



disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



RASSEGNA

Il paziente a rischio di nefropatia da mezzi di contrasto iodati

Patients at risk for contrast-induced acute kidney injury

Michele Meschi^{a,*}, Simona Detrenis^a, Marcella Saccò^a, Marcello Bertorelli^a, Enrico Fiaccadori^b, Alberto Caiazza^a, Giorgio Savazzi^b

^a UOC Medicina Interna, Dipartimento di Medicina e Diagnostica (Direttore: prof. Alberto Caiazza), Ospedale "Santa Maria" di Borgo Val di Taro, Azienda USL di Parma

^b Dipartimento di Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione, Università degli Studi di Parma

Ricevuto il 23 febbraio 2009; accettato l'11 dicembre 2009
disponibile online il 23 giugno 2010

KEYWORDS

Contrast nephropathy;
Acute kidney damage;
Iodinated contrast
media.

Summary Subjects with hypovolemia and/or dehydration and pre-existing renal failure are considered at highest risk for radiocontrast-medium-induced acute kidney injury (RCI-AKI), and this risk increases in the presence of glomerular filtration rate or creatinine clearance rates lower than 60 mL/min (stage 3-5 chronic kidney disease according to the National Kidney Foundation). The authors critically review the evidence-based literature on RCI-AKI, its diagnosis, epidemiological aspects, predisposing conditions, and markers of risk, including advanced age. Procedures requiring the use of iodinated contrast media are increasingly performed in patients over 70 years of age, and there is no definitive consensus regarding the role of advanced age as a marker of risk for RCI-AKI.

© 2010 Elsevier Srl. All rights reserved.

Definizione e criteri diagnostici della nefropatia da mezzi di contrasto iodati

Classicamente la nefropatia da contrasto (*Contrast-Induced Nephropathy*, CIN) viene definita come deterioramento acuto della funzione renale dopo somministrazione intravascolare di agenti contrastografici iodati, in assenza di cause ulteriori. Da un punto di vista strettamente laboratoristico, la diagnosi

viene posta per un incremento dei valori di creatininemia di almeno 0,5 mg/dL (o del 25%) rispetto a quelli basali, a distanza di 48-72 ore dalla procedura diagnostica o interventistica che abbia richiesto impiego del mezzo di contrasto stesso [1].

L'*Acute Kidney Injury Network*, istituito al fine di studiare le possibilità di miglioramento degli outcome associati alle varie forme di insufficienza renale acuta, di recente ha espresso l'auspicio della standardizzazione dei criteri

* Corrispondenza: UOC Medicina Interna, Ospedale "Santa Maria" di Borgo Val di Taro, via Benefattori 12 - 43043 Borgo Val di Taro (PR).
E-mail: mmeschi@ausl.pr.it (M. Meschi).

diagnostici per tutti i casi di danno renale acuto (*Acute Kidney Injury*, AKI), proponendone come *conditio sine qua non* l'improvvisa (ovvero entro le 48 ore) riduzione di funzione renale, evidenziata da un incremento nei valori sierici di creatinina di almeno 0,3 mg/dL, o di almeno il 50% rispetto a quelli basali, ovvero l'evidenza di oligoanuria (output urinario < 0,5 mL/kg/h per almeno 6 ore consecutive) [2]. Non esiste, tuttavia, univoco consenso nel ricondurre anche i parametri di riferimento della CIN entro quelli di AKI, dal momento che solitamente il danno da mezzo di contrasto iodato comporta un picco di creatininemia al terzo-quinto giorno dopo esposizione alla sostanza e solo raramente si manifesta col rilievo di oligoanuria, salvo in pazienti con compromissione della funzione renale già avanzata [3]. Ciò nonostante, nella letteratura recente la definizione "*Radio-contrast-Induced Acute Kidney Injury*" (RCI-AKI) tende a prevalere rispetto alla classica CIN, pur non essendo mai state verificate su larga scala le possibili implicazioni cliniche in termini di epidemiologia e di outcome che potrebbero derivare dall'impiego delle differenti definizioni [4].

