

IN DEPTH REVIEW

Aki (Acute Kidney Injury) e patologia cardiovascolare: dai dati epidemiologici alle strategie terapeutiche



Luca Di Lullo¹, Antonio Bellasi², Vincenzo Barbera¹, Mario Cozzolino³, Domenico Russo⁴, Antonio De Pascalis⁵, Francesca Santoboni¹, Annalisa Villani⁶, Silvia De Rosa⁷, Marco Colafelice⁸, Luigi Russo⁴, Claudio Ronco⁷

(1) U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale “Parodi – Delfino”, Colleferro

(2) U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale “S. Anna”, Como

(3) Dipartimento di Scienze della Salute, UO Nefrologia e Dialisi, AO San Paolo, Università di Milano

(4) Divisione di Nefrologia, Università di Napoli “Federico II”, Napoli

(5) U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale “V. Fazzi”, Lecce

(6) U.O.C. nefrologia e Dialisi, Policlinico “L. Di Liegro”, Roma

(7) International Renal Research Institute (IRRI), Ospedale “S. Bortolo”, Vicenza

(8) Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva, Università degli Studi “Tor Vergata”, Roma

Corrispondenza a: Dott. Di Lullo Luca; U.O.C. Nefrologia e Dialisi L. Parodi – Delfino Hospital Piazza A. Moro, 1 00034 Colleferro (Roma) ; E-mail: dilulloluca69@gmail.com

Abstract

La patologia cardiovascolare rappresenta la principale causa di mortalità e morbidità nel paziente affetto da malattia renale cronica.

Malattia cardiovascolare e nefropatia sono intimamente legate ed il termine di sindrome cardio-renale (SCR) è entrato da anni nella pratica clinica quotidiana.

Nella presente rassegna viene descritto il quadro clinico cardiovascolare nel paziente affetto da danno renale acuto (indicato con l'acronimo AKI dall'anglosassone “acute kidney injury”) e l'influenza esercitata, sull'outcome renale, dal deficit di funzione cardiaca.

La presenza di un quadro di danno renale acuto produce direttamente ovvero indirettamente un corrispettivo quadro cardiologico per il verificarsi di tutto una serie di condizioni che vanno dal sovraccarico di volume e/o di pressione alle alterazioni del pH ematico ed agli squilibri elettrolitici, per non tacere degli eventi più drammatici quali il verificarsi di una sindrome coronarica acuta e delle sue sequele a medio-lungo termine (ipertrofia ventricolare sinistra e fibrosi miocardica, cardiomiopatia dilatativa).

Parole chiave: aki, Biomarcatori, Danno renale acuto (AKI), Sindrome cardio-renale di tipo III, Terapia sostitutiva della funzione renale

Acute Kidney Injury, Type - 3 cardiorenal syndrome, Biomarkers, Renal Replacement Therapy

Cardiovascular disease and major cardiovascular events represent main cause of death in both acute and chronic kidney disease patients.

Kidney and heart failure are common and frequently co-exist This organ-organ interaction, also called ‘organ cross-talk’, leads to well-known definition of cardiorenal syndrome (CRS). Here we will describe

cardiovascular involvement in patients with acute kidney injury (AKI). Also known as Type-3 CRS or acute reno-cardiac CRS, it occurs when AKI contributes and/or precipitates development of acute cardiac injury.

AKI may directly or indirectly produces an acute cardiac event and it can be associated with volume overload, metabolic acidosis and electrolytes disorders such as hyperkalemia and hypocalcemia, coronary artery disease, left ventricular dysfunction and fibrosis which has been also described in patients with AKI with the consequence of direct negative effects on cardiac performance.

Key words: acute kidney injury, biomarkers, renal replacement therapy, Type-3 cardiorenal syndrome

1. Introduzione

Il riscontro di malattia cardiovascolare ed un' elevata incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (ad es. sindrome coronarica acuta) rappresentano la principale causa di morte nei pazienti con malattia renale sia acuta che cronica.

Deficit della funzione renale e di quella cardiaca sono di frequente riscontro, soprattutto nella popolazione over 65, e sovente coesistono.

L'esistenza di questo cosiddetto "cross-talk" cardio-renale ha portato alla definizione, ormai quasi universalmente condivisa, di sindrome cardiorenale (SCR).

Una Consensus Conference del 2008 ad opera dell'Acute Dialysis Quality Initiative work-group ([1] (full text) Tabella 1) ha ridefinito il concetto di Sindrome cardiorenale proponendo una classificazione, dal carattere prettamente clinico, in cinque sottotipi basata sulla modalità d'esordio e sulla primitività del coinvolgimento cardiaco ovvero renale [1] (full text).

Nei prossimi paragrafi verrà descritto il coinvolgimento cardiovascolare nei pazienti con deficit acuto della funzione renale (cosiddetta AKI, ovvero acute kidney injury); si parla, in questo caso di sindrome reno-cardiaca acuta, classificata come Sindrome cardio-renale di tipo III e si verifica quando un deficit acuto della funzione renale contribuisce all'instaurarsi di un danno cardiaco acuto.

Una condizione di AKI può impattare direttamente ovvero indirettamente sulla genesi di un evento cardiaco acuto e può associarsi ad una condizione di sovraccarico di volume, acidosi metabolica e/o alterazioni elettrolitiche quali, ad esempio, iperkalemia ed ipocalcemia.

Tabella 1. Classificazione della sindrome cardio - renale

Tipo	Denominazione	Descrizione	Esempio
1	Acuta cardiorenale	Insufficienza cardiaca che conduce a danno renale acuto	Sindrome coronarica acuta
2	Cronica cardiorenale	Scompenso cardiac cronico che si complica con danno renale cronico	Scompenso cardiaco cronico
3	Acuta nefrocardiaca	Danno renale acuto che comporta danno cardiovascolare	Cardiomiopatia uremica legata a danno renale acuto
4	Cronica nefrocardiaca	Malattia renale cronica che si complica con patologia cardiaca cronica	Ipertrofia ventricolare sinistra secondaria a malattia renale cronica
5	Secondaria	Malattie sistemiche che implicano il coinvolgimento cardio - renale	Sepsi, vasculiti, diabete mellito

Ulteriori effetti negativi sulla compliance cardiaca vengono esercitati dalla coesistenza e dall'eventuale peggioramento di un quadro di malattia coronarica ed ipertrofia ventricolare sinistra che può evolvere fino ad un quadro di fibrosi miocardica [2] (full text) [3] (full text).

2. Definizione di sindrome cardiorenale di tipo 3

2.1 *Insufficienza renale acuta*

Come precedentemente descritto, la sindrome cardiorenale di tipo 3 è caratterizzata da un peggioramento acuto della funzione renale che comporta, nel breve-medio period, una compromissione della funzione cardiaca.

Il panorama delle manifestazioni cardiache legate alla presenza di danno renale acuto è piuttosto eterogeneo ed include lo scompenso cardiaco acuto (ADHF, acute decompensated heart failure), la sindrome coronarica acuta (ACS, acute coronary syndrome) e diverse tipologie di aritmie cardiache quali, ad esempio, fibrillazione atriale e tachiaritmie ventricolari e sopraventricolari, così come specificato dai criteri RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage kidney disease) e AKIN (Acute Kidney Injury Network) per la stadiazione dell'AKI [4] (full text) [5] (full text).

I criteri AKIN hanno aggiornato i precedenti RIFLE con l'aggiunta, nei parametri utilizzati per la stadiazione del danno renale, dell'incremento dei valori della creatinina sierica ≥ 0.3 mg/dl nell'arco delle 48 ore [6] (full text); allo stato attuale, i criteri RIFLE e AKIN sono validati in più di 500000 pazienti in tutto il mondo [7] (full text).

La presenza di un danno acuto della funzione renale rappresenta un fattore di rischio cardiovascolare indipendente di mortalità nei pazienti ricoverati ed in particolar modo in coloro i quali sono sottoposti a trattamenti sostitutivi della funzione renale.

AKI è particolarmente prevalente nei pazienti di età superiore ai 65 anni con diagnosi di patologia infettiva, concomitante cardiopatia, cirrosi epatica, insufficienza respiratoria, scompenso cardiaco cronico e neoplasie ematologiche.

La presenza di una patologia renale acuta presenta, altresì, un'elevata incidenza e prevalenza nelle Unità di Terapia Intensiva, per lo più in associazione a fenomeni settici, nel post-operatorio per interventi di chirurgia maggiore, stati ipovolemici con scompenso cardiaco a basso gittata ovvero in quei pazienti con danno iatrogeno da farmaci e/o procedure diagnostiche [8].

Facendo leva su dati quantomai recenti, un danno renale acuto sembra essere presente in almeno il 70% dei pazienti ricoverati nelle Unità di terapia Intensiva con tassi di mortalità oscillanti tra il 50 e l'80% [8].

2.2 *Danno cardiaco acuto*

Parlare di danno acuto della funzione cardiaca vuol dire includere un vasto spettro di condizioni patologiche che spaziano dallo scompenso cardiaco acuto alla sindrome coronarica acuta e dalle aritmie, spesso ad esito fatale, allo shock cardiogeno.

