

Bättre behandling av njursvikt om faktorerna bakom angrips

Prevalensen arteriosklerotiska komplikationer är hög hos patienter med kronisk njursvikt, och trots att dialysbehandling nu har funnits tillgänglig i mer än 35 år är mortaliteten bland dialyspatienter fortfarande mycket hög. Detta beror till största delen på en oacceptabelt hög mortalitet i kardiovaskulära komplikationer. Vid kronisk njursvikt är även prevalensen malnutrition och inflammation hög, och det verkar finnas en betydande samvariation mellan dessa tre olika tillstånd.

Nedan diskuteras olika sätt genom vilka inflammation och malnutrition skulle kunna öka risken för arterioskleros vid kronisk njursvikt.

Antalet patienter med kronisk njursvikt som behöver aktiv uremivård har ökat kontinuerligt sedan början av 1980-talet. I USA har prevalensen kronisk dialyskrävande njursvikt fördubblats de senaste tio åren, vilket motsvarar en årlig ökning med 10 procent [1]. En liknande utveckling har även skett i Europa, vilket har medfört en ökad belastning på dialyssjukvården. Den viktigaste orsaken till detta ökade behov av aktiv uremivård är att idag accepteras fler, äldre och sjukare patienter för aktiv uremivård än tidigare [2]. Av patienterna i dia-

lys är idag ca 30 procent diabetiker, och diabetes mellitus är den vanligaste orsaken till terminal njursvikt, eftersom prevalensen diabetes mellitus ökar, diabetespatienterna lever längre och idag även lättare accepteras för aktiv uremivård.

Andra vanliga orsaker till en ökad incidens av dialyskrävande kronisk njursvikt i både USA och Europa är hypertensiv njursjukdom och arteriosklerotiska njursjukdomar, vilket har medfört att vi idag behandlar en både sjukare och äldre dialyspopulation.

Dör i kardiovaskulära komplikationer

Mortaliteten bland dialyspatienterna har sjunkit långsamt de senaste åren, men är fortfarande oacceptabelt hög, och beroende på ålder varierar den förväntade återstående livslängden på mellan 16 och 37 procent jämfört med en njufrisk population i motsvarande ålder [1]. Hos äldre dialyspatienter är den förväntade livslängden mycket kort och kan i stort sett jämföras med den hos patienter med avancerad cancersjukdom. Mer än 50 procent av alla dödsfall hos dialyspatienter kan förklaras av kardiovaskulär sjukdom [3-5]. Dialyspatienter har en hög prevalens av vänsterkammarmhypertrofi, ischemisk hjärtsjukdom och hjärtsvikt, och man har i en nyligen publicerad studie visat att två år efter en hjärtinfarkt var mortaliteten över 70 procent hos en stor grupp dialyspatienter [6].

Trots de senaste årens framsteg i dialysteknologi är det föga sannolikt att vi inom de närmaste åren kan uppnå några påtagliga förbättringar i överlevnad hos dialyspatienter om vi inte kan komma tillrätta med den mycket höga mortaliteten i arteriosklerotiska kardiovaskulära sjukdomar i denna patientgrupp.

Att bättre kunna identifiera och behandla viktiga riskfaktorer för arteriosklerotiska komplikationer hos dialyspatienter utgör därför en av nefrologins största utmaningar inför 2000-talet.

Många riskfaktorer för arterioskleros vid kronisk njursvikt

Orsakerna till arteriosklerotisk hjärt-kärlsjukdom hos patienter med

HUVUDBUDSKAP

- Mortaliteten är fortfarande hög hos dialyspatienter, vilket framför allt beror på en oacceptabelt hög mortalitet i kardiovaskulära komplikationer.

- Prevalensen malnutrition, inflammation och arterioskleros är hög hos såväl predialys- som dialyspatienter, och dessa tillstånd interagerar ofta.

- Malnutrierade patienter med kronisk njursvikt uppvisar flera riskfaktorer såsom inflammation, dyslipidemi och ökad oxidativ stress som, ensamma eller i kombination, kan öka risken för arteriosklerotisk kardiovaskulär sjukdom.

- Malnutrition är vanligt förekommande vid hjärtsvikt och är associerat med förhöjda nivåer av pro-inflammatoriska cytokiner.

- Aktuella data talar för att cytokiner kan ha betydelse för utvecklingen av såväl malnutrition som arterioskleros.

