



Кардиоваскулярно-почечно-метаболический синдром — новая концепция ассоциации факторов риска и нарушений обмена в рамках сердечно-сосудистого и почечного континуума. Мнение по проблеме

Арабидзе Г. Г.¹, Мамедов М. Н.²

В 2023г Американская кардиологическая ассоциация впервые официально определила то, что называется кардиоваскулярно-почечно-метаболическим синдромом (КПМ), определяемым как системное заболевание, характеризующееся патофизиологическими взаимодействиями между метаболическими факторами риска, хронической болезнью почек (ХБП) и сердечно-сосудистой системой, приводящее к полиорганной дисфункции и высокому уровню неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Представлены данные на основе патофизиологических механизмов и клинических проявлений, позволивших определить данный синдром при взаимодействии между метаболическими факторами риска, ХБП и сердечно-сосудистой системой, приводящих к полиорганной дисфункции и высокому уровню неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Определена классификация данного синдрома по стадиям, для каждой из которых определены подходы к диагностике и ведению пациентов. Синдром КПМ отражает влияние мультисистемных патофизиологических взаимосвязей, вложенных в многоуровневую социально и клинически детерминированную общность проявлений, слияние которых определяет клинические исходы.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, хроническая болезнь почек, метаболические факторы риска, кардиоваскулярно-почечно-метаболический синдром.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Арабидзе Г. Г.* — д.м.н., доцент, зав. кафедрой терапии и подростковой медицины, ORCID: 0000-0003-3370-3506, Мамедов М. Н. — д.м.н., профессор,

руководитель отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-7131-8049.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): arabidze@mail.ru

АД — артериальное давление, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, БА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ДИ — доверительный интервал, КПМ — кардиоваскулярно-почечно-метаболический синдром, МС — метаболический синдром, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, АНА — Американская кардиологическая ассоциация, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, GLP-1Ra — агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1, RR — относительный риск.

Рукопись получена 26.01.2024

Рецензия получена 10.02.2024

Принята к публикации 19.02.2024



Для цитирования: Арабидзе Г. Г., Мамедов М. Н. Кардиоваскулярно-почечно-метаболический синдром — новая концепция ассоциации факторов риска и нарушений обмена в рамках сердечно-сосудистого и почечного континуума. Мнение по проблеме. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(5):5772. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5772. EDN YQSFCR

Cardiovascular-kidney-metabolic syndrome — a new concept of the association of risk factors and metabolic disorders within the cardiovascular and renal continuum. View on the issue

Arabidze G. G.¹, Mamedov M. N.²

In 2023, the American Heart Association for the first time formally defined cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome as a systemic disease characterized by pathophysiological interactions between metabolic risk factors, chronic kidney disease (CKD), and cardiovascular system, leading to multiple organ dysfunction and a common adverse cardiovascular outcomes. Data are presented based on the pathophysiological mechanisms and clinical manifestations that made it possible to define this syndrome through the interaction between metabolic risk factors, CKD and the cardiovascular system, leading to multiple organ dysfunction and a high level of adverse cardiovascular outcomes. A classification of this syndrome into stages has been determined, for each of which approaches to the diagnosis and management of patients have been defined. CKM syndrome reflects the influence of multisystem pathophysiological relationships embedded in a multi-level socially and clinically determined community of manifestations, the fusion of which specifies clinical outcomes.

Keywords: cardiovascular diseases, chronic kidney disease, metabolic risk factors, cardiovascular-kidney-metabolic syndrome.

Relationships and Activities: none.

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Arabidze G. G.* ORCID: 0000-0003-3370-3506, Mamedov M. N. ORCID: 0000-0001-7131-8049.

