

TESTUL DE EFORT CARDIOPULMONAR ÎN SINDROMUL CARDIORENAL

MINODORA TEODORU¹, IOAN MANIȚIU², LIANA BERA³, ADRIAN TEODORU⁴

^{1,2,3,4}Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu

Cuvinte cheie: test de efort cardiopulmonar, insuficiență cardiacă, insuficiență renală

Rezumat: Introducere: Sindromul cardiorenal este o patologie heterogenă cu importante semnificații prognostice atunci când este prezent. Scopul lucrării: Prin acest studiu ne propunem identificarea unora dintre factorii de risc ce influențează prognosticul acestor pacienți. Materiale și metode: S-a analizat un lot de 85 de pacienți cu insuficiență cardiacă internați în Centrul Cardiologic Monzino din Milano într-o perioadă de 3 luni. S-a calculat rata filtrării glomerulare (RFG) utilizând ecuația MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) și s-a măsurat consumul maxim de oxigen (VO_2max) în timpul testului de efort cardiopulmonar. Rezultate: VO_2max a fost semnificativ scăzut în funcție de valoarea RFG. Pacienții cu $RFG < 30ml/min/1,73m^2$ au avut mai mulți factori de risc majori (vârsta avansată, clasa NYHA 4, anemie, diabet zaharat, $BNP > 600pg/dl$, $VO_2max < 14ml/kg/min$) față de cei cu RFG mai mare. Concluzii: Prezența sindromului cardiorenal se asociază cu o incidență crescută a factorilor de risc majori cardiovasculari și cu o performanță scăzută la efort.

Keywords: cardiopulmonary exercise testing, cardiac failure, renal failure

Abstract: Introduction: The cardiorenal syndrome (CRS) is a heterogeneous pathology with important prognostic significance when present. Aim of the study: In this study, we aimed at identifying some of the risk factors influencing the prognosis of CRS patients. Materials and Methods: We analyzed 85 patients with heart failure hospitalized in Monzino Cardiology Centre in Milan during a 3-month period. The glomerular filtration rate (GFR) was calculated using the MDRD equation (Modification of Diet in Renal Disease) and maximal oxygen consumption (VO_2max) was measured during cardiopulmonary exercise testing. Results: VO_2max was significantly decreased correspondingly to the decrease of the GFR. Patients with a $GFR < 30ml/min/1,73m^2$ had more major risk factors (advanced age, NYHA class 4, anemia, diabetes, $BNP > 600pg/ml$, $VO_2max < 14ml/kg/min$) than the patients with higher GFR. Conclusions: The presence of cardiorenal syndrome is associated with an increased incidence of major cardiovascular risk factors and a poor performance during exercise.

INTRODUCERE

Insuficiența cardiacă reprezintă o afecțiune cu o prevalență în continuă creștere datorită dezvoltării unor tratamente performante ale afecțiunilor cardiace. Se observă prelungirea supraviețuirii pacienților cu aceste patologii precum și prezența bolilor asociate din ce în ce mai frecvente.(1,2) Deseori insuficiența cardiacă coexistă cu insuficiența renală cronică (IRC), aceasta fiind o cauză sau o consecință a patologiei cardiace. A fost descris astfel un nou sindrom, sindromul cardiorenal (SCR), heterogen ca definire și mecanisme fiziopatologice.

SCOP

Este binecunoscută legătura dintre scăderea ratei filtrării glomerulare și mortalitatea crescută în insuficiența cardiacă.(3) Lucrarea își propune identificarea unora dintre factorii de risc ce determină acest prognostic sever în sindromul cardiorenal.

S-a studiat un lot de pacienți cu insuficiență cardiacă și diferite grade ale afectării funcției renale din punct de vedere ai parametrilor biologici și ai testului de efort cardiopulmonar. S-a urmărit mai ales existența unei corelații între gradul afectării renale și performanța la efort a acestora, mecanismul limitării capacității de efort, precum și o corelație cu ceilalți parametri urmăriți.

MATERIAL ȘI METODĂ DE LUCRU

Populația de studiu

Studiul actual este realizat prospectiv pe un lot de 85 pacienți internați în Centrul Cardiologic Monzino din Milano în perioada iulie-septembrie 2011, pacienți diagnosticați cu insuficiență cardiacă.

