

RUBRICA: IL MEDICO PRATICO

Info Autori :¹ Medico medicina generale, Asl Rm 1² Medico specializzando in Dermatologia e Venereologia, Sapienza Università di Roma³ Medico corsista formazione triennale in medicina generale, Asl Rm 1**Keywords:**

CKM, General Practitioner

Corresponding author:

Anna Rita Varani

Email: arv1965@libero.it

Contributions:

the author(s) made a substantial intellectual contribution, read and approved the final version of the manuscript, and agreed to be accountable for all aspects of the work.

Conflict of interest:

the author(s) declare no potential conflict of interest.

Ethics approval and consent to participate:

not applicable.

Patient consent for publication:

not applicable.

Funding:

none.

Availability of data and materials:

data and materials are available from the corresponding author upon request.

Received: 05 December 2024.

Accepted: 20 December 2024.

*Anna Rita Varani*¹, *Davide Carlesimo*², *Maria Elisabetta Perrone*³

RISCHIO CARDIOVASCOLARE-RENALE-METABOLICO: IDENTIFICAZIONE PRECOCE DA PARTE DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE

ABSTRACT

The large link of pathophysiological interactions between obesity, type 2 diabetes mellitus (DM), cardiovascular disease (CVD), and chronic kidney disease (CKD) has been defined as cardiovascular-renal-metabolic syndrome (CKM) by the American Heart Association (AHA).

This review examines pathophysiological mechanisms, risk factors and their management in general practice.

In this context it's easier to promote prevention and therapy in a way that is personalized and adjustable to the social context which patients belong: that is significant because the great potential of improvement in patient with CKM.

This review reports useful approaches regarding assistance to screening, patient education, and initial therapy of CKM. It is also highlighted when it's imperative the interdisciplinary coordination of care with the specialist physician to prevent adverse clinical outcomes, in particular cardiovascular morbidity and premature mortality.

RIASSUNTO

La complessa rete di interazioni fisiopatologiche tra obesità, diabete mellito di tipo 2 (DM), malattie cardiovascolari (CVD) e malattia renale cronica (CKD) è stata definita come sindrome cardiovascolare-renale-metabolica (CKM) dall'American Heart Association (AHA).

In questo articolo sono presi in esame i meccanismi fisiopatologici, i fattori di rischio e la gestione degli stessi nell'ambito della medicina generale.

È in questo contesto, infatti, che è più agevole promuovere in modo personalizzato e aderente al contesto sociale di appartenenza la prevenzione e la terapia, visto il grande potenziale di miglioramento dei risultati per il paziente con CKM.

Nell'articolo sono riportati gli approcci utili per l'assistenza primaria allo screening, all'educazione del paziente e alla terapia iniziale della CKM. Viene inoltre evidenziato quando è imperativo un coordinamento interdisciplinare delle cure con il medico specialista per prevenire gli esiti clinici avversi, in particolare la morbilità cardiovascolare e la mortalità prematura.

MECCANISMI FISIOPATOLOGICI

La sindrome CKM è influenzata dalle condizioni sfavorevoli in termine di stile di vita e accesso alle cure per cause sociali, economiche ed ambientali. Solo con la prevenzione precoce e una terapia personalizzata è possibile promuovere migliori risultati in termini di salute dei pazienti ⁽¹⁾. Va distinta dalla sindrome cardio-renale propriamente detta, in cui un disordine primario di uno dei due organi determina, in successione, una disfunzione secondaria dell'altro organo ⁽²⁾.

A differenza di quest'ultima, infatti, il progressivo danno su base micro e macro-angiopatico del tessuto cardiaco e renale avviene parallelamente ed in conseguenza del carico ossidativo e infiammatorio che vede nell'obesità centrale il comune denominatore fisiopatologico ⁽³⁾.

Pertanto piuttosto che considerare semplicemente la sindrome cardiorenale e la malattia cardiometabolica come entità separate dobbiamo considerare la loro sovrapposizione come un costrutto più ampio della CKM.

I meccanismi molecolari alla base della malattia CKM contengono uno spettro di fattori interconnessi in cui l'origine più comune è nel tessuto adiposo in eccesso e/o disfunzionale.

Il tessuto adiposo disfunzionale, in particolare quello viscerale, secerne prodotti pro-infiammatori e pro-ossidativi che danneggiano i tessuti arteriosi, cardiaci e renali ⁽⁴⁾.

I processi infiammatori riducono la sensibilità all'insulina, con conseguente alterata tolleranza al glucosio. Lo sviluppo di malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica (in precedenza chiamata come malattia epatica grassa non alcolica) amplifica ulteriormente l'infiammazione sistemica e la resistenza all'insulina. Sebbene invariabilmente associata all'obesità, l'importanza della deposizione di grasso negli organi del tessuto non adiposo deve ancora essere completamente esplorata.

È stato suggerito che la deposizione patologica di grasso ectopico all'interno del fegato, nota come MASLD (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease) sia alla base dello sviluppo del diabete di tipo 2 e sta ora emergendo come fattore di rischio indipendente per le malattie cardiovascolari (CVD).

