

**UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË**

**DEPARTAMENTI I SËMUNDJEVE TË BRENDSHME**

**SHËRBIMI NEFROLOGJI-DIALIZË-TRANSPLANT**

**TEMA : “SINDROMI KARDIORENAL”**

**PUNOI  
SUELA MUMAJESI**

**UDHËHEQËS SHKENCOR  
PROF. DR. NESTOR THERESKA**

**TIRANË 2020**

**REPUBLIKA E SHQIPËRISË  
UNIVERSITETI I MJEKËSISË  
FAKULTETI I MJEKËSISË**

**DISERTACION I PARAQITUR NGA**

**SUELA MUMAJESI**

**PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE  
“DOKTOR”**

**SPECIALITETI : NEFROLOGJI**

**TEMA: “SINDROMI KARDIORENAL”**

**UDHËHEQËS SHKENCOR:  
PROF. DR. NESTOR THERESKA**

**PUNOI:  
SUELA MUMAJESI**

**MBROHET MË DATË ---, -----, ---- PARA JURISË:**

**Prof. Dr. Myftar Barbullushi \_\_\_\_\_ (Kryetar)**

**Prof. Dr. Alma Idrizi \_\_\_\_\_ (Oponent)**

**Prof. Ass. Sokol Myftiu \_\_\_\_\_ (Oponent)**

**Prof. Dr. Margarita Resuli \_\_\_\_\_ (Anëtar)**

**Prof. Dr. Alban Dibra \_\_\_\_\_ (Anëtar)**

**Mirënjohje**

*Në këtë ditë të shenjuar e kam të pashmangshme mos të shpreh mirënjohjen dhe falenderimin e thellë për të gjithë ata njerëz, që kanë ndikuar dhe kanë lënë gjurmë tek unë në planin profesional.*

*Një falenderim i veçantë dhe i sinqertë shkon për primarin tim në studimet tre-vjeçare dhe udhëheqësin e studimit Prof. Dr. Nestor Thereska për mbështetjen, besimin, profesionalizmin dhe ndihmën e pakursyer në dhënien e profesionit dhe idetë e kohën e ndarë për kryerjen e studimit tim.*

*Gjej rastin për të falenderuar përzemërisht shefin e Shërbimit Prof. Dr. Myftar Barbullushi, i cili, ka qenë një busull orientimi sistematike në formimin tim profesional.*

*I denjë për respekt dhe mirënjohje është edhe stafi i shërbimit të Nefrologjisë, për mbështetjen dhe mjedisin profesional që krijon në ushtrimin e përditshëm të profesionit.*

*Dhe për ta përmbyllur do të doja të falenderoja familjen time, për mbështetjen e pakushtëzuar që më ka dhënë gjatë rrugëtimit tim profesional.*

*Mirënjohje kurdo dhe kudo për të gjithë ju!*

# Faleminderit Deushe !

**Deklaratë**

Unë, dizertantja Zj. Suela Mumajesi deklaroj me përgjegjësi të plotë se punimi im i diplomës (teza) është bazuar në punimin tim origjinal duke përjashtuar citimet, të cilat janë marrë sipas rregullave ndërkombëtare të referimit. Gjithashtu deklaroj se ky punim nuk është paraqitur më parë ose njëkohësisht në Universitetin të Mjekësisë ose në ndonjë institucion tjetër.

## Abstrakt

**Objektivi:** Qëllimi i studimit është vlerësimi i impaktit të markuesve të inflamacionit, si proteina C-reaktive dhe ferritinemia në sindromin kardiorrenal tipi 4. Identifikimi i faktorëve të riskut në menaxhimin sa më të mirë e më të shpejtë të këtyre pacientëve.

**Hyrje:** Sindromi kardio-renal është një sëmundje mjaft komplekse, në të cilën si veshkat dhe zemra janë të përfshira njëkohësisht. Mosfunksioni i njërit organ do të çojë në mosfunksionimin akut apo kronik të organit tjetër, duke krijuar një cikël vicioz që çon në përkeqësimim të situatës klinike dhe mbart një prognozë të errët. Bazuar në fizpatologjinë sindromi kardiorrenal ndahet në 5 nëntipe, në varësi të organit që fillon kaskadën e dëmtimeve.

**Materialet dhe metodat:** Studimi është i tipit observues i vazhdueshëm. Të dhënat u mblodhën nga 139 pacientë me sëmundje renale kronike stadi III-IV-tërt. Përpunimi statistikor u realizua nëpërmjet, regresionit logjistik,  $\chi^2$  test, testit Ekzakt të Fisherit. U llogarit mesatarja dhe devijacioni standart për variabellet e vazhdueshëm.

**Rezultatet:** Në studim u përfshinë 139 pacientë me sëmundje renale kronike, Mosha mesatare e pacientëve ishte  $53.5 \pm 13.2$  vjeç. Meshkuj ishin 84 (60.4%) pacientë. Sindromi kardiorrenal përbënte 85.6% të pacientëve, ndërsa ndryshimet kardiovaskulare u vunë re në 86.3%. Hipertensioni, diabeti mellitus, obeziteti, mosha, uricemia, dhe sindromi metabolik kishin lidhje të fortë sinjifikative me sindromin kardiorrenal  $p \leq 0.05$ . PCR-ja si markuese e inflamacionit tregoi që, pacientët me sindrom kardiorrenal kishin 3 herë më shumë risk për të pasur PCR të lartë. Nga ana tjetër vlerat e rritura të ferritinemisë treguan, se kishin vlerë sinjifikative, sidomos bazuar mbi nivelin e hemoglobinës ku risku ishte rreth 4 herë më i madh.

**Përfundime:** Njohja dhe identifikimi sa më i shpejtë i faktorëve të riskut dhe markuesve të inflamacionit në sindromin kardiorrenal, do të bejë të mundur menaxhimin në kohë, uljen e sëmundshmërisë dhe kostove shëndetësore që ky sindrom mbart.

## Abstract

**Objective:** The purpose of the study was to evaluate the impact of inflammatory markers, such as C-reactive protein and ferritinemia on type 4 cardiorenal syndrome. Identification of risk factors for better managing of patients outcome

**Introduction:** Cardio-renal syndrome is a very complex disease in which both kidneys and heart are involved. Disfunction of one organ will lead to acute or chronic disfunction of the other organ, creating a vicious cycle that leads to deterioration of the clinical situation and carries a dark prognosis. Based on pathophysiology cardiorenal syndrome is divided into 5 subtypes, depending on the organ that initiates the cascade of injuries.

**Materials and Methods:** It is an observational study. Data were collected from 139 patients with chronic renal disease stage 3 and 4. Statistical analysis was performed by logistic regression,  $\chi^2$  test, Fisher's exact test. Mean and standard deviation were calculated.

**Results:** 139 patients with chronic renal disease were included, mean age of patients was  $53.5 \pm 13.2$  years. Males were 84 (60.4%) patients. Cardiorenal syndrome was seen in 85.6% of patients, while cardiovascular changes were noted in 86.3%. Hypertension, diabetes mellitus, obesity, age, hyperuricemia and metabolic syndrome had strong significant association with cardiorenal syndrome  $p \leq 0.05$ . PCR as a marker of inflammation showed that patients with cardiorenal syndrome had 3 time higher risk of having high PCR.

On the other hand, the increased values of ferritinemia showed that they had significant value, especially based on the level of hemoglobin where the risk was about 4 times higher.

**Conclusions:** Recognition and timely identification of risk factors and markers of inflammation in cardiorenal syndrome will enable, earlier management, reduction of morbidity and health costs that this syndrome carries.

**Lista e Akronimeve:**

SKR (SCR)	Sindromi kardiorrenal
SKV (CVD)	Sëmundjet kardiovaskulare
IKK	Insuficienca kardiake kronike
GFR	Filtracioni glomerular
ADQI	Dializa akute cilësore
CSRA	Shoqata kardiorrenale e Amerikës
SKR	Sëmundja renale kronike
DRA	Dëmtimi renal akut
IKA	Insuficienca kardiake akute
HVM	Hipertrofia e ventrikulit të majtë
IK	Insuficienca kardiake
IKAD	Insuficienca kardiake akute e dekompenzuar
RAAS	Sistemi reninë-angiotenzinë-aldosteron
SNS	Sistemi nervor simpatik
ROS	Specie reaktive qarkulluese
RNS	Specie reaktive të nitrogenit
ACE-inhibitor	Frenuesit e enzimës së konversionit
ARB	Bllokuesit e receptorëve të Angiotenzinës II
BMI	Masa trupore
SKM	Sindromi kardimetabolik
SM	Sindromi metabolik
EPO	Eritropentina
RIFLE	Klasifikimi i kriterëve të dëmtimit renal akut
PA	Presioni arterial
PP	Presioni pulsit
PAS	Presioni arterial sistolik
PAD	Presioni arterial diastolik
HTA	Hipertensionimi arterial
TRZ	Terapia renale zëvendësuese
ESRD	Stadi përfundimtar i sëmundjes renale kronike
IAM	Infarkti akut i miokardit
SIZ	Sëmundja ishemike e zemrës
BNP	Peptidi natriuretik
Hb	Hemoglobina
Cvd	Sëmundje kardiovaskulare
Mets	Sindromi metabolik
PNK	Pielonifriti kronik
GNK	Glomerulonefriti kronik
ADKPD	Polikistoza renale
ND	Nefropatia diabetike
NAS	Nefroangioskleroza
U.obs	Uropatia obstruktive
EF	Fraksioni ejectionit



## Tabela Përmbledhëse

<b>Hyrje</b> .....	<b>13</b>
<b>Historiku i sindromit kardiorrenal</b> .....	<b>17</b>
<b>1. Sindromi kardiorrenal</b> .....	<b>21</b>
1.1 Klasifikimi i sindromit kardiorrenal sipas nëntipeve .....	23
<b>1.1.1 Tipi 1- Akut kardiorrenal sindrom (AKS)</b> .....	<b>23</b>
1.1.2 Epidemiologjia e sindromit kardiorrenal tipi 1 .....	23
1.1.3 Fizpatologjia e SKR tipi 1 .....	24
<b>1.2 Sindromi Kardiorrenal tipi 2</b> .....	<b>28</b>
1.2.1 Epidemiologjia .....	28
1.2.2 Fizpatologjia.....	29
<b>1.3 Sindromi kardiorrenal tipi 3</b> .....	<b>31</b>
1.3.1 Epidemiologjia .....	31
1.3.2 Fizpatologjia.....	32
<b>1.4 Sindromi kardiorrenal tipi 4</b> .....	<b>35</b>
1.4.1 Epidemiologjia .....	35
1.4.2 Fizpatologjia.....	35
<b>1.5 Sindromi kardiorrenal tipi 5</b> .....	<b>39</b>
1.5.1 Epidemiologjia .....	39
1.5.2 Fizpatologjia .....	39
<b>2. Kardiorrenal metabolik sindrom</b> .....	<b>42</b>
2.1 Obeziteti.....	42
2.2 Sindromi metabolik.....	44
2.2.1 Epidemiologjia e sindromit metabolik .....	47
2.2.2 Fizpatologjia e Sindromit Metabolik.....	48
<b>3. Kardiorrenal anemia sindrom</b> .....	<b>50</b>
3.1 Epidemiologjia e Kardiorrenal anemia sindrom .....	50
3.2 Fizpatologjia e Kardiorrenal anemia sindrom .....	52
<b>4. Inflamacioni në Sindromin kardiorrenal</b> .....	<b>59</b>
<b>5. Trajtimi i sindromit kardiorrenal</b> .....	<b>62</b>
<b>6. Qëllimi dhe Objektivat e Studimit</b> .....	<b>68</b>
6.1 Qëllimi i studimit .....	69
6.2 Objektivi i përgjithshëm: .....	69
6.2.1 Objektivat specifike të studimit.....	69
<b>7. Metodologjia e Studimit</b> .....	<b>70</b>
7.1 Tipi i studimit.....	70
7.2 Popullata në studim.....	70
7.3 Kriteret e përfshirjes në studim:.....	70
7.4 Kriteret e përjashtimit nga studimi: .....	70
7.5 Mbledhja e të dhënave: .....	70
7.6 Ekzaminimi imazherik .....	71
7.7 Klasifikimi i të dhënave .....	71
7.8 Definicionet e të dhënave të marra në studim.....	71
7.9 Analiza statistikore e të dhënave.....	71
<b>8. Rezultatet e studimit</b> .....	<b>73</b>
<b>9. Diskutime</b> .....	<b>109</b>
<b>10. Konkluzione dhe Rekomandime</b> .....	<b>11717</b>
<b>11. Bibliografia</b> .....	<b>11919</b>

## Lista e tabelave

TABELA 1. PREVALENCA E SKV NË POPULLATËN E PËRGJITHSHME DHE SRK .....	13
TABELA 2. STADET E SËMUNDJES RENALE KRONIKE <sup>6</sup> .....	14
TABELA 3. LLOGARITJA E GFR-SË.....	14
TABELA 4. SPEKTRI I SKV NË SRK; DIFERENCAT NGA POPULLATA E PËRGJITHSHME.....	15
TABELA 5. KLASIFIKIMI RONCO ET AL. <sup>32</sup> .....	21
TABELA 6. KLASIFIKIMI I DRA. ....	23
TABELA 7. FAKTORËT E RISKUT NË ZHVILLIMIN DHE PËRKEQËSIMIN E FUNKSIONIT RENAL NË SKR TIPI 1 DHE 2 .....	28
TABELA 8. KLASIFIKIMI SIPAS RIFFLE.....	31
TABELA 9. KONSIDERATA TË PËRKOQSHME MBI FIZPATOLOGJINË E SKR 5.....	40
TABELA 10. KATEGORITË E BMI DHE RISKU I SËMUNDSHMËRISË NË BAZË TË PESHËS DHE RRETHIT TË BELIT .....	42
TABELA 11. KRITERET E DIAGNOSTIKIMIT TË SM SIPAS IDF .....	45
TABELA 12. KOMPONENTËT E SINDROMIT METABOLIK, DEFINICIONI I TYRE .....	46
TABELA 13. KARAKTERISTIKA TË PËRGJITHSHME KLINIKE DHE LABORATORIKE TË PACIENTËVE .....	73
TABELA 14. KARAKTERISTIKA TË PËRGJITHSHME KLINIKE DHE LABORATORIKE TË PACIENTËVE ME SKR .....	77
TABELA 15. KARAKTERISTIKAT E TË DHËNAVE KLINIKE DHE LABORATORIKE NË PACIENTËT ME SKV.....	89
TABELA 16. LIDHJA E PCR ME SKR .....	97
TABELA 17. LIDHJA E FERRITINEMISË ME SKR.....	98
TABELA 18. ROLI I FERRITINEMISË NË SINDROMIN KARDIORENAL, BAZUAR NË NIVELIN E HEMOGLOBINËS.....	98
TABELA 19. LIDHJA E PCR ME SKV .....	99
TABELA 20. LIDHJA E FERRITINEMISË ME SKV .....	99
TABELA 21. LIDHJA E FERRITINEMISË ME SKV BAZUAR MBI NIVELIN E HEMOGLOBINËS .....	99
TABELA 22. ROLI I FERRITINEMISË NË SËMUNDJET KARDIOVASKULARE BAZUAR NË NIVELIN E HEMOGLOBINËS .....	99
Tabela 23 Lidhja e PCR me mortalitetin në SKR.....	107
Tabela 24. Lidhja e ferritinemisë me mortalitetin në SKR.....	107
Tabela 25. Vlerësimi i mortalitetit në bazë të vendbanimit në pacientët me SKR.....	107

## Lista e figurave

FIGURA 1. FILLIMI I PUBLIKIMIT TË KIRKES' NË MEDICAL TIMES & GAZETTE, 1855. ....	17
FIGURA 2. SHËMBULL I NJË ÇERTIFICATE VDEKJEJE NË MASSACHUSETTS 1915.....	18
FIGURA 3. PARAQITJA TË DHËNAVE EKSPERIMENTALE NGA SHEKULLI 19 DHE FILLIMI I SHEKULLIT TË 20-TË NË VENDOSJEN E DISA PREJ PARIMEVE KRYESORE NË EFEKTET HEMODINAMIKE TË SINDROMËS KARDIORENALE. ....	19
FIGURA 4. TIPET E SINDROMIT KARDIORENAL .....	20
FIGURA 5. KORRELACIONI KLINIK MIDIS SËMUNDJEVE RENALE DHE KARDIAKE. ....	22
FIGURA 6. FIZPATOLOGJIA E SINDROMIT KARDIORENAL: MEKANIZMAT JO-HEMODINAMIKE .....	25
FIGURA 7. FIZPATOLOGJIA E SINDROMIT KARDIORENAL: TIPI 1 .....	27
FIGURA 8. FIZPATOLOGJIA E SINDROMIT KARDIORENAL: TIPI 2 .....	30
FIGURA 9. MODELI I GUYTON MBI LIDHËSIT KARDIORENAL .....	33
FIGURA 10. FIZPATOLOGJIA E SINDROMIT KARDIORENAL: TIPI 3 .....	34
FIGURA 11. FAKTORËT QË NDIKOJNË NË FIZPATOLOGJINË E SINDROMIT KARDIORENAL TIPI 4 .....	37
FIGURA 12. FIZPATOLOGJIA E SINDROMIT KARDIORENAL: TIPI 4 .....	38
FIGURA 13. FIZPATOLOGJIA E SINDROMIT KARDIORENAL: TIPI 5 .....	41
FIGURA 14. MEKANIZMAT ME TË CILËT MBIPESHA PROMOVON KARDIORENAL METABOLIK SINDROM.....	43
FIGURA 15. MEKANIZMAT THELBËSORË ME ANË TË TË CILAVE PASIVITETI FIZIK KONTRIBUON NË SRK.....	48
FIGURA 16. FAKTORËT E RISKUT NË SINDROMIN KARDIOMETABOLIK.....	49
FIGURA 17. NDËRVEPRIMI MIDIS ANEMISË, IKK DHE SKR.....	50
FIGURA 18. PREVALENCA E ANEMISË SIPAS STUDIMEVE KLINIKE.....	51
FIGURA 19. PREVALENCA E ANEMISË NË STUDIMET OBSERVUESE.....	52
FIGURA 20. MEKANIZMAT ME ANË TË TË CILAVE ANEMIA SHKAKTON DËSHTIM RENAL DHE KARDIAK .....	53
FIGURA 21. FIZPATOLOGJIA E KARDIORENAL ANEMIA SINDROM .....	55
FIGURA 22. FIZPATOLOGJIA E ANEMISË NË SËMUNDJET KARDIOVASKULARE .....	56
FIGURA 23. ANEMIA NË SRK .....	57
FIGURA 24. ANEMIA NË SKV .....	58
FIGURA 25. ETIOLOGJIA E INFLAMACIONIT NË SKR.....	61
FIGURA 26. SINDROMI KARDIORENAL: PREZANTIMI KLINIK DHE OPSIONET TERAPEUTIKE.....	64
FIGURA 27. MODALITETET E TERAPISË SË IKK NË SRK .....	67

## Lista e gafikëve

GRAFIKU 1. RAPORTI FEMRA/MESHKUJ I PACIENTËVE NË STUDIM .....	74
GRAFIKU 2. FREKUENCA SIPAS GRUPMOSHAVE.....	74
GRAFIKU 3. FREKUENCA SIPAS GJINISË DHE GRUP-MOSHAVE.....	75
GRAFIKU 4. FREKUENCA SIPAS SËMUNDJES BAZË .....	75
GRAFIKU 5. SHPËRNDARJA E SËMUNDJES BAZË NË BAZË TË MOSHËS DHE GJINISË .....	76
GRAFIKU 6. FREKUENCA E SKR SIPAS GRUP-MOSHAVE .....	78
GRAFIKU 7. SHPËRNDARJA E SINDROMIT KARDIORENAL NË BAZË TË LLOJIT TË SËMUNDJES RENALE KRONIKE .....	79
GRAFIKU 8. FREKUENCA E SINDROMIT KARDIORENAL DHE MOSHËS .....	79
GRAFIKU 9. FREKUENCA E SINDROMIT KARDIORENAL DHE HEMOGLOBINËS .....	80
GRAFIKU 10. FREKUENCA E SINDROMIT KARDIORENAL DHE OBEZITETIT.....	81
GRAFIKU 11. FREKUENCA E DIABETIT MELITUS DHE SKR .....	81
GRAFIKU 12. FREKUENCA E SINDROMIT KARDIORENAL DHE SINDROMIT METABOLIK.....	82
GRAFIKU 13. FREKUENCA E KOLESTEROLIT DHE SKR .....	82
GRAFIKU 14. FREKUENCA E ACIDIT URIK DHE SKR .....	83
GRAFIKU 15. LIDHJA E URICEMISË ME HIPERTENSIONIN, DIABETIN MELITUS DHE PCR .....	84
GRAFIKU 16. FREKUENCA E FERRITINEMISË DHE SKR .....	84
GRAFIKU 17. FREKUENCA E PROTEINËS C-REAKTIVË DHE SKR .....	85
GRAFIKU 18. FREKUENCA E SINDROMIT KARDIORENAL DHE HIPERTENSIONIT .....	85
GRAFIKU 19. FREKUENCA E PAS, PAD DHE PP NË SINDROMIN KARDIORENAL.....	86
GRAFIKU 20. SENSITIVITETI DHE SPECIFICITETI I PP NË SINDROMIN KARDIORENAL .....	86
GRAFIKU 21. FREKUENCA E MIDIS SKV DHE SKR .....	87
GRAFIKU 22. FREKUENCA E VDEKSHMËRISË DHE VENDBANIMIT NË SKR.....	87
GRAFIKU 23. FAKTORËT PREDIKTORË TË SINDROMIT KARDIORENAL.....	88
GRAFIKU 24. FREKUENCA MIDIS SËMUNDJEVE KARDIOVASKULARE DHE GRUP-MOSHAVE.....	90
GRAFIKU 25. FREKUENCA MIDIS SËMUNDJEVE KARDIOVASKULARE DHE MOSHËS .....	90
GRAFIKU 26. FREKUENCA MIDIS SËMUNDJEVE KARDIOVASKULARE DHE SËMUNDJES RENALE BAZË .....	91
GRAFIKU 27. FREKUENCA MIDIS SËMUNDJEVE KARDIOVASKULARE DHE OBEZITETIT .....	91
GRAFIKU 28. FREKUENCA MIDIS SKV DHE DIABETIT.....	92
GRAFIKU 29. FREKUENCA MIDIS SKV DHE SINDROMIT METABOLIK .....	92
GRAFIKU 30. FREKUENCA MIDIS SKV DHE KOLESTEROLEMISË .....	93
GRAFIKU 31. FREKUENCA MIDIS SKV DHE ACIDIT URIK .....	93
GRAFIKU 32. FREKUENCA MIDIS SKV DHE HIPERTENSIONIT .....	94
GRAFIKU 33. LIDHJA MIDIS SËMUNDJEVE KARDIOVASKULARE DHE PAS, PAD DHE PP .....	94
GRAFIKU 34. FREKUENCA MIDIS SKV DHE ANEMISË.....	95
GRAFIKU 35. FREKUENCA MIDIS SKV DHE FERRITINEMISË.....	95
GRAFIKU 36. FREKUENCA MIDIS SKV DHE PCR.....	96
Grafiku 37. Vlerësimi i PCR sipas staveve të SRK.....	101
Grafiku 38. Lidhja e PCR me gjininë.....	101
Grafiku 38. Lidhja e PCR me moshën.....	102
Grafiku 38. Lidhja e PCR me sëmundjen bazë.....	102
Grafiku 38. Lidhja e PCR me SKV.....	103
Grafiku 38. Lidhja e PCR me hemoglobinën.....	103
Grafiku 38. Lidhja e PCR me acidin urik.....	104
Grafiku 38. Lidhja e PCR me HTA.....	104
Grafiku 45. Lidhja e ferritinemisë me moshën.....	105
Grafiku 45. Lidhja e ferritinemisë me gjininë.....	105
Grafiku 45. Lidhja e ferritinemisë me sëmundjen bazë.....	106
Grafiku 45. Lidhja e ferritinemisë me hemoglobinën.....	106
Grafiku 45. Lidhja e ferritinemisë me SKV.....	107
Grafiku 50. Faktorët prediktorë të mortalitetit në SKR.....	108

## Hyrje

Sëmundja renale kronike (SRK) është një problem mbarë botëror për shëndetin publik dhe prek 5-10% të popullatës në tërësi<sup>1</sup>. Incidenca dhe prevalenca e saj po njih rritje dita-ditës, e shoqëruar me kosto të larta dhe ulje të cilësisë së jetesës. Kjo rritje është vënë re që në fazat e para të sëmundjes renale kronike<sup>2</sup>. Sëmundjet kardiovaskulare (SKV) shpesh shoqërohen me SRK, dhe kjo është mjaft e rëndësishme sepse individët me SRK kanë më shumë gjasa të vdesin nga SKV sesa nga dëmtimi renal<sup>1</sup>. SKV në SRK janë të trajtueshme dhe potencialisht të parandalueshme, prandaj SRK përbën një faktor risku për SKV. Ky risk është evidentuar që në vitin 1998, nga Fondacioni Kombëtar i Veshkave (NKF) të cilët paraqitën një raport, i cili vinte theksin mbi rrezikun e lartë të SKV në SRK<sup>3</sup>. Ky raport tregoi se ka një prevalencë të lartë të SKV në SRK dhe se vdekshmëria për shkak të SKV ishte 10 deri në 30 herë më e lartë në pacientët me dializë sesa në popullatën e përgjithshme (Tabela 1)<sup>4</sup>. Grupi i punës rekomandoi që pacientët me SRK të vlerësohen si **"grup me rrezikshmëri të lartë"** për SKV dhe rekomandimet e trajtimit duhet të bazohen në stratifikimin e riskut për SKV dhe pacientët me SRK të konsiderohen, pacientë me risk të lartë<sup>1</sup>. Qëllimi kryesor i këtij raporti ishte që: SRK të konsiderohet si një faktor risku për zhvillimin e SKV.

### Prevalenca e SKV në popullatën e përgjithshme dhe SRK

	Sëmundjet ishemike Kardiake (klinika)	HVM (Eko)	Insuficiencia kardiake (Klinika)
Popullata e përgjithshme	8–13*	20†	3–6‡
SRK stadi 3–4 (diabetik dhe jo-diabetik sëmundjes renale)	NA	25–50 (varioni nga niveli I funksionit renal§)	
CKD stages 1–4 (transplant renal)	151	50–70¶	NA
CKD stage 5 (hemodializë)	40#	75**	40#
CKD stage 5 (dializë peritoneale)	40#	75**	40#

NA – jo të disponueshme. Vlerat janë në përqindje.

\*Moshë 55–64 vjeç. Përqindja më e lartë tek meshkujt. Të dhëna nga NHANES III, American Heart Association statistical Web site.<sup>1</sup>

† Të dhëna nga Levy et al.<sup>2</sup>

‡ \*Moshë 55–64 vjeç. Përqindja më e lartë tek meshkujt. Të dhëna nga NHANES III, American Heart Association statistical Web site.<sup>3</sup>

§ Të dhëna nga et al.<sup>4</sup>

¶ Të dhëna nga Parfrey et al.,<sup>5</sup> Hernandez et al.,<sup>6</sup> Peteiro et al.,<sup>7</sup> Huting et al.,<sup>8</sup> and Himelman et al.<sup>9</sup>

# Të dhëna nga Dialysis Morbidity and Mortality (Wave 2). United States Renal Data System Annual Data Report, 1997.<sup>10</sup>

\*\*Të dhëna nga Foley et al.<sup>11</sup>

**Tabela 1.** Prevalenca e SKV në popullatën e përgjithshme dhe SRK

Sëmundja renale kronike (SRK) përcaktohet si anomali e strukturës së funksionit të veshkave që zgjat më shumë se tre muaj me ose pa ulje të filtracionit glomerular (GFR), e shoqëruar me pasoja për shëndetin<sup>5</sup>. Sëmundja renale kronike ndahet në 5 stade (Tabela 2,3)

Stadet	GFR (ml/min 1.73 m <sup>2</sup> )	Përshkrimi
1	≥90	GFR normal ose i rritur, me evidenca të tjera të dëmtimit renal
2	60-89	Ulje e lehtë e GFR, me evidencë të dëmtimit renal
3A	45-59	Ulje e moderuar e GFR, me ose pa evidenca të dëmtimit renal
3B	30-44	
4	15-29	Ulje e theksuar e GFR, me ose pa evidenca të dëmtimit renal
5	< 15	Instalimi i insuficiencës renale

Tabela 2. Stadet e Sëmundjes renale kronike<sup>6</sup>

### Formulat mbi llogaritjen e GFR bazuar në nivelin e kreatininës

Formula Cockcroft-Gault<sup>24</sup>

$$C_{Cr}(\text{mL/min}) = \frac{(140 - \text{Moshë}) \times \text{Pësja}}{72 \times S_{Cr}} \times (0.85 \text{ për femrat})$$

Formula sipas MDRD<sup>2,23</sup>

$$\text{GFR}(\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \text{ per } 1.73 \text{ m}^2) = 186 \times (S_{Cr})^{-1.154} \times (\text{Moshë})^{-0.203} \\ \times (0.742 \text{ për femrat}) \times (1.210 \text{ për racën e zezë})$$

$C_{Cr}$  -klirenci i kreatininës; MDRD-modifikimi i dietës në SRK; and  $S_{Cr}$  -niveli i kreatininës në mg/dL. Moshë në vite, pësja në kg

Tabela 3. Llogaritja e GFR-së

Dëmtimi i veshkave përcaktohet nga biopsia renale ose nga markuesit e dëmtimit të renal, si proteinuria, anormalitë e sedimentit urinar, ose anomalitë strukturore<sup>7</sup>. Prania e proteinurisë, jo vetëm që përcakton praninë e SRK, ndihmon në diagnozën dhe stadin e SRK por, prania e saj shoqërohet me një prognozë më të keqe si në progresionin e SRK ashtu dhe në zhvillimin e SKV<sup>8</sup>. Sëmundja vaskulare arteriale dhe kardiomiopatia janë dy format kryesore të SKV. Në SRK, është e rëndësishme të merren parasysh dy nëntipet e sëmundjeve arteriale, përkatësisht: *ateroskleroza* dhe *arterioskleroza*<sup>9</sup>. Prevalenca e aterosklerozës në SRK është e lartë<sup>10</sup>. Prezantimet klinike të aterosklerozës përfshijnë: sëmundjet ishëmike të zemrës, kryesisht angina pectoris, infarktin e miokardit(IM) dhe vdekjet e papritura, të cilat janë mjaft të shpeshta në SRK, sëmundjet cerebrovaskulare, sëmundjet vaskulare periferike ose dështimin kardiak (Tabela 4).

### SPEKTRI I SKV NË SRK :DIFERENCAT: NGA POPULLATA E PËRGJITHSHME

TIPET E SKV	TË ZAKONSHMET	PREZANTIMET KLINIKE TË SKV
Sëmundjet vaskulare arteriale		
Atheroskleroza	Ishemia e induktuar, IMT e karotides,ishemia në EKG	SIZ (infarkti i miokardit, angina, vdekjet e papritura), sëmundjet cerebrovaskulare, sëmundjet vaskulare periferike, IK
Atheroskleroza: e dilatuar dhe jo-kompliante me vazat e mëdha	Shpejtësia e valës së pulsit në aortë, kalçifikimi në aortë, HVM, rritja e presionit të pulsit	
Kardiopiomatia		SIZ IK
Hipertrofia koncentrike e VM dhe dilatacioni i VM në proporcion me hipertrofinë	HVM,disfunksioni diastolik dhe sistolik në EKG	IK, hipotensioni, SIZ

IMT-trashësia e intima medias; EKG-elektrokardiograma, SIZ -sëmundjet ishëmike të zemrës, IK-insuficiencia kardiake, VM- hipertrofia e ventrikulit të majtë

**Tabela 4.** Spektri i SKV në SRK; diferencat nga popullata e përgjithshme

Testet diagnostike, në sëmundjet kardiake si: koronarografia apo stress testi, janë mjaft të rëndësishme në diagnostikimin e ishemisë kardiake, por studimet akoma nuk kanë arritur në një përfundim nëse saktësia e tyre është e njëjtë si në popullatën e përgjithshme ashtu dhe në atë me SRK<sup>11</sup>. Kjo sepse ishemia në këto pacientë mund të jetë edhe sekondare nga mbingarkesa volumore ose hipertrofia e ventrikulit të majtë(HVM), të cilat çojnë në rritjen e kërkesës për oksigjen dhe sëmundje të arterieve të vogla koronare, të cilat shkaktojnë ulje të oksigjenimit koronar<sup>12</sup>.

Pacientët me SRK gjithashtu kanë një prevalencë të lartë të arteriosklerozës dhe rimodelimin e arterieve të mëdha<sup>9</sup>. Rimodelimi mund të vijë si rezultat i rritjes së presionit, që jep hipertrofi të murit arterial dhe rritje të raportit mur-lumen. Rimodelimi shpesh shoqërohet me ulje të kompliancës arteriale, e cila mund të zbulohet përmes matjes së shpejtësisë dhe rezistencës së valës

së pulsit në aortë<sup>13</sup>. Vazat jo-kompliante mund të japin rritje të presionit sistolik dhe diastolik, HVM dhe ulje të perfuzionit koronar. Të gjitha këto kanë rezultuar të jenë faktor risku kardiovaskular<sup>14</sup>.

Kardiomiopatia ka prevalencë të lartë në pacientët me SRK<sup>15</sup>. Hipertensioni dhe arterioskleroza si pasojë e mbingarkesës volumore, çojnë drejt hipertrofisë koncentrike të ventrikulit të majtë, ndërkohë, anemia, mbingarkesa volumore dhe fistulat arteriovenoze çojnë në dilatacion të ventrikulit të majtë. Të gjitha këto ndryshime mund të zbulohen nëpërmjet ekografisë kardiake<sup>16</sup>. Klinika e kardiomiopatisë përfshin insuficiencën kardiake, sëmundjet ishemike kardiake, edhe në mungesë të sëmundjeve vaskulare.

Studimet e deritanishme, theksojnë rëndësinë e identifikimit dhe trajtimit sa më të hershëm të SRK dhe sëmundjeve bashkëshoqëruese.



## Historiku i Sindromit Kardiorrenal

Termi, sindromi kardiorrenal (SKR), ka filluar të përdoret vitet e fundit, në terminologjinë mjekësore, si një përpjekje për të theksuar lidhjen e ngushtë midis sëmundjeve kardiovaskulare (SKV) dhe atyre renale. Ky sindrom u përshkrua për herë të parë nga Robert Bright në vitin 1836, i cili identifikoi lidhjen midis ndryshimeve strukturore në zemër, në pacientët me sëmundje renale kronike në stadet e avancuara të saj<sup>17</sup>.

Me zhvillimin e shkencave mjekësore gjatë revolucionit industrial, metodat shkencore eksperimentale dhe observuese morën një hov të madh. Richard Bright (1789–1858) dhe Ludwig Traube (1818-1876) dokumentuan se hipertrofia kardiake si pasojë sëmundjes renale kronike ishte e zakonshme<sup>18</sup>. Traube gjatë shkrimeve të tij iu referua 14 autopsive të realizuara nga William Senhouse Kirkes (1822 - 1864). Rezultatet e autopsive treguan se 13 nga pacientët me probleme renale, rezultuan të kishin dhe zmadhim kardiak (Figura 1)<sup>19</sup>. Ai përfundon se:

"... Unë besoj se dashuria e veshkave është sëmundja parësore ... midis saj, shoqëruesi më i shpeshtë dhe i përhershëm i tyre është hipertrofia e ventrikulit të majtë... nga shpjegimet e ndryshme të këtij fakti patologjik më të mundshmet mbase është ajo që e konsideron gjakun deri më tani të ndryshuar nga konstitucioni i tij normal ...sa për të lëvizur më me lehtësi nëpër kapilarët sistematikë, dhe kështu të kërkohej rritja e presionit, dhe rrjedhimisht rritja e ventrikulit të majtë, për të kryer transmetimin"

[Medical Times & Gazette.]

### KIRKES ON APOPLEXY.

#### ORIGINAL COMMUNICATIONS.

#### ON APOPLEXY IN RELATION TO CHRONIC RENAL DISEASE.

By W. SENHOUSE KIRKES, M.D.

Assistant-Physician to St. Bartholomew's Hospital.

THE occurrence of Apoplexy, Congestive or Sanguineous, in connexion with advanced disease of the kidneys, has occasionally attracted the notice of pathologists.

A careful examination, however, of the writings of many of those who have specially studied the nature and phenomena of Apoplexy, has not enabled me to gather from them much more than a few casual allusions to the occasional co-existence of these two forms of disease (a). The association in question, therefore, not having been particularly noticed, it is scarcely surprising that no express explanation of it has been furnished. My object in the present communication is to contribute a few additional facts in proof of the frequency

would also seem to be the connexion so obvious between disease and apoplexy, and others, have placed the heart, especially the left ventricle, in direct relation to apoplexy, as the immediate cause of the affection of the left ventricle, in shown, so apt to follow to possess herein an of apoplexy in congested heart being the affection of the the cerebral circulation readily understand apoplexy. The impediment of the detention of the of explaining many phenomena that are kidney, but it cannot be the rupture of the

Figura 1. Fillimi i publikimit të Kirkes' në Medical Times & Gazette, 1855.

Në një leksion të mbajtur në Kolegjin Universitar në Londër në 1913, Thomas Lewis<sup>20</sup> flet në lidhje me "dispnenë paroxysmale në pacientët kardio-renal" dhe pas një përmbledhjeje shumë interesante të gjetjeve klinike dhe patologjike të rasteve të shumta, ai konkludon:

"Arrijmë në këtë këndvështrim – se: dallimi klinik ose anatomik midis astmës kardiake dhe renale, nuk është i sigurt. Astma që shfaqet, nga njëra anë në pacientët me leziona kardiake dhe nga ana tjetër në pacientët me leziona renale, mund të mos jenë pasojë e një shkakut të vetëm".

Në 1914 Alfred Stengel<sup>286</sup> propozoi një përkufizim të "sëmundjes kardio-renale" (Figura 2) kur ai shkruajti:

"Klinika ka hasur shumë raste, kryesisht në persona të moshës së mesme ose më të vjetër, të cilët kanë pasur dobësi kardiake dhe shqetësime të tjera të qarkullimit të gjakut, siç është presioni i lartë i gjakut, të cilat shoqërohen me shenja të dështimit të funksionit të veshkave ose të sëmundjeve renale. Kur ky kombinim i simptomave është i një karakteri të tillë që vëzhguesi nuk mund t'i caktojë se cili nga sistemet është mbizotërues, shpesh përdoret termi "sëmundje kardio-renale". Termi, pra, përfshin raste të kombinuara të sëmundjes kardiovaskulare dhe renale pa mbizotërim të dukshëm të njërës prej tyre".

**MEDICAL CERTIFICATE OF DEATH**

DATE OF DEATH October 31, 1915  
(Month) (Day) (Year)

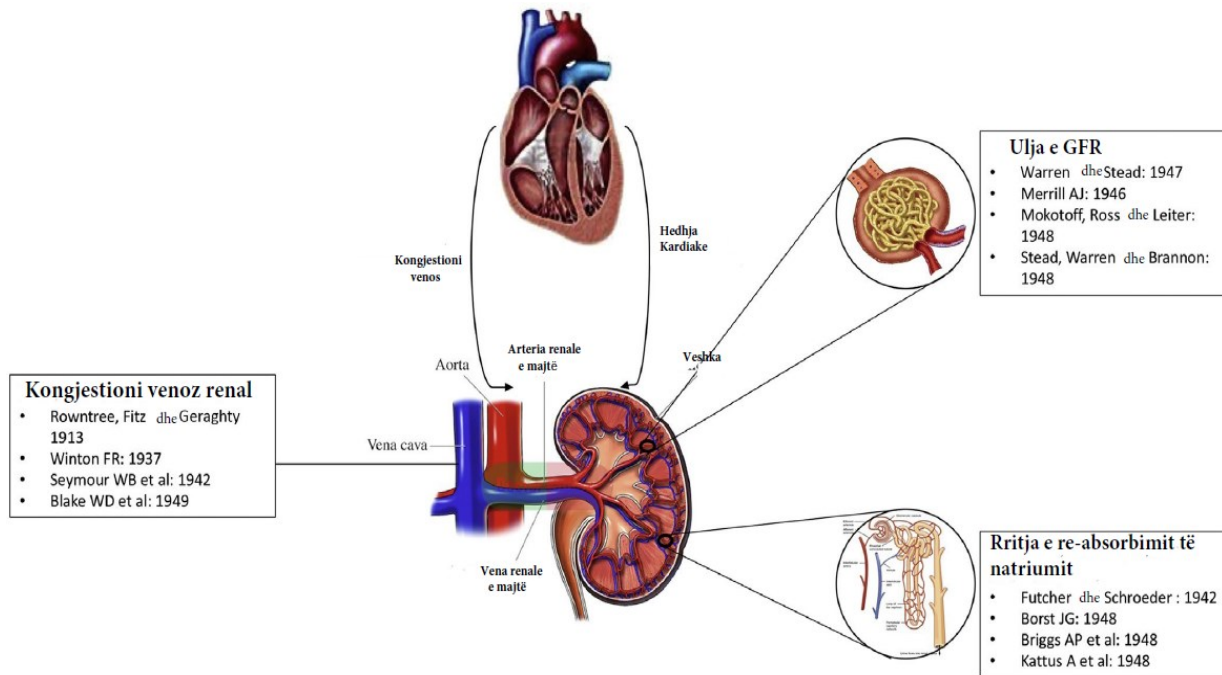
I HEREBY CERTIFY that I attended deceased from June 11, 1915, to Oct-3, 1915  
that I last saw her alive on Oct-3, 1915  
and that death occurred, on the date stated above, at 4:30 p.m.

The CAUSE OF DEATH was as follows:  
Cardio Renal Disease

**Figura 2.** Shëmbull i një certificate vdekjeje në Massachusetts 1915

Vëzhgimet mbi pasojat kardiake të sëmundjes kronike të veshkave vazhduan dhe u zgjeruan dhe më shumë. Gouley<sup>22</sup>, ishte i pari që përdori termin "*miokardiopatia uremike*". Në 1940 dhe 1944 Raab<sup>24</sup> propozoi që substancat kardiotoksike grumbulloheshin si pasojë e uremisë. Më vonë do të ishin Rössle<sup>25</sup>, Langendorf dhe Pirani<sup>26</sup> të cilët treguan se zgjerimi intersticial dhe fibroza ishin të zakonshme në zemrat e pacientëve që vdisnin nga uremia.

Do të ishte viti 1951, kur McCullough et al., do të vinin gurin e parë të themelit mbi sindromin kardioresnal, duke lënë ende të paqartë përkufizimin dhe klasifikimin e tij. Figura 3



**Figura 3.** Paraqitja e përkohshme e të dhënave eksperimentale nga shekulli 19 dhe fillimi i shekullit të 20-të në vendosjen e disa prej parimeve kryesore në efektet hemodinamike të sindromës kardiorrenale.

Në vitet 1990, u krijua një tablo më e plotë dhe e qartë mbi problemet kardiovaskulare në sëmundjen kronike renale (SRK) dhe pacientët me ESRD (faza përfundimtare e sëmundjes renale kronike), duke treguar se një pjesë e madhe e pacientëve që fillojnë dializën tashmë vuanin nga anomalitë dhe disfunksioni kardiak dhe se mbijetesa e këtyre pacientëve pas infarktimit të miokardit (MI) ishte e ulët<sup>23</sup>.

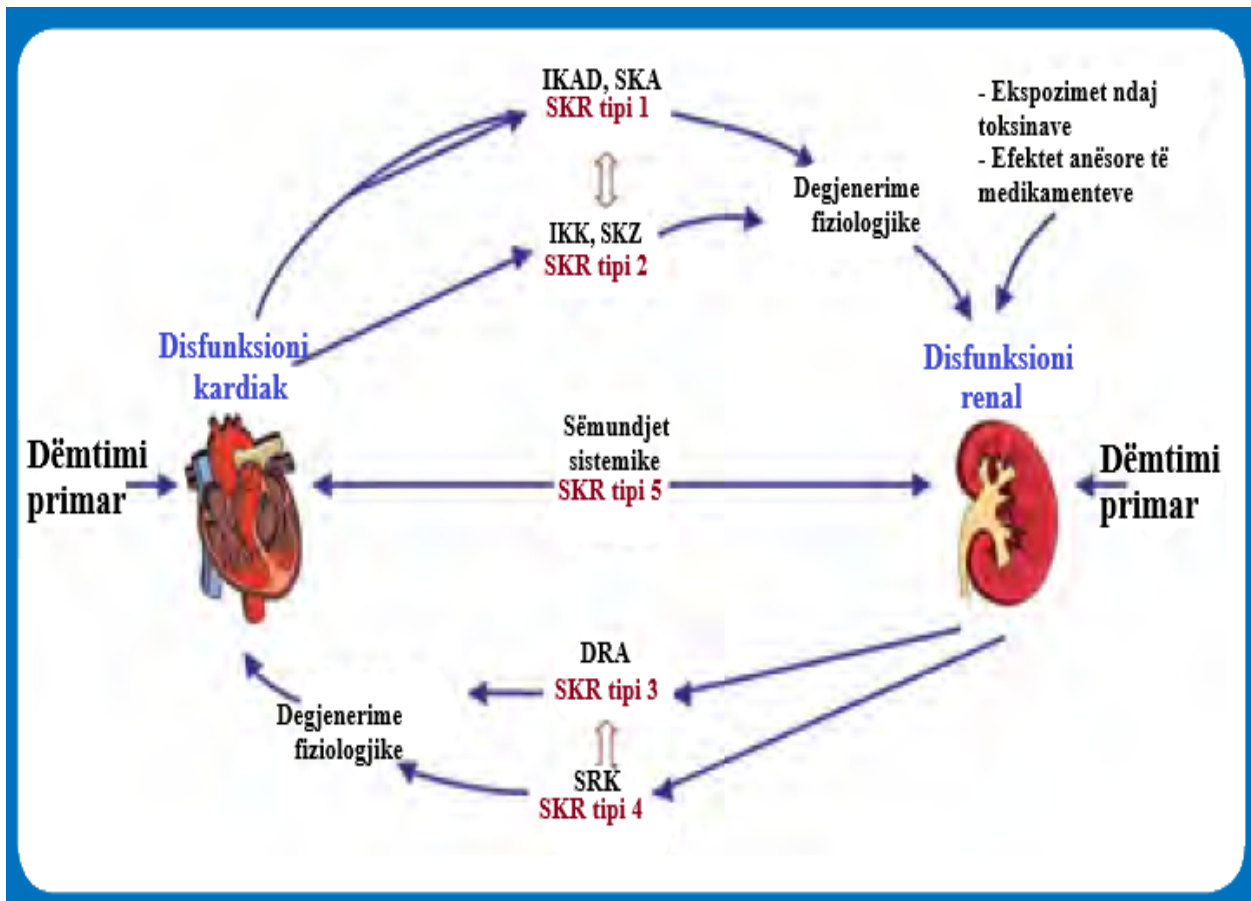
Fillimisht lidhja midis rritjes së riskut kardiovaskular dhe sëmundjes renale kronike u evidentua nga AHA, e cila publikoi një artikull në revistën *Hypertension and Circulation*<sup>27</sup>. Më pas do të ishin dy punime të publikuara në *New England Journal of Medicine*, të cilat do të evidentonin rritjen në mënyrë eksponenciale të efekteve anësore kardiovaskulare me rënien e funksionit renal, në mënyrë të veçantë në pacientët pas infarktimit akut të miokardit<sup>28</sup>. Kjo bëri që komuniteti mjekësor, të rriste gjithmonë e më shumë vëmendjen ndaj efekteve të rënies së funksionit renal dhe çrregullimeve kardiovaskulare<sup>29</sup>.

Në vitin 2004 Instituti Nacional i Zembrës, Mushkërisë dhe Gjakut, dha të parin qëndrim mbi SKR, dhe pse sipërfaqësor, ku SKR u pa si një faktor përkeqësues i insuficiencës kardiace kronike (IKK). Rënia e funksionit të veshkave, e pasuar me uljen e filtracionit glomerular (GFR), u pa si një faktor kontribues i përkeqësimit të situatës klinike në pacientët me IKK, pavarësisht terapisë.

Shtatori i 2008, do të ishte viti, ku sindromi kardiorrenal do të njihet si një entitet më vetë. Ronco dhe kolegët i tij në konferencën Dializa Akute Cilësore ( Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) së bashku me mjekët reanimatorë konkretizuan njohjen e Sindromit kardiorrenal (SKR), ku fenotipet kryesore ndaheshin në dy grupe madhore: **Kardiorrenal dhe Renokardiak sindrom**<sup>30</sup>.

Ata e përcaktuan SKR si një term gjithëpërfshirës që identifikon një çrregullim, "ku mosfunksionimi akut apo kronik i njërit organ mund të shkaktojë mosfunksionim akut ose kronik të organit tjetër" (Ronco et al., 2008).

Ndër vite autorë të ndryshëm, kishin këndvështrime të ndryshme mbi përkufizimin e këtij sindromi, por shumica e tyre u qartësuan në nëntor të 2012, në konferencën e rradhës së ADQI (Hasse et al., 2013). Sindromi u grupua në pesë nën tipe (Figura 4) për të lehtësuar njohjen dhe diagnostikimin më të qartë dhe më të shpejtë të tij. Sidoqoftë, ka ende debate mbi mekanizmin e saktë dhe fizpatologjinë e SKR. Shumë studime janë realizuar për identifikimin e hershëm të pacientëve me sindrom kardiorrenal si dhe trajtimin sa më efektiv të tyre që në fazat e hershme të sëmundjes. Organizata të ndryshme po bëjnë përpjekje për të krijuar një ekip ndërdisiplinar për të eksploruar sa më thellë këtë temë të vështirë. Në vitin 2011, u krijua Shoqata Kardiorrenale e Amerikës (CSRA) për të rritur ndërgjegjësimin në lidhje me këtë sindrom.



**Figura 4.** Tipet e Sindromit Kardiorrenal IKAD-insufienca kardiake akute e dekompenzuar; SKA-sindromi akut koronare; IKK-insufienca kardiake kronike; SKZ-sëmundjet koronare të zemrës; DRA, dëmtim akut i veshkave; SRK, sëmundje kronike e veshkave; SKR, Sindromi kaordiorrenal; dhe LVH

## 1. Sindromi kardiorrenal

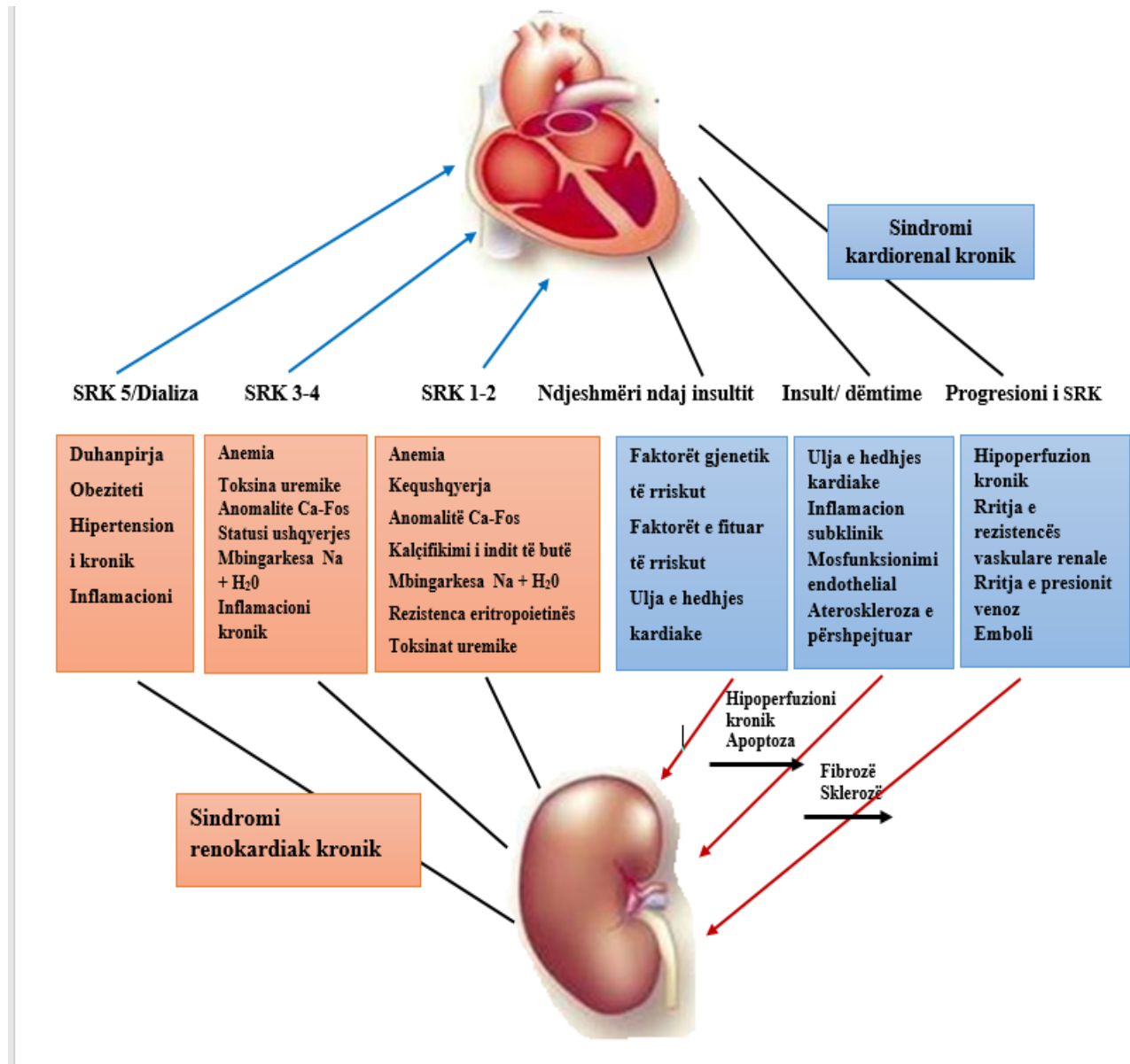
Përkufizimi i sindromit kardiorrenal është shumë i vështirë. Ai është një term “ombrellë” në fushën e mjekësisë dhe që përcakton çrregullimet e zemrës dhe veshkave me anë të të cilit "mosfunksionimi akut ose kronik i njërit organ mund të shkaktojë mosfunksionim akut ose kronik të organit tjetër" <sup>31</sup>.

Sindromi kardiorrenal ndahet në pesë tipe, bazuar në fizpatologjinë e tij. Tabela 5

Klasifikimi i Sindromit	Kardiorrenal <sup>32</sup>	Klasifikim sipas HATAMIZADEH ET AL <sup>33</sup>	
Tipi	<b>PËRKUFIZIMI</b>	<b>TIPI</b>	<b>MANIFESTIMET KLINIKE MADHORE</b>
Tipi 1	<b>Insuficienca kardiake akute e dekompenzuar ,që jep dëmtin renal</b>	<b>Hemodinamike</b>	<b>Sekondare nga ndryshimet hemodinamike</b>
Tipi 2	<b>Çrregullimet kronike kardiake që japin dëmtim renal</b>	<b>Uremike</b>	<b>Sekondare nga uremia</b>
Tipi 3	<b>Përkeqësim akut i funksionit renal, që jep dëmtim/disfunksion kardiak</b>	<b>Vaskulare</b>	<b>Kardiovaskulare dhe/ose renovaskulare</b>
Tipi 4	<b>Sëmundje renale kronike,që jep dëmtin kardiak, sëmundje/disfunksion kardiak</b>	<b>Neurohumorale</b>	<b>Sekondare nga çrregullimet acido-bazike dhe elektrolitike,ose disautonomia</b>
Tipi 5	<b>Gjëndjet sistemike, që japin njëkohësisht dëmtim dhe ose disfunksion renal dhe</b>	<b>Anemia dhe/ose metabolizmi i hekurit</b>	<b>Sekondare nga anemia dhe ose ndryshimet në metabolizmin e hekurit</b>
		<b>Metabolizmi mineral</b>	<b>Sekondare nga çrregullimet fosfo-kalçike</b>
		<b>-Malnutricion -Inflamacion -Kaheksia</b>	<b>Sekondare nga malnutricioni, kaheksia dhe gjëndja inflamatore</b>

**Tabela 5.** Klasifikimi Ronco et al. <sup>32</sup> siguron një qasje të bazuar në përkohshmërinë (akut vs kronik) dhe përfshirjen e organeve target, ndërsa klasifikimi i Hatamizadeh et al. <sup>33</sup> siguron një qasje të bazuar në fizpatologjinë dhe manifestimet klinike

Në praktikën klinike, identifikimi i organit që shkakton fillimin e sindromit kardiorrenal mbetet akoma sfidë. Të dyja këto organe bashkëpunojnë me njëra-tjetrën përmes një marrëdhënie të ndërvuarur, e cila arrin kulminacionin në sindromin kardiorrenal duke përfshirë dhe shumë sëmundje të tjera si: diabeti, hipertensioni, insuficienca kardiake, atheroskleroza, disfunksioni endotelial, anemia, çrregullimet e hekurit, dhe inflamacionit kronik. Figura 5



**Figura 5.** Korrelacioni klinik midis sëmundjeve renale dhe kardiake. Kjo është një përmbledhje e marrëdhënieve të ngushta midis tipareve kryesore të dështimit renal dhe përfshirjes ekuivalente të zemrës me përqëndrim të veçantë në efektet e uremisë në funksionin sistolik dhe diastolik të ventrikulit të majtë.