*Corresponding author: arabidze@mail.ru

Received: 26.01.2024 **Revision Received:** 10.02.2024 **Accepted:** 19.02.2024

For citation: Arabidze G. G., Mamedov M. N. Cardiovascular-kidney-metabolic syndrome — a new concept of the association of risk factors and metabolic disorders within the cardiovascular and renal continuum. View on the issue. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(5):5772. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5772. EDN YQSFCR

Ключевые моменты

- Показано, что сочетание метаболических факторов риска и хронической болезни почек в рамках представленного кардиоваскулярно-почечно-метаболического синдрома тесно связано с риском неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных исходов.
- Представлен патогенетический механизм развития данного синдрома и предлагается клинико-лабораторная классификация данного синдрома с выделением стадий его развития и эффективного подхода к терапии.
- Алгоритмы риска, отражающие многочисленные неблагоприятные сердечно-сосудистые и почечные исходы, которые часто встречаются у пациентов с кардиоваскулярно-почечно-метаболическим синдромом, могут помочь лучше нацелить терапию на те субпопуляции, на которых она будет иметь наибольший эффект.

Key messages

- The combination of metabolic risk factors and chronic kidney disease within the cardiovascular-kidney-metabolic syndrome has been shown to be closely associated with the risk of adverse cardiovascular and renal outcomes.
- The pathogenesis of this syndrome is presented and its clinical and laboratory classification is proposed, highlighting the development stages and an effective approach to therapy.
- Risk algorithms that reflect the multiple adverse cardiovascular and renal outcomes that are common in patients with cardiovascular-kidney-metabolic syndrome can help better target therapy to proper subpopulations.

Метаболический синдром (МС) по определению не является заболеванием, а представляет собой совокупность отдельных метаболических факторов риска (ФР). Известно, что МС представляет собой распространенное клиническое состояние в странах, где преобладают ожирение и так называемые западные (нездоровые) модели питания. В 2001г III группа по лечению взрослых Национальной образовательной программы по холестерину определила МС как ≥ 3 ФР, возникающих вместе: абдоминальное ожирение, атерогенная дислипидемия, гипертензия и резистентность к инсулину [1]. Международная федерация диабета определила МС как центральное ожирение в дополнение к любым двум из следующих признаков: повышенному уровню триглицеридов (ТГ), низкому уровню холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), гипертензии и повышенному уровню глюкозы в плазме натощак [1]. Текущее определение Американской кардиологической ассоциации (АНА) [2]: "наличие МС определяется если имеются ≥ 3 из следующих признаков: (1) окружность талии $\geq 88/102$ см у женщин/мужчин (или при азиатском происхождении, $\geq 80/90$ см у женщин/мужчин); (2) ХС ЛВП $< 1,0$ ммоль/л для мужчин и $< 1,3$ ммоль/л для женщин; (3) ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л; (4) повышенное артериальное давление (АД) (систолическое АД ≥ 130 мм рт.ст. и/или диастолическое АД ≥ 80 мм рт.ст. и/или прием антигипертензивных препаратов); и (5) уровень глюкозы в крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л".

В известном метаанализе, опубликованном в 2010г, МС был связан с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (относительный риск

(RR): 2,35; 95% доверительный интервал (ДИ): 2,02-2,73), смертностью от ССЗ (RR: 2,40; 95% ДИ: 1,87-3,08), смертностью от всех причин (RR: 1,58; 95% ДИ: 1,39-1,78), с развитием инфаркта миокарда (RR: 1,99; 95% ДИ: 1,61-2,46) и инсульта (RR: 2,27; 95% ДИ: 1,80-2,85). У пациентов с МС, но без диабета сохранялся высокий сердечно-сосудистый риск [3]. В более позднем исследовании, опубликованном в 2020г, МС был связан с более высоким риском возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий, сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин, но не был связан с более высоким риском инфаркта миокарда или инсульта. По сравнению с участниками без МС, многомерное RR (95% ДИ) среди участников с МС составило 1,32 (1,01-1,74) для серьезных сердечно-сосудистых событий; 1,64 (1,03-2,60) для сердечно-сосудистой смертности и 1,45 (1,17-1,80) для смертности от всех причин. Величина ассоциаций отдельных компонентов МС была аналогична предсказанной для МС. Кроме того, для каждого дополнительного признака составляющих МС частота серьезных сердечно-сосудистых событий относительно увеличивалась на 22% (RR 1,22; 95% ДИ: 1,09-1,36) [4].

