

Il triangolo rene-cuore-polmone

cap 14 Cardio-pulmonary-renal interactions

Sara Samoni^{1,2}, Faeq Husain-Syed^{1,3}, Silvia De Rosa^{1,4}, Claudio Ronco^{1,5}



S. Samoni

¹International Renal Research Institute Vicenza, Ospedale San Bortolo, Vicenza

²U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Presidio Ospedaliero di Piombino (LI), Azienda USL Toscana nord-ovest

³Department of Internal Medicine II, University Clinic Giessen and Marburg Lung Center, Member of the German Center for Lung Research—Campus Giessen, Giessen, Germany

⁴Dipartimento di Anestesia e Rianimazione, Ospedale San Bortolo, Vicenza

⁵Dipartimento di Nefrologia, Dialisi e Trapianto renale, Ospedale San Bortolo, Vicenza

ABSTRACT

Nell'ultimo decennio, le conoscenze sui meccanismi di feedback coinvolti nel cross-talk cuore-rene-polmone sono notevolmente migliorate. Ciascun organo disfunzionante può iniziare e perpetrare un danno a carico degli altri organi mediante meccanismi emodinamici, neuro-ormonali e cellulari. Episodi ricorrenti di scompenso acuto (su cronico) di uno degli organi interessati possono portare allo stadio finale della patologia in maniera reciproca. D'altra parte, patologie croniche possono ridurre la riserva funzionale di un organo, predisponendolo allo sviluppo di un danno acuto. La valutazione della riserva funzionale e il dosaggio dei nuovi biomarcatori potrebbero avere un ruolo nella diagnosi e nella terapia precoce. Questa review si propone di riassumere i recenti progressi nella comprensione del cross-talk cuore-rene-polmone.

Parole chiave: organ cross-talk; triangolo cuore-rene-polmone; riserva funzionale; biomarcatori.

ABSTRACT

Over the past decade, understanding about feedback mechanisms involving the heart, lung and kidney is significantly improved. Each organ injury may trigger hemodynamic, neuro-hormonal and cellular pathway that may damage diverse organs. Recurrent acute or chronic injury may lead to the advanced stage of disease. On the other hand, chronic pathological conditions may decrease functional reserve leading to a high susceptibility to acute injury. Assessment of functional reserve and dosage of novel biomarkers may allow an early diagnosis and treatment. This review summarizes the current state-of-the-art understanding of cardio-pulmonary-renal interactions.

Keywords: organ cross-talk; cardio-pulmonary-renal interactions; functional reserve; biomarkers.

INTRODUZIONE

Il concetto di “organ cross-talk” descrive un complesso sistema di interrelazioni tra organi e apparati diversi e distanti, mediate da meccanismi meccanici, solubili e cellulari. Se da un lato l’organ cross-talk è funzionale al mantenimento dell’omeostasi corporea, dall’altro fa sì che condizioni patologiche di un organo o di un apparato possano determinare disfunzioni o alterazioni strutturali in altri organi.

Lo studio dell’organ cross-talk cuore-reni ha portato alla classificazione delle sindromi cardiorenali (CRS, Cardio-Renal Syndrome) in cinque tipi. Il tipo 1 e 2 sono definiti dalla presenza di patologie cardiovascolari rispettivamente acute e croniche che a loro volta causano un danno renale acuto (AKI, Acute Kidney Injury) o cronico (CKD, Chronic Kidney Disease). I tipi 3 e 4 sono caratterizzati dalla presenza di AKI e CKD che determinano scompenso cardiaco (HF, Heart Failure), sindromi coronariche acute, ictus e aritmie. Infine, la CRS tipo 5 descrive un insulto sistematico che coinvolge parimenti cuore e reni, come nel caso della sepsi. Le sindromi pneumo-renali sono entità cliniche eterogenee definite dalla compresenza di emorragia alveolare diffusa da capillarite polmonare e di glomerulonefrite ovvero di una sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome) associata ad AKI. La trattazione della sindrome epato-renale, in cui possono altresì essere presenti alterazioni cardiopolmonari e AKI, non rientra negli obiettivi di questa review.

DEFINIZIONE DI INTERAZIONE CUORE-RENE-POLMONE

Con la crescente acquisizione di conoscenze sui meccanismi di feedback coinvolti nel cross-talk cuore-rene-polmone, si rende auspicabile una classificazione descrittiva di questa interazione che possa rappresentare un contesto operativo in cui definirne l’epidemiologia, la fisiopatologia, la diagnosi e il trattamento. La sequenza di coinvolgimento dei tre organi varia in base alla natura e alla severità della malattia primitiva. Dato il particolare decorso clinico, le frequenti ospedalizzazioni e l’elevata mortalità dei pazienti con compromissione dei tre organi, un approccio multi-specialistico ed integrato risulta necessario. Infatti, ciascun organo disfunzionante può iniziare e perpetrare un danno a carico degli altri organi attraverso meccanismi di feedback emodinamici, neuro-ormonali e cellulari; episodi ricorrenti di scompenso acuto (su cronico) di uno degli organi interessati possono portare allo stadio finale della patologia in maniera reciproca (figura 1). Data la numerosità dei fattori coinvolti e la complessa sequenza temporale degli eventi che intervengono nell’interazione cuore-rene-polmone (CPRI, cardio-pulmonary-renal interactions), risulta talvolta difficile identificare il meccanismo fisiopatologico sottostante e, di conseguenza, sviluppare la corretta strategia diagnostica e terapeutica. Questa review si propone di riassumere i recenti progressi nella comprensione della CPRI.

IL POLMONE NELL’ORGAN CROSS-TALK

DANNO POLMONARE, ALTERAZIONE DEL SEGNALE CELLULARE E STRESS OSSIDATIVO

Il polmone è l’organo deputato allo scambio dei gas respiratori attraverso i meccanismi della ventilazione, diffusione e perfusione. Qualsiasi alterazione in uno dei tre meccanismi può causare disturbi respiratori che possono, in una certa misura, essere compensati dall’iperventilazione, da un’augmentata estrazione di ossigeno dal sangue da parte dei tessuti e da un’augmentata gittata cardiaca che è dipendente dalla riserva funzionale dell’organo. Nell’edema polmonare cardiogeno

e non, l'accumulo di liquidi nell'interstizio e negli spazi alveolari può essere il risultato di un aumento della permeabilità capillare polmonare, di un'elevata pressione idrostatica intravascolare, di una bassa pressione colloidio-osmotica e di un drenaggio linfatico insufficiente (1). Alterazioni della barriera alveolo-capillare possono attivare la cascata infiammatoria e lo stress ossidativo nel microcircolo, danneggiando le pareti alveolari e predisponendo a e/o aggravando le lesioni polmonari (2). Il concetto di danno polmonare subclinico (ad esempio, dovuto all'esposizione al fumo di sigaretta) sottolinea come anche eventi asintomatici possano determinare una maggiore suscettibilità a sviluppare patologie respiratorie e muove alla ricerca di nuove tecniche diagnostiche in grado di fornire una diagnosi precoce (3).