## 1.1 Klasifikimi i sindromit kardioresnal sipas nëntipeve

### 1.1.1 Tipi 1- Akut kardioresnal sindrom (AKS)

Tipi i parë karakterizohet nga humbja e shpejtë e funksionit kardiak, e cila çon në dëmtim renal akut (DRA). Dëmtimi akut i funksionit kardiak, mund të ndahet në katër nëntipe:

- *edema pulmonare me fraksion ejeksioni të ruajtur*
- *insuficiencia kardiake e dekompensuar*
- *shoku kardiogjenik*
- *insuficiencia e funksionit të ventrikulit të majtë*

Dekompensimi kardiak mund të jetë de novo ose i mbivendosur. Ulja e funksionit renal është e shpeshtë në këta pacientë, dhe janë më të predispozuar për dëmtim renal akut<sup>35</sup> (Tabela 6) DRA është më i rëndë në pacientët me ulje të funksionit të ventrikulit të majtë krahasuar me ato me funksion të ruajtur, incidenca e të cilës shkon  $\geq 70\%$ <sup>36</sup>.

Përkufizimi	GFR	Kreatinina në gjak	Volumi urinar
<b>RIFLE (2004)</b>	Rënie >25%	Rritje $\geq 50\%$ nga niveli bazë për < 7 ditë	<0.5ml/kg/h për 6 h
<b>AKIN (2007)</b>	—	Rritje >0.3 mg/dl ose $\geq 50\%$ brenda 48 h	<0.5ml/kg/h për më shumë se 6 h
<b>KDIGO (2012)</b>	—	Rritje >0.3 mg/dl brenda 48 h ose rritje rritje $\geq 50\%$ nga niveli bazë e ndodhur për < 7 ditë	<0.5ml/kg/h për 6 h

**Tabela 6.** Klasifikimi i DRA. RIFLE – Risk, Injury-dëmtim, Failure –insuficiencë, Loss - humbje e funksionit, End-stage renal disease(ESRD)- stad-përfundimtar i sëmundjes renale; AKIN—Acute Kidney Injury Network.

### 1.1.2 Epidemiologjia e sindromit kardioresnal tipi 1

Dëmtimi renal është i shpeshtë në pacientët me insuficiencë kardiake akute ose kronike<sup>37,38,39</sup>. Një meta – analizë ka treguar  $\frac{1}{3}$  e këtyre pacientëve janë me sëmundje renale kronike<sup>40</sup>. Një studim tjetër sugjeroi që mbi 50% e pacientëve me insuficiencë kardiake kanë ulje të filtrimit glomerular (GFR) <60 ml/min, ndërsa një ulje e ngjashme e GFR vërehet në vetëm 4.5% të popullatës së përgjithshme<sup>41</sup>. Për më tepër, studime të tjera kanë raportuar se SKR tipi 1 ndodh në 25–33% të pacientëve me insuficiencë kardiake akute të dekompensuar (IKAD)<sup>42</sup>.

Administrimi intravenoz i diuretikëve, mbetet linja e parë terapeutike për IKAD dhe aktualisht është e përshkruar në 90% të pacientëve të hospitalizuar<sup>43</sup>. Terapi të ngjashme përshkruhen dhe në studimet e realizuara në Japoni<sup>44</sup>.

Studimet vëzhguese kanë treguar një marrëdhënie midis diuretikëve me dozë të lartë dhe rritjes së vdekshmërisë dhe sëmundshmërisë<sup>45</sup>. Është mjaft e rëndësishme të theksohet, se prania e DRA në pacientët me insuficiencë kardiake IKAD, shoqërohet me përkeqësim të ecurisë klinike<sup>46</sup> dhe përshpejton përparimin e insuficiencës kardiake. Kështu, identifikimi i hershëm i pacientëve me rrezik të lartë për SKR tipi 1 është klinikisht mjaft i rëndësishëm.

### ***1.1.3 Fizpatologjia e SKR tipi 1***

Mekanizmat shkaktar të dëmtimit renal akut janë të shumta dhe mjaft komplekse. Faktorët hemodinamikë luajnë rolin thelbësor në fizpatologjinë e këtij tipi. Më kryesorja është ulja e perfuzionit renal (ishemia renale), e pasuar me ulje të filtracionit glomerular. Profilet hemodinamike janë të ndryshme<sup>47</sup>. Dy janë modelet e propozuara: modeli **“të ftohtë”** dhe modeli ***i lagësht***<sup>47</sup>.

Në pacientët me model “të ftohtë”, ulja e vëllimit efektiv qarkullues është shkaktari kryesor hemodinamik. Ky vëllim i ulur shprehet me rënien e qarkullimit renal si pasojë e aktivizimit të sistemit reninë-angiotenzinë- aldosteron (RAAS) dhe aktivizimin e sistemit nervor sistemik (SNS), duke shkaktuar vazokonstriksion në arteriolat aferente, ulje të perfuzionit renal dhe ulje të presionit të perfuzionit glomerular<sup>48</sup>.

Në pacientët me model të “lagësht” kemi një rritje të theksuar të presionit venoz qëndror, si pasojë e rritjes së parangarkesës kardiake. Rritja reflektohet direkt në qarkullimin venoz renal<sup>49</sup> dhe presionin e perfuzionit renal, duke rritur presionin intersticial dhe çon në kolaps tubular dhe rënie progresive të filtracionit glomerular<sup>50</sup>.

Mekanizmat jo-hemodinamikë që përfshihen në SKR e tipit 1 janë (Figura 6):

- Aktivizimi i sistemit nervor simpatik (SNS)
- Aktivizimi i aksit reninë-angiotenzinë-aldosteron
- Stresi oksidativ
- Inflamacioni kronik<sup>51</sup>

Stresi oksidativ është tipari dallues i SKR tipi 1, si pasojë e rritjes së specieve reaktive në qarkullim (ROS) dhe atyre reaktive të nitrogjenit (RNS), shoqëruar kjo me rritjen e nivelit të interleukinës-6 (IL-6)<sup>52</sup>.





**Figura 6.** Fizpatologjia e sindromit kardioresenal: mekanizmat jo-hemodinamike

Epiteli tubular renal preket më shumë nga dëmtimet ishemike, duke dhënë apoptozë qelizore dhe nekrozë, e cila çon në humbjen e strukturës dhe funksionit të qelizave epiteliale renale<sup>53</sup>. Kjo është arsyeja kryesore e dëmtimit qelizor në DRA, e cila ka lidhje të fortë me aktivizimin e sistemit inflamator dhe apoptozën e qelizave renale<sup>54</sup>.

DRA është një faktor i pavarur risku në këtë grup popullate. Arsyeja vjen pasi rënia e funksionit renal nuk sillet vetëm si markues i ashpërsisë së sëmundjes, por edhe si bashkëshoqëruese e aktivizimit të inflamacionit.

Dëmtimi renal akut, thellon dhe më shumë hipoperfuzionin renal. Kjo është arsyeja pse kardiologët duhet të vlerësojnë që në fillim uljen ose jo të funksionit kardiak dhe rritjen e presionit venoz qëndror, pasi këto ndryshime çojnë drejt kongjestionit renal. Kjo është arsyeja pse përgjigja ndaj diuretikëve është e ulur, e cila është pasoja e dytë e rëndësishme në tipin e parë të SKR<sup>55</sup>. Administrimi në doza të mëdha i diuretikëve mund të përkeqësojë më shumë funksionin renal dhe të shërbejë si një mekanizëm shtesë jatrogjenik. Administrimi i diuretikëve duhet të bëhet në bazë të:

- funksionit renal
- presionit sistolik
- markuesve të DRA

Administrimi i vazhdueshëm i diuretikëve nëpërmjet shiringës elektrike, përbën avantazh<sup>56</sup> në trajtimin e kësaj grup popullate. Në rastet kur mbingarkesa volumore persiston, pavarësisht trajtimit adekuat me diuretikë është e këshillueshme realizimi i ultrafiltracionit.

Në pacientët të cilët i nënshtrohen rivaskularizimit koronar apo ndërhyrjeve kardiake, rritja e nivelit të kreatininës dhe pse në përqindje të vogël ( $\geq 0.3\text{mg/dl}$  nga vlera bazë), shoqërohet me rritje të hospitalizimit dhe vdekshmërisë<sup>57</sup>. Në këtë kontest rritja e kreatininës nuk shpreh vetëm dëmtimin renal akut, por ky i fundit sillet si një përshpejtues i dëmtimit kardiovaskular nëpërmjet aktivizimit neurohormonal, imunologjik dhe inflamator<sup>58</sup>.

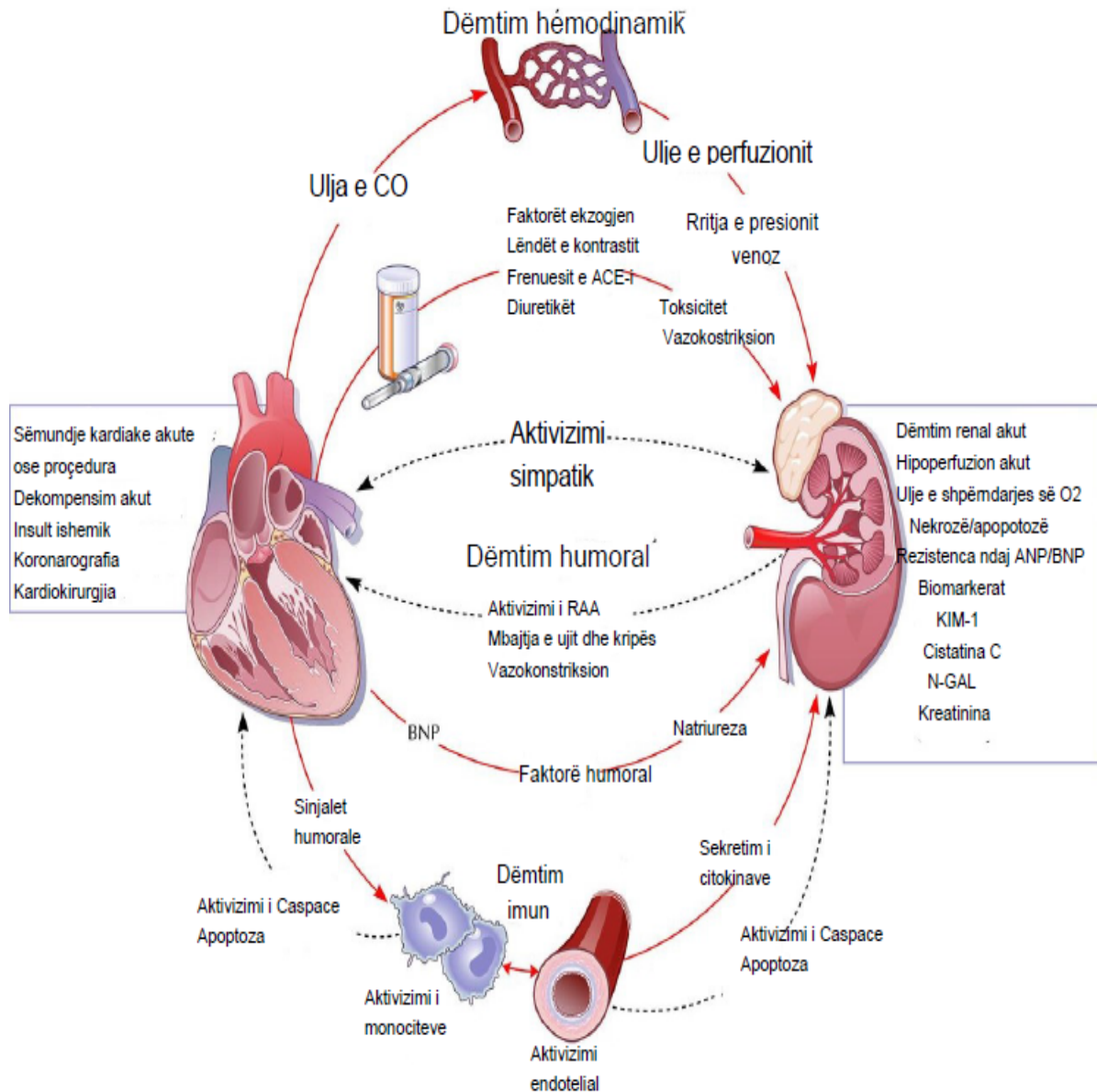
Një kujdes mjaft të veçantë duhet të kemi dhe për pacientët të cilët i nënshtrohen ekzaminimeve me lëndë kontrasti (koronarografisë, angio-CT-koronare), pasi përdorimi i lëndëve të kontrastit mund të çojë ose të dëmtojë më shumë funksionin renal. Diskutimi mbi këtë temë është mjaft i gjerë, dhe nuk është pjesë e kësaj doktorature, por mund të themi që bën pjesë në grupin e popullatës me rrezikshmëri dhe probabilitet të lartë, për të shkaktuar nefropati nga kontrasti.

Prania e DRA me apo pa rritje të vlerave të kaliumit, prek cilësinë e pacientit me SKR tipi 1. Dhënia e frenuesve të enzimës së konversionit (ACE-inhibitors), bllokuesve të receptorëve të angiotenzinës II (ARBs) dhe antagonistëve të aldosteronit është mjaft e kufizuar, për shkak të rritjes së shkallës së dëmtimit renal dhe hiperkalemisë që këto preparate mund të shkaktojnë. Prandaj duhet të jemi mjaft të kujdesshëm dhe të realizojmë një monitorim sa më të ngushtë të funksionit renal dhe vlerave të kaliumit pasi të mirat (benefitet) e trajtimit me këto preparate, shumë herë mund të tejkalojnë vlerën e riskut.

Administrimi i beta bllokuese, në këtë nën-grup popullate zakonisht nuk është i këshillueshëm në fazat e para të sëmundjes, për shkak të ekskretimit renal të tyre dhe është më e favorshme (optimale) pritja deri në momentin e stabilizimit të pacientit.

Diagnostikimi i hershëm i dëmtimit renal akut në sindromin kardiorrenal tipi 1, mbetet akoma një sfidë. Markuesit klasik të DRA, si niveli i kreatininës, diureza apo proteinuria janë të pamjaftueshme për të parandaluar apo mbrojtur dëmtimin renal<sup>59</sup>.

Sindromi kardiorrenal tipi i 1, përfshin një grup popullate me rrezikshmëri dhe vdekshmëri të lartë dhe kërkon praninë e një grupi multidisiplinar ku të përfshihen mjekët kardiolog, nefrolog, reanimator dhe kardiokirurgë, për një diagnostikim sa më të hershëm dhe një ecuri sa më të mirë të pacientëve (Figura 7).



**Figura 7.** Diagrama ilustron dhe përmbledh ndërveprimet kryesore patofiziologjike midis zemrës dhe veshkave në sindromin kardiorrenal tip 1 ose "SKR akute" (përkeqësim i papritur i funksionit kardiak, p.sh, shoku akut kardiogjenik ose dekompensimi akut i dështimit kardiak

## 1.2 Sindromi Kardiorrenal tipi 2

Sindromi kardiorrenal tipi 2 karakterizohet nga sëmundjet kronike kardiake të cilat shkaktojnë sëmundje renale kronike (Figura 7). Sëmundjet kronike kardiake dhe ato renale shpeshherë bashkë-ekzistojnë dhe zbulimi i njëres mund të çojë në zbulimin e sëmundjes bashkë-ekzistuese<sup>60</sup>. Kjo gjë shumë herë vështirëson klasifikimin e sindromit kardiorrenal, kryesisht me atë të tipit të parë dhe të katërt<sup>61</sup>. Rënia e funksionit renal në pacientët me insuficiencë kardiake kongjestive është e lidhur me rritjen e hospitalizimit dhe ecurinë e pacientëve<sup>62</sup>.

### 1.2.1 Epidemiologjia

Prevalenca e disfunkcionit renal në pacientët me insuficiencë kardiake shkon deri në 25%. Është vënë re që, rënia minimale e filtracionit glomerular rrit në mënyrë sinjifikative vdekshmërinë<sup>63</sup>. Ky sindrom është mjaft i zakonshëm në pacientët me insuficiencë renale dhe prek rreth 63% të pacientëve të hospitalizuar<sup>64</sup>. Faktorë të tjerë predispozues janë; moshë e madhe, hipertensioni, Diabeti Mellitus, sindromi koronar akut (Tabela 7).

Faktorët e riskut në zhvillimin dhe SKR përkeqësimin e funksionit renal në tipi 1 dhe 2	
Sëmundje renale kronike	Histori për insuficiencë kardiake
Hipertensioni	Sëmundje koronare
Diabeti Mellitus	Kardiomiopatia ishemike
Moshë e madhe	Edemë pulmonare
Histori për dëmtim renal akut	Hipertension pulmonar

**Tabela 7.** Faktorët e riskut në zhvillimin dhe përkeqësimin e funksionit renal në SKR tipi 1 dhe 2

Çrregullimet kardiake, përfshijnë një numër të madh patolojish si insuficienca kardiake me fraksion ejeksioni të ruajtur ose jo, sëmundjet ishemike të zemrës (SIZ), fibrilacionin atrial, vendosjen e paisjeve në asistencën e ventrikulit të majtë (LVAD), etj. Si pasojë e përmirësimit të terapive kardiake vdekshmëria nga sëmundjet kardiovaskulare sot është ulur ndjeshëm<sup>65</sup> dhe rrjedhimisht është rritur prevalenca e sëmundjeve kardiake kronike<sup>66</sup>.

Në një analizë post-hoc të SOLVD study u pa se, prevalenca e SRK (klirensi i kreatininës  $\leq 60$  ml / min) ishte rreth 26%. Pacientët me vlerë kreatinine  $\geq 2$  mg / dl, nuk ishin të përfshirë në studim. Sëmundja renale kronike prezente, dhe pse në fazat e para shoqërohej me një risk të shtuar të vdekshmërisë nga të gjitha shkaqet<sup>67</sup>.

Studimi i cili nënvizoi më së miri rëndësinë e SRK në pacientët me sëmundje kardiake, ishte një analizë retrospektive me 118 465 pacientë të hospitalizuar me dekomensim kardiak. Në këtë grup pacientësh, vetëm 9% e tyre kishin funksion renal normal gjatë hospitalizimit, ndërsa 56% kishin GFR midis 60 dhe 15 ml / min / m<sup>2</sup><sup>68</sup>. Siç u pa dhe në SKR tipi 1 disfunksioni renal lidhet me vdekshmërinë gjatë shtrimit dhe rritjen e ditë-qëndrimit<sup>68</sup>. Marrëdhënia midis SKV pre-ekzistuese dhe progresionit të SRK u nxor në pah dhe më shumë nga Elsayed dhe kolegët në një studim me 14,000 pacientëve që bashkuan të dhënat nga 2 studime epidemiologjike (Studimi i Riskut të Atherosklerozës në Komunitete dhe Studimi i Shëndetit Kardiovaskular) për të vlerësuar faktorët e rrezikut për atherosklerozë. SKV bazë, ishte e pranishme në 12.9% të pacientëve, dhe ishte e lidhur fort me një rënie të GFR  $\geq 15$  ml / min / m<sup>2</sup> në 34% të popullsisë gjatë ndjekjes 9-vjeçare<sup>69</sup>.

### 1.2.2 Fizpatologjia

Sëmundjet kardiake kronike karakterizohen nga ulja e perfuzionit renal për një kohë të gjatë, e cila predisponon zhvillimin e sëmundjeve mikro dhe makro vaskulare.

Të dhënat studimore mbi fizpatologjinë e sindromit kardiorrenal tipi 2, janë të pakta. Vetëm hipoperfuzioni nuk e justifikon dëmtimin renal tek këta pacientë. Mendohet se mekanizmi shkaktar të jetë “cyanotic nephropathy”, e cila vërehet në pacientët me sëmundje të lindura të zemrës, ku sëmundjet kardiake i paraprijnë dëmtimit renal. Aktivizimi i sistemit neurohormonal, hipoperfuzioni renal, kongjestionimi venoz, atherosklerozja, inflamacioni dhe stresi oksidativ janë mekanizmat fizpatologjikë më të rëndësishëm në sindromin kardiorrenal tipi 2<sup>70</sup>.

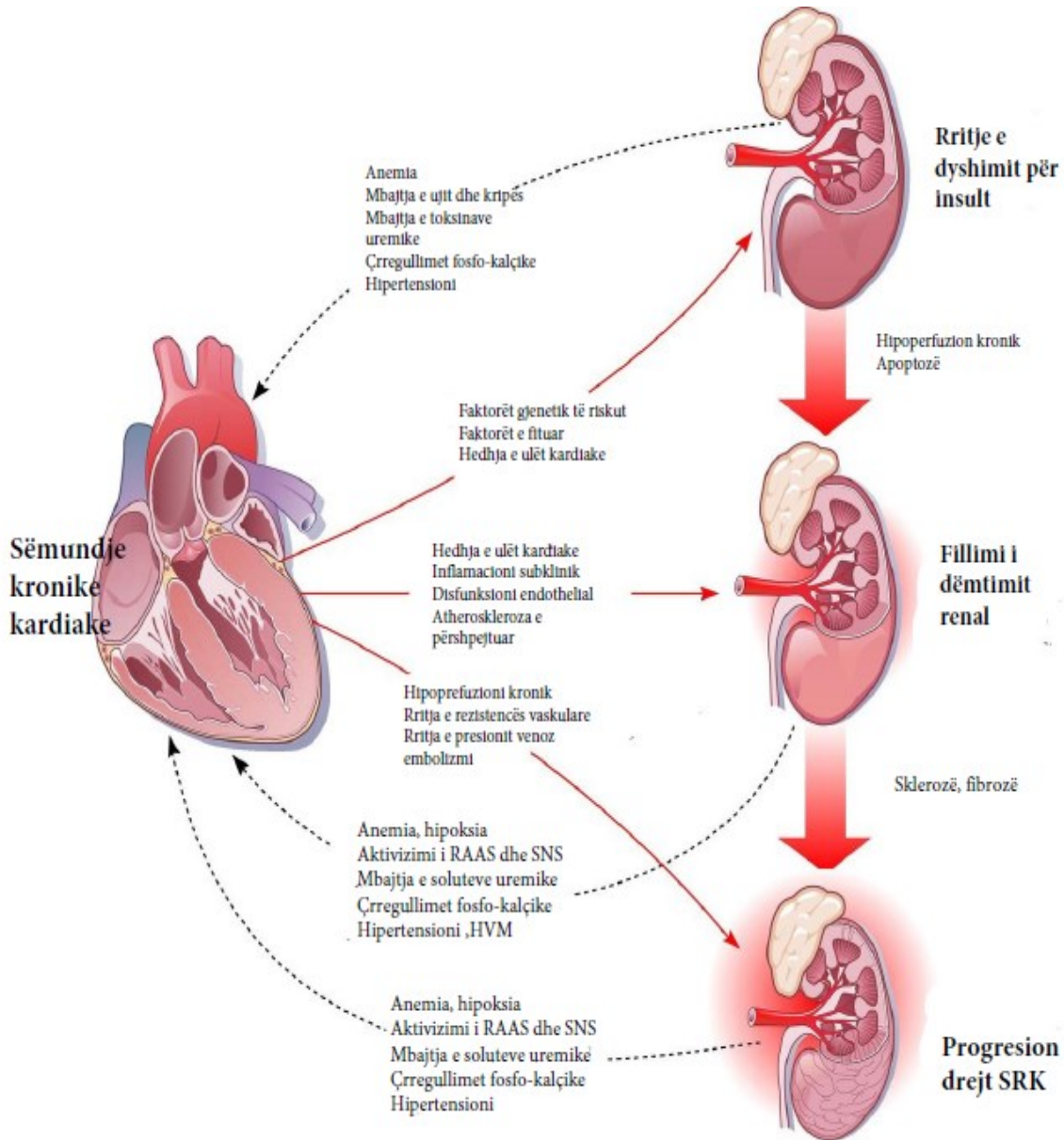
Çrregullimet neurohormonale rrisin prodhimin e mediatorëve vazokonstriktore si: epinefrina, endotelina e angiotenzina, dhe alterojnë sensitivitetin apo çlirimin e mediatorëve vazodilatatore endogjene si peptidi natriuretik dhe oksidi nitrik.

Pacientët me insuficiencë kardiake kanë rritje të nivelit të angiotenzinës-II qarkulluese. Ndryshimet në qarkullimin intraglomerular çojnë në ndryshimin e podocitëve dhe në sklerozë fokale segmentare, të cilat lidhen shpesh me aktivizimin e sistemit simpatik dhe aktivizimin e aksit reninë-angiotenzinë-aldosteron (RAA)<sup>71</sup>. Janë pikërisht aktivizimi i vazhdueshëm i sistemit reninë-angiotenzinë-aldosteron dhe i sistemit nervor simpatik, aktorët kryesorë që kontribuojnë në progresionin e sëmundjes kronike të veshkave në tipin 2-të SKR<sup>72</sup>.

Vitet e fundit është vënë re shtimi i interesit mbi rolin patogenetik të mungesës së eritropoetinës, në këtë sindrom. Është e njohur që pacientët me insuficiencë renale kanë ulje të prodhimit të eritropoetinës. Aktivizimi i receptorëve të saj në zemër, e mbron atë nga apoptoza, fibroza dhe inflamacioni. Të dhënat paraprake nga studimet e ndryshme kanë treguar se përdorimi i stimuluesve të eritropoetinës në pacientët me insuficiencë kardiake, sëmundje renale kronike dhe anemi, ka rezultuar me përmirësim të funksionit kardiak, reduktim të masës së ventrikulit të majtë dhe ulje të peptidit natriuretik të tipit B.

Inflamacioni i vazhdueshëm i shkaktuar nga dekomensimi i vazhdueshëm i kardiak është gjithashtu përgjegjës për përparimin e SRK në Insuficiencën Kardiake Akute të Dekompensuar<sup>73</sup>.

Sëmundja renale kronike është mjaft e shpeshtë në pacientët me insuficiencë kardiace. Ajo është një faktor prognostik negativ si në disfunkcionin sistolik dhe atë diastolik të ventrikulit të majtë si dhe në vet insuficiencën kardiace<sup>74</sup>. Të dhënat e studimeve klinike, tregojnë që duhet të kemi më shumë kujdes në uljen e faktorëve të riskut dhe zgjedhjen e medikamenteve, për shkak të efekteve anësore që ato japin mbi funksionin renal.



**Figura 8.** Ndërveprimet fizpatologjike midis zemrës dhe veshkave në sindromin kardiorrenal tip 2 (SKR) ose "SKR kronike" (anomalitë kronike të funksionit kardiak, p.sh, sëmundje kronike të zemrës shkaktojnë sëmundje kronike progresive të veshkave (SRK). Ilustrim me figura nga Rob Flewell. HVM = hipertrofia e ventrikulit të majtë; RAAS = sistemi renin angiotensin aldosterone, SNS = sistemi nervor simpatik

### 1.3 Sindromi kardioresnal tipi 3

Sindromi kardioresnal tipi 3 karakterizohet nga përkeqësimi i shpejtë i funksionit renal (psh. DRA, ishemi akute, glomerulonefritet) i cili shkakton disfunksion akut kardiak (psh, insuficiencë kardiake, aritmi, ishemi etj).

#### 1.3.1 Epidemiologjia

Dëmtimi akut renal si shkaktar i disfunksionit kardiak, shihet më së shumti dhe ka një frekuencë më të lartë në pacientët që trajtohen në kujdesin intensiv (reanimacion). Ky entitet mund t'i atribuohet çrregullimeve metabolike që shihen në DRA, mbingarkesës volumore ose efekteve të aktivizimit të kaskadës së inflamacionit mbi miokardin<sup>75</sup>. Pacientët me DRA, të hospitalizuar në terapi intensive kanë rritje të vdekshmërisë së bashku me insuficiencën kardiake deri në 54%<sup>76</sup>. Duke përdorur kriteret sipas RIFLE (Tabela 8), dëmtimi akut renal në terapinë e kujdesit intensiv ka një prevalencë rreth 35%<sup>40</sup> kundrejt 9% në pacientët e hospitalizuar.

Tabela 1. Rreziku, lëndimi, dështimi, humbja e funksionit të veshkave dhe klasifikimi i sëmundjes së veshkave në fazën përfundimtare (RIFLE) [8]<sup>a</sup>

Klasa	GFR	UO
Rreziku	↑ SCr × 1.5 or ↓ GFR >25%	<0.5 mL/kg/h × 6 h
Demtimi	↑ SCr × 2 or ↓ GFR >50%	<0.5 mL/kg/h × 12 h
Deshtimi	↑ SCr × 3 or ↓ GFR >75% ose nese baza SCr ≥353.6 μmol/L (≥4 mg/dL) ↑ SCr >44.2 μmol/L (>0.5 mg/dL)	<0.3 mL/kg/h × 24 h ose anuria × 12 h
Humbja funksionit të veshkës	Humbje e plotë e funksionit të veshkave >4 javë	
Veshka në fazën përfundimtare të sëmundjes	Humbje e plotë e funksionit të veshkave >3 muaj	

<sup>a</sup>GFR, shkalla e filtrimit glomerular; UP, prodhimi i urinës; SCr, kreatinina në serum.

#### Tabela 8. Klasifikimi sipas RIFLE

Wu dhe kolegët e tij<sup>77</sup> hodhën dritë mbi efektet afatgjate kardiovaskulare të DRA. Në rreth 10.000 pacientë të përfshirë në studim, të cilët paraqitën DRA dhe kishin nevojë për terapi renale zëvendësuese- dializë, u vu re se rreziku i zhvillimit të sëmundjeve koronare ishte më i lartë në grupin e pacientëve të cilët mëpas u bënë të varur nga dializa. Nga një përmbledhje sistematike

e realizuar nga 25 studime u zbulua se: DRA shoqërohet me një rritje prej ~86% të riskut për vdekshmëri kardiovaskulare dhe 38% rritje të riskut ndaj ngjarjeve të mëdha kardiovaskulare: goditje në tru (stroke), infarkt akut të miokardit (IAM), insuficiencë kardiake kronike (IKK) dhe vdekshmëri kardiovaskulare<sup>78</sup>.

### 1.3.2 Fizpatologjia

DRA dëmton zemrën në forma të ndryshme, pa ndonjë hierarki specifike të njohur deri më tani. Disfunksioni kardial akut si pasojë e DRA, lidhet me rritjen inflamatore, stresin oksidativ dhe sekretimin e neurohormoneve<sup>79</sup> (Figura 8). Shkaktarë të tjerë që përfshihen në këtë sindrom:

- *mbingarkesa volumore*
- *acidoza metabolike*
- *çrregullimet elektrolitike si: hiperkalemia dhe hipokalçemia*

Disfunksioni i ventrikulit të majtë dhe fibroza kardiake janë gjetjet më të shpeshta në pacienët me DRA<sup>80</sup>. Dëmtimi renal akut ndikon direkt dhe indirekt në funksionin kardial.

#### *a. Ndikimi direkt i dëmtimit renal akut në funksionin kardial*

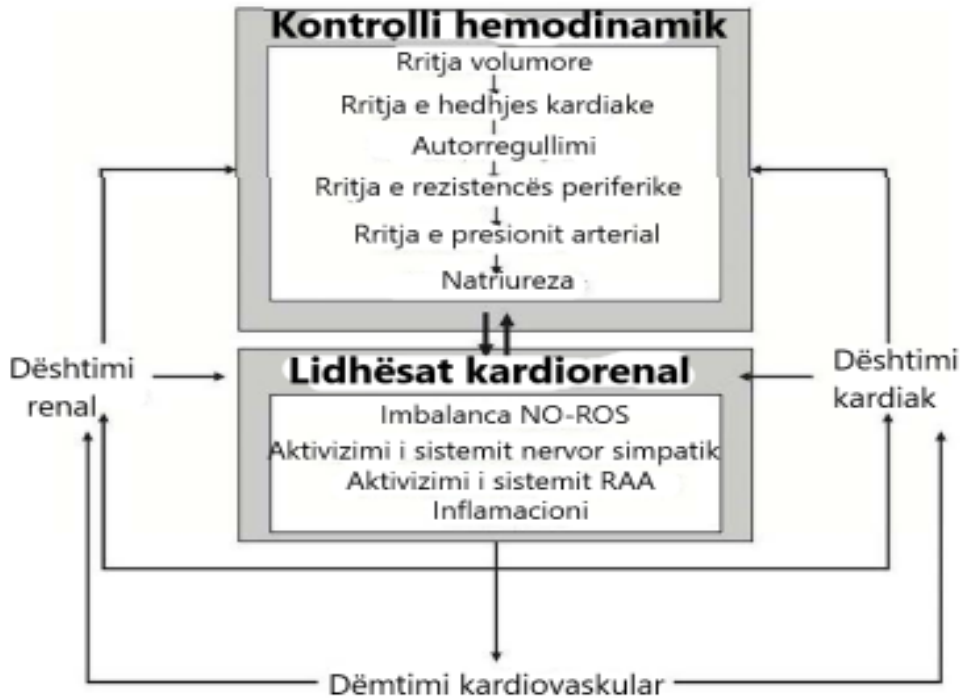
Ndërveprimet fizpatologjike midis zemrës dhe veshkës realizohen me anë të “lidhësave kardio-renal”<sup>81</sup> (Figura 9) ku përfshihen modulatorët imun (citokinat pro dhe anti- inflamatore, çlirimi i kemiokinave), aktivizimi i sistemit nervor simpatik, aktivizimi i sistemit renin-angiotenzin-aldosteron dhe aktivizimi i kaskadës së koagulimit<sup>82,83</sup>. Çlirimi i tumor nekrosis faktor  $\alpha$ , interleukinës-1 dhe interleukinës-6 si pasojë e DRA, së bashku me citokinat e tjera dhe interferon  $\alpha$ -ën kanë veprim direkt kardial, si në uljen e fraksionit të ejeksionit të ventrikulit të majtë dhe në rritjen e volumit sistolik dhe diastolik të ventrikulit. Çlirimi i citokinave ndikon direkt në qelizat miokardiake duke vepruar si inotrop negativ<sup>84</sup>.

Rritja e sekretimit të norepinefrinës si pasojë e aktivizimit të SNS, dëmton aktivitetin e miokardit në disa mënyra: efekti i drejtpërdrejtë i norepinefrinës është dëmtimi i metabolizmit të  $Ca^{2+}$ , rritja e kërkesës për oksigjen të miokardit, që mund të çojë në ishemi kardiake, stimulim të  $\alpha$ 1-receptorëve dhe aktivizim të RAAS.

Aktivizimi i RAAS çon në çlirimin e angiotenzinës II, e cila shoqërohet me vazokonstriksion sistematik dhe rritje të rezistencës vaskulare; gjithashtu angiotensina II në vetvete ndikon drejtpërdrejt në hipertrofinë qelizore dhe apoptozën.<sup>85</sup> Aktivizimi i RAAS mund të jetë përgjegjës dhe për uljen e përgjigjes ndaj bradikininave, adenozinës dhe L-argininës<sup>86</sup>. Modelet eksperimentale në kafshë kanë ilustruar sesi kaskada e inflamacionit në DRA, kontribuon në ndryshimin e përshkueshmërisë së enëve të gjakut në mushkëri, e cila çon në edemë intersticiale dhe mikro-hemorragji pulmonare<sup>86</sup>.

Apoptoza e qelizave të miokardit dhe aktivizimi i neutrofileve janë shkaktarët kryesorë fizpatologjikë të dëmtimit kardial dhe infarktut akut të miokardit pas dëmtimit renal<sup>87</sup>.



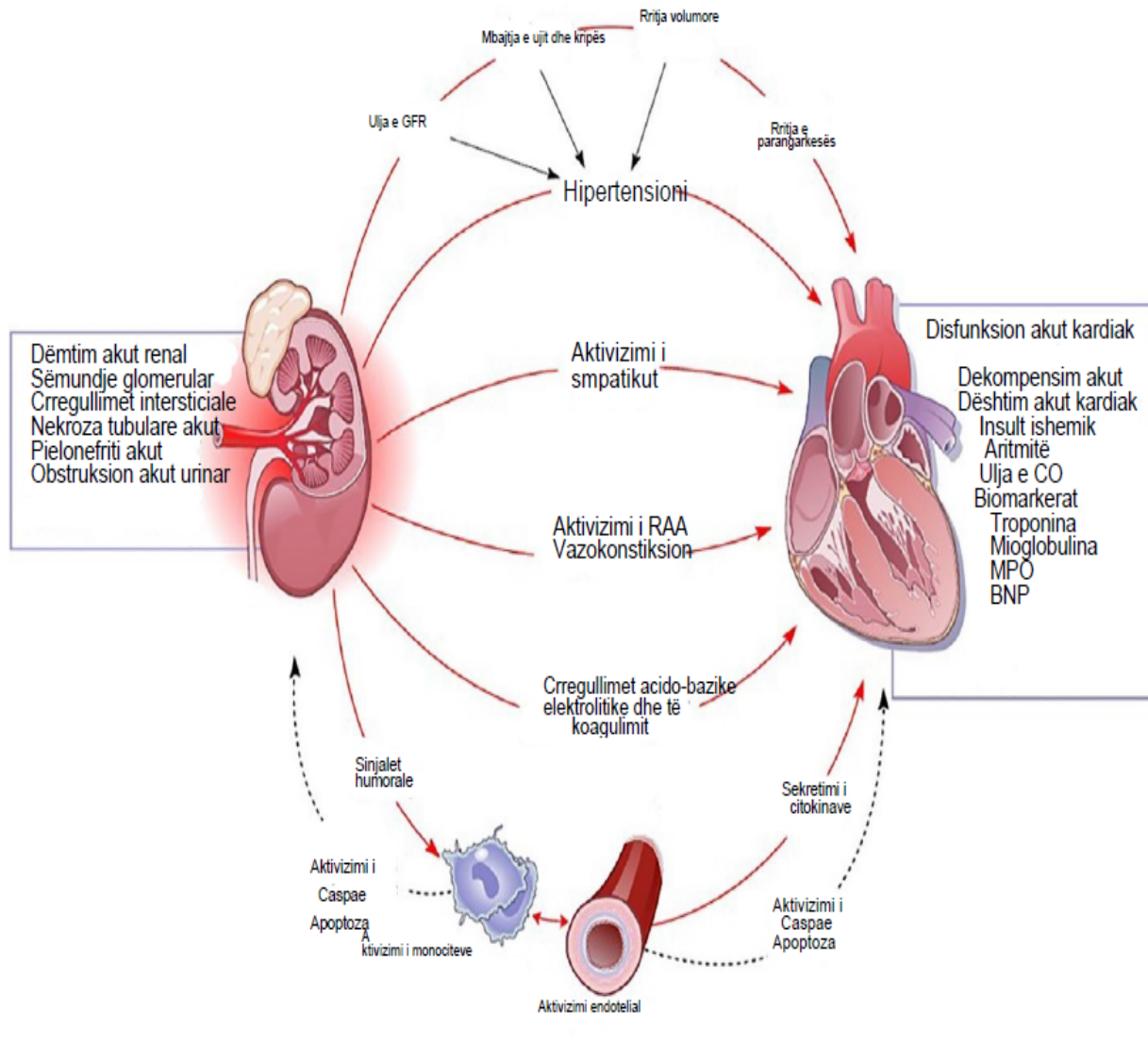


**Figura 9.** Modeli i Guyton mbi lidhësit kardiorrenal, mbi shkaktarët e dëmtimeve kardiovaskulare në zemër dhe veshka.

### ***b. Ndikimi jo direkt i DRA në funksionin kardial***

Dëmtimi renal akut, mund të shoqërohet me ulje të diurezës, duke shkaktuar mbingarkesë volumore, dhe edemë pulmonare. Hiperkalemia bashkëshoqëruese është e shpeshtë në DRA. Ajo mund të shkaktojë aritmi deri në arrest kardial. Gjendja e uremisë ndikon në kontraktilitetin e qelizave miokardiake<sup>88</sup> dhe mund të shoqërohet me perikardit<sup>89</sup>. Acidoza metabolike jep vazokonstriksion pulmonar e cila në disa raste mund të çojë deri në insuficiencë kardiake të djathtë<sup>90</sup>.

Biomarkuesit kardial sensitiv dhe specifik si troponina dhe BNP, japin një ndihmesë të madhe në diagnostikimin e hershëm të çrregullimeve kardiovaskulare në SKR tipi 3<sup>91,92</sup>. Terapia renale zëvendësuese është një nga format e mjekimit në SKR tipi 3.



**Figura 10.** Diagram ilustron dhe permbledh ndërveprimet fizpatologjike midis veshkës dhe zemrës në sindromin kardiorrenal tipi 3 ose "sindromi akut renokardiak" (përkeqësimi i papritur i funksionit renal, psh., dështimi akut i veshkave ose glomerulonefriti) që shkaktojnë çrregullim akut kardiak (p.sh., dështimi i zemrës, aritmi, edemë pulmonare). MPO = myeloperoxidase; GFR = shkalla e filtracioni glomerular; RAAS = renin-angiotensin-aldosterone sistemi; BNP-peptidi brain natriuretik.

## 1.4 Sindromi kardioresnal tipi 4

Sindromi kardioresnal tipi 4 karakterizohet nga sëmundjet renale kronike të cilat çojnë në uljen e funksionit kardiak, hipertrofinë e ventrikulit të majtë, disfunkcion diastolik, si dhe rrit riskun për çrregullime kardiovaskulare. Ai njihet ndryshe dhe si *sindromi renokardiak*.

Dëmtimi renal reflektohet si nga ana strukturore e veshkave ashtu dhe nga vlerat e biomarkuesve esencialë renal (psh, kreatinina) apo dhe nga ndryshimet në sedimentin urinar (psh, proteinuria).

### 1.4.1 Epidemiologjia

Evidenca të shumta klinike kanë treguar lidhjen e fortë midis uljes së filtracionit glomerular apo dhe pranisë së proteinurisë në rritjen e riskut kardiovaskular. Kjo reflektohet dhe në vdekshmërinë e lartë të kësaj grup popullate krahasuar me popullatën në përgjithësi. Më shumë se 40% e vdekjeve në pacientët në stadin e pestë të sëmundjes renale kronike, vijnë si rezultat i sëmundjeve kardiovaskulare<sup>94</sup>. Mortaliteti dy vjeçar pas infarktut akut të miokardit tek këto pacientë shkon në rreth 50%<sup>48</sup> e krahasuar kjo me popullatën normale ku vdekshmëria pas 10 vitesh shkon në 25%. Kjo konfirmon faktin që pacientët me SRK kanë një risk të lartë vdekshmërie që shkon nga 10 deri në 20 herë më shumë se popullata pa SRK. Vdekshmëria i atribuohet kryesisht dëmtimeve kardiovaskulare, të cilat janë më të shprehura në stadet e avancuara të sëmundjes dhe kryesisht në pacientët me terapi renale zëvendësuese-dializë. Të dhënat tregojnë se në pacientët e moshës 25-35 vjeç, risku për vdekshmëri nga sëmundjet kardiovaskulare rritet me rreth 375 herë<sup>94</sup>.

### 1.4.2 Fizpatologjia

Proteinuria është mjaft e shpeshtë në pacientët me SRK. Ajo njihet si markues i disfunkcionit të sistemit endotelial. Studime pas studimesh kanë evidentuar faktin që në fazën e mikroalbuminurisë si në pacientët diabetikë ashtu dhe në ato jo-diabetikë, së bashku me rënien e filtracionit glomerular, mikroproteinuria është markues i pavarur i rritjes së vdekshmërisë kardiovaskulare. Graviteti i proteinurisë është një faktor kryesor dhe i pavarur i përkeqësimit të ecurisë klinike krahasuar me nivelin e filtracionit glomerular.

Filtracioni glomerular pavarësisht prezencës ose jo të proteinurisë, në mënyrë të përsëritur shoqërohet me rritje të vdekshmërisë dhe sëmundshmërisë kardiovaskulare.

Sëmundja renale kronike, në mënyrë të pavarur rrit presionin arterial, mbingarkesën volumore, përshpejton sëmundjet ishemike të zemrës dhe çon në hipertrofi të ventrikulit të majtë<sup>281</sup>. Hipertrofia e ventrikulit të majtë dhe kalçifikimet valvulare, mund të jenë prezente që në stadet e hershme të sëmundjes renale kronike (stadi i 2-të), prevalenca e të cilave është më e shprehur në pacienët me hemodializë<sup>95,96</sup>.

Ndërkohë që dhe çrregullimet fosfo-kalçike luajnë një rol të rëndësishëm në fizpatologjinë e sindromit renokardiak. Kalçifikimi i vazave kardiake vjen si rezultat i hiperfosfatemisë dhe

hiperparatiroidizmit, tek të sëmurët me SRK. Kalçifikimet vaskulare, kanë qënë shpesh në fokus, për të kuptuar sa më mirë lidhjen e tyre me vdekshmërinë kardiovaskulare në pacientët me SRK. Rënia e filtracionit glomerular tek këta të sëmurë shoqërohet me rritje të rezistencës insulinike, hiperhomocisteinemisë, inflamacionit kronik. Të gjitha këto së bashku kontribuojnë në përshpejtimin e sëmundjeve kardiovaskulare, tek këto pacientë<sup>97,98</sup>.

Risku kardiovaskular mbetet i lartë që në stadiet e hershme të sëmundjes renale kronike. Studime të shumta mbështesin riskun e lartë kardiovaskular që në fazat e para të sëmundjes ku niveli i GFR bie nën 60 ml / min / 1.73 m<sup>2</sup>.

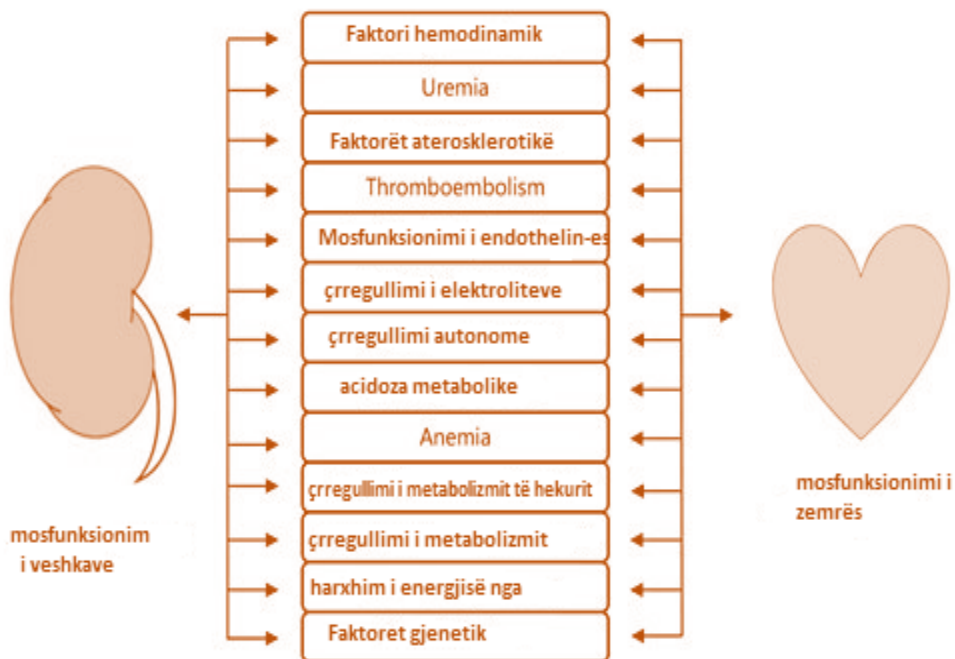
Studime të mëdha si: SOLVD-study, TRACE –study, VALIANT-study, ku dhe pse autorët kanë përjashtuar nga studimi pacientët me vlerë kreatinine  $\geq 2,5$  mg / dl, është vënë re që ulja e funksionit renal është shoqëruar me rritje të vdekshmërisë dhe të ngjarjeve kardiovaskulare në tërësi<sup>99</sup>.

Insuficiencia kardiake kongjестive dhe hipertrofia e ventrikulit të majtë janë çrregullimet më të shpeshta kardiovaskulare, të cilat vihen re që në stadiet e hershme të SRK-së, si pasojë e mbingarkesës volumore e cila shkon paralel me rënien e filtracionit glomerular. Dëmtimet vaskulare dhe prania e hipertensionit janë faktorë shtesë në rritjen e mbingarkesës volumore dhe në mënyrë konsekuente kemi rritje të punës së zemrës, e cila rrit stresin e qelizave kardiake, jep hipertrofi kompensatore, rrit nevojën për oksigjen, duke dhënë fibrozë dhe vdekje të qelizave kardiake, dilatacion të VM dhe disfunktion sistolik<sup>100,101</sup> (Figura 12).

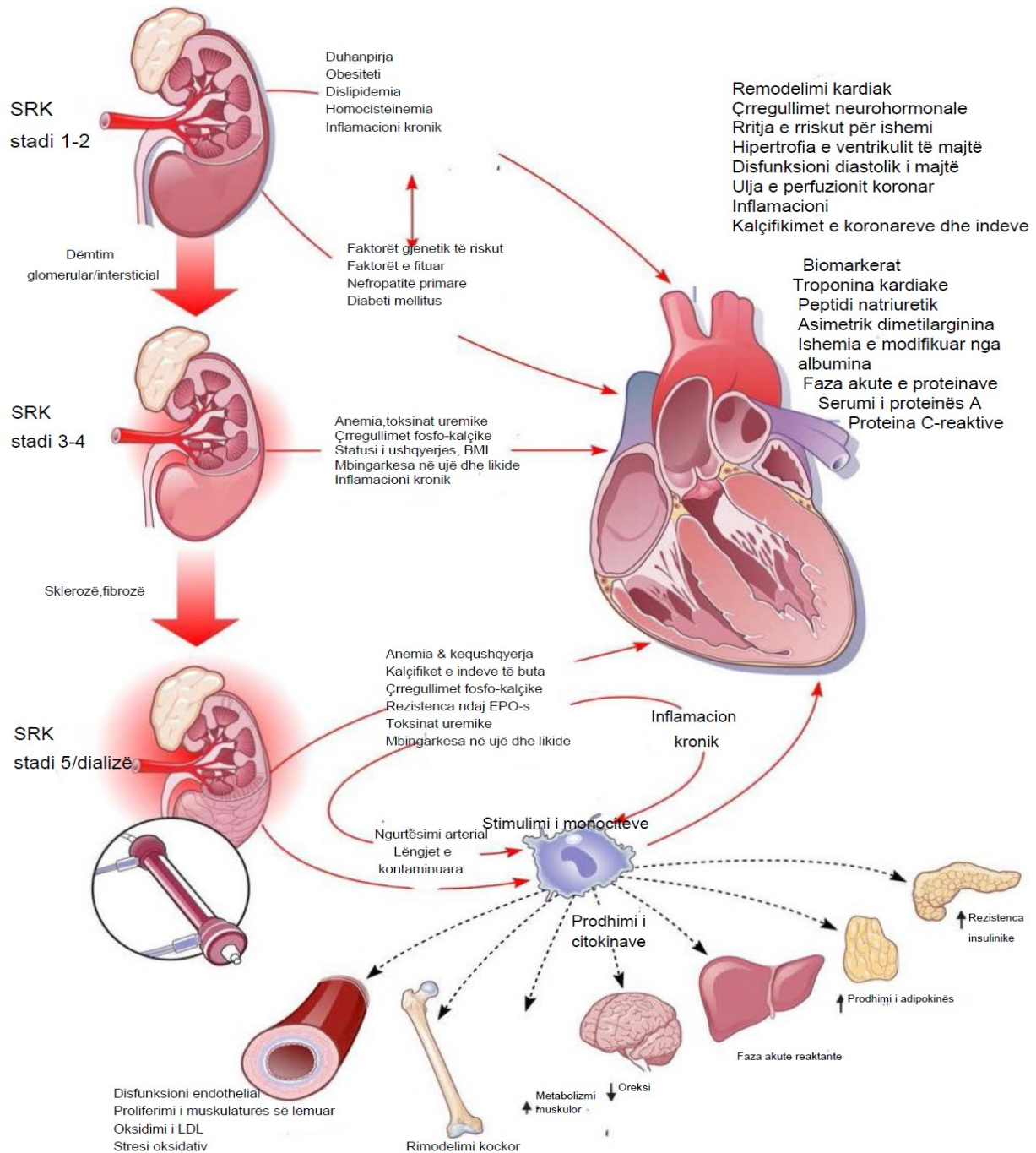
Pacientët me SRK, janë të prirur për të bërë aritmi. Më të shpeshta janë fibrilacioni atrial dhe takikardia ventrikulare.

Çrregullimet kardiovaskulare në pacientët me SRK shoqërohen me rritje të niveleve plazmatike të biomarkerave specifike. Troponinat, homocisteina, peptidet natriuretik, proteina C-reaktive, janë biomarkera nivelet e të cilave lidhen dhe me ndryshimet kardiovaskulare në pacientët me SRK. Po ashtu është vënë re dhe një lidhje e fortë midis inflamacionit kronik, infeksioneve subklinike, përshpejtimin të atherosklerozës në rritjen e rrezikut kardiovaskular dhe atij renal (Figura 11).

Trajtimi i pacientëve me SRK dhe SKV është mjaft kompleks dhe specifik. Vetëm një pjesë e vogël e tyre marrin trajtim të përshtatshëm për modifikimin e rrezikut kardiovaskular. Medikamentet, si ACE-inhibitorët, statinat, aspirina apo dhe beta-blokuesit, kanë përdorim mjaft të kufizuar, si pasojë e uljes së funksionit renal, megjithatë administrimi korrekt i tyre në bazë të stadiet të SRK dhe ndjekja e ngushtë e vlerave të funksionit renal dhe kalemisë, bën të mundur përdorimin e tyre si dhe përfitimin e benefiteve si popullata normale<sup>102</sup>. Ndërkohë që shumë nga preparatet të cilat i përdorim për trajtimin e të sëmurëve më SRK si: eritropetina, lidhësit e fosforit apo dhe vitamina D, janë mjaft të dobishme në parandalimin dhe uljen e progresionit të SKV<sup>103</sup>.



**Figura 11.** Faktorët që ndikojnë në fizpatologjinë e sindromit kardiorrenal tipi 4



**Figura 12.** Ndërveprimet fizpatioologjike midis zemrës dhe veshkave në sindromin kardiorrenal tipi 4 (SKR) ose "sindromës kronike renokardiake" (sëmundja kronike e veshkave [SRK], p.sh. sëmundja kronike glomerulare, duke kontribuar në uljen e funksionit kardiak, hipertrofinë kardiake ose rritjen e rrezikut të ngjarjeve të pafavorshme kardiovaskulare). BMI = indeksi i masës trupore; EPO = eritropoietina; LDL = lipoproteina me densitet të ulët. Ilustrim me figura nga Rob Flewell.

## 1.5 Sindromi kardioresenal tipi 5

Sindromi kardioresenal tipi 5 karakterizohet nga bashkë-ekzistenca e disfunkcionit kardiak dhe atij renal si rezultat i sëmundjeve sistemike akute apo kronike. Të dhënat e literaturës mbi këtë tip janë të pakta për arsye se, sëmundjet sistemike përfshijnë dhe organe të tjera, gjë e cila rrit vdekshmërinë.

### 1.5.1 Epidemiologjia

SKR tipi 5-të njihet edhe si SKR sekondare kardiake dhe renale, pasi është rezultat i një procesi sistematik parësor, zakonisht sepsis<sup>104</sup>. Çrregullimet autoimune, infeksionet bakteriale, parazitare, ekspozimi ndaj toksinave të ndryshme dhe diskrasia e qelizave të gjakut janë disa nga shkaqet e tjera të SKR-5. Ky tip mund të klasifikohet në akut apo kronik në bazë të kohëzgjatjes së procesit parësor sistematik<sup>104</sup>.

SKR-5 ka më pak të dhëna epidemiologjike, madje ato pakësohen në rastet e SKR jo-septike<sup>105</sup>. Të dhënat e publikuara mbi një grup pacientësh me sepsis dhe shok septik të mbledhura në një periudhë kohore 8 vjeçare treguan se incidenca vjetore shkonte nga 67 deri 76% dhe ashpërsia e sëmundjes ishte më e rëndë, po ashtu nevoja për terapi renale zëvendësuese dhe frymmarrje të drejtuar ishte më e madhe, e krahasuar kjo me pacientët me të njëjtën diagnozë por pa SKR. Megjithatë ky studim nuk arriti të jepte të dhëna mbi vdekshmërinë një vjeçare të tyre<sup>106</sup>.

### 1.5.2 Fizpatologjia

Veshka dhe zemra dëmtohen në mënyrë akute apo kronike në varësi të sëmundjes sistemike bazë. Sëmundja sistemike akute apo kronike prek njëkohëshit të dyja organet, duke u kthyer më pas në një rreth vicioz (Tabela 9).

Në format akute dekompenrimi vjen si rezultat i proceseve sistemike, si sepsisi, diabeti, amiloidoza, lupusi, medikamentet, sarkoidoza apo granulomatoza Wegener<sup>107</sup>.