Epidemiologia della nefropatia da mezzi di contrasto iodati

RCI-AKI è a tutt'oggi la terza entità nosografica correlata a insufficienza renale acuta acquisita in ambito ospedaliero, dopo il danno da ipoperfusione d'organo e l'impiego di farmaci nefrotossici come gli antinfiammatori non steroidei [5]. L'incidenza di RCI-AKI è significativamente maggiore in caso di somministrazione di contrasto per via endoarteriosa (dal 10-20% nei pazienti a rischio moderato al 25-70% in quelli a rischio elevato, contro lo 0,15-2,30% nella popolazione generale) rispetto alla via endovenosa (attorno al 5%) [3].

La probabilità di contingente trattamento sostitutivo della funzione renale dopo evenienza di RCI-AKI è strettamente legata alle comorbidità presenti nel singolo paziente, ma è ragionevole ipotizzare che essa vari da meno dell'1% dei casi per la totalità dei pazienti sottoposti a interventi cardiaci percutanei, a oltre il 10% per quelli già affetti da insufficienza renale cronica, che sviluppino ulteriore riduzione di funzione renale dopo angiografia coronarica [6]. In altri termini, se da un lato la probabilità che una RCI-AKI richieda un trattamento sostitutivo in acuto aumenta dallo 0,04% addirittura al 48% qualora la velocità di filtrazione glomerulare basale (*Glomerular Filtration Rate*, GFR) misurata si riduca da 50 a 10 mL/min, dall'altro il 13-50% dei pazienti sottoposti a dialisi a seguito di RCI-AKI tende a protrarre il trattamento dialitico stesso in via definitiva [7].

Come in generale per i pazienti nefropatici, anche per quelli affetti da RCI-AKI si è valutata l'incidenza di eventi cardiovascolari associati (*Major Adverse Cardiac Effects*, MACE): da uno studio su oltre 16.000 pazienti ospedalizzati e sottoposti a procedure di angiografia coronarica [8] emerge chiaramente come quelli interessati da RCI-AKI sviluppino un rischio 5,5 volte maggiore di complicanze cliniche e di morte per MACE rispetto ai controlli, anche dopo correzione dei dati per eventuali comorbidità esistenti. Pure per la maggioranza dei casi, ovvero a decorso clinico favorevole, con ripristino dei valori di creatininemia abituali in 1-3 settimane, completamente asintomatici e senza necessità di trattamento sostitutivo, si è registrato un significativo incremento della

mortalità a 1 e a 5 anni [9]; l'evidenza diviene, ovviamente, ancora più fondata per i casi a prognosi nefrologica sfavorevole, che abbiano richiesto un transitorio impiego di procedure emodialitiche [10].

Alla luce di quanto esposto, pur non essendo chiara la relazione fisiopatologica tra nefropatia da contrasto iodato, morbilità e mortalità cardiovascolare, oggi si tende a definire con relativa sicurezza RCI-AKI come fattore predittivo indipendente di mortalità a lungo termine [11]. È suggestivo ipotizzare che il processo patogenetico alla base della CIN possa interferire coi meccanismi proaterogeni cardiovascolari, anche se non vi sono studi definitivi al riguardo [12].

Marker di rischio per la nefropatia da mezzi di contrasto iodati

Poiché gli eventi patogenetici alla base della nefropatia da contrasto non sono tuttora completamente chiariti, appare problematica l'identificazione di "fattori di rischio" per la malattia, intendendo per essi condizioni cliniche o entità nosografiche passibili di intervento terapeutico al fine di ridurre o annullare significativamente l'evenienza del danno renale dopo esposizione all'agente radioiodato. Si ritiene, invece, che il termine marker o "marcatore" sia più utile per l'identificazione del paziente-tipo che, in ragione delle proprie caratteristiche fisiopatologiche, appaia più suscettibile di deterioramento acuto della funzione renale in tale contesto [7].

In un terzo dei casi i marker in questione corrispondono a condizioni realmente non modificabili; la precoce ricognizione dei rimanenti, invece, è premessa all'impiego di protocolli di profilassi che, pur in assenza di evidenze incontrovertibili, avrebbero mostrato una variabile riduzione di incidenza di RCI-AKI in corso di studi prospettici e retrospettivi [7] (*fig. 1*).