Per meglio comprendere e definire ciò che si intende con disfunzione cardiaca acuta, bisogna rifarsi alle linee guida delle Società Europea ed Americana di Cardiologia [9] (full text) [10] (full text).

Lo scompenso cardiaco acuto rappresenta la più frequente tra le patologie acute di origine cardiaca in tutto il mondo e può essere definito come uno scompenso cardiaco acuto di nuova insorgenza ad evoluzione più o meno rapida e drammatica, ovvero come un peggior-

ramento di una precedente condizione di scompenso cardiaco con segni e sintomi clinico che necessitano di un intervento terapeutico urgente [11] (full text).

Il principale meccanismo fisiopatologico alla base dello sviluppo di un danno cardiaco acuto risiede nell'aumento delle pressioni di riempimento ventricolare in presenza ovvero in assenza di un deficit di gittata cardiaca [11] (full text).

Tale aumento delle pressioni di riempimento determina, a medio-lungo termine, congestione polmonare (ma anche sistemica) indipendentemente da eventi clinici già preesistenti (cardiopatía ischemica cronica) ovvero incidenti (severa cardiopatía ipertensiva) [11] (full text)

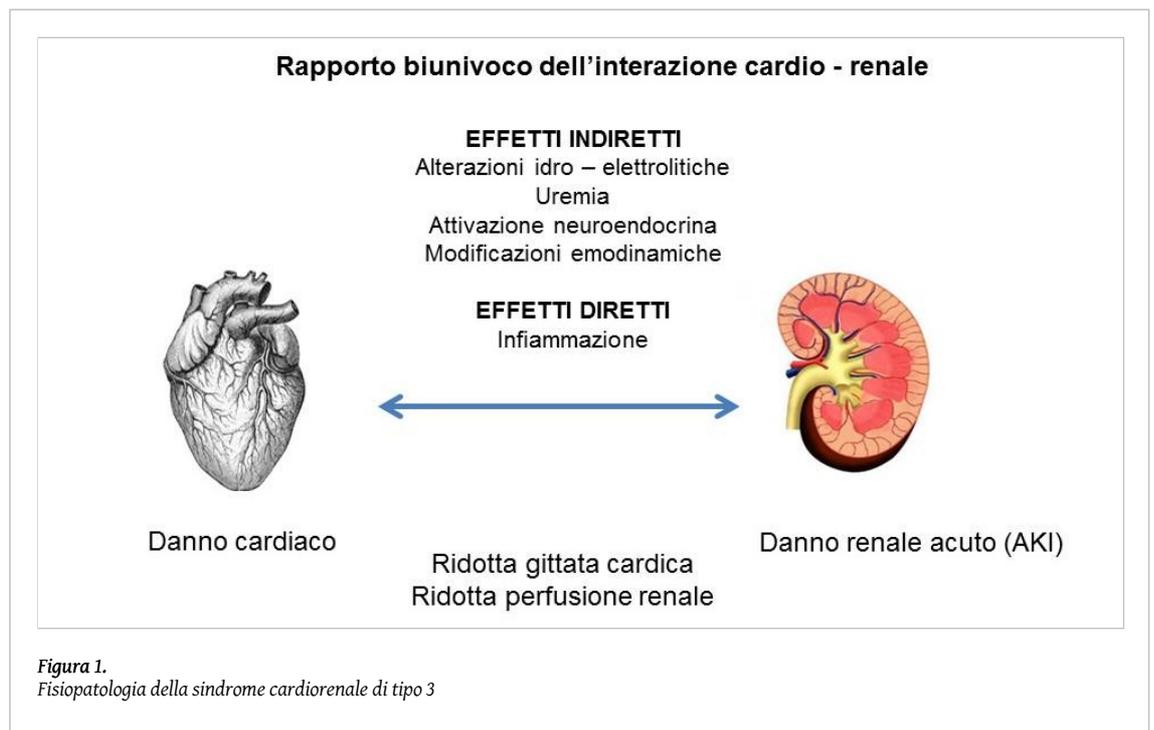
L'insorgenza di una condizione di scompenso cardiaco acuto può essere, inoltre, favorita dalla concomitante presenza di altra cardiopatía (valvulopatie mitro / aortiche, fibrillazione atriale, ipertensione arteriosa), patologie non cardiache (insufficienza renale, diabete mellito, anemia) e terapie farmacologiche incongrue (FANS e glitazoni) [11] (full text).

La presenza di un deficit della funzione renale influisce sul tasso di mortalità dei pazienti affetti da ADHF in base al grado di compromissione dello stesso GFR [12].

Ulteriori fattori prognostici negativi sono rappresentati dalla presenza di una ridotta frazione d'eiezione, ipotensione arteriosa, iponatremia ed età superiore ai 70 anni [12].

Ulteriori predittori indipendenti di rischio di mortalità ad 1 anno sono il sesso maschile, ipotensione arteriosa al momento del ricovero, malattia renale e presenza di infiammazione cronica evidenziata da elevati livelli sierici di proteina C-reattiva (PCR) [13] (full text).

AKI e ADHF possono essere probabilmente considerate come due facce della stessa medaglia costituendo un circolo vizioso laddove una condizione di AKI conduce a disfunzione cardiaca e questa stessa concorre ad un progressivo deterioramento della funzione renale (Figura 1)



3. Epidemiologia della sindrome cardiorenale di tipo 3

A causa della mancanza attuale di dati epidemiologici, non è facile dare numeri precisi riguardanti l'incidenza e la prevalenza della sindrome cardio-renale di tipo 3

Allo stesso tempo, però, è possibile ricavare alcuni dati da singoli studi di popolazione; tra questi, un'incidenza di AKI di 2,14 per milione di abitanti è stata rilevata in uno studio condotto sulla popolazione residente nell'area nord della Scozia [14] (full text).

Un altro studio di comunità, multicentrico e prospettico, condotto su 748 pazienti affetti da AKI, ha esaminato le principali cause di morte legate all'AKI: infezioni (48%), shock ipovolemico (45.9%), insufficienza respiratoria (22.2%), cardiopatia (15%), coagulazione intravascolare disseminata (6.3%), sanguinamento gastroenterico (4.5%), ed ictus (2.7%).

In uno studio retrospettivo più recente condotto su pazienti affetti da AKI, il 20% delle cause di morte era dovuto ad arresto cardiaco, mentre le cause di morte erano rappresentate da eventi cerebrovascolari acuti (46%), sepsi (17%), MOF (multi-organ failure) (7.3%) ed insufficienza respiratoria (3.2%) [15] (full text).

L'insufficienza cardiaca, in definitiva, rappresenta la più comune causa di morte nei pazienti con malattia renale cronica in stadio terminale [16] e con tassi di incidenza superiori a quelli dell'insufficienza epatica, del distress respiratorio e degli accidenti cerebrovascolari acuti [17].

4. Fisiopatologia della sindrome cardiorenale di tipo 3

Risulta ormai ampiamente definito come i reni giochino un ruolo fondamentale nella regolazione del volume intra/extracellulare e dell'equilibrio elettrolitico ed acido-base.

Il rene, inoltre, svolge diverse funzioni neuroendocrine quali quelle legate alla produzione di eritropoietina e renina, molecole implicate nella regolazione dell'eritropoiesi e della pressione arteriosa sistemica.

Infine, il rene è coinvolto nei processi di escrezione della maggior parte delle sostanze farmacologicamente attive e le cellule tubulari sono coinvolte nei meccanismi dinamici dell'attivazione leucocitaria e della produzione di citochine nel corso di processi infiammatori [18].

Con il progressivo deterioramento della funzione renale si assiste a tutta una serie di alterazioni di tipo clinico e biochimico: alterazioni del bilancio elettrolitico ed acido base, sovraccarico di volume (edema polmonare, versamento pleurico e/o pericardico), dilatazione atriale sinistra (con conseguente insorgenza di aritmie e, soprattutto, di fibrillazione atriale), edema della mucosa intestinale, alterazioni ematologiche (anemia e alterazioni funzionali di leucociti e piastrine), ridotta clearance di farmaci e soluti [19].

Le alterazioni funzionali di piastrine e leucociti, le quali determinano anche un'alterazione dei meccanismi di riparazione delle ferite superficiali e delle lesioni cutanee in generale, possono giocare un ruolo di primo piano nella genesi di processi infettivi fino alla sepsi [19].

Così com'è evidente che la presenza di insufficienza cardiac sia in grado di influenzare negativamente la perfusione di cellule e tessuti, dall'altro lato è altrettanto indiscutibile come la condizione stessa di AKI possa influenzare la funzione cardiaca con un'azione diretta ovvero mediate da altri fattori fisiopatologici concausali (Tabella 2, Tabella 3).