Nell'AKI, studi sperimentali hanno documentato un aumento della permeabilità vascolare polmonare, dell'apoptosi cellulare e della chemiotassi dei leucociti in relazione ad un'aumentata produzione e/o ad una ridotta clearance dei mediatori di danno polmonare (2). I neutrofili endoluminali, mediante fagocitosi e rilascio di mediatori, ivi incluse le specie reattive dell'ossigeno e le proteasi, e l'attivazione delle cellule dendritiche, contribuiscono ad incrementare la risposta immune. Lo stesso dicasi per le citochine pro-infiammatorie prodotte dalle cellule tubulari renali e dai leucociti (Tumor Necrosis Factor(TNF)-a, Interleukin(IL)-1b, e IL-6). Al contrario, l'IL-10 ha dimostrato un ruolo protettivo polmonare, in modelli sperimentali (2). Infine, anche un ritardato recupero funzionale renale può compromettere la risoluzione dell'infiammazione polmonare post-AKI (5).

Triangolo cuore-rene-polmone.

Una disfunzione a carico di un organo può iniziare e perpetrare un danno a carico degli altri organi attraverso diversi meccanismi.

Episodi ricorrenti di scompenso acuto (su cronico) di uno degli organi interessati possono portare allo stadio finale della patologia in maniera reciproca.

D'altra parte, patologie croniche possono ridurre la riserva funzionale di un organo, predisponendolo a danni acuti.

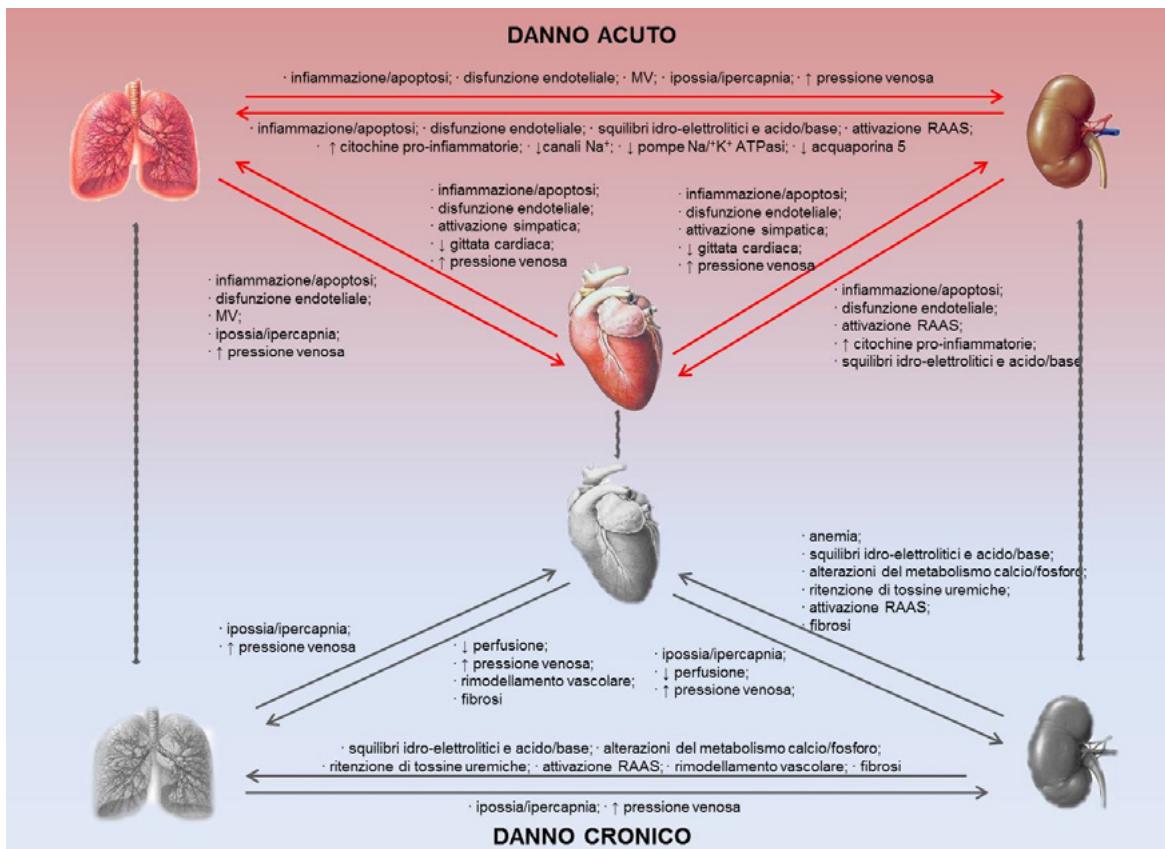


Fig. 1 MV, Mechanical Ventilation; RAAS, Renin-Angiotensin-Aldosteron System.D

VENTILAZIONE MECCANICA E ARDS

La ventilazione meccanica, al contrario di quella spontanea, causa incrementi della pressione intratoracica, producendo effetti emodinamici sfavorevoli; infatti, comprimendo i vasi polmonari, può determinare un aumento del post-carico del ventricolo destro e una diminuita gittata cardiaca, con conseguente ipotensione e shock ipovolemico. Di concerto, il diminuito ritorno venoso e/o la ridotta compliance diaframmatica e della parete addominale possono compromettere il flusso ematico renale (6). È importante sottolineare che anche un aumento della pressione intra-addominale può causare ridotti volumi di ventilazione, alterata perfusione renale e diminuito ritorno venoso al cuore destro, con conseguente CRPI.

La forma più grave di danno polmonare è l'ARDS, definita come insorgenza di insufficienza respiratoria entro una settimana dall'inizio della malattia e caratterizzata da ipossia e da infiltrati polmonari bilaterali alla radiografia del torace non correlati a HF o a sovraccarico di fluidi. Al contrario dell'edema polmonare cardiogeno, la risoluzione dell'edema nella maggior parte dei pazienti affetti da ARDS è marcatamente compromessa (1). Ancora oggi, infatti, l'ARDS è un'importante causa di mortalità e morbilità; nei pazienti affetti, l'insorgenza di AKI è frequente e aggrava drasticamente la prognosi, aumentando il tasso di mortalità da 25%-40% a 50%-80% in misura dipendente al grado di severità del danno renale (7). La ventilazione meccanica, spesso necessaria, può di per sé indurre e/o esacerbare il danno polmonare (2) mediante alterazioni fisiopatologiche dovute a: 1) effetto diretto dell'alta pressione sul polmone: baro-trauma; 2) danni causati dalla sovradistensione polmonare: volo-trauma; 3) shear stress secondario alla ripetitiva apertura e chiusura degli alveoli: atelectato-trauma; e 4) generazione di citochine e attivazione della cascata infiammatoria: bio-trauma. Le strategie di ventilazione polmonare protettiva non solo riducono la mortalità nell'ARDS, ma determinano anche un miglioramento funzionale sistemico, suggerendo che traumi iatrogeni dovuti a volumi di ventilazione inappropriati possano innescare meccanismi fisiopatologici emodinamici, neuro-ormonali e cellulari (5). Anche in contesti clinici diversi dall'ARDS, gli effetti pro-infiammatori di una ventilazione non protettiva sono stati chiamati in causa nella genesi dell'AKI. In modelli animali, la ventilazione meccanica è stata associata alla produzione di citochine infiammatorie (IL-8, proteina chemiotattica monocitaria-1), all'espressione della ossido nitrico-sintasi (che ha dimostrato effetti citotossici), all'induzione di apoptosi nelle cellule epiteliali renali e ad una alterata risposta vascolare renale (8). Una ventilazione non protettiva induce, inoltre, infiammazione miocardica mediata dall'up-regolazione delle ciclo-ossigenasi miocardiche pro-infiammatorie e dall'espressione di IL-8; al contrario, strategie ventilatorie protettive sono state associate a riduzione dell'infiammazione del miocardio (9).

