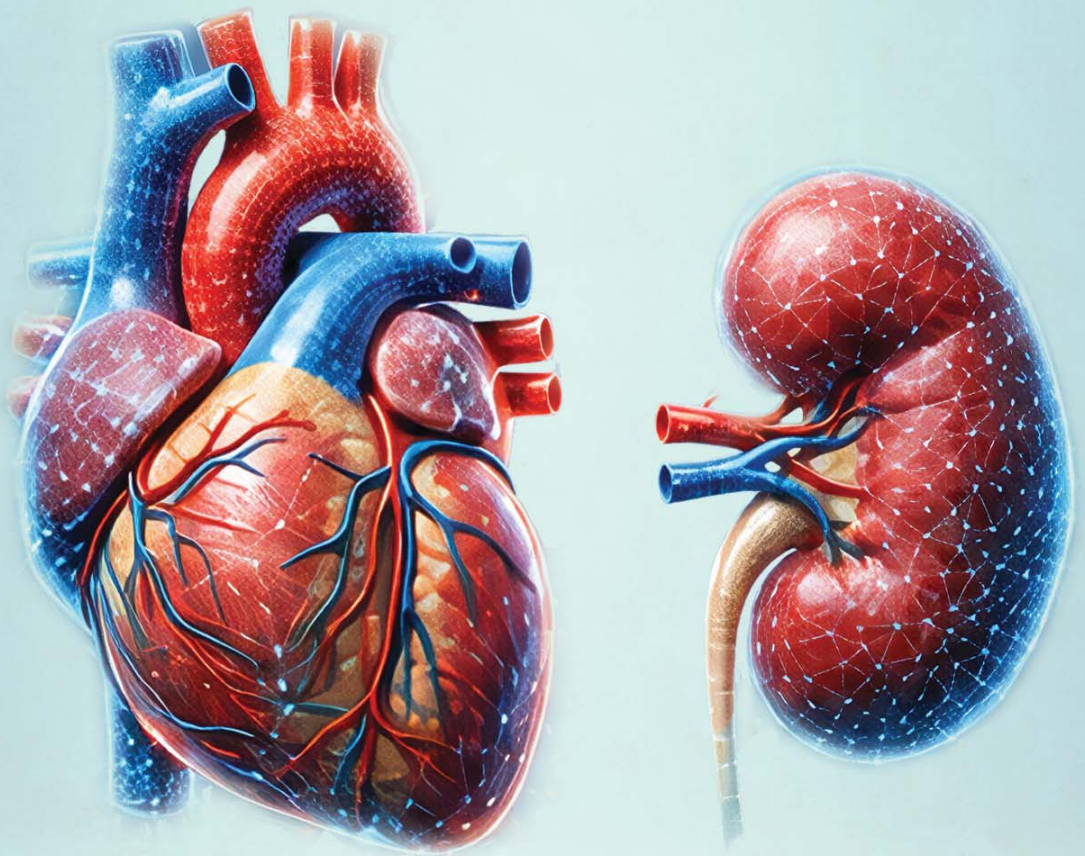
ΚΑΡΔΙΟ-ΝΕΦΡΟ-ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Κείμενο Ομοφωνίας
Ειδικών της Επιτροπής Καρδιο-νεφρο-μεταβολικού
Συνδρόμου της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας.

Ορισμός, σταδιοποίηση, διάγνωση
και θεραπευτική αντιμετώπιση.



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ -1948-

ΜΕ ΤΗΝ ΕΥΓΕΝΙΚΗ ΧΟΡΗΓΙΑ ΤΗΣ
Lilly ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΚΑΡΔΙΟ-ΝΕΦΡΟ-ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΦΡΑΓΚΑΚΗΣ
Β' Καρδιολογική Κλινική,
ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»,
Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης,
Θεσσαλονίκη

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΠΑΤΟΥΛΙΑΣ
Β' Καρδιολογική Κλινική,
ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»,
Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης,
Θεσσαλονίκη

Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική,
ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»,
Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης,
Θεσσαλονίκη

ΕΥΣΤΡΑΤΙΟΣ ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΙΔΗΣ
Β' Καρδιολογική Κλινική,
ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»,
Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης,
Θεσσαλονίκη

Κλινική Επείγουσας Ιατρικής,
ΠΓΝΘ «ΑΧΕΠΑ»,
Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης,
Θεσσαλονίκη

ΣΠΥΡΙΔΩΝ ΜΑΡΑΓΚΟΥΔΑΚΗΣ
Καρδιολογική Κλινική,
Γενικό Νοσοκομείο Χανίων
«Ο Άγιος Γεώργιος»,
Χανιά

ΙΩΑΝΝΗΣ ΑΛΕΞΑΝΙΑΝ
Καρδιολογική Κλινική,
ΓΝΑ «Ευαγγελισμός, Αθήνα

ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΣ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ
Γ' Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»,
Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης,
Θεσσαλονίκη

Καρδιο-νεφρο-μεταβολικό σύνδρομο: Ορισμός, σταδιοποίηση, διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση. Κείμενο ομοφωνίας

Το καρδιο-νεφρο-μεταβολικό σύνδρομο (ΚΝΜΣ) αποτελεί τη νοσολογική οντότητα που ενσωματώνει τα νοσήματα εκείνα που γνωρίζουν επιδημική έξαρση τα τελευταία έτη, όπως η καρδιαγγειακή νόσος, ο σακχαρώδης διαβήτης και η παχυσαρκία, και τα οποία εμφανίζουν άρρηκτη διασύνδεση, μέσω κοινών παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Η αναγκαιότητα αναγνώρισης του ΚΝΜΣ υπαγορεύεται από την αυξημένη επίπτωση στην κοινότητα, καθώς και τη σημαντική αύξηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας που συνεπάγεται, ιδιαίτερα σε προχωρημένα στάδια της νόσου. Συγχρόνως, η σύνθετη παθοφυσιολογία, αλλά και η κλινική εκδήλωση του συνδρόμου συνεπάγεται την ανάγκη για μία διεπιστημονική προσέγγιση και πολυεπίπεδη διαγνωστική και θεραπευτική διαχείριση, με εμπλοκή περισσότερων από μία ιατρικών ειδικοτήτων. Το παρόν κείμενο ομοφωνίας ειδικών εκ μέρους της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας αποτελεί την πρώτη προσπάθεια σε Εθνικό επίπεδο, στα πλαίσια επίσημου επιστημονικού φορέα, ανάδειξης του ΚΝΜΣ ως μία σύγχρονη ιατρική πραγματικότητα, στοχεύοντας στην επαγρύπνηση τόσο των καρδιολόγων, όσο και των λοιπών εμπλεκόμενων ιατρικών ειδικοτήτων, για την έγκαιρη αναγνώριση, τη διάγνωση και τη θεραπεία του.

1. Ορισμός & Ταυτοποίηση

Είναι δεδομένο ότι ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) και η παχυσαρκία συνιστούν δύο αλματωδώς εξελισσόμενες πανδημίες του 21ου αιώνα, με αυξανόμενο επιπολασμό σε παγκόσμιο επίπεδο, ενώ οι προβλέψεις είναι μάλλον δυσοίωνες για τις επόμενες δεκαετίες, καθώς αναμένεται μία σταθερή αύξηση του αριθμού των πασχόντων παγκοσμίως.[1,2] Χαρακτηριστικά, το 2022 περίπου 828 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως έπασχαν από ΣΔ,[1] ενώ σύμφωνα με δεδομένα του 2021, 2,1 δισεκατομμύρια άνθρωποι εμφάνιζαν υπερβάλλον σωματικό βάρος ή παχυσαρκία.[2] Αντίστοιχα αυξητικές τάσεις παρατηρούνται και στον επιπολασμό της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ) κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών, αποτελώντας την 9η αιτία θανάτου παγκοσμίως.[3] Από την άλλη πλευρά, η καρδιαγγειακή νόσος (ΚΑΝ) συνεχίζει να αποτελεί την κυρίαρχη αιτία θανάτου, με περισσότερους από 19 εκατομμύρια καταγεγραμμένους θανάτους το 2023.[3] Σημειώνεται δε ότι ο αυξανόμενος επιπολασμός και θνητότητα από την ΚΑΝ αποδίδεται σε μεγάλο βαθμό στον αυξανόμενο επιπολασμό τόσο του ΣΔ όσο και της παχυσαρκίας, καθώς αμφότερα τα νοσήματα χαρακτηρίζονται ως μείζονες, τροποποιήσιμοι, παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.[3]

Καθίσταται λοιπόν κατανοητό ότι υπάρχει μία άρρηκτη και αδιαμφισβήτητη διασύνδεση μεταξύ των ανωτέρων νοσημάτων, τα οποία συνήθως συνυπάρχουν σε άλλοτε άλλο βαθμό, στα πλαίσια παρουσίας κοινών υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Η διασύνδεση επομένως των ανωτέρω νοσολογικών οντοτήτων, αλλά και η ιδιαίτερα συχνή συνύπαρξη τους στην κλινική πράξη, αποτέλεσε το έρεισμα για την περιγραφή του καρδιο-νεφρο-μεταβολικού συνδρόμου (ΚΝΜΣ) το Νοέμβριο του 2023 από την American Heart Association (AHA), σε μία προσπάθεια συστηματοποίησης και σταδιοποίησης αυτών, με πρωταρχικό στόχο τη βελτιστοποίηση της διαγνωστικής προσπέλασης και της θεραπευτικής διαχείρισής τους.[4,5] Παρόμοια προσπάθεια συστηματοποίησης έχει προσφάτως πραγματοποιηθεί και από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης (European Atherosclerosis Society, EAS).[6]

Συνεπώς, το ΚΝΜΣ αποτελεί μια σύνθετη πολυπαραγοντική διαταραχή που περιλαμβάνει όλες εκείνες τις νοσολογικές οντότητες που αφορούν στον μεταβολισμό, στο καρδιαγγειακό σύστημα και στους νεφρούς. Η κοινή παθοφυσιολογική βάση αυτών των καταστάσεων απαιτεί μια ολιστική και πολυεπίπεδη προσέγγιση για τη διαχείρισή τους με απώτερο σκοπό τη μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας, αλλά και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των πασχόντων.

2. Παθογένεια & Αλληλεπιδράσεις

Παρά τα δεδομένα περίπλοκη παθογένεια του ΚΝΜΣ, φαίνεται ότι η κεντρική παθοφυσιολογική διαταραχή στο εν λόγω σύνδρομο είναι η παρουσία πλεονάζοντος ή/και δυσλειτουργικού λιπώδους ιστού. Η περίσσεια λιπώδους ιστού συνεπάγεται την αυξημένη παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α), και την μειωμένη παραγωγή της προστατευτικής έναντι της φλεγμονής αδιπονεκτίνης, με αποτέλεσμα να εγκαθίσταται χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή.[7] Πέραν της χρόνιας φλεγμονής, ο πλεονάζων λιπώδης ιστός επάγει την οξειδωτική καταπόνηση και την αντίσταση στην ινσουλίνη, παθογενετικοί μηχανισμοί οι οποίοι εμπλέκονται στην ανάπτυξη τόσο της ΚΑΝ όσο και της ΧΝΝ.[8] Η παραγωγή ελεύθερων λιπαρών οξέων από τον λιπώδη ιστό σχετίζεται επιπλέον με την ενίσχυση της οξειδωτικής καταπόνησης και της συστηματικής φλεγμονής, ιδιαίτερα στο πλαίσιο της παχυσαρκίας. Η διαδικασία αυτή μπορεί να οδηγήσει σε μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, προάγοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη και την αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία και επαυξάνοντας τελικά τον συνολικό καρδιο-νεφρικό κίνδυνο.[9,10] Επιπρόσθετα, σύμφωνα με το μοντέλο της «γλυκο-λιποτοξικότητας», η επαγόμενη αντίσταση στην ινσουλίνη συμμετέχει καθοριστικά στη λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος, με αποτέλεσμα τη συνοδό ανεπαρκή ενδογενή παραγωγή ινσουλίνης και την εγκατάσταση υπεργλυκαιμίας, άρα και ΣΔ.[11]

Η αντίσταση στην ινσουλίνη στα πλαίσια της παχυσαρκίας φαίνεται ότι με τη σειρά της ενεργοποιεί μία σειρά από νευρο-ορμονικούς μηχανισμούς που διαδραματίζουν καίριο ρόλο στην παθογένεση της ΚΑΝ και της ΧΝΝ. Η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) αποτελούν βασικούς παθογενετικούς μηχανισμούς που τελικά συμβάλλουν στη βλάβη οργάνων-στόχων και την ανάπτυξη καρδιο-νεφρικών επιπλοκών σε άτομα με μεταβολικές διαταραχές, όπως η παχυσαρκία και ο ΣΔ.[12-14] Ιδιαίτερα η ενεργοποίηση του ΣΡΑΑ σε

άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη στα πλαίσια παχυσαρκίας με ή χωρίς ΣΔ επάγει περαιτέρω τη φλεγμονή, μέσω της έκκρισης προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών και μορίων προσκόλλησης, την οξειδωτική καταπόνηση, αλλά και τη θρομβογόνο τάση. Επιπρόσθετα συμβάλει στην υπερτροφία και την ίνωση των λείων μυϊκών ινών, καθώς και τη γενικευμένη αγγειοσύσπαση, ιδιαίτερα μέσω της παραγωγής ενδοθηλίνης και της ελάττωσης της βιοδιαθεσιμότητας του οξειδίου του αζώτου.[14] Το τελικό αποτέλεσμα είναι η ιστική αναδιαμόρφωση (remodeling) τόσο της καρδιάς όσο και των αγγείων, με βασικά χαρακτηριστικά τη μυοκαρδιακή ίνωση και υπερτροφία, την αύξηση της αρτηριακής σκληρίας, την επιταχυνόμενη αθηροσκλήρωση, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, και τελικά την εγκατάσταση ΚΑΝ.[12,13] Σε επίπεδο νεφρού οι ανωτέρω παθογενετικοί μηχανισμοί οδηγούν σε αύξηση της ενδοσπειραματικής πίεσης, υπερτροφία του σπειράματος, και τελικά σε σπειραματοσκλήρυνση, η οποία παράλληλα με την αυξημένη εναπόθεση εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και την διαμεσοσωληναριακή ίνωση, συμβάλλουν καταλυτικά στην ανάπτυξη ΧΝΝ. Οι παραπάνω μηχανισμοί σχετίζονται επιπλέον με την εμφάνιση αλβουμινουρίας και την επιδείνωση της αρτηριακής υπέρτασης, η οποία μπορεί να προϋπάρχει ή να εμφανιστεί ως αποτέλεσμα των παθολογικών αυτών μεταβολών.[12,13]

Η παρουσία ΣΔ σε άτομα με πλεονάζοντα λιπώδη ιστό φαίνεται ότι αποτελεί έναν ανεξάρτητο επιβαρυντικό παράγοντα, καθώς πέραν της ενεργοποίησης των ανωτέρω μηχανισμών, υπάρχει συγχρόνως σχηματισμός και συσσώρευση των προϊόντων τελικής γλυκοζυλίωσης (advanced glycation end products, AGEs), τα οποία ενισχύουν την οξειδωτική καταπόνηση και τη χρόνια φλεγμονή, συμβάλλοντας τελικά στην επιταχυνόμενη αθηροσκλήρωση και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, και επομένως προδιαθέτουν ισχυρά στην ανάπτυξη τόσο μικρο- όσο και μακρο-αγγειακών επιπλοκών.[15,16]

Συμπερασματικά, υπάρχει πληθώρα παθογενετικών μηχανισμών που συμβάλλουν στην ανάπτυξη του ΚΝΜΣ δημιουργώντας έναν «φαύλο κύκλο» αλληλεπιδράσεων, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχουν πολλαπλές καρδιο-νεφρο-μεταβολικές παθήσεις στον ίδιο ασθενή. Αυτό οδηγεί σε προοδευτική επιδείνωση της λειτουργίας των τελικών οργάνων, αυξάνοντας έτσι τη νοσηρότητα και τη θνητότητα **(Εικόνα 1)**. Γενετικοί, περιβαλλοντικοί, υγιεινοδιαιτητικοί, αλλά και κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες[17-19] φαίνεται ότι συμβάλλουν καταλυτικά στην εμφάνιση του ΚΝΜΣ, δημιουργώντας ουσιαστικά την ανάγκη για φαινοτυπική ανάλυση των ασθενών αυτών στο μέλλον, με στόχο την εξατομικευμένη προσέγγιση και θεραπεία.

3. Κλινική Σημασία & Σταδιοποίηση

Το ΚΝΜΣ σχετίζεται με πρώιμη εμφάνιση και ταχύτερη εξέλιξη της αθηροσκληρωτικής ΚΑΝ, της καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ), της ΧΝΝ, καθώς και με υψηλότερα ποσοστά πολυφαρμακίας, νοσηρότητας και πρόωρης θνησιμότητας, σε σχέση με ό,τι θα αναμενόταν από καθεμία νοσολογική οντότητα μεμονωμένα.[4,5] Σε παγκόσμιο επίπεδο, η συμβολή της νεφρικής δυσλειτουργίας στα καρδιαγγειακά συμβάματα είναι ιδιαίτερα σημαντική—η μειωμένη νεφρική λειτουργία έχει συσχετισθεί με περίπου 11,5% του συνόλου των καρδιαγγειακών θανάτων—γεγονός που αναδεικνύει γιατί η οπτική του ΚΝΜΣ μπορεί να μεταβάλει ουσιαστικά τις θεραπευτικές προτεραιότητες.[20] Με παρόμοιο τρόπο, το μεταβολικό σύνδρομο και ο ΣΔ τύπου 2 επιταχύνουν την αθηροσκλήρωση και την εξέλιξη της ΚΑ μέσω κοινών παθογενετικών οδών, επιβαρύνοντας τόσο την καρδιακή όσο και τη νεφρική λειτουργία.[20,21] Ως αποτέλεσμα, οι ασθενείς σε όλο το φάσμα του ΚΝΜΣ συχνά ωφελούνται από πρώιμη και εντατικότερη εφαρμογή θεραπευτικών παρεμβάσεων που τροποποιούν την πορεία της νόσου, σε συνδυασμό με δομημένη παρέμβαση στον τρόπο ζωής.

Για την καλύτερη περιγραφή του «συνεχούς» του ΚΝΜΣ και την υποστήριξη μιας δομημένης προσέγγισης, η ΑΗΑ το 2023 εισήγαγε ένα πλαίσιο σταδιοποίησης για το επονομαζόμενο Cardiovascular–Kidney–Metabolic (CKM) syndrome **(Πίνακας 1)**, το οποίο ευθυγραμμίζεται σε μεγάλο βαθμό με την έννοια του ΚΝΜΣ.[4] Σκοπός του πλαισίου είναι η διαστρωμάτωση των ατόμων από την ιδανική υγεία έως την προχωρημένη, κλινικά έκδηλη νόσο.[22] Από τη σκοπιά της δημόσιας υγείας, το πλαίσιο είναι χρήσιμο διότι:

- αναδεικνύει ότι οι περισσότεροι ασθενείς διανύουν ένα παρατεταμένο, ασυμπτωματικό διάστημα (στάδια 1–2) όπου οι παρεμβάσεις είναι πιο αποτελεσματικές
- αναγνωρίζει μία μικρή, αλλά εκθετικά αυξανόμενου κινδύνου («pivotal stage») ομάδα (στάδιο 3) που απαιτεί εντατικοποίηση της θεραπείας και στενότερη παρακολούθηση

- διευκολύνει την κοινή γλώσσα επικοινωνίας και το συντονισμό των διαγνωστικών και θεραπευτικών παρεμβάσεων μεταξύ της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας και των ειδικοτήτων της Εσωτερικής Παθολογίας, της Ενδοκρινολογίας, της Νεφρολογίας και της Καρδιολογίας.

Κεντρικό συμπέρασμα είναι ότι η ομάδα ΚΝΜΣ με υποκλινική ΚΑΝ (στάδιο 3) εμφανίζει δυσανάλογα αυξημένη ολική και καρδιαγγειακή θνησιμότητα, αλλά και κίνδυνο εξέλιξης σε τελικού σταδίου ΧΝΝ, σε σύγκριση με τα προηγούμενα προκλινικά στάδια (1 και 2).[23,24] Αυτό υπογραμμίζει έναν βασικό κλινικό στόχο του ΚΝΜΣ: την αναγνώριση των ασθενών πριν από το πρώτο μείζον κλινικό συμβάν, σε χρονικό σημείο όπου ο επιθετικός έλεγχος των παραγόντων κινδύνου μπορεί ακόμη να αποτρέψει δυσμενείς εκβάσεις.[25]

Παράλληλα, η European Atherosclerosis Society (EAS) πρότεινε πρόσφατα ένα συμπληρωματικό σύστημα κλινικής σταδιοποίησης της «Συστηματικής Μεταβολικής Διαταραχής» (ΣΜΔ), με έμφαση στη μεταβολική δυσλειτουργία και στην προοδευτική εμπλοκή οργάνων-στόχων (καρδιά, νεφροί, ήπαρ). Το πλαίσιο αυτό δεν αντικαθιστά το AHA-CKM, αλλά μπορεί να λειτουργήσει επικουρικά για την καλύτερη χαρτογράφηση της μεταβολικής επιβάρυνσης και της πολυοργανικής συμμετοχής.[6] **(Πίνακας 2)**

Πίνακας 1.

Σταδιοποίηση – Χαρτογράφηση του καρδιο-νεφρο-μεταβολικού συνδρόμου (AHA-CKM)

Στάδιο ΚΝΜΣ / CKM	Ορισμός / κύριες συνιστώσες	Υποκείμενη παθοφυσιολογία
0	**Ιδανική υγεία/ χωρίς παράγοντες κινδύνου:** φυσιολογική σωματική σύσταση, ΑΠ, γλυκαιμία και λιπιδαιμικό προφίλ· χωρίς ενδείξεις κλινικής ή υποκλινικής ΧΝΝ ή ΚΑΝ	Διατηρημένη μεταβολική/αγγειακή ομοιόσταση· απουσία χρόνιας φλεγμονής/ νευροορμονικής διέγερσης
1	**Υπερβάλλουσα ή δυσλειτουργική λιπώδης μάζα ή/και προδιαβήτης** (διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη) **χωρίς εγκατεστημένη ΧΝΝ ή ΚΑΝ**	Ινσουλινοαντίσταση, φλεγμονή λιπώδους ιστού, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία → πρώιμη αγγειακή/ νεφρική καταπόνηση
2	**Ύπαρξη μεταβολικών παραγόντων κινδύνου ή/και ΧΝΝ:** ΑΥ, ΣΔ τύπου 2, δυσλιπιδαιμία (συμπεριλαμβανομένης της υπερτριγλυκεριδαιμίας), μεταβολικό σύνδρομο ή/και ΧΝΝ κατηγοριοποιημένη ως μέτριου–υψηλού κινδύνου κατά KDIGO	Επίμονη μεταβολική επιβάρυνση → δομικές και λειτουργικές μεταβολές στα όργανα: αρτηριοσκλήρυνση, μυοκαρδιακή αναδιαμόρφωση, νεφρική μικροαγγειακή και σπειραματική βλάβη
3	**Εγκατεστημένο ΚΝΜΣ με υποκλινική ΚΑΝ ή ισοδύναμο:** ενδείξεις υποκλινικής αθηροσκλήρωσης ή δομικής καρδιακής νόσου ή/και υψηλός προβλεπόμενος 10ετής καρδιαγγειακός κίνδυνος ή/και ΧΝΝ πολύ υψηλού κινδύνου κατά KDIGO	Προοδευτική βλάβη τελικών οργάνων: επιτάχυνση αθηρωμάτωσης και επασβέστωσης, μυοκαρδιακή ίνωση και επιδείνωση διαστολικών εφεδρειών, προοδευτική απώλεια νεφρώνων και επίταση της νευροορμονικής διέγερσης με τελική αύξηση του κινδύνου για κλινικό συμβάν
4α	**Εγκατεστημένο ΚΝΜΣ με κλινική ΚΑΝ** χωρίς νεφρική ανεπάρκεια: εγκατεστημένη στεφανιαία νόσος, ΑΕΕ, περιφερική αρτηριακή νόσος, κολπική μαρμαρυγή ή συμπτωματική ΚΑ σε άτομο με μεταβολικό/νεφρικό κίνδυνο αλλά χωρίς νεφρική ανεπάρκεια	Φαινόμενα «φαύλων κύκλων» (“vicious cycles”), με χαρακτηριστικό το παράδειγμα: ανεπάρκεια αντλητικής λειτουργίας της καρδιάς →μείωση νεφρικής άρδευσης → νεφρική βλάβη → συμφόρηση και ουραιμική τοξιναιμία → επιδείνωση καρδιακής δυσλειτουργίας
4β	**Εγκατεστημένο ΚΝΜΣ με κλινική ΚΑΝ με νεφρική ανεπάρκεια (αιμοκάθαρση ή ισοδύναμο)**	Επίταση των φαινομένων «φαύλων κύκλων», συχνές απορρυθμίσεις και κατακόρυφη αύξηση νοσηρότητας και θνησιμότητας.