Oltre questi fattori sistemici, la malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica è inoltre diventata la principale causa di insufficienza epatica e necessità di trapianto di fegato ⁽⁵⁾. Quando rilasciati nella circolazione sistemica, i mediatori pro-ossidativi e pro-infiammatori esacerbano i processi patofisiologici coinvolti nell'aterosclerosi e nel danno miocardico, nella glomerulosclerosi, nell'infiammazione tubulare renale, nella fibrosi renale e nello sviluppo di fattori metabolici.

Oltre gli effetti sistemici il tessuto adiposo ectopico può produrre danni compressivi sugli organi specialmente quando si deposita nell'epicardio e nel pericardio, promuovendo l'aritmogenesi, la disfunzione miocardica e l'aterosclerosi coronarica, e all'interno del rene, contribuendo all'ipertensione e alla variabilità anomala della pressione sanguigna ⁽⁶⁾ ⁽⁷⁾.

La CKD è un importante amplificatore del rischio cardiovascolare. I tratti distintivi della CKD, albuminuria, bassa velocità di filtrazione glomerulare (GRF), o entrambi, sono associati ad aumenti progressivi del rischio di eventi vascolari aterosclerotici e/o insufficienza cardiaca.

Solo circa il 10% dei pazienti con CKD sopravvive fino a raggiungere l'insufficienza renale ⁽⁸⁾.

Di conseguenza, un numero maggiore di individui è colpito dalla costellazione di fattori di rischio e del carico di malattia che comprende la sindrome CKM.

FATTORI DI RISCHIO

Obesità

Un indice di massa corporea (BMI) pari o superiore a 30 kg/m² viene utilizzato per identificare gli individui con obesità. La formula è BMI = kg/m² dove kg è il peso di una persona in chilogrammi e m² la sua altezza in metri quadrati. Un BMI pari o superiore a 25,0 indica sovrappeso, mentre un range sano è compreso tra 18,5 e 24,9. Il BMI si applica alla maggior parte degli adulti di età compresa tra 18 e 65 anni.

Negli ultimi tre decenni, la prevalenza mondiale dell'obesità è aumentata del 27,5% per gli adulti e del 47,1% per i bambini.

L'obesità è il risultato di complesse relazioni tra influenze genetiche, socioeconomiche e culturali ⁽⁹⁾.

L'obesità è caratterizzata da una maggiore espressione del tessuto adiposo, con maggiore rappresentanza e distribuzione nei siti viscerali; il tessuto adiposo è

tipicamente infiltrato da diverse cellule come adipociti bianchi, cellule immunitarie infiammatorie e cellule staminali⁽¹⁰⁾; rappresenta un tessuto metabolicamente attivo capace di secernere diverse “adipochine” (in particolare TNF- α , la IL-6, la leptina e l’adiponectina) coinvolte nella regolazione dei processi fisiologici, tra cui la pressione arteriosa e il tono vascolare⁽¹¹⁾.

Ipertensione

L’ipertensione è la comorbidità cardiovascolare (CV) più diffusa e colpisce oltre 1,2 miliardi di adulti di età compresa tra 30 e 79 anni⁽¹²⁾. Diversi studi hanno dimostrato una correlazione diretta tra lo squilibrio dei sistemi regolatori CV e il tessuto adiposo.

La relazione tra obesità e ipertensione è stata stabilita a partire dal Framingham Heart Study⁽¹³⁾ ed è noto che l’eccesso di adiposità aumenta il rischio di malattie cardiometaboliche, soprattutto considerando il tessuto adiposo viscerale⁽¹⁴⁾. I meccanismi patogenetici responsabili dell’aumentato rischio cardiovascolare nel paziente iperteso sono riconducibili principalmente alla rapida progressione della malattia aterosclerotica, allo sviluppo di ipertrofia ventricolare sinistra e alla compromissione della funzione renale⁽¹⁵⁾.

Una pressione arteriosa <130/80 mmHg è l’obiettivo nei pazienti con o senza diabete.

Diabete

Il diabete mellito è una combinazione di una ridotta secrezione insulinica e di vari gradi di resistenza periferica all’insulina stessa, che determina iperglicemia.

I sintomi precoci sono legati all’iperglicemia e comprendono polidipsia, polifagia, poliuria e offuscamento della vista.

Le complicanze tardive comprendono la malattia vascolare, la neuropatia periferica, la nefropatia e una predisposizione alle infezioni. La diagnosi si ottiene misurando la glicemia.

Le complicanze possono essere ritardate o prevenute con un adeguato controllo glicemico; la malattia cardiaca rimane la principale causa di mortalità nel diabete mellito.

La prevalenza della sindrome metabolica è significativamente più elevata nei pazienti che soffrono di diabete mellito tipo 2 rispetto ai pazienti affetti da diabete autoimmune⁽¹⁶⁾.

Malattia renale cronica

La malattia renale cronica è il lungo e progressivo deterioramento della funzionalità renale.

Data la sua insorgenza lenta e l’instaurarsi di meccanismi di adattamento può essere asintomatica fino a uno stadio avanzato. La maggior parte della popolazione rimane asintomatica fino a valori di velocità di filtrazione glomerulare di circa 20-25 ml / min o inferiori.

Nell’insufficienza renale avanzata possono essere osservati diversi segni e sintomi: sovraccarico di volume, iperkaliemia, acidosi metabolica, ipertensione arteriosa, anemia, disturbi minerali e ossei. Nello stadio terminale sono presenti segni e sintomi definiti uremia.

