



Učestalost pojave akutnog bubrežnog oštećenja nakon koronarografije kod pacijenata sa i bez šećerne bolesti

Kevrić Ekrem ^{1*}, Mujičić E ¹

¹Klinički centar Univerziteta u Sarajevu

DOI: <https://doi.org/10.48026/issn.26373297.2022.13.1.5>

ABSTRACT

Acute renal failure after contrast procedures or contrast-induced nephropathy (CIN-Contrast-induced nephropathy) is defined as an increase in serum creatinine values of at least 0.5% mg/dl or 25% to 50% compared to pre-procedural values within 48 to 72 hours. after the application of contrast, in the absence of other explanations for the occurrence of kidney function damage. It is responsible for the occurrence of acute renal failure in 11 to 14.5% of cases.

OBJECTIVE OF THE STUDY: The aim of this study is to determine risk groups of patients and factors as well as prophylactic measures for contrast nephropathy after coronary angiography. The study included 200 patients (diabetics and non-diabetics) who underwent coronary angiography due to an indication of coronary disease.

CONCLUSION: Risk factors for the occurrence of contrast nephropathy in these patients are diabetes, older age, applied larger amount of contrast, previous kidney diseases and heart failure.

APSTRAKT

Akutna bubrežna insuficijencija nakon kontrastnih procedura ili contrast indukovana nefropatija (CIN-Contrast-induced nephropaty) se definiše kao povećanje vrijednosti serum kreatinina najmanje 0,5% mg/dl ili 25% do 50% u odnosu na predproceduralne vrijednosti u toku 48 do 72 sata nakon apliciranja kontrasta, u odsustvu drugih objašnjenja za nastanak oštećenja bubrežne funkcije. Ona je odgovorna za pojavu akutne bubrežne insuficijencije u 11 do 14,5% slučajeva.

CILJ STUDIJE: Cilj ove studije je određivanje rizičnih grupa pacijenata i faktora kao i profilaktičkih mjera za kontrastnu nefropatiju nakon koronarografije. U studiju je uključeno 200 pacijenata (dijabetičari i nedijabetičari) koji su uradili koronarografiju zbog indikacije na koronarnu bolest.

ZAKLJUČAK: Rizični faktori za nastanak kontrastne nefropatije kod ovih pacijenata su: šećerna bolest, starija životna dob, aplicirana veća količina kontrasta, prethodne bolesti bubrega i srčana slabost.

1.UVOD

Značajan porast kardiovaskularnih oboljenja u posljednjih par decenija u svijetu predstavlja jedan od glavnih zdravstvenih izazova u ukupnom globalnom i socijalnom razvoju društva. Svjetske statistike pokazuju da su kardiovaskularna oboljenja odgovorna za svaku treću smrt, dok su koronarna srčana oboljenja na prvom mjestu uzroka smrti u svijetu (1).

Značajna komplikacija intravaskularnog ordiniranja kontrastnog medijuma je kontrastom indukovana nefropatija (eng. contrast induced nephropathy - CIN) koja je odgovorna za pojavu akutne bubrežne insuficijencije u 11-14,5% slučajeva (22, 23). Najčešće procedure nakon kojih se razvija CIN su koronarna angiografija i kontrastna kompjuterska tomografija (24). Postoje dva objašnjenja za nastanak kontrastom indukovane nefropatije: prvi, direktno toksično djelovanje kontrasta na tubule bubrega (morfološke promjene stanica) i drugi, hemodinamski efekti koje proizvodi kontrastno sredstvo, a dovodi do smanjenja vaskularne rezistencije i posljedične medularne hipoksije (33, 25).

CIN ili akutna bubrežna insuficijencija se definiše kao povećanje vrijednosti serum kreatinina najmanje 0,5 mg/dl (44 mikromol/l) ili 25% do 50% u odnosu na predproceduralne vrijednosti u toku 48 do 72 sata nakon administriranja kontrasta, a u odsustvu drugih objašnjenja za nastanak oštećenja bubrežne funkcije. Riziko faktori za nastajanje kontrast uzrokovane nefropatije su dijabetes melitus, prethodne bolesti bubrega, starost pacijenta, niska snaga srca (ispod 30%), količina apliciranog kontrasta. Uprkos činjenici da se većina pacijenata sa CIN-om spontano oporavi u narednih 10-14 dana (vrijednost serum kreatinina se vraća u početne vrijednosti u navedenom periodu) ovu pojavu treba ozbiljno shvatiti i pratiti zbog mogućnosti komplikacija. Kontrastom uzrokovana nefropatija je razlog prolongirane hospitalizacije, odgovorna je za povećan broj komplikacija, iziskuje potrebu za dijalizom i dovodi do povećanog mortaliteta. Specifična terapija ove pojave ne postoji, uglavnom se radi o simptomatskoj terapiji čiji je fokus u održavanju vodenog i elektrolitskog balansa. Radiolozi imaju značajnu odgovornost u korištenju kontrastnog medija i implementaciji preventivnih mjera za smanjenje rizika pojave CIN-a (34, 35, 36).

Nastanku kontrastom inducirane nefropatije (CIN) osobito su podložni bolesnici sa već oštećenom bubrežnom funkcijom kojih je oko 10% u općoj populaciji. Usljed neupitne povezanosti oštećenja bubrežne funkcije s povišenim rizikom nastanka kardiovaskularnih oboljenja, ti su bolesnici sve češće izloženi dijagnostičkim procedurama sa radiokontrastom. U patofiziologiji nastanka CIN-a navodi se narušavanje bubrežne hemodinamike i mikrocirkulacije, osobito medularne kao posebno vulnera-



bilne, djelovanjem jodnog radiokontrasta na promjene tubularne tekućine usljed porasta osmolariteta i viskoznosti kontrastnog filtra. Hiperosmolarna kontrastna sredstva imaju osmolaritet 1.400-1.800 mosmol/kg, hipoosmolarna 500-850 mosmol/kg, a izoosmolarna oko 290 mosmol/kg. Neosporno je i direktno citotoksičko djelovanje joda na stanice tubula i glomerula. Doza od 100 ml radiokontrasta koncentracije 300 mg I/ml sadrži 30 g joda. Taloženje proteinskog detritusa kao i precipitiranje uričke kiseline mogu dodatno oštetiti stanice bubrežnih tubula (37, 38, 39).

