

FISIOPATOLOGIA E PREVENZIONE DELLA INSUFFICIENZA RENALE ACUTA DA MEZZO DI CONTRASTO

G. Graziani¹, V. Degnoni¹, S. Oldani¹, M. Buskermolen¹, G. Brambilla²

¹ U.O. di Medicina d'Urgenza e Nefrologia; ² U.O. di Radiologia e Diagnostica per Immagini, Istituto Clinico Humanitas IRCCS, Rozzano (MI)

Pathophysiology and prevention of contrast-induced acute renal failure

Although the infusion of iodinated contrast media in diagnostic and interventional procedures may cause acute renal failure (ARF) especially in older or diabetic patients with preexisting nephropathy, these procedures are often unavoidable. Contrast medium-induced ARF is defined as an increase in serum creatinine of 0.5 mg/dL or a 25% or greater relative increase from baseline within 72 hours of iodinated contrast medium infusion. Because it is often very difficult to employ alternative diagnostic procedures, it is mandatory to adopt prophylactic protocols to prevent radiocontrast nephropathy. Renal hemodynamic lesions leading to medullary hypoxia, oxygen free radicals inducing tubular cell alterations, and parenchymal vasoconstriction are the main factors in the pathogenesis of contrast-induced ARF.

Among the many proposed protocols to prevent contrast-induced renal toxicity, the most effective procedure is hydration with 1 mL/kg/h of isotonic saline solution in the 12 hours before and after contrast medium infusion. Promising results in terms of cardiac and renal protection have been reported in a recent trial with the use of high-dose N-acetylcysteine acting as an oxygen free radical scavenger: an intravenous bolus of 1200 mg N-acetylcysteine was given before coronary angiography followed by 1200 mg orally twice a day for 48 hours after the procedure. The protective effect seemed to involve not only the kidney: the drug was found to induce a significant reduction of the necrotic area in myocardial infarction. (G Ital Nefrol 2007; 24: (Suppl. S38) S20-4)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Acute renal failure,
Contrast media nephropathy,
Prevention

PAROLE CHIAVE:

Insufficienza renale acuta,
Nefropatia da mezzo di contrasto,
Prevenzione

✉ Indirizzo degli Autori:

Prof. Giorgio Graziani
U.O. di Medicina d'Urgenza e Nefrologia
Istituto Clinico Humanitas IRCCS
Via Manzoni, 56
20089 Rozzano (MI)
e-mail: giorgio.graziani@humanitas.it

Si definisce Insufficienza Renale Acuta (IRA) da Mezzo di Contrasto (MDC) la riduzione della funzione renale, espressa come incremento del 25% o di 0.5 mg/dL della creatininemia rispetto al valore basale, che si verifica dopo 48-72 ore dal termine della infusione di un MDC iodato, impiegato per indagini radiologiche o interventi di radiologia interventistica. In quest'ultimo caso deve essere valutata la diagnosi differenziale con la malattia ateroembolica dell'arteria renale provocata dalla embolizzazione del microcircolo renale e di altri distretti corporei da cristalli di colesterolo liberati in circolo dal trauma esercitato dal cateterino endoarterioso che può provocare lesioni all'endotelio rivestente le placche di colesterolo.

L'IRA da MDC è abitualmente un fenomeno transito-

rio, la creatininemia raggiunge un picco entro il 3° giorno dall'infusione del MDC e ritorna ai valori basali entro 8-10 giorni.

INCIDENZA DELLA IRA DA MDC

Rappresenta la terza causa di IRA nei pazienti ospedalizzati, la manovra di radiologia interventistica più spesso in causa è la coronarografia. A questo proposito va considerato che questo esame viene abitualmente effettuato a pazienti anziani con vasculopatia polidistrettuale concomitante a nefroangiosclerosi ed a ridotta riserva funzionale renale. L'incidenza di IR irreversibile è pari al 10% e la mortalità indotta da altre comorbidità può giungere al 36% (1, 2).