RIMODELLAMENTO VASCOLARE POLMONARE E FIBROSI

La congestione polmonare cronica dovuta a HF innesca un rimodellamento strutturale mediato dalla proliferazione dei fibroblasti e dalla conseguente fibrosi e deposizione di matrice extracellulare, determinando l'ispessimento della parete alveolare (10). Si ipotizza che meccanismi analoghi intervengano anche nella CKD, in aggiunta alla disfunzione del microcircolo polmonare secondaria all'uremia (11). Sebbene la riduzione della permeabilità vascolare sia inizialmente protettiva nei confronti dell'edema polmonare, questo processo finisce per causare una patologia restrittiva con conseguente compromissione dello scambio dei gas respiratori. La diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DLCO, Diffusing capacity of Lung for carbon monoxide), che valuta l'integrità della membrana alveolo-capillare, può essere normale o alta nell'HF acuto, come conseguenza dell'aumentato volume di sangue nei capillari alveolari, mentre è solitamente ridotta nell'HF cronico, per i meccanismi precedentemente illustrati (12). Nella CKD, una marcata riduzione della DLCO, dopo correzione dell'anemia, correla con la gravità della disfunzione renale (13). La proteina multifunzionale Klotho, nota per la sua funzione nel metabolismo calcio/fosforo, è oggi fonte di grande interesse per il suo ruolo nei processi di invecchiamento cellulare. Per la sua azione citoprotettiva nella CKD e nel rimodellamento

cardiaco, Klotho è un importante elemento unificante nella CPRI. Studi animali riportano un'azione antiossidante (14) e antifibrotica (15) mediata dalla soppressione dell'espressione del fattore di crescita endoteliale vascolare e del fattore di crescita trasformante (TGF, Transforming Growth Factor)-b1/Smad 3 sull'epitelio polmonare. L'ipossia cronica e il rimodellamento vascolare sono i principali imputati nella genesi dell'ipertensione polmonare (PH, Pulmonary Hypertension), predittore indipendente di mortalità (16). La transizione da un'iniziale fase vasocostrittiva ad una vasoproliferativa è indicativa di PH, il cui quadro istopatologico è caratterizzato dalla presenza di ipertrofia della tonaca media della parete vascolare, iperplasia dell'intima, proliferazione dell'avventizia e/o lesioni plessiformi (16). Il decorso della PH è generalmente progressivo, caratterizzato dalla trasformazione osteoblastica delle cellule muscolari lisce vascolari e dalla deposizione interstiziale di cristalli di idrossiapatite, con conseguente aumento della stiffness vascolare polmonare. La PH è presente in circa il 60% dei pazienti con HF con frazione di eiezione ridotta, in più dell'80% di quelli con HF e frazione di eiezione conservata e nel 78% dei pazienti con valvulopatia mitralica (17). Stilata per la prima volta nel 1998, la classificazione della PH è stata successivamente rivista e nel 2013 la CKD è stata annoverata tra i fattori di rischio (16). Nella CKD, la prevalenza di PH aumenta con il progressivo declino della funzione renale; la disfunzione renale stessa, infatti, può influire sul rimodellamento vascolare polmonare in un paziente predisposto. Le basi fisiopatologiche di questa interazione comprendono la disfunzione endoteliale, la diminuita biodisponibilità di ossido nitrico, l'aumento dei livelli di endotelina-1, il sovraccarico di fluidi e l'eventuale presenza di un circolo iperdinamico secondario al confezionamento della fistola artero-venosa (18).

ALTERAZIONE DEGLI SCAMBI RESPIRATORI

L'alterazione degli scambi respiratori può determinare ipossia e/o ipercapnia con vari livelli di compenso renale. Le proprietà vasodilatatorie dell'ipercapnia determinano una diminuzione della resistenza vascolare sistematica e della pressione arteriosa con conseguente attivazione neuro-ormonale, ritenzione di sodio e acqua e riduzione del flusso ematico renale e della velocità di filtrazione glomerulare (GFR, Glomerular Filtration Rate); con il miglioramento dell'ipercapnia, la gittata cardiaca, il flusso ematico renale e il GFR aumentano (19). Come suggerito da recenti evidenze, le alterazioni degli scambi respiratori hanno un ruolo centrale nella CPRI e nella sua prognosi. L'uso a lungo termine della ventilazione non invasiva finalizzata alla riduzione dell'ipercapnia in pazienti affetti da malattie croniche ostruttive polmonari ha dimostrato di migliorare significativamente la sopravvivenza (20). Allo stesso modo, il trattamento ventilatorio nella sindrome delle apnee ostruttive del sonno incrementa il flusso ematico renale e la filtrazione glomerulare (21). Nei pazienti con HF, la ventilazione non invasiva a breve termine ha dimostrato ridurre l'albuminuria, i livelli di proteina C reattiva e l'escrezione urinaria di noradrenalina urinaria (22). Al contrario, un'ipercapnia permissiva nei disordini respiratori acuti può essere utile nel diminuire l'infiammazione polmonare e l'apoptosi cellulare a livello polmonare e renale (23).

IL CUORE NELL'ORGAN CROSS-TALK

L'HF, sia esso acuto o cronico, è caratterizzato da un complesso quadro clinico progressivo che coinvolge diversi organi, tra cui polmone e rene, in misura proporzionale alla severità e alla durata della malattia (24). Recentemente, è stato proposto un sistema di stadiazione simile al sistema TNM (25). L'AKI, che si verifica nel 25%-33% dei casi di HF acuto, è un fattore di rischio indipendente per durata di ospedalizzazione, necessità di terapia sostitutiva renale, riammissione in ospedale, rischio di ictus e mortalità (26). Nel 60% dei casi di HF acuto, l'AKI è una riacutizzazione di una CKD, mentre nell'HF cronico, la CKD è presente nel 26%-63% dei casi (27).

DANNO CARDIACO, ALTERAZIONE DEL SEGNALE CELLULARE E STRESS OSSIDATIVO

Analogamente al polmone, un insulto cardiaco coinvolge organi distanti attraverso meccanismi ischemici, meccanici, immunologici, neuro-ormonali ed attraverso la liberazione di metaboliti (26). L'IL-1 e il TNF-a inducono l'espressione della molecola di adesione intercellulare-1 (ICAM-1, Intercellular Adhesion Molecule-1) che promuove la diapedesi dei leucociti nell'interstizio, deprimendo la funzione ventricolare sinistra verosimilmente attraverso l'induzione di ipossia e apoptosi nei cardiomiociti (28). In risposta allo stiramento meccanico, il recettore solubile per l'IL-33 (ST-2, Suppressor of Tumorigenicity-2) capta l'IL-33 prevenendone il legame con i suoi recettori presenti sui cardiomiociti.

Parallelamente, i macrofagi, stimolati dall'aldosterone, secernono galectina-3 che induce la proliferazione dei fibroblasti e la produzione di collagene interstiziale. L'AKI, eventualmente presente, contribuisce ad aumentare i livelli di citochine circolanti sommando anche quelle prodotte dalle cellule tubulari renali. L'accumulo di specie reattive dell'ossigeno, percorso finale di insulti di varia natura, innesca un processo pro-infiammatorio e/o profibrotico che esita in alterazioni funzionali e strutturali che portano alla morte cellulare (29).