4.1 Effetti diretti esercitati dall' AKI sulla funzione miocardica

Tabella 2. Riassunto delle interrelazione tra cause scatenanti AKI e corrispettivo fisiopatologico in grado di indurre sindrome cardiorenale di tipo 3

Condizione clinica	
AKI da mezzo di contrasto iodato	Glomerulonefrite post - infiammatoria
AKI da farmaci	Rabdomiolisi
Interventi di chirurgia maggiore	Pielonefrite acuta
Interventi di cardiocirurgia	Uropatia post - ostruttiva

Le interazioni fisiopatologiche tra rene e cuore in corso di AKI sono state riferite alla presenza dei cosiddetti fattori di connessione (“connectors” in lingua inglese) cardio-renali, quali quelli esplicitati dall’attivazione del sistema immunitario (rilascio di citochine e chemochine ad azione pro-ovvero anti.- infiammatoria) e del sistema nervoso simpatico ma anche dall’iperattivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) e dal sistema della coagulazione [20] (full text).

La maggior parte dei dati sperimentali a nostra disposizione sono concentrati sui cosiddetti “cardio-renal connectors” di tipo immunologico, soprattutto per quanto concerne il danno da ischemia e quella da riperfusione [21]. Modelli animali evidenziano come il danno renale acuto favorisca una risposta immunitaria caratterizzata dalla secrezione di mediatori ad azione pro ed anti-infiammatoria e da modificazioni strutturali e funzionali nella reattività delle cellule immunocompetenti, così come a livello leucocitario dove si palesano evidenti alterazioni nelle funzione di adesione [21].

I livelli circolanti di tumor necrosis factor-alpha (TNF α), interleuchina -1 (IL-1) ed interleuchina - 6 (IL-6) sembrano aumentare immediatamente dopo aver provocato in maniera sperimentale un’ischemia a livello glomerulare [22]; IL-1, IL-6 e TNF- α , in cooperazione con alfa-interferone (IFN- α) ed altre citochine esercitano effetti cardiotossici diretti che si evidenziano con la riduzione della frazione d’ieiezione e l’aumento dei volumi telediastolico e telesistolico del ventricolo sinistro [22].

Il rilascio delle suddette citochine può agire, in senso negativo, direttamente sulla contrattilità delle cellule miocardiche ovvero attraverso l’interazione con la matrice extracellulare esercitando effetti inotropici negativi; questi meccanismi intracellulari non sono stati ancora definitivamente chiariti ma essi, probabilmente, coinvolgono altri mediatori quali sfingolipidi, acido arachidonico e livelli di calcio intracellulare [2] (full text).

In modelli animali, l’infusione di TNF- α comporta una riduzione della pressione diastolica a livello ventricolare sinistro cui segue una vasocostrizione secondaria del letto coronarico; ulteriori infusioni provocano una disfunzione, tempo-dipendente, del ventricolo sinistro

Tabella 3. Fattori predisponenti l’insorgenza di sindrome cardiorenale di tipo 3

Fattori di rischio	
Età	Scompenso cardiaco congestizio
Sesso	Pneumopatie
Malattia coronarica	Malattia renale cronica
Iperensione arteriosa	Malattia vascolare sistemica
Ipercolesterolemia	Malattie autoimmune
Diabete Mellito	Infezioni/Sepsi

(in termini di alterazioni della cinetica regionale) con fenomeni dilatativi che possono perdurare anche 10 giorni [22].

Oltre alla già citata disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, sono presenti anche diverse anomalie della funzione diastolica quali un alterato e ritardato rilasciamento del ventricolo sinistro ed un aumento delle pressioni di riempimento atriale ad indicare un incremento significativo della rigidità di parete del ventricolo sinistro ed una riduzione di compliance dello stesso [23] (full text).

La rapida infusione di TNF- α porta ad un aumento immediato del consumo d'ossigeno da parte delle cellule miocardiche con alterazioni della contrattilità delle stesse [23] (full text).

In presenza di ischemia renale, il miocardio dei topi di laboratorio mostra un'augmentata espressione di molecole d'adesione (vedi ICAM-1) ed un incremento significativo dei meccanismi apoptotici (questo, però, non è vero nei casi di nefrectomia bilaterale) a testimonianza del fatto che è l'infiammazione sistemica, e non la presenza di AKI, a giocare un ruolo decisivo ed immediato nella genesi del danno miocardico [24] (full text).

Anche i pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico presentano livelli ematici elevati di citochine ad azione pro-infiammatoria associati a percentuali più elevate di rimodellamento concentrico del ventricolo sinistro, cachessia e mortalità per cause cardiovascolari [24] (full text).

In animali da esperimento è stato anche dimostrato che la dilatazione ventricolare sinistra, l'aumento dei volumi telesistolico e telediastolico del ventricolo sinistro, l'aumento del tempo di rilasciamento isovolumetrico e la diminuzione della frazione d'accorciamento sono evidenti dopo 48 ore dall'avvenuto danno renale [25].

In corso di AKI è stata anche descritta un'iperattivazione del sistema nervoso simpatico in grado di impattare negativamente sulle attività del miocardio con diverse modalità: effetto diretto della noradrenalina, alterazione del metabolismo degli ioni calcio, incremento della richiesta d'ossigeno da parte delle cellule miocardiche con potenziale evoluzione verso un danno ischemico miocardico, apoptosi dei miocardiociti mediata dall'attivazione dei recettori β -adrenergici, stimolazione dei recettori α 1 ed infine attivazione del RAAS.

Lo stimolo β -adrenergico a livello delle cellule dell'apparato iuxta-glomerulare incoraggia la riduzione del flusso plasmatico renale e stimola ulteriore secrezione di renina da parte del RAAS [26].

Un'attivazione anomala ed incontrollata del RAAS comporta il rilascio di angiotensina II con conseguente vasocostrizione sistemica ed aumento delle resistenze vascolari; inoltre, la stessa angiotensina II agisce a livello delle cellule miocardiche determinando modificazioni strutturali e promuovendo ipertrofia ed apoptosi cellulare [26].

In modelli sperimentali di ischemia renale, è stato postulato che l'aumento di attività del RAAS potrebbe spiegare la ridotta risposta dei vasi coronarici all'adenosina, alla bradichinina ed all'arginina [27].

Tali dati supportano l'ipotesi che l'AKI potrebbe essere direttamente responsabile dell'alterata reattività dei vasi coronarici e dell'aumentata sensibilità all'ischemia [28].

Ulteriori dati ottenuti da studi sperimentali su animali di laboratorio hanno consentito di documentare come l'AKI può contribuire alle alterazioni della permeabilità dei vasi polmonari con conseguente edema interstiziale mediato da citochine ad azione pro-infiammatoria ed alterata espressione di canali per il sodio ed acquaporina-5 [28].

Come già menzionato in precedenza, l'apoptosi dei miocardiociti e l'attivazione dei neutrofili contribuisce in modo determinante alle alterazioni a carico dei vasi coronarici successive all'insorgenza di AKI [29] (full text). L'apoptosi dei miocardiociti ed i fenomeni di infiltrazione granulocitaria si configurano come due degli eventi maggiormente caratterizzanti la fisiopatologia dell'ischemia miocardica in corso di AKI [30] (full text).

La prova più evidente di un link cardio-renale tra AKI e fibrosi miocardica è rappresentata dall'aumentata espressione, successiva ad ischemia renale, del mRNA del beta galattoside legante galectina-3; quest'ultimo risulta essere evidentemente implicato nello sviluppo di fibrosi miocardica e scompenso cardiaco in corso di AKI e la sua inibizione può rallentare la progressione della stessa fibrosi miocardica [31] (full text).

4.2 Effetti indiretti dell'AKI sulla funzionalità miocardica

Il progressivo declino della funzione renale si accompagna, come già evidenziato, ad alterazioni strutturali e funzionali a carico del tessuto miocardico, anche attraverso meccanismi fisiopatologici di tipo indiretto.

In primo luogo, la presenza di oligo-anuria determina ritenzione di sodio e acqua con conseguente sovraccarico di fluidi e sviluppo di edema, ipertensione arteriosa, edema polmonare ed ischemia miocardica.

La presenza di uno squilibrio elettrolitico (in primo luogo iperkalemia) può, inoltre, predisporre al rischio di aritmie fatali e morte improvvisa [32], mentre una concomitante condizione di acidosi metabolica può determinare vasocostrizione polmonare, aumento del post-carico ventricolare destro ed effetto inotropo negativo [32].

La stessa condizione di uremia terminale è in grado di inficiare le proprietà contrattili delle cellule miocardiche, mediante la secrezione di diverse sostanze miocardiocitiche, e promuovere la formazione di versamento pericardico che, spesso, si associa a pericardite [33].

La sindrome cardiorenale di tipo 3 è inoltre caratterizzata dalla presenza di un coinvolgimento di polmone, fegato e sistema nervoso centrale.

L'interessamento polmonare è mediato dall'infiltrazione leucocitaria e dal rilascio di citochine ad azione pro-infiammatoria, mentre la concomitante encefalopatia è il risultato degli effetti esercitati dall'AKI sul sistema nervoso centrale a causa dello stato infiammatorio e del sovraccarico di volume [34] [35] (full text).