FATTORI DI RISCHIO DI IRA DA MDC

Sono considerati fattori di rischio di aggravamento di una nefropatia preesistente, la paraproteinemia con proteinuria di Bence Jones, la nefropatia diabetica con IR e proteinuria severa, la deplezione idrosalina nel periodo periprocedurale, aggravata dal concomitante impiego di FANS. Anche l'infusione endoarteriosa del MDC, esercitante effetto nefrotossico diretto sulle strutture parenchimali del rene, è un fattore aggravante, specie nell'anziano. La nefrotossicità del MDC è proporzionale alla quantità di iodio infusa ed al grado di IR.

Una situazione di particolare rischio è rappresentata dalla coronarografia eseguita subito dopo un infarto miocardico acuto, specie nei casi che richiedono una elevata quantità di MDC, concomitante alla disfunzione ventricolare ed alla impossibilità di eseguire manovre infusionali preventive per l'urgenza dell'esame.

Altri fattori di rischio sono la concomitanza di cirrosi epatica ed insufficienza cardiaca.

Il peso relativo dei principali fattori di rischio della nefropatia da MDC (2) è riportato nella Tabella I.

CARATTERISTICHE FISICO-CHIMICHE DEI PRINCIPALI MDC IODATI

L'osmolarità, lo stato ionico, la viscosità, il Peso Molecolare sono le principali caratteristiche fisico-chimiche di queste sostanze. Per alcune di queste la viscosità è inversamente proporzionale alla loro osmolarità (Iodixanolo, Iolotran) (Tab. II) (3).

TEORIE PATOGENETICHE DELLA NEFROTOSSICITÀ DEI MDC

1) Teoria dell'effetto osmotico. La infusione di MDC provoca iniziale vasodilatazione seguita da vasocostrizione per aumento delle resistenze vascolari intrarenali, con riduzione del FG e della PRP. L'effetto sembra mediato dall'aumentato *distal delivery* idrosalino con attivazione della macula densa e del *feedback* tubulo-glomerulare e conseguente vasocostrizione arteriolare afferente.

2) Teoria dell'effetto citotossico. Il contatto del MDC con le cellule tubulari provoca fenomeni degenerativi (vacuolizzazione) a carico delle cellule dell'epitelio tubulare, alterazioni della funzione enzimatica mitocondriale a carico dell'epitelio prossimale e distale (4), ipossia midollare (5, 6). Sembra che i MDC monomerici ed a bassa osmolarità (Iopromide) siano i meno citotossici.

3) Teoria della disfunzione endoteliale. Secondo que-

TABELLA I - CARATTERISTICHE FISICO-CHIMICHE DEI MEZZI DI CONTRASTO IODATI

I mezzi di contrasto iodati, ionici e non-ionici sono classificati in base alla loro osmolarità in rapporto al plasma in 3 gruppi:

- Mezzi ionici ad elevata osmolarità: 1500-1800 mOsm/kg, PM 800 D (Diatrizoato)
- Mezzi non ionici a bassa osmolarità monomerici: 600-850 mOsm/kg, PM 600-800 D (Iopamidolo, Iopromide, Iohexolo, Iopentolo)
- Mezzi non ionici isosmotici dimerici: 300 mOsm/kg, PM 1550-1650 D (Iodixanolo)

Tutti hanno basso legame con le proteine plasmatiche ed uno spazio di distribuzione pari all'acqua extracellulare.

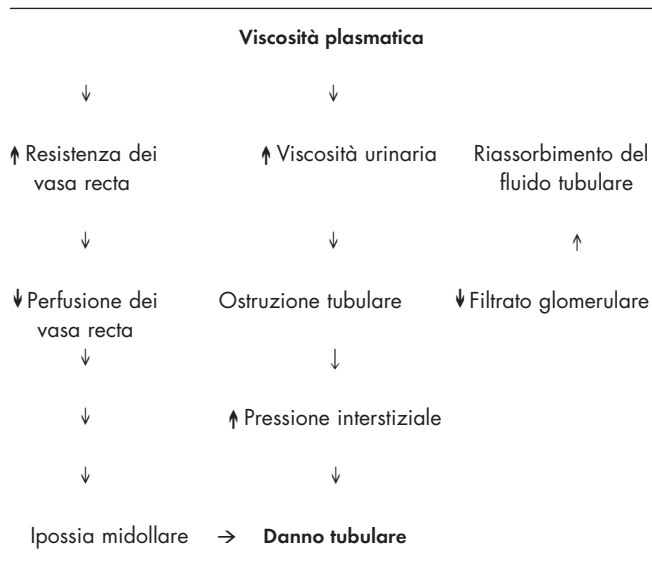
TABELLA II - PESO RELATIVO DEI FATTORI DI RISCHIO DI NEFROPATIA DA MDC (MEHRAN R ET AL., J AM COLL CARDIOL 2004; 44: 1393-9)