Criteriile de includere au permis selectarea pacienților stabili clinic, cu insuficiență cardiacă clasa NYHA 2-4, aflați sub tratament standard al insuficienței cardiace conform ghidurilor în vigoare.(4) Criteriile de excludere au cuprins comorbidități ce nu au permis efectuarea testului de efort și evenimente cardiovasculare majore în ultimele 6 luni.

S-au înregistrat datele demografice și antecedentele personale patologice ale pacienților incluși. Pacienții au fost investigați în această clinică după protocoalele existente, fiind înregistrate analizele de laborator și testul de efort cardiopulmonar.

Parametri biologici

Au fost determinați și parametri biologici de tipul: creatinină, uree (valori normale $< 50mg/dl$), acid uric (valori normale $< 7mg/dl$), BNP (valori normale $< 100pg/ml$), hemoglobina (valori normale $> 13,5 g/dl$), toate determinate în cadrul laboratorului clinic.

Analizele de laborator au urmărit evaluarea gradului de afectare a funcției renale prin estimarea ratei filtrării

¹Autor corespondent: Minodora Teodoru, B-dul Corneliu Coposu, Nr. 2-4, Sibiu, România, E-mail: dbedreaga@yahoo.com, Tel: +40788 482562
 Articol intrat în redacție în 18.12.2012 și acceptat spre publicare în 11.02.2013
 ACTA MEDICA TRANSILVANICA Martie 2013;2(1):49-52

ASPECTE CLINICE

glomerulare (RFG), calculată prin formula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease):(5)

$$RFG = 186 \times [\text{creatinina serică}]^{-1.154} \times [\text{vârsta}]^{-0.203} \times [0.742 \text{ în caz de sex feminin}]$$

Conform clasificării National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (5), valorile astfel calculate au folosit la definirea stadiilor afectării funcției renale astfel: RFG ≥ 90 ml/min/1,73 m² (stadiul I de disfuncție renală), 60-89 ml/min/1,73 m² (stadiul II), 30-59 ml/min/1,73 m² (stadiul III), 30-15 ml/min/1,73 m² (stadiul IV), <15 ml/min/1,73 m² (stadiu V). Pacienții cu RFG ≤ 60 ml/min/1,73 m² au fost considerați ca având o afectare semnificativă a funcției renale și au fost diagnosticați ca având SCR.

Testul de efort cardiopulmonar

Pacienții au efectuat test de efort cardiopulmonar maximal sau limitat de simptome, pe cicloergometru, cu sarcină incrementală.(6) Pacienții au fost monitorizați ECG în 12 derivații în timpul efortului și tensiunea arterială a fost măsurată înaintea, în timpul și după încetarea efortului. Frecvența cardiacă a fost măsurată înaintea începerii testului și la efortul maxim. Au fost măsurate respirație cu respirație consumul de oxigen (VO₂), producția de bioxid de carbon (VCO₂) și ventilației minut (VE). Aparatul a fost calibrat zilnic pentru analiza gazelor înaintea efectuării testărilor de efort. Pragul anaerob derivat din măsurători ventilatorii a fost determinat prin metoda pantei în V (6), estimând momentul apariției acidozei metabolice.

De asemenea a fost calculat pulsul de O₂ ca raportul dintre VO₂ și frecvența cardiacă, reflectând volumul bătaie și consumul de oxigen la fiecare contracție. A fost calculat și coeficientul respirator (RQ), ca fiind raportul VCO₂ și VO₂, o valoare > 1,1 semnificând un test de efort maximal. Rezerva respiratorie este măsurată ca raportul dintre VE și VO₂. S-a calculat și raportul VE/VCO₂ ca expresie a existenței unei afectări vasculare pulmonare.

Pentru definirea mecanismului limitării capacității de efort s-au studiat toți acești parametri și astfel s-au definit cauzele limitării ca fiind cardiace, respiratorii sau prin decondiționare.

Analiza statistică

Caracteristicile studiate au fost exprimate numeric, au fost calculate mediile aritmetice și caracteristicile calitative au fost exprimate procentual. A fost utilizat coeficientul de corelație Pearson al cărui semn arată sensul relației dintre variabile. Semnul plus al valorii t arată o legătură directă, iar semnul minus arată o legătură inversă.

Modelul linear a fost utilizat pentru a studia variabilele urmărite raportându-le la RFG ca variabilă dependentă. Valoarea p<0,05 a fost considerată statistic semnificativă.