L'interessamento epatico si palesa con il classico quadro della sindrome epato-renale ad andamento spesso insidioso, meno frequentemente con un'evoluzione di tipo acuto ovvero subacuto [34] [35] (full text).

Come già anticipato nel paragrafo precedente, il sistema neuroendocrino è coinvolto nella fisiopatologia della sindrome cardiorenale di tipo 3 in quanto sia il rene, sia il cuore sono in grado di attivare il sistema nervoso simpatico (SNS) e quello renina-angiotensina - aldosterone (RAAS) [34] [35] (full text).

L'attivazione del SNS influisce direttamente sull'emodinamica intraparenchimale renale stimolando, da un lato, la produzione di renina e, dall'altro, favorendo l'apoptosi dei cardiomiociti e la secrezione di neuropeptide Y, un fattore di crescita vascolare che favorisce la neoformazione di tonaca intima e la relativa vasocostrizione [34] [35] (full text).

L'attivazione del RAAS stimola il riassorbimento di sodio a livello del tubulo prossimale e favorisce la vasocostrizione dell'arteriola efferente determinando un incremento della pressione arteriosa intraglomerulare e della frazione di filtrazione allo scopo di mantenere

un valido filtrato glomerulare pur in presenza di un decremento del flusso ematico renale [36] (full text) [37] [38] (full text) [39] [40] (full text).

Sfortunatamente, l'attivazione del RAAS può anche contribuire alla vasocostrizione determinata dall'aumentata produzione di angiotensina II la quale esercita i suoi effetti negativi sull'apparato cardiovascolare incrementando sia il pre- che il post-carico, inducendo apoptosi cellulare ed attivando l'enzima NADPH ossidasi a livello delle cellule endoteliali, delle cellule muscolari lisce che compongono le pareti vasali, delle cellule del tubulo renale e dei cardiomiociti. L'attivazione dell' NADPH ossidasi comporta una formazione anomala e ridondante di radicali liberi dell'ossigeno [36] (full text) [37] [38] (full text) [39] [40] (full text).

4.3 Effetti elettrofisiologici

Le alterazioni elettrotiche comportano effetti diretti a livello dei potenziali di membrane delle cellule miocardiche con il serio rischio di determinare anomalie dei circuiti elettrici intramiocardici e relative insorgenza di aritmie, spesso fatali.

La più classica delle suddette alterazioni, l'iperkalemia, presenta un aspetto ECG piuttosto peculiare caratterizzato dalla presenza di onde T a punta dovute a repentine modificazioni della concentrazione di potassio extracellulare le quali comportano un incremento dell'attività dei canali potassio (ed inattivazione dei canali sodio) ed il rischio di una depolarizzazione più veloce che può, a sua volta, favorire l'insorgenza di aritmie ventricolari e sopra-ventricolari [41] (full text).

L'iperkalemia, inoltre, determina una riduzione dei potenziali di membrana a riposo (sia a livello atriale che ventricolare) e determina alterazioni del tratto ST-T (con soprasslivellamento in V1 e V2) simulando un pattern di tipo ischemico.

In alcuni pazienti l'iperkalemia può indurre quadri ECG simili a quelli riscontrabili nella sindrome di Brugada con blocco di branca destra e soprasslivellamento persistente del tratto ST-T in almeno due derivazioni precordiali [41] (full text).

Anche la presenza di ipercalcemia (il ruolo del calcio nello sviluppo del potenziale d'azione è di fondamentale importanza) può comportare un accorciamento del potenziale d'azione a livello delle cellule ventricolari nella fase 2 del potenziale d'azione; il quadro ECG, in questi casi, è caratterizzato da un accorciamento del tratto QT e da anomalie del tratto ST-T che possono mimare un pattern ischemico [41] (full text).

5. Diagnosi di sindrome cardiorenale di tipo 3

5.1 Diagnosi ecografica

La diagnosi ecografica della SCR di tipo 3 si basa sia sull'esame ultrasonografico renale che sull'ecocardiografia.

Le dimensioni del parenchima renale e la sua ecogenicità permettono di differenziare tra nefropatie acute e croniche tenendo sempre bene a mente che il volume ed il diametro longitudinale renale correlano con l'altezza e la superficie corporea del paziente e che esistono condizioni patologiche (stadi iniziali della nefropatia diabetica, glomerulonefrite in corso di infezione da HIV, nefropatia da mieloma, amiloidosi) nelle quali le dimensioni renali rimangono invariate a fronte di un peggioramento della funzione renale stessa [42] [43].

Una corticale renale iperecogena ed un ridotto rapporto cortico-midollare sono elementi predittivi di una nefropatia cronica [42] [43] (Figura 2). Allo stesso tempo una corticale ipere-

recogena può essere presente in corso di necrosi tubulare acuto ovvero di nefrite lupica; in questi casi, la presenza di un aumento dimensionale del parenchima renale suggerisce la presenza di edema nel contesto di un quadro acuto [42] [43].

La valutazione doppler può essere importante, in un quadro di acuzie, per la diagnosi e la prognosi soprattutto valutando il flusso ematico diastolico a livello delle arterie interlobulari [44].

Il quadro ecocardiografico non è diagnostico e può evidenziare un incremento del diametro e dei volume di una ovvero di entrambe le camere atriali come segno di sovraccarico di volume.

Può anche essere presente versamento pleurico e/o pericardico spesso associato alla presenza di comete polmonari all'esame ecografico del torace [45] (full text) (Figura 3, Figura 4).

5.2 Diagnosi biochimica

5.2.1 Biomarcatori di sindrome cardiorenale di tipo 3

Negli ultimi decenni, e più in particolare negli ultimi 5-10 anni, un gran numero di potenziali biomarcatori è stato proposto per la diagnosi biochimica di sindrome cardiorenale di tipo 3 (Tabella 4).

Tra i biomarcatori di AKI (ognuno con i suoi pro ed i suoi contro), alcuni sembrano essere di particolare interesse: tra questi NGAL (neutrophil gelatinase associated lipocalin), KIM-1

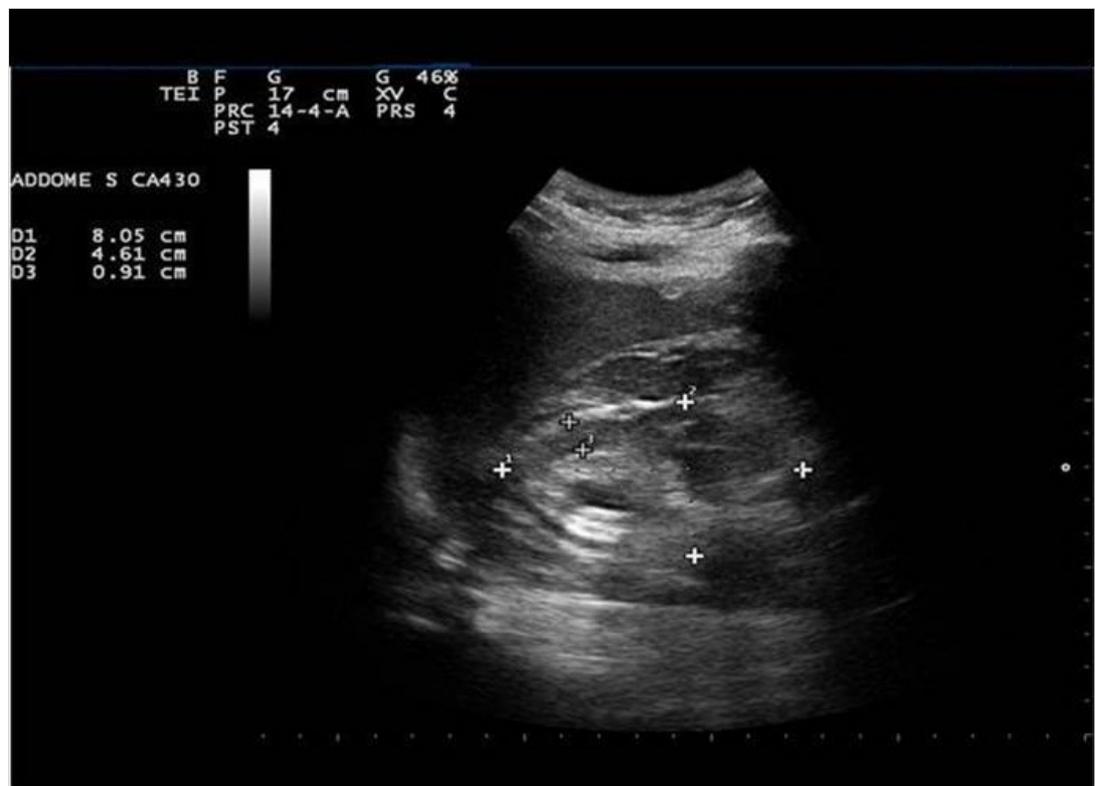


Figura 2.
Corticale renale iperecogena con marcata riduzione del rapporto cortico - midollare in un paziente con AKI e severa compromissione della funzione renale

(kidney injury molecule-1), IL-18 (interleuchina- 18), IL-6 (interleuchina-6), Cistatina C, L-FABP (liver-type fatty acid-binding protein), Klotho, N-acetil- β -d-glucosamide, piú due biomarcatori di recentissima individuazione (Netrin-1 e Midkine).