- Läkemedel som hämmar cytokin-påslaget kan utgöra attraktiva framtida behandlingsmodeller hos dialyspatienter med tecken på malnutrition, inflammation och arterioskleros.

njursvikt är många och sannolikt ej olika icke-njursjuka patientgrupper. Prevalensen av multipla riskfaktorer är dock mycket högre hos njursjuka patienter. Av etablerade riskfaktorer är prevalensen hypertoni, dyslipidemi och nedsatt glukostolerans hög, och dessa rubbningar föreligger ofta redan innan patienten startar dialysbehandling [7].

Mer än 80 procent av patienter med kronisk njursvikt har behandlingskrävande hypertoni när dialysbehandling påbörjas, och många patienter, särskilt de som har haft nefrotiskt syndrom, har haft en mångårig aterogen lipidprofil med förhöjda nivåer av LDL-kolesterol, triglycerider och lipoprotein(a), (Lp(a)).

Till skillnad från icke-njursjuka populationer har emellertid ingen studie hittills kunnat påvisa att förhöjda serumnivåer av vare sig kolesterol eller triglycerider i sig skulle utgöra oberoende riskfaktorer för prematur kardiovaskulär sjukdom hos njursjuka patienter.

Lp(a) har dock visat sig vara en obe-

Författare

ENES EFENDIC

med kand., Karolinska institutet, Stockholm

BENGT LINDHOLM

docent, överläkare, njurmedicinska kliniken och Baxter Novum, Huddinge sjukhus

JONAS BERGSTRÖM

professor emeritus, Baxter Novum, Huddinge sjukhus

PETER STENVINKEL

docent, specialistläkare, njurmedicinska kliniken, Huddinge sjukhus.

roende riskfaktor för arteriosklerotisk kardiovaskulär sjukdom hos hemodialyspatienter i en studie [8], medan andra inte har kunnat konfirmera detta fynd [9, 10]. Aktuella data talar snarare för att det är molekylvikten av den genetiskt styrda apo(a)-isoforamen som bäst relaterar till grad av arterioskleros vid uremi [10, 11].

På senare år har även flera andra, och kanske mindre väletablerade, riskfaktorer betydelse för genesen till arteriosklerotisk kardiovaskulär sjukdom vid kronisk njursvikt diskuterats. Olika studier har visat att en mängd faktorer, såsom förhöjt homocystein, ökat sympatikustonus, sekundär hyperparatyroidism, endoteldysfunktion med förhöjda nivåer av endotelin samt ökad oxidativ stress alla skulle kunna utgöra oberoende riskfaktorer för arteriosklerotisk kardiovaskulär sjukdom hos patienter med kronisk njursvikt [12, 13].

Tilläggs kan att anemi och hypervolemi, som båda är mycket vanliga tillstånd vid uremi, ofta leder till vänsterkammahypertrofi, vilken är en väletablerad oberoende riskfaktor för kardiovaskulär död hos dialyspatienter [14].

Under de senaste åren har man i icke-njursjuka patientpopulationer funnit ett samband mellan inflammation, olika kroniska infektioner och en ökad risk för kardiovaskulära sjukdomar [15-17], vilket också har diskuterats i Läkartidningen [18, 19].

En inflammatorisk reaktion är vanligt förekommande hos uremiska patienter och ofta associerat med malnutrition [10, 20]. Man har funnit att förhöjt C-reaktivt protein (CRP) inte bara predikterar död vid uremi [21] utan också är associerad med arteriosklerotisk kardiovaskulär sjukdom hos såväl predialys- [10] som hemodialyspatienter [22].

Samband mellan malnutrition och inflammation vid uremi

Prevalensen malnutrition är hög (40–60 procent) vid kronisk njursvikt, och ett flertal olika faktorer, såsom lågt protein- och energiintag, andra sjukdomar (t ex hjärtsvikt och infektioner), acidosis, protein- och aminosyreförluster vid dialys, fysisk inaktivitet och psykosociala faktorer bidrar [23].

Malnutrition och hypoalbuminemi har visat sig vara starka riskfaktorer för död för patienter som behandlas med såväl hemodialys [24] som peritonealdialys [25]. Man har angett att den huvudsakliga orsaken till hypoalbuminemi vid uremi är malnutrition [26], ett påstående som dock motsägs av att svår hypoalbuminemi till följd av proteinmalnutrition är ovanligt om inte kronisk njursvikt och/eller annan svår sjukdom samtidigt föreligger.