FUNZIONE VENTRICOLARE DESTRA E CONGESTIONE VENOSA

In condizioni normali, il ventricolo destro è una camera a bassa pressione e dotata di parete sottile, che pompa lo stesso volume di sangue del ventricolo sinistro, ma impiegando solo il 25% del lavoro cardiaco grazie alla bassa resistenza vigente nel circolo polmonare (30). Nella PH, il cuore cerca di bilanciare precarico e post-carico per contrastare l'aumento della resistenza vascolare polmonare. L'attivazione neuro-ormonale che ne consegue porta alla ritenzione di acqua e sodio, al peggioramento della congestione venosa e, successivamente, ad una ridotta gittata cardiaca (31). In passato, l'AKI secondaria a HF veniva attribuita in toto all'ipoperfusione renale da bassa portata; in realtà, accanto a questo meccanismo patogenetico, la congestione venosa polmonare e sistemica ha un ruolo fondamentale (32). È stato dimostrato che la congestione venosa diminuisce la pressione di perfusione renale (33) e aumenta l'assorbimento intestinale di endotossine (34).

RIMODELLAMENTO CARDIACO E FIBROSI

L'HF rappresenta un gruppo eterogeneo di quadri clinici che determinano alterazioni strutturali e funzionali. L'espressione di sequenze geniche anomale, l'alterazione del segnale cellulare e lo stress ossidativo, dovuti all'ipertensione non controllata, al diabete mellito e ad altri fattori, innescano processi di riparazione alterati che conducono alla fibrosi (26), che predispone a sua volta all'insorgenza di aritmie cardiache e discinesie.

A livello cellulare, l'angiotensina e l'aldosterone sono i principali agenti stimolanti la secrezione di galectina-3 che causa stress ossidativo diminuendo i livelli di ossido nitrico biodisponibile, aumentando l'infiammazione e i livelli di TGF-β e promuovendo la proliferazione e la migrazione dei fibroblasti, il rimodellamento della matrice extra-cellulare e la deposizione del pro-collagene (35). Il fattore di crescita dei fibroblasti (FGF, Fibroblast Growth Factor)-2 e FGF-23 promuovono l'ipertrofia e la fibrosi cardiaca attraverso, rispettivamente, protein-chinasi attivate da mitogeni e il pathway calcineurina/fattore nucleare delle cellule T attivate. FGF-2 stimola la produzione di TGF-β1 che promuove il rimodellamento cardiaco (36). Com'è noto, FGF-23, insieme al paratormone, alla vitamina D e al corecettore Klotho, regola il metabolismo del fosfato ed aumenta progressivamente nei vari stadi della CKD (37). Al contrario, FGF-16 e FGF-21 sembrano prevenire il rimodellamento cardiaco (36). Studi in vitro hanno dimostrato che Klotho inibisce il TGF-β1, l'angiotensina II e la fibrosi indotta da alti livelli di fosfato (38) e aumenta la resistenza allo stress ossidativo e alla disfunzione endoteliale (39). In modelli sperimentali, la somministrazione di α-Klotho per via endovenosa ha migliorato l'ipertrofia cardiaca e la fosforemia, indipendentemente da FGF-23 (37). Tuttavia, il meccanismo d'azione è ancora poco chiaro, così come le potenziali implicazioni cliniche.

Il rimodellamento ventricolare sinistro, caratterizzato da aumento della matrice interstiziale, diminuita densità capillare ed accelerata apoptosi, determina dilatazione, discinesia ed alterata funzione contrattile che predispone alla morte improvvisa (40). L'HF con funzione sistolica conservata rimane un'condizione sfuggente associata ad ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro e a compromissione della funzione diastolica ventricolare sinistra. Pur rappresentando più della metà dei ricoveri per HF, questa entità nosologica non ha ancora ottenuto un consenso per quanto riguarda definizione, diagnosi e trattamento (41). L'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS, Renin-Angiotensin-Aldosteron System) è un elemento potenzialmente unificante l'HF diastolico e la CPRI; il ruolo anti-fibrotico degli antagonisti dei recettori per i mineralcorticoidi a livello cardiaco, polmonare e renale è attualmente allo studio (42).

IL RENE NELL'ORGAN CROSS-TALK

Il rene svolge un ruolo cruciale nel mantenimento dell'omeostasi metabolica, idro-elettrolitica e acido-base. L'AKI è ancora oggi una patologia che causa elevata morbilità e mortalità, specialmente nei pazienti critici (29). Indipendentemente dalla causa di AKI, il coinvolgimento di cuore e polmoni è spesso presente. Le attuali definizioni di AKI, basate sull'incremento della creatininemia e sulla riduzione della diuresi, espressione della ridotta funzione renale, portano spesso ad un ritardo nella diagnosi e ad una sottostima del danno tubulare. Il concetto di AKI subclinica sottolinea come anche pazienti che non soddisfano i criteri diagnostici di AKI attualmente in uso possano avere un danno tubulare acuto che non si esprime ancora con una riduzione della funzione renale, ma che espone comunque ad un'aumentata mortalità e ad un aumentato rischio di sviluppare CKD (43).

Nonostante i progressi della medicina e la disponibilità di terapia sostitutiva renale, la mortalità per AKI severa non è diminuita negli ultimi decenni, interessando ancora il 50% dei pazienti critici (44). Gli strumenti terapeutici a disposizione non sono molti e l'inizio precoce di terapia sostitutiva renale non sembra in grado di migliorare l'outcome (45). Il rischio di mortalità nei pazienti con AKI dipende in gran parte dalle complesse interazioni che la caratterizzano e che la rendono al centro di un intricato organ cross-talk. In quest'ottica, l'utilizzo delle terapie sostitutive renali è stato spesso centrato sulla rimozione delle citochine.

DANNO RENALE, ALTERAZIONE DEL SEGNALE CELLULARE E STRESS OSSIDATIVO

L'epitelio tubulare renale è immunologicamente attivo e riveste un ruolo centrale nella regolazione dei processi infiammatori (29, 44). In modelli animali di AKI, il rene risponde esprimendo l'IL-1b, la molecola di adesione delle cellule vascolari-1 e il TGF-b (46), processi riparativi verosimilmente coinvolti nella patogenesi dell'AKI (44). La discussione dettagliata dei processi di immuno-modulazione, tuttavia, va oltre lo scopo di questa review. Recentemente, molti sforzi sono stati indirizzati allo studio dei meccanismi di pre-condizionamento ischemico nella cardio-, pneumo- e nefro-protezione (47).

È stato dimostrato che ripetuti episodi di ipossia non letale possono modificare le cellule endoteliali, i cardiomiociti e le cellule muscolari lisce della parete vascolare. Tali modifiche potrebbero migliorare la sopravvivenza cellulare durante l'ischemia. Infine, data la proporzionalità tra la presenza di fibrosi tubulo-interstiziale e la cronicizzazione del danno renale (48), è verosimile supporre un ruolo centrale delle cellule tubulari renali e dei fibroblasti presenti a questo livello nello sviluppo della CKD e nella progressione delle malattie cardiovascolari e polmonari.

