

volume 13

ISSUE 1

2025 marzo



SOCIETÀ
SCIENTIFICA
DI MEDICINA
INTERNA

FADOI

FEDERAZIONE
DELLE ASSOCIAZIONI
DEI DIRIGENTI
OSPEDALIERI
INTERNISTI

QUADERNI

dell'Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital
and Internal Medicine*

Editor in Chief
Michele Meschi

The official journal of the Federation of Associations
of Hospital Doctors on Internal Medicine (FADOI)

La sindrome cardio-nefro-metabolica

Guest Editors: Andrea Montagnani, Dario Manfellotto

EDITOR-IN-CHIEF

Michele Meschi, *UOC Medicina Interna a Indirizzo Diabetologico, Azienda USL Modena, Italy*

PRESIDENTE NAZIONALE FADOI

Francesco Dentali, *Varese, Italy*

PRESIDENTE FONDAZIONE FADOI

Dario Manfellotto, *Roma, Italy*

EDITOR-IN-CHIEF

ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE E ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE - QUADERNI

Michele Meschi, *Modena, Italy*

ASSOCIATE EDITORS

Laurent Bertoletti, *Saint-Étienne, France*
Benhood Bikdeli, *New Haven, USA*
Alessandra Bura Riviere, *Toulouse, France*
Francesco Dentali, *Varese, Italy*
Antonio Gasbarrini, *Roma, Italy*
David Jiménez Castro, *Madrid, Spain*
Egidio Imbalzano, *Messina, Italy*
Vittorio Maio, *Philadelphia, USA*
Giuseppe Mancia, *Milano, Italy*
Dario Manfellotto, *Roma, Italy*
Lucia Mazzolai, *Lausanne, Switzerland*

EDITORIAL BOARD

Mario Angelico, *Roma, Italy*
Giuseppe Camporese, *Padova, Italy*
Edoardo Carretto, *Reggio Emilia, Italy*
Pierpaolo Di Micco, *Napoli, Italy*
Luigi Gennari, *Siena, Italy*
Paola Gnerre, *Acqui Terme (AL), Italy*
Luca Miele, *Roma, Italy*
Andrea Montagnani, *Grosseto, Italy*
Alberto Palazzuoli, *Siena, Italy*
Antonello Pani, *Cagliari, Italy*
Ombretta Para, *Firenze, Italy*
Paola Piccolo, *Roma, Italy*
Fulvio Pomerio, *Verduno (CN), Italy*
Giuseppe Regolisti, *Parma, Italy*
Giovanni Maria Rossi, *Parma, Italy*
Massimo Siciliano, *Roma, Italy*
Antonio Spanevello, *Tradate (VA), Italy*
Bruno Sposato, *Grosseto, Italy*
Flavio Tangianu, *Varese, Italy*

ADVISORY BOARD

Dimitriy Arioli, *Modena, Italy*
Valentina Bambara, *Catanzaro, Italy*
Vanessa Bianconi, *Perugia, Italy*
Pietro Bocchi, *Fidenza (PR), Italy*
Aldo Bonaventura, *Varese, Italy*
Roberta Buso, *Treviso, Italy*
Maurizio Cavalieri, *Chiavari (GE), Italy*
Paolo Fraticelli, *Ancona, Italy*
Fernando Gallucci, *Napoli, Italy*
Angelo Cosimo Gioia, *Giulianova (TE), Italy*
Riccardo Mancini, *Gorizia, Italy*
Alberto Maino, *Trento, Italy*
Simone Meini, *Pontedera (PI), Italy*
Roberto Nersita, *IS, Italy*
Matteo Nicoletto, *Verduno (CN), Italy*
Nicola Parenti, *Bologna, Italy*
Eleonora Pistella, *Roma, Italy*
Maurizio Renda, *Cefalù (PA), Italy*
Paola Giustina Maria Simeone, *Chieti, Italy*
Carmine Siniscalchi, *Parma, Italy*

Società Scientifica FADOI - Organigramma

PRESIDENTE NAZIONALE

Francesco Dentali

PRESIDENTE ELETTO

Andrea Montagnani

PAST PRESIDENT

Dario Manfellotto

SEGRETARIO

Flavio Tangianu

STAFF DI SEGRETERIA

Maria Gabriella Coppola
Nicola Mumoli
Ombretta Para

TESORIERE

Roberto Risicato

COORDINATORE COMMISSIONE GIOVANI

Davide Carrara

RESPONSABILI RAPPORTI CON LE REGIONI

Franco Mastroianni
Salvatore Lenti (*Vice*)

RESPONSABILE RAPPORTI FADOI/ANÍMO

Tiziana Marcella Attardo

EDITOR-IN-CHIEF

“ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE” e
“ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE - QUADERNI DI
MEDICINA INTERNA”

Michele Meschi

COMITATO EDITORIALE

“ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE” e
“ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE - QUADERNI DI
MEDICINA INTERNA”

Giorgio Vescovo
Roberto Nardi

RESPONSABILI EDIZIONI ON LINE E INIZIATIVE SPECIALI

Michele Meschi
Pierpaolo Di Micco
Andrea Fontanella (*MEDICINA33*)
Giuliano Pinna (*AGGIORN@FADOI*)

RESPONSABILI SITO WEB E COMUNICAZIONE SOCIAL

Matteo Giorgi Pierfranceschi
Claudia Tieri
Giuseppe Oteri

RESPONSABILE SISTEMA GESTIONE QUALITÀ

Franco Berti

DATA PROTECTION OFFICER (DPO)

Domenico Panuccio

CONSULTA DEI PRESIDENTI

Sandro Fontana
Salvatore Di Rosa
Ido Iori
Antonino Mazzone
Carlo Nozzoli
Mauro Campanini
Andrea Fontanella
Dario Manfellotto

PRESIDENTE FONDAZIONE

Dario Manfellotto

COORDINATORE

Filippo Pieralli

SEGRETARIO

David Terracina

**COORDINATORE SCIENTIFICO CENTRO STUDI
FONDAZIONE FADOI**

Stefano Alvergnà

**DIREZIONE DIPARTIMENTO FORMAZIONE E
AGGIORNAMENTO**

Paola Gnerre

Maurizio Ongari (*Segretario e Responsabile Scientifico del provider
ECM*)

DIREZIONE DIPARTIMENTO RICERCA CLINICA

Fulvio Pomero

Paola Piccolo (*Segretaria*)

DELEGATI EFIM

(European Federation of Internal Medicine)

Antonio Brucato

Lorenza Lenzi

Gabriele Vassallo (*Giovani*)

Filomena Pietrantonio (*Tesoriere*)

PRESIDENTE ANÍMO

Letizia Tesei

QUADERNI - Italian Journal of Medicine

LA SINDROME CARDIO-NEFRO-METABOLICA

Guest Editors: *Andrea Montagnani, Dario Manfellotto*

RASSEGNE

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Introduzione | 1 |
| M. Meschi, D. Manfellotto, A. Montagnani | |
| Aspetti clinici e diagnostici della <i>cardiovascular-kidney-metabolic syndrome</i> . . | 2 |
| A. Montagnani, A. Rustici, M. Caselli | |
| Perché parlare di <i>cardiovascular-kidney-metabolic syndrome</i> e di <i>chronic cardiovascular-kidney disorder</i>? | 8 |
| C. Zoccali, F. Mallamaci | |
| L'approccio terapeutico alla <i>cardiovascular-kidney-metabolic syndrome</i> . . . | 13 |
| T.M. Attardo | |

Introduzione

Michele Meschi,¹ Dario Manfellotto,² Andrea Montagnani³

¹Unità Operativa Complessa di Medicina Interna a Indirizzo Diabetologico, Dipartimento dell'Integrazione, Azienda Unità Sanitaria Locale di Modena; ²Ospedale Isola Tiberina - Gemelli Isola, Roma, ³UOC Medicina Interna, Ospedale Misericordia, Grosseto, Italia

“Sindrome cardio-nefro-metabolica” [*cardio-kidney-metabolic (CKM) syndrome*] è un termine utilizzato per descrivere l'interconnessione tra malattie cardiovascolari, diabete tipo 2 e malattia renale cronica.

Dalla *National Health and Nutrition Examination Survey* relativa al periodo 1999-2020 emerge che il 25% dei partecipanti è caratterizzato da almeno una condizione predisponente la *CKM syndrome*, secondo gli attuali criteri diagnostici descritti in questo volume e nello stesso sottoposti anche a revisione critica.¹

Il fulcro patogenetico della *CKM syndrome* è in ogni caso la disfunzione – in senso quali-quantitativo – del tessuto adiposo, ovvero la produzione, da parte di esso, di sostanze proinfiammatorie e proossidanti che comportano danni tissutali a carico di arterie, cuore e rene, oltre che un'evidente riduzione della sensibilità all'insulina.

Nell'ambito di un possibile screening della sindrome, l'*American Heart Association* suggerisce l'inclusione di fattori biologici (patologie infiammatorie croniche, familiarità per diabete mellito o malattia renale, alterazioni della ventilazione in fase notturna, livelli elevati di proteina C-reattiva) e di determinanti sociosanitari (gruppo etnico, sesso, condizioni economiche, contesto abitativo e relazionale).²

Sulla prevenzione degli eventi cardiovascolari ad essa correlati sono incentrati i principali percorsi di presa in carico precoce dei pazienti.³

Bibliografia

1. Li X, Liu M, Ye Q, et al. Association between weight change across adulthood and risk of chronic kidney disease: NHANES 1999-2020. *Ren Fail* 2025;47: 2448261.
2. Ndumele CE, Neeland IJ, Tuttle KR, et al. A synopsis of the evidence for the science and clinical management of cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2023;148:1636-64.
3. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, et al. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139: e840-78.

Corrispondente: Michele Meschi, Unità Operativa Complessa di Medicina Interna a Indirizzo Diabetologico, Dipartimento dell'Integrazione, Azienda Unità Sanitaria Locale di Modena, via Rita Levi Montalcini 200, 41122 Modena, Italia.
E-mail: m.meschi@ausl.mo.it

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2025
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2025; 13(1):e1

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

Aspetti clinici e diagnostici della *cardiovascular-kidney-metabolic syndrome*

Andrea Montagnani, Alessandra Rustici, Michele Caselli

UOC Medicina Interna, Ospedale Misericordia, Grosseto, Italia

Introduzione

La sindrome cardiovascolare-renale-metabolica (CKM-s) sta progressivamente diventando una questione di salute pubblica emergente. La malattia renale cronica (MRC) colpisce 850 milioni di persone nel mondo, con le malattie cardiovascolari (MCV) che rappresentano il 43,6% dei decessi tra i soggetti con MRC. Inoltre, circa 537 milioni di adulti sono affetti da diabete, cifra che aumenterà a 783 milioni entro il 2045. Circa il 40% dei pazienti diabetici di tipo 2 ha la MRC e il 20% di questi presenta insufficienza cardiaca. Questi dati rivelano le strette connessioni tra cuore, rene e metabolismo e spiegano l'interesse scientifico nel gestire la CKM-s.

I fattori di rischio cardiometabolico, tra cui dislipidemia, ipertensione, obesità e insulino-resistenza, giocano un ruolo significativo nella morbilità e mortalità delle MCV. È nota anche la relazione bidirezionale tra disfunzione cardiaca e renale, evidenziando l'importanza di un approccio integrato alla CKM-s. Riconoscendo queste interazioni, l'*American Heart Association* (AHA) ha introdotto il concetto di CKM.

Il modello di stadiazione della CKM-s proposto dall'AHA prevede quattro stadi, focalizzandosi sull'importanza della diagnosi precoce e dello screening per migliorare gli esiti clinici. La diagnosi precoce, insieme ad approcci multidisciplinari e strategie di prevenzione, è fondamentale per affrontare questa sindrome complessa, mentre lo screening dei determinanti sociali di salute può favorire un intervento efficace. Un approccio integrato e collaborativo è cruciale per la gestione

dei pazienti con CKM-s, garantendo sostenibilità a lungo termine nell'assistenza sanitaria.

Aspetti epidemiologici

I dati epidemiologici evidenziano l'importanza della CKM-s come un focus cruciale di salute pubblica. La MRC colpisce circa 1 adulto su 10, rappresentando circa 850 milioni di persone a livello globale. Tra queste, le MCV costituiscono la principale causa di mortalità, con il 43,6% dei decessi tra i soggetti affetti da MRC.¹ Inoltre, secondo l'*International Diabetes Federation*, nel 2021 si stimava che circa 537 milioni di adulti tra i 20 e i 79 anni fossero affetti da diabete, pari all'11% della popolazione mondiale, con una previsione di 783 milioni entro il 2045.² È rilevante notare che circa il 40% dei pazienti con diabete di tipo 2 (DM2) presenta una MRC e che tra questi, il 20% soffre di scompenso cardiaco (HF).³ Ciò mette in evidenza l'interrelazione tra cuore, rene e metabolismo, sottolineando il loro impatto significativo sui sistemi sanitari.

Vari fattori di rischio contribuiscono sostanzialmente alla morbilità e mortalità associate alle MCV. Questi sono noti come fattori di rischio cardiometabolico e includono dislipidemia, ipertensione, obesità, insulino-resistenza, iperglicemia e comportamenti come inattività fisica, fumo e diete scorrette.^{4,5}

La compromissione dell'integrità del sistema CKM si manifesta clinicamente attraverso interazioni patologiche tra fattori di rischio metabolici, quali obesità e diabete, MRC e alterazioni del sistema cardiovascolare. È ben nota la relazione bidirezionale tra disfunzione cardiaca e renale, identificata come sindrome cardio-renale, in cui la disfunzione di un organo influisce sulla funzionalità dell'altro.⁶ In particolare, la disfunzione renale è sempre più riconosciuta come mediatore chiave nella relazione tra fattori di rischio metabolici e MCV, in special modo l'insufficienza cardiaca.⁷ Pertanto, è essenziale considerare la sindrome cardio-renale e le malattie cardiometaboliche non come entità separate, ma come parte di un costrutto più ampio noto come sindrome CKM.

Questi dati suggeriscono una significativa sovrapposizione tra malattie metaboliche, cardiovascolari e renali. Riconoscendo questa complessa interazione, l'AHA ha recentemente introdotto il concetto di CKM-s. Questa evidenza le strette associazioni tra MCV, MRC e DM2. L'impatto clinico della sindrome CKM sulla morbilità e mortalità prematura è principalmente causato dall'elevato carico di MCV.⁸ La sindrome CKM è associata a una maggiore probabilità di sviluppare tutte le forme di MCV, compresi cardiopatia coro-

Corrispondente: Andrea Montagnani, UOC Medicina Interna, Ospedale Misericordia, Grosseto, Italia.
E-mail: montagnaniand@gmail.com

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2025
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2025; 13(1):e2

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

narica, ictus, insufficienza cardiaca, arteriopatie periferiche, fibrillazione atriale e morte cardiaca improvvisa.⁹ È fondamentale comprendere la fisiopatologia della CKM, poiché esistono terapie disponibili che modificano aspetti fisiopatologici della sindrome, determinando effetti positivi su fattori di rischio metabolici, sulla funzione renale e sul sistema cardiovascolare, contribuendo così a ridurre la mortalità nei pazienti affetti da tale sindrome.

Un consensus dell'AHA ha proposto una definizione completa della sindrome CKM, descrivendola come un disturbo sistemico caratterizzato da interazioni fisiopatologiche tra fattori di rischio metabolici, MRC e sistema cardiovascolare, in grado di indurre disfunzioni multiorgano con un'alta incidenza di esiti cardiovascolari avversi. La sindrome CKM comprende individui a rischio di MCV associati alla presenza di fattori di rischio metabolici e MRC, così come soggetti con MCV preesistente correlata o complicata da tali fattori. Inoltre, è fondamentale sottolineare come la probabilità di sviluppare la sindrome CKM e i suoi esiti avversi sia ulteriormente influenzata da condizioni legate allo stile di vita e al *self-care*, derivanti da fattori politici, economici e ambientali.

La sindrome CKM è una condizione progressiva che di norma inizia fin dalle prime decadi di vita, sotto l'influenza di esposizioni biologiche e ambientali, nonché di pressioni sociali che portano all'accumulo e alla disfunzione del tessuto adiposo. Questo processo inizia con infiammazione, stress ossidativo e insulino-resistenza.¹⁰ Il tessuto adiposo eccessivo e disfunzionale può esacerbare fattori di rischio metabolici come ipertensione, ipertrigliceridemia, sindrome metabolica (MetS) e DM2. Nel tempo, queste comorbidità frequentemente interconnesse conducono allo sviluppo di aterosclerosi coronarica subclinica, compromettendo sia la struttura che la funzione miocardica, accompagnata da un progressivo declino della funzione renale, che predispone a un elevato rischio di manifestazioni cliniche di MCV, insufficienza renale, disabilità e morte.

Fisiopatologia e meccanismi di relazione tra le malattie cardio-renali-metaboliche

La fisiopatologia della sindrome CKM è caratterizzata da un'interazione complessa di meccanismi emodinamici e neuroormonali. Tra questi, l'iperattività simpatica, il sistema renina-angiotensina-aldosterone, diversi mediatori chimici (quali ossido nitrico, prostaglandine, endoteline) e lo stress ossidativo giocano ruoli chiave. In condizioni di iperglicemia, l'eccessivo afflusso di glucosio nelle cellule provoca la produzione di superossido mitocondriale, esacerbando lo stress ossidativo. L'aumento nella produzione di specie reattive dell'ossigeno può causare danni tissutali attraverso diversi meccanismi, inclusa l'attivazione della via del poliolo e dell'esosamina, che accelerano ulteriormente lo stress ossidativo. Questo crea un circolo vizioso che coinvolge l'attivazione della protein chinasi C, la formazione di prodotti finali di glicazione avanzata (AGEs) e l'up-regolazione del loro recettore RAGE.^{11,12} Gli AGEs, a loro volta, possono danneggiare direttamente il cuore, i vasi sanguigni e i reni.

In aggiunta, l'iperglicemia è correlata all'attivazione locale del sistema RAAS sia nel miocardio che nei reni, conducendo a vasocostrizione, fibrosi e ulteriori esacerbazioni della disfunzione d'organo.¹³ Altri meccanismi coinvolti nello svi-

luppo di MCV e renali nei pazienti affetti da DM2 includono lo stress del reticolo endoplasmatico, la manipolazione anomala del calcio e, soprattutto, l'infiammazione cronica.⁵ Lo stress ossidativo risulta cruciale nello sviluppo della sindrome CKM, poiché un disequilibrio nell'omeostasi redox conduce a un ambiente pro-infiammatorio e profibrotico. Questo, a sua volta, altera la segnalazione metabolica dell'insulina, riduce la vasodilatazione mediata dall'endotelio e provoca anomalie strutturali e funzionali nei sistemi cardiovascolare e renale.

L'infiammazione gioca un ruolo centrale nei meccanismi alla base delle patologie coinvolte nella sindrome CKM. Essa contribuisce significativamente alle MCV e metaboliche ed è correlata alla MRC, insieme allo stress ossidativo.¹⁴ L'aumento di marcatori infiammatori, come la proteina C-reattiva ad alta sensibilità e l'interleuchina-6, è stato associato a morbilità e mortalità nelle MCV.^{15,16} L'*inflammaging*, uno stato infiammatorio sistemico legato all'età, emerge come un fattore di rischio per le MCV, la MRC e le componenti della MetS.¹⁷ Le componenti infiammatorie sono fortemente associate ad una maggiore attività del RAAS, contribuendo a fattori pro-infiammatori arteriosi e agli esiti sugli organi bersaglio.