Dal punto di vista cardiaco, numerosi biomarcatori sono routinariamente implicati nella pratica clinica quotidiana per la diagnosi di sindrome coronarica acuta e/o di scompenso cardiaco.

Per quanto concerne i marcatori di necrosi miocardica, le Troponine T (cTnT) e I (cTnI) rappresentano a tutt'oggi gli indici piú utilizzati, mentre il peptide natruretico atriale (BNP) ed il suo frammento inattivo N-terminale (NT-proBNP) vengono impiegati nella valutazione del paziente con scompenso cardiaco [25].

5.2.2. Biomarcatori di danno renale acuto

NGAL è una molecola proteica facente parte della superfamiglia delle lipocaline e viene normalmente espresso (a basse concentrazioni) dai leucociti neutrofili e da diverse cellule epiteliali (rene, polmone, stomaco ed intestino).

NGAL sembra giocare un ruolo importante nel limitare il danno ossidativo nelle nefropatie acute e croniche e si configura come il biomarcatore i cui livelli sierici aumentano rapidamente già nelle prime ore dal verificarsi di un danno ischemico renale.

La cistatina C è un inibitore della cisteina proteasi, secreta da tutte le cellule nucleate i cui livelli plasmatici non risultano influenzati dall'età, dal sesso, dall'etnia ovvero dalla massa mu-

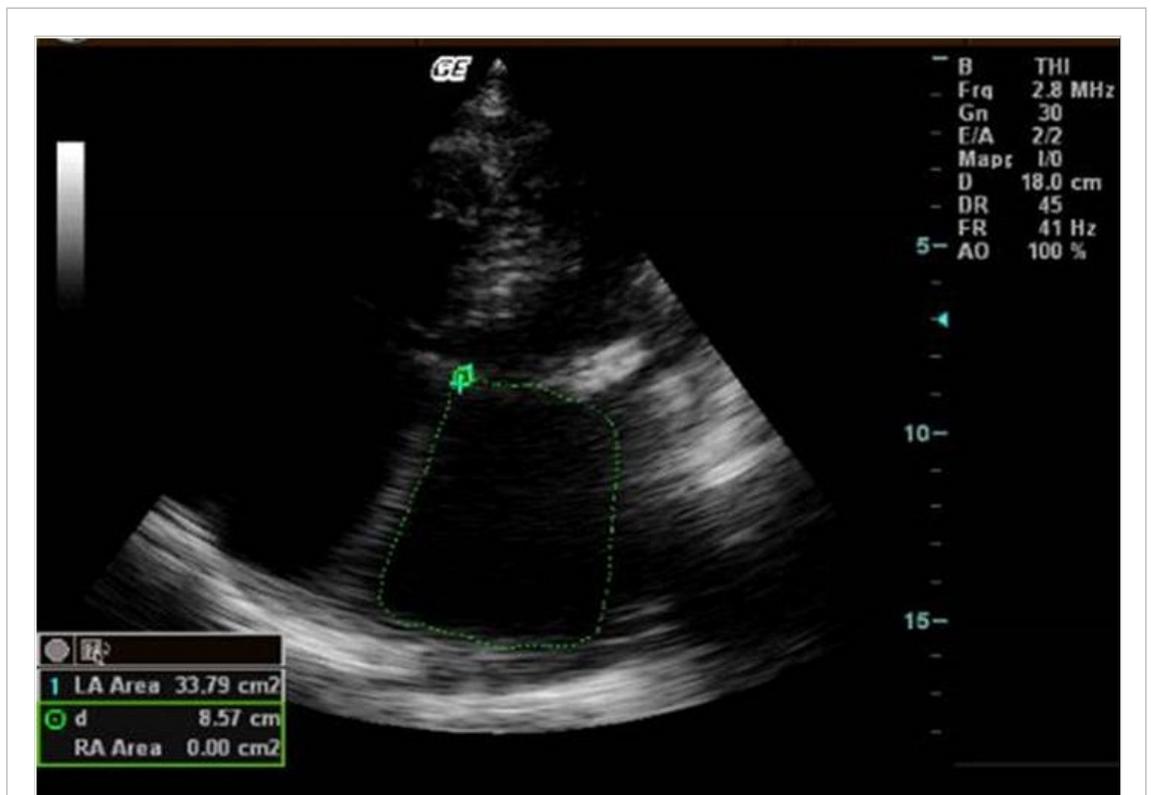


Figura 3.
Dilatazione atriale sinistra in paziente con AKI e severa compromissione della funzione renale richiedente trattamento sostitutivo della funzione renale

Tabella 4. Biomarcatori impiegati nella diagnosi di AKI

Biomarcatori di AKI, Sindrome coronarica acuta e Sindrome cardiorenale di tipo 3

Potenziali biomarcatori impiegati per la diagnosi precoce di AKI
 KIM-1
 Cistatina C
 IL-18
 N-acetil- -(D)-glucosaminidasi (NAG)
 L-FABP
 Netrin-1
 Klotho
 Midkine
 Potenziali biomarcatori impiegati per la diagnosi differenziale di AKI
 KIM-1
 IL-18
 NGAL
 Cistatina C
 N-acetil- -(D)-glucosaminidasi (NAG)
 Potenziali biomarcatori di infiammazione e risposta immune
 Urinary IL-18
 Recettore 1 del Tumor Necrosis Factor (TNFR-1)
 Molecole di adesione delle cellule vascolari - 1 (VCAM-1)
 Proteina chemoattrattiva per i monociti - 1 (MCP-1)
 Diagnosi precoce di disfunzione cardiaca acuta
 BNP/NT-proBNP
 cTnT, cTnI
 Mioglobina
 Mieloperossidasi (MPO)
 Proteina C - reattiva (PCR)
 H-FABP

scolare. Viene liberamente filtrata a livello glomerulare e completamente riassorbita (e non secreta) dalle cellule tubulari [25].

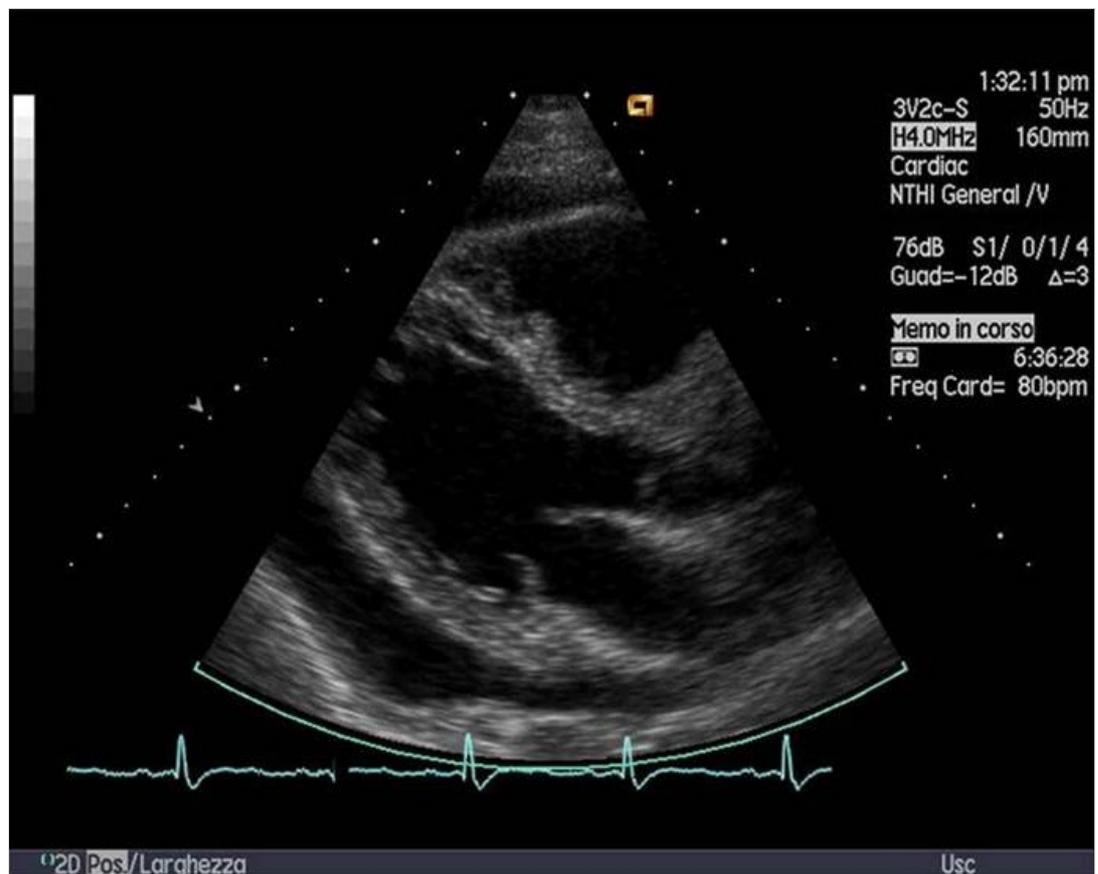


Figura 4. Versamento pericardico di grado severo in paziente con AKI e malattia renale cronica terminale

KIM-1 è una glicoproteina transmembrana, solitamente non dosabile nelle urine, che può essere, però, trovata nelle urine di pazienti le cui cellule tubulari prossimali abbiano subito un trauma di tipo ischemico; i livelli urinari di KIM-1 sembrano essere altamente specifici per la diagnosi di AKI su base ischemica (vedi la necrosi tubulare acuta) [25].

