

FOCUS SUL PAZIENTE CARDIOPATICO CON SINDROME CARDIO-RENALE-METABOLICA

Quale ruolo per la cardio-riabilitazione

Antonella Vincenzi
Responsabile Riabilitazione
Cardiologica
ASST BRIANZA



DEFINIZIONE DI SINDROME CARDIO-RENALE METABOLICA

Circulation

AHA PRESIDENTIAL ADVISORY

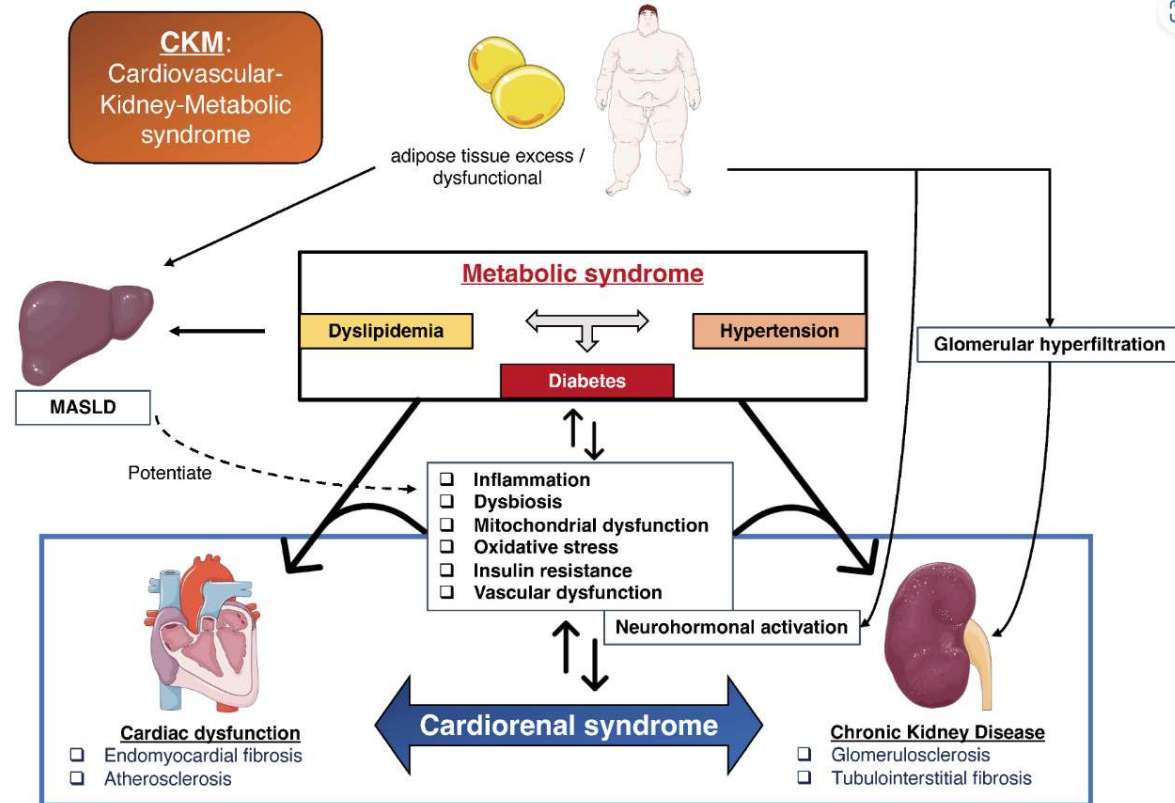
Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association

Chiadi E. Ndumele, MD, PhD, FAHA, Chair; Janani Rangaswami, MD, FAHA, Vice Chair; Sheryl L. Chow, PharmD, FAHA, Vice Chair; Ian J. Neeland, MD, FAHA; Katherine R. Tuttle, MD; Sadiya S. Khan, MD, MSc, FAHA; Josef Coresh, MD, PhD; Roy O. Mathew, MD; Carissa M. Baker-Smith, MD, MPH, FAHA; Mercedes R. Carnethon, PhD, FAHA; Jean-Pierre Despres, PhD, FAHA; Jennifer E. Ho, MD, FAHA; Joshua J. Joseph, MD, MPH, FAHA; Walter N. Kernan, MD; Amit Khera, MD, MSc, FAHA; Mikhail N. Kosiborod, MD; Carolyn L. Lekavich, PhD; Eldrin F. Lewis, MD, MPH, FAHA; Kevin B. Lo, MD; Bige Ozkan, MD, ScM; Latha P. Palaniappan, MD, MS, FAHA; Sonali S. Patel, MD, PhD; Michael J. Pencina, PhD; Tiffany M. Powell-Wiley, MD, MPH, FAHA; Laurence S. Sperling, MD, FAHA; Salim S. Virani, MD, PhD, FAHA; Jackson T. Wright, MD, PhD; Radhika Rajgopal Singh, PhD, FAHA; Mitchell S.V. Elkind, MD, MS, FAHA; on behalf of the American Heart Association

La sindrome CKM (CRM) è un disturbo sistemico caratterizzato da **interazioni** patofisiologiche tra **fattori di rischio metabolici, malattia renale cronica e il sistema cardiovascolare** che portano a disfunzione multiorgano ed ad un alto tasso di esiti cardiovascolari avversi

LA DISFUNZIONE DEL CUORE, DEI RENI O DEL METABOLISMO PUÒ CONTRIBUIRE ALLA DISFUNZIONE DEGLI ALTRI ORGANI IN UNA COMPLESSA INTERCONNESSIONE

- I disturbi che colpiscono i sistemi CRM condividono molti degli stessi fattori di rischio
- La disfunzione di un sistema può innescare una cascata di disfunzioni multisistemiche
- Ciò può portare a malattie interconnesse come diabete di tipo 2, malattie cardiovascolari, insufficienza cardiaca e malattia renale cronica, che a loro volta comportano un aumento del rischio di morte per cause cardiovascolari.



Concept of Cardio-Kidney-Metabolic syndrome, a broad physiopathological entity promoting CRS. Inspired by Ndumele et al. from *AHA Circulation* 2023 [19]. Bedo, D.; Beaudrey, T.; Florens, N. Unraveling Chronic Cardiovascular and Kidney Disorder through the Butterfly Effect. *Diagnostics* 2024, 14, 463.

DEFINIZIONE DI SINDROME CARDIO-RENALE METABOLICA

Circulation

AHA PRESIDENTIAL ADVISORY

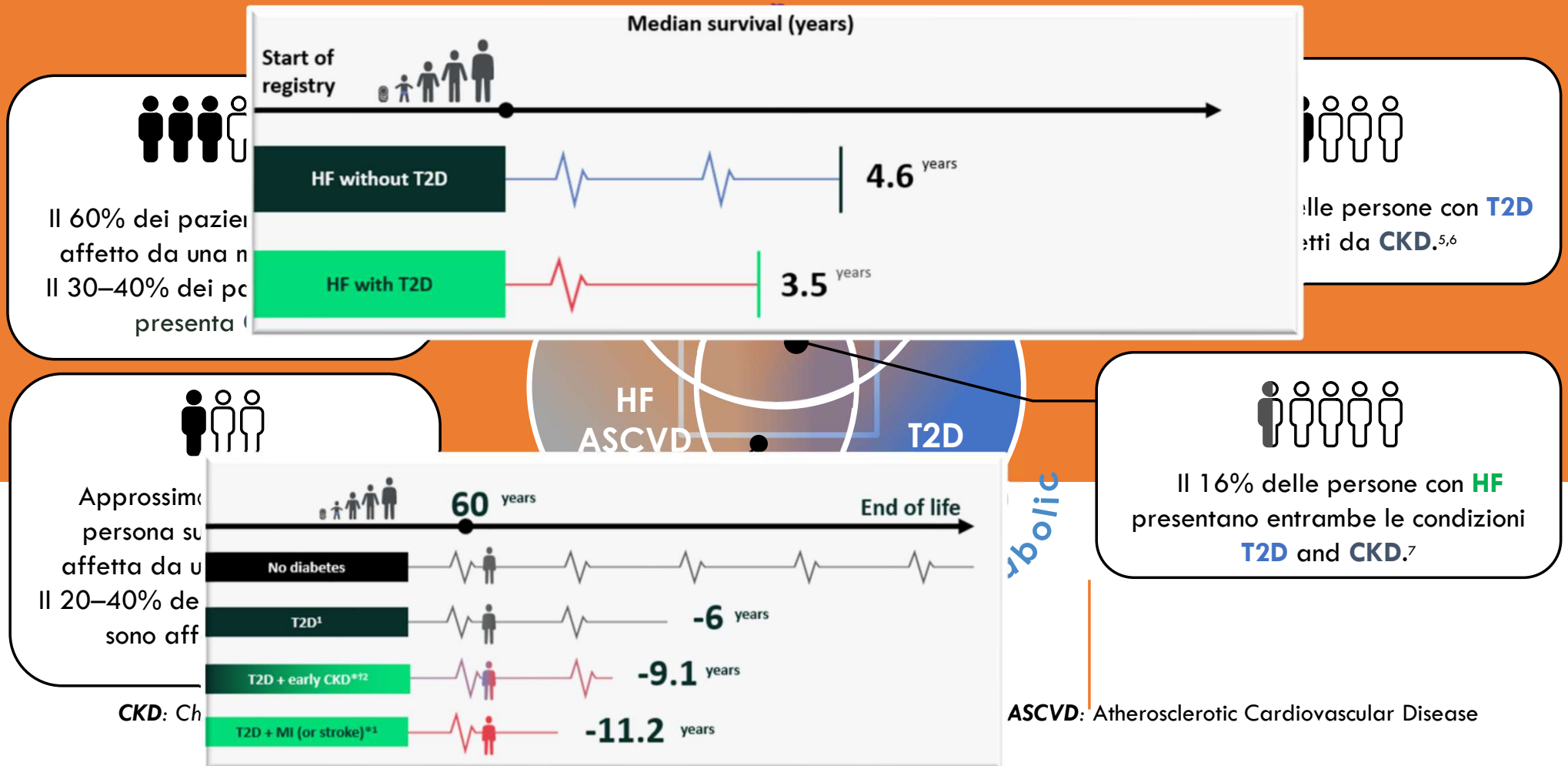
Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association

Chiadi E. Ndumele, MD, PhD, FAHA, Chair; Janani Rangaswami, MD, FAHA, Vice Chair; Sheryl L. Chow, PharmD, FAHA, Vice Chair; Ian J. Neeland, MD, FAHA; Katherine R. Tuttle, MD; Sadiya S. Khan, MD, MSc, FAHA; Josef Coresh, MD, PhD; Roy O. Mathew, MD; Carissa M. Baker-Smith, MD, MPH, FAHA; Mercedes R. Carnethon, PhD, FAHA; Jean-Pierre Despres, PhD, FAHA; Jennifer E. Ho, MD, FAHA; Joshua J. Joseph, MD, MPH, FAHA; Walter N. Kernan, MD; Amit Khera, MD, MSc, FAHA; Mikhail N. Kosiborod, MD; Carolyn L. Lekavich, PhD; Eldrin F. Lewis, MD, MPH, FAHA; Kevin B. Lo, MD; Bige Ozkan, MD, ScM; Latha P. Palaniappan, MD, MS, FAHA; Sonali S. Patel, MD, PhD; Michael J. Pencina, PhD; Tiffany M. Powell-Wiley, MD, MPH, FAHA; Laurence S. Sperling, MD, FAHA; Salim S. Virani, MD, PhD, FAHA; Jackson T. Wright, MD, PhD; Radhika Rajgopal Singh, PhD, FAHA; Mitchell S.V. Elkind, MD, MS, FAHA; on behalf of the American Heart Association

La sindrome CRM comprende sia gli individui a rischio di malattie cardiovascolari a causa della presenza di fattori di rischio metabolici, Malattia renale cronica (CKD) o entrambi, sia gli individui con malattie cardiovascolari preesistenti potenzialmente correlate o che complicano i fattori di rischio metabolici o la CKD.

