

## STUDII CLINICE

# MODIFICĂRILE HEMODINAMICE LA PACIENȚII CU PIELONEFRITĂ CRONICĂ ÎN DIFERITE STADII DE INSUFICIENȚĂ RENALĂ CRONICĂ

## HAEMODYNAMICS CHANGES IN PATIENTS WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS IN DIFFERENT STAGES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

**Rezumat**

Studiul cuprinde 108 pacienți cu pielonefrită cronică, internați în Spitalul Clinic Republican în 2005-2006. Vârsta lor a fost între 17 și 60 ani, inclusiv 26 (24,1%) bărbați și 82 (75,9%) femei. Studiul grupelor omogene de pacienți, în funcție de prezența/absența insuficienței renale cronice și/ sau hipertensiunii arteriale, au demonstrat creșterea progresivă a indicelui de volum circulant pe fundalul diminuării rezistenței periferice totale (mai puțin pronunțată la pacienții cu HTA), sporirea activității cardiace și a puterii contracțiilor cardiace în funcție de stadiul insuficienței renale cronice. Aceste schimbări patologice au fost direct proporționale cu lezarea în creștere a compartimentelor centrale, regionale și microcirculatorii a sistemului cardiovascular.

Petru CEPOIDA

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
"Nicolae Testemițanu",  
Spitalul Clinic Republican*

**Summary**

This study comprises 108 patients with chronic kidney disease secondary to chronic pyelonephritis, admitted to the Nephrology department of the Clinical Republican Hospital between 2005 and 2006. They were aged 17-60 years old, 26 (24,1%) men and 82 (75,9%) women. The study of homogenous groups of patients basing on the arterial hypertension or/and chronic renal failure presence/ absence as well as in different stages of the chronic kidney disease showed progressively increased circulating volume, decreased total vascular resistance (lesser pronounced in cases of arterial hypertension), increased cardiac work and power of heart contractions depending on the chronic kidney disease stage. These pathological changes correlated with augmenting lesion of the central, regional and microcirculatory compartments of the cardiovascular system.

**Actualitatea temei**

Schimbările patologice în sistemul cardiovascular sunt responsabile pentru peste 50% de decese ale pacienților cu insuficiență renală cronică [2,6]. La hotarul dintre milenii au apărut date care sugerează rolul insuficienței renale cronice ca factor de risc cardiovascular independent [4,7]. HTA renală este cea mai frecventă cauză a HTA secundare și este depistată la 30-70% pacienți cu patologie renală în perioada predialitică [5]. În același timp, infecțiile urinare se plasează pe locul 2 în lume după morbiditate și costul lor în SUA este de aproximativ 3 miliarde dolari, 50% din sumă fiind atribuită anume pielonefritei cronice [3]. Pielonefrita cronică reprezintă cauza a 5-15% din IRC terminale, dar predomină printre pacienții cu IRC predialitică, în special ușoară și medie [6]. Tratatamentul antibacterian nu influențează indicii hemodinamici de bază [1]. Astfel, caracteristicile epidemiologice, patogenetice și sociale ale acestei patologii o transformă în modelul ideal pentru studiul modificărilor hemodinamice în funcție de stadiul insuficienței renale cronice [8,9,10].

**Obiectivele lucrării**

Studiul unor modificări hemodinamice la pacienții cu pielonefrită cronică în diferite stadii de insuficiență renală cronică.

**Material și metode de cercetare**

Studiul prezentat este bazat pe 108 cazuri de pielonefrită cronică, asociată cu diferite stadii de insuficiență renală cronică.