Le manifestazioni uremiche comprendono: anoressia, nausea, vomito, prurito, neuropatia periferica, anomalie del sistema nervoso centrale (dalla perdita di concentrazione e letargia alle convulsioni, al coma e alla morte)⁽¹⁷⁾.

DEFINIZIONE DELLA SINDROME CKM

La sindrome metabolica cardiaca renale (CKM) è la condizione che descrive la stretta correlazione e sovrapposizione tra la malattia cardiaca, malattia renale, diabete mellito tipo 2 e obesità.

Le prove attuali indicano che la CKM è una condizione progressiva che inizia nei primi anni di vita con esposizioni o pressioni biologiche, sociali e ambientali che portano all’accumulo di tessuto adiposo in eccesso e/o disfunzionale⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾ con conseguente infiammazione, stress ossidativo e resistenza all’insulina.

Il tessuto adiposo in eccesso e disfunzionale progredisce frequentemente fino allo sviluppo di fattori di rischio metabolico (ipertensione, ipertrigliceridemia, sindrome metabolica, diabete mellito tipo 2, insufficienza renale cronica)⁽²⁰⁾.

Nel corso del tempo queste comorbidità, spesso confluenti, determinano lo sviluppo di aterosclerosi coronarica subclinica (riflessa dalla calcificazione dell’arteria coronaria) e anomalie subcliniche della struttura e della funzione miocardica, nonché un progressivo declino della funzionalità renale che predispone ad un alto rischio di malattia cardiovascolare, insufficienza renale, disabilità e morte.

È fondamentale identificare le finestre per un'azione preventiva durante le fasi iniziali della sindrome CKM, quando i pazienti sono spesso asintomatici, e adattare l'aggressività degli interventi preventivi al rischio cardiovascolare assoluto e al beneficio netto atteso.

Inoltre, studi interventistici mirati a vari fattori di rischio della CKM suggeriscono che una diagnosi e un intervento precoce sono spesso associati a un maggiore beneficio clinico ⁽¹⁾.

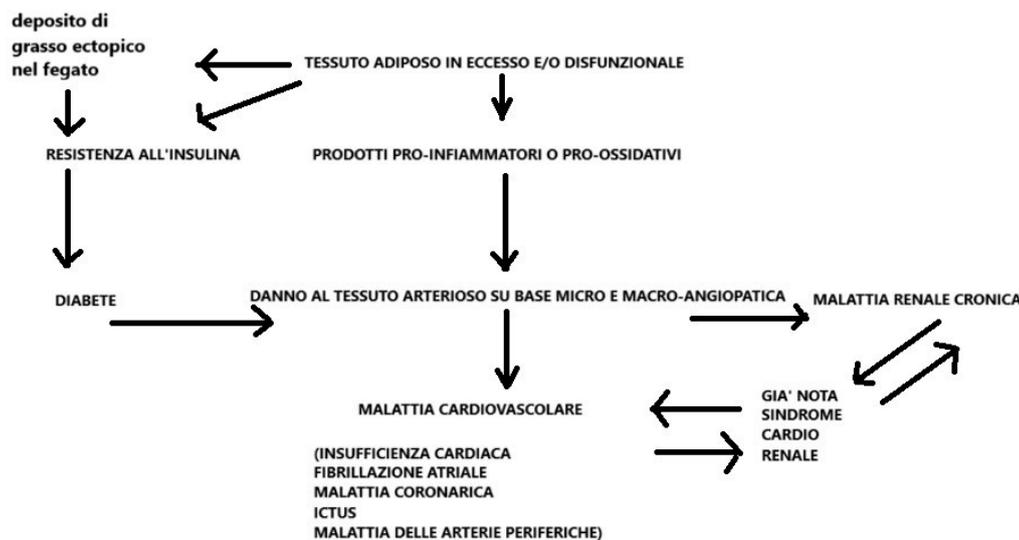


Figura 1

La sindrome CKM ha più comunemente origine da un eccesso di tessuto adiposo, da un tessuto adiposo disfunzionale o da entrambi. Molteplici processi patologici legati alla disfunzione del tessuto adiposo provocano insulino-resistenza ed eventuale iperglicemia. L'infiammazione, lo stress ossidativo, l'insulino-resistenza e la disfunzione vascolare sono evidenziati come processi centrali che portano allo sviluppo di fattori di rischio metabolici, alla progressione della malattia renale, al potenziamento delle interazioni cuore-rene e allo sviluppo di malattie cardiovascolari. I fattori di rischio metabolici e la malattia renale cronica predispongono ulteriormente alle malattie cardiovascolari attraverso molteplici vie dirette e indirette.

CLASSIFICAZIONE

I cinque stadi della CKM

Stadio 0: corrisponde a una condizione priva di fattori di rischio, nella quale il focus è sulla prevenzione dell'incremento ponderale e, attraverso un controllo ogni 3-5 anni, sulla valutazione di lipidi, pressione arteriosa e glicemia.

Stadio 1: è presente un eccesso di peso, un'obesità addominale o disfunzione del tessuto adiposo, che si manifesta clinicamente come pre-diabete o compromissione della tolleranza al glucosio (BMI ≥ 25 kg/m², circonferenza vita $\geq 88/102$ cm in donne/uomini, glicemia a digiuno $\geq 100-124$ mg/dl o HbA1c tra 5,7% e 6,4%).

