Kovač D, Kveder R, Malovrh M, Pajek J, Aleš Rigler A, et al., editors. *Bolezni ledvic*. 3rd ed. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo - Slovensko nefrološko društvo in UKC Ljubljana; 2014.
10. Safar ME, Balkau B, Lange C, Protogerou AD, Czernichow S, Blacher J, et al. Hypertension and vascular dynamics in men and women with metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61: 12–9.
11. Bakris GL. Recognition, pathogenesis, and treatment of different stages of nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc*. 2011; 86: 444–56.
12. Torres V, Harris P. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney Int*. 2009; 76: 149–68.
13. Pozzi C, Locatelli F. Kidney and liver involvement in monoclonal light chain disorders. *Semin Nephrol*. 2002; 22: 319–30.
14. Ioachimescu O, Stoller J. A Review of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2005; 2: 263–75.
15. Agarwal B, Davenport A. Difficulties in diagnosing acute kidney injury post liver transplantation using serum creatinine based diagnostic criteria. *World J Hepatol*. 2014; 6:696–703.
16. Tsipotis E, Shuja A, Jaber BL. Albumin Dialysis for Liver Failure: A Systematic Review. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015; 22: 382–90.
17. Ponikvar R, Buturović-Ponikvar J. *Dializno zdravljenje*. Ljubljana; 2004.
18. Schaefer B, Schaefer F, Engelmann G, Meyburg J, Heckert KH, Zorn M, et al. Comparison of Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS) dialysis with combined plasma exchange and haemodialysis in children with acute liver failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26: 3633–9.