Toți pacienții au fost examinați în timpul spitalizării în secția Nefrologie, SCR, în perioada anilor 2005-2006. Vârsta pacienților a oscilat între 17 și 60 de ani, lotul a inclus 26 (24,1%) bărbați și 82 (75,9%) femei. Pacienții au avut IRC I în 19 (17,6%) cazuri, IRC II - în 31 (28,7%) cazuri, IRC III - în 35 (32,4%) cazuri, IRC IV - în 10 (9,3%) cazuri și IRC V - în 13 (12%) cazuri. Aceste subloturi au fost omogene conform vârstei, indicelui masei corporale și al componenței gender. Pentru a evalua influența relativă a HTA și IRC, aceleași lot de pacienți a fost împărțit în 4 grupuri: grupul C (de comparație, pacienții fără IRC și fără HTA), grupul I (cu IRC, fără HTA), grupul H (cu HTA, fără IRC) și grupul IH (cu HTA și IRC). Pacienții cu TA e" 140/90 mm Hg au fost considerați hipertensivi. Bolnavii cu creatinina plasmatică de peste 1 mg% și/sau filtrație glomerulară sub 60 ml/min (BRC gr. 3, 4 și 5) au fost considerați cu IRC. Grupul I a cuprins 16 (14,8%) pacienți, grupul C - 26 (24,1%) pacienți, grupul H - 29 (26,8%) bolnavi și grupul IH a inclus 37 (34,3%) pacienți. Grupurile au fost omogene conform vârstei, indicelui masei corporale și componenței gender.

Materialul obținut a fost prelucrat cu ajutorul programei Statistica 6.0. Prelucrarea statistică a fost efectuată după metoda ANOVA și după criteriul Spearman. De asemenea au fost utilizate analiza Kruskal-Wallis și Kolmogorov.

Indicii hemodinamici de bază cuprind rezistența periferică totală (RPT), volumul sângelui circulant (VSC) și tensiune

arterială (TA). De asemenea, pentru evaluarea mai amplă a funcționării sistemului cardiovascular, pot fi aplicați și un alți indici: activitatea cardiacă, puterea lucrului cardiac și variantele indicelui de rezistență. Volumul sângelui circulant convenit (VSCc) se calculează după S. Nadler, J. Hidalgo, N. Bloch, 1962 ca VSCc (bărbați) (L) =  $0,3669 \times \text{înălțime (m)}^3 + 0,03219 \times \text{masă (kg)} + 0,6041$  și VSCc (femei)(L) =  $0,356 \times \text{înălțime (m)}^3 + 0,03308 \times \text{masă (kg)} + 0,1833$ . Indicele de volum reprezintă raportul între debitul cardiac și volumul corespunzător al sângelui circulant. Lucrul, efectuat de cord, poate fi determinat după formula:  $W = VB \times TA \text{ sistolică} / 7500$ . Puterea lucrului cardiac poate fi calculată ca  $N = DC \text{ (debit cardiac)} \times TA \text{ medie} / 450$ . Rezistență periferică totală (RPT) poate fi calculată conform formulei:  $RPT = TA \text{ medie} \times 8 / DC$ , unde 8 – coeficientul de trecere a unităților de presiune în MPa (megapaskali) și L/min – în  $m^3/sec$ . Alt parametru, care ține cont de indicii antropometrici, reprezintă rezistență periferică relativă (RPR), care poate fi calculată după formula:  $RPR = TA \text{ medie} / IC \text{ (indicele cardiac)} \times 8 \text{ (Un)}$ .

### Rezultatele obținute

Creșterea volumului sângelui circulant în lucrare a fost apreciată indirect, prin evaluarea modificărilor indicelui de volum (raportul între debitul cardiac și volumul corespunzător de sânge circulant). Majorarea acestui raport, care, conform literaturii, semnalizează o condiție de circulație hipervolemice, a corelat cu IMC ( $p < 0,001$ ), nivelul creatininei și al ureei ( $p < 0,05$ ), anemie ( $p < 0,05$ ), produsul dublu ( $p < 0,001$ ). Dintre parametrii ecocardiografici cu raportul DC/VSCc, schimbările reciproce au demonstrat dimensiunile telediastolice ale ventriculului stâng, masa miocardului ventriculului stâng ( $p < 0,001$ ), fracția de ejeție și de scurtare ( $p < 0,001$ ). A fost depistată influența statistic veridică a indicelui de volum asupra indicelui rezistenței și al tonicității peretelui arterial, al amplitudinii arteriale, sistolice și venoase a unei reovasografice ( $p < 0,05$ ). Legăturile cu parametrii oftalmologici studiați nu au fost depistate.

