

IN DEPTH REVIEW

# Fisiopatologia e diagnosi della sindrome cardio-renale: stato dell'arte e prospettive future



**Luca Di Lullo**<sup>1</sup>, Fulvio Floccari<sup>2</sup>, Antonio De Pascalis<sup>3</sup>, Annibale Marinelli<sup>4</sup>, Vincenzo Barbera<sup>1</sup>, Alberto Santoboni<sup>1</sup>, Moreno Malaguti<sup>2</sup>, Alessandro Balducci<sup>5</sup>, Domenico Russo<sup>6</sup>, Rodolfo Rivera<sup>7</sup>, Antonio Gorini<sup>8</sup>, Claudio Ronco<sup>9</sup>

(1) UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale "L. Parodi, Delfino", Colferro

(2) UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale "San Paolo", Civitavecchia

(3) UOC Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Ospedale "V. Fazzi", Lecce

(4) UOC Nefrologia e Dialisi "Ospedali Riuniti", Anzio

(5) UOC Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera "San Giovanni, Addolorata", Roma

(6) Dipartimento di Nefrologia, Università degli Studi Federico II, Napoli

(7) Divisione di Nefrologia, Ospedale "San Gerardo", Monza

(8) Consultant Nephrologist, Roma

(9) International Renal Research Institute, Ospedale "San Bortolo", Vicenza

A cura del Gruppo di Studio di Cardionefrologia della Società Italiana di Nefrologia

## Abstract

Con il termine di Sindrome Cardio-Renale (SCR) vengono evidenziate le strette correlazioni clinico-patologiche tra malattia renale ed interessamento cardiovascolare. La classificazione più recente permette di individuare cinque tipologie di sindrome cardio-renale, delle quali le SCR di Tipo I e di Tipo II riconoscono come *primum movens* lo scompenso cardiaco (acuto o cronico), mentre la SCR di Tipo III e la SCR di Tipo IV riconoscono come causa iniziale un danno di tipo renale. La SCR di Tipo V è, invece, correlata ad un ampio spettro di patologie secondarie (in primis collagenopatie).

La diagnosi di SCR si basa sia su dosaggi di laboratorio, sia su tecniche, come quelle ultrasonografiche, di diagnostica per immagini di I° livello. Oltre ai consueti dosaggi dei parametri di funzionalità renale e cardiaca, diversi nuovi biomarcatori sono stati testati per valutare il grado di funzionalità renale e cardiaca.

L'ecografia renale e l'ecocardiografia trans-toracica sono in grado di integrare le informazioni ottenute con il dosaggio dei parametri di laboratorio ed offrire un quadro di natura non solo funzionale, ma anche di tipo anatomico del coinvolgimento renale e cardiaco.

Parole chiave: Biomarcatori, Ecocardiografia, Ecografia renale, Insufficienza cardiaca, Insufficienza renale acuta, Malattia renale cronica, Sindrome cardio-renale

## Pathophysiology and Diagnosis of Cardio-renal Syndrome: Actual Picture and Future Prospectives

The cardio-renal syndrome (CRS) indicates how close the relationship is between heart and kidney during failure of these organs. At present, the classification of the syndrome includes five types of CRS: types I and II which are strictly related to initial heart failure (both acute and chronic), types III and IV which include initial kidney failure, and type V which includes several systemic diseases. Many pathophysiological

pathways have been described illustrating how heart and kidney disease are involved in clinical conditions.

The diagnosis of CRS is based on both blood tests and ultrasound imaging. Several biomarkers indicating levels of heart and kidney function have emerged over the last few decades which can be used to predict kidney failure in patients with acute or chronic heart disease. Kidney injury biomarkers have also to be tested, especially those indicating glomerular and tubular damage.

Renal ultrasound and trans-thoracic echocardiography can provide further information on heart and kidney failure in patients with cardio-renal syndrome at any stage.

Key words: Acute kidney injury, Biomarkers, Cardio – Renal Syndrome, Chronic Kidney Disease, Echocardiography, Heart failure, Kidney Ultrasound

## Introduzione

Con la denominazione di Sindrome Cardio-Renale (SCR), si intende includere un ampio spettro di patologie in grado di coinvolgere rene ed apparato cardiovascolare nelle quali la disfunzione acuta o cronica di uno dei due organi induce una disfunzione acuta o cronica nell'altro.

La classificazione corrente, proposta da una Consensus Conference dell' Acute Dialysis Quality Initiative Group [1], ha definito la presenza di cinque diverse tipologie di SCR (vedi tabella 1) che consentono, essenzialmente, di dividere il grande contenitore della SCR in due gruppi principali di sindromi cliniche, quello delle cosiddette sindromi cardio-renali (acute ovvero croniche) e quello delle sindromi reno-cardiache (acute ovvero croniche).

L'ultima categoria, quella relativa alla SCR di tipo 5, comprende l'ampio spettro delle SCR secondarie a malattie sistemiche, patologie nelle quali l'interessamento cardio-renale avviene quasi sempre in maniera simultanea.

La nostra rassegna si concentrerà, prevalentemente, sulle recenti acquisizioni in tema di fisiopatologia e diagnosi delle diverse forme di SCR demandando a pubblicazioni più dettagliate le tematiche relative all'inquadramento terapeutico.

## Sindrome cardio-renale di tipo 1

Dal punto di vista epidemiologico, la SCR di tipo 1 (acuta cardio-renale) viene descritta, in termini di incidenza, nel 25% dei pazienti ricoverati per scompenso cardiaco acuto [2] (full text), [3].

Tabella 1. Classificazione delle Sindromi Cardio-Renali.

Tipo	Denominazione	Descrizione	Esempio
1	Cardiorenale acuta	Insufficienza cardiaca acuta che conduce ad IRA	Sindrome coronarica acuta che porta ad scompenso cardiaco acuto ed insufficienza renale
2	Cardiorenale cronica	Scompenso cardiaco cronico che conduce ad insufficienza renale	Scompenso cardiaco cronico
3	Nefrocardiaca acuta	IRA che conduce ad insufficienza cardiaca acuta	Cardiomiopatia uremica secondaria ad IRA
4	Nefrocardiaca cronica	IRC che conduce ad insufficienza cardiaca	Ipertrofia ventricolare sinistra e scompenso cardiaco diastolico secondari ad insufficienza renale
5	Secondaria	Patologie sistemiche che comportano insufficienza cardiaca ed insufficienza renale	Shock settico, vasculiti, diabete mellito

In questa categoria di pazienti è di frequente riscontro la presenza di un quadro variabile di Malattia Renale Cronica preesistente che contribuisce allo sviluppo di un danno renale acuto (AKI) nel 60% dei casi studiati e che può essere considerato un fattore di rischio indipendente di mortalità [4] (full text).

## Fisiopatologia

La SCR di tipo 1 è caratterizzata dalla presenza di un peggioramento acuto della funzione cardiaca che conduce, in un arco di tempo variabile, ad un deficit acuto della funzione renale [5], [6] (full text).

Essa si presenta, generalmente, nel contesto di un quadro di scompenso cardiaco acuto su base ischemica (sindrome coronarica acuta, complicanze post-cardiochirurgiche) ovvero non ischemica (patologia valvolare cardiaca, embolia polmonare).

Un ruolo fisiopatologico fondamentale nello sviluppo di una SCR di tipo 1, conseguenza di uno scompenso cardiaco acuto, è giocato da meccanismi di tipo emodinamico con un progressivo decremento del flusso plasmatico renale e della frazione di filtrazione glomerulare (eGFR). Tale meccanismo è reversibile e, al ripristino delle condizioni emodinamiche standard, i parametri di funzionalità cardio-renale rientrano generalmente nei livelli normali [7].

Ponendo l'accento sulle condizioni emodinamiche dei pazienti coinvolti e valutando i livelli della volemia effettiva (ECFV) ed il grado di congestione polmonare (incremento della pressione venosa centrale – CVP), è stato proposto un modello clinico nel quale i pazienti vengono emodinamicamente definiti come “warm” (caldi) ovvero “cold” (freddi), “wet” (umidi) ovvero “dry” (asciutti).

Ne derivano quattro profili clinici diversi (grazie alle diverse combinazioni dei quattro attributi sopra descritti) nei quali la SCR di tipo 1 può egualmente svilupparsi [8].

Nei pazienti “cold” le principali modificazioni emodinamiche riguardano la riduzione della volemia effettiva e, in misura minore, la diminuzione del flusso plasmatico renale probabilmente legata alla vasocostrizione dell'arteriola afferente a sua volta determinata dall'attivazione del sistema renina – angiotensina. Nei pazienti che presentano un profilo “wet”, in aggiunta al profilo “cold”, si assiste, inoltre, ad un marcato aumento della pressione venosa centrale, la quale predispone ad un deciso aumento della pressione all'interno dell'interstizio tubulare renale e conseguente collasso delle strutture tubulari [9]. Nei pazienti cosiddetti “warm” la principale caratteristica fisiopatologica è rappresentata dalla diminuzione del flusso plasmatico renale in maniera sproporzionata rispetto alla riduzione della capacità diffusiva del CO; molto probabilmente, in questi casi, la causa principale va ricercata nella presenza di una concomitante stenosi dell'arteria renale [10]. Il profilo clinico di più frequente riscontro nei pazienti affetti da scompenso cardiaco è quello “warm and wet”, pazienti nei quali, pur assistendosi ad un aumento dei livelli di CVP (in maniera del tutto assimilabile a quanto avviene nei pazienti “cold”), si notano riduzioni inferiori del flusso plasmatico renale, probabilmente perchè questi pazienti presentano valori più elevati di pressione arteriosa sistemica [11].

Tra i meccanismi fisiopatologici di tipo non emodinamico che portano allo sviluppo di una SCR di tipo 1 vanno menzionati l'attivazione del sistema nervoso simpatico (SNS), quella del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) e la presenza di uno stato infiammatorio cronico.

Nei pazienti affetti da scompenso cardiaco, la diminuzione della volemia efficace e quella della gittata cardiaca determinano un'iperattivazione sia del SNS che del RAAS, il tutto ul-

teriormente peggiorato dalla stimolazione del SNS ad opera dei nuclei paraventricolari (che rispondono all'aumentata produzione di angiotensina II); il risultato finale è dato dall'ulteriore riduzione del flusso plasmatico renale e del filtrato glomerulare [9].

Più recentemente, un ruolo fisiopatologico è stato proposto per le cellule mononucleate, soprattutto per quanto concerne la regolazione dei livelli di pressione arteriosa [12] in quanto i macrofagi sembrano possedere un ruolo protettivo riguardo lo sviluppo di ipertensione sistemica. Nei pazienti affetti da scompenso cardiaco congestizio, il deficit dell'attività macrofagica (incremento della percentuale di apoptosi) sembra essere correlato all'aumentato rischio di sovraccarico di volume e di congestione polmonare [13] (full text).

Un altro meccanismo fisiopatologico preso in considerazione è la ridotta perfusione ematica a livello intestinale con rilascio di elevate concentrazioni di endotossine batteriche ed, in particolare, di lipopolisaccaride delle pareti batteriche [14].

In ultima analisi vanno considerati i fattori iatrogeni ed, in particolare, le non corrette procedure terapeutiche che vengono utilizzate, ad esempio, nei pazienti diabetici, neoplastici ovvero cardiopatici.

La metformina, anti-diabetico orale tra i più prescritti in assoluto, può esercitare effetti inotropi negativi dovuti alla stimolazione della produzione di acido lattico [15], [16] (full text).

I farmaci comunemente utilizzati nei protocolli chemioterapici possono, d'altro canto, determinare un'iperproduzione di acido urico con effetti negativi diretti sia sul miocardio che sulla componente tubulo-interstiziale renale [17] (full text).

L'impiego di determinate classi di antibiotici ovvero l'impiego in terapia d'associazione di ACE - inibitori ed antagonisti recettoriali dell'angiotensina II può causare, rispettivamente, disfunzione tubulare [18] (full text) e contribuire al peggioramento della funzione renale in pazienti che presentino una condizione di malattia renale cronica [19].

L'abuso di farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), esercitando un'azione inibitoria sulle cicloossigenasi 1 e 2, impatta negativamente sulla sintesi delle prostaglandine e conduce alla ritenzione di liquidi e sodio determinando outcomes sfavorevoli nei pazienti affetti da scompenso cardiaco [20].

## Diagnosi

La diagnosi di SCR di Tipo 1 si basa sia su riscontri di laboratorio, sia su metodiche diagnostiche per immagini.

Dal momento in cui i tassi di mortalità e morbilità della SCR di Tipo 1 risultano essere tuttora elevati, si impone la necessità di porre una diagnosi il più precoce possibile.

In tempi recenti, la ricerca si è concentrata in modo particolare sull'individuazione di biomarcatori in grado sia di essere espressione di danno d'organo, sia di possedere un certo valore predittivo per quanto riguarda lo sviluppo di danno renale acuto secondario.

Tra i biomarcatori individuati, un ruolo preminente va senza dubbio assegnato all' NGAL il quale è stato associato all'induzione di fenomeni apoptotici a carico dei cardiomiociti [17] (full text); la somministrazione di NGAL ricombinante in topi di laboratorio ha evidenziato la capacità di indurre una risposta infiammatoria di tipo acuto, la quale ha dato poi luogo al manifestarsi di modificazioni compensatorie di tipo funzionale a livello cardiaco (rimodellamento del ventricolo sinistro). Quanto appena riportato ben correla con quanto documentato nei pazienti affetti da miocardite nei quali la produzione di NGAL è quantomai aumentata a livello non solo dei miocardiociti, ma anche delle cellule endoteliali delle pareti vasali, dei fibroblasti e dei neutrofili [21] (full text).

Il ruolo potenziale di NGAL in corso di sindrome cardio-renale sembra, inoltre, estendersi anche al coinvolgimento nella regolazione del volume extracellulare; a questo proposito, infatti, è stato documentato come l'attivazione recettoriale degli ormoni minerali corticoidi determini un aumento dei livelli sierici di NGAL e della relativa *up-regulation* dell'espressione dell'mRNA per la sintesi dei precursori di NGAL [21] (full text).

In corso di scompenso cardiaco acuto e, a maggior ragione, di sviluppo di SCR di tipo 1, vi è una ben documentata attivazione neuro ormonale testimoniata dall'iperincretazione di peptidi natriuretici, di proadrenomedullina e di copeptina [22] (full text) [23] (full text).