Ссылаясь на сильную ассоциацию между болезнями сердца, болезнями почек, диабетом 2 типа и ожирением, АНА впервые официально рекомендовала расширить понятие МС, назвав его **кардиоваскулярно-почечно-метаболическим синдромом (КПМ)**.

В кратком представлении данного синдрома, опубликованном в октябре 2023г [2], авторы заявляют, что "сочетание метаболических ФР и хронической болезни почек в рамках КПМ тесно связано с риском неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных исходов". В этом научном заявлении АНА используются взаимосвязи основных рекомендаций, а также обзор научной литературы, чтобы обобщить

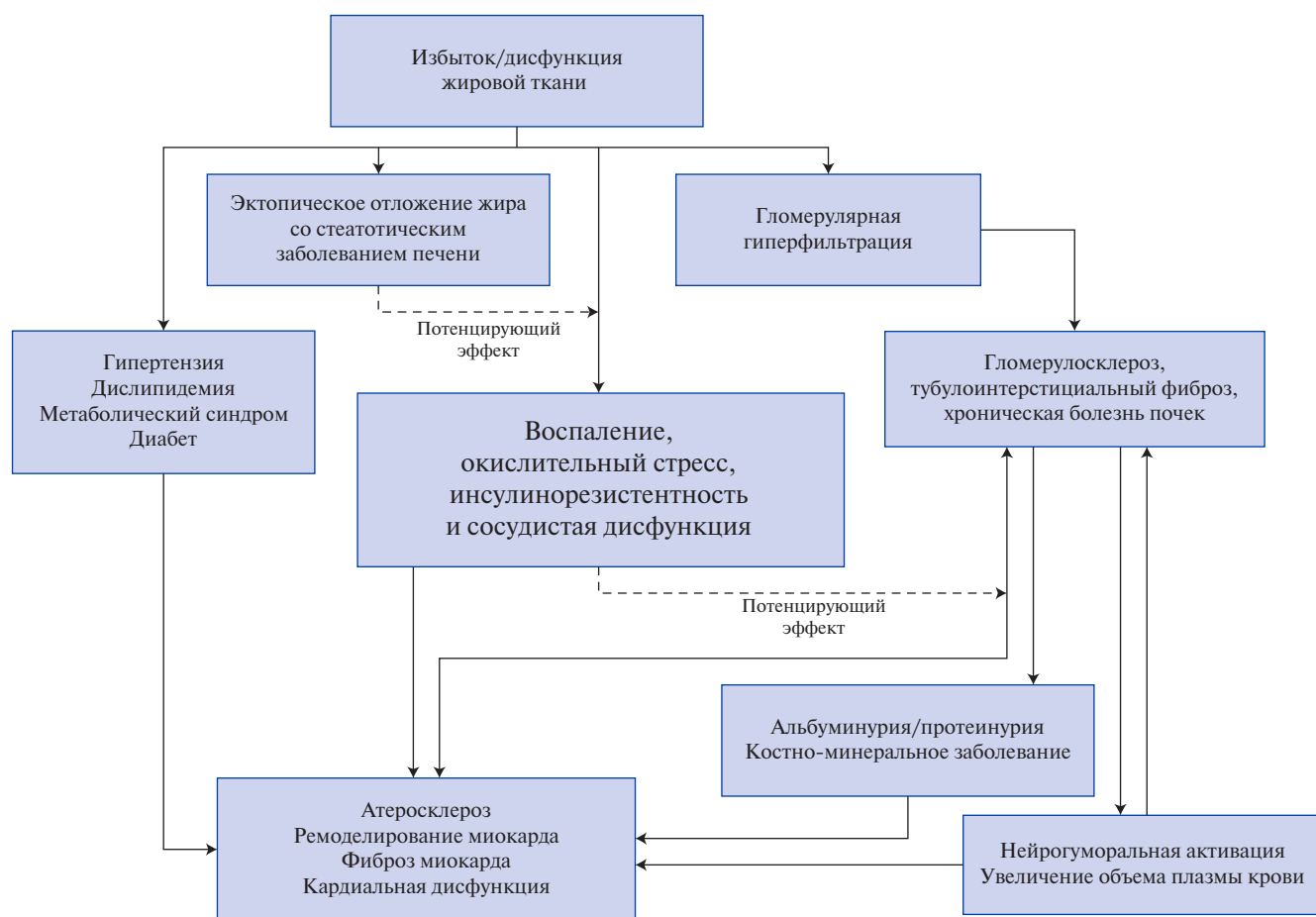


Рис. 1. Схема КМП.

