

运动疗法在血液透析不宁腿综合征治疗中有效性的 Meta 分析

任克军¹,王小琴²

(1. 湖北中医药大学,湖北 武汉 430065;2. 湖北中医药大学附属医院肾病科,湖北 武汉 430061)

摘要:**目的** 系统分析运动疗法在血液透析不宁腿综合征治疗中的有效性。**方法** 依据 PICOS 原则通过电子检索和人工检索综合检索公开发表的中文或英文相关运动治疗血液透析不宁腿综合征的随机对照试验文献,检索年限均为建库至 2015 年 5 月。按照纳入标准和排除标准筛选文献,提取资料 and 进行质量评价后,采用 RevMan5.1 软件进行分析。**结果** 纳入 4 个随机对照试验,Meta 分析结果显示:(1)运动可有效改善病人不宁腿综合征量表积分,和对照组相比有统计学意义[WMD = -7.29,95% CI(-10.33, -4.24), $P < 0.000\ 01$]。(2)负荷运动可有效改善病人 ZUNG 抑郁量表积分,和对照组相比有统计学意义[WMD = -6.27,95% CI(-9.53, -3.00), $P = 0.000\ 2$]。(3)负荷运动可有效改善病人 Epworth 嗜睡量表评积分,和对照组相比有统计学意义[WMD = -1.32,95% CI(-2.50, -0.14), $P = 0.03$]。(4)负荷运动可有效改善病人 SF-36 量表心理维度积分,和对照组相比无统计学意义[WMD = 12.02,95% CI(-1.20, -25.23), $P = 0.07$],心理维度积分,和对照组相比无统计学意义[WMD = 17.76,95% CI(-2.23,37.75), $P = 0.08$]。**结论** 该系统评价结果显示,运动可有效改善血液透析不宁腿综合征病人的症状,改善抑郁及睡眠质量,但在改善生活质量方面缺乏足够证据。未来应开展大样本、多中心的、双盲的随机对照试验,并增加相关终点指标的研究。

关键词:不宁腿;运动;血液透析;系统分析

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.01.021

Effects of exercise for hemodialysis restless legs syndrome:a Meta analysis

REN Kejun¹,WANG Xiaoqin²

(1. Hubei University of Traditional Chinese Medicine,Wuhan,Hubei 430065,China;2. Department of Nephrology, The Affiliated Hospital of Hubei University of Traditional Chinese Medicine,Wuhan,Hubei 430061,China)

Abstract: Objective To assess the efficacy of exercise for hemodialysis restless legs syndrome. **Methods** All randomized controlled trials(RCTs) of exercise for hemodialysis restless legs syndrome were collected from CNKI,CBM,Wan Fang Data,Springer and Pub Med.Two reviewers independently screened the published studies,extracted the data,assessed the quality,and cross-checked. Then RevMan 5.01 software was used for meta-analysis. **Results** A total of 4 RCTs were enrolled in the review. The results of meta-analysis showed that compared with the control group,exercise improved the restless legs syndrome severity scale effectively with significant differences[WMD = -7.29,95% CI(-10.33, -4.24), $P < 0.000\ 01$]. The same results were found in Zung self-rating depression scale[WMD = -6.27,95% CI(-9.53, -3.00), $P = 0.000\ 2$],and Epworth sleepiness scale[WMD = -1.32,95% CI(-2.50, -0.14), $P = 0.03$]. Meanwhile,SF-36 scale in mental component summary ($P = 0.07$) and physical component summary ($P = 0.08$) were with no statistical difference. **Conclusions** The researches show that exercise effectively improved the restless legs syndrome severity scale,Zung self-rating depression scale,Epworth sleepiness scale for patients with hemodialysis restless legs syndrome. However,the improvement of SF-36 scale lacked of evidences. The large sample,double-blinded RCTs and patients'end point target including lifetime,risk of cardiovascular are needed.