- Ipotensione arteriosa < 80 mmHg o supporto inotropico cardiaco	5
- Necessità di impiego di contropulsatore aortico	5
- Insufficienza Cardiaca classe III-IV NYHA (precedenti episodi EPA)	5
- Età superiore a 75 anni	4
- Creatininemia > 1.5 mg/dL o FG < 60 mL/min	4
- Ematocrito < 39% (uomo) o < 36% (donna)	3
- Diabete mellito	3
- Quantità di Iodio infuso (sol 300 mg Iodio/mL)	1 ogni 100 mL

sta teoria i MDC iodati provocherebbero ischemia midollare mediata da inibizione della *NO-Synthase* (frazione inducibile) con riduzione della sintesi locale di NO per effetto inibitorio del MDC sui substrati della L-Arginina. Concomiterebbe aumentata sintesi glomerulare e mesangiale di Endotelina, potente vasocostrittore del microcircolo, provocata dall'entrata del MDC lipofilo nelle cellule endoteliali. Entrambi gli eventi aggravano l'ischemia renale soprattutto nei pazienti con IR e diabete mellito (7, 8).

4) Teoria dell'iperviscosità. L'iperviscosità dei MDC (soprattutto degli isoosmotici dimerici), incrementa la resistenza al flusso ematico nelle zone distali del nefrone dove si concentrano per il riassorbimento dell'acqua, fino ad indurre ostruzione tubulare. L'aumento della resistenza al flusso nei vasa recta può aggravare l'ischemia delle cellule della midollare renale che, già in condizioni normali sono perfuse con sangue a bassa pO₂ e maggiormente vulnerabili al danno ipossico (Tab. III) (9).

TABELLA III - FISIOPATOLOGIA DEL DANNO RENALE INDOTTO DALL'IPERVISCOITÀ DEL MDC (PERSSON PB, KIDNEY INT 2005; 68: 14-22)



PREVENZIONE DELLA NEFROPATIA DA MDC

Sono stati effettuati molti *trials* clinici con l'obiettivo di definire protocolli efficaci per la prevenzione della nefrotossicità da MDC iodato.

Le principali rassegne pubblicate in letteratura concordano nel confermare che l'unica manovra preventiva di provata efficacia è l'idratazione del paziente nel periodo peri-infusionale. Minori certezze riguardano le tecniche di idratazione e la tipologia dei vari fluidi impiegati.

PROTOCOLLI DI IDRATAZIONE PREVENTIVA PROPOSTI E RISULTATI CLINICI

- 1) È stato riportato che l'infusione di soluzione salina continua per 24 ore, iniziando nelle 12 ore precedenti l'infusione del MDC è risultata più efficace rispetto all'idratazione per via orale (10).
- 2) L'infusione di soluzione salina isotonica (0.9%) presenta una maggior efficacia preventiva rispetto alla soluzione salina ipotonica (0.45%). È stata proposta una dose di 1 mL/kg/hr per 24 ore iniziando l'idratazione nelle 12 ore precedenti l'infusione del MDC impiegato per coronarografia (11).
- 3) L'infusione di Na bicarbonato isotonico (150 mmol/L) alla dose di 3 mL/kg/hr nelle 6 ore precedenti e di 1 mL/kg/hr nelle 6 ore seguenti l'infusione del MDC, è risultata più efficace rispetto alla salina isotonica nella prevenzione dell'in-

cremento della creatininemia > al 25%. Il meccanismo protettivo sembra ascrivibile alla inibizione dell'effetto citotossico dei radicali dell'O₂ libero pH dipendenti (12).