Då aktuella studier visat på samband

Tabell I. Finns det två olika typer av malnutrition vid kronisk njursvikt?

	Typ I	Typ II
Hypoalbuminemi	Måttlig	Uttalad
Inflammatorisk reaktion	Saknas	Vanligt
Komorbiditytet	Saknas	Vanligt
Proteinintag	Lågt	Lågt-normalt
Förbättring med dialys	Ja	Nej

Tabell II. Tänkbara orsaker till ökad risk för arteriosklerotisk kardiovaskulär sjukdom vid malnutrition.

- Minskad produktion av kväveoxid (NO)
- Förhöjt plasma Lp(a)
- Förhöjda cytokinnivåer
- Förhöjt fibrinogen
- Hyperkoagulabilitet
- Ökad oxidativ stress

mellan serumalbumin och olika »akutfasreaktanter», såsom CRP [27, 28], är en inflammatorisk reaktion sannolikt en långt viktigare orsak till hypoalbuminemi vid uremi än ett dåligt näringsintag i sig. Det är också väl känt att en inflammatorisk reaktion är förenad med ökade nivåer av olika pro-inflammatoriska cytokiner som inte bara ökar muskelkatabolismen utan även minskar syntesen av serumalbumin och hämmar aptiten [29].

Man kan således spekulera i att hos patienter med kronisk njursvikt kan två olika typer av malnutrition iaktas (Tabell I). Typ I-malnutrition orsakas av nedsatt proteinintag till följd av uremisk anorexi och kan oftast med gott resultat behandlas med adekvat dialys och ökat proteinintag. Prognosen för denna typ av malnutrition är sannolikt god om rätt behandling insätts i tid. Typ II-malnutrition däremot har ofta dålig prognos och är associerad med annan allvarlig sjukdom (t ex hjärtsvikt och kronisk infektion) och en inflammatorisk reaktion med förhöjda cytokinnivåer. Sannolikt räcker det vid detta tillstånd inte med enbart adekvat dialysbehandling och ökat proteinintag för att förbättra patientens nutritionsstatus och överlevnad.

Riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom vid malnutrition

Malnutrition har rapporterats utgöra den direkta dödsorsaken hos endast ca 5 procent av dialyspatienterna [23]. Betydelsen av malnutrition är dock antagligen betydligt underskattad, eftersom malnutrition i sig är så starkt kopplad till kardiovaskulär sjukdom och inflammation hos dialyspatienter.

Malnutrition kan öka benägenhet för och försämra kardiovaskulär sjukdom,

men å andra sidan kan malnutrition också utvecklas som en konsekvens av kardiovaskulär sjukdom med hjärtsvikt. Sannolikt kan även samma etiologiska faktorer predisponera för både malnutrition och kardiovaskulär sjukdom, som stimulerar varandra, vilket leder till en ond självgående cirkel (Figur 1).

Det finns flera tänkbara orsaker till att malnutrition i sig skulle kunna öka risken för arteriosklerotisk kardiovaskulär sjukdom (Tabell II). Ritz och medarbetare [30] har föreslagit möjligheten att asymmetrisk dimetyl L-arginin (ADMA) ackumuleras vid malnutrition och att detta hämmar produktionen av kväveoxid (NO), vilket skulle kunna leda till försämrad vasodilatation, vilket i sin tur predisponerar för hypertoni och kardiovaskulär sjukdom. Mot denna hypotes talar dock fynd som visar att även om koncentrationen av ADMA är högre hos njursjuka än hos kontroller är koncentrationen lägre än den som krävs för att inducera vasokonstriktion in vitro [31].

Enligt en annan hypotes skulle malnutrition kunna inducera rubbningar i lipoproteinmönstret, vilket skulle kunna leda till en accelererad arterioskleros. Malnutrierade predialyspatienter har signifikant högre nivåer av plasma Lp(a) [32]. Anledningen till detta skulle kunna vara att Lp(a) beter sig som ett akutfasprotein [33, 34] och att malnutrierade patienter ofta är inflammerade med ett ökat cytokinpåslag.