Na životinjskim modelima radiokontrast prvo izaziva vazodilataciju na koju se na-dovezuje perzistentna i intezivna vazokonstrikcija, ali je uzrok vazokonstriktorne faze još nejasan. Registrirane su razlike nastanka CIN-a s obzirom na mjesto injeciranja radio-kontrasta, pa je znatnija pojava nefropatije prilikom intraarterijske administracije, a i femoralni pristup je vulnerabilniji u odnosu na radijalni. Vjeruje se da je to usljed potrebe za većim volumenom kontrasta, kao i moguće embolizacije bubrežne mikrocirkulacije ateroskelotskim česticama kod već ranije le-dirane stijenke arterija. Ponavljanje pretrage unutar 72 sata donosi visoki rizik razvoja CIN-a. Neospornu prednost pred hiperosmolalnim jodnim radiokontrastima ima upotreba onih hipoosmolarnih (ioheksol, iopamidol). U kardiološkoj literaturi postoji pokušaj jed-nostavnog izuma (risk-score) u predviđanju

razvoja CIN-a te rizik za potrebom liječenja dijalizom. Navedeni materijal je dostupan kao Riskof Contrast-Induced Nephropathy Calculator (40, 41).

A osnovni klinički rizični faktori za razvoj CIN-a kod pacijenata kod kojih se planira koronarografija i PCI su:

- sistolni arterijski pritisak <80 mmHg
- prisustvo intraaortalne balon pumpe
- izražena srčana slabost
- životna dob iznad 75 godina
- vrijednosti hematokrita <0,39 kod muškaraca odnosno
- <0,35 kod žena
- dijabetes
- visoka osmolarnost kontrastnog sred-stva
- volumen kontrasta više od 100 ml
- prisutno renalno oštećenje

Kod pacijenata s kliničkim faktorima rizika za razvoj CIN-a poželjno je dnevno pratiti vrijed-nost kreatinina, uree i kalija tokom tri naredna dana, te ukoliko je porast dušičnih substanci progresivan i prelazi 25% početne vrijednosti, obavezno kontaktirati nefrologa. U prevenciji je preporučeno ordinirati 1ml/kg/h fiziološke tekućine tijekom 6-12 sati prije i nakon prove-denog postupka, uz statine, kao što smo naveli, te acetilcistein u dozi od 1.200 ml.(42, 34).

Rizik za pojavu oštećenja bubrežne funkcije kontrastom je povećan kod:

- jače dehidracije (pacijent treba biti dobro hidriran),
- davanja većih količina kontrastnog sredstva,
- već postojeće renalne bolesti (akutno zatajenje bubrega se javlja u značajno većem postotku bolesnika sa kroničnim zatajenjem bubrega, a iznimno rijetko u pacijenata s normalnom bubrežnom funkcijom),
- šećerne bolesti sa nefropatijom,
- uzimanja nefrotoksičnih medikamentata,
- srčane insuficijencije (slabija perfuzija bubrega),
- multiplog mijeloma s paraproteinurijom,
- hiperurijemije,
- jake hipertenzije,
- visoke dobi >70 g (43, 44, 45).

HIPOTEZE

RADNA HIPOTEZA: Pacijenti sa dijabetesom melitusom imaju veću incidencu pojave kontrastom izazavane nefropatije (CIN) nakon koronarografije u odnosu na koronarne pacijente bez dijabetes melitusa.

NULTA HIPOTEZA: Pacijenti sa dijabetes melitusom nemaju veću incidencu pojave kontrastom izazavane nefropatije (CIN) nakon koronarografije u odnosu na koronarne pacijente bez dijabetes melitusa.

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Odrediti vrijednosti uree i kreatinina kod koronarnih pacijenata kojima je rađena koronarografija sa ventrikulografijom prije i poslije procedure, nakon 24 sata i nakon 48 sati.
2. Odrediti vrijednosti uree i kreatinina kod koronarnih pacijenata sa dijabetes melitusom kojima je rađena koronarografija sa ventrikulografijom prije i poslije procedure, nakon 24 sata i nakon 48 sati.
3. Analizirati količinu kontrasta potrebnu za izvođenje koronarografije sa ventrikulografijom kod svih pacijenata.
4. Statistički obraditi podatke i evaluirati vrijednosti uree i kreatinina prije i nakon procedure, kod obje grupe pacijenata (s osvrtom na količinu kontrasta).
5. U odnosu na dobivene podatke detektovati rizične skupine pacijenata za razvoj kontrastom indukovane nefropatije nakon koronarografije.
6. Predložiti strategiju za ublažavanje pojave kontrastom uzrokovane nefropatije nakon koronarografije.



PACIJENTI I METOD RADA

5.1. PACIJENTI

Studija je prospektivna, deskriptivna i klinička. U studiju je uključeno 200 pacijenata sa koronarnom bolešću koji su podvrgnuti proceduri koronarografije sa ventrikulografijom u Institutu za bolesti srca UKC Sarajevo u periodu od januara 2013. do decembra 2013. Pacijenti su podijeljeni u dvije grupe:

- A. Ispitivana grupa pacijenata (n=100):** Pacijenti oba spola, starosti od 40 do 80 godina starosti, sa diabetes mellitusom koji su bili podvrgnuti proceduri koronarografije sa ventrikulografijom.
- B. Kontrolna grupa pacijenata (n=100):** Pacijenti oba spola, starosti od 40 do 80 godina starosti, koji su bili podvrgnuti proceduri koronarografije sa ventrikulografijom, a nemaju prateću bolest diabetes mellitus.

Kriterij za isključenje pacijenata iz studije:

- pacijenti sa povećanim vrijednostima uree i kreatinina (kreatinin preko 200 mmol/l)
- pacijenti sa EF ispod 20%

METOD RADA

Za izvođenje koronarografije pacijenti su morali biti kratko hospitalizirani. Dan prije procedure su bili primljeni na odjel Instituta za srce UKC gdje su im urađeni osnovni laboratorijski nalazi (krvna slika, urea, kreatinin, transaminaze, te APTT i INR). Također su prethodno obavili ergometrijski test i imali urađen ultrazvuk srca .

Koronarografija se izvodila u specijalno opremljenom laboratoriju za kateterizaciju srca Instituta za bolesti srca UKC Sarajevo na aparatu Artist Zee. Preko femoralne arterije kroz posebno dizajnirani kateter ubrizgavalo se kontrastno sredstvo u koronarne arterije i uz pomoć RTG zračenja prikazivao vaskularni crtež srca. Kontrastno sredstvo se injektiralo putem injektora za automatsko davanje infuzije i kontrastnih sredstava, sa kontinuiranim propiranjem i ispiranjem sistema, firme ACIST CVI. Za izvođenje procedure koronarografije u Institutu za bolesti srca UKC Sarajevo koristilo se niskoosmolarno jedno kontrastno sredstvo Vispaque (320mg/ml).

Priprema pacijenta za koronarografiju je obuhvatala i brijanje pacijenta u području desne preponske jame i zabranu unosa hrane najmanje 6 sati prije procedure. Sljedeći dan, sat prije procedure pacijentima se ordiniralo 10 mg Apaurina i.m. U aseptičnim uslovima ljekar interventni kardiolog je u sali za kateterizaciju punktirao arteriju femoralis, najčešće sa desne strane. Koronarni krvni sudovi su se prikazivali iz više projekcija.