Età avanzata, nefropatia cronica e corretta valutazione dei parametri di funzione renale

Tra i marker di rischio, la riduzione di funzione renale preesistente alla somministrazione di contrasto iodato riveste un significato predominante, soprattutto in caso di valori basali di GFR < 60 mL/min/1,73 m², ovvero di nefropatia cronica agli stadi 3, 4 e 5 secondo la *National Kidney Foundation* [13].

Il decremento di funzione renale può non essere evidenziato di routine attraverso la misurazione della creatininemia, esistendo una relazione inversa non lineare tra quest'ultima (che varia in base all'entità delle masse muscolari del paziente, della sua età e del sesso) e il corrispondente filtrato glomerulare effettivo, che comunque tende a ridursi progressivamente con la senescenza ed è valutabile in modo indiretto attraverso la clearance della creatinina [14]. Da una recente analisi su oltre 20.000 pazienti sottoposti ad angiografia coronarica emerge un'incidenza di RCI-AKI significativamente maggiore nei soggetti anziani, in particolare di sesso femminile, che di regola presentano di base un significativo deterioramento di GFR anche a fronte di valori di creatininemia apparentemente normali, in ragione della loro massa muscolare totale relativamente ridotta [15] (*fig. 2*).



Figura 1 Classici marcatori di rischio del danno renale acuto da mezzo di contrasto iodato.

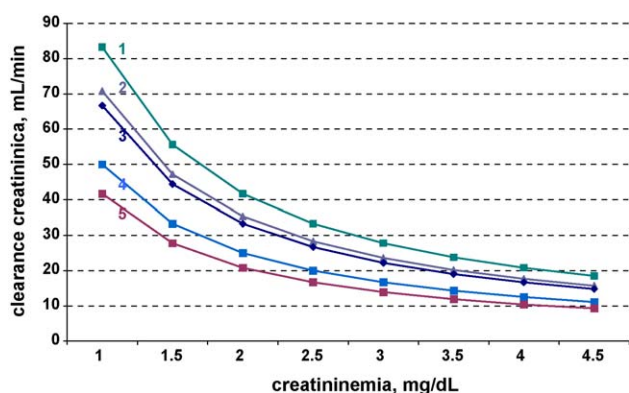


Figura 2 Relazione tra creatininemia, clearance creatinica ed età del paziente. 1: soggetto maschio, 60 kg, 40 anni; 2: soggetto femmina, 60 kg, 40 anni; 3: soggetto maschio, 60 kg, 60 anni; 4: soggetto maschio, 60 kg, 80 anni; 5: soggetto maschio, 60 kg, 90 anni.

Nella pratica clinica, ove la corretta misurazione della clearance della creatinina (fig. 3) attraverso la raccolta della diuresi giornaliera non è sempre agevolmente realizzabile, si ha oggi a disposizione, spesso con calcolo automaticamente fornito dal laboratorio, la cosiddetta equazione di Levey o MDRD (dallo studio *Modification of Diet in Renal Disease*) per

la stima del filtrato glomerulare [16] (fig. 3). Una pur grossolana valutazione della clearance attraverso la più datata e semplice formula di Cockcroft e Gault [17], che considera la creatininuria giornaliera e richiede unicamente la conoscenza di peso corporeo, sesso ed età del paziente, è tuttavia più che sufficiente per l'identificazione del rischio reale di RCI-AKI [18].

La cistatina C, prodotta a velocità costante dalle cellule nucleate e rilasciata in circolo (valori normali < 0,95 mg/L nei soggetti di età < 45 anni, sino a 1,2 mg/L in quelli di età superiore), è stata di recente identificata come marcatore precoce di danno renale facilmente misurabile; liberamente filtrata dal glomerulo, essa è pressoché completamente riassorbita e degradata, ma non secreta, dalle cellule del tubulo prossimale, non prevede significativa escrezione urinaria e non sarebbe influenzata da sesso o dalle masse muscolari del soggetto in esame [19].

Alcuni studi hanno impiegato dirette misurazioni della GFR come gold standard per confrontare l'impiego della cistatina C con quello di creatinina sierica e di stime della GFR stessa basate essenzialmente su quest'ultima, dimostrandone la superiorità specialmente nei pazienti diabetici [19].