PREVENZIONE DELLA NEFROTOSSICITÀ DA MDC MEDIANTE IMPIEGO DELLA N-ACETYL-CYSTEINA

La *N-Acetyl-cysteina* (NACY) è certamente il farmaco più studiato per la prevenzione della nefrotossicità da MDC. I risultati dei *trials* clinici riportati in letteratura sono molto contrastanti. Il razionale dell'impiego della NACY si basa sull'effetto "scavenger" che la molecola avrebbe sulla produzione e sull'effetto citolesivo dei radicali dell'ossigeno libero. Inoltre la NACY eserciterebbe effetto protettivo contrastando l'ischemia d'organo mediante stimolazione degli agenti vasodilatanti endoteliali a livello del microcircolo (13, 14).

Nonostante queste premesse, una metanalisi pubblicata nel 2003 (15) concludeva che non vi sono dati sufficienti in letteratura per confermare l'effetto nefroprotettivo ipotizzato. Tuttavia la scarsa tossicità del farmaco ed il dubbio che possa comunque esercitare un certo ruolo protettivo non ne escludeva il possibile impiego nei casi a maggior rischio.

In ogni caso l'impiego del NACY non è attualmente raccomandato dalle Linee Guida dell'*European Society of Urogenital Radiology*, né dall'*American College of Radiology*.

Recentemente è stato pubblicato un *trial* sull'efficacia nefroprotettiva della NACY nei pazienti sottoposti a coronarografia post-infartuale. I risultati indicano una significativa efficacia preventiva del farmaco dose-dipendente. In particolare i migliori risultati in termini di nefroprotezione vengono riportati impiegando il seguente schema terapeutico:

- bolo endovenoso di NACY 1200 mg prima della coronarografia, seguito da somministrazione orale di 1200 mg del farmaco due volte al giorno nelle 48 ore seguenti la manovra radiologica. Impiegando questo schema, la quantità totale di NACY somministrata è pari a 6000 mg;
- la dose standard che veniva abitualmente impiegata con risultati discordanti in termini di nefroprotezione corrisponde invece ad una quantità totale di NACY che è pari al 50% dello schema ad "alte dosi" di farmaco. Infatti, il trattamento "standard" prevede: infusione in bolo endovenoso di 600 mg prima della coronarografia, seguita dalla somministrazione orale di compresse da 600 mg due volte al giorno per 48 ore, per una quantità totale di 3000 mg di NACY.

I vantaggi dello schema terapeutico ad "alte dosi" nelle coronarografie post-infartuali sarebbero molteplici:

1) la possibilità di infusione rapida della NACY subito prima della infusione del MDC, mentre le altre manovre preventive, ed in particolare l'idratazione preventiva, devono precedere di ore la infusione del MDC;

2) riduzione dello stress ossidativo e stimolazione di una rapida reinfusione miocardica con riduzione dell'estensione dell'area necrotica;

3) miglioramento della performance miocardica per l'effetto antiossidante nella fase di riperfusione miocardica indotta dalla trombolisi.

Questi risultati, se confermati, sarebbero di grande rilevanza clinica, migliorando significativamente la prognosi cardiaca e renale del paziente con infarto ed insufficienza renale (16).

Altri farmaci sono stati proposti per la nefroprotezione da infusione di MDC:

- Diuresi forzata con Furosemide, Dopamina, Mannitolo, tuttavia i risultati riportati sono incerti o negativi a causa della deplezione idrosalina da essi indotta (17).
- Acido Ascorbico: risultati incerti (18).
- Teofillina o Aminofillina: risultati positivi, ma eterogeneità della casistica (19).

PREVENZIONE DELLA NEFROPATIA DA MDC, IMPIEGO DELL'EMOFILTRAZIONE E DELL'EMODIALISI

Queste tecniche depurative hanno lo scopo di rimuovere rapidamente dal sangue del paziente il mezzo iodato impiegando la tecnica di depurazione convettiva (emofiltrazione) o diffusiva (emodialisi). Esse hanno in comune il presupposto che i mezzi di contrasto comunemente impiegati hanno un PM inferiore al *cut-off* delle membrane dializzanti sintetiche e presentano un basso legame alle proteine plasmatiche. Queste caratteristiche chimico-fisiche li rendono facilmente permeabili alle comuni membrane dializzanti.