Примечание: КМП чаще всего возникает из-за избытка жировой ткани, дисфункции жировой ткани с развитием метаболически ассоциированной жировой болезни печени или того и другого с порочным кругом прогрессирования атеросклероза, ремоделирования миокарда, фиброза, кардиальной дисфункции, васкулярной дисфункции, гломерулосклероза, тубулоинтерстициального фиброза, ХБП, за счет усиления воспаления, оксидативного стресса, дислипидемии, гипертонии, резистентности к инсулину и диабету, каждый из которых вносит существенный вклад в развитие данных процессов [2].

данные и фундаментальные пробелы, связанные с наукой, скринингом, профилактикой и лечением КМП. Авторы отмечают, что ухудшение здоровья сердечно-сосудистой системы, почек и метаболические нарушения является основным фактором, определяющим преждевременную заболеваемость и смертность. Следовательно, разработка комплексных стратегий по их улучшению на протяжении всей жизни является ключевым приоритетом клинической практики и общественного здравоохранения. Растущее число препаратов с полезными метаболическими эффектами, эффектами на почки, которые дополнительно улучшают исходы ССЗ, открывает перспективы для будущего лечения КМП.

Синдром КМП определяется как системное заболевание, характеризующееся патофизиологическим взаимодействием между метаболическими ФР, хронической болезнью почек (ХБП) и сердечно-сосудистой системой, приводя к полиорганной дисфункции и высокому уровню неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [2, 5].

Синдром КМП включает как лиц с риском ССЗ из-за наличия метаболических ФР, ХБП или того и другого, так и лиц с существующими ССЗ, которые потенциально связаны с метаболическими ФР или ХБП или осложняют их.

По мнению экспертов Американской ассоциации по изучению заболеваний печени и Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), синдром КМП чаще всего возникает из-за избытка жировой ткани, дисфункции жировой ткани или того и другого.

Воспаление, окислительный стресс, инсулинорезистентность и сосудистая дисфункция выделены как центральные процессы, приводящие к развитию метаболических ФР, прогрессированию заболеваний почек, потенцированию сердечно-почечных взаимодействий и развитию ССЗ. Метаболические ФР и ХБП дополнительно предрасполагают к ССЗ несколькими прямыми и косвенными путями, включая потенцируемые MASLD/МАЖБП — метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (рис. 1) [2, 6].

Механизмы повреждения сосудов, сердца и почек, связанные с этими процессами, можно в общих чертах классифицировать как гемодинамические, метаболические, воспалительные и фиброзные. Гипергликемия вызывает клубочковую гиперфильтрацию и гипертензию — гемодинамические механизмы, которые, как уже давно признано, инициируют и усиливают повреждение почек. Наряду с ожирением и системной гипертензией, клубочковая гемодинамика и повреждение артерий вызываются явным стрессом и повреждением эндотелия, которые способствуют как атеросклерозу, так и гломерулосклерозу [7, 8]. Гипертония и ожирение также являются основными этиологическими факторами, лежащими в основе развития гипертрофии левого желудочка и сердечной недостаточности (СН) [8].

Гипергликемия при сахарном диабете 2 типа инициирует ряд внутриклеточных процессов, которые способствуют повреждению почек и сосудов посредством воспаления и фиброза [7].