L'aumentata probabilità di sindrome CRM e dei suoi eventi avversi è ulteriormente **influenzata da** condizioni sfavorevoli per lo stile di vita e la cura di se derivanti da **politiche, fattori economici ed ambientali.**

Le condizioni Cardio, Renali e Metaboliche colpiscono più di 1 miliardo di persone nel mondo e spesso coesistono perchè sono strettamente interconnesse



EPIDEMIOLOGIA ED IMPATTO SUL MONDO REALE



ATS Brianza

Assistiti = 1.211.258

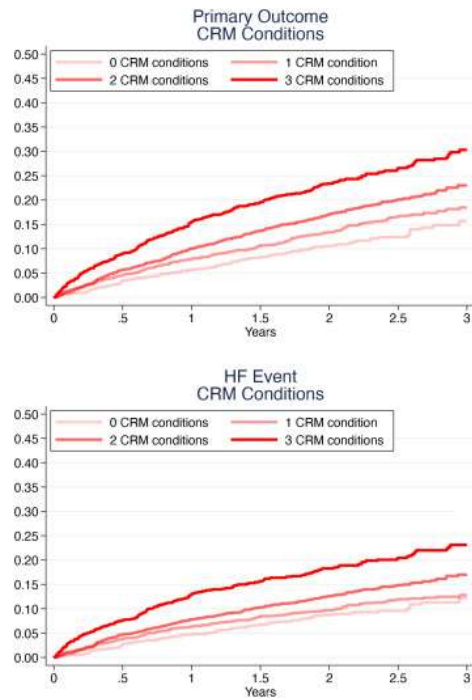
Prevalenza T2D 3,5 % >> 42.394

Prevalenza HF 1,6 % >> 19.380 (10% over 70)

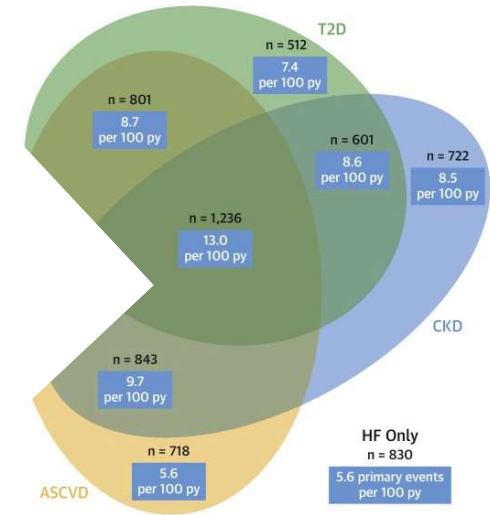
Prevalenza CKD 4,0 % >> 48.450

PNE(Programma Nazionale Esiti) nel 2023 i ricoveri per scompenso cardiaco negli ospedali di ATS Brianza (HSG; Desio; Vimercate; Merate; Lecco; privati Convenzionati) Sono stati **5277**

CARDIO-RENAL-METABOLIC OVERLAP AND OUTCOMES IN HEART FAILURE WITH MILDLY REDUCED OR PRESERVED EJECTION FRACTION



INTERCETTARE PRECOCEMENTE I PAZIENTI CON SINDROME CARDIORENALE METABOLICA DIVENTA UNA PRIORITA' IN TERMINE DI PREVENZIONE DI EVENTI STRONG ANCHE PER I CARDIOLOGI



Outcome	Events per 100 patient-years	Adjusted hazard ratio (95% CI)	Overall P value
Composite outcome	5.6	Ref	<0.001
	7.1	1.25 (1.00-1.57)	
	9.1	1.54 (1.24-1.92)	
	13.0	2.16 (1.72-2.72)	
CV death	2.4	Ref	<0.001
	2.9	1.18 (0.84-1.67)	
	3.9	1.52 (1.09-2.11)	
	4.8	1.85 (1.31-2.60)	
HF event	4.3	Ref	<0.001
	5.1	1.15 (0.88-1.49)	
	6.6	1.44 (1.12-1.85)	
	9.9	2.10 (1.62-2.72)	
HF hospitalization	4.0	Ref	<0.001
	4.4	1.09 (0.83-1.43)	
	5.9	1.41 (1.09-1.84)	
	9.0	2.08 (1.59-2.72)	
All-cause death	5.1	Ref	<0.001
	6.0	1.13 (0.89-1.43)	
	7.9	1.46 (1.17-1.83)	
	10.2	1.88 (1.48-2.38)	
Composite of CV death and recurrent HF events	8.7	Ref	<0.001
	10.4	1.18 (0.90-1.54)	
	14.3	1.55 (1.19-2.02)	
	20.8	2.19 (1.68-2.87)	

CRM, cardio-renal-metabolic; CV, cardiovascular, HF, heart failure; CI, confidence interval

Ostrominski et al. JACC: HEART FAILURE <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.05.015>

L'AHA ha individuato 5 esigenze critiche per raggiungere l'ottimizzazione del trattamento per i pazienti cardio-renali-metabolici

- AHA, American Heart Association; CRM, cardio-renal- metabolic; CVD, cardio-vascular disease; **SDOH**, **social determinants of health**
- Ndumele CE. et al. Circulation. 2023;148:1606–1635.

Una **definizione unica** della sindrome cardio-renale-metabolica condivisa con tutte le figure professionali sanitarie

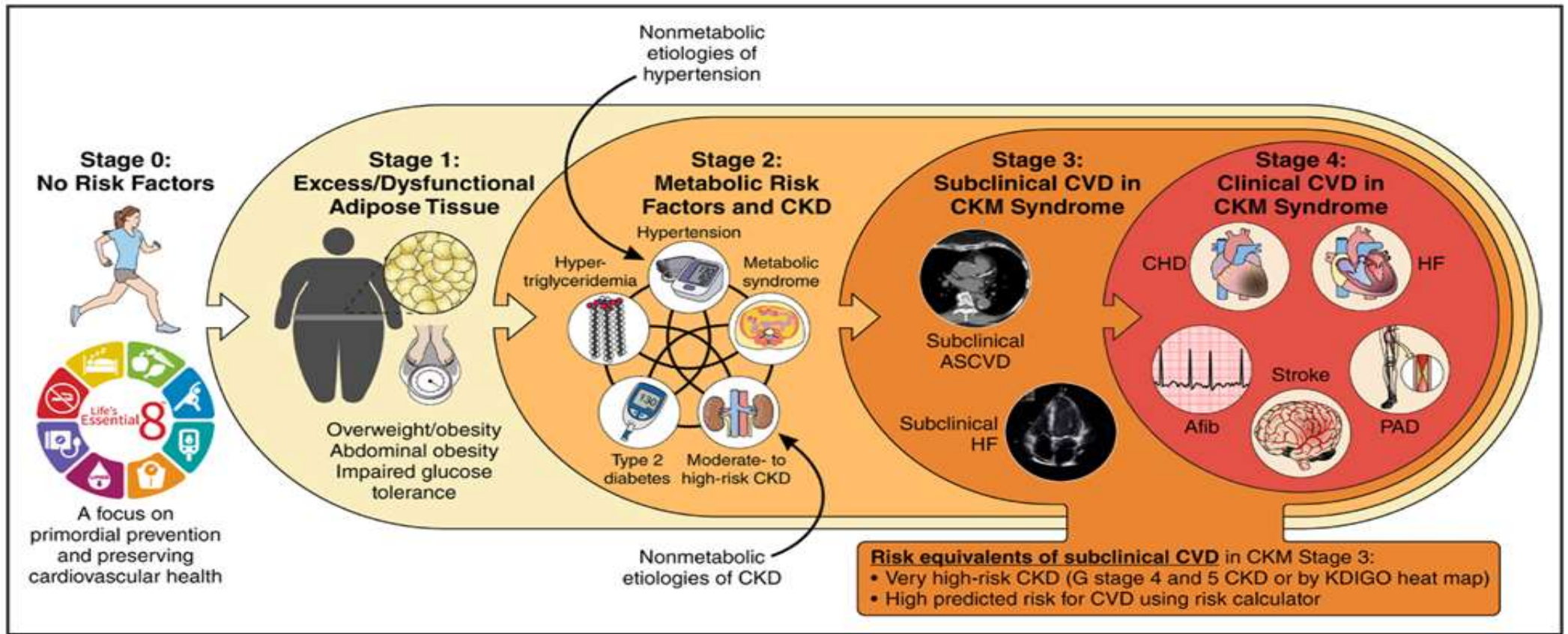
Un nuovo approccio che promuove la **prevenzione** lungo tutto il corso della vita

Algoritmi di previsione che includono le esposizioni e gli esiti più rilevanti per la sindrome cardio-renale-metabolica

Strategie armonizzate per la **prevenzione e la gestione** delle malattie cardiovascolari correlate alla salute cardio-renale-metabolica basate sulle principali **linee guida delle sottospecialità** e sulle prove scientifiche emergenti

Incorporazione delle considerazioni **SDOH** come parte dei **modelli di assistenza clinica e riduzione della frammentazione dell'assistenza** facilitando approcci per un'assistenza interdisciplinare incentrata sul paziente

NOVEL CARDIO-KIDNEY-METABOLIC STAGING MODEL



Afib, atrial fibrillation; ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CKM, cardiovascular-kidney-metabolic; CHD, coronary heart disease; CVD, cardiovascular disease; HF, heart failure; KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes; and PAD, peripheral artery disease. Ndumele CE. et al. *Circulation*. 2023;148:1606–1635