L'infiammazione del tessuto adiposo, in particolare, gioca un ruolo cruciale nella patogenesi della MetS.¹⁸ Il tessuto adiposo perivascolare altera le cellule immunitarie e aumenta la produzione di citochine pro-infiammatorie, contribuendo a compromettere la funzione vascolare, a innescare l'infiammazione negli organi distanti e ad attivare il sistema RAAS.¹⁴

L'infiammazione risulta centrale anche nel fenomeno dell'insulino-resistenza, dove le citochine pro-infiammatorie interferiscono con la segnalazione dell'insulina. Inoltre, l'insulino-resistenza contribuisce a sua volta alla disfunzione endoteliale e alla rigidità di parete del sistema cardiovascolare,¹⁹ con un impatto significativo anche sull'insufficienza cardiaca indotta dall'obesità.²⁰ Il sistema RAAS, fondamentale per la regolazione della pressione sanguigna, può essere attivato da vari fattori, tra cui le citochine pro-infiammatorie e l'iperinsulinemia, portando a vasocostrizione, ipertensione, ipertrofia vascolare e disfunzione cardiaca.^{14,21} L'infiammazione è anche responsabile dell'aumento dell'attività del sistema nervoso simpatico, un fattore chiave nella genesi dell'ipertensione, contribuendo così a porre sotto stress ulteriormente il sistema cardiovascolare e gli organi bersaglio.²²

Diagnosi e stadiazione della sindrome cardiovascolare-renale-metabolica

Il modello di stadiazione della CKM-s proposto dall'AHA enfatizza la fisiopatologia progressiva della sindrome,²³ sottolineando l'importanza della diagnosi precoce delle alterazioni correlate alla CKM-s a supporto delle iniziative di prevenzione, ed evidenziando l'aumento graduale del rischio assoluto di MCV associato agli stadi più avanzati, nei quali le terapie intensive potrebbero avere il massimo beneficio clinico.

Nell'ottobre 2023, l'AHA ha definito quattro stadi distinti della sindrome CKM,²³ dallo stadio 0 allo stadio 4 (Tabella 1).

- Stadio 0: assenza di fattori di rischio CKM, indice di massa corporea (BMI) e circonferenza vita normali, nor-

moglicemia, normotensione, profilo lipidico normale e assenza di MRC o MCV subcliniche o cliniche. A questo stadio l'obiettivo è la prevenzione primaria, mirando a mantenere una salute cardiovascolare ideale fin dall'infanzia.

- Stadio 1: presenza di sovrappeso ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$), obesità addominale (circonferenza vita $\geq 88 \text{ cm}$ nelle donne e $\geq 102 \text{ cm}$ negli uomini) o tessuto adiposo disfunzionale (intolleranza al glucosio o prediabete) in assenza di altri fattori di rischio metabolici o MRC. In questa fase, la gestione si concentra su modifiche dello stile di vita per ridurre il rischio.
- Stadio 2: presenza di uno o più fattori di rischio metabolici [ipertrigliceridemia $\geq 150 \text{ mg/dL}$, ipertensione (stadi 1 e 2), MetS, diabete], MRC da moderata ad alto rischio o entrambi. La gestione deve includere modifiche allo stile di vita e interventi farmacologici per prevenire la progressione.
- Stadio 3: presenza di MCV subcliniche in individui con adiposità eccessiva/disfunzionale, fattori di rischio metabolici o MRC. Questo stadio è caratterizzato da marcatori di imaging di MCV subcliniche (es. aumento del punteggio di calcio nelle arterie coronarie). Le terapie preventive in questo stadio possono rallentare o arrestare la progressione della malattia.
- Stadio 4: presenza di MCV cliniche con adiposità disfunzionale e fattori di rischio metabolici. Questo stadio è ulteriormente suddiviso in due sottocategorie, a seconda dell'assenza (4a) o della presenza di insufficienza renale (4b), ciascuna con considerazioni di gestione specifiche.

Diversi fattori aumentano la probabilità di progressione attraverso gli stadi di CKM-s, incrementando il rischio di MCV e insufficienza renale. Tra questi, l'appartenenza a gruppi demografici ad alto rischio, una storia familiare di dia-

bete o insufficienza renale, disturbi del sonno e della salute mentale, condizioni infiammatorie croniche, e fattori di rischio specifici per sesso.

Inoltre, la variabilità genetica può avere un ruolo significativo nel determinare il rischio di complicazioni cardiovascolari, ed è importante considerare anche l'interazione gene-ambiente poiché le esposizioni ambientali possono influenzare in modo sostanziale il fenotipo della malattia CKM.

Prevenzione

La diagnosi precoce di condizioni cliniche con potenziali conseguenze negative rappresenta un'opportunità strategica per la prevenzione in sanità pubblica, in quanto è fondamentale per garantire l'accesso a numerose terapie efficaci in grado di modificare il corso della patologia. Un aspetto chiave del *framework* CKM è lo screening proattivo, attuato sia nella popolazione generale che in ambito clinico, per identificare individui in diversi stadi della sindrome CKM.²³⁻²⁵

Secondo l'AHA, lo screening si suddivide in due categorie principali: i) fattori clinici – valutazione dei fattori di rischio metabolico, biomarcatori di funzionalità e danno d'organo, nonché esami diagnostici per le MCV, ove applicabile; ii) fattori socio-ambientali – considerazione dei determinanti sociali della salute (SDOH) per affrontare le componenti sociali e le eventuali barriere a uno stile di vita più sano.

Lo screening clinico della CKM deve includere la valutazione di cuore, reni e dei metabolismi dei lipidi e glucidi. Lo screening tradizionale per le MCV include misurazioni della pressione arteriosa (PA) ambulatoriale ed extra-ambulatoriale ($>120 \text{ mmHg}$ pressione sistolica; $>80 \text{ mmHg}$ pressione diastolica), trigliceridi ($>150 \text{ mg/dL}$), pannello lipidico a digiuno [colesterolo totale: $<200 \text{ mg/dL}$; colesterolo lipo-

Tabella 1. Classificazione della sindrome cardiovascolare-renale-metabolica.

| Stadio | Definizione |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stadio 0: nessun fattore di rischio CKM | Individui con BMI e circonferenza vita normali, normoglicemia, normotensione, profilo lipidico normale e nessuna evidenza di MRC o MVC clinica o subclinica |
| Stadio 1: adiposità eccessiva o disfunzionale | Individui con sovrappeso/obesità, obesità addominale o tessuto adiposo disfunzionale, senza la presenza di altri fattori di rischio metabolico o MRC. $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ($\geq 23 \text{ kg/m}^2$ se di origine asiatica), circonferenza vita $\geq 88/102 \text{ cm}$ in donne/uomini ($\geq 80/90 \text{ cm}$ in donne/uomini di origine asiatica), oppure glicemia a digiuno $\geq 100-124 \text{ mg/dL}$ o HbA1c tra il 5,7% e il 6,4% |
| Stadio 2: fattori di rischio metabolici e MRC | Individui con fattori di rischio metabolici [ipertrigliceridemia ($\geq 135 \text{ mg/dL}$), ipertensione, MetS, diabete] o MRC |
| Stadio 3: MCV subclinica nella CKM | MCV ASCVD subclinica o HF subclinica in individui con adiposità eccessiva/disfunzionale, altri fattori di rischio metabolici o MRC. La CVD ASCVD subclinica viene principalmente diagnosticata tramite calcificazione delle arterie coronarie (aterosclerosi subclinica tramite cateterismo coronarico/angiografia TC soddisfa i criteri). HF subclinica diagnosticata tramite elevati biomarcatori cardiaci (NT-proBNP $\geq 125 \text{ pg/mL}$, hs-troponina T $\geq 14 \text{ ng/L}$ per le donne e $\geq 22 \text{ ng/L}$ per gli uomini, hs-troponina I $\geq 10 \text{ ng/L}$ per le donne e $\geq 12 \text{ ng/L}$ per gli uomini) o tramite |
| | parametri ecocardiografici, con una combinazione dei due che indica il rischio di HF più elevato. Equivalenti di rischio di MCV subclinica: MRC ad altissimo rischio (stadio G4 o G5 CKD o rischio molto elevato secondo la classificazione KDIGO); elevato rischio previsto di MCV a 10 anni |
| Stadio 4: MCV clinica nella ckm | MCV clinica (cardiopatia coronarica, HF, ictus, malattia arteriosa periferica, fibrillazione atriale) in individui con adiposità eccessiva/disfunzionale, altri fattori di rischio CKM o MRC. Stadio 4a: assenza di insufficienza renale Stadio 4b: presenza di insufficienza renale |

MRC, malattia renale cronica; MCV, malattia cardiovascolare; HF, insufficienza cardiaca; ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; MetS, sindrome metabolica; BMI, indice di massa corporea; HbA1c, emoglobina glicata.

proteine a bassa densità (LDL): <100 mg/dL; colesterolo lipoproteine ad alta densità (HDL): <40 mg/dL] e glicemia a digiuno (≥ 100 mg/dL), oltre a peso, circonferenza vita e BMI.

La MetS, definita nel 2009, comprende tutti i fattori di rischio (circonferenza vita, BMI, ipertrigliceridemia, basso HDL, iperglicemia e ipertensione) e può essere valutata nel suo complesso. Studi dimostrano una relazione bidirezionale tra MetS e sviluppo o progressione della MRC.²⁶ Uno screening precoce e attento della MetS può migliorare gli esiti, tenendo conto che le fasi iniziali della MRC sono asintomatiche e facilmente trascurabili, pur essendo spesso associate a una condizione dismetabolica.

Lo screening tradizionale per la MRC prevede la valutazione della velocità di filtrazione glomerulare (GFR) per tre mesi o più (<60 mL/min/1,73 m²) e la valutazione dell'albuminuria per evidenziare un danno renale (<30 mg/24 ore di urine). Le valutazioni della funzione renale offrono preziose informazioni prognostiche e guidano gli approcci terapeutici. È importante notare che la riduzione della funzionalità renale, sia attraverso una diminuzione della clearance della creatinina che in presenza di albuminuria, correla positivamente con il rischio cardiovascolare, rendendo fondamentali entrambi i parametri nello screening per la prevenzione della CKM.

Le evidenze riguardanti la frequenza, le fasce di età coinvolte e le modalità di screening dei fattori di rischio CKM sono ancora limitate. Nella popolazione sana, si consiglia uno screening per fattori di rischio tradizionali ogni 4-6 anni per gli adulti giovani, aumentando la frequenza con l'età e la presenza di fattori di rischio.²³⁻²⁵ Dato il ruolo chiave dell'obesità nella sindrome CKM, si raccomandano valutazioni annuali del BMI. Le evidenze supportano anche le valutazioni glicemiche per la popolazione generale, indipendentemente dal BMI, per migliorare la diagnosi di prediabete e diabete. Si raccomanda di effettuare misurazioni della pressione sanguigna ogni 3-5 anni per gli individui di età compresa tra 18 e 39 anni, e annualmente per coloro che hanno più di 40 anni.^{27,28} L'*Endocrine Society* suggerisce valutazioni della MetS ogni 3 anni per gli individui con fattori di rischio e valutazioni annuali del diabete per quelli con prediabete.²⁹ Le *Kidney Disease Improving Global Outcomes* raccomandano valutazioni routinarie della MRC, includendo eGFR e albuminuria capaci di fornire importanti informazioni prognosti-

che per il rischio renale e cardiovascolare.³⁰ La valutazione clinica dei pazienti con patologie cardiovascolari e scompenso può beneficiare dell'uso di biomarcatori cardiaci specifici, come le troponine cardiache (cTns) (inclusi cTnT e cTnI), che tendono ad aumentare nella sindrome CKM e correlano con il rimodellamento ventricolare nell'insufficienza cardiaca.³¹ Altri marcatori da considerare nei pazienti con CKM-s includono i peptidi natriuretici. In particolare, il peptide natriuretico di tipo B e il peptide natriuretico di tipo pro-B N-terminale, già utilizzati nella diagnosi di insufficienza cardiaca cronica e acuta,³² possono risultare utili anche nella valutazione della CKM-s nei pazienti con MRC che presentano segni di scompenso (Tabella 2).

Nei pazienti a rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica intermedio, la valutazione del calcio coronarico può fornire informazioni aggiuntive, permettendo una definizione più precisa del rischio e un'eventuale intensificazione del trattamento volto a ridurre il rischio cardiovascolare (Tabella 2).

Inoltre, per i pazienti con prediabete o diabete, o che presentano almeno due fattori di rischio metabolici, si consiglia di effettuare uno screening della malattia epatica associata a disfunzione metabolica MASLD ogni 1-2 anni, utilizzando strumenti come il fibroscan e lo score FIB-4 (Tabella 2).

Lo screening dei SDOH rappresenta un ulteriore aspetto cruciale nell'approccio alla sindrome CKM. Come già accennato, i SDOH, ovvero i fattori economici, sociali, ambientali e psicosociali che influenzano gli esiti sanitari nel corso della vita, hanno un impatto significativo sulla CKM. Studi recenti evidenziano l'importanza di comprendere le specifiche esigenze sociali relative ai SDOH per la prevenzione e il trattamento della CKM. Alcuni strumenti di indagine valutano i comportamenti sanitari influenzati dai SDOH, ed interventi basati su tale screening hanno dimostrato di portare a riduzioni delle esigenze sociali, come alimentazione, alloggio, farmaci e trasporti, determinando quindi un miglioramento di parametri biologici come la pressione sanguigna e livelli di colesterolo LDL.³³

Infine, da quanto fin qui riportato, possiamo affermare che la CKM-s rappresenta una condizione caratterizzata dalla condivisione di fattori di rischio, sintomi comuni e disfunzioni d'organo, con un outcome principale rappresentato dalla mortalità per patologie cardiovascolari. La sua natura multidisciplinare suggerisce un approccio integrato nella ge-

Tabella 2. Screening clinico della sindrome cardiovascolare-renale-metabolica.

| Età adulta (≥ 21 anni) | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Screening per i determinanti sociali della salute | Frequenza |
| Misurazioni di BMI e circonferenza vita | Annualmente |
| Screening per componenti della MetS (PA elevata, trigliceridi elevati, colesterolo HDL basso e iperglicemia) | Annualmente per coloro con stadio 2 CKM; ogni 2-3 anni per coloro con stadio 1 CKM o anamnesi di diabete gestazionale; ogni 3-5 anni per coloro con stadio 0 CKM |
| Screening per fibrosi epatica avanzata e correlata a MASLD | Ogni 1-2 anni per individui con diabete, prediabete o ≥ 2 fattori di rischio metabolico, utilizzando lo score FIB-4 |
| Valutazione di uACR insieme a creatinina/cistatina C sierica per una stadiazione KDIGO accurata | Annualmente per coloro con stadio 2 CKM o superiore; più frequentemente per coloro con rischio KDIGO più elevato |
| Screening del calcio nelle arterie coronarie | Ragionevole in coloro con rischio ASCVD intermedio a 10 anni per guidare l'intensificazione delle terapie preventive |
| Screening per scompenso cardiaco subclinico con ecocardiogramma e/o biomarcatori cardiaci | Probabilmente basato sull'età/comorbidità/punteggio di rischio, ma non ancora definito |

BMI, indice di massa corporea; MetS, sindrome metabolica; HDL, lipoproteine ad alta densità; MASLD, malattia del fegato grasso non alcol-correlata; uACR, rapporto albumina-creatinina urinaria; KDIGO, *kidney disease: improving global outcomes*; ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica.

stione sanitaria, che deve andare oltre l'ultra-specializzazione. Un modello assistenziale della CKM-s integrato e centrato sul paziente può migliorare gli esiti clinici, aumentare la qualità della vita e ridurre i costi sanitari. Lo sviluppo e l'implementazione di modelli di assistenza multidisciplinari rappresentano passi fondamentali per affrontare l'evoluzione dell'assistenza sanitaria nella sindrome CKM. Il successo nell'istituzione di tali modelli richiede iniziative collaborative che coinvolgano organizzazioni locali, regionali e nazionali. Questi sforzi collettivi sono essenziali per favorire i cambiamenti necessari e garantire la sostenibilità a lungo termine dei modelli di assistenza multidisciplinari. Pertanto, per gestire i pazienti con CKM-s, diviene cruciale creare un team multidisciplinare, comprendente medici internisti, cardiologi, nefrologi ed endocrinologi, insieme a dietisti e farmacisti clinici, oltre ai pazienti e ai vari stakeholders coinvolti nel contesto sociale.

