

Το καρδιο-νεφρο-μεταβολικό σύνδρομο: Από την έγκαιρη αναγνώριση στην αποτελεσματική διαχείριση μιας αναδυόμενης απειλής

ΘΕΟΧΑΡΗΣ ΚΟΥΦΑΚΗΣ¹, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΒΛΑΧΑΚΟΣ²,
ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΒΛΑΧΟΠΟΥΛΟΣ³,
ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΚΑΛΛΙΣΤΡΑΤΟΣ⁴, ΚΑΛΛΙΟΠΗ ΚΩΤΣΑ⁵,
ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΛΥΜΠΕΡΟΠΟΥΛΟΣ⁶, ΙΩΑΝΝΗΣ
ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ⁷, ΕΡΙΦΥΛΗ ΧΑΤΖΗΑΓΓΕΛΑΚΗ⁸

¹ Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

² Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

³ Α' Καρδιολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

⁴ Β' Καρδιολογική Κλινική, Νοσοκομείο Metropolitan, Αθήνα

⁵ Τμήμα Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού, Α' Παθολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

⁶ Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

⁷ Νεφρολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα

⁸ Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Λέξεις ευρετηρίου

Καρδιο-νεφρο-μεταβολικό σύνδρομο, χρόνια νεφρική νόσος, καρδιαγγειακή νόσος, σακχαρώδης διαβήτης, παχυσαρκία

Επικοινωνία

Εριφύλη Χατζηαγγελάκη

Ομότιμη Καθηγήτρια Παθολογίας και Μεταβολικών Νοσημάτων, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Μικράς Ασίας 75, Τ.Κ. 11527, Γουδή, Αθήνα, E-mail: erihat@otenet.gr

Το καρδιο-νεφρο-μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί μία αναδυόμενη νοσολογική οντότητα, η οποία αντανακλά την αλληλεπίδραση μεταξύ των μεταβολικών παραγόντων κινδύνου, της χρόνιας νεφρικής νόσου και των καρδιαγγειακών διαταραχών. Τα τελευταία χρόνια συγκεντρώνει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς φαίνεται να σχετίζεται με σημαντική επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, εξέλιξης της νεφρικής νόσου και θνησιμότητας. Το γεγονός ότι το σύνδρομο έχει σύνθετη παθοφυσιολογία, πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου και επηρεάζει δυσμενώς διαφορετικά όργανα και συστήματα, επιβάλλει ένα διεπιστημονικό μοντέλο στη διαχείριση του. Πρόσφατα, έχουν προστεθεί στη φαρμακευτική μας φαρέτρα παράγοντες με θετική επίδραση σε όλες τις συνιστώσες του κάρδιο-νεφρο-μεταβολικού συνδρόμου, όπως οι αναστολείς SGLT2 και οι αγωνιστές των υποδοχέων του GLP-1. Ωστόσο, διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν ότι οι θεραπείες αυτές χρησιμοποιούνται σε ποσοστό δυσανάλογα μικρό για τα σημαντικά οφέλη που προσφέρουν και τον ισχυρό βαθμό τεκμηρίωσης που τα υποστηρίζει, υπογραμμίζοντας την ανάγκη περαιτέρω ευαισθητοποίησης αναφορικά με την αναγνώριση και τη διαχείριση του συνδρόμου. Το παρόν άρθρο παρέχει πρόσφατα δεδομένα σχετικά με τον ορισμό, τη σταδιοποίηση, τη διάγνωση αλλά και την ολιστική προσέγγιση για τη φροντίδα ασθενών με καρδιο-νεφρο-μεταβολικό σύνδρομο.

Ορισμός

Το κάρδιο – νεφρο – μεταβολικό σύνδρομο [cardio – renal – metabolic (CRM) syndrome] αποτελεί συστηματική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από παθοφυσιολογικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μεταβολικών παραγόντων κινδύνου, της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ) και του καρδιαγγειακού συστήματος, οδηγώντας σε πολυοργανική δυσλειτουργία και αυξημένη συχνότητα

ανεπιθύμητων κλινικών εκβάσεων.¹ Το σύνδρομο CRM περιλαμβάνει τόσο άτομα σε κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο λόγω της παρουσίας μεταβολικών παραγόντων κινδύνου, ΧΝΝ ή και των δύο, όσο και άτομα με ήδη εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο που δυνητικά σχετίζεται ή περιπλέκει μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου ή ΧΝΝ.²

Ένα θεμελιώδες βήμα στη διάγνωση και τη θεραπεία του συνδρόμου CRM είναι ο ακριβής προσδιορισμός του ασθενή που εμφανίζει το σύνδρομο ή που βρίσκεται σε αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση του συνδρόμου και των επιπλοκών του. Παραδοσιακά, σύνδρομο ορίζεται ένα σύνολο σημείων και συμπτωμάτων που υποδεικνύουν μια κοινή υποκείμενη παθοφυσιολογία και όχι μία επίσημη διάγνωση. Ένα βασικό κίνητρο για τον ακριβή ορισμό του συνδρόμου CRM είναι η σημαντική ετερογένεια στις απόψεις των ειδικών ως προς το τι συνιστά η συγκεκριμένη διαταραχή και σε ποιο βαθμό αντιπροσωπεύει όντως ένα σύνδρομο ή αποτελεί απλά ένα άθροισμα των συνιστωσών του. Πιστεύουμε, ωστόσο, πως ο ορισμός του συνδρόμου διευκολύνει την έγκαιρη αναγνώριση των ατόμων που πάσχουν και την πιο αποτελεσματική διαχείριση αυτών των ασθενών διαμέσου μίας πολυπαραγοντικής φροντίδας αντί μίας αποσπασματικής διαχείρισης.

Λόγω της σχετικά πρόσφατης αναγνώρισης του συνδρόμου, αλλά και της απουσίας ομόφωνα αποδεκτά ορισμού, τα επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με τη συχνότητά του, τόσο στην Ελλάδα, όσο και στον υπόλοιπο κόσμο, είναι εξαιρετικά περιορισμένα. Είναι λογικό ωστόσο να υποτεθεί ότι το σύνδρομο CRM αφορά ένα μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού δεδομένου του υψηλού επιπολασμού των επιμέρους συνιστωσών του. Μία πρόσφατη δημοσίευση από τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής δείχνει ότι περίπου 90% του ενήλικου πληθυσμού της χώρας πληροί τα κριτήρια του συνδρόμου, ενώ περίπου 15% μπορεί να ταξινομηθεί στα προχωρημένα στάδια.³

Το παρόν άρθρο παρουσιάζει πρόσφατα δε-

δομένα σχετικά με τον ορισμό, την παθοφυσιολογία, τη σταδιοποίηση, τη διάγνωση αλλά και την ολιστική προσέγγιση για τη φροντίδα ασθενών με το σύνδρομο CRM.