În analiza grupelor conform gradul IRC (1-5) a fost depistată o tendință de creștere a indicelui de volum în funcție de gradul BRC, însă, statistic neveridică: gr. I ( $1,25 \pm 0,30 \text{ min}^{-1}$ ) vs gr. II ( $1,32 \pm 0,31 \text{ min}^{-1}$ ) vs gr. III ( $1,38 \pm 0,34 \text{ min}^{-1}$ ) vs gr. IV ( $1,44 \pm 0,50 \text{ min}^{-1}$ ) vs gr. V ( $1,46 \pm 0,43 \text{ min}^{-1}$ ) (Fig. 1). Analiza de grupe cu / fără IRC și cu/ fără HTA a demonstrat că la pacienții cu HTA și/sau IRC asociate există o tendință spre creștere a indicelui de volum: grupa C (fără IRC și HTA) –  $1,20 \pm 0,28 \text{ min}^{-1}$  vs grupa I (IRC, fără HTA) –  $1,31 \pm 0,30 \text{ min}^{-1}$  vs grupa H (HTA, fără IRC) –  $1,32 \pm 0,30 \text{ min}^{-1}$  vs grupa IH (HTA și IRC) –  $1,41 \pm 0,38 \text{ min}^{-1}$  (Fig. 2).

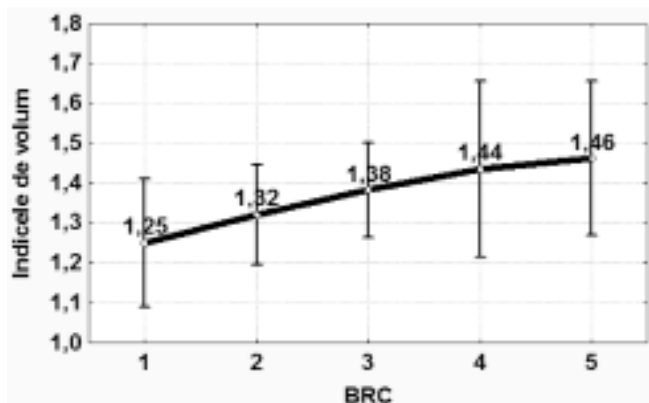


Fig. 1 Dependență între indicele de volum și gradul IRC

**Lucrul cordului** a fost direct proporțional cu valorile ICC ( $p < 0,05$ ), gradul HTA și CF NYHA ICC, valorile TA sistolice și diastolice ( $p < 0,00001$ ), concentrația creatininei și a ureei sanguine, proteinurie ( $p < 0,001$ ); invers proporțional cu procentul reabsorbției apei ( $p < 0,05$ ), varietatea densității și a volumului urinei în proba Zimnițki ( $p < 0,01$ ). A fost demonstrată o dependență direct proporțională între lucrul cordului și creșterea parametrilor funcționali ai activității cordului (volumul-bătaie, debitul cardiac și a indicele cardiaci) ( $p < 0,00001$ ) și indicilor cardiace structurale (dilatarea tuturor cavitaților cordului și a aortei ascendente ( $p < 0,001$ ), hipertrofia VS (grosimea crescută a SIV, PPVS, creșterea MMVS (masa miocardului ventriculului stâng), IMMVS) ( $p < 0,00001$ )) și disfuncția lui diastolică (indicele VTD (volumul telediastolic al ventriculului stâng)/MMVS diminuat ( $p < 0,0001$ ), precum și în comparație directă între grupul cu funcție diastolică normală (N)  $1,197 \pm 0,380 \text{ Dj}$  vs grupul cu funcție diastolică alterată (A)  $1,473 \pm 0,331 \text{ Dj}$  ( $p < 0,01$ )). De asemenea, odată cu creșterea lucrului cardiac, a fost înregistrată o tendință spre creștere FE ( $p = 0,07$ ) și creșterea FS ( $p < 0,05$ ). PSVD se majora concomitent cu sporirea lucrului cardiac, demonstrând caracterul compensator al mării lui. Gradul de insuficiență la toate valvele de asemenea se schimba statistic veridic în funcție de creșterea lucrului cardiac ( $p < 0,05$  pentru valva mitrală și a arterei pulmonare,  $p < 0,01$  pentru valva aortică și  $p < 0,001$  pentru valvă tricuspida). A fost depistată o dependență direct proporțională cu indicele rezistenței și al tonicității peretelui arterial, rezistența vasculară renală, diferența interrenală între indicii pulsati și de rezistență proximal, raportul între vitezele diastolice proximale și cele distale în ambii rinichi ( $p < 0,05$ ).