Akut SKR-5 zhvillohet në katër faza që janë vazhdim i njëra tjetrës dhe mund të jetë

- hiperakute (0–72 orë pas diagnostikimit),
- akute (3-7 ditë pas diagnostikimit),
- sub-akute (7–30 ditë pas diagnostikimit)
- kronike (mbi 30 ditë)

Shkaktari	SKR-5 Akute (Sepsis)	SKR 5 kronike (Cirroza)
<b>Koha e disfunkcionit të organeve</b>	E shkurtër : nga disa orë në ditë	E gjatë : nga javë deri në muaj
<b>Organi kryesor përgjegjës</b>	Mund të fshihet nga disfunksioni kardiak dhe renal	Përshtatja e zemrës dhe veshkës bie me kalimin e kohës
<b>Organi përfshirë</b>	Përgjithësisht/njëkohësisht ose në afërsi me njëri-tjetrin	Dëmtimi i njërit organ i paraprin tjetrit p.sh. mosfunksionimi kardiak i paraprin veshkave në cirrozë
<b>Sëmundja shkatëre</b>	Ndryshimet sistemike çojnë në SKR -5	Ngjarjet precipituese mund të çojnë në përkeqësim akut të SKR 5, psh: gjakrrjedhjet mund të çojnë në sindromin hepatorenal
<b>Fizpatologjia</b>	Efektet e drejtpërdrejta në organe	Mos-arritja e përgjigjeve adaptive me kalimin e kohës
<b>Mekanizmat</b>	Përcaktohet nga sëmundja bazë	Përcaktohet nga përshtatja ndaj ndryshimeve
<b>Kthyeshmëria</b>	Kontrolli i sepsisit dhe suporti ndaj organeve	E kufizuar deri në transplantin e organit; psh, mëlçia

**Tabela 9.** Konsiderata të përkohshme mbi fizpatologjinë e SKR 5

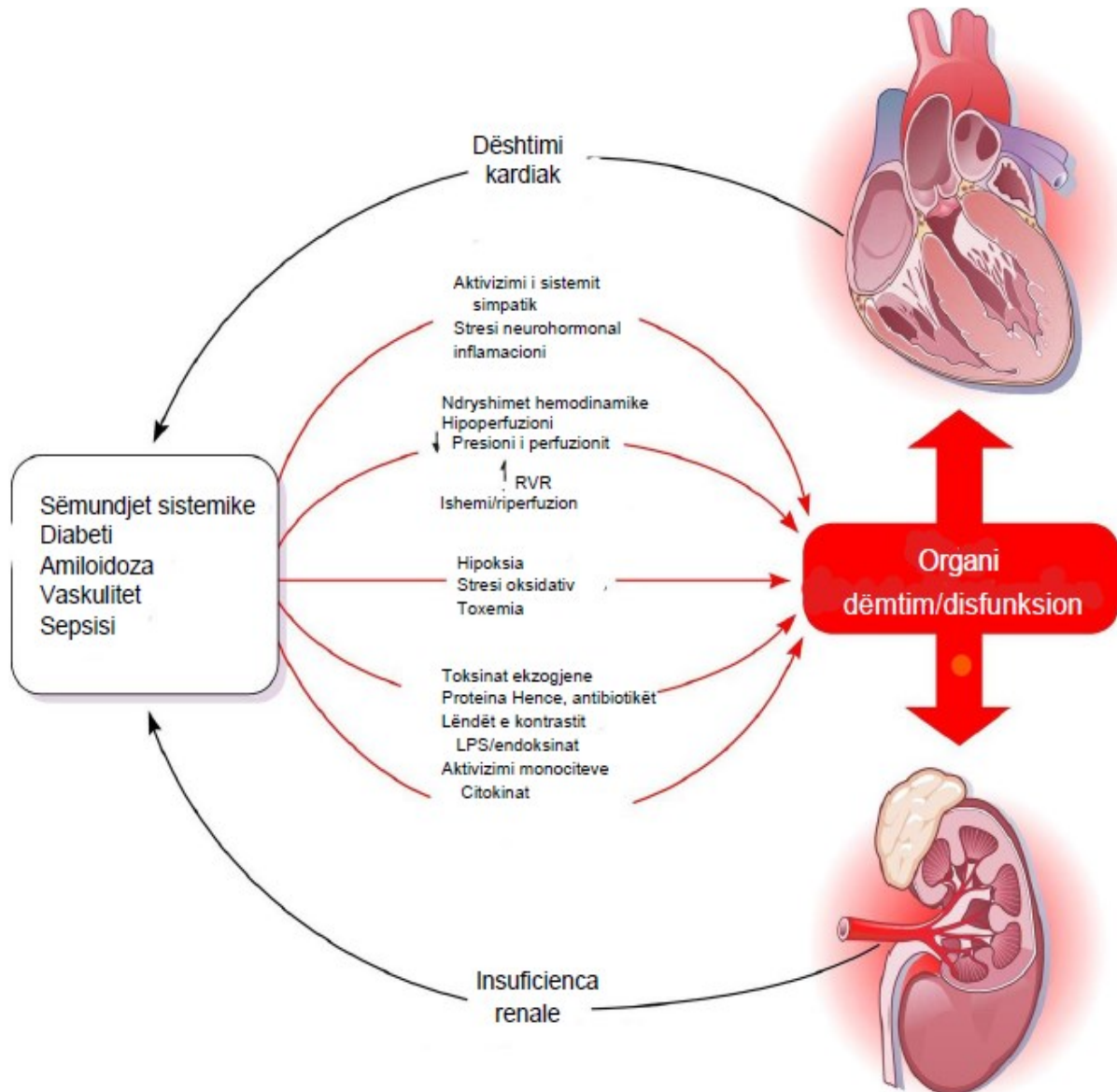
Ndërsa në tipin kronik, fillimi është i fshehtë dhe manifestimet klinike të zemrës dhe veshkës janë shumë të ngadalta deri në momentin e dekopensimit të tyre, si në rastin e cirrozës hepatike. Pacientët cirrotikë janë shumë të prirur ndaj infeksioneve dhe SKR -5 mund të mbivendoset në këta pacientë<sup>107</sup>(Figura 13). Shumë sëmundje kronike si diabeti apo hipertensioni mund të çojnë drejt tipit 2 ose 4 të sindromit kardiorrenal.

Mekanizmat fizpatologjik që shkaktojnë tipin e 5-të të SKR janë akoma të paqarta, por ndryshimet inflamatorë që përfshijnë organet dhe rritja e shprehjes së faktorit të nekrozës tumorale (TNF) mendohet se janë bazat fizpatologjike e këtij tipi. Inflamacioni sistematik dhe dëmtimi qelizor çon në çlirimin e sasive të vogla të hekurit labil nga organelet dhe ky vepron si



substrat për gjenerimin e radikaleve të lira të oksigjenit të cilët çojnë në dëmtim të indeve. Dëmtimi kardiak mund të përkeqësojë më tej funksionin renal, ndërkohë që ishemia renale mund të shkaktojë dëmtim të miokardit.

Trajtimi i këtyre pacientëve konsiston kryesisht në trajtimin patognomotik të sëmundjes shpërthyes bazë, si dhe në trajtimin mbështetës të komplikacioneve. Pavarësisht urgjencës mjekësore që ka ky tip terapitë për parandalimin e dëmtimit renal apo kardiak ende nuk janë identifikuar.



**Figura 13.** Ndërveprimet fizpatologjike midis zemrës dhe veshkave në sindromin kardioresnal tipi 5 (SKR) ose "SKR sekondare" (gjëndje sistematike, p.sh., diabeti mellitus, sepsisi, duke shkakuar edhe disfunkcion kardiak dhe renal). LPS = lipopolisaharide (endotoksina); RVR = rezistencë vaskulare renale. Ilustrim me figura nga Rob Flewell

## 2. Kardiorrenal metabolik sindrom

### 2.1 Obeziteti

Obeziteti shpesh përcaktohet si: gjëndje e akumulimit jonormal ose të tepërt të yndyrës në indin dhjamor deri në atë masë sa mund të konsiderohet i dëmshëm <sup>108</sup> (Tabela 10). Obeziteti abdominal përkufizohet në rastet kur perimetri i belit është > 102 cm për burra ose > 88 cm për gratë dhe Organizata Botërore e Shëndetit (WHO) përcakton se: çdo person me indeks të masës trupore (BMI) prej 30 ose më shumë konsiderohet obez.

BMI Klasa	Obesiteti	Risiko i sëmundjes (relative në bazë të peshës dhe rrethit të belit)	
		Meshkuj <102 cm Femra <88 cm	Meshkuj >102 cm Femra >88 cm
Nënpeshë	<18.5		
Normal	18.5–24.9		
Mbipeshë	25.0–29.9	i rritur	i lartë
Obez	30.0–34.9	I	Shumë i lartë
	35.0–39.9	II	Shumë i lartë
Super obez	>40.0	III	Ekstremisht i lartë

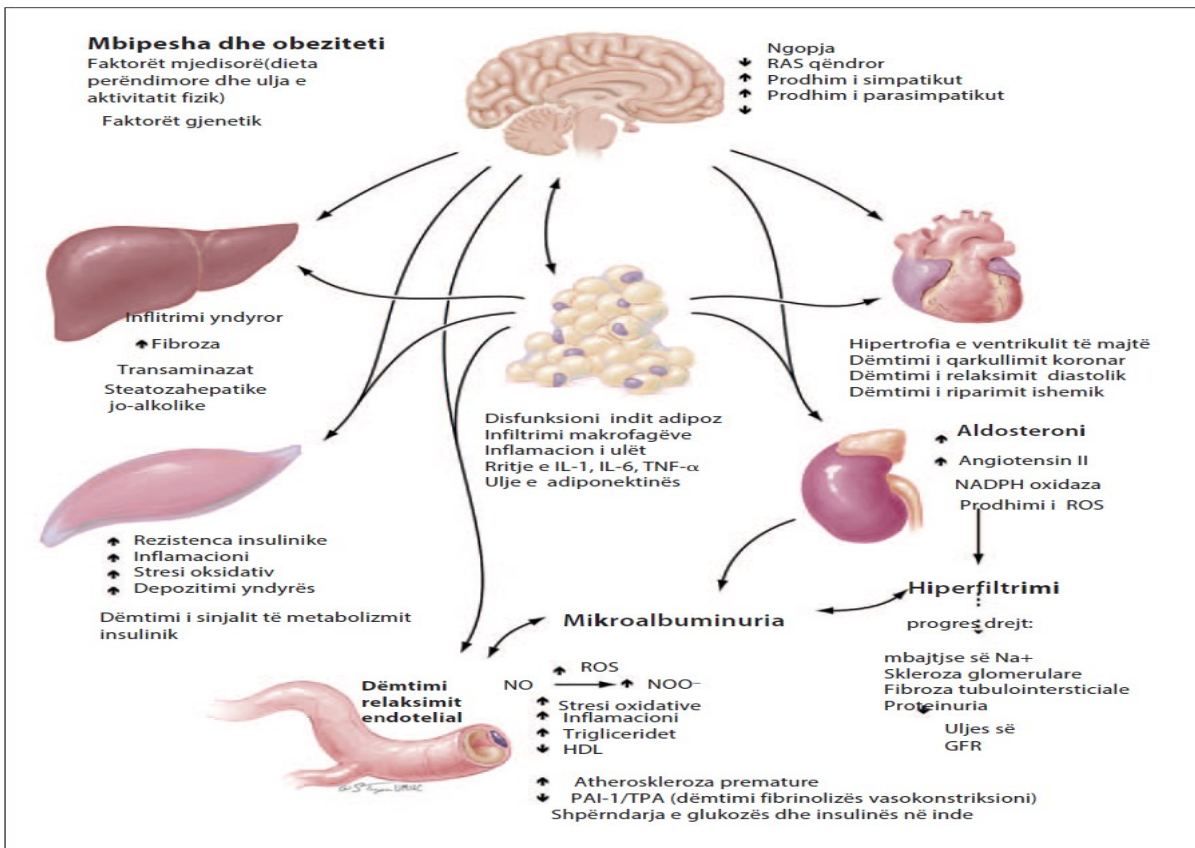
**Tabela 10.** Kategoritë e BMI dhe risku i sëmundshmërisë në bazë të peshës dhe rrethit të belit

#### a- Obeziteti dhe sëmundjet kardiovaskulare

Mbipesha konsiderohet tashmë një faktor kryesor risku për zemrën, sëmundjet koronare, goditjen në tru (stroke) dhe diabetin jo– insulinovartës<sup>108</sup>. Studimet mbi këtë temë kanë filluar që në mesin e shekullit të 20-të. MONICA-study ishte studimi i parë i madh i realizuar nga OBSH mbi monitorimin dhe tendencat globale të SKV në femrat dhe meshkujt e moshës së mesme<sup>109</sup>. Ky ishte projekti i parë që siguroi të dhëna gjithëpërfshirëse mbi obezitetin dhe lidhjen e tij me SKV<sup>108</sup>. Por edhe pse janë realizuar studime të shumta, ato nuk kanë arritur të vlerësojnë saktësisht ndikimin e mbipeshës në vdekshmërinë e parakohshme dhe SKV<sup>108</sup>, ndoshta kjo për shkak të bias-it që ato paraqisnin. Me eliminimin e bias-ve u pa se, kishte një marrëdhënie pothuajse lineare të vazhdueshme midis mbipeshës dhe vdekshmërisë (Nurse Health Study)<sup>110</sup>. Studime të tjera cross-seksionale kanë treguar lidhjen midis prevalencës së obezitetit dhe prevalencës së hipertensionit, si dhe e kanë vlerësuar obezitetin si një faktor risku në zhvillimin e HTA<sup>111</sup>. Përveç kësaj personat obez kanë risk më të lartë për dislipidemi metabolike: HDL të ulura, rritje të triglicerideve dhe rritje të LDL<sup>112</sup>. Në një studim tjetër të randomizuar, në popullatën në përgjithësi të zhvilluar në

Monza mbi efektet e BMI dhe perimetrin të belit në incidencën e ngjarjeve kardiovaskulare dhe shkaqeve të vdekshmërisë kardiovaskulare në përgjithësi u pa se: rritja e BMI dhe perimetrin të belit shoqërohej me rritje progresive të presionit arterial diastolik dhe sistolik si dhe me markuesit metabolik të SKV: kolesterolin, trigliceridet dhe gliceminë<sup>113</sup>. Studime të tjera, treguan lidhjen midis obezitetit dhe strotkut<sup>114</sup>, gjithashtu meta-analizat e realizuara në këtë drejtim treguan se obeziteti përbënte një faktor të pavarur risku për sëmundjet koronare<sup>115</sup>.

Rritja e riskut të SKV mund të jetë e lidhur me inflamacionin në gradë të ulët, disfunksionin endotelial, çekuilibrin hemostatik, hipertrofinë e ventrikulit të majtë dhe uljen e rrahjeve të zemrës për shkak të uljes së aktivitetit vagal dhe aktivizimit të shtuar të sistemit simpatik<sup>115</sup> (Figura 14). Framingam study tregoi se obeziteti është faktori i tretë i riskut koronar midis meshkujve<sup>282</sup>. Studime të tjera kanë treguar se mbipesha është e lidhur me SKV, hipertensionin dhe diabetin tip 2<sup>116</sup>, ku më e rëndësishme është obeziteti abdominal në krahasim me obezitetin e përqënduar në periferi<sup>117</sup>.



**Figura 14.** Mekanizmat me të cilët mbipesha promovon kardiorrenal metabolik sindrom. Skema tregon ndërveprimet komplekse: mjedisore, të sjelljes, hormonale dhe gjenetike të cilat ndihmojnë në modifikimin e peshës trupore dhe tregon efektet e disfunksionit të indit dhjamor dhe inflamacionit mbi strukturën dhe funksionimin e organeve të ndryshme.

### **b- Obeziteti dhe sëmundjet renale kronike**

Studimet të shumta kanë treguar lidhjen midis mbipeshës, dëmtimit renal dhe / ose insuficiencës renale kronike në pacientët me ose pa diabet, hipertension, ose sëmundje renale pre-ekzistuese<sup>118</sup>.

Një studim i kryer në Japoni tregoi lidhjen midis BMI dhe zhvillimit të sëmundjes renale kronike në stadet e fundit të saj tek meshkujt<sup>119</sup>. Ky studim theksoi se në pacientët me ESRD, mbajtja e peshës optimale (jo nënpesha), kishte efekte pozitive në ecurinë e këtyre pacientëve.

Prezenca e albuminurisë në pacientët obez është mjaft e shpeshtë dhe është konfirmuar se humbja e peshës shoqërohet me uljen e albuminurisë në këtë grup popullate<sup>120</sup>. Gjithashtu, rritja me rreth 40% e filtracionit glomerular është një gjetje e shpeshtë në personat obez<sup>121</sup>. Rezistenca insulinike së bashku me hipertensionin të pranishëm në pacientët me obezitet mund të shkaktojë ndryshime të parenkimës renale (glomerulosklerozë, dëmtime tubulointersticiale) dhe gjithashtu mund të çojnë në dëmtim të reagimit të natriumit nga veshkat<sup>122</sup>. Pra obesiteti jep dëmtime renale si nëpërmjet hiperfiltracionit glomerular ashtu dhe nëpërmjet rritjes së rezistencës insulinike<sup>123</sup> dhe albuminurisë.

## **2.2 Sindromi metabolik**

Ekzistojnë disa përkufizime mbi sindromin metabolik. Ai përfshin një plejadë faktorësh fizpatologjik që rrisin riskun për diabet melitus(DM) tipi II-të dhe sëmundje kardiovaskulare<sup>124</sup>. Interesimi mbi sindromin metabolik nuk është një risi, por ka evoluar përgjatë viteve. 260 vite më parë u pa lidhja midis obesitetit visceral, hipertensionit, hiperuricemisë dhe atherosklerozës. Ndërkohë në mesin e shekullit të XX-të, Vague, ishte i pari që indentifikoi lidhjen midis obesitetit android dhe rritjes së prevalencës së DM dhe SKV.

Në 1960 Avogaro dhe Crepaldi këto lidhje i identifikuan si “pluri metabolik sindrom” dhe vunë re që kishte një lidhje të fortë midis tyre dhe rritjes së riskut kardiovaskular<sup>125</sup>. Në 1988, Reave, e cilësoi këtë fenomen si sindromi X, ku theksi u vu në rezistencën insulinike, krahas faktorëve të tjerë si: obesiteti, dislipidemia dhe hipertensioni<sup>125</sup>. Do të ishte viti 1993 ku Van Gaal, do të përshkruante të gjitha këto ko-morbiditete (sëmundje bashkë-shoqëruese) nën termin **Sindrom Metabolik**. Koncept i cili ka evoluar në mënyrë sinjifikative gjatë dekadave të fundit deri në atë që ne njohim sot<sup>125</sup>.

Sindromi metabolik (SM) është një kompleks faktorësh, që rrisin riskun për sëmundjet kardiovaskulare (SKV) dhe diabetin. Faktorët kryesore janë: obeziteti (dhjamosja) rreth barkut, hipertensionin, toleranca e dëmtuar ndaj glukozës, trigliceridet e rritura dhe ulja e përqëndrimit plazmatik të HDL- kolesterolit. Raporti i Tretë i Panelit të Ekspertëve të Programit Kombëtar për Detektimin, Vlerësimin dhe Trajtimin e Kolesterolit të Lartë në Gjak tek të rriturit (ATP III)<sup>126</sup> përcaktoi sindromin mtabolik, si një alterim të tre ose më shumë nga pesë komponentët e mëposhtëm:

- obeziteti i barkut
- trigliceride të larta
- HDL- kolesterol i ulët
- rritja e presionit arterial
- glicemia esëll e lartë

Obeziteti abdominal përkufizohet në rastet kur perimetri i belit është  $\geq 102$  cm për meshkujt ose  $\geq 88$  cm për femrat, trigliceridet  $\geq 150$  mg / dl, HDL-kolesterolin  $\leq 40$  mg / dl për meshkujt ose  $\leq 50$  mg / dl për femrat, presioni arterial më i lartë  $130 / \geq 85$  mmHg, dhe glicemia esëll  $\geq 110$  mg / dl<sup>126</sup>.

Federata Ndërkombëtare e Diabetit (IDF) e përkufizoi Sindromin Metabolik (Tabela 11) si:

## KRITERET PER DIAGNOSTIKIMIN KLINIK TE SINDROMES METABOLOKE NE PERPUTHJE ME IDF

**Obeziteti Qendror**

Perimetri i belit \* - specifik i përkatësisë etnike  
Plus çdo dy:

- Triglicerina e ngritur**  
>1.7 mmol/l (150 mg/dl)  
Trajtim specifik për këtë anomali lipidike
- Ul kolesterolin HDL**  
<1.03 mmol/l (40 mg/dl) ne meshkuj  
<1.29 mmol/l (50 mg/dl) ne femra  
Trajtim specifik për këtë anomali lipidike
- Presion i ngritur i gjakut**  
Systolik  $\geq 130$  mmHg  
Diastolik  $\geq 85$  mmHg  
Trajtimi i hipertensionit të diagnostikuar më parë
- Mungesa Glukoza plazmatike e ngritur\*\***  
Glicemia esull plazmatike  $\geq 5.6$  mmol/l (100 mg/dl)  
Diagnostikuar më parë diabeti tip 2  
Nese me lart 5.6 mmol/l or 100 mg/dl, rekomandohet fuqimisht testi i tolerancës së glukozës orale, por nuk është i nevojshëm për të përcaktuar praninë e sindromës

• Nëse BMI është mbi  $30 \text{ kg/m}^2$ , mbipesha qendrore mund të supozohet dhe perimetri i belit nuk ka nevojë të matet

\*\*Në praktikën klinike, toleranca e dëmtuar e glukozës është gjithashtu e pranueshme, por të gjitha raportet e prevalencës së sindromës metabolike duhet të përdorin vetëm glukozën plazmatike esull dhe praninë e diabetit të diagnostikuar më parë për të përcaktuar hipergliceminë. Përhapjet që përfshijnë edhe rezultate të glukozës 2-orëshe mund të shtohen si gjetje plotësuese.

Tabela 11. Kriteret e diagnostikimit të SM sipas IDF

Këto shoqata nuk arritën të gjenin një konsensus të përbashkët mbi përkufizimin e sindromit metabolik. Divergjencat e tyre konsistojnë në faktin se IDF ka si kriter bazë obezitetin abdominal, plus dy nga kriteret e tjera, ndërkohë ATP III, nuk e sheh obezitetin abdominal si faktor kryesor të sindromit metabolik, por thekson faktin që mjaftojnë tre nga pesë kriteret e paraqitura dhe pacienti paraqet sindrom metabolik (Tabela 12).

	ATP III	WHO	AACE	IDF
Trigliceridet $\geq 150$ mg/dl	X	X	X	X
HDL $\leq 40$ mg/dl tek meshkujt dhe $\leq 50$ mg/dl tek femrat	X	X	X	X
Presioni arterial $\geq 130/85$ mmHg	X	X	X	X
Rezistenca insulinike		X		
Glicemia esëll $\geq 100$ mg/dl	X		X	X
Glicemia 2 orë pas buke $\geq 140$ mg/dl			X	
Obeziteti abdominal	X			X
BMI e rritur		X	X	
Mikroalbuminuria		X		
Faktorët e riskut dhe/ose diagnoza	3 + rezistenca insulinike	Më shumë se 2	Kriteret klinike	Obeziteti abdominal

**Tabela 12.** Komponentët e Sindromit Metabolik, definicioni i tyre sipas: National Cholesterol

*Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III), Organizata Botërore e Shëndetsisë (WHO), Shoqatës Amerikane të Klinikistëve Endokrinolog (AACE), and Federatës Ndërkombëtare të Diabetit (IDF).*

Për shkak të diversitetit të komponentëve të ndryshëm pacientët me sindrom metabolik kanë karakteristika të ndryshme. Të gjithë këto faktorë në mënyrë të pavaruar rrisin riskun për SKV dhe kombinimi i tyre së bashku krijon efekte sinergjike duke shumëfishuar rrisqet kardiovaskulare.

Studime të shumta klinike kanë treguar se prania e sindromit metabolik rrit incidencën dhe vdekshmërinë në SKV, por këto studimet akoma nuk kanë arritur në një rezultat nëse parandalimi apo trajtimi i tij do të ulë rrezikun dhe vdekshmërinë kardiovaskulare.

### 2.2.1 Epidemiologjia e sindromit metabolik

Obeziteti në ditët e sotme ka marrë një karakter pandemik dhe është faktori kryesor i prevalencës së lartë të sindromit metabolik. Ai është konsideruar si faktor kontribues në vlerat e larta të glicemisë, hipertensionit, rritjes së rezistencës insulinike dhe shoqërohet me rritje të riskut për SKV<sup>127</sup>. Lidhja e obezitetit me Diabetin Mellitus tipi II-të është mjaft e fortë.

Prevalenca e sindromit metabolik ndryshon në varësi të moshës, racës, seksit, vendit gjeografik dhe kriterëve që përdoren për diagnostikimin e tij<sup>128</sup>.

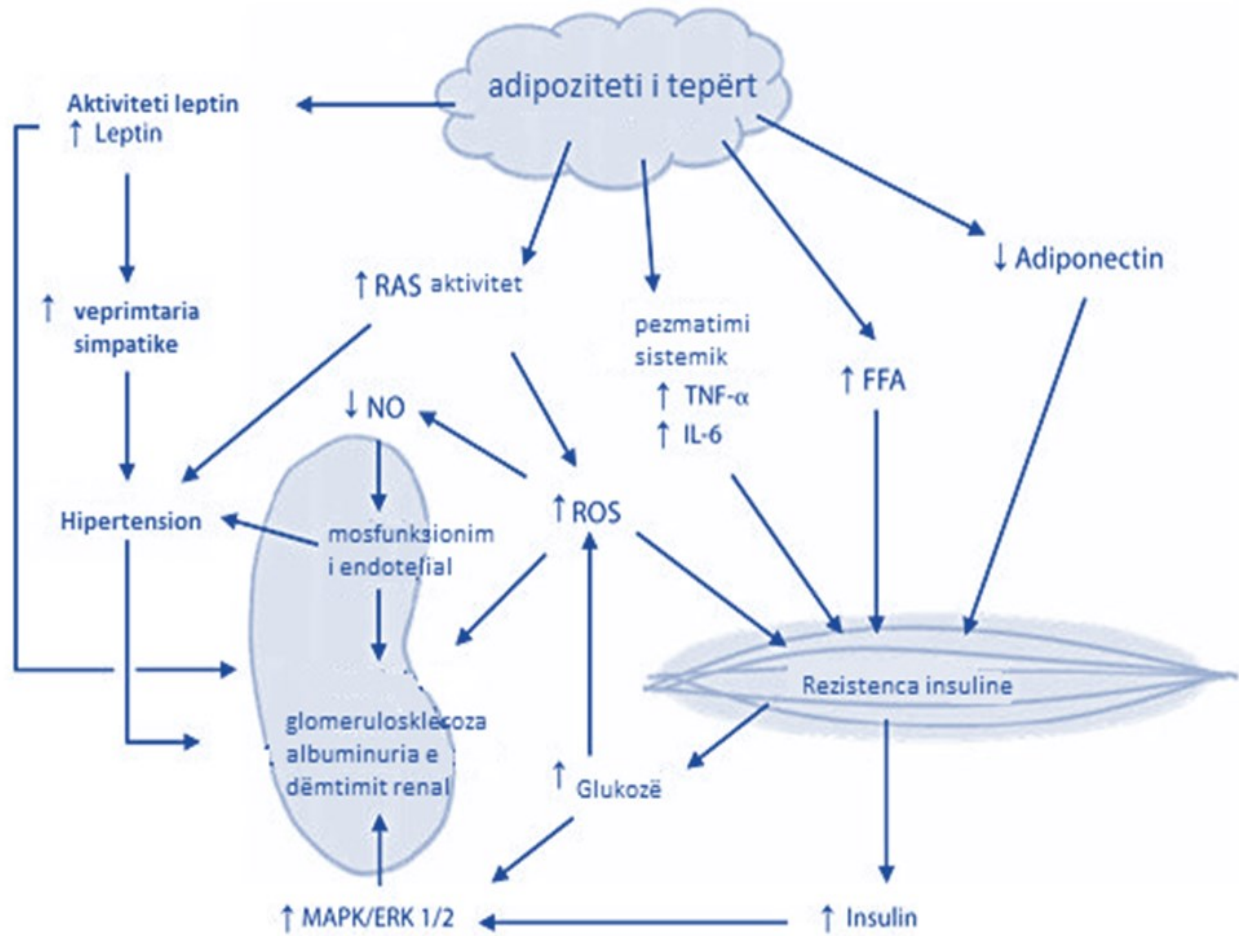
Darios study tregoi se prevalenca e sindromit metabolik ishte më e lartë tek meshkujt se tek femrat 32% vs 29%. Diagnostikimi i SM u realizua sipas kriterëve të IDF dhe grupmosha e popullatës ishte 35-74 vjeç<sup>129</sup>. WOSCOPS study tregoi që prevalenca e SM në popullatën e përgjithshme shkon deri në 26.2%<sup>130</sup>. NHANES III study tregoi se sindromi metabolik varion sipas grupmoshave; kështu prevalenca e tij shkon në 7% në popullatën 20-29 vjeç, 42% midis 60-69 vjeç dhe 44% mbi 70 vjeç. Ky studim tregoi gjithashtu se popullata hispanike ka një prevalencë më të lartë, ndërkohë që prevalenca midis seksese nuk ishte domethënëse dhe pse rezultoi që seksi mashkull kishte prevalencë më të lartë se ai femër<sup>131</sup>.

DECODE study tregoi që prevalenca e SM ishte më e lartë në vendet e industrializuara si pasojë e rritjes së obezitetit në moshat e reja, me një prevalencë më të lartë tek meshkujt 15,7%, përkundrajt femrave me 14.2%<sup>132</sup>.

Shoqata Amerikane e Zembrës / Instituti Kombëtar i Zembrës, Mushkërive dhe Gjakut (AHA / NHLBI), sipas Anketës Kombëtare të Promovimit të Shëndetit dhe të Ushqyerit (NHANES) 1999-2004, ka treguar se afërsisht 36% e popullsisë së rritur në Sh.B.A është me sindrom metabolik. Në një studim të fundit të botuar në Revistën Amerikane të Mjekësisë Parandaluese, studiuesit zbuluan se vëllimi ditor i aktivitetit fizik është i lidhur me SM. Pacientët, që nuk kryenin aktivitet fizik, rezultuan në përqindje më të madhe me sindrom metabolik ( Figura 15).

Prevalenca e sindromit metabolik rritet me moshën, jetën sedentare dhe ndryshimet socio-ekonomike. Vlerësimi klinik i pacientëve është mjaft i rëndësishëm sepse prania e tij rrit vigjilencën për indentifikimin e pacientëve me risk të lartë kardiovaskular, DM dhe atyre me probleme renale, duke mundësuar marrjen në kohë të masave dhe parandalimin e komplikacioneve.

Bashkëshoqërimi i sindromit metabolik me sëmundjet kardiovaskulare ka formuar një entitet të ri që njihet si Sindromi kardiometabolik (SKM). Organizata Botërore e Shëndetësisë dhe Shoqata Amerikane e Endokrinologjisë, e kanë njohur SKM si një entitet më vehte<sup>133</sup>. Futja e nocionit: kardiometabolik sindrom ka për qëllim diagnostikimin e hershëm, që më pas do të çojë në përmirësimin e përjasheve terapeutike si nga ana farmakologjike ashtu dhe nga ajo jo-farmakologjike<sup>134</sup>. Figura 16



**Figura 15.** Mekanizmat thelbësorë me anë të të cilave pasiviteti fizik kontribuon në SRK. RAS = Sistemi Renin-angiotensin; IL-6 = interleukin 6; FFA = acide yndyrore falas; MAPK = proteina kinazë e aktivizuar me mitogjen; ERK1 / 2 = izoformat kinase të rregulluara jashtëqelizore 1 dhe 2

### 2.2.2 Fizpatologjia e Sindromit Metabolik

Patogjeneza e SM është e ndërlikuar dhe jo plotësisht e qartë. Rezistenca ndaj insulinës dhe shpërndarja jonormale e yndyrës (mbipesha abdominale) mendohet se janë shkaktarët kryesorë të saj. Faktorë të tjerë që marrin pjesë gjithashtu në zhvillimin e SM përfshijnë: moshën, profilin gjenetik, jetën sedentare, gjëndjet inflamatore dhe disrregulimin/funksionimin hormonal. Është sugjeruar që roli i këtyre faktorëve shkaktarë mund të ndryshojë në varësi të grupit etnik<sup>135</sup>.

Vlerësimi i perimetrit të belit sot ka marrë një rëndësi më të madhe sesa vlerësimi i BMI. Në disa studime është vërejtur se, dhe pse pacientët mund të klasifikoheshin me BMI normale ato shfaqnin vlera të shtuara të indit adipoz abdominal. Ky i fundit pretendohet se ka lidhje të fortë dhe të pavarur me SM.<sup>136</sup>. Studimet e fundit në këtë drejtim kanë treguar një lidhje të fortë dhe të pavarur të indit visceral adipoz me rritjen e rezistencës insulinike, triglicerideve dhe HDL-kolesterolit, dhe jo me hipertensionin apo obezitetin abdominal. Indi adipoz, në mënyrë më specifike pjesa

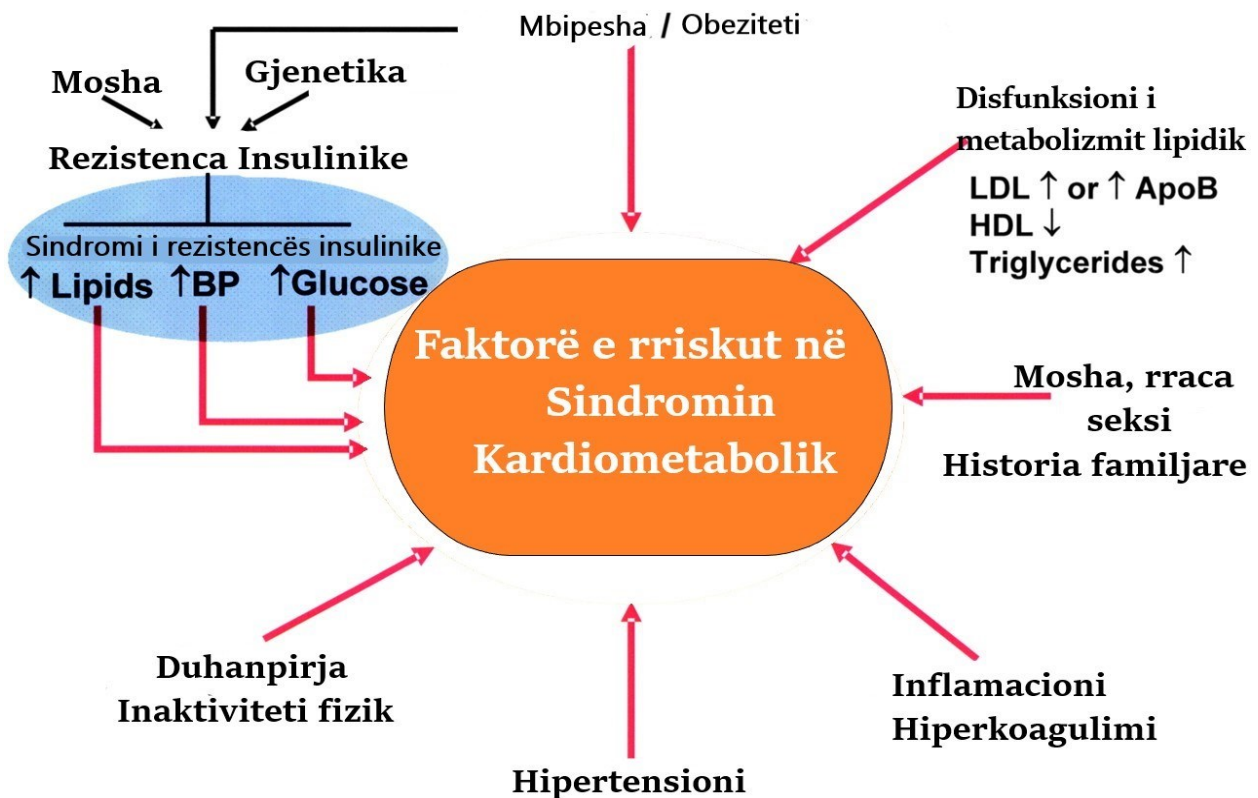


viscerale e tij është burim i faktorëve si; acidet yndyrore të lira, tumor nekrosis faktor alfa (TNF- $\alpha$ ), të cilët dëmtojnë veprimin e insulinës në muskujt skeletik, ndërkohë adiponektina është parë që ka veti anti-inflamatore, anti-diabetike dhe anti atherosklerotike<sup>137</sup>.

Shumica e mediatorëve të inflamacionit si TNF- $\alpha$ , interleukina (IL)- $\beta$ , dhe IL-6 prodhohen në indin adipoz të bardhë. Prodhimi i interleukinave inflamatore rritet në obezitet dhe përfshihen në zhvillimin e rezistencës insulinike dhe sindromit metabolik<sup>138</sup>. Studimet e fundit kanë treguar që është hipoksia e këtij indii ajo që luan një rol të rëndësishëm në mekanizmat qelizore të inflamacionit kronik, infiltrimit të makrofagëve, etj<sup>139</sup>.

Rezistenca insulinike është tipari thelbësor i SM. Ajo fillimisht u vu re në studimin e realizuar nga Bruneck<sup>140</sup>. Ajo gjithashtu është e lidhur ngushtësisht me dislipideminë atherogjenike, gjëndjet inflamatore dhe më pak me hipertensionin. Një studim i madh po realizohet për të parë lidhjen e rezistencës insulinike me riskun kardiovaskular (RISC-study)<sup>141</sup>.

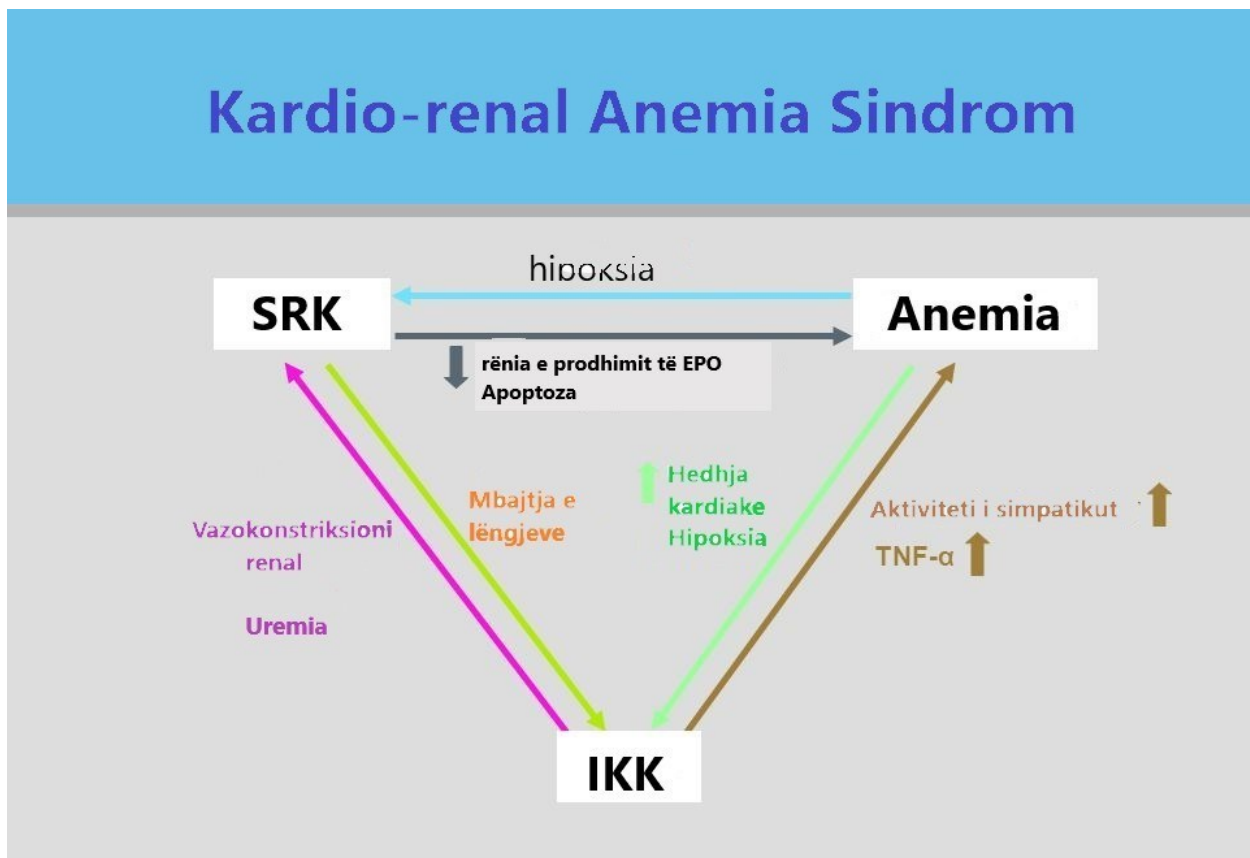
Megjithatë, në këtë drejtim ka ende shumë për të bërë.



**Figura 16.** Faktorët e rrishtit në Sindromin Kardiometabolik

### 3. Kardiorrenal anemia sindrom

Lidhja insuficiencës kardiake, sëmundjes renale kronike dhe anemisë formon një cikël vicioz, që njihet si kardiorrenal anemia sindrom<sup>142</sup> (Figura 17). Ndërveprimi midis tyre shkakton përkeqësim si të funksionit kardiak dhe atij renal dhe thellon aneminë. Secila nga të treja mund të shkaktojë ose të shkaktohet nga të tjerat<sup>143</sup>. Rëndësia e bashkëveprimit midis insuficiencës kardiake kronike, sëmundjes renale kronike dhe anemisë u vu re fillimisht nga një studim ku u përfshinë rreth 1 milion pacientë të moshuar, të cilët përfaqësonin një mostër prej 5% të popullatës Medicare në SH.B.A<sup>144</sup>.



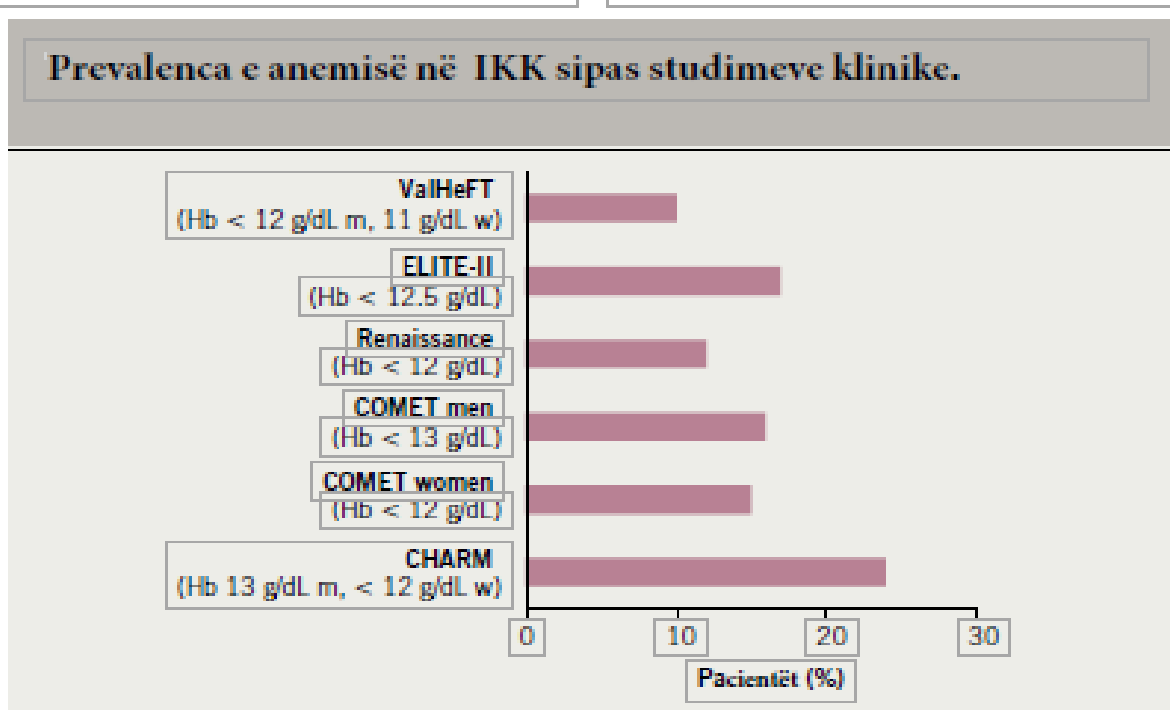
**Figura 17.** Ndërveprimi midis anemisë insuficiencës kardiake kronike (IKK) dhe dëmtimit kronik renal (SKR).

#### 3.1 Epidemiologjia e Kardiorrenal anemia sindrom

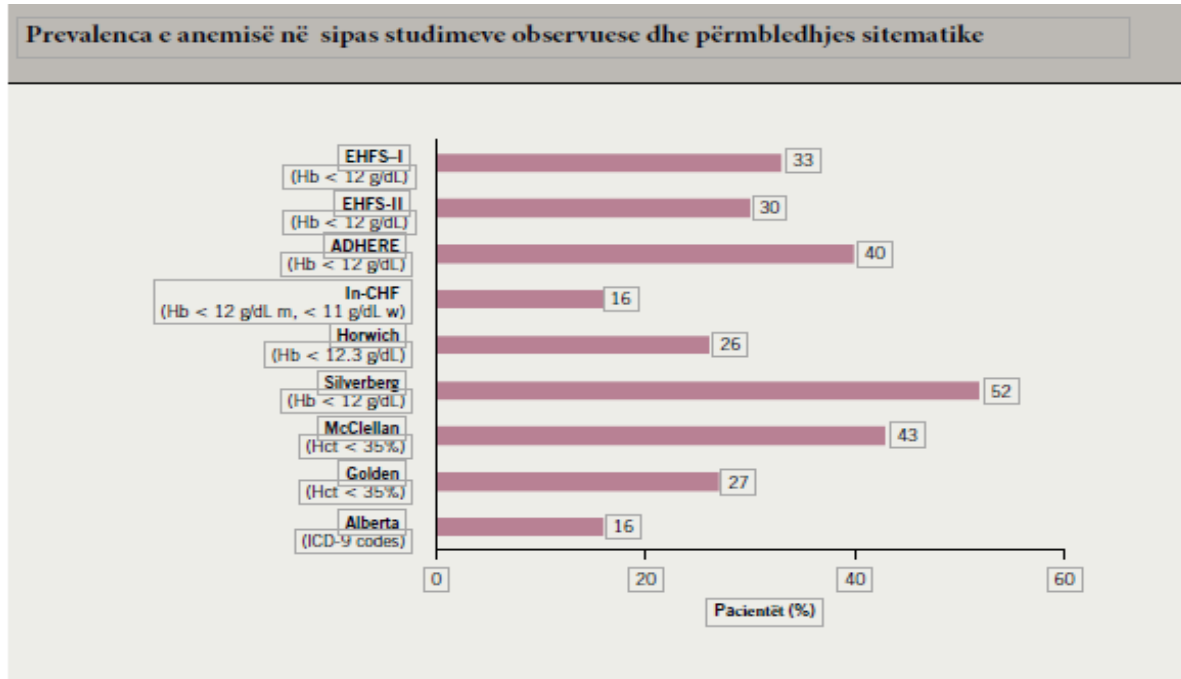
Prevalenca e anemisë në pacientët me insuficiencë kardiake ndryshon dukshëm, në bazë të karakteristikave të popullatës në studim. Raportet e studimeve klinike tregojnë se prevalenca varion midis 10-25% (Figura 18), ndërsa në studimet vëzhguese, ajo duket të jetë më e lartë, nga 15–50%

(Figura 19). Ky ndryshim nuk është befasues duke marrë parasysh natyrën e zgjedhjes së pacientëve me insuficiencë kardiake kronike në studimet klinike.

Një analizë sistematike përmblendhëse e 34 studimeve klinike ku ishin më shumë se 150 000 pacientë tregoi se prevalenca e anemisë ishte përafërsisht 37%<sup>145</sup>. Anemia është më e shpeshtë tek gratë me IKK. Në pacientët me dëmtime asimptomatike të ventrikulit të majtë, prania e saj është mjaft e rrallë. Rreth 20% e pacientëve me insuficiencë kardiake NYHA II janë anemikë, kjo prevalencë rritet me progresionin e IKK dhe shkon deri në 50% në pacientët me IKK NYHA III-IV. Interesant është fakti se prevalenca e anemisë rritet me 25% brenda 5 viteve të fillimit të sëmundjes. Anemia është e zakonshme në pacientët me IKK dhe shoqërohet me ulje të cilësisë së jetesës dhe mbijetesës<sup>145</sup>.



**Figura 18.** Prevalenca e anemisë sipas studimeve klinike



**Figura 19.** Prevalenca e anemisë në studimet observuese

Anemia është e zakonshme në pacientët me SRK dhe pse ajo është e trajtueshme që në stadet e para të saj. Studimi Obrador et al tregoi se prevalenca e anemisë në pacientët predialitik është ~68%, nga ku 5.2% në stadin e III-të, 44.1% në stadin e IV-të, ndërsa në ato në ESRD dhe dializë shkon deri në rreth 51% me vlera të hematokritit midis 28-30%<sup>146,147</sup>.

Prevalenca e anemisë në SRK është gjithashtu më e lartë në grup-moshën  $\geq 60$  vjeç, në krahasim me grup-moshën 46 - 60 vjeç. Kjo është e lidhur kryesisht me aneminë e pleqërisë, ku prevalenca e SRK në këtë grup-popullate është më e lartë si rezultat dhe i uljes fiziologjike të filtracionit glomerular e lidhur me plakjen. Rraca e zezë po ashtu ka një prevalencë më të lartë si pasojë e rritjes së riskut me 3 herë për të zhvilluar SRK<sup>148</sup>.

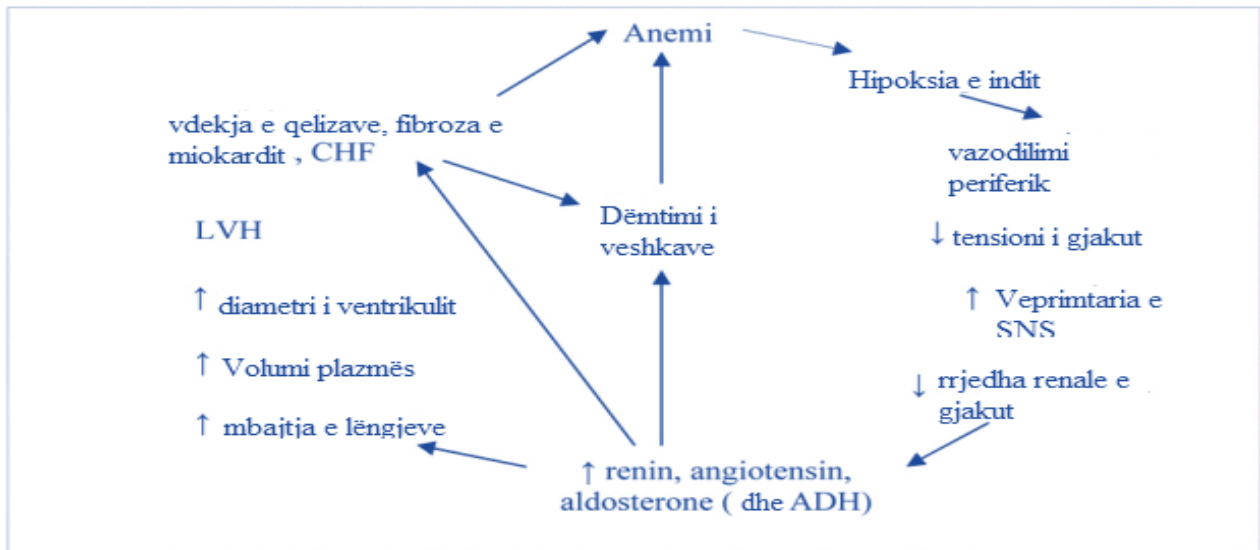
Ndër pacientët me diabet melitus dhe SRK, anemia ka tendencë të jetë më e rëndë dhe kjo është arsyeja pse pacientët me nefropati diabetike kanë anemi që në fazat e hershme të SRK<sup>149</sup>.

### 3.2 Fizpatologjia e Kardioresnal anemia sindrom

Anemia është bashkëshoqëruese e sëmundjes renale kronike dhe vjen kryesisht si rezultat i uljes së sekretimit të eritropoetinës<sup>150</sup>. Prevalenca e saj rritet me progresionin e sëmundjes<sup>150</sup> dhe shfaqet që në stadet e hershme të saj me një prevalencë rreth 30%<sup>150,151</sup>. Ajo rrit riskun kardiovaskular, hospitalizimet, ul cilësinë e jetesës dhe rrit vdekshmërinë<sup>151</sup>.

Mekanizmat me anë të të cilave anemia shkakton dëmtime renale dhe kardiale sa vjen dhe po qartësohet<sup>152</sup> (Figura 20). Hipoksia indore çon në vazodilatacion periferik, ulje të rezistencës vaskulare dhe ulje të presionit arterial. Për rrjedhojë kemi aktivizim të sistemit simpatik, i cili shkakton vazokonstriksion periferik dhe renal, duke çuar në ulje të filtracionit glomerular (GFR)

dhe ishemi renale. Ulja e fluksit renal, aktivizon sistemin renin-angiotenzin-aldosteron dhe hormonin antidiuretik, duke thelluar më shumë në këtë mënyrë vazokonstriksionin renal dhe shkakton mbajtje(retension) të ujit dhe kripës. Ky dëmtim renal çon në uljen e prodhimit të eritropoetinës(EPO). Ndërkohë, retensionin hidrik do të çojë në rritjen e vëllimit plazmatik qarkullues, dilatacion të VM dhe do të përkeqësojë punën e qelizave miokardiace. Hipertrofia shoqëruese e VM, çon në nekrozë dhe apoptozë të qelizave të miokardit, fibrozë të miokardit dhe kardiomiopati që më pas çon në IKK. Për më tepër nivelet e rritura të reninës, angiotenzinës dhe aldosteronit shkaktojnë dëmtimin e qelizave kardiace në mënyrë të drejtpërdrejtë duke përkeqësuar punën e zemrës<sup>153,154</sup>.



**Figura 20.** Mekanizmat me anë të të cilave anemia shkakton dështim renal dhe kardiak

Në pacientët me SRK është e njohur tashmë që avancimi i sëmundjes çon në ulje progresive të nivelit të prodhimit të EPO-s, rënie të prodhimit të eritrociteve nga palca e kockës dhe ulje të nivelit të hemoglobinës(Hb)<sup>155</sup>. Në pacientët me ESRD është konfirmuar që prezenca e anemisë shoqërohet me ngjarje të shumta kardiace, si hipertrofia dhe dilatacionin e VM, insuficienca kardiace<sup>156</sup>.

### A. Pasojat e anemisë:

#### i. Hipertrofia e ventrikulit të majtë

Hipertrofia e ventrikulit të majtë është një gjetje e shpeshtë në pacientët me SRK, si pasjë e rritjes së volumit të hedhjes kardiace<sup>157</sup>. Prevalenca e tij ndryshon me stadin e SRK; në stadin e dytë shkon deri në 39%, në të tretin 50%<sup>158</sup>, deri në 74% në stadin e katërt<sup>157,158</sup>.

*ii. Insuficienca kardiake kongjестive*

Afërsisht rreth 40% e pacientëve me SRK kanë IKK<sup>159</sup>, dhe gjithashtu shpesh IKK ndërlikohet me SRK të stadeve të ndryshme, rreth 50% e pacientëve, që ndikon negativisht në eritropoezën<sup>160</sup>. Në rastet me IKK të pa trajtuar anemia mund të vijë si rezultat: si i inflamacionit ashtu dhe si rezultat i dëmtimit direkt të veshkave<sup>161</sup> (Figura 21).

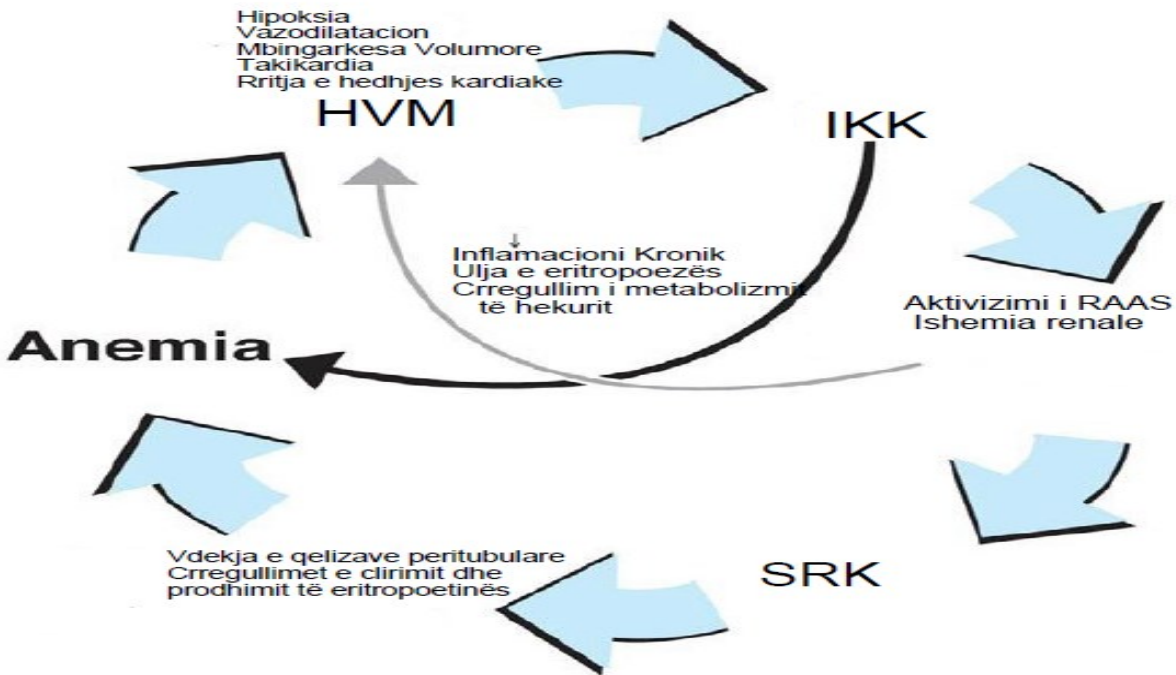
Hipertrofia e ventrikulit të majtë dhe stresi kardiak, si pasojë e anemisë janë shkaktarët kryesorë të IKK<sup>162</sup>. ANCOR study tregoi që anemia kishte lidhje të pavarur me vdekshmërinë në pacientët me IKK. Sipas këtij studimi rënia e nivelit të Hb rriste vdekshmërinë me 16% në pacientët me hemoglobinë 12–12.9 g/dL, me 24,8% në nivelet e Hb <9.0 g/d, e krahasuar kjo me grupin e referencës ku Hb 13 -13.9 g/dL<sup>163</sup>. Vlerat e Hb ≤13.9g/dL dhe ≥ 17g/dL, shoqërohen shpesh me rritje të hospitalizimeve dhe vdekshmërisë<sup>163</sup>.