IL POLMONE UREMICO

L'uremia determina una diminuzione della DLCO (13), una disfunzione delle piccole vie aeree e una riduzione del consumo massimo di ossigeno (49), contribuendo ad una compromissione polmonare potenzialmente reversibile con il trapianto renale (50). Con la diffusione della dialisi, il riscontro del classico polmone uremico è diventato meno comune, ma il pathway fisiopatologico alla base è lo stesso della CPRI. Sono stati identificati alcuni meccanismi cellulari che intervengono nell'edema polmonare acuto cardiogeno (51) e non (1) e nell'AKI (52), causando una ridotta espressione dei canali del sodio, delle pompe sodio-potassio ATPasi e dell'acquaporina 5. L'inibizione dei canali del sodio (ad esempio con amiloride) può alterare la clearance del fluido alveolare e promuovere il contro-trasporto ionico transepiteliale con conseguente aumento dell'edema polmonare. Al contrario, è stato dimostrato nel modello animale che l'inibizione del cotrasportore sodio-potassio-cloro (ad esempio con furosemide) previene la secrezione attiva di fluido alveolare (51).

LA CARDIOMIOPATIA UREMICA

La CKD può accelerare l'aterosclerosi coronarica mediante numerose complicanze, come l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia e i disturbi del metabolismo calcio/fosforo, associate a rimodellamento vascolare. Tuttavia, tutte queste condizioni non giustificano da sole l'elevato rischio di morte cardiaca improvvisa, HF, aritmie e infarto miocardico (72). La cardiomiopatia uremica viene definita come il rimodellamento strutturale ed elettrofisiologico cardiaco secondario all'uremia ed è caratterizzata da ipertrofia bi-ventricolare, disfunzione sistolica e diastolica, riduzione della densità capillare e fibrosi cardiaca con conseguente maggiore suscettibilità al danno cardiaco (53). Un ruolo centrale nella genesi della cardiomiopatia uremica sarebbe svolto dall'alterato rapporto FGF-23/Klotho che si riscontra nei pazienti con CKD (38). È stato altresì dimostrato che alcune di queste alterazioni sono potenzialmente reversibili dopo trapianto renale (54).

Nella sindrome cardio-renale di tipo 3, l'AKI causa disfunzione cardiaca mediante squilibri idro-elettrolitici e dell'equilibrio acido-base, attivazione del RAAS e del sistema nervoso centrale. Analogamente al polmone, l'AKI determina attivazione delle cellule endoteliali, chemiotassi dei leucociti e infiltrazione del miocardio (mediante ICAM-1, come precedentemente descritto), e innesca cascate pro-apoptotiche che risultano in una disfunzione miocardica (29). Nell'AKI, l'ischemia cardiaca è più spesso complicata dall'insorgenza di fibrillazione ventricolare (55). In ultimo, la compromissione della funzione cardiaca altera l'intero circuito cardiopolmonare. La congestione polmonare e l'alterazione delle pompe ioniche dell'epitelio tubulare indotta dall'AKI possono agire sinergicamente determinando un'ulteriore compromissione della funzione cardiopolmonare.

CKD E FIBROSI

L'elevata prevalenza della CKD e le sue complicanze sono ben conosciute così come la sua stretta connessione con le patologie cardiopolmonari. Grazie all'elevata efficienza dei meccanismi di compenso renale, le manifestazioni cliniche possono essere tardive. Tuttavia, per quanto misconosciute, condizioni subcliniche rappresentano il punto di inizio di un continuum patologico che conduce ad una progressiva disfunzione renale e sistemica. Una volta che la soglia di compenso viene superata, la progressione della malattia renale cronica diventa rapida e ingravescente. È generalmente accettato che, indipendentemente dalle cause primitive di danno renale, il pathway comune della progressione del danno è caratterizzato dalla fibrosi renale. La proteinuria, marker di progressione della CKD, si associa a malattie croniche polmonari (56), rimodellamento ventricolare e outcome cardiovascolari negativi (57). A tal proposito, sono allo studio biomarcatori di recente identificazione (ad esempio la galectina-3) (58). È importante sottolineare come la maggior parte dei pazienti con CKD non arrivi allo stadio terminale di malattia che richiede terapia sostitutiva renale, ma piuttosto vada incontro a complicanze cardiovascolari.

LA RISERVA FUNZIONALE

In condizioni normali, il cuore, i polmoni e i reni hanno un certo grado di riserva fisiologica in grado di mantenere una normale funzione anche in presenza di un insulto o di necessità metaboliche aumentate. La riserva funzionale di un organo può essere definita come la differenza tra la funzione minima basale e la funzione massima raggiungibile in risposta a uno stimolo fisiologico o patologico. Tuttavia, l'interdipendenza degli organi coinvolti non è definita. Nella pratica clinica quotidiana, la riserva funzionale cardiaca e polmonare sono importanti parametri che definiscono lo stato di un organo, il recupero da un evento acuto e la prognosi del paziente. La misura della riserva funzionale renale è attualmente riservata a contesti clinici particolari, come nel caso della donazione renale da vivente, ma il suo impiego in altre situazioni è allo studio. Particolare attenzione deve essere indirizzata alle patologie croniche che riducono la riserva funzionale, predisponendo allo sviluppo di un danno acuto. La riserva funzionale di un organo ha una base genetica ed epigenetica e si riduce con l'età a causa dell'invecchiamento fisiologico.

LA RISERVA FUNZIONALE CARDIACA

La riserva funzionale cardiaca è la capacità di aumentare la gittata cardiaca e l'apporto di ossigeno durante uno sforzo. La disfunzione miocardica può variare da una disfunzione diastolica iniziale a una disfunzione sistolica conclamata. In entrambi i casi, prima dell'insorgenza di sintomi a riposo, si verifica una riduzione della tolleranza allo sforzo che si manifesta di solito con dispnea da sforzo. La riserva diastolica ventricolare sinistra è la capacità di mantenere una normale pressione di riempimento ventricolare sinistro durante lo sforzo, mentre, in caso di disfunzione sistolica, lo sforzo può slatentizzare una riduzione della riserva contrattile del ventricolo sinistro o destro (ad esempio documentando un'ischemia subclinica) (59). La riserva funzionale cardiaca è condizionata dalla presenza di coronaropatia, di un precedente infarto miocardico acuto e dall'uso di farmaci (es. betabloccanti) (59). La stima più corretta della riserva funzionale cardiaca è data dalla misura del consumo massimo di ossigeno durante esercizio fisico massimale, espresso in ml/kg/min. Questa variabile si è dimostrata predittiva di sopravvivenza nella popolazione generale e in pazienti con pregresso infarto miocardico, HF e malattia cronica.

LA RISERVA FUNZIONALE POLMONARE

La riserva funzionale polmonare è la capacità del polmone di aumentare il volume respiratorio minuto durante lo sforzo. La sua misura è complessa e comprende numerose variabili. Il consumo di ossigeno può essere considerato un indice surrogato della resistenza cardiorespiratoria e della capacità aerobica che riflette sia la ventilazione polmonare e la diffusione dei gas respiratori che la gittata cardiaca e la perfusione tissutale(61).

LA RISERVA FUNZIONALE RENALE

La riserva funzionale renale rappresenta la capacità della massa nefronica di aumentare la velocità di filtrazione glomerulare in risposta ad uno stimolo determinato da un aumento delle capacità metaboliche. Viene misurata come la differenza tra il GFR basale e il massimo GFR ottenuto dopo uno stimolo (ad esempio dopo un carico orale di proteine) (62). In condizioni para-fisiologiche (ad esempio in gravidanza) o in condizioni patologiche (ad esempio nel paziente monorenale), la riserva funzionale renale viene "attivata", determinando verosimilmente il reclutamento dei "nefroni dormienti", allo scopo di far fronte alle aumentate necessità metaboliche o di mantenere un GFR normale. La riduzione della riserva funzionale renale rappresenta verosimilmente il primo segno di danno renale anche in presenza di creatininemia e GFR normali e potrebbe diagnosticare una condizione di aumentata suscettibilità al danno renale.