REZULTATE

Caracteristici demografice ale populației de studiu

Din numărul total de 85 de pacienți luați în studiu a existat un număr semnificativ mai mare de bărbați incluși. Vârsta medie a pacienților a fost de 68 de ani, aproximativ 30% dintre pacienți aveau vârsta >75 ani, delimitând astfel o populație de pacienți cu risc crescut de evenimente cardiovasculare. S-a observat o relație semnificativ statistică între avansarea în vârstă și scăderea RFG (tabelul nr. 1).

Toate caracteristicile lotului au fost exprimate în funcție de nivelul RFG. Astfel, populația de studiu a fost delimitată în patru categorii, în funcție de RFG conform clasificării National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (5), fără a se observa existența pacienților cu RFG <15ml/min/1,73m².

Tabelul nr. 1. Caracteristicile clinice ale lotului

Caracteristici clinice	Stadiul RFG					P
	Total	I	II	III	IV	
Vârsta, ani	68.30	57.00	64.54	71.45	72.00	0.023
Vârsta >75 ani	29.41	0	16.12	42.85	25.00	0.031
Feminin, %	27.06	100	3.22	35.72	37.5	0.001
Masculin, %	72.94	0	96.78	64.28	62.5	0.001
TA sistolică, mmHg	122.25	112	121	133	123	0.121
TA diastolică, mmHg	72.5	71	73	71	75	0.213
BMI, kg/m ²	32.25	34.00	33.00	33.00	29.00	0.091
Clasa NYHA (2/3/4), %	62/31/7	61/32/7	65/30/5	60/34/6	63/29/8	0.08/0.12/0.32
FC repaus, bpm	61.00	62.00	64.00	60.00	59.00	0.381
Boli asociate %						
HTA	27.05	90.00	74.19	69.04	50.00	0.211
Valvulopatii	70.58	0	25.81	28.57	12.5	0.340
CMD	24.71	0	12.9	4.76	25.00	0.249
CIC	9.41	0	0	4.76	12.5	0.278
Diabet zaharat	3.53	0	25.81	26.19	12.5	0.389
AVC	23.53					
BPOC						

HTA - Hipertensiune arterială, CMD - Cardiomiopatie dilatativă, CIC - Cardiopatie ischemică cronică, AVC - Accident vascular cerebral, BPOC - Bronhopneumopatie cronică obstructivă, BMI - indicele de masă corporală, FC - frecvența cardiacă

Caracteristici clinice

Pacienții studiați au prezentat o valoare medie a tensiunii arteriale sistolice și diastolice fără variații semnificativ statistice în funcție de RFG. Clasa funcțională NYHA desemnată de către medicul curant a fost predominant clasa 2 la toate stadiile de IRC. În tabelul nr. 1 sunt prezentați factorii de risc pentru insuficiență cardiacă și insuficiență renală, precum și bolile asociate cu o distribuție asemănătoare celor patru stadii ale RFG, astfel încât profilul de risc și de patologie asociată este similar.

Tabelul nr. 2. Caracteristicile de laborator ale lotului

Caracteristici laborator	Stadiul RFG					P
	Total	I	II	III	IV	
Creatinină, mg/dl	1.43	0.90	1.12	1.49	2.64	0.009
RFG, ml/min/1,73m ²	52.20	92.00	66.90	43.26	22.25	0.001
Uree, mg/dl	68.22	49.00	50.52	68.07	147.25	0.005
Acid uric, mg/dl	7.33	4.70	7.71	8.34	9.11	0.027
BNP, pg/ml	499.60	191.00	294.44	617.74	809.00	0.049
Hb, g/dl	12.74	13.00	13.09	12.49	12.49	0.034

RFG - rata filtrării glomerulare, BNP - peptidul natriuretic tip B, Hb - hemoglobină

Caracteristici de laborator

Parametrii biologici studiați sunt prezentați în tabelul nr. 2, observându-se că valoarea medie a creatininei este de 1,43 mg/dl și valoarea medie a RFG este de 52,2 ml/min/1,73m². S-au observat valori crescute semnificativ statistic ale ureei și acidului uric corespunzător stadiilor RFG. Valorile BNP sunt crescute proporțional cu scăderea RFG, astfel încât stadiul IV prezintă valori semnificativ crescute față de celelalte stadii. Valoarea medie a hemoglobinei este de 12,74 g/dl,

ASPECTE CLINICE

corespunzător prezenței anemiei, cu valori scăzute, însă ne semnificativ statistic, corespunzător stadiului trei și patru de IRC.

