

PATOFIZIOLOGIJA KARDIORENALNOG SINDROMA

INES BALINT, JASNA VUČAK¹, NINA BAŠIĆ-MARKOVIĆ², DRAGAN KLARIĆ³
i VJEKOSLAVA AMERL ŠAKIĆ⁴

Specijalistička ordinacija opće medicine, Strmec Samoborski, ¹Specijalistička ordinacija obiteljske medicine, Zadar, ²Specijalistička ordinacija obiteljske medicine, Rijeka, ³Opća bolnica Zadar, Centar za dijalizu, Odjel za nefrologiju i ⁴Specijalistička ordinacija obiteljske medicine, Zagreb, Hrvatska

Kardioresnalni sindrom (KRS) je složeni patofiziološki poremećaj srca i bubrega u kojem akutno ili kronično oštećenje jednog organa može dovesti do akutne ili kronične disfunkcije drugog organa. Ovisno o primarnoj disfunkciji organa i vremenskom nastanku izdvojeno je pet tipova KRS-a. Kardioresnalni sindrom tipa 1 (akutni kardioresnalni sindrom) se definira kao akutno oštećenje bubrega nastalo zbog naglog pogoršanja funkcije srca. Kardioresnalni sindrom tipa 2 (kronični kardioresnalni sindrom) odnosi se na kronično oštećenje bubrega nastalo zbog kroničnog popuštanja srca. Kardioresnalni sindrom tipa 3 (akutni renokardijalni sindrom) uzrokovan je akutnim oštećenjem bubrega koje uzrokuje popuštanje srca. Kardioresnalni sindrom tipa 4 (kronični renokardijalni sindrom) podrazumijeva kronično oštećenje funkcije srca nastalo zbog kroničnog oštećenja funkcije bubrega. Kardioresnalni sindrom tipa 5 (sekundarni kardioresnalni sindrom) je povratno ili nepovratno, istodobno oštećenje srčane i bubrežne funkcije nastalo zbog sistemskih bolesti kao što su sepsa, šećerna bolest, sarkoidoza, amiloidoza. Patofiziološki mehanizmi nastanka kardioresnalnog sindroma su vrlo složeni. Usprkos velikom broju publiciranih radova, još nisu potpuno razjašnjeni kompleksni fiziološki, biokemijski i humoralni poremećaji, koji su glavni patogenetski mehanizmi u nastanku i evoluciji kardioresnalnih oštećenja. Postoje smjernice za liječenje bolesnika sa zatajenjem srca i kroničnom bubrežnom bolesti, ali ne postoje važeće smjernice za liječenje KRS. U svakodnevnoj praksi je najvažnije dijagnosticirati njegovo postojanje, primijeniti dostupne dijagnostičke i terapijske postupke kako bismo spriječili ili usporili oštećenje bubrega i srca.

Ključne riječi: kardioresnalni sindrom, patofiziologija, liječenje

Adresa za dopisivanje: Ines Balint, prim., dr. med.
Specijalistička ordinacija opće medicine Ines Balint
Kralja Tomislava 3
10 434 Strmec Samoborski, Hrvatska
E-pošta: ines.balint@zg.t-com.hr

UVOD

Smanjena bubrežna funkcija česta je u bolesnika sa zatajivanjem srca i obrnuto, bubrežni bolesnici često imaju popratnu bolest srca. To je dovelo do stvaranja pojma kardioresnalni sindrom (KRS) koji je prvi put upotrijebljen 1951. godine (1). Definira se kao patofiziološki poremećaj u kojem akutna ili kronična disfunkcija jednog organa uzrokuje akutnu ili kroničnu disfunkciju drugog organa (2). Ovisno o primarno oštećenom organu i vremenskom nastanku, izdvojeno je pet tipova kardioresnalnog sindroma (3,4). KRS u kojem su primarno zahvaćeni srce i bubrezi nazivamo primarnim, a ako je njihova disfunkcija posljedica sustavnog zbivanja u organizmu, govorimo o sekundarnom KRS-u. Patofiziološki mehanizmi međusobne

interakcije i oštećenja srca i bubrega veoma su složeni i još uvijek nisu potpuno razjašnjeni, a aktivacija renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS), endotelna disfunkcija, aktivacija simpatičkog živčanog sustava i upala temeljne su značajke razvoja ovog sindroma. U ranoj dijagnostici KRS-a, osobito bubrežnog oštećenja, danas se sve više koriste novi proteinski biomarkeri, čije su vrijednosti povišene već kod blagog smanjenja bubrežne funkcije, daleko prije nego što dođe do povećanja serumskog kreatinina.