*iii. Sëmundjet e arterieve koronare*

Anemia në SRK shpesh-herë shkakton ishemi të arterieve koronare si pasojë e uljes së oksigjenit qarkullues. ARIC study tregoi se, anemia ishte një faktor i pavarur për sëmundje koronare në pacientët me SRK, madje dhe në rastet me rritje minimale të vlerës së kreatininës<sup>164</sup>. Kështu pacientët me nivel kreatinine ≥1.2mg/dL tek femrat dhe ≥1.5 mg/dL tek meshkujt shoqëroheshin me rritje të riskut 2.74 herë, për sëmundje të arterieve koronare gjatë një ndjekjeje 10 vjeçare, ndërkohë, që në pacientët me rritje të kreatinemisë por që nuk shfaqshin anemi, nuk u pa lidhja me riskun për sëmundje të arterieve koronare<sup>164</sup>.

*iv. Progresioni drejt terapisë renale zëvendësuese*

Mostrajtimi adekuat i anemisë në pacientët me SRK rrit riskun e progresionit drejt SRK. Kjo u vërtetua në një studim të realizuar në SHBA, ku u tregua se rritja me 1g/dL e nivelit të hemoglobinës ulte me 26% riskun e progresionit të sëmundjes<sup>165</sup>, ndërkohë që NIDDM study tregoi se: pacientët me nivele të Hb ≤11.3g/dL, kishin risk dy herë më të lartë të progresionit të sëmundjes drejt terapisë renale zëvendësuese (TRZ)<sup>166</sup>.



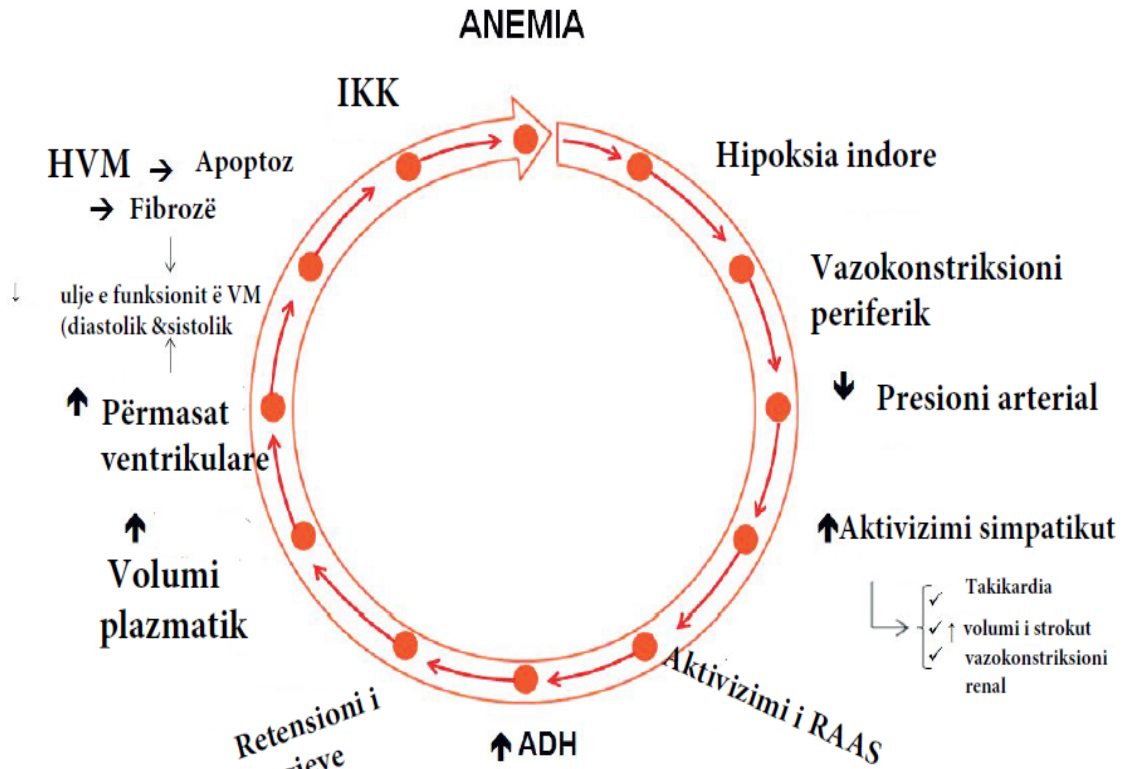
**Figura 21.** Fizpatologjia e kardiorrenal anemia sindrom

### ***B- Anemia në sëmundjet kardiovaskulare***

Prezenca e anemisë është mjaft e shpeshtë dhe në pacientët me IKK. STAMINA-HFP study tregoi që kjo prevalencë shkon deri në 55.6% të pacientëve, dhe rritet me dëmtimin e mëtejshëm të funksionit kardiak. Prevalenca rritet dhe nga prania e sëmundjeve të tjera bashkëshoqëruese si: mosha, kequshqyerja (malnutricioni), diabeti, SRK, etj.

Anemia në pacientët me IKK zakonisht shkaktohet nga prania e SRK, ku si pasojë e vazokonstriksionit renal<sup>167</sup> dhe ishemisë renale kemi rënie të prodhimet të eritropoetinës. Ndërkohë vet IKK, mund të shkaktojë anemi<sup>168</sup> (Figura 22). Qelizat miokardiake, të dëmtuara nga ishemia kronike prodhojnë citokina pro-inflamatore si TNF- $\alpha$ , e cila shkakton anemi në tre mënyra<sup>169</sup>:

- ulin prodhimin e EPO-s në veshka,
- ndërhyjnë në uljen e aktivitetit të saj në palcën e kockës
- frenojnë lëshimin e hekurit nga sistemi retikulo-endotelial, duke penguar në këtë mënyrë prodhimin e hemoglobinës nga palca kockore



**Figura 22.** Fizpatologjia e anemisë në sëmundjet kardiovaskulare

Midis insuficiencës kardiake dhe nivelit të eritropoetinës ekziston një korrelacion i zhdrejtë, ku nivelet e rritura të EPO-s në insuficiencën kardiake vijnë si pasojë e hipoperfuzionit renal, kjo e shkaktuar nga rëndimi i sëmundjes kardiake<sup>170</sup>. Studimet klinike kanë treguar gjithashtu se anemia në IKK mund të jetë rezultat dhe i rritjes së rezistencës ndaj EPO-s<sup>171</sup>. Faktorë të tjerë shkaktues të anemisë në pacientët me IK janë hemodilutimi<sup>172</sup>, citokinat proinflamatore<sup>173</sup> keqshqyerja, mungesa e hekurit, hipoperfuzioni në palcën e kockave dhe terapia medikamentoze<sup>174</sup> (frenuesit -ACE, aspirina). Pra anemia në insuficiencën kardiake është multifaktoriale, dhe disa nga këto faktorë mund të veprojnë në të njëjtën kohë<sup>175</sup>.

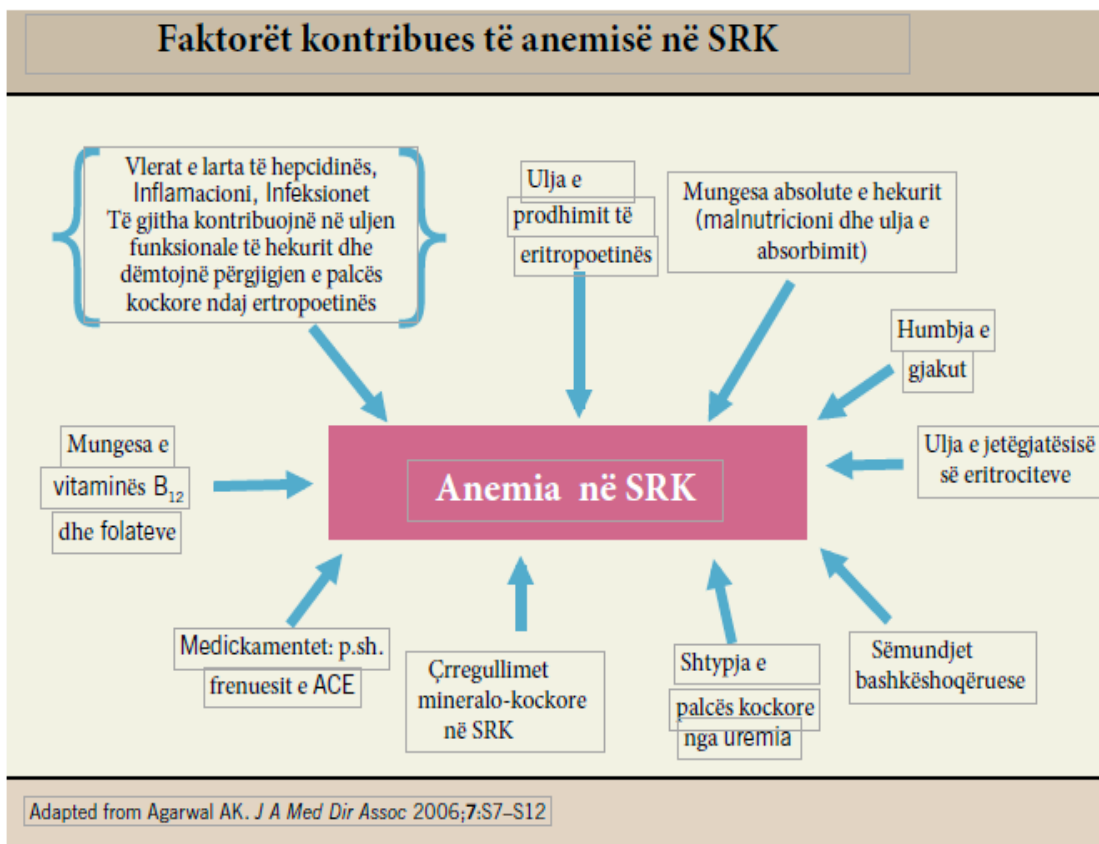
Interesant është fakti që, pjesa më e madhe e pacientëve me probleme kardiake përdorin aspirinë ose antikoagulantë oral, të cilat çojnë në humbje të vogla të gjakut, nëpërmjet traktit gastro-intestinal duke shkaktuar ulje të Hb dhe depozitave të hekurit<sup>176</sup>. Kjo e fundit është parë në rreth 5-21% të pacientëve<sup>177</sup>, megjithëse nuk është e konfirmuar nga studimet klinike.

Anemia është një komorbiditet mjaft i shpeshtë në sindromin kardiorrenal. Studime të shumta klinike kanë treguar lidhjen midis vlerave të ulura të hemoglobinës me ecurinë jo të mirë klinike, duke hedhur hipotezën sesi triada Anemi, SRK dhe IKK, ka efekte negative mbi sëmundshmërinë dhe vdekshmërinë e pacientëve me SKR. Kjo është arsyeja, pse anemia shërben si një biomarker klinik dhe terapeutik në pacientët me SKR.



Mekanizmat fizpatologjikë të anemisë në SKR siç edhe treguam janë të shumtë dhe mjaft kompleks. Ato lidhen si me prezencën e sëmundjeve renale si: ulja e prodhimit të EPO-s, prania e inflamacionit kronik; ashtu dhe atyre kardiovaskulare: si aktivizimi i sistemit reninë-angiotenzinë-aldosteron, aktivizimi i sistemit nervor simpatik dhe i hormonit anti-diuretik (ADH), etj<sup>178</sup>.

Anemia përfaqëson një ndërlikim, që është e pranishme në të gjitha tipet e SKR<sup>179</sup>. Ajo zhvillohet paralelisht me përparimin e sëmundjeve renale dhe / ose kardiake. Shkaktari kryesor i saj është prodhimi jo adekuat i eritropoetinës endogjene (EPO) ose faktorëve të tjerë shoqërues si mungesa e hekurit, acidit folik, vitamina B12, gjakderdhja, dhe inflamacioni kronik dhe/ose akut<sup>180</sup> (Figura 23).



**Figura 23.** Anemia në SRK

Mungesa e përkufizimit të anemisë në SKR paraqet një problem të vështirë për tu menaxhuar, veçanërisht për të përcaktuar kohën se kur duhet të fillojë trajtimi. Në përgjithësi, tek të rriturit diagnoza e anemisë vendoset kur Hb ≤13.0 g / dL tek meshkujt dhe ≤12 g / dL tek femrat.

Me përparimin e moshës, niveli i Hb fillon të bjeri në mënyrë fiziologjike dhe niveli i saj, në këtë grup popullate është ≤ 12 g / dL<sup>181</sup>.



#### 4. Inflamacioni në Sindromin kardiorrenal

Inflamacioni është një faktor risku jo-tradicional në sëmundjet kardiovaskulare; përveç kësaj, ai është një gjëndje sistematike e ndërmjetësuar nga faktorë të shumtë (citokinat, komplementi, etj.). Ishemia, infeksioni dhe uremia kanë potencialin për të stimuluar komponentë të ndryshëm inflamator në sëmundjet kardiake dhe renale<sup>183</sup>. Si në sëmundjet renale dhe në ato kardiake, prania e inflamacionit kronik dhe ndërlikimet endoteliale dhe lipidike që ai prek janë gjithmonë e më shumë të pranishme. Inflamacioni në vetvete rëndon insuficiencën kardiake dhe lidhet me përkeqësimin e sëmundjes kardiake<sup>184</sup>. Ai është i pranishëm dhe në insuficiencën renale duke ndikuar në progresionin e sëmundjes. Aktualisht nuk ekziston një dëshmi e drejtpërdrejtë që konfirmon se inflamacioni është kontribues i rëndësishëm në sindromin kardiorrenal; megjithëse si IKK dhe SRK konsiderohen gjëndje inflamatore kronike, ku nivelet e mediatorëve qarkullues të inflamacionit janë të rritura<sup>185</sup>. (Figura 25)

Lidhja midis inflamacionit dhe rritjes së rrezikut nga goditja në tru, ngjarjeve kardiake dhe vdekshmërisë u tregua në studimin e realizuar nga Weiner et al<sup>186</sup>. Nga ana tjetër, lidhja midis inflamacionit dhe riskut kardiovaskular u tregua nga studimi i Dallas Heart Study, Baltimore Longitudinal Study of Aging<sup>187</sup>.

Origjina e inflamacionit në SKR është multifaktoriale<sup>188</sup>. Ai luan një rol të rëndësishëm në progresionin e sindromit kardiorrenal dhe gjithashtu në ashpërsinë dhe ecurinë klinike si në SRK ashtu dhe në SKV. Biomarkerat e inflamacionit japin një ndihmesë mjaft të madhe në vlerësimin dhe progresionin e SKR. Kërkuesit kanë gjetur se homocistena, ferritinemia, fibrinogjeni dhe proteina C-reaktive janë biomarkera mjaft të vlefshëm në vlerësimin e inflamacionit (Maurer et al., 2010; Rosner, Ronco, & Okusa, 2012). Fillimisht ferritinemia është studiuar për të parë gjëndjen e hekurit në organizëm dhe më pas studimet u fokusuan në kontekstin e inflamacionit dhe gjëndjeve autoimmune të cilat më vonë treguan vlerën që ajo mbarte si markuese e inflamacionit (Claes, Ellis, Rettie, Butcher, & Bradley, 2013; Pan & Jackson, 2008; Vanarsa et al., 2012).

Tashmë është e njohur se aktivizimi i RAAS dhe SNS, për shkak të uljes së aftësisë së filtracionit renal, nxit përgjigjen inflamator<sup>189</sup>. Disa studime sugjerojnë që mbingarkesa volumore dhe kongjestioni venoz luajnë një rol të rëndësishëm dhe përkeqësojnë situatën klinike në pacientët me SKR. Ato shërbejnë si një burim shtesë i rritjes së mediatorëve të inflamacionit në SKR<sup>190</sup>. Uremia dhe sëmundshmëritë e tjera, siç është diabeti, sindromi metabolik mund të kontribuojnë gjithashtu në rritjen e nivelit të citokinave inflamator<sup>191</sup>. Inflamacioni sistematik ka efekte biologjike të dëmshme mbi sistemin kardial dhe renal duke predispozuar dëmtimin funksional dhe strukturor të këtyre organeve<sup>192</sup>. Pra inflamacioni luan një rol thelbësor në përparimin e SKR<sup>193</sup>.

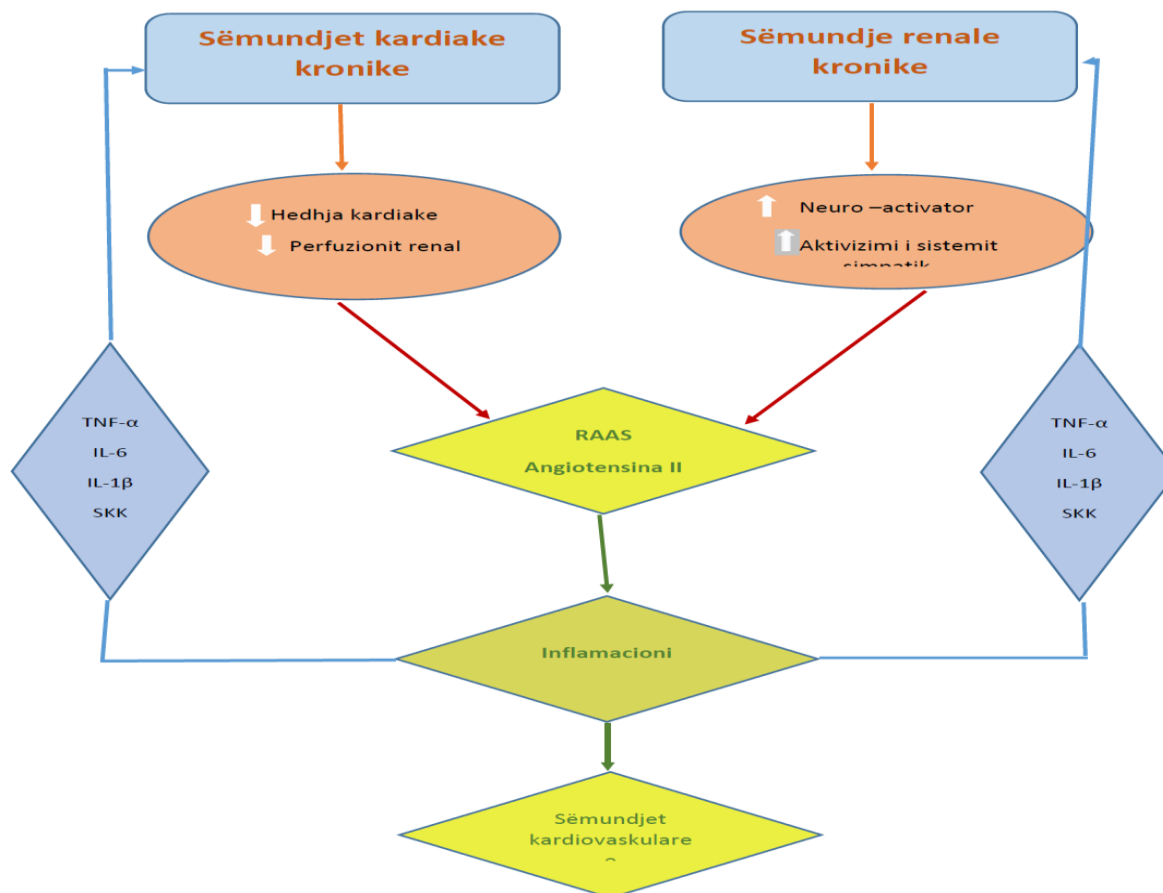
Inflamacioni së bashku me stresin oksidativ mendohet se janë dy emëruesit e përbashkët të uremisë<sup>194</sup>. Rritja e incidencës së niveleve të larta të proteinës C-reaktive në insuficiencën renale ka efekt shtesë në rritjen e incidencës së infarktut akut të miokardit dhe vdekshmërisë<sup>195</sup>. Rritja e nivelit të proteinës C-reaktive dhe citokinave pro-inflamatore si IL-6, TNF $\alpha$  dhe IL-1 $\beta$  janë prediktor të atherosklerozës<sup>196</sup>. Megjithatë, pyetja nëse inflamacioni është një reflektim i dëmtimit

vaskular, ose në të vërtetë mbështet faktorët që shkaktojnë dëmtimin vaskular, mbetet ende pa përgjigje. Sidoqoftë, shumë tipare që njihen se ndërmjetësojnë atherosklerozën siç është disfunksioni endotelial, kalçifikimi vaskular, insuficienca renale dhe rritja e stresit oksidativ, janë pak a shumë të shoqëruara me prezencën e biomarkerave të inflamacionit, kështu që midis inflamacionit kronik dhe SKV mund të kenë lidhje indirekte<sup>195,196</sup>.

Proteina C-reaktive është një markues i inflamacionit në përgjithësi. Si proteina C-reaktive ashtu dhe leukocitoza kanë një lidhje të pavarur me ecurinë e dëmtimeve kardiovaskulare<sup>197</sup>. Lidhje kjo e konfirmuar dhe në pacientët me SRK; pra inflamacioni mund të jetë vendimtar në rritjen e rrezikut kardiovaskular në pacientët me sëmundje renale<sup>198</sup>. Në SKR prodhimi i mediatorëve të inflamacionit është më i lartë se në popullatën në përgjithësi dhe lidhet me HVM, disfunksionin diastolik, dështimin renal etj. Por i gjithë ky proces akoma nuk është mirë i kuptuar, pavarësisht përpjekeve të mëdha të kryera në këtë drejtim<sup>198</sup>.

Studime të shumta epidemiologjike mbështesin lidhjen e fortë dhe pse ndonjëherë të rastësishme midis SRK, IK, dhe rrisqeve kardiovaskulare<sup>199</sup>. Kjo na bën që të fokusohemi mbi parandalimin e çdo komponenti i cili mund të na ndihmojë në uljen e progresionit dhe vdekshmërisë, sepse tashmë është e qartë se ky binom reflektohet shumë mbi ecurinë klinike të pacientëve<sup>200</sup>. Mendohet se SRK në vetvete nuk është shkaktar i vdekshmërisë së këtyre pacientëve, por se janë dëmtimet kardiovaskulare shkaktarët e shkallës së lartë të vdekshmërisë tek këta pacientë<sup>201</sup>.

Njohja sa më e mirë e mekanizmave fizpatologjik është mjaft e nevojshme dhe jep ndihmesë të madhe në trajtimin dhe ecurinë klinike të këtyre pacientëve. Më e rëndësishme është njohja sesi nëpërmjet mekanizmave fizpatologjike organet dëmtojnë njëri-tjetërtrrin dhe jo cili është organi që është prekur fillimisht. Inflamacioni mund të jetë një mekanizëm kryesor thelbësor në përparimin e kësaj sëmundjeje multi-organike. Rezultatet nga studimet që po zhvillohen mbi këtë sindrom padyshim që do të përmirësojnë qasjet e ardhshme terapeutike për pacientët<sup>199,201</sup>.



**Figura 25.** Etiologjia e inflamacionit në SKR. Adaptuar nga “Inflammatory activation: Cardiac, renal, and cardio-renal interactions in patients with the cardiorenal syndrome,” by P. C. Colombo, A. Ganda, J. Lin, D. Onat, A. Harxhi, J. E. Iyasere, and G. Atalay, 2012, Heart Failure Reviews, 17(2).

## 5. Trajtimi i sindromit kardiorrenal

Sindromi kardiorrenal karakterizohet nga rritja e riskut për atheroskelorzë dhe uremia e lidhur kjo me çrregullimet e miokardit. Në fazat e para të sëmundjes renale kronike trajtimi fokusohet kryesisht ndaj atherosklerozës dhe në kontrollin e komorbiditeteve, si hipertensioni, diabeti, etj; ndërsa në fazat e avancara, qëllimi i trajtimit fokusohet kryesisht ndaj kardiomiopatisë uremike dhe gjëndjes së përgjithshme të pacientit<sup>202</sup>. (Figura 26)

Minimizimi i riskut kardiovaskular në pacientët me SRK në fazat e para drejtohet në përfaqshjen terapeutike kundrejt- Atherosklerozës dhe konsiston në:

- a. Kontrollin e presionit arterial (PA)
- b. Uljen e albuminurisë
- c. Trajtimin e çrregullimeve fosfo-kalçike
- d. Preparatet antiagreguese
- e. Trajtimin e dislipidemisë

### a) Kontrolli i hipertensionit

Mbrojta kardiorrenale përfshin dy shtylla kryesore; mbajtja nën kontroll e presionit kryesisht atij sistolik në vlera  $\leq 130$  mmHg në pacientët jo-diabetik; dhe  $\leq 120$  mmHg në pacientët diabetik. Së dyti përdorimi i preparateve kardioprotektore; bllokuesit e sistemit reninë-angiotenzinë-aldosteraon (ACE-i/ARBs)<sup>203</sup>.

Më rënien e funksionit renal kontrolli i presionit arterial bëhet gjithmonë e më i vështirë. Trajtimi kryesor duhet të përfshijë përdorimin e ACE-i, ose ARBs, dhe më pas të shtohen në terapi diuretikët, në qoftë se presioni nuk kontrollohet, si pasojë e uljes së riskut kardio-vaskular që këto preparate kanë<sup>204</sup>. Në fazat e para të sëmundjes renale kronike diuretikët tiazidikë janë zgjedhja e linjës së parë dhe më pas diuretikët e ansës në stadet e IV-V-të të SRK. Ndërkohë që përdorimi i diuretikëve mbajtës të kaliumit zakonisht është i kundraindikuar, si pasojë e hiperkalemisë. Përdorimi i  $\beta$ -bllokuesve, mundëson kardioproteksion nëpërmjet uljes së anginës, përmirëson funksionin e ventrikulit të majtë, ul hospitalizimet dhe vdekjet e papritura, kryesisht në pacientët post IAM<sup>203,204</sup>.

### b) Ulja e albuminurisë

Albuminuria prej vitesh është konsideruar një faktor risku kardiovaskular. Prandaj objektivi për reduktimin e saj ka të bëjë jo vetëm me uljen e progresionit të sëmundjes renale por dhe me uljen e riskut kardiovaskular. Deri tani bllokimi i aksit reninë-angiotenzinë-aldosteron ka treguar se ka efekte jo vetëm në uljen e hipertensionit por dhe në reduktimin e proteinurisë<sup>205</sup>.

**c) Trajtimi i dislipidemisë**

Pacientët me SRK karakterizohen nga shkallë të ndryshme të dislipidemisë në të gjitha stadet e sëmundjes. Dislipidemia karakterizohet kryesisht nga rritja e nivelit të kolesterolit, rritja e triglicerideve dhe ulja e HDL-C. Përdorimi i statinave është hapi i parë i rekomanduar për menaxhimin e dislipidemisë së bashku me aktivitetin fizik. Përdorimi i statinave është zgjedhja e parë në këto pacientë, për shkak se tolerohen mirë dhe janë të sigurta. Ato kanë treguar efektshmëri në uljen e vdekshmërisë dhe çrregullimeve kardiovaskulare. Përdorimi i fibrave për trajtimin e dislipidemisë, shpeshherë shoqërohet me rabdomiolizë dhe dëmtim renal akut, prandaj duhet të jemi të kujdesshëm gjatë përdorimit të tyre. Preparatet si simvastatina, rosuvastatina dhe lovastatina duhet të përshtasin dozat në varësi të funksionit renal. Targeti terapeutik synon mbajtjen e nivelit të kolesterolit < 200 mg/dL, LDL-C < 100 mg/dL, HDL-C > 40 mg/dL dhe trigliceridet ≤ 150 mg/dL.

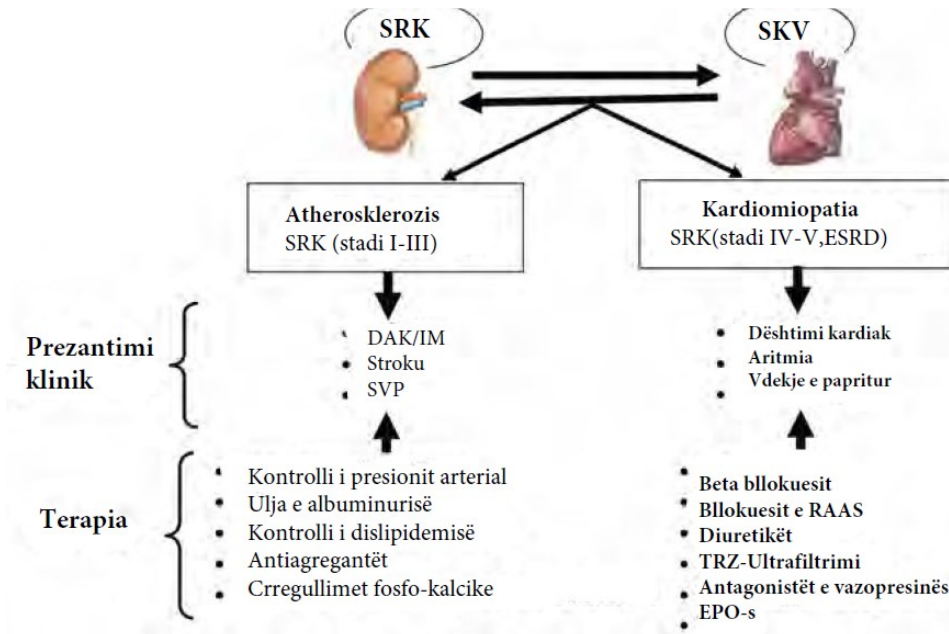
**d) Çrregullimet fosfo-kalçike**

Çrregullimet fosfo-kalçike janë bashkëudhëtare të sëmundjes renale kronike. Dy nga çrregullimet më të shpeshta që shfaqen që në fazat e hershme të SRK përfshijnë mungesën e 1,25-dihidroksivitamin D3 (1,25-D) dhe zhvillimi i hiperparatiroidizmit sekondar (SHPT), komplikime që çojnë në humbjen e dendësisë kockore dhe në sëmundje kardiovaskulare (SKV)<sup>206</sup>. Kalçifikimet vaskulare janë gjetjet më të shpeshta në këta pacientë dhe mendohet se janë një nga arsyet kryesore të sëmundjeve kardiovaskulare<sup>207</sup>.

Në pacientët me çrregullime fosfo-kalçike rekomandohet ulja e nivelit të fosforit, fillimisht nëpërmjet dietës dhe më pas nëpërmjet lidhëzve të fosforit, por jo me bazë alumini ose magneziumi (këto duhen evituar)<sup>208</sup>.

**e) Terapia antiagreguese**

Përdorimi i baby aspirinës në pacientët me sëmundje renale sjell të mirat e saj sepse ul efektet negative kardiovaskulare<sup>209</sup>. Në pacientët të cilët kanë probleme me përdorimin e aspirinës rekomandohet përdorimi klopidoqrelit dhe pse efektet kardioprotektive të tij në SRK nuk janë ende të konfirmuara.



**Figura 26.** Sindromi Kardiorrenal: Prezantimi klinik dhe opsionet terapeutike. SRK-sëmundja renale kronike, DAK-dekompensimi akut kardiak, SVP-sëmundjet vaskulare periferike, SKV-sëmundjet kardiovaskular

Insuficiencia kardiake kronike ndodh në rreth 25 % të pacientëve me ESRD dhe përbën 50% të sëmundshmërisë dhe vdekshmërisë kardiovaskulare. Kardiomiopatia uremike është gjetja më e shpeshtë kardiovaskulare në pacientët me SRK. Prevalenca e saj në IKK rritet me përkeqësimin e funksionit renal<sup>210</sup>.

Siç e përmendëm dhe më sipër në stadet e IV-V-të të SRK dhe në ESRD trajtimi fokusohet kryesisht ndaj kardiomiopatisë uremike, për parandalimin e zhvillimit të insuficiencës kardiake akute të dekompenruar i cili konsiston në:

#### a- Terapia diuretike

Diuretikët mbeten ende preparatet kryesore në trajtimin e pacientëve me mbingarkesë hidrike dhe insuficiencë kardiake akute. Diuretikët e ansës, ato tiazidikë dhe diuretikët mbajtës të kaliumit sigurojnë diuresë dhe natriurezë brenda 20-30 minutave pas administrimit<sup>211</sup>. Në pacientët me insuficiencë renale, dozat e larta të diuretikëve të ansës janë të nevojshme për të arritur të njëjtin nivel të natriurezës<sup>212</sup>. Në kontrast, përdorimi i diuretikëve tiazidikë si monoterapi është ulur ndjeshëm në pacientët me GFR nën 30ml / min<sup>211</sup>. Diuretikët sigurojnë lehtësim të simptomave në një kohë të shkurtër. Megjithatë përdorimi i tyre përkeqëson aktivitetin neurohormonal i cili shpesh çon në mbajtjen e natriumit post-diurezë dhe ndikojnë në progresionin e sëmundjes renale duke



ulur efektivitetin e tyre dhe çojnë në atë që sot njihet si rezistenca ndaj diuretikëve. Në insuficiencën kardiake akute kjo rezistencë mund të menaxhohet nga përdorimi intravenoz dhe i vazhdueshëm i diuretikëve, kryesisht përdorimi intra venoz bolus i cili ka më shumë përparësi. Dozat fillestare të rekomanduara për furosemidin janë 5-10 mg / orë dhe mund të arrijnë deri në 500mg/ditë<sup>213</sup>. Për shkak të efekteve të tij negative si ototoksiciteti, dozat e diuretikëve duhet të administrohen mjaft ngadalë<sup>214</sup>. Në pacientët rezistent ndaj diuretikëve është parë se përdorimi i albuminës humane ndihmon në rritjen e efektshmërisë së tyre pasi, rritet ndjeshëm sekretimi i natriumit<sup>215</sup>. Përdorimi i ultrafiltracionit ka dhënë efekte mjaft të mira në trajtimin e pacientëve rezistentë ndaj diuretikëve<sup>220</sup>. (Figura 27)

#### **b- Terapia vazodilatore**

Nitroglicerina intravenoze ose nesiritide përdoren gjerësisht për të lehtësuar kongjestionin pulmonar në pacientët me insuficiencë kardiake kongjestive akute. Këto preparate janë mjaft efektive<sup>216</sup>, sepse ulin kërkesën e miokardit për oksigjen duke ulur presionin venoz qëndror dhe presionin e mbushjes së ventrikulit; rrisin hedhjen kardiake duke ulur rezistencën vaskulare sistemike. Nesiritide, është një vazodilatator me efekte të buta diuretike<sup>217</sup>. Ai mund të përdoret si terapi bazë së bashku me diuretikët dhe ka treguar efekt më të mirë se inotropet, duke ulur ditë qëndrimin dhe vdekshmërinë<sup>218</sup>. Debate të shumta janë zhvilluar mbi përfitimet dhe rreziqet nga nesiritide. Studimet e fundit kanë treguar se në doza të vogla, nesiritide nuk përbën rrezik mbi funksionin renal dhe në disa raste mund të ketë efekte renoprotektore. Kur përdoret në doza 0,005–0,01 µg / kg / ml, nesiritide nuk shkakton përkeqësim të funksionit renal madje, kur administrohet në doza prej 0,0025–0,005 µg / kg / mL pa një bolus fillestar ka efekte mbrojtëse kardiorrenale<sup>219</sup>.

#### **c- Terapia e renale zëvendësuese (TRZ) /Ultrafiltrimi**

Duke pasur parasysh vështirësitë e shumta dhe dështimet e shpeshta të terapisë me diuretikë në menaxhimin e dekompenzimit akut kardiak ultrafiltracioni veno-venoz është një nga strategjitë alternative të mjekimit<sup>220</sup>. Trajtimi me diuretikë prodhon urinë hipotonike dhe rrit volumin intravaskular duke çuar në mbajtjen e ujit dhe natriumit, ndërkohë që, ultrafiltracioni realizon heqjen e lëngjeve izotonike pa aktivizuar sistemin neurohormonal dhe pa shkakuar çrregullime elektrolitike (Figura 23). Ultrafiltracioni shërben për largimin e lëngjeve në sasi më të madhe në një kohë më të shkuar, duke ulur në këtë mënyrë hospitalizimet dhe vdekshmëritë<sup>221</sup>. Efekti pozitiv i ultrafiltracionit mbi vdekshmërinë mbetet akoma pjesë e studimeve të mëtejshme<sup>222</sup>.

#### **d- Bllokimi i aksit Reninë- Angiotensinë- Aldosteron (RAAS)**

Përdorimi i preparateve që bllokojnë aksin reninë-angiotenzinë-aldosteron ka treguar të jetë mjaft efektiv në pacientët me probleme kardiake dhe është terapia e linjës së parë (first-line terapi) në këta pacientë. Frenuesit e enzimës së konversionit (ACE) përmirësojnë simptomat e

insuficiencës kardiake dhe zvogëlojnë sëmundshmërinë dhe vdekshmërinë<sup>223</sup>. Pavarësisht uljes fillestare të GFR për shkak të vazokonstriksionit në arteriolën eferente, frenuesit ACE kanë efekt renoprotektor afatgjatë. Sidoqoftë, ato duhet të përdoren me kujdes fillimisht në doza të vogla, 25% e dozës së këshilluar dhe rritjen e saj në 4-8 javët në vazhdim. Në pacientët me insuficiencë renale në qoftë se vihet re një rritje deri në 30% të kreatininës nga niveli bazë, pritet që kjo rritje të ulet brenda 2 javëve<sup>224</sup>. Nëse rritja është mbi 30% atëherë duhet të kontrollojmë fillimisht për shkaqe të tjera të hipoperfuzionit renal dhe më pas të mendojmë për ndërprejen/uljen e terapisë, për të parandaluar në këtë mënyrë progresionin e funksionit renal<sup>225</sup>.

Efekte të ngjashme kanë dhe ARBs, të cilët përveç përfitimeve kardiake kanë gjithashtu efekt renoprotektor afat-gjatë. Sidoqoftë përdorimi i tyre po ashtu duhet të bëhet me kujdes duke monitoruar rregullisht funksionin renal dhe elektrolitët, për shkak të hiperkalemisë bashkëshoqëruese që japin në këto pacientë. Një preparat i ri, i cili ka rezultuar mjaft efikas në trajtimin e pacientëve me sëmundje renale kronike dhe ulje të funksionit kardiak është **entrosto**: kombinim i sacubitrilit me valsartanin. Paradigm HF study krahasoi Entresto me Enalapril dhe studimi ndaloi më shpejt për shkak të uljes së riskut relativ me rreth 20% të vdekjeve kardiovaskulare dhe hospitalizimeve. Studimi tregoi efekt renoprotektor të entrestos dhe në pacientët në faza të avancuara të SRK. Nuk u pa përkeqësim i funksionit renal dhe në pacientët me ESRD përveçse përfitimeve kardiake<sup>226</sup>.

#### e- Inotropët

Përdorimi i inotropëve si dopamina ose milrinoni në pacientët me dëmtim renal dhe insuficiencë kardiake ka rezultuar pozitiv përse i përket ecurisë klinike, por të dhënat mbi mbijetesën janë të pakta dhe jo rezultative<sup>227</sup>. Një nga preparatet inotrope mjaft premtues është Levosimendan. Tre studime të mëdha LIDO study, Survive study dhe Revive study, treguan përmirësim të hemodinamikës dhe vdekshmërisë nga 1 deri në 6 muaj, por pa diferencë në vdekshmërinë në përgjithësi krahasuar me inotropët e tjerë si dopamina<sup>228</sup>.

#### f- Antagonistët e hormonit antidiuretik: Vasopresina

Në insuficiencën kardiake ulja e presionit arterial dhe e vëllimit efektiv qarkullues çon në rritjen e sekretimit të vazopresinës e cila vepron në receptorët selektivë V<sub>2</sub> renal dhe shkakton reabsorbim të rritur të ujit dhe hiponatremi. Studimet kanë treguar se antagonistët e vazopresinës, të njohur si vaptans (psh: Tolvaptan), janë përdorur për të trajtuar hiponatreminë tek këto pacientë<sup>229</sup>, por pa efekt në pacientët e hospitalizuar me insuficiencë kardiake. Të dhënat nuk ishin premtuese as në vdekshmërinë afatgjatë të këtyre pacientëve<sup>230</sup>.

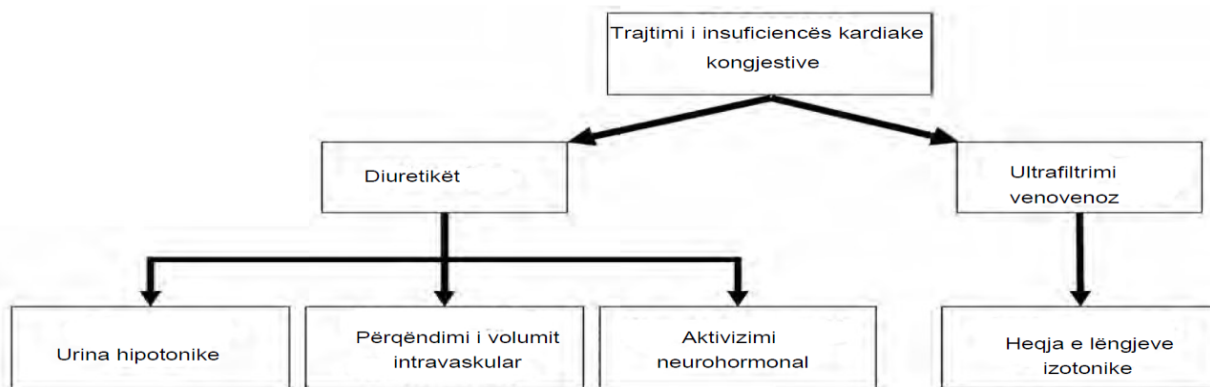
### g- Beta bllokuesit

Përdorimi i beta-blokuesve është mjaft i rekomanduar në pacientët me SRK dhe dëmtime kardiake. Ato janë mjaft efektive në uljen e progresionit të funksionit të ventrikulit të majtë, ulin incidencën e IAM së përsëritur dhe vdekjet e papritura. MERIT study evidentoi se metoprololi kishte efekte mjaft të mira në përmirësimin e funksionit kardiak dhe në uljen e vdekjeve të papritura<sup>231</sup>. Të dhëna të ngjashme u vunë re dhe në CIBIS II dhe SENIORS study, ku u pa efekti i bisoprololit dhe nebivololit në pacientët me insuficiencë kardiake dhe SRK<sup>232</sup>. Përveç efekteve në përmirësimin e funksionit kardiak, këto studime vunë në pah dhe efektet anësore të tyre: hipotensionin dhe bradikardinë, për këtë arsye duhet të tregojmë kujdes gjatë përdorimit të tyre. Në pacientët me hemodializë përdorimi i karvedilolit ka dhënë efekte mjaft të mira në përmirësimin e funksionit të ventrikulit të majtë, fraksionit të ejectionit, uljen e hospitalizimeve dhe vdekjeve të papritura<sup>233</sup>.

### h- Stimuluesit e eritropoetinës (EPO)

Disa studime të fundit tregojnë se trajtimi i anemisë në pacientët pre-dhe post-dialitik shoqërohet me përmirësim të funksionit kardiak dhe ulje të vdekshmërisë<sup>234</sup>. Studimet kanë treguar se terapia me eritropoetinë duhet të fillojë në nivelet e hemoglobinës nën 10 g/dL dhe nuk duhet ti kalojë 12 g/dL, për shkak të efekteve anësore si stroku<sup>235</sup>.

Trajtimet e reja të diabetit mellitus si GLP-1 dhe SGLT2 kanë treguar efekte shumë të mira dhe mjaft premtuese si kardioprotective ashtu dhe renoprotective<sup>236</sup>. Gjithashtu është parë që preparatet e reja që përdoren për uljen e nivelit të acidit urik kanë efekt si në përmirësimin e funksionit kardiak ashtu dhe në uljen e progresionit të sëmundjes renale kronike, kryesisht në statet e para të sëmundjes<sup>237</sup>.



**Figura 27.** Modalitetet e terapisë së insuficiencës kardiake kongjeshive në sëmundjen renale kronike

Fizpatologjia e sindromit kardioresnal është mjaft komplekse dhe heterogjene, prandaj menaxhimi i këtyre pacientëve përbën sfidë klinike. Deri tani, nuk ekziston një terapi specifike për trajtimin e këtyre pacientëve, për shkak të profilit të tyre unik dhe bashkë ekzitencës me sëmundje të tjera.

## 6. Qëllimi dhe Objektivat e Studimit

### 6.1 Qëllimi i studimit

Qëllimi i studimit është vlerësimi i korrelacionit midis biomarkuesve të inflamacionit: proteinës C-reaktive (PCR) dhe ferritinemisë në Sindromin Kardioresnal.

Vlerësimi i faktorëve tradicionale të riskut në SRK dhe SKV si : mosha, seksi, obeziteti, sindromi metabolik, dislipidemia, acidi urik, diabeti melitus, hipertensioni, anemia, statusi demografik dhe vdekshmëria në sindromin kardioresnal.

Studimi synon të përcaktojë lidhjen midis inflamacionit dhe faktorëve tradicionale të riskut në sindromin kardioresnal, duke ndihmuar në këtë mënyrë trajtimin dhe parashikimin në kohë të ndërlikimeve.

Të dhënat e studimit do të jenë ndihmesë e madhe si për mjekët specialistë ashtu edhe për mjekët në shërbimin e kujdesit shëndetësor parësor (mjekun e familjes), për të evidentuar në kohë grupet e popullatës me risk të lartë.

### 6.2 Objektivi i përgjithshëm:

- I. *Impakti i biomarkuesve të inflamacionit në SKR*
- II. *Faktorët e riskut në Sindromin Kardioresnal*

#### 6.2.1 Objektivat specifike të studimit

Incidenca dhe prevalenca e sindromit kardioresnal po rritet gjithnjë e më shumë. Komplikacionet kardiake dhe renale janë të shumta duke rritur në këtë mënyrë shkallën e sëmundshmërisë, vdekshmërisë dhe kostot e trajtimit.

Objektivat e studimit përfshijnë:

- ✚ Përshkrimi i popullatës së marrë në studim (Femra; Meshkuj; Mosha).
- ✚ Përcaktimi i lidhjes së SKR me obezitetin
- ✚ Përcaktimi i lidhjes së SKR me sindromin metabolik
- ✚ Përcaktimi i lidhjes së SKR me hipertensionin
- ✚ Përcaktimi i lidhjes së SKR me dislipideminë
- ✚ Përcaktimi i lidhjes së SKR me Diabetin mellitus
- ✚ Përcaktimi i lidhjes së SKR me aneminë
- ✚ Përcaktimi i lidhjes së SKR me acidin urik
- ✚ Përcaktimi i lidhjes së SKR me PCR
- ✚ Përcaktimi i lidhjes së SKR me ferritineminë
- ✚ Përcaktimi i lidhjes së SKR me vendbanimin
- ✚ Përcaktimi i mortalitetit 2 vjeçar

## 7. Metodologjia e Studimit

### 7.1 Tipi i studimit

Studimi është observues dhe përfshin një sërë rastesh në seri.

### 7.2 Popullata në studim

Popullata e studiuar përfshin 139 pacientë të diagnostikuar me Sëmundje Renale Kronike stadi III - IV-tërt nga viti 2015-2017, të hospitalizuar në Shërbimin e Nefrologji-Dializë-Transplant pranë Qendrës Spitalore Universitare “Nënë Tereza”, Tiranë (QSUT), në mënyrë konsekuative.

### 7.3 Kriteret e përfshirjes në studim:

- ❖ Pacientë me moshë mbi 18 vjeç dhe që kanë qënë të hospitalizuar mbi 24 orë pranë shërbimit
- ❖ Diagnostikimi me sëmundje renale kronike
- ❖ Pacientë në fazat e hershme të sëmundjes renale kronike stadi III- IV-tërt sipas kriterëve të KDIGO

### 7.4 Kriteret e përjashtimit nga studimi:

- ❖ Mosha nën 18 vjeç
- ❖ Stadi e avancuara të SRK
- ❖ Insuficiencat kardiake të dekompenzuara
- ❖ Pacientët me EF ≤ 40%
- ❖ Pacientët me sëmundje malinje

### 7.5 Mbledhja e të dhënave:

Të dhënat u morën nëpërmjet intervistimit të pacientëve gjatë marrjes së anamnezës. Informacioni mbi praninë ose jo të sëmundjeve bashkëshoqëuese si : Diabeti Melitus, HTA, përdorimi ose jo i medikamenteve nefrotoksike apo sëmundje të mëparshme kardiovaskulare u sigurua nëpërmjet anamnezës dhe kartelës klinike.

U plotësua një fishë mbi moshën, gjininë, gjatësinë dhe peshën, për të llogaritur më pas BMI si dhe u mblodh informacion mbi vendbanimin. Gjatë hospitalizimit u realizuan një sërë ekzaminimesh si : gjak komplet, testet e funksionit renal (ure, kreatininë), testet hepatiche (AST,ALT, bilirubinë), lipidograma, PCR, niveli i ferritinemisë, niveli i acidit urik, etj.

Të dhënat klinike e laboratorike u mblodhën gjatë qëndrimit të pacientëve në spital ose pas daljes së tyre nga kartela klinike.

## 7.6 Ekzaminimi imazherik

Ekografia kardiake, u realizua pranë shërbimit të Kardiologjisë, QSU “Nënë Tereza”, ose u vlerësuan ekografitë kardiake të realizuara brenda 6 muajve të fundit.

## 7.7 Klasifikimi i të dhënave

- Sëmundja Renale Kronike (SRK) u përcaktua sipas klasifikimit KDIGO
- Sëmundjet kardiovaskulare u përcaktuan në katër klasa
  0. pa sëmundje kardiovaskulare;
  1. me HVM;
  2. me disfunkcion diastolik;
  3. me praninë e HVM dhe disfunkcionit diastolik
- Obesiteti: u përcaktua në bazë të BMI, ku pacientët me  $BMI \geq 30\%$  u konsideruan obez
- Sindromi Metabolik: u përcaktua në bazë të kriterëve të IDF-së
- Diabeti melitus u përcaktua në bazë të anamnezës dhe të dhënave klinike
- HTA: u përcaktua në bazë të anamnezës dhe të dhënave klinike
- Dislipidemia: u përcaktua në rastet kur: vlerat e kolesterolit  $\geq 220$  mg/dl; trigliceridet  $\geq 150$ mg/dl; HDL-kolesteroli  $\leq 40$ mg/dl
- Ferritinemia u konsiderua e lartë në vlerat  $\geq 360$ ng/mL
- Vlerat e acidit urik u konsideruan të larta  $\geq 7.2$ mg/dl
- PCR u konsiderua e lartë në vlerën  $\geq 8$ mg/l
- Vendbanimi 1-qytet; 0-fshat
- Kodifikimim është bërë 1-me, 0-pa

## 7.8 Definicionet e të dhënave të marra në studim

- a) *Mosha dhe hemoglobina*: u përcaktuan si variabël i vazhduar
- b) *Gjinia, obeziteti, sindromi metabolik, dislipidemia, HTA, diabeti melitus, acidi urik, ferritinemia, PCR, vendbanimi*: u përcaktuan si variabël dikotomik nominal.
- c) *Sindromi kardiorrenal*: variabël kategorik
- d) *Sëmundjet kardiovaskulare*: variabël kategorik
- e) *Diagnoza*: u përcaktua sipas kartelave klinike

## 7.9 Analiza statistikore e të dhënave

Një sërë treguesish dhe testesh statistikore u përdorën për të përshkruar, vlerësuar dhe interpretuar të dhënat që u mblodhën në këtë studim.

Paraqitja e të dhënave të përgjithshme është realizuar në bazë të frekuencës dhe përqindjes. Për variablet e vazhdueshëm si mosha dhe Hb u llogaritën mesataret dhe devijacioni standart.

Për të dhënat e tjera kategorike u llogaritën frekuencat të shprehura në përqindje(%).

Analiza e të dhënave për të identifikuar faktorët e pavarur të riskut të SKR u realizua përmes regresionit logjistik.

Lidhjet korrelative ndërmjet parametrave të matur me njëri-tjetrin dhe karakteristikat individuale të kombinuara në kohë kanë shfrytëzuar sipas rastit teknikat e regresionit.

Vlerësimi i sinjifikancës së ndryshimeve ndërmjet matjeve është vlerësuar nga ana statistikore nëpërmjet testeve të  $\chi^2$  dhe Testit Egzakt të Fisherit për të dhënat kategorike.

Për variablët e vazhduara u përdor testi ANOVA dhe testi jo-parametrik Mann-Whitney.

Në të gjitha rastet, vlerat e  $p < 0.05$  është konsideruar sinjifikante nga ana statistikore

Fillimisht rezultatet e përgjithshme u paraqitën në tabela frekuencash dhe nëpërmjet paraqitjes grafike.

Për të gjetur lidhjen midis pranisë së obezitetit, DM, HTA, dislipidemisë, dhe variablave kategorike u përdor testi i  $\chi^2$  katrorit.

Regresioni logjistik binar u përdor për të parë ndikimin e moshës, HTA, DM dhe pranisë së PCR në shfaqjen e SKR.

ROC-Curve është përdorur për vlerësimin e sensitivitetit dhe specificitetit të presionit të pulsit në sindromin kardioresnal.

Të gjithë të dhënat e mara në studim u hodhën fillimisht në EXEL 2013 dhe më pas për përpunimin dhe paraqitjen e rezultateve është përdorur programi IBM SPSS 20.0.

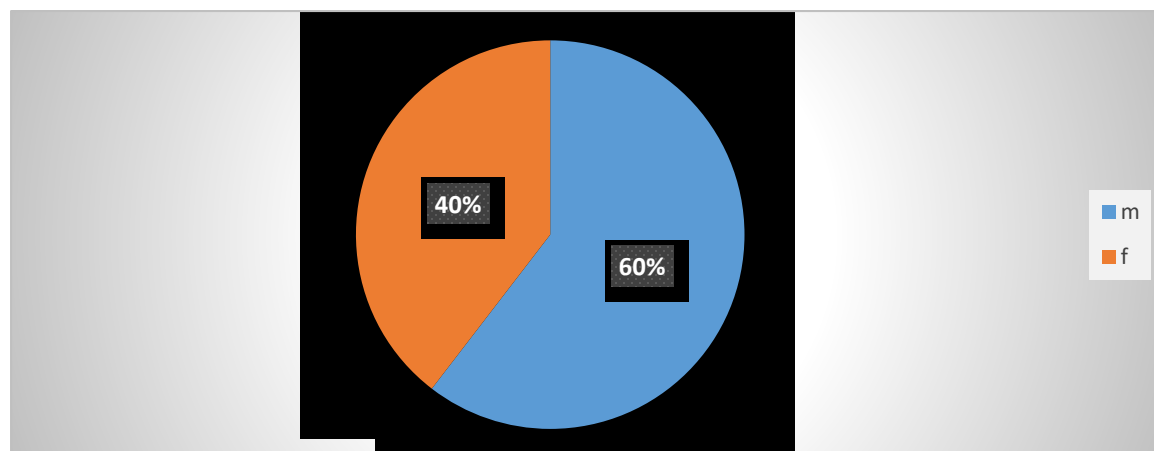


## 8. Rezultatet e studimit

Në studim u përfshinë 139 pacientë me sëmundje renale kronike nga të cilët femra ishin 55 (39.6%) dhe 84(60.4%) meshkuj. (Tabela 13 , Grafiku 1 ). Moshë mesatare e popullatës në studim ishte  $53.9 \pm 13.2$  vjeç. 85.6% e pacientëve ishin me sindrom kardioresenal.

**Tabela 13. Karakteristika të përgjithshme klinike dhe laboratorike të pacientëve**

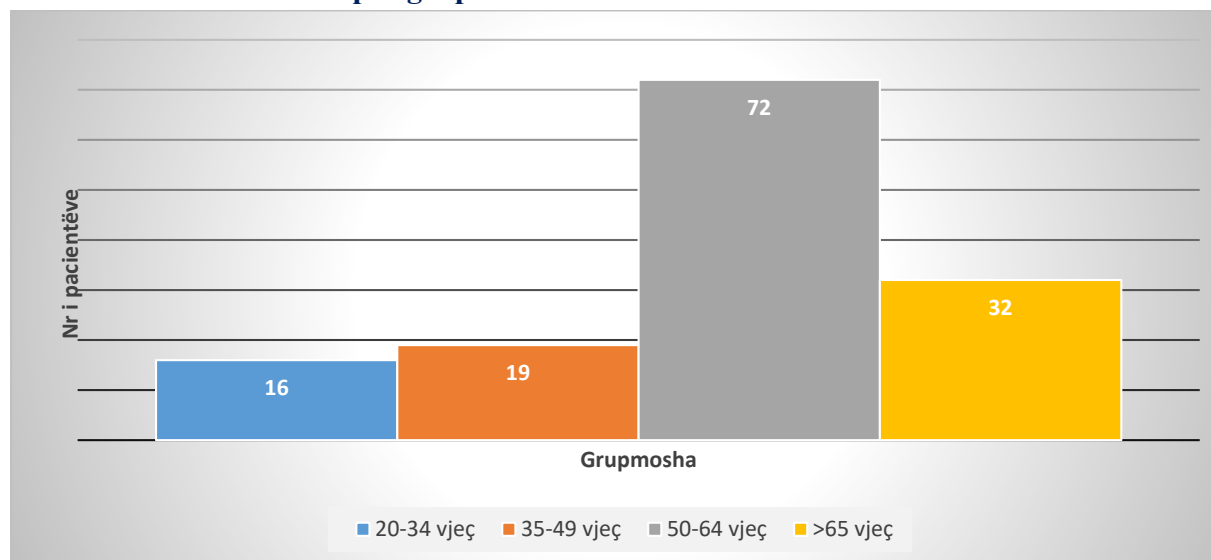
Variabli	Nr. i pacientëve
Moshë	53.9 ± 13.2
Gjinia (M)	84 (60.4%)
Obesiteti	95 (68.3%)
Sindromi metabolik	93 (66.9%)
Diabeti melitus	109 (78.4%)
HTA	100 (71.9%)
Dislipidemia	100(71.9%)
Hemoglobina	89 (64%)
Acidi urik	86 (61.9%)
Ferritinemia	21 (15.1%)
PCR	87 (62.6%)
SKR	119 (85.6%)
SKV	120 (86.3%)
Vendbanimi	92 (66.2%)

**Grafiku 1. Raporti femra/meshkuj i pacientëve në studim**

Grafiku tregon që pranina e seksit mashkull ishte më e madhe në përqindje.