Признаки ХБП, альбинурии, низкой скорости клубочковой фильтрации или того и другого связаны с прогрессирующим увеличением риска крупных атеросклеротических сосудистых событий и сердечно-сосудистых событий, а также смерти от ССЗ. Следовательно, наиболее распространенными причинами смерти лиц с диабетом и ХБП являются СН и атеросклеротические ССЗ (АССЗ), и только ~10% пациентов с ХБП доживают до почечной недостаточности [9]. ХБП и диабет с большей вероятностью спровоцируют заболевание периферических артерий ниже колена, реваскуляризацию которых часто труднее провести, и они связаны с большим количеством ишемических повреждений. ХБП также приводит к анемии и нарушениям костного и минерального обмена, которые усугубляют ССЗ. Снижение способности переносить кислород увеличивает потребность миокарда и может усугубить СН [10]. СН может снижать скорость клубочковой фильтрации в результате нарушения сердечного выброса, высокого венозного давления, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической нервной системы [10].

Авторы выделяют четыре стадии синдрома КПМ [2]:

Стадия 0. На этом этапе ФР КПМ отсутствуют, и цель состоит в том, чтобы предотвратить синдром КПМ (особенно, нездоровое увеличение веса) путем достижения и поддержания идеального здоровья на основе 8 рекомендаций АНА Life's Essential [11]. Взрослые на этой стадии должны проходить обследование каждые 3–5 лет для оценки уровня липидов, АД и уровня сахара в крови.

Стадия 1. На этой стадии присутствует избыточный вес, абдоминальное ожирение или дисфункция жировой ткани (клинически проявляющаяся в виде

нарушения толерантности к глюкозе или предиабета) без других метаболических ФР или ССЗ [2]. Лечение включает в себя поддержку изменений в здоровом образе жизни (здоровое питание и регулярная физическая активность) с целью снижения веса как минимум на 5% и устранения непереносимости глюкозы, если это необходимо [12]. Рекомендуется проводить скрининг взрослых с КПМ 1 стадии каждые 2–3 года для оценки АД, уровня ТГ, холестерина и сахара в крови. Критериями на этой стадии будут индекс массы тела ≥ 25 кг/м² (или ≥ 23 кг/м² при азиатском происхождении); окружность талии $\geq 88/102$ см у женщин/мужчин (или при азиатском происхождении $\geq 80/90$ см у женщин/мужчин) и/или уровень глюкозы в крови натощак $\geq 5,5$ – $6,8$ ммоль/л или уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) от 5,7% до 6,4% [2].

Стадия 2. Лицо с метаболическими ФР (гипертриглицеридемия ($\geq 1,5$ ммоль/л), гипертензия, МС, диабет) или ХБП с их ежегодным скринингом [2].

Лечение связано с улучшением контроля АД, что заметно снижает риск неблагоприятных исходов ССЗ в зависимости от принимаемой дозы лекарств. Рекомендации поддерживают целевой уровень АД $< 130/80$ мм рт.ст. для всех лиц с добавлением фармакологической терапии к изменению образа жизни, рекомендованному для людей с диабетом, ХБП, возрастом ≥ 65 лет или прогнозируемым 10-летним риском АССЗ $\geq 10\%$ [2]. Хотя диуретики тиазидного типа и блокаторы кальциевых каналов одинаково эффективны, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) должны быть приоритетными у пациентов с диабетом и альбинурией или у пациентов с другими ХБП, учитывая их влияние на предотвращение ухудшения функции почек [13]. У лиц с промежуточным и высоким риском АССЗ терапия статинами умеренно снижает уровень ТГ и снижает риск АССЗ. У лиц с умеренной гипертриглицеридемией (1,5–5,6 ммоль/л), диабетом и сопутствующими ФР икозапент-этил снижает риск сердечно-сосудистых событий [14].

При диабете и/или СН ингибиторы SGLT2 (эмплаглифлозин, дапаглифлозин) снижают риск ухудшения функции почек и, вероятно, являются предпочтительными для пациентов с ХБП [15]. Поскольку рекомендации Американской диабетической ассоциации поддерживают достижение уровня HbA_{1c} $< 7\%$ при диабете, агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1Ra) могут быть предпочтительными у пациентов с выраженной гипергликемией (HbA_{1c} $\geq 9\%$) или при высоких дозах инсулина из-за более сильного воздействия на гликемию [2]. GLP-1R агонисты (лираглутид, семаглутид) могут быть предпочтительными для людей с тяжелым ожирением (индекс массы тела ≥ 35 кг/м²), учитывая их мощное влияние на потерю веса. Использование ингибиторов

АПФ/БРА при протеинурической стадии ХБП, независимо от статуса диабета, связано с замедлением прогрессирования заболевания почек и частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [16].