I dati sull'utilizzo clinico di tale metodica sono tuttavia controversi, poiché se da un lato le concentrazioni sieriche di cistatina C, oltre a identificare una condizione preclinica di danno renale più precocemente rispetto ad altri parametri di

Clearance della creatinina = $\frac{\text{Creatinuria} \times \text{Volume urinario giornaliero}}{\text{Creatininemia} \times 1.440}$

Stima della clearance della creatinina secondo Cockcroft-Gault = $\frac{(140 - \text{Età}) \times \text{Peso corporeo}}{\text{Creatininemia} \times 72} \times 0,85$ (se femmina)

GFR secondo MDRD a 4 variabili = $186 \times (\text{Creatininemia})^{-1,154} \times (\text{Età})^{-0,203} \times 0,742$ (se femmina)
 = $186 \times (\text{Creatininemia})^{-1,154} \times (\text{Età})^{-0,203} \times 1,210$ (se afroamericano)
 (per 1,76 m² di superficie corporea)

Figura 3 Misurazione della clearance della creatinina e stima della GFR mediante le formule più comunemente impiegate nella pratica clinica.

laboratorio, sono apparse un possibile marcatore di rischio anche per insufficienza cardiaca e per altri eventi cardiovascolari nel paziente anziano, dall'altro non è chiara la reale influenza su di esse da parte di fattori indipendenti dalla GFR quali fumo di sigaretta, patologia tiroidea, coesistenti elevati livelli di proteina C reattiva o concomitante terapia corticosteroidica [20].

In altre parole, pur essendo documentata una maggior accuratezza di tale test diagnostico laddove si riduca la sensibilità del semplice dosaggio sierico di creatinina (bambini, anziani, stati catabolici), si è sollevato il dubbio che la cistatina C, più che marker della sola funzione renale, possa essere interpretata come indicatore di generici processi flogistico-infiammatori [20]. Se a ciò si aggiunge che non sono disponibili dati quantitativi sicuri sull'accertata clearance extrarenale della molecola, si può concludere che essa, che pure si configurerebbe come utile parametro di riferimento per RCI-AKI in virtù del precoce incremento dei propri valori sierici dopo procedure angiografiche (entro le 24 ore dalla somministrazione di contrasto), richiede ulteriori valutazioni prospettiche prima di un impiego su larga scala [14].

Ridotta tolleranza glucidica, diabete mellito e complicità della malattia diabetica

Da vari studi volti a identificare, tra le alterazioni del profilo glicolipidico e proteico (dislipidemia, iperuricemia, sindrome metabolica), quelle in grado di costituire reali marcatori di RCI-AKI si evince come il diabete mellito, secondo la definizione canonica – conferma per due misurazioni di glicemia a digiuno > 126 mg/dL – non costituisca in sé un rischio aggiuntivo, mentre lo diventi in caso di conseguente alterazione della funzione renale [21]. Per contro, una recente valutazione prospettica suggerirebbe un lieve ma significativo incremento di incidenza di RCI-AKI in soggetti diabetici non nefropatici, e addirittura in quelli che presentano unicamente alterata glicemia a digiuno, rispetto alla popolazione generale [22].

Ciò concorda con l'ipotesi fisiopatologica per cui allo sviluppo di RCI-AKI contribuisce la cosiddetta disfunzione endoteliale, verosimilmente comune alle condizioni disglucemiche sopra citate e in grado di comportare, a livello del glomerulo renale, una ridotta disponibilità di sostanze vasodilatatrici quali ossido nitrico e prostaglandine, sintetizzate proprio a livello dell'endotelio. Si favorirebbe in tal modo l'ischemia renale associata alla somministrazione di contrasto iodato, cui si correla l'azione dei radicali liberi dell'ossigeno, capaci di indurre la formazione di specie reattive su enzimi e strutture proteiche di membrana, attraverso meccanismi di nitrosilazione e di ossidazione [12].