Il loro impiego viene raccomandato nei pazienti con insufficienza renale cronica severa, corrispondente ad un FG inferiore a 25 mL/min e nei pazienti con le cardiopatie più gravi.

I risultati riportati in letteratura sono significativamente migliori rispetto alla idratazione preventiva soprattutto in termini di riduzione della creatininemia nel periodo seguente la manovra radiologica. In questo contesto va però rimarcato che la creatininemia è ridotta dalle stesse tecniche depurative, specie dall'emodialisi e questo rende più difficile la valutazione della reale efficacia delle metodiche. Inoltre entrambe le tecniche di depurazione artificiale sono invasive in quanto prevedono l'allestimento di una circolazione extracorporea con tutti i rischi ad essa connessi. Nel caso dell'emodialisi inoltre, la rapida rimozione del MDC iperosmolare può provocare una repentina caduta del-

l'osmolarità plasmatica cui segue il passaggio di fluido dal distretto plasmatico divenuto ipoosmotico all'intracellulare che mantiene la sua osmolarità, con il rischio di edema cerebrale e polmonare.

La Emofiltrazione invece presenta il duplice vantaggio di rimozione del MDC senza il rischio di iperidratazione interstiziale e di poter effettuare l'idratazione preventiva nei cardiopatici e nefropatici gravi con minor rischio di scompenso cardiaco iatrogeno (20, 21). In conclusione queste metodiche sarebbero soprattutto indicate nei pazienti con insufficienza cardiaca e/o renale severa che debbono essere sottoposti a manovre radiologiche invasive con infusione di MDC.

In conclusione, sulla base dei risultati dei più recenti *trials* e in accordo con quanto riportato dalle Linee Guida dell'*American College of Radiology*, per effettuare una corretta prevenzione della nefropatia da MDC si devono tenere presenti i seguenti concetti:

1) i pazienti con normale funzione renale non necessitano di alcun provvedimento preventivo;

2) nei pazienti con creatinina *clearance* inferiore a 50 mL/min:

- impiegare quando possibile tecniche diagnostiche alternative, tenendo tuttavia presente che, secondo uno studio recente (22), nei pazienti con insufficienza renale severa anche il Gadolinio, abitualmente impiegato come mezzo di contrasto per effettuare l'Angio-Risonanza-Magnetica e considerato non nefrotossico, in realtà può indurre peggioramento della funzione renale residua;

- impiegare MDC a bassa osmolarità in dosi minime. Il maggior rischio di nefrotossicità si verifica per dosi > a 5 mL/kg/creatininemia in mg/dL;

- dopo l'infusione del MDC monitorare la creatininemia a distanza di 24-48 ore;

- non impiegare FANS, diuretici e sospendere nei diabetici la somministrazione di Metformina per 48 ore per il rischio di acidosi lattica;

- l'unico presidio preventivo di provata efficacia è l'infusione di salina isotonica: 1 mL/kg/hr nelle 12 ore precedenti e seguenti l'infusione di MDC. La quantità di salina da infondere deve comunque essere personalizzata al singolo paziente, tenendo presente il rischio di scompenso cardiaco nei cardiopatici gravi (23, 24). In questi casi le dosi elevate di NACY (16) o l'Emofiltrazione (21), potrebbero costituire una utile alternativa.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

RIASSUNTO

L'infusione dei mezzi di contrasto iodati per eseguire manovre diagnostiche o di radiologia interventiva può essere ineludibile e viene effettuata a pazienti anziani, diabetici con insufficienza renale più o meno grave. Poiché non sempre è possibile ricorrere a mezzi diagnostici alternativi, è imperativa la messa a punto di protocolli di prevenzione del peggioramento della funzione renale indotti dal MDC. Per convenzione si definisce Insufficienza Renale Acuta da MDC l'aumento della creatinemia di 0.5 mg/dL o la riduzione del 25% del FG nelle 24-48 seguenti l'infusione del MDC. Le principali teorie patogenetiche del danno renale indotto dal MDC comprendono l'ischemia da vasocostrizione, l'effetto citotossico diretto della sostanza iodata o mediato dalla produzione locale di endoperossidi, l'iperviscosità del tracciante nel microcircolo renale e la

sua possibile precipitazione a livello tubulare. È anche ipotizzabile una attivazione endoteliale da MDC con riduzione della sintesi locale di NO e vasocostrizione del microcircolo mediata dall'Endotelina.