Dati pubblicati in letteratura evidenziano come la SCR di tipo 1 si manifesti più frequentemente in pazienti scompensati che presentano livelli maggiormente elevati di peptidi natriuretici rispetto ad altri pazienti, ugualmente scompensati dal punto di vista cardiologico, che presentano livelli più contenuti di ANP (atrial natriuretic peptide) e BNP (brain natriuretic peptide). Inoltre, livelli maggiormente elevati di peptidi natriuretici si accompagnano a segni e sintomi più evidenti di congestione polmonare, disfunzione cardiaca destra ed incremento della CVP [24] (full text).

I pazienti affetti da SCR di tipo 1 presentano anche delle anomalie nelle vie metaboliche che regolano la produzione di molecole in grado di interferire con i meccanismi di cell – signaling. A questo proposito va segnalato il ruolo della molecola solubile ST-2, identificato recentemente come fattore predittivo di rischio di ospedalizzazione e mortalità in pazienti affetti da scompenso cardiaco [25] [26]. ST2 è il recettore dell'interleuchina 33, una citochina dalle proprietà antifibrotiche che possiede effetti diretti a livello miocardico. La molecola solubile ST-2 risulta essere l'inibitore plasmatico del recettore ST2 e contrasta gli effetti progenerativi dell'IL-33 [27] (full text) [28].

Altro biomarcatore di primaria importanza è la Cistatina C, una proteina di 25 kDa, secreta a livello di tutte le cellule nucleate e liberamente filtrata a livello glomerulare. Per le sue caratteristiche biochimiche, la Cistatina C rappresenta una valida alternativa per testare il grado di funzionalità renale e sembra possedere caratteristiche migliori, in termini di valore predittivo di mortalità a lungo termine e di riospedalizzazione per scompenso cardiaco acuto, rispetto al dosaggio della creatinina sierica e/o dei livelli di BNP [29] [30] (full text). La cistatina C, inoltre, risulta essere di grande aiuto per la diagnosi precoce di danno renale acuto in corso di SCR di tipo 1.

Altri biomarcatori di danno renale, soprattutto per quanto concerne gli indicatori di danno tubulare, sono rappresentati da: Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1), Liver-type Fatty Acid Binding Protein (L-FABP), Interleukin 18 (IL-18), mentre Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), del quale si è già parlato in precedenza, ha evidenziato chiare correlazioni con i biomarcatori di funzione renale [31] e con il rischio di peggiori outcomes cardiovascolari ed aumentato tasso di mortalità [32] in pazienti affetti da scompenso cardiaco acuto.

I livelli sierici di NGAL si sono rivelati più attendibili, rispetto a quelli di BNP, per la predittività di riospedalizzazione e di mortalità a 30 giorni per cause cardiovascolari e non [33]. Dati preliminari di recente pubblicazione suggeriscono come i livelli sierici di NGAL siano in grado di predire l'insorgenza di un danno renale acuto in pazienti affetti da scompenso cardiaco acuto in misura più affidabile rispetto a quelli di cistatina C e/o di creatinina [34] (full text), [35], [36].

Altri biomarcatori di potenziale utilità per la diagnosi precoce di danno renale acuto in pazienti affetti da scompenso cardiaco includono l'osteopontina, la N-acetyl-b-d-glucosaminidasi, lo stromal cell-derived factor-1, l'endoglina, e la galectina-3 ma i dati attualmente

a disposizione sono troppo esigui per poter pensare ad un loro impiego nella pratica clinica quotidiana [37].

Gli esami di laboratorio costituiscono solo una parte dei mezzi diagnostici a nostra disposizione per la diagnosi di SCR di tipo 1.

Un valido ausilio può essere fornito da dispositivi bio-medicali in grado di valutare, con discreta precisione, la composizione dei fluidi corporei: è il caso della bio-impedenziometria.

Diversi studi clinici hanno evidenziato una chiara associazione tra la diminuzione dei valori di impedenza (equivalenti ad un aumento del volume extracellulare) ed eventi avversi quali l'aumentata frequenza di ospedalizzazione e morte cardiovascolare. La valutazione bio-impedenziometrica consente, inoltre, la distinzione clinica tra dispnea di origine cardiaca e quella di origine extra-cardiaca [38], [39].

La bio-impedenziometria possiede elevata sensibilità e specificità come viene testimoniato dal confronto con i reperti radiografici del torace in pazienti con edema polmonare [40].

La valutazione bio-impedenziometrica potrebbe consentire di porre una diagnosi precoce di scompenso cardiaco congestizio, di effettuare una diagnosi differenziale del sintomo dispnoico e di impostare dei corretti protocolli terapeutici.

Le tecniche ultrasonografiche (ecografia ed ecocardiografia) possono fornire ulteriori elementi di diagnosi.

L'ecocardiografia trans-toracica può evidenziare la presenza di anomalie della cinetica regionale del ventricolo sinistro (a testimoniare un'eventuale genesi ischemica della SCR), di ipertrofia ventricolare sinistra, di stenosi ed insufficienza valvolare (soprattutto nei casi a rapida evoluzione quali lo sviluppo di endocardite ovvero rottura parziale o totale di un apparato valvolare), di versamento pericardico, di un normale collasso inspiratorio della vena cava inferiore (tranne nei casi di severa ipervolemia), di aneurismi dell'aorta ascendente e/o addominale [41].

L'ecografia renale ci permette di documentare la presenza di parenchimi renali di dimensioni normali o superiori alla norma con conservazione del rapporto cortico-midollare. La valutazione doppler permette, inoltre, di documentare la normalità del flusso ematico intraparenchimale spesso associata ad un aumento degli indici di resistenza a livello delle arterie interlobari (> 0,8 cm/sec) [41].

## Sindrome cardio-renale di tipo 2

La SCR di tipo 2 si caratterizza per la presenza di anomalie croniche della funzione cardiaca che, con tempistica inter-individuale assolutamente variabile, conducono ad un deficit della funzione renale.

Dati presenti in letteratura da un lato evidenziano come l'interessamento cardiaco e quello renale spesso coesistano, dall'altro, attraverso elementi provenienti da studi di coorte, ci dicono come una delle due patologie chiaramente preceda l'altra [42], [43].

Risulta davvero complicato stabilire con precisione quale delle due patologie sia quella primitiva; un grado variabile di malattia renale cronica è stato documentato in una percentuale variabile dal 45 al 63% dei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico [42], [43], [44] (full text) ma non è facile classificare questa tipologia di pazienti che spesso partono da una condizione clinica assimilabile alla SCR di tipo 1 ovvero possono confondersi con coloro i quali presentano una SCR di tipo 4 (di tipo cronico, reno-cardiaca) [2] (full text).

## Fisiopatologia

Insita nella definizione stessa della sindrome clinica, la SCR di tipo 2 (cronica cardio-renale) è caratterizzata dalla presenza di malattia renale cronica che esordisce in pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico. La coesistenza di malattia renale cronica e patologia cardiovascolare non è condizione soddisfacente per porre diagnosi di SCR di tipo 2, la quale necessita, invece, di due caratteristiche fondamentali: insufficienza cardiaca cronica e malattia renale cronica devono essere contemporaneamente presenti e il quadro di insufficienza cardiaca cronica deve influire sulla progressione del danno renale cronico [45] (full text).

Diversi meccanismi fisiopatologici sono stati proposti per spiegare l'insorgenza di una SCR di tipo 2; tra questi i più importanti sono dati dall'attivazione neuro - ormonale, dall'ipoperfusione del parenchima renale e relativa congestione venosa, dallo stato infiammatorio, dall'aterosclerosi e dallo stress ossidativo.

In aggiunta, episodi ricorrenti di scompenso cardiaco acuto e/o di insufficienza renale acuta possono associarsi a progressione della malattia renale cronica come viene dimostrato da dati presenti in letteratura i quali evidenziano come il tasso di ospedalizzazione per scompenso cardiaco acuto sia uno dei principali fattori predittivi di mortalità una volta che siano controllati tutti gli altri fattori di rischio [46]. Altre evidenze scientifiche testimoniano come il tasso di re-ospedalizzazione per scompenso cardiaco sia indipendentemente associato con lo sviluppo di danno renale [47] (full text)

In modelli sperimentali di scompenso cardiaco è stata osservata una riduzione del flusso plasmatico intraglomerulare associata ad un elevato tasso di filtrazione glomerulare (vasocostrizione dell'arteriola efferente); nel caso in cui la situazione creata non venga modificata, a lungo termine si assiste ad un danneggiamento dei podociti fino ad un quadro franco di glomerulosclerosi focale e segmentaria. Gran parte delle alterazioni appena descritte sono verosimilmente riconducibili ad un aumento dell'attività simpatica locale ed all'attivazione del RAAS [48] (full text).

I parenchimi renali dei pazienti affetti da insufficienza cardiaca sembrano rilasciare grandi quantità di renina con l'ovvio conseguenza di una sintesi abnorme di angiotensina II [49] e la relativa vasocostrizione dell'arteriola efferente con aumento della pressione oncotica nei capillari peritubulari.

Nei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico, inoltre, la presenza di un'elevata pressione venosa viene considerata come un fattore in grado, alternativamente, di determinare una caduta del tasso di filtrazione glomerulare, soprattutto in coloro i quali presentano una frazione d'eiezione assolutamente preservata [49].

I pazienti affetti da scompenso cardiaco e da congestione venosa presentano spesso segni riconducibili ad un'attivazione del RAAS non determinata da un calo del volume circolante [50].

È stato postulato che l'attivazione del RAAS e del sistema nervoso simpatico contribuiscano alla progressione della malattia renale cronica nei pazienti affetti da SCR di tipo 2. La sintesi di angiotensina II e di aldosterone determinano un aumento del riassorbimento di sodio con conseguente sovraccarico di volume e di pressione.

Gli aumentati livelli di aldosterone possono contribuire alla genesi della fibrosi glomerulare attraverso la produzione di transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) e di fibronectina [51] (full text), [52] (full text).

Anche la presenza di uno stato infiammatorio (acuto ovvero cronico) può rendersi responsabile della progressione della malattia renale cronica nei pazienti affetti da scompenso car-

diaco congestizio; in presenza di ischemia cardiaca, le cellule miocardiche possono rilasciare citochine ad azione pro - infiammatoria [53].

Tale processo è, inoltre, sostenuto anche dalla presenza di uno stato di congestione venosa il quale, incrementando l'assorbimento intestinale di endotossina, produce un aumento della sintesi di mediatori pro-infiammatori quali il tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  e diverse altre interleuchine (IL) quali IL-1 $\beta$ , IL-18 and IL-6 [54].

## Diagnosi

In passato la valutazione del grado di funzionalità renale nei pazienti affetti da scompenso cardiaco è sempre stata affidata al dosaggio sierico della creatinina (ed al relativo calcolo del filtrato glomerulare) ed al tasso di escrezione urinaria di albumina. Non vi è alcun dubbio sul fatto che una diminuzione della frazione di filtrazione glomerulare (eGFR) ed un aumento dell'albuminuria rappresentino predittori indipendenti di prognosi renale e siano associati ad un rischio aumentato di mortalità in senso lato, di mortalità per cause cardiovascolari e di ospedalizzazione in pazienti con frazione d'iezione normale ovvero ridotta; allo stesso tempo i livelli di eGFR e di albuminuria presentano un notevole valore prognostico per quanto concerne gli outcomes di funzione renale nei pazienti affetti da malattia renale cronica [55] (full text), [56] (full text), [57]), ma non in quelli affetti da insufficienza cardiaca [58] (full text).

Per tale motivo, in tempi più recenti, sono stati valutati altri biomarcatori in pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico, quali cistatina C, NGAL, KIM-1 e NAG) [59], [60], [61].

Diversi studi multicentrici hanno evidenziato come i livelli dei biomarcatori sopra citati si presentino modicamente aumentati nei pazienti affetti da scompenso cardiaco rispetto alla popolazione di controllo, compresa la percentuale di pazienti con funzione renale normale. Tali dati suggeriscono come le suddette molecole potrebbero avere un valore prognostico in merito agli outcomes cardiovascolari, ma non per quanto concerne la prognosi renale a lungo termine.

La cistatina C sembra essere un predittore indipendente di ospedalizzazione per recidive di scompenso cardiaco e ben correla con i livelli di pro-BNP e con i parametri di disfunzione ventricolare sinistra [60] [61].

NGAL, a sua volta, viene espresso ad elevate concentrazioni a livello dei miocardiociti in corso di miocardite e di sindrome coronarica acuta, così come a livello delle placche aterosclerotiche. In diversi studi clinici i livelli sierici ed urinari di NGAL correlano con il livello di filtrato glomerulare, con i marcatori di scompenso cardiaco e con il tasso di mortalità per scompenso cardiaco acuto [62], [63].

Per quanto riguarda i livelli urinari di KIM-1, questi si presentano elevati in pazienti affetti da scompenso cardiaco sintomatico [64], mentre i livelli di KIM-1 e NAG correlano con la severità dell'interessamento cardiaco e sono fattori predittivi di mortalità ed ospedalizzazione per scompenso cardiaco acuto [64].

La diagnostica ecografica in corso di SCR di tipo 2 permette di evidenziare la presenza dei classici caratteri di nefropatia cronica all'ecografia renale: riduzione dello spessore corticale, riduzione del rapporto cortico - midollare ed incremento dell'ecogenicità parenchimale.

La valutazione ecocardiografica consente di apprezzare l'aumento dimensionale delle camere atriali (per evidente sovraccarico di volume) (figura 1) l'eventuale diminuzione della frazione d'iezione ventricolare sinistra, la possibile dilatazione delle sezioni cardiache di destra accompagnata dalla riduzione di compliance del ventricolo destro così come testi-



moniato dalla riduzione del valore di TAPSE (tricuspid annulus plane systolic excursion). È, inoltre, frequente il riscontro di versamento pericardico (figura 2) e di patologia valvolare associata, soprattutto di natura calcifica secondaria ad iperparatiroidismo [41].

### Sindrome cardio-renale di tipo 3

La sindrome cardio renale di tipo 3 (SCR di tipo 3), definita anche come sindrome reno – cardiaca acuta, si manifesta allorchè la presenza di un quadro di insufficienza renale acuta contribuisce alla genesi di un danno cardiaco acuto, ovvero ne determina un peggioramento. Sono diverse le condizioni fisiopatologiche che possono predisporre all'insorgenza di un quadro di SCR di tipo 3 (Tabella 2, Tabella 3).