Key words:Restless legs syndrome;Exercise;Hemodialysis;Systematic review

睡眠障碍是血液透析病人常见的并发症,直接影响着病人的日常生活和生命质量^[1]。不宁腿综合征(restless legs syndrome,RLS)是影响血液透析病人睡眠质量的重要因素之一^[2]。RLS,又称 Wil-

lis-Ekbom 病,是一种感觉运动障碍性疾病,依据病因可分为特发性和继发性 RLS。终末期肾病、规律血液透析(HD)病人中 RLS 发生率较高,且症状多较特发性 RLS 重,治疗反应差,常导致透析病人失眠、抑郁、提前终止透析和增加心血管事件风险等,严重影响了这类病人的生活质量和预后^[3]。欧洲地区研究显示 RLS 在正常人群中的发病率为 7%^[4],我国最新的一项对于上海地区 RLS 流行病学调查结果显示,其发病率仅为 1.4%^[5]。而在欧

基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(81403372);国家自然科学基金面上项目(81473673)

作者简介:任克群,男,博士生

通信作者:王小琴,女,教授,博士生导师,研究方向:中西医结合防治慢性肾病,E-mail:wangxiao773@hotmail.com

洲血液透析病人中其发病率在 10% ~ 40% 之间^[6-7],我国近期一项单中心对于 194 例血液透析病人 RLS 的发病率调查结果显示其发病率为 16%^[8],均远远高于正常人。同时血液透析 RLS 病人的生活质量,明显低于原发性 RLS 病人^[9]。RLS 也是增加血液透析病人心血管风险及全因死亡率的独立危险因素^[10]。所以有效控制血液透析病人 RLS 的症状对于改善病人睡眠,提高生活质量,降低心血管疾病的发病率和全因死亡率有着重要的意义。目前,多巴胺激动剂是治疗 RLS 的一线药物,培高利特^[11]、普拉克索^[12]、罗匹尼罗^[13]等都被用于血液透析病人 RLS 的治疗,但是缺乏有力的循证医学依据,指导其在临床中的使用。同时这些药物常见的副作用如恶心、呕吐、嗜睡等也限制了其在治疗中的使用。非药物治疗逐渐引起了相关学者的注意,2006 年 AUKERMAN 等^[14]在一项运动治疗 RLS 的随机对照试验中得出结论,运动可有效改善病人的临床症状。随后相关学者开始关注运动疗法在血液透析病人 RLS 治疗中的价值。虽然有国外学者^[15]系统评述了当今血液透析 RLS 病人的最新管理趋势,文中也叙述了相关运动疗法的治疗进展。但缺乏对原文的方法质量学评价,以及原文数据的提取分析。为进一步评价运动疗法在血液透析 RLS 治疗中的有效性,故做此分析。

1 研究方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究设计类型 随机对照试验。

1.1.2 研究对象 已行维持性血液透析治疗的病人,继发 RLS。年龄、性别、种族、病程不限。

1.1.3 干预措施 在常规血液透析的基础上采用运动疗法治疗 RLS。

1.1.4 结局指标 RLS 评定量表评分,SF-36 量表评分,ZUNG 抑郁量表评分,Epworth 嗜睡量表评分。

1.1.5 排除标准 (1) 动物实验;(2) 重复发表的文章。

1.2 检索策略 通过电子检索和人工检索综合检索公开发表及未公开发表的中文或英文相关随机对照试验文献。电子数据库包括:中国知网、万方数据库、PubMed、The Cochrane Library (2015 年 7 期)、Springer。检索年限均为建库至 2015 年 5 月。检索策略依据循证医学检索的 PICOS 原则^[16],按照研究对象、干预措施、对照措施、结局指标、研究设计类型确立主题词,检索策略见图 1。

