



ROMA, 25 - 27 Giugno 2026

IL CONTINUUM CARDIO-NEFRO-METABOLICO

Il punto di vista del nefrologo:
trattamento dell'ipertensione e delle dislipidemie

Stefano Bianchi, Livorno

Prevalence of Hypertension in 1,795 Subjects With Chronic Renal Disease: The Modification of Diet in Renal Disease Study Baseline Cohort

Vardaman M. Buckalew, Jr, MD, Richard L. Berg, MS, Shin-Ru Wang, MS, Jerome G. Porush, MD, Sally Rauch, MS, RD, and Gerald Schulman, MD, and the Modification of Diet in Renal Disease Study Group*

American Journal of Kidney Diseases, Vol 28, No 6 (December), 1996: pp 811-821

Table 6. Logistic Regression Model for Determinants of Blood Pressure Classification

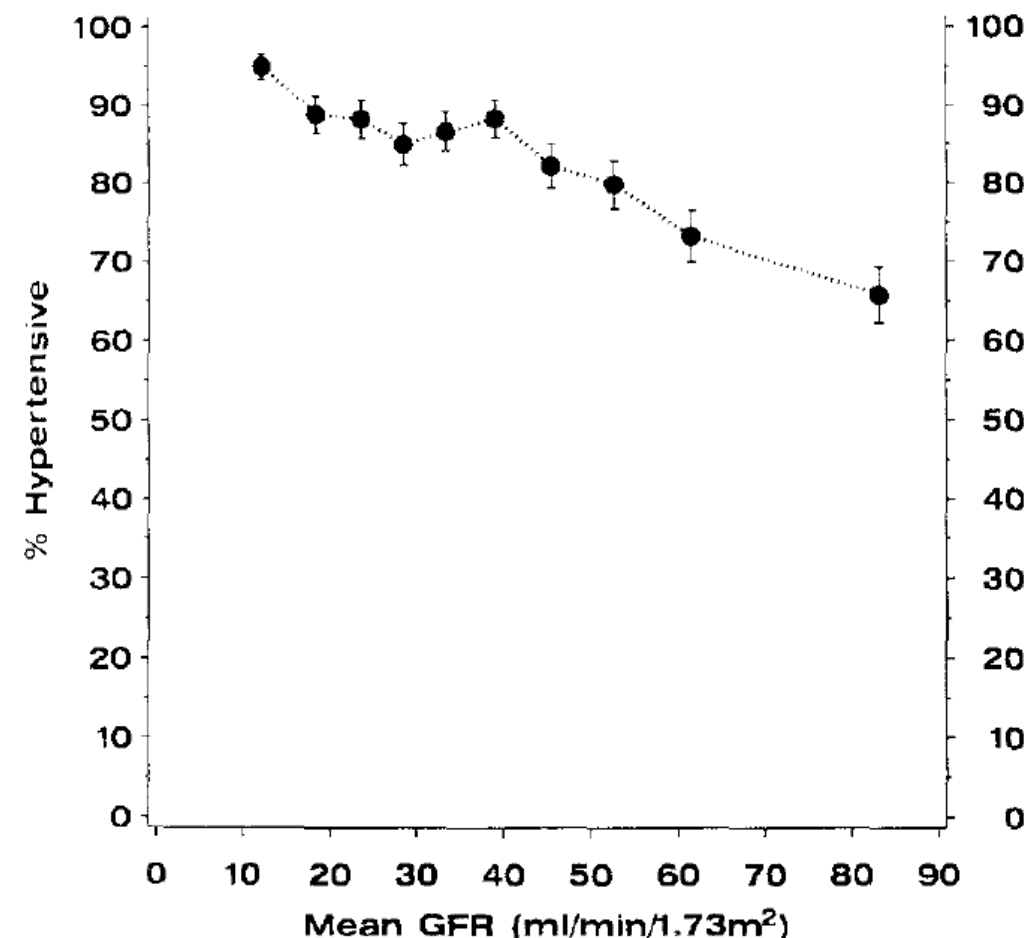
	Estimate	SE	Chi-square	Probability Value
GFR (mL/min/1.73 m ²)	-0.029	0.003	81.9	<0.001
BMI (National Health Survey percentile)	+0.015	0.003	32.5	<0.001
Black race	+1.503	0.319	22.2	<0.001
Age (yr)	+0.020	0.006	12.9	<0.001
Male	+0.281	0.145	3.79	0.052
Potassium excretion (mEq/d)	+0.005	0.003	2.99	0.084

Hypertension is present in approximately 80 to 85 % of patients with CKD *Whaley-Connel AJKD 2008*

The prevalence of hypertension rose progressively from 65 to 95% as the GFR fell from 85 to 15 mL/min per 1.73 m²

Buckalew Am J Kidney Dis. 1996

HYPERTENSION IN CHRONIC RENAL DISEASE



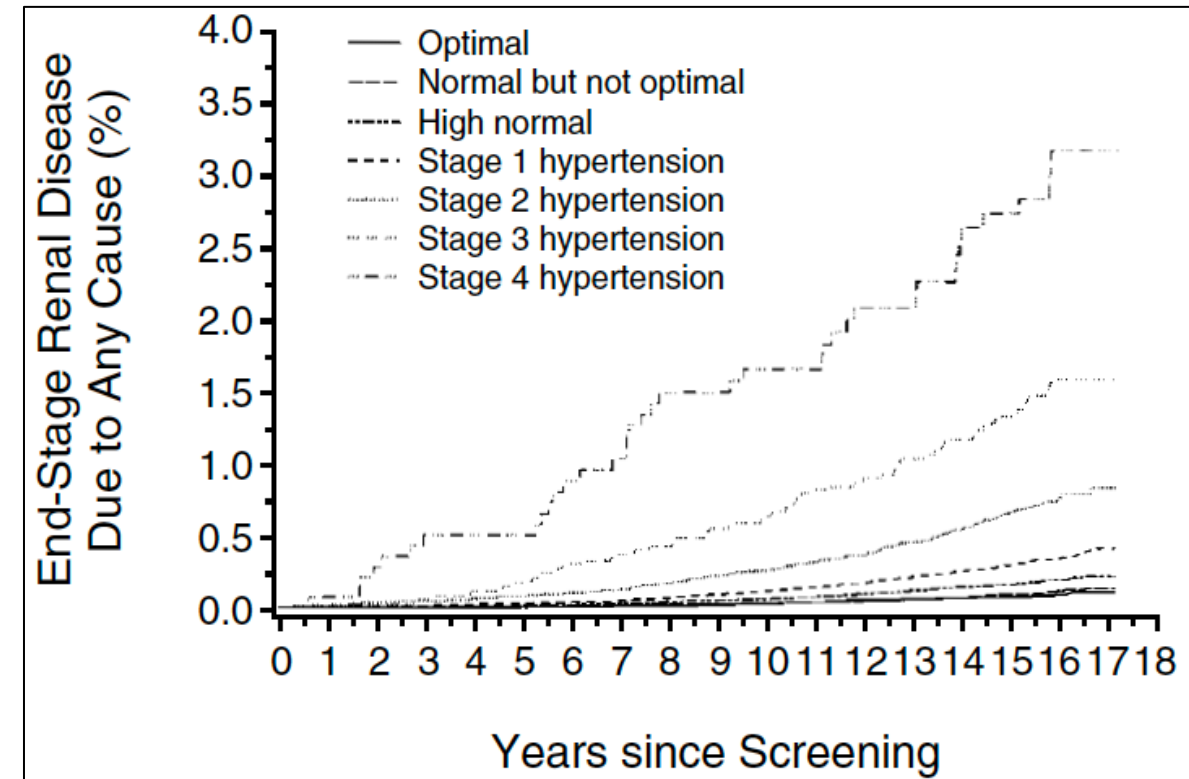
BLOOD PRESSURE AND END-STAGE RENAL DISEASE IN MEN

(N Engl J Med 1996;334:13-8.)

We assessed the development of end-stage renal disease through 1990 in 332,544 men, 35 to 57 years of age, who were screened between 1973 and 1975 for entry into the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT).

During an average of 16 years of follow-up, 814 subjects either died of end-stage renal disease or were treated for that condition (15.6 cases per 100,000 person-years of observation). A strong, graded relation between both systolic and diastolic blood pressure and end-stage renal disease was identified, independent of associations between the disease and age, race, income, use of medication for diabetes mellitus, history of myocardial infarction, serum cholesterol concentration, and cigarette smoking.