Tuttavia, non sono presenti altri fattori di rischio di natura metabolica o cardiovascolare.

La gestione dei soggetti con CKM allo stadio 1 prevede un supporto mirato al cambiamento dello

stile di vita, con attività fisica e alimentazione corretta, e l'obiettivo di un calo di peso di almeno il 5%; quando necessario, in questi pazienti è prevista anche la presa in carico dell'intolleranza al glucosio. È raccomandato un controllo ogni 2-3 anni per la valutazione della pressione arteriosa e dei livelli di trigliceridi, colesterolo e glicemia. **Stadio 2:** sono presenti fattori di rischio metabolici e per la malattia renale, quindi ipertrigliceridemia (>135 mg/dl), ipertensione arteriosa (stadio 1 o 2), sindrome metabolica, diabete.

L'obiettivo in questo caso è quello di prevenire la progressione verso l'insufficienza renale e le malattie cardiovascolari.

Si raccomanda uno screening secondo le linee guida dell'AHA rispetto a profilo lipidico, glicemia, funzione renale e pressione arteriosa.

Stadio 3: corrisponde a una sindrome CKM subclinica, i soggetti presentano fattori di rischio metabolici, o malattia renale oppure rischio di malattia cardiovascolare elevato.

- ASCVD (malattia cardiovascolare aterosclerotica) subclinica o scompenso cardiaco subclinico in soggetti con adiposità eccessiva/disfunzionale, altri fattori di rischio metabolico o insufficienza renale cronica;
- ASCVD subclinica da diagnosticare principalmente mediante calcificazione dell'arteria coronaria (anche l'aterosclerosi subclinica mediante cateterizzazione coronarica/angio-TC);
- scompenso cardiaco subclinico diagnosticato da biomarcatori cardiaci elevati (NT-proBNP ≥ 125 pg/mL, hs-troponina T ≥ 14 ng/L per le donne e ≥ 22 ng/L per gli uomini, hs-troponina I ≥ 10 ng/L per le donne e ≥ 12 ng/L per gli uomini) o dai parametri ecocardiografici, con una combinazione dei 2 che indica il rischio di scompenso cardiaco più elevato;
- equivalenti di rischio di CVD subclinica: IRC a rischio molto elevato (IRC di stadio G4 o G5 o rischio molto elevato secondo la classificazione KDIGO, *Kidney Disease Improving Global Outcomes 2024*);
- rischio CVD a 10 anni previsto elevato. In questo caso occorre porsi l'obiettivo di prevenire la progressione verso la malattia cardiovascolare sintomatica e l'insufficienza renale, attraverso modifiche delle terapie farmacologiche e intensificazione delle attenzioni allo stile di vita. Lo stadio 3 CKM è un fenotipo ad alto rischio in cui un intervento tempestivo può conferire il massimo beneficio clinico.

Stadio 4: si identifica con la presenza di malattia cardiovascolare sintomatica, grasso corporeo in eccesso, fattori di rischio metabolici o malattia renale. Questa categoria si può a sua volta suddividere in due sottogruppi in base alla presenza, o meno, di insufficienza renale.

In genere i pazienti con CKM in stadio 4 presentano anche condizioni cardiovascolari aggiuntive, come arteriopatia periferica o fibrillazione atriale, e possono aver già avuto anche un'insufficienza cardiaca.

- CVD clinica (malattia coronarica, scompenso cardiaco, ictus, malattia arteriosa periferica, fibrillazione atriale) in soggetti con adiposità eccessiva/disfunzionale, altri fattori di rischio di CKM

- CKD:

Stadio 4a: nessuna insufficienza renale.

Stadio 4b: insufficienza renale presente.

Gli individui con CVD e una confluenza di più fattori CKM sono un gruppo con un rischio particolarmente alto di eventi ricorrenti di CVD e mortalità per i quali è imperativo un coordinamento interdisciplinare delle cure. L'obiettivo è quello di personalizzare il trattamento per la malattia cardiovascolare tenendo conto delle condizioni legate alla CKM. Gli esperti raccomandano anche l'aggiornamento delle carte di rischio cardiovascolare, così da poterlo valutare anche in persone di 30 anni, e calcolare il rischio stimato per i 10 e 30 anni successivi.

Secondo Chiadi Ndumele, direttore di ricerca presso la Divisione cardiologia della J. Hopkins University di Baltimora, l'identificazione chiara dei pazienti affetti dalla sindrome CKM e la disponibilità di nuovi approcci per prevedere il rischio potranno essere di aiuto agli operatori sanitari e ai medici per offrire ai pazienti un trattamento tempestivo, precoce e personalizzato ⁽²¹⁾.