Tabelul nr. 3. Caracteristicile testului de efort cardiopulmonar ale lotului

Caracteristici Test de efort	Stadiul RFG					P
	Total	I	II	III	IV	
VO ₂ max, % VO ₂ prezis	63.26	98.00	65.23	55.93	45.60	0.033
VO ₂ max < 14 ml/kg/min, %	8.70	0	3.22	7.14	37.50	0.001
VO ₂ la AT, % VO ₂ prezis	37.11	45.00	40.60	33.00	32.66	0.021
Puls O ₂ , ml/b	86.61	95.00	91.26	82.31	74.4	0.004
Fcmax, % FC prezisă	73.27	70.00	70.94	72.28	79.00	0.001
RV, %	43.80	50.00	43.48	45.76	31.83	0.001
VE/VCO ₂ , panta	28.76	25.00	26.74	31.52	28.33	0.001
RQ	1.11	1.10	1.13	1.10	1.07	0.122
Limitare cardiacă, %	38.00	0	25.00	33.33	25.00	0.063
Limitare pulmonară, %	4.00	0	3.22	2.40	25.00	0.036
Limitare prin deconținere, %	42.00	0	37.80	62.90	47.50	0.034
Respirație periodică, %	12.00	0	13.40	12.00	12.50	0.213

VO₂max - consumul maxim de oxigen în timpul testului de efort, AT - pragul anaerob, Fcmax - frecvența cardiacă maximă în timpul efortului, RV - rezerva ventilatorie, VE - ventilația minut, VCO₂ - volumul de bioxid de carbon, R - coeficient respirator

Caracteristicile testului de efort cardiopulmonar (TECP)

Pacienții urmăriți au efectuat un TECP limitat de simptome ai cărui parametri sunt expuși în tabelul nr. 3. Se poate observa că valorile medii ale VO₂ max au scăzut progresiv coresponzător stadiului de afectare a RFG, cele mai scăzute fiind coresponzătoare pacienților din stadiul IV. Pulsul oxigenului a fost semnificativ mai scăzut în stadiile avansate ale scăderii RFG. Rezerva respiratorie a fost mai scăzută în stadiile IV de afectare a RFG, alături de existența unei afectări a rezistenței vasculare pulmonare exprimate prin raportul VE/VCO₂, ambii parametri menținându-se însă în limite normale.

Valorile RQ au fost comparabile în toate grupurile de pacienți, ceea ce arată un efort similar și o atingere a pragului anaerob echivalentă în toate grupurile.

Mecanismul care a determinat limitarea capacității funcționale și care a dus la oprirea testului de efort a fost la majoritatea pacienților cel al deconținării și al limitării cardiace, cu incidență maximă în stadiul III al RFG. În stadiul IV de afectare renală se observă existența unei limitări de cauză pulmonară semnificativ statistic.

Un aspect interesant a fost cel determinat de prezența respirației periodice ca marker de prognostic negativ. S-a observat că există o corelație semnificativă între prezența respirației periodice și limitarea efortului de cauză cardiacă, fără a se putea observa o corelație cu celelalte cauze (pulmonară, vasculară sau deconținere).

De asemenea, s-a studiat relația dintre BNP și performanța la efort definită prin VO₂max și performanța cardiacă definită prin pulsul de O₂. Coeficientul Pearson este negativ și relația este semnificativă statistic în ambele cazuri pentru orice valoare a RFG (tabel nr. 4), ceea ce reflectă importanța determinării valorilor BNP în stabilirea

prognosticului pacienților cu insuficiență cardiacă. S-a observat că valorile de peste 600 pg/ml sunt asociate cu prezența SCR.