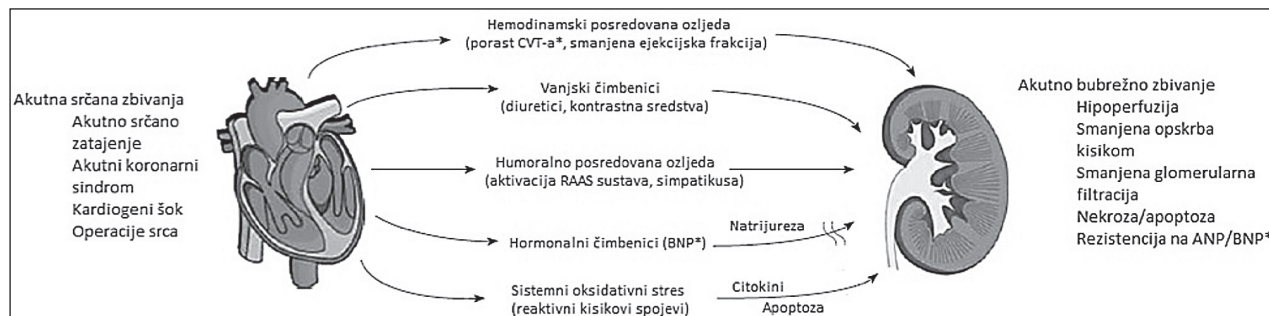
Cilj ovog rada je da uz bolje razumijevanje patofizioloških mehanizama razvoja KRS preveniramo njegov nastanak i što ranije započnemo adekvatnim liječenjem koje bi spriječilo ili usporilo oštećenje srca i bubrega (5).

PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI NASTANKA KARDIORENALNOG SINDROMA

Patofiziološki mehanizmi nastanka kardiorenalnog sindroma su vrlo složeni. Usprkos velikom broju publiciranih radova, još nisu potpuno razjašnjeni kompleksni fiziološki, biokemijski i humoralni poremećaji,

koji su glavni patogenetski mehanizmi u nastanku i evoluciji kardiorenalnih oštećenja (6).

Kardiorenalni sindrom tip 1 (akutni KRS) nastaje zbog akutnog srčanog zatajenja, koje dovodi do akutnih funkcionalnih i strukturnih oštećenja bubrega (sl. 1).



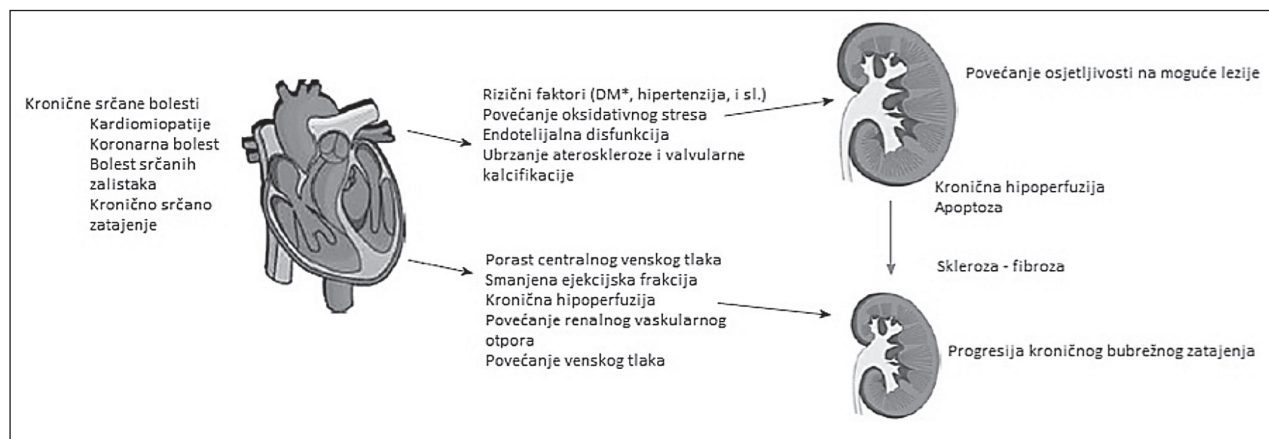
*CVT = centralni venski tlak; **ANP/BNP = atrijski natriuretski peptid/B-tip natriuretski peptid

Sl. 1. Patofiziološki mehanizmi akutnog renalnog sindroma. [prilagođeno prema McCullough P A, Ahmad A. *Cardiorenal syndromes. World J Cardiol.* 2011; 26 (Suppl.1)]