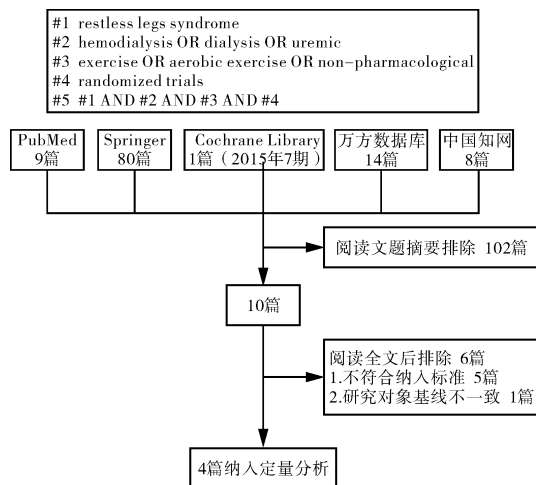


图 1 检索策略

1.3 数据收集与分析

1.3.1 选择纳入临床研究 由 2 名研究员根据文献类型、研究对象临床特点、和干预措施分别阅读题目和摘要,独立进行初选,排除肯定不相关文献,收集和复印所有可能相关和肯定相关文献。后阅读全文进行筛选,当 2 名研究员对同一篇文章意见不一致时交由第三方评价。

1.3.2 纳入研究的偏倚风险评估 两名研究员依据 Cochrane 评价手册 5.1.0 提供的偏倚风险评估工具对纳入研究进行评估。包括:(1)随机分配方法;(2)分配方案是否隐藏;(3)是否采用盲法;(4)结果数据的完整性;(5)是否选择性报告研究结果;(6)其他偏倚来源。针对上述 6 个项目,给予“是”(低度偏倚)、“否”(高度偏倚)或“不清楚”(倚风险不能确定)的评价。

1.3.3 数据的提取 设计数据提取表进行预实验后,由 2 名研究员(一名为肾脏病专业人员,一名为非肾脏病专业人员)依据最终修改表格独立提取研究数据,数据不全时联系原文作者,研究员意见不统一时交由第三方解决。

1.4 统计学方法 采用 RevMan5.2 软件进行分析:计数资料采用相对危险度(RR)或比值(OR)作为效应量,计量资料采用加权均数差(WMD)作为效应量,各效应量均给出其 95% CI。首先采用 χ^2 检验对纳入研究进行异质性检验。若不存在异质性或者异质性较小($F \leq 50\%$, $P \geq 0.1$),则采用固定效应模型进行 Meta 分析;若存在异质性($F > 50\%$, $P < 0.1$),则首先应分析异质性原因,若无临床异质性,则采用随机效应模型进行 Meta 分析,若存在临床异质性,分析异质性原因,必要时进行亚组分析及敏感性分析。

2 结果

2.1 检索结果及文献方法质量评价和基线资料

共计检索到 112 篇文献,阅读标题后剔除 102 篇,阅读全文后排除 6 篇,最终纳入 4 篇研究^[17-20]。共计 92 例病人。纳入研究的基线资料见表 1,干预措施见表 2,纳入研究偏倚风险见图 2。

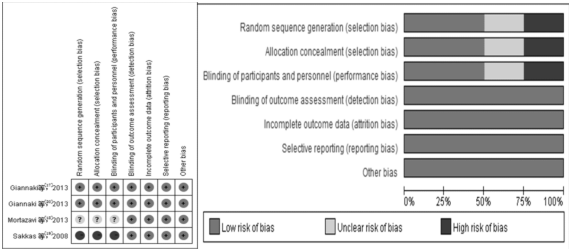


图 2 纳入研究偏倚风险评估结果

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 RLS 量表积分

所有纳入研究^[17-20]均报道了,RLS 评定量表积分,异质性检验结果显示,各研究结果之间无统计学异质性($P=0.12,I^2=49\%$),故采用固定效应模型,合并统计量后分析提示,运动可有效改善病人 RLS 量表积分,和对照组相比差异有统计学意义 $[WMD=-7.29,95\%CI(-10.33,-4.24),P<0.00001]$ 图 3a。依据运动的负荷程度,剔除 Mortazavi 等的研究^[18],进行了亚组分析,各研究结果之间存在统计学异质性($P=0.09,I^2=59\%$),故采用随机效应模型,结果显示,和对照组相比差异无统计学意义 $[WMD=-5.48,95\%CI(-12.14,1.18),P=0.11]$ 图 3b。