Un deficit acuto della funzionalità renale (AKI) può dar luogo, direttamente ovvero indirettamente, ad un deficit altrettanto acuto della funzione cardiaca; diversi dati sperimentali suggeriscono come il danno cardiaco possa essere sostenuto dalla presenza di uno stato infiammatorio cronico, dallo stress ossidativo e dalla secrezione di ormoni successiva al manifestarsi del danno renale acuto [65] (full text), [66] (full text).

Il quadro di AKI può associarsi a sovraccarico di volume (nei casi caratterizzati dalla presenza di oligo – anuria), ad acidosi metabolica e a disordini elettrolitici quali iperpotassiemia ed ipocalcemia. Allo stesso tempo è frequente l'associazione di AKI e malattia coronarica, disfunzione ventricolare sinistra e fibrosi miocardica con evidenti effetti diretti sulla performance cardiaca [67] (full text).

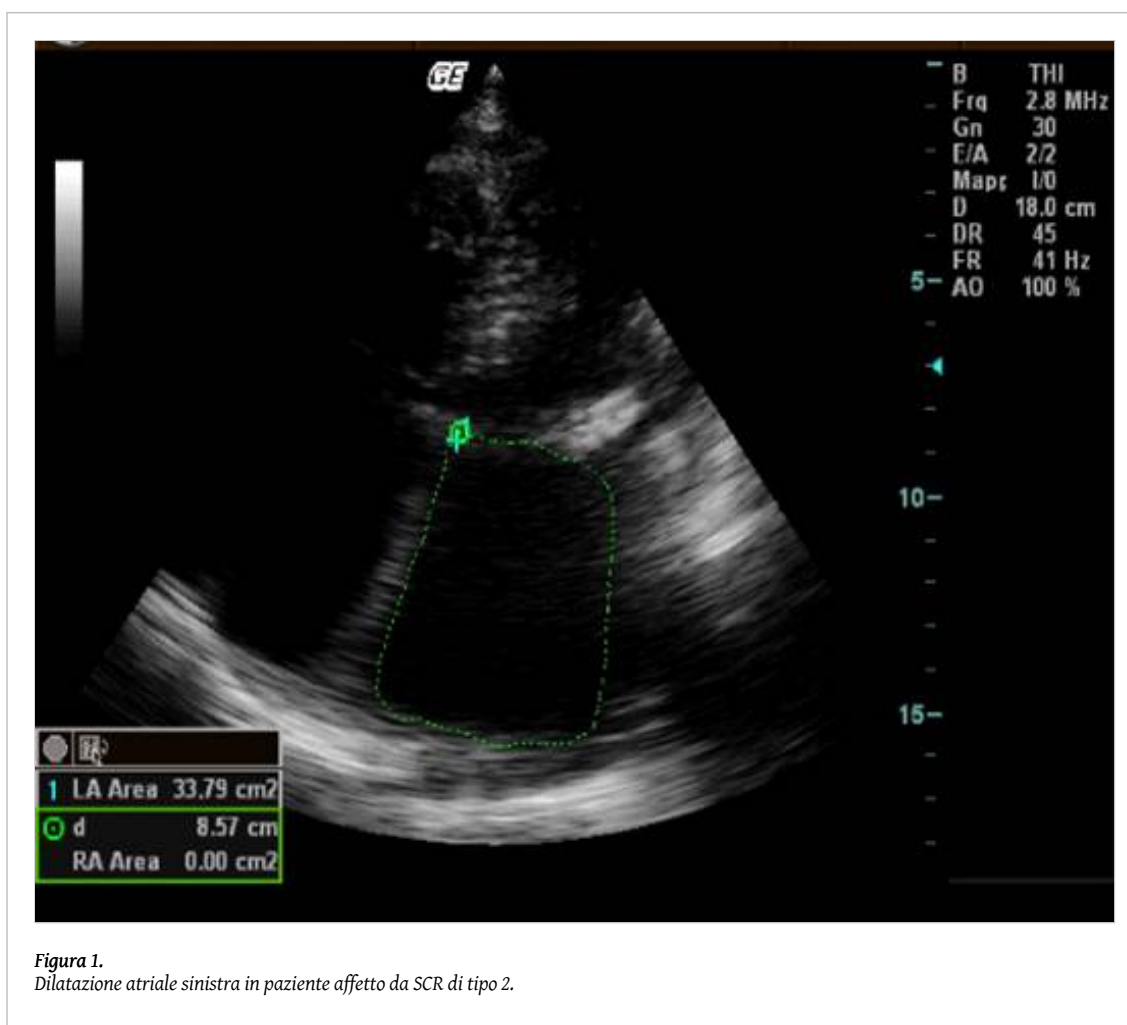
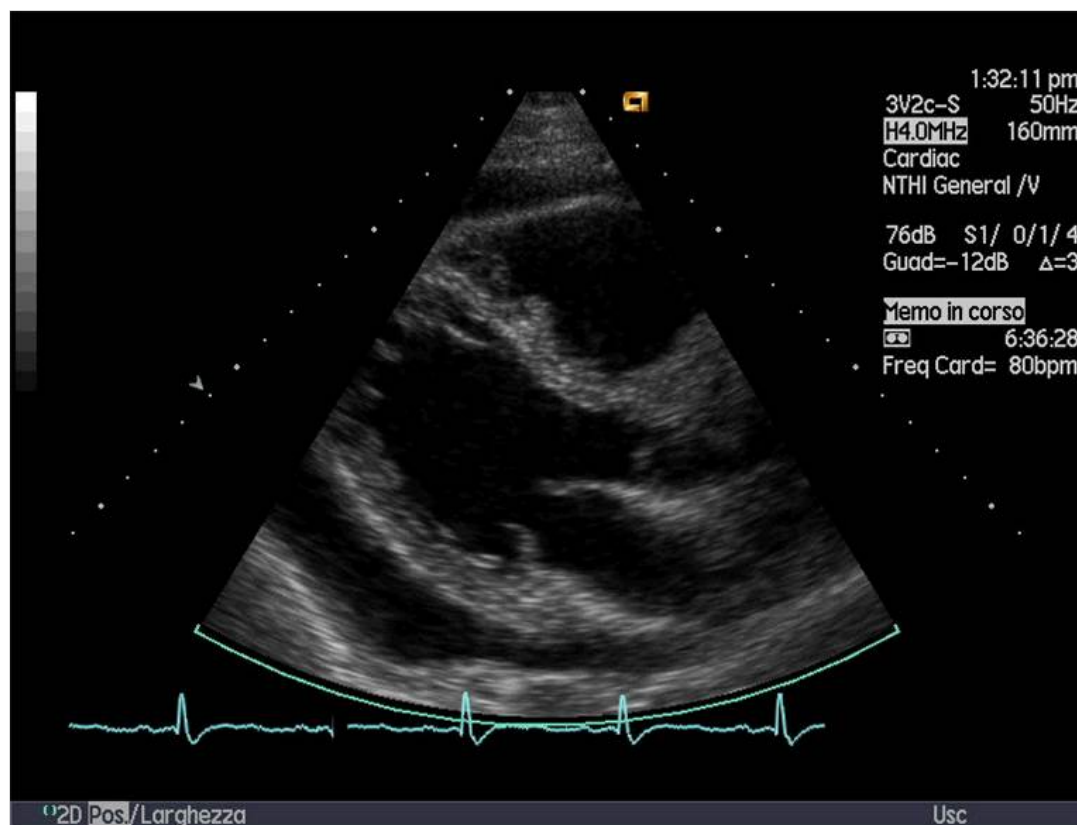


Figura 1.  
Dilatazione atriale sinistra in paziente affetto da SCR di tipo 2.

Dal punto di vista epidemiologico esistono pochi dati in letteratura riguardo l'incidenza e la prevalenza di eventi cardiaci acuti (aritmie, malattia coronarica, scompenso cardiaco) conseguenza di insufficienza renale acuta; allo stesso tempo scarseggiano dati certi riguardanti



**Figura 2.**  
Versamento pericardico in paziente affetto da Malattia Renale Cronica in Stadio V.

**Tabella 2.** Principali cause di insufficienza renale acuta in grado di causare la SCR di tipo 3.

Prototypical Condition	
Contrast-induced AKI	Post-inflammatory GN
Drug-induced AKI	Rhabdomyolysis
Major surgery	Acute pyelonephritis
Cardiac surgery	Post-obstructive uropathy

**Tabella 3.** Fattori di rischio individuali per lo sviluppo di SCR di tipo 3.

Risk Modifying Factors	
Age	Congestive heart failure
Sex	Pulmonary disease
Coronary artery disease	Chronic kidney disease
Hypertension	Systemic vascular disease
Hypercholesterolemia	Systemic immune disease
Diabetes mellitus	Infection/sepsis

la latenza temporale tra l'esordio del deficit funzionale renale ed i successivi eventi cardiovascolari [68].

## Fisiopatologia

Nel momento in cui si prende in esame la fisiopatologia della SCR di tipo 3, va detto che, in corso di insufficienza renale acuta, eventi cardiaci acuti possono svilupparsi in seguito a meccanismi fisiopatologici diretti ovvero indiretti, entrambi aventi la medesima importanza.

Per quanto concerne i meccanismi fisiopatologici **diretti** in grado di determinare un danno cardiaco acuto in corso di AKI, il panorama è quantomai vasto.

L'insufficienza renale acuta è certamente caratterizzata dalla presenza di eventi di natura emodinamica che, pur coinvolgendo in prima battuta il rene stesso, determinano effetti a distanza ed interessano diversi organi e tessuti tra i quali, in primis, l'apparato cardiovascolare [69].

Le interazioni fisiopatologiche intercorrenti tra rene e cuore in corso di insufficienza renale acuta sono state imputate alla presenza di un gruppo di cosiddetti "connettori cardio-renali" [48] (full text), per lo più vie immunitarie e/o metaboliche in grado di attivarsi in corso di danno renale acuto. A questo proposito gli indiziati principali sono il sistema immunitario (con il rilascio di linfocine e citochine ad azione pro-infiammatoria), il sistema nervoso simpatico, l'iperattività del RAAS e l'attivazione della cascata della coagulazione.

La maggior parte dei dati sperimentali è focalizzata sulla dimostrazione dell'esistenza di connessioni di tipo immunologico tra cuore e rene in corso di SCR di tipo 3, soprattutto per quanto concerne il danno renale ischemico e successivo a riperfusione. Gli stessi studi sperimentali evidenziano come una condizione di insufficienza renale acuta scateni una risposta immunitaria caratterizzata dalla secrezione di mediatori ad azione pro ed anti-infiammatoria e da modificazioni di natura morfo-funzionale a carico delle cellule immunocompetenti. È noto, ad es, come i leucociti giochino un ruolo importante nella disfunzione cardiaca successiva ad una sindrome coronarica acuta: bloccare l'attività leucocitaria potrebbe voler dire proteggere il miocardio da insulti spesso fatali [70].

In corso di ischemia renale sperimentale si assiste ad un incremento precoce dei livelli di tumor necrosis factor-alpha (TNF $\alpha$ ), interleuchina-1 (IL-1), interleuchina-6 (IL-6) ed interferone- alfa (IFN- $\alpha$ ), tutte molecole ad azione cardiotossica come evidenziato dalla riduzione della frazione d'eiezione ventricolare sinistra e dall'aumento dei volumi telediastolici e telesistolici del ventricolo sinistro [71].

Le suddette citochine possono esercitare effetti diretti a carico dei miocardiociti influenzandone le proprietà contrattili grazie al loro legame con le proteine della matrice extracellulare; tale processo sembrerebbe coinvolgere secondi messaggeri intracellulari quali sfingolipidi di membrana ed acido arachidonico portando ad alterazioni dei livelli intracellulari di calcio ionizzato [66] (full text).

Accanto alla disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, sono chiaramente evidenti deficit della funzione diastolica, come testimoniato dal pattern ecocardiografico di alterato rilasciamento del ventricolo sinistro (inversione del rapporto E/A) accompagnato a valori elevati di pressione di riempimento dell'atrio sinistro [72].

In presenza di ischemia renale indotta sperimentalmente, il muscolo cardiaco dei ratti esaminati presenta un'augmentata espressione di alcune molecole di adesione (vedi ICAM-1) ed una percentuale elevata di cellule miocardiche apoptotiche [72].

Ad ogni buon conto, anche i pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico presentano livelli aumentati di citochine ad azione pro-infiammatoria accompagnati ad evidenti alterazioni del rimodellamento ventricolare sinistro in senso ipertrofico [73] (full text).

Dati scientifici più contenuti riguardano l'attivazione del sistema nervoso simpatico (SNS) e del RAAS anche se sembra ormai accertato come l'attivazione del SNS rappresenti un punto chiave nel determinismo degli effetti acuti cardiovascolari in corso di insufficienza renale acuta [74] (full text).

In corso di AKI l'iperattività del simpatico è testimoniata da un'anomala secrezione di noradrenalina che va ad impattare sull'attività delle cellule miocardiche esercitando contro di esse sia un'azione diretta, sia una mediata attraverso alterazioni del metabolismo del calcio; è, inoltre, documentata l'attivazione dell'apoptosi miocardica mediata da recettori  $\beta$ 1-adrenergici, la stimolazione dei recettori adrenergici  $\alpha$ 1 e l'attivazione del RAAS mediata sempre da recettori  $\beta$ 1-adrenergici; quest'ultima azione, esercitata direttamente a livello di cellule dell'apparato iuxta-glomerular, determina una riduzione del flusso plasmatico renale e funge da ulteriore stimolo alla secrezione di renina da parte del RAAS.

L'attivazione incontrollata del RAAS determina un aumento della secrezione di angiotensina II con conseguente vasocostrizione sistemica ed aumento delle resistenze vascolari; l'angiotensina II, inoltre, esercita effetti diretti a livello miocardico promuovendo l'apoptosi dei miocardiociti ed un rimodellamento del ventricolo sinistro in senso ipertrofico [75]. L'iperattività del RAAS potrebbe, inoltre, essere responsabile della ridotta risposta coronarica all'infusione di adenosina, bradichinina ed L-arginina [67] (full text).

Come già evidenziato in precedenza, l'elevata percentuale di cellule miocardiche apoptotiche contribuisce al verificarsi di eventi cardiovascolari letali in corso di danno renale acuto; come si è visto in modelli di ratti transgenici [76] (full text), [77], il tasso di apoptosi arriva fino a livelli di 23 cardiomiociti/ $10^5$  nuclei, sufficiente a determinare l'insorgenza di una cardiomiopatia dilatativa ad evoluzione fatale.