Då man har visat att promotorgen på apolipoprotein(a)-genen kan stimuleras av interleukin-6 [IL-6] skulle detta möjligen kunna förklara varför Lp(a)-nivåerna stiger vid inflammation [35]. Nivåerna av Lp(a) och fibrinogen korrelerar väl, och man har vid kronisk njursvikt visat att malnutrierade patienter har högre nivåer av fibrinogen än välnutrierade patienter [10].

Liksom hos icke-njursjuka patientpopulationer har förhöjda nivåer av fibrinogen visat sig vara associerat med ökad risk för död och kardiovaskulära komplikationer hos såväl hemodialys- [36] som peritonealdialyspatienter [37]. Malnutrition skulle också teoretiskt kunna leda till ett tillstånd med ökad koagulabilitet genom brist på heparin-kofaktor II och antitrombin-III [38]. Detta i kombination med en ökad blodviskositet till följd av hypoalbuminemi skulle också kunna leda till ökad risk för kardiovaskulära komplikationer [39].

Hos malnutrierade råttor har man funnit tecken på en ökad oxidativ stress. Detta är en annan faktor som teoretiskt skulle kunna öka risken för arteriosklerotisk kardiovaskulär sjukdom [40]. Vid uremi har man påvisat tecken till ökad LDL-oxidation [41], och det finns

biokemiska hållpunkter för att malnutrierade patienter har en ökad oxidativ stress jämfört med välnutrierade patienter med kronisk njursvikt [10, 42].

Hjärtsvikt medför malnutrition

Hjärtsvikt är vanligt förekommande hos dialyspatienter. Man har visat att upp till 50–60 procent av patienter med hjärtsvikt uppvisar olika såväl antropometriska som biokemiska tecken på malnutrition [43]. Patogenesen till malnutrition vid hjärtsvikt är multifaktoriell och kan bero på olika faktorer, såsom hypermetabolism, ökad sympatikusaktivitet, minskad fysisk aktivitet och dålig vävnadsperfusion.

I detta sammanhang är det av intresse att man vid hjärtsvikt har funnit ökade nivåer av olika pro-inflammatoriska cytokiner, såsom tumor necrosis factor- α (TNF- α)- och interleukin-1 (IL-1). Detta beror sannolikt på försämrad vävnadsgenomblödning [43, 44].

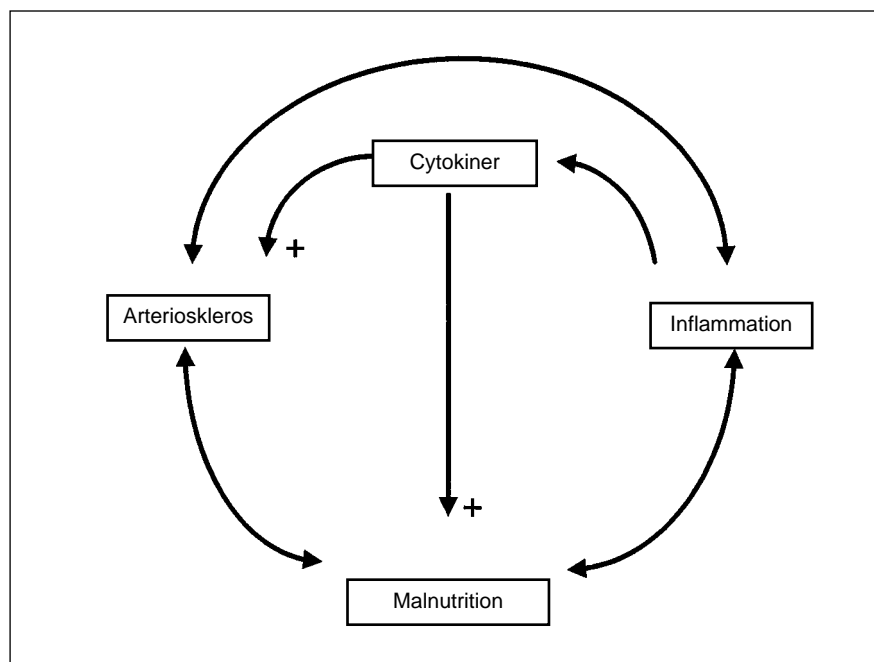
Ökade nivåer av pro-inflammatoriska cytokiner kan leda till malnutrition genom ökad muskelnedbrytning, minskad aptit och ökad basal energiförbrukning. Man har dessutom rapporterat att cytokiner kan ha en direkt negativ inotrop effekt med försämrad hjärtmuskelkontraktilitet, vilket i sin tur bidrar till hypermetabolism och en ökad sympatikusaktivitet [45].