Стадия 3. На этом этапе описываются лица с субклиническими ССЗ с метаболическими ФР или заболеванием почек, или лица с высоким прогнозируемым риском ССЗ. Субклиническая СН диагностируется по повышенным уровням сердечных биомаркеров (N-концевой промозговой натрийуретический пептид ≥ 125 пг/мл, высокочувствительный тропонин Т ≥ 14 нг/л для женщин и ≥ 22 нг/л для мужчин, высокочувствительный тропонин I ≥ 10 нг/л для женщин и ≥ 12 нг/л для мужчин) или по эхокардиографическим параметрам, при этом их сочетание указывает на самый высокий риск СН [2]. Отмечается высокий риск АССЗ в течение 10 лет и очень высокий риск ХБП 4-5 стадии. Цель состоит в том, чтобы активизировать усилия по предотвращению прогрессирования симптоматических ССЗ и почечной недостаточности. Это может включать увеличение или изменение приема лекарств, а также дополнительное внимание к изменению образа жизни. Измерение кальциевого индекса в коронарных артериях у некоторых взрослых лиц рекомендуется для оценки возможного сужения артерий, когда решения о лечении неясны [2].

Добавление терапии β -блокаторами к ингибиторам АПФ у пациентов с бессимптомной дисфункцией левого желудочка связано с более низкими показателями комбинированной конечной точки в виде смерти или госпитализации по поводу СН [17]. Ингибиторы SGLT2 снижают вероятность госпитализации с СН или смертности от ССЗ, особенно у пациентов с диабетом. При этом комбинированная терапия ингибиторами SGLT2 и GLP-1Ra может оказывать больше влияния на серьезные неблагоприятные сердечные события и проявления СН, чем каждый из препаратов в отдельности [18].

Стадия 4. Синдром КПМ 4 стадии подразделяется на две подкатегории: (4а) отсутствие почечной недостаточности и (4б) с почечной недостаточностью. Включает клинические ССЗ (ишемическую болезнь сердца, СН, инсульт, заболевание периферических артерий, фибрилляцию предсердий) среди лиц с избыточным/дисфункциональным ожирением, другими метаболическими ФР и ХБП [2].

Целью лечения является индивидуализированное лечение ССЗ с учетом состояний синдрома КПМ.

Лечение у пациентов с СН проводится с акцентом на 4 основных компонента терапии: β -блокаторы, ингибиторы рецепторов ангиотензина/неприлизина, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и ингибиторы SGLT2 при сниженной фракции выброса левого желудочка сердца [19]. Использование ингибиторов АПФ/БРА и антагонистов минералокортикоидных рецепторов может быть затруднено при ХБП из-за опасений по поводу гипотензии, гиперкалиемии и ухудшения функции почек [20]. Анализ 6 рандомизированных исследований показал, что одновременное применение ингибиторов SGLT2 снижает риск серьезной гиперкалиемии [21]. GLP-1Ra снижают риск инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смертности у людей с диабетом и вызывают заметную потерю веса (на 12-18%) [22].

Существует неоднородность скорости и степени прогрессирования на разных стадиях КПМ. Прогрессирование по стадиям КПМ связано с повышенным относительным и абсолютным риском ССЗ, почечной недостаточности и смертности. Такие факторы, как генетика, поведенческие факторы и факторы окружающей среды, могут в совокупности серьезно влиять на прогрессирование синдрома КПМ на всех его стадиях [2].