L-FABP è una molecola proteica sintetizzata principalmente a livello epatico ed espressa a livello degli epatociti e delle cellule dei tubuli renali prossimali; può essere filtrata a livello glomerulare e riassorbita dalle cellule dei tubuli prossimali. Nel caso in cui vengano danneggiate le cellule tubulari prossimali, i livelli urinari di L-FABP crescono repentinamente anche se più tardivamente rispetto a quelli di NGAL [46].

L'IL-18 è una citochina ad azione pro-infiammatoria che viene dosata nelle urine in seguito ad un danno ischemico tubulare ed i cui livelli urinari correlano con la presenza di sepsi e mortalità legata all'AKI [46].

Klotho è un'altra proteina transmembrana espressa dalle cellule del tubulo renale prossimale in grado di inibire l'escrezione renale di fosfato; in corso di AKI si assiste ad un deficit acuto, seppur reversibile, di klotho con implicazioni cliniche tuttora da delucidare completamente [47] (full text).

Netrin-1 è una molecola proteica simil-laminina i cui livelli ematici crescono nei pazienti con AKI e può essere dosata nelle urine da 1 a 3 ore dopo i fenomeni di ischemia-riperfusionne successivi al danno renale [48] (full text).

Infine, Midkine è una proteina in grado di legare l'eparina ed i suoi livelli plasmatici aumentano in seguito ad un danno renale su base ischemica; i suoi livelli urinari rappresentano un biomarcatore altamente sensibile per una diagnosi precoce di AKI [49] (full text),

5.2.3 Biomarcatori di danno cardiaco

Da anni nella pratica clinica quotidiana vengono impiegati e dosati biomarcatori cardiaci sia nel campo dello scompenso cardiaco che in quello della cardiopatia ischemica.

Nei pazienti affetti da scompenso cardiaco (e non solo) il BNP si configura come uno dei marcatori maggiormente impiegati; si tratta di un ormone vasopeptidico, originato da un precursore (pro-BNP) rilasciato dal ventricolo sinistro in risposta allo stress di parete.

ProBNP e BNP vengono facilmente dosati a livello urinario e il processo di filtrazione glomerulare gioca un ruolo importante nella clearance dei peptidi stessi.

Il rapporto BNP/NT-proBNP si configura come il migliore tra i biomarcatori in grado di supportare la diagnosi di scompenso, nonché di fornire informazioni di natura prognostica nei pazienti con danno renale acuto [50] (full text).

Lo studio PRIDE ha sottolineato come i livelli di NT-proBNP nei pazienti con eGFR < 60 ml/min/1.73 m² rappresentino i migliori predittori di outcome [51] (full text).

BNP e NT-proBNP sono in grado di fornire informazioni fondamentali in pazienti con alterazioni della funzione renale anche se va sempre ricordato come i livelli di NT-proBNP siano ridotti nei pazienti sottoposti a trattamento emodialitico con membrane ad alto flusso [51] (full text).

Le troponine, d'altro canto, presentano elevata sensibilità e specificità per danno miocardico acuto di natura ischemica ed i rispettivi livelli sierici ben correlano con la prognosi a medio-lungo termine nei pazienti con malattia renale [52] [53].

La Heart Fatty Acid Binding Protein (H-FABP) è una proteina di natura non enzimatica i cui livelli aumentano in corso di ischemia miocardica e presenta una sensibilità dell'80% per la diagnosi di infarto miocardico acuto entro i primi 30-210' dall'esordio della sintomatologia anginosa. Al momento, però, il suo valore diagnostico sembra essere limitato nei pazienti affetti da malattia renale cronica [54].

5.2.4 Biomarcatori di danno cardiaco e renale

Diversi biomarcatori possono essere indipendentemente associati sia a patologie di natura renale che cardiaca; livelli elevati di cistatina-C sembrano essere associati all'aumento della massa ventricolare sinistra e ad ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro. Allo stesso tempo, elevate concentrazioni di cistatina-C potrebbero rappresentare un predittore indipendente di eventi cardiovascolari maggiori nel follow-up a 1 anno di pazienti affetti da sindrome coronarica acuta NSTEMI [55].

L' interleuchina -18 (IL-18), altro biomarcatore di danno renale acuto, è stata associata in diversi studi clinici e sperimentali con la presenza di aterosclerosi di grave entità, malattia coronarica, presenza di placche lipidiche instabili ed infarto del miocardio. Elevati livelli di IL-18 sono stati, inoltre, descritti in pazienti con scompenso cardiaco congestizio ed associati negativamente con la prognosi cardiovascolare [56].

La combinazione di elevati livelli di H-FABP ed L (liver)-FABP sembrano poter definire il grado di danno simultaneo cardio-renale, mentre i livelli sierici di H-FABP correlano con quelli di BNP nei pazienti affetti da scompenso cardiaco congestizio [56].

Dati preliminari evidenziano come i livelli sierici di H-FABP e quelli urinary di L-FABP possano essere in grado di monitorare il coinvolgimento delle cellule miocardiche in corso di sindrome coronarica acuta [57].

Infine, i livelli sierici di H-FABP sembrano poter rappresentare, a 1 anno di follow-up, un predittore indipendente di eventi cardiaci in pazienti con sindrome coronarica acuta, nonché possedere una maggiore capacità predittiva di eventi cardiovascolari maggiori rispetto alla cTnT [57].

6. Strategie terapeutiche nei pazienti affetti da sindrome cardiorenale di tipo 3

Allo scopo di praticare il miglior trattamento possibile nei pazienti affetti da sindrome cardiorenale di tipo 3, la migliore strategia sta nell'identificare correttamente i diversi stadi della malattia (in accordo ai criteri RIFLE/AKIN) a partire dai pazienti ad alto rischio di sviluppare AKI fino ai pazienti in stadio 3 che necessitano di trattamento sostitutivo della funzione renale.

6.1 *Pazienti ad alto rischio per lo sviluppo di AKI*

Tra i principali fattori di rischio per lo sviluppo di AKI vanno annoverati l'età superiore a 75 anni, la malattia renale cronica, l'insufficienza cardiaca, la malattia vascolare periferica su base aterosclerotica, l'insufficienza epatica, il diabete mellito, gli stati ipovolemici e lo shock settico e l'inappropriato impiego di farmaci con potenziali effetti nefrotossici [7] (full text).

Evitare ovvero ridurre al minimo l'impiego di farmaci potenzialmente nefrotossici, rappresenta una strategia fondamentale nella prevenzione del danno renale acuto.

Antibiotici (quali, ad esempio, gli aminoglicosidi) e mezzi di contrasto iodati rappresentano i principali farmaci nefrotossici utilizzati nelle unità di terapia intensiva ed il loro impiego andrebbe fortemente ridimensionato.

Tra le associazioni terapeutiche, la combinazione vancomicina/aminoglicoside ovvero ACE-inibitore/farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)/diuretico possono determinare danno tubulare ed ipovolemia [7] ([full text](#)).

La prevenzione di una condizione di ipoperfusione e la correzione della deplezione di volume può consentire di scongiurare un danno renale acuto.

Un attento monitoraggio del bilancio dei fluidi diventa fondamentale per evitare un sovraccarico di volume, soprattutto nei pazienti con pressione di riempimento più elevate e segni di disfunzione cardiaca destra da aumento del pre-carico [7] ([full text](#)).

6.2 Stadio 1 (rischio)

I pazienti a rischio di sviluppare AKI rispettano i criteri RIFLE/AKIN e possono andare incontro ad insufficienza renale acuta.

Questi pazienti andrebbero trattati come quelli del gruppo precedente (pazienti ad alto rischio ma che non hanno ancora sviluppato il danno renale) ma, in più, necessitano di esame delle urine, test ematici di routine, dosaggio dei biomarcatori (sia cardiaci che renali) ed esame ecografico allo scopo di indagare sull'eziologia dell'AKI, porre una diagnosi e pianificare un trattamento adeguato e mirato.

Vanno, allo stesso tempo, trattate le patologie di base, instaurato un corretto monitoraggio ed iniziate le terapie di supporto [25].

6.3 Stadio 2 (danno)

I pazienti in stadio 2 sono caratterizzati dall'elevato rischio di morbidità e mortalità conseguenza del danno renale.