Inflammation och kardiovaskulär sjukdom vid uremi

Det finns idag flera belegg för att etiologin till arterioskleros skulle kunna vara av infektiös natur. Ett flertal epidemiologiska studier har nu visat att vissa infektioner, t ex Chlamydia pneumoniae, Cytomegalvirus (CMV), Helicobacter pylori och kroniska tandinfektioner, är associerade med arteriosklerotisk kardiovaskulär sjukdom [16].

Även vid kronisk njursvikt finns det nu preliminära data som talar för att kronisk infektion med Chlamydia pneumoniae är associerad med förhöjt CRP och arteriosklerotisk kardiovaskulär sjukdom [46–48]. Hur olika kroniska infektioner skulle kunna leda till arterioskleros är dock en fråga som vi idag ej kan ge ett entydigt svar på även om många olika teorier har framlagts.

Det finns hållpunkter för att Chlamydia pneumoniae kan infektera och reproducera sig i humana koronarkärl, och man har även isolerat DNA för Chlamydia pneumoniae i ateromatösa plack [49]. I en nyligen publicerad studie visar man att Chlamydia pneumoniae, liksom »heat shock-protein», aktiverar vaskulärt endotel, glatta muskelceller och makrofager in vitro [50]. Förhöjda nivåer av kolesterol är vanligt förekommande vid kronisk njursvikt, vilket i detta sammanhang kan vara av in-



Figur 1. Den onda cirkeln i vilken malnutrition, inflammation och arterioskleros ingår och där pro-inflammatoriska cytokiner sannolikt har en central roll.

teresse, eftersom det finns hållpunkter för att en hyperkolesterolemisk miljö krävs för att en kronisk infektion med Chlamydia pneumoniae skall kunna aggraveras utvecklingen av arterioskleros [51].

»Heat shock-protein» (HSP) är en grupp proteiner där en påtaglig homologi mellan bakterier och människa har påvisats och som frisätts vid kronisk inflammation eller andra former av fysiologisk stress. Man har visat att HSP60 som uttrycks på endotelceller kan mediera tidiga arteriosklerotiska förändringar [52], vilket i detta sammanhang är av intresse, eftersom både Helicobacter pylori och Chlamydia pneumoniae innehåller HSP-liknande delar. Man har spekulerat i att detta skulle kunna medföra ökad aterogenes via en autoimmun reaktion [53]. Eftersom man har visat att hemodialyspatienter med arteriosklerotiska komplikationer har höga titrar för anti-HSP-antikroppar [54] behövs fler studier där betydelsen av HSP för uremisk aterogenes undersöks.

Upp emot 80 procent av kroniskt njursjuka patienter i dialysbehandling har serologiska tecken på genomgången CMV-infektion [55], vilket i detta sammanhang kan vara av intresse, eftersom ett samband mellan kronisk CVM-infektion och arteriosklerotisk sjukdom har rapporterats hos människa [56]. Nieto och medarbetare [57] har visat att patienter med höga CMV-titrar har högre nivåer av både Lp(a) och fibrinogen, vilket kan tala för en aterogen koppling mellan kronisk CMV-infektion, Lp(a) och hyperkoagulabilitet.

Förhöjt CRP predikerar död vid uremi

Det är nyligen visat att särskilt äldre och malnutrierade njursjuka patienter har förhöjda CRP-nivåer, såväl före dialysstart [10] som vid dialysbehandling [20, 22], och att det finns en betydande samvariation mellan förhöjt CRP och arteriosklerotisk kardiovaskulär sjukdom. I en prospektiv studie där 128 HD-patienter följdes i tre år har man visat att CRP är en minst lika stark prediktor för död som hypoalbuminemi och att serumalbumin förlorar sitt prediktiva värde för död när man korregerar för CRP [21].

Det är således troligt att inflammation/infektion är direkt associerat till arteriosklerotisk kardiovaskulär sjukdom vid uremi och att pro-inflammatoriska cytokiner har en central roll i den onda självgående cirkeln där malnutrition, inflammation och arterioskleros ingår (Figur 1).

Orsaker cytokiner malnutrition och arterioskleros?