Dintre parametrii oftalmologici, cu creșterea lucrului cardiac au fost asociate modificările gradului de îngustare a arterelor retiniene, congestia venoasă mai avansată, raportul arterio-venos sporit, edemul mai pronunțat al discului nervului optic, accentuarea reflexului arterial ( $p < 0,05$ ), semnul Salus-Gunn (prezența și gradul), scorul total al afectării retiniene, conform schemei propuse și gradul conform clasificării Keith-Wagener ( $p < 0,01$ ).

În analiza grupelor, după gradul IRC (1-5), a fost depistată o tendință spre creștere a lucrului cardiac, în funcție de gradul IRC ( $p = 0,057$  în analiza ANOVA și  $p = 0,042$  în analiza Kruskal-Wallis, ultima este considerată mai relevantă): gr. I ( $1,125 \pm 0,396 \text{ Dj}$ ) vs gr. II ( $1,229 \pm 0,0331 \text{ Dj}$ ) vs gr. III ( $1,228 \pm 0,421 \text{ Dj}$ ) vs gr. IV ( $1,216 \pm 0,294 \text{ Dj}$ ) vs gr. V ( $1,527 \pm 0,368 \text{ Dj}$ ) (Fig. ). Analiza de grupe cu / fără IRC și cu/ fără HTA a demonstrat că HTA asociată are influența cea mai mare asupra lucrului cardiac: grupa C (fără IRC și HTA) –