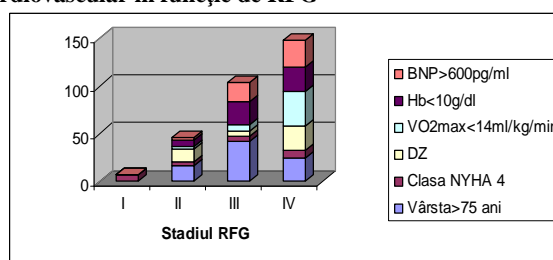
Tabelul nr. 4. Stratificarea valorilor BNP

BNP, pg/ml	Stadiu RFG					P Likelihood ratio
	Total, %	I, %	II, %	III, %	IV, %	
<100	14.11	25.00	25.80	7.10	0	0.000
100-300	14.11	75.00	10.20	11.90	12.50	
300-600	28.23	0	54.80	14.30	12.50	
600-900	24.70	0	9.20	38.10	25.00	
>900	18.80	0	0	28.60	50.00	

BNP - peptidul natriuretic tip B, RFG - rata filtrării glomerulare

În urma studierii datelor clinice și paraclinice în funcție de RFG se poate observa o pondere crescută a factorilor de risc la pacienții cu cea mai mare afectare RFG. Într-adevăr, analiza factorilor majori de risc a demonstrat o proporție crescută a vârstei avansate și anemiei în stadiul III al RFG și o proporție crescută a VO₂max scăzut, anemiei, valorilor crescute ale BNP și diabetului în stadiul IV (figura nr. 1). În stadiul I se observă prezența a cel mult unui factor de risc major, cu creșterea proporțională până în stadiul IV, când toți cei șase factori de risc sunt prezenți simultan la 25% dintre pacienți.

Figura nr. 1. Densitatea factorilor majori de risc cardiovascular în funcție de RFG



DZ - diabet zaharat, VO₂max - consumul maxim de oxigen, Hb hemoglobină, BNP - peptidul natriuretic tip B

DISCUȚII

Acest studiu și-a propus evidențierea profilului de risc al pacientului cu sindrom cardiorenal. Am dorit integrarea informațiilor rezultate în urma observațiilor clinice, a investigațiilor biologice și a performanței la efort. Loturile de pacienți au avut aceleași caracteristici clinice, fără a fi evidențiate diferențe semnificative între acestea, cu excepția vârstei și a sexului. Se cunoaște importanța influenței vârstei asupra funcției renale și declinul RFG de 10% în fiecare decadă de vârstă.(7) În studiul nostru a existat o diferență de 38 ani între extremele de vârstă, cu cea mai mare pondere a vârstei avansate în categoria III a RFG.

Valorile BNP prezintă o creștere semnificativă coresponzător alterării funcției renale, evidențind astfel creșterea gradului de insuficiență cardiacă odată cu creșterea afectării renale. Această valoare a BNP-ului se manifestă dincolo de clasa funcțională NYHA, care nu a prezentat variații semnificative între grupuri și în contextul în care afectarea pulmonară este prezentă la un număr important de pacienți. Valorile prognostice crescute ale BNP sunt cunoscute în insuficiența cardiacă (8,9), însă nu a fost studiată o valoare prag cu semnificație prognostică în sindromul cardiorenal. Prin acest studiu noi am identificat valori crescute ale BNP peste 600pg/ml

care se corelează cu prezența SCR și valori peste 900pg/ml care s-au corelat semnificativ cu gradul IV al afectării RFG.

Din studiile efectuate până în prezent s-a observat că parametrul de efort cu cea mai mare importanță prognostică este VO₂max (10), valori care și în studiul nostru s-au corelat semnificativ cu profilul de risc crescut al pacienților, respectiv cu o RFG în scădere. Și pulsul de O₂ a avut aceeași distribuție, arătând o afectare a performanței cardiace la pacienții cu alterarea progresivă a RFG. Limitarea efortului s-a datorat în principal cauzelor cardiace și decon condiționării, ceea ce confirmă profilul pacientului cu insuficiență cardiacă. Acești pacienți au o capacitate de efort scăzută atât datorită afectării funcției de pompă cardiacă și a scăderii debitului cardiac, cât și datorită inactivității ce apare într-o boală cronică. De asemenea, alterarea funcției renale duce la creșterea uremiei, retenție hidrosalină și acidoză metabolică cu accentuarea simptomatologiei insuficienței cardiace și scăderea funcției sistolice ventriculare stânga.(11) Influența tulburărilor hormonale și nivelul scăzut de eritropoetină duc la apariția anemiei și la scăderea în plus a performanței de efort prin fenomene de remodelare ventriculară și prin alterarea oxigenării periferice corespunzătoare.(12,13) Limitarea cardiacă a fost preponderentă în stadiul III RFG probabil deoarece în acest stadiu s-au aflat pacienții cu vârsta cea mai avansată.