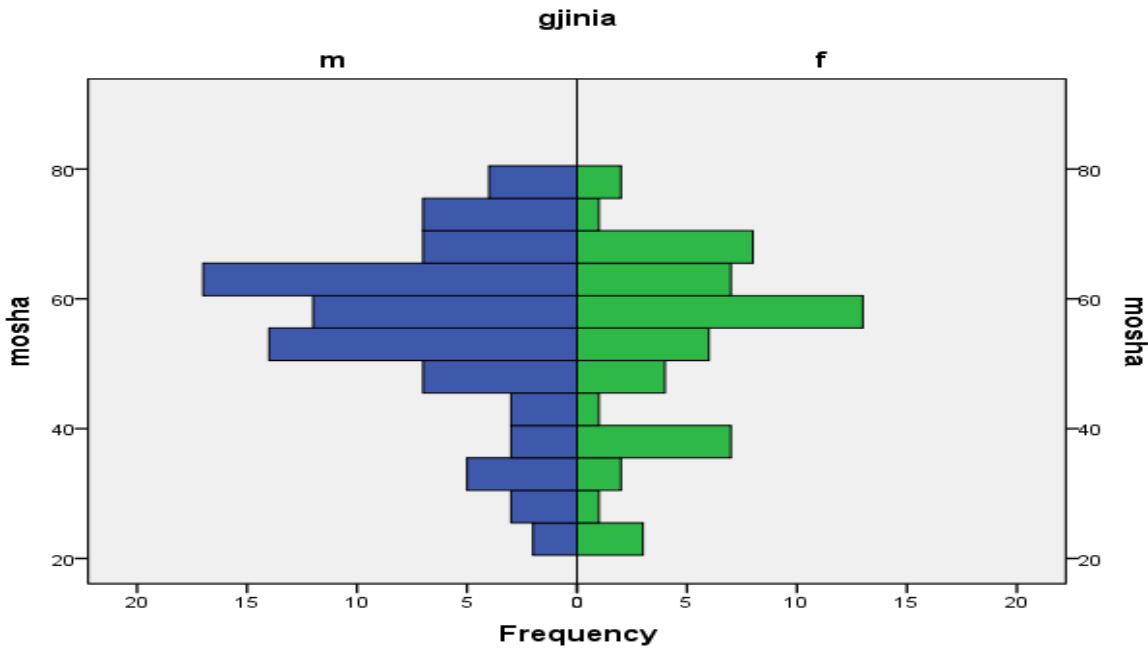
**Tabela 14. Shpërndarja e popullatës sipas grupmoshave**

Grup moshat	20-34 vjeç	35-49 vjeç	50-64 vjeç	>65 vjeç
Pacient (nr, %)	16 (11.5)	19 (13.7%)	72 (51.8%)	32 (23%)

**Grafiku 2. Frekuenca sipas grupmoshave**

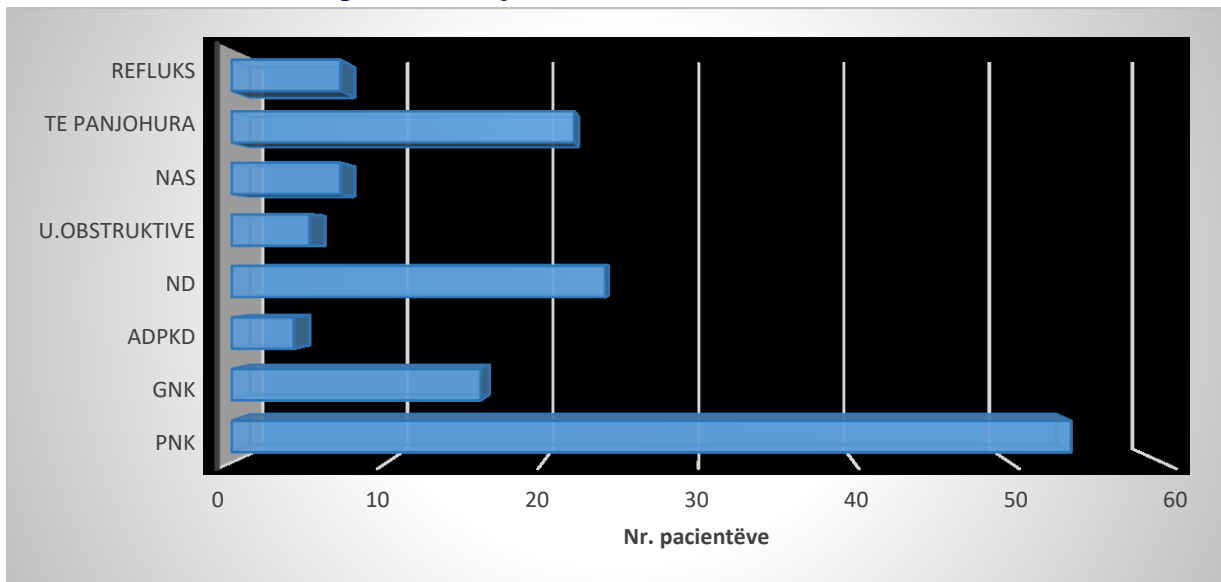
Sipas grupmoshës përqindjen më të lartë e zë grupmosha 50-64 vjeç me 51.8% të rasteve, e ndjekur nga grupmosha  $\geq 65$  vjeç me 23% të rasteve dhe 35-49 vjeç përkatësisht me 13.7%, dhe në fund grupmosha 20-34 vjeç, e cila përbën 11.5% të rasteve.

**Grafiku 3. Frekuenca sipas gjinisë dhe grup-moshave**



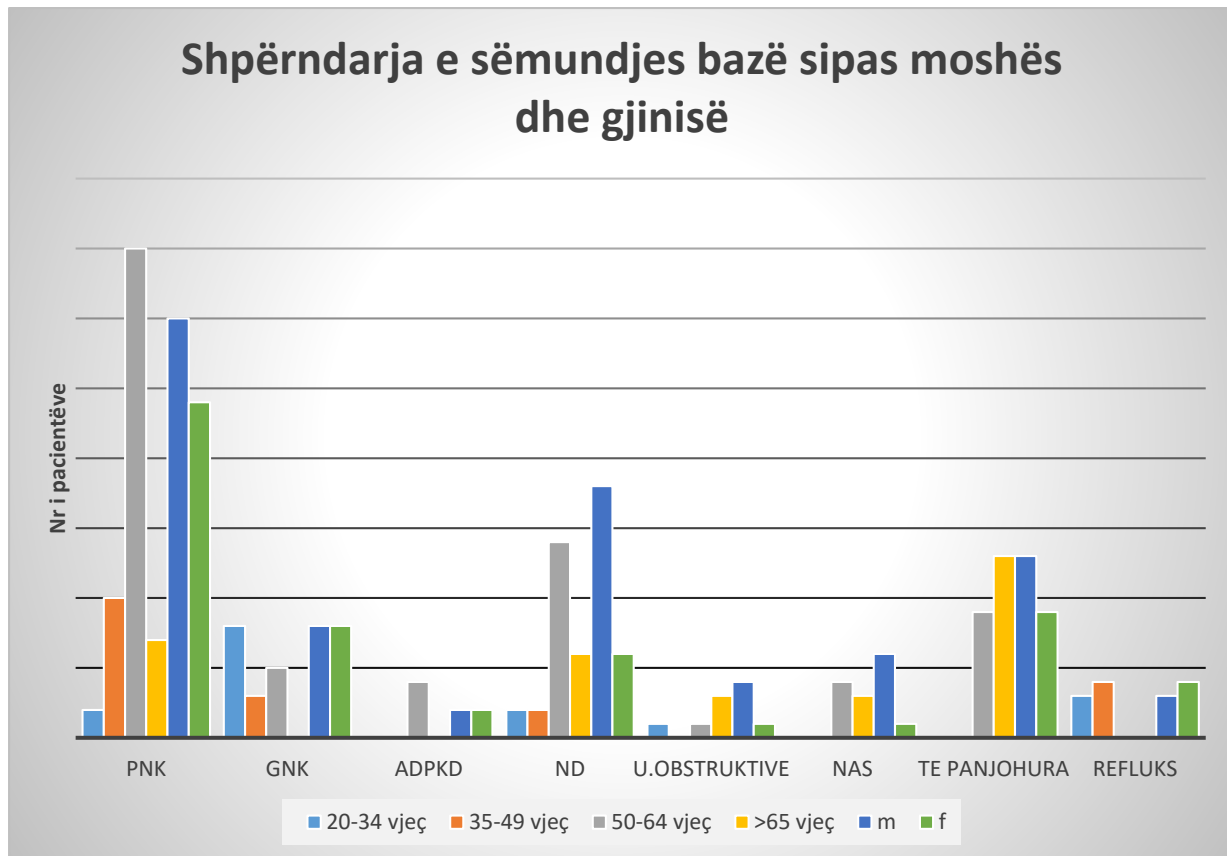
Siç shihet dhe në tabelë, midis meshkujve frekuencë më të lartë ka grup-mosha mbi 65 vjeç, ndërsa tek femrat vërehet se përqindje më të lartë ka grup-mosha 50-64 vjeç.

**Grafiku 4. Frekuenca sipas sëmundjes bazë**



Sipas frekuencës pielonefriti kronik dhe nefropatia diabetike përbëjnë shkakun më të shpeshtë të sëmundjes renale kronike.

Grafiku 5. Shpërndarja e sëmundjes bazë në bazë të moshës dhe gjinisë



Shkaktarët kryesorë të SRK në moshat e reja janë glomerulonefritet dhe refluks nefropatia, në moshat më të avancuara ndiqet nga pielonefritet dhe nefropatia diabetike. Uropatia obstruktive vihet re kryesisht në grupmoshën  $\geq 65$  vjeç.

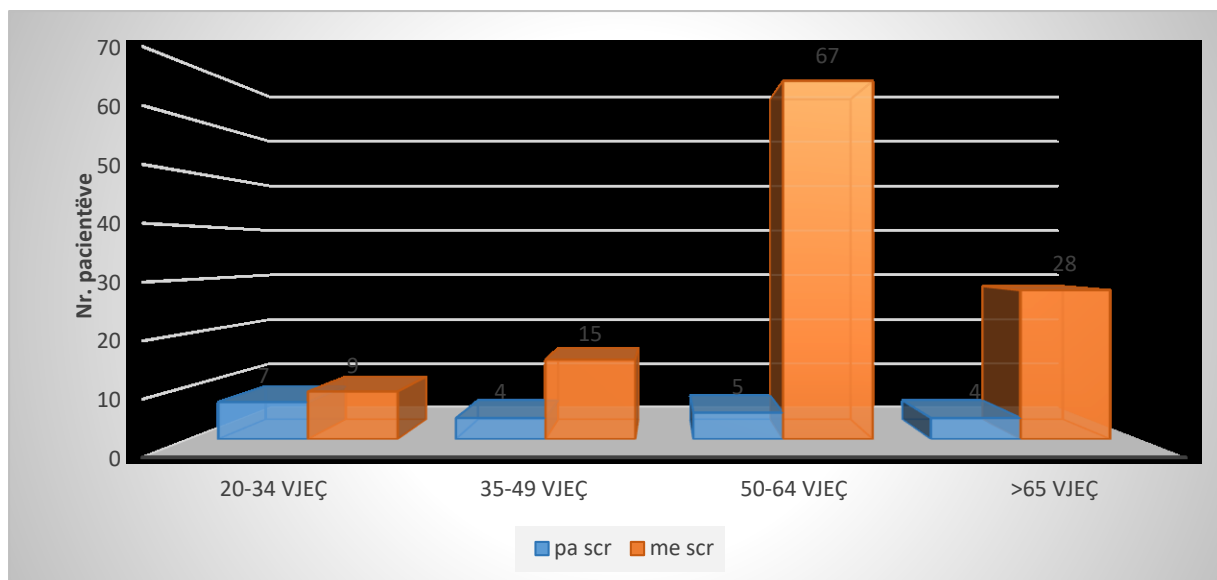
### Karakteristikat demografike dhe klinike të sindromit kardioresnal

Sindromi kardioresnal është një entitet që gjithmonë e më shumë po vihet re dhe në klinikën tonë dhe pse ai ka rreth dy dekada që ka vëmendjen si të mjekëve nefrologë, kardialogë dhe atyre internistë apo reanimatorë.

Të dhënat e studimit tonë treguan se 119 (84%) e pacientëve rezultuan me sindrom kardioresnal. Ndryshimet midis seksit nuk ishin të rëndësishme por u vu re një prevalencë më e lartë në pacientët meshkuj dhe pse ndryshimi midis meshkujve dhe femrave nuk kishte vlerë statistikore. Tabela 15.

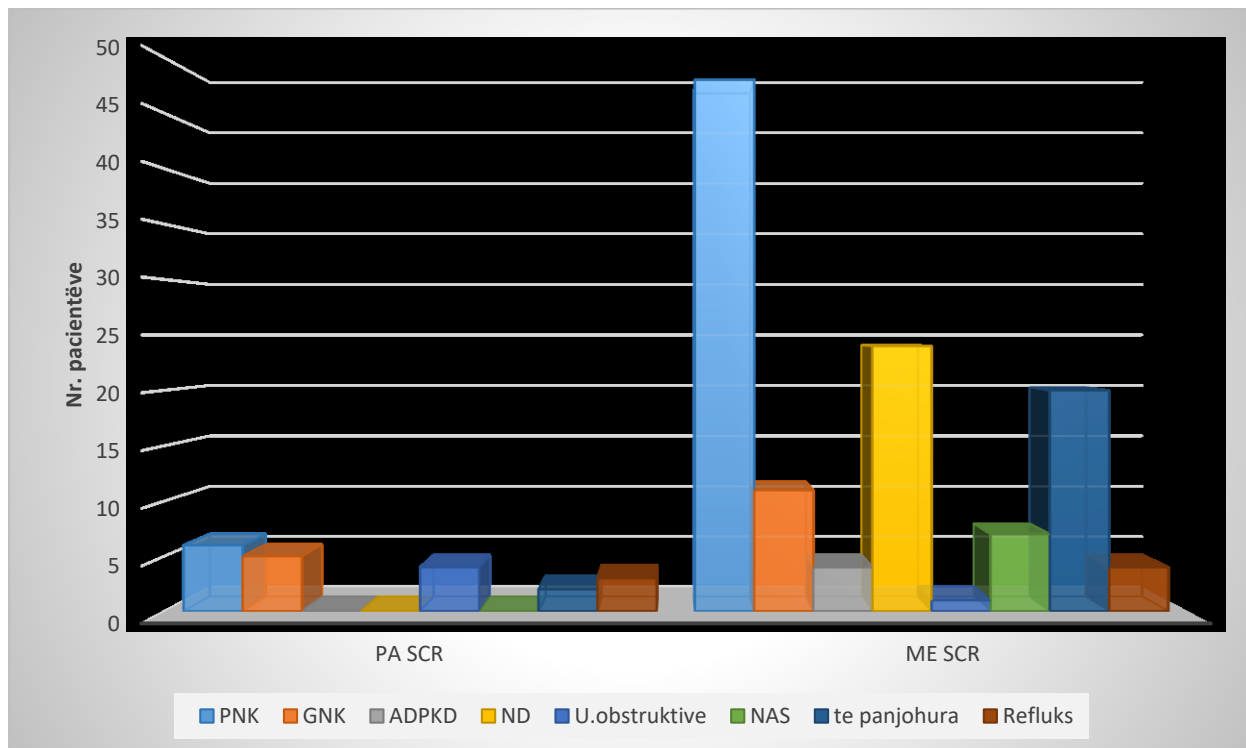
**Tabela 14. Karakteristika të përgjithshme klinike dhe laboratorike të pacientëve me SKR**

SKR	Mesatarja dhe devijacioni standart	p-vlera
Mosha	56.7 ± 12.5	<b>p=0.001</b>
Hemoglobina	10.2 ± 1.5 mg/dl	P=0.732
<b>Frekuencat</b>		
Gjinia M	74 (62.2%)	p=0.302
Obesiteti	85 (71.4%)	<b>p=0.057</b>
Sindromi metabolik	75 (63%)	<b>p=0.002</b>
Diabeti melitus	89 (74.9%)	<b>p=0.007</b>
HTA	99 (83.3%)	<b>p&lt;0.001</b>
Dislipidemia	89(74.18%)	p=0.068
Acidi urik	75(65.5%)	<b>p=0.03</b>
Ferritinemia	15 (12.6%)	<b>p=0.044</b>
PCR	79 (68.4%)	<b>p=0.024</b>
SKV	119 (85.6%)	<b>p&lt;0.001</b>
Vendbanimi	81 (68.1%)	p=0.253

**Grafiku 6. Frekuenca e SKR sipas grup-moshave**

Ekziston një lidhje e fortë midis sindromit kardioresnal dhe moshës. Siç shihet dhe në grafik me rritjen e moshës rritet dhe frekuenca e sindromit kardioresnal me një prevalencë më të madhe në grupmoshën 50-64 vjeç. **p=0.002**

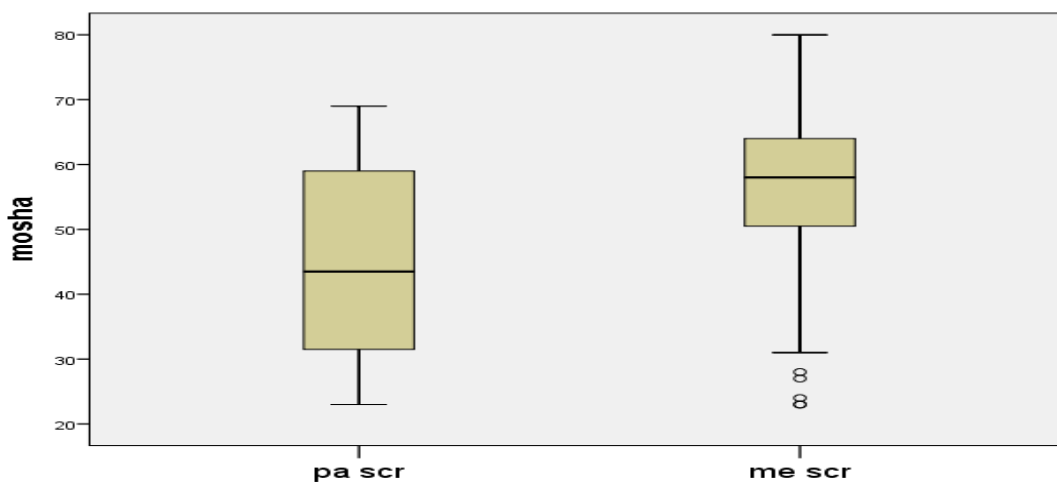
**Grafiku 7. Shpërndarja e sindromit kardioresenal në bazë të llojit të sëmundjes renale kronike**



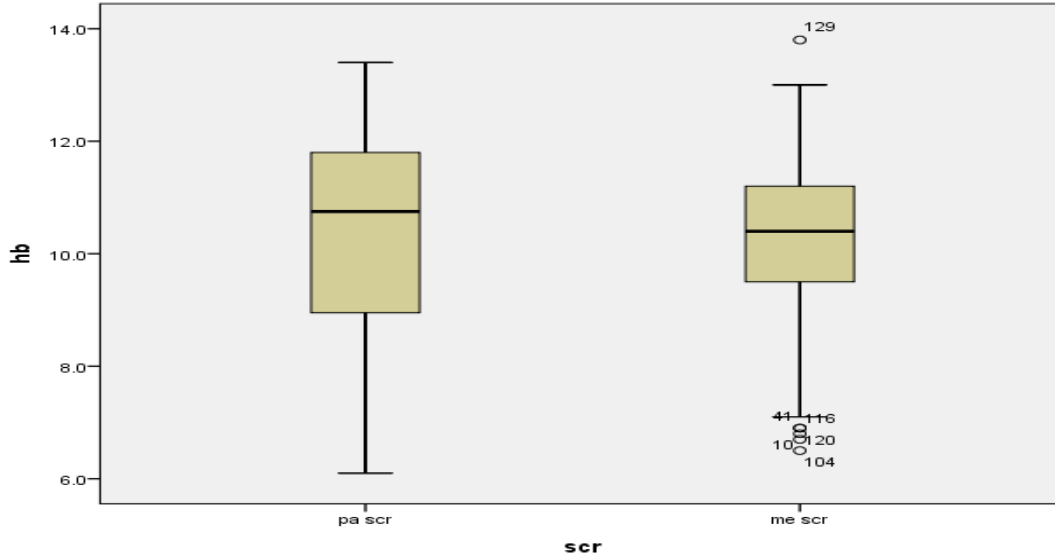
**$p \leq 0.001$**

Për të kuptuar lidhjen e moshës dhe hemoglobinës më sindromin kardioresenal është përdorur testi One Way- Anova.

**Grafiku 8. Frekuenca e sindromit kardioresenal dhe moshës**



**$F = 11.952, p = 0.001$**

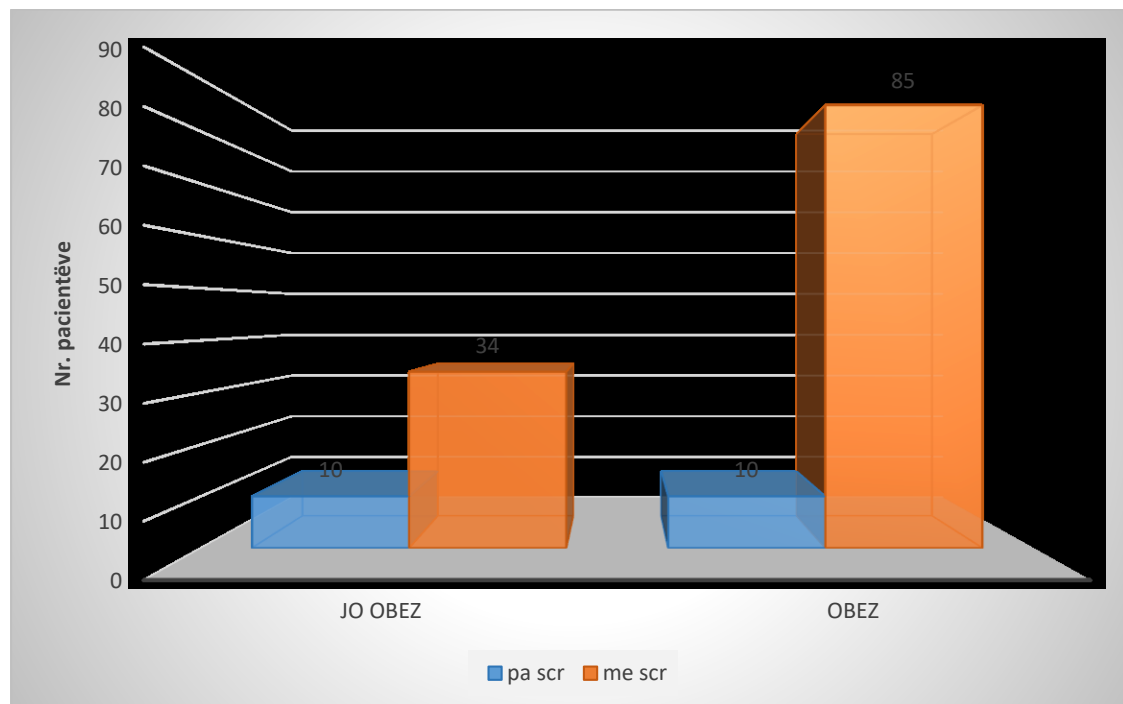
**Grafiku 9. Frekuenca e sindromit kardioresnal dhe hemoglobinës**

F=0.118, p=0.732

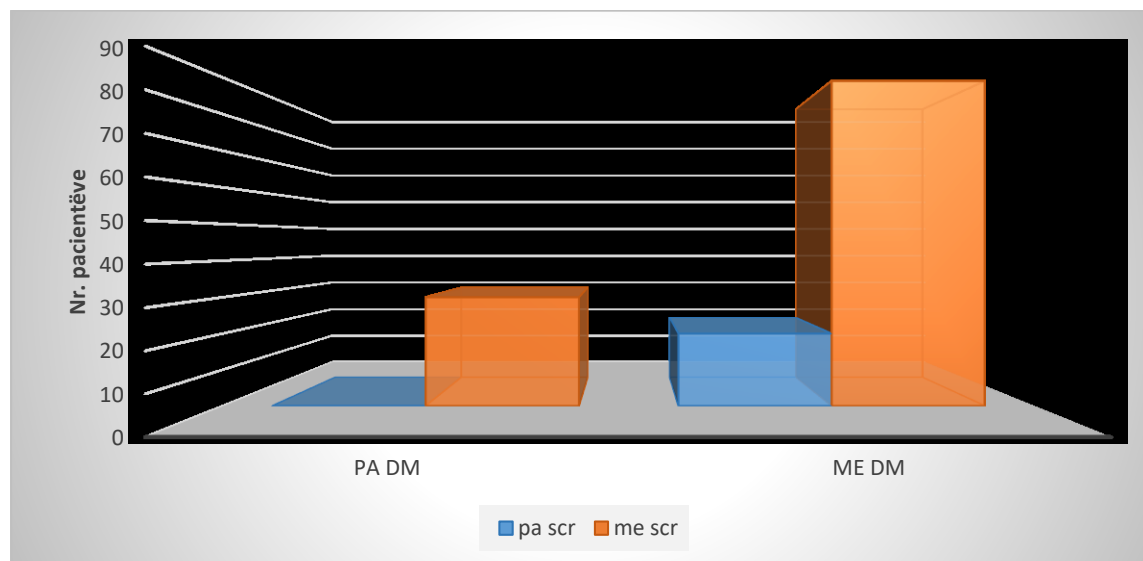
Anemia është një faktor i pavarur risku në pacienët me sindrom kardioresnal, por siç shihet kjo lidhje nuk demonstrohet në studimin tonë, arsyet janë të ndryshme. Duke qënë se pacienët e përfshirë në studim i përkasin stadi të 3B dhe të IV-të të sëmundjes renale kronike pjesa më e madhe e tyre janë nën trajtim me EPO, sëmundjet kardiovaskulare të këtyre pacientëve janë të kompensuara dhe në stadi të para të sëmundshmërisë. Të gjitha këto së bashku kanë bërë që lidhja e sindromit kardioresnal me aneminë të mos ketë sinjifikancë statistikore. F = 0.118, p = 0.732

Trendi i prevalencës së obesitetit, sindromit metabolik dhe diabetit melitus është në rritje jo vetëm në vendet e zhvilluara por dhe në vendet në zhvillim (si Shqipëria). Rritja e prevalencës së tyre shoqërohet me rritje të sëmundshmërisë renale dhe kardiake. Ato tashmë janë vlerësuar si faktor të pavarur risku në këtë grup popullate.

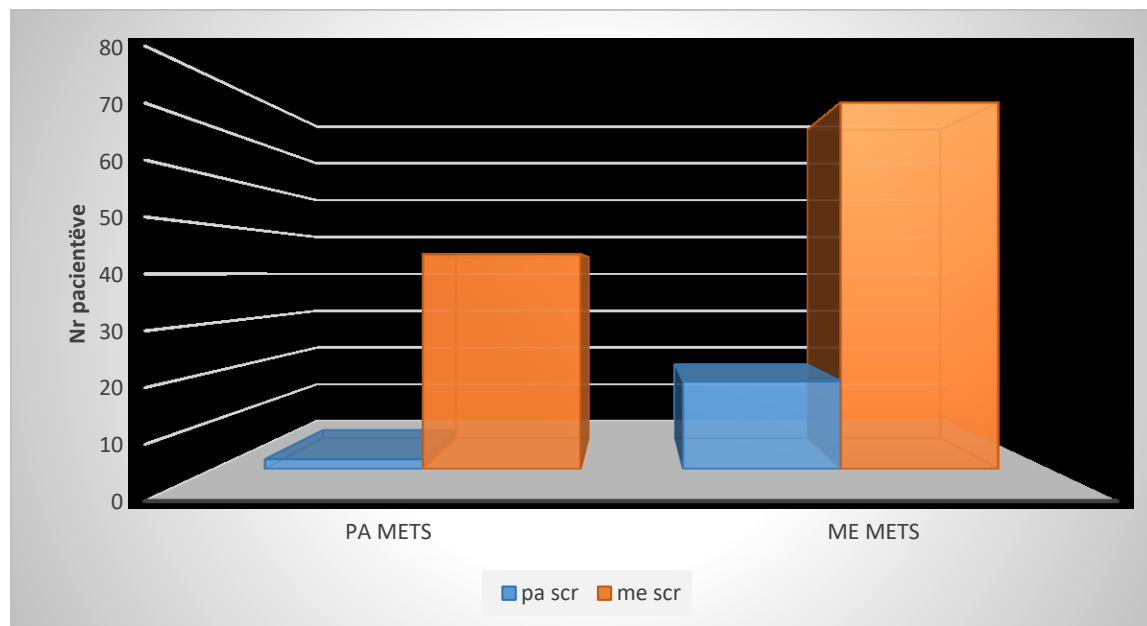


**Grafiku 10. Frekuenca e sindromit kardiorrenal dhe obezitetit****p=0.057**

Obeziteti paraqet një lidhje të ngushtë në kufijt e sinjifikancës me sindromin kardiorrenal

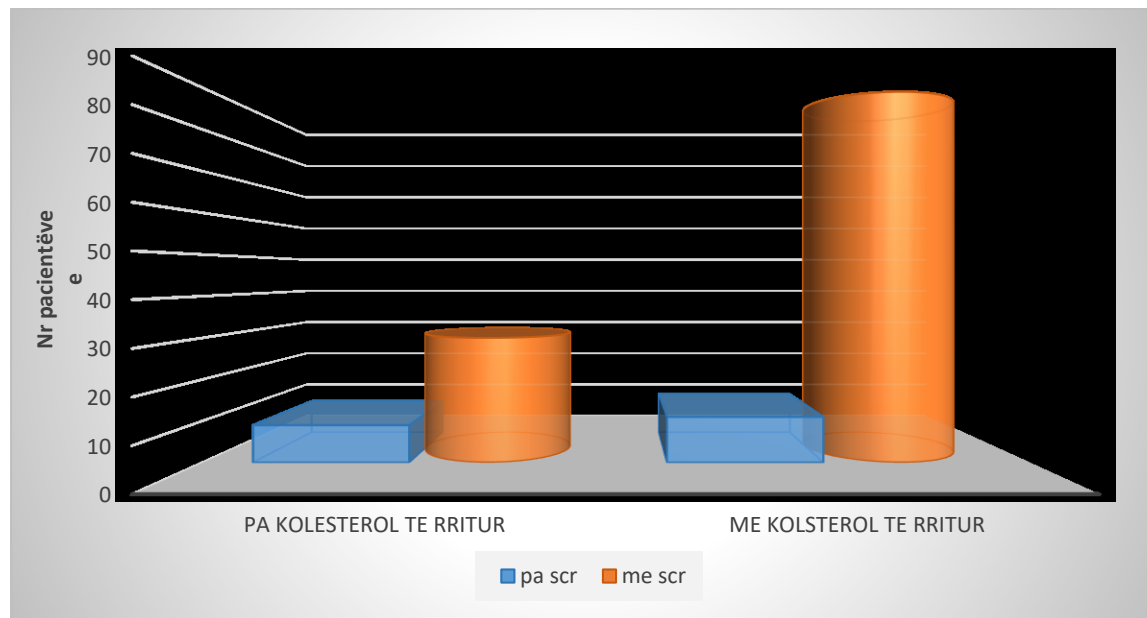
**Grafiku 11. Frekuenca e diabetit melitus dhe SKR****p=0.007**

Lidhja midis diabetit melitus dhe sindromit kardiorrenal është një lidhje e konfirmuar tashmë prej vitesh nga studime të ndryshme klinike. Kjo lidhje u konfirmua dhe në studimin tonë.

**Grafiku 12. Frekuenca e sindromit kardioresnal dhe sindromit metabolik**

Sindromi metabolik, ka një lidhje të fortë sinjifikative me SKR  $p=0.020$ .

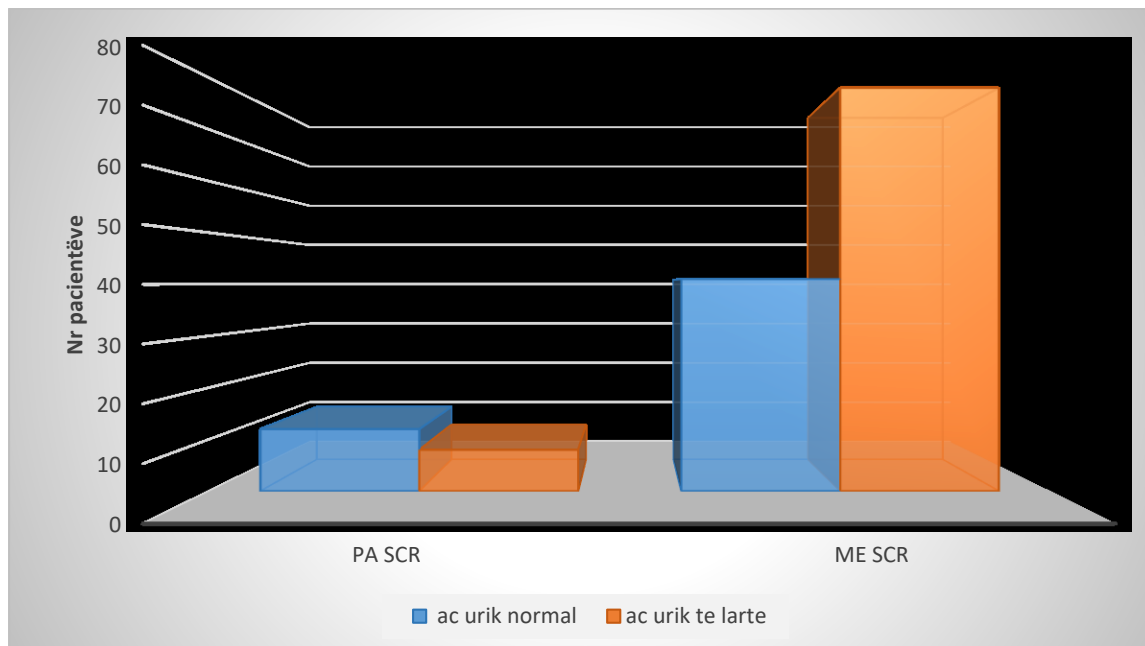
Ndryshimi i stilit të jetesës dhe jeta sedentare janë dy faktorët madhorë të rritjes së shkallës së obezitetit, sindromit metabolik dhe diabetit mellitus. Ky fakt është reflektuar dhe në popullatën tonë. Gjithashtu rritja e prevalencës lidhet dhe me faktorin moshë dhe gjini.

**Grafiku 13. Frekuenca e kolesterolit dhe SKR**

$p=0.068$

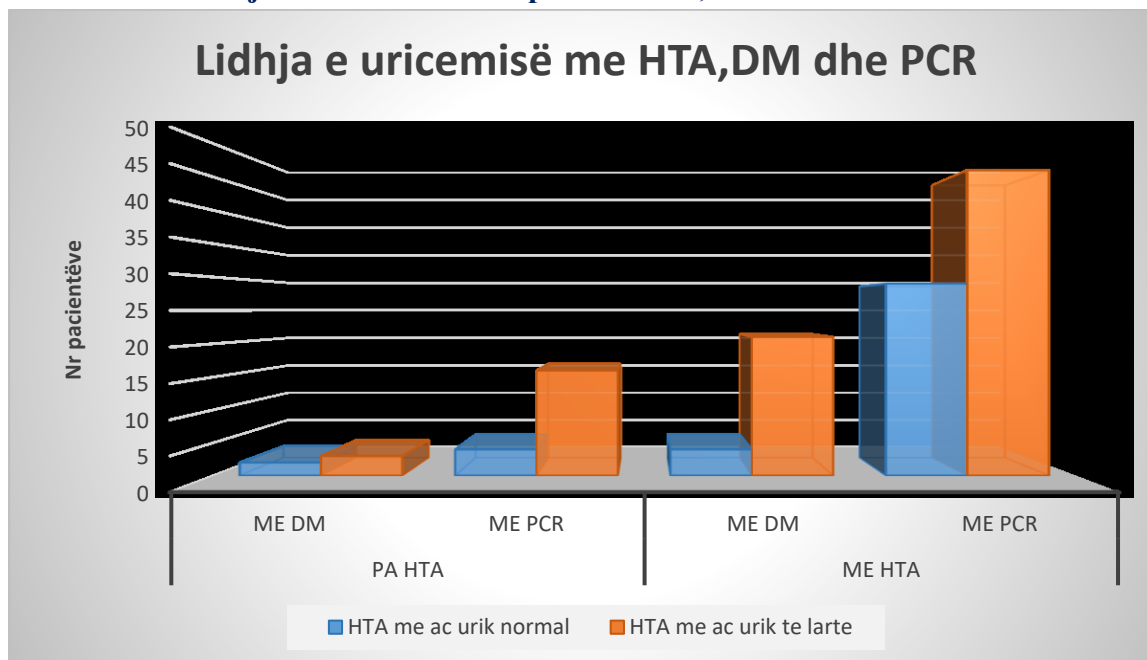
Grafiku tregon lidhje të rëndësishme me kolesterolin i cili dhe pse nuk përbën sinjifikancë nga ana statistikore forcon rolin që paraqet dislipidemia në SKR

**Grafiku 14. Frekuenca e acidit urik dhe SKR**



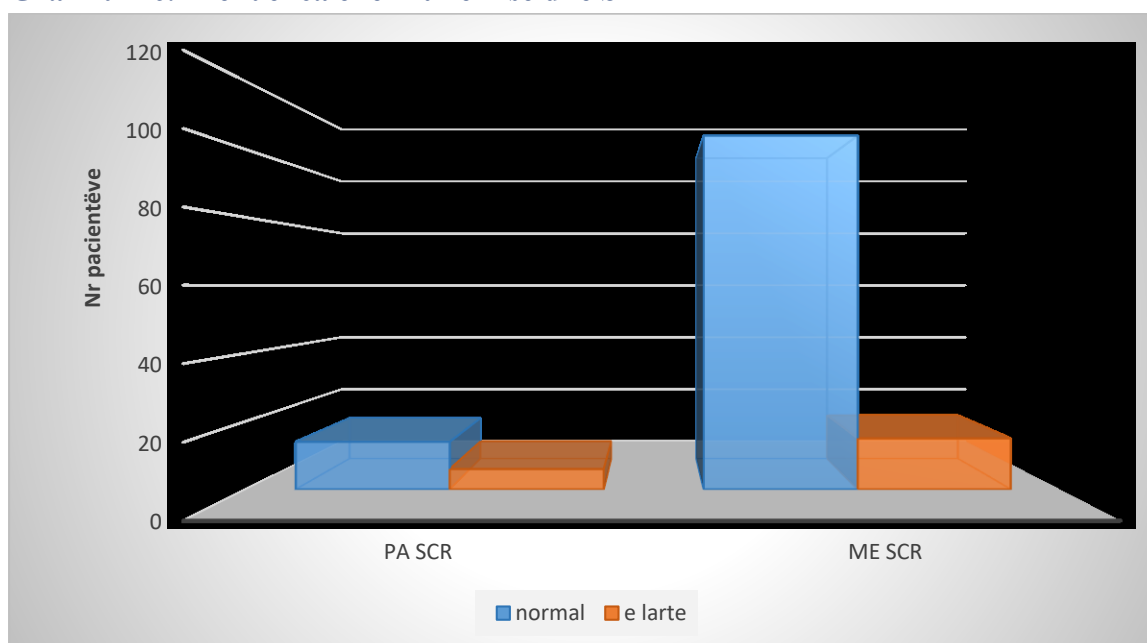
**p=0.030**

Hiperuricemia është faktor risku jo vetëm në sindromin kardioresnal por dhe në popullatën e përgjithshme. Lidhja midis tyre është e fortë dhe statistikisht sinjifikative.

**Grafiku 15. Lidhja e uricemisë me Hipertensionin, Diabetin Melitus dhe PCR**

Me HTA  $p=0.046$ ; me DM  $p=0.021$ , PCR  $p\leq 0.001$

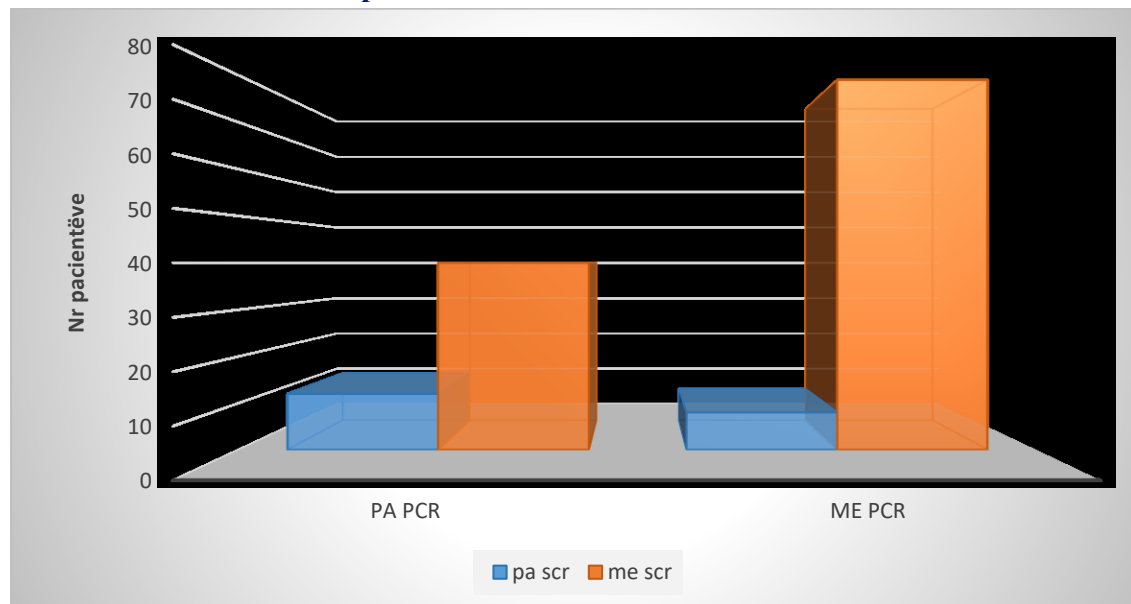
Siç mund të vërehet dhe nga ky grafik, hiperuricemia ka lidhje të ngushtë me diabetin, hipertensionin dhe progresionin e sëmundjes renale kronike. Lidhja e hiperuricemisë dhe proteinës C-reaktive është mjaft e fortë.

**Grafiku 16. Frekuenca e ferritinemisë dhe SKR**

$p=0.044$

Ferritinemia është e njohur si markues i depozitave të hekurit dhe në kontekstin e markueses së inflamacionit siç dhe paraqitet në grafik lidhja me SKR është e fortë dhe sinjifikative.

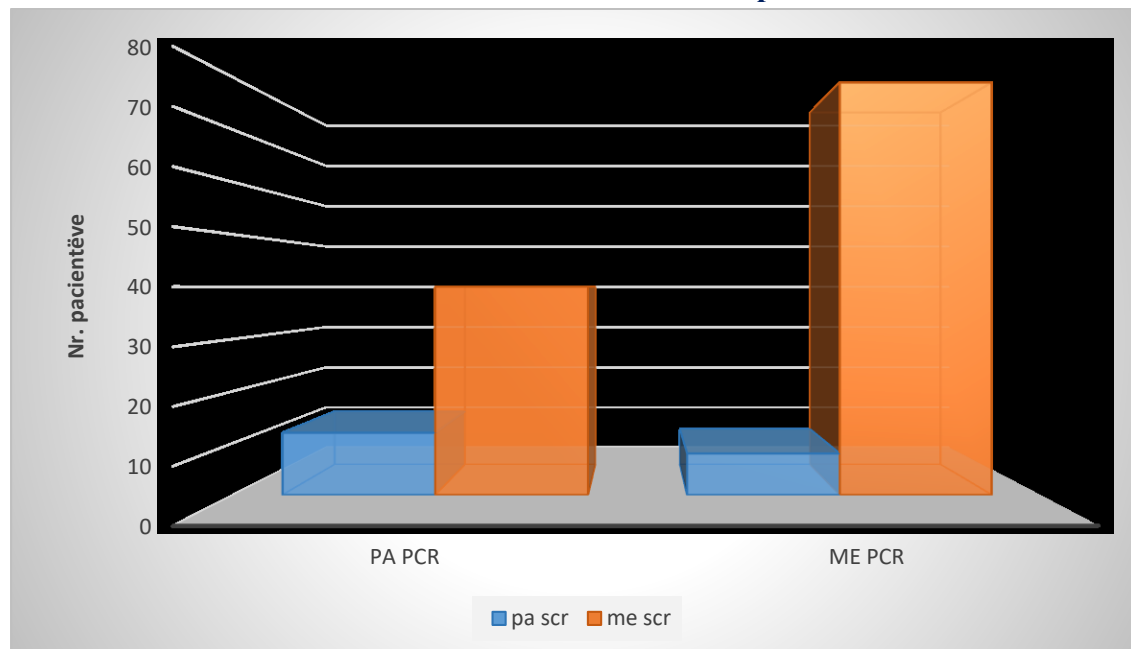
**Grafiku 17. Frekuenca e proteinës C-reaktive dhe SKR**



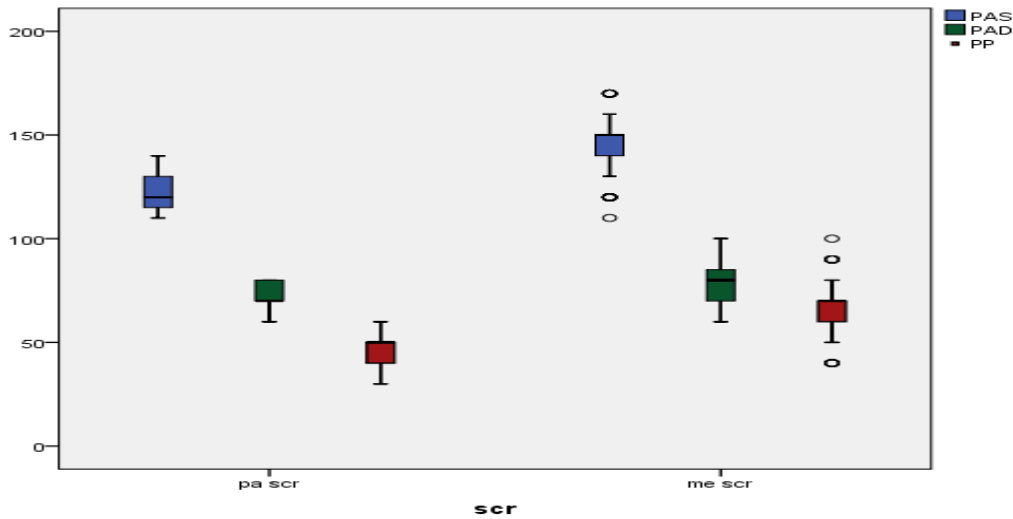
**p=0.024**

Proteina C-reaktive njihet gjerësisht si markues i inflamacionit. Studimi ynë konfirmoi dhe tregoi se ajo ka lidhje statistikore të fortë sinjifikative me sindromin kardiorrenal.

**Grafiku 18. Frekuenca e sindromit kardiorrenal dhe hipertensionit**

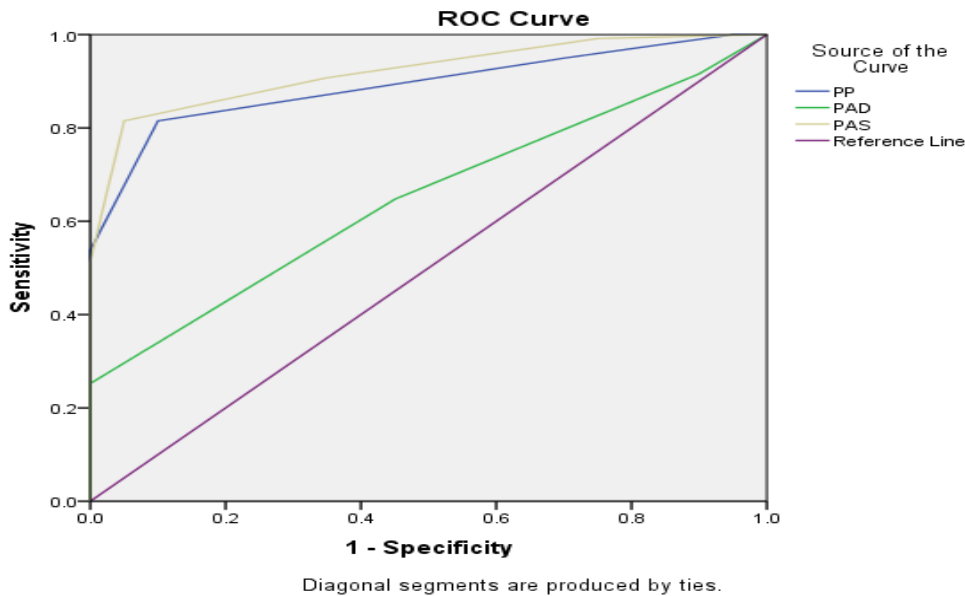


**p<0.001**

**Grafiku 19. Frekuenca e PAS, PAD dhe PP në sindromin kardiorrenal**

PAS;  $F=59.809, p \leq 0.001$ , PAD;  $F=4.900, p=0.029$ , PP;  $F=41.145, p \leq 0.001$

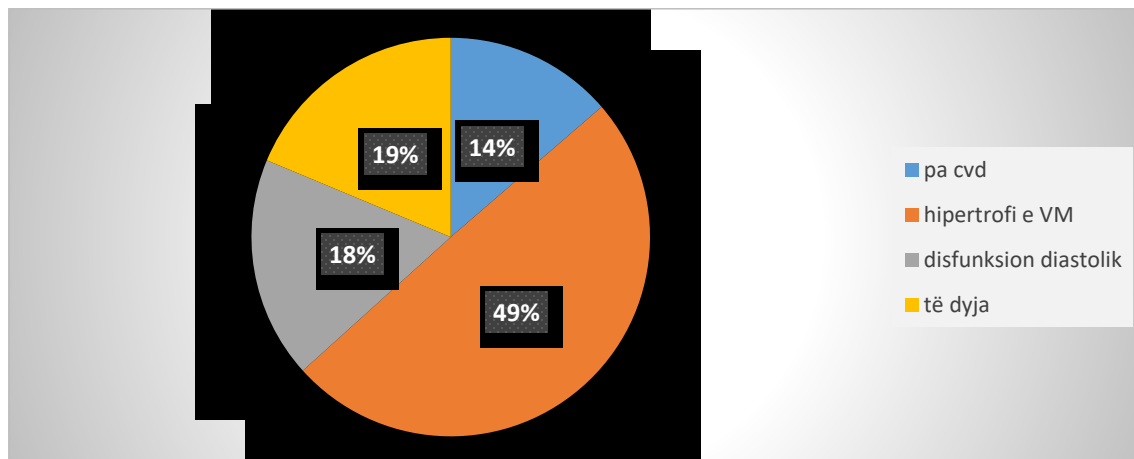
Hipertensioni është bashkëshoqërues si në sëmundjet kardiovaskulare dhe në ato renale. Studimi tregoi se dhe elementët e tij: presioni arterial sistolik dhe diastolik së bashku me presionin e pulsit, kanë lidhje të fortë sinjifikative me SKR. Lidhja e tij e fortë dhe e pavaruar me dëmtimet renale dhe kardiake bën që të jetë një nga faktorët më madhor të riskut në sindromin kardiorrenal.