Condizioni di disidratazione e/o di ipovolemia relativa

Anche pazienti con insufficienza cardiaca a bassa gittata e conseguente ridotta perfusione renale sono a maggior rischio di RCI-AKI [23]: tale condizione, infatti, potrebbe aggravare l'ipossia-ischemia d'organo mediata dagli agenti contrastografici, che di per sé, dopo un'iniziale vasodilatazione, determinano prolungata vasocostrizione nella zona midollare

del nefrone, già di base meno perfusa rispetto alla corticale [12]. Si troverebbero nelle stesse condizioni soggetti con deplezione della volemia efficace, ipoperfusi e/o ipotesici, e analoga tendenza potrebbe essere talora ascrivibile a sepsi, a epatopatie decorrenti con disproteidemia e ipoalbuminemia significative, oppure a condizioni di grave perdita proteica di qualunque origine [24].

Ne consegue che appaiano oggi quale (unica) chiara opzione profilattica alla RCI-AKI l'idratazione periprocedurale e la conseguente espansione volemica del paziente, che stimolano fisiologicamente la diuresi e diluiscono significativamente le concentrazioni del mezzo di contrasto e dei mediatori di vasocostrizione circolanti (adenosina, endotelina, angiotensina II). La reale efficacia di un protocollo di infusione parenterale di fluidi pare pertanto non dipendere dalle caratteristiche di questi ultimi, né dal peculiare ritmo di infusione: l'impiego di soluzioni di sodio bicarbonato (154 mEq/L, 3 mL/kg/ora per 1 ora prima della procedura, 1 mL/kg/ora nelle successive 6 ore) [25] o di semplici isotoniche saline (1 mL/kg/ora, 12 ore prima e per le 12 ore successive alla procedura) [26] assume unicamente il significato di sopperire a evidenti o latenti condizioni di deplezione dei diversi compartimenti corporei, extra e intracellulari [6].

Mezzi di contrasto iodati e farmaci concomitanti

I mezzi di contrasto ionici a elevata osmolalità appaiono più nefrotossici rispetto a quelli a bassa osmolalità, di utilizzo assai diffuso, o ai più recenti dimeri iso-osmolari, per i quali non si è mai dimostrato su larga scala un favorevole rapporto costo-beneficio [27,28].

Pur essendo il danno renale da agenti radioiodati verosimilmente dose-dipendente, non è stato identificato con chiarezza un volume di contrasto minimo al di sotto del quale il rischio di RCI-AKI possa ridursi significativamente, in particolare in presenza di preesistente decremento di funzione d'organo in corso di malattia diabetica [6].

La via di somministrazione intrarteriosa (per esempio in cardiologia interventistica) si associa a un maggior rischio di RCI-AKI rispetto alla via endovenosa (per esempio tomografia standard), soprattutto quando le indagini vengono ripetute in successione a un intervallo di tempo < 72 ore [3].

In caso di impiego di mezzi di contrasto è altresì mandatoria non solo la proscrizione di farmaci classicamente nefrotossici (per esempio antibiotici aminoglicosidici), ma anche quella degli antinfiammatori non steroidei, potenzialmente in grado di ridurre la GFR per effetto antiprostaglandinico di inibizione della vasodilatazione intrarenale [6].

Terapie protratte con agenti interferenti con l'asse renina-angiotensina (ACE-inibitori, sartani) concorrono all'incremento di incidenza di RCI-AKI particolarmente nei soggetti affetti da nefropatia cronica, verosimilmente in ragione della vasodilatazione arteriolare efferente insita nel proprio meccanismo d'azione e della conseguente relativa riduzione di pressione all'interno del glomerulo. Alcune evidenze inducono a ritenere che, assieme alla terapia diuretici, ACE-inibitori e sartani debbano essere sospesi il giorno precedente e il giorno stesso della procedura diagnostico-interventistica con mezzo di contrasto, e ripresi a 2 giorni da essa, compatibilmente con le condizioni cliniche e le

indicazioni generali contingenti [29,30]. Lavori più recenti smentirebbero, tuttavia, l'efficacia di tale withdrawal [31] e addirittura telmisartan potrebbe svolgere un ruolo protettivo, perlomeno nell'animale [32].

Infine, è da osservare estrema cautela nella somministrazione di contrasto iodato in pazienti diabetici in trattamento con metformina: si è notato infatti che l'insufficienza renale, slatentizzata o causata da concomitante RCI-AKI, tende a determinare un significativo accumulo della biguanide con possibile sviluppo di acidosi lattica [33].