Per quanto riguarda i protocolli di protezione renale, l'unico che ha dato risultati convincenti è l'idratazione preventiva del paziente nel periodo perinfusionale con soluzione salina isotonica alla dose di 1 mL/kg/hr per 24 ore iniziando nelle 12 ore precedenti l'infusione del MDC. Recentemente sono anche stati riportati risultati incoraggianti con l'impiego di Acetylcysteina a dosi elevate: infusione in bolo endovenoso di 1200 mg prima della coronarografia seguita da 1200 mg per os ogni 12 ore per 48 ore dopo l'infusione del MDC. L'effetto protettivo sembra essere indotto dall'attività antiperossidica del farmaco e si espliciterebbe non solo a livello renale, ma anche attraverso la riduzione dell'estensione dell'area necrotica nell'infarto miocardico.

BIBLIOGRAFIA

- Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 105: 2259-64.
- Waybill MM, Waybill PN. Contrast-media induced nephrotoxicity: identification of patients at risk and algorithms for prevention. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 3-9.
- Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney International* 2005; 68: 14-22.
- Hardiek K, Katholi RE, Ramkumar V, Deitrick C. Proximal tubule cell response to radiographic contrast media. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280: F61-F70.
- Liss P, Nygren A, Erikson U, Ulfendahl HR. Injection of low and iso-osmolar contrast medium decreases oxygen tension in the renal medulla. *Kidney Int* 1998; 53: 698-702.
- Liss P, Nygren A, Olsson U, et al. Effects of contrast media and mannitol on renal medullary blood flow and red cell aggregation in the rat kidney. *Kidney Int* 1996; 49: 1268-75.
- Wang A, Holcslaw T, Bashore TM, et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 2000; 57: 1675-80.
- Seo B, Oemar BS, Siebenmann R, et al. Both ETA and ETB receptors mediate contraction to Endothelin - 1 in human blood vessels. *Circulation* 1994; 89: 1203-8.
- Rudnick MR, Goldfarbs S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: A randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 1995; 47: 254-61.
- Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, et al. PREPARED: Preparation for angiography in renal dysfunction. A randomized trial of inpatient vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. *Chest* 1998; 114: 1570-4.
- Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, 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: 329-36.
- Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 2328-34.
- Drager LF, Andrade L, Barros de Toledo JF, et al. Renal effects of N-Acetyl-cysteine in patients at risk of contrast nephropathy: decrease in oxidant stress-mediated tubular injury. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1803-7.
- Lopez BL, Snyder JW, Birenbaum DS, et al. N-Acetyl-cysteine enhances endothelium-dependent vasorelaxation in the isolated rat mesenteric artery. *Ann Emerg Med* 1998; 32: 405-10.
- Birck R, Krzossok S, Markowitz F, et al. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy. *Lancet* 2003; 362: 598-603.
- Marenzi G, Assanelli E, Marana I, et al. N-Acetylcysteine and Contrast-Induced Nephropathy in Primary Angioplasty. *N Engl J Med* 2006; 354: 2773-882.
- Solomon R, Werner C, Mann D, et al. Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331: 1416-20.
- Spargias K, Alexopoulos E, Kyzopoulos S, et al. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation* 2004; 110: 2837-42.
- Bagshaw SM, Ghali WA. Theophylline for prevention of contrast-induced nephropathy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1087-93.
- Guastoni C, De Servi S. From the SIN Mailing List: The use of hemodialysis after radiocontrast media administration in patients with chronic renal failure. *G Ital Nefrol* 2006; 2: 221-8.
- Marenzi G, Lauri G, Campodonico J, et al. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am J Med* 2006; 119: 155-62.
- Ihsan E, Kenan K, Irfan U, et al. The safety of gadolinium in patients with 3 and 4 renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 697-700.
- Barrett BJ, Parfrey PS. Clinical practice: Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med* 2006; 354: 379-86.
- Detrenis S, Meschi M, Musini S, et al. Lights and shadows of pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1542-50.