**Grafiku 20. Sensitiviteti dhe specificiteti i PP në sindromin kardiorrenal**

ROC-Curve u përdor për të treguar specificitetin dhe sensibilitetin e elementëve përbërës të hipertensionit. Të dhënat treguan që në Sindromin kardiorrenal, presioni i pulsit në vlerën 55mmHg, ka 81.5% sensitivitet dhe 90% sensibilitet

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
				PP	0.891
PAD	0.650	0.056	0.032	0.540	0.759
PAS	0.920	0.025	0.000	0.871	0.969

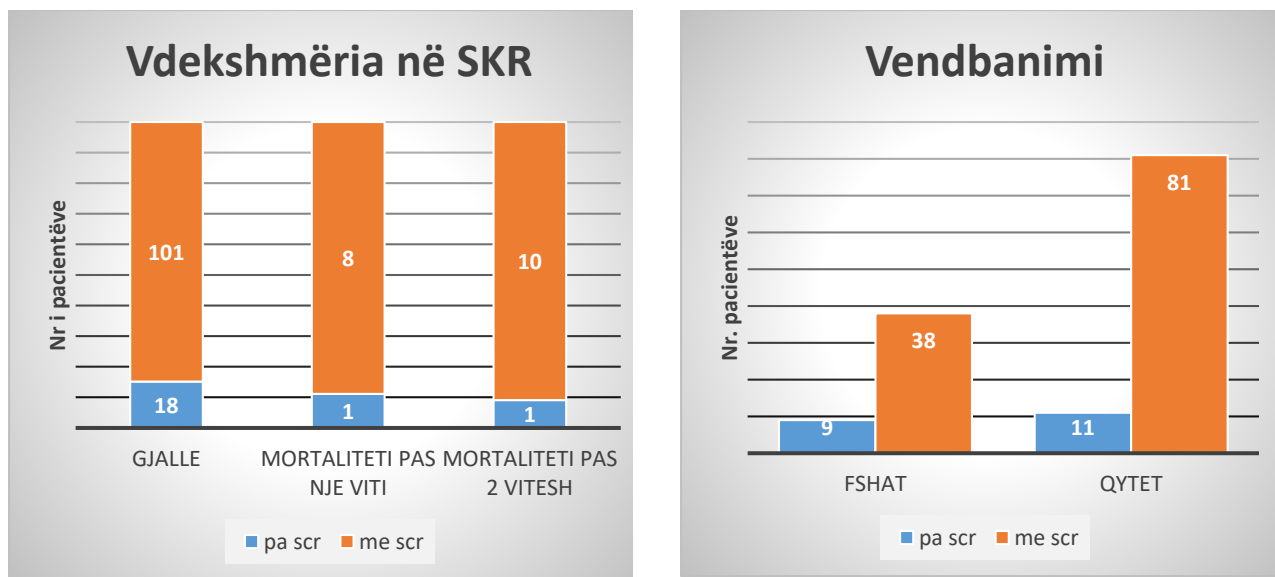
Grafiku 21. Frekuenca e midis SKV dhe SKR



p<0.001

Sëmundjet kardiovaskulare kanë një prevalencë të lartë në të sëmurët më sëmundje renale kronike. Kjo gjë u vu re dhe në studimin tonë, ku në 119(85.6%) pacientë kishin çrregullime kardiovaskulare. Lidhja midis tyre rezultoi e pavarur dhe mjaft e fortë. p<0.001

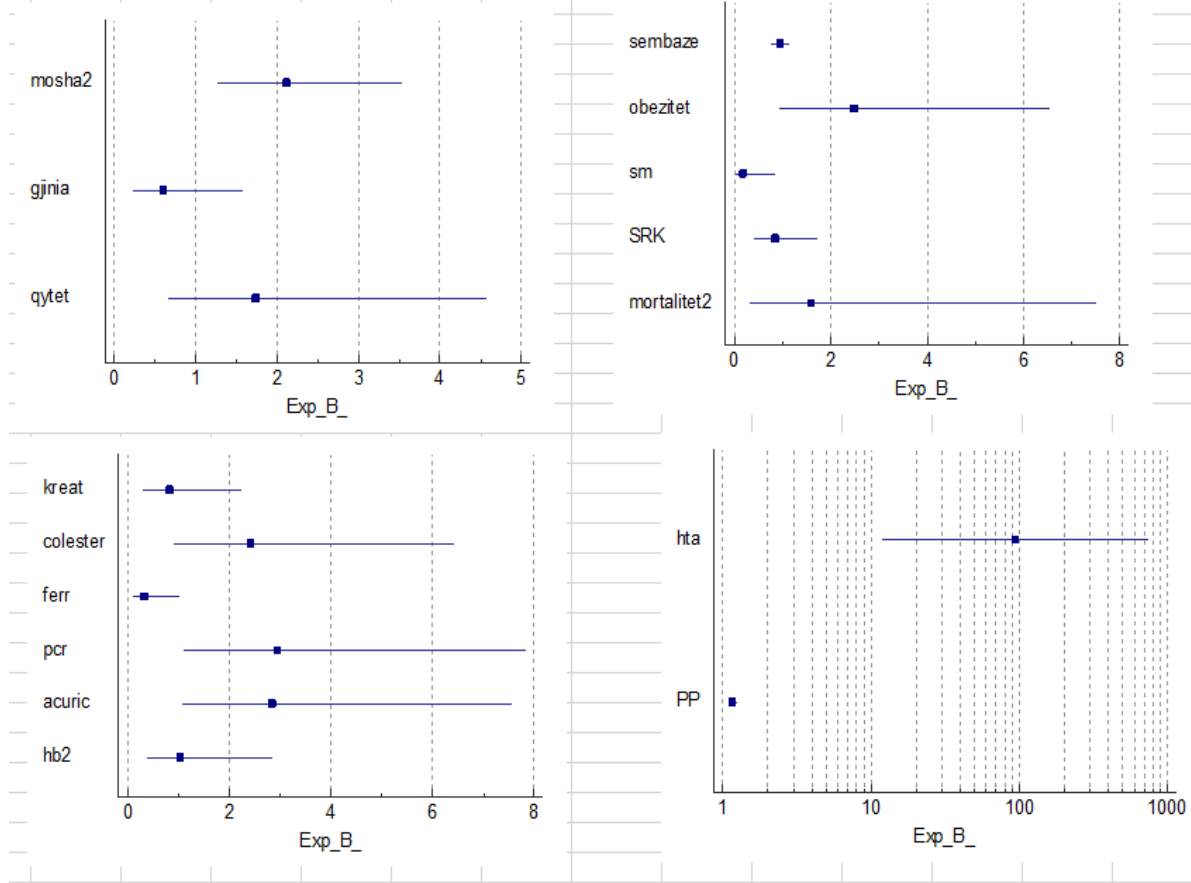
Grafiku 22. Frekuenca e vdekshmërisë dhe vendbanimit në SKR



p=0.546

p=0.253

Grafiku 23. Faktorët prediktorë të Sindromit kardiorrenal



Regresioni logistik multivariat u përdor për të treguar lidhjen midis faktorëve të ndryshëm në SKR. Në analizën univariate të regresionit logjistik, faktorët sinjifikante për parashikimin e sindromit kardiorrenal rezultuan:

Mosha	OR = 2.123	95% CI 1.276 - 3.532	p= 0.004
Obezitet	OR = 2.500	95% CI 0.955 - 6.546	p= 0.062
SM	OR = 0.189	95% CI 0.042 - 0.855	p= 0.031
Kolesterol	OR = 2.427	95% CI 0.917 - 6.424	p= 0.074
Ferr	OR = 0.337	95% CI 0.112 - 1.010	p= 0.052
PCR	OR = 2.962	95% CI 1.121 - 7.831	p= 0.029
HTA	OR = 94.050	95% CI 11.898 - 743.461	p= 0.000
PP	OR = 1.172	95% CI 1.095 - 1.255	p= 0.000
Ac uric	OR = 2.854	95% CI 1.080 - 7.537	p= 0.034

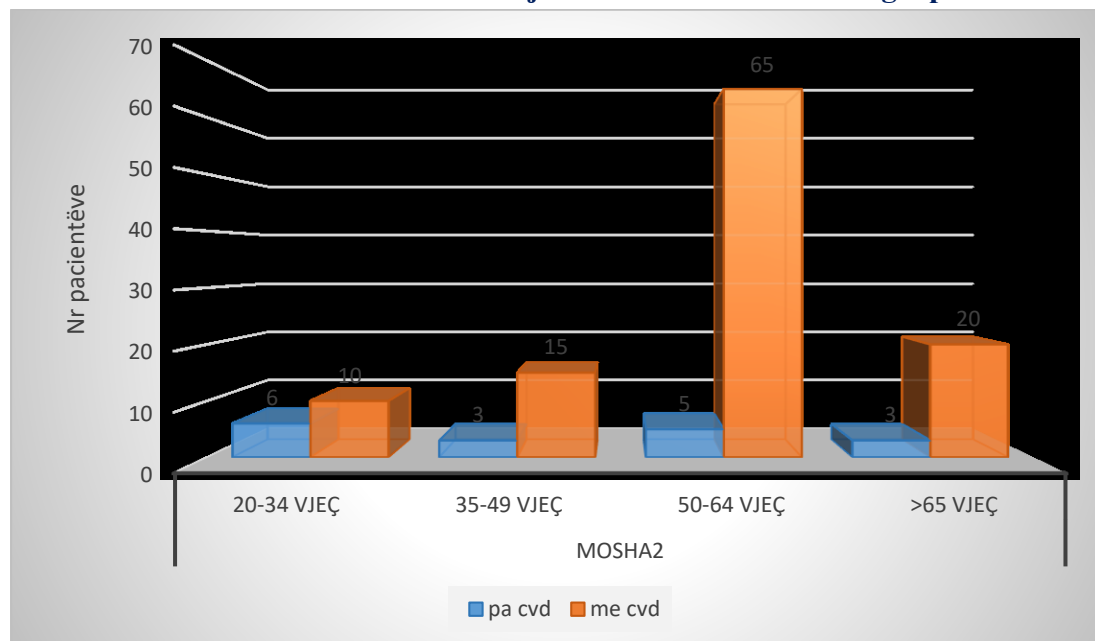
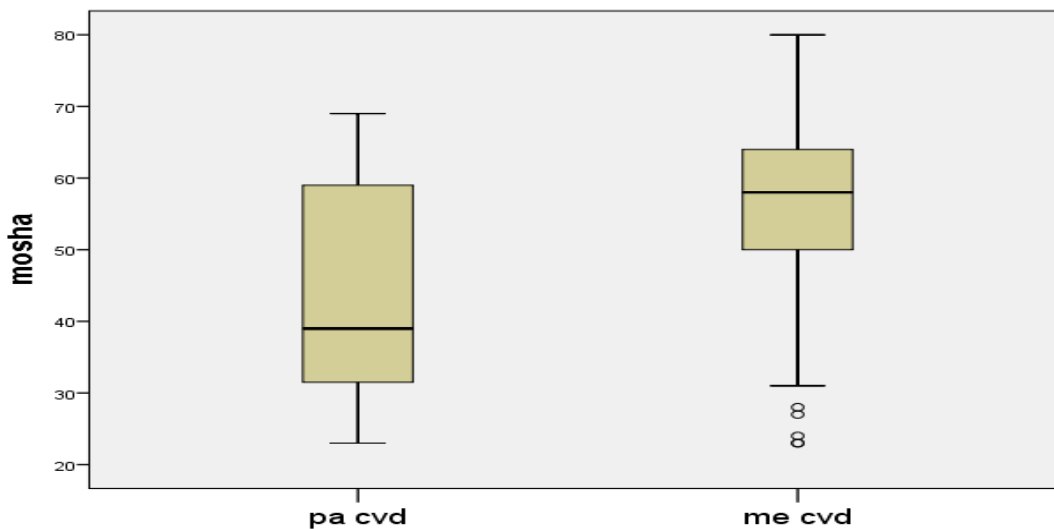
Obeziteti dhe kolesterolemia dhe pse nuk paraqiten si faktor prediktor të sindromit kardiorrenal, janë në kufi dhe mjaft të rëndësishëm në ecurinë klinike të tij.



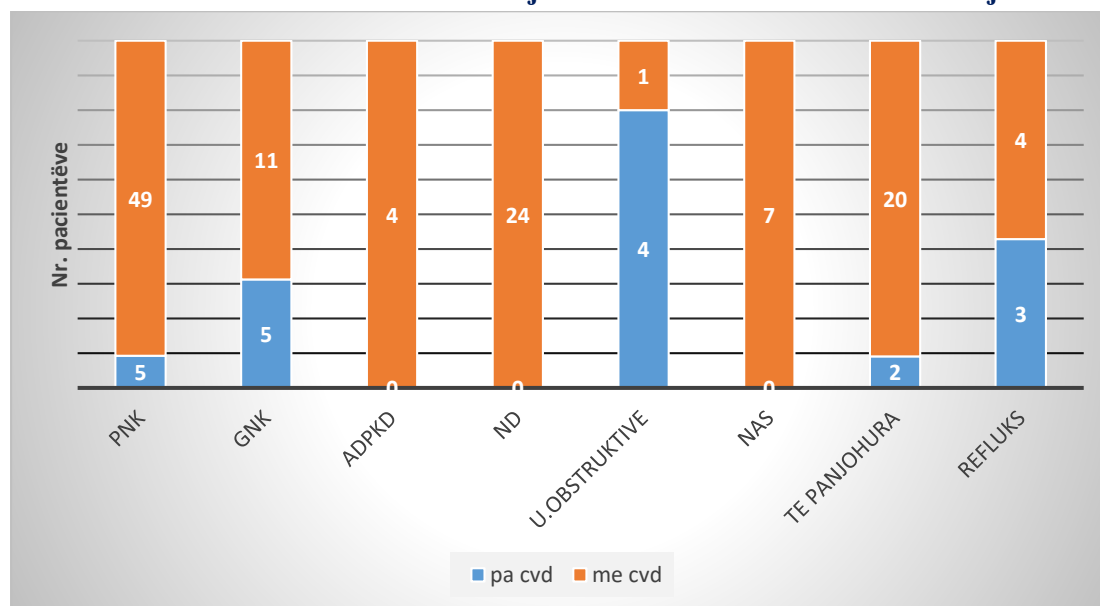
## Lidhja midis sëmundjeve kardiovaskulare dhe faktorëve të riskut

**Tabela 15. Karakteristikat e të dhënave klinike dhe laboratorike në pacientët me SKV**

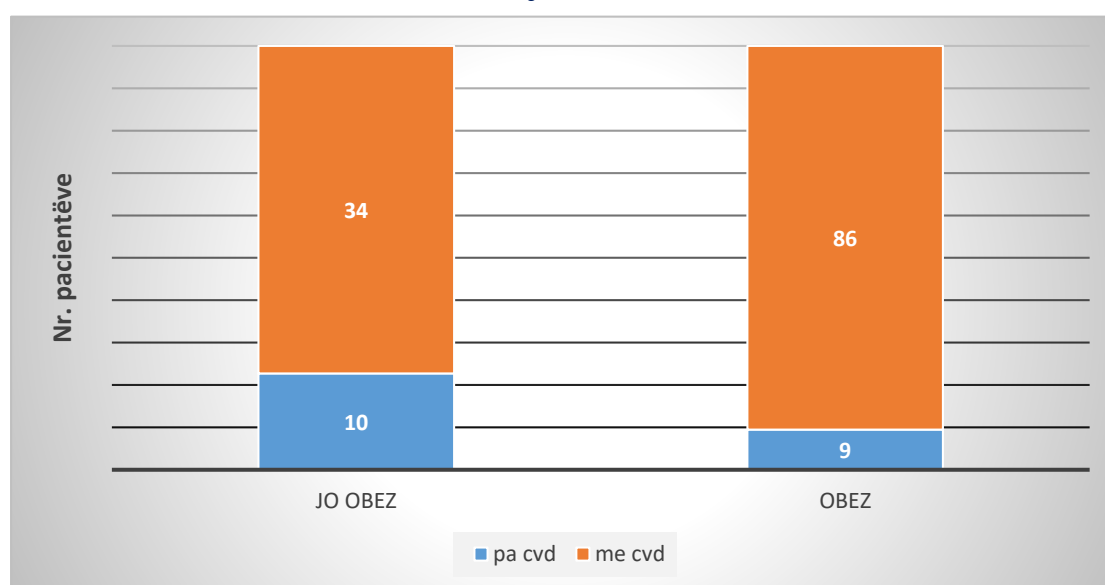
SKV	Mesatarja dhe devijacini standart	p-vlera
Mosha	56.6 ± 12.4	<b>p=0.001</b>
Hemoglobina	10.2 ± 1.5 mg/dl	P=0.943
Frekuencat		
Gjinia M	75 (62.5%)	p=0.21
Obesiteti	86 (71.7%)	<b>p=0.034</b>
Sindromi metabolik	76 (63.3%)	<b>p=0.034</b>
Diabeti melitus	90 (75%)	<b>p=0.013</b>
HTA	100(83.3%)	<b>p&lt;0.001</b>
Dislipidemia	90(76%)	<b>P=0.044</b>
Acidi urik	78 (65%)	<b>p=0.056</b>
Ferritinemia	15 (12.5%)	<b>p=0.031</b>
PCR	41 (34.2%)	<b>p=0.047</b>
Vendbanimi	87 (68.3%)	p=0.179

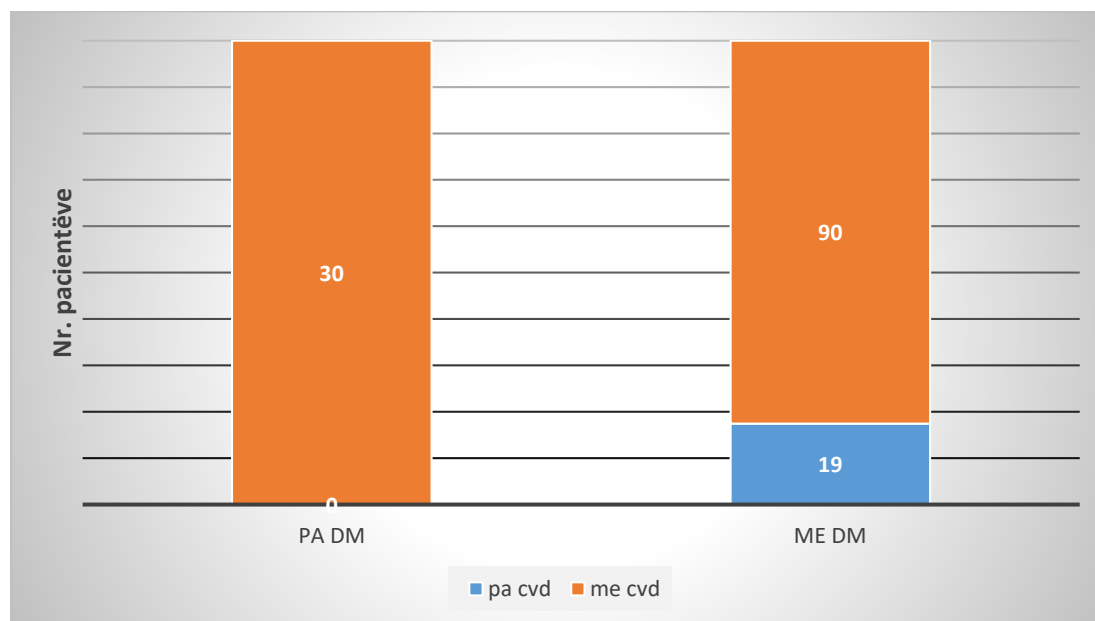
**Grafiku 24. Frekuenca midis sëmundjeve kardiovaskulare dhe grup-moshave****p=0.001****Grafiku 25. Frekuenca midis sëmundjeve kardiovaskulare dhe moshës****F= 11.514,p=0.001**

Mosha është një faktor risku i njohur në sëmundjet kardiovaskulare. Me rritjen e moshës rritet dhe prevalenca e incidenca e SKV. Lidhja midis tyre është e fortë dhe e pavarur.

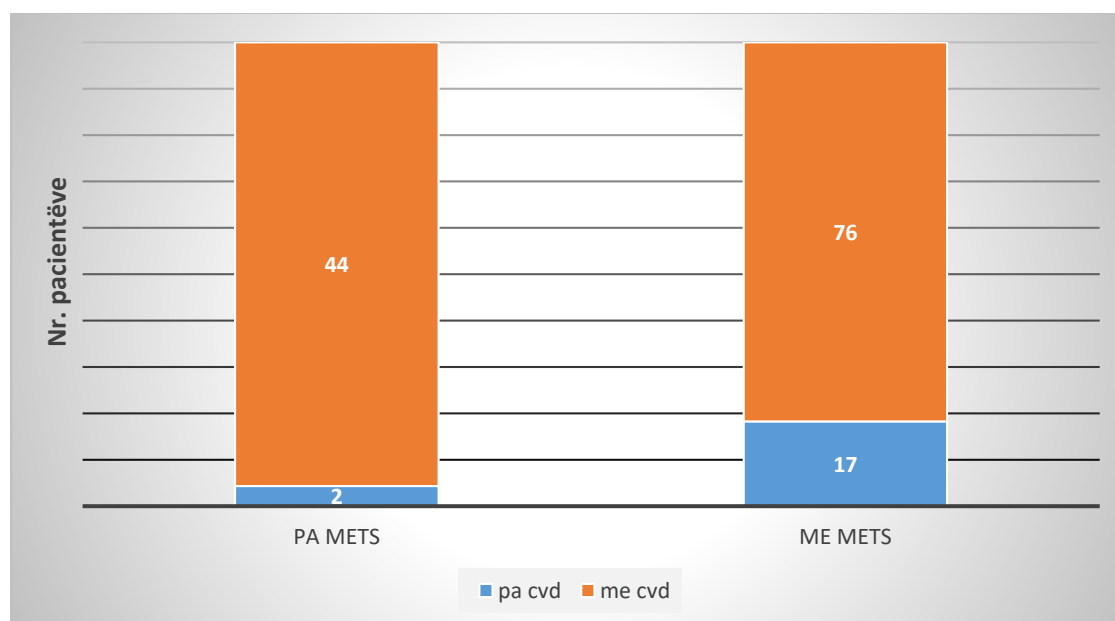
**Grafiku 26. Frekuenca midis sëmundjeve kardiovaskulare dhe sëmundjes renale bazë** **$p \leq 0.001$** 

Sëmundjet sistematike si nefropatia diabetike, polikistoza renale, glomerulonefritet, të ndjekura nga pielonefritet dhe nefroangioskleroza, shoqërohen më shpesh me ndryshime kardiovaskulare në fazat e hershme të SRK.

**Grafiku 27. Frekuenca midis sëmundjeve kardiovaskulare dhe obezitetit** **$p=0.034$**

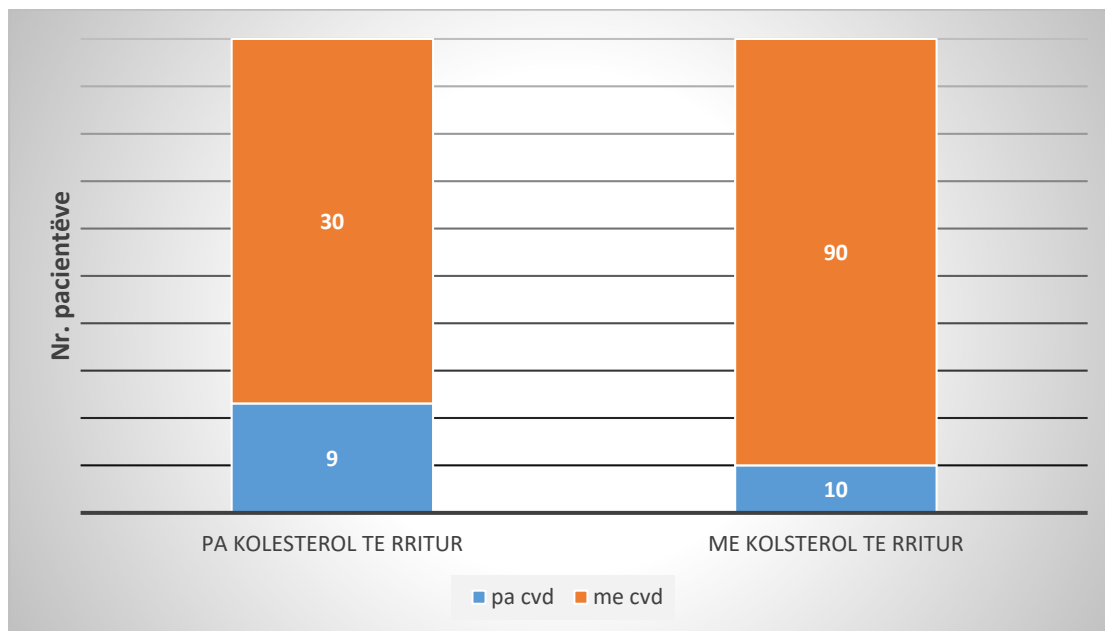
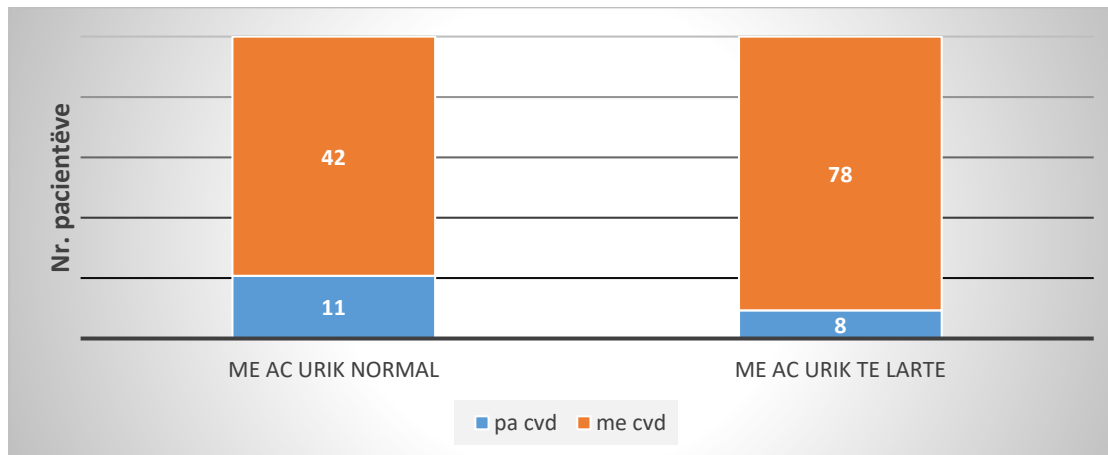
**Grafiku 28. Frekuenca midis SKV dhe diabetit**

**p=0.013**

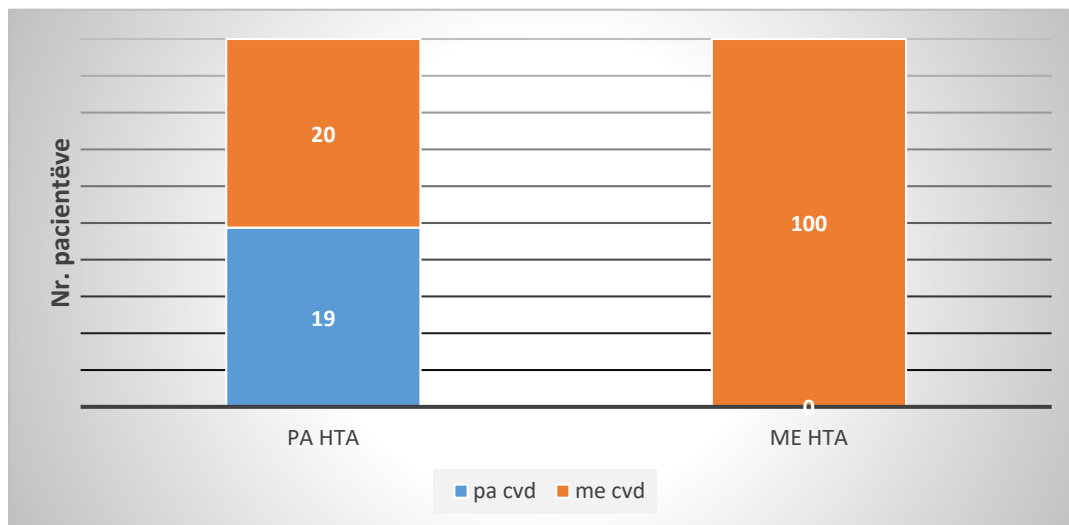
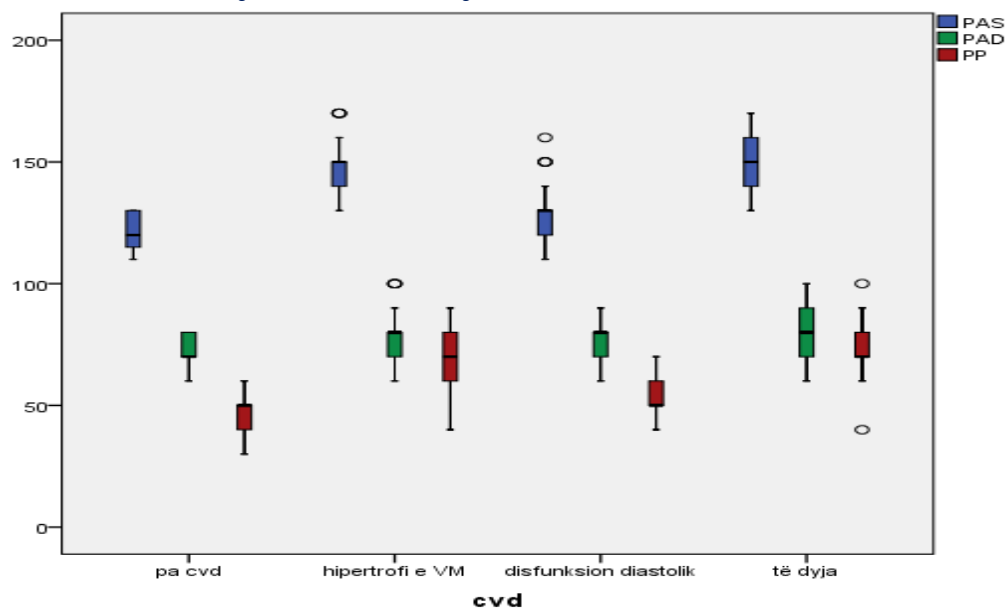
**Grafiku 29. Frekuenca midis SKV dhe sindromit metabolik**

**p=0.034**

Të dhënat konfirmojnë lidhjen e sindromit metabolik, obezitetit dhe diabetit melitus me sëmundjet kardiovaskulare. Lidhja bëhet gjithnjë e më e fortë me rritjen e moshës.

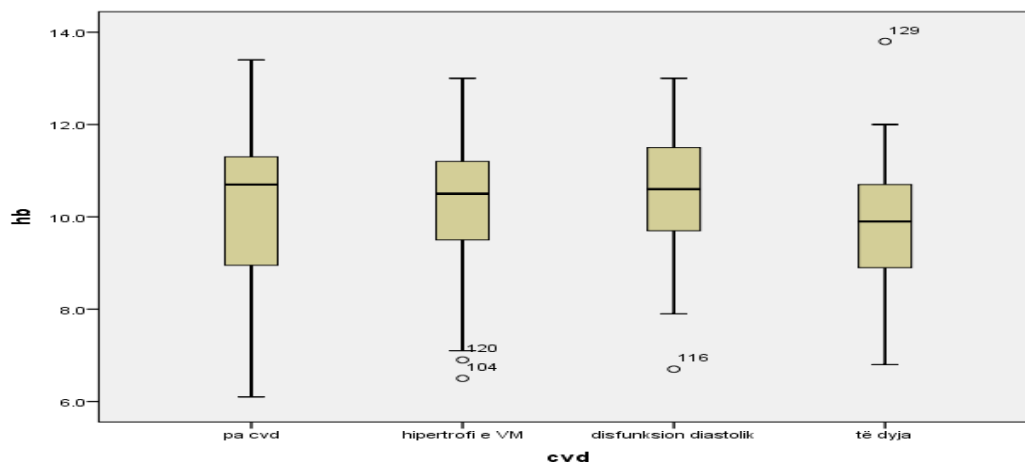
**Grafiku 30. Frekuenca midis SKV dhe kolesterolemisë****p=0.044****Grafiku 31. Frekuenca midis SKV dhe acidit urik****p=0.056**

Të dhënat konfirmuan dhe njëherë lidhjen e njohur midis dislipidemisë, hiperuricemisë dhe sëmundjeve kardiovaskulare. Ato janë tashmë të konfirmuara si faktor risku në sëmundjet kardiovaskulare.

**Grafiku 32. Frekuenca midis SKV dhe hipertensionit** **$p \leq 0.001$** **Grafiku 33. Lidhja midis sëmundjeve kardiovaskulare dhe PAS, PAD dhe PP**

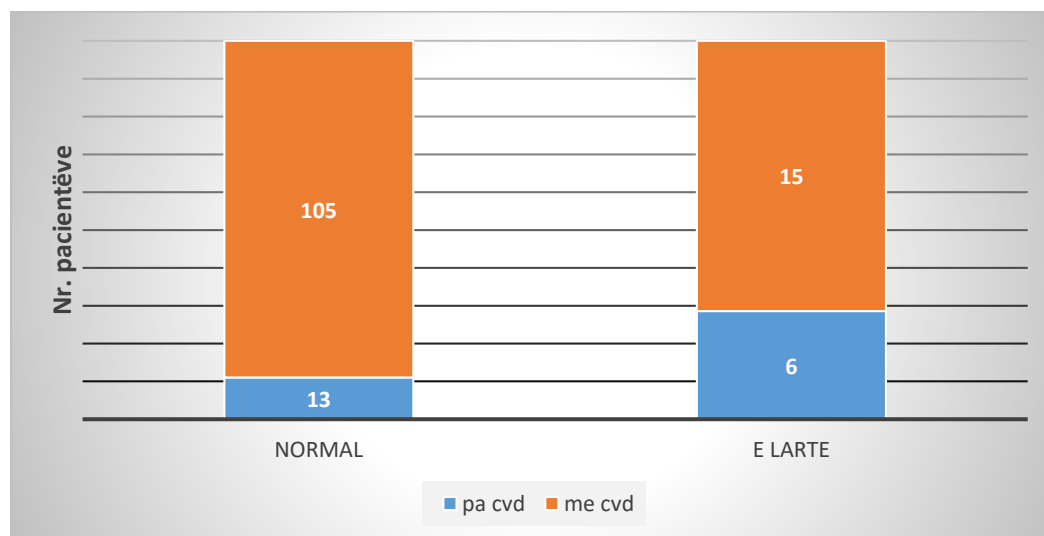
PAS;  $F=62.95$ ,  $p \leq 0.001$ , PAD;  $F=5.391$ ,  $p=0.022$ , PP;  $F=42.297$ ,  $p \leq 0.001$

Lidhja midis hipertensionit dhe sëmundjeve kardiovaskulare është mjaft e fortë. Hipertensioni silllet si një faktor i pavarur rrisht në SKR. Po ashtu presioni arterial sistolik dhe presioni i pulsit, të izoluar janë faktorë të pavarur rrisht në SKV

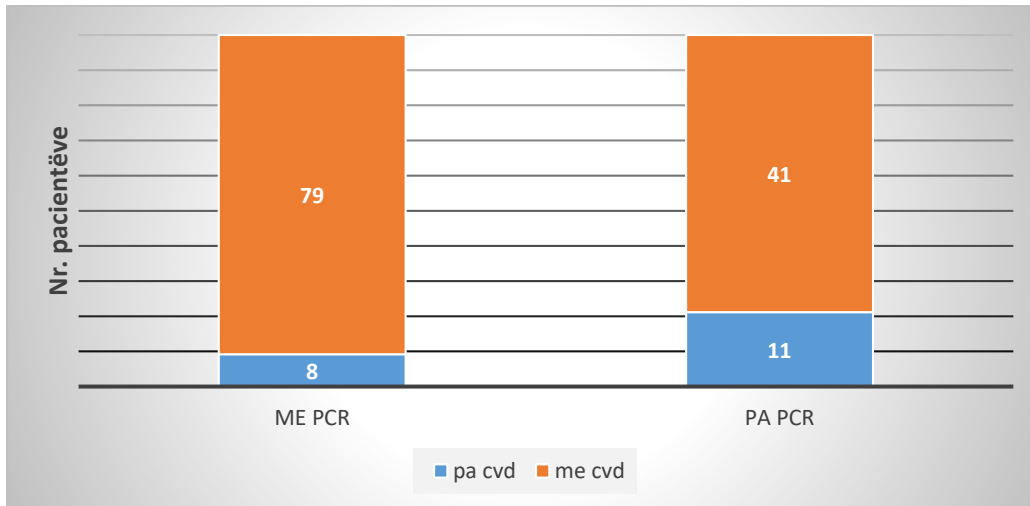
**Grafiku 34. Frekuenca midis SKV dhe anemisë**

$F=0.118, p=0.943$

Është e rëndësishme të theksohet që, studimet tregojnë një lidhje midis anemisë dhe sëmundjeve kardiovaskulare. Ajo pranohet si një faktor i pavarur risku kardiovaskular, megjithëse ky vlerësim i saj nuk u pasqyrua në studimin tonë. Ashtu si dhe në SKR mund të themi që stadiet e hershme të SRK që u përfshinë në studim si dhe marrja e trajtimit anti-anemik nga pacientët ,mund të jenë faktorët kryesorë që lidhja nuk shprehu lidhje statistikore.

**Grafiku 35. Frekuenca midis SKV dhe ferritinemisë**

$p=0.031$

**Grafiku 36. Frekuenca midis SKV dhe PCR****p=0.047**

Sëmundjet kardiovaskulare ashtu si dhe u tregua në studim janë shoqëruar me faktorët tradicionalë të riskut, siç janë hipertensioni, hiperkolesterolemia, diabeti melitus, sindromi metabolik, etj. Studime të shumta klinike kanë treguar se inflamacioni luan rol thelbësor dhe nxitës në zhillimin e atherosklerozës që çon në rritjen e riskut kardiovaskular. Inflamacioni kronik tashmë është një nga faktorët jo-traditional të riskut në sëmundjet kardiovaskulare së bashku me hiperuriceminë dhe aneminë. Të dy markuesit e inflamacionit të marra në studim: proteina C-reaktive dhe ferritinemia treguan lidhje të fortë sinjifikative me sëmundjet kardiovaskulare.

Karakteristikat klinike dhe laboratorike të sindromit kardioresnal dhe sëmundjeve kardiovaskulare, ishin mjaft të ngjashme. Faktorët e tjerë të përfshirë në studim si: vendbanimi dhe vdekshmëria gjatë vlerësimit treguan që dhe pse ishin në frekuencë të lartë nuk paraqitën sinjifikancë nga ana statistikore në të dyja grup-popullatat në studim.



## Lidhja e biomarkuesve të inflamacionit: Proteinës C-reaktive(PCR) dhe ferritinemisë

Regresioni logjistik binar është përdorur për të vlerësuar ndikimin e biomarkuesve të inflamacionit: PCR dhe ferritinemisë. Shanset e të sëmurëve me SKR për të pasur vlera të rritura të PCR-së dhe ferritinemisë. Modeli i regresionit logjistik, i axhustuar për moshën dhe gjininë, ishte statistikisht sinjifikant,  $\chi^2(4) = \dots$ ,  $p = 0.033$ . Shanset e të sëmurëve me SKR për të pasur PCR të rritur janë 2.9 herë më të larta se të sëmurëve të tjerë në studim. Le të shohim si më poshtë;

### A- PCR si biomarkues i inflamacionit

Pyetja e parë: Vlerat e rritura të biomarkuesve të inflamacionit – PCR, ndikojnë në ecurinë e pacientëve me SKR (Modeli 1)

Pyetja e dytë : Vlerat e rritura të PCR ndikojnë në ecurinë e SKR, e rregulluar kjo me moshën dhe gjininë (Modeli 2)

Pyetja e tretë : Vlerat e rritura të PCR ndikojnë në ecurinë e SKR, e rregulluar me gjininë, moshën, HTA dhe sindromin metabolik. (Modeli 3)

**Tabela 16. Lidhja e PCR me SKR**

Proteina C-reaktive		Nr =139 OR (95%-CI)	p - vlera
Modeli 1 <sup>a</sup>	pcr	<b>2.962</b> (1.121 - 7.831)	<b>0.029</b>
Modeli 2 <sup>a</sup>	pcr	<b>3.095</b> (1.093 - 8.765)	<b>0.033</b>
	mosha gjinia		0.001 0.598
Modeli 3 <sup>a</sup>	pcr	3.525(0.876 -14.179)	0.076
	mosha		0.170
	gjinia		0.751
	HTA SM		0.000 0.067

Siç shihet dhe nga tabela, PCR, ka lidhje sinjifikative me sindromin kardiorrenal. Të dhënat tregojnë që pacienët me SKR kane risk rreth 3 herë më të lartë për të pasur PCR të rritur dhe në modelin e dytë të rregulluar për moshën dhe gjininë. Në këtë mënyrë pacientët me sindrom kardiorrenal janë më të ekspozuar ndaj infeksioneve.

**B- Ferritinemia si biomarkuese e inflamacionit**

Pyetja e parë: Vlerat e rritura të ferritinemisë si markuese e inflamacionit ndikojnë në ecurinë e pacientëve me SKR (Modeli 1)

Pyetja e dytë : Vlerat e rritura të ferritinemisë ndikojnë në ecurinë e SKR, e rregulluar kjo me moshën dhe gjininë,(Modeli 2)

Pyetja e tretë: Vlerat e rritura të Ferritinemisë ndikojnë në ecurinë e SKR, e rregulluar me gjininë, moshën, HTA dhe sindromin metabolik. (Modeli 3)

**Tabela 17. Lidhja e ferritinemisë me SKR**

Ferritinemia		Nr =139 OR (95%-CI)	p - vlera
Modeli 1 <sup>a</sup>	ferr	<b>2.971(0.990 - 8.917)</b>	<b>0.052</b>
Modeli 2 <sup>a</sup>	ferr	<b>0.34(0.936 - 7.660)</b>	0.074
	mosha gjinia		0.002 0.423
Modeli 3 <sup>a</sup>	ferr	0.248 (0.040- 1.525)	0.132
	mosha		0.273
	gjinia		0.561
	HTA SM		0.000 0.176

**Tabela 18. Roli i ferritinemisë në Sindromin kardioresnal bazuar në nivelin e hemoglobinës**

Hemoglobina			Nr =139 OR (95%-CI)	p - vlera
< 11	Modeli 1	ferr(1)	<b>4.123 ( 1.124 - 15.141)</b>	<b>0.033</b>
>= 11	Modeli 1	ferr(1)	1.267(0.125 - 12.0802)	0.841
< 11	Modeli 2	ferr(1)	<b>3.905(0.995 - 15.324)</b>	<b>0.051</b>
		mosha gjinia(1)		0.053 0.397
>= 11	Modeli 2	ferr(1)	1.981(0.154 – 25.432)	0.600
		mosha gjinia(1)		0.013 0.957

Ferritinemia, si markuese e inflamacionit paraqiti lidhje sinjifikative,  $p=0.052$ , dhe kjo lidhje është më e fortë duke e vlerësuar në lidhje me nivelin e hemoglobinës, ku  $p= 0.033$ (Modeli 1) dhe pas rregullimit për moshën dhe gjininë,  $p=0.051$ (Modeli 2), në ecurinë e SKR.

**Tabela 19. Lidhja e PCR me SKV**

Proteina C-reaktive		Nr =139 OR (95%-CI)	p - vlera
Modeli 1 <sup>a</sup>	pcr	<b>2.649</b> (0.989 - 7.100)	<b>0.053</b>
Modeli 2 <sup>a</sup>	pcr	<b>2.675</b> (0.936 - 7.660)	<b>0.067</b>
	mosha		0.002
	gjinia		0.423

**Tabela 20. Lidhja e ferritinemisë me SKV**

Ferritinemia		Nr =139 OR (95%-CI)	p - vlera
Modeli 1 <sup>a</sup>	ferr	<b>3.231</b> (1.066 - 9.789)	<b>0.038</b>
Modeli 2 <sup>a</sup>	ferr	3.207(0.982 – 10.469)	0.054
	mosha		0.003
	gjinia		0.264

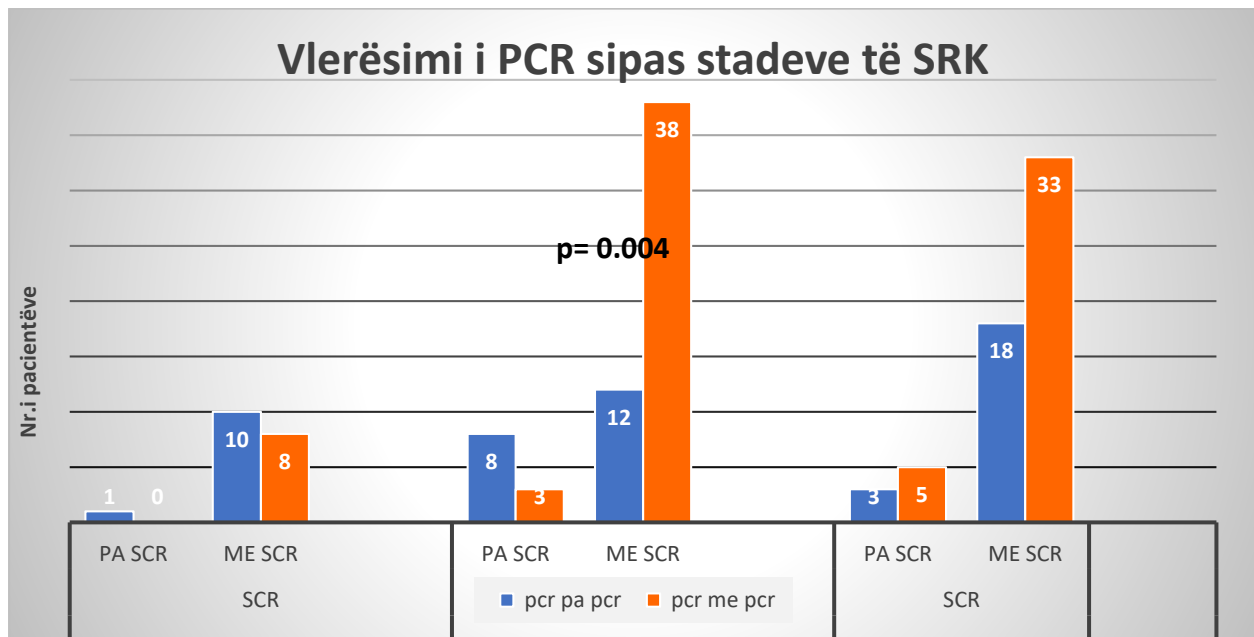
**Tabela 22. Roli i ferritinemisë në sëmundjet kardiovaskulare bazuar në nivelin e hemoglobinës**

Hemoglobina			Nr =139 OR (95%-CI)	p - vlera
< 11	Modeli 1	ferr(1)	<b>4.125</b> ( 1.124 - 15.141)	<b>0.033</b>
>= 11	Modeli 1	ferr(1)	1.5(0.150 – 16.198)	0.710
< 11	Modeli 2	ferr(1)	<b>3.905</b> (0.995 - 15.324)	<b>0.051</b>
		mosha		0.053
		gjinia(1)		0.397
>= 11	Modeli 2	ferr(1)	2.575(0.197 – 33.597)	0.470
		mosha		0.019
		gjinia(1)		0.583

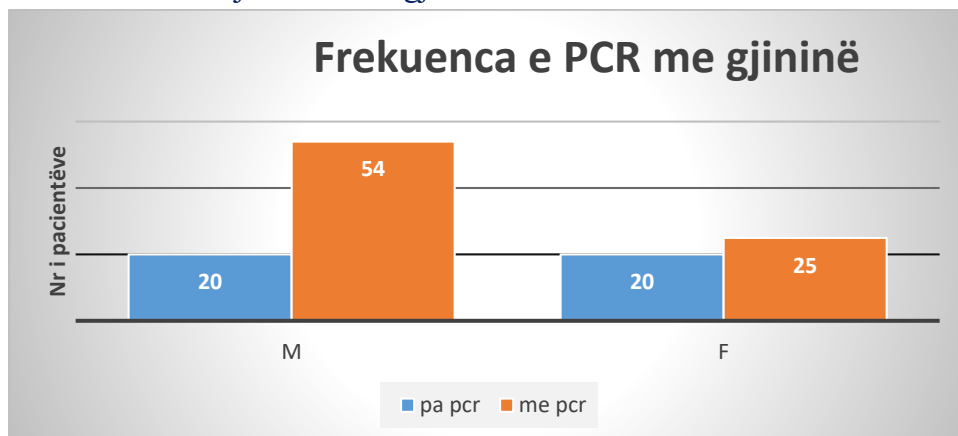
Siç paraqitet dhe në tabela të dy biomarkuesit e inflamacionit të marrë në studim paraqitën vlera sinjifikative statistikore dhe në pacientët me sëmundje kardiovaskulare, të rregulluara këto dhe për moshën dhe gjininë. Ajo çfarë tërheq më shumë vëmendjen është ferritinemia ku bazuar në nivelin e hemoglobinës, risku rritej me rreth 4 herë në pacientët me SKV.

*A- Lidhja e faktorëve të rrishtit me PCR në sindromin kardioresnal*

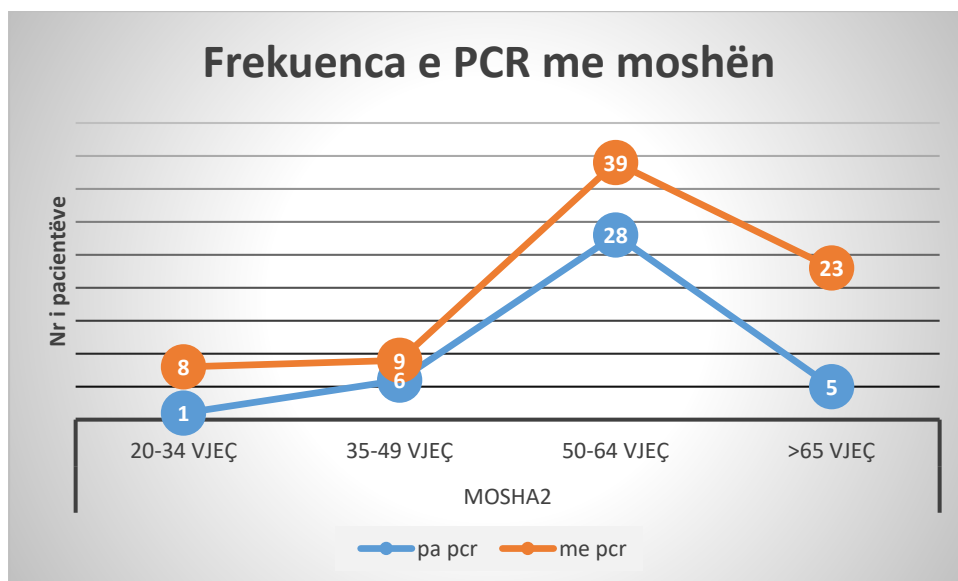
**Grafiku 37 . Vlerësimi i PCR sipas stadeve të SRK**



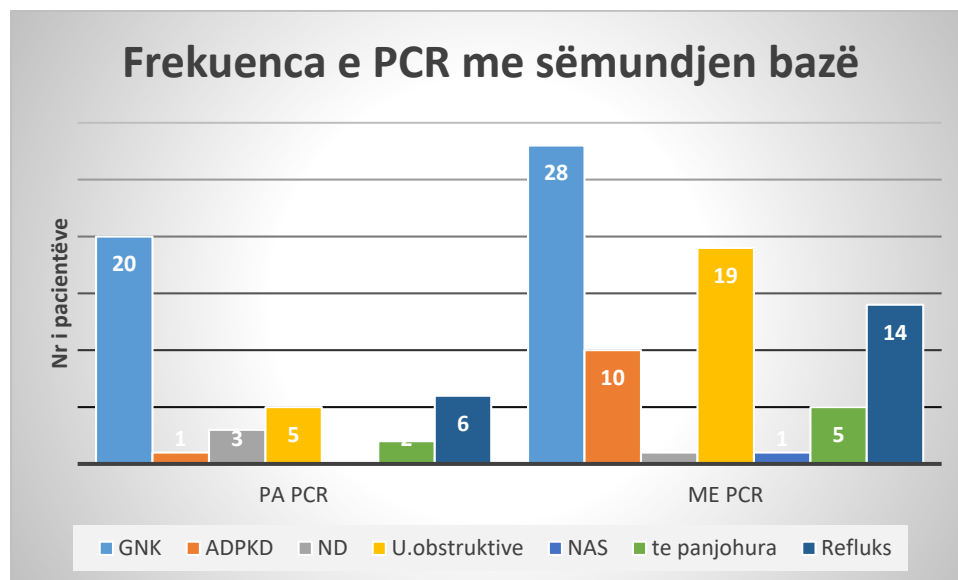
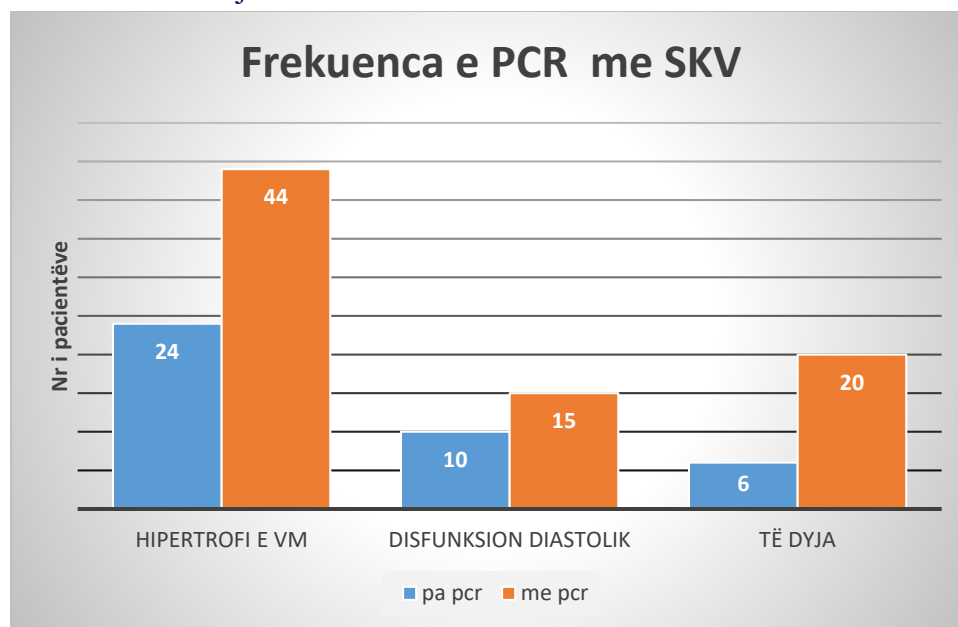
Siç tregohet dhe nga grafiku vlerat e rritura të PCR vërehen që në stadet e para të SRK, dhe kujdesi duhet të jetë sa më i madh që në fillimet e hershme të sëmundjes. Kjo është arsyeja pse gjithmonë e më shumë vëmendja po përqendrohet drejt depistimit të hershëm.

**Grafiku 38.** Lidhja e PCR me gjininë**p=0.082**

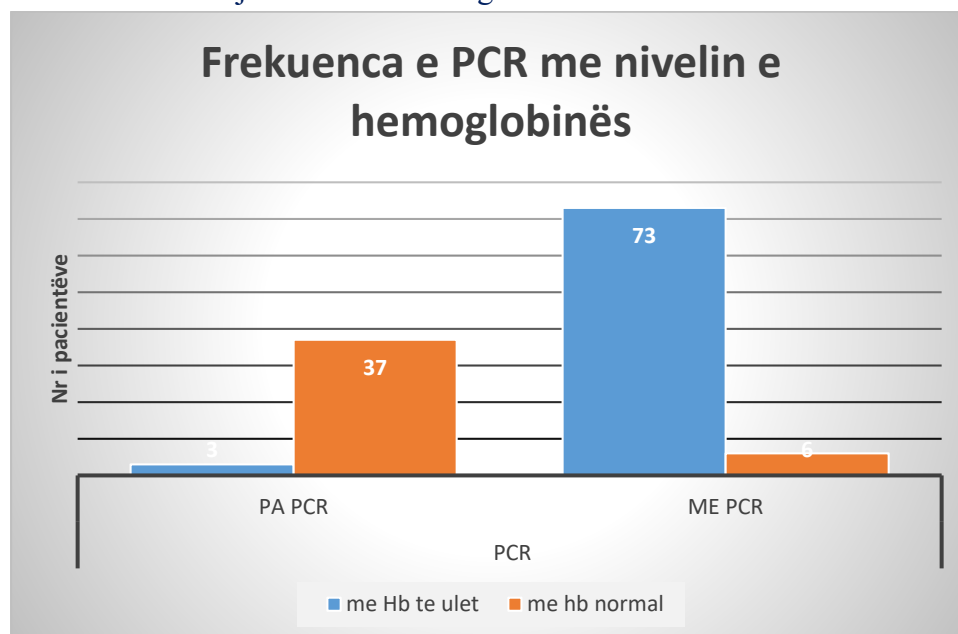
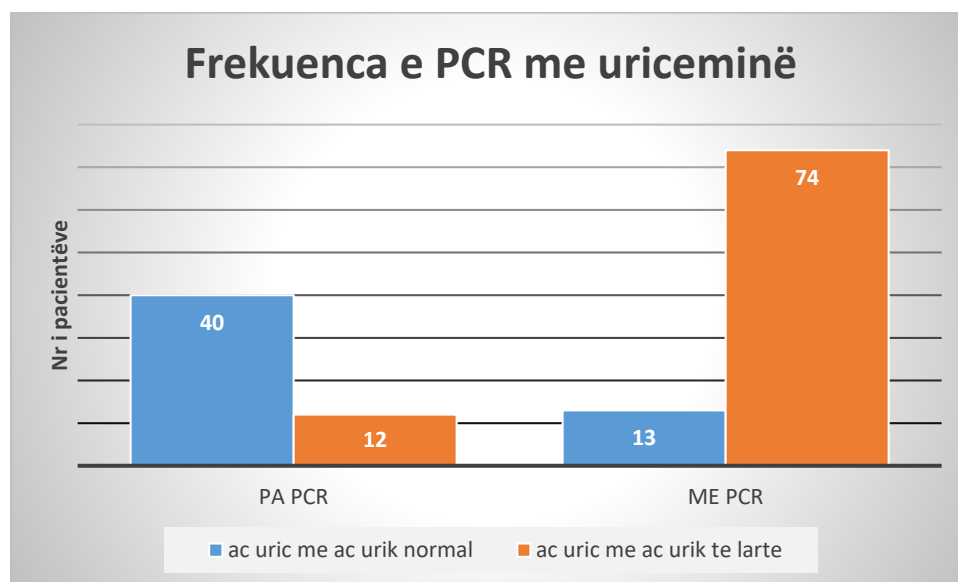
Dhe pse vlera nuk është e rëndësishme nga ana statistikore, proteina C-reaktive është më e lidhur me gjininë mashkullore.

**Grafiku 39.** Lidhja e PCR me moshën.**p=0.052**

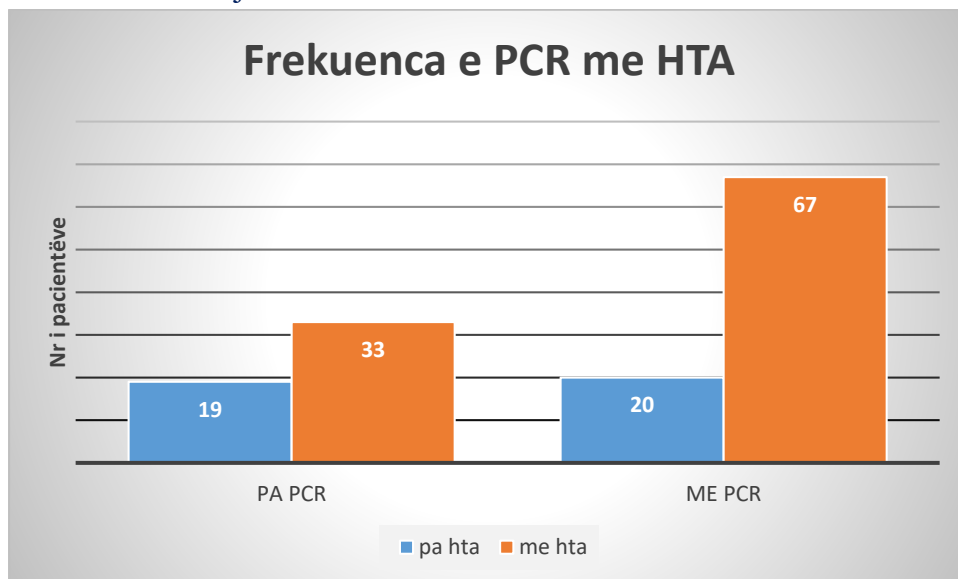
Me rritjen e moshës, rritet dhe rrisku i inflamacionit me gradë të ulët

**Grafiku 40.** Lidhja e PCR me sëmundjen bazë.**p=0.075****Grafiku 41.** Lidhja e PCR me SKV**p=0.087**

Pavarësisht lidhjes jo sinjifikative nga ana statistikore, sëmundja e cila ka çuar në dëmtin renal dhe bashkëekzistenca e dëmtimeve kardiake luajnë një rol të rëndësishëm në gjëndjen inflamatore

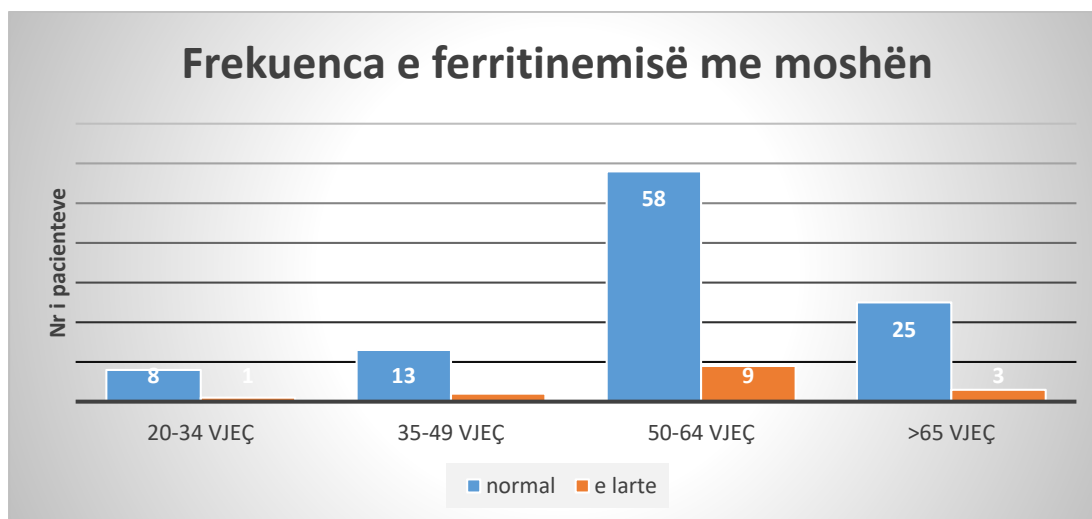
**Grafiku 42.** Lidhja e PCR me hemoglobinën **$p \leq 0.001$** **Grafiku 43.** Lidhja e PCR me acidin urik **$p \leq 0.001$** 

Të dhënat statistikore treguan se: inflamacioni në shkallë të ulët ka një lidhje të fortë sinjifikative, të pavarur me uriceminë dhe vlerat e ulura të hemoglobinës, në rastet kur janë përjashtuar shkaqet renale, gastrointestinale apo hematologjike.