Tokom procedure pacijentima se kontinuirano mjerio krvni pritisak i srčana frekvenca jer promjene ovih parametara mogu dovesti do hemodinamske nestabilnosti pacijenta i teških aritmija koje mogu rezultirati njegovom smrću.

Nakon procedure pacijenti su bili ponovno vraćeni na odjel u ležećem položaju, a na mjesto punkcije se postavljala vrećica sa pijeskom da bi se krvarenje iz arterije zaustavilo i spriječilo nastajanje krvnog ugruška. Pacijenti su mirovali narednih 12 sati i forsirani da piju što više tekućine da bi se kontrast što brže eliminisao.

Nakon 24 sata i nakon 48 sati ponovno su se kontrolisale vrijednosti uree i kreatinina kao i drugih parametara (transaminaze, troponin..) u Biohemijskom laboratoriju UKC Sarajevo te su se unosile u posebne tabele. Vrijeme trajanja procedure, količina ordiniranog kontrasta za koronarografiju kao i doza zračenja su se također unosile.



REZULTATI

Statistička obrada podataka

Numerički podaci predstavljeni su kao medijan sa interkvartalnim rasponom jer je distribucija podataka asimetrična. U istraživanju su korištena dva testa i to Mann-Whitnijev test i Kruskal-Wallis test za višestruka poređenja. P vrijednost <0.05 smatrala se značajnom. Podaci su bili analizirani pomoću Arcus QuickStat Biomedical programa.

Karakteristike ispitivane populacije

	Grupa 1 (n=100)	Grupa 2 (n=100)	P
Spol (m)	78	72	
Godine (median – IQR)	60 (53-68)	63 (55,3-68)	p = 0.0971
ŠUK mmol/l (median – IQR)	5,7 (5-6,5)	7,3 (6,1-9,9)	p < 0.0001
Dužina skopije (median – IQR)	4,6 (2,7-7,5)	3,3 (1,6-6,1)	p = 0.0082
Doza zračenja mSV (median – IQR)	13,2 (9,6-25,3)	12,5 (7,4-20,7)	p = 0.0368
Dužina procedure minuta (median – IQR)	40 (30-50)	40 (30-50)	p = 0.3338
Količina kontrasta (median – IQR)	150 (115-210)	139 (100-180)	p = 0.0413
Ejeksiona frakcija (%) (median – IQR)	45 (40-50)	45 (35-50)	p = 0.0267
Urea mmol/l (median – IQR)			
Prije procedure	6,1 (4,9-7,4)	7,2 (5,8-8,4)	p = 0.0009
24h poslije procedure	7 (5,9-8,9)	9,1 (7,5-11,3)	p < 0.0001
48h poslije procedure	7 (5,2-9,1)	8,4 (6,5-10,9)	p = 0.0018
Kreatinin mmol/l (median – IQR)			
Prije procedure	80 (70-94)	80 (73-89,8)	p = 0.3327
24h poslije procedure	95 (85-120)	105 (89,3-126,5)	p = 0.0235
48h poslije procedure	90 (79-115)	100 (82-120)	p = 0.0611

Grupa 1 – pacijenti bez šećerne bolesti, Grupa 2 – pacijenti sa šećernom bolesti, IQR = interkvartalni raspon, ŠUK – vrijednosti šećera u krvi, $p < 0.05$ prema Mann-Whitnijevom testu.

7.1. Spolna struktura pacijenata

Tabela 1. Tabela prikaz spolne strukture pacijenata

Pacijenti	Kontrolna grupa	Ispitivana grupa	
Muški spol	78	72	
Ženski spol	22	28	

Na tabeli 1 je prikazana spolna struktura pacijenata ispitivane grupe (grupa sa pratećom dijagnozom diabetes mellitus) i kontrolne skupine pacijenata (pacijenti bez prateće dijagnoze diabetes mellitus). Statistička obrada je pokazala da se radi o homolognim grupama jer je nivo signifikantnosti $p = 0,0971$.

7.2. Starosna struktura pacijenata

Tabela 2. Starosna struktura pacijenata obje grupe

Pacijenti	Kontrolna grupa (n=100)	Ispitivana grupa (n=100)
Godine (median – IQR)	60 (53-68)	63 (55,3-68)
Nivo signifikantnosti		$p = 0,3338$

IQR = interkvartalni raspon, $p < 0.05$ prema Mann-Whitnijevom testu

Na tabeli 2 i je prikazana starosna struktura ispitivane i kontrolne skupine pacijenata. Grupe su homologne jer je nivo signifikantnosti $p = 0,3338$.



7.3. Dužina trajanja procedure koronarografije

Tabela 3. Tabela prikaz dužine trajanja koronarografije (min) obje grupe

Pacijenti	Kontrolna grupa	Ispitivana grupa	
Dužina procedure (median– IQR)	40 (30-50)	40 (30-50)	p = 0.3338

IQR = interkvartilni raspon, $p < 0.05$ prema Mann-Whitnijevom testu.

Na tabeli 3 je prikazana dužina trajanja procedure koronarografije izražena u minutama kod obje grupe pacijenata. Statističkom obradom je utvrđeno da ne postoji signifikantna razlika u trajanju procedure koronarografije kod pacijenata, $p = 0.3338$.

7.4. Dužina trajanja skopije tokom izvođenja koronarografije

Tabela 4. Dužina skopije tokom izvođenja koronarografije (u minutama) u odnosu na grupe pacijenata

Pacijenti	Kontrolna grupa	Ispitivana grupa	
Dužina skopije (median – IQR)	4,6 (2,7-7,5)	3,3 (1,6-6,1)	p = 0.0082

IQR = interkvartilni raspon, $p < 0.05$ prema Mann-Whitnijevom testu.

Na tabeli 4 je prikazana dužina skopije prilikom izvođenja procedure koronarografije izražena u minutama kod obje grupe pacijenata. Statističkom obradom je ustanovljeno da ne postoji signifikantna razlika u grupama, $p = 0,0082$.

Tabela 5. Prikaz količine kontrasta (ml) upotrebljenog za izvođenje interventne kardiološke procedure

Pacijenti	Kontrolna grupa	Ispitivana grupa	
Količina kontrasta (median – IQR)	157,86 ml (50-340)	149,15 ml (49-310)	p = 0.0413

IQR = interkvartilni raspon, $p < 0.05$ prema Mann-Whitnijevom testu.

Na tabeli 5 je prikazana količina kontrasta (ml) ordinirana pacijentima obje grupe za izvođenje koronarografije. Statističkom obradom podataka došlo se do zaključka da postoji signifikantna razlika ($p = 0.0413$) u količini kontrasta u odnosu na grupe pacijenata. Pacijenti sa diabetes melitusom, tj. pacijenti ispitivane grupe su primili manje kontrasta u odnosu na pacijente kontrolne grupe.