I BIOMARCATORI

I biomarcatori precoci di danno d'organo permettono una diagnosi e una terapia precoce in grado, in alcuni casi, di modificare la storia clinica e la prognosi di una condizione patologica. Nell'ambito della CPRI, i biomarcatori più promettenti sono illustrati in seguito.

TROPONINE CARDIACHE AD ALTA SENSIBILITÀ

Le troponine cardiache ad alta sensibilità I e T sono utilizzate come biomarcatori di danno miocardico precoce. Nella PH, nella broncopneumopatia cronica ostruttiva e nella CKD, livelli elevati possono indicare un danno miocardico subclinico che contribuisce all'insorgenza di HF(63). Una conoscenza più approfondita del loro ruolo nell'ambito della CPRI potrebbe consentire una stratificazione dei pazienti sulla base del rischio cardiovascolare.

PEPTIDE NATRIURETICO CEREBRALE

I valori del peptide natriuretico cerebrale (BNP, Brain Natriuretic Peptide) e del frammento N-terminale del suo precursore (NT pro-BNP) sono correlati alla tensione miocardica e vengono utilizzati nella diagnosi, terapia e prognosi dell'HF acuto e cronico e nelle sindromi coronariche acute (63).

Il BNP è anche un indice prognostico nella PH, probabilmente in relazione all'aumento di tensione della parete ventricolare destra e all'up-regolazione del gene pre-pro-BNP (64). Un aumento del BNP nell'ambito di un HF acuto o di una sindrome coronarica acuta si associa ad un aumentato rischio di AKI (24). I pazienti affetti da CKD hanno livelli più elevati di BNP rispetto a pazienti dello stesso sesso ed età con funzione renale normale; questo deriva verosimilmente da un'aumentata sintesi di BNP per un sovraccarico o per una concomitante cardiomiopatia subclinica, ma anche da una ridotta clearance renale, soprattutto nel caso del NT-proBNP (24).

SUPPRESSOR OF TUMORIGENICITY-2

L'ST2 è un inibitore solubile del recettore dell'IL-33 che legando l'IL-33 circolante ne inibisce gli effetti anti-fibrotici (65). L'ST2, attualmente oggetto di grande interesse, potrebbe avere un ruolo centrale nello sviluppo della fibrosi e/o come biomarcatore di severità di malattia, sebbene non sia organo-specifico. Concentrazioni elevate di ST2 sono associate ad outcome sfavorevoli nell'ARDS e nella PH (66). L'ST2 solubile ha anche un valore prognostico nella stratificazione del rischio di HF e presumibilmente di CKD, e non sembra essere influenzato dall'età (67).

GALECTINA-3

Alla galectina-3, una lectina legante il b-galattoside, è stato attribuito un ruolo nell'immuno-modulazione e nella fibrosi aldosterone-indotta; tuttavia, i suoi livelli aumentano con l'età e nell'insufficienza renale(68). Livelli aumentati di galectina-3 hanno un valore prognostico negativo nei pazienti con HF, indipendente dalla causa primitiva, fornendo un valore additivo alla misura del BNP. È stato dimostrato che la Galectina-3 promuove l'attivazione del TGF-b-mediata dei fibroblasti polmonari (69) e renali (58). Sono necessari studi prospettici per valutare il ruolo della galectina-3 nel predire la risposta ad agenti anti-fibrotici in pazienti con patologia cardiaca, polmonare e renale.

MARCATORI DI ARRESTO DEL CICLO CELLULARE

Nel danno acuto, il ciclo cellulare viene down-regolato. Le cellule tubulari renali prossimali e distali rilasciano l'inibitore tissutale delle metalloproteinasi-2 (TIMP-2, Tissue Inhibitor of Metallo-Proteinase-2) e il fattore di crescita insulino-simile legante le proteine-7 (IGFBP, Insulin-like Growth Factor Binding Protein-7), che possono essere dosati nelle urine e che sembrano prevedere una riduzione della filtrazione renale nelle prime 12 ore dall'insorgenza di una patologia critica (70). La moltiplicazione delle concentrazioni di due biomarcatori consente di ottenere uno score di rischio renale. Il ruolo dei marcatori di arresto del ciclo cellulare dosati nelle urine non è stato ancora esplorato nell'ambito della CPRI.

LIPOCALINA ASSOCIAТА ALLA GELATINASI DEI NEUTROFILI

La lipocalina associata alla gelatinasi dei neutrofili (NGAL, Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin), espressa nei tubuli distali e nel dotto collettore renale, è uno dei primi biomarcatori dosabili nel sangue e nelle urine dei pazienti che sviluppano AKI (71). NGAL è iper-espresso nel miocardio danneggiato ed è stato implicato nell'induzione dell'apoptosi dei cardiomiociti (47). Valori elevati di NGAL plasmatico sono associati ad outcome cardiovascolari sfavorevoli ed aumentata mortalità cardiovascolare; inoltre, NGAL è risultato essere un forte predittore di mortalità nell'HF. Questi dati suggeriscono che il danno renale ha un ruolo nella prognosi dei pazienti cardiopatici. Nei malati ricoverati in terapia intensiva, l'NGAL urinario sembra predire la mortalità a 30 giorni e la necessità di dialisi in misura maggiore rispetto all'NGAL plasmatico e alla cistatina C (71). In studi su un campione limitato di pazienti, i livelli di NGAL plasmatico e urinario non sono risultati correlati alla PH (72). L'NGAL plasmatico aumenta progressivamente con la riduzione del GFR, potendo causare un elevato numero di falsi positivi per AKI nei pazienti con CKD.

PROTEINA LEGANTE GLI ACIDI GRASSI DI TIPO L

Nell'AKI, le cellule tubulari renali rilasciano nelle urine la proteina legante gli acidi grassi di tipo L (L-FABP, L-type Fatty Acid Binding Protein). L-FABP è una proteina rapidamente rilasciata dalle cellule tubulari renali dopo un insulto (73). Il suo ruolo nella CPRI non è stato ancora determinato.

MOLECOLA-1 DEL DANNO RENALE

La molecola-1 del danno renale (KIM-1, Kidney Injury Molecule-1) è una proteina transmembrana tubolare esclusivamente espressa in risposta ad insulti di natura ischemica o tossica sulle cellule del tubulo prossimale renale; è stata proposta come marker precoce di danno renale acuto e nella progressione da AKI a CKD (74). KIM-1 può essere misurato nel sangue e nelle urine ed è predittivo di AKI nei pazienti sottoposti coronarografia o con HF (73).

USO COMBINATO DEI BIOMARCATORI

L'Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) ha raccomandato l'uso combinato di marcatori di funzione renale (creatinina, cistatina C) e di danno tubulare renale (TIMP-2, IGFBP-7, NGAL, KIM-1, IL-18, etc) nella diagnosi di AKI e nel follow-up allo scopo di predire outcome primari (ad esempio la necessità di dialisi e la mortalità) (75). Questa indicazione è ben supportata da dati di recente pubblicazione, soprattutto nei pazienti cardiochirurgici (76).