Cumulative Incidence of End-Stage Renal Disease Due to Any Cause, According to Blood-Pressure Category in 332,544 Men Screened for MRFIT



Punti salienti della relazione sul trattamento dell'ipertensione

- A quali valori di pressione arteriosa dobbiamo iniziare la terapia? Quali valori pressori dobbiamo raggiungere?
- Esiste un valore pressorio al di sotto del quale i benefici della riduzione della pressione arteriosa causa più un danno che un beneficio (J curve)?
- Quali farmaci utilizzare?
- Pillole finali di buon senso

Recommendations for managing hypertension in patients with CKD



European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2024) 45, 3912–4018
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>

ESC GUIDELINES

Recommendations	Class ^a	Level ^b
In patients with diabetic or non-diabetic moderate-to-severe CKD and confirmed BP $\geq 130/80$ mmHg, lifestyle optimization and BP-lowering medication are recommended to reduce CVD risk, provided such treatment is well tolerated. ^{275,766}	I	A
In adults with moderate-to-severe CKD who are receiving BP-lowering drugs and who have eGFR >30 mL/min/1.73 m ² , it is recommended to target systolic BP to 120–129 mmHg, if tolerated. Individualized BP targets are recommended for those with lower eGFR or renal transplantation. ^{274,779}	I	A
In hypertensive patients with CKD and eGFR >20 mL/min/1.73 m ² , SGLT2 inhibitors are recommended to improve outcomes in the context of their modest BP-lowering properties. ^{776,777}	I	A
ACE inhibitors or ARBs are more effective at reducing albuminuria than other BP-lowering agents and should be considered as part of the treatment strategy for patients with hypertension and microalbuminuria or proteinuria. ^{780–782}	IIa	B

© ESC 2024

....in patients with moderate-to severe diabetic or non-diabetic CKD and confirmed BP $>130/80$ mmHg pharmacological treatment is recommended to reduce the risk of CVD, if well tolerated

....in those receiving BP lowering drugs the target systolic BP is 120-129, if tolerated

In hypertensive patients with CKD and eGFR >20 mL/min/1.73 m² SGLT2 inhibitors are recommended despite their modest BP-lowering properties

Ace inhibitors or ARBs should be the first choice of treatment in hypertensive patients with albuminuria or proteinuria

The BP target for CKD patients recommended by contemporary major international guidelines

Guidelines	Systolic BP target	Diastolic BP target
ACC/AHA 2017	<130 mmHg	<80 mmHg
ISH 2020	<130 mmHg	<80 mmHg
KDIGO 2024*	<120 mmHg	-
NICE 2023		
<i>CKD & ACR<30 mg/g</i>	<140 mmHg	<90 mmHg
<i>CKD & ACR > 30 mg/g</i>	<130 mmHg	<80 mmHg
ESH-ESC 2023/2024	<130 mmHg	<80 mmHg

*Recommendation inconsistent with other guidelines

Punti salienti della relazione sul trattamento dell'ipertensione

- A quali valori di pressione arteriosa dobbiamo iniziare la terapia? Quali valori pressori dobbiamo raggiungere?
- Esiste un valore pressorio al di sotto del quale i benefici della riduzione della pressione arteriosa causa più un danno che un beneficio (J curve)?
- Quali farmaci utilizzare?
- Pillole finali di buon senso

Blood Pressure reduction and renal function: a J curve relationship?

Received: 13 June 2018 | Revised: 2 August 2018 | Accepted: 13 August 2018

DOI: 10.1111/jch.13396



REVIEW PAPER

WILEY

Antihypertensive treatment and renal protection: Is there a J-curve relationship?

Francesca Viazzi MD¹ | Giovanna Leoncini MD¹ | Guido Grassi MD^{2,3} | Roberto Pontremoli MD, PhD¹

¹Ospedale Policlinico San Martino, Università degli Studi and I.R.C.C.S., Genoa, Italy

²Clinica Medica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università Milano-Bicocca, Milano, Italy

³IRCCS Multimedica, Milano, Italy

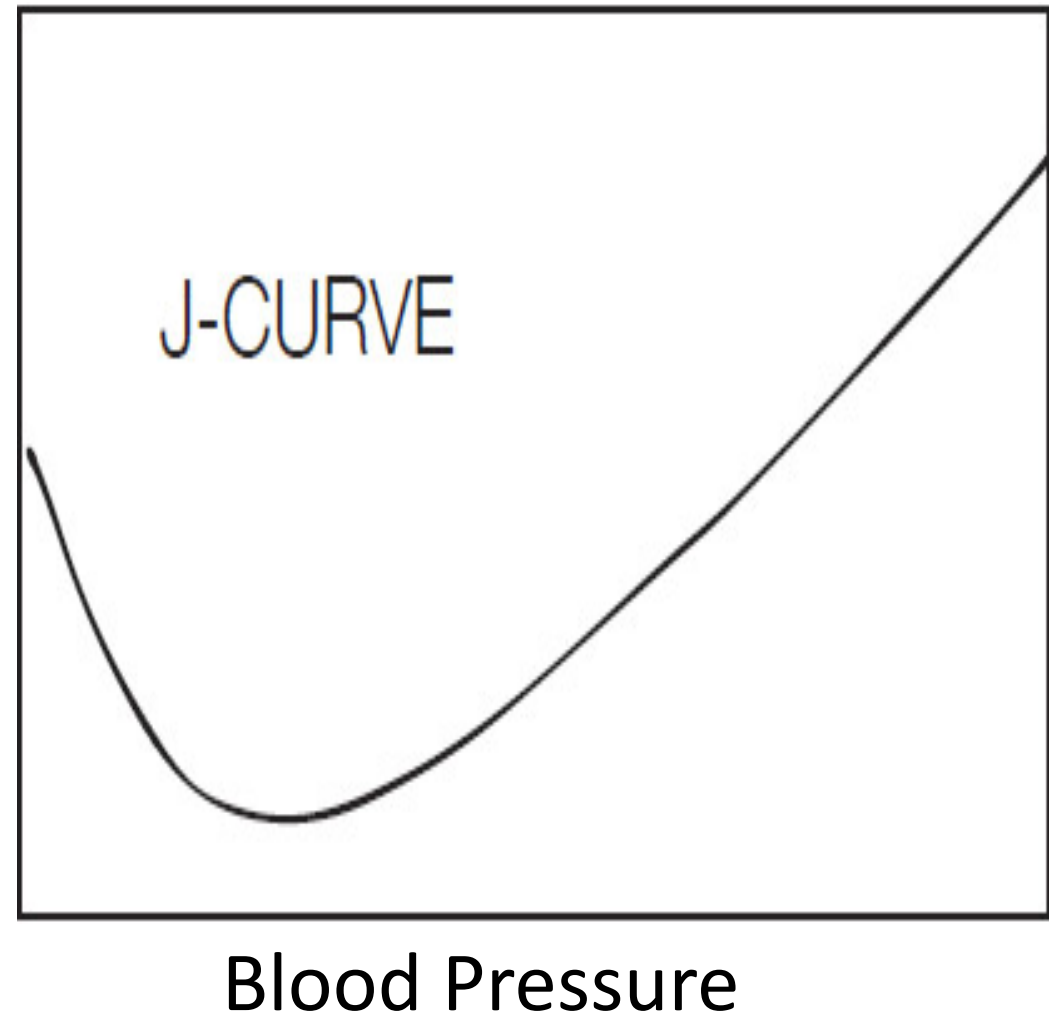
Correspondence

Roberto Pontremoli, MD, PhD, Università degli Studi and IRCCS Policlinico San Martino, Genoa, Italy.

Email: roberto.pontremoli@unige.it

A bidirectional relationship between hypertension and kidney disease, with one exacerbating the effect of the other, is well established. Elevated blood pressure (BP) is a well-recognized, modifiable risk factor for cardiovascular (CV) disease as well as for development and progression of chronic kidney disease and, therefore, the identification of optimal BP target is a key issue in the management of renal patients. Recent large trials and real life cohort studies have indicated that below a definite BP value renal protection seems to plateau and too low levels may even be associated with a paradoxical increase in renal morbidity, thus reviving the debate about the so called BP - renal function J-curve relationship. Existing evidence supports a systolic target around 130 mm Hg to combine both renal and CV protection and possibly lower levels in the presence of overt proteinuria.

Renal morbidity and mortality

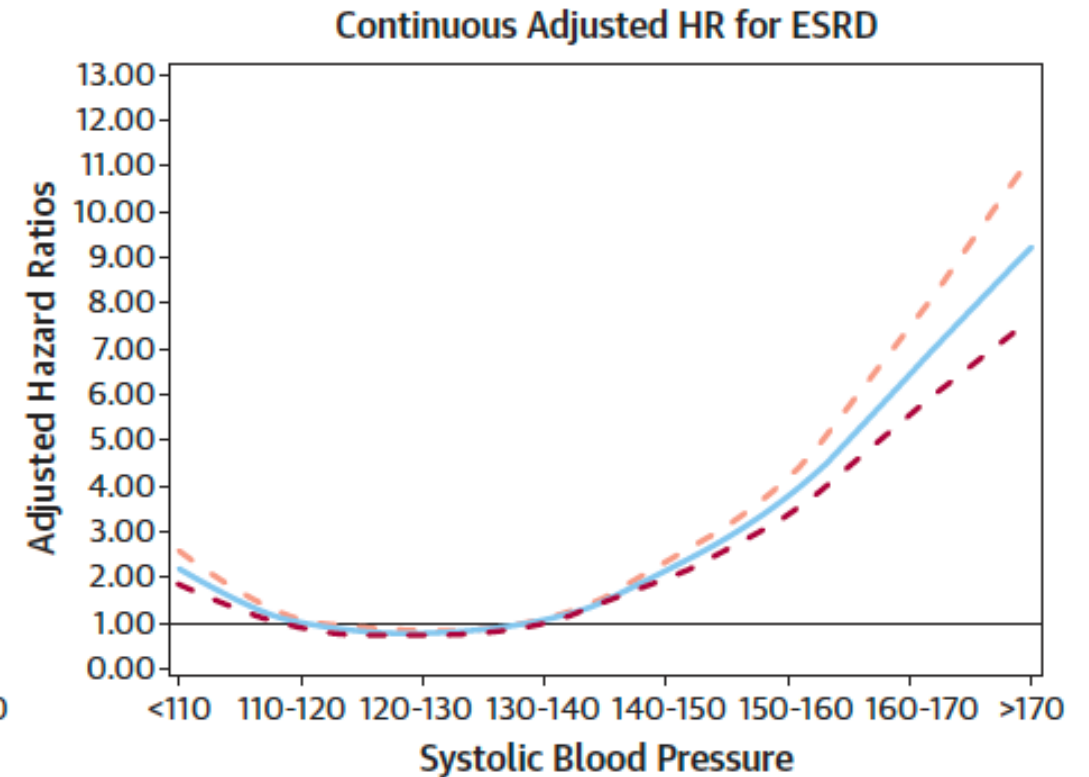
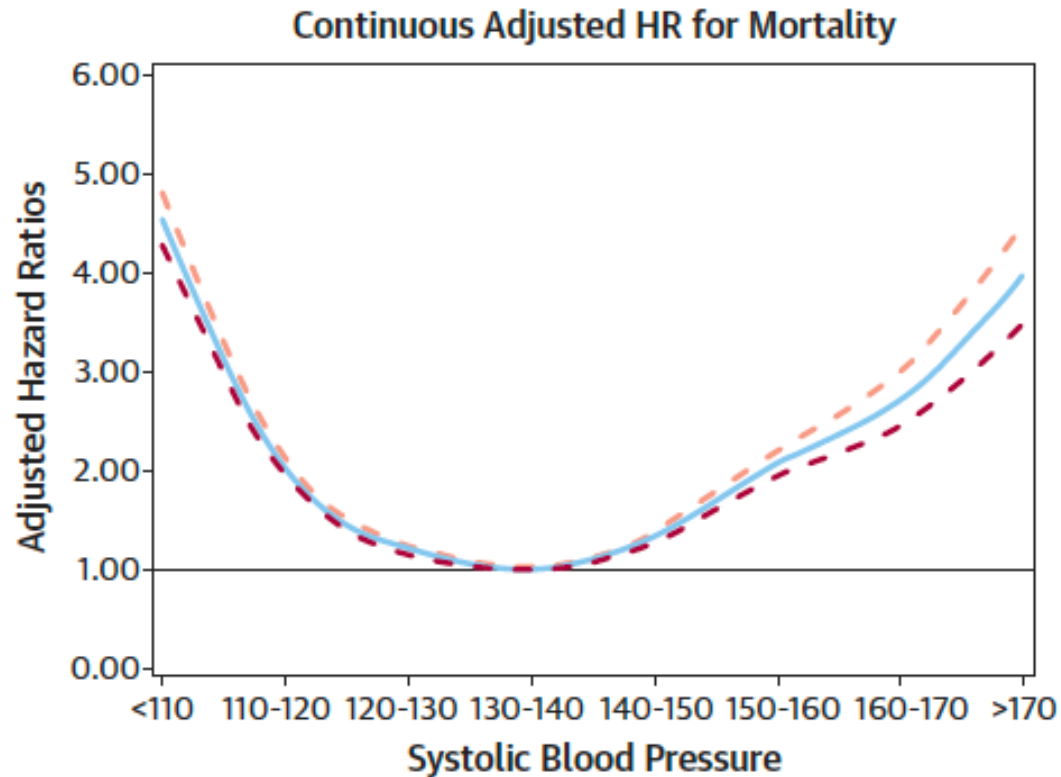