Una delle prove più evidenti del legame tra danno renale acuto e fibrosi miocardica è data dall'aumentata espressione del mRNA per la beta-galactoside-binding lectin galectin-3; tale molecola è fortemente coinvolta nella genesi della fibrosi miocardica e dello scompenso cardiaco in corso di insufficienza renale acuta e la sua inibizione potrebbe ritardare la progressione della fibrosi miocardica [78] (full text).

Numerosi sono anche i meccanismi fisiopatologici **indiretti** che possono condurre all'insorgenza di una SCR di tipo 3: sovraccarico di volume, ipertensione arteriosa, acidosi metabolica, iperpotassiemia.

Nei pazienti ricoverati in terapia intensiva, la presenza di un sovraccarico di volume correla con una prognosi infausta [79] (full text), tanto più in presenza di insufficienza renale acuta [80] (full text); la ritenzione di liquidi contribuisce, inoltre, all'insorgenza di aritmie fatali e contribuisce all'insorgenza di ipertrofia ventricolare sinistra e fibrosi miocardica [81].

Il riscontro di ipertensione arteriosa è particolarmente frequente nei pazienti critici con deficit acuto della funzione renale ed è correlato, da un lato, all'eziologia stessa della nefropatia ma, dall'altro, è anche dovuto alla presenza di altri fattori quali l'aumento del pre-carico (da sovraccarico di volume) e l'attivazione del SNS e del RAAS; tali modificazioni determinano, con maggior frequenza, la possibilità di andare incontro a fenomeni di natura ischemica ed insufficienza ventricolare sinistra [82].

La presenza di acidosi metabolica rappresenta una caratteristica tipica sia di un quadro di insufficienza renale acuta, sia in corso di malattia renale cronica ed è responsabile della

maggior parte dei casi di trattamento emodialitico nelle unità di terapia intensiva [83]; lo stato di acidosi contribuisce, agendo a livello dei recettori  $\beta$  – adrenergici e modificando la concentrazione di calcio intracellulare, ad alterare la contrattilità miocardica [84] (full text).

Strettamente correlato al discorso legato all'acidosi metabolica, vi è quello legato alle alterazioni elettrolitiche: iperpotassiemia ed iperfosforemia contribuiscono all'insorgenza di aritmie cardiache e al deficit sisto-diastolico della funzione ventricolare sinistra [85].

Infine, l'aumentata concentrazione sierica di tossine uremiche quali, ad esempio, la beta-2-microglobulina e l' FGF-23, determina un danno cardiaco diretto determinando ipertrofia ventricolare sinistra e fibrosi miocardica [86].

Quanto appena descritto determina effetti eclatanti a livelli di funzionalità cardiaca: in primis si evidenziano degli effetti di **natura elettrofisiologica** in quanto le alterazioni elettrolitiche alterano i potenziali di membrana delle cellule miocardiche.

L'aspetto classico del tracciato ECG di un paziente iperkaliemico è caratterizzato dalla presenza di onde T prominenti (cosiddetto “tenting”), espressione delle variazioni repentine della concentrazione extracellulare del potassio le quali determinano una ripolarizzazione più rapida delle cellule atriali e la predisposizione alla genesi di fenomeni aritmici.

L'iperkaliemia è inoltre responsabile della riduzione del potenziale di riposo delle membrane cellulari il che comporta anomalie a carico del tratto ST-T (sopraslivellato in V1 e V2) e pone problematiche di diagnosi differenziale con patter ECG di tipo ischemico.

In alcuni pazienti, la presenza di iperkaliemia può simulare, al tracciato ECG, un aspetto simile a quello riscontrato nella sindrome di Brugada (blocco di branca destra associato a sopraslivellamento ST-T in almeno due derivazioni precordiali).

La presenza di una concomitante ipercalcemia è responsabile delle alterazioni del tratto Q-T e, talvolta, di alterazioni del tratto ST-T.

La presenza di acidosi metabolica e la produzione incontrollata di citochine, associato all'accumulo di tossine uremiche determina, inoltre, la comparsa di lesioni ischemiche cardiache in corso di insufficienza renale acuta [71].

L'attivazione del sistema nervoso simpatico determina, invece, vasocostrizione ed aumentata richiesta d'ossigeno da parte delle cellule miocardiche ma, nel momento in cui l'approvvigionamento di ossigeno è deficitario, compaiono le lesioni ischemiche.

L'aumento della richiesta d'ossigeno determina, come effetto, un quadro di ischemia sub – endocardica; evidenze sperimentali documentano come, in corso di insufficienza renale acuta, i meccanismi di autoregolazione del flusso coronarico non sono più totalmente efficienti con la conseguenza che la riserva e la conduttanza coronarica sono fortemente ridotte [71].

## Diagnosi

Per quanto concerne i parametri di laboratorio, il dosaggio della creatinina sierica ed il calcolo del filtrato glomerulare rimangono punti cruciali per la diagnosi di danno renale acuto, contestualmente alla valutazione dell'equilibrio acido-base ed idro-elettrolitico.

Tra i biomarcatori esaminati, NGAL e KIM-1 rappresentano marcatori di danno renale tubulare in grado di predire la comparsa di insufficienza cardiaca nei pazienti con danno renale acuto.

La valutazione ecografica della SCR di tipo 3 evidenzia molteplici pattern renali e cardiaci.

Le dimensioni renali e l'ecogenicità parenchimale rappresentano le due caratteristiche ecografiche fondamentali per distinguere tra nefropatie acute e croniche, ricordando sempre che il volume renale ed il diametro longitudinale correlano con l'altezza e la superficie corporea del paziente [87], [88] e che, anche in corso di malattia renale cronica, può essere possibile trovare reni di dimensioni normali ovvero aumentate (stadi precoci della nefropatia diabetica, glomerulonefrite HIV – correlata, rene da mieloma).

Una corticale renale iperecogena associata ad una riduzione del rapporto cortico – midollare configurano un pattern predittivo di nefropatia cronica [87] [88].

Una corticale iperecogena, al contempo, può essere documentata anche in corso di necrosi tubulare acuta, ovvero in corso di nefrite lupica [87] [88]).

La valutazione doppler diventa fondamentale per la diagnosi e la prognosi nei pazienti affetti da insufficienza renale acuta con particolare attenzione rivolta verso le curve flussimetriche campionate a livello di arterie interlobulari [89].

Naturalmente la valutazione ecografica renale diventa di fondamentale importanza per la diagnosi di eventuali forme ostruttive.

Il pattern ecocardiografico, in corso di SCR di tipo 3, non è diagnostico in quanto può evidenziare quadri patologici non specifici quali l'aumento volumetrico delle camere atriali (indice di sovraccarico di volume) e la presenza di versamento pericardico, spesso associati al riscontro di comete polmonari all'ecografia toracica [41].

## Sindrome cardio-renale di tipo 4

La Sindrome Cardio – Renale di tipo 4 (SCR di tipo 4), anche indicata come sindrome reno – cardiaca cronica, è caratterizzata dalla presenza di interessamento cardiovascolare in pazienti affetti da malattia renale cronica, indipendentemente dallo stadio di malattia in accordo con la stadiazione NKF.

Dati epidemiologici ci dicono come la prevalenza della malattia renale cronica in stadio terminale (stadio V) sia in costante aumento e, allo stato attuale, il registro USA parla di un 13% di prevalenza, comprendendo tutti gli stadi della malattia renale.

È ben codificato come il danno renale rappresenti di per sé un fattore di rischio indipendente di morbilità cardiovascolare con rischio di mortalità per infarto del miocardio e morte improvvisa superiori alla popolazione generale [90].

I motivi per i quali i pazienti affetti da malattia renale cronica presentano un aumentato rischio di patologia cardiovascolare restano in parte sconosciuti.

La diminuzione del filtrato glomerulare favorisce da un lato l'attivazione del RAAS e del sistema nervoso simpatico e, dall'altro, stimola la secrezione di ormone paratiroideo (PTH) il quale contribuisce ulteriormente (come vedremo in seguito) al danno cardiovascolare.

## Fisiopatologia

Allo scopo di capire meglio le dinamiche fisiopatologiche che sottendono allo sviluppo di una SCR di tipo 4 (Figura 3) vanno considerati diversi aspetti che spaziano dal danno aterosclerotico allo sviluppo di calcificazioni vascolari e cardiache fino a giungere all'ipertrofia ventricolare sinistra ed al rimodellamento miocardico.

**Malattia coronarica ed aterosclerosi:** i pazienti affetti da malattia renale cronica presentano un rischio aumentato di malattia coronarica su base aterosclerotica, sindrome coronarica acuta, ipertrofia ventricolare sinistra e morte improvvisa; in presenza di un valore di filtrato

glomerulare inferiore a  $30 \text{ ml/min/1.73/m}^2$ , vi è un rischio di malattia coronarica 10 volte superiore rispetto ai pazienti che presentano un valore di eGFR superiore a  $60 \text{ ml/min/1.73/m}^2$ .

I pazienti affetti da malattia renale cronica presentano, sia negli stadi precoci che in quelli più avanzati di malattia, un'elevata prevalenza di malattia coronarica valutata con tecniche angiografiche; tali pazienti presentano, inoltre, un interessamento vascolare polidistrettuale e segni ECG di pregressa ischemia silente [91] (full text).

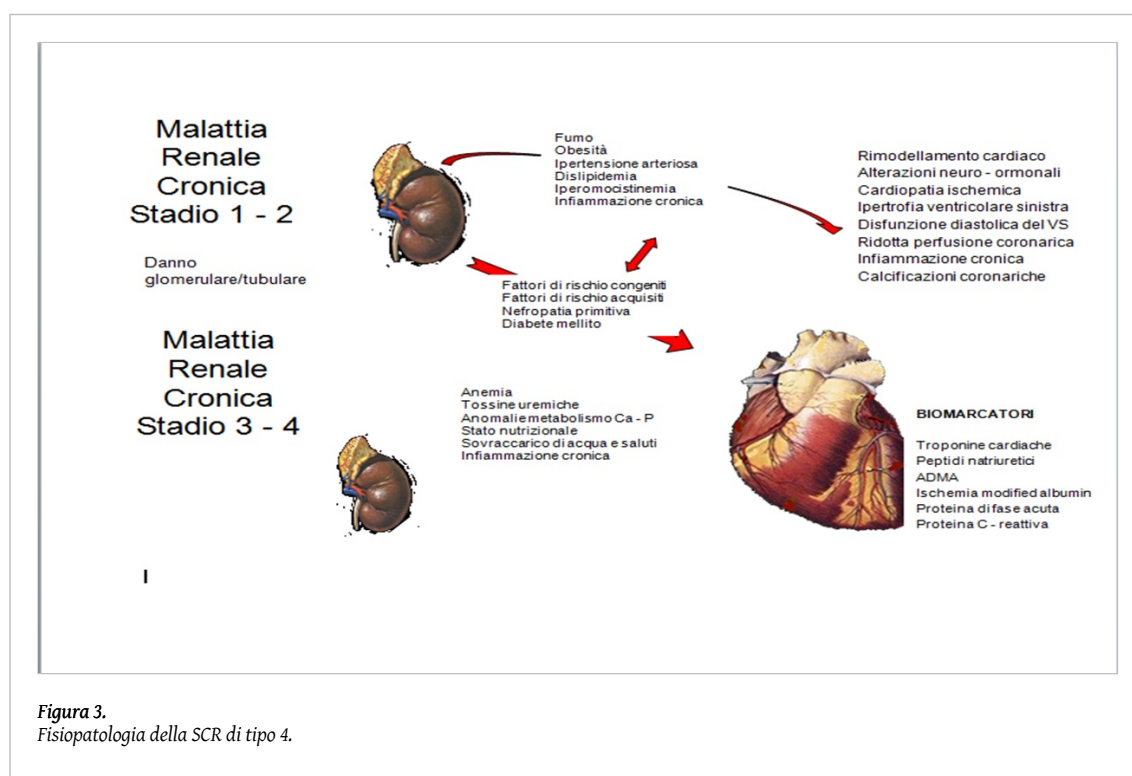
Per stabilire il grado di prevalenza di malattia coronarica su base aterosclerotica, una recente review ha valutato i risultati delle procedure coronarografiche in 261 pazienti con valori di eGFR compresi tra 30 e  $90 \text{ ml/min/1.73/m}^2$ .

A dispetto di un valore normale di eGFR, più della metà dei pazienti con valori di eGFR superiori a  $90 \text{ ml/min/1.73/m}^2$  presentava una stenosi del 70% in almeno uno dei vasi coronarici. D'altro canto una percentuale di pazienti superiore all'84% con eGFR inferiore a  $30 \text{ ml/min/1.73/m}^2$  mostrava una significativa malattia coronarica su base aterosclerotica con prevalente interessamento dell'arteria coronaria di sinistra [92].

**Calcificazioni coronariche e miocardiche:** l'esclusiva presenza di una condizione di aterosclerosi coronarica di grado massivo non può essere condizione sufficiente a spiegare il massivo coinvolgimento cardiovascolare in corso di malattia renale cronica.

Molto probabilmente anche la trasformazione in senso osteoblastico delle cellule muscolari lisce del miocardio influisce nella patogenesi delle calcificazioni vascolari e valvolari in corso di malattia renale cronica.

Le anomalie nella sintesi della vitamina D, l'iperparatiroidismo secondario e le alterazioni del metabolismo calcio - fosforo contribuiscono globalmente alla formazione delle calcificazioni vascolari [93] (full text).



La presenza di calcificazioni coronariche sembra in grado di predire il successivo verificarsi di eventi cardiaci maggiori e contribuiscono alla riduzione della riserva coronarica nei pazienti affetti da malattia renale cronica [94] (full text), [95].

Studi clinici condotti mediante l'impiego di tomografia computerizzata multistrato ad alta risoluzione hanno evidenziato la presenza di calcificazioni coronariche a partire dallo stadio III di malattia renale cronica [96].

La presenza di calcificazioni (non limitate alla tonaca intima dei vasi, bensì estese anche a livello mediale) era anche evidente a livello degli arti inferiori e questo forniva una spiegazione dell'alto tasso di amputazioni degli arti inferiori nei pazienti affetti da malattia renale cronica in stadio terminale [97].