Παθοφυσιολογία

Παθογενετικά, η πλειονότητα των επιπτώσεων του συνδρόμου CRM προέρχεται από την περίσσεια και τη δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού. Ιδιαίτερη παθοφυσιολογική σημασία έχει η έκτοπη εναπόθεση του λίπους (ήπαρ, σκελετικός μυς, πάγκρεας, νεφρός), καθώς σχετίζεται με την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη, τη συστηματική φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες.⁴ Ο πλεονάζων και δυσλειτουργικός λιπώδης ιστός συχνά οδηγεί στην εμφάνιση μεταβολικών παραγόντων κινδύνου (π.χ. υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, δυσγλυκαιμία), που με τη σειρά τους προάγουν υποκλινικές διαταραχές της δομής και της λειτουργίας του μυοκαρδίου, καθώς και των νεφρών με προοδευτικές μειώσεις της νεφρικής λειτουργίας.⁵ Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ανωτέρω παθοφυσιολογικές διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν ακόμη και σε άτομα με φυσιολογικό Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ), καθώς ο τελευταίος δεν μπορεί επαρκώς να αντικατοπτρίσει την ποσότητα, αλλά και τη δυσλειτουργία της λιπώδους μάζας στον ανθρώπινο οργανισμό.

Εκτός από το υπέρβαρο και την παχυσαρκία, τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2), την υπέρταση και τη δυσλιπιδαιμία, που αποτελούν κλασικούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση του συνδρόμου CRM, σταδιακά αναγνωρίζονται και άλλοι εξίσου σημαντικοί παράγοντες. Αυτοί περιλαμβάνουν κοινωνικές παραμέτρους (π.χ. χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο), οικογενειακό ιστορικό ΣΔτ2, ΧΝΝ ή καρδιαγγειακής νόσου, διαταραχές ύπνου, διαταραχές ψυχικής υγείας, χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις (π.χ. αυτοάνοσα νοσήματα), το άρρεν φύλο, καθώς και καταστάσεις κινδύνου για τις γυναίκες, όπως η πρόωπη εμμηνόπαυση και το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών.^{6,7}

Σταδιοποίηση

Το σύνδρομο CRM είναι μια προοδευτική κατάσταση που συνήθως ξεκινά ήδη από τη νεαρή ηλικία ως αποτέλεσμα βιολογικών, περιβαλλοντικών ή και κοινωνικών παραγόντων. Εξαιτίας ακριβώς της σταδιακά εξελισσόμενης φύσης του συνδρόμου είναι σημαντικό να εντοπιστούν οι ασθενείς σε πρώιμα στάδια, καθώς και να προσαρμόσουμε την επιθετικότητα των προληπτικών μας παρεμβάσεων στον εξατομικευμένο καρδιο-νεφρικό κίνδυνο και στο προσδοκώμενο όφελος.

Σχηματικά, θα μπορούσε το σύνδρομο CRM να χωριστεί σε 5 στάδια (Εικόνα 1), τα οποία, ενώ αντικατοπτρίζουν τη βαρύτητα του, στην ουσία ενσωματώνουν και τα κριτήρια διάγνωσης του:^{1,2}

Στάδιο 0: Απουσία παραγόντων κινδύνου (ενδεικτικά: φυσιολογικός ΔΜΣ και περίμετρος μέσης, νορμογλυκαιμία, φυσιολογική αρτηριακή πίεση, φυσιολογικό λιπιδαιμικό προφίλ και καμία ένδειξη για ΧΝΝ ή υποκλινική καρδιαγγειακή νόσο). Είναι προφανές ότι το στάδιο 0 απαντάται

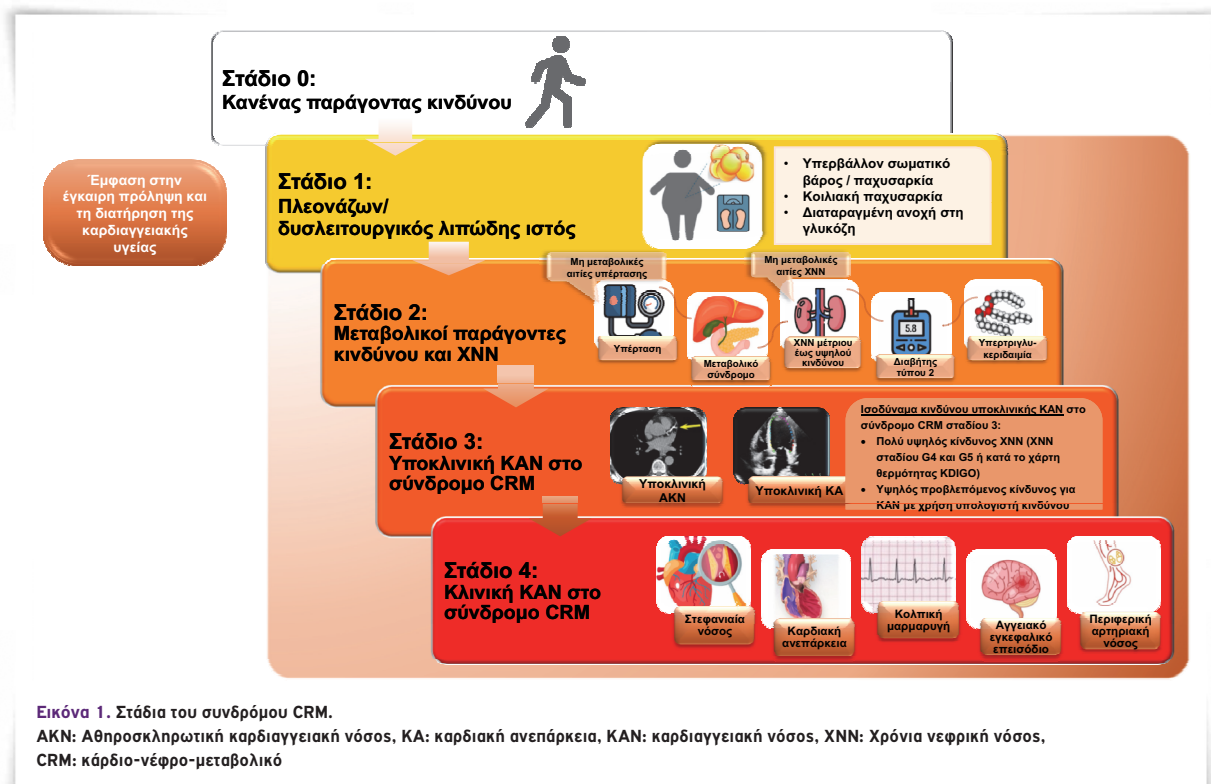
συχνότερα, αν και όχι αποκλειστικά, σε νέους ενήλικες. Το επίκεντρο στο στάδιο 0 πρέπει να είναι η πρόληψη, με στόχο την αποτροπή της εμφάνισης παραγόντων κινδύνου μέσω της επίτευξης και διατήρησης της βέλτιστης καρδιαγγειακής υγείας, ξεκινώντας από την παιδική ηλικία.