Uzroci nastanka akutnog srčanog zatajenja su mnogobrojni i uzrokovani su hemodinamskim i nehemodinamskim čimbenicima. Čimbenik nastanka akutnog KRS može biti i upotreba pojedinih lijekova (7). Posebno značenje imaju inhibitori enzima konvertaze angiotenzina i blokatori angiotenzinskih, AT-1 receptora. Kod oboljelih osoba sa stopom glomerularne filtracije nižom od 45 mL/min/1,73 m² ove kombinacije lijekova mogu prouzročiti hiperkalijemiju s toksičnim kardiorenalnim oštećenjima (4). Nestereoidni antiinflamatorni lijekovi neselektivno inhibiraju enzim ciklo-oksigenazu te time utječu na sintezu prostanglandina i natriuretskog peptida što posljedično uzrokuje retenciju natrija i vode s pojavom edema i pogoršanjem srčane funkcije (8). Upotreba diuretika Henleove petlje

je izuzetno bitna u tretmanu hipervolemije, ali pogoršava perfuziju bubrega i aktivira sustav renin angiotenzin aldosteron i simpatički živčani sustav. Problem uporabe diuretika je i u pojavi diuretske rezistencije, koja je sama za sebe indikator lošeg ishoda kod pacijenata sa zatajivanjem srca. Potreban je oprez kod liječenja metforminom s obzirom da utječe na pojavu laktične acidoze, koja ima negativni inotropni učinak i doprinosi pogoršanju funkcije srca i bubrega (9).

Kronični kardiorenalni sindrom (KRS tip 2) posljedica je kroničnog zatajivanja srca koje dovodi do progresivnog oštećenja funkcije bubrega (sl. 2).



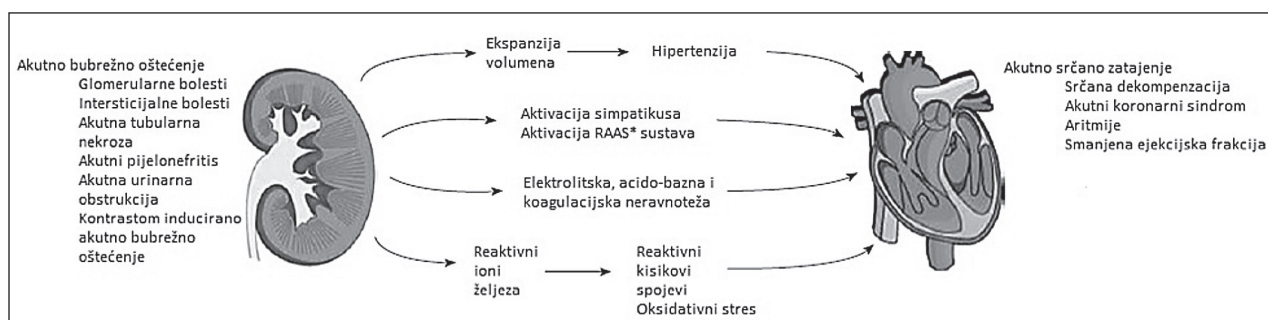
*DM = diabetes mellitus

Sl. 2. Patofiziološki mehanizmi nastanka kroničnog renalnog sindroma. [prilagođeno prema McCullough P A, Ahmad A. *Cardiorenal syndromes. World J Cardiol.* 2011; 26 (Suppl.1)]

Prema dostupnim rezultatima istraživanja velik broj autora je suglasan da je disfunkcija bubrega, koja se javlja u KRS tipa 2, uzrokovana brojnim čimbenicima iako točan mehanizam nastanka još nije u potpunosti razjašnjen (10-14). Navedeni patofiziološki mehanizmi smanjuju osjetljivost na eritropoetin i uzrokuju

anemiju koja dodatno pogoršava srčano zatajenje (15).

Akutni kardiorrenalni, odnosno renokardijalni sindrom (KRS tip 3) karakteriziran je primarnim smanjenjem funkcije bubrega, koja uzrokuje disfunkciju srca ili njegovo oštećenje (sl. 3).