Studiind factorii de risc și factorii prognostici cei mai importanți rezultați în urma analizei acestui grup de pacienți, am căutat ponderea lor în cadrul celor patru stadii ale RFG: vârsta avansată, diabetul zaharat, clasa NYHA a insuficienței cardiace, prezența unui VO₂ max scăzut, anemia moderată și valori crescute ale BNP. Încărcătura acestor factori de risc majori este mult mai mare în cazul stadiului IV, când este prezentă și o proporție semnificativ mai mare de pacienți cu toți acești 6 factori prezenți simultan, cu dovezi în plus că insuficiența renală avansată reprezintă un status cu risc cardiovascular crescut pentru pacienții cu insuficiență cardiacă.

Toate aceste observații sugerează necesitatea dezvoltării unui scor care să includă parametrii clinici și paraclinici ușor de obținut care să stratifice suplimentar riscul de evenimente cardiovasculare în cazul pacienților cu insuficiență cardiacă.

Acest studiu a cuprins pacienți cu sindrom cardiorenal cronic, fără a fi urmărite însă cauzele deteriorării funcției renale și contextul patologiei renale în care aceasta a apărut. De asemenea stadiile I și II ale RFG nu au fost investigate cu privire la existența dovezilor de afectare renală, cum ar fi proteinuria. Pacienții nu au fost urmăriți din punctul de vedere al tratamentului urmat, necunoscându-se ponderea medicației utilizate în stabilirea prognosticului pacienților.

CONCLUZII

Prezența sindromului cardiorenal și reducerea ratei filtrării glomerulare se asociază cu o incidență crescută a factorilor de risc majori cardiovasculari și cu o performanță scăzută la efort.

Notă:

Cercetări realizate în cadrul proiectului POSDRU/88/1.5/S/60370 Integrarea cercetării românești în contextul cercetării europene-burse doctorale cofinanțat din Fondul Social European prin Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane 2007 – 2013.

REFERINȚE

1. 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 Heart Failure (REACH) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:60-69.

2. Szczech LA, Harmon W, Hostetter TH, Klotman PE, Powe NR, Sedor JR et al. World Kidney Day 2009: Problems and challenges in the emerging epidemic of kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:453-455.
3. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and metaanalysis. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1987-1996.
4. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008, *European Heart Journal.* 2008;29:2388-2442.
5. Vassalotti JA, Stevens LA, Levey AS. Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2007;50:169-180.
6. Bensimhon DR, Leifer ES, Ellis SJ, Fleg JL, Keteyian SJ, Piña IL, et al. HF-ACTION Trial Investigators: Reproducibility of peak oxygen uptake and other cardiopulmonary exercise testing parameters in patients with heart failure (from the Heart Failure and a Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training). *Am J Cardiol.* 2008;102:712-717.
7. Hawkins S, Wiswell R. Rate and mechanism of maximal oxygen consumption decline with aging: implications for exercise training. *Sports Med.* 2003;33:877-888.
8. Maisel A, Mueller C, Adams K Jr. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:824-39.
9. Lainskak M, Haehling S von, Anker SD. Natriuretic peptides and other biomarkers in chronic heart failure: from BNP, NT-proBNP and MR-proANP to routine biochemical markers. *Int J Cardiol.* 2009;3:303-311.
10. Peter A. McCullough, Barry A. Franklin, Eric Leifer, Gregg C. Fonarow, Impact of Reduced Kidney Function on Cardiopulmonary Fitness in Patients with Systolic Heart Failure, *Am J Nephrol.* 2010;32:226-233.
11. Weisensee D, Schnaars Y, Schoeppe W, Bereiter-Hahn J, Löw-Friedrich I. Potential uremic toxins modulate energy metabolism of cardiac myocytes in vitro. *Exp Nephrol.* 1997;5:194-200.
12. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Vitamin D insufficiency in congestive heart failure: why and what to do about it? *Heart Fail Rev.* 2006;11:25-33.
13. Smith K, Semple D, Bhandari S, Seymour AM. Cellular basis of uraemic cardiomyopathy: a role for erythropoietin? *Eur J Heart Fail.* 2009;11:732-738.