2014

398,419 treated hypertensive (30% DM)

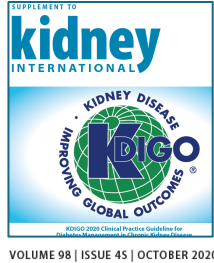
Impact of Achieved Blood Pressures on Mortality Risk and End-Stage Renal Disease Among a Large, Diverse Hypertension Population



Achieved SBP range 120 to 129 and DBP range 70 to 79 mmHg were associated with the best outcomes

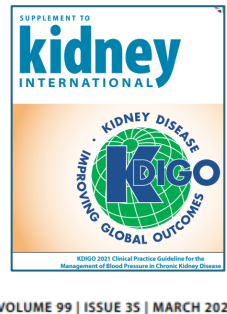
RAS inhibition in hypertensive patients with CKD: Therapeutic Guidelines Recommendations

Diabetes,
High blood
pressure
and CKD



Recommendation 1.2.1: We recommend that treatment with an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi) or an angiotensin II receptor blocker (ARB) be initiated in patients with diabetes, hypertension, and albuminuria, and that these medications be titrated to the highest approved dose that is tolerated (1B).

High blood
pressure and
CKD



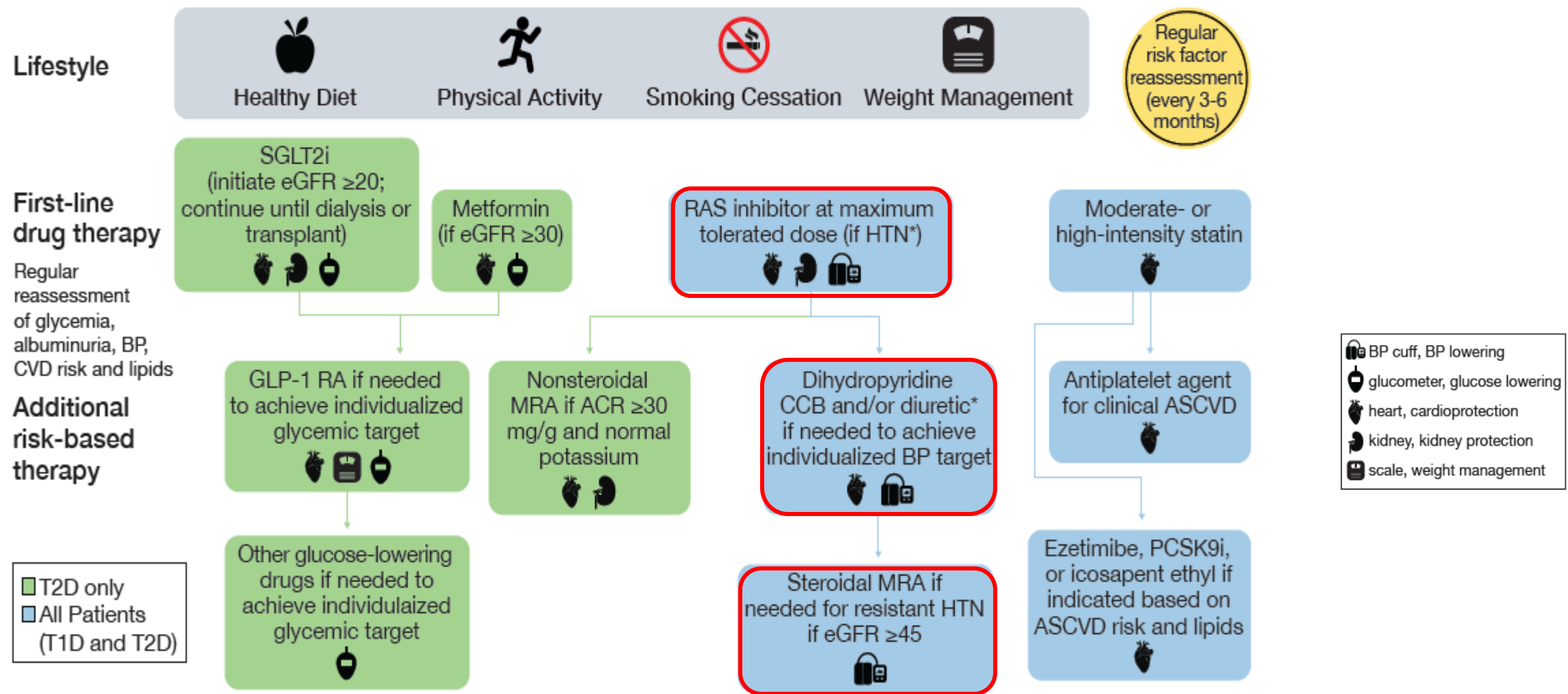
Recommendation 3.2.1: We recommend starting renin-angiotensin-system inhibitors (RASi) (angiotensin-converting enzyme inhibitor [ACEi] or angiotensin II receptor blocker [ARB]) for people with high BP, CKD, and severely increased albuminuria (G1–G4, A3) without diabetes (1B).

Recommendation 3.2.3: We recommend starting RASi (ACEi or ARB) for people with high BP, CKD, and moderately-to-severely increased albuminuria (G1–G4, A2 and A3) with diabetes (1B).

Recommendation 3.2.2: We suggest starting RASi (ACEi or ARB) for people with high BP, CKD, and moderately increased albuminuria (G1–G4, A2) without diabetes (2C).

Practice Point 3.2.2: RASi (ACEi or ARB) should be administered using the highest approved dose that is tolerated to achieve the benefits described because the proven benefits were achieved in trials using these doses.

2022 KDIGO Approach for Improving Outcomes in People With Diabetes and CKD



Note: eGFR is presented in units of mL/min/1.73 m².

*Maximum tolerated ACEi or ARB should be first-line therapy for HTN when albuminuria is present. Otherwise, dihydropyridine CCB or diuretic can also be considered;

all three classes are often needed to attain BP targets.

Rossing P et al. *Kidney Int.* 2022;102(5):990-999.