INQUADRAMENTO PAZIENTE A RISCHIO NELL'AMBULATORIO DI MEDICINA GENERALE

I fattori che possono essere presi in considerazione per l'inquadramento clinico del rischio cardiovascolare presso lo studio di Medicina Generale sono:

- Anamnesi per l'identificazione dei soggetti ad alto rischio:
 - sindrome coronarica acuta recente (<12 mesi),
 - anamnesi di infarto del miocardio,
 - anamnesi di ictus ischemico.
- Misurazione della pressione arteriosa (ogni sei mesi se controllata adeguatamente)

SISTOLICA (MM/HG)	DIASTOLICA (MM/HG)
Ottimale	< 120 e < 80
Normale	120-129 e 80-84
Normale-alta	130-139 o 85-89
Iperensione di grado 1	140-159 o 90-99
Iperensione di grado 2	160-179 o 100-109
Iperensione di grado 3	> 179 o > 109
Iperensione sistolica isolata	>= 140 e < 90
Crisi ipertensiva	> 180 o > 110

Ministero della Salute (Linee guida ESC-ESH 2018)

- Determinazione annuale di colesterolo totale, colesterolo LDL, e trigliceridi (colesterolo tot <175mg/dl, LDL in riferimento al rischio cardiovascolare e trigliceridi <150 mg/dl) ⁽²²⁾.

Obiettivi terapeutici nella gestione dell'ipercolesterolemia

Rischio particolarmente elevato

Livelli target di C-HDL <40 mg/dl

Rischio molto alto o prevenzionee secondaria

Riduzione del LDL-C ≥50% rispetto al basale e livelli target di C-LDL <55 mg/dl

Rischio alto

Riduzione del LDL-C ≥50% rispetto al basale e livelli target di C-LDL <70 mg/dl

Rischio moderato

Livelli target di C-LDL <100mg/dl

Rischio basso

Livelli target di C-LDL <116 mg/dl

(C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità)

Giornale Italiano di Cardiologia 2021; 22: suppl 1 al N 4

- Valutare il BMI e la misura della circonferenza vita in tutti i pazienti diabetici (almeno ogni sei mesi).

Sottopeso	< 18 kg/m ²
Normale	18,5-24,9 kg/m ²
Sovrappeso	25,0-29,9 kg/m ²
Obesità I grado	30,0-34,9 kg/m ²
Obesità II grado	35,0-39,9 kg/m ²
Obesità III grado	≥ 40 kg/m ²
Circonferenza vita maschi	≥ 102 cm
Circonferenza vita femmine	≥ 88 cm

Classificazione dell'obesità secondo l'Indice di Massa Corporea (BMI) e criteri di definizione dell'obesità centrale sulla base della misura della circonferenza vita ⁽²³⁾.

- Stima del filtrato glomerulare utilizzando apposite formule di calcolo per la valutazione dell'insufficienza renale cronica: velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR]<60 mL/min/1,73 m² o rapporto albumina/creatinina urinaria [ACR] ≥30 mg/g) ⁽²⁴⁾.

- Valutazione microalbuminuria (valori 30-300 mg/24 h o 20-200 mcg/min) nei pazienti diabetici ed ipertesi.

- Valutazione ECG nei soggetti con ipertensione arteriosa e/o diabete mellito, al fine di evidenziare turbe di conduzione e/o del ritmo, indicative di alterazioni strutturali (ipertrofia ventricolare sinistra) o ischemiche. In coloro che presentano un tracciato anomalo o che hanno una storia di cardiopatia, viene proseguito l'iter diagnostico con un ecocardiografia, al fine di valutare la frazione di eiezione, la funzione diastolica, le dimensioni dell'atrio sinistro e gli apparati valvolari, per definire la presenza o l'evoluzione di una sottostante cardiopatia diabetica e/o ipertensiva, ischemica o valvolare

- Calcolo ABI (Ankle-Brachial Index: rapporto tra pressione sistolica rilevata sull'arto inferiore con la pressione sistolica brachiale) alterato (<0.9) e/o un reperto obiettivo di un soffio carotideo suggerirà l'esecuzione di un eco Doppler periferico e/o TSA (Tronchi Sovraortici) per la valutazione della presenza di placca ateromasi.
- Identificazione dei soggetti diabetici
- Sindrome metabolica in presenza di tre fattori: aumento della circonferenza della vita, livelli elevati di trigliceridi (≥150 mg/dl), pressione sanguigna elevata, livelli elevati di glucosio e bassi livelli di HDL (<40mg/dl negli uomini e <50mg/dl nelle donne).

- Patologie che possono influenzare negativamente il rischio cardiovascolare come la BPCO (bronchite cronica ostruttiva) o la psoriasi o malattie croniche infiammatorie immunomediate.

- Indagare abitudine al fumo e stimolarne astensione.

- Promuovere l'attività fisica.

TEST	NORMALE	INTOLLERANZA AL GLUCOSIO	DIABETE
Glicemia basale a digiuno (mg/dL [mmol/L])	<100 (<5,6)	100-125 (5,6-6,9)	≥126 (≥7,0)
Test di tolleranza orale al glucosio (mg/dL [mmol/L])	<140 (<7,8)	140-199 (7,8-11,0)	≥200 (≥11,1)
HbA1C (%)	< 5,7	5,7-6,4	≥ 6,5
Glicemia casuale (mg/dL [mmol/L])	<200 (<11,1)	—	>200 (>11,1) in un paziente con sintomi

FPG=glicemia plasmatica a digiuno (fasting plasma glucose); HbA1C = emoglobina glicosilata. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 46 (Supplement 1): S1-S291, 2023.