Studi autoptici hanno evidenziato come la calcificazione della media fosse presente nel 16% dei pazienti uremici in contrasto con un 3% di pazienti con funzione renale conservata; la calcificazione della media era, inoltre, associata alla presenza, nei distretti colpiti, di osteocalcina, biomarcatori di danno infiammatorio (TGF- $\alpha$ ) e frazioni del complemento (C3 e C4) [98].

La presenza di calcificazioni aortiche è fortemente associata ad una ridotta compliance aortica e diminuita perfusione delle arterie coronarie; il risultato è un aumento della pressione centrale che può determinare ischemia sub – endocardica a causa del ridotto riempimento diastolico [99] (full text).

**Ipertrofia ventricolare sinistra:** da sempre l'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS), unitamente alla disfunzione sistole – diastolica del ventricolo sinistro, è stata riconosciuta come il principale marcatore di danno cardiovascolare nei pazienti affetti da malattia renale cronica. L'incidenza di IVS aumenta con il progredire del declino della funzione renale grazie anche al contributo di fattori di rischio noti quali ipertensione arteriosa, diabete mellito e sovraccarico di volume (cardiomiopatia dilatativa). Dati più recenti si sono concentrati sulle conseguenze dell'iperparatiroidismo secondario, della malnutrizione e, persino, del trattamento dialitico.

Foley e coll hanno documentato come il 74% dei pazienti affetti da malattia renale cronica in stadio terminale presentasse un'evidenza di IVS con il 30% di pazienti affetti da chiara ed evidente insufficienza ventricolare sinistra [100].

Al momento attuale non sono del tutto chiariti i meccanismi che contribuiscono alla genesi di IVS ma diverse evidenze focalizzano l'attenzione su alcune tossine uremiche che possono colpire direttamente il tessuto miocardico; si tratta di sostanze dotate di forte legame proteico e, per questo, difficilmente rimovibili con i dializzatori standard [101] (full text).

Le condizioni cliniche predisponenti ad IVS in pazienti affetti da malattia renale cronica includono l'ipertensione arteriosa, l'aterosclerosi, il sovraccarico di volume e l'attivazione del RAAS. Aterosclerosi ed ipertensione arteriosa promuovono direttamente l'ipertrofia dei cardiomiociti con conseguente aumento della massa ventricolare sinistra e dello spessore della parete ventricolare [102]. A partire dallo stadio IIIa di malattia renale cronica, la progressiva perdita di nefroni determina una ritenzione idro – salina tale da determinare ipertensione arteriosa e sovraccarico di volume [103].

Con il progredire dei fenomeni di ipertrofia miocardica, i cardiomiociti vanno progressivamente ad obliterare le lacune vascolari predisponendo i pazienti ad una maggiore suscettibilità per patologie cardiache su base ischemica [104] (full text).

**Uremia e fibrosi cardiaca:** diversi dati presenti in letteratura suggeriscono come i pazienti affetti da malattia renale cronica, soprattutto negli stadi più avanzati, sviluppino un quadro



particolare di fibrosi cardiaca. I suddetti pazienti presentano delle caratteristiche di fibrosi miocardica peculiari rispetto ai pazienti ipertesi ed affetti da cardiopatia ischemica cronica nei quali predomina una localizzazione endo ed epicardica [105].

Anche in questo caso le dinamiche non sono chiarissime ma dati piuttosto recenti indicano come tossine uremiche quali l'indoxyl solfato ed il p - creolo possono contribuire alla genesi della fibrosi cardiaca; in particolare, le concentrazioni sieriche della prima tossina si presentano in una misura 300 volte superiore rispetto alla popolazione di controllo e contribuiscono direttamente alla fibrosi cardiaca favorendo la sintesi di transforming growth factor (TGF) -  $\beta$ , inibitore tissutale della metalloproteinasi- 1 (TIMP-1) ed alfa - 1 collagene [106], [107].

**Galectina-3 e fibrosi cardiaca:** risulta, ormai, ben codificato come la disfunzione diastolica del ventricolo sinistro sia caratterizzata dall'infiltrazione miocardica di monociti e macrofagi. Dati recenti presenti in letteratura sono concordi nel rilevare come vi sia una up - regulation della galectina-3 (proteina della famiglia delle lectine), sintetizzata dai macrofagi e capace di interagire con proteine della matrice cellulare (laminina, sinexina e varie classi di integrine).

La galectina-3 può legarsi ai fibroblasti presenti a livello miocardico ed incrementare in loco la produzione di collagene [108] (full text).

I livelli di galectina-3 sembrano correlare con i livelli del frammento amino - terminale del pro - peptide del pro - collagene di tipo III e con quelli dell' inibitore delle metalloproteinasi (TIMP ) - 1 a suggerire come l'infiltrazione macrofagica del tessuto miocardico giochi un ruolo importante nel turnover delle proteine della matrice extracellulare dei pazienti con insufficienza cardiaca [109].

**Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23):** Il fibroblast growth factor - 23 (FGF-23), membro della famiglia dei fattori di crescita dei fibroblasti (implicati nella regolazione, crescita e differenziazione dei cardiomiociti), è una molecola dotata di proprietà fosfaturiche ed in grado di bloccare la sintesi di vitamina D3 [110].

Con il progredire della malattia renale cronica, l'aumento dei livelli di fosforemia determina un aumento della secrezione di FGF23 i cui elevati livelli sierici sembrano poter contribuire allo sviluppo di IVS ed al rimodellamento cardiaco.

Anche modeste riduzione del filtrato glomerulare possono stimolare la produzione di FGF23; evidenze ecocardiografiche dimostrano un aumento pari al 5% dell'indice di massa ventricolare sinistra (LVMI) per ogni log di incremento dei livelli plasmatici di FGF23.

I pazienti facenti parte del terzile più alto in termini di concentrazioni sieriche di FGF23 presentano un rischio di due volte e mezzo superiore alla popolazione di controllo per lo sviluppo di calcificazioni coronariche [111] (full text).

## Diagnosi

Anche la diagnosi di SCR di tipo 4 si basa su dosaggi di laboratorio e tecniche strumentali.

Per quanto concerne il primo punto, la funzione cardiaca è studiata, su vasta scala, mediante il dosaggio dei livelli sierici del NT-proBNP; la valutazione del filtrato glomerulare (eGFR) rappresenta, invece, il test di maggiore impiego per la valutazione della funzione renale. Per quanto evidenziato nel paragrafo precedente, sta diventando di sempre più diffuso utilizzo il dosaggio dei livelli sierici di FGF23 per monitorare sia lo stato di iperparatiroidismo secondario, sia il grado di coinvolgimento del miocardico in merito ai fenomeni di rimodellamento in senso pro-fibrotico.

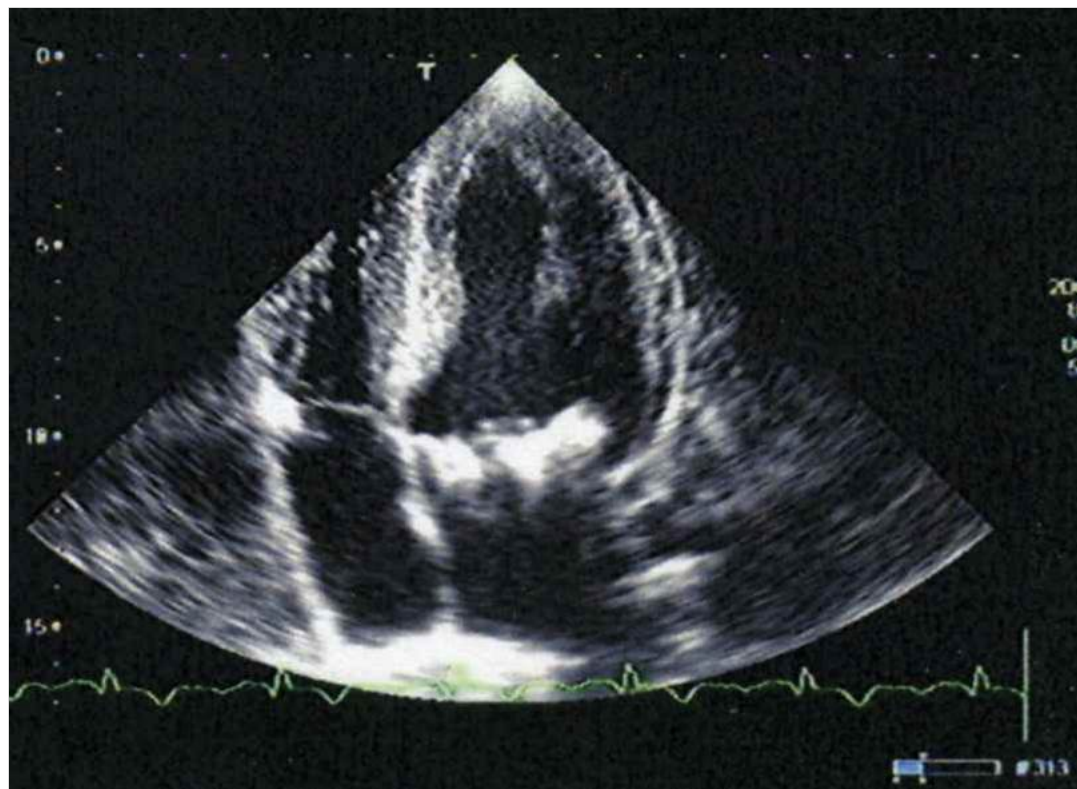
La valutazione ecografica renale permette di evidenziare le classiche caratteristiche delle nefropatie croniche con una riduzione dello spessore corticale (che si presenta particolarmente iperecogeno) ed una riduzione del rapporto cortico-midollare; di frequente riscontro è anche la presenza di segni di dilatazione delle vie escretrici ed il riscontro di cisti parapieliche.

L'esame ecocardiografico mette in evidenza le alterazioni spia di un sovraccarico di volume e di disfunzione ventricolare sinistra, più evidenti nei pazienti affetti da malattia renale cronica in stadio terminale ed in quelli sottoposti a trattamento dialitico (emodialisi ovvero dialisi peritoneale).

È possibile documentare la presenza di dilatazione delle camere atriali (in particolar modo dell'atrio sinistro), di versamento pleuro-pericardico e, talvolta, sono evidenziabili le comete polmonari (tutti segni di sovraccarico di volume) [41].

L'ecocardiografia consente, inoltre, di evidenziare la presenza di calcificazioni a carico degli apparati valvolari cardiaci (legate alla condizione di iperparatiroidismo secondario) [112] (full text) (Figura 4, Figura 5) e permette di documentare l'eventuale presenza di una disfunzione cardiaca destra testimoniata dal riscontro di ipertensione polmonare, aumento volumetrico delle camere cardiache di destra e riduzione degli indici di compliance ventricolare destra (TAPSE) [113].

## Sindrome cardio-renale di tipo 5



**Figura 4.**  
Calcificazioni dell'anulus mitralico in paziente affetto da malattia renale cronica in stadio IV (proiezione apicale 4 camere in ecocardiografia B-mode).

La SCR di tipo 5, clinicamente codificata in tempi recenti, è caratterizzata dal contemporaneo coinvolgimento dell'apparato cardiovascolare e del rene nell'ambito del quadro clinico – patologico di una vasta gamma di patologie sistemiche.

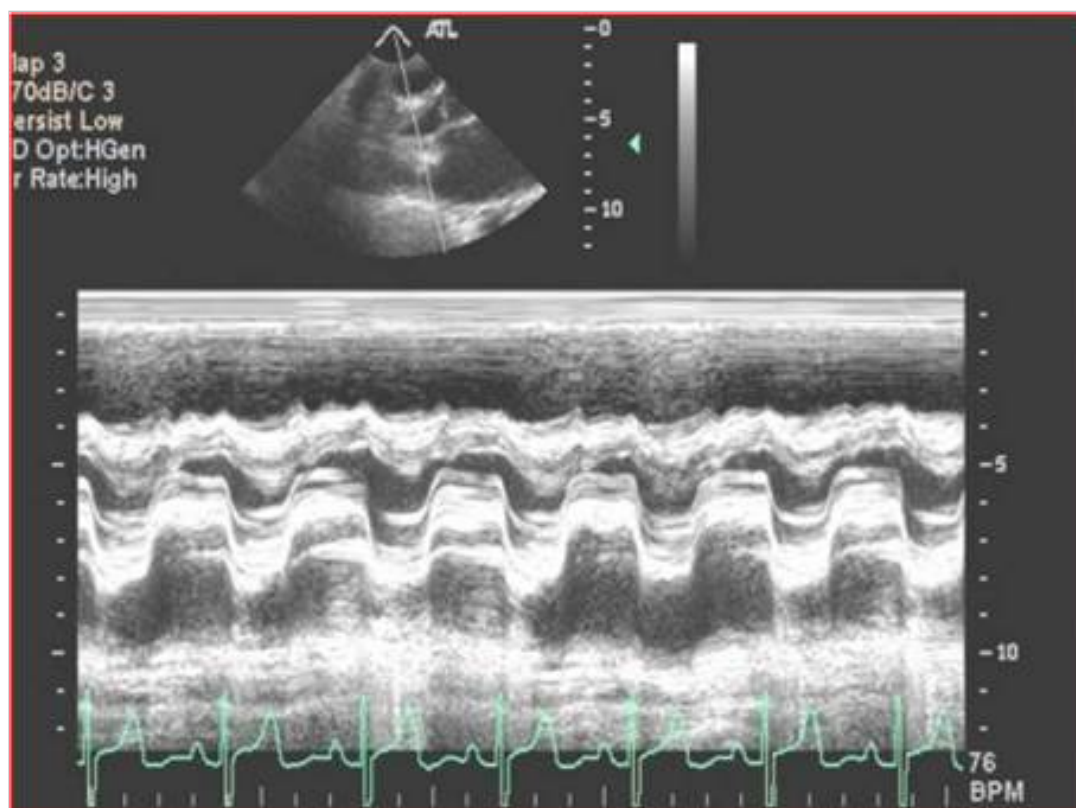
La SCR di tipo 5 può esordire nell'ambito di patologie ad evoluzione acuta (sepsi) ovvero cronica (sindrome epato – renale) in una sequenza temporale nella quale cuore e rene vengono coinvolti in maniera strettamente dipendente dalla sindrome clinica primitiva [114].

## Fisiopatologia

La SCR di tipo 5 esordisce acutamente in una serie di condizioni cliniche sistemiche quali lo shock settico, le intossicazioni da farmaci e/o da droghe pesanti, le malattie autoimmunitarie quali Lupus eritematoso sistemico, Granulomatosi di Wegener e Sarcoidosi.