*RAAS = renin-angiotenzin-aldosteron sustav

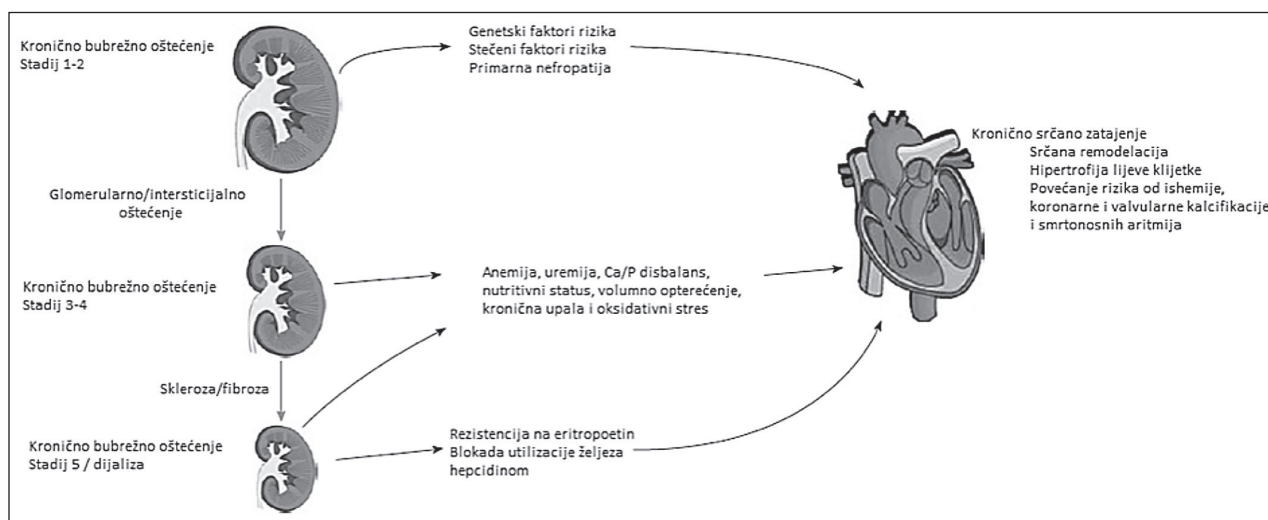
Sl. 3. Patofiziološki mehanizmi akutnog renokardijalnog sindroma. [prilagođeno prema McCullough P A, Ahmad A. *Cardiorenal syndromes. World J Cardiol.* 2011; 26 (Supl.1)]

Patofiziološki mehanizmi ovog tipa KRS su vrlo složeni i još uvijek postoje brojne nepoznanice o mehanizmima njegovog nastanka. Retencija soli i vode pogoduje nastanku hipertenzije s posljedičnim tlačnim opterećenjem srca te dijastoličkim srčanim zatajenjem. U konačnici ishemijska bolest bubrega dovodi do aktivacije upalnih čimbenika i apoptoze koji remete srčanu funkciju.

benika koji deprimiraju miokard i smanjuju njegovu kontraktilnost. Metabolička acidoza uzrokuje plućnu vazokonstrikciju, povećava plućni vaskularni otpor i na taj način doprinosi nastanku desnostranog srčanog zatajenja (16).

Hiperkalijemija pogoduje nastanku aritmija, a uremija može uzrokovati perikarditis te nakupljanje čim-

Kronični renokardijalni sindrom (KRS tip 4) nastaje kao posljedica kronične bubrežne bolesti koja uzrokuje slabljenje srčane funkcije, hipertrofiju lijeve klijetke i/ili povećanje ukupnog kardiovaskularnog rizika (sl. 4).



Sl. 4. Patofiziološki mehanizmi nastanka kroničnog renokardijalnog sindroma. [prilagođeno prema McCullough P A, Ahmad A. *Cardiorenal syndromes. World J Cardiol.* 2011; 26 (Supl.1): 1]

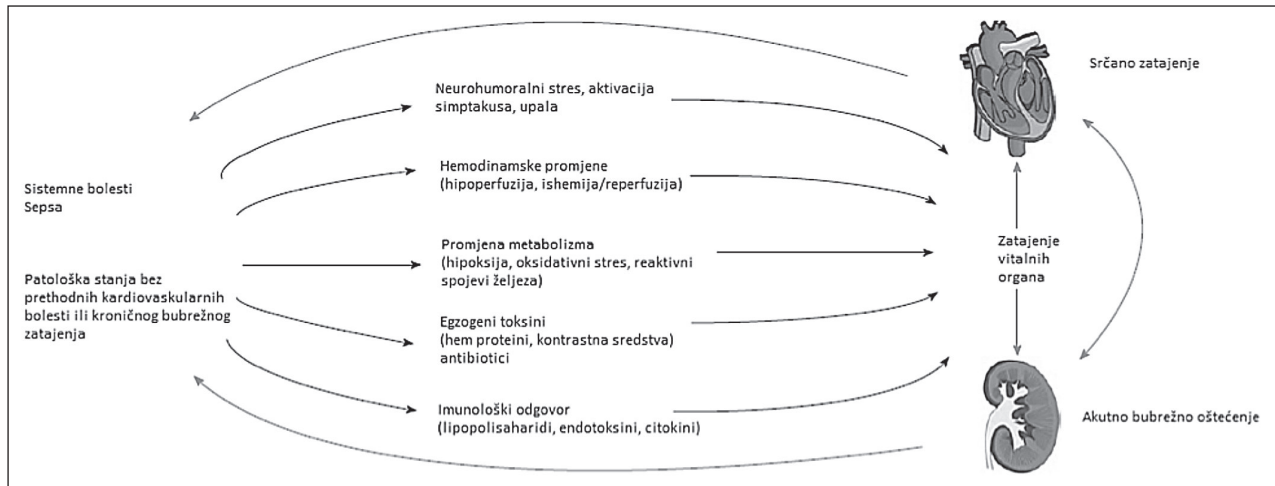
benici rizika koji pogoduju nastanku ishemijske bolesti srca, kroničnog srčanog zatajavanja i hipertrofije lijeve klijetke. Pojava mikroalbuminurije (30 – 300