GESTIONE DEI FATTORI DI RISCHIO Obesità

La dieta e l'attività fisica sono punti chiave nella prevenzione delle malattie cardiovascolari e nella riduzione del rischio cardiovascolare; tuttavia queste strategie da sole non sono sempre sufficienti ⁽²⁵⁾.

La perdita di peso è fondamentale per limitare l'impatto che l'obesità produce sui reni, riducendo l'albuminuria/proteinuria, rallentando il tasso di deterioramento dell'eGFR.

Le linee guida europee sulla gestione dei pazienti obesi raccomandano un approccio olistico che indagli le motivazioni per il cambiamento dello stile di vita, al fine di aumentare le probabilità di ottenere una perdita di peso di successo e sostenuta, piuttosto che la semplice prescrizione di una dieta a restrizione energetica. Comunque, per quanto riguarda le raccomandazioni dietetiche specifiche, una dieta ipocalorica con meno di 1200 Kcal/giorno può aumentare il rischio di carenze di micronutrienti e avere una bassa probabilità di fornire una perdita di peso duratura; al contrario, un approccio più appropriato è prescrivere una riduzione del 15-30% dell'apparato calorico rispetto all'apporto energetico abituale in modo da aumentare l'aderenza a lungo termine del paziente ⁽²⁶⁾.

Dunque, è raccomandata una dieta ipocalorica con restrizione di sale poiché può contribuire alla riduzione della pressione arteriosa. Ulteriori riduzioni dell'assunzione di sale dovrebbero essere implementate se è presente proteinuria.

L'aggiunta di fibre nella dieta promuove la crescita di batteri produttori di acidi grassi a catena corta che hanno dimostrato di ridurre la mortalità per tutte le cause nella CKD e sembrano esserci risultati

promettenti riguardo al rischio preclinico di CKD. Non è raccomandata una dieta ad alto contenuto proteico poiché aumenta GFR ⁽²⁷⁾.

Oltre alla restrizione dietetica, l'attività fisica è una componente fondamentale del programma di perdita di peso di un paziente obeso. Solo l'esercizio aerobico è associato alla perdita di peso, ma alcune evidenze suggeriscono che sia l'esercizio aerobico che quello di resistenza potrebbero essere benefici per i pazienti obesi. Inoltre, l'esercizio aerobico svolto a intensità moderata su base regolare è stato associato a una riduzione dei livelli di citochine pro-infiammatorie, che sono associate a un aumento del rischio di eventi CV nel follow-up.

Per questi motivi, le linee guida pubblicate dalla Società Europea di Cardiologia suggeriscono che i pazienti obesi dovrebbero essere incoraggiati a svolgere almeno 150 minuti a settimana di esercizio di resistenza a intensità moderata.

Va sottolineato che i pazienti obesi e sovrappeso sono spesso a rischio aumentato di malattie CV; quindi, soprattutto per i pazienti con più di 35 anni, è suggerita una valutazione pre-partecipazione.

Quando i cambiamenti nello stile di vita, la dieta e l'esercizio fisico non sono sufficienti per ottenere i risultati desiderati in termine di perdita di peso, è necessaria una terapia farmacologica.

L'uso e la selezione dei farmaci anti-obesità devono essere individualizzati in base agli obiettivi di perdita di peso clinici e a eventuali comorbidità associate.

In Italia i farmaci approvati per il trattamento dell'obesità sono tre: Orlistat, Liraglutide, bupropione/naltrexone. Sono indicati nei pazienti obesi con BMI ≥30 Kg/m², o nei pazienti in sovrappeso con BMI ≥27 kg/m² con fattori di rischio associati.

Orlistat (tetraidrolipostatina) inibitore delle lipasi pancreatiche agisce ostacolando l'assorbimento dei grassi riducendo l'apporto calorico; Liraglutide (NN2211) analogo sintetico del GLP-1 (glucagon-like peptide-1) agisce come agonista a lunga azione del suo recettore promuovendo la secrezione di insulina da parte delle cellule beta del pancreas; Mysimba (bupropione/naltrexone) agisce a livello dei centri ipotalamici dell'appetito riducendo il senso di fame e il desiderio di cibo.

La terapia farmacologica deve essere sospesa se non si è ottenuta una riduzione del peso corporeo di almeno il 5% dopo un periodo che varia da 4 a 12 settimane, a seconda del farmaco assunto. Infine la chirurgia bariatrica è l'approccio più efficace per trattare l'obesità di classe III con un BMI ≥ 40 Kg/m² o l'obesità di classe II con un BMI ≥ 35 kg/m² in presenza di altre patologie associate all'obesità ⁽²⁵⁾.

Ipertrigliceridemia

L'ipertrigliceridemia aumenta il rischio di ASCVD ed è spesso correlata alla sindrome metabolica e alla resistenza all'insulina. Pertanto, una volta escluse le cause secondarie, la modifica dello stile di vita rappresenta la terapia di prima linea.

La terapia con statine può ridurre modestamente i trigliceridi (10%-30%), è consigliata per l'ipertrigliceridemia nei soggetti con rischio di ASCVD stimato intermedio o superiore.

Per i soggetti con trigliceridi ≥ 500 mg/dL, che sono ad aumentato rischio di pancreatite, si consiglia l'uso della terapia con fibrati (fenofibrato).