Il "falso mito" delle gammopatie monoclonali

Era esperienza comune, perlomeno sino a qualche anno addietro, la prescrizione da parte del clinico del cosiddetto "screening per la proteinuria di Bence-Jones" in previsione dell'esecuzione di un'indagine contrastografica [34]. A tal proposito molti Centri fornivano – e forniscono – un referto di laboratorio, spesso espresso in mg/dL, confrontato con un apparente range di normalità (0,0-0,8 mg/dL): veniva in tal modo dichiarata "positiva" una proteinuria "di Bence-Jones" superiore a 0,8 mg/dL.

Tale procedura, peraltro diffusissima, si presta evidentemente a numerose critiche concettuali. In condizioni di

normalità le catene leggere (kappa, lambda) delle immunoglobuline vengono liberamente filtrate dal glomerulo e successivamente riassorbite per il 99% a livello tubulare; si arriva ad averne un'escrezione urinaria fisiologica pari a 20-40 mg/die [34]. Quest'ultima quota aumenta significativamente in tutti i casi di alterato riassorbimento tubulare, ovvero tipicamente nelle nefropatie tubulo-interstiziali, ma riguarda tuttavia catene leggere rigorosamente di origine policlonale, ovvero non neoplastica. Per contro, la reale "proteina di Bence-Jones", descritta per la prima volta nel 1962 come "costituita di catene leggere di tipo monoclonale" e sintetizzata da un singolo clone di cellule B-linfocitarie, compare nelle urine laddove venga saturata l'efficacia di riassorbimento tubulare stesso, come avviene nel corso di tutti i quadri patologici che a tale reperto urinario sottostanno (mieloma multiplo, macroglobulinemia di Waldenstrom, malattie linfoproliferative ecc.) [34]. Risulta pertanto non corretto esprimere in un range cosiddetto fisiologico (0,0-0,8 mg/dL) un parametro rigorosamente patologico (componente M monoclonale), che in condizioni di normalità non dovrebbe essere rilevato.

In aggiunta, nonostante per lungo tempo le gammopatie monoclonali siano state indicate come classico marker di rischio per RCI-AKI, la quasi totalità delle revisioni della letteratura indica indiscutibilmente che l'associazione tra i