AHA Classification of CKM Syndrome



Stage 0: No CKM risk factors



Stage 1: Excess or dysfunctional adiposity



Stage 2: Metabolic risk factors or subclinical CKD

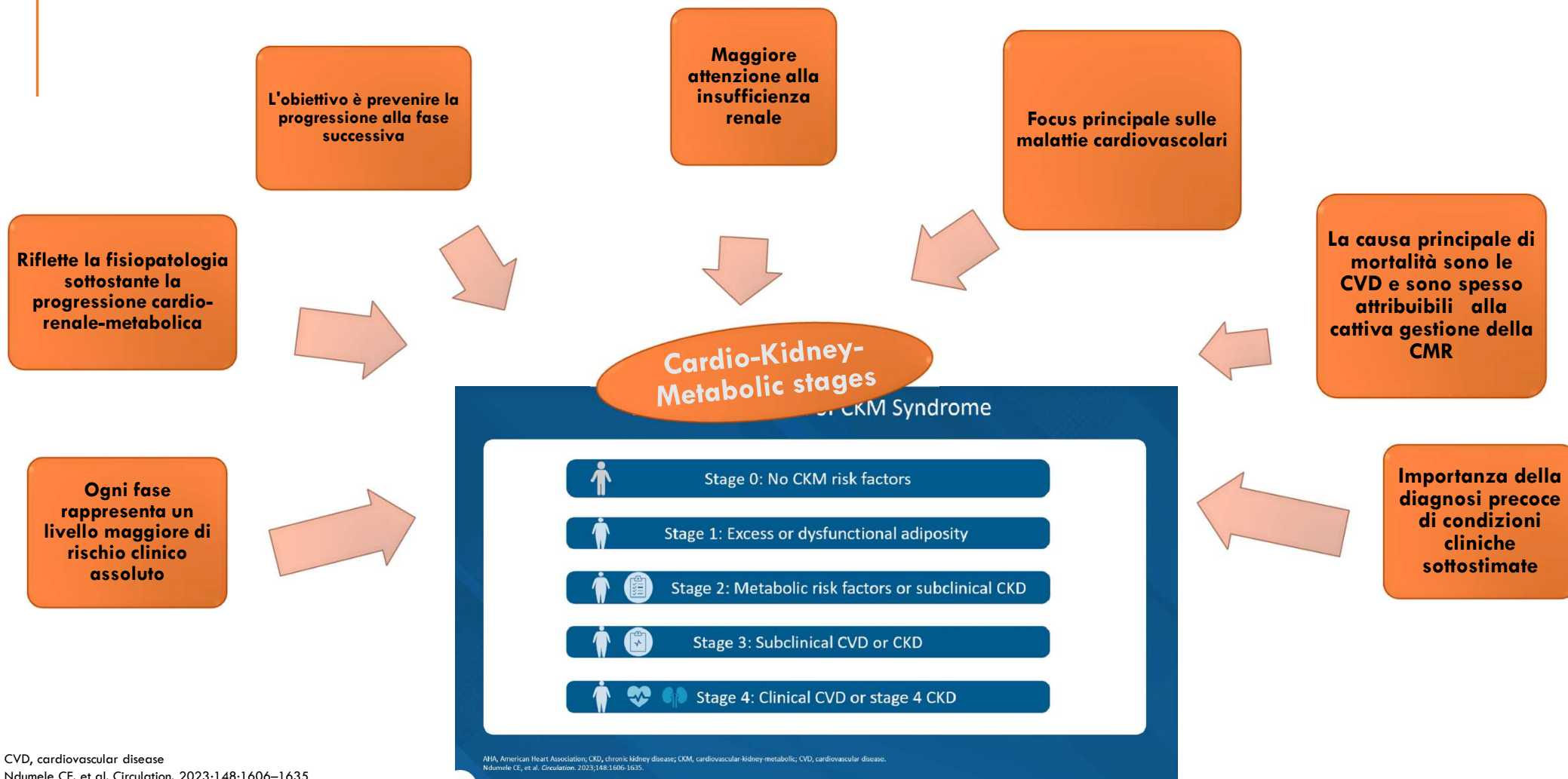


Stage 3: Subclinical CVD or CKD



Stage 4: Clinical CVD or stage 4 CKD

LA AHA PROPONE UNA NUOVA CLASSIFICAZIONE A STADI CON L'OBIETTIVO DI PREVENIRE LA PROGRESSIONE E FACILITARE INTERVENTI PRECOCI MULTIDISCIPLINARI



STADI DELLA SINDROME CARDIO-RENALE-METABOLICA

CARATTERIZZAZIONE STADI		PAT. CORE			PAT. NO CORE		PRESENZA CVD	
		#N°	DM2	SC	CKD	Iiperten.		Ipercol.
STADIO 0	Assenza di fattori di rischio della sindrome CRM: individui con peso normale e parametri di glicemia, ipercolesterolemia, pressione arteriosa normali senza evidenze di CKD	Nessuna						-
STADIO 1	Assenza di diabete di tipo 2, malattia renale cronica, insufficienza cardiaca: presenza di ipertensione e/o ipercolesterolemia: condizione di peso eccessivo o obesità, condizione di iperglicemia da prediabete	Nessuna						-
STADIO 2	Presenza di fattori di rischio cardiovascolare moderato (ipercolesterolemia, ipertensione, ipertrigliceridemia) e/o metabolico (iperglicemia) e/o malattia renale medio/moderato (fino a stadio 3A secondo scala KDIGO)	Solo 1 (No SC)						NO
STADIO 3	Presenza di malattia cardiovascolare aterosclerotica subclinica (diagnosticata da analisi del colesterolo, TAC, angiografia, coronarografia) e/o insufficienza cardiaca subclinica (censita da ecocardiogramma, analisi NT-proBNP) in individui che presentano fattori di rischio metabolico (iperglicemia) e/o malattia renale moderata/severa (censita in stadio 3B secondo scala KDIGO) e/o ad alto rischio di malattia CV a 10 anni stimato secondo l'algoritmo SCORE2	Da 1 a 3 (No Evento Cardiovascolare - CVD)						NO
STADIO 4	Presenza di malattia cardiovascolare clinica (malattia arteriosa coronarica, malattia delle arterie periferiche, fibrillazione atriale, infarto, ictus) in individui che presentano fattori di rischio metabolico e/o malattia renale severa/con danno d'organo (censita in stadio 4/5/dialisi da scala KDIGO)	PAZIENTI COMPLESSI Da 1 a 2						SI
		PAZIENTI FRAGILI 3 Da 1 a 3						SI

DM2 SC CKD IPERTEN. IPERCOLEST.

Figura 3: Adattamento all'Italia del modello di stadiazione della sindrome CRM secondo American Heart Association
Fonte: Rielaborazione Deloitte

ATS-Brianza

Stima dei pazienti CRM

Stratificazione della popolazione CRM con patologie «Core»: DM2, HF, CKD

Popolazione assistiti: **1.211.258**

STRATIFICAZIONE DEI PAZIENTI CRM A LIVELLO LOCALE

A partire dai **Data input** di ogni singola **ASL**, si presenta una stima della **stratificazione della popolazione CRM con patologie "CORE"** (**Diabete di tipo 2, Scompenso Cardiaco, Malattia Renale Cronica**) a **livello locale**.

Se la **ASL** non dispone dei dati di riferimento circa la popolazione CRM di riferimento, i dati considerati saranno quelli nazionali in proporzione al totale dei pazienti della **ASL**.



STIMA POPOLAZIONE CRM NON DIAGNOSTICATA

Sulla base delle stime a livello nazionale, si ottiene la proiezione della **stima della popolazione CRM non diagnosticata** per ogni singola **ASL**.



DIABETE DI TIPO 2

26.307



SCOMPENSO CARDIACO

8.886



MALATTIA RENALE CRONICA

55.209



IPERTENSIONE

195.909



IPERCOLESTEROLEMIA

113.611

COSTI ASSOCIATI ALLA SINDROME CRM "Core" (DM2, SC, CKD)



472.348.008 €

Costo totale associato alla gestione dei pazienti con malattie CRM "core"

di cui 55% costo ospedalizzazioni, 29% farmaci, 13% visite specialistiche e diagnostiche, 3% visite MMG.

POTENZIALE RISPARMIO ASSOCIATO AL RALLENTAMENTO DELLA PROGRESSIONE DELLA SINDROME CRM



Risparmio totale **69.871.734 €**

di cui:

23.197.860 €

Potenziale risparmio associato alla **prevenzione della comparsa della patologia diabetica nella popolazione con pre-diabete** (rallentamento progressione da stadio 1 a stadio 2).

46.673.874 €

Potenziale risparmio associato al **rallentamento di un anno della progressione della malattia CRM** (rallentamento progressione da stadio 2 a stadio 3 e da stadio 3 a stadio 4).

25 settembre 2025- presenti in cardioriabilitazione: 29 pazienti

Paziente	T2D	Scompenso	CKD (G/A)	Ipertensione	Dislipidemia	ASCVD
MAC A 1	N	S	G3b A1	S	S	S
MAC A 2	N	N	G2 A1	S	N	N
MAC A 3	N	N	G1 A1	S	S	S
MAC A 4	N	S	G2 A1	N	S	S
MAC A 5	S	N	G4 A1	S	S	S
MAC A 6	N	N	G2 A1	S	S	S
MAC B 1	N	S	G3a A1	S	S	S
MAC B 2	N	N	G3a A1	N	S	S
MAC B 3	N	N	G1 A1	N	N	N
MAC B 4	N	N	G1 A1	N	S	S
MAC B 5	S	N	G1 A1	S	S	S
REP 1	N	N	G1 A1	N	S	S
REP 2	S	S	G3a A1	S	S	N
REP 3	S	S	G2 A1	S	S	S
REP 4	N	S	G3b A1	S	S	S
REP 5	S	S	G1 A1	S	S	N
REP 6	N	S	G2 A1	N	S	N
REP 7	N	S	G2 A2	S	S	N
REP 8	N	S	G2 A1	S	S	S
REP 9	N	N	G2 A1	N	S	S
REP 10	S	S	G4 A1	S	S	S
REP 11	N	S	G3b A2	S	S	S
REP 12	N	S	G2 A1	N	S	S
REP 13	S	N	G1 A1	S	S	N
REP 14	N	S	G2A1	S	N	S
REP 15	N	N	G2A1	N	N	S
REP 16	S	S	G2A3	S	S	S
REP 17	N	N	G3bA2	S	N	N
REP 18	N	N	G2 A2	N	S	S

11 in MAC - 18 in reparto

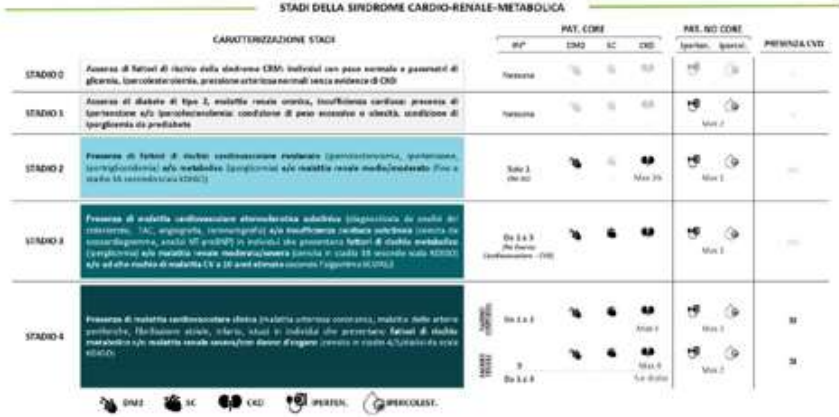


Figura 3: Adattamento all'Italia del modello di stadiazione della sindrome CRM secondo America Heart Association
Fonte: Rielaborazione Deloitte