Per gli individui con trigliceridi compresi tra 135 e 499 mg/dl in un contesto di diabete e fattori di rischio aggiuntivi, si può prendere in considerazione l'Icosapent etile per ridurre il rischio di ASCVD ⁽²²⁾.

Ipercolesterolemia

Statine ad alta intensità (riduzione LDL > 50%): atorvastatina 40-80 mg, rosuvastatina 20-40 mg; statine ad intensità moderata (riduzione LDL 30-50%): atorvastatina 10-20 mg, rosuvastatina 5-10 mg, simvastatina 20-40 mg, pravastatina 40-80 mg, lovastatina 40 mg; statine a bassa intensità (riduzione LDL < 30%): simvastatina 10 mg, pravastatina 10-20 mg, lovastatina 20 mg; ezetimibe (riduzione LDL 18,5% in monoterapia, 65% in aggiunta alla statina ad alta intensità; evolocumab (riduzione LDL 50-60% in monoterapia,

75% in associazione alle statine ad alta intensità, 85% in associazione alle statine ad alta intensità ed ezetimibe); alirocumab (riduzione LDL 50-60% in monoterapia, 75% in associazione alle statine ad alta intensità, 85% in associazione alle statine ad alta intensità ed ezetimibe); acido bempedoico (riduzione LDL 17.8% in associazione a statine ad intensità moderata e alta, 24.5% in pazienti intolleranti a statine (+/- ezetimibe), 38% in combinazione con dose fissa di ezetimibe (+/- statine).

Ipertensione Arteriosa

La gestione dell'ipertensione dovrebbe seguire le linee guida stabilite, con la modifica dello stile di vita, l'adozione di una dieta equilibrata a basso contenuto di sodio e l'uso della farmacoterapia secondo necessità.

- Una pressione arteriosa <130/80 mm Hg è l'obiettivo nei pazienti con e senza diabete. L'uso di un inibitore del RAAS (Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone) dovrebbe far parte del regime antipertensivo per i pazienti con diabete con albuminuria e pazienti con insufficienza renale cronica per un'ulteriore protezione della funzionalità renale.
- Monoterapia: indicata in situazioni a basso rischio con PA <150/95 mmHg, o in situazioni ad alto rischio CV con PA normale.
- Duplice terapia: usata in fase iniziale con la combinazione di due farmaci in singola pillola (ACE, Inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina o ARB, Bloccanti del Recettore per l'Angiotensina + calcioantagonista oppure diuretico).
- Triplice terapia: se la duplice non è efficace al massimo dosaggio (ACE o ARB + calcioantagonista + diuretico)
- Beta bloccanti: possono essere usati come monoterapia o in aggiunta ad altra terapia in tutte le fasi del percorso clinico, ma soprattutto quando sono presenti comorbidità, come cardiopatia ischemica, post-infarto, tachiaritmie.

Diabete

Gli approcci per la prevenzione delle malattie cardiovascolari nel diabete di tipo 2 comprendono la modifica dello stile di vita, il raggiungimento degli obiettivi di controllo dell'HbA1c, della pressione sanguigna e del colesterolo, l'utilizzo di farmaci che riducono il rischio di malattie cardiovascolari,

compresi farmaci antiperglicemici, ipolipemizzanti e antiplastrinici. L'obiettivo è HbA1c <7% .

Gli inibitori SGLT2 possono essere prioritari per i soggetti affetti da insufficienza renale cronica dato il loro impatto protettivo sul declino della funzionalità renale, sui ricoveri per scompenso cardiaco e sugli eventi cardiovascolari avversi maggiori.

I GLP-1RA, Agonisti del Peptide-1-Simil Glucagone, possono essere prioritari per i soggetti con obesità di grado II o superiore (BMI ≥ 35 kg/m²), HbA1c $\geq 9\%$ o dosi elevate di insulina dato il loro impatto su peso, resistenza all'insulina e riduzione dei principali eventi avversi cardiovascolari. L'uso della metformina con l'inibitore SGLT2, Trasportatori di Sodio-Glucosio tipo 2, o GLP-1RA è consigliato ai soggetti con HbA1c $\geq 7,5\%$ per contribuire a raggiungere obiettivi glicemici con effetti collaterali minimi e una migliore accessibilità (21).

Malattia renale cronica

Affrontare i tradizionali fattori di rischio CVD in comorbilità rimane fondamentale nei pazienti con insufficienza renale cronica.

Per l'ipertensione, soprattutto nel contesto della proteinuria, che è un fattore di rischio CVD indipendente (in particolare per lo scompenso cardiaco), gli ACE inibitori/ARB rappresentano il trattamento di prima linea.

L'uso degli inibitori SGLT2 dovrebbe essere esteso a tutti i pazienti con insufficienza renale cronica (a rischio moderato o elevato secondo la classificazione KDIGO), indipendentemente dallo stato del diabete, per proteggere la funzionalità renale e ridurre i tassi di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e mortalità cardiovascolare. Gli inibitori SGLT2 possono essere iniziati in sicurezza per i pazienti con eGFR ≥ 20 mL/min/1,73 m² .

Nei pazienti con malattia renale diabetica e proteinuria in trattamento con ACE inibitori/ARB, il finerenone può essere preso in considerazione per ridurre gli eventi avversi cardiovascolari e renali.