Συντομογραφίες: AHA: American Heart Association, **CKM:** Cardiovascular–Kidney–Metabolic, **KDIGO:** Kidney Disease Improving Global Outcomes, **ΑΕΕ:** αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, **ΑΠ:** αρτηριακή πίεση, **ΑΥ:** αρτηριακή υπέρταση, **ΚΑ:** καρδιακή ανεπάρκεια, **ΚΑΝ:** καρδιαγγειακή νόσος, **ΚΝΜΣ:** καρδιονεφρομεταβολικό σύνδρομο, **ΣΔ:** σακχαρώδης διαβήτης, **ΧΝΝ:** χρόνια νεφρική νόσος

Πίνακας 2.

Σταδιοποίηση συστηματικής μεταβολικής διαταραχής κατά EAS (EAS-ΣΜΔ)

Στάδιο EAS-ΣΜΔ	Ορισμός / κύριες συνιστώσες
1	Παρουσία ινσουλινοαντίστασης/προδιαβήτη ή υπερβάλλοντος σωματικού βάρους/δυσλειτουργικού λιπώδους ιστού και τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω: λιπώδη διήθηση ήπατος, ΑΥ ή αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία
2	Παρουσία ΣΔ τύπου 2 ή ασυμπτωματικής διαστολικής δυσλειτουργίας ή στεατοηπατίτιδας/ίνωσης που σχετίζεται με μεταβολική δυσλειτουργία (MASH/ίνωση) ή αλβουμινουρίας ή κατηγορίας ΧΝΝ 1-2 κατά KDIGO ή υποκλινικής αθηροσκλήρωσης χωρίς ιστορικό κλινικών συμβαμάτων
3	Παρουσία ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης ή κίρρωσης/ηπατικής ανεπάρκειας ή κατηγορίας ΧΝΝ 3-5 κατά KDIGO ή κλινικής εκδήλωσης αθηροσκληρωτικής νόσου

Συντομογραφίες: **EAS:** European Atherosclerosis Society, **MASH:** metabolic dysfunction–associated steatohepatitis (μεταβολική στεατοηπατίτιδα), **KDIGO:** Kidney Disease: Improving Global Outcomes, **ΑΥ:** αρτηριακή υπέρταση, **ΚΑ:** καρδιακή ανεπάρκεια, **ΣΔ:** σακχαρώδης διαβήτης, **ΣΜΔ:** συστηματική μεταβολική διαταραχή, **ΧΝΝ:** χρόνια νεφρική νόσος.

4. Διάγνωση & Προσυμπτωματικός Έλεγχος

Για την ομοιόμορφη εφαρμογή των πλαισίων διάγνωσης και σταδιοποίησης του AHA-CKM **(Πίνακας 1)** και της EAS-ΣΜΔ **(Πίνακας 2)**, κρίνεται απαραίτητη η τυποποίηση βασικών εννοιών που χρησιμοποιούνται στην Ενότητα 3. Καθώς αρκετές από αυτές τις έννοιες (π.χ. προδιαβήτης, μεταβολικό σύνδρομο, κατηγορίες ΧΝΝ) ορίζονται με συγκεκριμένα αριθμητικά κατώφλια ή/και πολυπαραμετρικά κριτήρια, ο **Πίνακας 3** συνοψίζει τους αντίστοιχους ορισμούς με στόχο τη συνεπή χαρτογράφηση του ασθενούς στο κατάλληλο στάδιο και την ορθή τεκμηρίωση του κινδύνου.

Με δεδομένο ότι το ΚΝΜΣ εξελίσσεται συχνά χωρίς συμπτώματα στα πρώιμα στάδια, επόμενο κρίσιμο βήμα είναι ο σχεδιασμός συστηματικού προσυμπτωματικού ελέγχου (screening), με στόχο την έγκαιρη ανίχνευση τόσο βιολογικών παραγόντων κινδύνου όσο και κοινωνικών/δομικών παραγόντων που σχετί-

Πίνακας 3.

Ορισμοί/κριτήρια βασικών εννοιών που χρησιμοποιούνται στο AHA-CKM και στην EAS-ΣΜΔ

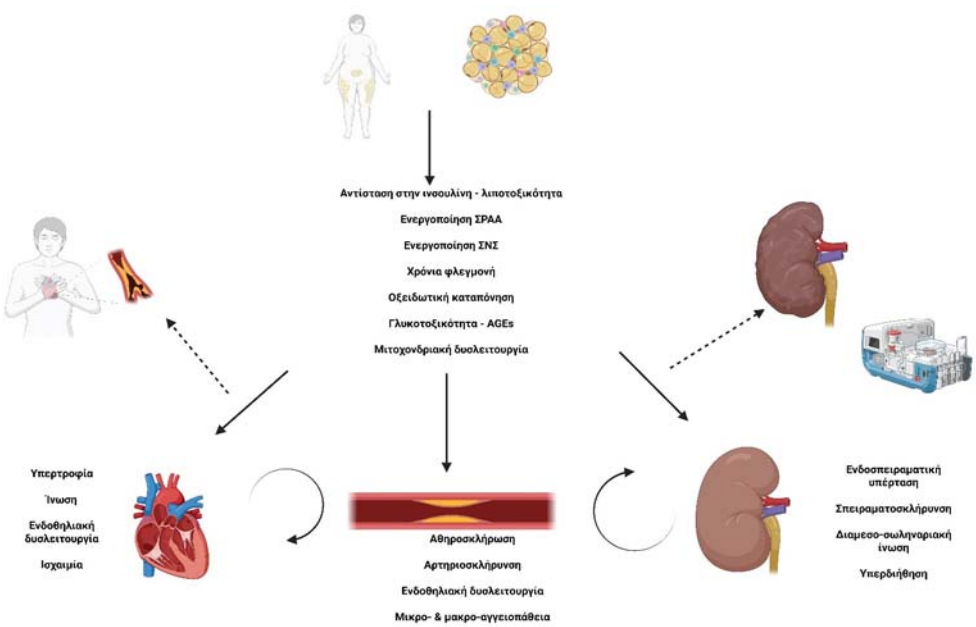
Έννοια	Ορισμός / Κριτήρια
Κοινές έννοιες	
eGFR	Υπολογισμός από κρεατινίνη ορού σύμφωνα με εξίσωση CKD-EPI 2021 (26)
uACR	Λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνης σε τυχαίο δείγμα ούρων - ιδανικά πρωινό (26)
KDIGO heat map (κατηγοριοποίηση κινδύνου ΧΝΝ)	Κατηγοριοποίηση κινδύνου με βάση κατηγορίες eGFR (G) και uACR (A): moderate/high/very high risk (26)
Κλινική εκδήλωση αθηροσκληρωτικής ΚΑΝ (ASCVD)	Ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου, ισχαιμικού ΑΕΕ, περιφερικής μακροαγγειοπάθειας ή οποιασδήποτε επέμβασης επαναιμάτωσης (4)
AHA-CKM	
Υπερβάλλον σωματικό βάρος	BMI ≥25 kg/m² ή ≥23 kg/m² για άτομα Ασιατικής καταγωγής (4)
Κοιλιακή παχυσαρκία	WC ≥88 cm (γυναίκες) ή ≥102 cm (άνδρες)· για Ασιατικής καταγωγής WC ≥80 cm (γυναίκες) ή ≥90 cm (άνδρες) (4)
Προδιαβήτης (AHA)	FBG 100–125 mg/dL ή HbA1c 5,7–6,4% ή διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης (OGTT) (27)
Υπερτριγλυκεριδαιμία (CKM παράγοντας κινδύνου)	TG >135 mg/dL (4)

Αρτηριακή υπέρταση (AHA/ACC)	Στάδιο 1: ΣΑΠ 130–139 mmHg ή/και ΔΑΠ 80–89 mmHg. Στάδιο 2: ΣΑΠ ≥140 mmHg ή/και ΔΑΠ ≥90 mmHg (28)
Μεταβολικό σύνδρομο	Παρουσία ≥3/5: 1) WC ≥88/≥102 cm, 2) HDL <40 mg/dL (άνδρες) ή <50 mg/dL (γυναίκες), 3) TG ≥150 mg/dL, 4) ΣΑΠ ≥130 ή ΔΑΠ ≥80 ή αντιυπερτασική αγωγή, 5) γλυκόζη νηστείας 100–124 mg/dL (4)
Σακχαρώδης διαβήτης (AHA)	HbA1c ≥6,4% ή γλυκόζη νηστείας ≥126 mg/dL ή γλυκόζη 2 ωρών μετά OGTT ≥200 mg/dL (27)
Υποκλινική αθηροσκληρωτική ΚΑΝ (AHA)	Αυξημένο CAC score σε CT ή μη αποφρακτική στεφανιαία νόσος στη στεφανιογραφία ή υποκλινική περιφερική αγγειακή νόσος (4)
Υποκλινική ΚΑ (AHA)	Αυξημένα νατριουρητικά πεπτίδια ή hs-τροπονίνη ή παθολογικοί δείκτες δομής/λειτουργικότητας στη μυοκαρδιακή απεικόνιση, χωρίς συμπτώματα (29)
AHA PREVENT score	Εργαλείο εκτίμησης 10ετούς κινδύνου ΚΑΝ· «υψηλός» 10ετής κίνδυνος χρησιμοποιείται ως ισοδύναμο υψηλού κινδύνου (4)
Παράγοντες που ενισχύουν τον κίνδυνο (risk enhancers)	Χρόνια φλεγμονώδη (ψωρίαση, ΡΑ, ΣΕΛ, HIV/AIDS), χαμηλό ΚΟΕ/υψηλό SDOH, ψυχικές παθήσεις, διαταραχές ύπνου, hsCRP ≥2 mg/L, οικογενειακό ιστορικό νεφρικής ανεπάρκειας/ΣΔ, πρώιμη εμμηνόπαυση <40, PCOS, δυσμενή συμβάματα κύησης, στυτική δυσλειτουργία (4,5)
EAS-ΣΜΔ	
Ινσουλινοαντίσταση (EAS)	HOMA-IR ≥2,5, όπου HOMA-IR = [ινσουλίνη νηστείας (mU/L) × γλυκόζη νηστείας (mmol/L)] / 22,5. Επιπλέον: TyG = Ln[TG (mg/dL) × γλυκόζη (mg/dL)/2], και λόγος TG/HDL (6)
Προδιαβήτης (EAS)	HbA1c 5,7–6.4% ή FBG 101–125 mg/dL ή γλυκόζη 2 ωρών OGTT 141–199 mg/dL (6)
Αρτηριακή υπέρταση (EAS)	ΣΑΠ/ΔΑΠ >140/90 mmHg ή >120/70 mmHg όταν συνυπάρχουν άλλες συνοσηρότητες ή παράγοντες κινδύνου (6)
Αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία (EAS)	TG ≥150 mg/dL, non-HDL ≥131 mg/dL, ApoB ≥100 mg/dL (6).
Στεατωτική νόσος ήπατος (EAS)	FLI ≥60 και υπερηχογράφημα ήπατος που αναγνωρίζει τη στεάτωση (6).
MASH / fibrosis (EAS)	ALT/AST αυξημένα ή FNI >0.33. Ίνωση F2–F3 με ελαστογραφία ήπατος ή MR elastography ή βιοψία (6)
Ασυμπτωματική διαστολική δυσλειτουργία (EAS)	LVEF ≥50%, χωρίς σημαντική βαλβιδική νόσο και ≥3 από: E/e' avg >14, TRV >2.8 m/s, LAVI >34 mL/m², septal e' <7 cm/s ή lateral e' <10 cm/s (TTE ηρεμίας) (6)
Αλβουμινουρία ή ΧΝΝ κατηγορίας 1–2 (EAS)	eGFR ≥60 mL/min/1,73m² με uACR 30–300 mg/g (6)
ΧΝΝ σταδίου 3-5 (EAS)	eGFR <60 mL/min/1,73m² με οποιαδήποτε επίπεδα uACR (6)
Υποκλινική αθηροσκλήρωση (EAS)	CAC score >100 ή πλάκες στην αξονική στεφανιογραφία ή αθηροσκλήρωση περιφερικών αγγείων (triplex/αγγειογραφία) (6)
HFpEF (ορισμός)	Δύσπνοια/συμπτώματα συμφόρησης, LVEF ≥50% και αντικειμενικά ευρήματα δομικών/λειτουργικών διαταραχών συμβατών με αυξημένες πιέσεις πλήρωσης, συμπεριλαμβανομένων νατριουρητικών πεπτιδίων. Εναλλακτικά: H2FPEF ≥6 ή HFA-PEFF ≥5 (30)
HFpEF – ενδεικτικά κριτήρια	LV mass index ≥95 g/m² (γυναίκες) ή ≥115 g/m² (άνδρες), RWT >0.42, LAVI >34 mL/m² (SR), E/e' at rest >9, PASP >35 mmHg ή TRV at rest >2.8 m/s, NT-proBNP >125 (SR) ή >365 (AF) pg/mL / BNP >35 (SR) ή >105 (AF) pg/mL (30)
Κίρρωση / ηπατική ανεπάρκεια (EAS)	Διάγνωση εάν υπάρχει οποιοδήποτε σημείο πυλαίας υπέρτασης. Κίρρωση (F4) με ελαστογραφία ήπατος ή MR elastography ή βιοψία ήπατος (6)