Paziente	Pat. Core			Pat. noCore		
	T2D	Scompenso	CKD (G/A)	Iipertensione	Dislipidemia	ASCVD
MAC A 1	N	S	G3b A1	S	S	S
MAC A 2	N	N	G2 A1	S	N	N
MAC A 3	N	N	G1 A1	S	S	S
MAC A 4	N	S	G2 A1	N	S	S
MAC A 5	S	N	G4 A1	S	S	S
MAC A 6	N	N	G2 A1	S	S	S
MAC B 1	N	S	G3a A1	S	S	S
MAC B 2	N	N	G3a A1	N	S	S
MAC B 3	N	N	G1 A1	N	N	N
MAC B 4	N	N	G1 A1	N	S	S
MAC B 5	S	N	G1 A1	S	S	S
REP 1	N	N	G1 A1	N	S	S
REP 2	S	S	G3a A1	S	S	N
REP 3	S	S	G2 A1	S	S	S
REP 4	N	S	G3b A1	S	S	S
REP 5	S	S	G1 A1	S	S	N
REP 6	N	S	G2 A1	N	S	N
REP 7	N	S	G2 A2	S	S	N
REP 8	N	S	G2 A1	S	S	S
REP 9	N	N	G2 A1	N	S	S
REP 10	S	S	G4 A1	S	S	S
REP 11	N	S	G3b A2	S	S	S
REP 12	N	S	G2 A1	N	S	S
REP 13	S	N	G1 A1	S	S	N
REP 14	N	S	G2 A1	S	N	S
REP 15	N	N	G2 A1	N	N	S
REP 16	S	S	G2 A3	S	S	S
REP 17	N	N	G3b A2	S	N	N
REP 18	N	N	G2 A2	N	S	S
REP 19	N	N	G2 A1	N	S	N

STADI DELLA SINDROME CARDIO-RENALE-METABOLICA								
STADIO	CARATTERIZZAZIONE STADI	PAT. CORE			PAT. NO CORE		PRESENZA CVD	
		#N°	DM2	SC	CKD	Iiperten.		Ipercol.
STADIO 0	Assenza di fattori di rischio della sindrome CRM: individui con peso normale e parametri di glicemia, ipercolesterolemia, pressione arteriosa normali senza evidenze di CKD	Nessuna						-
STADIO 1	Assenza di diabete di tipo 2, malattia renale cronica, insufficienza cardiaca: presenza di ipertensione e/o ipercolesterolemia: condizione di peso eccessivo o obesità, condizione di iperglicemia da prediabete	Nessuna						Max 2
STADIO 2	Presenza di fattori di rischio cardiovascolare moderato (ipercolesterolemia, ipertensione, ipertriglicidemia) e/o metabolico (iperglicemia) e/o malattia renale medio/moderato (fino a stadio 3A secondo scala KDIGO)	Solo 1 (No SC)						Max 3A
STADIO 3	Presenza di malattia cardiovascolare aterosclerotica subclinica (diagnosticata da analisi del colesterolo, TAC, angiografia, coronarografia) e/o insufficienza cardiaca subclinica (censita da eocardiogramma, analisi NT-proBNP) in individui che presentano fattori di rischio metabolico (iperglicemia) e/o malattia renale moderata/severa (censita in stadio 3B secondo scala KDIGO) e/o ad alto rischio di malattia CV a 10 anni stimato secondo l'algoritmo SCORE2	Da 1 a 3 (No Evento Cardiovascolare - CVD)						Max 2
STADIO 4	Presenza di malattia cardiovascolare clinica (malattia arteriosa coronarica, malattia delle arterie periferiche, fibrillazione atriale, infarto, ictus) in individui che presentano fattori di rischio metabolico e/o malattia renale severa/con danno d'organo (censita in stadio 4/5/dialisi da scala KDIGO)	Da 1 a 2						Max 4
		3						Max 4
		Da 1 a 3						Se dialisi

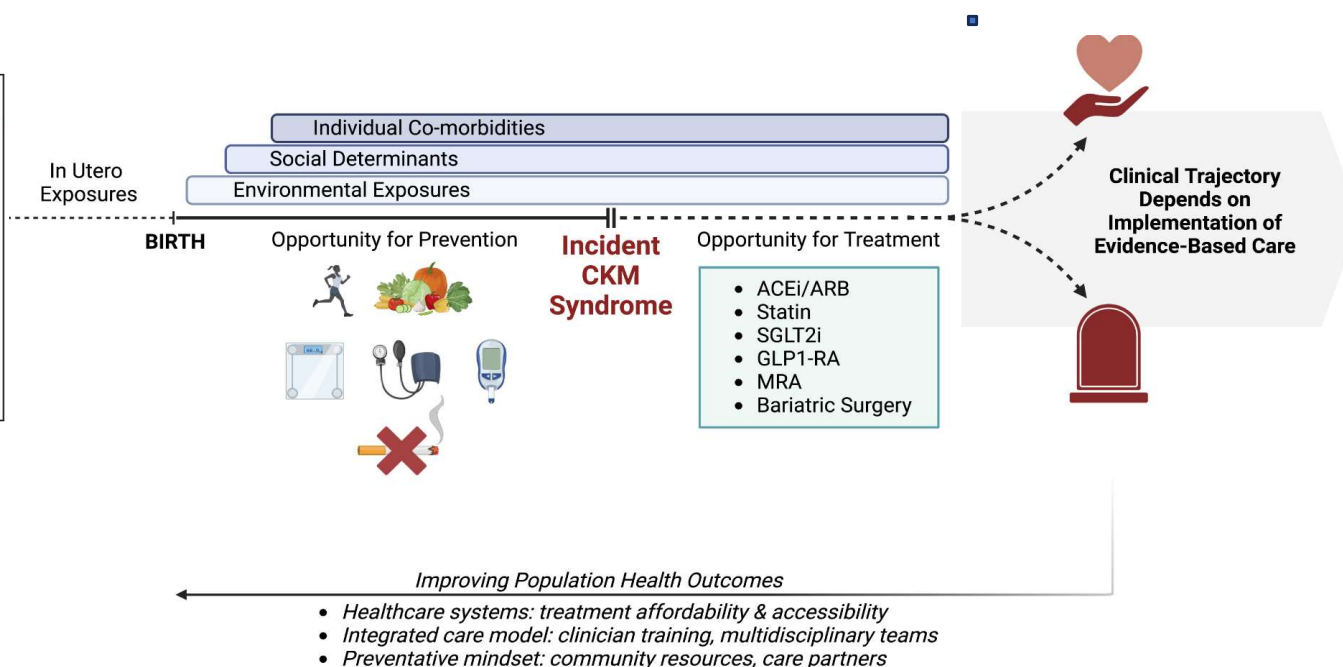
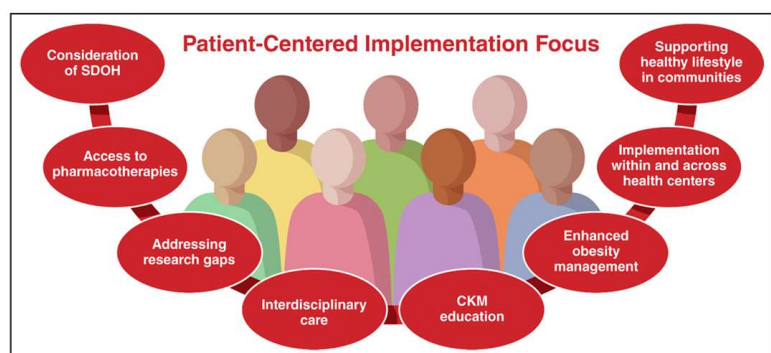
Figura 3: Adattamento all'Italia del modello di stadiazione della sindrome CRM secondo America Heart Association
Fonte: Rielaborazione Deloitte

Paziente	T2D	Scopenso	CKD (G/A)	Iperensione	Dislipidemia	ASCVD	CKM stadio
MAC A 1	N	S	G3b A1	S	S	S	4b
MAC A 2	N	N	G2A1	S	N	N	4 ³
MAC A 3	N	N	G1A1	S	S	S	4 ³
MAC A 4	N	S	G2A1	N	S	S	4 ³
MAC A 5	S	N	G4A1	S	S	S	4b
MAC A 6	N	N	G2A1	S	S	S	4 ³
MAC B 1	N	S	G3a A1	S	S	S	4 ³
MAC B 2	N	N	G3a A1	N	S	S	4 ³
MAC B 3	N	N	G1A1	N	N	N	0
MAC B 4	N	N	G1A1	N	S	S	4 ³
MAC B 5	S	N	G1A1	S	S	S	4 ³
REP 1	N	N	G1A1	N	S	S	4 ³
REP 2	S	S	G3a A1	S	S	N	4 ³
REP 3	S	S	G2A1	S	S	S	4 ³
REP 4	N	S	G3b A1	S	S	S	4b
REP 5	S	S	G1A1	S	S	N	2
REP 6	N	S	G2A1	N	S	N	4 ³
REP 7	N	S	G2A2	S	S	N	4 ³
REP 8	N	S	G2A1	S	S	S	4 ³
REP 9	N	N	G2A1	N	S	S	4 ³
REP 10	S	S	G4A1	S	S	S	4b
REP 11	N	S	G3b A2	S	S	S	4b
REP 12	N	S	G2A1	N	S	S	4 ³
REP 13	S	N	G1A1	S	S	N	4 ³
REP 14	N	S	G2A1	S	N	S	4 ³
REP 15	N	N	G2A1	N	N	S	0
REP 16	S	S	G2A3	S	S	S	4b
REP 17	N	N	G3bA2	S	N	N	4b
REP 18	N	N	G2A2	N	S	S	4 ³
REP 19	N	N	G2A1	N	S	N	0