Στάδιο 1: Υπερβάλλον ή δυσλειτουργικός λιπώδης ιστός (σπλαχνική εναπόθεση λίπους και αντίσταση στην ινσουλίνη) ή και τα δύο, που συνοδεύεται συχνά από την εμφάνιση προδιαβήτη.

Στάδιο 2: Μεταβολικοί παράγοντες κινδύνου (π.χ. ΣΔτ2, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία) ή / και ΧΝΝ.

Στάδιο 3: Υποκλινική καρδιαγγειακή νόσος ή καρδιακή ανεπάρκεια που επικαλύπτεται με μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου.

Στάδιο 4: Εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσος (π.χ. στεφανιαία νόσος, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακή ανεπάρκεια, κολπική μαρμαρυγή) με μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου. Το στάδιο 4 χωρίζεται περαιτέρω σε στάδια 4α (χωρίς ΧΝΝ) και 4β (με ΧΝΝ).



Το συγκεκριμένο μοντέλο σταδιοποίησης δίνει έμφαση στη σύνθετη παθοφυσιολογία, στη σταδιακή εμφάνιση του συνδρόμου CRM, υπογραμμίζει τη σημασία της έγκαιρης ανίχνευσης αλλαγών που σχετίζονται με αυτό και τονίζει την ολιστική προσέγγιση στην θεραπεία για τη μείωση του καρδιο-νεφρικού κινδύνου.

Διάγνωση

Οι ασθενείς με σύνδρομο CRM αναμένεται να είναι συχνά ασυμπτωματικοί, τουλάχιστον στα αρχικά στάδια. Ως εκ τούτου, απαιτείται ευαισθητοποίηση και υψηλός βαθμός υποψίας για την έγκαιρη ανίχνευση όσων έχουν εμφανίσει ή είναι σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης του συνδρόμου.

Η μέτρηση τόσο του ΔΜΣ, όσο και της περιφέρειας μέσης επίσως προτείνεται για τον πλήρη χαρακτηρισμό του κινδύνου που σχετίζεται με το σπλαχνικό λίπος.⁸ Για όσους ανήκουν στο στάδιο 2 ή μεγαλύτερο, συστήνεται ετήσια αξιολόγηση των μεταβολικών παραγόντων κινδύνου, όπως αρτηριακή πίεση, λιπίδια και γλυκαιμικό προφίλ [γλυκόζη νηστείας και γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c)].^{1, 2} Σημειώνεται ότι οι μετρήσεις λιπιδίων δεν απαιτούν απαραίτητα νηστεία, όπως και ο προσδιορισμός της HbA1c.⁹ Σε ενήλικες στο στάδιο 0, ο έλεγχος μπορεί να γίνεται κάθε 3-5 έτη. Για όσους βρίσκονται στο στάδιο 1 του συνδρόμου CRM, δηλαδή διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικών παραγόντων κινδύνου, ο έλεγχος πρέπει να γίνεται κάθε 2 έως 3 χρόνια.

Για τα άτομα με μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου, προτείνεται ο έλεγχος με υπερηχογράφημα για στεατωτική ηπατική νόσο που σχετίζεται με μεταβολική δυσλειτουργία (MASLD) κάθε 1 έως 2 χρόνια. Επιπλέον, το FIB-4 score είναι ένα εύχρηστο, απλό και ανέξοδο εργαλείο εκτίμησης του κινδύνου παρουσίας ηπατικής ίνωσης αλλά και ανάγκης παραπομπής για πιο εξειδικευμένο έλεγχο.¹⁰ Για την έγκαιρη διάγνωση της ΧΝΝ απαιτείται ο προσδιορισμός του εκτι-

μώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR). Ο απλός προσδιορισμός της κρεατινίνης ορού δεν έχει την απαραίτητη ευαισθησία για να ανιχνεύσει τα αρχικά στάδια ΧΝΝ (στάδια 1-2) και επιπλέον, δεν εξαρτάται μόνο από τη νεφρική κάθαρση, αλλά και από τον ρυθμό παραγωγής της από την κρεατίνη των μυών.¹¹ Ο προσδιορισμός του eGFR προτείνεται να γίνεται με τον τύπο CKD-EPI 2021, ο οποίος απαιτεί τη γνώση τριών απλών παραμέτρων (φύλο, ηλικία και τιμή κρεατινίνης ορού) και μπορεί να γίνει μέσω εφαρμογών σε κινητές συσκευές ή online εργαλείων.¹² Απαραίτητος είναι επίσης ο προσδιορισμός του λόγου αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων (UACR) σε τυχαίο, κατά προτίμηση πρωινό, δείγμα ούρων, καθώς μπορεί να ανιχνεύσει την αλβουμινουρία σε πρώιμο και επομένως αναστρέψιμο στάδιο.¹³ Η συνδυαστική εκτίμηση του eGFR και του UACR μπορεί όχι μόνο να θέσει τη διάγνωση της ΧΝΝ (τιμές < 60 ml/min/ 1.73 m² ή/ και > 30 mg/g, αντίστοιχα), αλλά και να κατηγοριοποιήσει τους ασθενείς ως προς τον νεφρικό και καρδιαγγειακό κίνδυνο που διατρέχουν, να καθορίσει τη συχνότητα της παρακολούθησης και την ανάγκη παραπομπής σε νεφρολόγο για πιο εξειδικευμένο έλεγχο.¹²

Η καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF) σχετίζεται συχνά με ιστορικό ισχαιμικής ή άλλου τύπου μυοκαρδιοπάθειας.¹⁴ Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια συγκεντρώνει όλο και περισσότερο ενδιαφέρον η καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF), της οποίας κύριοι προδιαθεσικοί παράγοντες είναι ο ΣΔτ2, η παχυσαρκία, η υπέρταση, η ηλικία και η ΧΝΝ και ως εκ τούτου αποτελεί σημαντική συνιστώσα του συνδρόμου CRM.¹⁵ Ειδικά στους ασθενείς με HFpEF, το χαρακτηριστικό σύμπτωμα της μειωμένης ανοχής στην κόπωση συχνά αποδίδεται σε άλλες συνυπάρχουσες καταστάσεις, όπως η παχυσαρκία ή το κάπνισμα, και άρα υποεκτιμάται. Συνεπώς, έχει ιδιαίτερη σημασία η κλινική υποψία σε όσους έχουν παράγοντες κινδύνου, εμφανίζουν ύποπτα συμπτώματα ή σημεία, καθώς και ηλεκτροκαρ-