Συντομογραφίες: **ACC:** American College of Cardiology, **AF:** atrial fibrillation, **AHA:** American Heart Association, **ALT:** alanine aminotransferase, **ApoB:** apolipoprotein B, **ASCVD:** atherosclerotic cardiovascular disease, **AST:** aspartate aminotransferase, **BMI:** body mass index, **BNP:** B-type natriuretic peptide, **CAC:** coronary artery calcium, **CKD-EPI:** Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation, **CT:** computed tomography, **EAS:** European Atherosclerosis Society, **eGFR:** estimated glomerular filtration rate, **FBG:** fasting blood glucose, **FLI:** Fatty Liver Index, **FNI:** Fibrotic NASH Index, **HbA1c:** glycated hemoglobin, **HDL:** high-density lipoprotein, **HFpEF:** heart failure with preserved ejection fraction, **HFA-PEFF:** Heart Failure Association diagnostic score, **H2FPEF:** HFpEF risk score, **HOMA-IR:** Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, **hsCRP:** high-sensitivity C-reactive protein, **KDIGO:** Kidney Disease Improving Global Outcomes, **LAVI:** left atrial volume index, **Ln: natural logarithm, LVEF:** left ventricular ejection fraction, **MASH:** metabolic dysfunction–associated steatohepatitis, **MR:** magnetic resonance, **non-HDL:** non–high-density lipoprotein cholesterol, **NT-proBNP:** N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, **OGTT:** oral glucose tolerance test, **PASP:** pulmonary artery systolic pressure, **PCOS:** polycystic ovary syndrome, **PREVENT:** AHA PREVENT risk score, **RWT:** relative wall thickness, **SDOH:** social determinants of health, **SR:** sinus rhythm, **TG:** triglycerides, **TRV:** tricuspid regurgitation velocity, **TTE:** transthoracic echocardiography, **TyG:** triglycerides–glucose index, **uACR:** urine albumin-to-creatinine ratio, **WC:** waist circumference, **HIV/AIDS:** human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome, **ΑΕΕ:** αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, **ΑΥ:** αρτηριακή υπέρταση, **ΔΑΠ:** διαστολική αρτηριακή πίεση, **ΚΑΝ:** καρδιαγγειακή νόσος, **ΚΟΕ:** κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο, **ΡΑ:** ρευματοειδής αρθρίτιδα, **ΣΑΠ:** συστολική αρτηριακή πίεση, **ΣΔ:** σακχαρώδης διαβήτης, **ΣΕΛ:** συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, **ΧΝΝ:** χρόνια νεφρική νόσος.

ζονται δυσμενώς με την υγεία και επηρεάζουν την πρόληψη και τη συμμόρφωση (φραγμοί στην υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής, στην αυτό-φροντίδα, στην πρόσβαση στην φροντίδα υγείας). Στη συνέχεια παρατίθενται οι συστάσεις της AHA (2023) για προσυμπτωματικό έλεγχο στο ΚΝΜΣ:

- Έλεγχος για κοινωνικούς παράγοντες που επηρεάζουν την υγεία
- Ετήσια εκτίμηση του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) και της περιμέτρου μέσης
- Προσυμπτωματικός έλεγχος για τις συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου:
- Ετήσια στο στάδιο 2 ΚΝΜΣ
- Κάθε 2-3 έτη στο στάδιο 1 ΚΝΜΣ ή σε γυναίκες με ιστορικό ΣΔ κύησης
- Κάθε 3-5 έτη στο στάδιο 0 ΚΝΜΣ
- Προσυμπτωματικός έλεγχος για προχωρημένη κίρρωση ήπατος που σχετίζεται με MASLD (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease) κάθε 1-2 έτη σε άτομα με ΣΔ, προδιαβήτη ή ≥2 μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου με το δείκτη fibrosis-4 (FIB-4)
- Έλεγχος με λόγο αλβουμίνης/κρεατινίνης ούρων (uACR) μαζί με κρεατινίνη ορού/σιστατίνη C για ακριβή προσδιορισμό του σταδίου κατά KDIGO. Ετήσια σε στάδιο ≥2 ΚΝΜΣ και πιο συχνά σε υψηλότερο κίνδυνο κατά KDIGO
- Προσυμπτωματικός έλεγχος σε άτομα με εν διάμεσο 10ετή κίνδυνο για αθηροσκληρωτική ΚΑΝ με εκτίμηση της επασβέστωσης των στεφανιαίων αρτηριών (CAC score)
- Προσυμπτωματικός έλεγχος με διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα και καρδιακούς βιοδείκτες ανάλογα με ηλικία/συννοσηρότητες.



Συντομογραφίες: **ΣΡΑΑ:** σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, **ΣΝΣ: συμπαθητικό** νευρικό σύστημα, **AGEs:** advanced glycation end-products.

Εικόνα 1. Παθοφυσιολογία καρδιο-νεφρο-μεταβολικού συνδρόμου. Ανάδειξη της άρρηκτης διασύνδεσης βασικών παθοφυσιολογικών μηχανισμών με αποτέλεσμα τη βλάβη οργάνων-στόχων (καρδιά, νεφροί, αγγεία) και τελικά την εγκατάσταση καρδιαγγειακής νόσου και χρόνιας νεφρικής νόσου.

6. Θεραπευτική Προσέγγιση & Διαχείριση

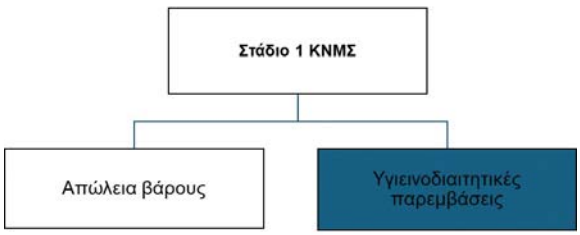
Η σύνθετη παθοφυσιολογία του ΚΝΜΣ, οι πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου και οι επιβλαβείς επιπτώσεις σε διαφορετικά όργανα και συστήματα απαιτούν μια ολιστική προσέγγιση και διαχείριση. Απαραίτητη κρίνεται η οργάνωση μιας διεπιστημονικής ομάδας, η οποία θα περιλαμβάνει Παθολόγο, Ενδοκρινολόγο/ Διαβητολόγο, Καρδιολόγο και Νεφρολόγο. Η συμμετοχή άλλων επαγγελματιών υγείας, όπως νοσηλευτών, διαιτολόγων, ειδικών ψυχικής υγείας και κοινωνικών λειτουργών, θεωρείται χρήσιμη και θα πρέπει να επιδιώκεται στο πλαίσιο μιας εξατομικευμένης παρέμβασης. Παρακάτω ακολουθεί ανάλυση της θεραπευτικής προσέγγισης σύμφωνα με το στάδιο της νόσου:

- **Στάδιο 0**: Βασικός στόχος στη φροντίδα ασθενών με ΚΝΜΣ είναι η διατήρηση της νορμογλυκαιμίας, η διατήρηση φυσιολογικού λιπιδαιμικού προφίλ και φυσιολογικών επιπέδων ΑΠ για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου για την ανάπτυξη ΧΝΝ ή καρδιαγγειακών παθήσεων. Η παχυσαρκία αποτελεί κύριο στόχο στην πρόληψη του ΚΝΜΣ λόγω του αιτιολογικού της ρόλου στον ΣΔ τύπου 2, την ΑΥ και την υπερτριγλυκεριδαιμία.[4,31] Στα πλαίσια αυτά συνιστάται η υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής που ενσωματώνει υγιεινή διατροφή και αυξημένη σωματική δραστηριότητα από την παιδική ηλικία.[4,32]
- **Στάδιο 1:** Ο στόχος είναι η αντιμετώπιση της παρουσίας υπερβολικού ή δυσλειτουργικού λιπώδους ιστού, ώστε να προληφθεί η ανάπτυξη μεταβολικών παραγόντων κινδύνου **(Εικόνα 2)**. Ο ΔΜΣ και η περίμετρος μέσης θα πρέπει να μετρώνται συνδυαστικά (περίμετρος μέσης 88 cm στις γυναίκες και ≥102 cm στους άνδρες). Η περίμετρος μέσης παρέχει ιδιαίτερα ισχυρές προγνωστικές πληροφορίες σχετικά με τον μεταβολικό κίνδυνο και την ανάγκη για απώλεια βάρους σε άτομα με παχυσαρκία βαθμού Ι και υπερβάλλον σωματικό βάρος (4). Επιπλέον, άτομα με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη ή προδιαβήτη, ανεξαρτήτως ΔΜΣ, θα πρέπει να εκπαιδεύονται σε ένα πιο υγιεινό τρόπο ζωής με στόχο την απώλεια βάρους.[4,32]
- **Στάδιο 2:** Ο στόχος της αντιμετώπισης στο στάδιο 2 ΚΝΜΣ είναι η συνολική αντιμετώπιση των μεταβολικών παραγόντων κινδύνου και της χρόνιας ΧΝΝ, με πρωταρχικό σκοπό την πρόληψη της εξέλιξης σε υποκλινική και κλινική ΚΑΝ. Η παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου υποδηλώνει συστηματική μεταβολική δυσλειτουργία που συνδέεται με κοιλιακό/ έκτοπο λίπος και αντίσταση στην ινσουλίνη. Η βέλτιστη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου στο μεταβολικό σύνδρομο περιλαμβάνει αλλαγές στον τρόπο ζωής, ακολουθούμενες από στοχευμένη φαρμακευτική αγωγή για την ρύθμιση της ΑΠ, του ΣΔ και της υπερλιπιδιμίας.[32,33] Οι βασικές αρχές αντιμετώπισης περιγράφονται στην **Εικόνα 3**.

  Η αντιμετώπιση της ΑΥ θα πρέπει να ακολουθεί τις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες, με τροποποίηση του τρόπου ζωής, υιοθέτηση μιας ισορροπημένης δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε νάτριο και χρήση φαρμακευτικής αγωγής όπου απαιτείται. Στόχος είναι τιμές ΑΠ <130/80 mmHg τόσο σε άτομα με όσο και χωρίς ΣΔ. Η χρήση αναστολέα του ΣΡΑΑ θα πρέπει να αποτελεί μέρος του αντιυπερτασικού σχήματος σε ασθενείς με ΣΔ και λευκωματουρία, καθώς και σε ασθενείς με ΧΝΝ.[34]

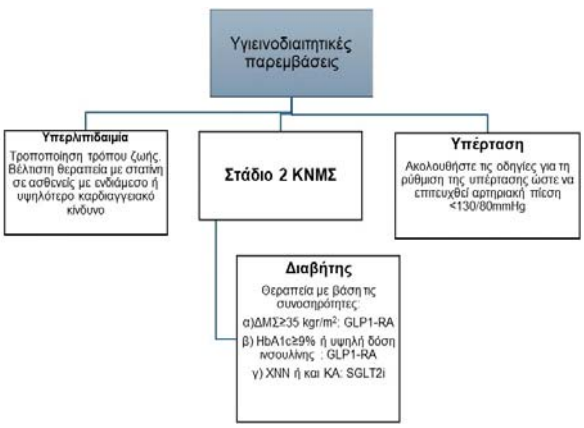
  Η τροποποίηση του τρόπου ζωής αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής της υπερλιπιδαιμίας. Η θεραπεία με στατίνες συνιστάται σε άτομα με ενδιάμεσο ή υψηλότερο εκτιμώμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο, με στόχο τη μείωση του κινδύνου και τη μέτρια μείωση των τριγλυκεριδίων (10–30%). Για άτομα με τριγλυκερίδια ≥500 mg/dL, τα οποία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο παγκρεατίτιδας, συνιστάται η χρήση φιμπρατών, με προτίμηση στη φαινοφιμπράτη ενδεχομένως σε συνδυασμό με θεραπεία με στατίνη λόγω λιγότερων ανεπιθύμητων ενεργειών. Για άτομα με τριγλυκερίδια από 135 έως 499 mg/dL στο πλαίσιο ΣΔ και επιπρόσθετων παραγόντων κινδύνου, το κεκαθαρμένο εικοσιπενταενοϊκό αιθύλιο μπορεί να εξεταστεί για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.[29]