Bibliografia

1. Song MK, Davies NM, Roufogalis BD, et al. Management of cardiorenal metabolic syndrome in diabetes mellitus: a phytotherapeutic perspective. *J Diabetes Res* 2014;2014:313718.
2. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF diabetes atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2022;183:109119.
3. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, et al. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int* 2019;96:1048-50.
4. Ferdinand KC, Rodriguez F, Nasser SA, et al. Cardiorenal metabolic syndrome and cardiometabolic risks in minority populations. *Cardiorenal Med* 2014;4:1-11.
5. Kadowaki T, Maegawa H, Watada H, et al. Interconnection between cardiovascular, renal and metabolic disorders: a narrative review with a focus on Japan. *Diabetes Obes Metab* 2022;24:2283-96.
6. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, et al. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e840-78.
7. Khayyat-Kholghi M, Oparil S, Davis BR, Tereshchenko LG. Worsening kidney function is the major mechanism of heart failure in hypertension: the ALLHAT study. *JACC Heart Fail* 2021;9:100-11.
8. Malik S, Wong ND, Franklin SS, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004;110:1245-50.
9. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021;143:e984-1010.
10. Kittelson KS, Gasparotto Junior A, Fillmore N, Da Silva Gomes R. Cardiovascular-kidney-metabolic syndrome – an integrative review. *Prog Cardiovasc Dis* 2024;87:26-36.
11. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res* 2010;107:1058-70.
12. Lim HS, MacFadyen RJ, Lip GY. Diabetes mellitus, the renin-angiotensin-aldosterone system, and the heart. *Arch Intern Med* 2004;164:1737-48.
13. Whaley-Connell A, Sowers JR. Oxidative stress in the cardiorenal metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2012;14:360-5.
14. Oishi Y, Manabe I. Organ system crosstalk in cardiometabolic disease in the age of multimorbidity. *Front Cardiovasc Med* 2020;7:64.
15. Mozos I, Malainer C, Horbańczuk J, et al. Inflammatory markers for arterial stiffness in cardiovascular diseases. *Front Immunol* 2017;8:1058.
16. Zanolli L, Di Pino A, Terranova V, et al. Inflammation and ventricular-vascular coupling in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018;28:1222-9.
17. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol* 2018;15:505-22.
18. El-Yazbi AF, Elrewiny MA, Habib HM, et al. Thermogenic modulation of adipose depots: a perspective on possible therapeutic intervention with early cardiorenal complications of metabolic impairment. *Mol Pharmacol* 2023;104:187-94.
19. Cabandugama PK, Gardner MJ, Sowers JR. The renin-angiotensin aldosterone system in obesity and hypertension: roles in the cardiorenal metabolic syndrome. *Med Clin North Am* 2017;101:129-37.
20. Whaley-Connell A, Sowers JR. Basic science: pathophysiology: the CardioRenal metabolic syndrome. *J Am Soc Hypertens* 2014;8:604-6.
21. Pacurari M, Kafoury R, Tchounwou PB, Ndebele K. The renin-angiotensin-aldosterone system in vascular inflammation and remodeling. *Int J Inflamm* 2014;2014: 689360.
22. Valensi P. Autonomic nervous system activity changes in patients with hypertension and overweight: role and therapeutic implications. *Cardiovasc Diabetol* 2021;20:170.
23. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, et al. Cardiovascular-kidney-metabolic health: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2023;148:1606-35. Erratum in: *Circulation* 2024;149:e1023.
24. Sebastian SA, Padda I, Johal G. Cardiovascular-kidney-metabolic (ckm) syndrome: a state-of-the-art review. *Curr Probl Cardiol* 2024;49:102344.
25. Ndumele CE, Neeland IJ, Tuttle KR, et al. A synopsis of the evidence for the science and clinical management of cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2023;148:1636-64.
26. Nichols GA, Amitay EL, Chatterjee S, Steubl D. The bidirectional association of chronic kidney disease, type 2 diabetes, atherosclerotic cardiovascular disease, and heart failure: the cardio-renal-metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2023;21:261-6.
27. US Department of Health and Human Services. Physical activity and health: a report of the surgeon general executive summary. 1996. Available from: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/13242>.
28. US Preventive Services Task Force, Krist AH, Davidson KW, et al. Screening for hypertension in adults: US preventive services task force reaffirmation recommendation statement. *JAMA* 2021;325:1650-6.
29. Rosenzweig JL, Bakris GL, Berglund LF, et al. Primary

- prevention of ASCVD and T2DM in patients at metabolic risk: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:3939-85.
30. Andrassy KM. Comments on 'KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease'. *Kidney Int* 2013;84:622-3.
 31. Pickering JW, Than MP, Cullen L, et al. Rapid rule-out of acute myocardial infarction with a single high-sensitivity cardiac troponin T measurement below the limit of detection: a collaborative meta-analysis. *Ann Intern Med* 2017;166:715-24. Erratum in: *Ann Intern Med* 2017; 167:528.
 32. Montagnani A, Luschi L, Pirrotta F, Palazzuoli A. I peptidi natriuretici nella diagnosi e nella stratificazione del rischio nei pazienti con scompenso cardiaco. *Ital J Med* 2021. doi: 10.4081/itjm.q.2021.2.
 33. Berkowitz SA, Hulberg AC, Standish S, et al. Addressing unmet basic resource needs as part of chronic cardiometabolic disease management. *JAMA Intern Med* 2017;177: 244-52.

Perché parlare di *cardiovascular-kidney-metabolic syndrome* e di *chronic cardiovascular-kidney disorder*?

Carmine Zoccali,¹⁻³ Francesca Mallamaci³

¹Renal Research Institute, New York, USA; ²Istituto di Biologia e Genetica Molecolare (Biogem), Ariano Irpino, Italia;

³Associazione Ipertensione Nefrologia Trapianto Renal (IPNET), Grande Ospedale Metropolitano, Reggio Calabria, Italia

Introduzione

La complessa relazione tra disfunzione cardiaca e renale è stata oggetto di indagine medica sin dal XIX secolo, quando Richard Bright osservò che “in diversi casi di idropisia, associata a urina coagulabile, ho trovato il cuore molto ingrossato, e il ventricolo sinistro particolarmente ispessito. Questo stato del cuore è stato così frequentemente notato in connessione con la malattia del rene che non posso fare a meno di considerarlo come uno dei risultati di tale malattia”.¹ Le prime osservazioni sottolineavano che le malattie che colpiscono un organo spesso hanno ripercussioni sull’altro, portando a un’interazione complessa che ha affascinato ricercatori e clinici.

Una definizione di “disregolazione cardio-renale” (non “sindrome”), focalizzata principalmente sulle interazioni tra cuore e rene nello scompenso cardiaco, è stata proposta nel 2002 da un gruppo di esperti convocati dall’*American Heart Association* (AHA). Questi studiosi descrissero il disturbo come “... il risultato di interazioni tra i reni e altri compartimenti circolatori che aumentano il volume circolante e i sintomi dello scompenso cardiaco e (esacerbano) la progressione della malattia. Nella sua forma estrema, la disregolazione cardio-renale porta a una condizione in cui la terapia per alleviare i sintomi congestizi dello scompenso cardiaco è limitata da un ulteriore declino della funzione renale”.² Questa definizione suggerisce che la relazione fisiopatologica tra funzione renale e cardiaca si estenda da una

disfunzione lieve/moderata a una grave disfunzione e/o danno di entrambi gli organi. Gli esperti dell’AHA sottolinearono che la natura delle connessioni cardio-renali richiede che cardiologi e nefrologi stabiliscano una collaborazione intensiva per svelare i meccanismi alla base di questa disregolazione.

Il termine “sindrome cardio-renale” (CRS) è stato introdotto nei primi anni 2000 ed è da allora diventato un punto focale della ricerca, con numerosi studi pubblicati sull’argomento. La CRS è tipicamente suddivisa in 5 sottotipi in base alla sequenza degli eventi di malattia cardiovascolare e renale.³ Questi sottotipi includono malattie renali acute o croniche successive a malattie cardiache, o viceversa, e condizioni sistemiche che causano disfunzioni sia cardiache che renali. Nonostante l’ampia accettazione di questa classificazione, esistono prospettive alternative sui problemi cardio-renali.

La classificazione CRS è stata fondamentale per stimolare la ricerca clinica, ma presenta delle limitazioni. Affidarsi alla sequenza degli eventi—se la malattia cardiaca precede quella renale o viceversa—è difficile da stabilire nella pratica clinica.^{4,5} Inoltre, la cronologia di questi eventi non ha alcuna rilevanza prognostica.⁶

Negli ultimi anni, la comprensione dell’interazione tra salute cardiovascolare e renale si è evoluta, portando alla proposta di nuovi framework che mirano a fornire una visione più integrata e olistica. Uno di questi framework è la sindrome cardiovascolare-renale-metabolica (CKM),⁷ una concettualizzazione formulata all’inizio del 2023 in una dichiarazione scientifica dell’AHA. Questo documento amplia il concetto di sindrome metabolica descrivendo un insieme di fattori di rischio metabolici interconnessi e i loro effetti sui reni e sul sistema cardiovascolare, evidenziando la complessità nella gestione dei pazienti con queste condizioni combinate.⁸ Identifica diverse lacune di conoscenza, tra cui i meccanismi della malattia, la variabilità del fenotipo clinico, l’impatto dei determinanti sociali della salute e la necessità di una migliore valutazione dell’incidenza della malattia in presenza di rischi concorrenti.

Parallelamente al framework CKM, è emersa un’altra prospettiva sui problemi cardio-renali, che propone un passaggio dal termine “sindrome” a quello di “disturbo”.^{4,5} Il framework del disturbo cronico cardiovascolare-renale (CCKD) sottolinea che il termine “disturbo” cattura meglio la natura cronica e sistemica della condizione, concentrandosi sulla presenza concomitante di problemi cardiovascolari e renali indipendentemente dalla loro sequenza. Questa prospettiva sostiene un approccio più semplificato e concettualmente

Corrispondente: Carmine Zoccali, Renal Research Institute, New York, USA.
E-mail: carmine.zoccali@icloud.com

Nota dell’editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell’editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall’editore.

©Copyright: the Author(s), 2025
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2025; 13(1):e3

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

chiaro basato sui fattori di rischio condivisi e sui percorsi fisiopatologici tra le malattie cardiovascolari e renali.

I framework CKM e CCKD riflettono un crescente riconoscimento della necessità di un approccio più integrato per comprendere e gestire i problemi cardio-renali. Superando le classificazioni tradizionali e abbracciando una visione più olistica, questi framework mirano a migliorare i risultati per i pazienti attraverso strategie migliori di prevenzione, diagnosi e trattamento.

Aspetti clinici e diagnostici del disturbo cronico cardiovascolare-renale e della cardiovascular-kidney metabolic syndrome

Un nuovo punto di vista pubblicato contemporaneamente al documento dell'AHA mette in discussione la classificazione esistente della CRS.⁴ Questo punto di vista applica il principio del rasoio di Occam, suggerendo di escludere i sottotipi 1 e 5 poiché lo scompenso cardiaco acuto e le condizioni sistemiche come sepsi e diabete sono, di per sé, una sindrome distinta e una malattia distinta, rispettivamente.⁹⁻¹¹ Pertanto, includere queste condizioni in una classificazione a 5 sottotipi non apporta alcun vantaggio clinico o euristico.

Si mette inoltre in discussione l'affidamento alla sequenza degli eventi cardiaci e renali, poiché uno studio epidemiologico su larga scala di Halimi *et al.* mostra che la sequenza di questi eventi non influenza il rischio di esiti avversi renali o cardiaci, che è ugualmente elevato quando lo scompenso cardiaco precede o segue la CKD, un problema discusso in dettaglio in un editoriale che commenta lo studio di Halimi *et al.*^{6,12}

Il framework CCKD sostiene un cambiamento terminologico da “sindrome” a “disturbo”, sostenendo che questa costruzione riflette più accuratamente la perturbazione si-

stemica causata da stati patologici concomitanti che colpiscono sia il cuore che i reni. Il termine “disturbo” è preferito poiché sottolinea la natura cronica e intrecciata di queste condizioni, allontanandosi dalla definizione impropria di “sindrome” applicata ai problemi cardio-renali.

I criteri diagnostici per il CCKD, dettagliati nella Tabella 1, enfatizzano la presenza simultanea di problemi cardiovascolari e renali, indipendentemente da quale condizione si manifesti per prima. La logica alla base di questo cambiamento risiede nel riconoscimento di fattori di rischio condivisi e percorsi fisiopatologici che collegano le malattie cardiovascolari e renali croniche. Questi fattori comuni includono ipertensione, diabete, obesità e dislipidemia, che spesso coesistono ed esacerbano l'un l'altro.

Il framework CCKD sottolinea l'importanza di un approccio integrato e interdisciplinare alla cura del paziente, coinvolgendo cardiologi, nefrologi, endocrinologi e medici di base per garantire che i pazienti ricevano cure complete e coordinate.

Perché parlare di cardiovascular-kidney metabolic syndrome e chronic cardiovascular kidney disorder?

La principale differenza tra il documento dell'AHA sulla CKM e il concetto di CCKD risiede nella terminologia (sindrome vs. disturbo) e nella definizione dei fattori di rischio. Il framework CKM mantiene il termine “sindrome” e si concentra sull'impatto cardio-renale di un insieme di fattori metabolici prevalenti nella popolazione generale. Al contrario, il framework CCKD definisce la presenza simultanea di problemi cardiovascolari e renali come un disturbo piuttosto che una sindrome.

Il termine “sindrome metabolica” è stato criticato dall'*American Diabetes Association* e dall'*European Associa-*

Tabella 1. Criteri per la diagnosi di disordine cardiovascolare e renale (CCKD). È sufficiente la presenza di un elemento tra le componenti cardiovascolari e di un elemento tra le due componenti renali per diagnosticare il CCKD.

| Componenti cardiovascolari | Componenti renali |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Eventi cardiovascolari maggiori | eGFR < 60 mL/min/1.73m ² in almeno due occasioni |
| Infarto del miocardio | Albuminuria > 30 mg/g creatinina o proteinuria > 150 mg/g creatinina |
| Insufficienza cardiaca | |
| Incidente cerebro-vascolare | |
| Malattia vascolare periferica | |
| Aritmia (fibrillazione/flutter, tachicardia ventricolare, fibrillazione) | |
| Malattie acquisite o congenite del sistema cardiovascolare di qualsiasi natura | |
| Biomarcatori cardiaci | |
| Ipertrofia ventricolare sinistra (diagnosticata con ecocardiografia o ECG o altre tecniche di imaging) | |
| Disfunzione ventricolare sinistra (sistolica o diastolica) | |
| Elevati livelli di Pro-BNP o BNP | |
| Elevati livelli di troponina C or I | |
| <i>Vascular disease biomarkers</i> | |
| Intima-media delle carotidi eccessivamente spessa | |
| Positività a indagini angiografiche invasive o non-invasive per valutare l'aterosclerosi | |
| Calcificazioni coronariche | |

eGFR, tasso di filtrazione glomerulare stimato; ECG, elettrocardiogramma; BNP, peptide Natriuretico di tipo B.

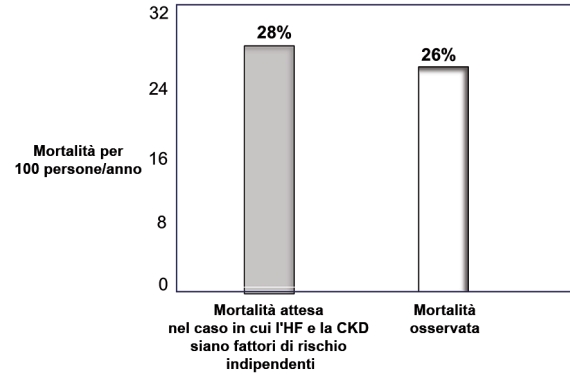
tion for the Study of Diabetes e questa critica si estende ai termini “sindrome cardio-renale” e “sindrome cardiovascolare e renale”.¹³ Un elemento importante che rende inappropriato il termine “sindrome” è l’osservazione che, come il rischio combinato di morte associato a circonferenza addominale eccessiva, ipertrigliceridemia, basso colesterolo HDL e ipertensione è semplicemente additivo piuttosto che più che additivo o moltiplicativo (come ci si aspetterebbe in presenza di sinergismo tra questi fattori di rischio), il rischio combinato di morte per problemi cardiaci e renali è inferiore a quello additivo (Figura 1).^{6,12,13}

Il framework CCKD, oltre ai fattori di rischio metabolici, enfatizza altri fattori di rischio comuni, consolidati e modificabili per le malattie cardiovascolari e renali, come l’esposizione a inquinanti ambientali come il particolato (PM) 2.5, PM10, ossidi di azoto, carbonio nero e rumore ambientale (Figura 2).

Sia CKM che CCKD condividono meccanismi fisiopatologici e fattori di rischio comuni, tra cui ipertensione, diabete, obesità e dislipidemia. Queste condizioni spesso coesistono e interagiscono, portando a un ciclo di peggioramento degli esiti di salute. L’infiammazione e lo stress ossidativo sono centrali nella patogenesi sia della CKM che della CCKD. L’infiammazione cronica di basso grado, spesso guidata dall’obesità e dalla sindrome metabolica,

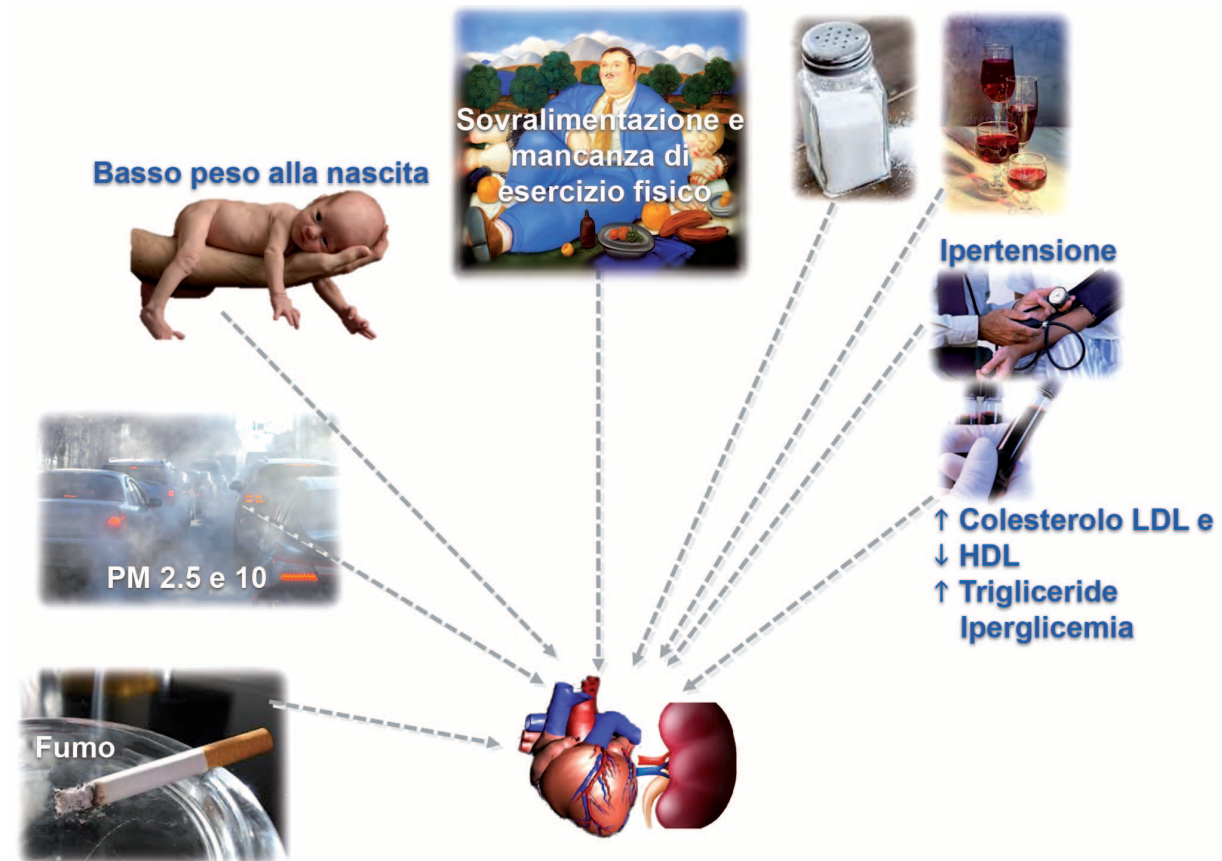
contribuisce alla disfunzione endoteliale, all’aterosclerosi e al danno renale.^{14,15} Lo stress ossidativo aggrava ulteriormente questi processi danneggiando le strutture cellulari e promuovendo la fibrosi sia nel cuore che nei reni.

Nonostante le differenze terminologiche, i concetti di CKM e CCKD si allineano su diversi punti, tra cui: i) l’en-



HF, insufficienza cardiaca; CKD, insufficienza renale cronica.

Figura 1. Mortalità attesa e mortalità osservata nello studio di Halimi et al.6



PM, particelle sospese nell’aria; LDL, lipoproteine a bassa densità; HDL, lipoproteine ad alta densità.

Figura 2. Fattori di rischio per il disordine cronico cardiovascolare e renale.

fasi sui disturbi metabolici, ipertensione, diabete e obesità; ii) la comprensione dell'impatto dei determinanti sociali della salute sulla prevalenza e gestione delle malattie; iii) il riconoscimento della fisiopatologia interconnessa; iv) il riconoscimento della complessità nella gestione dei pazienti con problemi cardiovascolari e renali coesistenti, che richiede approcci multifattoriali; v) la necessità di una ricerca completa sui meccanismi comuni alla base di queste condizioni; vi) strategie di trattamento innovative che affrontino simultaneamente molteplici aspetti.