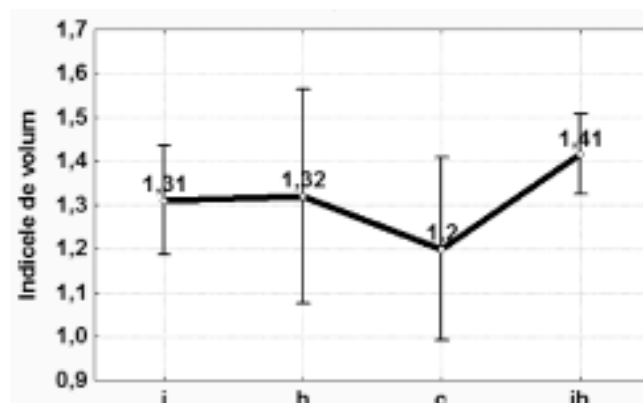


Fig. 2 Analiza indicelui de volum în funcție de prezența / absența HTA și IRC

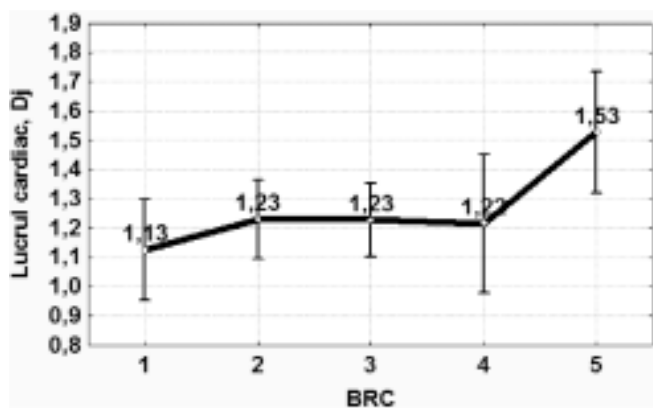


Fig. 3 Dependenta între lucrul cardiac și gradul IRC

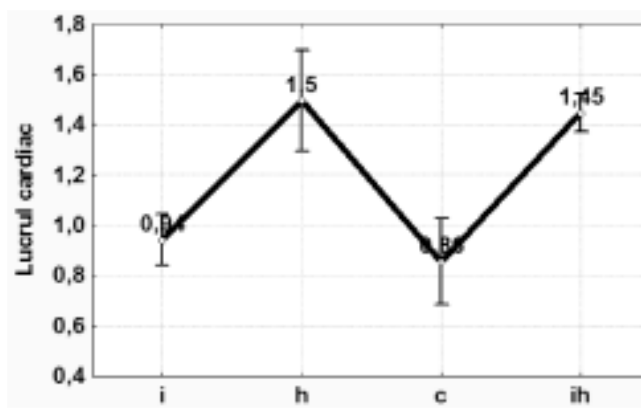


Fig. 4 Analiza lucrului cardiac în funcție de prezența / absența HTA și IRC

0,855±0,151 Dj vs grupa I (IRC, fără HTA) – 0,941±0,218 Dj vs grupa H (HTA, fără IRC) – 1,496±0,313 Dj vs grupa IH (HTA și IRC) – 1,448±0,327 Dj (p<0,00001).

**Puterea contracțiilor cardiace** a fost influențată statistic, în mod autentic, de cifrele tensiunii arteriale, de gradul HTA, de gradul ICC (p<0,00001) și de nivelul creatininemiei și al ureei sanguine, de proteinurie (p<0,01). Au fost depistate aceleași modificări ale parametrilor cardiaci funcționali și structurali ca și pentru lucrul cardiac. Corelațiile cu insuficiența valvulară au fost mai puțin semnificative (p<0,01 pentru valva tricuspida și p<0,05 pentru valva aortică). Reovasografia membrelor inferioare a relevat schimbările simultane ale puterii contracțiilor cardiace și indicii de rezistență, indicele tonicității, amplitudinea arterială, venoasă și sistolică a unei reovasografice. La dopplerografia vaselor renale a fost depistată o influență veridică asupra indicelui pulsatil proximal, al rezistenței vasculare renale, al diferenței între indicii renali proximali pulsatil și de rezistență, al raportului între vitezele diastolice distale și proximale în aa. renale (p<0,05).

Studiul oftalmologic a relevat următorii parametri, influențați statistic semnificativ de creșterea puterii contracțiilor cardiace: gradul de îngustare a arterelor retiniene, congestia venoasă, raportul arterio-venos, edemul discului nervului optic, accentuarea reflexului arterial (p<0,05), semnul Salus-Gunn (prezența și gradul), calcul total al afectării retiniene conform schemei propuse și gradul conform clasificării Keith-Wagener (p<0,01).

În analiza grupelor, conform gradul IRC (1-5) a fost depistată o tendință spre creștere a puterii contracțiilor cardiace, în funcție de gradul IRC (p=0,08 în analiza Kruskal-Wallis): gr. I (1373,7±592,68 mW) vs gr. II (1474,8±449,9 mW) vs gr. III (1422,4±452,9 mW) vs gr. IV (1402,3±412,6 mW) vs gr. V (1734,0±507,3 mW) (Fig. 5).