stadio 0:	3
stadio 1:	0
stadio 2:	1
stadio 3:	0
stadio 4A:	19
stadio 4B:	7

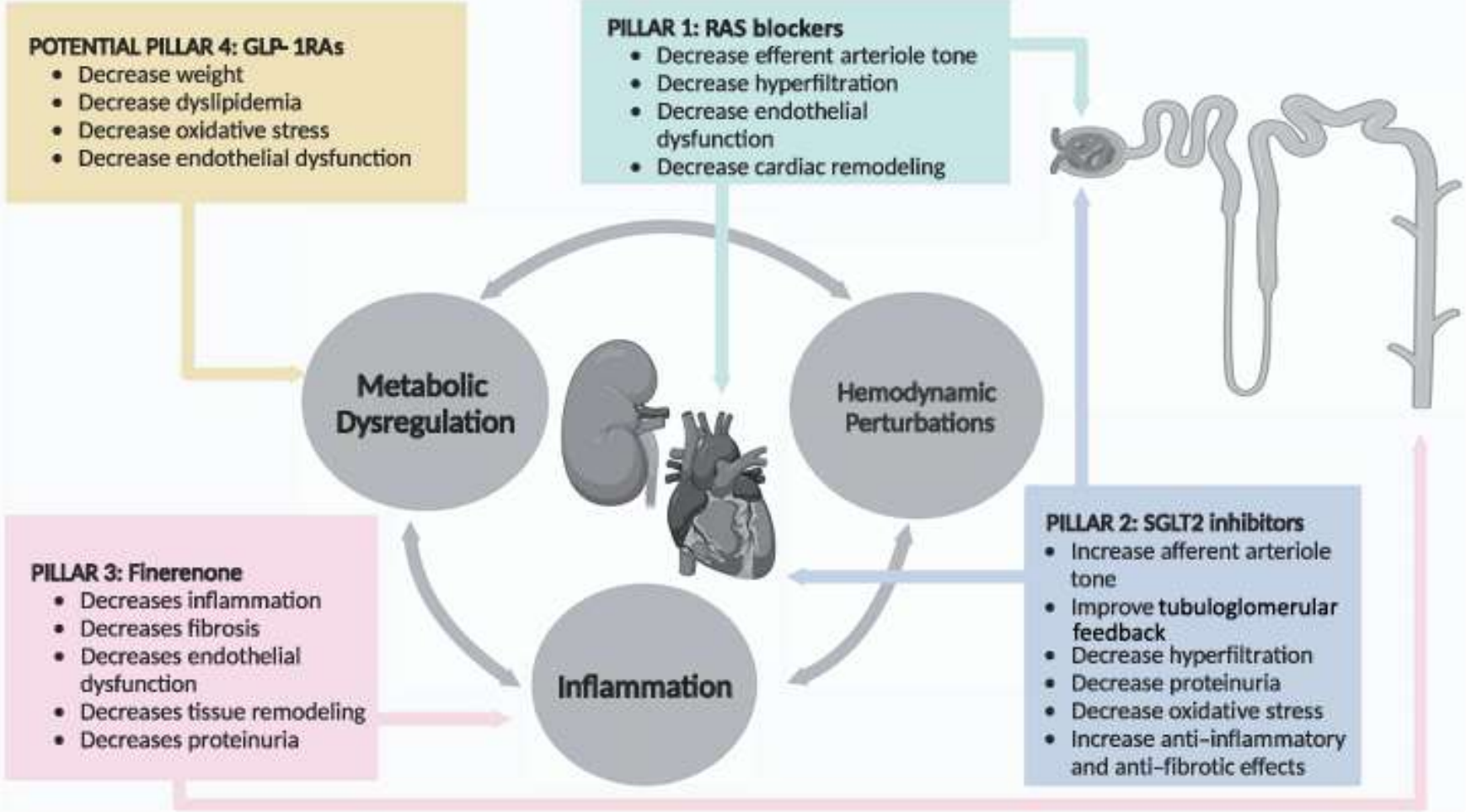


CHIAMATA ALL'AZIONE PER LA SINDROME CARDIO-RENALE-METABOLICA



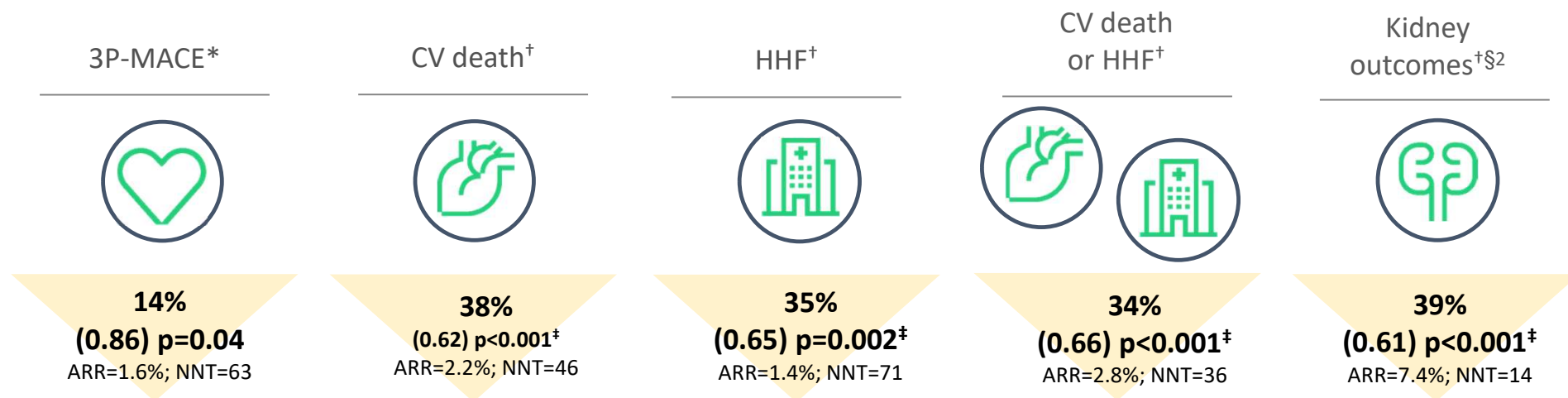
La terapia della sindrome cardio-renale-metabolica si basa su un approccio globale, che integra modifiche dello stile di vita, controllo dei fattori di rischio, utilizzo di farmaci con comprovato beneficio cardiorenale e un attento monitoraggio multidisciplinare. L'obiettivo è ridurre la mortalità e la morbilità cardiovascolare, rallentare la progressione della CKD e migliorare la qualità di vita del paziente.

Nuove terapie farmacologiche ed evoluzione dello standard di cura per la sindrome cardio-renale-metabolica



IL PRIMO TRIAL CLINICO CHE HA PORTATO ALL'AMPIO RICONOSCIMENTO DELL'EFFICACIA DEGLI INIBITORI DI SGLT2 PER LA PROTEZIONE CARDIOVASCOLARE E RENALE È STATO IL EMPA-REG OUTCOME NEL 2015

Significant relative risk reduction with empagliflozin^{1,2}:



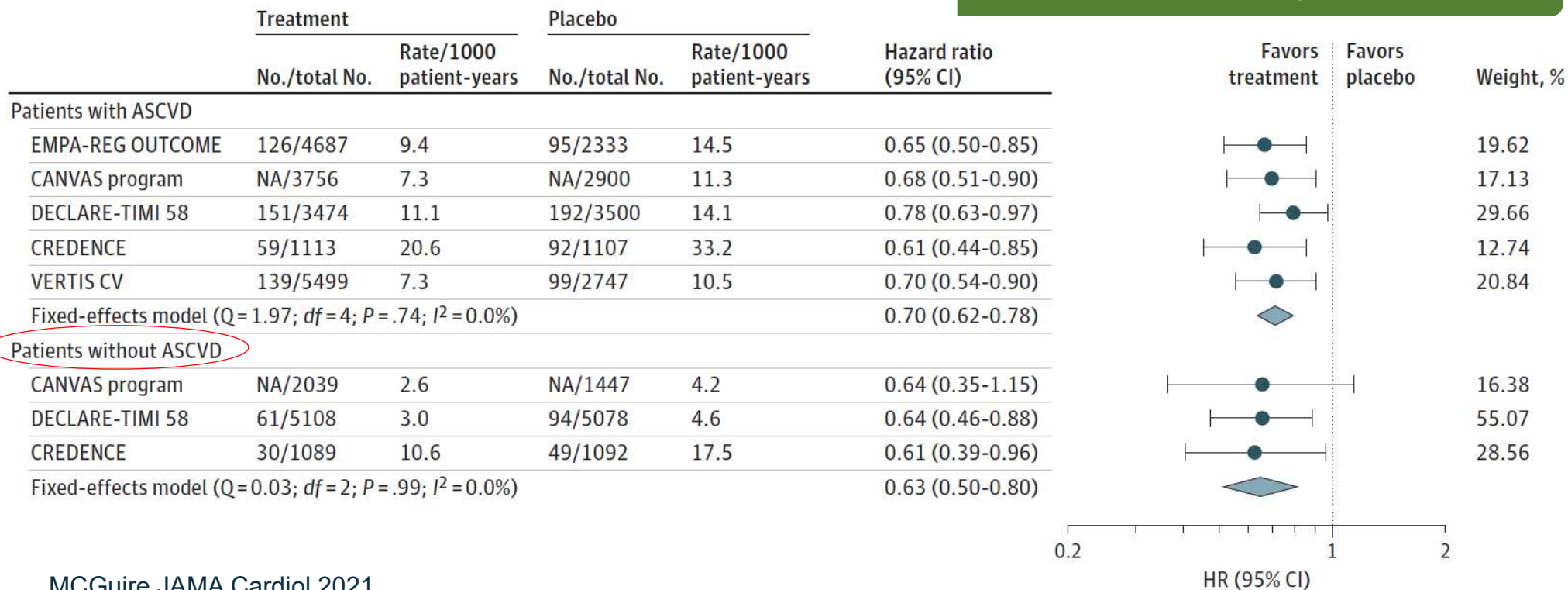
Lo studio ha dimostrato che l'aggiunta di empagliflozin al trattamento standard per il diabete di tipo 2 con malattia cardiovascolare già presente **riduce significativamente la mortalità cardiovascolare**, la mortalità per tutte le cause e le **ospedalizzazioni per scompenso cardiaco** in pazienti ad alto rischio.

Il farmaco ha anche mostrato un **rallentamento della progressione della malattia renale**

Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes

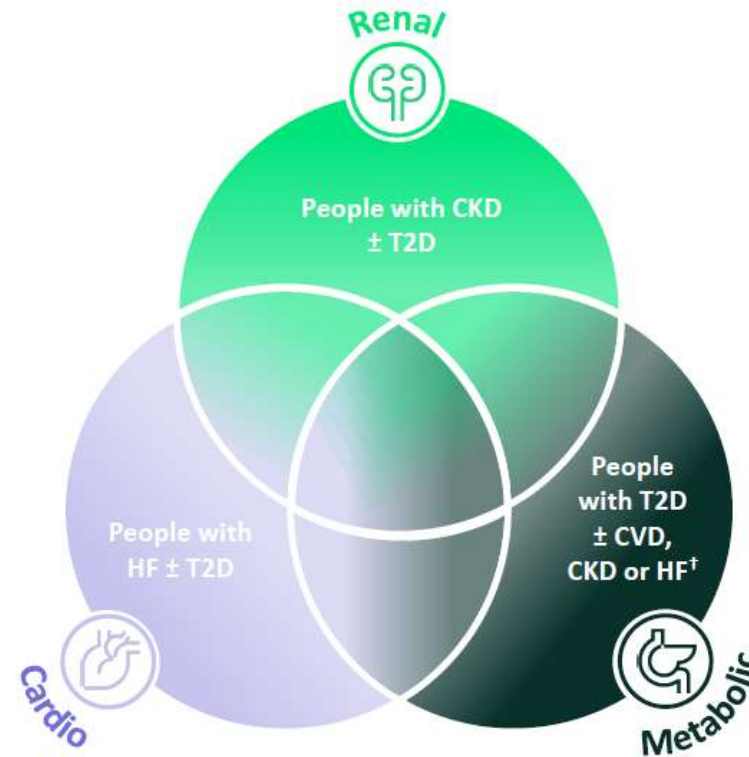
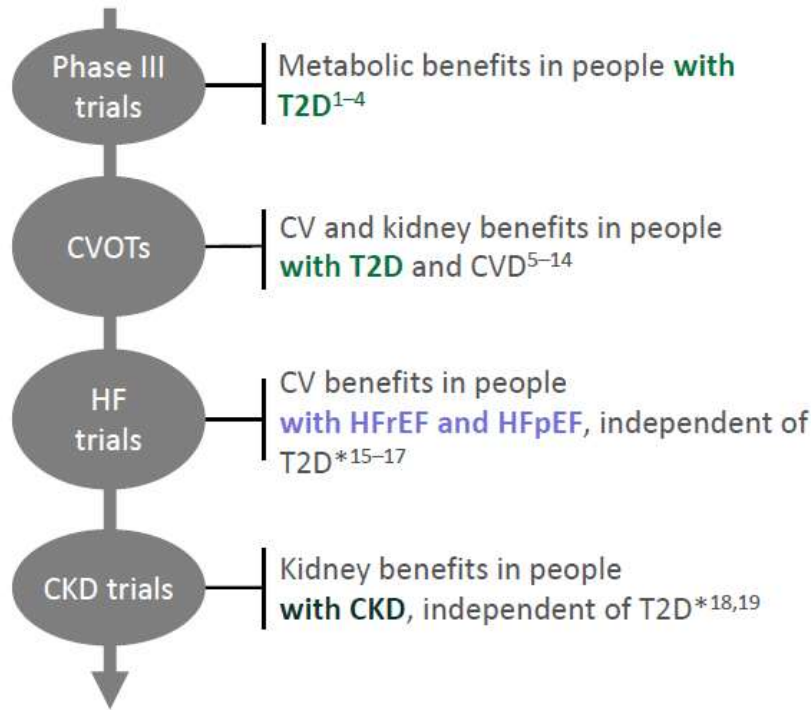
A Meta-analysis