表 1 纳入研究的基线资料/ $\bar{x}\pm s$

组别	年份	组别	例数 /例	女/男	年龄 /岁	透析时间 /月	血清铁 / $\mu\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$	铁蛋白 / $\text{ng}\cdot\text{dL}^{-1}$	血红蛋白 / $\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$	BMI / $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$	Kt/V
Giannaki 等 ^[17]	2013	治疗组	12	3/9	59.2 ± 11.8	24.0 ± 15.0	55.0 ± 37.0	208.5 ± 88.0	10.9 ± 2.1	27.7 ± 3.6	1.1 ± 0.0
		对照组	12	4/8	58.0 ± 10.7	30.0 ± 26.0	72.2 ± 17.9	216.9 ± 111.0	12.7 ± 1.1	26.5 ± 4.4	1.2 ± 0.0
Mortazavi 等 ^[18]	2013	治疗组	13	8/18	32.3 ± 6.7	>3	—	>100	—	—	—
		对照组	13		47.1 ± 12.1						
Sakkas 等 ^[19]	2008	对照组	7	2/5	48.0 ± 14.0	2.2 ± 1.2	—	—	—	26.0 ± 5.0	>1
		治疗组	7	2/5	70.0 ± 11.0	2.1 ± 0.7		—		27.0 ± 7.0	
Giannaki 等 ^[20]	2013	对照组	7	3/4	55.7 ± 10.4	4.0 ± 1.7	64.5 ± 14.2	—	13.5 ± 1.1	27.4 ± 5.6	1.3 ± 0.1
		治疗组	15	4/11	56.4 ± 12.5	3.9 ± 1.3	58.6 ± 17.4	—	12.1 ± 2.0	27.0 ± 3.6	1.2 ± 0.2
		安慰剂组	7	3/4	56.8 ± 16.5	3.6 ± 1.5	61.4 ± 12.6	12.0 ± 0.6	25.3 ± 1.7	1.2 ± 0.0	

表 2 纳入研究的干预措施

类别	Giannaki 等 ^[17] 2013	Mortazavi 等 ^[18] 2013	Sakkas 等 ^[19] 2008	Giannaki 等 ^[20] 2013
对照组	阻力自行车蹬踏运动 (无负荷) 45 min 每次,每周 3 次	不详	持续性的常规运动	罗匹尼罗 $0.25\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$
治疗组	阻力自行车蹬踏运动 (负荷控制在最大可耐 受阻力的 60%~65%) 45 min 每次,每周 3 次	阻力自行车蹬踏运动 (无负荷) 30 min 每次,每周 3 次	阻力自行车蹬踏运动 (负荷控制在最大可耐 受阻力的 65%至 75%) 45 min 每次,每周 3 次	阻力自行车蹬踏运动 (负荷控制在最大可耐 受阻力的 60%~65%) 45 min 每次,每周 3 次
治疗时间/周	24	16	16	24
结局指标	ESS	IRLSS	ESS	ESS
	ZDS	SF	ZDS	ZDS
			IRLSS	IRLSS
	IRLSS		SF	SF-36