Tabela 6. Prikaz doze zračenja (mSV) tokom koronarografije kod obje grupe pacijenata

Pacijenti	Kontrolna grupa	Ispitivana grupa	
Doza zračenja mSV (median – IQR)	13,2 (9,6-25,3)	12,5 (7,4-20,7)	$p = 0.0368$

IQR = interkvartilni raspon, $p < 0.05$ prema Mann-Whitnijevom testu.

Na tabeli 6 su prikazane doze zračenja kod obje grupe pacijenata tokom izvođenja koronarografije. Statističkom obradom je ustanovljeno da postoji statistički značajna razlika u količini zračenja $p = 0.0368$. Manje zračenje je bilo u ispitivanoj grupi pacijenata.

Tabela 7. Tabela prikaz vrijednosti šećera u krvi pacijenata u odnosu na grupe

Pacijenti	Kontrolna grupa	Ispitivana grupa	
ŠUK mmol/l (median – IQR)	5,7 (5-6,5)	7,3 (6,1-9,9)	$p < 0.0001$

IQR = interkvartilni raspon, ŠUK – vrijednosti šećera u krvi, $p < 0.05$ prema Mann-Whitnijevom testu.

Na tabeli 7 je prikazana vrijednost šećera u krvi pacijenata kontrolne i ispitivane grupe pacijenata prije izvođenja koronarografije. Statističkom obradom je utvrđeno da postoji statistički značajna razlika između grupa pacijenata u vrijednosti šećera u krvi jer je nivo signifikantnosti $p < 0.0001$.



Tabela 8. Tabelarni prikaz vrijednosti uree prije, 24 i 48 sati nakon koronarografije kod pacijenata kontrolne grupe

Urea mmol/l (median – IQR)	Kontrolna skupina pacijenata (n=100)
Prije procedure	6,1 (4,9-7,4) ^{A,B}
24h poslije procedure	7 (5,9-8,9)
48h poslije procedure	7 (5,2-9,1)

p<0.05 prema Kruskal-Wallis testu, Ap<0.0001 u odnosu na vrijednosti uree 24h nakon procedure, Bp =0.0007 u odnosu na vrijednosti uree 48h nakon procedure

Tabela 9. Tabelarni prikaz vrijednosti uree prije, 24 i 48 sati nakon koronarografije kod pacijenata ispitivane grupe

Urea mmol/l (median – IQR)	Ispitivana grupa pacijenata (n=100)
Prije procedure	7,2 (5,8-8,4) ^{C,D}
24h poslije procedure	9,1 (7,5-11,3)
48h poslije procedure	8,4 (6,5-10,9)

p<0.05 prema Kruskal-Wallis testu Cp<0.0001 u odnosu na vrijednosti uree 24h nakon procedure, Dp< 0.0001 u odnosu na vrijednosti uree 48h nakon procedure.

U grupi pacijenata bez šećerne bolesti bila je statistički signifikantna razlika između vrijednosti uree prije procedure u odnosu na vrijednosti uree 24h i 48h nakon procedure.

Također, u grupi pacijenata sa šećernom bolesti bila je statistički signifikantna razlika između vrijednosti uree prije procedure u odnosu na vrijednosti uree 24h i 48h nakon procedure.

Tabela 10. Tabelarni prikaz vrijednosti kreatinina prije, 24 i 48 sati nakon koronarografije kod pacijenata kontrolne grupe

Kreatinin mmol/l (median- IQR)	Kontrolna grupa pacijenata (n=100)
Prije procedure	84,83 (45-141) ^{A,B}
24 sata nakon procedure	95 (85-120)
48 sati nakon procedure	95,61 (60-183)

Cp<0.0001 u odnosu na vrijednosti kreatinina 24h nakon procedure, Dp<0.0001 u odnosu na vrijednosti kreatinina 48h nakon procedure, Ep=0.0317 u odnosu na vrijednosti kreatinina 48h nakon procedure.

Tabela 11. Tabelarni prikaz vrijednosti kreatinina prije, 24 i 48 sati nakon koronarografije kod pacijenata ispitivane grupe

Kreatinin mmol/l (median-IQR)	Ispitivana grupa pacijenata (n=100)
Prije procedure	84,77 (46-161) ^{C,D}
24 sata nakon procedure	105 (89,3-126,5) ^E
48 sati nakon procedure	99,03 (63-240)

p<0.05 prema Kruskal-Wallis testu, A p< 0.0001 u odnosu na vrijednosti kreatinina 24h nakon procedure, Bp =0.0005 u odnosu na vrijednosti kreatinina 48h nakon procedure.

U grupi pacijenata bez šećerne bolesti bila je statistički signifikantna razlika između vrijednosti kreatinina prije procedure u odnosu na vrijednosti kreatinina 24h i 48h nakon procedure. Također, u grupi pacijenata sa šećernom bolesti bila je statistički signifikantna razlika između vrijednosti kreatinina prije procedure u odnosu na vrijednosti kreatinina 24h i 48h nakon procedure. U grupi pacijenata sa šećernom bolesti bila je i statistički signifikantna razlika između vrijednosti kreatinina 24h i 48h nakon procedure.



Tabela 12. Pojava kontrast indukovane nefropatije u odnosu na grupe pacijenata

	Ispitivana grupa (n=100)	Kontrolna grupa (n=100)	p
Pacijenti sa CIN	16 (16%)	11 (11%)	p<0.0001
Pacijenti bez CIN	84 (84%)	89 (89%)	p<0.0001

Tabela 13. Prikaz karakteristika pacijenata ispitivane grupe kod kojih je došlo do pojave kontrastne nefropatije nakon interventne kardiološke procedure

Karakteristike ispitanika	n
Ukupan broj	16
Spol (muški)	12
Starosna dob (godina)	45-76
Vrijednost kreatinina prije procedure umol/l	58-159
Vrijednost kreatinina poslije procedure umol/l	102-240
Količina upotrebljenog kontrasta (ml)	43-210

Tabela 14. Prikaz karakteristika pacijenata kontrolne grupe kod kojih je došlo do pojave kontrastne nefropatije nakon interventne kardiološke procedure

Karakteristike ispitanika	n
Ukupan broj	11
Spol (muški)	9
Starosna dob (godina)	61-70
Vrijednost kreatinina prije procedure umol/l	45-119
Vrijednost kreatinina poslije procedure umol/l	106-222
Količina upotrebljenog kontrasta (ml)	115-340