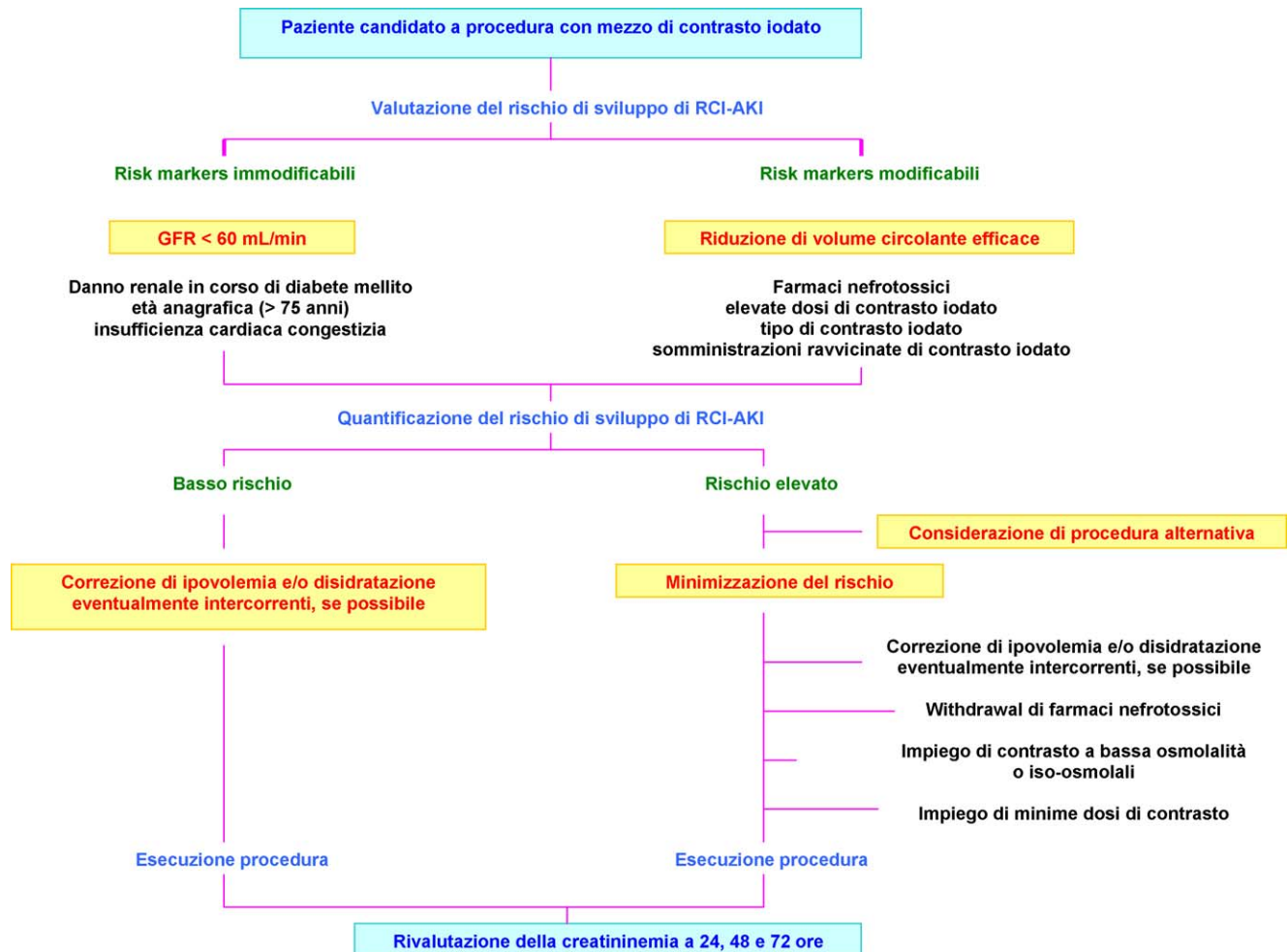


Figura 4 Possibile management del paziente candidato a procedure diagnostico-interventistiche con mezzo di contrasto iodato.

due quadri clinico-patologici può avvenire unicamente in presenza di concomitante grave deplezione idrica e volemica del paziente, oppure qualora la malattia ematologica abbia già condotto a insufficienza renale o ad alterazioni idroelettrolitiche significative, prima fra tutte l'ipercalemia. Le gammopatie monoclonali non sono quindi da considerarsi *a priori* concausa di RCI-AKI, così come non assume alcun significato clinico lo screening della cosiddetta "proteinuria di Bence-Jones" nei pazienti candidati al mezzo di contrasto organoiodato [6,35]. Pertanto la presenza di gammopatia monoclonale benigna o maligna, intesa come espressione di emolinfopatie, va considerata criticamente e la procedura con mezzo di contrasto, ove strettamente necessaria, può essere attuata tenendo presente la condizione volemica, lo stato idroelettrolitico e la funzione renale del paziente (fig. 4).

Conflitto di interesse

Gli autori dichiarano di essere esenti da conflitto di interessi.