mg dU) u 24 sata smatra se neovisnim čimbenikom napredovanja bubrežnog oštećenja i kardiovaskularnim čimbenikom rizika. Pojava makroalbuminurije ili klinički manifestne proteinurije označava daljnje

napredovanje bubrežnog oštećenja. Malnutricija, upala i ateroskleroza vrlo su često prisutni u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću. Svako od ovih stanja povezano je s povećanim rizikom kardiovaskularnog pobola i smrtnosti, a istodobna prisutnost sva tri sta-

nja povećava kardiovaskularni rizik za 50 % (17,18).

Sekundarni kardiorenalni sindrom (KRS tip 5) nastaje kao posljedica akutne ili kronične sistemske bolesti, koja dovodi do istodobnog oštećenja srca i bubrega



Sl. 5. Patofiziološki mehanizmi nastanka sekundarnog kardiorenalnog sindroma. [prilagođeno prema McCullough P A, Ahmad A. *Cardiorenal syndromes. World J Cardiol.* 2011; 26 (Supl.1): 1]

Patofiziološki mehanizmi odgovorni za nastanak ovog tipa KRS-a najmanje su razjašnjeni. Sepsa je fulminantni proces karakteriziran sistemskom upalom i endogenom intoksikacijom, sa neadekvatnim odgovorom imunološkog sustava i poremećenim mehanizmima fiziološkog odgovora organizma. Smatra se da je akutno oštećenje bubrega prisutno kod 51 % bolesnika u stanju septičkog šoka s pozitivnom hemokulturom, a rezultat je poremećene hemodinamike u bubregu s posljedičnom ishemijom i oslobađanjem upalnih medijatora (interleukin 1, čimbenik nekroze tumora (TNF), prostaglandini, tromboksan A2) koji imaju ulogu u patogenezi srčanog oštećenja. Složeni patofiziološki mehanizmi dovode do oštećenja srčane funkcije i smanjenja minutnog volumena koji može pogoršavati funkciju bubrega i obrnuto, razvoj bubrežnog zatajenja može dovesti do zatajenja srca. Tako se događaju reakcije koje mogu biti pogubne za oba organa (19).

BIOMARKERI U KARDIORENALNOM SINDROMU

Kardiorenalni biomarkeri su značajni u određivanju tipova kardiorenalnog sindroma jer rano otkrivanje nastanka funkcionalnih i strukturnih oštećenja srca i bubrega, visoko osjetljivim i specifičnim biljezima, omogućava otkrivanje, liječenje i praćenje učinka terapije. Suvremena dijagnostika bolesti kardiovaskularnog sustava i bubrega uključuje veliki broj biljega, ali je još uvijek otvoreno pitanje koji bi se od njih mogli upotrijebiti u procjeni zajedničkog oštećenja srca i bubrega.

Za procjenu strukturnih i funkcionalnih oštećenja srca kao specifični biljezi izdvajaju se natriuretski peptidi i troponin. Do sada je najbolje proučen B natriuretski peptid (BNP) i njegov prekursor N terminalni pro-BNP (NT pro-BNP). Određivanje koncentracije BNP-a i njegovog prekursora imaju najveće značenje u postavljanju dijagnoze zatajenja srca i oni su nezavisni prediktori mortaliteta ovih pacijenata. BNP je povišen i kod pacijenata kod kojih se razvija akutno bubrežno oštećenje kao posljedica akutnog srčanog zatajenja. U kliničkim radu najosjetljiviji biljezi nekroze miokarda su troponin T (cTnT) i visoko senzitivni troponin I (cTnI). Kod pacijenata s nižim kreatinin klirensom, kod kojih postoji subklinička ishemija miokarda, uremijski perikarditis ili miokarditis, dolazi do porasta serumskih vrijednosti troponina. Zato su osjetljivost i specifičnost troponina za dijagnozu akutnog koronarnog sindroma kod pacijenata sa kroničnom bubrežnom bolesti dovedeni u pitanje. Strukturne promjene srčanog mišića kod bolesnika s uremijom potenciraju oslobađanje troponina iz kardiomiocita bez dijagnostičane koronarne bolesti (20).

U procjeni oštećenja bubrežne funkcije, najveće značenje imaju biljezi funkcionalnog oštećenja (kreatinin i cistatin C), a od biljega strukturnih oštećenja KIM-1 (engl. *kidney injury molecule-1*), NGAL (engl. *neutrophil galactinase-associated lipocalin*) i L-FABP (engl. *liver-type fatty acid binding protein*). Serumski kreatinin je najviše korišten biomarker, no do njegova porasta dolazi u trenutku kad je već nastupilo oštećenje bubrega te se danas daje prednost novijim biomarkerima. U kliničkoj praksi se kao pokazatelj funkcionalne spo-

sobnosti bubrega koristi glomerularna filtracija. Određuje se na temelju koncentracije kreatinina u serumu i klirensa kreatinina.