Pillole finali di buon senso per l'approccio clinico al paziente iperteso con una malattia renale cronica



Tramonto al Castello del Boccale
Calafuria, Livorno

1. Perseguiamo un target di $<130/80$ mmHg

- Flessibilità nel target (accettabile anche valore più elevato ma comunque $<140/90$ mmHg) se anziano, non proteinurico e con sintomi ipotensivi (ipotensione ortostatica!)
- Un target compreso fra 120-129 e 70-79 mmHg per la sistolica e diastolica, rispettivamente, è auspicabile, se ben tollerato
- Un target pressorio inferiore a $120/70$ mmHg non deve essere perseguito, forse solo con qualche eccezione

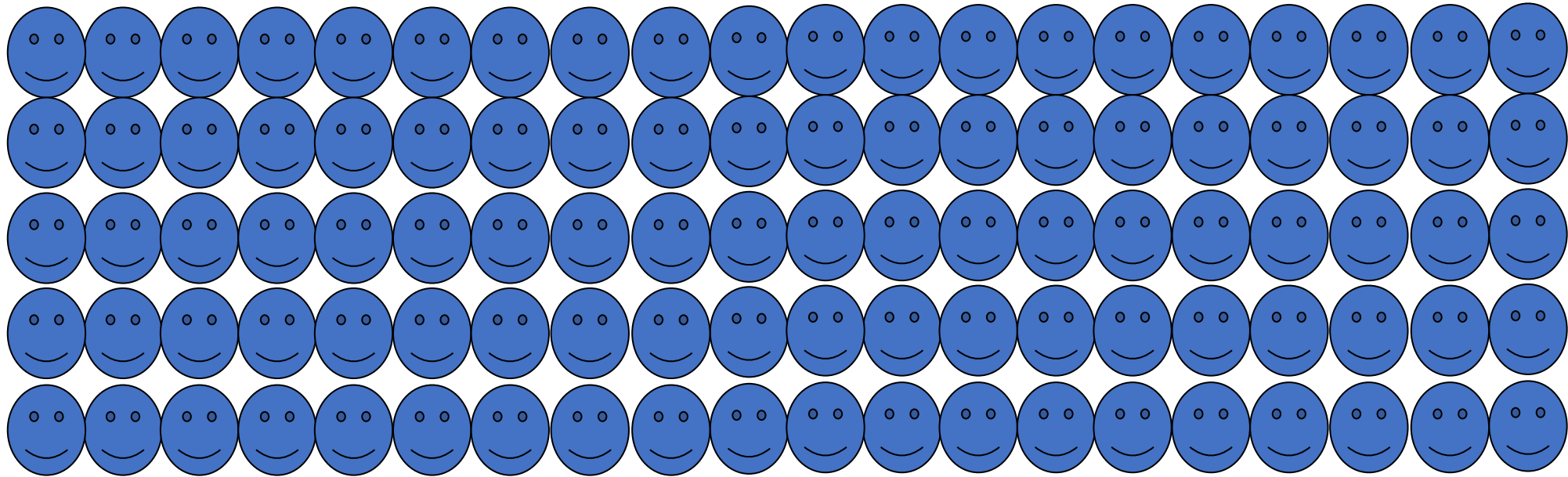
2. Integriamo la PA in office con misure «out-of-office»

- Considerate prioritarie rispetto a quelle in office (in CKD, la prevalenza di WCH 17% e di MH 18%)

3. Effettuiamo un ABPM indipendentemente dal valore domiciliare o in office.

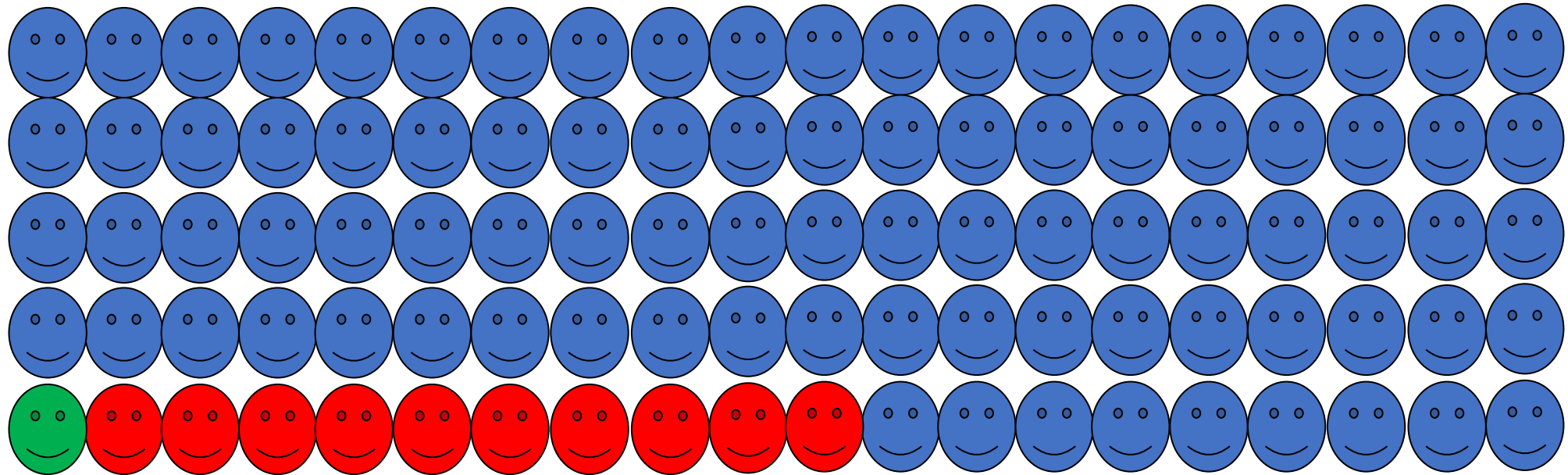
4. Farmaci inibitori del RAS sono la scelta prioritaria nel paziente iperteso con MRC, diabetico o non. Tutti i farmaci antipertensivi possono essere utilizzati, secondo criteri di associazione razionali, dando la priorità ai calcio antagonisti non diidropiridinici ed i diuretici.

➤ Quale è il destino di un paziente che ha una malattia renale cronica (eGFR < 60 mL/min/1.73m²)?



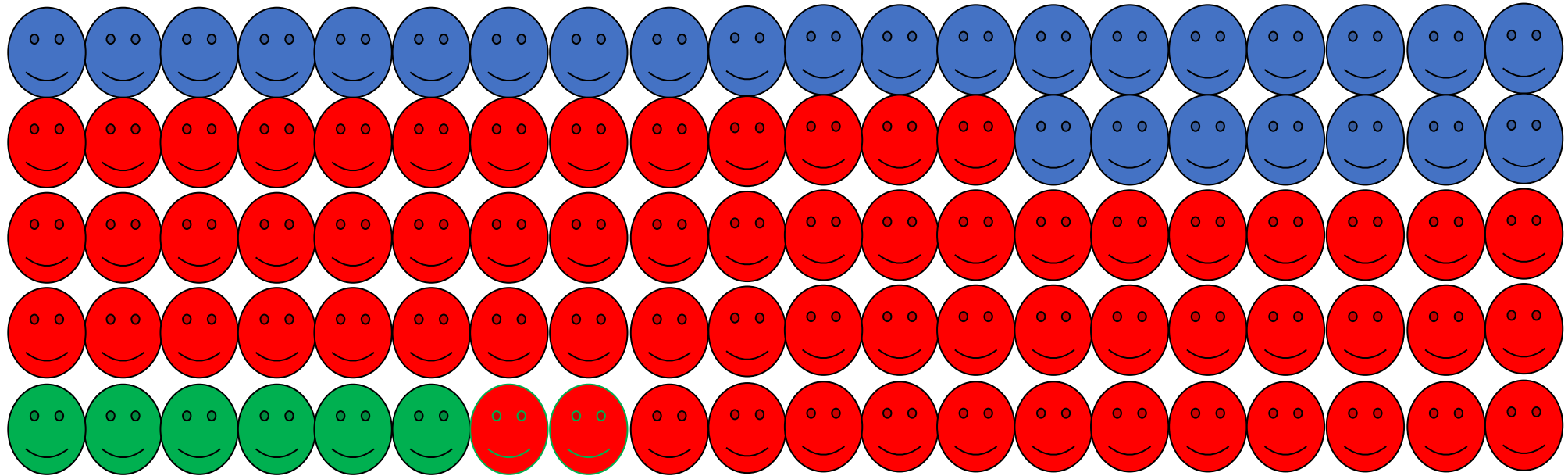
100 pazienti con eGFR < 60 mL/min/1.73m² sono nella sala di attesa di un ambulatorio di un nefrologo o di un medico di medicina generale o di un cardiologo o di un internista o di un diabetologo

➤ Quale è il destino di un paziente che ha una malattia renale cronica (eGFR<60 mL/min/173m²)?



Dopo 1 anno: 1 paziente ha iniziato la dialisi e 10 pazienti sono deceduti (> 50% a causa di un evento cardiovascolare).

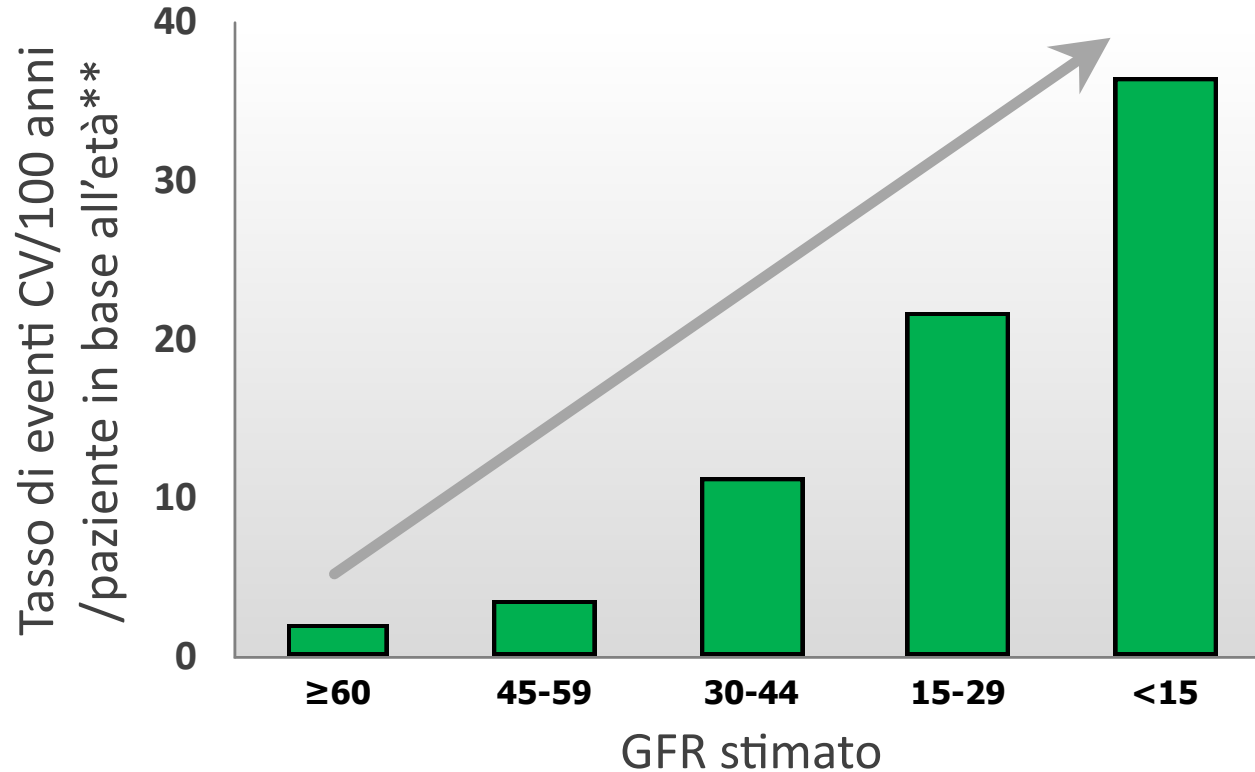
➤ Quale è il destino di un paziente che ha una malattia renale cronica (eGFR<60 mL/min/173m²)?