  Όσον αφορά τον ΣΔ τύπου 2, χρειάζεται τροποποίηση του τρόπου ζωής, επίτευξη θεραπευτικών στόχων για τον έλεγχο της HbA1c, της ΑΠ και της χοληστερόλης. Οι θεραπευτικοί στόχοι περιλαμβάνουν HbA1c <7% και ΑΠ <130/80 mmHg. Επειδή τα περισσότερα άτομα με ΣΔ έχουν τουλάχιστον ενδιάμεσο καρδιαγγειακό κίνδυνο, συνιστάται θεραπεία με στατίνη μέτριας έως υψηλής έντασης και πιθανή προσθήκη εζετιμίμπης σε άτομα με υψηλό προβλεπόμενο κίνδυνο, με στόχο τη μείωση της LDL χοληστερόλης κατά ≥50%.[4,29]



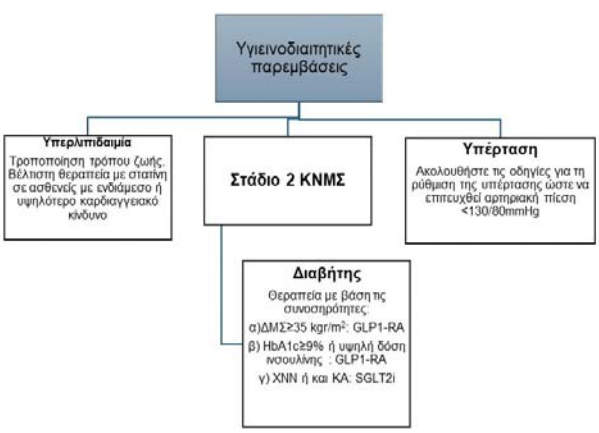
Εικόνα 2. **Θεραπεία Σταδίου 1 καρδιο-νεφρο-μεταβολικού συνδρόμου.**

Συντομογραφίες:
ΚΝΜΣ: καρδιο-νεφρο-μεταβολικό σύνδρομο.



Εικόνα 3. **Θεραπεία Σταδίου 2 καρδιο-νεφρο-μεταβολικού συνδρόμου.**

Συντομογραφίες:
ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος, ΚΝΜΣ: καρδιο-νεφρο-μεταβολικό σύνδρομο,
ΧΝΝ: χρόνια νεφρική νόσος.



Εικόνα 4. **Θεραπεία Σταδίου 3 καρδιο-νεφρο-μεταβολικού συνδρόμου.**

Συντομογραφίες:
CAC: coronary artery calcium, ΚΝΜΣ: καρδιο-νεφρο-μεταβολικό σύνδρομο,
ΚΑ: καρδιακή ανεπάρκεια.

Ισχυρά δεδομένα από τυχαιοποιημένες μελέτες και μετα-αναλύσεις δείχνουν ότι η χρήση αναστολέων του συμμεταφορέα νατρίου–γλυκόζης 2 (SGLT2i) μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων, τις νοσηλείες λόγω ΚΑ, τον καρδιαγγειακό θάνατο και τη θνητότητα από κάθε αιτία, καθώς και να επιβραδύνει την εξέλιξη της ΧΝΝ.[35] Οι SGLT2i μπορούν να βελτιώσουν ταυτόχρονα όλα τα επιμέρους στοιχεία του ΚΝΜΣ προσφέροντας σημαντικά μεταβολικά οφέλη, όπως απώλεια σωματικού βάρους και μείωση του σπλαχνικού λίπους, της ηπατικής στεάτωσης και της ΑΠ.[36]

Οι αγωνιστές του υποδοχέα του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου-1 (GLP-1RAs) μπορούν να τίθενται σε προτεραιότητα σε άτομα με παχυσαρκία βαθμού ΙΙ ή υψηλότερου (ΔΜΣ ≥35 kg/mÇ), HbA1c ≥9% ή σε ινσουλινοθεραπεία υψηλών δόσεων, λόγω της επίδρασής τους στο σωματικό βάρος, την αντίσταση στην ινσουλίνη και τη μείωση των μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Σε μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες και μετα-αναλύσεις, η θεραπεία με GLP-1RAs έχει συσχετιστεί με μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, του καρδιαγγειακού θανάτου και της θνητότητας από κάθε αιτία.[37-41] Δεδομένα από την καθημερινή κλινική πράξη υποστηρίζουν πρόσθετο καρδιονεφροπροστατευτικό όφελος από τη συγχορήγηση SGLT2i και GLP-1RAs.[40] Η τιρζεπατίδη, ένας διπλός αγωνιστής των υποδοχέων GLP-1 και του γαστρικού ανασταλτικού πολυπεπτιδίου (GIP), προκαλεί ακόμη μεγαλύτερη μείωση στο σωματικό βάρος και στα επίπεδα γλυκόζης, καθώς και σημαντική βελτίωση στους καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου.[42] Τέλος η χρήση μετφορμίνης σε συνδυασμό με SGLT2i ή GLP-1RAs συνιστάται για άτομα με HbA1c ≥7,5%, ώστε να επιτευχθούν οι γλυκαιμικοί στόχοι με ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες.[4]

Η χρήση των SGLT2i θα πρέπει να επεκταθεί σε όλους τους ασθενείς με ΧΝΝ (σε μέτριο ή υψηλότερο κίνδυνο σύμφωνα με την ταξινόμηση KDIGO), ανεξαρτήτως παρουσίας ΣΔ, με σκοπό την προστασία της νεφρικής λειτουργίας και τη μείωση των ποσοστών νοσηλείας για ΚΑ και της καρδιαγγειακής θνητότητας. Οι SGLT2i μπορούν να ξεκινούν με ασφάλεια σε ασθενείς με eGFR ≥20 mL/min/1,73 mÇ.[35]

Για την ΑΥ, ιδιαίτερα στο πλαίσιο της πρωτεϊνουρίας, η οποία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα

καρδιαγγειακού κινδύνου (ιδίως ΚΑ), οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΑΜΕΑ) ή οι ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης (ΑΥΑ) αποτελούν θεραπεία πρώτης γραμμής.[43] Τέλος, σε ασθενείς με διαβητική νεφρική νόσο και πρωτεϊνουρία υπό αγωγή με ΑΜΕΑ, η φινερενόνη φαίνεται ότι μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών και νεφρικών συμβαμάτων.[44]

- **Στάδιο 3:** Οι βασικές αρχές αντιμετώπισης του σταδίου αυτού περιγράφονται στην **Εικόνα 4**. Η παρουσία υποκλινικής αθηροσκλήρωσης, όπως μερικώς τεκμηριώνεται από το CAC score, συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο στον γενικό πληθυσμό, καθώς και σε άτομα με παράγοντες κινδύνου ΚΝΜΣ. Συνιστάται η άμεση έναρξη αγωγής με στατίνη υψηλής έντασης ιδιαίτερα σε τιμές >100.[45,46] Πέρα από τη θεραπεία με στατίνες, η παρουσία και το υψηλό CAC score (score ≥100) μπορεί να υποστηρίξει πρόσθετες θεραπείες με σκοπό τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της αγωγής με ασπιρίνη, αναστολέων της PCSK9, εικοσιπενταενοϊκού αιθυλίου, αντιυπερτασικής αγωγής, SGLT2i και GLP-1RAs σε διάφορες υποομάδες ασθενών με ΚΝΜΣ.[47,48]
  Η υποκλινική ΚΑ ορίζεται ως η παρουσία ανώμαλης καρδιακής δομής ή λειτουργίας στην καρδιακή απεικόνιση σε συνδυασμό με την παρουσία αυξημένων καρδιακών βιοδεικτών (BNP και NT pro-BNP). Η χορήγηση SGLT2i συνδέεται με μείωση της επίπτωσης νοσηλειών λόγω ΚΑ και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας και μάλιστα σε όλο το φάσμα του κλάσματος εξώθησης της αριστεράς κοιλίας.[4]
  Σημειώνεται ότι για ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και ΧΝΝ (eGFR 25 - 60 ml/min/1,73 mÇ και UACR ≥ 30 mg/g ή eGFR 25 – 75 ml/min/1,73 mÇ και UACR ≥ 300 mg/g) προκρίνεται η χρήση της φινερενόνης, ενός νεότερο, μη στεροειδικού ανταγωνιστή υποδοχέα αλατοκορτικοειδών, για τη μείωση της εξέλιξης της νεφρικής νόσου, αλλά και τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών και νεφρικών συμβαμάτων.[49,50]
  Αναφορικά με τη διαχείριση της ανωτέρω κατηγορίας ασθενών, πρέπει να σημειωθεί ότι μεταξύ των διαφόρων GLP-1RAs θα πρέπει να προκρίνεται η χορήγηση σεμαγλουτίδης (δοσολογία 1 mg/εβδομαδιαίως), καθώς σύμφωνα με τη μελέτη FLOW, η χορήγηση σεμαγλουτίδης σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια μείωσε την νεφρική και καρδιαγγειακή νοσηρότητα, καθώς και την ολική θνητότητα, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.[51]
  Στην κατηγορία αυτή συμπεριλαμβάνονται και οι ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου για ΧΝΝ σύμφωνα με τις οδηγίες κατά KDIGO καθώς και ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.[4]
- **Στάδιο 4:** Ο στόχος της διαχείρισης ασθενών σταδίου 4, είναι η βέλτιστη φροντίδα και η δευτερογενής πρόληψη για ασθενείς με ΚΑΝ και ταυτόχρονα μεταβολικούς παράγοντες, ΧΝΝ ή και τα δύο. Στην **Εικόνα 5** περιγράφονται οι βασικές παράμετροι αντιμετώπισης του σταδίου αυτού.
  Σε όλους τους ασθενείς με αθηροσκληρωτική ΚΑΝ, ενδείκνυται η χρήση ασπιρίνης ή αναστολέων P2Y12 επιπρόσθετα με θεραπεία υψηλής έντασης στατίνης. Επιπλέον φαρμακευτικά μέσα μείωσης της LDL χοληστερόλης όπως η εζετιμίμπη και οι αναστολείς PCSK9 μπορούν να χρησιμοποιηθούν ανάλογα με τους στόχους της LDL χοληστερόλης. Οι αναστολείς PCSK9, το μπεμπεδοϊκό οξύ και η ινκλισιράνη θα πρέπει να εξετάζονται σε ασθενείς με δυσανεξία στις στατίνες και όπου οι στόχοι της LDL χοληστερόλης δεν είναι εφικτοί με την συνήθη αντιμετώπιση.
  Η καθοδηγούμενη από τις οδηγίες φαρμακευτική θεραπεία ενδείκνυται επίσης σε όλους τους ασθενείς με ΚΑ σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες, με ιδιαίτερη έμφαση στους 4 βασικούς πυλώνες: β-αποκλειστές, αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου ή αναστολείς υποδοχέα αγγειοτενσίνης ΙΙ/νεπριλυσίνης, ανταγωνιστές υποδοχέων αλατοκορτικοειδών και οι SGLT2i για ασθενείς με ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF).[4]
  Η απώλεια βάρους θα πρέπει να υποστηρίζεται από μια διεπιστημονική ομάδα με επιπρόσθετες προσεγγίσεις όπως η φαρμακοθεραπεία για την παχυσαρκία (BMI ≥27 kg/mÇ) και η μεταβολική/βαριατρική χειρουργική (BMI ≥35 kg/mÇ) για περαιτέρω μείωση του βάρους και του καρδιομεταβολικού κινδύνου. Όσον αφορά τη μεταβολική/βαριατρική χειρουργική επέμβαση, συστήνεται σε ασθενείς οποίοι δεν έχουν επιτύχει επαρκή απώλεια βάρους με παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής και φαρμακευτική θεραπεία. Η χρήση αναλόγων ινκρετινών θα πρέπει να προτιμάται, καθώς προκαλούν σημαντική απώλεια βάρους και βελτιώνουν τον έλεγχο των μεταβολικών παραγόντων κινδύνου.[4]
  Ιδιαίτερα σε ασθενείς με υπέρβαρο/παχυσαρκία και εγκατεστημένη αθηροσκληρωτική ΚΑΝ χωρίς υπόβαθρο ΣΔ τύπου 2, προκρίνεται η χορήγηση σεμαγλουτίδης σε δόση έως 2,4 mg άπαξ εβδομαδιαίως,

σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης SELECT (Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People with Overweight or Obesity), μελέτη στην οποία τεκμηριώθηκε πως η σεμαγλουτίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου επέφερε σημαντική μείωση στον κίνδυνο εμφάνισης μείζονος καρδιαγγειακού συμβάματος, αλλά και στον κίνδυνο απορρύθμισης ΚΑ και θανάτου από οποιαδήποτε αιτία.[52]

Σε ασθενείς με υπέρβαρο/παχυσαρκία και ΚΑ με διατηρημένο ή ελαφρώς μειωμένο κλάσμα εξώθησης θα πρέπει να συστήνεται η φαρμακοθεραπεία με σεμαγλουτίδη σε δόση έως 2,4 mg/εβδομάδα ή με τιρζεπατίδη σε δόση έως 15 mg/εβδομάδα, δεδομένου ότι και τα 2 φάρμακα έχουν αναδείξει στον εν λόγω πληθυσμό σημαντική μείωση του κινδύνου απορρύθμισης ΚΑ και νοσηλείας λόγω αυτής, βελτίωση της ανοχής στην άσκηση και στην ποιότητα ζωής, αλλά και μείωση της συνολικής δόσης των συγχορηγούμενων διουρητικών.[53-55]

Σε ασθενείς με ΣΔ και αθηροσκληρωτική ΚΑΝ, συστήνεται η χρήση SGLT2i ή GLP-1RA για τη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας, με τους SGLT2i να μειώνουν επιπλέον τον κίνδυνο νοσηλείας λόγω ΚΑ. Προτείνεται μια προσέγγιση βασισμένη στις συννοσηρότητες για την επιλογή μεταξύ αυτών των φαρμάκων, με προτίμηση σε SGLT2i για όσους έχουν ΧΝΝ ή/και ΚΑ, και σε GLP-1RA για ασθενείς με BMI ≥35 kg/mÇ, HbA1c 9% ή που λαμβάνουν υψηλές δόσεις ινσουλίνης. Οι SGLT2i έχουν ένδειξη σε όλους τους ασθενείς με ΚΑ ανεξαρτήτως της παρουσίας ΣΔ, για τη μείωση των νοσηλειών λόγω ΚΑ, της καρδιαγγειακής θνησιμότητας και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής. Σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες, η σαξαγλιπτίνη από τους αναστολείς διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP-4 inhibitors) και οι θειαζολιδινεδιόνες αντενδείκνυνται σε ασθενείς με ΚΑ και θα πρέπει να αποφεύγονται. Η προσθήκη GLP-1RA σε SGLT2i σε ασθενείς με ΣΔ και ΚΑ μπορεί να εξεταστεί σε όσους έχουν BMI ≥35 kg/mÇ, HbA1c ≥9% ή λαμβάνουν υψηλές δόσεις ινσουλίνης.[37-39]

Όσον αφορά τους SGLT2i συνιστώνται σε όλους τους ασθενείς με ΧΝΝ και ΚΑ ανεξαρτήτως του κλάσματος εξώθησης, της παρουσίας ΣΔ και της βασικής τιμής του uACR. Μπορούν να χορηγηθούν με όριο eGFR 20 mL $min^{1} \cdot 1,73\ m^{2}$ και να διατηρηθούν μέχρι τη στιγμή που απαιτείται θεραπεία υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας.[56]

Αξίζει να σημειωθεί πως με βάση τα πλέον πρόσφατα επιστημονικά δεδομένα, σε ασθενείς με ΚΑ με διατηρημένο ή μέτρια ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης θα πρέπει να αξιολογείται, ανεξαρτήτως της συνύπαρξης ΣΔ τύπου 2 ή ΧΝΝ, η προσθήκη φινερενόνης στο θεραπευτικό σχήμα, διότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο απορρύθμισης ΚΑ, καθώς και το σύμπλοκο καταληκτικό σημείο καρδιαγγειακού θανάτου και επεισοδίων απορρύθμισης ΚΑ.[57]

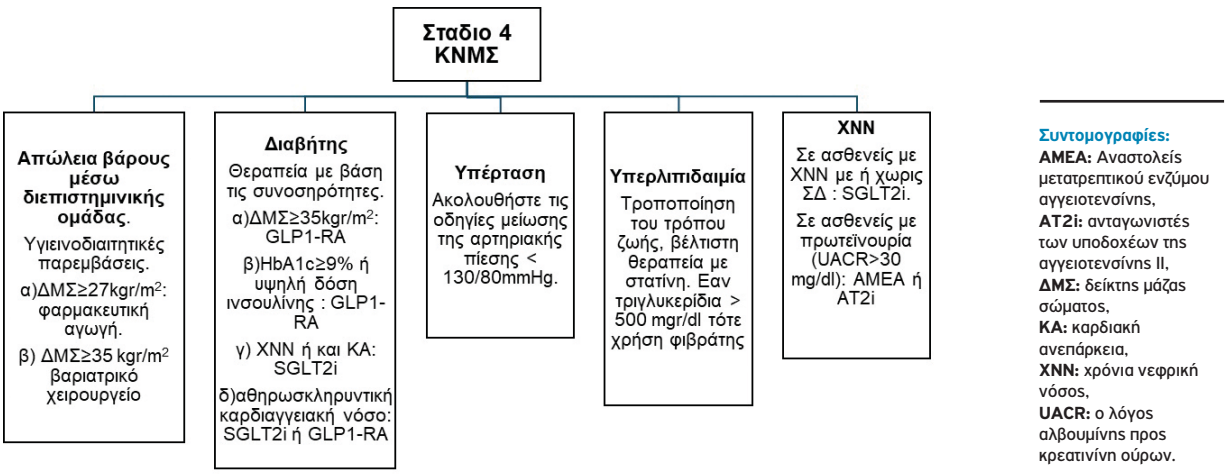
Σε ασθενείς με HFrEF, προτιμάται η χρήση του συνδυασμού σακουμπιτρίλης-βαλσαρτάνης καθώς επιβραδύνει την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και μειώνει τα ποσοστά νεφρικών επιπλοκών, παρέχοντας επιπλέον όφελος στον έλεγχο της ΑΠ σε όλο το φάσμα του eGFR. Οι ΑΜΕΑ/ΑΥΑ μπορούν να διατηρηθούν σε ασθενείς με eGFR <30 mL $min^{1} \cdot 1,73\ m^{2}$ και HFrEF με τακτική όμως παρακολούθηση των επιπέδων καλίου. Ιδιαίτερα στην περίπτωση της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, τα φάρμακα που δρουν στο ΣΡΑΑ συχνά υποσυνταγογραφούνται ή διακόπτονται λόγω ανησυχίας για πιθανή υπερκαλιαιμία. Η προσθήκη στη θεραπεία καλιοδεσμευτικών ρητινών μπορεί να επιτρέψει τη διατήρηση ενός αναστολέα του ΣΡΑΑ χωρίς τον κίνδυνο αυτό.[4] Σημειώνεται ότι, σύμφωνα με τις ισχύουσες συστάσεις, θα πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση GLP-1RAs σε ασθενείς με HFrEF.

Τέλος, σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο και ΣΔ τύπου 2 τρέχοντα επιστημονικά δεδομένα υποστηρίζουν τη χορήγηση σεμαγλουτίδης 1 mg εβδομαδιαίως, καθώς αυτή βελτιώνει σημαντικά τη μέγιστη απόσταση βάδισης των πασχόντων, ενώ βελτιώνει επίσης την ποιότητα ζωής αυτών.[58]

Η θεραπευτική διαχείριση των ασθενών με ΚΝΜΣ παρατίθεται σχηματικά στις **Εικόνες 2-5**.

7. Πρόληψη & Εξατομικευμένη Παρέμβαση

Το ΚΝΜΣ συνιστά ένα πολυπαραγοντικό πρόβλημα υγείας, το οποίο αυξάνει κατακόρυφα τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα στον προσβεβλημένο πληθυσμό. Είναι λοιπόν σαφές πως η πρόληψη, ως κεντρικός άξονας της πολιτικής της δημόσιας υγείας, αλλά και της σύγχρονης, πολυεπίπεδης ιατρικής φροντίδας, θα πρέπει να αποτελεί πυλώνα στη θεραπευτική διαχείριση ατόμων με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης, αλλά και εξέλιξης εγκατεστημένου ΚΝΜΣ.



Εικόνα 5. **Θεραπεία Σταδίου 4 καρδιο-νεφρο-μεταβολικού συνδρόμου.**

Οι «8 βασικοί πυλώνες για την καρδιαγγειακή υγεία» (Life's Essential 8, LE8), όπως έχουν περιγραφεί από την ΑΗΑ το 2022,[59] συνιστούν πρακτικά τη σύγχρονη στρατηγική πρόληψης του ΚΝΜΣ. Οι 4 βασικοί συμπεριφορικοί πυλώνες είναι η υγιεινή διατροφή, η σωματική άσκηση, η αποφυγή καπνίσματος και έκθεσης στον καπνό, καθώς και ο επαρκής και υγιής ύπνος, ενώ οι 4 βιολογικοί πυλώνες είναι η διατήρηση υγιούς σωματικού βάρους, καθώς και ο έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης αίματος, ΑΠ και λιπιδίων. Τεκμηριώνεται, άλλωστε, από πρόσφατα δεδομένα πως όσο περισσότερες συνιστώσες του LE8 είναι καλά ελεγχόμενες, τόσο μικρότερος είναι ο κίνδυνος θανάτου από οποιαδήποτε αιτία, αλλά και καρδιαγγειακού θανάτου.[60] Επιπρόσθετα, η έγκαιρη παρέμβαση και ο έλεγχος των πυλώνων LE8 φαίνεται ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο εξέλιξης των καρδιο-νεφρο-μεταβολικών συννοσηροτήτων και τελικά τη θνησιμότητα από αυτές.[61] Είναι λοιπόν δεδομένο πως, ακόμη και σε προχωρημένα στάδια του ΚΝΜΣ ο έλεγχος των παραπάνω πυλώνων αποκτά ιδιαίτερη προγνωστική αξία, ενώ θεωρείται η βάση της πρόληψης σε άτομα που βρίσκονται στα στάδια 0 και 1 του ΚΝΜΣ.

Συνεπώς, με βάση το στάδιο του ΚΝΜΣ, φαίνεται ότι η προληπτική στρατηγική θα μπορούσε να διαμορφωθεί ως εξής:[62-66]

- **Στάδιο 0:** Εφαρμογή στρατηγικών πρόληψης από την παιδική/πρώιμη εφηβική ηλικία, προώθηση της ισορροπημένης διατροφής και της τακτικής σωματικής άσκησης στον παιδιατρικό/εφηβικό και νεαρό ενήλικο πληθυσμό, με στόχο τη διατήρηση φυσιολογικού βάρους και ΔΜΣ. Αποφυγή καπνίσματος/έκθεσης στον καπνό. Επαρκής και ποιοτικός ύπνος, συνήθως 7–9 ώρες για τους ενήλικες.
- **Στάδιο 1:** Δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και ενίσχυση φυσικής δραστηριότητας (συνεχής αερόβια άσκηση μέτριας έντασης ή διαλειμματική αερόβια άσκηση υψηλής έντασης, δύναται να συνδυαστεί με άσκηση αντιστάσεων), με στόχο την απώλεια τουλάχιστον 5-10% σωματικού βάρους. Διαιτητικός περιορισμός άλατος. Αποφυγή καπνίσματος/έκθεσης στον καπνό. Επαρκής και ποιοτικός ύπνος, συνήθως 7–9 ώρες για τους ενήλικες.
- **Στάδιο 2:** Η μεσογειακή δίαιτα φαίνεται ότι μπορεί να μειώσει την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα σε άτομα με μεταβολικές συννοσηρότητες, ενώ η δίαιτα DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) επίσης παρέχει καρδιο-μεταβολικά οφέλη. Προτείνεται συνδυασμός αερόβιας και αναερόβιας άσκησης. Απώλεια βάρους 5-15% αναμένεται να οδηγήσει σε κλινικά σημαντικά οφέλη επί ύπαρξης ΣΔ τύπου 2, ΑΥ, δυσλιπιδαιμίας, ενώ απώλεια βάρους ≥ 10% αναμένεται να οδηγήσει σε σημαντικά μείωση του κινδύνου εμφάνισης μείζονος καρδιαγγειακού συμβάματος. Αποφυγή καπνίσματος/έκθεσης στον καπνό. Επαρκής και ποιοτικός ύπνος, συνήθως 7–9 ώρες για τους ενήλικες.