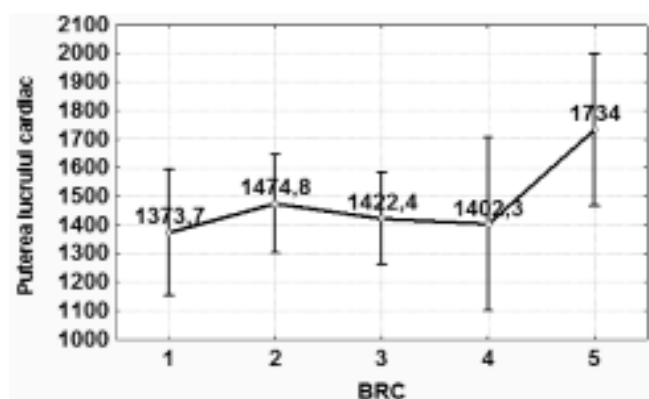


Fig. 5 Dependenta între puterea contracțiilor cardiace și gradul IRC

Analiza de grupe cu / fără IRC și cu / fără HTA a demonstrat că HTA asociată are o influență mai mare decât IRC asupra puterii contracțiilor cardiace: grupa C (fără IRC și HTA) – 1088,6±271,6 mW vs grupa I (IRC, fără HTA) – 973,1±193,1 mW vs grupa H (HTA, fără IRC) – 1924,5±501,2 mW vs grupa IH (HTA și IRC) – 1695,2±398,1 mW (p<0,001) (Fig. 6).

Luând în considerație faptul că sporirea indicelui de volum este legată de creșterea statistic semnificativă a lucrului cardiac și a puterii contracțiilor lui, acest proces de compensare a VSC, deja crescut, devine patologic și astfel solicită un tratament corespunzător: administrarea diureticelor. Anume acest grup de preparate antihipertensive este de primă alegere la pacienții cu pielonefrită cronică, în baza particularităților hemodinamicii descrise mai sus. Administrarea preparatelor cu proprietăți vasodilatorii exclusive în monoterapie, fiind eficientă pe termen scurt (practic se suprapune proceselor fiziologice de compensare), nu va asigura un rezultat pozitiv susținut pe termen lung, din cauza încheierii unui circuit patologic. VSC sporit – creșterea TA – vasodilatare cu diminuarea RPT – diminuarea TA și a perfuziei renale – creșterea aldosteronului (confirmată în studiul dat și după datele literaturii) – sporirea ulterioară a VSC.

**Rezistența periferică totală (RPT)** a fost asociată cu majorarea valorilor TA sistolice și diastolice, a indicelui de masă al rezistenței periferice și al rezistenței periferice relative (p<0,01), al puterii contracțiilor cardiace, cu sporirea indicelui de volum (p<0,001). RPT a fost invers proporțională cu debitul cardiac și cu indicele cardiac, volumul-bătaie (p<0,00001), dimensiunile telediastolice ale ventriculului stâng (p<0,001), fracția de ejeție și fracția de scurtare (p<0,01), grosimea relativă a pereților ventriculului stâng și raportul VTD/MMVS (determinanta indirectă a disfuncției diastolice) (p<0,01). RPT

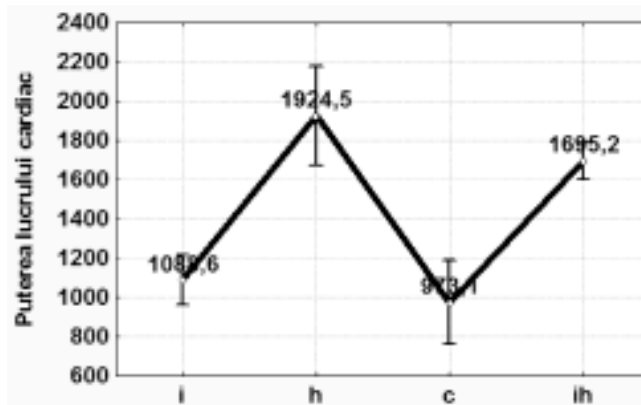


Fig. 6 Analiza puterii contracțiilor cardiace, în funcție de prezența / absența HTA și IRC