Dopo 10 anni 8 pazienti hanno iniziato la dialisi, 65 pazienti sono deceduti (>50% a causa di un evento CV) e 27 hanno una malattia renale cronica evoluta.

Tasso di eventi cardiovascolari* in base alla riduzione del GFR

Kaiser Permanente Renal Registry; N = 1.120.295 soggetti



Even ti	73.108	34.690	18.580	8809	3824
---------	--------	--------	--------	------	------

Popolazione adulta (55% femmine).
Età media: 52 anni.
Follow-up medio: 2.84 anni.
Pazienti in dialisi o portatori di un trapianto renale non erano inclusi nello studio

- Evento cardiovascolare: infarto miocardico fatale e non, ictus ischemico e scompenso cardiaco.

* * Dopo correzione per altri noti fattori di rischio CV

Fattori di rischio dell'Aterosclerosi

Elevati livelli circolanti di colesterolo LDL
(↓colesterolo HDL, ↑trigliceridi, [LP(a)])

Ipertensione arteriosa

Sedentarietà

Dieta ricca di grassi animali

Il colesterolo LDL circolante è il principale fattore di rischio per formazione della placca aterosclerotica, della sua progressione e degli eventi vascolari ad essa correlati

Malattia renale cronica

Sovrappeso ed obesità

Infiammazione sistemica

Stress, eccessivo consumo di bevande alcoliche

Fattori di rischio cardiovascolare nei pazienti con malattia renale cronica in stadio I-V

Condivisi con la popolazione generale

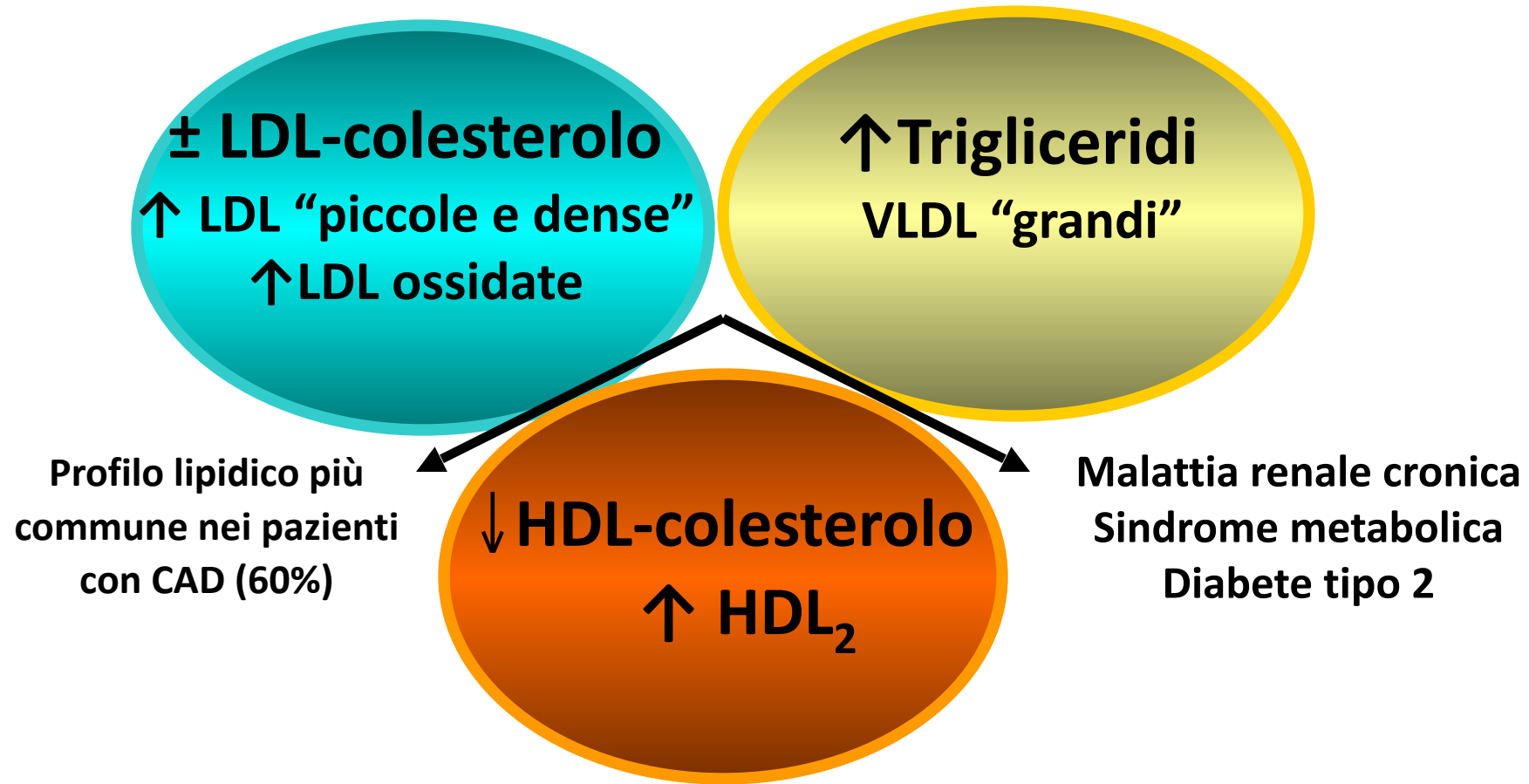
- Età avanzata
- Ipertensione
- Col-LDL 
- C-HDL
- Trigliceridi
- Diabete di tipo II
- Sedentarietà
- Menopausa
- Familiarità per CVD
- Ipertrofia ventricolare sinistra

Più frequenti nei pazienti con MRC

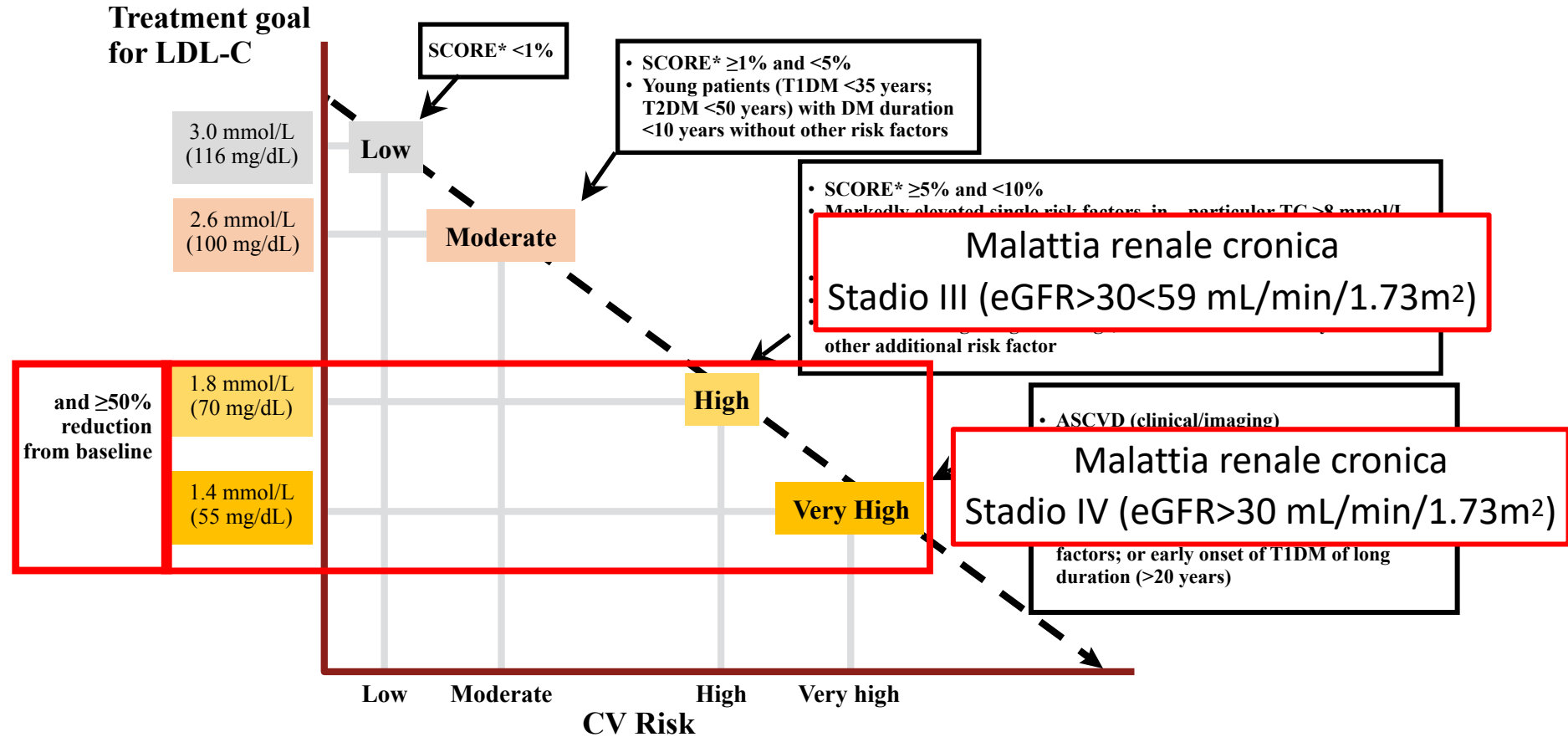
- Attività del RAAS
- Albuminuria/proteinuria
- Col-LDL ossidate e piccole e dense 
- Lipoproteina(a)
- Anemia/Calcificazioni vascolari
- Stress ossidativo/Infiammazione
- Malnutrizione
- Fattori trombogenetici/Disfunzione endoteliale
- Overload dei fluidi extracellulari
- Iperattività simpatica