Tali pazienti necessitano di terapia conservative e di monitoraggio delle condizioni emodinamiche; nei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica vanno considerate anche le variazioni delle pressioni venosa centrale e capillare.

Va assicurato il controllo ottimale dei volume intracellulari, quello della pressione arteriosa media, la gittata cardiaca ed il livello di emoglobina per garantire un'adeguata ossigenazione tissutale.

Allo stesso tempo va garantito, in questo stadio di malattia, un corretto equilibrio elettrolitico ed acido-base, così come vanno gestiti i livelli ottimali dei farmaci impiegati allo scopo di rispettare gli intervalli terapeutici degli stessi [25].

6.4 Stadio 3 (insufficienza renale)

Il paziente con AKI in stadio 3 presenta il rischio più elevato di mortalità e le maggiori probabilità di complicanze extrarenali, sindrome cardiorenale inclusa.

Nel caso in cui la terapia farmacologica si riveli non più efficace, va presa in considerazione la terapia sostitutiva della funzione renale.

Stesso tipo di decisione andrebbe presa in caso di danno renale severo ovvero in presenza di un rischio elevato di sviluppare complicanze cliniche potenzialmente fatali [25].

L'interessamento cardiaco può manifestarsi in qualunque stadio di malattia ma, principalmente, nei pazienti in stadio 3 allorchè i pazienti presentano anche un elevato rischio cardiovascolare.

Nel caso in cui si manifestino tali complicanze, andrebbero seguite le linee guida per lo scompenso cardiaco congestizio della Società Europea di Cardiologia (ESC) e di quelle congiunte dell'America College of Cardiology (ACC) e dell'American Heart Association (AHA) [10] (full text) [11] (full text).

In primo luogo va garantito il controllo dei volumi intra-ed extracellulari mediante l'impiego di diuretici e delle terapie extracorporee.

La prevenzione del sovraccarico di volume a livello del ventricolo sinistro rappresenta un punto critico per mantenere una gittata cardiaca adeguata ed una perfusione sistemica ottimale.

La terapia diuretica, in special modo con i diuretici d'ansa, rappresenta il gold standard nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio e sindrome cardiorenale di tipo 3 in quanto consentono di ottenere la riduzione del sovraccarico di volume ed il miglioramento della sintomatologia soggettiva (dispnea) ed oggettiva (edemi declivi). Va anche sottolineato, allo stesso tempo, come una gestione inappropriata (eccessiva) della terapia diuretica possa contribuire essa stessa al peggioramento del danno renale.

La terapia diuretica è stata, inoltre, associata con un aumentato rischio di morte nei pazienti con AKI non evidenziando alcun effetto benefico sull'eventuale recupero della funzione renale [58].

Pur tenendo a mente le suddette evidenze negative, va rimarcato come la terapia diuretica rimanga quella di prima scelta nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio, sia in termini di infusione continua di furosemide, sia interapia d'associazione con i diuretici tiazidici [58].

7. Trattamento sostitutivo della funzione renale

Nel momento in cui il trattamento farmacologico esaurisce i propri margini di manovra ed operatività e si sviluppa un quadro di oligo-anuria, per il paziente con AKI il trattamento sostitutivo della funzione renale diventa una scelta terapeutica praticamente obbligata.

Allo stato attuale, molte tematiche riguardanti l'approccio alla terapia sostitutiva rimangono ancora aperte.

In primo luogo va scelto il corretto "timing" nell'inizio del trattamento stesso, fattore strettamente dipendente dal grado di compromissione della funzione renale e dalle alterazioni cliniche (dispnea, edemi periferici, volume della diuresi giornaliera) e biochimiche (alterazione del quadro elettrolitico e dell'equilibrio acido-base) non più responsive alla terapia medica convenzionale [59].

Come già anticipato nella sezione dedicata, il dosaggio dei biomarcatori di danno renale acuto possono venire in aiuto per tentare di identificare quali pazienti potrebbero recuperare la funzionalità renale e quali no [60] (full text) [61] (full text).

Iniziare il trattamento sostitutivo con la giusta tempestività può impattare in modo favorevole sulla prognosi, non solo renale, del paziente; ad esempio, un inizio precoce del trattamento sostitutivo può comportare effetti indubbiamente favorevoli sulla prognosi renale di pazienti con sepsi [18] anche se altri dati evidenziano outcomes meno favorevoli con "dosaggi" classici di emofiltrazione continua veno-venosa (CVVH) [62].

Altre evidenze in letteratura hanno dimostrato come il ritardo nell'iniziare il trattamento sostitutivo della funzione renale in pazienti refrattari alla terapia medica sia strettamente associato con tassi di ospedalizzazione e mortalità più elevati rispetto alla popolazione di pazienti che inizia precocemente il trattamento dialitico [63] (full text) [64] (full text).

Il sovraccarico di volume si configura come il miglior parametro prognostico nei pazienti affetti da AKI in trattamento sostitutivo ed iniziare il trattamento dialitico in una fase precoce (prima di giungere a quadri eclatanti di sub-edema ovvero edema polmonare massivo) giova alla prognosi renale e cardiovascolare [65].

Il trattamento sostitutivo può essere interrotto nel momento in cui si evidenzia un evidente miglioramento della funzione renale, testimoniato dall'aumento della diuresi e dalla riduzione dei valori di creatinina sierica in paziente trattati sempre con la stessa dose dialitica. Un valore di diuresi superiore a 400 ml/die può rappresentare un valore di cut-off ottimale, mentre il raggiungimento di un valore di clearance della creatinina compreso tra 15 e 20 ml/min/1.73 m² può giustificare la sospensione del trattamento dialitico [66].

Sia le metodiche dialitiche continue (CRRT), sia la dialisi intermittente (IHD) presentano pro e contro ma, se correttamente utilizzate, entrambe consentono di ottenere un buon controllo metabolico come evidenziato in diversi trials clinici randomizzati ed in diverse meta-analisi [67].

In accordo con le stesse evidenze scientifiche, le tecniche continue sembrano essere in grado, rispetto a quelle intermittenti, di garantire i migliori risultati prognostici, in termini di recupero della funzione renale nei pazienti ricoverati nelle unità di terapia intensiva [67].

In aggiunta alla CRRT ed alla IHD, sono state proposte delle tecniche che potrebbero essere definite "ibride", quali la SLED (dialisi quotidiana a bassa efficienza) e la dialisi quotidiana prolungata, in quanto le metodiche intermittenti vengono adattate allo scopo di ottenere delle sedute emodialitiche prolungate [68] (full text) [69] [70].

Alcuni trials clinici non hanno riscontrato differenze sostanziali tra SLED e CVVH in termini di stabilità emodinamica e di tassi di mortalità, anche se i pazienti trattati con SLED sembrano poter essere svezzati più precocemente dalla respirazione assistita [71] (full text).

Per quanto concerne la "dose" dialitica, questa è stata mantenuta abbondantemente al di sotto del necessario negli anni passati; il trial clinico pubblicato dal gruppo di Vicenza ha proposto la dose chiave di 35 ml/kg/ora da incrementare in caso di pazienti affetti da sepsi [72].

Diversi trials randomizzati multicentrici hanno dimostrato che l'incremento della dose dialitica non era associato ad un miglioramento degli outcomes renali e cardiovascolari e che la dose raccomandata, nei trattamenti mediante CRRT, dovrebbe essere compresa tra 20 e 30 ml/kg/ora [73] (full text).

In conclusione, pur in presenza della disponibilità di diverse tecniche di dialisi continua e/ o intermittente, il clinico dovrebbe modulare il trattamento sostitutivo sulle caratteristiche individuali del paziente "critico" allo scopo di ottenere i migliori outcomes renali e cardiovascolari.