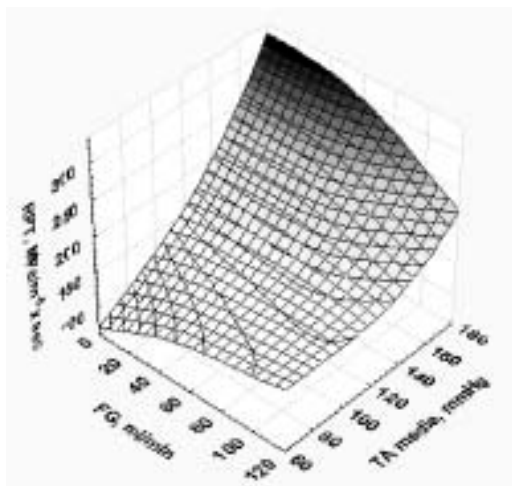


Fig. 7 Dependență între RPT, TA medie și FG

a fost direct proporțională cu gradul de stenoză aortică ( $p < 0,05$ ), realizând astfel compensarea debitului cardiac scăzut și confirmând realitatea rezultatelor obținute. Dintre parametrii reovasografici, cu RPT au corelat indicii de rezistență și indicii de elasticitate ( $p < 0,05$ ). Examinarea fundului ocular a relevat schimbări simultane, cu îngustarea arterelor retiniene, a traiecului sinuos al venelor, raportul arterio-venos, edemul discului nervului optic și complicații perivasculare ( $p < 0,05$ ).

Oscilațiile RPT, în funcție de stadiul IRC nu au fost statistice semnificative: gr. I ( $156,1 \pm 31,7$  MPa/m<sup>5</sup> x sec) vs gr. II ( $161,1 \pm 43,4$  MPa/m<sup>5</sup> x sec) vs gr. III ( $163,0 \pm 48,3$  MPa/m<sup>5</sup> x sec) vs gr. IV ( $142,6 \pm 34,3$  MPa/m<sup>5</sup> x sec) vs gr. V ( $170,6 \pm 58,2$  MPa/m<sup>5</sup> x sec). În funcție de HTA și/sau IRC, asociată RPT, s-au înregistrat următoarele rezultate: grupa C (fără HTA și IRC) –  $155,6 \pm 32,1$  MPa/m<sup>5</sup> x sec, grupa I (cu IRC și fără HTA) –  $143,6 \pm 35,0$  MPa/m<sup>5</sup> x sec, grupa H (cu HTA, fără IRC) –  $156,8 \pm 33,3$  MPa/m<sup>5</sup> x sec și grupa IH –  $170,5 \pm 49,6$  MPa/m<sup>5</sup> x sec ( $p = 0,051$  pentru grupa IH în analiza ANOVA) (Fig. 8). Analiza efectuată demonstrează că pentru realizarea valorilor crescute ale RPT este necesară coexistența unei TA înalte și IRC avansate (Fig. 7).

**Rezistența periferică relativă (RPR)** a fost direct proporțională cu gradul HTA, cu valorile tensiunii arteriale sistolice și diastolice ( $p < 0,0001$ ), cu produsul dublu ( $p < 0,05$ ). RPR a avut o corelație directă cu dimensiunile atriului stâng și cu diametrul aortei ( $p < 0,05$ ), grosimea relativă a pereților ventriculului stâng ( $p < 0,001$ ), și a fost invers proporțională cu dimensiunile telediastolice ale ventriculului stâng, cu debitul cardiac, cu volumul-bătaie și cu indicele cardiac, cu fracția de ejecție și cu fracția de scurtare ( $p < 0,001$ ), cu raportul VTD/MMVS ( $p < 0,05$ ). De asemenea, a fost determinată o dependență direct proporțională cu îngustarea arterelor retinei, cu raportul arterio-venos, cu edemul discului nervului optic, complicațiile perivasculare și cu scorul total al afectării retiniene ( $p < 0,05$ ).

Gradul IRC nu a avut o influență statistic semnificativă asupra RPR: gr. I ( $7,09 \pm 1,65$  Un) vs gr. II ( $7,16 \pm 1,88$  Un) vs gr. III ( $7,14 \pm 2,24$  Un) vs gr. IV ( $6,52 \pm 1,89$  Un) vs gr. V ( $7,65 \pm 2,91$  Un). HTA a fost net superioară IRC în determinarea valorilor RPR: grupa C (fără HTA și IRC) –  $6,79 \pm 1,60$  Un vs grupa I (cu IRC, fără HTA) –  $6,21 \pm 1,58$  Un vs grupa H (cu HTA, fără IRC) –  $7,49 \pm 1,73$  Un ( $p < 0,05$ ) vs grupa IH (cu HTA și IRC) –  $7,66 \pm 2,30$  Un ( $p < 0,05$ ). RPR de asemenea a fost statistic mai mic la pacienții fără disfuncție diastolică a ventriculului stâng: grupa A ( $8,04 \pm 2,66$  Un) vs grupa N ( $6,95 \pm 1,91$  Un) ( $p < 0,05$ ).