Il punto di vista del CCKD pone al centro l'uso di endpoint compositi cardio-renali negli studi clinici,^{4,5} incorporando varie combinazioni di morte cardiovascolare, morte secondaria a insufficienza renale, eventi cardiaci acuti maggiori, ospedalizzazione per scompenso cardiaco, malattia renale allo stadio terminale, necessità di terapia sostitutiva renale e declino sostenuto del tasso di filtrazione glomerulare stimato. Questi endpoint compositi sono stati adottati con successo in studi che testano inibitori della renina e inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2), come nello studio *Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation* (CRENCE).¹⁶

Affrontare la questione del diverso peso tra le componenti cardiovascolari e renali negli endpoint compositi è cruciale. Il *win ratio* consente ai ricercatori di dare priorità alle componenti in base all'importanza clinica.¹⁷ Ad esempio, in un recente studio che confrontava il legante del potassio patiromer con il placebo per il trattamento dell'iperkaliemia nello scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta,¹⁸ due *win ratios* sono stati considerati endpoint secondari all'interno di una strategia di test gerarchico.

Approccio terapeutico alla cardiovascular-kidney-metabolic syndrome e chronic cardiovascular kidney disorder

La gestione di CKM e CCKD richiede un approccio globale che affronti i fattori di rischio sottostanti e i meccanismi fisiopatologici. Le modifiche dello stile di vita, come cambiamenti nella dieta, aumento dell'attività fisica e perdita di peso, sono fondamentali per ridurre il carico dei disturbi metabolici. Le terapie farmacologiche, tra cui agenti antipertensivi, statine e farmaci antidiabetici, sono essenziali per controllare la pressione sanguigna, i livelli lipidici e il metabolismo del glucosio.

Le terapie emergenti, come gli inibitori del SGLT2 e gli agonisti del recettore del peptide-1 simile al glucagone, hanno mostrato promettenti risultati nel migliorare gli esiti cardiovascolari e renali nei pazienti con CKM e CCKD. Questi agenti riducono i livelli di glucosio nel sangue e hanno effetti benefici su peso, pressione sanguigna e infiammazione.

Prospettive

Il futuro della gestione dei disturbi concomitanti cardiovascolari e renali risiede in un approccio integrativo che consideri i fenotipi individuali dei pazienti e le dinamiche di salute della popolazione.¹⁹⁻²¹ Questo approccio include sia

la medicina di precisione—adattando gli interventi ai fattori genetici, ambientali e di stile di vita individuali—sia strategie di salute pubblica che affrontano i determinanti sociali e prevengono le malattie a livello comunitario.

Un modello di cura interdisciplinare che colleghi cardiologia, nefrologia, endocrinologia e medicina di base è essenziale,²¹ così come lo è la necessità di formare la prossima generazione di specialisti in medicina cardio-renale e metabolica.²² Questo modello dovrebbe essere supportato da linee guida cliniche solide e flessibili, in grado di adattarsi rapidamente alle evidenze emergenti dalla ricerca omica e dagli studi clinici sugli endpoint compositi.

Le strategie di salute pubblica sono cruciali per prevenire e gestire CKM e CCKD a livello di popolazione. Queste strategie includono la promozione di stili di vita sani, la riduzione dell'esposizione a fattori di rischio ambientali e l'affrontare i determinanti sociali della salute.²³⁻²⁵

Conclusioni

I framework CKM e CCKD offrono prospettive preziose sulla gestione dei problemi cardio-renali. Mentre il CKM enfatizza l'interconnessione dei fattori di rischio metabolici e il loro impatto sulla salute cardiovascolare e renale, il CCKD sostiene un approccio semplificato, focalizzato sul disturbo, evidenziando l'importanza dei fattori di rischio condivisi e dei percorsi fisiopatologici. Entrambi i framework sottolineano la necessità di modelli di cura interdisciplinari e strategie di trattamento innovative per affrontare la complessa interazione tra malattie cardiovascolari e renali.

Bibliografia

- Bright R. Reports of medical cases. London, UK: Forgotten Books; 2018.
- NHLBI, NIH. Cardio-renal connections in heart failure and cardiovascular disease. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/events/2004/cardio-renal-connections-heart-failure-and-cardiovascular-disease>.
- Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1527-39.
- Zoccali C, Mallamaci F, Halimi M, et al. From cardiorenal syndrome to chronic cardiovascular and kidney disorder: a conceptual transition. *Clin J Am Soc Nephrol* 2024;19:813-20.
- Zoccali C, Mallamaci F, Halimi JM, et al. Chronic cardiovascular-kidney disorder: a new conceptual framework. *Nat Rev Nephrol* 2024;20:201-2.
- Halimi JM, de Fréminville JB, Gatault P, et al. Long-term impact of cardiorenal syndromes on major outcomes based on their chronology: a comprehensive French nationwide cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37:2386-97.
- Ndumele CE, Neeland IJ, Tuttle KR, et al. A synopsis of the evidence for the science and clinical management of cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2023;148:20.
- Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech* 2009;2:231-7.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC

- Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:3599-726.
10. Gyawali B, Ramakrishna K, Dharmoon AS. Sepsis: the evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Med* 2019;7:205031211983504.
 11. Ewing G, Parvez S. The multi-systemic nature of diabetes mellitus: genotype or phenotype? *N Am J Med Sci* 2010;2:444-56.
 12. Zoccali C, Mallamaci F. The chronology of the clinical cardiorenal links and health outcomes: problematic issues of the cardiorenal syndrome construct. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37:2300-2.
 13. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Diabetologia* 2005;48:1684-99.
 14. Zoccali C. Endothelial dysfunction and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:S61-3.
 15. Zoccali C, Mallamaci F. Innate immunity system in patients with cardiovascular and kidney disease. *Circ Res* 2023;132:915-32.
 16. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-306.
 17. Pocock SJ, Ariti CA, Collier TJ, Wang D. The win ratio: a new approach to the analysis of composite endpoints in clinical trials based on clinical priorities. *Eur Heart J* 2012;33:176-82.
 18. Butler J, Anker SD, Lund LH, et al. Patiromer for the management of hyperkalemia in heart failure with reduced ejection fraction: the DIAMOND trial. *Eur Heart J* 2022;43:4362-73.
 19. Leopold JA, Loscalzo J. Emerging role of precision medicine in cardiovascular disease. *Circ Res* 2018;122:1302-15.
 20. Precision medicine in nephrology. *Nat Rev Nephrol* 2020;16:615.
 21. Arora S, Kalishman S, Dion D, et al. Partnering urban academic medical centers and rural primary care clinicians to provide complex chronic disease care. *Health Aff* 2011;30:1176-84.
 22. McCarthy CP, Chang L-S, Vaduganathan M. Training the next generation of cardiometabolic specialists. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1233-7.
 23. James PT, Rigby N, Leach R, International Obesity Task Force. The obesity epidemic, metabolic syndrome and future prevention strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11:3-8.
 24. Landrigan PJ, Fuller R. Global health and environmental pollution. *Int J Public Health* 2015;60:761-2.
 25. Adler NE, Glymour MM, Fielding J. Addressing social determinants of health and health inequalities. *JAMA* 2016;316:1641-2.

L'approccio terapeutico alla *cardiovascular-kidney-metabolic syndrome*

Tiziana Marcella Attardo

SC Medicina, Ospedale L. Confalonieri di Luino, ASST dei Sette Laghi, Varese, Italia

Introduzione

Il diabete mellito di tipo 2 (T2D), le malattie cardiovascolari (CVD) e la malattia renale cronica (CKD) possono essere definite le principali pandemie del XXI secolo. Queste tre entità rappresentano le attuali principali sfide per la salute essendo gravate da una significativa morbilità e mortalità.¹

La Federazione Internazionale del Diabete stima che nel mondo poco più di mezzo miliardo di persone soffre di diabete, il che significa che oltre il 10,5% della popolazione adulta mondiale soffre di questa patologia.² Infatti la prevalenza globale del diabete tra i 20 e i 79 anni nel 2021 è stata stimata del 10,5% (536,6 milioni di persone), e si prevede un aumento al 12,2% (783,2 milioni) nel 2045.²

A livello globale, sono circa 64 milioni le persone a cui è stata diagnosticata l'insufficienza cardiaca (HF) e quasi 700 milioni di individui affetti da CKD.^{3,4}

Prese individualmente, ciascuna di queste tre condizioni è associata a morbilità e mortalità rilevanti; è poi ampiamente riconosciuto come spesso queste condizioni coesistono e questo impatta in maniera significativa sulla morbilità e mortalità della popolazione generale. Infatti, i pazienti con HF hanno una prevalenza di T2D quattro volte superiore (20%) rispetto ai pazienti senza HF (4-6%).^{5,6} Il T2D è associato ad un rischio da due a quattro volte superiore

di sviluppare CVD.⁷ D'altro canto, statistiche recenti riportano una prevalenza di CKD vicina al 40% tra gli individui con T2D e al 50% tra gli individui con scompenso cardiaco.^{8,9}

Anche l'obesità è un fenomeno epidemiologico in aumento a livello globale, con un incremento nella prevalenza tra il 1990 e il 2022 nel 70-80% dei paesi.¹⁰

Poiché sempre più prove supportano l'esistenza di una forte interazione tra T2D, obesità, CVD e CKD, è stato introdotto il termine unificante di sindrome cardio-metabolo-renale (CKM) per descrivere l'interdipendenza sistemica di queste condizioni.¹⁰

Negli ultimi anni le comunità scientifiche cooperano per promuovere la salute e il benessere olistico delle persone affette da questa condizione. Infatti, poiché il T2D, le CVD e la CKD condividono un background patofisiologico e spesso coesistono, l'adozione di una strategia terapeutica olistica mirata alle comorbilità ha un effetto sinergico sulla salute del paziente, con conseguenti miglioramenti significativi degli *outcomes* cardiovascolari (CV).^{6,11}

Il documento "*Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: a Presidential Advisory from the American Heart Association*",¹² pubblicato su *Circulation* nel 2023, affronta l'interconnessione tra salute CV, renale e metabolica.

La sindrome CKM è definita come una forma sindromica caratterizzata dalle connessioni tra obesità, diabete mellito, CKD e CVD, compresa l'HF, la fibrillazione atriale, la malattia coronarica, l'ictus e la malattia aterosclerotica delle arterie periferiche ed include sia coloro che sono a rischio di sviluppare CVD, sia quelli con CVD già esistente.

Il documento fornisce linee guida sulla definizione, la stadiazione, i paradigmi predittivi e gli approcci olistici per la cura dei pazienti con sindrome CKM.¹²

Infatti, per migliorare la salute cardio-reno-metabolica e i relativi esiti nella popolazione, il documento sottolinea la necessità di: i) una maggiore chiarezza sulla definizione della sindrome CKM; ii) un approccio alla stadiazione che promuova la prevenzione lungo tutto l'arco della vita; iii) algoritmi predittivi che includano le esposizioni e gli esiti più rilevanti per la salute cardio-reno-metabolica; iv) strategie per la prevenzione e la gestione delle CVD in relazione alla salute cardio-nefro-metabolica, che riflettano un'armonizzazione tra le principali linee guida specialistiche e le evidenze scientifiche emergenti.

Inoltre, il documento evidenzia l'importanza di incorporare le determinanti sociali della salute (SDOH) nei modelli di cura per la sindrome CKM e di ridurre la frammentazione delle cure, facilitando approcci interdisciplinari centrati sul paziente.¹²

Corrispondente: Tiziana Marcella Attardo, SC Medicina, Ospedale L. Confalonieri di Luino, ASST dei Sette Laghi, Varese, Italia.
Tel.: 328623605.
E-mail: tizianamarcella.attardo@asst-settelaghi.it

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2025
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2025; 13(1):e4

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

Approccio terapeutico alla sindrome cardio-metabolico-renale

Gli approcci alla prevenzione e alla gestione nelle diverse fasi della sindrome CKM sono stati sviluppati dal *CKM Health Scientific Advisory Group* dopo un'ampia revisione della letteratura, un *crosswalk* delle principali linee guida cliniche ed un ulteriore consenso esterno tramite la presentazione a un gruppo multidisciplinare di esperti.¹²

L'approccio terapeutico è modulato a seconda dello stadio della sindrome CKM.

Gli algoritmi per la sindrome CKM di stadio 0-3 si concentrano sulla prevenzione degli eventi CVD (Figura 1); gli algoritmi per la sindrome CKM di stadio 4, invece, sulla gestione delle CVD nel contesto dei fattori CKM (Figura 2).

La Tabella 1 riassume gli approcci terapeutici nella sindrome cardionefrometabolica.

Stadio 0 sindrome cardio-metabolico-renale: nessun fattore di rischio di sindrome cardio-metabolico-renale

L'obiettivo per i pazienti nello stadio 0 della sindrome

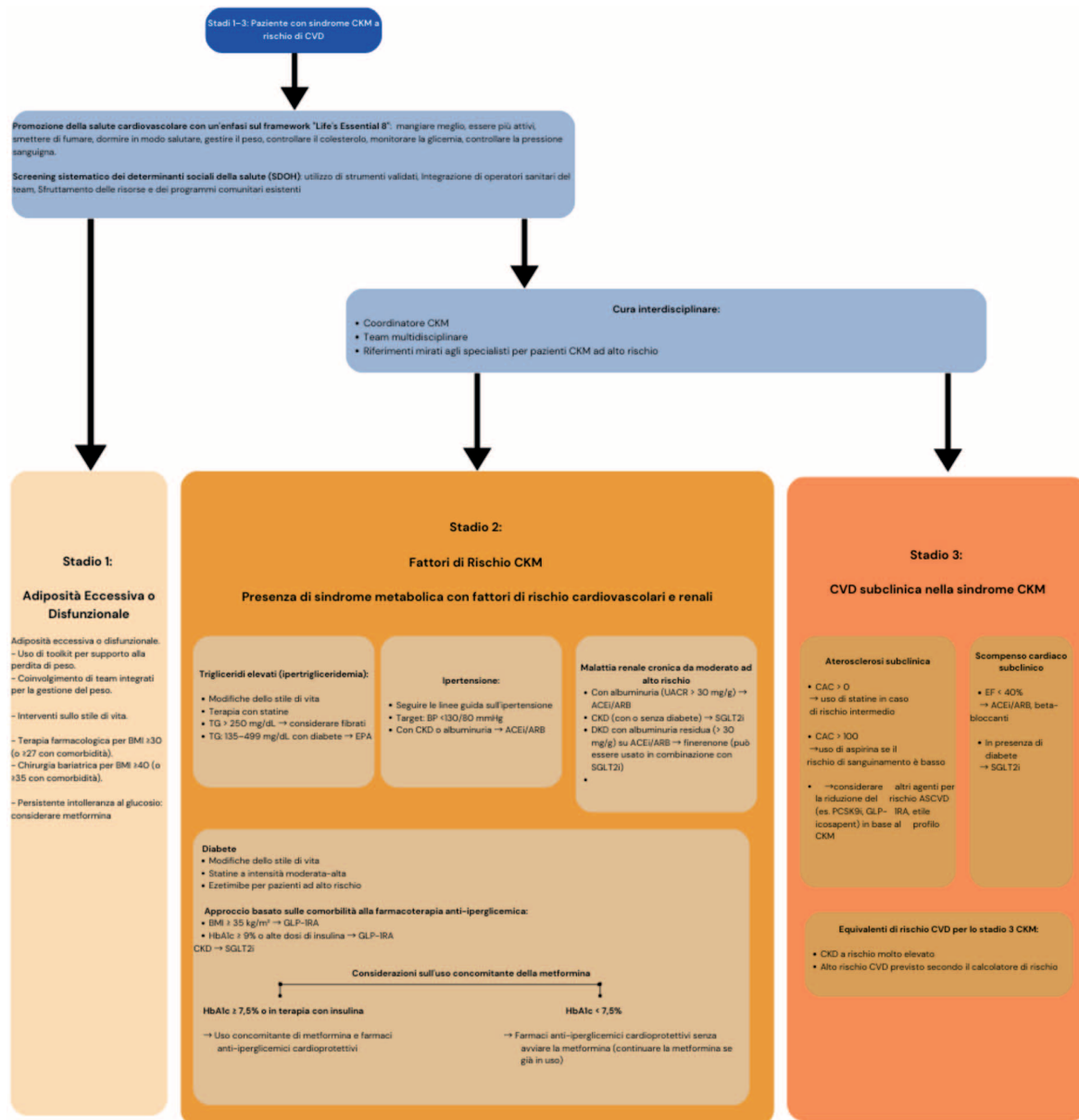


Figura 1. Algoritmo per la gestione della sindrome cardio-metabolico-renale stadio 1-3. CVD, malattie cardiovascolari; CKM, sindrome cardio-metabolico-renale; BMI, indice di massa corporea; TG, trigliceridemia; BP, pressione arteriosa; CKD, malattia renale cronica; UACR, albumina/creatinina ratio; ACEi, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, bloccanti del recettore dell'angiotensina; SGLT2i, inibitori del cotrasportatore 2 di sodio/glucosio; HbA1C, emoglobina glicosilata; GLP1AR, agonisti recettoriali del GLP-1; CAC, calcificazione arterie coronariche; EF, frazione di eiezione; ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; PCSK9I, inibitori del PCSK9.