διογραφικές αλλοιώσεις που να παραπέμπουν στη νόσο. Σε αυτούς τους ασθενείς, ο αλγόριθμος προτείνει τον προσδιορισμό των νατριουρητικών πεπτιδίων (NT-proBNP ή BNP).¹⁶ Δυστυχώς στην Ελλάδα η συνταγογράφηση του BNP επιτρέπεται προς το παρόν μόνο από καρδιολόγους, στερώντας από παθολόγους και γενικούς ιατρούς ένα πολύτιμο διαγνωστικό εργαλείο. Σε τιμές NT-proBNP > 125 pg/mL ή BNP > 35 pg/mL συστήνεται η παραπομπή για υπερηχογραφικό έλεγχο της καρδιάς.¹⁶

Τέλος, χρήσιμη είναι η εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου μέσω των σχετικών εργαλείων τα οποία είναι σταθμισμένα για τον ελληνικό πληθυσμό, όπως το Hellenic Risk Score και ειδικό-

τερα οι πιο πρόσφατες εκδόσεις του (II, II+). Τα εργαλεία αυτά μπορούν να προσφέρουν μία εκτίμηση του δεκαετούς κινδύνου καρδιαγγειακής θνησιμότητας, επιτρέποντας έτσι μια πιο στοχευμένη διαχείριση των παραγόντων κινδύνου.¹⁷ Αξίζει ωστόσο να σημειωθεί, πως σημαντικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως η MASLD και η παχυσαρκία δεν έχουν ακόμη ενσωματωθεί στα προβλεπτικά αυτά μοντέλα,¹⁸ γεγονός που υπογραμμίζει την ανάγκη για προσεκτική κλινική κρίση και εξατομίκευση των θεραπευτικών στόχων και παρεμβάσεων. Ο Πίνακας 1 συνοψίζει τη διαγνωστική προσέγγιση του συνδρόμου CRM.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Διαγνωστική προσέγγιση του συνδρόμου CRM	
Περίοδος	Προτεινόμενος έλεγχος
Ηλικία <21 ετών	<p>Έλεγχος για υπερβάλλον σωματικό βάρος και παχυσαρκία με χρήση των ειδικών για το φύλο και την ηλικία διαγραμμάτων ανάπτυξης: επίσης Αξιολόγηση της αρτηριακής πίεσης (ισχυρότερη ένδειξη/σύσταση για τα άτομα με παράγοντες κινδύνου για σύνδρομο CRM): έναρξη σε ηλικία 3 ετών, επίσης για παιδιά χωρίς παράγοντες κινδύνου, σε κάθε ιατρική επίσκεψη για παιδιά με υπερβάλλον σωματικό βάρος/παχυσαρκία, διαβήτη, νεφρική νόσο ή δομική καρδιοπάθεια</p> <p>Ψυχική και συμπεριφορική υγεία, έλεγχος SDOH για όλα τα παιδιά</p> <p>Συνιστάται ο έλεγχος των λιπιδαιμικού προφίλ νηστείας: μία φορά μεταξύ 9 και 11 ετών και στη συνέχεια ξανά μεταξύ 17 και 21 ετών</p> <p>Ο έλεγχος συνιστάται να ξεκινά σε ηλικία 2 ετών αν το οικογενειακό ιστορικό υποδηλώνει είτε πρώιμη καρδιαγγειακή νόσο είτε σημαντική πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία</p> <p>Επιπλέον, έλεγχος για γλυκόζη νηστείας, HbA1c, ALT: έναρξη σε ηλικία 9-11 ετών</p> <p>Αν είναι φυσιολογικός, μπορεί να επαναλαμβάνεται κάθε 2-3 έτη σε όλα τα παιδιά με παχυσαρκία</p> <p>Αν είναι φυσιολογικός, μπορεί να επαναλαμβάνεται κάθε 2-3 έτη στα παιδιά με υπερβάλλον σωματικό βάρος εφόσον υπάρχουν επιπλέον παράγοντες κινδύνου (οικογενειακό ιστορικό ασθενειών που σχετίζονται με την παχυσαρκία, αυξημένη αρτηριακή πίεση ή επίπεδα λιπιδίων, κάπνισμα)</p>
Ενήλικη ζωή ≥21 ετών	<p>Έλεγχος για SDOH</p> <p>Μέτρηση ΔΜΣ και περιμέτρου μέσης: επίσης</p> <p>Έλεγχος για συνιστώσες μεταβολικού συνδρόμου (αυξημένη αρτηριακή πίεση, αυξημένα τριγλυκερίδια και δυσγλυκαιμία)</p> <p>Επίσης για τα άτομα με σύνδρομο CRM σταδίου 2</p> <p>Κάθε 2-3 έτη για τα άτομα με σύνδρομο CRM σταδίου 1 ή ιστορικό διαβήτη κύησης</p> <p>Κάθε 3-5 έτη για τα άτομα με σύνδρομο CRM σταδίου 0</p>

Έλεγχος για προχωρημένη ηπατική ίνωση που σχετίζεται με MASLD κάθε 1-2 έτη για τα άτομα με διαβήτη, προδιαβήτη ή ≥ 2 μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου με χρήση του δείκτη FIB-4
 Αξιολόγηση του UACR μαζί με κρεατινίνη / κυστατίνη C ορού για ακριβή σταδιοποίηση κατά KDIGO
 Ετησίως για τα άτομα με σύνδρομο CRM σταδίου 2 ή υψηλότερο
 Πιο συχνά για τα άτομα με μεγαλύτερο κίνδυνο κατά KDIGO
 Ο έλεγχος για εναποθέσεις ασβεστίου στις στεφανιαίες αρτηρίες είναι εύλογος για τα άτομα με ενδιάμεσο 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο με σκοπό την εντατικοποίηση των προληπτικών θεραπειών
 Έλεγχος για υποκλινική καρδιακή ανεπάρκεια με ηχοκαρδιογράφημα ή/και καρδιακούς βιοδείκτες, πιθανόν με βάση την ηλικία/τις συννοσηρότητες/ τα scores καρδιαγγειακού κινδύνου