Cistatin C je neglikolizirajući inhibitor cistein proteaze, stvara se u svim stanicama s jezgrom. Iz organizma se odstranjuje putem bubrega na način da prolazi kroz glomerularnu membranu te se zatim resorbira i razgrađuje u proksimalnim tubulima. Na njegovu razinu ne utječu dob, spol, rasa, mišićna masa, upalne bolesti. Njegova uloga kao biomarkera do sada je ispitivana nakon kardiokirurških zahvata, te se pokazao vrlo osjetljivim pokazateljem čak i malih promjena stope glomerularne filtracije. NGAL nalazi se u epitelu bubrega kao i u epitelu mnogih tkiva. U stanjima upale, ishemije, malignih procesa dolazi do njegova porasta u serumu i urinu. Pokazao se i kao vrlo osjetljiv pokazatelj ranog otkrivanja disfunkcije bubrega kod oboljelih od kroničnog zatajenja srca. KIM-1 je protein koji se pojačano nalazi u proksimalnim tubulima kao odgovor na oštećenje ishemijskim ili toksičnim čimbenicima. Pojačano izlučivanje je dobar pokazatelj ranog bubrežnog oštećenja (21).

PREPORUKE ZA PREVENCIJU I LIJEČENJE KARDIORENALNOG SINDROMA U SVJETLU NOVIH PATOFIZIOLOŠKIH SPOZNAJA

Postoje smjernice za liječenje bolesnika sa zatajenjem srca i kroničnom bubrežnom bolesti, ali ne postoje smjernice za liječenje kardiorrenalnog sindroma. Na konferenciji Društva za kvalitetu akutne dijalize (engl. *Acute Dialysis Quality Initiative* - ADQI) konsenzusom su sažete dosadašnje spoznaje o mogućnostima liječenja KRS-a (22).

Inhibitori enzima konverze angiotenzina (ACE-inhibitori) inhibiraju RAAS te se preporuča njihova upotreba s obzirom da smanjuju rizik nagle smrti, smanjuju proteinuriju i progresiju kardiomiopatije. Kontraindicirani su kod GF ispod 20 mL/min, teže hiperkalijemije i proteinurije >6 mg/dl kao i kod hipertenzivnih bolesnika. Primjena ACE-inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora preporuča se za liječenje akutnog i kroničnog KRS-a te kroničnog RKS-a. Primjena ovih lijekova zahtijeva praćenje laboratorijskih parametara bubrežne funkcije.

Retencija vode i soli u oboljelih od KRS-a zahtijeva terapiju diureticima. Diuretici Henleove petlje jedina su skupina lijekova koja se preporučuje u svih pet oblika KRS-a. Oni dovode do natriureze, eliminacije tekućine te održavaju diurezu. Prilikom njihove primjene potreban je oprez jer mogu dovesti do hipotenzije, hipokalijemije, hiponatrijemije i hiperuricemije. Hi-

potenzija može dovesti do pogoršanja bubrežne funkcije ali i do progresije kardiomiopatije. O toj činjenici treba voditi računa i pri standardnoj terapiji zatajivanja srca koja uključuje ACE-inhibitore, blokatore beta adrenergičkih receptora i diuretike. U slučaju rezistencije na diuretike preporuča se primjena ultrafiltracijskih metoda. Iako ultrafiltracija trenutno popravlja bubrežnu funkciju obično se koristi u terminalnom stadiju KRS (23,24).

Blokatori β adrenergičkih receptora imaju značajnu ulogu u terapiji akutnog i kroničnog KRS, ali i u liječenju kroničnog RKS. Njihova primjena u bolesnika sa zatajivanjem srca smanjuje smrtnost, djeluje povoljno na remodelaciju klijetki te prevenira nastanak aritmija. Mogu uzrokovati hipotenziju i bradikardiju (25).

Primjena vazodilatatora (centralnih i perifernih) je poželjna u liječenju s obzirom da uzrokuje sekvestraciju minutnog volumena u venski bazen zbog čega se smanjuje srčano opterećenje uz povećanje udarnog volumena bez simpatikomimetičkog djelovanja koje može uzrokovati maligne aritmije (26,27).

Antagonisti aldosterona imaju svoje mjesto u liječenju KRS-a i RKS-a s obzirom da smanjuju mortalitet u bolesnika sa ZS te preveniraju nastanak fibroze srca i krvnih žila. Pri njihovoj primjeni potrebno je pratiti laboratorijske parametre bubrežne funkcije te razinu kalija u serumu. Inotropni lijekovi u bolesnika s KRS su pokazali umjeren uspjeh. Eritropoetin se pokazao korisnim u bolesnika s KRS jer odgađa progresiju daljnjeg bubrežnog zatajivanja i popravlja funkcionalni status pacijenta sa zatajenjem srca (28).