注:IRLSS:RLS 量表积分;ESS:Epworth 嗜睡量表评分;ZDS:ZUNG 抑郁量表积分;SF-36:SF-36 量表积分。

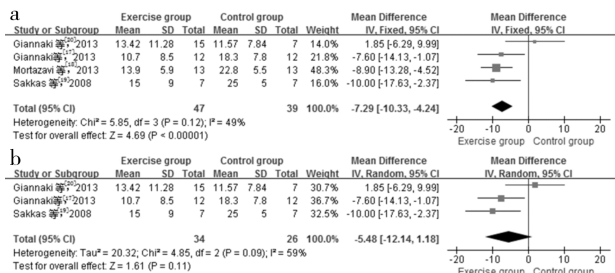


图3 两组 RLS 量表积分的 Meta 分析

2.2.2 ZUNG 抑郁量表积分 共有 3 个研究^[17,19-20]报道了 ZUNG 抑郁量表积分,异质性检验结果显示,各研究结果之间无统计学异质性($P = 0.25$, $I^2 = 29\%$),故采用固定效应模型,合并统计量后分析提示,负荷运动可有效改善病人 ZUNG 抑郁量表积分,和对照组相比有统计学意义[WMD = -6.27, 95% CI (-9.53, -3.00), $P = 0.0002$],见图 4。

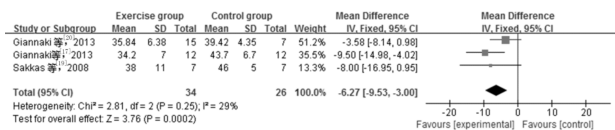


图4 两组 ZUNG 抑郁量表积分的 Meta 分析

2.2.3 Epworth 嗜睡量表评积分 共有 3 个研究^[17,19-20]报道了 Epworth 嗜睡量表评积分,异质性检验结果显示,各研究结果之间无统计学异质性($P = 0.40$, $I^2 = 0\%$),故采用固定效应模型,合并统计量后分析提示,负荷运动可有效改善病人 Epworth 嗜睡量表评积分,和对照组相比有统计学意义[WMD = -1.32, 95% CI (-2.50, -0.14), $P = 0.03$],见图 5。

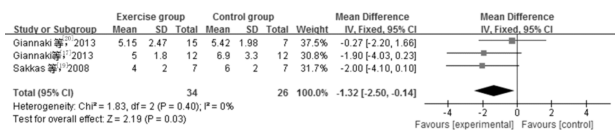


图5 两组 Epworth 嗜睡量表评积分的 Meta 分析

2.2.4 SF-36 量表积分 共有 2 个研究^[19-20]报道了 SF-36 量表积分,分别从心理和生理两个维度展开,心理维度异质性检验结果显示,各研究结果之间无统计学异质性($P = 0.29$, $I^2 = 10\%$),故采用固定效应模型,合并统计量后分析提示,负荷运动可有效改善病人心理维度积分,和对照组相比无统计学意义[WMD = 12.02, 95% CI (-1.20, 25.23), $P = 0.07$],见图 6a。生理维度异质性检验结果显

示,各研究结果之间存在统计学异质性($P = 0.08$, $I^2 = 67\%$),故采用随机效应模型,合并统计量后分析提示,负荷运动可有效改善病人心理维度积分,和对照组相比无统计学意义[WMD = 17.76, 95% CI (-2.23, 37.75), $P = 0.08$],见图 6b。