Per la gestione dell'iperlipidemia, la CKD è un potenziatore del rischio che favorisce la terapia con statine nei pazienti a rischio intermedio.

La terapia con statine ed ezetimibe può essere considerata per ridurre il rischio di un primo evento aterosclerotico maggiore nei pazienti con insufficienza renale cronica, soprattutto nei pazienti non in dialisi (21).

I pazienti ad alto rischio sono spesso seguiti da più specialisti (diabetologi, cardiologi, nefrologi), è necessario un coordinamento tra le figure professionali da parte del Medico di Medicina Generale che segue il paziente per anni e conosce la sua realtà quotidiana e può pertanto coinvolgere i pazienti verso un percorso di gestione integrata programmando azioni educative, preventive e terapeutiche. La gestione di tali pazienti dovrebbe prevedere un cambio di paradigma, da un approccio reattivo "d'attesa" ad uno proattivo "d'azione".

BIBLIOGRAFIA

1. Sneha A S et al. - Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) syndrome: A state-of-the-art review- 2024 Feb;49(2):102344. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102344. Epub 2023 Dec 14 .
2. Ronco C et al. - Cardiorenal syndrome- J AM Coll Cardiol 2008;52:1527-39.
3. Sowers J R et al. - The Role of Overweight and Obesity in the Cardiorenal Syndrome -Cardiorenal Med 2011; 1:5-12.
4. Yano Y et al. - Regional Fat Distribution and Blood Pressure Level and Variability: The Dallas Heart Study - Hypertension 2016;68.
5. Wong R J et al. - Trends in liver disease etiology among adults awaiting liver transplantation in the United States - JAMA new open 2020;3.
6. Neeland IJ et al. - Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement - Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7.
7. Sheng X et al. - Systematic integrated analysis of genetic and epigenetic variation in diabetic kidney disease - Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;117:29013-29024. doi: 10.1073/pnas.2005905117.
8. Afkarian M et al. - Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes - J Am Soc Nephrol. 2013;24:302-308. doi: 10.1681/ASN.2012070718.
9. Apovian C M - Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden - Am J Manag Care. 2016 Jun;22(7 Suppl):s176-85.
10. Greenstein A S - Local inflammation and hypoxia abolish the protective anticontractile properties of perivascular fat in obese patients - Circulation.(2009)119(12): 1661-70.
11. Ward Z J - Association of body mass index with health care expenditures in the United States by age and sex - PLoS Uno. (2021) 16(3):1-14. 10.1371.
12. Mancia G et al. - 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA) - J ipertension. (2023) 41(12):1874-2071.
13. Kannel W B et al.- The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension. The Framingham study - Ann Intern Med. (1967) 67(1): 48-59.
14. Volpe M et al. - Obesity and cardiovascular disease: An executive document on pathophysiological and clinical links promoted by the Italian Society of Cardiovascular Prevention - Front Cardiovasc Med. (2023) 10.
15. Rugarli. Medicina Interna Sistematica, VIII Edizione. Cap 3: Iipertensione Arteriosa: EDRA S.p.A, 2021.
16. Eckel R H et al. - The metabolic syndrome - Lancet.2005 Apr;365(9468):1415-28.
17. Metzger M et al. - A Narrative Review of Management Strategies for Common Symptoms in Advanced CKD - Kidney Int. Rep. 2021 Apr; 6(4): 894-904.
18. Larque E et al. - From conception to infancy: early risk factors for childhood obesity- Nat Rev Endocrinol 2019; 15:456-478.
19. Brown CL et al. - Addressing childhood obesity: opportunities for prevention - Pediatr Clin North Am 2015;62:1241-1261.
20. Longo M et al. - Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications - Int J Mol Sci 2019; 20:2358.
21. Ndumele E et al. - Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association - Circulation 2023;148:20.
22. Documento ufficiale della Società Italiana dell'Iipertensione Arteriosa: sulla gestione dell'ipertrigliceridemia nel paziente iperteso, 2024.
23. Rugarli et al. - Cap 81: Obesità e Sindrome Metabolica - Medicina Interna Sistematica, VIII Edizione. EDRA S.p.A, 2021.
24. Webster AC et al. - Chronic kidney disease - Lancet. 2017 25;389(10075):1238-1252.
25. Perone F et al. - Obesity and Cardiovascular Risk: Systematic Intervention Is the Key for Prevention - Healthcare 2023;11:902.
26. Visco V et al. - Interventions to Address Cardiovascular Risk in Obese Patients: Many Hands Make Light Work- J Cardiovasc Dev Dis 2023; 10(8):327.
27. Torreggiani M et al. - Spontaneously Low Protein Intake in Elderly CKD Patients: Myth or Reality? Analysis of Baseline Protein Intake in a Large Cohort of Patients with Advanced CKD - Nutrients 2021;13(12):4371.
28. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension -European Health Journal, 2024; ehae178.
29. Parcha V et al. - Coronary Artery Calcium Score for Personalization of Antihypertensive Therapy: A Pooled Cohort Analysis - Hypertension AHA,77(4) 120.16689.

Publisher's note: all claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article or claim that may be made by its manufacturer is not guaranteed or endorsed by the publisher.
©Copyright: the Author(s), 2024