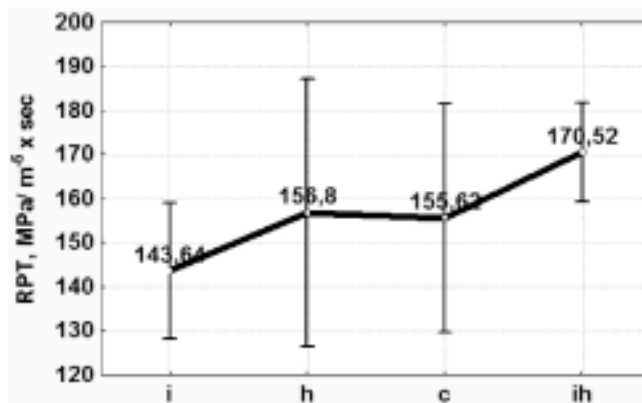


Fig. 8 Analiza RPT în funcție de prezența / absența HTA și IRC

## Concluzii

Tulburările principale ale hemodinamicii la pacienții cu pielonefrită cronică în diferite stadii de IRC sunt reprezentate de creșterea lucrului cardiac și a puterii contractiei cardiace, de diminuarea rezistenței vasculare periferice totale, pe fundalul creșterii indicelui de volum. Aceste modificări patologice sunt direct proporționale cu tulburările hemodinamicii la nivelul patului microcirculator (examenul fundului ocular), al membrilor inferioare (studiul prin reovasografie) și al arterelor renale (examenul dopplerografic), demonstrând astfel caracterul sistemic al dereglărilor hemodinamice depistate. De asemenea, modificările hemodinamicii centrale, depistate în cadrul studiului efectuat, au fost direct proporționale cu schimbările structurale și funcționale la nivelul cordului, ca hipertrofia ventriculului stâng, dilatarea cavităților cordului și a aortei ascendente, modificările valvulare, hipertensiunea pulmonară și disfuncția diastolică a ventriculului stâng.

## Bibliografie

1. **BERNSTEIN J.M., ERK S.D.** Choice of antibiotics, pharmacokinetics, and dose adjustments in acute and chronic renal failure. *Med Clin North Am* 1990;74:1059-1076.
2. **FOLEY R.N. et al.**, Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 32S112, 1998.
3. **FOXMAN B.**, Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs, *Am J Med.* 2002 Jul 8;113 Suppl 1A:5S-13S.
4. **HUYSMANS K., LINS R.L., DAELEMANS R., ZACHEE P., DE BROE M.E.** Hypertension and accelerated atherosclerosis in endstage renal disease. *J Nephrol.* 1998 Jul-Aug;11(4):185-95.
5. **GLUHOVSCHI GH., TRANDAFIRESCU, A. SCHILLER, L. PETRICA**, „Rinichiul și hipertensiunea arterială”, Timișoara, Editura „Helicon”, 1996
6. **K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification.** *Am J Kidney Dis.* 2002;39(suppl 1): S1-266
7. **MAILLOUX L.U., HALEY W.E.**, Hypertension in the ESRD patient: Pathophysiology, therapy, outcomes, and future directions. *Am. J. Kidney Dis.* 32:705, 1998.
8. **NEIMARK A.I., MAZYRKO A.V.**, Microcirculatory and hemostatic disorders in calculus pyelonephritis patients; *Ter Arkh.* 1986;58(8):23-7.
9. **PINKAU T, HILGERS KF, VEELKEN R, et al.** How does minor renal dysfunction influence cardiovascular risk and the management of cardiovascular disease? *J Am Soc Nephrol* 2004;15:517-23.
10. **RAHMAN M., SMITH M.C.**, Chronic renal insufficiency. *Arch. Intern. Med.*, 158: 1743-1752, 1998.