DISKUSIJA

Razvojem i masovnijom upotrebom radioloških procedura sa upotrebom kontrasta pojavile su se i komplikacije u vezi s upotrebom kontrasta, među kojima posebno mjesto zauzima kontrast indukovana nefropatija. Definiše se kao povećanje vrijednosti serum kreatinina najmanje 0,5 mg/dl (44 mikromol/l) ili 25% do 50% u odnosu na predproceduralne vrijednosti u toku 48 do 72 sata nakon administriranja kontrasta, a u odsustvu drugih objašnjenja za nastanak oštećenja bubrežne funkcije. Pojavljuje se u 11-14,5% slučajeva. Riziko faktori za nastajanje kontrast uzrokovane nefropatije su dijabetes melitus, prethodne bolesti bubrega, starost pacijenta, niska snaga srca (ispod 30%) te količina apliciranog kontrasta. Uprkos činjenici da se većina pacijenata sa CIN-om spontano oporavi u narednih 10-14 dana (vrijednost serum kreatinina se vraća u početne vrijednosti u navedenom periodu) i da specifična terapija ove pojave ne postoji (uglavnom se radi o simptomatskoj terapiji čiji je fokus u održavanju vodenog i elektrolitskog balansa), ovu pojavu treba ozbiljno shvatiti i pratiti zbog mogućnosti težih komplikacija (45, 46).

Zbog svega navedenog, kao i zbog činjenice da se u Institutu za bolesti srca UKC Sarajevo godišnje uradi 1 200 koronarografija sa i bez PCI procedure, odlučio sam se za ovu studiju. U studiji su komparirane vrijednosti kreatinina prije procedure te nakon 24 i nakon 48 sati u dvije grupe pacijenata koji su bili podvrgnuti proceduri ispitivanja koronarnih sudova srca-koronarografiji. Cilj je bio ustanoviti grupe pacijenata koji su imali povećanje kreatinina za 25-50% u postproceduralnom periodu u odnosu na vrijednost kreatinina prije procedure i pokušati ustanoviti razlog pojave CIN-a kod tih pacijenata.

Ispitanici (n=200) su bili podijeljeni u dvije grupe: ispitivana grupa pacijenata je obuhvatala 100 pacijenata sa pratećom dijagnozom šećerne bolesti koji su bili podvrgnuti koronarografiji, dok je kontrolna skupina pacijenata (n=100) obuhvatala pacijente bez prateće šećerne bolesti, također podvrgnute proceduri koronarografije. U ispitivanoj grupi je bilo 72 pacijenta i 28 pacijentica (72% muških, 28% ženskih pacijenata), dok je u kontrolnoj grupi bilo 78 pacijenata i 22 pacijentice (78% muških i 22% ženskih pacijenata). Statistička obrada je pokazala da se radi o homolognim grupama (p=0,0971). Razlog za ovakvu zastupljenost se nalazi u činjenici da je incidenca kardiovaskularnih oboljenja oko tri puta veća u muškaraca nego u žena, a mortalitet od kardiovaskularnih bolesti je oko pet puta veći kod muškaraca nego kod žena. Kardiovaskularne bolesti su rijetke kod žena do menopauze ukoliko nisu oboljele od dijabetesa melitusa ili hiperlipidemije. (46, 47).



Prosječna starost ispitanika ispitivane grupe je bila 63 godine, dok je prosječna starost pacijenata kontrolne skupine bila 60 godina. Komparacijom starosne dobi pacijenata obje grupe i statističkom obradom podataka je ustanovljeno da su grupe homologne jer je nivo signifikantnosti $p=0,3338$. Ovo govori u prilog činjenici da kardiovaskularne bolesti zbog razvoja ateroskleroze uglavnom napadaju pacijente starije životne dobi. Međutim, nepravilnim stilom života kojeg karakteriše pušenje, prekomjernom ishranom i bez tjelovježbe, starosna dob za razvoj ishemijske bolesti srca se sve više smanjuje (49.50).

Dužina izvođenja procedure koronarografije je prosječno trajala oko 40 minuta u obje grupe pacijenata što ukazuje da nema signifikantne razlike u grupama ($p=0,3338$) u trajanju procedure. Naime, Institut za bolesti srca UKC Sarajevo raspolaže dobro uigranim timovima za izvođenje koronarografije gdje ta procedura traje u skladu sa standardima izvođenja koronarografije (49).

Prosječna dužina skopije, tj. direktno zračenje pacijenta (izraženo u minutama) potrebno za izvođenje koronarografije je u ispitivanoj grupi iznosilo 3,3 minute, a u kontrolnoj skupini pacijenata 4,6 minuta. Statističkom obradom je ustanovljeno da ne postoji signifikantna razlika u grupama jer je $p=0,0082$. Savremeni trend u dijagnostici pacijenata pri kojoj se koristi direktno zračenje je što kraća i brža procedura i zbog pacijenata, a i osoblja (51,3).

U radu se ispitivala doza zračenja mjerena u milisivertima (mSv) na cm^2 površine tijela. U ispitivanoj grupi pacijenata doza zračenja je iznosila 12,5 mSv, dok je u kontrolnoj skupini iznosila 13,2 mSv. Manja količina zračenja je bila u ispitivanoj grupi pacijenata, a nivo signifikantnosti je iznosio $p = 0.0368$.

S obzirom na to da je šećerna bolest jedan od riziko faktora za nastanak CIN-a, u ovom radu se ispitivala vrijednost šećera u krvi svih pacijenata prije procedure. Vrijednost šećera u krvi pacijenata kontrolne skupine prije procedure je iznosila 5,7 mmol/, dok je u krvi pacijenata ispitivane grupe pacijenata iznosila 7,3 mmol/l. Statističkom obradom utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između grupa jer je nivo signifikantnosti $p<0.0001$.

Za ispitivanje renalne funkcije pacijenata koji su se podvrgnuli invazivnoj kardiološkoj proceduri koristio se biohemijski pokazatelj urea i kreatinin. Određivala se njihova vrijednost u krvi prije procedure te nakon 24 i 48 sati.

U ispitivanoj grupi pacijenata (pacijenti sa pratećom dijagnozom šećerne bolesti) srednja vrijednost uree je iznosila 7,2 mmol/l prije procedure, a nakon 48 sati 8,4 mmol/l. U kontrolnoj skupini pacijenata srednja vrijednost uree prije procedure je iznosila 6,1 mmol/l, a 48 sati nakon procedure 7 mmol/l. Da se primijetiti da je došlo do blagog povećanja vrijednosti u obje grupe.

Srednja vrijednost serum kreatinina kod pacijenata ispitivane skupine prije procedure je iznosila 84,77 mmol/l, a 48 sati nakon procedure 99,03 mmol/l. U kontrolnoj skupini pacijenata srednja vrijednost serum kreatinina prije procedure je iznosila 84,83 mmol/l, a 48 sati nakon procedure je bila 95,61 mmol/l. Statističkom obradom je dokazan signifikantan porast vrijednosti serum kreatinina 48 sati nakon procedure u obje grupe pacijenata.