CONCLUSIONI

Un danno a carico della barriera alveolo-capillare può innescare nel polmone un rimodellamento strutturale e vascolare che porta alla malattia polmonare cronica e alla PH. Un insulto a carico del miocardio può dare avvio ad una cascata di eventi che può condurre al rimodellamento miocardico e alla fibrosi con conseguente HF. L'AKI può svilupparsi come conseguenza di un alterato segnale cellulare da parte delle cellule tubulari danneggiate, mentre episodi di AKI espongono ad un elevato rischio di sviluppare CKD.

Sulle sequenze temporali che determinano danno in organi diversi e distanti e sull'esistenza di fattori di rischio potenzialmente modificabili c'è ancora molto da sapere. Lo sviluppo di strategie terapeutiche e preventive risiede probabilmente in un approccio multi-disciplinare che possa migliorare la sopravvivenza del paziente critico con coinvolgimento cardiaco, polmonare e renale.

BIBLIOGRAFIA

1. Matthay MA. Resolution of pulmonary edema thirty years of progress. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:1301–1308
2. Grams ME, Rabb H. The distant organ effects of acute kidney injury [Internet]. *Kidney Int* 2012; 81:942–948
3. Johansson SL, Tan Q, Holst R, et al. Surfactant protein D is a candidate biomarker for subclinical tobacco smoke-induced lung damage. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2014; 306:L887–95
4. Nastos C, Kalimeris K, Papoutsidakis N, et al. Global consequences of liver ischemia/reperfusion injury. *Oxid Med Cell Longev* 2014; 2014
5. Andres-Hernando A, Altmann C, Bhargava R, et al. Prolonged acute kidney injury exacerbates lung inflammation at 7 days post-acute kidney injury. [Internet]. *Physiol Rep* 2014; 2:e12084
6. Mohmand H, Goldfarb S. Renal dysfunction associated with intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:615–21
7. Soto GJ, Frank AJ, Christiani DC, et al. Body mass index and acute kidney injury in the acute respiratory distress syndrome [Internet]. *Crit Care Med* 2012; 40:2601–2608
8. Koyner JL, Murray PT. Mechanical ventilation and the kidney. *Blood Purif* 2010; 29:52–68
9. Smeling L, Kuiper JW, Plötz FB, et al. Aggravation of myocardial dysfunction by injurious mechanical ventilation in LPS-induced pneumonia in rats. [Internet]. *Respir Res* 2013; 14:92
10. Azarbar S, Dupuis J. Lung capillary injury and repair in left heart disease: a new target for therapy? [Internet]. *Clin Sci* 2014; 127:65–76
11. Ewert R, Opitz C, Wensel R, et al. Abnormalities of Pulmonary Diffusion Capacity in Long-term Survivors After Kidney Transplantation * Abnormalities of Pulmonary Diffusion Capacity in Long-term Survivors After Kidney Transplantation *. *Lancet* 2002; 359:1217–1244
12. Schaufelberger M. Pulmonary diffusion capacity as prognostic marker in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2002; 23:429–431
13. Moinard J, Guenard H. Membrane diffusion of the lungs in patients with chronic renal failure . *Eur Respir J* 1993; 6:225–230
14. Ravikumar P, Ye J, Zhang J, et al. α -Klotho protects against oxidative damage in pulmonary epithelia. [Internet]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2014; 307:L566–75
15. Shin IS, Shin HK, Kim JC, et al. Role of Klotho, an antiaging protein, in pulmonary fibrosis. *Arch Toxicol* 2015; 89:785–795
16. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62
17. Walls MC, Cimino N, Bolling SF, et al. Persistent pulmonary hypertension after mitral valve surgery: does surgical procedure affect outcome? [Internet]. *J Heart Valve Dis* 2008; 17:1–9
18. Pabst S, Hammerstingl C, Hundt F, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease on dialysis and without dialysis: Results of the pepper-study. *PLoS One* 2012; 7
19. Hemlin M, Ljungman S, Carlson J, et al. The effects of hypoxia and hypercapnia on renal and heart function, haemodynamics and plasma hormone levels in stable COPD patients. *Clin Respir J* 2007; 1:80–90
20. Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: A prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2:698–705
21. Nicholl DDM, Hanly PJ, Poulin MJ, et al. Evaluation of continuous positive airway pressure therapy on renin-angiotensin system activity in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190:572–580
22. Tamura Y, Koyama T, Watanabe H, et al. Beneficial effects of adaptive servo-ventilation therapy on albuminuria in patients with heart failure [Internet]. *J Cardiol* 2015; 65:412–417
23. Nardelli LM, Rzezinski A, Silva JD, et al. Effects of acute hypercapnia with and without acidosis on lung inflammation and apoptosis in experimental acute lung injury [Internet]. *Respir Physiol Neurobiol* 2015; 205:1–6
24. Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al. Cardio-renal syndromes: Report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur*

- Heart J 2010; 31:703–711
25. Fedele F, Gatto MC, D'Ambrosi A, et al. TNM-like classification: A new proposed method for heart failure staging. *Sci World J* 2013; 2013
 26. Ronco C, Cicoira M, McCullough PA. Cardiorenal syndrome type 1: Pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure [Internet]. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:1031–1042
 27. Cruz DN, Bagshaw SM. Heart-Kidney Interaction. Epidemiology of Cardiorenal Syndromes [Internet]. *Int J Nephrol* 2011; 2011:1–11
 28. Wrigley BJ, Shantsila E, Tapp LD, et al. Increased expression of cell adhesion molecule receptors on monocyte subsets in ischaemic heart failure. *Thromb Haemost* 2013; 110:92–100
 29. Virzì GM, Day S, de Cal M, et al. Heart-kidney crosstalk and role of humoral signaling in critical illness. [Internet]. *Crit Care* 2014; 18:201
 30. Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, et al. Right ventricular function and failure: Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation* 2006; 114:1883–1891
 31. Chaney E, Shaw A. Pathophysiology of Fluid Retention in Heart Failure. *Fluid Overload* 2010; 46–53
 32. Dupont M, Mullens W, Tang WHW. Impact of systemic venous congestion in heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2011; 8:233–241
 33. Bellomo R, Prowle JR, Echeverri JE. Diuretic therapy in fluid-overloaded and heart failure patients. *Contrib Nephrol* 2010; 164:153–163
 34. Colombo PC, Onat D, Sabbah HN. Acute heart failure as “acute endothelitis” - Interaction of fluid overload and endothelial dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2008; 10:170–175
 35. Rousseau E, Sádaba JR, Zannad F, et al. The Impact of Galectin-3 Inhibition on Aldosterone-Induced Cardiac and Renal Injuries. *JACC Hear Fail* 2015; 3:59–67
 36. Itoh N, Ohta H. Pathophysiological roles of FGF signaling in the heart. *Front Physiol* 2013; 4 SEP:2–5
 37. Xie J, Yoon J, An S-W, et al. Soluble Klotho Protects against Uremic Cardiomyopathy Independently of Fibroblast Growth Factor 23 and Phosphate. [Internet]. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26:1150–60
 38. Hu MC, Shi M, Cho HJ, et al. Klotho and Phosphate Are Modulators of Pathologic Uremic Cardiac Remodeling [Internet]. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26:1290–1302
 39. Oh HJ, Nam BY, Lee MJ, et al. Decreased circulating klotho levels in patients undergoing dialysis and relationship to oxidative stress and inflammation. *Perit Dial Int* 2015; 35:43–51
 40. Sobanski P, Jaarsma T, Krajnik M. End-of-life matters in chronic heart failure patients. [Internet]. *Curr Opin Support Palliat Care* 2014; 8:364–70
 41. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: Prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1948–1955
 42. Maron BA, Leopold JA. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the pathobiology of pulmonary arterial hypertension (2013 Grover Conference series). [Internet]. *Pulm Circ* 2014; 4:200–10
 43. Haase M, Kellum J, Ronco C. Subclinical AKI—an emerging syndrome with important consequences [Internet]. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8:735–739
 44. Rabb H. The promise of immune cell therapy for acute kidney injury. *J Clin Invest* 2012; 122:10–12
 45. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. [Internet]. *N Engl J Med* 2016; 375:122–33
 46. Cruz DN, Schmidt-Ott KM, Vescovo G, et al. Pathophysiology of cardiorenal syndrome type 2 in stable chronic heart failure: Workgroup statements from the eleventh consensus conference of the acute dialysis quality initiative (ADQI). *Contrib Nephrol* 2013; 182:117–136
 47. Wang Z, Ji Y, Wang S, et al. Protective Effect of Intestinal Ischemic Preconditioning on Ischemia Reperfusion-Caused Lung Injury in Rats. *Inflammation* 2014; 38:424–432
 48. Rodríguez-Iturbe B, Johnson RJ, Herrera-Acosta J. Tubulointerstitial damage and progression of renal failure. *Kidney Int* 2005; 68:16336583
 49. Bonzel KE, Wildi B, Weiss M, et al. Spiroergometric performance of children and adolescents with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1991; 5:22–28
 50. Guleria S, Agarwal RK, Guleria R, et al. The effect of renal transplantation on pulmonary function and respiratory muscle strength in patients with end-