HF hospitalizations by ASCVD status



SGLT2 inhibitors have come a long way in the past decade: from improving glucose control in people with T2D, to CV and kidney benefits in people with CKD, independent of T2D

SGLT2 inhibitors have demonstrated...



*At baseline, †SGLT2 inhibitors may also be used in patients with T2D and ASCVD or high risk of ASCVD²⁰

ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; CVOT, cardiovascular outcomes trial; HF, heart failure; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; SGLT2, sodium-glucose co-transporter-2; T2D, type 2 diabetes.

1. Hining H-J et al. Diabetes Care 2014;37:1650-2. Lavelle-Gonzalez FJ et al. Diabetologia 2013;56:2582-3. Bailey CJ et al. Lancet 2010;375:2223-4. Rosenstock J et al. Diabetes Obes Metab 2018;20:520-3. McGuire DK et al. JAMA Cardiol 2021;6:148-6. Nesli B et al. N Engl J Med 2017;377:544-7. Radholm K et al. Circulation 2018;138:438-8. Wiviott S et al. N Engl J Med 2019;380:347-9. Zinman B et al. N Engl J Med 2015;373:2117-10. Wanner C et al. N Engl J Med 2016;375:323-11. Cannon CP et al. N Engl J Med 2020;383:1425-12. Cosentino F et al. Circulation 2020;142:2205-13. Cherney DZJ et al. Diabetologia 2021;64:1256-14. Perkovic V et al. N Engl J Med 2019;380:2295-15. Packer M et al. N Engl J Med 2020;383:1413-16. McMurray JJV et al. N Engl J Med 2019;381:1995-17. Anker SD et al. N Engl J Med 2021;385:1451-18. Heerspink HJL et al. N Engl J Med 2020;383:1436-19. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. N Engl J Med 2022; 20. American Diabetes Association. Diabetes Care 2023;46:51

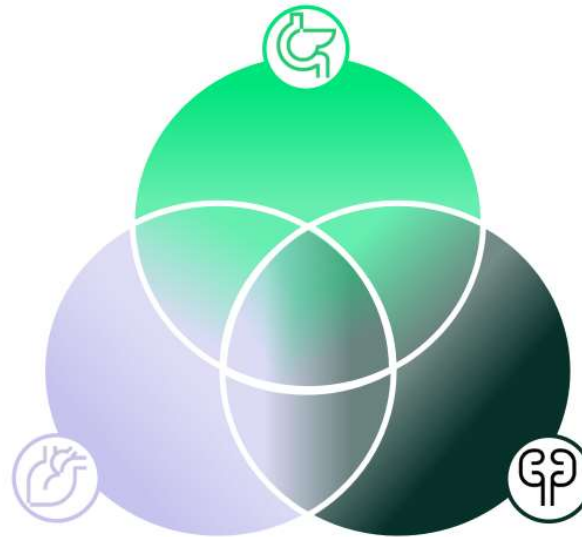
Empagliflozin component provides consistent Cardio-Renal-Metabolic benefit across a broad range of patients

EMPA-REG OUTCOME¹

- ✓ Unique 38% RRR in CV Death
14% RRR in 3P-MACE
- ✓ 35% RRR in HHF
- ✓ 32% RRR in all-cause mortality
- ✓ 39% RRR in worsening nephropathy

EMPA-KIDNEY⁴

- ✓ 28% RRR CV death or Kidney disease progression
- ✓ 14% RRR All-Cause Hospitalization
- ✓ 13% Nominal RRR All-Cause Mortality
- ✓ 16% Nominal RRR CV death or HHF



EMPEROR-Reduced²

- ✓ 25% RRR in composite CV death or HHF
- ✓ 30% RRR in total hospitalizations
- ✓ Slowed down eGFR decline by 1.73 mL/min/1.73 m² per year
- ✓ Reduced kidney outcomes by 50%

EMPEROR-Preserved³

- ✓ 21% RRR in composite death or HHF
- ✓ 27% RRR in total hospitalizations
- ✓ Slowed down eGFR decline by 1.36 mL/min/1.73 m² per year

1. Zinman, *et al.* N Engl J Med. 2015;373:2117–28. 2. Packer, *et al.* NEJM 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190. 3. Anker S, *et al.* N Engl J Med. 2021;DOI:10.1056/NEJMoa2107038. 4. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. [Published online ahead of print March 3 2022]. Nephrol Dial Transplant. 2022. DOI:10.1093/ndt/gfac040.

Table 1. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) trials in type 2 diabetes.

Table 2. SGLT2i trials in cardiovascular disease.

Trial (Medication)	Main Outcome HR (95% CI) (p-Value)	Key Summary
DAPA-HF [13] (dapagliflozin 10 mg)	↓ composite of CV death and HHF 0.74 (0.65–0.85) (<i>p</i> < 0.001)	Dapagliflozin reduced the risk of worsening HF or CV death in HFrEF patients, regardless of diabetic status.
EMPEROR-Reduced [14] (empagliflozin 10 mg)	↓ composite of CV death and HHF 0.75 (0.65–0.86)	Empagliflozin shown to reduce HHF and CV death in HFrEF, regardless of diabetic status.
EMPEROR-Preserved [15] (empagliflozin 10 mg)		
SOLOIST-WHF [16] (sotagliflozin 200 or 400 mg)		
EMPULSE [18] (empagliflozin 10 mg)		
DELIVER [19]/Meta-analysis of DELIVER and DAPA-HF [20] (dapagliflozin 10 mg)		

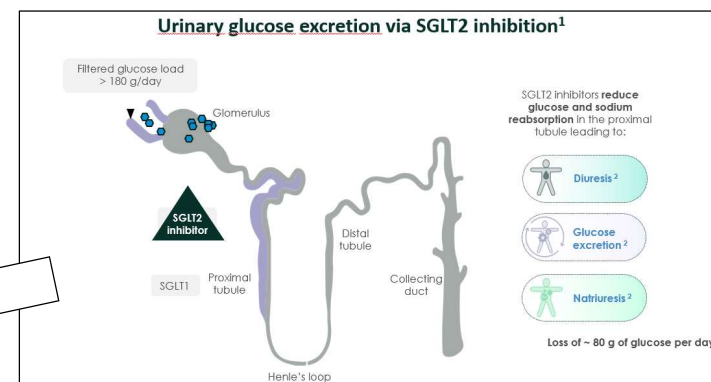
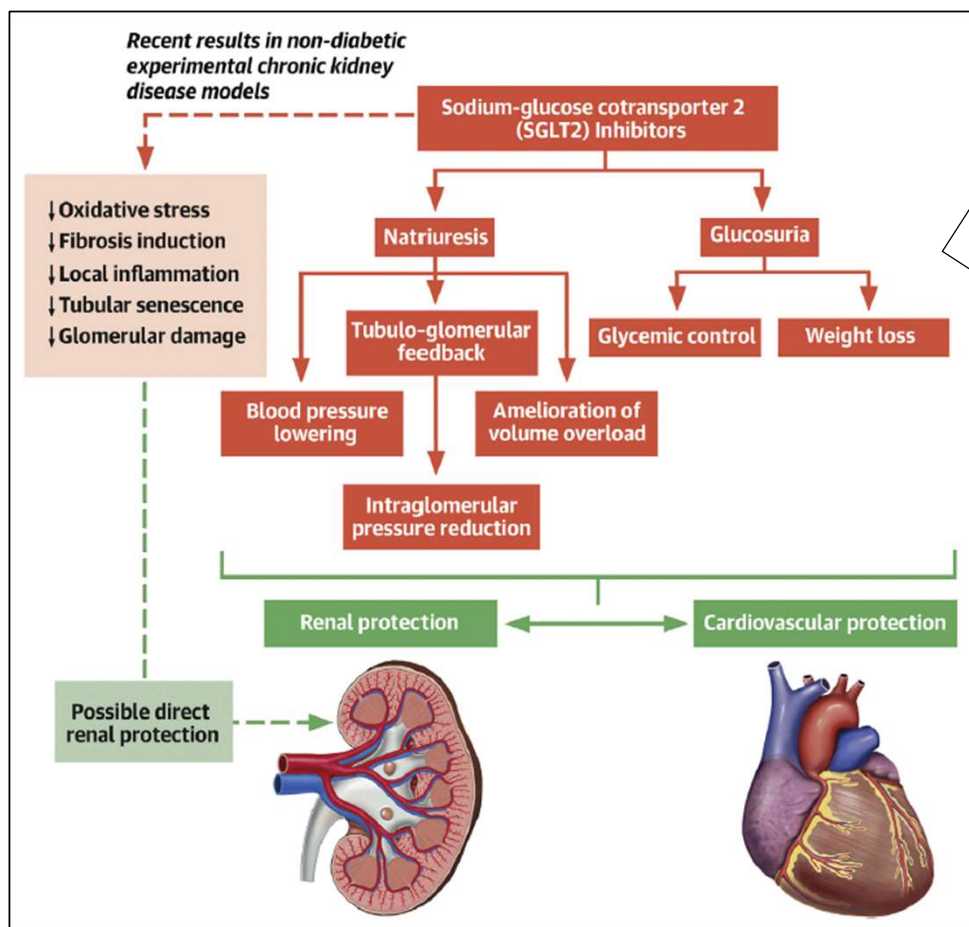
Table 3. SGLT2i trials in renal disease.