Primjenom definicije da povećanje vrijednosti serum kreatinina za 25% do 50% nakon 48 sati administriranja kontrasta, a u odsustvu drugih objašnjenja za nastanak oštećenja bubrežne funkcije, sugeriše na pojavu kontrastom izazvane nefropatije, detektovani su pacijenti sa navedenom promjenom. U ispitivanoj grupi pacijenata 16 pacijenata je imalo značajno povećane (>25%-50%) vrijednosti serum kreatinina nakon 48 sati od administriranja kontrasta što iznosi 16% na cijeli uzorak (52, 53, 54). U kontrolnoj grupi je 11 pacijenata imalo značajno uvećanje vrijednosti serum kreatinina (> 25%-50%) nakon 48 sati od administriranja kontrasta što iznosi 11%. Navedeni rezultati se uklapaju u podatke Kanadske asocijacije radiologa objavljenih u Vodiču za prevenciju kontrastne nefropatije objavljene u junu 2011. godine u kome se navodi da komplikacija intravaskularnog ordiniranja kontrasta, tj. kontrastom indukovana nefropatija se pojavljuje u 11-14,5% slučajeva (55, 32).

Starosna dob pacijenata sa razvojem kontrastne nefropatije u ispitivanoj grupi je iznosila od 45 do 76 godina, a u kontrolnoj skupini od 61 do 70 godina. Ovo upućuje na činjenicu da čak i mlađi pacijenti koji imaju šećernu bolest imaju veću sklonost ka razvoju kontrastne nefropatije u odnosu na pacijente koji nemaju šećernu bolest. U kontrolnoj skupini su samo pacijenti starosne dobi preko 60 godina razvili kontrastnu nefropatiju (56, 57).

Poznato je da količina kontrasta korelira sa pojavom kontrastne nefropatije. Udruženje radiologa Kanade navodi da je najmanja pojava kontrastne nefropatije nakon koronarografije primjećena kod pacijenata koji su primili kontrast u količini od 100 do 140 ml, dok pacijenti koji su primili velike količine kontrasta od 5ml/kg često zahtijevaju dijalizu. Povećan rizik od pojave akutnog bubrežnog popuštanja je primjećen kod pacijenata koji su primili drugu dozu kontrastnog sredstva u narednih 48 sati (65).



U toku ovog istraživanja utvrđeno je da količina kontrasta koja je ordinirana pacijentima sa akutnim popuštanjem bubrega u ispitivanoj grupi je iznosila od 43 ml do 210 ml, dok su pacijenti sa akutnim bubrežnim popuštanjem u kontrolnoj grupi primili od 115 ml do 340 ml. Iz ovog se može zaključiti da je pacijentima sa pratećom dijagnozom šećerne bolesti ordinirana manja količina kontrasta, ali da je veći broj pacijenata razvio kontrast indukovanu nefropatiju. Pacijentima kontrolne skupine je ordinirana veća količina kontrastnog sredstva, a manji broj pacijenata je razvio kontrastnu nefropatiju. Ovo upućuje da je šećerna bolest značajan rizik razvoja kontrastne nefropatije te potvrđuje radnu hipotezu ovog rada (58).

Ovom studijom se uspjelo dokazati da koronarni pacijenti sa pratećom šećernom bolesti izloženi koronarografskom snimanju imaju veću mogućnost razvoja kontrastom indukovane nefropatije. Također, pacijenti starije životne dobi (preko 60 godina), kao i količina ordiniranog kontrasta imaju veliki utjecaj na razvoj navedene pojave nakon koronarografije.

Sve navedeno implicira razvoj strategije za prevenciju akutnog bubrežnog popuštanja nakon administracije kontrasta. Većina studija ukazuje da sljedeći niz postupaka i medikamenata može da utiče na sprečavanje i ublažavanje ove pojave:

- I.v. hidriranje pacijenta - standardna preporuka je 0,9% NaCl 1ml/kg/h 12 sati prije procedure i 12 sati poslije procedure.
- Oralna hidracija - svi pacijenti trebaju se poticati da piju tekućinu i slanu supu nakon procedure da bi se povećao vaskularni volumen.
- Količina kontrasta korelira sa pojavom kontrastne nefropatije. Stoga je potrebno koristiti najmanje potrebnu količinu kontrasta za izvođenje koronarografije (60, 65).
- Odabir kontrastnog sredstva je vrlo značajan. Korištenje izo i hiperosmolarnog kontrastnog sredstva je povezano sa većom pojavom kontrastne nefropatije u odnosu na korištenje hipoosmolarnih kontrastnih sredstava (64).
- Pacijentima se preporučuje izbjegavanje nefrotoksičnih lijekova 48 sati prije procedure (nesteroidna inflamatorna sredstva).
- Farmakološke preventivne mjere podrazumijevaju ordiniranje pacijentima 2 dana prije procedure acetilcistein u dozi od 600 mg.

ZAKLJUČCI

- Akutno bubrežno oštećenje ili kontrastom uzrokovana nefropatija nakon koronarografije je predvidljiva komplikacija koju možemo djelimično spriječiti.
- Rizične grupe pacijenata za razvoj akutnog popuštanja bubrežne funkcije nakon ordiniranja kontrasta su pacijenti sa već razvijenim oštećenjem bubrega, dijabetičari i pacijenti starije životne dobi.
- Značajan faktor za razvoj bubrežnog popuštanja je količina kontrasta koja treba da bude svedena na minimalnu količinu.
- U ispitivanoj grupi pacijenata je detektovano 16 pacijenata (16%) sa razvojem akutnog bubrežnog popuštanja što je u granicama svjetskih standarda.
- U Institutu za bolesti srca UKC Sarajevo pojava akutnog bubrežnog oštećenja nakon koronarografije je u već opisanim vrijednostima svjetskih statistika.
- Strategija za ublažavanje pojave kontrastne nefropatije nakon koronarografije obuhvata adekvatnu hidrataciju pacijenta (prije i tokom procedure), izbjegavanje nefrotoksičnih lijekova prije procedure kao i što manju količinu kontrastnog sredstva potrebnu za izvođenje procedure. Poseban oprez se preporučuje kod pacijenata starije životne dobi i pacijenata sa šećernom bolešću.

Radiolozi i kardiolozi imaju odgovornu ulogu u prepoznavanju kontrastne nefropatije. Stoga moraju biti upoznati sa mogućim rizicima za nastanak kontrastne nefropatije nakon ordiniranja kontrasta kod rizičnih grupa pacijenata kao i preventivnim i kurativnim metodama za rješavanje ove pojave.