- stagerenal disease. *Transplant Proc* 2005; 37:664–665
51. Solymosi E a, Kaestle-Gembardt SM, Vadász I, et al. Chloride transport-driven alveolar fluid secretion is a major contributor to cardiogenic lung edema. [Internet]. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110:E2308–16
52. Li X, Hassoun HT, Santora R, et al. Organ crosstalk: the role of the kidney. *Curr Opin Crit Care* 2009; 15:481–487
53. Gross ML, Ritz E. Hypertrophy and fibrosis in the cardiomyopathy of uremia - Beyond coronary heart disease. *Semin Dial* 2008; 21:308–318
54. Wali RK, Wang GS, Gottlieb SS, et al. Effect of kidney transplantation on left ventricular systolic dysfunction and congestive heart failure in patients with end-stage renal disease [Internet]. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1051–1060
55. Kuhar CG, Budihna M V., Pleskovič RZ. Mibepradil is more effective than verapamil for restoring post-ischemic function of isolated hearts of guinea pigs with acute renal failure. *Eur J Pharmacol* 2004; 488:137–146
56. Romundstad S, Naustdal T, Romundstad PR, et al. COPD and microalbuminuria: A 12-year follow-up study. *Eur Respir J* 2014; 43:1042–1050
57. Katz DH, A BJ, Aguilar FG, et al. Albuminuria is Independently Associated with Cardiac Remodeling, Abnormal Right and Left Ventricular Function, and Worse Outcomes in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *JACC Hear Fail* 2014; 2:586–596
58. Drechsler C, Delgado G, Wanner C, et al. Galectin-3, Renal Function, and Clinical Outcomes: Results from the LURIC and 4D Studies. [Internet]. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26:2213–21
59. Ramahi TM, Longo MD, Cadariu AR, et al. Left ventricular inotropic reserve and right ventricular function predict increase of left ventricular ejection fraction after beta-blocker therapy in nonischemic cardiomyopathy [Internet]. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:818–824
60. Vainshelboim B, Fox BD, Saute M, et al. Limitations in Exercise and Functional Capacity in Long-term Postpneumonectomy Patients [Internet]. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2015; 35:56–64
61. Romer LM, Haverkamp HC, Lovering AT, et al. Effect of exercise-induced arterial hypoxemia on quadriceps muscle fatigue in healthy humans. [Internet]. *Am J Physiol Integr Comp Physiol* 2006; 290:R365–R375
62. Sharma A, Mucino MJ, Ronco C. Renal functional reserve and renal recovery after acute kidney injury. *Nephron - Clin Pract* 2014; 127:94–100
63. Bansal N, Hyre Anderson A, Yang W, et al. High-Sensitivity Troponin T and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) and Risk of Incident Heart Failure in Patients with CKD: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. [Internet]. *J Am Soc Nephrol* 2014; 1–11
64. Goto K, Arai M, Watanabe A, et al. Utility of Echocardiography Versus BNP Level for the Prediction of Pulmonary Arterial Pressure in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension [Internet]. *Int Heart J* 2010; 51:343–347
65. Bayes-Genis A, Zhang Y, Ky B. ST2 and Patient Prognosis in Chronic Heart Failure. [Internet]. *Am J Cardiol* 2015; 115:64B–9B
66. Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome [Internet]. *Crit Care Med* 2014; 42:1581–1582
67. Bao Y-S, Na S-P, Zhang P, et al. Characterization of Interleukin-33 and Soluble ST2 in Serum and Their Association with Disease Severity in Patients with Chronic Kidney Disease. [Internet]. *J Clin Immunol* 2011; 32:587–94
68. Calvier L, Martinez-Martinez E, Miana M, et al. The impact of galectin-3 inhibition on aldosterone-induced cardiac and renal injuries. *JACC Hear Fail* 2015; 3:59–67
69. MacKinnon AC, Gibbons MA, Farnworth SL, et al. Regulation of transforming growth factor-??1-driven lung fibrosis by galectin-3. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185:537–546
70. Hoste EAJ, McCullough PA, Kashani K, et al. Derivation and validation of cutoffs for clinical use of cell cycle arrest biomarkers. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29:2054–2061
71. Ralib AM, Pickering JW, Shaw GM, et al. The clinical utility window for acute kidney injury biomarkers in the critically ill. [Internet]. *Crit Care* 2014; 18:601
72. Kaiser R, Seiler S, Held M, et al. Prognostic impact of renal function in precapillary pulmonary hypertension. *J Intern Med* 2014; 275:116–126
73. Torregrosa I, Montoliu C, Urios A, et al. Urinary KIM-1, NGAL and L-FABP for the diagnosis of AKI in patients with acute coronary syndrome or heart failure undergoing coronary angiography. *Heart Vessels* 2015; 30:703–711
74. Ko GJ, Grigoryev DN, Linfert D, et al. Transcriptional analysis of kidneys during repair from

AKI reveals possible roles for NGAL and KIM-1 as biomarkers of AKI-to-CKD transition. Am J Physiol Renal Physiol 2010; 298:F1472–F1483

75. McCullough PA, Bouchard J, Waikar SS, et al. Implementation of Novel Biomarkers in the Diagnosis, Prognosis, and Management of Acute Kidney Injury: Executive Summary from the Tenth

Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). Contrib Nephrol 2013; 182

76. Cabello CM, Bair WB, Lamore SD, et al. Combining Functional and Tubular Damage Biomarkers Improves Diagnostic Precision for Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery. J Am Coll Cardiol 2010; 64:2753–2762

CORRISPONDENZA A:

Sara Samoni

U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Presidio Ospedaliero di Piombino (LI)

Via Forlanini 24, 57025, Piombino (LI), Italia

Tel 0506-67283 - Fax 0565-67285

Email sarasamoni1@gmail.com