Trial (Medication)	Main Outcome HR (95% CI) (p-Value)	Key Summary
CREDENCE [21] (canagliflozin 100 mg)	↓ ESRD, doubling of sCr, renal death, or CV death 0.70 (0.59–0.82) (<i>p</i> = 0.00001)	CREDENCE was the first trial in more than two decades in improving kidney endpoints.
DAPA-CKD [22] (dapagliflozin 10 mg)	↓ Decline in eGFR, new ESRD, renal death, or CV death 0.61 (0.51–0.72) (<i>p</i> < 0.001)	Dapagliflozin reduced the risk of eGFR decline, ESRD, and renal or CV death in CKD patients, regardless of diabetic status.
EMPA-KIDNEY [24] (empagliflozin 10 mg)	↓ ESRD, decrease in eGFR, renal death or CV death 0.72 (0.64–0.82) (<i>p</i> < 0.001) ↓ Hospitalization 0.86 (0.78–0.95) (<i>p</i> = 0.003)	Empagliflozin reduced ESRD, eGFR decline, and renal or CV death in CKD patients, regardless of diabetic status.

CV, cardiovascular; EF, ejection fraction; HFpEF, heart failure preserved ejection fraction.

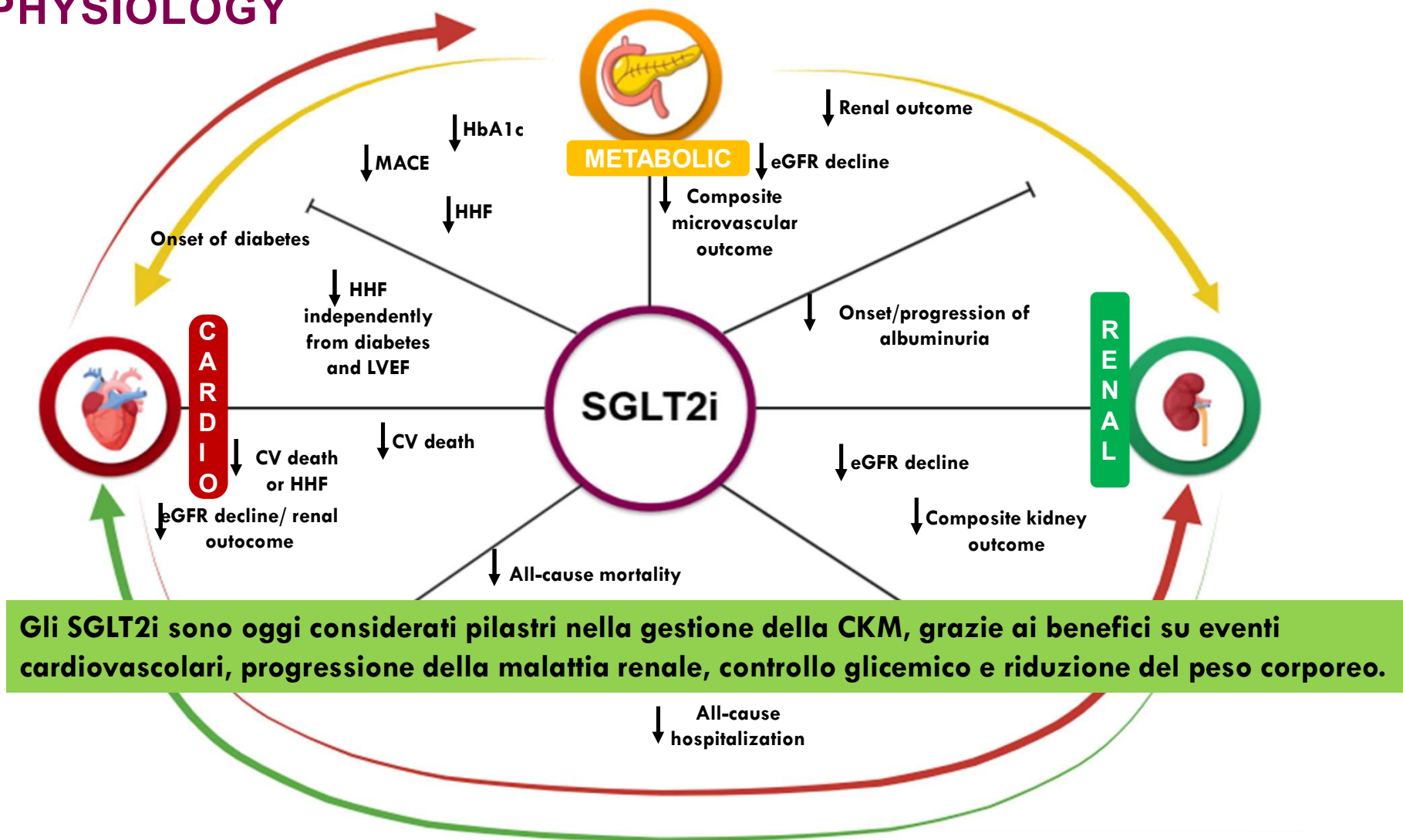
CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESRD, end-stage renal disease; GLD, glucose lowering drugs; sCr, serum creatinine.

SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER 2 INHIBITOR CARDIORENAL PROTECTION MECHANISTIC OVERVIEW



Si ritiene che gli effetti protettivi degli SGLT2i sul rene siano mediati da diversi meccanismi emodinamici e non emodinamici. I miglioramenti della funzionalità cardiaca causati dagli SGLT2i potrebbero contribuire ai loro effetti favorevoli sui reni, interrompendo il "circolo vizioso cardiorenale".

EFFECTS OF SGLT2 INHIBITION ON CARDIORENAL PATHOPHYSIOLOGY



Finerenone nella Sindrome Cardio-Renale-Metabolica (CMR)

Meccanismo d'azione

- Antagonista non steroideo e selettivo del recettore dei **mineralcorticoidi (MRA)**
- Riduce infiammazione e fibrosi a livello cardiaco e renale
- Effetti benefici su stress ossidativo, rimodellamento miocardico e progressione della **nefropatia**

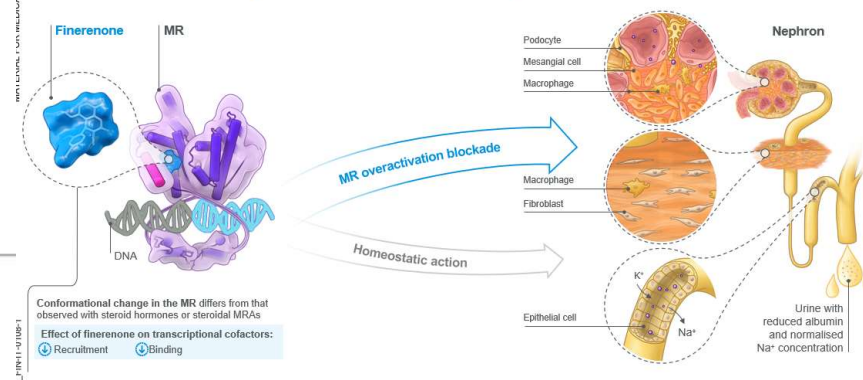
Evidenze cliniche

- Studi FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD: riduzione significativa di progressione della **CKD** e di eventi cardiovascolari maggiori in pazienti con **diabete tipo 2** e CKD
- FINEARTS-HF: benefici anche in **scompenso cardiaco** a frazione di eiezione preservata o lievemente ridotta, inclusi pazienti con comorbidità metaboliche
- Riduzione di MACE, ospedalizzazioni per scompenso, peggioramento della funzione renale

Sicurezza e gestione

- Profilo di sicurezza favorevole rispetto agli MRA steroidei (minore incidenza di **ginecomastia**, effetti endocrini)
- Rischio di **iperkaliemia** presente ma generalmente gestibile con monitoraggio periodico di potassio e funzione renale

Finerenone, a novel, selective, nonsteroidal MRA, blocks MR overactivation: Proposed MoA in the kidneys¹⁻⁴



L'OBIETTIVO DELLA GESTIONE DELLA CKM IN STADIO 4

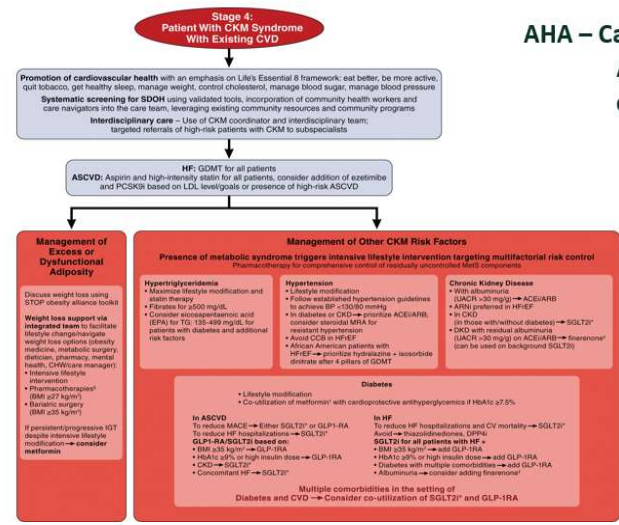
E' ottimizzare l'assistenza e la prevenzione secondaria per i pazienti con malattie cardiovascolari e fattori metabolici concomitanti, malattia renale cronica o entrambi.

TERAPIA FARMACOLOGICA

- IN TUTTI I PAZIENTI CON ASCVD, È INDICATO L'USO DI ASPIRINA O INIBITORI DEL P2Y12
- IN AGGIUNTA ALLA TERAPIA CON STATINE AD ALTA INTENSITÀ IN BASE ALLA PRESENZA DI ASCVD AD ALTO RISCHIO È INDICATO L'USO DI ULTERIORI AGENTI POCOLESTEROLEMIZZANTI COME L'EZETIMIBE O GLI INIBITORE DELLA PCSK9.
- LA TERAPIA MEDICA BASATA SULLE LINEE GUIDA È INDICATA ANCHE PER TUTTI I PAZIENTI CON SC SECONDO LE ATTUALI LINEE GUIDA (I 4 PILASTRI PER HFREF, GLI MRI E SGLT2I PER HFPEF)

NEI PAZIENTI CON ASCVD E CKD, I FARMACI CHE PRESERVANO LA FUNZIONALITÀ RENALE E RIDUCONO LA MORTE CARDIOVASCOLARE, COME GLI INIBITORI DELL'SGLT2, DOVREBBERO ESSERE CONSIDERATI PRIORITARI, INDIPENDENTEMENTE DALLO STATO DEL DIABETE.