L'intervallo di tempo necessario affinché possa svilupparsi un quadro di SCR di tipo 5 dipende indissolubilmente dalla patologia primitiva e non è facilmente identificabile.

In caso di una forma acuta di SCR di tipo 5, quale può essere la sepsi, la comparsa di un quadro clinico compatibile con la presenza di una SCR si configura come un evento ad esordio improvviso dall'impatto devastante sulla funzionalità sia cardiaca che renale, al contrario di quanto può accadere, ad esempio, in corso di un'epatopatia cronica ad evoluzione cirrogena, laddove l'isorgenza della SCR rappresenta un evento dall'esordio insidioso, fino al raggiungimento di un punto di non ritorno ed uno stato di franco scompenso cardio-renale.



**Figura 5.**  
Calcificazioni dell'anulus mitralico in paziente affetto da malattia renale cronica in stadio IV (immagine ecocardiografica M-mode in proiezione parasternale asse lungo).

Diversi fattori possono influenzare il decorso clinico di una SCR di tipo 5 e la tipologia, la severità e la durata del coinvolgimento cardio-renale sono strettamente collegati con la tipologia di approccio terapeutico utilizzato (Tabella 4).

La forma acuta di SCR di tipo 5 evolve attraverso quattro stadi successivi caratterizzati da una fase iper-acuta (che può presentarsi entro 0-72 ore dal momento della diagnosi), una fase acuta (entro 3-7 giorni), una fase sub-acuta (tra 7 e 30 giorni) ed una cronica (oltre I 30 giorni dalla diagnosi della patologia responsabile della SCR) (Tabella 5).

I dati presenti in letteratura sono per lo più riferiti alla fase iper - acuta in quanto concentrati, in special modo, sullo sviluppo di SCR nel corso di processi settici.

Il prototipo della SCR di tipo 5 ad evoluzione cronica è, invece, quello rappresentato dal paziente affetto da cirrosi epatica.

Il quadro clinico maggiormente esemplificativo di una SCR di tipo 5 è rappresentato dalla sepsi; in questo caso, tutte le modificazione fisiopatologiche sono determinate, inizialmente, dal processo infettivo che ha scatenato la sepsi e, successivamente, dagli effetti determinati dal coinvolgimento renale e dell'apparato cardiovascolare.

Negli stadi iniziali di un processo settico, il primo distretto ad essere coinvolto è quello microcircolatorio, in contrasto con la normalità dei parametri emodinamici sistemici [115], [116].

Il coinvolgimento cardiaco in corso di sepsi (la cosiddetta "Cardiopatia settica") viene diagnosticato in quasi la metà dei pazienti [117] ed è caratterizzato dall'interessamento sia del ventricolo sinistro che del ventricolo destro con dilatazione di entrambe le camere ventricolari e caduta della frazione di eiezione ventricolare; tale quadro si presenta molto spesso resistente all'infusione di liquidi ed alla somministrazione di amine vasoattive [118] (full text).

**Tabella 4.** Fattori di rischio e correlazioni diagnostico-terapeutiche in corso di SCR di tipo 5 sepsi-correlata.

<b>Caratteristiche del paziente</b>	<b>Percorso Terapeutico</b>
Evento scatenante e risposta immunitaria	Rianimazione <ul style="list-style-type: none"> <li>• Effetto della volemia sull'edema dei tessuti e sull' ipertensione venosa renale</li> <li>• Sindrome compartimentale addominale</li> <li>• Rimaneggiamento delle proteine del glicocalice</li> </ul>
Patologia di base (cardiaca e renale)	Ricerca del focus patologico primitivo <ul style="list-style-type: none"> <li>• Impiego di mezzo di contrasto</li> </ul>
Risposte fisiologiche <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vasodilatazione periferica</li> <li>• Risposta ormonale compensatoria</li> <li>• Aumentata permeabilità vascolare</li> <li>• Disfunzione mitocondriale ed ipossia tissutale</li> <li>• Riempimento cardiaco</li> <li>• Iperperfusione renale</li> </ul>	Dosaggio dei farmaci <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibiotici</li> <li>• Sedativi</li> <li>• Vasopressori ed inotropi</li> </ul>
	Terapia di supporto <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liquidi</li> <li>• Inotropi, vasopressori</li> </ul>
	Terapie specifiche <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ventilazione meccanica</li> <li>• Chirurgia</li> <li>• Terapia sostitutiva della funzione renale</li> </ul>

Il quadro clinico, in caso di particolare gravità, può simulare il quadro di uno shock cardiogeno ma è solitamente reversibile nel giro di 7-10 giorni [119]; il flusso ematico a livello miocardico ed il consumo loco-regionale di ossigeno non sembrano giocare un ruolo di primo piano nella genesi della cardiomiopatia settica [120]. D'altro canto, mediatori (come, ad esempio, alcune citochine) ad azione pro-infiammatoria e fattori del complemento sono stati proposti quali potenziali fattori causali del danno cardiaco in corso di sepsi [121] (full text), [122].

A livello renale in corso di sepsi, risultano evidenti alcune modificazioni della vascolarizzazione intra - parenchimale, del tutto indipendenti dalle modificazioni dell'emodinamica sistemica indotte dalla sepsi [123] (full text).

Da modelli animali sono stati postulati due differenti modelli fisiopatologici di sepsi; in questi modelli, in maniera del tutto dissociata dalle modificazioni dell'emodinamica sistemica, si è evidenziato come solo i maiali che sviluppavano un quadro di insufficienza renale acuta legata al processo settico presentavano un aumento delle resistenze vascolari renali e dei livelli di citochine ad azione pro-infiammatoria (IL-6), nonché dei livelli sierici dei marcatori di stress ossidativo [124].

La sepsi è, inoltre, in grado di agire a livello del sistema nervoso autonomo (ASN), del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) e dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) con evidenti effetti cardiovascolari e renali.

Il coinvolgimento del sistema nervoso autonomo è testimoniato dalle alterazioni riscontrabili negli studi di valutazione della variabilità della frequenza cardiaca (HRV). Le variazioni della frequenza cardiaca si associano all'aumento della secrezione di biomarcatori pro-infiammatori quali interleuchina-6 (IL-6), interleuchina 10 (IL-10) e proteina C-reattiva (PCR) [125].

La presenza di uno stato settico conduce all'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone nel tentativo di mantenere adeguati livelli di pressione arteriosa sistemica; bloccare farmacologicamente l'attivazione del RAAS potrebbe comportare benefici al pa-

Tabella 5. Diagnosi differenziale tra SCR di tipo 5 ad evoluzione acuta e SCR di tipo 5 ad evoluzione cronica.

Caratteristiche	SCR-5 Acuta (Sepsi)	SCR-5 Cronica (Cirrosi)
Tempo necessario per il deficit organo/tessuto specifico	Breve: da ore a giorni	Prolungato: da settimane a mesi
Funzionalità d'organo (cuore/rene)	Si può sovrapporre ad una preesistente patologia renale e/o cardiaca	Cuore e rene mettono in atto risposte adattative che falliscono nel lungo periodo
Sequenza temporale nel coinvolgimento di cuore e rene	L'interessamento cardio-renale è simultaneo ovvero differisce di poche ore	La disfunzione di uno dei due organi precede nettamente quella dell'altro
Patologia di base	Si tratta di una patologia sistemica che conduce allo sviluppo di una SCR-5	Si possono verificare alcuni eventi clinici in grado di far precipitare acutamente un quadro cronico (ad es, un sanguinamento del tratto gastrointestinale può far precipitare una condizione di sindrome epato-renale)
Fisiopatologia	Effetti diretti a carico di cuore e rene	Fallimento a lungo termine dei meccanismi adattativi
Percorsi fisiopatologici	Determinati dalla patologia di base	Determinati dai processi adattativi
Reversibilità del quadro clinico	Possibile in caso di controllo del processo settico ed adeguato supporto degli organi coinvolti	Limitata finché non si arriva alla sostituzione dell'organo interessata dalla patologia scatenante la SCR-5 (ad es, trapianto di fegato)

ziente in quanto risulta ormai documentato come l'attivazione del RAAS sia coinvolta nella disfunzione endoteliale e nell'elevato tasso di mortalità in corso di sepsi [126] (full text), [127].

La somministrazione di ACE – inibitori è in grado, in questa tipologia di pazienti, di migliorare il tasso di filtrazione glomerulare (GFR) e stimolare la diuresi, mentre la somministrazione di antagonisti recettoriali dell'angiotensina II produce effetti positivi sull'emodinamica intraparenchimale renale in caso di endotossiemia sperimentale [128].

La sepsi può incidere sulla funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-ghiandola surrenale determinando insufficienza surrenale [128] e provocando la produzione di radicali liberi e prostaglandine ad azione vasocostrittrice [129].

La somministrazione di bassi dosaggi di corticosteroidi può contrastare l'iperproduzione di citochine e prostaglandine ad azione vasocostrittrice con ovvi benefici sugli *outcomes* a medio-lungo termine [130] (full text)

Non è, tuttavia, di facile disamina individuare il ruolo giocato dalla sepsi sulla disfunzione renale e/o cardiovascolare.

In corso di sepsi si assiste sicuramente ad una riduzione della gittata cardiaca e della pressione di perfusione a livello intraglomerulare con ulteriore peggioramento del danno renale prodotto dalla condizione di insufficienza renale acuta.

Quest'ultima è caratterizzata dal sovraccarico di liquidi (e, quindi, di volume) che conduce, a sua volta, ad insufficienza cardiaca cronica in un cuore di per sè già dilatato ed ulteriormente coinvolto dalla presenza di acidosi metabolica che ne compromette la contrattilità [76] (full text).

Il quadro di insufficienza renale acuta, inoltre, deprime direttamente la funzionalità del miocardico stimolando la sintesi di mediatori ad azione pro-infiammatoria e determinando un aumento del tasso di apoptosi dei miocardiociti ( parzialmente limitata dall'utilizzo di farmaci ad azione anti-TNF (tumor necrosis factor) [76] (full text), ipertrofia ventricolare sinistra [131] (full text) ed aumentata espressione di macrofagi a livello miocardico [132].

La funzione contrattile dei miocardiociti è gravemente inficiata e, in corso di sepsi, viene anche compromessa l'espressione di proteine muscolari (actina e miosina) e di altre molecole proteiche costituenti delle membrane cellulari (distrofina) che, in condizioni normali, regolano la morfologia cellulare, la tensione meccanica e la contrattilità dei miocardiociti [133] (full text); si assiste, inoltre, alla diminuzione dell'espressione di molecole quali la connexina-43 e la N-caderina, componenti dei dischi intercalati, ossia dei punti a livelli dei quali i cardiomiociti stabiliscono le loro connessioni; la conseguenza è un deficit delle proprietà contrattili delle cellule danneggiate [134].

A livello renale il processo settico danneggia direttamente le strutture tubulari grazie alla produzione di lipopolisaccaride di origine batterica che va ad alterare il trasporto di  $\text{HCO}_3$  [135] (full text) e determina delle modificazioni strutturali di molecole proteiche quale, ad esempio, la megalina, proteina di origine glomerulare coinvolta nell'aumento dei livelli di albuminuria [136].

## Diagnosi

Continuando a far riferimento alla sepsi quale prototipo di SCR di tipo 5, la diagnosi si basa in primis sull'esame obiettivo del paziente (temperatura corporea inferiore a 36°C, ovvero superiore a 38°C, tachicardia oltre 90 battiti/minuto, tachipnea e conta dei bianchi < 4000/

mm<sup>3</sup> ovvero > 12000 mm<sup>3</sup>), in secondo luogo sul dosaggio di alcuni biomarcatori e sulle tecniche di imaging.

Diversi biomarcatori sono presenti in concentrazioni sieriche elevate in corso di sepsi; tra questi annoveriamo il lipopolysaccharide binding protein, la pro-calcitonina, la PCR, alcune citochine (IL-6 e TGF- $\beta$ ) [137] (full text).

Il dosaggio dei livelli sierici di peptidi natriuretici (ANP e BNP) e troponine cardiache permette di raccogliere informazioni sullo stato morfo - funzionale delle camere cardiache (delle sezioni sinistre in particolare) e sul grado di danneggiamento delle cellule miocardiche. La cardiomiopatia settica evidenzia, negli stadi iniziali, un quadro ecocardiografico di sindrome da bassa gittata, per poi virare, allorchè viene iniziata la terapia infusioneale, verso il tipico aspetto ultrasonografico dello shock distributivo con aumento della gittata cardiaca e presenza di vasodilatazione sistemica [138].

Possono essere presenti alterazioni distrettuali della cinetica parietale del ventricolo sinistro accompagnate dalla presenza di ipertrofia di tipo eccentrico del ventricolo e dell'atrio sinistro [139].

L'interessamento renale si caratterizza per l'aumento repentino dei livelli sierici di creatinina in accordo a quanto stabilito dai criteri RIFLE, AKIN e KDIGO [140] (full text), [141] (full text), [142].

Per una valutazione del danno renale in corso di SCR di tipo 5, può rendersi utile il dosaggio di diversi biomarcatori quali cistatina-C, KIM-1, NGAL e NAG ma i criteri RIFLE, AKIN e KDIGO considerano ancora oggi la valutazione della creatininemia e del volume della diuresi il gold standard per la diagnosi e il monitoraggio del danno renale acuto in corso di SCR di tipo 5 [140] (full text) [141] (full text) [142].

## Prospettive future

Come è facile intuire da quanto esposto nei paragrafi precedenti, sono ancora diversi i punti da chiarire, soprattutto in merito ai meccanismi fisiopatologici in grado di dare luogo alle diverse tipologie di sindrome cardio-renale.

L'11<sup>a</sup> Consensus Conference del Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group ha preso in esame le ultime evidenze in tema di fisiopatologia della SCR ed ha stilato un percorso sul quale muoversi per dare ulteriore impulso alla ricerca di ulteriori spunti per una sempre più corretta diagnosi e terapia della SCR.