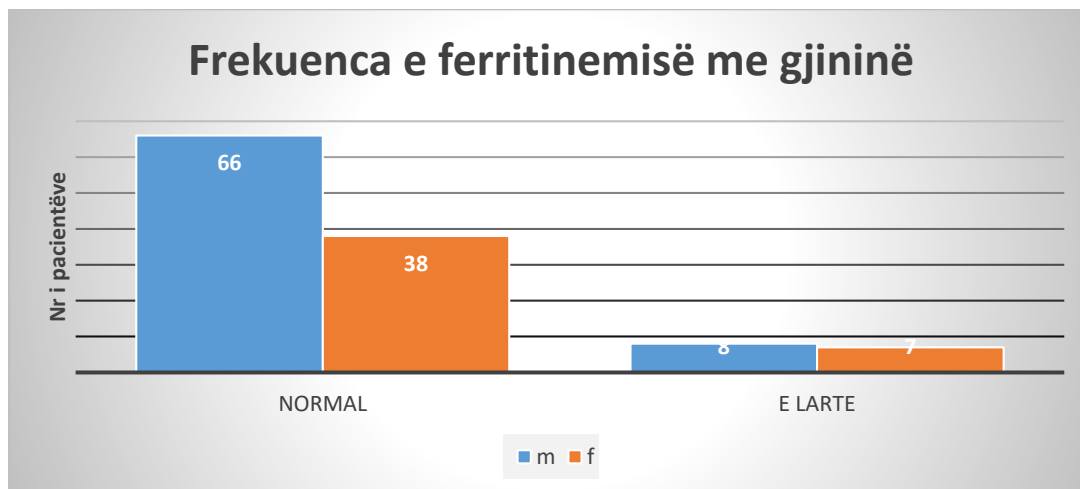
**Grafiku 44.** Lidhja e PCR me HTA**p=0.064**

Lidhja tregon se prania e hipertensionit shoqërohet në pjesën më të madhe të pacientëve me inflamacion.

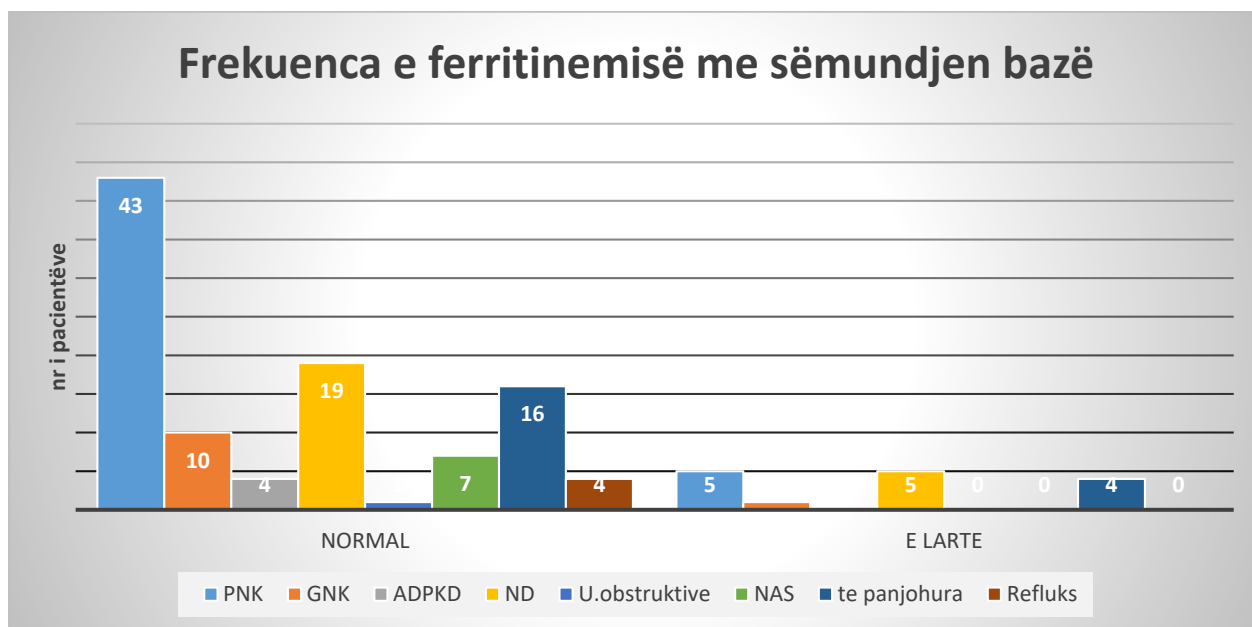
*B- Lidhja e faktorëve të rriskut me ferritineminë në sindromin kardiorrenal*

**Grafiku 45.** Lidhja e ferritinemisë me moshën**p=0.901**

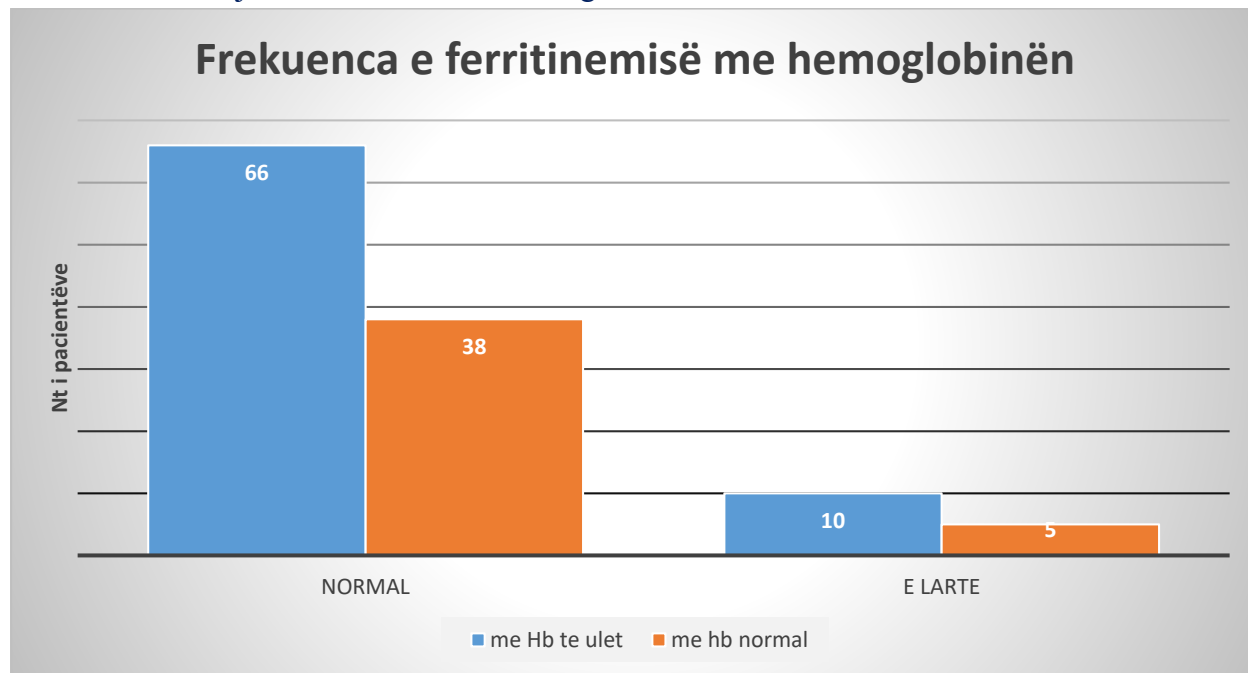


**Grafiku 46.** Lidhja e ferritinemisë me gjininë

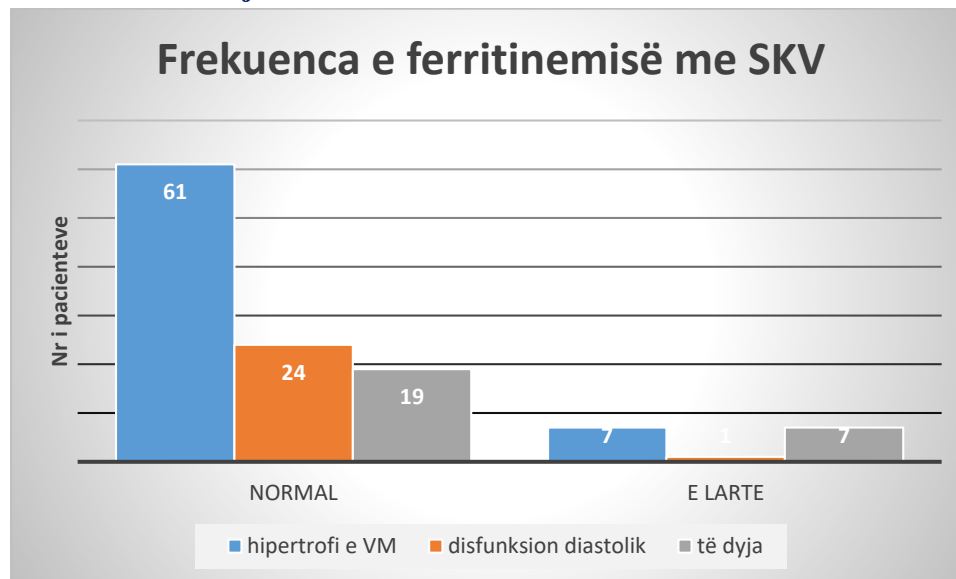
p=0.355

**Grafiku 47.** Lidhja e ferritinemisë me sëmundjen bazë

p=0.631

**Grafiku 48.** Lidhja e ferritinemisë me hemoglobinën

p=0.811

**Grafiku 49.** Lidhja e ferritinemisë me SKV

p=0.074

***Të dhënat e ferritinemisë si biomarker i inflamacionit nuk rezultuan sinjifikative mbi faktorët e rrishtit në SKR***

*C- Vlerësimi i biomarkerave të inflamacionit mbi mortalitetin në pacientët me SKR*

Tabela 23 Lidhja e PCR me mortalitetin në SKR

Proteina C-reaktive		Nr = 119 OR (95%-CI)	p - vlera
Modeli 1 <sup>a</sup>	pcr	<b>4.825</b> (1.051 – 22.153)	<b>0.043</b>
Modeli 2 <sup>a</sup>	pcr	<b>4.936</b> (1.048-23.236)	<b>0.043</b>
	obezitet	0.296 (0.093 – 0.094)	<b>0.039</b>
	SM	1.843 (0.574 – 5.919)	0.304
	colesterol	0.903 (0.271 – 4.132)	0.867
	DM	0.602 (0.173 – 2.095 )	0.425

Tabela 24. Lidhja e ferritinemisë me mortalitetin në SKR

Ferritinemia		Nr = 119 OR (95%-CI)	p - vlera
Modeli 1 <sup>a</sup>	Ferritinemia	<b>0.366</b> (0.45 – 2.968)	<b>0.346</b>

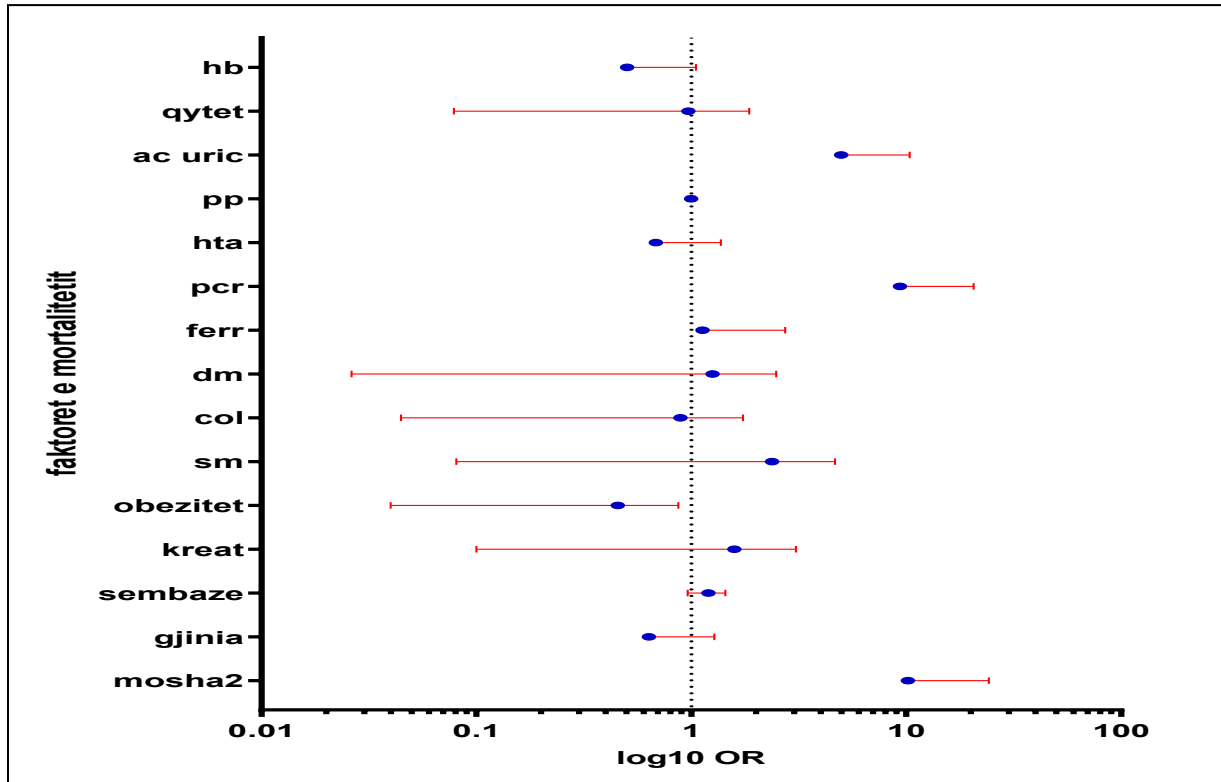
Siç tregohet dhe në tabela, nga biomarkuesit e marrë në studim rezultoi se: prania e PCR ka lidhje sinjifikative me mortalitetin dhe rrit rrishtun e vdekshmërisë me rreth 4.8 herë dhe në modelet e axhustuar për obezitetin, SM, kolesterolin dhe DM, ndërkohë që ferritinemia e lartë nuk pati lidhje me mortalitetin në pacientët me SKR.

Tabela 25. Vlerësimi i mortalitetit sipas vendbanimit në pacientët me SKR

		Nr = 119 OR ( 95%-CI)	p-vlera
Modeli 1a	PCR		
	fshat	<b>4.333</b> (0.464 – 40.460)	0.143
	qytet	<b>5.556</b> (0.672- 45.960)	0.112
Modeli 2a	ferritinemia		
	Qytet	0.775(0.087 - 6.880)	0.819

Vendbanimi nuk rezultoi të ishte sinjifikativ mbi mortalitetin në pacientët me SKR, megjithëse, siç paraqitet dhe në tabelë, pacientët që jetojnë në qytet dhe kanë vlera të rritura të PCR kanë rrisht më të madh, ndoshta si rezultat i jetës më sedentare.

**Grafiku 50. Faktorët prediktorë të mortalitetit në Sindromin kardiorrenal**



Mosha	OR = 3.693	95% CI 0.517-23.360	p= 0.193
Obezitet	OR = 0.329	95% CI 0.118-0.920	p= 0.034
SM	OR =1.635	95% CI 0.541-4.945	p= 0.384
Kolesterol	OR = 0.623	95% CI 0.211-1.0839	p= 0.392
Ferr	OR =0.366	95% CI 0.045-2.968	p= 0.346
<b>PCR</b>	<b>OR = 4.825</b>	<b>95% CI 1.051-22.153</b>	<b>p= 0.043</b>
HTA	OR = 0.453	95% CI 0.0141-1.458	p= 0.185
PP	OR = 0.996	95% CI 0.957-1.036	p= 0.832
Ac uric	OR = 3.016	95% CI 0.819-11.103	p= 0.097
DM	OR = 0.855	96% CI 0.277-2.637	p= 0.786
Hb	OR = 0.305	95% CI 0.083-1.122	p= 0.074

Grafiku konfirmoi dhe njëherë faktin se proteina C-reaktive përbën një nga faktorët madhor prediktor të vdekshmërisë në pacientët me SKR

## 9. Diskutime

Gjatë dekadës së fundit janë bërë hapa të mëdha në njohjen e Sindromit kardiorrenal, si një entitet që duhet vlerësuar nga një ekip multidisiplinar. Këto hapa nuk janë bërë vetëm në përkufizimin e sindromit kardiorrenal, por dhe në njohjen më të mirë të fizpatologjisë së këtij binomi, në evidentimin e biomarkuesve renal dhe kardial dhe në njohjen sa më të hershme të tij.

Sindromi kardiorrenal, është bashkëudhëtar në pacientët me sëmundje renale kronike. Lidhja e fortë midis sëmundjeve renale kronike dhe sëmundjeve kardiovaskulare është vërtetuar nga studime të shumta klinike<sup>238</sup>. Njohja e mirë dhe e thellë e lidhjes zemër-veshkë, ka çuar në menaxhimin optimal të pacientëve, duke minimizuar faktorët e riskut kardiovaskular.

Sindromi kardiorrenal tipi 4, karakterizohet nga përfshirja e sëmundjeve kardio-vaskulare, prandaj korigjimi i faktorëve të riskut kardiovaskular mbetet thembra e akilit në trajtimin sa më të mirë të tij.

Strategjitë për uljen e riskut kardio-vaskular duhet të fokusohen si drejt faktorëve tradicionalë (hipertensioni, presioni i pulsit, obesiteti, diabeti, sindromi metabolik, dislipidemia) dhe drejt atyre jo-traditional (anemia, inflamacioni kronik, hipeparatiroidizmi sekondar, HVM, hiperuricemia, etj).

Ajo çka e bën më të vështirë menaxhimin është se strategjitë komplikohen më së shumti në pacientët me hemodializë, ku evidenca të shumta mbështesin ekzistencën e kurbës U të mortalitetit në lidhje me hipertensionin, BMI, dislipideminë dhe hiperfosfateminë<sup>239</sup>.

### A. Faktorët tradicional të riskut

- *Mosha dhe gjinia*

Mosha është faktor prognostik i fuqishëm i riskut në pacientët me sindrom kardiorrenal. Statistikat botërore flasin për rritje të riskut në grup-moshën  $\geq 65$  vjeç. Ndërkohë studimi më i madh i realizuar në vendin tonë në shtator 2006-2008, në kuadrin e bashkëpunimit me rajonin e Puglias: INTERREG IIIA ITALI-SHQIPERI, AKSI II –ka treguar se popullata më e prekur me sëmundje renale kronike në Shqipëri është  $\geq 50$  vjeç. Këto të dhëna shkojnë paralel dhe me trendin e studimit tonë. Në të dy variabellet SKR dhe SKV pacienët me risk të lartë bënin pjesë në popullatën midis 50-64 vjeç. Studimi konfirmoi se mosha përbën një nga faktorët e riskut në SKR  $p \leq 0.002$ .

Në studim u evidentua se gjinia mashkullore kishte një prevalencë më të lartë se ajo femërore 60.4% vs 30.9%, por ky ndryshim midis gjinive nuk kishte vlerë statistikore. Kjo gjetje është vënë re dhe në studimin INTERREG IIIA ITALI-SHQIPERI, AKSI II 62,8% vs 37.2%.

***Ndërkohë që të dhënat botërore tregojnë se gjinia femërore ka prevalencë më të lartë, por pse kjo diskortancë?***

Sipas studimeve të realizuara ku më i madhi është ai i “Disparities in Chronic Kidney Disease Prevalence among Males and Females in 195 Countries: Analysis of the Global Burden

of Disease 2016 Study”, u vu re që referimi i femrave tek mjeku nefrolog është më i ulët, madje dhe në vendet me nivel të lartë social ekonomik dhe besojmë se rrjedhimisht ky konstatim vlen dhe për vendet në zhvillim<sup>240</sup>.

- **Hipertensioni dhe presioni i pulsit si faktorë të pavarur risku**

Hipertensioni është një nga faktorët më madhor të riskut kardiovaskular, strotkut dhe ESRD. Ai përkufizohet si rritje e PAS dhe/ose e PAD. Prevalenca e tij shkon nga 65% në 95% me rënien e funksionit renal<sup>241</sup>. Tashmë është e evidentuar që prania e tij përbën një nga shkaqet e progresionit të SRK drejt ESRD<sup>242</sup>. Ai rrit riskun kardiovaskular në pacientët me SRK<sup>243</sup> dhe përbën faktorin madhor të pavarur të riskut në SKR tipi 4  $p \leq 0.001$ , ndërkohë që prevalenca e tij në ESRD mbetet akoma një sfidë epidemiologjike.

Së fundi ka pasur një rritje në njohjen e rëndësisë së presionit të pulsit (PP) si një faktor i pavarur risku mbi sëmundshmërinë dhe vdekshmërinë kardiovaskulare, në mënyrë të veçantë në të moshuarit (Franklin et al., 2001). Proçesi i plakjes shoqërohet me rritje të incidencës së PAS dhe në mënyrë të veçantë të hipertensionit sistolik të izoluar (Franklin et al., 1999; Franklin et al. 2001; National High Blood Pressure Education Program Working Group, 1994). Si hipertensioni sistolik dhe ai diastolik i izoluar karakterizohen nga PP i rritur (Franklin et al., 1999; Franklin et al. 2001; National High Blood Pressure Education Program Working Group, 1994).

PP është konsideruar si një indikator i saktë i ngurtësimit arterial (Boutouyrie et al, 2002), kryesisht në moshat e vjetra. Kurba e lidhjes midis PP dhe moshës është e formës J, ku në moshat nën 50 vjeç është negative dhe më pas rritet në ato mbi 50 vjeç (Wilkinson et al., 2001). Studime të ndryshme kanë treguar, sesi në pacientët normotensivë dhe në ato hipertensivë, të moshës së mesme dhe të moshuar rritja e PP sillet si një parashikues mjaft i vlefshëm mbi ngjarjet kardiovaskulare dhe sëmundjet e organeve target krahasuar me rritjen e PAS (Franklin et al., 2001).

Pacientët normotensivë me  $PP > 55\text{mmHg}$ , kanë treguar që kanë 40% më shumë risk kardiovaskular krahasuar me ato me  $PP < 45\text{mmHg}$ , të të njëjtës moshë dhe normotensivë. Është evidentuar se: aktiviteti fizik, dieta ushqimore, pakësimi i kripës dhe menaxhimi i peshës trupore, janë masa të mjaftueshme për të ulur shkallën e progresionit të ngurtësimit arterial e cila rëndohet me avancimin e moshës<sup>244</sup>.

Të dhëna mjaft interesante të cilat korrelojnë me studimet e paraqitura më lart u treguan dhe në studimin tonë, ku hipertensioni, presioni i pulsit dhe presioni arterial sistolik silleshin si faktor të pavarur risku  $p \leq 0.001$ , ndërkohë presioni arterial diastolik paraqiti një lidhje statistikisht sinjifikative si me SRK ashtu dhe me SKV dhe SKR,  $p \leq 0.02$

Studimi konfirmoi vlerën e presionit të pulsit në sindromin kardiorrenal ku specificiteti dhe sensitiviteti i tij në këtë popullatë ishte i lartë. Për këtë arsye prania e tij në vlerat  $55\text{mmHg}$  duhet të shërbejë si këmbanë alarmi në diagnostikimin dhe trajtimin e kësaj popullate.

Menaxhimi korrekt i hipertensionit mbetet sfida kryesore në mbrotjen e efekteve kardiake dhe renale dhe është konfirmuar se trajtimi adekuat i tij çon në ulje të progresionit të SRK drejt ESRD<sup>245</sup>.

- ***Lidhja e sindromit metabolik, obezitetit dhe diabeti mellitus me sindromin kardioresnal dhe sëmundjet kardiovaskulare***

Prevalenca e obezitetit është gjithnjë e më shumë në rritje, sidomos në vendet e industrializuara dhe në ato në zhvillim. Kjo prevalencë e rritur reflektohet që në moshën fëmimore e në vazhdim duke u kthyer në një kërcënim për shëndetin publik.

Aktualisht, më shumë se gjysma e të rriturve në Shtetet e Bashkuara janë mbipeshë dhe më shumë se 13 milion fëmijë janë obez<sup>246</sup>. Obeziteti shoqërohet me rritje të prevalencës së sindromit metabolik, i cili përbën një nga faktorët madhor të riskut kardiovaskular dhe renal.

Sindromi metabolik përfshin një numër të konsiderueshëm faktorësh fizpatologjik që rrisin riskun për diabet mellitus tipi II-të dhe sëmundje kardiovaskulare<sup>247</sup>. Prevalenca e tij ndryshon në varësi të gjinisë; seksi mashkull ka një prevalencë më të lartë dhe pse jo domethënëse<sup>248</sup>, fakt i cili nuk u pa në studimin tonë ku prevalenca midis dy gjinive meshkuj dhe femra ishte pothuajse e njëjtë 66.6% vs 67.2%; WOSCOPS study tregoi që prevalenca në popullatën e përgjithshme shkon deri në 26.2%<sup>249</sup>. Grup-mosha e popullatës më e prekur është ajo midis 35-74 vjeç<sup>250</sup>, e cila në studimin tonë shkonte deri në 80%. Studimi tregoi se sindromi metabolik varion sipas grup-moshave; kështu prevalenca e tij shkon në 62.5% në popullatën 20-34 vjeç, 57.8% midis 35-54 vjeç dhe 69.4% midis 55-64 vjeç dhe 68.7% mbi 65 vjeç.

Prevalenca e sindromit metabolik rritet me moshën, jetën sedentare dhe ndryshimet socio-ekonomike.

Duke u mbështetur në ato çfarë thamë studimi ynë rikonfirmoi lidhjen e fortë statistikisht sinjifikative të sindromit metabolik si me sindromin kardioresnal ashtu dhe me sëmundjet kardiovaskulare,  $p \leq 0.05$ , me një prevalencë deri në 68%. Obeziteti kishte një përqindje më të lartë në grup-moshën 50-64 vjeç, si dhe lidhja me sëmundjet kardiovaskulare ishte statistikisht sinjifikative  $p=0.034$ , ndërkohë që lidhja me sindromin kardioresnal ishte e fortë në kufij të sinjifikativës  $p=0.057$ .

Lidhja midis diabetit melitus, sëmundjeve kardiovaskulare dhe atyre renale kronike, sot nuk është më një risi në komunitetin shkencor mjekësor. Evidentimi i këtyre lidhjeve u pa dhe në popullatën tonë ku obesiteti, sindromi metabolik dhe diabeti melitus kishin një lidhje të fuqishme, statistikisht sinjifikative si me sindromin kardioresnal dhe me sëmundjet kardiovaskulare  $p \leq 0.05$ .

Thelbi i trajtimit duhet të fokusohet fillimisht mbi rritjen e vigjilencës për indentifikimin e pacientëve me obezitet dhe sindrom metabolik, për shkak të riskut të lartë kardiovaskular që këta pacientë mbartin. Vlerësimi klinik mbetet pika kyçe në diagnostikimin e hershëm të tyre dhe mundëson marrjen në kohë të masave për parandalimin e komplikacioneve.

Modifikimi i stilit të jetesës dhe rritja e aktivitetit fizik janë masat kryesore në parandalimin e sindromit metabolik dhe prevenimin e sëmundshmërisë.

- ***Dislipidemia në sindromin kardiorrenal dhe sëmundjet kardiovaskulare***

Dislipidemia njihet si një faktor tradicional risku për SKV në popullatën e përgjithshme si dhe në pacientët me dializë. Disa studime vëzhguese kanë treguar se vlerat e kolesterolit dhe lipoproteinat me densitet të ulët (LDL) janë ndër faktorët më të rëndësishmëm të pavarur të sëmundshmërisë dhe vdekshmërisë kardiovaskulare. Pacientët me sëmundje renale kronike kanë ndryshim të metabolizmit të lipoproteinës e cila ka më shumë rol atherogjenik. Në të sëmurët me SRK niveli i kolesterolit është normal, ndërkohë që në pacientët me sëmundje kardiovaskulare vlerat e tij janë të rritura<sup>251</sup>.

Incidenca e lartë e sëmundjeve kardiovaskulare në pacientët me sëmundje renale bën që profili lipidik të vlerësohet që në fazat e para të SRK në mënyrë për të optimizuar trajtimin<sup>252</sup>. Efektshmëria e përdorimit të statinave në fazat e para të sëmundjes renale kronike tashmë është dokumentuar mirë nga të dhënat që rrjedhin nga analizat posthoc<sup>253</sup>. SHARP study tregoi se trajtimi i dislipidemisë në pacientët me SRK, ul në mënyrë sinjifikative eventet kardiovaskulare si infarktin akut të miokardit, strokun, revaskularizimin koronar me përdorimin e simvastatinës dhe ezetimibe<sup>254</sup>.

Gjetjet në studimin tonë ishin interesante dhe konfirmuan, dhe njëherë vlerën e riskut të dislipidemisë në sëmundjet kardiovaskulare ku  $p=0.044$

*Opcionet terapeutike në menaxhimin e faktorëve tradicionale janë të pakta në pacientët me SRK<sup>255</sup>, për arsye të “Nihilizmit Terapeutik”, ku trajtimi me ACEi/ARBs, statina,  $\beta$ -bllokues apo dhe antiagregues në pacientët me SRK dhe sëmundje kardiake shpesh herë është i kundraindikuar<sup>255</sup>.*

### ***B. Faktorët jo tradicionalë të riskut***

- ***Hipertrofia e ventrikulit të majtë***

Çrregullimet kardiovaskulare nuk janë entitet vetëm në fazat e avancuara të SRK apo në ESRD, ato janë prezente që në fazat e hershme të SRK dhe paraqiten me shkallë të ndryshme të çrregullimeve kardiake<sup>256</sup>, si në studimin tonë ku hipertrofia e ventrikulit të majtë u gjet në 49% të pacientëve, e ndjekur nga disfunksioni diastolik me 18%.

Të dhënat e studimeve tregojnë se hipertrofia e ventrikulit të majtë lidhet ngushtë me ngjarjet e reja kardiovaskulare dhe rrit riskun e vdekshmërisë si në pacientët me SRK dhe në ato me ESRD. Zoccali et al.<sup>257</sup> dhe London et al.<sup>258</sup> panë se një ulje prej 10% e masës VM shoqërohej me një ulje prej 28% të riskut për vdekshmëri kardiovaskulare në një grup pacientësh me hemodializë. Vlerësimi i hipertrofisë së ventrikulit të majtë realizohet nëpërmjet ekografisë kardiake.



Diagnoza e SKR tipi 4 bazohet kryesisht në të dhënat laboratorike dhe imazherike, si për problemet renale dhe për ato kardiake, prandaj sindromi kardiorrenal është një fushë ku vlerësimi ekografik është mjaft i rëndësishëm. Përveç diagnostikimit ajo luan një rol të rëndësishëm dhe në diagnozën diferenciale midis tipeve të ndryshme të SKR. Ekografia përbën një nga armët më të fuqishme në duart e nefrologëve dhe kardiologëve. Përdorimi i saj është mjaft i gjerë dhe përbën një nga shtyllat e ekzaminimit të pacientit.

Në studimin tonë vlerësimi ekokardiografik pati kufizime. Pacientët të cilët realizuan ose kishin të realizuar ekografinë kardiake patën kufizime në vlerësimin e indikatorëve kardiake, kjo për arsye se ekzaminuesit kanë qënë rastësorë dhe nuk u informuan më parë për vlerësimin e indikatorëve specifikë. Megjithatë, të dhënat e studimit treguan se: pacientët me probleme renale shfaqën ndryshime ekografike kardiake ndoshta jo shumë të theksuara, por që sollën në vëmendje nevojën për referim të hershëm të këtyre pacientëve pranë mjekut kardiolog dhe realizimin e kontrolleve periodike dhe në mungesë të shenjave klinike kardiologjike.

- **Anemia**

Anemia është një komorbiditet mjaft i shpeshtë në sindromin kardiorrenal. Studime të shumta klinike kanë treguar lidhjen midis vlerave të ulura të hemoglobinës me ecurinë jo të mirë klinike, duke hedhur hipotezën sesi triada Anemi, SRK dhe IKK ka efekt negativ mbi sëmundshmërinë dhe vdekshmërinë e pacientëve. Kjo është arsyeja pse anemia shërben si një biomarker klinik dhe terapeutik në pacientët me SKR.

Anemia është mjaft e shpeshtë në pacientët me SRK dhe vjen kryesisht si rezultat i uljes së sekretimit të eritropoetinës<sup>259</sup>. Prevalenca e saj rritet me përkeqësimin e sëmundjes<sup>260</sup>. Anemia shfaqet që në stadiet e para të sëmundjes, ku rreth 30% e pacientëve kanë vlera të ulura të hemoglobinës<sup>260</sup>. Në studimin tonë, ku dhe pse popullata me sëmundje renale kronike ishte në stadiet e hershme të saj përqindja e anemisë ishte rreth 64%, e ndarë sipas stadeve, në stadin e IIIa 36.8%, në stadin e IIIb 65.5%, dhe në stadin e IV-tërt 71.1%.

Anemia rrit gjithashtu riskun kardiovaskular, hospitalizimet, ul cilësinë e jetesës, dhe rrit vdekshmërinë<sup>261</sup>. Por, prevalenca e saj është e rritur dhe në pacientët me insuficiencë kardiake kronike 55.6%, prevalencë e cila rritet me 9.1% me progresionin e sëmundjes sipas STAMINA-HFP study. Të dhënat tona treguan vlera të rritura të anemisë në pacientët me sëmundje kardiovaskulare ku në pacientët me HVM anemia ishte prezente në 59.4% të rasteve. Anemia përfaqëson një ndërlikim që është i pranishëm në të gjitha tipet e SKR<sup>262</sup>. Interesante ishte gjetja e rolit të ferritinemisë si faktor risku, e ndarë kjo dhe në bazë të nivelit të hemoglobinës. Studimi tregoi vlerë sinjifikative statistikore në pacientët me sindrom kardiorrenal tipi 4,  $p=0.03$  dhe në modelin e rregulluar për moshën dhe gjininë  $p=0.05$ . Ajo zhvillohet paralelisht me përparimin e sëmundjeve renale dhe / ose kardiake<sup>263</sup>. Shkaktari kryesor i saj është prodhimi jo adekuat i eritropoetinës endogjene (EPO) ose faktorëve të tjerë shoqërues si mungesa e hekurit, acidit folik, vitaminës B12, gjakderdhjes dhe inflamacionit kronik<sup>264</sup>.

*Mungesa e një përkufizimi të anemisë në SKR paraqet një problem të vështirë për tu menaxhuar, veçanërisht për të përcaktuar kohën se kur duhet të fillojë trajtimi i saj.*

- **Hiperuricemia**

Tashmë është e njohur që hiperuricemia në pacientët me SRK çon në përkeqësimin e proteinurisë, progresionin e sëmundjes renale kronike, si dhe në glomerulosklerozë e fibrozë intersticiale<sup>265</sup>. Të dhëna të shumta epidemiologjike tregojnë se hiperuricemia është një faktor i pavarur risku si në popullatën e përgjithshme dhe në pacientët me HTA, diabet mellitus dhe SRK. Hiperuricemia gjithashtu ka një lidhje të fortë dhe me progresionin e insuficiencës kardiake kongjестive<sup>266</sup>, dhe me progresionin e sëmundjeve kardiovaskulare në pacientët me SRK<sup>267</sup>. Evidencat tregojnë se hiperuricemia është një faktor i rëndësishëm dhe në zhvillimin e progresionin e SKR<sup>268</sup>.

Studime të shumta epidemiologjike kanë konfirmuar lidhjen midis hiperuricemisë dhe SKR<sup>269</sup>. Një studim cross-sectional i realizuar nga të dhënat e NHANES, tregoi se prevalenca e SKR rritet me rritjen e acidit urik nga 1 deri në 21.1%<sup>269</sup>.

Studimi ynë konfirmoi se hiperuricemia kishte korrelacione sinjifikative me HTA  $p=0.046$ , DM  $p=0.021$ , SKR  $p=0.043$  dhe PCR  $p\leq 0.001$ .

Trajtimi i hiperuricemisë shoqërohet me përmirësim të funksionit renal dhe ulje të progresionit, të evidentuara dhe nga studime të shumta, ku ulja vetëm me 1mg/dl e nivelit të acidit urik shoqërohet me përmirësim të eGFR me 1ml/min<sup>270</sup>. Përveç efektit renoprotektor, ulja e acidit urik gjithashtu përmirëson dhe çrregullimet kardio-vaskulare; ndërsa në pacientët me SKR duhet të zhvillohen studime të mëtejshme për të parë nëse terapia për uljen e acidit urik është e dobishme në këtë grup popullate në mënyrë që të përfshihet në protokollet e mjekimit<sup>271</sup>.

- **Inflamacioni**

Roli i inflamacionit në zhvillimin dhe prognozën e sëmundjeve kardiovaskulare dhe atyre renale është me interes të madh si shkencor dhe shëndetësor. Ai mund të jetë vendimtar në rritjen e rrezikut kardiovaskular<sup>272</sup>, gjithashtu luan rol kyç në prognozën dhe ecurinë e pacientëve me sindrom kardiorrenal. Evidencat mbi rolin e inflamacionit në SKR janë gjithnjë e më shumë në rritje<sup>283</sup>. Në pacientët me SKR prodhimi i mediatorëve të inflamacionit është më i lartë se në popullatën normale dhe lidhet me disfunktionin e ventrikulit të majtë, dëmtimin renal, anoreksinë etj<sup>283,284</sup>.

Identifikimi dhe roli i biomarkuesve të inflamacionit në SKV dhe SRK është konsideruar si një faktor i rëndësishëm në menaxhimin e sindromit kardiorrenal. Biomarkerat janë të rëndësishëm në ndjekjen dhe vlerësimin e prognozës së SKR. Studiuesit kanë zbuluar që homocisteina, niveli i lartë i ferritinës, fibrinogjeni, dhe proteina C-reaktive janë biomarkera mjaft të dobishëm, që hedhin dritë mbi ecurinë e sindromit kardiorrenal<sup>285</sup>. Proteina C- reaktive dhe leukocitoza kanë një lidhje të pavarur në ecurinë e dëmtimeve kardiovaskulare<sup>273</sup>.

Të dhënat e studimit treguan se proteina C-reaktive kishte një lidhje të fuqishme sinjifikative nga ana statistikore, me sindromin kardioresnal  $p=0.029$ . Pacientët me sindrom kardioresnal kishin risk rreth 2.9 herë më të lartë, për të shfaqur vlera të rritura të proteinës C-reaktive. Të dhënat statistikore dhe pas vlerësimit të PCR, në bazë të rregullimit të tyre për moshën dhe seksin treguan se këta pacientë kanë një risk 3 herë më të lartë, për të pasur PCR të rritura. Ky risk nuk lidhej me faktorët e tjerë si hipertensioni, diabeti apo sindromi metabolik

Ndërkohë përqëndrimi serik i ferritinës është një markues i besueshëm dhe specifik i depozitave të hekurit (Fe) të përdorura gjerësisht në praktikën klinike<sup>274</sup>. Në situatat kur ferritina vepron si proteinë ose markuese e fazës inflamatore, përqëndrimi i saj në serum rritet në mënyrë të pavarur nga depozitat e Fe, duke humbur në këtë mënyrë efektivitetin diagnostik mbi sasinë e hekurit në organizëm<sup>275</sup>. Trajtimi me EPO shkakton një rënie të shpejtë të ferritinemisë nga 50 në 70% në krahasim me nivelin bazë<sup>276</sup>; prandaj vlerat e rritura të saj shërbejnë si biomarkues të inflamacionit. Studimi ynë tregoi se ferritinemia sillej po ashtu si një faktor i rëndësishëm prognostik risku  $p=0.05$  dhe rriste me 2.9 herë rrezikun në pacientët me sindrom kardioresnal.

Proteina C-reaktive si biomarker i inflamacionit rrit rrishtun e mortalitetit me rreth 4 herë në pacientët me Sindrom kardioresnal, kryesisht në pacientët që nuk banojnë në zonat rurale.

Si përfundim mund të themi se ky studim tregoi që: strategjitë për uljen e riskut kardiovaskular duhet të fokusohen si drejt faktorëve tradicionalë (hipertensioni, sindromi metabolik, obesiteti, diabeti, dyslipidemia) dhe drejt atyre jo-tradicional (anemia, inflamacioni kronik, uricemi, HVM, etj). Të gjithë këta faktorë luajnë rol të rëndësishëm në ecurinë e sindromit kardioresnal. Siç u paraqitën një numër i madh i studimeve epidemiologjike ka treguar një lidhje të fortë midis sëmundshmërisë dhe vdekshmërisë kardiovaskulare në pacientët me SRK. Korigjimi i faktorëve të riskut kardiovaskular 10 vjeçarin e fundit ka çuar në një rënie me 40% të vdekshmërisë nga sëmundjet koronare<sup>277</sup>.

Përpyekjet tona duhet të fokusohen në depistimin e hershëm, në kontrollin sa më të mirë të hipertensionit, (ku pavarësisht gamës së gjerë të preparateve antihipertensive, arritja e vlerave optimale të presionit arterial mbetet akoma një sfidë mjekësore<sup>278</sup>), diabetit melitus, korrigjimin e anemisë, përdorimin optimal të diuretikëve dhe medikamenteve kardio e reno protektore. Stimulimi i aktivitetit fizik që në moshën feminare dhe ndryshimi i stilit të jetesës janë faktorët kyç, për trajtimin e obezitetit dhe sindromit metabolik, për rrjedhojë kjo do të ulte incidencën dhe prevalencën e diabetit melitus tipi 2-tës i dhe riskun kardioresnal. Por të dhënat kanë treguar se aktiviteti fizik, dieta ushqimore, pakësimi i kripës dhe menaxhimi i peshës trupore, janë masa të mjaftueshme për të ulur dhe shkallën e progresionit të ngurtësimit arterial e cila rëndohet me avancimin e moshës. Trajtimi i ngurtësimit arterial është mjaft i rëndësishëm në përmirësimin e pacientëve kardioresnal<sup>279</sup>. Në pacientët pre-dialitik rekomandohet mbajta e presionit arterial në vlerat poshtë 130/80 mmHg, niveli i HbA1c  $\leq 7\%$ , niveli i hemoglobinës 11-12gr/dl, LDL  $\leq 90$ mg/dl dhe PP  $\leq 55$ mmHg sipas udhërrëfyesve të fundit. Pacientët duhet të evitojnë përdorimin e

medikamenteve nefrotoksike si dhe të ndjekin një dietë me pak kripë dhe me proteina të ulura 0.6gr/kg/ditë<sup>280</sup>.

Aplikimi në praktikën klinike e biomarkerave kardiake dhe renale është mjaft i dobishëm për evidentimin dhe trajtimin sa më të hershëm të sindromit kardioresnal.

Krijimi i nje ekipi ndërdisiplinar (kardiolog, nefrolog) të dedikuar ndaj sindromit kardioresnal është thelbësore jo vetëm në identifikimin e hershëm të tij, por dhe për bashkërendimin e punës dhe optimizimin e trajtimit. Kjo do të ndihmoj në uljen e sëmundshmërisë, vdekshmërisë dhe barrës ekonomike që ky sindrom mbart.

## 10. Konkluzione dhe Rekomandime

- Sëmundjet kronike renale dhe kardiake, shpeshherë bashkëjetojnë me njëra-tjetrën dhe prania e njëres përkeqëson funksionin e tjetrës.
- Natyra e dëmtimit në sindromin kardiorrenal është mjaft heterogjene, sa ndonjëherë është mjaft e vështirë identifikimi ndërmjet tipeve (tipi i 2 me të 4-tërt, ose tipi 3 me të 5-in)
- Sëmundja renale kronike paraqet një shtim të riskut kardiovaskular në të gjitha tipet e sindromit kardiorrenal
- Studimi tregoi se një numër i madh pacientësh me sëmundje renale kronike stadi III- IV-tërt, vuajnë nga sëmundje kardiovaskulare: sindromi kardiorrenal tipi 4-tërt.
- Prevalenca e tij është mjaft e lartë.
- Faktorët e riskut si tradicional dhe ato jo tradicional ishin një gjetje e shpeshtë në këta pacientë (HVM, anemia, SM, PP, HTA, dislipidemia, acidi urik).
- Proteina C-reaktive dhe ferritinemia si markues të inflamacionit japin të dhëna të rëndësishme klinike në menaxhimin dhe progresionin e sindromit kardiorrenal tipi IV-tërt
- Të gjitha këto në mënyrë të pavarur ndikojnë në ecurinë klinike të këtyre pacientëve.
- Prevalenca e lartë e hipertrofisë së ventrikulit të majtë tregoi se duhet të tregohemi më të kujdesshëm në vlerësimin kardiovaskular, pavarësisht mungesës së simptomave.
- Ekografia dhe matja e presionit të pulsit janë dy metoda të thjeshta kost-efektive për identifikimin e hershëm të sindromit kardiorrenal
- Përdorimi i kujdesshëm i barnave kardioprotektore sjell mjaft benefite në ecurinë dhe kostot e pacientëve
- Përpjektet tona duhen të fokusohen drejt parandalimit dhe kontrollit sa më të mirë të:
  - ❖ hipertrofisë së ventrikulit të majtë
  - ❖ anemisë
  - ❖ optimizimit të vlerave të presionit arterial
  - ❖ diabetit melitus

- ❖ identifikimit të hershëm të pacientëve me sindrom metabolik
  - ❖ korigjimit të hiperuricemisë dhe dislipidemisë, për të përmirësuar cilësinë dhe rezultatet e trajtimit.
- Rritjen e aktivitetit fizik për shkak të benefiteve në menaxhimin e:
    - Hipertensionit
    - Diabetit melitus
    - Obezitetit
    - Sindromit metabolik
    - Ngurtësimin arterial
    - Dislipidemisë
  - Depistimi i hershëm i sëmundjes renale kronike
  - Identifikimi i biomarkuesve të rinj dhe me kosto sa më të ulët në gjak dhe në urinë do të mundësonte jo vetëm diagnostikimin e hershëm por edhe trajtimin sa më efektiv të këtyre pacientëve.
  - Krijimi i një ekipi ndërdisiplinar: nefrolog dhe kardiolog të dedikuar për trajtimin e pacientëve me sindrom kardioresnal.

## 11. Bibliografia

1. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, et al. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function: results from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension*. 1989;13(5 suppl):I80–I93
2. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 suppl 1):S1–S266. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. US Renal Data System, USRDS 1998 Annual Data Report. Bethesda, Md: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 1998. Available at: [http://www.usrds.org/adr\\_1998.htm](http://www.usrds.org/adr_1998.htm). Accessed September 12, 2003
3. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis*. 1998;32:853–906.
4. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1998;32: S112–S119.
- American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics—2003 Update. Dallas, Tex: American Heart Association; 2002. Available at: [http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier\\_3000090](http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier_3000090). Accessed September 12, 2003.
5. *Kidney International* (2009) 76 (Suppl 113), S3–S8; doi:10.1038/ki.2009.189
6. Stages of chronic renal disease (NICE-UK, KDOQI-US)
7. Warram JH, Gearin G, Laffel L, et al. Effect of duration of type I diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7:930–937.
- American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 2001. *Diabetes Care*. 2001;24(suppl 1):S1–S133. [See pp S69–S72.]
- Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 1999;33:1004–1010.
8. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 suppl 1):S1–S266.
9. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, et al. Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:1713–1724.
10. Tonelli M, Bohm C, Pandeya S, et al. Cardiac risk factors and use of cardioprotective medications in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2001;37:484–489.
- Jungers P, Massy ZA, Khoa TN, et al. Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12: 2597–2602.

11. Rabbat CG, Treleaven DJ, Russell JD, et al. Prognostic value of myocardial perfusion studies in patients with end stage renal disease assessed for kidney or kidney-pancreas transplantation: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:431–439.
12. Rostand SG, Kirk KA, Rutsky EA. Dialysis-associated ischemic heart disease: insights from coronary angiography. *Kidney Int.* 1984;25:653–659.
13. Mitchell GF, Izzo JL, Lacourciere Y, et al. Omapatrilat reduces pulse pressure and proximal aortic stiffness in patients with systolic hypertension: results of the conduit hemodynamics of omapatrilat international research study. *Circulation.* 2002;105:2955–2961.
- Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation.* 1999;99:2434–2439.
14. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation.* 1999;99:2434–2439.
- Blacher J, Pannier B, Guerin AP, et al. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Hypertension.* 1998;32:570–574.
- Guerin AP, Blacher J, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation.* 2001;103:987–992.
15. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int.* 1995;47:186–192
16. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.* 1990;322:1561–1566.
- Levin A, Singer J, Thompson CR, et al. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis.* 1996;27:347–354.
17. Bright R. Cases and observations illustrative of renal disease accompanied by the secretion of albuminous urinw. *Guys Hospital Reports.* 1836: 338–400
18. Traube L. *Über den Zusammenhang von Herz- und Nierenkrankheiten.* Berlin: August Hirschwald, 1856.
- Bright R. Cases and observations, illustrative of renal disease accompanied
19. Kirkes WS. On apoplexy in relation to chronic renal disease. *Med Times Gaz* 1855;24:515-517
20. Lewis T. A Clinical Lecture on paroxysmal dyspnoea in cardiorenal patients: with special reference to "cardiac" and "uraemic"  
www.intechopen.com 118 Chronic Kidney Disease ASTHMA: Delivered at University College Hospital, London, November 12th, 1913. *Br Med J* 1913;2:1417-1420.
21. Stengel A. Cardiorenal disease: The clinical determination of cardiovascular and renal responsibility, respectively, in its disturbances. *J Am Med Assoc* 1914;LXIII:1463-1469.
22. Gouley BA. The Myocardial Degeneration Associated With Uremia in Advanced Hypertensive Disease and Chronic Glomerular Nephritis. *Am J Med Sci* 1940;200:39-49.
23. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995;47:186-192.
- Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995;47:884-890.



- Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med* 1998;339:799-805.
24. Raab W. Cardiotoxic substances in the blood and heart muscle in uremia (their nature and action). *J Lab Clin Med* 1944;29:715-734.
25. Rössle H. Über die seröse Entzündung der Organe. *Virchows Archiv* 1943; 311:252-284.
26. Langendorf R, Pirani CL. The heart in uremia , , : An electrocardiographic and pathologic study. *American Heart Journal* 1947;33:282-307.
27. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108:2154-2169.
28. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:1285-1295.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-1305.
29. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:681-689. [www.intechopen.com](http://www.intechopen.com)
- Origins of Cardiorenal Syndrome and the Cardiorenal Connection 119
- Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, Boomsma F, de Zeeuw D, Charlesworth A, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102:203-210.
- McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004;109:1004-1009
30. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromontw N, Bagshaw SM, Bellomo R, Berl T, Bobek I, Cruz DN, Daliento L, Davenport A, Haapio M, Hillege H, House AA, Katz N, Maisel A, Mankad S, Zanco P, Mwbaaa A, Palazzuoli A, Ronco F, Shaw A, Sheinfeld G, Soni S, Vescovo G, Zamperetti N, Ponikowski P. Cardio-renal syndromws: report from the Consensus Conference of the Acutw Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J*. 2010;31:703–711.4 Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenalsyndromw. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1527–1539. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.051
31. Ronco, C.; McCullough, S.D. (2010). "Cardio-renal syndromes: Reports from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative". *European Heart Journal*. 31 (6): 703–711. doi:10.1093/eurheartj/ehp507. PMC 2838681. PMID 20037146
32. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1527–1539.
33. Hatamizadeh P, Fonarow GC, Budoff MJ, Darabian S, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential targets for clinical management. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9:99–111.
34. Mwbaaa A., Gheorghide M., Pina I.L., et al. (2008) Practical recommendations for prehospital and early in-hospital management of patients presenting with acute heart failure syndromes. *Crit Care Med* 36:S129–S139. PubMwdGoogle Scholar

35. Haldeman GA: Hospitalization of patient with heart failure: National Hospital Discharge Survey, 1985 to 1995. *Am Heart J* 1999;137:352–360. Adams KF, Fonarow GC, Emrman CL: Characteristics and outcome of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005;149:209–216
36. Fonarow GC, Gattis Stough W, Abraham WT, et al: Characteristics, treatments and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:768–777. Jose P, Skali H, Anavekar N, et al: Increase in creatinine and cardiovascular risk in patients with systolic dysfunction after myocardial infarction. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2886–2891
37. Damman K, Tang WH, Twstani JM, McMurray JJ. Terminology and definition of changes renal function in heart failure. *Eur Heart J* 35: 3413–3416, 2014. doi:10.1093/eurheartj/ehu320. Crossref | PubMed | ISI Google Scholar
38. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, McAlister F, Garg AX. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 17: 2034–2047, 2006. doi:10.1681/ASN.2005101085. Crossref | PubMed | ISI Google Scholar
39. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, Krumholz HM. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 47: 1987–1996, 2006. doi:10.1016/j.jacc.2005.11.084. Crossref | PubMed | ISI Google Scholar
40. Damman K, Valent MA, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 35: 455–469, 2014. doi:10.1093/eurheartj/ehz386. Crossref | PubMed | ISI Google Scholar
41. Damman K, Twstani JM. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J* 36: 1437–1444, 2015. doi:10.1093/eurheartj/ehv010. Crossref | PubMed | ISI Google Scholar
42. Hata N, Yokoyama S, Shinada T, Kobayashi N, Shirakabe A, Tomita K, Kitamura M, Kurihara O, Takahashi Y. Acute kidney injury and outcomes in acute decompensated heart failure: evaluation of the RIFLE criteria in an acutely ill heart failure population. *Eur J Heart Fail* 12: 32–37, 2010. doi:10.1093/eurjhf/hfp169. Crossref | PubMed | ISI Google Scholar Ronco C, Ciccoira M, McCullough PA. Cardiorenal syndrome type 1: pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 60: 1031–1042, 2012. doi:10.1016/j.jacc.2012.01.077. Crossref | PubMed | ISI Google Scholar Ronco C, McCullough PA, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, Bellomo R, Berl T, Bobek I, Cruz DN, Daliento L, Davenport A, Haapio M, Hillege H, House A, Katz NM, Maisel A, Mankad S, Zanco P, Mwbazaa A, Palazzuoli A, Ronco F, Shaw A, Sheinfeld G, Soni S, Vescovo G, Zamperetti N, Ponikowski P; Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardiorenal syndromes: an executive summary from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol* 165: 54–67, 2010. doi:10.1159/000313745. Crossref | PubMed | ISI Google Scholar
43. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emrman CL, LeJemtwl TH, Costanzo MR, Abraham WT, Berkowitz RL, Galvao M, Horton DP; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute

- Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 149: 209–216, 2005. doi:10.1016/j.ahj.2004.08.005. Crossref | PubMwd | ISI Google Scholar Felker GM, Muntz RJ. Diuretics and ultrafiltration in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 59: 2145–2153, 2012. doi:10.1016/j.jacc.2011.10.910. Crossref | PubMwd | ISI Google Scholar
44. Sato N, Kajimoto K, Keida T, Mizuno M, Minami Y, Yumino D, Asai K, Murai K, Muanakata R, Aokage T, Sakata Y, Mizuno K, Takano T. Clinical features and outcome in hospitalized heart failure in Japan (from the ATTWND registry). *Circ J* 77: 944–951, 2013. Crossref | PubMwd | ISI Google Scholar
45. Cooper HA, Dries DL, Davis CE, Shen YL, Domanski MJ. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 100: 1311–1315, 1999. doi:10.1161/01.CIR.100.12.1311. Crossref | PubMwd | ISI Google Scholar Domanski M, Norman J, Pitt B, Haigney M, Hanlon S, Peyster E; Studies of Left Ventricular Dysfunction. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 42: 705–708, 2003. doi:10.1016/S0735-1097(03)00765-4. Crossref | PubMwd | ISI Google Scholar Hasselblad V, Gattis Stough W, Shah MR, Lokhnygina Y, O'Connor CM, Califf RM, Adams KF Jr. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: results of the ESCAPE trial. *Eur J Heart Fail* 9: 1064–1069, 2007. doi:10.1016/j.ejheart.2007.07.011. Crossref | PubMwd | ISI Google Scholar
46. Damman K, Twstani JM. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J* 36: 1437–1444, 2015. doi:10.1093/eurheartj/ehv010. Crossref | PubMwd | ISI Google Scholar Ronco C, Ciccoira M, McCullough PA. Cardiorenal syndrome type 1: pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 60:1031–1042, 2012. doi:10.1016/j.jacc.2012.01.077. Crossref | PubMwd | ISI Google Scholar
47. L.W. Stevenson, J.K. Perloff. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure *JAMA*, 261 (1989), pp. 884-888 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
48. Pathophysiology of the cardio-renal syndromes types 1–5: An update Author links open overlay panel L.Di LulloA.BellasibV.BarberaaD.RussocL.RussocB.Di IoriodM.CozzolinoeC.Roncof
49. W. Mullens, Z. Abrahams, G.S. Francis, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure *J Am Coll Cardiol*, 53 (2009), pp. 589-596 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar H. Uthoff, T. Breidhardt, T. Klima, et al. Central venous pressure and impaired renal function in patients with acute heart failure *Eur J Heart Fail*, 13 (2011), pp. 432-439 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
50. A. Machnik, W. Nwuhofe, J. Jantsch, et al. Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism *Nat Med*, 15 (2009), pp. 545-552 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar View in article
51. G.M. Virzi, A. Clemmanti, M. DeCal, et al. Oxidative stress: dual pathway induction in cardiorenal syndrome type 1 pathogenesis *Oxid Med Cell Longevity*, 2015 (2015) [Article ID 391790]
52. J.V. Bonventre. Differentiation and proliferation of surviving epithelial cells in acute renal failure *J Am Soc Nephrol*, 14 (Suppl. 1) (2003), pp. S55-61

53. A. Akcay, Q. Nguyen, C.L. Edelstein. Mediators of inflammation in acute kidney injury. *Mediators Inflamm*, 2009 (2009), p. 137072
54. Francis GS, Siegel RM, Goldsmith SR, Olivari MT, Levin TB, Cohn JN. Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure. Activation of the neurohumoral axis. *Ann Intern Med* 103: 1–6, 1985. doi:10.7326/0003-4819-103-1-1. Crossref | PubMed | ISI Google Scholar He XR, Greenberg SG, Briggs JP, Schnurmacher J. Effects of furosemide and verapamil on the NaCl dependency of macula densa-mediated renin secretion. *Hypertension* 26: 137–142, 1995. doi:10.1161/01.HYP.26.1.137. Crossref | PubMed | ISI Google Scholar
55. Verma A, Solomon SD: Optimizing care of heart failure after acute myocardial infarction with an aldosterone receptor antagonist. *Curr Heart Fail Rep* 2007;4:183–189.
56. Yorgun H, Deniz A, Aytamir K: Cardiogenic shock secondary to combination of diltiazem and sotalolol. *Intern Med J* 2008;38:221–222. 30 Twiss A, Gottlieb S, Barbash IM, et al: Underuse of standard care and outcome of patients with acute myocardial infarction and chronic renal insufficiency. *Cardiology* 2007;108:193–199.
57. Berl T, Henrich W: Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:8–18
58. Han W.K., Bonventre J.V. (2004) Biologic markers for the early detection of acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 10:476–482. Crossref PubMed Google Scholar
59. J.T. Heywood, G.C. Fonarow, M.R. Costanzo, V.S. Mathur, J.R. Wigginswaran, J. Wynn. 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. *Card Fail*, 13 (6) (2007), pp. 422-430
60. S.M. Bagshaw, D.N. Cruz, N. Aspromonte, et al. Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant*, 25 (5) (2010), pp. 1406-1416
61. McCullough P.A. (2008) Contrast induced nephropathy. *J Am Coll Cardiol* 51:1419–1428. FREE Full Text Google Scholar
62. (2006) Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 113:671–678. Abstract/FREE Full Text Google Scholar Bhatia R.S., Tu J.V., Lee D.S., et al. (2006) Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 355:260–269. Crossref PubMed Google Scholar K. Hebert, A. Dias, M.C. Delgado, et al. Epidemiology and survival of the five stages of chronic kidney disease in a systolic heart failure population. *Eur J Heart Fail*, 12 (8) (2010), pp. 861-865 Crossref View Record in Scopus Google Scholar
63. 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. *J Card Fail* 2007; 13:422–430
64. S. Setoguchi, L.W. Stevenson, S. Schneeweiss. Repeat hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J*, 154 (2) (2007), pp. 260-266 Article Download PDF View Record in Scopus Google Scholar Pathophysiology of the cardio-renal syndromes types 1–5: An update. Author links open overlay panel L. Di Lullo A. Bellasib V. Barbera A. D. Russoc L. Russoc B. Di Iorio D. M. Cozzolino E. Ronco F.