Paziente	CKD (G/A)	CKM stadio	Farmaci chiave	Tp ipolipemizzante
MAC A 1	G3b A1	4b	canrenone, empaglifozin, valsartan	Atorvastatina/ezetemibe
MAC A 2	G2A1	4 ^E	ramipril	/
MAC A 3	G1A1	4 ^E	entresto, eplerenone	Rosuvastatina/ezetemibe
MAC A 4	G2A1	4 ^E	canrenone, dapaglifozin, entresto	Rosuvastatina
MAC A 5	G4A1	4b	empaglifozin, semaglutide	Rosuvastatina/ezetemibe
MAC A 6	G2A1	4 ^E	ramipril, canrenone	Atorvastatina/ezetemibe
MAC B 1	G3a A1	4 ^E	ramipril	Rosuvastatina/ezetemibe
MAC B 2	G3a A1	4 ^E	canrenone	Rosuvastatina/ezetemibe
MAC B 3	G1A1	0	canrenone	/
MAC B 4	G1A1	4 ^E	aldactone, entresto	Rosuvastatina/ezetemibe
MAC B 5	G1A1	4 ^E	valsartan, xigduo (dapaglifozin/metformina), dulaglutide	Rosuvastatina/ezetemibe
REP 1	G1A1	4 ^E	ramipril	/
REP 2	G3a A1	4 ^E	canrenone, valsartan	Rosuvastatina/ezetemibe
REP 3	G2A1	4 ^E	spironolattone, entresto, empaglifozin, semaglutide	Rosuvastatina/ezetemibe
REP 4	G3b A1	4b	spironolattone	/ *
REP 5	G1A1	2	ramipril	Simvastatina
REP 6	G2A1	4 ^E	eplerenone	Rosuvastatina
REP 7	G2A2	4 ^E	ramipril	Atorvastatina
REP 8	G2A1	4 ^E	canrenone, ramipril	Rosuvastatina/ezetemibe
REP 9	G2A1	4 ^E	spironolattone, furosemide	Ezetemibe
REP 10	G4A1	4b	Empaglifozin, dulaglutide	torvastatina/ezetemibe, eskin
REP 11	G3b A2	4b	canrenone, valsartan	Rosuvastatina/ezetemibe
REP 12	G2A1	4 ^E		Rosuvastatina/ezetemibe
REP 13	G1A1	4 ^E	Dapaglifozin, zofenopril	Rosuvastatina/Ezetimibe
REP 14	G2A1	4 ^E	Canrenone	Atorvastatina
REP 15	G2A1	0	Ramipril,	Atorvastatina/Ezetimibe
REP 16	G2A3	4b	Valsartan, empaglifozin	Atorvastatina/Ezetimibe
REP 17	G3bA2	4b	Valsartan, Canrenone	Rosuvastatina/Ezetimibe
REP 18	G2A2	4 ^E	Olmesartan	Ezetimibe/Atorvastatina
REP 19	G2A1	0	no	Atorvastatina



AHA – Cardio-Kidney-Metabolic Health: Algorithm for the management of patients with Cardio-Kidney-Metabolic syndrome Stages 4

*SGLT2 can be safely initiated for patients with estimated glomerular filtration rate (eGFR) ≥20 mL/min-1.73 m². *Metformin can be also used in patients with eGFR ≥30 mL/min-1.73 m² and without unstable or decompensated HF. *Ezetimibe can likely be initiated on background SGLT2 for those with eGFR >25 mL/min-1.73 m² and potassium <5 mEq/L.

Spending the full results of the SELECT trial (Semaglutide Effects on Heart Disease and Stroke in Patients With Overweight or Obesity), high-dose GLP-1RA may become frontline therapy in patients with obesity and established CVD.

COSA C'ENTRA LA RIABILITAZIONE CARDIOLOGICA CON LA SINDROME CARDIO-RENALE-METABOLICA?



3.0 – “adattata alla moderna epidemiologia della popolazione” : soggetti anziani, fragili e ad elevata comorbilità e disabilità. In questa evoluzione il ruolo della prevenzione cardiovascolare secondaria è divenuto progressivamente più importante, portando in molti ambiti a parlare di **“Cardiologia Riabilitativa e Preventiva”**

Aspetti chiave nella riabilitazione cardiologica nella gestione della CKM

1. Valutazione multidimensionale

- È fondamentale una valutazione integrata della funzione cardiaca (**ecocardiogramma, NT-proBNP**), renale (**eGFR, micro-albuminuria**) e metabolica (**glicemia, HbA1c, profilo lipidico, BMI**).
- **L'identificazione precoce di pazienti con CKM** consente di stratificare il rischio e personalizzare il percorso riabilitativo.

2. Ottimizzazione della terapia farmacologica

- In riabilitazione, l'avvio o la continuazione della terapia con SGLT2i può favorire la stabilizzazione emodinamica, la riduzione della congestione e la protezione d'organo, contribuendo a migliorare gli outcome a medio-lungo termine. L'introduzione o l'ottimizzazione di questi farmaci dovrebbe essere valutata precocemente, secondo le indicazioni delle linee guida.
- Attenzione va posta all'adeguamento di diuretici, ACE-inibitori/ARB, beta-bloccanti e statine, con monitoraggio attento di pressione arteriosa, volemia e funzione renale.
- L'introduzione dell'antialdosteronico va sempre considerata nei pazienti con HF ma anche in quelli con CKM, se presente insufficienza renale con diabete e microalbuminaria il farmaco di prima scelta è il finrenone

Aspetti chiave nella riabilitazione cardiologica

3. Intervento nutrizionale e gestione del peso

- La dieta deve essere personalizzata per ridurre il carico di sodio, ottimizzare il controllo glicemico e favorire la perdita di peso, con particolare attenzione all'apporto proteico nei pazienti con CKD.
- **L'educazione alimentare è parte integrante del percorso riabilitativo.**

4. Attività fisica adattata

- L'esercizio fisico supervisionato migliora la capacità funzionale, la sensibilità insulinica e la pressione arteriosa, ma deve essere adattato in base alla funzione renale e allo stato cardiovascolare.
- Nei pazienti con CKD avanzata, l'intensità e la tipologia di esercizio vanno personalizzate per evitare complicanze.

5. Educazione e empowerment

- L'educazione del paziente e dei caregiver su segni di scompenso, gestione domiciliare della terapia e aderenza ai controlli è essenziale per la prevenzione delle riacutizzazioni.

Messaggi chiave

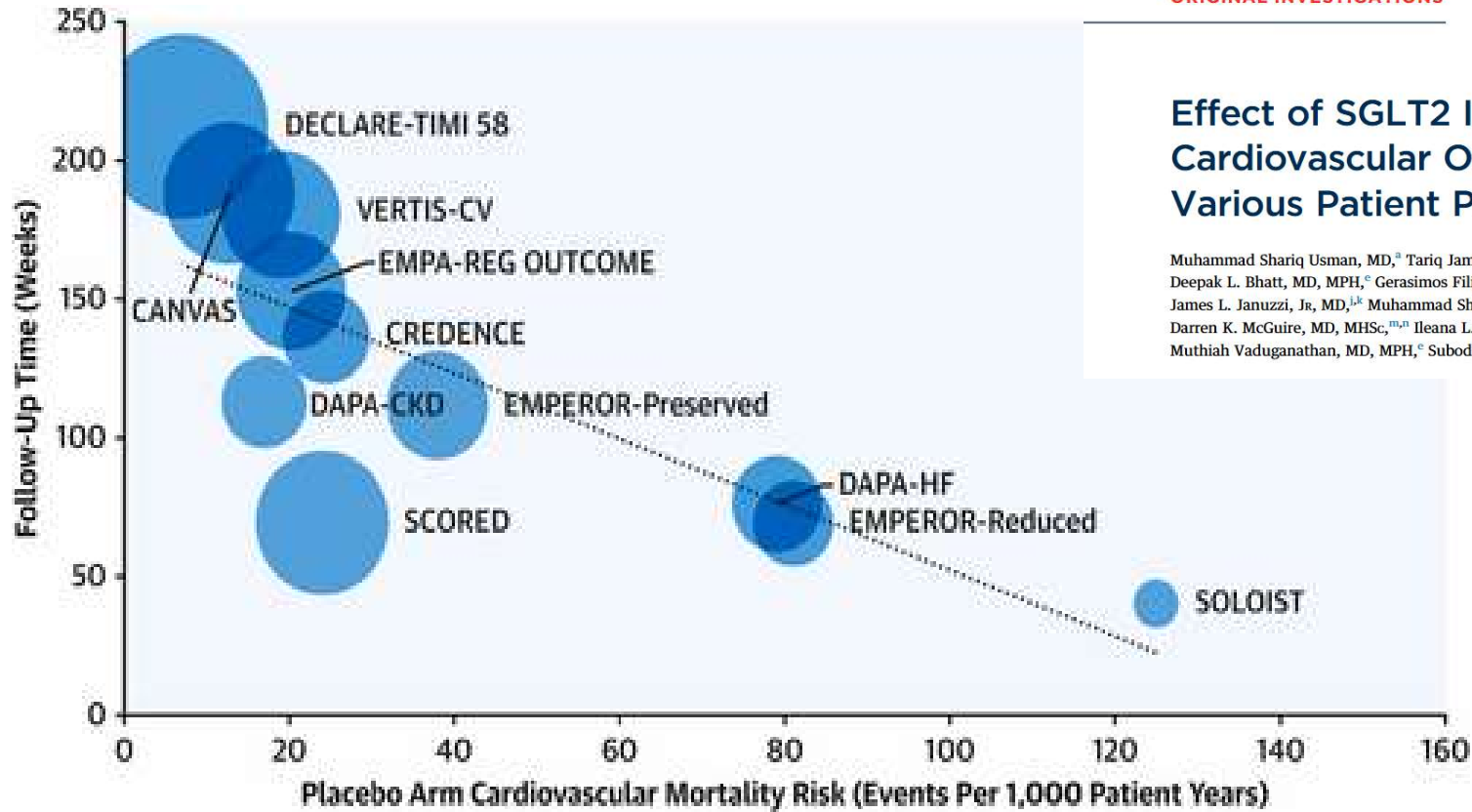
La CKM richiede

- un approccio integrato e multidisciplinare
- dei percorsi di screening per una diagnosi precoce
- l'ottimizzazione della terapia farmacologica e non farmacologica in base allo stadio secondo la classificazione AHA
- la necessità di personalizzazione e di monitoraggio continuo per la sua stessa complessità

In questo contesto centrale risulta il ruolo della riabilitazione e della prevenzione secondaria



ORIGINAL INVESTIGATIONS



Effect of SGLT2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes Across Various Patient Populations

Muhammad Shariq Usman, MD,^a Tariq Jamal Siddiqi, MD,^b Stefan D. Anker, MD,^{b,c} George L. Bakris, MD,^d Deepak L. Bhatt, MD, MPH,^e Gerasimos Filippatos, MD,^f Gregg C. Fonarow, MD,^g Stephen J. Greene, MD,^{h,i} James L. Januzzi, Jr, MD,^{j,k} Muhammad Shahzeb Khan, MD, MSc,^l Mikhail N. Kosiborod, MD,^l Darren K. McGuire, MD, MHSc,^{m,n} Ileana L. Piña, MD, MPH,^o Julio Rosenstock, MD,^p Muthiah Vaduganathan, MD, MPH,^q Subodh Verma, MD,^q Shelley Zieroth, MD,^r Javed Butler, MD, MPH, MBA^{s,t}

Muhammad Shariq Usman et al. *JACC* 2023; 81:2377-2387.