CVD, malattia cardiovascolare; MRC, malattia renale cronica;
LDL, lipoproteine a bassa densità; HDL, lipoproteine ad alta densità

La dislipidemia tipica della malattia renale cronica



Target dei valori di colesterolo LDL in accordo con il profilo di rischio cardiovascolare



* Systematic Coronary Risk Estimation (SCORE) for 10-year risk of fatal CVD

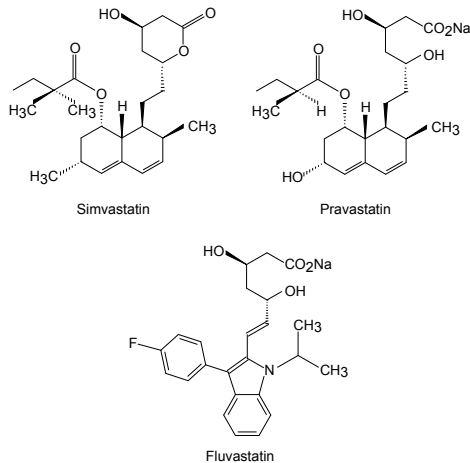
➤ **Come possiamo aiutare il paziente che ha una malattia renale cronica (eGFR<60 mL/min/173m²) e rischio CV alto/molto alto a ridurre il rischio di sviluppare eventi CV nei quali il colesterolo LDL ha un ruolo causale cruciale?**

- ✓ Conoscere il valore della colesterolemia in tutti i pazienti che hanno una malattia renale cronica
- ✓ Ridurre la colesterolemia LDL con raccomandazioni a seguire stili di vita corretti e prescrivendo farmaci

La base della terapia della ipercolesterolemia LDL

Statine

- HMG-CoA reductase inhibitor
- Prototypical agent for LDL reduction
- modest effects on TG

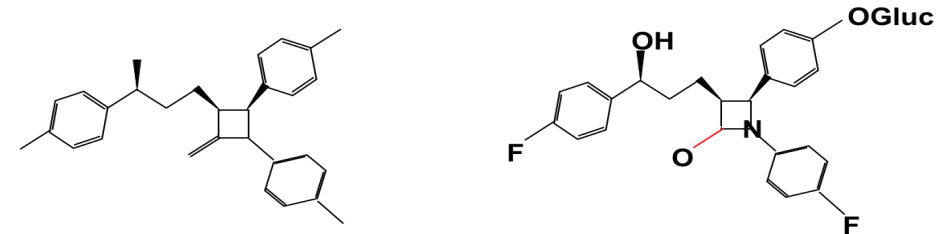


Ezetimibe

Rapida metabolizzazione ad un metabolita attivo attraverso glucoronizzazione

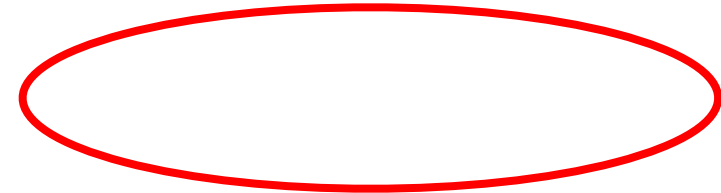
Sia il farmaco (-) che il metabolita attivo (+) riducono il riassorbimento di colesterolo

Farmaco e metabolita attivo hanno una lunga emivita



Statine nella malattia renale cronica (stage III) (analisi di sottogruppi di grandi RCTs)

End-point cardiovascolari



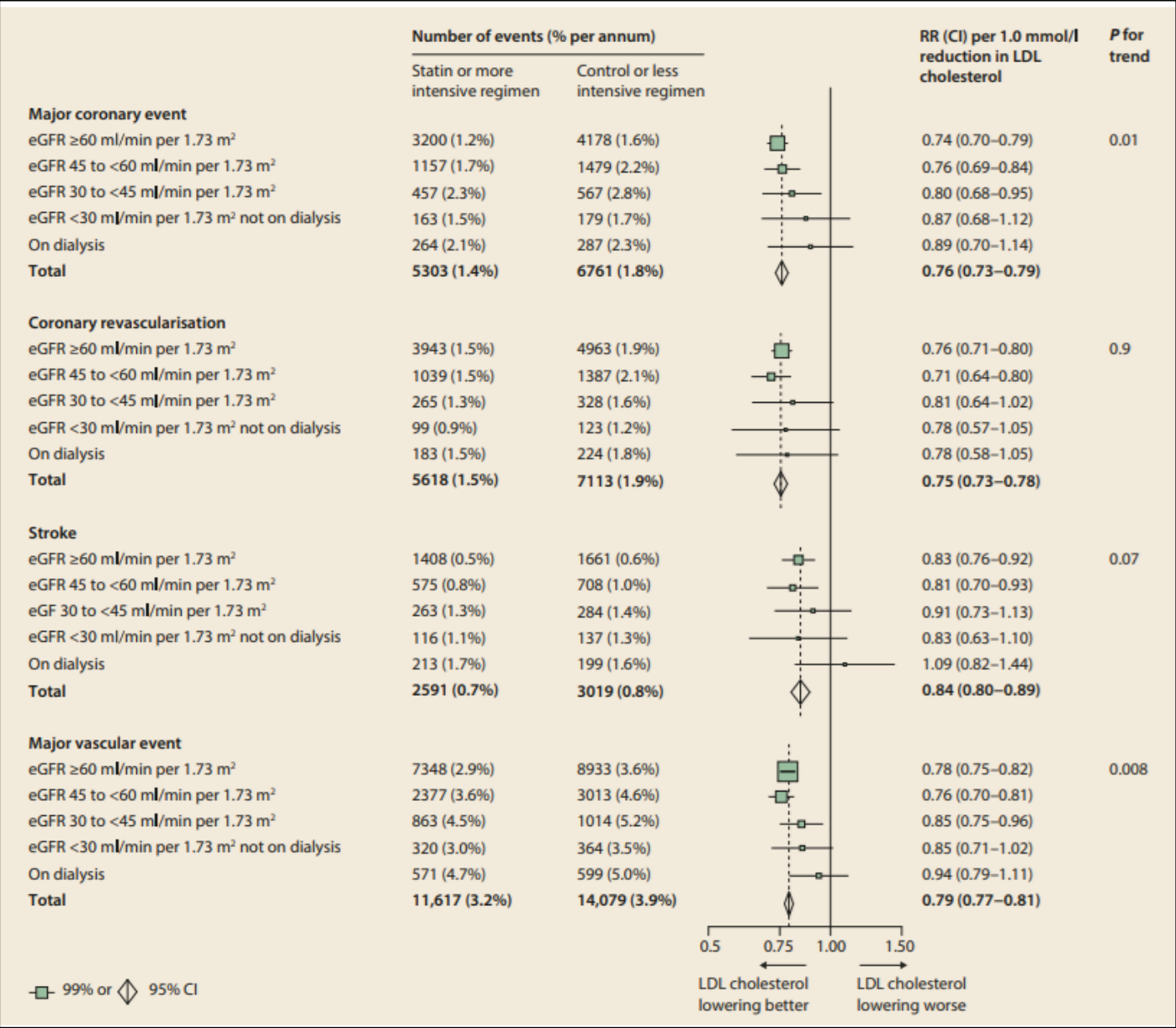
HPS Collaborative Group. Lancet 360: 7-22, 2002. ASCOT-Lipid Lowering Arm. Lancet 361: 1149-1158, 2003.

Pravastatin Pooling Project. Circulation 110: 1557-1563, 2004.