Bibliografia

- [1] Ronco C, McCullough P, Anker SD et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *European heart journal* 2010 Mar;31(6):703-11 (full text)
- [2] Prabhu SD Cytokine-induced modulation of cardiac function. *Circulation research* 2004 Dec 10;95(12):1140-53 (full text)
- [3] 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)
- [4] 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)
- [5] 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)
- [6] 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)
- [7] Ad-hoc working group of ERBP, Fliser D, Laville M et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2012 Dec;27(12):4263-72 (full text)
- [8] Uchino S, Kellum JA, Bellomo R et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005 Aug 17;294(7):813-8
- [9] Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *European journal of heart failure* 2008 Oct;10(10):933-89 (full text)
- [10] Jessup M, Abraham WT, Casey DE et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009 Apr 14;119(14):1977-2016 (full text)
- [11] Gheorghide M, Zannad F, Sopko G et al. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation* 2005 Dec 20;112(25):3958-68 (full text)
- [12] 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
- [13] Siirilä-Waris K, Lassus J, Melin J et al. Characteristics, outcomes, and predictors of 1-year mortality in patients hospitalized for acute heart failure. *European heart journal* 2006 Dec;27(24):3011-7 (full text)
- [14] Ali T, Khan I, Simpson W et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2007 Apr;18(4):1292-8 (full text)
- [15] de Abreu KL, Silva Júnior GB, Barreto AG et al. Acute kidney injury after trauma: Prevalence, clinical characteristics and RIFLE classification. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine* 2010 Jul;14(3):121-8 (full text)
- [16] Raine AE, Margreiter R, Brunner FP et al. Report on management of renal failure in Europe, XXII, 1991. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1992;7 Suppl 2:7-35
- [17] Schwilk B, Wiedeck H, Stein B et al. Epidemiology of acute renal failure and outcome of haemodiafiltration in intensive care. *Intensive care medicine* 1997 Dec;23(12):1204-11
- [18] Song JH, Humes HD Renal cell therapy and beyond. *Seminars in dialysis* 2009 Nov-Dec;22(6):603-9
- [19] Wen X, Murugan R, Peng Z et al. Pathophysiology of acute kidney injury: a new perspective. *Contributions to nephrology* 2010;165:39-45
- [20] 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)
- [21] 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
- [22] 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
- [23] Edmunds NJ, Lal H, Woodward B et al. Effects of tumour necrosis factor-alpha on left ventricular function in the rat isolated perfused heart: possible mechanisms for a decline in cardiac function. *British journal of pharmacology* 1999 Jan;126(1):189-96 (full text)
- [24] 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)
- [25] Chuasuwan A, Kellum JA Cardio-renal syndrome type 3: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Seminars in nephrology* 2012 Jan;32(1):31-9
- [26] 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
- [27] 27=3

- [28] Nath KA, Grande JP, Croatt AJ et al. Transgenic sickle mice are markedly sensitive to renal ischemia-reperfusion injury. *The American journal of pathology* 2005 Apr;166(4):963-72
- [29] 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)
- [30] Bryant D, Becker L, Richardson J et al. Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor-alpha. *Circulation* 1998 Apr 14;97(14):1375-81 (full text)
- [31] 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)
- [32] De Deyn PP, Vanholder R, D'Hooge R et al. Nitric oxide in uremia: effects of several potentially toxic guanidino compounds. *Kidney international. Supplement* 2003 May;(84):S25-8
- [33] Scheuer J, Stezoski W The effects of uremic compounds on cardiac function and metabolism. *Journal of molecular and cellular cardiology* 1973 Jun;5(3):287-300
- [34] Jackson G, Gibbs CR, Davies MK et al. ABC of heart failure. *Pathophysiology. BMJ (Clinical research ed.)* 2000 Jan 15;320(7228):167-70
- [35] Li L, Lee EW, Ji H et al. Neuropeptide Y-induced acceleration of postangioplasty occlusion of rat carotid artery. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2003 Jul 1;23(7):1204-10 (full text)
- [36] Shah BN, Greaves K The cardiorenal syndrome: a review. *International journal of nephrology* 2010 Dec 28;2011:920195 (full text)
- [37] Qin F, Patel R, Yan C et al. NADPH oxidase is involved in angiotensin II-induced apoptosis in H9C2 cardiac muscle cells: effects of apocynin. *Free radical biology & medicine* 2006 Jan 15;40(2):236-46
- [38] Chabrashvili T, Kitiyakara C, Blau J et al. Effects of ANG II type 1 and 2 receptors on oxidative stress, renal NADPH oxidase, and SOD expression. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* 2003 Jul;285(1):R117-24 (full text)
- [39] Nakagami H, Takemoto M, Liao JK et al. NADPH oxidase-derived superoxide anion mediates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *Journal of molecular and cellular cardiology* 2003 Jul;35(7):851-9
- [40] Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD et al. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circulation research* 1994 Jun;74(6):1141-8 (full text)
- [41] Shannon TR, Pogwizd SM, Bers DM et al. Elevated sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ leak in intact ventricular myocytes from rabbits in heart failure. *Circulation research* 2003 Oct 3;93(7):592-4 (full text)
- [42] 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
- [43] 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
- [44] 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
- [45] 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 (full text)
- [46] Negishi K, Noiri E, Doi K et al. Monitoring of urinary L-type fatty acid-binding protein predicts histological severity of acute kidney injury. *The American journal of pathology* 2009 Apr;174(4):1154-9
- [47] Hu MC, Shi M, Zhang J et al. Klotho deficiency is an early biomarker of renal ischemia-reperfusion injury and its replacement is protective. *Kidney international* 2010 Dec;78(12):1240-51 (full text)
- [48] Reeves WB, Kwon O, Ramesh G et al. Netrin-1 and kidney injury. II. Netrin-1 is an early biomarker of acute kidney injury. *American journal of physiology. Renal physiology* 2008 Apr;294(4):F731-8 (full text)
- [49] Kosugi T, Sato W Midkine and the kidney: health and diseases. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2012 Jan;27(1):16-21 (full text)
- [50] McCullough PA, Nowak RM, McCord J et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 2002 Jul 23;106(4):416-22 (full text)
- [51] NACB Writing Group, Wu AH, Jaffe AS et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines: use of cardiac troponin and B-type natriuretic peptide or N-terminal proB-type natriuretic peptide for etiologies other than acute coronary syndromes and heart failure. *Clinical chemistry* 2007 Dec;53(12):2086-96 (full text)
- [52] Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *The American journal of cardiology* 2005 Apr 15;95(8):948-54
- [53] Di Lullo L, Barbera V, Santoboni A et al. [Troponins and chronic kidney disease]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Societa italiana di nefrologia* 2015 Jul-Aug;32(4)
- [54] Glatz JF, Van der Vusse GJ, Maessen JG et al. Fatty acid-binding protein as marker of muscle injury: experimental findings and clinical application. *Acta anaesthesiologica Scandinavica. Supplementum* 1997;111:292-4
- [55] Taglieri N, Fernandez-Berges DJ, Koenig W et al. Plasma cystatin C for prediction of 1-year cardiac events in Mediterranean patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Atherosclerosis* 2010 Mar;209(1):300-5
- [56] Furtado MV, Rossini AP, Campani RB et al. Interleukin-18: an independent predictor of cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome after 6 months of follow-up. *Coronary artery disease* 2009 Aug;20(5):327-331
- [57] Liyan C, Jie Z, Xiaozhou H et al. Prognostic value of combination of heart-type fatty acid-binding protein and ischemia-modified albumin in patients with acute coronary syndromes and normal troponin T values. *Journal of clinical laboratory analysis* 2009;23(1):14-8
- [58] Mehta RL, Pascual MT, Soroko S et al. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA* 2002 Nov 27;288(20):2547-53

- [59] Bellomo R, Kellum JA, Ronco C et al. Acute kidney injury. *Lancet* (London, England) 2012 Aug 25;380(9843):756-66
- [60] Srisawat N, Murugan R, Lee M et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts recovery from acute kidney injury following community-acquired pneumonia. *Kidney international* 2011 Sep;80(5):545-52 (full text)
- [61] Srisawat N, Wen X, Lee M et al. Urinary biomarkers and renal recovery in critically ill patients with renal support. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2011 Aug;6(8):1815-23 (full text)
- [62] Payen D, Mateo J, Cavaillon JM et al. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial. *Critical care medicine* 2009 Mar;37(3):803-10
- [63] Karvellas CJ, Farhat MR, Sajjad I et al. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Critical care* (London, England) 2011;15(1):R72 (full text)
- [64] Clec'h C, Darmon M, Lautrette A et al. Efficacy of renal replacement therapy in critically ill patients: a propensity analysis. *Critical care* (London, England) 2012 Dec 19;16(6):R236 (full text)
- [65] RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A et al. An observational study fluid balance and patient outcomes in the Randomized Evaluation of Normal vs. Augmented Level of Replacement Therapy trial. *Critical care medicine* 2012 Jun;40(6):1753-60
- [66] Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H et al. Discontinuation of continuous renal replacement therapy: a post hoc analysis of a prospective multicenter observational study. *Critical care medicine* 2009 Sep;37(9):2576-82
- [67] Schneider AG, Bellomo R, Bagshaw SM et al. Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive care medicine* 2013 Jun;39(6):987-97
- [68] Berbece AN, Richardson RM Sustained low-efficiency dialysis in the ICU: cost, anticoagulation, and solute removal. *Kidney international* 2006 Sep;70(5):963-8 (full text)
- [69] Kumar VA, Craig M, Depner TA et al. Extended daily dialysis: A new approach to renal replacement for acute renal failure in the intensive care unit. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2000 Aug;36(2):294-300
- [70] Wu VC, Wang CH, Wang WJ et al. Sustained low-efficiency dialysis versus continuous veno-venous hemofiltration for postsurgical acute renal failure. *American journal of surgery* 2010 Apr;199(4):466-76
- [71] Schwenger V, Weigand MA, Hoffmann O et al. Sustained low efficiency dialysis using a single-pass batch system in acute kidney injury - a randomized interventional trial: the REEnal Replacement Therapy Study in Intensive Care Unit PatiEnts. *Critical care* (London, England) 2012 Jul 27;16(4):R140 (full text)
- [72] 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
- [73] RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *The New England journal of medicine* 2009 Oct 22;361(17):1627-38 (full text)