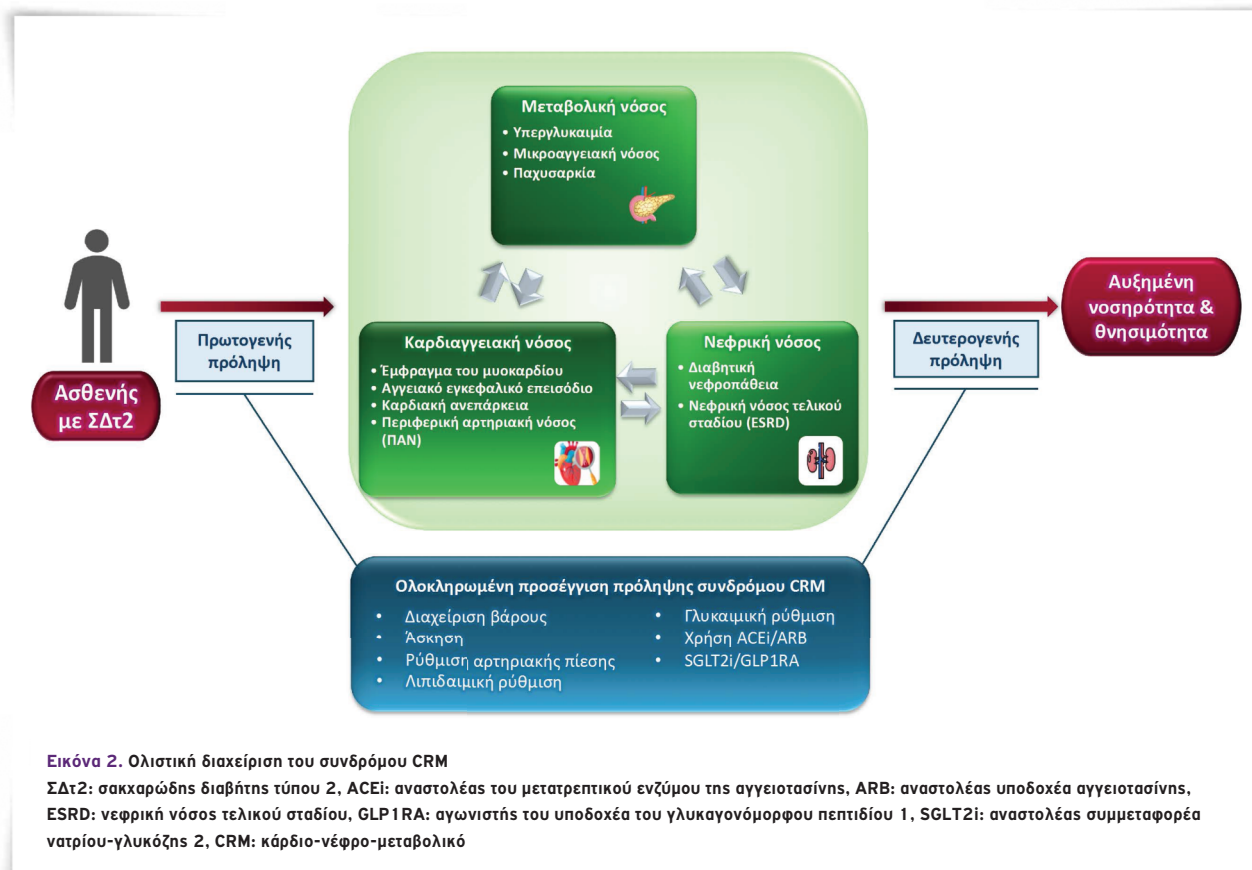
CRM: Κάρδιο-νέφρο-μεταβολικό, MASLD: Metabolic Dysfunction – Associated Steatotic Liver Disease (Μεταβολικά σχετιζόμενη στεατωτική νόσος του ήπατος), SDOH: Social Determinants of health (Κοινωνικοί καθοριστικοί παράγοντες υγείας), UACR: urinealbumin-creatinin ratio (λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνης ούρων), ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος.

Πρόληψη και θεραπεία

Καθοριστικής σημασίας για την αποτροπή της εμφάνισης του συνδρόμου CRM είναι η πρόληψη της παχυσαρκίας μέσω της υιοθέτησης ενός τρόπου ζωής που ενσωματώνει υγιεινά πρότυπα διατροφής και αυξημένη φυσική δραστηριότητα από την παιδική ακόμη ηλικία. Ειδικά για την Ελλάδα, η σύσταση για την υιοθέτηση ενός μεσογειακού τρόπου διατροφής φαντάζει ως η πλέον λογική επιλογή, δεδομένων των προστατευτικών ιδιοτήτων που έχει επιδείξει η μεσογειακή δίαιτα έναντι της εμφάνισης καρδιαγγειακών και μεταβολικών διαταραχών, αλλά και της πολιτισμικής εγγύτητας των Ελλήνων με το εν λόγω διατροφικό πρότυπο.¹⁹ Απώλεια βάρους τουλάχιστον 5% είναι ικανή να προσφέρει οφέλη στην καρδιο-μεταβολική υγεία.^{1,2} Αναφορικά με τη φυσική δραστηριότητα, ισχυρά δεδομένα προτείνουν ότι 150 λεπτά μέτριας έως έντονης έντασης αερόβιας άσκησης την εβδομάδα, ισομερώς κατανομημένης στη διάρκειά της, μπορεί να βελτιώσει σημαντικά τις εκβάσεις υγείας.²⁰ Εξυπακούεται ότι ένας υγιεινός τρόπος ζωής είναι ο θεμέλιος λίθος όχι μόνο της πρόληψης αλλά και της θεραπείας του συνδρόμου CRM, ανεξαρτήτως σταδίου και φαρμακευτικής αγωγής.