- **Στάδιο 3:** Διαιτητική παρέμβαση τύπου DASH ή μεσογειακή δίαιτα προτείνεται να εφαρμόζονται. Επίσης, σύσταση για εφαρμογή συνεχούς αερόβιας άσκησης μέτριας έντασης. Δύναται να συνδυαστεί με άσκηση αντιστάσεων, βάσει ανοχής. Αποφυγή καπνίσματος/έκθεσης στον καπνό. Επαρκής και ποιοτικός ύπνος, συνήθως 7–9 ώρες για τους ενήλικες.
- **Στάδιο 4:** Σε άτομα με εγκατεστημένη ΚΑΝ, ιδίως στεφανιαία νόσο, προκρίνεται η μεσογειακή δίαιτα έναντι δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, καθώς έχει τεκμηριωθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο νέου μείζονος καρδιαγγειακού συμβάματος. Επίσης, σύσταση για εφαρμογή συνεχούς αερόβιας άσκησης μέτριας έντασης. Δύναται να συνδυαστεί με άσκηση αντιστάσεων, βάσει ανοχής. Επί εγκατεστημένης περιφερικής αρτηριακής νόσου, σύσταση για πρόγραμμα βάδισης υπό επίβλεψη ή κατ' οίκον, με άσκηση μέχρι την εμφάνιση σχεδόν μέγιστης διαλείπουσας χωλότητας. Αποφυγή καπνίσματος/έκθεσης στον καπνό. Επαρκής και ποιοτικός ύπνος, συνήθως 7–9 ώρες για τους ενήλικες.

Συνολικά, η πρόληψη του ΚΝΜΣ απαιτεί μία ολιστική και διεπιστημονική προσέγγιση, η οποία θα πρέπει να ξεκινά πρώιμα, ήδη πριν την ενηλικίωση του ατόμου, συνδυάζοντας οργανωμένες πολιτικές δημόσιας υγείας με την καλλιέργεια και την ενίσχυση της ατομικής ευθύνης. Ακόμη όμως και σε προχωρημένα στάδια του ΚΝΜΣ απαιτείται επαγρύπνηση και εφαρμογή στρατηγικών υγείας πέραν της κλασικής θεραπευτικής προσέγγισης.

8. Προκλήσεις & Μελλοντικές Κατευθύνσεις

Η σημασία της αναγνώρισης καθώς και της έγκαιρης εφαρμογής μέτρων για τον περιορισμό του επιπολασμού του ΚΝΜΣ είναι αδιαμφισβήτητη. Ωστόσο, τόσο στον τομέα της πρόληψης όσο και στον τομέα της διαχείρισης των ασθενών με ΚΝΜΣ συναντώνται πλήθος περιορισμών και προβλημάτων (Εικόνα 6):

- Έλεγχος σε πρώιμη ηλικία: Ο έλεγχος των ατόμων για την παρουσία ΚΝΜΣ σε πρώιμη ηλικία θα μπορούσε να αποβεί ιδιαίτερα ωφέλιμος με σκοπό την έγκαιρη αναγνώριση παραγόντων που σχετίζονται με το σύνδρομο.[67] Ωστόσο, λόγω έλλειψης οικονομοτεχνικών δεδομένων και περιορισμένης εμπειρίας στην εφαρμογή αντίστοιχων μέτρων σε πολλά συστήματα υγείας ανά τον κόσμο, δεν συστήνεται σήμερα ο συγκεκριμένος προληπτικός έλεγχος από οργανισμούς και φορείς.
- Έλεγχος παραγόντων κινδύνου στην ενήλικη ζωή: Η παχυσαρκία συχνά υποδιαγιγνώσκεται, κάτι που συνιστά σημαντικό ανασταλτικό παράγοντα στην έγκαιρη διάγνωση του ΚΝΜΣ.[68] Καθώς ο ΔΜΣ δεν αντανακλά με ακρίβεια την σύσταση σε λίπος του ανθρώπινου οργανισμού, απαραίτητη είναι και η αναφορά στην περίμετρο μέσης, κάτι το οποίο συχνά παραλείπεται.[69]. Ένας άλλος σημαντικός περιοριστικός παράγοντας είναι η απουσία ομοφωνίας σχετικά με τη συχνότητα που θα πρέπει ο ενήλικος πληθυσμός να ελέγχεται για την παρουσία παραγόντων που σχετίζονται με το ΚΝΜΣ, όπως ΑΥ, παχυσαρκία, ΣΔ και ΧΝΝ. Τέλος, όσον αφορά στην έγκαιρη διάγνωση της ΧΝΝ, ο μη συχνός έλεγχος και υπολογισμός της κάθαρσης κρεατινίνης, και ιδιαίτερα η μη συστηματική χρήση του uACR, συνιστούν σημαντικούς περιορισμούς.[5]
- Έλεγχος για ύπαρξη υποκλινικής ΚΑΝ και νεφρικής νόσου: Η υποκλινική ΚΑΝ, είτε με την μορφή της ΚΑ είτε της στεφανιαίας νόσου, υποδιαγιγνώσκεται ευρέως.[70] Η εκτεταμένη χρήση των βιοδεικτών για την ανίχνευση της ΚΑ (BNP και NT-proBNP) καθώς και το CAC score, μπορούν να συνδράμουν αλλά δεν συνοδεύονται από αποδεδειγμένα οικονομοτεχνικά οφέλη, με συνέπεια να μην προτείνεται έως σήμερα η γενικευμένη χρήση τους από τους διεθνείς οργανισμούς.[71] Παράλληλα, παρόλο που υπάρχει στενή σύνδεση της ΚΑ με την νεφρική ανεπάρκεια, αυτή η αμφίδρομη σχέση δεν τονίζεται επαρκώς στις κατευθυντήριες οδηγίες, και παράλληλα με την αδράνεια των ιατρών, οδηγούν σε σημαντικά ποσοστά υποδιάγνωσης της νεφρικής βλάβης. Επίσης, τα κριτήρια της KDIGO για τη διάγνωση της νεφρικής νόσου δεν είναι ευρέως γνωστά στην Καρδιολογική κοινότητα, ενώ πιθανώς θα μπορούσαν να συνδράμουν σημαντικά στην έγκαιρη διάγνωση της ΧΝΝ.[26] Σημαντικό περιοριστικό ρόλο διαδραματίζουν επίσης η ανεπαρκής ανάπτυξη και εφαρμογή προγραμμάτων πρόληψης σε επίπεδο πρωτοβάθμιας φροντίδας, καθώς και η έλλειψη αποτελεσματικής διασύνδεσής της με τις ιατρικές ειδικότητες ενδιαφέροντος.

- Κοινωνικοί φραγμοί και περιορισμοί: Κοινωνικοί φραγμοί και περιορισμοί ασκούν σημαντική επίδραση στη σχετιζόμενη με το ΚΝΜΣ ποιότητα ζωής. Παράγοντες όπως ο ρατσισμός, η κοινωνική απομόνωση, η οικονομική εξαθλίωση, η ανεργία, η περιβαλλοντική ρύπανση καθώς και η επηρεασμένη ψυχική υγεία σχετίζονται στενά με όλες τις παραμέτρους του ΚΝΜΣ.[5,72] Κατά συνέπεια, κύριο μέλημα της Πολιτείας οφείλει να είναι η καθιέρωση και εφαρμογή προγραμμάτων κοινωνικής και οικονομικής πολιτικής που θα μπορέσουν να τροποποιήσουν τους ανωτέρω επιβαρυντικούς παράγοντες.

  Παρά, όμως, τις σημαντικές προκλήσεις που εξακολουθούν να υφίστανται σε επίπεδο πρόληψης, έγκαιρης διάγνωσης και συνολικής διαχείρισης του ΚΝΜΣ, οι ταχύτατες εξελίξεις στη φαρμακευτική έρευνα, τη βιοτεχνολογία και την ψηφιακή ιατρική διαμορφώνουν ένα ιδιαίτερα ελπιδοφόρο πεδίο μελλοντικών παρεμβάσεων και καινοτόμων θεραπευτικών στρατηγικών:



Εικόνα 6. Προκλήσεις, περιορισμοί και μελλοντικές κατευθύνσεις στην διαχείριση του καρδιο-νεφρο-μεταβολικού συνδρόμου.

Συντομογραφίες:
CAC: coronary artery calcium, **ΚΝΜΣ:** καρδιο-νεφρο-μεταβολικό σύνδρομο, **ΚΑ:** καρδιακή ανεπάρκεια.

- **Νεότερες θεραπείες:** Νεότερες θεραπείες αναμένεται να προσφέρουν ακόμη μεγαλύτερο όφελος στην διαχείριση των ασθενών με ΚΝΜΣ. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρατηρείται γύρω από τον τομέα της παχυσαρκίας, όπου ποικίλα[5] νέα μόρια, ιδίως της ομάδας των GLP1-RAs, βρίσκονται σε προχωρημένη φάση ανάπτυξης και κλινικών δοκιμών.[6] Αναμένεται επίσης με ιδιαίτερο ενδιαφέρον η ανάπτυξη θεραπειών βασισμένων στο εντερικό μικροβίωμα.[73]
- **Big data – τεχνητή νοημοσύνη:** Η τεχνητή νοημοσύνη με όλες τις εφαρμογές της ήδη κατέχει πρωταγωνιστικό ρόλο και αναμένεται να επικρατήσει ακόμη περισσότερο τις ερχόμενες δεκαετίες. Η ψηφιοποίηση των δεδομένων υγείας των εκάστοτε πληθυσμών οφείλει να αποτελεί σημαντική προτεραιότητα όλων των συστημάτων υγείας, καθώς θα συμβάλει καθοριστικά στην ανάπτυξη και προαγωγή των προγραμμάτων πρόληψης, ιδίως σε πρωτοβάθμιο επίπεδο.
- **Ανάπτυξη κλινικών βαθμολογιών κινδύνου:** Η ανάπτυξη τέτοιων βαθμολογιών κινδύνου θα μπορούσε να διευκολύνει ακόμη περισσότερο την έγκαιρη διάγνωση και την ορθότερη διαχείριση των ασθενών με ΚΝΜΣ.[5] Οι παράγοντες που θα πρέπει να αξιολογηθούν σε αντίστοιχες βαθμολογίες θα πρέπει να προκύπτουν από ανάλυση δεδομένων προερχόμενων από τον εκάστοτε πληθυσμό τον οποίο αφορούν. Ενδεχομένως νέοι δείκτες, όπως διάφορες κυτταροκίνες, μεταβολίτες, μικρο-RNA ή εξωσόμια (exosomes) να αποτελέσουν σημαντικά όπλα στην δημιουργία τέτοιων προγνωστικών παραμέτρων, πέραν των κλασικών τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου. Υπό το πρίσμα της ραγδαίας εξάπλωσης της τεχνητής νοημοσύνης, η ικανότητα αξιολόγησης και η συστηματική χρήση αντίστοιχων εργαλείων πρόκειται να αποτελέσουν αναπόσπαστο κομμάτι της καθημερινής πρακτικής, ενισχύοντας σημαντικά την αποτελεσματικότητα στον τομέα της Προληπτικής Υγείας.
- **Γενετικός έλεγχος – πολυγονιδιακές βαθμολογίες κινδύνου (polygenic risk scores, PRS):** Εκτεταμένες μελέτες με DNA sequencing (genome-wide association studies, GWAS) έχουν οδηγήσει στην ανάπτυξη πολυγονιδιακών βαθμολογιών κινδύνου (PRS) που εμπεριέχουν και αξιολογούν συγκεκριμένους πολυμορφισμούς σχετιζόμενους με παράγοντες του ΚΝΜΣ, όπως η παχυσαρκία, ο ΣΔ, η δυσλιπιδαιμία, η στεφανιαία νόσος, η χρόνια νεφρική και η ηπατική νόσος.[74] Η κλινική τους αξία είναι σημαντική, καθώς τεκμηριώνεται ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των PRS και της αυξημένης πιθανότητας εμφάνισης των μεταβολικών διαταραχών που συνθέτουν το ΚΝΜΣ ωστόσο χρειαζόμαστε περισσότερα δεδομένα για την ευρεία εφαρμογή τους.[74]