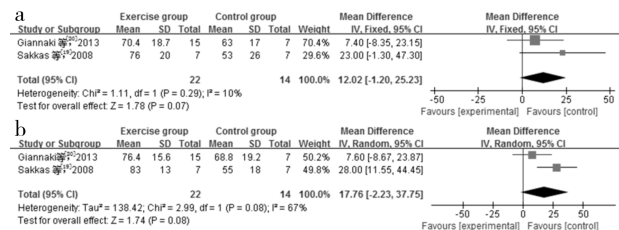


图6 两组 SF-36 量表积分的 Meta 分析

3 讨论

本研究结果得出:运动可以有效改善血液透析 RLS 病人的症状、改善睡眠、减轻抑郁,但对于生活质量的提高无明显的证据。本研究结果基本和之前的相关研究^[15]结果相一致。2008 年希腊及美国学者在美国人工内脏学会杂志上,首次对运动疗法治疗血液透析 RLS 进行了报道^[19]。近年相关研究逐渐增加。目前,尿毒症性 RLS 的发病机制尚不明确。其中多巴胺能系统功能紊乱^[21]、脑内铁代谢缺^[22]、脑内阿片系统活性减弱^[23]、氧化应激^[24]、微炎症状态^[25]等均可能参与了其发病过程。RLS 病人体内 β 内啡肽水平与其症状呈负性相关,有氧运动及抗阻力运动可促进病人大脑中的 β -内啡肽释放增加,改善症状^[26]。同时运动可以通过稳定血压、减轻炎症反应及氧化应激状态,降低慢性肾脏病病人的心血管风险,提高生存率^[27]。众所周知,由于长时间的透析治疗和尿毒症毒素的损害,血液透析病人的体质量和肌肉面积逐年减少^[28]。血液透析 RLS 病人的肌肉萎缩程度更为严重^[29]。持续的抗阻力运动可以延缓或者阻止尿毒症性 RLS 病人的肌肉萎缩,进一步改善症状^[30]。在相关帕金森病的研究中发现运动可以提高基底神经节的神经可塑性^[31],这可能是运动改善尿毒症性 RLS 的机制之一。

虽然本研究纳入的 4 个研究,基线水平差异无统计学意义,文中提及了随机分组的具体方法以及盲法,整体看文献质量较高。但仍有很大的局限性:(1)4 项研究共计纳入病人 92 例病人,样本量小,使研究结果的偏倚风险增加;(2)两个研究^[17,19]的对照组采用了无负荷运动,一项研究^[18]对照组干预措施文章未提及,一项研究^[20]使用口服药物作为对照组,对照组干预措施基线不一致,增加了异质

性的风险,使合并变量分析的结果可靠性下降;(3)两项研究^[18-19]的干预时间为16周,另外两项研究^[17,20]的干预时间为24周,疗程的不同增加了结果不稳定因素;(4)三项研究^[17,19-20]来自于同一个课题小组,虽然保证了研究的连续性,但也增加了选择性报道结果的偏倚风险。

对于临床决策的价值:在病人身体耐受的情况下,规律的负荷运动,相较于口服药物和无负荷的运动,更能使血液透析RLS病人获益。但仍需大样本的随机对照试验来,提供更多的循证医学的支持。未来的研究方向应该开展多中心、大样本、双盲的随机对照试验。同时增加终点事件的研究。以更好评价运动疗法在血液透析RLS中的治疗价值。