CKM è mantenere valori normali di antropometria, normoglicemia, normotensione e profili lipidici normali per minimizzare il rischio di sviluppare CKD o CVD.¹²

Il framework “Life’s Essential 8” dell’*American Heart Association* (AHA) fornisce un approccio olistico per il raggiungimento, il mantenimento e la sorveglianza della salute CV nella popolazione.¹²

Tra i parametri di salute CV, la prevenzione dell’obesità è un obiettivo principale nella prevenzione della sindrome

CKM per il suo ruolo causale nel T2D, ipertensione arteriosa ed ipertrigliceridemia. La promozione di una dieta sana e dell’attività fisica regolare è fondamentale per prevenire l’eccessivo aumento di peso durante l’infanzia,¹³ con programmi scolastici basati su uno stile di vita sano che hanno dimostrato efficacia in tal senso.¹⁴

Nei contesti di cure primarie, i dati supportano il monitoraggio regolare del peso e il counseling per una dieta sana e attività fisica regolare, con un’ enfasi sul coinvolgimento della

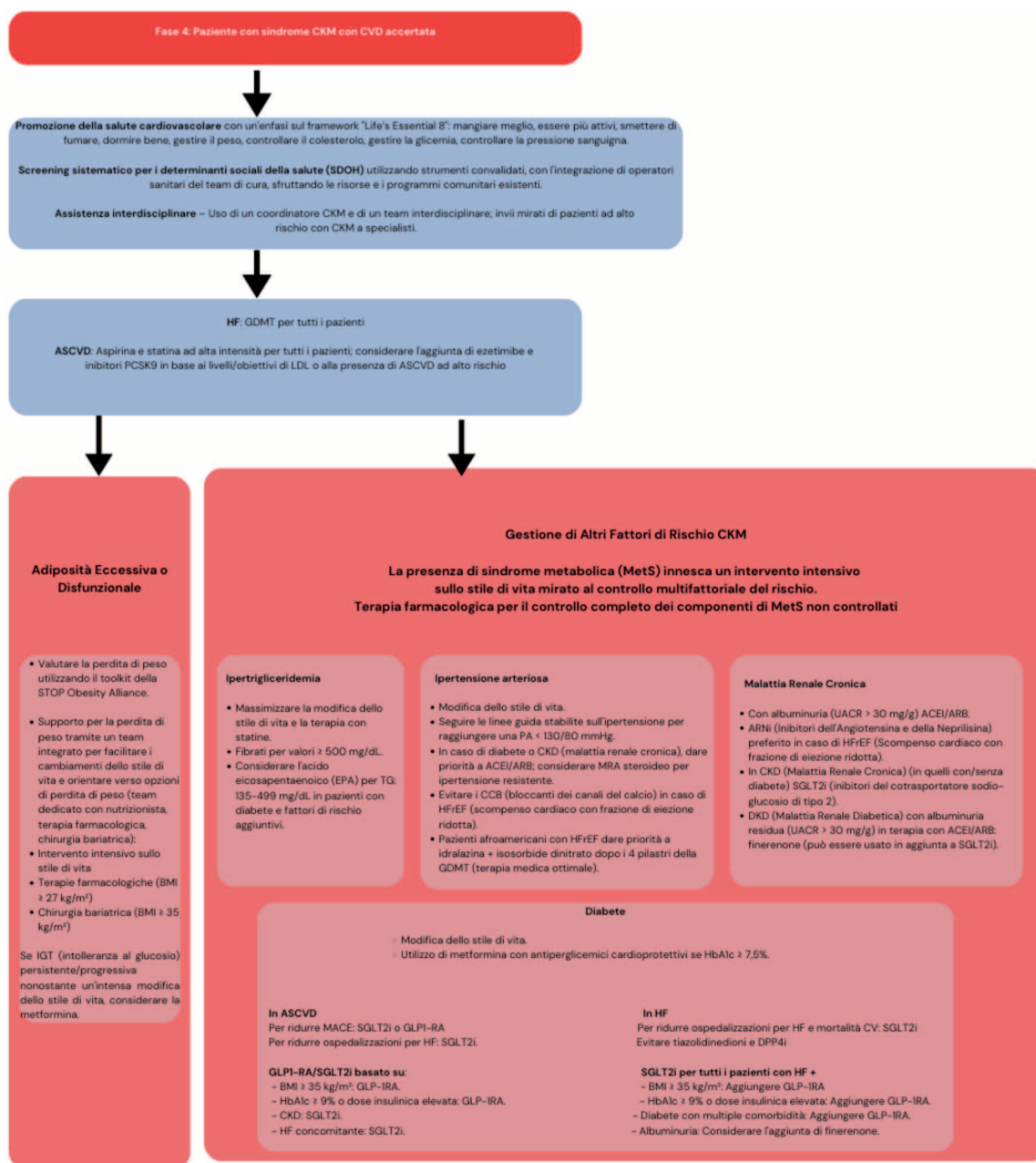


Figura 2. Algoritmo per la gestione della sindrome cardio-metabolico-renale stadio 4. CVD, malattie cardiovascolari; CKM, sindrome cardio-metabolico-renale; BMI, indice di massa corporea; HF, insufficienza cardiaca; GDMT, linee guida per la terapia medica; ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; PCSK9i, inibitori del PCSK9; LDL, lipoproteine a bassa densità; PA, pressione arteriosa; ACEI, inibitori dell’enzima di conversione dell’angiotensina; ARB, bloccanti del recettore dell’angiotensina; CCB, calcioantagonisti; MRA, antagonisti dei mineralcorticoidi; HFrEF, insufficienza cardiaca a frazione di eiezione ridotta; UACR, albumina/creatinina ratio; ARNi, inibitore del recettore per l’angiotensina e la neprilisina; SGLT2i, inibitori del cotrasportatore 2 di sodio/glucosio; HbA1c, emoglobina glicosilata; GLP1-RA, agonista recettoriale del GLP1.

famiglia. Per sostenere uno stile di vita sano e prevenire lo sviluppo di fattori di rischio di sindrome CKM con l'invecchiamento, è necessario ottimizzare la salute CKM materna (anche prima della gravidanza) per ridurre la probabilità di futura sindrome CKM nei figli; garantire un'adeguata educazione sanitaria; implementare interventi sullo stile di vita e mettere a disposizione risorse per contrastare lo sviluppo di fattori di rischio CKM nelle popolazioni più giovani, specialmente evitando l'aumento di peso associato a un maggiore rischio metabolico; mirare agli ambienti sociali in cui gli individui vivono, mangiano, giocano e lavorano affrontando i SDOH (Figura 1).¹⁵⁻¹⁷

Stadio 1 sindrome cardio-metabolico-renale: adiposità eccessiva o disfunzionale

L'obiettivo della gestione nello stadio 1 della sindrome CKM è affrontare la presenza di adiposità eccessiva o disfunzionale per prevenire lo sviluppo di fattori di rischio metabolici (Figura 1).

Oltre all'indice di massa corporea (BMI), la circonferenza vita permette la definizione di obesità addominale per valori ≥ 88 cm nelle donne e ≥ 102 cm negli uomini, con valori limite inferiori di 80 e 90 cm per le popolazioni asiatiche. Riflet-

tendo l'adiposità centrale, la circonferenza vita fornisce informazioni prognostiche particolarmente significative sul rischio metabolico e sulla necessità di perdita di peso in individui con obesità di grado I o sovrappeso. Inoltre, per gli individui con alterata tolleranza al glucosio e con iperglicemia a digiuno, entrambe condizioni di prediabete, indipendentemente dal BMI, deve diventare prioritario mettere in atto le modifiche dello stile di vita e gli sforzi necessari per la perdita di peso che dovrebbero seguire un approccio incentrato sul paziente, come quello fornito da *Strategies to Overcome and Prevent Obesity Alliance*.^{18,19}

Per coloro che presentano obesità o alterata tolleranza al glucosio, è indicato un supporto per le modifiche dello stile di vita da parte di team multidisciplinari che siano facilitatori verso gli sforzi messi in atto per la perdita di peso. L'obiettivo dovrebbe mirare ad una perdita di peso di almeno del 5%, anche se maggiori benefici sono associati a una maggiore perdita di peso. Le farmacoterapie e la chirurgia bariatrica sono opzioni aggiuntive per coloro con BMI ≥ 30 kg/m² e 40 kg/m², rispettivamente, che non riescono a raggiungere gli obiettivi di perdita di peso con le modifiche dello stile di vita. Per gli individui con intolleranza al glucosio persistente, nonostante le modifiche dello stile di vita,

Tabella 1. Approcci terapeutici nella sindrome cardionefrometabolica.

| | |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SGLT2 inibitori | Migliorano il controllo glicemico Proteggono la funzione renale Riducono il rischio cardiovascolare e i MACE Migliorano gli outcome di ospedalizzazione, mortalità e qualità di vita nello scompenso cardiaco |
| GLP-1 agonisti | Migliorano la glicemia postprandiale Promuovono la perdita ponderale Riducono il rischio cardiovascolare e i MACE, incluso l'ictus |
| Tirzepatide | Agonista duale sia del GIP che del GLP-1, di nuova generazione, che migliora il controllo glicemico del diabete mellito Promuove la perdita ponderale |
| Finerenone | Antagonista non steroideo del recettore dei mineralcorticoidi, ha azione cardio e nefroprotettiva grazie ad una azione antinfiammatoria ed antifibrotica |
| Modifiche dello stile di vita | Dieta equilibrata Riduzione dell'apporto di sodio e zuccheri raffinati Aumento dell'introduzione di fibre, verdure e alimenti integrali Attività fisica regolare Riduce l'insulinoresistenza e migliora la salute cardiovascolare Controllo del peso corporeo Essenziale per ridurre la pressione arteriosa, la glicemia, l'insulinoresistenza e normalizzare l'assetto lipidico |
| Monitoraggio e gestione integrata | Team multidisciplinare per un approccio condiviso |
| Controllo della pressione arteriosa | Uso di ACE-inibitori o sartani per ridurre la pressione ed esercitare nefro e cardioprotezione |
| Controllo dei lipidi | Abbassare i livelli di colesterolo LDL Ridurre la trigliceridemia |
| Monitoraggio continuo della glicemia con FGM o CGM | Evitare fluttuazioni ed instabilità glicemica che peggiorano la disfunzione endoteliale |
| Trattamento delle comorbidità | Trattare le comorbidità con approccio integrato e interdisciplinare |
| Scompenso cardiaco | β -bloccanti e antagonisti steroidei e non steroidei dell'aldosterone Diuretici per gestire la ritenzione di liquidi SGLT2I |
| Malattia renale cronica | Limitare il danno renale attraverso una dieta ipoproteica e il controllo della pressione arteriosa |
| Obiettivi della terapia | Ridurre il rischio di progressione della disfunzione renale Prevenire eventi cardiovascolari maggiori Migliorare la qualità della vita e l'aspettativa di vita del paziente |

MACE, eventi cardiovascolari maggiori; SGLT2, co-trasportatore sodio-glucosio 2; ACE, enzima convertitore dell'angiotensina; LDL, lipoproteine a bassa densità; FGM, monitoraggio flash del glucosio; CGM, monitoraggio continuo del glucosio.

la metformina può essere considerata per prevenire la progressione al diabete manifesto.¹²

Stadio 2 sindrome cardio-metabolico-renale: fattori di rischio metabolici e malattia renale

L'obiettivo della gestione nello stadio 2 della sindrome CKM è affrontare collettivamente i fattori di rischio metabolici e la CKD, con l'obiettivo primario di prevenire la progressione verso CVD subclinica e clinica (Figura 1).

Sindrome metabolica, ipertrigliceridemia ed ipertensione arteriosa

La presenza di sindrome metabolica (MetS) indica una disfunzione metabolica sistemica legata al grasso addominale/ectopico e alla resistenza all'insulina. Ciò dovrebbe innescare un'intensificazione delle modifiche dello stile di vita.

La maggior parte delle persone con T2D presenta anche MetS, che contribuisce significativamente al rischio di CVD in questa popolazione.

La riduzione ottimale del rischio CV per MetS comporta prima una modifica dello stile di vita, seguita da farmacoterapia mirata per il controllo della pressione sanguigna, della glicemia e per raggiungere target mirati sui lipidi.

Per individui con trigliceridi ≥ 500 mg/dL, che hanno un aumentato rischio di pancreatite, è raccomandata la terapia con fibrati (preferibilmente fenofibrato, se associato a statine, per minori effetti collaterali).¹²

Per trigliceridi tra 135 e 499 mg/dL nei pazienti con diabete e fattori di rischio aggiuntivi, l'icosapent etile, prodotto a base di acidi grassi di omega-3, che comprende non meno del 96% di acido etileicosapentaenoico in una capsula da 1 grammo, può essere considerato per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari [malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD)].¹²

La gestione dell'ipertensione deve seguire le linee guida consolidate, con modifiche dello stile di vita, adozione di una dieta povera di sodio e uso di farmaci, quando necessario.²⁰⁻²² L'obiettivo della pressione arteriosa è $< 130/80$ mmHg per tutti, sia con che senza diabete.²²

Gli inibitori del sistema renina-angiotensina (RAAS) dovrebbero essere inclusi nella terapia antipertensiva per pazienti con diabete e albuminuria e per quelli con CKD, per una protezione aggiuntiva della funzione renale.¹²

Diabete mellito

L'approccio alla prevenzione delle CVD nei pazienti affetti da T2D si fonda su un'azione multidimensionale, che include le modifiche dello stile di vita, il raggiungimento di parametri metabolici ottimali e l'impiego di terapie farmacologiche mirate alla riduzione del rischio CV, tra cui gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2i) e gli agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1RA), statine ed inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE - I). L'obiettivo finale è la riduzione del rischio di eventi CV maggiori (infarto, ictus, scompenso cardiaco) ed il miglioramento della qualità della vita nei pazienti con diabete mellito.

Modifiche dello stile di vita

L'intervento sullo stile di vita rappresenta il pilastro della prevenzione CV e prevede:

1. Ottimizzazione del peso corporeo mediante: i) interventi comportamentali finalizzati alla promozione di abitudini alimentari sane; ii) dieta bilanciata, con particolare attenzione ai modelli alimentari mediterranei; iii) attività fisica regolare, pari ad almeno 150 minuti settimanali di esercizio aerobico moderato-intenso; iv) approcci farmacologici o chirurgici, laddove indicato, per il controllo ponderale.
2. Gestione dello stress e miglioramento della qualità del sonno, elementi cruciali per il benessere metabolico.
3. Abolizione del fumo per contrastare il processo aterosclerotico e ridurre il rischio CV globale.

L'ottimizzazione del controllo glicemico e pressorio è essenziale per la prevenzione degli eventi CV. Gli obiettivi principali includono: i) emoglobina glicata (HbA1c) $< 7\%$ negli adulti non in gravidanza, raggiunta in assenza di ipoglicemie significative; ii) pressione arteriosa $< 130/80$ mmHg, conforme alle più recenti linee guida internazionali.²²

Dato che la maggioranza dei soggetti diabetici presenta almeno un rischio intermedio di ASCVD, si raccomanda l'impiego di statine di moderata-alta intensità. Nei pazienti con rischio ASCVD elevato, considerare l'associazione con ezetimibe, con l'obiettivo di ottenere una riduzione del colesterolo lipoproteine a bassa densità (LDL) sotto i 50 mg%.¹²

Strategie terapeutiche per la riduzione del rischio nefro e cardiovascolare nel paziente con diabete mellito

I dati provenienti da studi clinici su larga scala hanno costantemente dimostrato che gli effetti benefici di recenti farmaci ipoglicemizzanti, come gli SGLT2i e i GLP-1RA, si estendono ben oltre il controllo glicemico, impattando positivamente su rilevanti endpoint CV e renali nelle popolazioni con T2D.²³⁻²⁵ Allo stesso modo, l'antagonista selettivo del recettore mineralcorticoide non steroideo, finerenone, ha mostrato effetti protettivi cardiorenali in individui con diabete mellito tipo 2 e CKD.^{26,27} Molteplici sono i meccanismi responsabili dei benefici sulla CMR da parte di questi farmaci.²⁸⁻³¹ Nel passato le linee guida per il trattamento del T2D si sono concentrate sull'efficacia, la sicurezza e il costo dei farmaci ipoglicemizzanti fornendo raccomandazioni per l'inizio e l'intensificazione dell'utilizzo di questi farmaci, generalmente in modo iterativo graduale.¹² Sulla base dei risultati di analisi longitudinali e studi clinici randomizzati, il trattamento iniziale precoce della glicemia ha dimostrato di essere altamente benefico nel ridurre le complicanze microangiopatiche e, se mantenuto per periodi di tempo più lunghi, è anche associato a una riduzione della malattia macrovascolare nelle persone con T2D.³¹

L'approccio alla valutazione della sicurezza CV come *conditio sine qua non* per l'approvazione dei farmaci ipoglicemizzanti è stato introdotto nel 2008 da parte delle autorità regolatrici che hanno imposto un esame più approfondito degli eventi CV nei programmi di sviluppo di nuovi farmaci, sia prima che dopo l'approvazione delle domande di autorizzazione di nuovi farmaci (NDA) presentate per il T2D. Queste preoccupazioni derivavano da domande inerenti la *safety* del rosiglitazone e sollevate in un ambiente che rifletteva l'incertezza sui benefici rispetto al rischio di un abbassamento aggressivo della glicemia nelle persone con T2D a rischio di CVD a causa di alcuni farmaci ipoglicemizzanti. Di conseguenza, le aziende che presentavano NDA per nuovi farmaci

ipoglicemizzanti sono state obbligate a condurre sperimentazioni cliniche per soddisfare criteri di *safety*, requisiti che sono stati generalmente soddisfatti attraverso sperimentazioni dedicate sulla sicurezza CV.

Dal 2008, a seguito di queste disposizioni, sono state approvate tre nuove classi di farmaci per il trattamento del T2D: gli inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4i), i GLP1-RA e i SGLT2i. Diversi studi sugli esiti CV (CVOT) del DPP-4i hanno in generale dimostrato sicurezza ma non benefici CV (effetto neutro).³¹ Al contrario, la maggior parte degli studi di *safety* CV degli SGLT2i e dei GLP1-RA hanno mostrato una riduzione degli eventi CV maggiori in un orizzonte temporale più breve rispetto a quanto precedentemente dimostrato con i vecchi farmaci ipoglicemizzanti.³¹

Inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio 2

L'efficacia anti-iperipoglicemica con SGLT2i è ottenuta attraverso un aumento dell'escrezione di glucosio nelle urine, che porta a una riduzione dell'HbA1c tra lo 0,6% e lo 0,9% nelle persone con funzionalità renale preservata. Inoltre, il peso corporeo si riduce di 2-3 kg e la pressione sanguigna si abbassa di 3-5 mmHg sistolica e 1-2 mmHg diastolica.¹² Oltre a questo profilo metabolico favorevole, i CVOT con SGLT2i hanno dimostrato riduzioni significative degli eventi CV e renali nei pazienti con ASCVD, scompenso cardiaco e CKD. Tra i CVOT con SGLT2i, gli studi *Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients* (EMPA-REG OUTCOME) e *Evaluation of Ertugliflozin Efficacy and Safety Cardiovascular Outcomes* (VERTIS-CV) sono stati condotti in pazienti con ASCVD accertata,^{25,32,33} mentre quelli nel programma *Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study* (CANVAS) includevano pazienti con ASCVD accertata al basale in circa due terzi dei partecipanti.³⁴ All'altro estremo dello spettro, lo studio *Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events* (DECLARE-TIMI 58) includeva una coorte a rischio più basso (solo il 40% aveva ASCVD accertata al basale).²⁴ Inoltre, la velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) medio era circa 10 mL/min/1,73 m² più alto in questo studio rispetto a EMPA-REG OUTCOME,³³ al programma CANVAS e a VERTIS-CV.^{33,34} Nello studio *Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment who are at Cardiovascular Risk* (SCORED),³⁵ sono stati inclusi pazienti ad alto rischio CV con compromissione della funzionalità renale (eGFR 20-60 mL/min/1,73 m²). In questi CVOT, la morte CV è stata ridotta solo in EMPA-REG OUTCOME,³² mentre gli eventi cardiovascolari avversi maggiori (MACE) sono risultati ridotti in EMPA-REG OUTCOME,³² CANVAS,³⁴ e SCORED.³⁵ Il rischio di ospedalizzazione per HF (HHF) è risultato ridotto in tutti gli studi, indipendentemente dal rischio basale.³¹ Le differenze nei benefici in questi studi possono riflettere l'epoca dello studio, le differenze nell'uso di base di altre terapie o l'eterogeneità nelle coorti reclutate in questi studi. Riduzioni dell'HHF sono state dimostrate anche in studi dedicati all'HF in pazienti con e senza T2D, nonché in individui con e senza frazione di eiezione (FE) ridotta. Sono stati segnalati benefici nelle persone con HF con diversi livelli di rischio di CKD, compresi quelli con CKD più avanzata.