Per quanto riguarda la SCR di tipo 1 ulteriori studi clinici dovranno essere in grado, grazie alla valutazione contemporanea di parametri emodinamici e non emodinamici, di determinare il peso effettivo da attribuire ad ognuno dei suddetti parametri nel favorire l'esordio e la progressione della SCR nei pazienti affetti da scompenso cardiaco acuto. Allo stesso tempo andrà maggiormente valutato il ruolo esercitato dai meccanismi di immunità umorale e cellulo-mediata nella fase di mantenimento della SCR di tipo 1 [143] (full text)

Per quanto concerne la SCR di tipo 3, la ricerca dovrà concentrarsi sulla valutazione degli eventi cardiaci maggiori successivi alla dimissione ospedaliera (follow-up di almeno 6-12 mesi), valutando la frequenza di ri-ospedalizzazione per episodi subentranti di insufficienza renale acuta, la percentuale di pazienti incidenti per malattia renale cronica e valutando la percentuale di evoluzione verso la malattia renale cronica terminale.

Viene, inoltre, raccomandato di esaminare in modo appropriato la predisposizione dei singoli pazienti a sviluppare eventi cardiaci maggiori e se la suscettibilità ad andare in-

contro ai suddetti eventi possa essere influenzata dall'eventuale ricorrenza di episodi di insufficienza renale acuta [144] (full text).

Nel campo della SCR di tipo 5, la ricerca dovrà concentrarsi nel raccogliere il maggior numero possibile di dati epidemiologici e valutare l'applicabilità dei criteri RIFLE/AKIN, cercando di definire in maniera più precisa gli effetti del danno ischemico (sepsi) nei confronti del cosiddetto "cross-talk" cardio-renale.

Si rende, inoltre, necessario approntare un maggior numero di studi osservazionali allo scopo di meglio definire il ruolo dei mediatori ad azione pro- ed anti- infiammatoria e del RAAS.

Ulteriori studi sperimentali dovranno ulteriormente delucidare il ruolo esercitato, a livello cardio-renale, da farmaci chemioterapici quali adriamicina e cisplatino.

In ultima analisi, è risultato evidente come ci sia un enorme bisogno di determinare l'utilità dei diversi biomarcatori di danno cardiaco e renale (singolarmente ovvero in associazione) nella diagnosi e nel *follow-up* della SCR di tipo 5 [145] (full text).

---

## Bibliografia

- [1] Ronco C The Cardiorenal Syndrome: Basis and Common Ground for a Multidisciplinary Patient-Oriented Therapy. *Cardiorenal medicine* 2011 Jan;1(1):3-4
- [2] Bagshaw SM, Cruz DN, Aspromonte N et al. Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2010 May;25(5):1406-16 (full text)
- [3] Damman K, Navis G, Voors AA et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *Journal of cardiac failure* 2007 Oct;13(8):599-608
- [4] McCullough PA Cardiorenal syndromes: pathophysiology to prevention. *International journal of nephrology* 2010 Dec 1;2011:762590 (full text)
- [5] Ronco C Cardiorenal syndromes: definition and classification. *Contributions to nephrology* 2010;164:33-8
- [6] Eren Z, Ozveren O, Buvukoner E et al. A Single-Centre Study of Acute Cardiorenal Syndrome: Incidence, Risk Factors and Consequences. *Cardiorenal medicine* 2012 Aug;2(3):168-176 (full text)
- [7] Hanada S, Takewa Y, Mizuno T et al. Effect of the technique for assisting renal blood circulation on ischemic kidney in acute cardiorenal syndrome. *Journal of artificial organs : the official journal of the Japanese Society for Artificial Organs* 2012 Jun;15(2):140-5
- [8] Stevenson LW, Perloff JK The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1989 Feb 10;261(6):884-8
- [9] Braam B, Cupples WA, Joles JA et al. Systemic arterial and venous determinants of renal hemodynamics in congestive heart failure. *Heart failure reviews* 2012 Mar;17(2):161-75
- [10] de Silva R, Loh H, Rigby AS et al. Epidemiology, associated factors, and prognostic outcomes of renal artery stenosis in chronic heart failure assessed by magnetic resonance angiography. *The American journal of cardiology* 2007 Jul 15;100(2):273-9
- [11] Mullens W, Abrahams Z, Francis GS et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2009 Feb 17;53(7):589-96
- [12] Machnik A, Neuhofer W, Jantsch J et al. Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism. *Nature medicine* 2009 May;15(5):545-52
- [13] Virzi GM, Torregrossa R, Cruz DN et al. Cardiorenal Syndrome Type 1 May Be Immunologically Mediated: A Pilot Evaluation of Monocyte Apoptosis. *Cardiorenal medicine* 2012 Feb;2(1):33-42 (full text)
- [14] Kraut EJ, Chen S, Hubbard NE et al. Tumor necrosis factor depresses myocardial contractility in endotoxemic swine. *The Journal of trauma* 1999 May;46(5):900-6
- [15] van Sloten TT, Pijpers E, Stehouwer CD et al. Metformin-associated lactic acidosis in a patient with normal kidney function. *Diabetes research and clinical practice* 2012 Jun;96(3):e57-8
- [16] Arroyo D, Melero R, Panizo N et al. Metformin-associated acute kidney injury and lactic acidosis. *International journal of nephrology* 2011;2011:749653 (full text)
- [17] Xu G, Ahn J, Chang S et al. Lipocalin-2 induces cardiomyocyte apoptosis by increasing intracellular iron accumulation. *The Journal of biological chemistry* 2012 Feb 10;287(7):4808-17 (full text)
- [18] Prowle JR, Liu YL, Licari E et al. Oliguria as predictive biomarker of acute kidney injury in critically ill patients. *Critical care (London, England)* 2011 Jul 19;15(4):R172 (full text)
- [19] McDonagh TA, Komajda M, Maggioni AP et al. Clinical trials in acute heart failure: simpler solutions to complex problems.



Consensus document arising from a European Society of Cardiology cardiovascular round-table think tank on acute heart failure, 12 May 2009. *European journal of heart failure* 2011 Dec;13(12):1253-60

[20] Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV et al. Fluid balance and acute kidney injury. *Nature reviews. Nephrology* 2010 Feb;6(2):107-15

[21] Latouche C, El Moghrabi S, Messaoudi S et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a novel mineralocorticoid target in the cardiovascular system. *Hypertension* 2012 May;59(5):966-72 (full text)

[22] Maisel A, Xue Y, Shah K et al. Increased 90-day mortality in patients with acute heart failure with elevated copeptin: secondary results from the Biomarkers in Acute Heart Failure (BACH) study. *Circulation. Heart failure* 2011 Sep;4(5):613-20 (full text)

[23] Shah RV, Truong QA, Gaggin HK et al. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin testing for the diagnostic and prognostic evaluation of patients with acute dyspnoea. *European heart journal* 2012 Sep;33(17):2197-205 (full text)

[24] Maisel AS, Katz N, Hillege HL et al. Biomarkers in kidney and heart disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2011 Jan;26(1):62-74 (full text)

[25] Aldous SJ, Richards AM, Troughton R et al. ST2 has diagnostic and prognostic utility for all-cause mortality and heart failure in patients presenting to the emergency department with chest pain. *Journal of cardiac failure* 2012 Apr;18(4):304-10

[26] Boisot S, Beede J, Isakson S et al. Serial sampling of ST2 predicts 90-day mortality following destabilized heart failure. *Journal of cardiac failure* 2008 Nov;14(9):732-8

[27] Tojo A, Gross SS, Zhang L et al. Immunocytochemical localization of distinct isoforms of nitric oxide synthase in the juxtaglomerular apparatus of normal rat kidney. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 1994 Jan;4(7):1438-47 (full text)

[28] Singh P, Okusa MD The role of tubuloglomerular feedback in the pathogenesis of acute kidney injury. *Contributions to nephrology* 2011;174:12-21

[29] Campbell CY, Clarke W, Park H et al. Usefulness of cystatin C and prognosis following admission for acute heart failure. *The American journal of cardiology* 2009 Aug 1;104(3):389-92

[30] Lassus JP, Nieminen MS, Peuhkurinen K et al. Markers of renal function and acute kidney injury in acute heart failure: definitions and impact on outcomes of the cardiorenal syndrome. *European heart journal* 2010 Nov;31(22):2791-8 (full text)

[31] Cruz DN, Gaiao S, Maisel A et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of cardiovascular disease: a systematic review. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC* 2012;50(9):1533-45

[32] Alvelos M, Lourenço P, Dias C et al. Prognostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in acute heart failure. *International journal of cardiology* 2013 Apr 30;165(1):51-5

[33] Maisel AS, Mueller C, Fitzgerald R et al. Prognostic utility of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with acute heart failure: the NGAL Evaluation Along with B-type Natriuretic Peptide in acutely decompensated heart failure (GALLANT) trial. *European journal of heart failure* 2011 Aug;13(8):846-51

[34] Alvelos M, Pimentel R, Pinho E et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the diagnosis of type 1 cardio-renal syndrome in the general ward. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2011 Mar;6(3):476-81 (full text)

[35] Aghel A, Shrestha K, Mullens W et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in predicting worsening renal function in acute decompensated heart failure. *Journal of cardiac failure* 2010 Jan;16(1):49-54

[36] Collins SP, Hart KW, Lindsell CJ et al. Elevated urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after acute heart failure treatment is associated with worsening renal function and adverse events. *European journal of heart failure* 2012 Sep;14(9):1020-9

[37] Valente MA, Damman K, Dunselman PH et al. Urinary proteins in heart failure. *Progress in cardiovascular diseases* 2012 Jul-Aug;55(1):44-55

[38] Di Somma S, De Berardinis B, Bongiovanni C et al. Use of BNP and bioimpedance to drive therapy in heart failure patients. *Congestive heart failure (Greenwich, Conn.)* 2010 Jul;16 Suppl 1:S56-61

[39] Parrinello G, Paterna S, Di Pasquale P et al. The usefulness of bioelectrical impedance analysis in differentiating dyspnea due to decompensated heart failure. *Journal of cardiac failure* 2008 Oct;14(8):676-86

[40] Milzman D, Napoli A, Hogan C et al. Thoracic impedance vs chest radiograph to diagnose acute pulmonary edema in the ED. *The American journal of emergency medicine* 2009 Sep;27(7):770-5

[41] Di Lullo L, Floccari F, Granata A et al. Ultrasonography: Ariadne's Thread in the Diagnosis of the Cardiorenal Syndrome. *Cardiorenal medicine* 2012 Feb;2(1):11-17

[42] Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR et al. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *Journal of cardiac failure* 2007 Aug;13(6):422-30

[43] Hebert K, Dias A, Delgado MC et al. Epidemiology and survival of the five stages of chronic kidney disease in a systolic heart failure population. *European journal of heart failure* 2010 Aug;12(8):861-5

[44] Cruz DN, Bagshaw SM Heart-kidney interaction: epidemiology of cardiorenal syndromes. *International journal of nephrology* 2010 Dec 29;2011:351291 (full text)

[45] Cruz DN, Schmidt-Ott KM, Vescovo G et al. Pathophysiology of cardiorenal syndrome type 2 in stable chronic heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contributions to nephrology* 2013;182:117-36 (full text)

[46] Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S et al. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *American heart journal* 2007 Aug;154(2):260-6

[47] Tanaka K, Ito M, Kodama M et al. Longitudinal change in renal function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy without renal insufficiency at initial diagnosis. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2007 Dec;71(12):1927-31 (full text)

[48] Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA et al. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *European heart journal* 2005 Jan;26(1):11-7 (full text)

- [49] MERRILL AJ, MORRISON JL, BRANNO ES et al. Concentration of renin in renal venous blood in patients with chronic heart failure. *The American journal of medicine* 1946 Nov;1(5):468
- [50] Kishimoto T, Maekawa M, Abe Y et al. Intrarenal distribution of blood flow and renin release during renal venous pressure elevation. *Kidney international* 1973 Oct;4(4):259-66
- [51] Remuzzi G, Cattaneo D, Perico N et al. The aggravating mechanisms of aldosterone on kidney fibrosis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2008 Aug;19(8):1459-62 (full text)
- [52] Onozato ML, Tojo A, Kobayashi N et al. Dual blockade of aldosterone and angiotensin II additively suppresses TGF-beta and NADPH oxidase in the hypertensive kidney. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2007 May;22(5):1314-22 (full text)
- [53] Colombo PC, Ganda A, Lin J et al. Inflammatory activation: cardiac, renal, and cardio-renal interactions in patients with the cardiorenal syndrome. *Heart failure reviews* 2012 Mar;17(2):177-90
- [54] Colombo PC, Onat D, Sabbah HN et al. Acute heart failure as "acute endothelitis"--Interaction of fluid overload and endothelial dysfunction. *European journal of heart failure* 2008 Feb;10(2):170-5
- [55] Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006 Feb 7;113(5):671-8 (full text)
- [56] Halbesma N, Jansen DF, Heymans MW et al. Development and validation of a general population renal risk score. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2011 Jul;6(7):1731-8 (full text)
- [57] Tangri N, Stevens LA, Griffith J et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2011 Apr 20;305(15):1553-9
- [58] Khan NA, Ma I, Thompson CR et al. Kidney function and mortality among patients with left ventricular systolic dysfunction. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2006 Jan;17(1):244-53 (full text)
- [59] Cruz DN, Fard A, Clementi A et al. Role of biomarkers in the diagnosis and management of cardio-renal syndromes. *Seminars in nephrology* 2012 Jan;32(1):79-92
- [60] Tang WH, Van Lente F, Shrestha K et al. Impact of myocardial function on cystatin C measurements in chronic systolic heart failure. *Journal of cardiac failure* 2008 Jun;14(5):394-9
- [61] Damman K, van Veldhuisen DJ, Navis G et al. Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), a marker of tubular damage, is increased in patients with chronic heart failure. *European journal of heart failure* 2008 Oct;10(10):997-1000
- [62] Bolognani D, Basile G, Parisi P et al. Increased plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels predict mortality in elderly patients with chronic heart failure. *Rejuvenation research* 2009 Feb;12(1):7-14
- [63] Shrestha K, Borowski AG, Troughton RW et al. Renal dysfunction is a stronger determinant of systemic neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels than myocardial dysfunction in systolic heart failure. *Journal of cardiac failure* 2011 Jun;17(6):472-8
- [64] Jungbauer CG, Birner C, Jung B et al. Kidney injury molecule-1 and N-acetyl-D-glucosaminidase in chronic heart failure: possible biomarkers of cardiorenal syndrome. *European journal of heart failure* 2011 Oct;13(10):1104-10
- [65] Yap SC, Lee HT Acute kidney injury and extrarenal organ dysfunction: new concepts and experimental evidence. *Anesthesiology* 2012 May;116(5):1139-48 (full text)
- [66] Prabhu SD Cytokine-induced modulation of cardiac function. *Circulation research* 2004 Dec 10;95(12):1140-53 (full text)
- [67] Kingma JG Jr, Vincent C, Rouleau JR et al. Influence of acute renal failure on coronary vasoregulation in dogs. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2006 May;17(5):1316-24 (full text)
- [68] Chuasuwan A, Kellum JA Cardio-renal syndrome type 3: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Seminars in nephrology* 2012 Jan;32(1):31-9
- [69] Grams ME, Rabb H The distant organ effects of acute kidney injury. *Kidney international* 2012 May;81(10):942-8
- [70] Ma XL, Lefer DJ, Lefer AM et al. Coronary endothelial and cardiac protective effects of a monoclonal antibody to intercellular adhesion molecule-1 in myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation* 1992 Sep;86(3):937-46
- [71] Blake P, Hasegawa Y, Khosla MC et al. Isolation of "myocardial depressant factor(s)" from the ultrafiltrate of heart failure patients with acute renal failure. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 1996 Sep-Oct;42(5):M911-5
- [72] Miyano H, Shishido T, Kawada T et al. Acute effect of tumor necrosis factor-alpha is minimal on mechanics but significant on energetics in blood-perfused canine left ventricles. *Critical care medicine* 1999 Jan;27(1):168-76
- [73] Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000 Dec 19;102(25):3060-7 (full text)
- [74] Kobuchi S, Tanaka R, Shintani T et al. Mechanisms underlying the renoprotective effect of GABA against ischemia/reperfusion-induced renal injury in rats. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 2011 Sep;338(3):767-74 (full text)
- [75] Kajstura J, Cigola E, Malhotra A et al. Angiotensin II induces apoptosis of adult ventricular myocytes in vitro. *Journal of molecular and cellular cardiology* 1997 Mar;29(3):859-70
- [76] Kelly KJ Distant effects of experimental renal ischemia/reperfusion injury. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2003 Jun;14(6):1549-58 (full text)
- [77] Wencker D, Chandra M, Nguyen K et al. A mechanistic role for cardiac myocyte apoptosis in heart failure. *The Journal of clinical investigation* 2003 May;111(10):1497-504
- [78] Liu YH, D'Ambrosio M, Liao TD et al. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 2009 Feb;296(2):H404-12 (full text)
- [79] National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *The New England journal of medicine* 2006 Jun 15;354(24):2564-75 (full text)
- [80] Payen D, de Pont AC, Sakr Y et al. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Critical care (London, England)* 2008;12(3):R74 (full text)