Sve se više nade polaže u nove lijekove poput levosimendana koji povećava osjetljivost glatke muskulature na kalcij te na taj način ostvaruje inotropni učinak. Njegova upotreba u liječenju bolesnika s KRS pokazala je umjeren uspjeh. Adenozin je također jedan od obećavajućih lijekova no i za njegovu sigurnu primjenu i učinkovitost potrebno je još dodatnih istraživanja (27,29).

Osim medikamentne terapije u liječenju KRS-a važna je i promjena životnih navika. Smanjenje konzumiranja kuhinjske soli, izbjegavanje nesteroidnih anti-reumatika, adekvatna hidracija bolesnika prije kontrastnih pretraga imaju značajnu ulogu u prevenciji nastanka bubrežnog oštećenja. Redovita tjelesna aktivnost, zdrava prehrana, prestanak pušenja, kontrola konzumiranja alkoholnih pića, stroga kontrola arterijskog tlaka uz dugoročan partnerski odnos između bolesnika i njegovog liječnika od važnog su značenja u procesu prevencije i liječenja KRS-a.

ZAKLJUČAK

KRS je jasno definiran i klasificiran što omogućuje prevenciju i specifično liječenje iako patofiziološki mehanizmi KRS-a nisu u potpunosti razjašnjeni. Zbog preklapanja patofizioloških procesa i kliničke slike KRS-a i RKS-a često je teško diferencirati o kojem se sindromu radi no optimalnim dijagnostičkim postupcima i terapijskim intervencijama učestalost kardiovaskularnih komplikacija i napredovanja kronične bubrežne bolesti može se spriječiti ili usporiti. S obzirom da KRS uzrokuje ireverzibilno oštećenje srca i bubrega rani probir bolesnika s povećanim rizikom za nastanak kardiovaskularne ili bubrežne bolesti treba poticati kako bi liječenje pravodobno počelo. Multidisciplinarni pristup u proučavanju i razumijevanju patofiziologije KRS-a uz terapijske preporuke dovest će do poboljšanja kliničkih ishoda.

L I T E R A T U R A

1. Ledoux P. Cardiorenal syndrome. *Avenir Med* 1951; 48: 149-53.
2. Ronco C, Bellomo R, Mc Cullough PA. Cardiorenal syndrome in Critical Care. *Contrib Nephrol* 2010; 165: 9-17.
3. McCullough PA, Ahmad A. Cardiorenal syndromes. *World J Cardiol* 2011; 26 (Supl.1): 1-9.
4. Ronco C, Mc Cullough P, Anker SD i sur. Cardiorenal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010; 31: 703-10.
5. Kociol R, Rogers J, Shaw A. Organ cross Talk in the Critically Ill: The Heart and Kidney. *Blood Purif* 2009; 27: 311-20.
6. Zoccali K, Goldsmith D, Agarwal R i sur. The Complexity of the Cardio-renal Link: Taxonomy, Syndromes and Diseases. *Kidney Int Sup* 2011; 1: 2-5.
7. Bubić I, Zaputović L, Rački S. Kardiorenalni sindrom. *Medicina fluminensis* 2010; 46: 391-402.
8. Prowle JR, Bellomo R. Fluid Administration and the Kidney. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16(Supl. 4): 332-6.
9. Ronco C, Ciccoira M, McCullough PA. Cardiorenal Syndrome Type 1 Pathophysiological Crosstalk Leading to Combined Heart and Kidney Dysfunction in the Setting of Acutely De-compensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1031-42.
10. Shrier RW, Shweta B. The Normal Relationship of the Heart and Kidney. U: Heywood Th J, Burnett JC. *The Cradiorenal Syndrome: A Clinician's Guide to Pathophysiology and Management*. Minneapolis: Cardiotext Publishing, 2012, 1-4.
11. McCullough PA, Kellum JA, Mehta RL, Murray PT, Ronco C. ADQI Consensus on AKI Biomarkers and Cardiorenal Syndromes. *Contrib Nephrol* 2013; 182: 117-36.
12. Cruz DN, Bagashaw SM. Heart-kidney Interaction: Epidemiology of Cardiorenal Syndromes. *Int J Nephrol* 2010; 201:

351-91.