Den ökning av akutfasproteiner, t ex CRP, som så starkt är associerad med ökad mortalitet, malnutrition och arteriosklerotisk kardiovaskulär sjukdom kan härledas till olika pro-inflammatoriska cytokiner, t ex IL-1, IL-6 och TNF- α . Man har visat att CRP väl avspeglar bildningen av IL-6 som kan attrahera både makrofager och monocyter till det arteriosklerotiska placket [58].

Det är väl dokumenterat att njursjuka patienter, med eller utan dialysbehandling, har förhöjda cytokinnivåer i plasma [59, 60], vilket kan bero på t ex

ANNONS

hjärtsvikt, blodmembrankontakt och olika kroniska infektioner.

Kaizu och medarbetare [61] har funnit att dialysmembranets egenskaper predikterade nivåerna av IL-6 och att dessa nivåer i sin tur var direkt relaterade till grad av hypoalbuminemi och nutritionsstatus hos patienterna. Även King och medarbetare [62] har funnit en direkt korrelation mellan olika nutritionsparametrar och cytokinproduktionen.

Förhöjda plasmanivåer av TNF- α har rapporterats hos predialyspatienter med arteriosklerotiska plack [10], och Bologna och medarbetare [63] har rapporterat att hemodialyspatienter med förhöjda TNF- α - och IL-6-nivåer har en högre mortalitet i kardiovaskulära sjukdomar och sepsis än patienter med låga cytokinnivåer. Man har också nyligen rapporterat att höga nivåer av olika proinflammatoriska cytokiner är associerat med en ökad mortalitet hos hemodialyspatienter [64].

Sannolikt kan förhöjda nivåer av olika proinflammatoriska cytokiner i sig också öka risken för accelererad arteriosklerosutveckling. Flera studier har visat att adhesion av leukocyter till endotelceller, och den efterföljande transendoteliala migrationen, är viktiga patogenetiska steg i den tidiga arteriosklerotiska processen [65, 66].

I detta sammanhang är det av uppenbart intresse att cytokiner påverkar uttrycket av cellulära adhesionsmolekyler på endotelceller. Två prospektiva studier har visat att plasmakoncentrationen av en intracellulär adhesionsmolekyl (ICAM-1) är ökad många år innan patienterna utvecklar tecken på kliniskt overt arteriosklerotisk kardiovaskulär sjukdom [67, 68].

Patienter med höga ICAM-1-nivåer löpte 80 procent högre risk att utveckla en framtida hjärtinfarkt än de patienter som hade låga ICAM-1-nivåer [67].

Dessa studier talar således för att endotelcellsaktivering och inflammation är utomordentligt viktiga tidiga steg i utvecklingen av arterioskleros. Eftersom förhöjda nivåer av ICAM-1, liksom andra adhesionsmolekyler, såsom VCAM-1 och E-selektin, har demonstrerats hos såväl predialys- som dialyspatienter [69] bör studier utformas så att man kan avgöra om förhöjda plasmanivåer av ICAM-1 även kan utnyttjas för att prediktera arteriosklerotisk kardiovaskulär sjukdom tidigt i förloppet hos patienter med kronisk njursvikt.

Tänkbara framtida behandlingsmodeller

En bättre förståelse för patogenesen av arteriosklerotisk sjukdom vid uremi öppnar nu inför det nya årtusendet nya möjligheter för effektivare behandling.

Nya rön antyder att den mycket höga dödligheten hos dialyspatienter med tecken på malnutrition-inflammation-arterioskleros måste bekämpas genom att bättre behandla underliggande komorbiditet, t ex hjärtsvikt och kroniska infektioner. Vid malnutrition med samtida tecken på inflammation och komorbiditet räcker det sannolikt inte bara att behandla med adekvat dialysdos och nutrition utan att samtidigt dämpa produktionen av proinflammatoriska cytokiner.

Behandling med antibiotika och/eller olika antiinflammatoriska läkemedel utgör därför teoretiskt intressanta framtida behandlingsalternativ. Prospektiva randomiserade studier bör initieras för att avgöra om tidig aggressiv antiinflammatorisk behandling i kombination med adekvat dialys och nutrition kan förbättra den ofta dystra prognos vi idag ser hos malnutrierade och inflammerade dialyspatienter.