- [81] Davis KL, Laine GA, Geissler HJ et al. Effects of myocardial edema on the development of myocardial interstitial fibrosis. *Microcirculation (New York, N.Y. : 1994)* 2000 Aug;7(4):269-80
- [82] Nazar A, Guevara M, Sitges M et al. LEFT ventricular function assessed by echocardiography in cirrhosis: relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction. *Journal of hepatology* 2013 Jan;58(1):51-7
- [83] Legrand M, Darmon M, Joannidis M et al. Management of renal replacement therapy in ICU patients: an international survey. *Intensive care medicine* 2013 Jan;39(1):101-8
- [84] Nimmo AJ, Than N, Orchard CH et al. The effect of acidosis on beta-adrenergic receptors in ferret cardiac muscle. *Experimental physiology* 1993 Jan;78(1):95-103 (full text)
- [85] Bagshaw SM, Wald R, Barton J et al. Clinical factors associated with initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury-a prospective multicenter observational study. *Journal of critical care* 2012 Jun;27(3):268-75
- [86] Neiryck N, Vanholder R, Schepers E et al. An update on uremic toxins. *International urology and nephrology* 2013 Feb;45(1):139-50
- [87] Licurse A, Kim MC, Dziura J et al. Renal ultrasonography in the evaluation of acute kidney injury: developing a risk stratification framework. *Archives of internal medicine* 2010 Nov 22;170(21):1900-7
- [88] Ozmen CA, Akin D, Bilek SU et al. Ultrasound as a diagnostic tool to differentiate acute from chronic renal failure. *Clinical nephrology* 2010 Jul;74(1):46-52
- [89] Darmon M, Schortgen F, Vargas F et al. Diagnostic accuracy of Doppler renal resistive index for reversibility of acute kidney injury in critically ill patients. *Intensive care medicine* 2011 Jan;37(1):68-76
- [90] Redón J, Cea-Calvo L, Lozano JV et al. Kidney function and cardiovascular disease in the hypertensive population: the ERIC-HTA study. *Journal of hypertension* 2006 Apr;24(4):663-9
- [91] Joki N, Hase H, Nakamura R et al. Onset of coronary artery disease prior to initiation of haemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1997 Apr;12(4):718-23 (full text)
- [92] Chonchol M, Whittle J, Desbien A et al. Chronic kidney disease is associated with angiographic coronary artery disease. *American journal of nephrology* 2008;28(2):354-60
- [93] McCullough PA, Agrawal V, Danielewicz E et al. Accelerated atherosclerotic calcification and Monckeberg's sclerosis: a continuum of advanced vascular pathology in chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2008 Nov;3(6):1585-98 (full text)
- [94] Gross ML, Meyer HP, Ziebart H et al. Calcification of coronary intima and media: immunohistochemistry, backscatter imaging, and x-ray analysis in renal and nonrenal patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2007 Jan;2(1):121-34 (full text)
- [95] Ragosta M, Samady H, Isaacs RB et al. Coronary flow reserve abnormalities in patients with diabetes mellitus who have end-stage renal disease and normal epicardial coronary arteries. *American heart journal* 2004 Jun;147(6):1017-23
- [96] Garland JS, Holden RM, Groome PA et al. Prevalence and associations of coronary artery calcification in patients with stages 3 to 5 CKD without cardiovascular disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2008 Nov;52(5):849-58
- [97] Adragao T, Pires A, Branco P et al. Ankle-brachial index, vascular calcifications and mortality in dialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2012 Jan;27(1):318-25
- [98] Campean V, Neureiter D, Nonnast-Daniel B et al. CD40-CD154 expression in calcified and non-calcified coronary lesions of patients with chronic renal failure. *Atherosclerosis* 2007 Jan;190(1):156-66
- [99] Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European heart journal* 2006 Nov;27(21):2588-605 (full text)
- [100] Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney international* 1995 Jan;47(1):186-92
- [101] McIntyre CW, Burton JO, Selby NM et al. Hemodialysis-induced cardiac dysfunction is associated with an acute reduction in global and segmental myocardial blood flow. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2008 Jan;3(1):19-26 (full text)
- [102] Parfrey PS, Harnett JD, Foley RN et al. Heart failure and ischemic heart disease in chronic uremia. *Current opinion in nephrology and hypertension* 1995 Mar;4(2):105-10
- [103] Bagrov AY, Shapiro JI Endogenous digitalis: pathophysiologic roles and therapeutic applications. *Nature clinical practice. Nephrology* 2008 Jul;4(7):378-92
- [104] Amann K, Breitbach M, Ritz E et al. Myocyte/capillary mismatch in the heart of uremic patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 1998 Jun;9(6):1018-22 (full text)
- [105] Mall G, Huther W, Schneider J et al. Diffuse intermyocardiocytic fibrosis in uraemic patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1990;5(1):39-44
- [106] Meert N, Schepers E, De Smet R et al. Inconsistency of reported uremic toxin concentrations. *Artificial organs* 2007 Aug;31(8):600-11
- [107] Miyazaki T, Ise M, Seo H et al. Indoxyl sulfate increases the gene expressions of TGF-beta 1, TIMP-1 and pro-alpha 1(I) collagen in uremic rat kidneys. *Kidney international. Supplement* 1997 Nov;62:S15-22
- [108] Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation* 2004 Nov 9;110(19):3121-8 (full text)
- [109] Lin YH, Lin LY, Wu YW et al. The relationship between serum galectin-3 and serum markers of cardiac extracellular matrix turnover in heart failure patients. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 2009 Nov;409(1-2):96-9
- [110] Faul C, Amaral AP, Oskouei B et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *The Journal of clinical investigation* 2011 Nov;121(11):4393-408
- [111] Gutiérrez OM, Januzzi JL, Isakova T et al. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation* 2009 May 19;119(19):2545-52 (full text)

- [112] Di Lullo L, Floccari F, Santoboni A et al. Progression of cardiac valve calcification and decline of renal function in CKD patients. *Journal of nephrology* 2013 Jul-Aug;26(4):739-44 (full text)
- [113] Di Lullo L, Floccari F, Polito P et al. Right ventricular diastolic function in dialysis patients could be affected by vascular access. *Nephron. Clinical practice* 2011;118(3):c257-61
- [114] Ronco C, McCullough PA, Anker SD et al. Cardiorenal syndromes: an executive summary from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contributions to nephrology* 2010;165:54-67
- [115] Lundy DJ, Trzeciak S. Microcirculatory dysfunction in sepsis. *Critical care clinics* 2009 Oct;25(4):721-31, viii
- [116] Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE et al. Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Annals of emergency medicine* 2007 Jan;49(1):88-98, 98.e1-2
- [117] Jardin F, Brun-Ney D, Auvert B et al. Sepsis-related cardiogenic shock. *Critical care medicine* 1990 Oct;18(10):1055-60
- [118] Lambermont B, Ghuysen A, Kolh P et al. Effects of endotoxigenic shock on right ventricular systolic function and mechanical efficiency. *Cardiovascular research* 2003 Aug 1;59(2):412-8 (full text)
- [119] Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Annals of internal medicine* 1984 Apr;100(4):483-90
- [120] Dhainaut JF, Huyghebaert MF, Monsallier JF et al. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose, and ketones in patients with septic shock. *Circulation* 1987 Mar;75(3):533-41
- [121] Kumar A, Thota V, Dee L et al. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *The Journal of experimental medicine* 1996 Mar 1;183(3):949-58 (full text)
- [122] Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Journal of the American College of Cardiology* 1996 Apr;27(5):1201-6
- [123] Benes J, Chvojka J, Sykora R et al. Searching for mechanisms that matter in early septic acute kidney injury: an experimental study. *Critical care (London, England)* 2011;15(5):R256 (full text)
- [124] Bouglé A, Duranteau J. Pathophysiology of sepsis-induced acute kidney injury: the role of global renal blood flow and renal vascular resistance. *Contributions to nephrology* 2011;174:89-97
- [125] Schmidt H, Hoyer D, Hennen R et al. Autonomic dysfunction predicts both 1- and 2-month mortality in middle-aged patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Critical care medicine* 2008 Mar;36(3):967-70
- [126] Doerschug KC, Delsing AS, Schmidt GA et al. Renin-angiotensin system activation correlates with microvascular dysfunction in a prospective cohort study of clinical sepsis. *Critical care (London, England)* 2010;14(1):R24 (full text)
- [127] Shen L, Mo H, Cai L et al. Losartan prevents sepsis-induced acute lung injury and decreases activation of nuclear factor kappaB and mitogen-activated protein kinases. *Shock (Augusta, Ga.)* 2009 May;31(5):500-6
- [128] Mortensen EM, Restrepo MI, Copeland LA et al. Impact of previous statin and angiotensin II receptor blocker use on mortality in patients hospitalized with sepsis. *Pharmacotherapy* 2007 Dec;27(12):1619-26
- [129] Soni A, Pepper GM, Wyrwinski PM et al. Adrenal insufficiency occurring during septic shock: incidence, outcome, and relationship to peripheral cytokine levels. *The American journal of medicine* 1995 Mar;98(3):266-71
- [130] Sligl WI, Milner DA Jr, Sundar S et al. Safety and efficacy of corticosteroids for the treatment of septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2009 Jul 1;49(1):93-101 (full text)
- [131] Burchill L, Velkoska E, Dean RG et al. Acute kidney injury in the rat causes cardiac remodeling and increases angiotensin-converting enzyme 2 expression. *Experimental physiology* 2008 May;93(5):622-30 (full text)
- [132] Tokuyama H, Kelly DJ, Zhang Y et al. Macrophage infiltration and cellular proliferation in the non-ischemic kidney and heart following prolonged unilateral renal ischemia. *Nephron. Physiology* 2007;106(3):p54-62
- [133] Celes MR, Prado CM, Rossi MA et al. Sepsis: going to the heart of the matter. *Pathobiology : journal of immunopathology, molecular and cellular biology* 2013;80(2):70-86 (full text)
- [134] Stengl M, Bartak F, Sykora R et al. Reduced L-type calcium current in ventricular myocytes from pigs with hyperdynamic septic shock. *Critical care medicine* 2010 Feb;38(2):579-87
- [135] Good DW, George T, Watts BA 3rd et al. Toll-like receptor 2 mediates inhibition of HCO(3)(-) absorption by bacterial lipoprotein in medullary thick ascending limb. *American journal of physiology. Renal physiology* 2010 Sep;299(3):F536-44 (full text)
- [136] Schreiber A, Theilig F, Schweda F et al. Acute endotoxemia in mice induces downregulation of megalin and cubilin in the kidney. *Kidney international* 2012 Jul;82(1):53-9
- [137] Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC et al. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. *Clinical microbiology reviews* 2012 Oct;25(4):609-34 (full text)
- [138] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Critical care medicine* 2008 Jan;36(1):296-327
- [139] Vignon P, Frank MB, Lesage J et al. Hand-held echocardiography with Doppler capability for the assessment of critically-ill patients: is it reliable? *Intensive care medicine* 2004 Apr;30(4):718-23
- [140] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA et al. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical care (London, England)* 2004 Aug;8(4):R204-12 (full text)
- [141] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical care (London, England)* 2007;11(2):R31 (full text)
- [142] KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury: Summary of Recommendation Statements. *Kidney international*, 2012. Suppl. 2(1): p. 8-12.
- [143] Haase M, Müller C, Damman K et al. Pathogenesis of cardiorenal syndrome type 1 in acute decompensated heart failure:

workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). Contributions to nephrology 2013;182:99-116 (full text)

[144] Bagshaw SM, Hoste EA, Braam B et al. Cardiorenal syndrome type 3: pathophysiologic and epidemiologic considerations. Contributions to nephrology 2013;182:137-57 (full text)

[145] Mehta RL, Rabb H, Shaw AD et al. Cardiorenal syndrome type 5: clinical presentation, pathophysiology and management strategies from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). Contributions to nephrology 2013;182:174-94 (full text)