65. Sidney S, Quesenberry CP Jr, Jaffe MG, et al. Recent trends in cardiovascular mortality in the United States and public Health goals. *JAMA Cardiol.* 2016;1(5):594-599.
66. McCullough PA, Philbin EF, Spertus JA, Kaatz S, Sandberg KR, Weaver WD. Confirmation of a heart failure epidemic: findings from the Resource Utilization Among Congestive
67. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(3):681-689.
68. 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. *J Card Fail.* 2007;13(6):422-430.
69. Elsayed EF, Tighiouart H, Griffith J, et al. Cardiovascular disease and subsequent kidney disease. *Arch Intern Med.* 2007;167(11):1130-1136.
70. L.G. Bongartz, M.J. Cramwr, P.A. Doevendans, J.A. Joles, B. BraamThe severe cardiorenal syndromw: 'Guyton revisitwd' *Eur Heart J*, 26 (1) (2005), pp. 11-17 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar T. Kishimoto, M. Maekawa, Y. Abe, K. YamamotoIntrarenal distribution of blood flow and renin release during renal venous pressure elevation *Kidnwy Int*, 4 (4) (1973), pp. 259-266 ArticleDownload PDFCrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
71. T. Kishimoto, M. Maekawa, Y. Abe, K. YamamotoIntrarenal distribution of blood flow and renin release during renal venous pressure elevation *Kidnwy Int*, 4 (4) (1973), pp. 259-266 ArticleDownload PDFCrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
72. Colombo P.C., Ganda A., Lin J. Inflammatory activation: cardiac, renal, and cardio-renal interactions in patients with the cardiorenal syndromw. *Heart Fail Rev.* 2012;17(2):177-190. [PMC free article] [PubMwd] [Google Scholar]
73. (2004) Renal insufficiency and heart failure: Prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 109:1004-1009. Abstract/FREE Full TwxtGoogle Scholar
74. Bagshaw S.M., George C., Dinu I., Bellomo R.(2008) A multi-centre evaluation of the RIFLE critwria for early acutw kidnwy injury in critically ill patients. *Nwphrol Dial Transplant* 23:1203-1210.Abstract/FREE Full TwxtGoogle Scholar
75. 1. House AA, Anand I, Bellomo R, et al. Definition and classification of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(5):1416-1420.
76. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int.* 2004;66(4):1613-1621.
77. Wu VC, Wu CH, Huang TM, et al. Long-term risk of coronary events after AKI. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(3):595-605.
78. Odotayo A, Wong CX, Farkouh M, et al. AKI and long-term risk for cardiovascular events and mortality. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(1):377-387.
79. Kingma J.G., Jr., Vincent C., Rouleau J.R., Kingma I. Influence of acutw renal failure on coronary vasoregulation in dogs. *J Am Soc Nwphrol.* 2006;17(May (5)):1316-1324. [PubMwd] [Google Scholar]
80. Prabhu S.D. Cytokinw-induced modulation of cardiac function. *Circ Res.* 2004;95(December (12)):1140-1153. [PubMwd] [Google Scholar] [Ref list]

81. (2006) Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 355:260–269.
82. K. Hebert, A. Dias, M.C. Delgado, et al. Epidemiology and survival of the five stages of chronic kidney disease in a systolic heart failure population *Eur J Heart Fail*, 12 (8) (2010), pp. 861-865 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
83. J.G. Kingma Jr., C. Vincent, J.R. Rouleau, I. Kingma Influence of acute renal failure on coronary vasoregulation in dogs *J Am Soc Nephrol*, 17 (May (5)) (2006)
84. Kajstura J., Cigola E., Malhotra A. Angiotensin II induces apoptosis of adult ventricular myocytes in vitro. *J Mol Cell Cardiol*. 1997;29(March (3)):859–870. [PubMed] [Google Scholar]
85. Bryant D., Becker L., Richardson J. Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Circulation*. 1998;97:1375–1381. [PubMed] [Google Scholar]
86. 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 J* 1996;42:M911–M915. Meyer TW, Hostetter TH: Uremia. *N Engl J*
87. McCullough P.A., Sandberg K.R. (2004) Chronic kidney disease and sudden death: strategies for prevention. *Blood Purif* 22:136–142. CrossRefPubMedGoogle Scholar
88. (2004) Renal insufficiency and heart failure: Prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 109:1004–1009
89. A. Levin, J. Singer, C.R. Thompson, H. Ross, M. Lewis Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention *Am J Kidney Dis*, 27 (3) (1996), pp. 347-354
90. V. Lezaic, B. Tirmenstajn-Jankovic, D. Bukvic, et al. Efficacy of hyperphosphatemia control in the progression of chronic renal failure and the prevalence of cardiovascular calcification *Clin Nephrol*, 71 (1) (2009), pp. 21-
91. (1999) Increased mortality in hemodialyzed patients with elevated serum troponin T: a one-year outcome study. *Clin Biochem* 32:647–652. CrossRefPubMedGoogle Scholar (2004) Troponin I and T levels in renal failure patients without acute coronary syndrome: a systematic review of the literature. *Can J Cardiol* 20:1212–1218. PubMedGoogle Scholar (2007) Cardiac biomarkers and survival in haemodialysis patients. *Eur J Clin Invest* 37:350–356. CrossRefPubMedGoogle Scholar (2007) N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is an independent predictor of outcome in an unselected cohort of critically ill patients. *Crit Care Med* 35:2268–2273. CrossRefPubMedGoogle Scholar
92. Herzog C.A. (2002) Dismal long-term survival of dialysis patients after acute myocardial infarction: can we alter the outcome? *Nephrol Dial Transplant* 17:7–10. FREE Full TextGoogle Scholar
93. (2001) Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 38:955–962. FREE Full TextGoogle Scholar (2002) The prognostic importance of creatinine clearance after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 23:948–952. Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar (2004) Chronic kidney disease, cardiovascular risk, and response to angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction: the survival and ventricular enlargement (SAVE) study. *Circulation* 110:3667–3673. Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar (2004) Relation between renal dysfunction and

- cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 351:1285–1295. [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
94. (2001) Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 38:955–962. [FREE Full Text](#) [Google Scholar](#) Torp-Pedersen C. (2002) The prognostic importance of creatinine clearance after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 23:948–952. [Abstract](#) [FREE Full Text](#) [Google Scholar](#) (2004) Chronic kidney disease, cardiovascular risk, and response to angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction: the survival and ventricular enlargement (SAVE) study. *Circulation* 110:3667–3673. [Abstract](#) [FREE Full Text](#) [Google Scholar](#) (2004) Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 351:1285–1295. [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
95. J. Fort Chronic renal failure: a cardiovascular risk factor *Kidney Int*,
96. E.L. Schiffrin, M.L. Lipman, J.F. Mann Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system *Circulation*,
97. R.M. Bologa, D.M. Levine, T.S. Parker, et al. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients *Am J Kidney Dis*,
98. McCullough P.A. (2002) Cardiorenal risk: an important clinical intersection. *Rev Cardiovasc Med* 3:71–76. [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
100. Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D. The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol*. 1995;5(12):2024–2031. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
101. Jovanovich A., Ix J.H., Gottdiener J. Fibroblast growth factor 23, left ventricular mass, and left ventricular hypertrophy in community-dwelling older adults. *Atherosclerosis*. 2013 Nov;231(1):114–119. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
102. (2007) Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 72:1130–1137. [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#) (2007) The effectiveness and cost-effectiveness of cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in end-stage renal disease patients on dialysis: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 11:1–167, iii, xi, xiii. [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#) (2000) The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 35:1737–1744. [FREE Full Text](#) [Google Scholar](#) (2008) Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. *Circulation* 117:526–535. [Abstract](#) [FREE Full Text](#) [Google Scholar](#)
103. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. JAMA*. 2001 May 16; 285(19):2486-97. [[PubMed](#)] [[Ref list](#)]
104. House AA, Anand I, Bellomo R, et al. Definition and classification of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(5):1416-1420.
105. Kotecha A, Vallabhajosyula S, Coville HH, Kashani K. Cardiorenal syndrome in sepsis: a narrative review. *J Crit Care*. 2018;43:122-127.

106. Vallabhajosyula S, Sakhuja A, Geske JB, et al. Clinical profile and outcomes of acute cardiorenal syndrome type-5 in sepsis: an eight year cohort study. *PLoS One*. 2018;13(1):e0190965.
107. Krag A., Bendtsen F., Burroughs A.K., Møller S. The cardiorenal link in advanced cirrhosis. *Med Hypotheses*. 2012;79(July (1)):53–55. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
108. WHO Consultation on Obesity: Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. WHO technical report series 894. Geneva, WHO, 1999.
109. James WP: WHO recognition of the global obesity epidemic. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32(suppl 7):S120–S126.
110. WHO Consultation on Obesity: Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. WHO technical report series 894. Geneva, WHO, 1999.
- Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, et al: Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 1995; 333: 677–685.
111. Wilson PW, D’Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB: Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1867–1872. Stamler R, Stamler J, Riedlinger WF, Algera G, Roberts RH: Weight and blood pressure. Findings in hypertension screening of 1 million Americans. *JAMA* 1978; 240: 1607–1610.
112. Despres JP, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C: Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 497–511. WHO Consultation on Obesity: Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. WHO technical report series 894. Geneva, WHO, 1999.
113. Bombelli M, Facchetti R, Fodri D, Brambilla G, Sega R, Grassi G, Mancia G: Impact of body mass index and waist circumference on the cardiovascular risk and all-cause death in a general population: data from the PAMELA study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012, E-pub ahead of print
114. Strazzullo P, D’Elia L, Cairella G, Garbagnati F, Cappuccio FP, Scalfi L: Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. *Stroke* 2010; 41:e418–e426.
115. Bogers RP, Bemelmans WJ, Hoogenveen RT, Boshuizen HC, Woodward M, Knekt P, et al: Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels: a metaanalysis of 21 cohort studies including more than 300 000 persons. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1720–1728.
116. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO Expert consultation. Geneva, WHO, 2008.
117. Whaley-Connell A, Sowers JR: Indices of obesity and cardiometabolic risk. *Hypertension* 2011; 58: 991–993. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO Expert consultation. Geneva, WHO, 2008.
118. Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, Fryzek J, McLaughlin JK, Nyren O: Obesity and risk for chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1695–1702.
119. Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, Inoue T, Iseki C, Takishita S: Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* 2004; 65: 1870–1876.



120. Praga M, Hernandez E, Andres A, Leon M, Ruilope LM, Rodicio JL: Effects of body-weight loss and captopril treatment on proteinuria associated with obesity. *Nephron* 1995; 70: 35–41.
- Morales E, Valero MA, Leon M, Hernandez E, Praga M: Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 319–327.
121. Nenov VD, Taal MW, Sakharova OV, Brenner BM: Multi-hit nature of chronic renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000; 9: 85–97.
122. Sowers JR: Metabolic risk factors and renal disease. *Kidney Int* 2007; 71: 719–720.
123. Sowers JR, Whaley-Connell A, Hayden MR: The role of overweight and obesity in the cardiorenal syndrome. *Cardiorenal Med* 2011; 1: 5–12.
124. Ribeiro AS, Seixas R, Gálvez JM, Climent V. Kardiovaskular risk factors: Is the metabolic syndrome related to aging? *Epidemiology in a Portuguese population. Diabetes and Metabolic Syndrome*. 2018;12(6):885-891 [2] Ribeiro AS, Gálvez JM, Vicente C. Equality or disparity. Kardiovaskular risk factors and their correlation within the metabolic syndrome. *The secret of Gods. Diabetes and Metabolic Syndrome*. 2019;13(2):1393-1398
125. Crepaldi G, Maggi S. The metabolic syndrome: A historical context. *Diabetes Voice*. 2006;51:8-10
- Kraemer FB, Ginsberg HN, Gerald M, Reaven MD. Demonstration of the central role of insulin resistance in type 2 diabetes and kardiovaskular disease. *Diabetes Care*. 2014;37:1178-1181
126. Saad MF, et al. *N Engl J Med* 1991; 324: 733 – 739. Anderson PJ, et al. *Int J Obesity* 2001; 25: 1782
127. Carr DB, et al. *Diabetws* 2004; 53: 2087 – 2094.
128. Villalobos SC, Mosquera CP, Tovar CH. Prevalencia del Síndrome metabólica en consulta de medicina interna Hospital de San José de Bogotá DC. *Repertorio de Medicina y Cirugía*. 2011;20:93-102
129. Fernández-Bergés D, Cabrera de León C, Sanz H, Elosuad R, Guembef MJ, Alzamora M, et al. Síndrome metabólico en España: Prevalencia y riesgo coronario asociado a la definición armonizada y a la propuesta por la OMS. Estudio DARIOS. *Revista Española de Kardiología*. 2012;65:241-248
- Grau M, Elosua R, León AC, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Metabolic Disorders Alonso TV. Factores de riesgo kardiovaskular en España en la primera década del siglo XXI: Análises agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. *Revista Española de Kardiología*. 2011;64(4):295-304
130. Elias CC, Arnold DL, Trimiño FY, Armas RA. Epidemiologia y prevención del síndrome metabólico. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología*. 2012;50:250-256
131. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Increasing prevalence of metabolic among US adults. Findings from the third national health and nutrition examination survey. *JAMA*. 2002;287(3):356-359
132. Hu G, Qiao Q, Tuomiehto J, et al. Prevalence of metabolic syndrome and its relation to all-cause and kardiovaskular mortality in nondiabetic European men and women. *Archives of Internal Medicine*. 2004;164(10):1066-1076 [34] Fiuza M, Cortez-Dias N, Martins S, et al. Síndrome metabólico em Portugal: Prevalência e implicações no risco kardiovaskular-resultados do estudo VALSIM. *Revista Portuguesa de Kardiologia*. 2008;27(12):1495-1529

133. Cardio-renal anemia syndromw G Efstratiadis,<sup>1</sup> D Konstantinou,<sup>2</sup> I Chytas,<sup>3</sup> and G Vergoulas
134. Metabolic Syndrome Armindo Miguel de Jesus Sousa de Araújo Ribeiro
135. Visscher TLS, et al. *Annu Rev Public Health* 2001; 22: 355 – 375.36 Dobson AJ, et al. *Ann Mwd* 1998; 30: 199 – 205.37 Flegal KM, et al. *JAMA* 2002; 288: 1723 –1727.38 Tunstall-Pedoe H, et al. *Lancet* 1999; 353: 1547 –1557
136. Nakamura T, et al. *Atherosclerosis* 1994; 107: 239 – 246.43 Matsuzawa Y, et al. *Artrwiosclerosis, Thrombosis, Vascular Biol*2004; 24: 29
137. Bonora E, et al. *Diabetws* 1998; 47: 1643 –1649
138. Wood IS, Heredia FP, Wang B, Trayhum P. Cellular hypoxia and adipose tissue dysfunction in obesity. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2009;68(4):370-377 [74] Jansson PA. Endothelial dysfunction in insulin resistance and type 2 diabetes. *Journal of Internal Medicine*. 2007;262:173-183
139. Ye J. Emerging role of adipose tissue hypoxia in obesity and insulin resistance. *International Journal of Obesity*. 2009;33(1):54-66
140. Grundy SM, et al. *Circulation* 2004; 109: 551– 556.
141. Srivastava AK. Challenges in the treatmentwnt of cardiometabolic syndromw, *Indian J Pharmacol*. 2012;44(2):155-156.
142. View The cardio-renal anaemia syndromw: does it exist? Silverberg D, Wexler D, Blum M, Wollman Y, Iaina ANwphrol Dial Transplant. 2003 Nov; 18 Suppl 8():viii7-12. [PubMwd] [Ref list]
143. Herzog CA, Mustwr HA, Li S, Collins AJ. Impact of congestive heart failure, chronic kidney disease and anemia on survival in the mwdicare population. *J Card Fail*. 2004;10:467– 472. [PubMwd] [Google Scholar]
144. Pathogenwsis of oedema in chronic severe anaemia: studies of body watwr and sodium, renal function, hemodynamic variables, and plasma hormones
145. Sharma R, Francis DP, Pitt B et al. Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial. *Eur Heart J* 2004;25:1021–8.
146. Obrador GT, Ruthazer R, Arora P, Kausz AT, Pereira BJ. Prevalence of and factors associated with suboptimal care before initiation of dialysis in the United States. *J Am Soc Nephrol*. 1999 Aug. 10(8):1793-800
147. Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors--United States, 1999-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007 Mar 2. 56(8):161-5.
148. African Americans and kidney disease. National Kidney Foundation. Available at <https://www.kidney.org/news/newsroom/factsheets/African-Americans-and-CKD>. January 2016; Accessed: April 13, 2020.
149. El-Achkar TM, Ohmit SE, McCullough PA, et al. Higher prevalence of anemia with diabetes mellitus in moderate kidney insufficiency: the Kidney Early Evaluation Program. *Kidney Int*. 2005;67:1483-1488
150. Druke TB, Eckardt KU, Frei U, Jacobs C, Kokot F, McMahon LP, Schaefer RM: Does early anemia correction prevent complications of chronic renal failure? *Clin Nephrol* 1999, 51:1-11. Nurko S: Anemia in chronic kidney disease: causes, diagnosis, treatment. *Cleve Clin J Med* 2006, 73:289-297

151. Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al; Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J*. 2010;31(6):703-11.
- Kazory A, Ross EA. Anemia: the point of convergence or divergence for kidney disease and heart failure? *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(8):639-47.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 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;119(14):e391-479.
- Petrie MC, Berry C, Stewart S, McMurray JJ. Failing ageing hearts. *Eur Heart J*. 2001;22(21):1978-90.
- United States Renal Data System: USRDS 2011 Annual Data Report. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD. 2011.
152. Review The cardiomyopathy of overload: an unnatural growth response in the hypertrophied heart. Katz AM
153. Review Cardiac hypertrophy and failure in hypertension. Johnson DB, Dell'Italia LJ
154. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines 2000 update. *Am J Kidney Dis*. 2001;37(suppl 1):S1-S238. [Google Scholar] [Ref list]
155. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE *Am J Kidney Dis*. 1996 Jul; 28(1):53-61. Cardiac function and hematocrit level. Harnett JD, Kent GM, Foley RN, Parfrey PS *Am J Kidney Dis*. 1995 Apr; 25(4 Suppl 1):S3-7
156. Review Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure.
157. Floccari F, Di Lullo L, Rivera R, Malaguti M, Granata A, Timio M. Prevenire la morte improvvisa nel paziente uremico: mission impossible per nefrologi. *G Tec Nefrol Dial*. 2012;23(4):69-74.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 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;119(14):e391-479.
- O'Connell JB. The economic burden of heart failure. *Clin Cardiol*. 2000;23(3 Suppl):III6-10.
158. Kazory A, Ross EA. Anemia: the point of convergence or divergence for kidney disease and heart failure? *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(8):639-47.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 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;119(14):e391-479
159. Avorn J, Bohn RL, Levy E, Levin R, Owen WF Jr, Winkelmayr WC, Glynn RJ: Nephrologist care and mortality in patients with chronic renal insufficiency. *Arch Intern Med* 2002, 162:2002-2006.
160. Hillege HL, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ, Navis G, Grobbee DE, de Graeff PA, de Zeeuw D: Accelerated decline and prognostic impact of renal function after myocardial infarction and the benefits of ACE inhibition: the CATS randomized trial. *Eur Heart J* 2003, 24:412-420.

161. Felker GM, Adams KF Jr, Gattis WA, O'Connor CM: Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Kardiol* 2004, 44:959-966. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E, Brosh D, Laniado S, Schwartz D, Yachnin T, et al.: Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E, Brosh D, Laniado S, Schwartz D, Yachnin T, et al.: The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves kardiatic and renal function and functional kardiatic class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am CollKardiol* 2000, 35:1737-1744.
- Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Tchebiner JZ, Sheps D, Keren G, Schwartz D, Baruch R, Yachnin T, Shaked M, et al.: The effect of correction of anaemia in diabetics and non-diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. *Nephrol Dial Transplant* 2003, 18:141-146.
- Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, Blum M, Keren G, Baruch R, Schwartz D, Yachnin T, Steinbruch S, Shapira I, et al.: The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Kardiol* 2001, 37:1775-1780.
162. Katz AM. The cardiomyopathy of overload: an unnatural growth response. *Eur Heart J*. 1995;16 (Suppl O):110-4.
- Di Lullo L, Floccari F, Rivera R, et al. Left ventricul hypertrophy in patients with chronic kidney disease. *G Tec Nefrol Dial*. 2014 10;26(3):281-9.
163. Go AS, Yang J, Ackerson LM, Lepper K, Robbins S, Massie BM, Shlipak MG: Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. *Circulation* 2006, 113:2713-2723.
164. Jurkovitz CT, Abramson JL, Vaccarino LV, Weintraub WS, McClellan WM: Association of high serum creatinine and anemia increases the risk of coronary events: results from the prospective community-based atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol* 2003, 14:2919-2925.
165. Kovesdy CP, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, Anderson JE: Association of anemia with outcomes in men with moderate and severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006, 69:560-564.
166. Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, Keane WF, Brenner BM, Toto RD: Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Kidney Int* 2004, 66:1131-1138.
167. Anand IS, Chandrashekhar Y, Ferrari R, Poole-Wilson PA, Harris PC. Pathogenesis of oedema in chronic severe anaemia: studies of body water and sodium, renal function, haemodynamicvariables, and plasma hormones. *Br Heart J*. 1993;70(4):357-62
168. Iversen PO, Woldbaek PR, Tønnessen T, Christensen G. Decreased hematopoiesis in bone marrow of mice with congestive heart failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2002;282(1):R166-72.
169. Means RT Jr. Advances in the anemia of chronic disease. *Int J Hematol*. 1999;70(1):7-12.
170. Cardio-renal anemia syndromw G Efstratiadis,1 D Konstantinou,2 I Chytas,3 and G Vergoulas4

171. Blood levels of erythropoietin in congestive heart failure and correlation with clinical, hemodynamic, and hormonal profiles. Volpe M, Tritto C, Twsta U, Rao MA, Martucci R, Mirantw A, Enwa I, Russo R, Rubattu S, Condorelli GL *Am J Cardiol*. 1994 Sep 1; 74(5):468-73.
172. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST).
173. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. SOLVD Investigators., Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN *N Engl J Med*. 1991 Aug 1; 325(5):293-302
174. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure.
175. Carrero J, Hecking M, Ulasi I: Chronic kidney disease, gender, and access to care: a global perspective. *Swmin Nephrol* 2017; 37: 296–308 External Resources PubMed/Medline (NLM) Crossref (DOI) Enw-Iordache B, Perico N, Bikbov B, Carminati S, Remuzzi A, Perna A, et al: Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study
176. DeGuzman GW. Anemia and iron deficiency--new therapeutic targets in heart failure? *N Engl J Med*. 2009;361(25):2475-7.
177. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(12):2485-9.
178. La sindrome anemica cardio-renale. Prima parte: epidemiologia e aspetti clinici Rodolfo F. Rivera<sup>1</sup>, Maria Teresa Sciarrone Alibrandi<sup>2</sup>, Luca Di Lullo<sup>3</sup>, Fulvio Floccari<sup>4</sup>, Antonio De Pascalis<sup>5</sup>, Antonio Bellasi<sup>6</sup>, Claudio Ronco<sup>7</sup>
179. Kazory A, Ross EA. Anemia: the point of convergence or divergence for kidney disease and heart failure? *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(8):639-47
180. Rivera RF, Di Lullo L, De Pascalis A, et al. Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease: Current Screening and management Approaches. *Nephrol Ren Dis* 2016; 1(1).
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 891–975.
181. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47 (5 Suppl 3): S1–S146.
- NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (1 Suppl 1): S182–S238. NKF-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 30 (4 Suppl 3): S192–S2.
182. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 891–975.
183. Rysava, R.; Kalousova, M.; Zima, T.; Dostal, C.; Merta, M.; Tesar, V. Does renal function influence plasma levels of advanced glycation and oxidation protein products in patients with chronic rheumatic diseases complicated by secondary amyloidosis? *Kidney Blood Press. Res*. 2007, 30, 1–7. [CrossRef] [PubMed]

184. Levine B, Kalman J, Mayer L et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990;323:236–241.
- 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). *J Am Coll Kardiol* 1996;27:1201–1206.
- Woldbaek PR, Tonnessen T, Henriksen UL et al. Increased cardiac IL-18 mRNA, pro-IL-18 and plasma IL-18 after myokardial infarction in the mouse; a potential role in kardiac dysfunction. *Kardiovasc Res* 2003;59:122–131.
185. Longhini, C.; Molino, C.; Fabbian, F. Kardiorrenal syndrome: Still not a defined entity. *Clin. Exp. Nephrol.* 2010, 14, 12–21. [CrossRef] [PubMed]
186. Weiner, D.E.; Tighiouart, H.; Elsayed, E.F.; Griffith, J.L.; Salem, D.N.; Levey, A.S.; Sarnak, M.J. Inflammation and kardiovascular events in individuals with and without chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008, 73, 1406–1412. [CrossRef] [PubMed]
187. Khera, A.; de Lemos, J.A.; Peshock, R.M.; Lo, H.S.; Stanek, H.G.; Murphy, S.A.; Wians, F.H., Jr.; Grundy, S.M.; McGuire, D.K. Relationship between c-reactive protein and subclinical atherosclerosis: The dallas heart study. *Circulation* 2006, 113, 38–43. [CrossRef] [PubMed]
- Ruggiero, C.; Metter, E.J.; Cherubini, A.; Maggio, M.; Sen, R.; Najjar, S.S.; Windham, G.B.; Ble, A.; Senin, U.; Ferrucci, L. White blood cell count and mortality in the baltimore longitudinal study of aging. *J. Am. Coll. Kardiol.* 2007, 49, 1841–1850. [CrossRef] [PubMed]
188. Hewitson TD, Holt SG, Smith ER. Animal models to study links between kardiovascular disease and renal failure and their relevance to human pathology. *Front Immunol.* 2015;6:465.
189. Du Y, Li X, Liu B. Advances in pathogenesis and current therapeutic strategies for kardiorrenal syndrome. *Life Sci.* 2014;99:1---6.
- Martins H, Pedro N, Castellano M, et al. Cardio-renal syndrome: Colombo PC, Ganda A, Lin J, et al. Inflammatory activation: kardiac, renal, and kardio-renal interactions in patients with the kardiorrenal syndrome. *Heart Fail Rev.* 2012;17:177---90.
190. Rubattu S, Mennuni S, Testa M, et al. Pathogenesis of chronic kardiorrenal syndrome: is there a role for oxidative stress? *Int J Mol Sci.* 2013;14:23011---32.
- Cruz DN, Schmidt-Ott KM, Vescovo G, et al. Pathophysiology of kardiorrenal syndrome type 2 in stable chronic heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol.* 2013;182:117---36. Du Y, Li X, Liu B. Advances in pathogenesis and current therapeutic strategies for kardiorrenal syndrome. *Life Sci.* 2014;99:1---6. Rajapakse NW, Nanayakkara S, Kaye DM. Pathogenesis and treatment of the kardiorrenal syndrome: implications of Larginine-nitric oxide pathway impairment. *Pharmacol Ther.* 2015;154:1---12.
191. De Castro FD, Chaves PC, Leite-Moreira AF. Kardiorrenal syndrome and its pathophysiological implications. *Rev Port Cardiol.* 2010;29:1535---54.
192. Colombo PC, Ganda A, Lin J, et al. Inflammatory activation: kardiac, renal, and kardio-renal interactions in patients with the kardiorrenal syndrome. *Heart Fail Rev.* 2012;17:177---90.
- Impellizzeri D, Esposito E, Attley J, et al. Targeting inflammation: new therapeutic approaches in chronic kidney disease (CKD). *Pharmacol Res.* 2014;81:91---102.
193. Colombo PC, Ganda A, Lin J, et al. Inflammatory activation: kardiac, renal, and kardio-renal interactions in patients with the kardiorrenal syndrome. *Heart Fail Rev.* 2012;17:177---90.

- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics --- 2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:e18---209.
194. Arici M, Walls J. End-stage renal disease, atherosclerosis, and kardiovascular mortality: is C-reactive protein the missing link? *Kidney Int* 2001;59:407–414.
195. Zebrack JS, Anderson JL, Beddhu S et al. Do associations with C-reactive protein and extent of coronary artery disease account for the increased kardiovascular risk of renal insufficiency? *J Am Coll Kardiol* 2003;42:57–63.
- Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F et al. Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. Creed Investigators. Kardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis Patients. *J Hypertens* 2000;18:1207–1213.
196. Irish A. Kardiovascular disease, fibrinogen and the acute phase response: associations with lipids and blood pressure in patients with chronic renal disease. *Atherosclerosis* 1998;137:133–139.
- Bologa RM, Levine DM, Parker TS et al. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998;32:107–114.
- Levine B, Kalman J, Mayer L et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990;323:236–241.
197. Ridker, P.M.; Hennekens, C.H.; Buring, J.E.; Rifai, N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of kardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.* 2000, 342, 836–843. [CrossRef] [PubMed]
- Ridker, P.M.; Stampfer, M.J.; Rifai, N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: A comparison of c-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001, 285, 2481–2485. [CrossRef] [PubMed]
- Madjid, M.; Awan, I.; Willerson, J.T.; Casscells, S.W. Leukocyte count and coronary heart disease: Implications for risk assessment. *J. Am. Coll. Kardiol.* 2004, 44, 1945–1956. [CrossRef] [PubMed]
198. Soriano, S.; Gonzalez, L.; Martin-Malo, A.; Rodriguez, M.; Aljama, P. C-reactive protein and low albumin are predictors of morbidity and kardiovascular events in chronic kidney disease (ckd) 3–5 patients. *Clin. Nephrol.* 2007, 67, 352–357. [CrossRef] [PubMed]
- Menon, V.; Greene, T.; Wang, X.; Pereira, A.A.; Marcovina, S.M.; Beck, G.J.; Kusek, J.W.; Collins, A.J.; Levey, A.S.; Sarnak, M.J. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and kardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005, 68, 766–772. [CrossRef] [PubMed]
199. McAlister, F.A.; Ezekowitz, J.; Tonelli, M.; Armstrong, P.W. Renal insufficiency and heart failure: Prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004, 109, 1004–1009. [CrossRef] [PubMed]
200. Gansevoort, R.T.; Correa-Rotter, R.; Hemmelgarn, B.R.; Jafar, T.H.; Heerspink, H.J.; Mann, J.F.; Matsushita, K.; Wen, C.P. Chronic kidney disease and kardiovascular risk: Epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 2013, 382, 339–352. [CrossRef]
- Ruilope, L.M.; Bakris, G.L. Renal function and target organ damage in hypertension. *Eur. Heart J.* 2011, 32, 1599–1604. [CrossRef] [PubMed]
- Bongartz, L.G.; Braam, B.; Gaillard, C.A.; Cramer, M.J.; Goldschmeding, R.; Verhaar, M.C.; Doevendans, P.A.; Joles, J.A. Target organ cross talk in kardiorrenal syndrome: Animal models. *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.* 2012, 303, F1253–F1263. [CrossRef] [PubMed]

201. Lien, J.; Chan, V. Risk factors influencing survival in acute renal failure treated by hemodialysis. *Arch. Intern. Med.* 1985, 145, 2067–2069. [CrossRef] [PubMed]
202. S. Nodari and A. Palazzuoli, “Current treatment in acute and chronic cardio-renal syndrome,” *Heart Failure Reviews*, vol. 16, no. 6, pp. 583–594, 2011
203. Kittleston, M., Hurwitz, S., Shah, M. R., Nohria, A., Lewis, E., Givertz, M., Fang, J., Jarcho, J., Mudge, G., & Stevenson, L. W. (2003). Development of circulatory-renal limitations to angiotensin-converting enzyme inhibitors identifies patients with severe heart failure and early mortality. *J Am Coll Cardiol*, 41(11), 2029-35.
204. Mentz RJ, Stevens SR, DeVore AD, et al. Decongestion strategies and renin-angiotensin-aldosterone system activation in acute heart failure. *JACC Heart Fail.* 2015;3(2):97-107.
205. H. L. Hillege, V. Fidler, G. F. H. Diercks et al., “Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population,” *Circulation*, vol. 106, no. 14, pp.1777–1782, 2002
206. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A: Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int Suppl* 73: S14–S19,1999
- Elder G: Pathophysiology and recent advances in the management of renal osteodystrophy. *J Bone Miner Res* 17:2094–2105, 2002
- Elder GJ, Mackun K: 25-Hydroxyvitamin D deficiency and diabetes predict reduced BMD in patients with chronic kidney disease. *J Bone Miner Res* 21: 1778–1784, 2006
- Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM: Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 15: 2208–2218, 2004
207. Shaw LJ, Raggi P, Schisterman E, Berman DS, Callister TQ: Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality. *Radiology* 228:826–833, 2003
- Arad Y, Goodman KJ, Roth M, Newstein D, Guerci AD: Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: The St. Francis Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 46:158–165, 2005
- Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC: Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 291: 210–215, 2004
208. KDIGO 2017 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE UPDATE FOR THE DIAGNOSIS, EVALUATION, PREVENTION, AND TREATMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE–MINERAL AND BONE DISORDER (CKD-MBD)
209. Al-Suwaidi, J., Reddan, D. N., Williams, K., Pieper, K. S., Harrington, R. A., Califf, R. M., Granger, C. B., Ohman, E. M., Holmes, D. R.; GUSTO-IIb, GUSTO-III, PURSUIT. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy; PARAGON-A Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network. (2002) Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circ*, 106(8), 974-80. Ammann, P., Maggiorini, M., Bertel, O., Haenseler, E.,
210. Adams, K. F., Fonarow, G. C., Emerman, C. L., LeJemtel, T. H., Costanzo, M. R., Abraham, W. T., Berkowitz, R. L., Galvao, M., Horton, D. P. ; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. (2005). Characteristics and outcomes of patients hospitalized for



- heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*, 149(2), 209–16.
211. Jentzer, J. C., DeWald, T. A., & Hernandez, A. F. (2010). Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 56(19), 1527-34.
212. Felker, G. M., Lee, K. L., Bull, D. A., Redfield, M. M., Stevenson, L. W., Goldsmith, S. R., LeWinter, M. M., DesWal, A., Rouleau, J. L., Ofili, E. O., Anstrom, K. J., Hernandez, A. F., McNulty, S. E., Velazquez, E. J., Kfoury, A. G., Chen, H. H., Givertz, M. M., Semigran, M. J., Bart, B. A., Mascette, A. M., Braunwald, E., & O'Connor, C. M. (2011). Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*, 364(9), 797-805.
213. Di Pasquale, P., Sarullo, F. M., & Paterna, S. (2007). Novel strategies: challenge loop diuretics and sodium management in heart failure--part II. *Congest Heart Fail*, 13(3), 170-6.
214. Eshaghian S., Howrich, T. B. & Fonarow, G. C. (2006). Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. *Am J Cardiol*, 97(12), 1759-64.
215. Licata, G., Di Pasquale, P., Parrinello, G., Cardinale, A., Scandurra, A., Follone, G., Argano, C., Tuttolomondo, A., & Paterna, S. (2003). Effects of high-dose furosemide and www.intechopen.com Sub-Types and Therapeutic Management of the Cardiorenal Syndrome 145 small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as bolus in refractory congestive heart failure: long-term effects. *Am Heart J*, 145(3), 459-66
216. Sackner-Bernstein, J. D., Kowalski, M., Fox, M., & Aaronson, K. (2005). Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure: a pooled analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 293(15), 1900-5. Sackner-Bernstein, J. D., Skopicki, H. A., & Aaronson, K. D. (2005). Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *Circulation*, 111(12), 1487-91.
217. Publication Committee for the VMAC Investigators (2002). Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*, 287(12), 1531-40.
218. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, et al. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol* 2005;45(1):57–64.
219. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, et al. Effect of Nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;365:32–43.
220. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(6):675–83
221. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2296–304.
- Yancy CW, Jessup MJ, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/ AHA guideline for the management of heart failure. *Circulation* 2013;128:e240–327.
222. Costanzo, M. R., Saltzberg, M., O'Sullivan, J., & Sobotka, P. (2005). Early ultrafiltration in patients with decompensated heart failure and diuretic resistance. *J Am Coll Cardiol*, 46(11), 2047-51. Damman, K., Navis, G., Smilde, T. D., Voors, A. A., van der Bij, W., van Veldhuisen,

- D. J. & Hillege H. L. (2007). Decreased cardiac output, venous congestion and the association with
223. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of Enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987;316:1429–35.
- Yusuf S, Pitt B, Davis CE, et al. Effect of Enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325(5):293–302.
224. Valika AA, Gheorghide M. ACE inhibitor therapy for heart failure in patients with impaired renal function: a review of the literature. *Heart Fail Rev* 2013;18(2): 135–40.
225. Berger, A. K., Duval, S., Manske, C., Vazquez, G., Barber, C., Miller, L., & Luepker, R. V. (2007). Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with congestive heart failure and chronic kidney disease. *American Heart Journal*, 153(6), 1064-73.
226. McMurray JJ, Packer M, Desai AS. Angiotensin-neprilysin inhibition versus Enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
227. Klein L, Massie B, Leimberger JD, et al. Admission or changes in renal function during hospitalization for worsening heart failure predict postdischarge survival: results from the outcomes of a prospective trial of intravenous milrinone for exacerbations of chronic heart failure (OPTIME-CHF). *Circ Heart Fail* 2008;1:25–33.
- Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, et al. Low-dose dopamine or low-dose Nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction. *JAMA* 2013;310(23): 2533–43.
- Packer M, Colucci W, Fisher L, et al. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart Fail* 2013;1:103–11.
228. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure. *JAMA* 2007;297:1883–91.
229. Gheorghide M, Gattis WA, O'Connor CM, et al. Effects of Tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure. *JAMA* 2004;291:1963–71.
230. Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC, et al. Effects of oral Tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure. *JAMA* 2007;297:1319–31.
231. Goldstein S, Fagerberg B, Hjalmarson A. Metoprolol controlled release/extended release in patients with severe heart failure: analysis of the experience in the MERIT-HF study. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(4):932–8.
232. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353(9146):9–13.
- Flather MD, Shibata MC, Coats AJ. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26(3): 215–25.
233. Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, et al. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebocontrolled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(9): 1438–44.
234. Palazzuoli A, Ruocco G, Pellegrini M. The role of erythropoietin stimulating agents in anemic patients with heart failure: solved and unresolved questions. *Ther Clin Risk Management* 2014;10:641–50.
235. Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, et al. Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure. *Circulation* 2008;117(4):526–35.

236. Zinman B, Wanner C, Lachin J, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–28. Scheen A. GLP-1 receptor agonists and heart failure in diabetes. *Diabetes Metab* 2017;43:2813–9
237. Richette P, Latourte A, Bardin T. Cardiac and renal protective effects of urate-lowering therapy. *Rheumatology* 2018;57:i47–50.
238. *Lancet Glob Heal* 2016; 4:e307–e319. External Resources Pubmed/Medline (NLM) Crossref (DOI) Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, Briggs JP, Eggers PW, Lacher DA, et al: Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 180–188. External Resources Pubmed/Medline (NLM) Crossref (DOI) Gasparini A, Evans M, Coresh J, Grams MW, Norin O, Qureshi AR, et al: Prevalence and recognition of chronic kidney disease in Stockholm healthcare. *Nephrol Dial Transpl* 2016; 31: 2086–2094.
239. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63: 793-808 [PMID: 12631061 DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00803.x]
- Di Lullo L, Floccari F, Santoboni A, Barbera V, Rivera RF, Granata A, Morrone L, Russo D. Progression of cardiac valve calcification and decline of renal function in CKD patients. *J Nephrol* 2013; 26: 739-744 [PMID: 23807650 DOI: 10.5301/jn.5000290]
240. Sowers JR: Diabetes mellitus and vascular disease. *Hypertension* 2013; 61: 943–947. Hayden MR, Tyagi SC: Uric acid: a new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: the urate redox shuttle. *Nutr Metab (Lond)* 2004; 1: 10. Aroor AR, Mandavia CH, Sowers JR: Insulin resistance and heart failure: molecular mechanisms. *Heart Fail Clin* 2012; 8: 609–617.
241. Buckalew VM, Berg RL, Wang SR, Porush JG, Rauch S, Schulman G. Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study baseline cohort. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 811-821 [PMID: 8957032 DOI: 10.1016/S0272-6386(96)90380-7]
242. De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P, Zoccali C, Castellino P, Donadio C, Strippoli M, Casino F, Giannattasio M, Petrarulo F, Virgilio M, Laraia E, Di Iorio BR, Savica V, Conte G. Global approach to cardiovascular risk in chronic kidney disease: reality and opportunities for intervention. *Kidney Int* 2006; 69: 538-545 [PMID: 16395261 DOI: 10.1038/sj.ki.5000085]
- Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, Zhang Z, Douglas J, van Dijk DJ, Brenner BM. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1555-1565 [PMID: 12860578 DOI: 10.1001/archinte.163.13.1555]
243. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, de Zeeuw D, Shahinfar S, Toto R, Levey AS. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level metaanalysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 244-252 [PMID: 12965979 DOI: 10.7326/0003-4819-139-4-200308190-00006]
- Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, Tuttle K, Douglas J, Hsueh W, Sowers J. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 646-661 [PMID: 10977801 DOI: 10.1053/ajkd.2000.16225]

- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW. Kidney disease as a risk factor for development of kardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Kardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Kardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154-2169 [PMID: 14581387 DOI: 10.1161/01.CIR.0000095676.90936.80]
- Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004; 164: 659-663 [PMID: 15037495 DOI: 10.1001/archinte.164.6.659]
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, kardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-1305 [PMID:15385656 DOI: 10.1056/NEJMoa041031]
- Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005; 142: 342-351 [PMID
244. Vishram JK, Borglykke A, Andreassen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jørgensen T, Palmieri L, Giampaoli S, Donfrancesco C, Kee F, et al. Impact of age and gender on the prevalence and prognostic importance of the metabolic syndrome and its components in Europeans. The MORGAM Prospective Cohort Project. *PLoS One*. 2014;9(9):e107294 [37] Wang IK, Kung PT, Kuo WY, Tsai WC, Chang YC, Liang CC, Chang CT, Yeh HC, Wang SM, Chuang FR, Wang KY, Lin CY, Huang CC. Impact of dialysis modality on the survival of end-stage renal disease patients with or without kardiovascular disease. *Journal of Nephrology*. 2013;26(2):331-341. DOI: 10.5301/jn.5000149
245. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: S1-290 [PMID: 15114537]
- Marín R, Fernández-Vega F, Gorostidi M, Ruilope LM, Díez J, Praga M, Herrero P, Alcázar JM, Laviades C, Aranda P. Blood pressure control in patients with chronic renal insufficiency in Spain: a cross-sectional study. *J Hypertens* 2006; 24: 395-402 [PMID: 16508589 DOI: 10.1097/01.hjh.0000202819.48577.a1]
246. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR: Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008. *JAMA* 2010; 303: 235–241.2 Sowers JR, Whaley-Connell A, Hayden MR: The role of overweight and obesity in the cardiorenal syndromw. *Cardiorenal Mwd* 2011; 1: 5–12
247. Ribeiro AS, Seixas R, Gálvez JM, Climent V. Kardiovascular risk factors: Is the metabolic syndrome related to aging? *Epidemiology in a Portuguese population*. *Diabetes and Metabolic Syndrome*. 2018;12(6):885-891
- Ribeiro AS, Gálvez JM, Vicente C. Equality or disparity. Kardiovascular risk factors and their correlation within the metabolic syndrome. *The secret of Gods*. *Diabetes and Metabolic Syndrome*. 2019;13(2):1393-1398
248. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Increasing prevalence of metabolic among US adults. Findings from the third national health and nutrition examination survey. *JAMA*. 2002;287(3):356-359
249. Elias CC, Arnold DL, Trimiño FY, Armas RA. Epidemiologia y prevención del síndrome metabólico. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología*. 2012;50:250-256

250. Fernández-Bergés D, Cabrera de León C, Sanz H, Elosua R, Guembef MJ, Alzamora M, et al. Síndrome metabólico en España: Prevalencia y riesgo coronario asociado a la definición armonizada y a la propuesta por la OMS. Estudio DARIOS. *Revista Española de Cardiología*. 2012;65:241-248
- Grau M, Elosua R, León AC, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Alonso TV. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: Análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. *Revista Española de Cardiología*. 2011;64(4):295-304
251. Vishram JK. Prognostic interactions between cardiovascular risk factors. *Danish Medical Journal*. 2014;61(7):B4892
- Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *New England Journal of Medicine*. 2009;360:1395-1407. DOI: 10.1056/NEJMoa0810177
252. Dyslipidemias and chronic kidney disease: a focus on pathogenesis and treatment De Vuono, Stefano, Ricci, Maria A, Mannarino, Massimo R, Lupattelli, Graziana *Clinical Lipidology* 2014 / 12 Vol. 9; Iss. 6
253. Tonelli M, Keech A, Shepherd J et al. Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 16(2), 3748–3754 (2005).
- Collins R, Armitage J, Parish S et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 361(9374), 2005–2016 (2003).
254. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairitichai U, Ophascharoensuk V, Fellström B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Grönhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181-2192 [PMID: 21663949 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3] 65 Chapter 4.1: Treatment of CKD-MBD
255. McCullough PA. Why is chronic kidney disease the “spoiler” for cardiovascular outcomes? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 725-728 [PMID: 12628713 DOI: 10.1016/S0735-1097(02)02955-8]
256. Kottgen A, Russell SD, Loehr LR, Crainiceanu CM, Rosamond WD, Chang PP, Chambless LE, Coresh J: Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1307–1315.
257. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Giacone G, Stancanelli B, Cataliotti A, Malatino LS: Left ventricular mass monitoring in the follow-up of dialysis patients: prognostic value of left ventricular hypertrophy progression. *Kidney Int* 2004; 65: 1492–1498.
258. London GM, Pannier B, Guerin AP, Blacher J, Marchais SJ, Darne B, Metivier F, Adda H, Safar ME: Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2759 –2767.

259. Drueke TB, Eckardt KU, Frei U, Jacobs C, Kokot F, McMahon LP, Schaefer RM: Does early anemia correction prevent complications of chronic renal failure? *Clin Nephrol* 1999, 51:1-11.
- Nurko S: Anemia in chronic kidney disease: causes, diagnosis, treatment. *Cleve Clin J Med* 2006, 73:289-297.
260. Williams RG, Pearson GD, Barst RJ, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on research in adult congenital heart disease. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on research in adult congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(4):701-7.
261. Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al; Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J*. 2010;31(6):703-11. 6. Kazory A, Ross EA. Anemia: the point of convergence or divergence for kidney disease and heart failure? *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(8):639-47. 7. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 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;119(14):e391-479
- Petrie MC, Berry C, Stewart S, McMurray JJ. Failing ageing hearts. *Eur Heart J*. 2001;22(21):1978-90. 10. United States Renal Data System: USRDS 2011 Annual Data Report. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD. 2011.
262. Kazory A, Ross EA. Anemia: the point of convergence or divergence for kidney disease and heart failure? *J Am Coll Kardiol*. 2009;53(8):639-47
263. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Iaina A. The cardio renal anemia syndrome: correcting anemia in patients with resistant congestive heart failure can improve both cardiac and renal function and reduce hospitalizations. *Clin Nephrol*. 2003;60 (Suppl 1):S93-102.
264. Westenbrink BD, Visser FW, Voors AA, et al. Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well. *Eur Heart J*. 2007;28(2):166-71.
265. Sowers JR, Whaley-Connell A, Hayden MR: The role of overweight and obesity in the cardiorenal syndrome. *Cardiorenal Med* 2011; 1: 5–12. Soltani Z, Rasheed K, Kapusta DR, Reisin E: Potential role of uric acid in metabolic syndrome, hypertension, kidney injury, and cardiovascular diseases: is it time for reappraisal? *Curr Hypertens Rep* 2013; 15: 175–181.
- Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Jiménez A, Bautista P, Cristóbal M, Nepomuceno T, Soto V, Avila-Casado C, Nakagawa T, Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Franco M: Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292:F423–F429.
266. Farquharson CA, Butler R, Hill A, Belch JJ, Struthers AD: Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation* 2002; 106: 221–226.
- Terawaki H, Nakayama M, Miyazawa E, Murata Y, Nakayama K, Matsushima M, Miyazaki M, Sato H, Sato M, Sato T, Taguma Y, Ito S: Effect of allopurinol on kardiovascular incidence among hypertensive nephropathy patients: the Gonryo study. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17: 549–553
267. Ohno I, Hosoya T, Gomi H, Ichida K, Okabe H, Hikita M: Serum uric acid and renal prognosis in patients with IgA nephropathy. *Nephron* 2001; 87: 333–339

268. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, Truong L, Harris R, Johnson RJ: A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2888–2897.
- Tseng CH: Correlation of uric acid and urinary albumin excretion rate in patients with type 2 diabetes mellitus in Taiwan. *Kidney Int* 2005; 68: 796–801.
269. Ford ES, Li C, Cook S, Choi HK: Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation* 2007; 115: 2526–2532
270. Whelton A, Macdonald PA, Zhao L, Hunt B, Gunawardhana L: Renal function in gout: long-term treatment effects of febuxostat. *J Clin Rheumatol* 2011; 17: 7–13.
271. Wang H, Wei Y, Kong X, Xu D: Effects of urate-lowering therapy in hyperuricemia on slowing the progression of renal function: a meta-analysis. *J Ren Nutr* 2013; 23: 389–396.
272. Soriano, S.; Gonzalez, L.; Martin-Malo, A.; Rodriguez, M.; Aljama, P. C-reactive protein and low albumin are predictors of morbidity and kardiovascular events in chronic kidney disease (ckd) 3–5 patients. *Clin. Nephrol.* 2007, 67, 352–357. [CrossRef] [PubMed]
- Menon, V.; Greene, T.; Wang, X.; Pereira, A.A.; Marcovina, S.M.; Beck, G.J.; Kusek, J.W.; Collins, A.J.; Levey, A.S.; Sarnak, M.J. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and kardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005, 68, 766–772. [CrossRef] [PubMed]
273. Ridker, P.M.; Hennekens, C.H.; Buring, J.E.; Rifai, N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of kardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.* 2000, 342, 836–843. [CrossRef] [PubMed]
- Ridker, P.M.; Stampfer, M.J.; Rifai, N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: A comparison of c-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol SKReening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001, 285, 2481–2485. [CrossRef] [PubMed]
- Madjid, M.; Awan, I.; Willerson, J.T.; Casscells, S.W. Leukocyte count and coronary heart disease: Implications for risk assessment. *J. Am. Coll. Kardiol.* 2004, 44, 1945–1956. [CrossRef] [PubMed]
274. Jacob RA, Sandstead HH, Klevay LM, et al. Utility of serum ferritin as a measure of iron deficiency in normal males undergoing repetitive phlebotomy. *Blood* 1980; 56:786–791.
275. La sindrome anemica-kardio-renale. Seconda parte: diagnostica Rodolfo Fernando Rivera<sup>1</sup>, Maria Teresa Sciarrone Alibrandi<sup>2</sup>, Luca Di Lullo<sup>3</sup>, Fulvio Floccari<sup>4</sup>, Antonio De Pascalis<sup>5</sup>, Antonio Bellasi<sup>6</sup> e Claudio Ronco<sup>7</sup> *Giornale di Tecniche Nefrologiche e Dialitiche* 2018, Vol. 30(1) 40–46
276. Brugnara C, Colella GM, Cremins J, et al. Effects of subcutaneous recombinant human erythropoietin in normal subjects: development of decreased reticulocyte hemoglobin content and iron-deficient erythropoiesis. *J Lab Clin Med* 1994; 123: 660–667.
277. Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, Krumholz HM, Levy D, Mensah GA, Narula J, Shor ES, Young JB, Hong Y; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; American Heart Association Council on Clinical Kardiology; American Heart Association Council on Kardiovascular Nursing; American Heart Association Council on High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. Prevention of heart failure: A scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Kardiology, Kardiovascular Nursing, and High Blood

- Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2008;117(19):2544-2565. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.188965
278. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: S1-290 [PMID: 15114537]
- Marín R, Fernández-Vega F, Gorostidi M, Ruilope LM, Díez J, Praga M, Herrero P, Alcázar JM, Laviades C, Aranda P. Blood pressure control in patients with chronic renal insufficiency in Spain: a cross-sectional study. *J Hypertens* 2006; 24: 395-402 [PMID: 16508589 DOI: 10.1097/01.hjh.0000202819.48577.a1]
279. A new character on the scene of kardiorrenal syndrome Francesco Natale, Emanuela Lo Priore, Luigi Aronne, Alessandro Siciliano, Maria Credendino, Chiara Cirillo, Chiara Granato, Paolo Calabro`, Maria Giovanna Russo and Raffaele Calabro` *Hypertension Research* (2011) 34, 996; doi:10.1038/hr.2011.93; published online 21 July 2011
280. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: S1-290 [PMID: 15114537]
281. L. Di Lullo, F. Floccari, A. Santoboni, et al. Progression of cardiac valve calcification and decline of renal function in CKD patients
282. Whaley-Connell A, Sowers JR: Indices of obesity and cardiometabolic risk. *Hypertension* 2011; 58: 991–993
283. Yap S.C., Lee H.T. Acute kidney injury and extrarenal organ dysfunction: new concepts and experimental evidence. *Anesthesiology*. 2012;116(May (5)):1139–1148. [PubMed] [Google Scholar]
37. Prabhu S.D. Cytokine-induced modulation of cardiac function. *Circ Res*. 2004;95(December (12)):1140–1153. [PubMed] [Google Scholar]
284. Kingma J.G., Jr., Vincent C., Rouleau J.R., Kingma I. Influence of acute renal failure on coronary vasoregulation in dogs. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(May (5)):1316–1324. [PubMed] [Google Scholar]
285. (2006) Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 113:671–678. Bhatia R.S., Tu J.V., Lee D.S., et al. *J Nephrol*, 26 (July (4)) (2013), pp. 739-744
286. Stengel A. Cardiorenal disease: The clinical determination of cardiovascular and renal responsibility, respectively, in its disturbances. *J Am Med Assoc* 1914;LXIII:1463-1469.