Oltre alla riduzione di HHF, gli SGLT2i prevengono la progressione della malattia renale.³¹ Nei CVOT, gli endpoint compositi renali, in particolare quando il declino dell'eGFR

è definito utilizzando una perdita di eGFR sostenuta $\geq 40\%$, sono stati ridotti di più del 30%, senza eterogeneità significativa tra i diversi studi. Inoltre, studi dedicati alla nefroprotezione come *Evaluation of the Effects of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Participants With Diabetic Nephropathy* (CREDENCE) e *A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease* (DAPA-CKD) hanno dimostrato riduzioni del rischio di progressione della CKD nei pazienti con albuminuria, anche nelle persone con CKD senza diabete mellito.³⁶⁻³⁸

Pertanto, sulla base di studi dedicati sia all'HF che alle malattie renali, gli SGLT2i riducono il rischio cardiorenale nei pazienti con e senza diabete.

Sulla base delle prove generate in persone senza diabete nello studio DAPA-CKD, la comprensione di come gli SGLT2i esercitino la protezione renale ha continuato ad allontanarsi da un focus "glucocentrico". Le analisi di EMPA-REG OUTCOME e CREDENCE hanno esaminato l'interazione tra l'inibizione di SGLT2 e gli endpoint compositi renali e hanno dimostrato che i benefici renali sono indipendenti sia dall'HbA1c al basale che dai cambiamenti nel tempo.^{32,36} La natriuresi indotta dall'inibizione di SGLT2 è fisiologicamente importante ed è associata ad una riduzione della pressione glomerulare anche dopo una singola dose per cui si attenua lo stato ipertensivo intraglomerulare che è caratteristico del diabete, specialmente nella fase iniziale della malattia quando l'iperfiltrazione è comune.³¹ Oltre ai percorsi correlati all'emodinamica, l'inibizione di SGLT2 può attivare meccanismi renoprotettivi migliorando l'ossigenazione renale. Diabete e CKD sono associati a ipossia e ischemia renale, che portano a infiammazione, fibrosi e declino della funzionalità renale. La base dell'ipossia è multifattoriale e include maggiori richieste energetiche dovute alla iperfiltrazione glomerulare, alla crescita tubulare e ad una maggiore attività del trasportatore (sia SGLT1 che SGLT2). Inoltre, il diabete è associato ad un'alterata distribuzione ed utilizzo dell'energia come conseguenza di ischemia vascolare, disfunzione mitocondriale e utilizzo di substrati energetici inefficienti dal punto di vista energetico. Questi processi portano a danno cellulare ossidativo e apoptosi, nonché all'attivazione di percorsi pro-infiammatori, rimodellamento della matrice e rarefazione capillare. Il blocco degli SGLT può migliorare l'ossigenazione renale attraverso diversi percorsi, tra cui l'attenuazione dell'iperfiltrazione, che riduce il carico di lavoro renale e migliora l'ossigenazione tubulare renale. Oltre al miglioramento dell'ossigenazione, la protezione renale può derivare da cambiamenti favorevoli nel metaboloma in risposta all'inibizione di SGLT2, riflessa da una riduzione dell'accumulo di metaboliti dell'acido tricarbossilico, effetti che sono collegati a un minore stress ossidativo e alla riduzione dell'albuminuria.³¹

Oltre ai meccanismi intrarenali che portano a un miglioramento dell'ossigenazione del parenchima renale, è importante riconoscere i potenziali contributi dei fattori sistemici che preservano la perfusione renale e l'equilibrio energetico.³¹ Gli SGLT2i riducono il rischio di HHF e, così facendo, portano al mantenimento di un'adeguata perfusione degli organi terminali, incluso il rene. Ciò può essere ottenuto fisiologicamente attraverso diversi percorsi, tra cui una riduzione delle dosi di diuretici dell'ansa e l'evitamento della deplezione del volume. L'empagliflozin ottimizza anche la pressione di riempimento del ventricolo sinistro, portando a miglioramenti

nelle forze di Starling, nella contrattilità cardiaca e nel flusso. Inoltre, gli SGLT2i riducono la pressione sanguigna e la rigidità arteriosa, effetti che sono collegati a diminuzioni del postcarico, che potrebbero migliorare il flusso sanguigno subendocardico e la funzione cardiaca, aumentando così il flusso e la perfusione renale.³¹ L'attivazione di fattori pro-infiammatori è un percorso finale comune per la progressione della CKD in molte condizioni, tra cui la DKD e anche varie cause di CKD non diabetica. Gli SGLT2i sopprimono anche gli effetti dannosi dei prodotti finali della glicazione avanzata (AGE) e della disfunzione della chinasi attivata da AMP sui percorsi pro-fibrotici che vengono attivati dall'iperglicemia. L'impatto dell'inibizione di SGLT2 sulla pressione glomerulare, sulla riduzione dell'albuminuria e sui neurormoni renali può anche contribuire agli effetti antinfiammatori di queste terapie.³¹ L'inibizione di SGLT2 riduce anche i biomarcatori di infiammazione e fibrosi, tra cui IL-6, recettore TNF-1 e fibronectina.³¹

Come nel caso della protezione renale, i benefici CV nei pazienti trattati con SGLT2i sono sproporzionati rispetto al grado di controllo glicemico, perdita di peso e abbassamento della pressione sanguigna ottenuti con questa classe di terapia. Inoltre, l'emergere molto precoce di un beneficio del trattamento sulla riduzione dell'HHF incidente o ricorrente e della morte CV conferma che il meccanismo deve almeno in parte influenzare acutamente la fisiologia CV. Al contrario, gli effetti sull'ambiente metabolico o sulla placca aterosclerotica, sebbene potenzialmente contributivi e benefici a lungo termine, non sono probabilmente responsabili del beneficio CV precoce costantemente osservato tra i pazienti con e senza HF all'inizio, compresi quelli senza diabete.³¹

Studi sull'inibizione di SGLT2 in pazienti con T2D e cardiopatia ischemica stabile o ipertrofia del ventricolo sinistro hanno dimostrato una riduzione della massa del ventricolo sinistro e un rimodellamento miocardico in un breve lasso di tempo. Un meccanismo prevalente si concentra sul fatto che l'escrezione di sodio dall'inibizione di SGLT2 determini una natriuresi e una diuresi osmotica che portano a una riduzione sostenuta del volume plasmatico senza una deplezione del volume intravascolare o un'attivazione del sistema nervoso simpatico. A differenza dei diuretici dell'ansa e tiazidici, la natriuresi con le glicozine non è stata associata a perdita di elettroliti fuori bersaglio, disfunzione renale e attivazione neuroormonale. Queste osservazioni sono chiamate ipotesi della "natriuresi intelligente" poiché questo profilo diuretico favorevole può offrire un vantaggio significativo nella gestione dello stato del volume nei pazienti con o a rischio di HF riducendo il precarico e lo stiramento miocardico.³¹

In sintesi, sebbene un meccanismo unificante rimanga non chiarito, il trattamento con SGLT2i ha dimostrato riduzioni costanti dell'incidenza e della recidiva di scompenso cardiaco e, in misura minore, della mortalità CV.³¹

Se le linee guida KDIGO del 2022 già avevano raccomandato un approccio olistico, con particolare attenzione alla gestione del rischio cardiorenale, nel *Commentary* del 2024 gli autori sottolineano l'importanza della messa a punto di una "gerarchia" delle terapie mirate alla riduzione del rischio renale e CV.^{39,40} Partendo dalle modifiche dello stile di vita, di un corretto regime nutrizionale, dell'esercizio fisico, dalla cessazione del fumo e dal controllo del peso corporeo, viene inserito un primo step di terapie che includono metformina e SGLT2i per il diabete mellito; gli inibitori del RAAS e le statine ad intensità moderata-alta. Lo step terapeutico succes-

sivo comprende gli GLP1-RA e gli antialdosteronici non steroidei (ns-MRA); inoltre, vengono indicati antipertensivi, agenti antiaggreganti piastrinici e modificatori dei lipidi in base ai target di pressione arteriosa, di lipidi e al rischio CV in paziente con diabete mellito. Oltre a raccomandare gli SGLT2-I come componente principale della cura del diabete nella CKD, l'eGFR raccomandato per l'inizio della terapia è stato abbassato da ≥ 30 a ≥ 20 mL/min/1,73 m². Questo cambiamento è stato approntato sulla base di ulteriori studi sulla CKD pubblicati dopo il 2020, quali il DAPA-CKD,^{37,38} in cui il criterio di inclusione era un eGFR ≥ 25 mL/min/1,73 m² e l'EMPA-Kidney,⁴¹ in cui il criterio di inclusione di eGFR era ≥ 20 mL/min/1,73 m². Al momento della pubblicazione dell'update del 2022, i risultati dell'EMPA-Kidney non erano ancora disponibili. Ora sappiamo che l'endpoint composito renale primario dato dall'insufficienza renale cronica in fase terminale (ESKD), dalla diminuzione dell'eGFR a < 10 mL/min/1,73 m² o declino $\geq 40\%$ rispetto al basale e dalla morte renale è risultato ridotto del 38% [intervallo di confidenza (IC) 95%, 18-36%]. Inoltre, dei 6609 partecipanti all'EMPA-Kidney, il 34,5% aveva un eGFR < 30 mL/min/1,73 m², e questo gruppo ha mostrato riduzioni nell'esito renale primario del 27% (IC 95%, 14-38%); stesso esito nell'analisi post hoc di DAPA-CKD in cui si evinceva una riduzione dell'endpoint renale primario composito del 27% (IC 95%, 2-47%) tra le persone con ESKD cronica allo stadio 4. Pertanto le glicozine possono essere iniziate con valori di eGFR ≥ 20 mL/min/1,73 m² e successivamente mantenute in terapia – indipendentemente dal eGFR – fino alla eventuale terapia dialitica e/o al trapianto renale.

Gli SGLT2i sono fortemente raccomandati nei pazienti con diabete e alto rischio CV, in virtù della loro capacità di: i) preservare la funzione renale e ridurre il tasso di progressione della nefropatia diabetica; ii) diminuire il tasso di ospedalizzazioni per HF; iii) abbassare la mortalità CV e il rischio di eventi avversi maggiori.

Nei pazienti con CKD gli SGLT2i rappresentano pertanto una scelta terapeutica prioritaria per la protezione cardiorenale.³¹

Agonisti del recettore GLP-1

I GLP-1RA si associano a riduzione della massa grassa, miglioramento dell'insulino-resistenza e un effetto protettivo sugli eventi CV avversi maggiori.⁴²

Se gli SGLT2i esercitano una protezione cardiorenale in modo prominente tramite un'azione emodinamica sostenuta da effetti natriuretici e osmotici, i meccanismi anti-aterogeni e immunomodulanti sono responsabili degli effetti protettivi mediati dai GLP-1RA.⁴³

Le azioni metaboliche del GLP-1 includono la stimolazione e l'inibizione dipendenti dal glucosio della secrezione pancreatica di insulina e glucagone, rispettivamente, così come l'inibizione dello svuotamento gastrico e la riduzione dell'appetito, con conseguente perdita di peso.^{31,43} Queste azioni sono mediate da un singolo recettore GLP-1 accoppiato a proteine G (GLP-1R).⁴⁴ I meccanismi sottostanti che collegano l'attivazione del GLP-1R alla cardioprotezione, diretta o indiretta, o alla riduzione del danno vascolare non sono del tutto compresi attualmente. L'uso di GLP1-RA nei CVOT può essere associato a tassi ridotti di ipoglicemia grave, dovuti in parte ai loro meccanismi di azione glucosio-dipendenti, associati a un maggiore uso di insulina e sulfoniluree nei soggetti

di controllo. Sebbene l'ipoglicemia grave sia associata a tassi aumentati di MACE in diversi CVOT, il suo contributo ai tassi complessivi di MACE è generalmente basso (1-3%) e GLP1-RA come liraglutide ha ridotto i tassi di MACE nelle persone con e senza una storia di ipoglicemia grave. L'effetto dello studio *Liraglutide on Left Ventricular Live* (LIVE) ha valutato liraglutide 1,8 mg una volta al giorno per 24 settimane in soggetti (89% uomini) con HF con FE ridotta (HFrEF) (FE<45%), la maggior parte con stato funzionale di classe I o II NYHA.⁴⁴ Dei 241 soggetti arruolati, circa il 30% aveva T2D, la maggior parte trattati con metformina. La FE, la classe funzionale NYHA e i livelli di NT-proBNP non erano diversi tra i gruppi alla fine dello studio; tuttavia, la prestazione nel test del cammino era migliore nelle persone trattate con liraglutide e la pressione arteriosa tendeva al ribasso; tuttavia, eventi avversi cardiaci, tra cui fibrillazione atriale e tachicardia ventricolare, sono stati più comuni con il trattamento con liraglutide (10% contro 3%).³¹ Lo studio *Functional Impact of GLP-1 for HF Treatment* (FIGHT) ha esaminato gli effetti della liraglutide in persone con HFrEF e un recente ricovero ospedaliero (entro 2 settimane dall'arruolamento) per HF.⁴⁵ In particolare, il 59% dei soggetti aveva T2D e >85% degli arruolati nello studio era stato ricoverato di recente in ospedale per HF almeno una volta prima del ricovero più recente richiesto per l'idoneità allo studio. Le percentuali dei reclutati erano rispettivamente del 29%, 63% e 5% per HF di classe II, II e IV. L'analisi *post-hoc* dei biomarcatori nello studio LIVE (EF<45%) ha concluso che i soggetti con T2D randomizzati a liraglutide mostravano una riduzione del 27% e del 25% nei livelli di peptide natriuretico proatriale medio-regionale (MR-proANP) e NT-proBNP, rispettivamente, nonostante non vi fossero prove di beneficio clinico.³¹ La liraglutide ha aumentato la FC nei soggetti nello studio LIVE in ritmo sinusale (SR), ma non in quelli senza SR; tuttavia, questi aumenti della FC non erano correlati allo sviluppo di AE.

Dai dati provenienti da CVOT con GLP1-RA, tra cui *Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results* (LEADER),⁴⁶ *Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes* (SUSTAIN-6),⁴⁷ *REWIND*,⁴⁸ ed altri,³¹ queste terapie riducono la progressione dell'albuminuria e possono prevenire una significativa perdita di eGFR.³¹ Gli effetti nefroprotettivi della semaglutide, quali la riduzione dell'albuminuria nel tempo e la riduzione della velocità di declino dell'eGFR, soprattutto nei pazienti con funzione renale più compromessa, sono determinati da effetti indiretti, associati al meccanismo d'azione del farmaco, ed effetti diretti, mediati da recettori dei GLP-1 presenti a livello renale.³¹

I meccanismi indiretti responsabili dell'effetto nefroprotettivo dei GLP-1RA sono essenzialmente la riduzione della glicemia, la riduzione significativa del peso corporeo, il miglior controllo della lipidemia e della pressione arteriosa. I GLP-1RA, infatti, riducono efficacemente i livelli di glucosio nel sangue attraverso vari meccanismi, tra cui la stimolazione della secrezione di insulina glucosio-dipendente e la riduzione della secrezione di glucagone. La loro efficacia ipoglicemizzante è stata dimostrata anche in confronto ad insulina glargine in studi condotti in pazienti con scarso controllo glicemico.³¹ La riduzione di HbA1c indotta dalla classe è compresa tra 0,7% (albiglutide 50 mg/die) e 1,8% (semaglutide 1 mg/settimana), dati sostanzialmente migliorativi ri-

spetto allo standard-of-care. Un miglior controllo glicemico è considerato meccanismo indiretto in quanto riduce l'iperfiltrazione glomerulare, le complicanze microvascolari e lo stato pro-infiammatorio fortemente associati al diabete. Inoltre, uno stato di euglicemia permette di ridurre i livelli sierici di prodotti avanzati della AGEs e di prodotti proteici avanzati dell'ossidazione tipicamente associati all'iperglicemia e determinanti danno renale. Per quanto riguarda la riduzione del peso corporeo, la semaglutide in particolare è il GLP1-RA a maggior impatto sull'obesità e sull'insulinoresistenza. Entrambi questi fattori hanno un peso nell'accelerare il danno renale. È stato infatti dimostrato che gli individui con un elevato livello di tessuto adiposo ectopico, un fattore associato all'insulinoresistenza, sono a maggior rischio di aterosclerosi, ipertensione e CKD, anche aggiustando per fattori confondenti come BMI o il tessuto adiposo viscerale.

Lo studio *SELECT (Semaglutide Effects on Heart Disease and Stroke in Patients With Overweight or Obesity)* ha valutato l'efficacia della semaglutide 2,4 mg somministrata una volta a settimana in pazienti con sovrappeso o obesità, ma senza diabete, e CVD preesistenti.⁴⁹ I risultati principali indicano che la semaglutide ha ridotto del 20% il rischio di MACE, inclusi morte CV, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale, rispetto al placebo. Questo effetto della semaglutide era fortemente associato alla riduzione del peso corporeo, con un calo del peso del 9,4% con la semaglutide rispetto allo 0,9% del gruppo placebo.³¹ Inoltre, un'analisi successiva ha evidenziato una significativa riduzione delle ospedalizzazioni nei pazienti trattati con semaglutide. Questi risultati suggeriscono che la semaglutide può essere una terapia efficace per ridurre il rischio CV nei pazienti con obesità e CVD accertate. Oltre ai fattori precedentemente descritti, l'obesità ha un ruolo diretto nel causare danno renale. Evidenze scientifiche suggeriscono che la riduzione del peso corporeo possa essere un, se non il principale, meccanismo di nefroprotezione.³¹ Tali studi sono supportati dalle evidenze provenienti dalla chirurgia bariatrica. In pazienti sottoposti a chirurgia dell'obesità, la riduzione dell'iperfiltrazione secondaria alla chirurgia nei giovani adulti diabetici mima l'effetto terapeutico di vecchi e nuovi approcci farmacologici. I dati concernenti l'effetto della chirurgia bariatrica sulle concentrazioni plasmatiche di GLP-1, inoltre, sono univoci e indicano un aumento significativo di questa incretina.³¹ Un meccanismo indiretto essenziale per la nefroprotezione associata ai GLP1-RA è il miglior controllo della pressione arteriosa. I GLP-1RA sono in grado di ridurre la pressione arteriosa tramite vari meccanismi: il rilassamento delle cellule muscolari lisce secondario ad un aumento delle concentrazioni di guanosinmonofosfato ciclico; l'aumento del rilascio di peptidi natriuretici atriali; l'effetto natriuretico diretto. Nell'uomo, i GLP-1RA sono in grado di ridurre i valori pressori: nello studio SUSTAIN-6 la semaglutide, alla posologia di 1 mg/settimana, determinava una riduzione della PA sistolica di 2,6 mm Hg già nelle prime settimane di trattamento.³¹ Anche semaglutide orale, al dosaggio di 3 mg al giorno, induce riduzioni significative ed equiparabili della PA sistolica e diastolica.³¹ Gli effetti diretti sul rene dei GLP1-RA sono dovuti al legame con il proprio recettore, localizzato nelle cellule del tubulo contorto prossimale e nelle cellule muscolari lisce vascolari delle arteriole afferenti, delle arterie interlobulari e arcuate. Il legame della semaglutide al suo recettore induce una maggiore espressione intracellulare del secondo messaggero cAMP, responsabile

dell'attivazione della proteinchinasi A. L'attivazione di questa via è responsabile degli effetti nefroprotettivi diretti a livello locale ascrivibili a livello renale all'effetto natriuretico, a quello antiossidante e a quello antiinfiammatorio. Ciò porta ad un miglior controllo della pressione e a una riduzione dell'iperfiltrazione glomerulare.