13. Cruz DN, Houseb AA, Schmidt-Ott KM i sur. 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). ADQI Consensus on AKI Biomarkers and Cardiorenal Syndromes. *Contrib Nephrol* 2013; 182: 117-36.
14. Jois P, Mebazaa A. Cardio-renal Syndrome Type 2: Epidemiology, Pathophysiology and Treatment. *Semin Nephrol* 2012; 32: 26-30.
15. Novosel D., Bašić-Jukić N, Makarović Z, Makarović S. Kardiorenalni Sindrom Tip II. *Acta Med Croatica* 2014; 68: 161-65.
16. K/DIGO AKI Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Intern Suppl* 2012; 2: 1-138.
17. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The Malnutrition, Inflammation, and Atherosclerosis (MIA) Syndrome - the Heart of the Matter. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl. 11): 28-31.
18. Rosner MH, Ronco C, Okusa MD. The Role of Inflammation in the Cardio-Renal Syndrome: A Focus on Cytokines and Inflammatory Mediators. *Semin Nephrol*. 2012; 32: 70-8.
19. Thygesen K, Mair J, Katus H i sur. Recommendations for the Use of Cardiac Troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2010; Vol31: 2197-206.
20. Otaki Y, Takahashi H, Watanabe T i sur. Cystatin C-based eGFR is a Superior Prognostic Parameter to Creatinine-based eGFR in Post-endovascular Therapy Peripheral Artery Disease Patients. *Circ J* 2015; 79: 2480-6.
21. Schaub JA, Parikh CR. Biomarkers of Acute Kidney Injury and Associations with Short- and Long-term Outcomes. *F1000 Research* 2016; 24-35.
22. Davenport A, Anker S D, Mebazaa A i sur. ADQI 7: the Clinical Management of the Cardio-Renal syndromes: Work Group Statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2010; 25: 2077-89.
23. Geisberg C, Butler J. Addressing the Challenges of Cardiorenal Syndrome. *Cleve Clin J Med* 2006; 73(Supl. 5): 485-91.
24. Waldum-Grevbo BW. What Physicians Need to Know about Renal Function in Outpatients with Heart Failure. *Cardiology* 2015; 131(Supl2): 130-8.
25. Pollock E, Nowak A. The cardiorenal problem. *Swiss Med Wkly* 2014; 4-144.
26. Chang Seong K. Pharmacologic Management of the Cardio-renal Syndrome. *Electrolyte Blood Press* 2013; 11: 17-23.
27. Bock JS, Gottlieb SS. Cardiorenal Syndrome: New Perspectives. *Circulation* 2010; 121(Supl. 23): 2592-2600.
28. House AA .Pharmacological Management of Cardiorenal Syndromes. *CJASN* 2013; 10: 1808-15.
29. Nieminen M S, Fruhwald S, Heunks LM A i sur. Levosimendan: Current Data, Clinical Use and Future Development. *Heart Lung Vessel* 2013; 5: 227-45.

SUMMARY

PATHOPHYSIOLOGY OF THE CARDIORENAL SYNDROME

I. BALINT, J. VUČAK¹, N. BAŠIĆ-MARKOVIĆ², D. KLARIĆ³ and V. AMERL ŠAKIĆ⁴

Family Medicine Office, Strmec Samoborski, ¹Family Medicine Office, Zadar, ²Family Medicine Office, Rijeka, ³Zadar General Hospital, Department of Nephrology, Dialysis Center, Zadar and ⁴Family Medicine Office, Zagreb, Croatia

Cardiorenal syndrome, a complex pathophysiological disorder of both the heart and kidneys, is a condition in which acute or chronic damage to one organ can lead to acute or chronic dysfunction of the other organ. Depending on primary organ dysfunction and disease duration, there are five different types of cardiorenal syndrome. Type 1 cardiorenal syndrome (acute cardiorenal syndrome) is defined as acute kidney injury caused by sudden decrease in heart function. Type 2 cardiorenal syndrome (chronic cardiorenal syndrome) refers to chronic kidney disease linked to chronic heart failure. Type 3 cardiorenal syndrome (acute renocardial syndrome) is caused by acute kidney injury that leads to heart failure. Type 4 cardiorenal syndrome (chronic renocardial syndrome) includes chronic heart failure due to chronic kidney disease. Type 5 cardiorenal syndrome (secondary cardiorenal syndrome) is reversible or irreversible condition marked by simultaneous heart and kidney insufficiency, as a result of multiorgan disease such as sepsis, diabetes mellitus, sarcoidosis, amyloidosis, etc. The pathophysiological patterns of cardiorenal syndrome are extremely complicated. Despite numerous publications, perplexed physiological, biochemical and hormonal disturbances as parts of the main pathogenic mechanisms of cardiorenal syndrome remain obscure. Even though there are guidelines for the treatment of patients with heart failure and chronic kidney disease, similar guidelines for the treatment of cardiorenal syndrome are lacking. In everyday practice, it is crucial to diagnose cardiorenal syndrome and use all diagnostic and therapeutic procedures available to prevent or alleviate kidney and heart failure.

Key words: cardiorenal syndrome, pathophysiology, treatment