Benefici della terapia con statine in pazienti con malattia renale cronica: meta-analisi e meta-regressione di 55 RCTs (30144 pts)

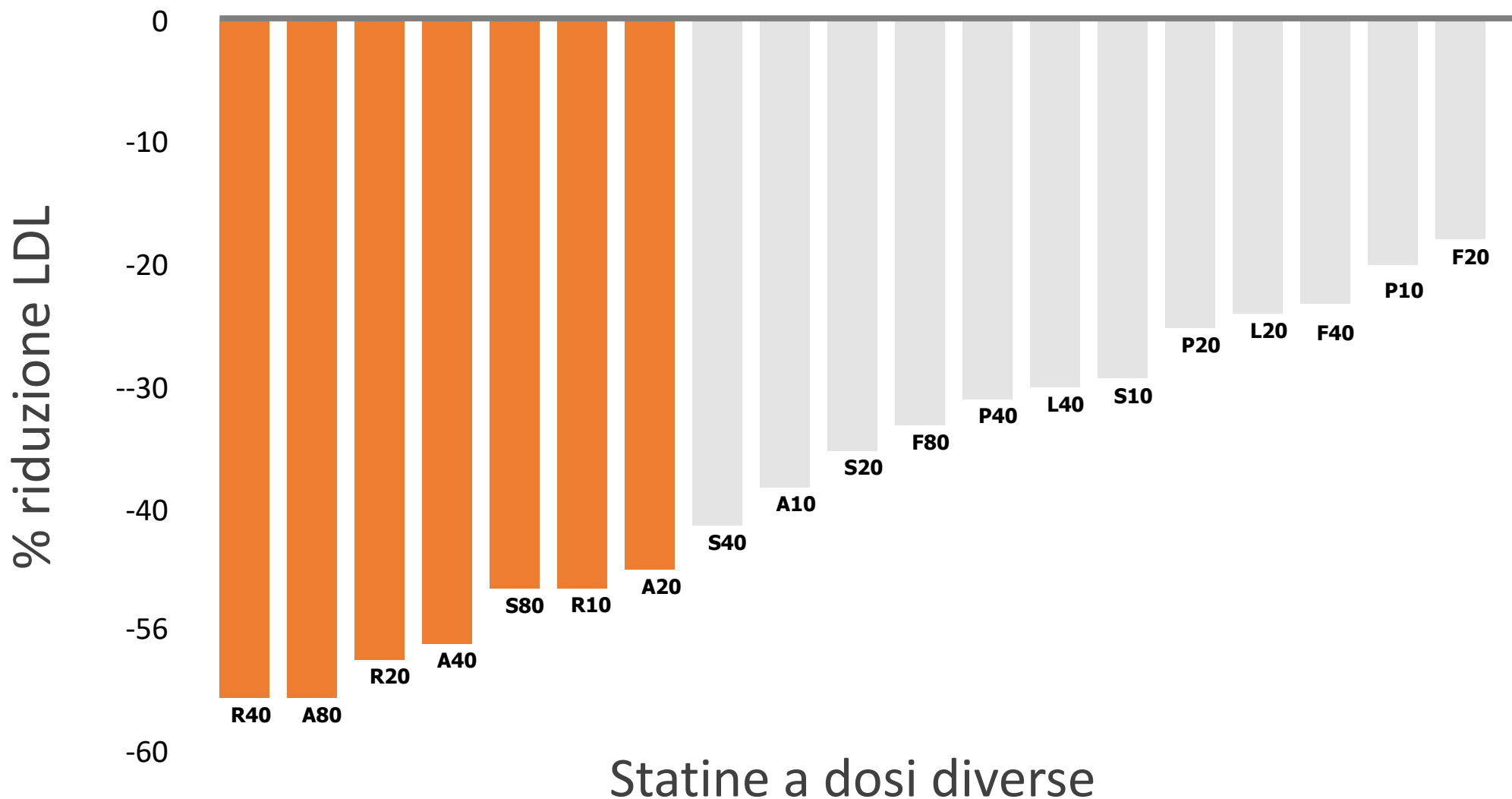
	n. di pazienti	HR	95% CI
Eventi CV fatali	23266	0.81	0.73 – 0.90
Eventi CV non fatali	22863	0.78	0.73 - 0.84
Mortalità per tutte le cause	23665	0.92	0.82 - 1.03

Impatto della funzione renale sugli end-point CV della terapia con statine



Nei pazienti affetti da malattia renale cronica, è opportuno scegliere regimi terapeutici a base di statine fino dagli stadi più precoci per massimizzare la riduzione assoluta del colesterolo LDL e ottenere i maggiori benefici CV della terapia.

Riduzione attesa della colesterolemia LDL per differenti statine e relativi dosaggi

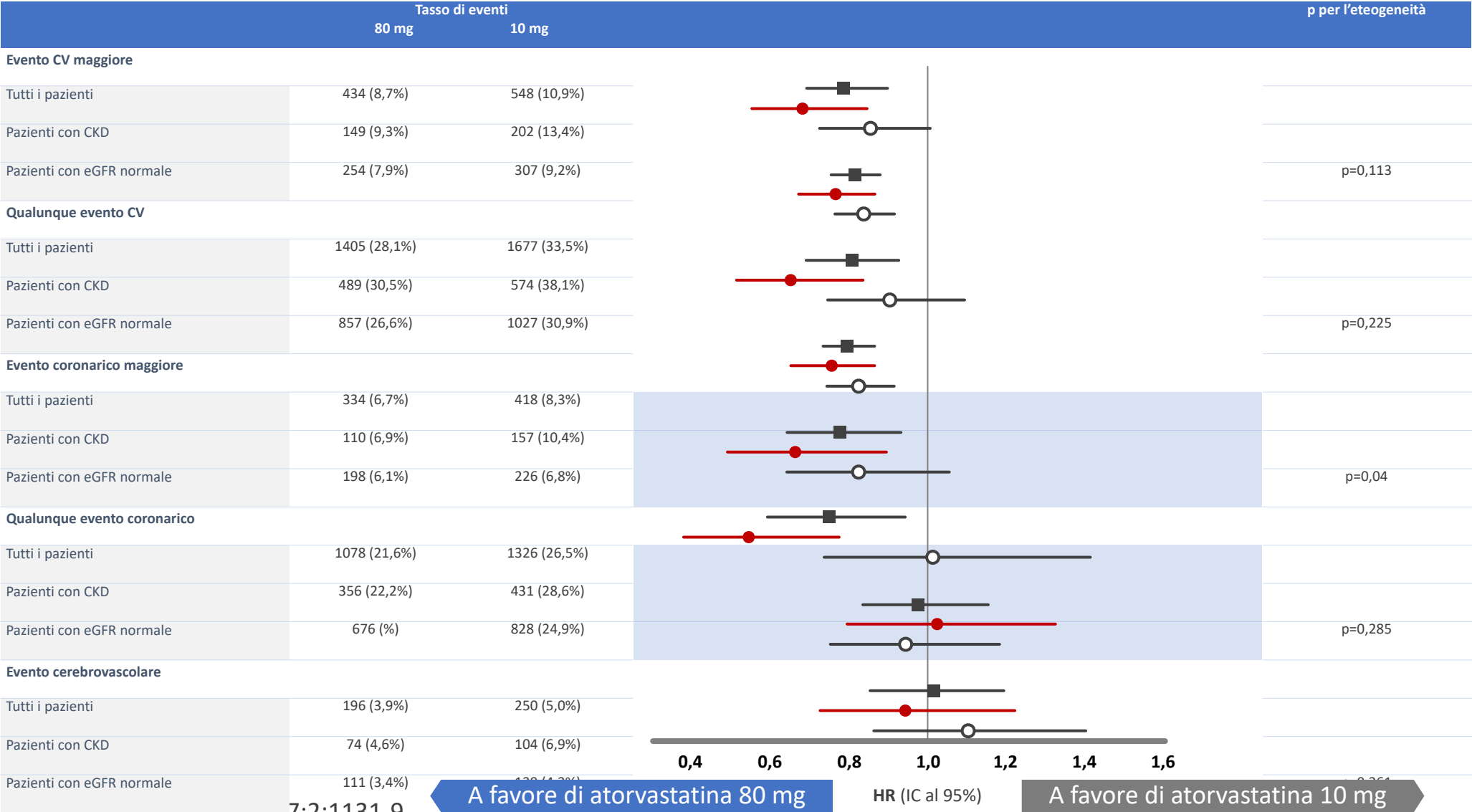


Variazioni del dosaggio delle statine in pazienti con CKD

	Correzione per la riduzione del GFR (ml/min/1,73 m ²)			
	60-90 Stadio 2	15-59 Stadi 3-4	<15 Stadio 5	
Atorvastatina	Nessuna	Nessuna	Nessuna	
Fluvastatina	Nessuna	Dose massima 40 mg/die se GFR <30	Dose massima raccomandata 40 mg/die	
Lovastatina	Nessuna	↓ <50%	↓ <50%	
Pravastatina	Nessuna	Nessuna	Nessuna	
Rosuvastatina	Nessuna	Dose iniziale 5 mg/die, non oltre 20 mg/die	Controindicata	
Simvastatina	Nessuna	<50%	<50%	FDA impone un limite a 80 mg

Terapia ipolipemizzante intensiva (Atorvastatina 80 mg) e non Intensiva (Atorvastatina 10 mg) in pazienti con coronaropatia ischemica e malattia renale cronica