La tirzepatide è un agonista duale che agisce sui recettori del peptide insulino-tropico glucosio-dipendente (GIP) e del *GLP-1*, mostrando risultati promettenti nel trattamento del T2D e nella perdita di peso, oltre a mostrare potenziale nella riduzione dei fattori di rischio CV. Essa attiva simultaneamente due percorsi dipendenti dall'incertina e questa dualità agisce sinergicamente sul controllo glicemico e del peso, migliorando significativamente i risultati metabolici rispetto al GLP-1RA selettivo.^{50,51}

Le linee guida KIGDO suggeriscono che la classe dei GLP-1RA "può essere utilizzata preferenzialmente in pazienti con obesità, diabete mellito di tipo 2 e insufficienza renale cronica per promuovere la perdita di peso intenzionale".⁴⁰

Malattia renale cronica

Gestione dei fattori di rischio cardiovascolare nei pazienti con malattia renale cronica

Affrontare i fattori di rischio CV tradizionali rimane un aspetto fondamentale nei pazienti con CKD. Per quanto riguarda l'ipertensione, specialmente in presenza di proteinuria, che rappresenta un fattore di rischio indipendente per le CVD (in particolare per lo scompenso cardiaco), gli ACE-inibitori o i bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARB) rappresentano il trattamento di prima linea. L'uso degli inibitori SGLT2 dovrebbe essere esteso a tutti i pazienti con CKD (a rischio moderato o superiore secondo la classificazione KDIGO), indipendentemente dalla presenza di diabete, per proteggere la funzione renale, ridurre il tasso di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e la mortalità CV.⁵²

Nei pazienti con nefropatia diabetica e proteinuria già in trattamento con ACE-inibitori o ARB, il finerenone può ridurre il rischio di eventi CV e renali avversi.^{26,27} Alla base di questa raccomandazione i risultati degli studi FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD sul finerenone,⁵³ che hanno dimostrato riduzioni significative degli endpoint renali e CV. Una vasta meta-analisi di dati provenienti da FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD (FIDELITY) comprende più di 13.000 partecipanti da un'ampia gamma di eGFR (25-90 ml/min/1,73 m²) che ha dimostrato significativa riduzione sia dell'endpoint composito renale (ESKD, declino dell'eGFR >57% o morte renale;⁵⁴ rapporto di rischio [HR 0,77 (IC 95%, 0,67-0,88)] che di quello CV composito (infarto miocardico non fatale o ictus, ricovero ospedaliero per HF congestizia o morte CV [HR, 0,86 (IC 95%, 0,78-0,95)]. Va evidenziato che la forza della raccomandazione per gli ns-MRA è di livello 2A, anziché 1A come per gli SGLT2 inibitori. I dati per gli ns-MRA dipendono principalmente dagli studi FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD, mentre sono ben 13 gli studi con i diversi SGLT2 inibitori, comprendono oltre 90.000 partecipanti con vari dati demografici e fattori di rischio clinici, tutti dimostranti benefici cardiorenali incontrovertibili. La raccomandazione KDIGO 2A per il finerenone trova attualmente giustificazione nella mancanza di "dati del mondo reale" a supporto del suo utilizzo, nonché la mancanza di dati sui rischi e sui benefici quando aggiunto a un SGLT2 inibitore, che,

come la KDIGO ha dichiarato, rappresenta il gol standard di cura.⁴⁰ Il Finerenone esercita la sua protezione cardiorenale a un livello diverso, prendendo di mira l'iperattivazione del MR, un importante fattore pro-infiammatorio e pro-fibrotico delle complicanze cardiorenali nel T2D.⁵⁵ Il finerenone può essere avviato nei pazienti, già in terapia con SGLT2i, con eGFR >25 mL/min/1,73 m² e potassio <5 mEq/L, sebbene i dati definitivi sull'uso combinato di questi farmaci siano ancora in attesa.⁵⁴

Per la gestione dell'iperlipidemia, la CKD rappresenta un potenziatore del rischio CV per cui è indicato l'uso delle statine nei pazienti con rischio intermedio di ASCVD. La terapia con statine ed ezetimibe può essere considerata per ridurre il rischio di un primo evento aterosclerotico maggiore nei pazienti con CKD, specialmente nei pazienti che non in dialisi.^{56,57}

Stadio 3 sindrome cardio-metabolico-renale: malattia cardiovascolare subclinica ed equivalenti di rischio

L'obiettivo della gestione nello stadio 3 della sindrome CKM è intensificare gli interventi preventivi nei pazienti con CVD subclinica, CKD ad altissimo rischio o alto rischio predetto di CVD per prevenire la progressione verso CVD clinica e ESKD.¹²

Aterosclerosi subclinica

La presenza di aterosclerosi subclinica, evidenziata dal punteggio *Coronary Artery Calcium* (CAC), è associata a un aumento del rischio CV sia nella popolazione generale che nei pazienti con fattori di rischio, inclusi CKD e diabete.⁵⁸⁻⁶¹

Un elevato punteggio impone l'inizio della terapia con statine ad alta intensità, a causa dell'alto rischio di eventi ASCVD.

Terapie aggiuntive per ridurre il rischio ASCVD, se il punteggio CAC è elevato (≥ 100), includono: i) terapia con aspirina; ii) inibitori PCSK9 per la riduzione dell'LDL colesterolo; iii) icosapent etile per l'ipertrigliceridemia; iv) terapia antipertensiva; v) GLP-1RA per il controllo del peso e del rischio CV.⁶²

L'assenza di CAC (punteggio = 0) è solitamente associata a un minor rischio di eventi ASCVD futuri. Tuttavia, nei pazienti con sindrome CKM, il periodo di "garanzia" di un CAC = 0 potrebbe essere più breve, a causa dei vari fattori di rischio.⁶²⁻⁶⁴

Le linee guida *American College of Cardiology/AHA* del 2018 raccomandano comunque di valutare fortemente la terapia con statine in tutti i pazienti con diabete tra 40 e 75 anni, anche con punteggio CAC pari a zero.⁶⁵

Scompenso cardiaco subclinico

Secondo le linee guida HF attuali, lo scompenso cardiaco subclinico è definito dalla presenza di: anomalie strutturali o funzionali del cuore, rilevate tramite imaging cardiaco e biomarcatori cardiaci elevati (NT-proBNP, troponina cardiaca ad alta sensibilità o entrambi).

L'HF subclinico, specialmente in presenza di anomalie sia ecocardiografiche che nei biomarcatori cardiaci, è associato a un rischio elevato di progressione verso HF sintomatica.⁶⁶

I trattamenti consigliati sono: i) ACE-inibitori/ARB e β -bloccanti per ridurre la progressione verso HF clinica e la mortalità; ii) SGLT2i nei pazienti con T2D, per ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF e mortalità CV; iii) gli SGLT2i dovrebbero essere prioritari nei pazienti con diabete e HF di stadio B, dati i loro benefici assoluti sulla riduzione del rischio di HF.⁶⁷

Le strategie guidate da biomarcatori per la prevenzione delle malattie potrebbero prevenire l'HF clinica nei pazienti ad alto rischio, anche se sono necessari ulteriori studi per determinarne i benefici clinici e il rapporto costo-efficacia.³¹

Sono inclusi nello stadio 3 della sindrome CKM anche i pazienti con CKD ad altissimo rischio, secondo la classificazione KDIGO,^{39,40} e quelli con rischio CVD predetto molto elevato.

Sebbene la soglia per considerare un paziente ad alto rischio verrà ulteriormente chiarita con il nuovo algoritmo di previsione del rischio CKM applicato ai dati di studi clinici, data l'elevata mortalità CV assoluta di questi pazienti, è necessario intensificare le terapie preventive. Per i pazienti con T2D ad alto rischio o con molteplici fattori di rischio CKM non controllati, potrebbe essere utile la terapia combinata SGLT2i + GLP-1RA per una maggiore riduzione del rischio assoluto di eventi CVD.

Stadio 4 sindrome cardio-metabolico-renale: malattie cardiovascolari nella sindrome cardio-metabolico-renale con e senza insufficienza renale

L'obiettivo della gestione nello stadio 4 della sindrome CKM è ottimizzare le cure e la prevenzione secondaria per i pazienti con CVD e fattori metabolici concomitanti, CKD o entrambi.

In tutti i pazienti con ASCVD, è raccomandato: aspirina o inibitori P2Y12, statine ad alta intensità e (se necessario) terapia aggiuntiva per abbassare il colesterolo LDL (ezetimibe e inibitori PCSK9 per pazienti ad alto rischio con livelli di LDL elevati).

Le alternative per pazienti con intolleranza alle statine sono acido bempedoico e inclisiran.

HF e terapia farmacologica guidata dalle linee guida prevedono β -bloccanti, inibitori del recettore dell'angiotensina/nepirilina (ARNI), antagonisti del recettore mineralcorticoide (MRA) e SGLT2i per pazienti con HFrEF.

Se c'è obesità, MetS e CVD occorre:

- Misurazione del BMI e della circonferenza vita almeno una volta all'anno nei pazienti con CVD.
- Obesità e obesità addominale indicano una necessità prioritaria di perdita di peso.
- Perdita di peso intenzionale:
 - Moderata (5-10%): migliora il controllo dei fattori di rischio metabolici nei pazienti con CVD.
 - Significativa (>10%): potenzialmente associata a un miglioramento degli esiti CV nei pazienti con CVD conclamata.
- Approcci terapeutici:
 - Modifica dello stile di vita con restrizione calorica e attività fisica regolare.
 - Farmaci per l'obesità per BMI ≥ 27 kg/m².
 - Chirurgia bariatrica per BMI ≥ 35 kg/m².
- Terapie farmacologiche prioritarie:

- Analoghi incretinici (GLP-1RA, GLP-1/GIP-RA, GLP-1/GIP/glucagon-RA) per perdita di peso e controllo metabolico.

In caso di ipertrigliceridemia e ipertensione arteriosa:

- Trigliceridi ≥ 500 mg/dL \rightarrow Fibrati (preferibilmente fenofibrato con statine).
- Trigliceridi 135-499 mg/dL \rightarrow Icosapent ethyl per ridurre il rischio CV.
- Gestione dell'ipertensione:
 - Obiettivo: <130/80 mmHg.
 - In pazienti con CKD o diabete:
 - ACE-inibitori/ARB.
 - Antagonisti steroidei del recettore mineralcorticoide per ipertensione resistente

Stadio 4b sindrome cardio-metabolico-renale: insufficienza renale

Il rischio di CVD è sproporzionatamente elevato nei pazienti con ESKD in dialisi cronica. In questa popolazione, lo HF e la ASCVD rappresentano i due fenotipi principali.

Gestione delle malattie cardiovascolari nei pazienti con insufficienza renale

Attualmente, esistono poche evidenze di elevata qualità per guidare la gestione ottimale della HF e ASCVD nei pazienti con ESKD avanzata. Si consiglia:

- Dialisi più frequente:
 - Può ridurre l'ipertrofia ventricolare sinistra e l'indice di massa ventricolare sinistra.
 - Può diminuire le ospedalizzazioni per HF e migliorare la qualità della vita.
- Farmaci cardio-protettivi:
 - L'uso di β -bloccanti e ACE-inibitori deve tenere conto della dializzabilità dei farmaci e del loro timing rispetto al ciclo dialitico.
 - Studi in corso stanno valutando il potenziale beneficio CV degli antagonisti steroidei del recettore mineralcorticoide (es. finerenone) e degli inibitori SGLT2 nei pazienti in dialisi.
 - Statine:
 - Non raccomandate di routine nei pazienti in dialisi senza ASCVD nota.
 - Tuttavia, se iniziate prima della dialisi, può essere ragionevole continuarne l'uso.
- Ipertensione polmonare e insufficienza ventricolare destra:
 - Sono complicanze comuni dell'ESKD e della dialisi.
 - Approccio multidisciplinare precoce con specialisti in HF avanzata

Interazione tra i fattori cardio-metabolico-renali

Nei pazienti con CVD, fattori di rischio metabolici e CKD, la scelta della terapia ottimale deve considerare: i) il fenotipo della CVD; ii) la presenza di condizioni coesistenti; iii) il bilancio tra benefici attesi e rischi, specialmente nei pazienti con CKD avanzata.

Gestione della terapia guidata dalle linee guida nella malattia renale cronica avanzata

- Monitoraggio dell'iperkaliemia:

- L'uso di ACE-inibitori, ARB o ARNI può causare iperkaliemia, soprattutto nei pazienti con CKD avanzata.
- Possibile soluzione: Aggiunta di chelanti del potassio (es. patiomer, zirconio ciclosilicato sodico) per permettere il mantenimento della terapia con inibitori del RAAS.
- Gestione del diabete in CKD avanzata e HF:
 - Gli SGLT2i hanno un effetto modesto sul controllo glicemico, quindi potrebbero essere necessari ulteriori farmaci antidiabetici.
 - Nei pazienti con eGFR <30 mL/min/1.73 m² o con HF scompensata, la metformina è controindicata.
 - In questi casi, i GLP-1RA sono preferiti, poiché:
 - Abbassano efficacemente la glicemia.
 - Non sono significativamente influenzati dal deterioramento della funzione renale.
 - Sono generalmente sicuri in pazienti con CKD avanzata.

Regressione dello stadio della sindrome cardio-metabolico-renale

Il paradigma di staging della sindrome CKM offre anche la possibilità di regressione dello stadio, grazie a miglioramenti dello stato metabolico e CV nel tempo.

Strategie per migliorare lo stato della sindrome cardio-metabolico-renale

Una perdita di peso significativa e modifiche dello stile di vita sono associate a: i) riduzione del tessuto adiposo e miglioramento della tolleranza al glucosio (regressione da stadio 1 a 0); ii) remissione del diabete, ipertensione e iperlipidemia (regressione da stadio 2 a 1); iii) miglioramento della funzione renale e regressione della CKD precoce (da stadio 2 a 1); iv) reversibilità del rimodellamento cardiaco patologico nei pazienti con HF subclinica (da Stadio 3 a 2).

Si raccomanda che le opportunità per migliorare la salute CKM vengano enfatizzate negli incontri clinici e nei programmi educativi per i pazienti.

Novità terapeutiche all'orizzonte

Il problema del rischio residuo nei pazienti con CKD pone la necessità di considerare un approccio terapeutico combinato multi-target per cercare di minimizzare il rischio di progressione della malattia. Nonostante tutti questi approcci terapeutici utili e innovativi, una certa quota di pazienti non risponde in modo efficace anche ai nuovi trattamenti oppure manifesta degli effetti collaterali che, come detto, ne compromettono l'utilizzo continuativo e costante nel tempo. Un approccio per risolvere questo problema è stato da una parte iniziare a testare l'efficacia delle terapie di combinazione, esempio SGLT2i + MRA. Dall'altra parte l'approccio consiste nel testare l'efficacia di ulteriori farmaci con meccanismi d'azione diversi.

Una classe di farmaci promettente è rappresentata dagli antagonisti del recettore dell'endotelina (ERA). Questi farmaci potrebbero bloccare meccanismi collegati alla iperproduzione di endotelina come il danno podocitario, le alterazioni

emodinamiche a livello glomerulare e attivazione di *pathways* pro-infiammatori. Nonostante lo studio di fase 3 SONAR abbia dimostrato un effetto di rallentamento del danno renale nei pazienti con CKD diabetica trattati con l'ERA atrasentan rispetto al trattamento con RAASi, servono ulteriori studi per confermare queste evidenze e favorire nella pratica clinica l'implementazione di questa classe di farmaci.⁶⁸

L'iperuricemia è significativamente associata allo sviluppo e alla gravità della MetS. Una meta-analisi ha mostrato che livelli sierici più elevati di acido urico (UA) hanno portato ad un aumento del rischio di MetS, con una relazione lineare dose-risposta.⁶⁹ La resistenza all'insulina dovuta all'accumulo di grasso viscerale può aumentare l'UA sierico diminuendo la clearance renale di UA nei pazienti con MetS. Nella MetS, l'assunzione eccessiva di energia e la diminuzione dell'attività fisica inducono l'accumulo di grasso viscerale ed epatico, che provoca infiammazione e resistenza all'insulina. Tale disturbo metabolico induce dislipidemia, metabolismo del glucosio alterato, ipertensione e iperuricemia, che possono portare a CKD e CVD. Il dotinurad riduce l'UA sierica e l'ingresso dell'UA nel tessuto adiposo e nel fegato inibendo URAT1. Pertanto, il dotinurad può ridurre direttamente e indirettamente l'accumulo di grasso viscerale ed epatico, portando potenzialmente a miglioramenti nello stato infiammatorio e nella resistenza all'insulina. Questi effetti possono migliorare l'ipertensione e il metabolismo del glucosio e dei lipidi, potenzialmente rallentando lo sviluppo e la progressione di CKD e CVD. Il dotinurad inibisce anche direttamente l'ingresso dell'UA nelle cellule endoteliali vascolari e nelle SMC, offrendo potenzialmente effetti protettivi per i reni e i sistemi CV. L'inibizione altamente selettiva di URAT1 da parte di dotinurad può essere benefica per la MetS, la CKD e le CVD.⁶⁹

Call to Action

L'ottimizzazione della salute CKM nella popolazione richiede un approccio multidimensionale, mirato e centrato sul paziente, che coinvolga: i) collaborazione tra operatori sanitari, policy makers, aziende sanitarie e stakeholder pubblici e privati; ii) miglioramento della formazione e della ricerca sulla sindrome CKM; iii) cambiamenti nei flussi di lavoro clinici e composizione dei team sanitari, includendo gestione integrata dell'obesità, considerazione dei SDOH e accesso equo ai farmaci innovativi; iv) implementazione delle linee guida CKM, sia a livello locale che globale.