9. Συμπεράσματα

Το ΚΝΜΣ δεν συνιστά σύνδρομο με την κλασική περιγραφή του όρου, αλλά μία προσπάθεια συστηματοποίησης των νοσημάτων που γνωρίζουν επιδημική έξαρση κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών, όπως η ΚΑΝ, ο ΣΔ και η παχυσαρκία, και είναι άρρηκτα συνδεδεμένα μεταξύ τους, έχοντας κοινή παθοφυσιολογική βάση. Η προσπάθεια αυτή στοχεύει πρωτίστως στην ολιστική διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών, αναγνωρίζοντας την αναγκαιότητα διεπιστημονικής συνεργασίας στην καθημερινή κλινική πράξη, με απώτερο σκοπό τη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας των ασθενών. Η διαγνωστική προσέγγιση είναι πολυεπίπεδη, ενώ η θεραπευτική διαχείριση απαιτεί την προσεκτική αξιολόγηση των συννοσηροτήτων και τη στενή παρακολούθηση των ασθενών, η οποία βέβαια διαφοροποιείται σημαντικά ανάλογα με το στάδιο του ΚΝΜΣ. Το παρόν κείμενο ομοφωνίας ειδικών εκ μέρους της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας αποτελεί την πρώτη επίσημη προσπάθεια -από αναγνωρισμένη ιατρική εταιρεία σε εθνικό επίπεδο - ανάδειξης του ΚΝΜΣ ως μία σύγχρονη πραγματικότητα στον τομέα της υγείας, με στόχο την επαγρύπνηση της ιατρικής κοινότητας, και ιδιαίτερα των καρδιολόγων, αλλά και τον προβληματισμό αυτής για την ανάγκη διεπιστημονικής προσέγγισης των ασθενών και της οργάνωσης σχετικών τμημάτων στις μονάδες υγείας για τη βέλτιστη διαχείριση των ασθενών με ΚΝΜΣ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants. Lancet 2024;404:2077-2093.
2. GBD 2021 Adult BMI Collaborators. Global, regional, and national prevalence of adult overweight and obesity, 1990-2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet 2025;405:813-838.
3. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks 2023 Collaborators. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors in 204 Countries and Territories, 1990-2023. J Am Coll Cardiol 2025;86:2167-2243.
4. 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.
5. 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.
6. Romeo S, Vidal-Puig A, Husain M et al. Clinical staging to guide management of metabolic disorders and their sequelae: a European Atherosclerosis Society consensus statement. Eur Heart J 2025;46:3685-3713.
7. Neeland IJ, Ross R, Despres JP et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:715-725.
8. Theodorakis N, Nikolaou M. From Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome to Cardiovascular-Renal-Hepatic-Metabolic Syndrome: Proposing an Expanded Framework. Biomolecules 2025;15:213.
9. Boden G. Obesity and free fatty acids. Endocrinol Metab Clin North Am 2008;37:635-46, viii-ix.
10. Boden G. Obesity, insulin resistance and free fatty acids. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2011;18:139-43.
11. Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD et al. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. Nature 2002;415:339-43.
12. Kadowaki T, Maegawa H, Watada H et al. Interconnection between cardiovascular, renal and metabolic disorders: A narrative review with a focus on Japan. Diabetes Obes Metab 2022;24:2283-2296.
13. Marassi M, Fadini GP. The cardio-renal-metabolic connection: a review of the evidence. Cardiovasc Diabetol 2023;22:195.
14. Lim HS, MacFadyen RJ, Lip GY. Diabetes mellitus, the renin-angiotensin-aldosterone system, and the heart. Arch Intern Med 2004;164:1737-48.
15. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. Circ Res 2010;107:1058-70.
16. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced glycation end products and diabetic complications. Korean J Physiol Pharmacol 2014;18:1-14.
17. Franks PW, Cefalu WT, Dennis J et al. Precision medicine for cardiometabolic disease: a framework for clinical translation. Lancet Diabetes Endocrinol 2023;11:822-835.
18. Rajagopalan S, Brook RD, Salerno P et al. Air pollution exposure and cardiometabolic risk. Lancet Diabetes Endocrinol 2024;12:196-208.
19. Cordova R, Viallon V, Fontvieille E et al. Consumption of ultra-processed foods and risk of multimorbidity of cancer and cardiometabolic diseases: a multinational cohort study. Lancet Reg Health Eur 2023;35:100771.
20. Aggarwal R, Ostrominski JW, Vaduganathan M. Prevalence of Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome Stages in US Adults, 2011-2020. JAMA 2024;331:1858-1860.

21. Xu T, Wei J, Xu M et al. Cardiovascular-kidney-metabolic syndrome stages and increased risk of all-cause and cause-specific mortality in UK Biobank. Am J Prev Cardiol 2026;25:101369.
22. Cases A, Broseta JJ, Marques M et al. Cardiovascular-kidney-metabolic syndrome definition and its role in the prevention, risk staging, and treatment. An opportunity for the Nephrology. Nefrologia (Engl Ed) 2024;44:771-783.
23. Tsai MK, Kao JT, Wong CS et al. Cardiovascular-kidney-metabolic syndrome and all-cause and cardiovascular mortality: A retrospective cohort study. PLoS Med 2025;22:e1004629.
24. Chen Y, Wu X, Long T et al. Prevalence and Mortality Association of Different Stages of Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome. JACC Adv 2025;4: 101843.
25. Saemann M, Biesiada A, Smatana M, Liebermann N. Cardio-renal-metabolic (CRM): Call for action for European Guidelines for Primary Care Physicians. J Prim Care Community Health 2025;16: 21501319251379732.
26. Stevens PE, Levin A, Bilous RW et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International 2024;105:S117-S314.
27. Bajaj M, McCoy RG, Balapattabi K et al. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2026. Diabetes Care 2026;49:S27-S49.
28. Jones DW, Ferdinand KC, Taler SJ et al. 2025 AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/ AMA/ASPC/ NMA/ PCNA/ SGIM Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2025;152:e114-e218.
29. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. European Heart Journal 2024;45:3912-4018.
30. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021;42:3599-3726.
31. Michas G, Alexanian I, Ntali G, Tzanela M, Trikas A. Establishing a cardiometabolic outpatient department in Greece: a roadmap for multidisciplinary care. Hellenic J Cardiol 2024;80:112-115.
32. Koufakis T, Vlahakos D, Vlachopoulos C et al. Definition, Classification, Diagnosis, and Management of an Emerging Threat: Cardio-Renal-Metabolic Syndrome. Am J Cardiovasc Drugs 2026;26:11-19.
33. Sebastian SA, Padda I, Johal G. Long-term impact of mediterranean diet on cardiovascular disease prevention: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Curr Probl Cardiol 2024;49:102509.
34. Filippou CD, Thomopoulos CG, Konstantinidis DG et al. Effect of DASH vs. mediterranean diet accompanied by a salt restriction on metabolic syndrome and cardiometabolic risk factors in adults with high normal blood pressure or grade 1 hypertension: secondary analyses of a randomized controlled trial. Hellenic J Cardiol 2025;85:24-37.
35. Lo KB, Gul F, Ram P et al. The Effects of SGLT2 Inhibitors on Cardiovascular and Renal Outcomes in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cardiorenal Med 2020;10:1-10.
36. Giugliano D, Longo M, Scappaticcio L, Bellastella G, Maiorino MI, Esposito K. SGLT-2 inhibitors and cardiorenal outcomes in patients with or without type 2 diabetes: a meta-analysis of 11 CVOTs. Cardiovasc Diabetol 2021;20:236.
37. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Longo M, Chiodini P, Esposito K. GLP-1 receptor agonists for prevention of cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: An updated meta-analysis including the REWIND and PIONEER 6 trials. Diabetes Obes Metab 2019;21:2576-2580.
38. 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.
39. Díaz-Trastoy O, Villar-Taibo R, Sifontes-Dubón M et al. GLP1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor combination: an effective approach in real-world clinical practice. Clin Ther 2020;42:e1-12.
40. Xu R, Liu B, Zhou X. Comparison of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter Protein-2 Inhibitors on Treating Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease or Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis: Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. Endocr Pract 2025;31:521-535.
41. Li M, Lin H, Yang Q et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. Sleep 2025;48: zsae280.
42. 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.
43. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. Eur Heart J 2022;43:474-484.
44. Chiu N, Aggarwal R, Bakris GL, Pitt B, Bhatt DL. Generalizability of FIGARO-DKD and FIDELIO-DKD Trial Criteria to the US Population Eligible for Finerenone. J Am Heart Assoc 2022;11:e025079.
45. Jung CY, Yun HR, Park JT et al. Association of coronary artery calcium with adverse cardiovascular outcomes and death in patients with chronic kidney disease: results from the KNOW-CKD. Nephrol Dial Transplant 2023;38:712-721.
46. Matsushita K, Sang Y, Ballew SH et al. Subclinical atherosclerosis measures for cardiovascular prediction in CKD. J Am Soc Nephrol 2015;26:439-47.
47. Malik S, Zhao Y, Budoff M et al. Coronary artery calcium score for long-term risk classification in individuals with type 2 diabetes and metabolic syndrome from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis JAMA Cardiol. 2017;2:1332-1340.
48. Banach M, Reiner Z, Surma S et al. 2024 Recommendations on the Optimal Use of Lipid-Lowering Therapy in Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Following Acute Coronary Syndromes: A Position Paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). Drugs 2024;84:1541-1577.

49. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2021;385:2252-2263.
50. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2020;383:2219-2229.
51. 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.
52. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. N Engl J Med 2023;389:2221-2232.
53. Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA et al. Semaglutide in Patients with Obesity-Related Heart Failure and Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2024;390:1394-1407.
54. Kosiborod MN, Abildstrom 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.
55. Packer M, Zile MR, Kramer CM et al. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. N Engl J Med 2025;392:427-437.
56. 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: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal 2023;44:3627-3639.
57. Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M et al. Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med 2024;391:1475-1485.
58. Bonaca MP, Catarig AM, Houlind K et al. Semaglutide and walking capacity in people with symptomatic peripheral artery disease and type 2 diabetes (STRIDE): a phase 3b, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2025;405:1580-1593.
59. Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM et al. Life's Essential 8: Updating and Enhancing the American Heart Association's Construct of Cardiovascular Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. Circulation 2022;146:e18-e43.
60. Sebastian SA, Shah Y, Paul H, Arsene C. Life's Essential 8 and the risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol 2025;32:358-373.
61. Huang M, Fu R, Zhao X, Liu T, Li X, Jiang W. Life's Essential 8 and progression of cardiometabolic multimorbidity trajectory: a prospective study of UK Biobank. Eur J Prev Cardiol 2025:zwaf247.
62. Shahid I, Philip J, Avenatti E et al. Lifestyle Interventions in Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome JACC: Advances Expert Panel. JACC Adv 2025;4:101788.
63. Papadakis Z. Exercise in CKM syndrome progression: a stage-specific approach to cardiovascular, metabolic, and renal health. Cardiovasc Diabetol 2025;24:462.
64. Nadolsky K, Garvey WT, Agarwal M et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Algorithm for the Evaluation and Treatment of Adults with Obesity/Adiposity-Based Chronic Disease - 2025 Update. Endocr Pract 2025;31:1351-1394.
65. Delgado-Lista J, Alcala-Diaz JF, Torres-Pena JD et al. Long-term secondary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet and a low-fat diet (CORDIOPREV): a randomised controlled trial. Lancet 2022;399:1876-1885.
66. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. N Engl J Med 2018;378:e34.
67. Carrillo-Larco RM, Guzman-Vilca WC, Bernabe-Ortiz A. Cardiometabolic risk profile of young and old adults with diabetes: Pooled, cross-sectional analysis of 42 national health surveys. Prim Care Diabetes 2023;17:643-649.
68. Laddu D, Neeland IJ, Carnethon M et al. Implementation of Obesity Science Into Clinical Practice: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 2024;150:e7-e19.
69. Moltrer M, Pala L, Cosentino C, Mannucci E, Rotella CM, Cresci B. Body mass index (BMI), waist circumference (WC), waist-to-height ratio (WHtR) e waist body mass index (wBMI): Which is better? Endocrine 2022;76:578-583.
70. Fang M, Wang D, Tang O et al. Subclinical Cardiovascular Disease in US Adults With and Without Diabetes. J Am Heart Assoc 2023;12:e029083.
71. Cheong BYC, Wilson JM, Spann SJ, Pettigrew RI, Preventza OA, Muthupillai R. Coronary artery calcium scoring: an evidence-based guide for primary care physicians. J Intern Med 2021;289:309-324.
72. Li J, Lei L, Wang W et al. Social Risk Profile and Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome in US Adults. J Am Heart Assoc 2024;13:e034996.
73. Gabriel CL, Ferguson JF. Gut Microbiota and Microbial Metabolism in Early Risk of Cardiometabolic Disease. Circ Res 2023;132:1674-1691.
74. O'Sullivan JW, Ashley EA, Elliott PM. Polygenic risk scores for the prediction of cardiometabolic disease. Eur Heart J 2023;44:89-99.



Ποταμιάνου 6, 11528 Αθήνα
Τηλ.: 210 7258006 | Fax: 210 7226139
E-mail: info@hcs.gr

www.hcs.gr