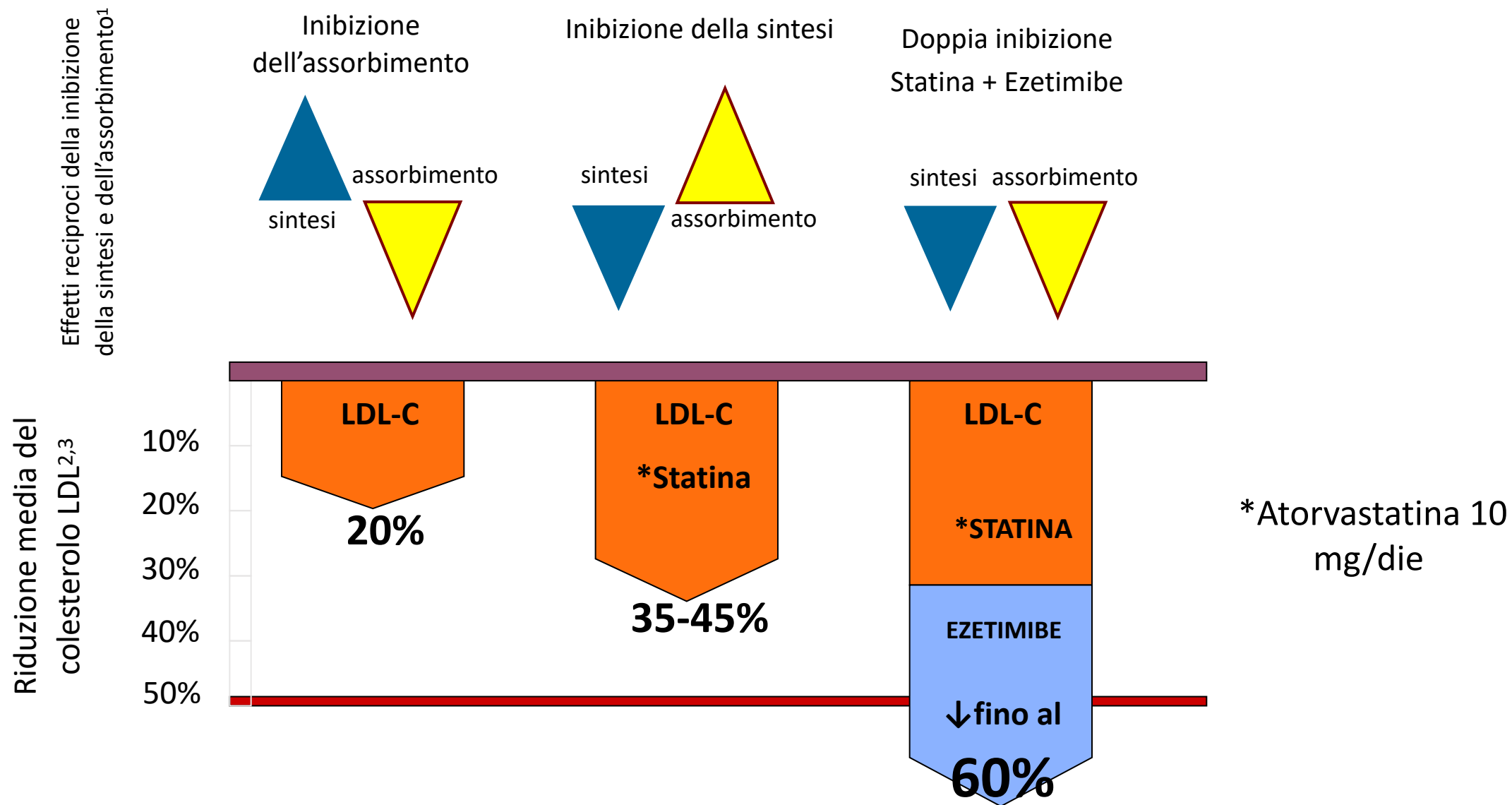
Tasso di eventi CV in pazienti con malattia renale cronica ed in pazienti con normale funzione renale



Tassi di interruzione della terapia con statine vs placebo per eventi avversi in pazienti con malattia renale cronica stadio 1-5 (dialisi e trapianto renale inclusi)

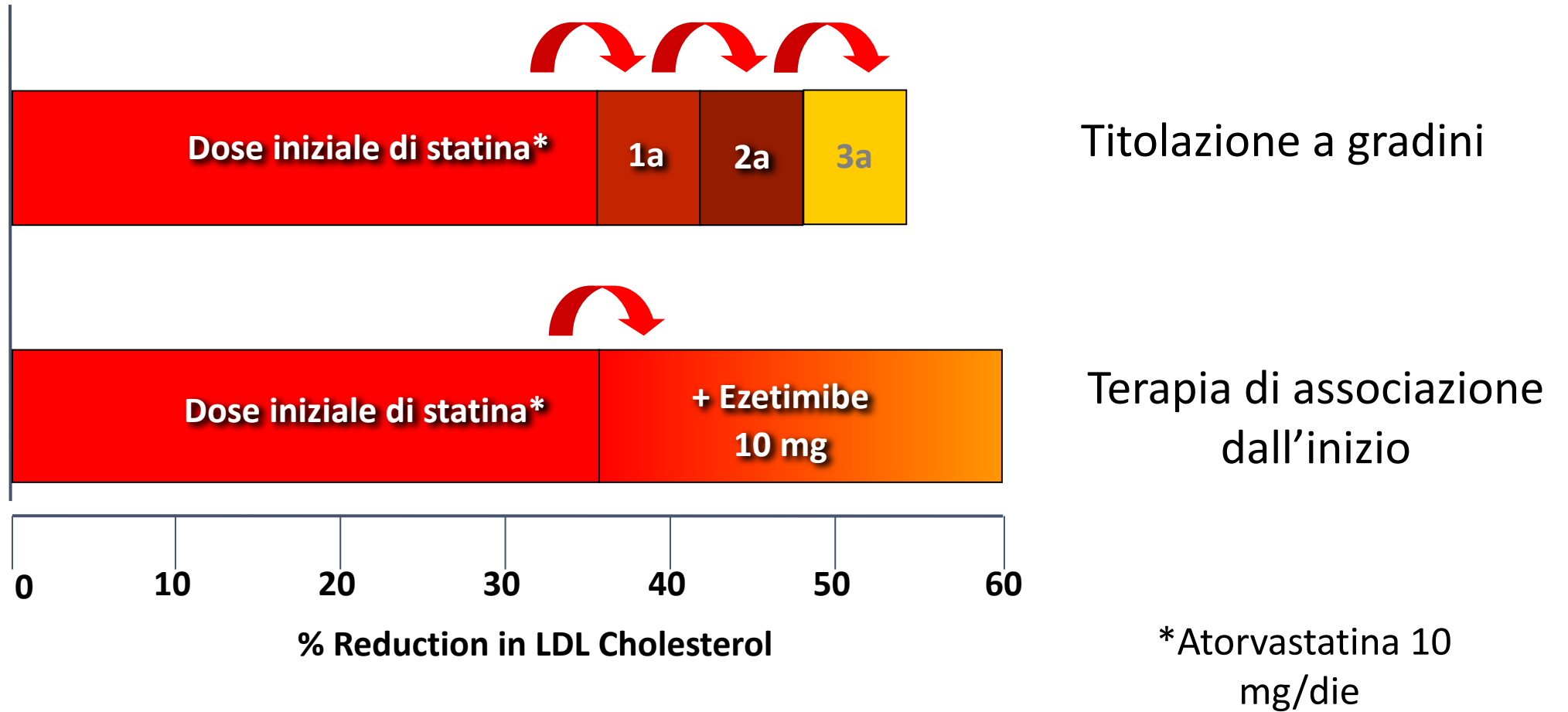
Studio o sottocategoria	Statina n/N	Placebo n/N	RR (random), IC al 95%	Peso (%)	RR (random), IC al 95%	Anno
Pre-dialisi						
Hommel 1992	2/12	0/9		0.46	3,85 (0,21-71,48)	1992
Amadottir 1993	1/20	2/20		0.73	0,50 (0,005-5,08)	1993
Hernandez 1993	1/11	1/11		0.57	1,00 (0,07-14,05)	1993
Thomas 1993	4/15	3/15		2.22	1,33 (0,36-4,97)	1993
Rayner 1995	5/42	2/45		1.55	2,68 (0,55-13,07)	1995
PERFECT Study 1997	1/54	0/53		0.39	2,95 (0,12-70,72)	1997
Lepre 1999	3/32	0/17		0.47	3,82 (0,21-69,88)	1999
Fried 2001	0/17	0/19			Non stimabile	2001
Holdaas 2001	30/182	32/180		14.80	0,93 (0,59-1,46)	2001
Santos 2001	1/34	2/33		0.71	0,49 (0,05-5,10)	2001
Harris 2002	13/82	11/95		6.41	1,37 (0,65-2,89)	2002
Saltissi 2002	6/38	3/17		2.40	0,89 (0,25-3,16)	2002
DollaNora 2003	0/12	0/12			Non stimabile	2003
Holdaas 2003	155/1050	172/1052		38.57	0,90 (0,74-1,10)	2003
PREVEND IT 2004	13/433	22/431		7.72	0,59 (0,30-1,15)	2004
Yasuda 2004	2/39	1/41		0.71	2,10 (0,20-22,27)	2004
HARP 2005	placebo 42/224 (p=0,34, df=16)	40/224		18.38	1,05 (0,71-1,55)	2005
Lee 2005	0/42	0/40			Non stimabile	2005
Stegmayr 2005	16/70	4/73		3.44	4,17 (1,47-11,87)	2005
Verna 2005	3/48	0/43		0.46	6,29 (0,33-118,32)	2005

La doppia inibizione riduce il colesterolo LDL fino al 60%



1. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(5, Suppl. 2):A445-A446; 2. *Mayo Clin Proc.* 2004 May;79(5):620-9.; 3. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:2125-34.

Razionale della terapia di associazione Statina + Ezetimibe



Pillole finali di buon senso nella terapia della dislipidemia nei pazienti con malattia renale cronica



Tramonto al Castello del Boccale
Calafuria, Livorno

1. Perseguiamo il target di Colesterolo LDL raccomandato in base alla identificazione del livello di rischio cardiovascolare
 - Nel paziente con MRC questo è alto o molto alto.
 - La terapia deve iniziare preferibilmente negli stadi iniziali di MRC
1. L'approccio terapeutico prevede come primo step l'utilizzo di una statina eventualmente associata ad ezetimibe
 - La scelta della statina deve tener conto della sua efficacia, della possibilità di essere utilizzata anche nelle fasi più evolute della MRC e della evidenza scientifica disponibile.
2. Quando la terapia con statina ezetimibe non consente di raggiungere il target previsto devono essere messe in atto le terapie "più recenti" (acido bempedoico, PCSK) inibitori, inclisiran)
3. La terapia della dislipidemia nel paziente con MRC è una terapia che non deve essere mai sospesa, nemmeno nella fase della terapia dialitica e nel trapiantato renale