Bibliografia

- [1] Thomsen HS, Morcos SK. Contrast-medium-induced nephropathy: is there a new consensus? A review of published guidelines. *Eur Radiol* 2006;16(8):1835–40.
- [2] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11(2):R31.
- [3] Detrenis S, Meschi M, del Mar Jordana Sanchez M, Savazzi G. Contrast medium induced nephropathy in urological practice. *J Urol* 2007;178(4 Pt 1):1164–70.
- [4] Goldfarb S, McCullough PA, McDermott J, Gay SB. Contrast-induced acute kidney injury: specialty-specific protocols for interventional radiology, diagnostic computed tomography radiology, and interventional cardiology. *Mayo Clin Proc* 2009;84(2):170–9.
- [5] Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39(5):930–6.
- [6] Meschi M, Detrenis S, Musini S, Strada E, Savazzi G. Facts and fallacies concerning the prevention of contrast medium-induced nephropathy. *Crit Care Med* 2006;34(8):2060–8.
- [7] Toprak O. Risk markers for contrast-induced nephropathy. *Am J Med Sci* 2007;334(4):283–90.
- [8] Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RJ. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 1996;275(19):1489–94.
- [9] Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002;105(19):2259–64.
- [10] McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997;103(5):368–75.
- [11] Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, Compodonico J, De Metrio M, Marana I, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(9):1780–5.
- [12] Detrenis S, Meschi M, Musini S, Savazzi G. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(8):1542–50.
- [13] Nelson RG, Tuttle KR. The new KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and CKD. *Blood Purif* 2007;25(1):112–4.
- [14] Detrenis S, Meschi M, Bertolini L, Savazzi G. Contrast medium administration in the elderly patient: is advancing age an independent risk factor for contrast nephropathy after angiographic procedures? *J Vasc Interv Radiol* 2007;18(2):177–85.
- [15] Sidhu RB, Brown JR, Robb JF, Jayne JE, Friedman BJ, Hettleman BD, et al. Interaction of gender and age on post cardiac catheterization contrast-induced acute kidney injury. *Am J Cardiol* 2008;102(11):1482–6.
- [16] Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130(6):461–70.
- [17] Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31–41.
- [18] Meschi M, Detrenis S, Savazzi G. Contrast-induced nephropathy. Current concepts and propositions for Italian guidelines. *Recenti Prog Med* 2008;99(3):155–62.
- [19] Perkins BA, Nelson RG, Ostrander BE, Blouch KL, Krolewski AS, Myers BD, et al. Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-year follow-up study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(5):1404–12.
- [20] Burkhardt H, Bojarsky G, Gladisch R. Diagnostic efficiency of cystatin C and serum creatinine as markers of reduced glomerular filtration rate in the elderly. *Clin Chem Lab Med* 2002;40(11):1135–8.
- [21] Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989;320(3):143–9.
- [22] Toprak O, Cirit M, Yesil M, Bayata S, Tanrisev M, Varol U, et al. Impact of diabetic and pre-diabetic state on development of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(3):819–26.
- [23] Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. *Br J Radiol* 2003;76(908):513–8.
- [24] Savazzi G, Cusmano F, Allegri L, Garini G. Physiopathology, clinical aspects and prevention of renal insufficiency caused by contrast media. *Recenti Prog Med* 1997;88(3):109–14.
- [25] Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(19):2328–34.
- [26] Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002;162(3):329–36.
- [27] Savazzi G, Detrenis S, Meschi M, Musini S. Low-osmolar and iso-osmolar contrast media in contrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005;45(2):435.
- [28] Detrenis S, Meschi M, Savazzi G. Contrast nephropathy: isosmolar and low-osmolar contrast media. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(8):922.
- [29] Komenda P, Zalunardo N, Burnett S, Love J, Buller C, Taylor P, et al. Conservative outpatient renoprotective protocol in patients with low GFR undergoing contrast angiography: a case series. *Clin Exp Nephrol* 2007;11(3):209–13.
- [30] Cirit M, Toprak O, Yesil M, Bayata S, Postaci N, Pupim L, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors as a risk factor for contrast-induced nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2006;104(1):c20–7.

- [31] Rosenstock JL, Bruno R, Kim JK, Lubarsky L, Schaller R, Panagopoulos G, et al. The effect of withdrawal of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers prior to coronary angiography on the incidence of contrast-induced nephropathy. *Int Urol Nephrol* 2008;40(3):749–55.
- [32] Duan SB, Wang YH, Liu FY, Xu XQ, Wang P, Zou Q, et al. The protective role of telmisartan against nephrotoxicity induced by X-ray contrast media in rat model. *Acta Radiol* 2009;50(7):754–9.
- [33] Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and metformin: guidelines to diminish the risk of lactic acidosis in non-insulin-dependent diabetics after administration of contrast media. ESUR Contrast Media Safety Committee. *Eur Radiol* 1999;9(4):738–40.
- [34] Strada E, Battistelli L, Savazzi G. Bence-Jones proteinuria and kidney's damages. *Recenti Prog Med* 2008;99(7–8):389–94.
- [35] Toprak O. Conflicting and new risk factors for contrast induced nephropathy. *J Urol* 2007 Dec;178(6):2277–83.