Δεδομένου ότι το σύνδρομο CRM προσβάλλει ταυτόχρονα διαφορετικά συστήματα προτείνεται η διεπιστημονική φροντίδα αυτών των

ασθενών προκειμένου να μειωθεί η κατακερματισμένη και συχνά πλημμελής αντιμετώπιση των συνεπειών του.^{1,2} Η διεπιστημονική ομάδα πρέπει ιδανικά να περιλαμβάνει διαβητολόγο, καρδιολόγο, νεφρολόγο και γιατρό της πρωτοβάθμιας φροντίδας (παθολόγο ή γενικό ιατρό), ο οποίος έχει και τον ρόλο του συντονιστή της ομάδας. Η πλαισίωση από άλλους επαγγελματίες υγείας, όπως νοσηλευτές, διατροφολόγους, ειδικούς ψυχικής υγείας και κοινωνικούς λειτουργούς κρίνεται χρήσιμη και πρέπει να επιδιώκεται στο πλαίσιο της εξατομικευμένης παρέμβασης. Είναι προφανές ότι εντός της ομάδας πρέπει να ζητείται η αξιολόγηση του ασθενή από τις επιμέρους ειδικότητες, ειδικά σε περιπτώσεις πιο σύνθετων προβλημάτων. Αν και είναι δύσκολο να οριστούν σαφή κριτήρια για την παραπομπή, έχουν προταθεί οι ακόλουθες καταστάσεις:^{1,2} **1.** Τιμές HbA1c > 9% για παραπομπή στον διαβητολόγο. **2.** Στάδια XNN μεγαλύτερα του G3a σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση του KDIGO12 για παραπομπή στον νεφρολόγο. **3.** Εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσος ή υψηλή υποψία για υποκλινική καρδιαγγειακή νόσο, όπως π.χ. προκύπτει από υψηλό σκορ ασβεστίου (calcium score) ή υψηλές τιμές νατριουρπτικού πεπτιδίου, για παραπομπή στον καρδιολόγο. Η συνεχής συνεργασία και ανατροφοδότηση μεταξύ των μελών της ομάδας είναι απαραίτητη για την επίτευξη των θεραπευτικών στόχων.



Την ανάγκη για επιδίωξη ενός ολιστικού μοντέλου φροντίδας (**Εικόνα 2**) για τους ασθενείς με σύνδρομο CRM ενισχύει η προσθήκη κατά τη τελευταία δεκαετία επιπλέον των αναστολέων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, που κλασικά χορηγούσαμε, νέων φαρμάκων που μπορούν να βελτιώσουν ταυτόχρονα όλες τις συνιστώσες της κάρδιο-νέφρο-μεταβολικής διαταραχής. Χαρακτηριστική περίπτωση αποτελούν οι αναστολείς των SGLT2 υποδοχέων (SGLT2i). Ισχυρά δεδομένα από τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές αλλά και μετά-αναλύσεις καταδεικνύουν ότι η θεραπεία με SGLT2i μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων, νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιαγγειακού θανάτου και θανάτου οποιαδήποτε αιτιολογίας και να επιβραδύνει την επί τα χείρω εξέλιξη της ΧΝΝ.²¹ Οι SGLT2i προσφέρουν παράλληλα ση-

μαντικά μεταβολικά οφέλη, όπως η μείωση του σωματικού βάρους, του σπλαχνικού λίπους, της ηπατικής στεάτωσης και της αρτηριακής πίεσης.²² Επιπλέον, λόγω του ανεξάρτητου από την ινσουλίνη μηχανισμού δράσης, ενέχουν ελάχιστο κίνδυνο υπογλυκαιμίας.²³ Είναι γνωστό ότι η υπογλυκαιμία σχετίζεται μεσοπρόθεσμα αλλά και μακροπρόθεσμα με δυσμενείς εκβάσεις υγείας, ειδικά σε άτομα με καρδιακή και νεφρική νόσο ή αυξημένο βαθμό ευαλωτότητας, όπως οι ηλικιωμένοι.²⁴ Οι σημερινές ενδείξεις των SGLT2i (ισχύει για συγκεκριμένους εκπροσώπους της κατηγορίας) περιλαμβάνουν τον ΣΔτ2, τη ΧΝΝ και την καρδιακή ανεπάρκεια σε όλο το φάσμα της (HFpEF και HFrEF). Αν και τα δεδομένα για τα οφέλη της κατηγορίας είναι πιο ισχυρά σε ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή και νεφρική νόσο, υπάρχουν ενδείξεις ότι μπορούν να

μειώσουν τον καρδιονεφρικό κίνδυνο και σε όσους ανήκουν στο φάσμα της πρωτογενούς πρόληψης.²⁵ Λόγω του κινδύνου ευγλυκαιμικής διαβητικής κετοξέωσης που σχετίζεται με τους SGLT2i, υπενθυμίζεται ότι πρέπει προσωρινά να διακόπτονται σε καταστάσεις οξείας νόσησης.²⁶

Οι αγωνιστές των υποδοχέων των GLP-1 (GLP-1 RA) είναι φαρμακευτικοί παράγοντες με ισχυρή αποτελεσματικότητα σε ό,τι αφορά τη μείωση της γλυκόζης αλλά και του σωματικού βάρους, με ελάχιστο κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Σε μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες και μετά-ανάλυσεις, η θεραπεία με GLP-1 RA συσχετίστηκε με μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, του καρδιαγγειακού θανάτου και του θανάτου οποιαδήποτε αιτιολογίας.^{27,28} Υπάρχουν δεδομένα τα οποία υποστηρίζουν αθροιστικά οφέλη στις καρδιο-νεφρικές εκβάσεις από τη συγχορήγηση των δύο κατηγοριών.²⁹ Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες έχουν καταδείξει μείωση του κινδύνου εξέλιξης της ΧΝΝ σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια που λαμβάνουν θεραπεία με GLP-1 RA.³⁰ Αν και τα δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις των GLP-1 RA στις εκβάσεις της καρδιακής ανεπάρκειας είναι ακόμη περιορισμένα, υπάρχουν ενδείξεις ότι μπορούν να βελτιώσουν τα συμπτώματα της ΗFrEF, τόσο μέσω της απώλειας βάρους, όσο ενδεχομένως και μέσω πλειοτροπικών δράσεων.³¹ Οι θετικές επιδράσεις τους στην ηπατική στεάτωση,³² το σύνδρομο υπνικής άπνοιας³³ αλλά και την οστεοαρθρίτιδα³⁴ πρέπει επίσης να ληφθούν υπόψη στην επιλογή της θεραπείας σε ασθενείς με σύνδρομο CRM. Οι γαστρεντερικές διαταραχές που σχετίζονται με την κατηγορία είναι συνήθως πιο έντονες κατά τη φάση έναρξης και τιτλοποίησης και εξασθενούν με την πάροδο του χρόνου. Πρόσφατα έγινε διαθέσιμη στην Ελλάδα η τιρζεπατίδη, ένας διπλός αγωνιστής των GLP-1 και GIP υποδοχέων, ο οποίος προκαλεί ακόμη μεγαλύτερες μειώσεις στο σωματικό βάρος και τη γλυκαιμία, καθώς και βελτίωση των καρδιο-μεταβολικών παραγόντων κινδύνου.^{35,36}