Заключение

По нашему мнению, синдром КПМ отражает влияние мультисистемных патофизиологических взаимосвязей, вложенных в многоуровневую социально и клинически детерминированную общность проявлений, слияние которых определяет клинические исходы. Важно, чтобы клинические исследования включали полный спектр пациентов с синдромом КПМ, при этом имеется особая необходимость включения пациентов с ХБП, которые традиционно были недостаточно представлены в сердечно-сосудистых исследованиях. Усовершенствованные стратегии скрининга КПМ на протяжении всей жизни, особенно, для лиц с самым высоким риском, будут способствовать раннему вмешательству, чтобы избежать прогрессирования синдрома КПМ и снизить риск сердечно-сосудистых событий и почечной недостаточности.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Wang HH, Lee DK, Liu M, et al. Novel Insights into the Pathogenesis and Management of the Metabolic Syndrome. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2020;23(3):189-230. doi:10.5223/pghn.2020.23.3.189.
- Ndumele ChE, 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. 9 Oct. 2023. *Circulation.* 2023;148:1636-64. doi:10.1161/CIR.0000000000001186.
- Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(14):1113-32. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.034.
- Guembe MJ, Fernandez-Lazaro CI, Sayon-Orea C, et al.; for the RIVANA Study Investigators. Risk for cardiovascular disease associated with metabolic syndrome and its components: a 13-year prospective study in the RIVANA cohort. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):195. doi:10.1186/s12933-020-01166-6.
- Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, et al.; on behalf of the American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; and Stroke Council. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143:e984-e1010. doi:10.1161/CIR.0000000000000973.
- Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology.* 2023;78(6):1966-86. doi:10.1097/HEP.0000000000000520.
- Tuttle KR, Agarwal R, Alpers CE, et al. Molecular mechanisms and therapeutic targets for diabetic kidney disease. *Kidney Int.* 2022;102:248-60. doi:10.1016/j.kint.2022.05.012.
- Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, et al. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139:e840-e878. doi:10.1161/CIR.0000000000000664.
- Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics — 2017 update: a report from the American Heart Association [published corrections appear in *Circulation.* 2017;135:e646 and *Circulation.* 2017;136:e196. *Circulation.* 2017;135:e146-e603. doi:10.1161/CIR.0000000000000485.
- Beckman JA, Schneider PA, Conte MS. Advances in revascularization for peripheral artery disease: revascularization in PAD. *Circ Res.* 2021;128:1885-912. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318261.
- Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, et al.; on behalf of the American Heart Association. 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. doi:10.1161/CIR.000000000000107.
- Look AHEAD Research Group; Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the Look AHEAD Trial. *Diabetes Care.* 2007;30:1374-83. doi:10.2337/dc07-0048.
- Wang K, Hu J, Luo T, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality and renal outcomes in patients with diabetes and albuminuria: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43:768-79. doi:10.1159/000489913.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380:11-22. doi:10.1056/NEJMoa1812792.
- EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2022;388:117-27. doi:10.1056/NEJMoa2204233.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2021;99:S1-S87. doi:10.1016/j.kint.2020.11.003.
- Vantrimpont P, Rouleau JL, Wun CC, et al. Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study: SAVE investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:229-36. doi:10.1016/s0735-1097(96)00489-5.
- Wright AK, Carr MJ, Kontopantelis E, et al. Primary prevention of cardiovascular and heart failure events with SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, and their combination in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2022;45:909-18. doi:10.2337/dc21-1113.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [published corrections appear in *Circulation.* 2022;145:e1033, *Circulation.* 2022;146:e185, and *Circulation.* 2023;147:e674]. *Circulation.* 2022;145:e895-e1032. doi:10.1161/CIR.0000000000001063.
- Beldhuis IE, Lam CSP, Testani JM, et al. Evidence-based medical therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction and chronic kidney disease. *Circulation.* 2022;145:693-712. doi:10.1161/circulationaha.121.052792.
- Neuen BL, Oshima M, Agarwal R, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of hyperkalemia in people with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomized, controlled trials. *Circulation.* 2022;145:1460-70. doi:10.1161/circulationaha.121.057736.
- Donato AA. Semaglutide reduced a composite of CV events at 2 years in patients with type 2 diabetes and high CV risk. *Ann Intern Med.* 2017;17:166(2):JC8. doi:10.7326/ACPJC-2017-166-2-008.