LITERATURA

1. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*.2010;122(25):584-636.
2. Gopalakrishnan P, Ragland MM, Tak T. Gender differences in coronary artery disease: review of diagnostic challenges and current treatment. *Postgrad Med*, 2009; 121(2):60-8.
3. Shilov VV, Belevitin AB. Coronarography and ventriculography as a “golden” standard of examining patients with post infarction aneurysms of the left ventricle subjected to surgical treatment. *Vesten Khir Im IIGrek*, 2008;167(3):24-7.
4. Kim JY¹, Moon KW, Yoo KD. Entrapment of a kinked catheter in the radial artery during transradial coronary angiography, *J Invasive Cardiol*. 2012 Jan;24(1):E3-4.
5. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in STElevation Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2481-2489.
6. Hebrang A, Klarić R. Radiologija-novo dopunjeno izdanje, Zagreb, Medicinska naklada, 2007.
7. Bertrand OF, Belisle P, Joyal D. Comparison of transradial and femoral approaches for percutaneous coronary interventions: a systematic review and hierarchical Bayesian meta-analysis. *Am Heart J*. 2012;163:632-648.
8. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet*. 2011;377:1409-1420.
9. Thygesen K, Alpert J, White H. Universal Definition of Myocardial Infarction. Task Force for the Redefinition of Myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2009; 23: 43649.
10. Safian RD, Freed M. The Manual of Interventional Cardiology, Updated 3rd Edition, Physicians, 2005:223-240.
11. Pompa JJ, Kuntz RE, Baim DS. Percutaneous Coronary and Valvular Intervention. Braunwald s heart disease a textbook of cardiovascular medicine (7th edition), Vol 1. Zipes DP, Bonow RO, Libby P, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005:1367-1402.

12. Štambuk K. Utjecaj produžene primjene enoksaparina na incidenciju ishemijskih komplikacija i krvarenja u bolesnika nakon koronarnog stenta, Doktorska disertacija, 2011, Sveučilište u Zagrebu.
13. Guédès A, Dangoisse V, Gabriel L, Jamart J, Chenu P, Marchandise B et al. Low rate of conversion to transfemoral approach when attempting both radial arteries for coronary angiography and percutaneous coronary intervention: a study of 1826 consecutive procedures. *J Invasive Cardiol.* 2010 ;22(9):391-7.
14. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof EL, Fleischmann KE i sur. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2009;116: 418-99.
15. Hebrang A, Klarić-Ćustović R. Radiologija. Zagreb:Medicinska naklada; 2007.
16. Ludwig JW. Coronary Angiography. Utrecht:Boehringer Ingelheim Intl; 2010.
17. Kim JY, Moon KW, Yoo KD. Entrapment of a kinked catheter in the radial artery during transradial coronary angiography. *J Invasive Cardiol.* 2012; 24(1):E3-4.
18. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in STElevation Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2481-2489.
19. Guedes A, Dangoisse V, Gabriel L, Jamart J, Chenu P, Marchandise B i sur. Low rate of conversion to transfemoral approach when attempting both radial arteries for coronary angiography and percutaneous coronary intervention: a study of 1,826 consecutive procedures. *J Invasive Cardiol.* 2010 Sep;22(9):391-7.
20. Bertrand OF, Belisle P, Joyal D, Costerousse O, Rao SV, Jolly SS et al. Comparison of transradial and femoral approaches for percutaneous coronary interventions: a systematic review and hierarchical Bayesian meta-analysis. *Am Heart J.* 2012;163:632-648.
21. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemelä K, Xavier D, Widimsky P i sur. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet.* 2011;377:1409-1420.
22. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD i sur. Universal Definition of Myocardial Infarction. Task Force for the Redefinition of Myocardial infarction of the European Society of Cardiology.. *Eur Heart J* 2009; 23: 43649.



23. Miletić D. Kontrastna sredstva u radiologiji, skripta, Sveučilište u Rijeci-Medicinski fakultet, Katedra za radiologiju, Pristupljeno 9. 4. 2013.
24. Fernandez-Cimadevilla OC, Barriales-Alvarez V, Lozano-Martinez Luengas I. Contrast-induced nephropathy, *Medicina Clínica*, 2011;137(2): 84-90.
25. Humbert, A; Kissling, S; Teta, D Contrast-induced nephropathy, *Revue Medicale Suisse*, 2013, 9(389):1222-1228.
26. Marraccini P, Bianchi M, Fommei E, Palmieri C, Ciriello G, Ciardetti M et al. Contrast medium nephrotoxicity after renal artery and coronary angioplasty. *Acta Radiol*, 2010; 51(4): 462-466.
27. Barrett BJ, Parfrey PS. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N. Engl. J. Med.* 2009; 354 (4): 379–86.
28. Siemens Releases New Angiography Solutions – Artis Q and Artis Q.zen. [Internet]. Dostupno na <http://www.mdbuyline.com/siemens-releases-new-angiography-solutions-artis-q-and-artis-q-zen#sthash.cyIdJK0k.dpuf>.
29. Guédès A, Dangoisse V, Gabriel L, Jamart J, Chenu P, Marchandise B et al. Low rate of conversion to transfemoral approach when attempting both radial arteries for coronary angiography and percutaneous coronary intervention: a study of 1,826 consecutive procedures. *J Invasive Cardiol*. 2010;22(9):391-7.
30. Bertrand OF, Bélisle P, Joyal D, Costerousse O, Rao SV, Jolly SS et al. Comparison of transradial and femoral approaches for percutaneous coronary interventions: a systematic review and hierarchical Bayesian meta-analysis. *Am Heart J*. 2012;163(4):632-48.
31. Allie DE, Hebert CJ, Walker CM. Automated Contrast Injection and Targeted Renal Therapy: Strategies to Prevent Contrast-Induced Nephropathy and Treat Renal Insufficiency in Patients with Peripheral Arterial Disease. *Vascular Disease Management* 2009;3(3):1-7.
32. Ferebee D, Scoville G. *A Cinical Series of Cardiovascular Angiography: Part II*. Saint Thomas Hospital in Nashville, Tennessee. Adoption of new contrast injection method: Impact on costs, patient length-of-stay, and physician and staff satisfaction. May 2009 [Internet]. Dostupno na <http://acist.com/wp-acist/wp-content/uploads/2012/02/ST.-THOMAS-WHITE-PAPER.pdf>.
33. Edelstein CL. Biomarkers in kidney disease. San Diego:Academic Press; 2011.
34. Quintavalle C, Brenca M, De Micco F, Fiore D, Romano S, Romano MF et al. In vivo and in vitro assessment of pathways involved in contrast media-induced renal cells apoptosis. *Cell Death Dis*. 2011 May 12;2:e155.
35. Elsayed EF, Tighiouart H, Griffith J, Kurth T, Levey AS, Salem D et al. Cardiovascular disease