Το φαρμακευτικό οπλοστάσιο έναντι του συνδρόμου CRM έρχονται να συμπληρώσουν και άλλες κατηγορίες με αποδεδειγμένα καρδιο-νεφρικά οφέλη. Οι στατίνες, η εζετιμίμμη, οι αναστολείς PCSK-9 και το εικοσιπεντανοϊκό οξύ (EPA) πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά περίπτωση για την επίτευξη των εξατομικευμένων στόχων των λιπιδίων ορού, αλλά και τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.³⁷ Ας σημειωθεί ότι οι μελέτες με τα σύγχρονα φάρμακα έγιναν σε ασθενείς που ελάμβαναν ήδη την μέγιστη ανεκτή δόση των φαρμάκων του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης (αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II). Οι αναστολείς του άξονα έχουν επιδείξει σημαντικά οφέλη τόσο στις νεφρικές εκβάσεις, όσο και σε αυτές που σχετίζονται με την καρδιακή ανεπάρκεια ήδη από την δεκαετία του 1980.^{38,39} Ειδικά στην περίπτωση της ΧΝΝ, τα φάρμακα του άξονα συχνά υποσυνταγογραφούνται ή διακόπτονται υπό τον φόβο της υπερκαλιαιμίας, γεγονός που στερεί από τους ασθενείς ένα πολύτιμο νεφροπροστατευτικό εργαλείο, καθώς τα οφέλη τους σαφώς υπερτερούν των ενδεχόμενων κινδύνων, ακόμη και σε προχωρημένα στάδια έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας.⁴⁰ Η φινερενόνη, ένας νέος μη στεροειδικός ανταγωνιστής των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών, έχει επιδείξει σημαντικά νεφρικά και καρδιαγγειακά οφέλη σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια και αλβουμινουρία που θεραπεύονται με τη μέγιστη ανεκτή δόση φαρμάκων του άξονα.⁴¹ Τονίζεται η ανάγκη παρακολούθησης των τιμών του καλίου σε ασθενείς που θεραπεύονται με φινερενόνη.

Αν και οι διαθέσιμες φαρμακευτικές επιλογές για τη διαχείριση του συνδρόμου CRM είναι πολλές, δεδομένα δείχνουν ότι στους ασθενείς αυτούς ο υπολειπόμενος καρδιο-νεφρικός κίνδυνος παραμένει υψηλός, γεγονός που υπογραμμίζει την ανάγκη συνδυαστικής χρήσης όλων των εργαλείων, που μπορούν να τον μετριάσουν.^{42,43}

Ο Πίνακας 2 συνοψίζει τη βασική γνώση σχετικά με το σύνδρομο CRM.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Σύνοψη του συνδρόμου CRM

Το σύνδρομο CR Μαντανακλά την αλληλεπίδραση μεταξύ των μεταβολικών παραγόντων κινδύνου, της χρόνιας νεφρικής νόσου και των καρδιαγγειακών διαταραχών

Στάδιο 0: Απουσία παραγόντων κινδύνου

Στάδιο 1: Υπερβάλλων ή δυσλειτουργικός λιπώδης ιστός ή και τα δύο, που συνοδεύεται από την ανάπτυξη προδιαβήτη

Στάδιο 2: Μεταβολικοί παράγοντες κινδύνου ή / και ΧΝΝ

Στάδιο 3: Υποκλινική καρδιαγγειακή νόσος ή καρδιακή ανεπάρκεια που επικαλύπτεται με μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου

Στάδιο 4: Εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσος με μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου[4α (χωρίς ΧΝΝ) και 4β (με ΧΝΝ)]

Ο έλεγχος για παράγοντες κινδύνου του συνδρόμου CRM προτείνεται καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τόσο στους νέους όσο και στους ενήλικες, με τη συχνότητα και την ένταση του προτεινόμενου ελέγχου να συνδέεται με το στάδιο του συνδρόμου

Αξιολόγηση του λόγου αλβουμίνης/κρεατινίνης και του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης για τον πλήρη χαρακτηρισμό του συνδρόμου CRM

Ο υπερβάλλων ή δυσλειτουργικός λιπώδης ιστός αντιμετωπίζεται με υιοθέτηση υγιεινοδιαιτητικών αλλαγών και απώλεια βάρους για την πρόληψη της εξέλιξης ή την υποστροφή των σταδίων του συνδρόμου CRM

Προτείνεται ένα ολιστικό μοντέλο θεραπείας με φάρμακα του ΣΡΑΑ, αναστολείς των SGLT2 υποδοχέων, αγωνιστές των υποδοχέων των GLP-1 και υπολιπιδαιμικούς παράγοντες (όπου ενδείκνυται)

ΧΝΝ: Χρόνια νεφρική νόσος, **CRM:** Κάρδιο-νέφρο-μεταβολικό, **ΣΡΑΑ:** Σύστημα ρενίνης αγγειοτασίνης αλδοστερόνης, **SGLT2:** αναστολείς συμμεταφοράς γλυκόζης-νατρίου 2, **GLP-1:** ανάλογα του γλυκανόμορφου πεπτιδίου.

Συμπεράσματα

Το σύνδρομο CRM αποτελεί μία αναδυόμενη απειλή για τους ασθενείς και τα συστήματα υγείας. Η πολύπλοκη παθοφυσιολογία, οι πολλοί παράγοντες κινδύνου και η δυσμενής επίδραση σε διαφορετικά όργανα και συστήματα επιβάλλει μία διεπιστημονική και ολιστική προσέγγιση στη διαχείρισή του. Στις μέρες μας, βρισκόμαστε στην ευχάριστη θέση να διαθέτουμε στο οπλοστάσιο μας ποικίλες φαρμακευτικές κατηγορίες με συνδυαζόμενα οφέλη στις διαφορε-

τικές συνιστώσες του συνδρόμου. Ωστόσο, απαιτείται από τη μεριά των κλινικών ιατρών μεγαλύτερη επαγρύπνηση για την πρόληψη, έγκαιρη ανίχνευση και αποτελεσματική θεραπεία του συνδρόμου και των σοβαρών επιπλοκών που σχετίζονται με αυτό.

Δήλωση συμφερόντων: Η συγγραφική ομάδα συγκροτήθηκε με υποστήριξη της εταιρείας Boehringer-Ingelheim. Η απεικόνιση των σχημάτων και των πινάκων έγινε από την Phaze SA με χρηματοδότηση από την Boehringer Ingelheim.