Referenser

1. Burkart JM, Pereira BJG, Parker TF. Strategies for influencing outcomes in pre-ESRD and ESRD patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: S2-3.
2. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalussy U, Wang T, Berglund L et al. Strong associations between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 1899-911.
3. London GM, Drüeke TB. Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 51: 1678-95.
4. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Russell PT, Hennekens CH. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-9.
5. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997; 350: 430-6.
6. Werkö L. Infektion och hjärtinfarkt etiologi eller tillfällighet? *Läkartidningen* 1998; 95: 5773-4.
7. Kaysen GA. Biological basis of hypoalbuminemia in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2368-76.
8. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648-58.
9. Bergström J, Lindholm B. Malnutrition, cardiac disease and mortality – An integrated point of view. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 834-41.
10. Qureshi AR, Alvestrand A, Danielsson A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Lindholm B et al. Factors influencing malnutrition in hemodialysis patients. A cross-sectional study. *Kidney Int* 1998; 53: 773-82.
11. Plata-Salamán CR. Cytokines and anorexia: A brief overview. *Semin Oncol* 1998; 25: 64-72.
12. Wanner C, Zimmermann J, Quachning T, Galle J. Inflammation, dyslipidemia and vascular risk factors in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 52 (Suppl 62): S53-5.
13. Hosenpud JD, Campbell SM, Mendelson DJ. Interleukin-1-induced myocardial depression in an isolated beating heart preparation. *J Heart Transplant* 1989; 8: 460-4.

14. Kol A, Bourcier T, Lichtman AH, Libby P. Chlamydial and human heat shock protein 60s activate human vascular endothelium, smooth muscle cells, and macrophages. *J Clin Invest* 1999; 103: 571-7.
15. Nieto FJ, Adam E, Sorlie P, Farzadegan H, Melnick JL, Comstock GW et al. Cohort study of cytomegalovirus infection as a risk factor for carotid intima-media thickening, a measure of subclinical atherosclerosis. *Circulation* 1996; 94: 922-7.
16. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, Altamura S, Caligiuri G, Monaco C et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996; 94: 874-7.
17. Pereira BJG, Shapiro L, King AJ, Falagas ME, Strom JA, Dinarello CA. Plasma levels of IL-1 β , TNF- α and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD and hemodialysis patients. *Kidney Int* 1994; 45: 890-6.
18. Kimmel PI, Phillips TM, Simmens SJ, Peterson RA, Weihs KL, Alleyne S et al. Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 236-44.
19. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentrations of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risk of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998; 351: 88-92.
20. Bonomini M, Reale M, Santarelli P, Stuard S, Settefrati N, Albertazzi A. Serum levels of soluble adhesion molecules in chronic renal failure and dialysis patients. *Nephron* 1998; 79: 399-407.

En fullständig referenslista kan erhållas från Peter Stenvinkel, Njurmedicinska kliniken K56, Huddinge sjukhus, 141 86 Huddinge.

Summary

Strong correlation between malnutrition, inflammation and arteriosclerosis; treatment of renal failure improved if underlying factors are addressed

Enes Efendic, Bengt Lindholm, Jonas Bergström, Peter Stenvinkel

Läkartidningen 1999; 96: 4538-42.

Malnutrition, inflammation and atherosclerotic cardiovascular disease occur at high prevalence, and often concomitantly, in conjunction with chronic renal failure. Several features of malnutrition (e.g., increased oxidative stress, increased plasma levels of fibrinogen, Lp(a), and inflammation) may all, alone or in concert, increase the risk of cardiovascular disease. Recent findings suggest malnutrition and hypoalbuminaemia in chronic renal failure to be largely the consequence of such factors as heart failure, chronic infection and inflammation, that simultaneously trigger the development of atherosclerotic cardiovascular disease. Central to this scenario is the involvement of proinflammatory cytokines which may cause muscle wasting, hypoalbuminaemia, anorexia, and accelerated atherosclerosis. It is unlikely that the high mortality due to atherosclerotic disease among patients with chronic renal failure can be substantially reduced unless new treatment strategies are developed which address the complex relationships that exist between malnutrition, inflammation and cardiovascular disease.

Correspondence: Dr Peter Stenvinkel, Dept of Renal Medicine K56, Karolinska Institutet, Huddinge universitetssjukhus, SE-141 86 Huddinge, Sweden.

E-mail: peter.stenvinkel@klinvet.ki.se