- and subsequent kidney disease. [Arch Intern Med.](#) 2007; 167(11):1130-6.
36. Dong M, Jiao Z, Liu T, Guo F, Li G. Effect of administration route on the renal safety of contrast agents: a meta-analysis of randomized controlled trials. [J Nephrol.](#) 2012 ;25(3):290-301.
 37. Stratt P, Bozzola C, Quaglia M. Contrast nephropathy has to be differentiated from renal damage due to atheroembolic disease. [J Nephrol.](#) 2012;25:282-9
 38. Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB, [Kotlewski A](#), [Aharonian VJ](#), [Desai N](#) et al. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. [JAMA.](#) 2008;300(9):1038-46.
 39. Reddan D, Laville M, Garovic VD. Contrast-induced nephropathy and its prevention: What do we really know from evidence-based findings? [J Nephrol.](#) 2009; 22(3):333-51.
 40. Lewington A, [Kanagasundaram S](#). Renal Association Clinical Practice Guidelines on acute kidney injury. [Nephron Clin Pract.](#) 2011;118 Suppl 1:c349-90.
 41. Koyner JL, Vaidya VS, Bennett MR, Ma Q, Worcester E, Akhter SA. Urinary Biomarkers in the Clinical Prognosis and Early Detection of Acute Kidney Injury. [Clin J Am Soc Nephrol.](#) 2010; 5:2154–65.
 42. Belavić Ž. The kidney and contrast agents. [Cardiol Croat.](#) 2008;3(11):98-100
 43. Roubin S, Abu-Assi E, Ocaranza-Sanchez R, Castiñeira M, Lopez A, Bouzas N et al. Contrast induced nephropathy and bleeding: A bidirectional link with prognostic value in ACS ACS. [J Am Coll Cardiol.](#) 2013;5:61.
 44. Wu Y, Xu WL, Xia W, Shao Y, Xie F, Zhang C. High dose statins prevents contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome. [Am J Hypertens.](#) 2012;25:72..
 45. [Weiner DE](#), Tighiouart H, [Ladik V](#), [Meyer KB](#), [Zager PG](#), [Johnson DS](#). Oral intradialytic nutritional supplement use and mortality in hemodialysis patients. [Am J Kidney Dis.](#) 2014;63(2):276-85.
 46. Aghel A, Shrestha K, Mullens W, Borowski A, Tang W. Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Predicting Worsening Renal Function in Acute Decompensated Heart Failure. [J Card Fail.](#) 2010; 16: 49–54.
 47. Deutsches Röntgen-Museum (Hrsg.). Die Augen des Professors. Wilhelm Conrad Röntgen. Eine Kurzbiografie. Vergangenheitsverlag, Berlin 2008.
 48. Lee HC, Sheu SH, Yen HW, Lai WT, Chang JG. JNK/ATF2 pathway is involved in iodinated contrast media-induced apoptosis. [Am J Nephrol.](#) 2009; 31: 125–133.
 49. Briguori C, Visconti G, [Focaccio A](#), [Airoldi F](#), [Valgimigli M](#), [Sangiorgi GM](#) et al. Insufficiency After Contrast Media Administration Trial II (REMEDIAL II): RenalGuard System in high-risk patients for contrast-induced acute kidney injury. [Circulation.](#)



- 2011;124(11):1260-9.
50. [Levey AS](#), [Stevens LA](#), [Schmid CH](#), [Zhang YL](#), [Castro AF 3rd](#), [Feldman HI](#) et al. [CKD-EPI \(Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration\)](#). A new equation to estimate glomerular filtration rate. [Ann Intern Med.](#) 2009; 150(9):604-12.
 51. Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. [J Am Soc Nephrol.](#) 2009;20(11):2305-2313.
 52. Matsushita K, Selvin E, Basch LD, Astor BC, Coresh J. Risk implications of the new CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the MDRD Study equation for estimated GFR: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. [Am J Kidney Dis.](#) 2010;55(4):648-659.
 53. [Laskey W](#), [Aspelin P](#), [Davidson C](#), [Rudnick M](#), [Aubry P](#), [Kumar S](#) et al. Nephrotoxicity of iodixanol versus iopamidol in patients with chronic kidney disease and diabetes mellitus undergoing coronary angiographic procedures. [Am Heart J.](#) 2009;158(5):822-828.
 54. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration): a new equation to estimate glomerular filtration rate. [Ann Intern Med.](#) 2009;150:604–612.
 55. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof EL, Fleischmann KE et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. [Circulation.](#) 2009;116: 418-99.
 56. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof E, Fleischmann KE et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. [Circulation.](#) 2009;116: 418-99.
 57. Reddan D, Laville M, Garovic VD Contrast-induced nephropathy and its prevention: what do we really know from evidence-based findings? [J Nephrol.](#) 2009;22:333-351
 58. Bertrand OF, [Bélisle P](#), Joyal D, [Costerousse O](#), [Rao SV](#), [Jolly SS](#) et al. Comparison of transradial and femoral approaches for percutaneous coronary interventions: a systematic review and hierarchical Bayesian meta-analysis. [Am Heart J.](#) 2012 ;163(4):632-48.
 59. [Ledneva E](#), [Karie S](#), [Launay-Vacher V](#), [Janus N](#), [Deray G](#). Renal safety of gadolinium-based contrast media in patients with chronic renal insufficiency. [Radiology.](#) 2009 Mar;250(3):618-28.
 60. [Palevsky PM](#), [Liu KD](#), [Brophy PD](#), [Chawla LS](#), [Parikh CR](#), [Thakar CV](#) i sur.KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. [Am J Kidney Dis.](#) 2013 ;61(5):649-72.



61. [Weisbord SD](#), [Palevsky PM](#). Strategies for the prevention of contrast-induced acute kidney injury. [Curr Opin Nephrol Hypertens](#). 2010;19(6):539-49.
62. [Heinrich MC](#), [Häberle L](#), [Müller V](#), [Bautz W](#), [Uder M](#). Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: meta-analysis of randomized controlled trials. [Radiology](#). 2009;250(1):68-86.
63. [From AM](#), [Al Badarin FJ](#), [McDonald FS](#), [Bartholmai BJ](#), [Cha SS](#), [Rihal CS](#). Iodixanol versus low-osmolar contrast media for prevention of contrast induced nephropathy: meta-analysis of randomized, controlled trials. [Circ Cardiovasc Interv](#). 2010;3(4):351-8.
64. White SL, Polkinghorne KR, Atkins RC, Chadban SJ. Comparison of the prevalence and mortality risk of CKD in Australia using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study GFR estimating equations: the AusDiab (Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle) Study. [Am J Kidney Dis](#). 2010;55(4):660-70.
65. Benko A, Fraser M, Magner P, Capusten B, Barret B, Myers A et al. Canadian Association of Radiologists: Consensus Guidelines for the Prevention of Contrast- Induced nephropathy. [Can J Assoc Radiol](#), 2011;58(2): 79-87.