Βιβλιογραφία

1. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, et al. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2023; 148:1606-1635.
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;148:1636-1664.
3. Aggarwal R, Ostrominski JW, Vaduganathan M. Prevalence of Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome Stages in US Adults, 2011-2020. *JAMA*. 2024;331:1858-1860.
4. Snel M, Jonker JT, Schoones J, et al. Ectopic fat and insulin resistance: pathophysiology and effect of diet and lifestyle interventions. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:983814.
5. Nistala R, Whaley-Connell A. Resistance to insulin and kidney disease in the cardiorenal metabolic syndrome; role for angiotensin II. *Mol Cell Endocrinol*. 2013;378:53-58.
6. Cimmino G, Natale F, Alfieri R, et al. Non-Conventional Risk Factors: "Fact" or "Fake" in Cardiovascular Disease Prevention? *Biomedicines*. 2023; 11:2353.
7. Zoccali C. Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: an epidemiologic perspective. *KidneyInt*. 2006;70:26-33.
8. Flint AJ, Rexrode KM, Hu FB, et al. Body mass index, waist circumference, and risk of coronary heart disease: a prospective study among men and women. *Obes Res Clin Pract*. 2010;4:e171-e181.
9. Driver SL, Martin SS, Gluckman TJ, et al. Fasting or Nonfasting Lipid Measurements: It Depends on the Question. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1227-1234.
10. Blanco-Grau A, Gabriel-Medina P, Rodriguez-Algarra F, et al. Assessing Liver Fibrosis Using the FIB4 Index in the Community Setting. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11:2236.
11. Inker LA, Titan S. Measurement and Estimation of GFR for Use in Clinical Practice: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis*. 2021;78:736-749.
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *KidneyInt*. 2024;105:S117-S314
13. Seidu S, Barrat J, Khunti K. Clinical update: The important role of dual kidney function testing (ACR and eGFR) in primary care: Identification of risk and management in type 2 diabetes. *Prim Care Diabetes*. 2020;14:370-375.
14. Chamberlain AM, Boyd CM, Manemann SM, et al. Risk Factors for Heart Failure in the Community: Differences by Age and Ejection Fraction. *Am J Med*. 2020;133:e237-e248.
15. Bansal N, Zelnick LR, Scherzer R, et al. Risk Factors and Outcomes Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction in People With Chronic Kidney Disease. *Circ Heart Fail*. 2024;17:e011173.
16. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *EurHeart J*. 2023;44:3627-3639.
17. Panagiotakos D, Chrysohoou C, Pitsavos C, et al. Prediction of 10-year cardiovascular disease risk by diabetes status and lipoprotein-a levels; the Hellenic SCORE II. *Hellenic J Cardiol*. 2024;79:3-14.
18. Koufakis T, Popovic DS, Papadopoulos C, et al. Effectively addressing cardiovascular risk in people with metabolic-dysfunction associated fatty liver disease: not yet ready for prime time! *Expert Opin Pharmacother*. 2024;25:123-126
19. Ros E, Martínez-González MA, Estruch R, et al. Mediterranean diet and cardiovascular health: Teachings of the PREDIMED study. *Adv Nutr*. 2014; 5:330S-336S.
20. Laaksonen DE, Lindström J, Lakka TA, et al. Physical activity in the prevention of type 2 diabetes: the Finnish diabetes prevention study. *Diabetes*. 2005;54:158-165.
21. 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;6:148-158.
22. Teo YH, Teo YN, Syn NL, et al. Effects of Sodium/Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors on Cardiovascular and Metabolic Outcomes in Patients Without Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Ran-

- domized-Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2021;10:e019463.
23. Zhao JZ, Weinhandl ED, Carlson AM, et al. Hypoglycemia Risk With SGLT2 Inhibitors or Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists Versus Sulfonylureas Among Medicare Insured Adults With CKD in the United States. *Kidney Med.* 2022;4:100510.
 24. Kagansky N, Levy S, Rimon E, et al. Hypoglycemia as a predictor of mortality in hospitalized elderly patients. *Arch Intern Med.* 2003;163:1825-1829.
 25. Rahman H, Khan SU, Lone AN, et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Randomized Trials and Systematic Review. *J Am Heart Assoc.* 2023; 12:e030578.
 26. Khunti K, Aroda VR, Bhatt DL, et al. Re-examining the widespread policy of stopping sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors during acute illness: A perspective based on the updated evidence. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24:2071-2080.
 27. Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, et al. GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20:189.
 28. Koufakis T, Liberopoulos EN, Kotsa K. A Horse, a Jockey, and a Therapeutic Dilemma: Choosing the Best Option for a Patient with Diabetes and Coronary Artery Disease. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2022;22:357-361
 29. Neves JS, Borges-Canha M, Vasques-Nóvoa F, et al. GLP-1 Receptor Agonist Therapy With and Without SGLT2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2023;82:517-525.
 30. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2024;391:109-121.
 31. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med.* 2023;389:1069-1084.
 32. Njei B, Al-Ajlouni Y, Lemos SY, et al. Efficacy and Safety of GLP-1 Receptor Agonists in Patients With Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cureus.* 2024;16:e71366.
 33. Yu M, Wang R, Pei L, et al. The relationship between the use of GLP-1 receptor agonists and the incidence of respiratory illness: a meta-analysis of randomized controlled trials. *DiabetolMetabSyndr.* 2023;15:164.
 34. Bliddal H, Bays H, Czernichow S, et al. Once-Weekly Semaglutide in Persons with Obesity and Knee Osteoarthritis. *N Engl J Med.* 2024;391:1573-1583.
 35. Patoulias D, Popovic DS, Koufakis T, et al. Effect of tirzepatide on blood pressure levels in overweight/obese individuals without diabetes. *Eur J Intern Med.* 2024;121:155-156.
 36. Popovic DS, Patoulias D, Koufakis T, et al. Achievement of normoglycemia with tirzepatide in type 2 diabetes mellitus: A step closer to drug-induced diabetes remission? *J Diabetes Complications.* 2024;38:108800.
 37. Katsiki N, Filippatos T, Vlachopoulos C, et al. Executive summary of the Hellenic Atherosclerosis Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemias - 2023. *Atheroscler Plus.* 2024;55:74-92.
 38. Zhang Y, He D, Zhang W, et al. ACE Inhibitor Benefit to Kidney and Cardiovascular Outcomes for Patients with Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Stages 3-5: A Network Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. *Drugs.* 2020;80:797-811.
 39. Ricci F, Di Castelnuovo A, Savarese G, et al. ACE-inhibitors versus angiotensin receptor blockers for prevention of events in cardiovascular patients without heart failure - A network meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2016;217:128-134.
 40. Shirazian S, Grant CD, Mujeeb S, et al. Underprescription of renin-angiotensin system blockers in moderate to severe chronic kidney disease. *Am J Med Sci.* 2015;349:510-515.
 41. 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. *EurHeart J.* 2022;43:474-484
 42. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, et al. The residual cardiorenal risk in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20:36.
 43. Georgianos PI, Vaios V, Koufakis T, et al. Slowing the Progression of Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes Using Four Pillars of Therapy: The Time to Act is Now. *Drugs.* 2024;84:1337-1346.