Queste strategie sono essenziali per ridurre il peso clinico ed economico della sindrome CKM e migliorare la qualità della vita dei pazienti. L'utilizzo di singoli agenti ipoglicemizzanti con molteplici effetti protettivi sul sistema CMR, così come il trattamento concomitante con più farmaci con meccanismi di azione complementari sono promettenti per la gestione dello spettro di malattie CMR. Pertanto, esiste il potenziale per utilizzare un intervento multifattoriale per sfruttare appieno i vantaggi degli effetti farmacologici complementari e contemporaneamente colpire le condizioni comorbide. L'adozione di un approccio terapeutico personalizzato che affronti le condizioni comorbide complessive del paziente diventa ancora più essenziale considerando la disponibilità di nuovi farmaci ipoglicemizzanti con comprovata protezione renale e CV. Sono necessarie ulteriori ricerche per ottenere una comprensione più approfondita della fisiopatologia della CMR, chiarire i benefici di una gestione integrata

Tabella 2. Modello di cura interdisciplinare della sindrome cardio-metabolico-renale.

| Cura basata sul valore | Cura basata sul volume |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Coinvolgimento del team interdisciplinare quando sono presenti almeno 2 delle seguenti condizioni: CKD, diabete, CVD (subclinica/clinica). | Invio mirato di pazienti ad alto rischio a specialisti |
| Uso di un coordinatore CKM per supportare un team interdisciplinare composto da: <ul style="list-style-type: none"> - Medici di medicina generale - Specialisti (nefrologia, endocrinologia, cardiologia) - Farmacisti, infermieri, operatori sanitari. | Soglie specifiche per riferimenti a specialisti: <ul style="list-style-type: none"> - Nefrologia: alto rischio KDIGO (G3a con A3, G3b con A2/A3, G4, G5). - Endocrinologia: diabete con HbA1c >9% o danno d'organo. - Cardiologia: CVD conclamata o CVD subclinica ad alto rischio (ad es., punteggio CAC elevato). |
| Il team interdisciplinare sviluppa protocolli clinici basati sulle linee guida CKM. | Assistito dal coordinatore CKM per coordinare i diversi specialisti |
| Casi complessi, non facilmente gestibili dai protocolli, vengono discussi regolarmente dal team interdisciplinare. | In aree con pochi specialisti, maggiore flessibilità nell'uso della telemedicina o del coordinatore CKM per un approccio basato sul valore. |
| Le raccomandazioni del team vengono comunicate al medico curante tramite EHR (cartella clinica elettronica). | |
| CKD, malattia renale cronica; CVD, malattie cardiovascolari; CKM, sindrome cardio-metabolico-renale; CAC, <i>Coronary Artery Calcium</i> . | |

di T2D, CVD e CKD comorbide e guidare le scelte di trattamento individualizzate nella pratica clinica.⁶

Per migliorare l'aderenza alle linee guida per una cura olistica e ridurre la frammentazione delle cure nei pazienti con CKM, viene proposto un approccio basato su valore e volume attraverso un team multidisciplinare (Tabella 2) con obiettivi principali di ridurre la frammentazione delle cure, garantire l'accesso tempestivo e di qualità alle cure e migliorare l'aderenza alle terapie.¹²

Bibliografia

- Sebastian SA, Padda I, Johal G. Cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome: a state-of-the-art review. *Curr Probl Cardiol* 2024;49:102344.
- Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF diabetes atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2022;183:109119. Erratum in: *Diabetes Res Clin Pract* 2023;204:110945.
- Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1342-56.
- Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020;395:709-33.
- Maack C, Lehrke M, Backs J, et al. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the translational research committee of the heart failure association-European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2018;39:4243-54.
- Marassi M, Fadini GP. The cardio-renal-metabolic connection: a review of the evidence. *Cardiovasc Diabetol* 2023;22:195.
- Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the heart failure association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20:853-72.
- Usman MS, Khan MS, Butler J. The interplay between diabetes, cardiovascular disease, and kidney disease. *ADA Clin Compend* 2021;2021:13-8.
- Damman K, Valente MAE, Voors AA, et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;35:455-69.
- Kadowaki T, Maegawa H, Watada H, et al. Interconnection between cardiovascular, renal and metabolic disorders: a narrative review with a focus on Japan. *Diabetes Obes Metab* 2022;24:2283-96.
- Cases A, Broseta JJ, Marqués M, et al. Cardiovascular-kidney-metabolic syndrome definition and its role in the prevention, risk staging, and treatment. An opportunity for the nephrology. *Nefrologia* 2024;44:771-83.
- Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, et al. Cardiovascular-kidney-metabolic health: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2023;148:1606-35.
- Brown T, Moore THM, Hooper L, et al. Interventions for preventing obesity in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;7:CD001871.
- Liu Z, Gao P, Gao AY, et al. Effectiveness of a multifaceted intervention for prevention of obesity in primary school children in china: a cluster randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2022;176:e214375.
- Leddy MA, Power ML, Schulkin J. The impact of maternal obesity on maternal and fetal health. *Rev Obstet Gynecol* 2008;1:170-8.
- Hemmingson E. Early childhood obesity risk factors: socioeconomic adversity, family dysfunction, offspring distress, and junk food self-medication. *Curr Obes Rep* 2018;7:204-9.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation* 2005;112:2735-52. Erratum in: *Circulation* 2005;112:e297-8.
- Gallagher C, Corl A, Dietz WH. Weight can't wait: a guide to discussing obesity and organizing treatment in the primary care setting. *Obesity* 2021;29:821-4.

19. George Washington University Milken Institute School of Public Health. Guideline for the Management of Obesity in the Primary Care Setting. Strategies to Overcome & Prevent (STOP) Obesity Alliance. 2020. Available from: <https://stoppublichealth9.drupal.gwu.edu/sites/g/files/zaxdzs4356/files/2022-02/wcw-guide-for-the-management-of-obesity-in-the-primary-care-setting.pdf>.
20. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASP/C/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2018;138:e484-594.
21. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. Linee guida ESC 2024 per la gestione della pressione arteriosa elevata e dell'ipertensione. *G Ital Cardiol* 2024;25:e1-e107. [Articolo in Italiana].
22. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 1. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care* 2025;48:S14-26.
23. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
24. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.
25. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
26. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:2219-29.
27. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular events with Finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;385:2252-63.
28. Nagahisa T, Saisho Y. Cardiorenal protection: potential of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2019;10:1733-52.
29. DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:11-26.
30. Alicic RZ, Cox EJ, Neumiller JJ, Tuttle KR. Incretin drugs in diabetic kidney disease: biological mechanisms and clinical evidence. *Nat Rev Nephrol* 2021;17:227-44.
31. Cherney DZI, Udell JA, Drucker DJ. Cardiorenal mechanisms of action of glucagon-like-peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Med* 2021;2:1203-30.
32. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-34.
33. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:1425-35.
34. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
35. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2021;384:129-39.
36. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-306.
37. Heerspink HL, Stefánsson B, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-46.
38. Cherney DZI, Verma S. DAPA-CKD. The beginning of a new era in renal protection. *JACC Basic Transl Sci* 2021;6:74-7.
39. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2022;102:S1-127.
40. Mottl AK, Nicholas SB. KDOQI commentary on the KDIGO 2022 update to the clinical practice guideline for diabetes management in CKD. *Am J Kidney Dis* 2024;83:277-87.
41. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023;388:117-27.
42. Mann JFE, Buse JB, Idorn T, et al. Potential kidney protection with liraglutide and semaglutide: exploratory mediation analysis. *Diabetes Obes Metab* 2021;23:2058-66.
43. Ussher JR, Drucker DJ. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists: cardiovascular benefits and mechanisms of action. *Nat Rev Cardiol* 2023;20:463-74.
44. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2017;19:69-77.
45. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, et al. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:500-8.
46. Zinman B, Marso SP, Christiansen E, et al. Hypoglycemia, cardiovascular outcomes, and death: the LEADER experience. *Diabetes Care* 2018;41:1783-91.
47. Nauck MA, Quast DR. Cardiovascular safety and benefits of semaglutide in patients with type 2 diabetes: findings from SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Front Endocrinol* 2021;12:645566.
48. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121-30.
49. Lincoff AM, Brown Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med* 2023;389:2221-32.
50. Fisman EZ, Tenenbaum A. The dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist tirzepatide: a novel cardiometabolic therapeutic prospect. *Cardiovasc Diabetol* 2021;20:225.
51. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus Semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;385:503-15.
52. Panico C, Bonora B, Camera A, et al. Pathophysiological basis of the cardiometabolic benefits of SGLT-2 inhibitors: a narrative review. *Cardiovasc Diabetol* 2023;22:164.
53. Agarwal R, Anker SD, Bakris G, et al. Investigating new treatment opportunities for patients with chronic kidney

- disease in type 2 diabetes: the role of finerenone. *Nephrol Dial Transplant* 2020;37:1014-23.
54. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022;43:474-84.
 55. González-Juanatey JR, Górriz JL, et al. Cardiorenal benefits of finerenone: protecting kidney and heart. *Ann Med* 2023;55:502-13.
 56. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-92.
 57. Rangaswami J, Bhalla V, de Boer IH, et al. Cardiorenal protection with the newer antidiabetic agents in patients with diabetes and chronic kidney disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143:e265-86. Erratum in: *Circulation* 2020;142:e1019-20. Erratum in: *Circulation* 2020;142:e304.
 58. Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, et al. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *JAMA* 2010;303:1610-6.
 59. Jung CY, Yun HR, Park JT, et al. Association of coronary artery calcium with adverse cardiovascular outcomes and death in patients with chronic kidney disease: results from the KNOW-CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2023;38:712-21.
 60. Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, et al. Subclinical atherosclerosis measures for cardiovascular prediction in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:439-47.
 61. Malik S, Zhao Y, Budoff M, et al. Coronary artery calcium score for long-term risk classification in individuals with type 2 diabetes and metabolic syndrome from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *JAMA Cardiol* 2017;2:1332-40.
 62. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006;113:791-8.
 63. Berry JD, Dyer A, Cai X, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2012;366:321-9.
 64. Wilkins JT, Ning H, Berry J, et al. Lifetime risk and years lived free of total cardiovascular disease. *JAMA* 2012;308:1795-801.
 65. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;139:e1182-6. Erratum in: *Circulation* 2023;148:e5.
 66. Khan SS, Coresh J, Pencina MJ, et al. Novel prediction equations for absolute risk assessment of total cardiovascular disease incorporating cardiovascular-kidney-metabolic health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2023;148:1982-2004.
 67. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021;6:148-58.
 68. Heerspink HJL, Parving HH, Andress DL, et al. Atrasentan and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (SONAR): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;393:1937-47.
 69. Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, et al. A possible therapeutic application of the selective inhibitor of urate transporter 1, dotinurad, for metabolic syndrome, chronic kidney disease, and cardiovascular disease. *Cells* 2024;13:450.

LINEE GUIDA PER GLI AUTORI

I *Quaderni dell'Italian Journal of Medicine (Quaderni ITJM)*, costituiscono una collana supplementare **solo online** annessa alla rivista *Italian Journal of Medicine* contenente lavori solo in lingua italiana.

I Quaderni ITJM pubblicano:

- Monografie *ad hoc* individuate dal Presidente FADOI, dal Consiglio Direttivo, dal Board Scientifico o dall'Editor in Chief dell'*Italian Journal of Medicine*, in funzione del contesto scientifico-istituzionale attuale.
- Monografie *ad hoc* su temi di particolare rilevanza scientifica a cura della *Commissione FADOI Giovani*.
- Traduzioni in italiano di alcuni lavori pubblicati sui numeri standard dell'*Italian Journal of Medicine*, di particolare interesse per la comunità scientifica.

STESURA DEI LAVORI

I lavori dovranno essere redatti in modo conforme alle linee guida sotto riportate:

- I manoscritti devono essere scritti *interamente* in lingua italiana, su documento di Word, con *carattere* Times New Roman/Arial, *dimensione* 12, *formato* A4, *interlinea doppia* e *margini* 2,54 cm.
Parole totali: max 4000; *Sommario/Abstract*: max 250 parole; *Bibliografia*: min 40 voci; *Tabelle e Figure*: 3/5 totali (le tabelle non devono superare n. 1 pagina del documento in Word).
- La strutturazione del contenuto deve attenersi agli standard internazionali per la *Rassegna (Review)*: i) Abstract riassuntivo dell'intero lavoro; ii) Introduzione al tema trattato; iii) Criteri e strumenti di ricerca (criteri di inclusione/esclusione, banche dati consultate, ...); iv) i successivi paragrafi devono illustrare le più recenti scoperte scientifiche nel settore; v) Conclusioni; vi) Bibliografia.
- La prima pagina deve riportare: i) titolo (in stampatello minuscolo), senza acronimi; ii) nome e cognome per esteso di ciascun autore; iii) affiliazione(i) di ciascun autore, numerate con numeri arabi; iv) eventuali ringraziamenti; v) nome e indirizzo postale completi dell'autore corrispondente, corredati da telefono, fax, e-mail; vi) da 3 a 5 parole chiave, separate da virgola. La seconda pagina può riportare: i) contributi degli autori, *e.g.* informazioni relative a contributi sostanziali delle persone coinvolte nello studio (<http://www.icmje.org/#author>); ii) dichiarazione relativa a potenziali conflitti d'interesse; iii) ulteriori informazioni (*e.g.* fondi, esposizioni durante conferenze...).
- In caso di utilizzo di *tabelle*, queste devono essere tutte numerate con numeri arabi e citate nel testo in ordine consecutivo (*e.g.* NON nominare le tabelle come Tabella 1A, 1B, ... o 1.0, 1.1, ...). Le tabelle devono essere presentate in formato editabile. Ciascuna tabella deve essere corredata da una breve didascalia; in caso di abbreviazioni, riportare una nota a piè di CIASCUNA tabella che spieghi TUTTE le abbreviazioni presenti in ognuna.
- In caso di utilizzo di *figure*, queste devono essere inviate in formato .tiff o .jpg, allegate al manoscritto in singoli files, secondo le seguenti specifiche:
 - i) a colori (salvate in modalità CMYK): minimo 300 dpi di risoluzione;
 - ii) in bianco e nero: minimo 600 dpi di risoluzione;
 - iii) minimo 17,5 cm di larghezza.
 Ciascuna figura deve essere corredata da una breve didascalia.

NB: In caso di Tabelle/Figure riprese e/o modificate da altri lavori già pubblicati, sarà cura degli autori accertarsi se tali materiali siano o meno coperti da copyright e procurarsi i permessi necessari per la riproduzione. Tali permessi dovranno essere allegati alla versione definitiva del lavoro. L'ufficio editoriale si riserva la facoltà di rimuovere Tabelle/Figure coperte da copyright, se sprovviste dei necessari permessi.

- In caso di utilizzo di *abbreviazioni*, la prima volta che esse sono citate è necessario scrivere per esteso la definizione+abbreviazione tra parentesi tonde [*e.g.* risonanza magnetica (RMN)], a seguire si dovrà riportare solo l'abbreviazione (*unica eccezione*: nei titoli e nelle didascalie di tabelle e figure NON si utilizzano abbreviazioni).

BIBLIOGRAFIA

Le voci bibliografiche devono essere formattate secondo lo stile *Vancouver*.

Nella sezione Bibliografia, le voci bibliografiche devono essere numerate consecutivamente nell'ordine in cui appaiono per la prima volta nel testo (NON in ordine alfabetico) e, nel testo, devono essere indicate con numeri arabi *in apice*. Voci bibliografiche riferite a comunicazioni personali o dati non pubblicati devono essere incorporate nel testo e NON inserite tra le voci numerate [*e.g.* (Wright 2011, dati non pubblicati) o (Wright 2011, comunicazione personale)].

Le voci bibliografiche nella sezione Bibliografia devono *tassativamente* essere preparate come segue:

- i) più di 3 autori, citare *3 autori, et al.* Se il lavoro contiene solo 4 autori, citarli tutti e 4;
- ii) titolo del lavoro in stampatello minuscolo;
- iii) nome della rivista, senza punti, abbreviato secondo gli standard internazionali; in caso di dubbi sulla corretta abbreviazione, fare riferimento ai seguenti siti:
 - a. ISI Journal Abbreviations Index (<http://library.caltech.edu/reference/abbreviations/>);
 - b. Biological Journals and Abbreviations (<http://home.ncicrf.gov/research/bja/>);
 - c. Medline List of Journal Titles (ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J_Medline.txt);
- iv) inserire l'anno di pubblicazione subito dopo il nome della rivista, seguito da punto e virgola;
- v) NON inserire giorno o mese di pubblicazione;
- vi) citare solo il volume, seguito dai due punti (NON citare il fascicolo tra parentesi);
- vii) abbreviare le pagine, *e.g.* 351-8.

Per accertarsi di aver correttamente formattato le voci bibliografiche, confrontarle con le citazioni in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

Esempi (prestare attenzione anche alla punteggiatura):

Articolo standard su Rivista

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002;347:284-7.

Proceedings

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, eds. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming, 2002 Apr 3-5, Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. pp 182-91.

Articoli i cui autori sono Organizzazioni

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40:679-86.

Libri

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2002. (CITAZIONE DEL LIBRO INTERO)

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, eds. The genetic basis of human cancer. New York, NY: McGraw-Hill; 2002. pp 93-113. (CITAZIONE DI UN CAPITOLO)

MODALITÀ D'INVIO DEI LAVORI

Monografie

Gli Autori dovranno fare riferimento all'Editor-in-Chief o alle persone da lui designate nelle lettere di invito a scrivere gli articoli programmati.

Per gli articoli inviati da giovani internisti, gli Autori dovranno fare riferimento al Dr. Michele Meschi (e-mail: m.meschi@ausl.mo.it) e agli eventuali altri referenti da lei designati, nelle prime fasi di stesura dei manoscritti, revisioni e correzioni.

Il Dr. Meschi raccoglierà poi le versioni definitive dei lavori di ciascuna monografia e provvederà all'invio di tutti i materiali all'ufficio editoriale.

I lavori solo nella loro versione definitiva e approvata dalla *Commissione FADOI Giovani* dovranno pervenire all'ufficio editoriale già pronti per l'impaginazione e immediata pubblicazione (già *corredati da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini redatti secondo le presenti linee guida*).

Traduzioni

Previo invito dell'Editor-in-Chief, gli Autori dovranno far pervenire all'ufficio editoriale la *versione tradotta in italiano*, al seguente indirizzo e-mail: alice.fiorani@pagepress.org

Il file in formato Word dovrà essere formattato secondo gli standard editoriali della rivista ufficiale ed essere già pronto per impagina-

zione e immediata pubblicazione (*corredato da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini*).

Si prega di inviare le eventuali tabelle in formato editabile e le figure in alta definizione secondo gli standard sopra riportati.

NOTA PER GLI AUTORI

I lavori pubblicati sui Quaderni ITJM non verranno indicizzati, ma saranno liberamente disponibili in un'apposita sezione del sito FADOI (<http://www.fadoi.org/>) e della rivista ufficiale.

Gli Autori i cui lavori siano accettati per la pubblicazione sui Quaderni ITJM e che fossero interessati a vederli pubblicati anche sulla rivista ufficiale, dovranno sottomettere attraverso il sito dell'ITJM (www.italjmed.org) la versione (già tradotta) in inglese e redatta in modo conforme alle linee guida della rivista; seguiranno poi la procedura di selezione tramite peer review e, se accettati, saranno inseriti nel piano editoriale standard.

STAFF EDITORIALE

Giulia Bertoni, Journal Manager
giulia.bertoni@pagepress.org

Claudia Castellano, Production Editor

Tiziano Taccini, Technical Support

QUADERNI - ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Tutti gli articoli pubblicati sui QUADERNI - *Italian Journal of Medicine* sono redatti sotto la responsabilità degli Autori. La pubblicazione o la ristampa degli articoli della rivista deve essere autorizzata per iscritto dall'editore. Ai sensi dell'art. 13 del D.Lgs 196/03, i dati di tutti i lettori saranno trattati sia manualmente, sia con strumenti informatici e saranno utilizzati per l'invio di questa e di altre pubblicazioni e di materiale informativo e promozionale. Le modalità di trattamento saranno conformi a quanto previsto dall'art. 11 del D.Lgs 196/03. I dati potranno essere comunicati a soggetti con i quali PAGEPress intrattiene rapporti contrattuali necessari per l'invio delle copie della rivista. Il titolare del trattamento dei dati è PAGEPress Srl, via A. Cavagna Sangiuliani 5 - 27100 Pavia, al quale il lettore si potrà rivolgere per chiedere l'aggiornamento, l'integrazione, la cancellazione e ogni altra operazione di cui all'art. 7 del D.Lgs 196/03.

PUBBLICATO DA

PAGEPress Publications
via A. Cavagna Sangiuliani 5
27100 Pavia, Italy
T. +39.0382.1549020



www.pagepress.org
info@pagepress.org

<https://www.italjmed.org/index.php/ijm/quad>

Pubblicato: marzo 2025