参考文献

- [1] RICARDO LM, LOSSO GR, MINHOTO MC, et al. Sleep disorders in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis: comparison between hemodialysis, continuous ambulatory peritoneal dialysis and automated peritoneal dialysis [J]. *Int Urol Nephrol*, 2015, 47(2):369-375.
- [2] GIANNAKI CD, HADJIGEORGIOU GM, KARATZAFERI C, et al. Epidemiology, impact, and treatment options of restless legs syndrome in end-stage renal disease patients: an evidence-based review [J]. *Kidney Int*, 2014, 85(6):1275-1282.
- [3] 田茂露,袁静,何平红,等. 血液透析相关不宁腿综合征[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(11):1121-1123.
- [4] GÜLER S, CAYLAN A, NESRİN TURAN F, et al. The prevalence of restless legs syndrome in Edirne and its districts concomitant comorbid conditions and secondary complications [J]. *Neurol Sci*, 2015, 125:20.
- [5] Prevalence and risk factors of restless legs syndrome among Chinese adults in a rural community of Shanghai in China [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3):e0121215.
- [6] KAVANAGH D, SIDDQUI S, GEDDES CC. Restless legs syndrome in patients on dialysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 43(5):763-771.
- [7] STEFANIDIS I, VAINAS A, DARDIOTIS E, et al. Restless legs syndrome in hemodialysis patients: an epidemiologic survey in Greece [J]. *Sleep Med*, 2013, 14(12):1381-1386.
- [8] 沈炜娣,干静,魏雅荣,等. 血液透析病人不宁腿综合征的患病率及相关因素分析[J]. 中国临床神经科学, 2013, 02:133-137.
- [9] GKIZLIS V, GIANNAKI CD, KARATZAFERI C, et al. Uremic vs idiopathic restless legs syndrome: impact on aspects related to quality of life [J]. *Asaio J*, 2012, 58(6):607-611.
- [10] LA MANNA G, PIZZA F, PERSICI E, et al. Restless legs syndrome enhances cardiovascular risk and mortality in patients with end-stage kidney disease undergoing long-term haemodialysis treatment [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(6):1976-1983.
- [11] PIETA J, MILLAR T, ZACHARIAS J, et al. Effect of pergolide on restless legs and leg movements in sleep in uremic patients [J]. *Sleep*, 1998, 21(6):617-622.
- [12] MIRANDA M, KAGI M, FABRES L, et al. Pramipexole for the treatment of uremic restless legs in patients undergoing hemodialysis [J]. *Neurology*, 2004, 62:831-832.
- [13] PELLECCIA MT, VITALE C, SABATINI M, et al. Ropinirole as a treatment of restless legs syndrome in patients on chronic hemodialysis: an open randomized crossover trial vs. levodopa sustained release [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2004, 27:178-181.
- [14] AUKERMAN MM, AUKERMAN D, BAYARD M, et al. Exercise and restless legs syndrome: a randomized controlled trial [J]. *J Am Board Fam Med*, 2006, 19(5):487-493.
- [15] SAKKAS GK, GIANNAKI CD, KARATZAFERI C, et al. Current trends in the management of uremic restless legs syndrome: a systematic review on aspects related to quality of life, cardiovascular mortality and survival [J]. *Sleep Med Rev*, 2015, 21:39-49.
- [16] 卫茂玲,谭至娟. 临床研究检索及常用数据库介绍//刘鸣. 系统评价、Meta-分析设计与实施方法 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2011:30-31.
- [17] GIANNAKI CD, HADJIGEORGIOU GM, KARATZAFERI C, et al. A single-blind randomized controlled trial to evaluate the effect of 6 months of progressive aerobic exercise training in patients with uraemic restless legs syndrome [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(11):2834-2840.
- [18] MORTAZAVI M, VAHDATPOUR B, GHASEMPOUR A, et al. Aerobic exercise improves signs of restless leg syndrome in end stage renal disease patients suffering chronic hemodialysis [J]. *Scientific World Journal*, 2013, 2013:628142.
- [19] SAKKAS GK, HADJIGEORGIOU GM, KARATZAFERI C, et al. Intradialytic aerobic exercise training ameliorates symptoms of restless legs syndrome and improves functional capacity in patients on hemodialysis: a pilot study [J]. *ASAIO J*, 2008, 54(2):185-190.
- [20] GIANNAKI CD, SAKKAS GK, KARATZAFERI C, et al. Effect of exercise training and dopamine agonists in patients with uremic restless legs syndrome: a six-month randomized, partially double-blind, placebo-controlled comparative study [J]. *BMC Nephrol*, 2013, 14:194.
- [21] PELLECCIA MT, VITALE C, SABATINI M, et al. Ropinirole as a treatment of restless legs syndrome in patients on chronic hemodialysis: an open randomized crossover trial versus levodopa sustained release [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2004, 27:178.
- [22] CONNOR JR, BOYER P, MENZIES S, et al. Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome [J]. *Neurology*, 2003, 61(3):304-309.
- [23] WALTERS AS, ONDO WG, ZHU W, et al. Does the endogenous opiate system play a role in the Restless Legs Syndrome? A pilot post-mortem study [J]. *J Neurol Sci*, 2009, 279(1/2):62-65.
- [24] SAGHEB MM, DORMANESH B, FALLAHZADEH MK, et al. Efficacy of vitamins C, E, and their combination for treatment of restless legs syndrome in hemodialysis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Sleep Med*, 2012, 13:542.
- [25] LA MANNA G, PIZZA F, PERSICI E, et al. Restless legs syndrome enhances cardiovascular risk and mortality in patients with end-stage kidney disease undergoing long-term haemodialysis treatment [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26:1976.