

Leena Martola, med dr, ST-läkare

Carl-Gustaf Elinder, överläkare, verksamhetschef

Peter Stenvinkel, överläkare, universitetslektor; samtliga njurmedicinska kliniken, Huddinge Universitetssjukhus
(peter.stenvinkel@klinvet.ki.se)

Varför får njursjuka ett hjärta av sten?

Störd kalk–fosfatbalans och kronisk inflammation viktiga orsaker

■ Trots de senaste decenniernas framsteg vid aktiv uremibehandling drabbas njursjuka patienter fortfarande av en mycket hög kardiovaskulär morbiditet och mortalitet. En 30-årig dialyspatient löper samma risk att drabbas av en kardiovaskulär sjukdom eller död som en 75-årig njurfrisk patient [1]. Dödligheten hos kärlsjuka dialyspatienter överstiger ofta den man finner hos patienter med metastaserande cancersjukdom. Traditionella riskfaktorer såsom hypertoni, dyslipidemi och diabetes mellitus kan endast delvis förklara den höga risken för kardiovaskulär sjukdom hos njursjuka. Intresse har därför under senare år alltmer riktats mot olika s k icke-traditionella riskfaktorer (Tabell I), t ex inflammation, oxidativ stress, hyperfosfatemi och endotel-dysfunktion; alla vanligt förekommande fenomen i denna patientgrupp [2]. Dialyspatienter har en accelererad arteriosklerosutveckling och uppvisar en hög prevalens arteriosklerotiska plack i kranskärlet [3, 4].

Flera stora uppföljande populationsstudier (t ex HOPE, ARIC, HOT, the Framingham Heart Study och HDFP) har vidare visat att även måttlig kronisk njursvikt (S-kreatinin 100–250 µmol/l) är en riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom oberoende av hypertoni, diabetes mellitus och albuminuri [5]. Detta är en viktig ny kunskap, eftersom ca 10 procent av populationer med låg risk för kardiovaskulär sjukdom och upp till 30 procent av populationer med hög risk för kardiovaskulär sjukdom har visat sig ha måttlig njursvikt [5]. Aktuella undersökningar har även visat att försämrad njurfunktion i sig är associerat med en ökad inflammatorisk aktivitet, en riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom [6], vid både måttlig [7] och avancerad [8] kronisk njursvikt.

Varför får njursjuka patienter ett hjärta av sten?

Arteriosklerotiska plack hos dialyspatienter karakteriseras framför allt av inflammation och förkalkning [10]. Vidare har uremiska patienter betydligt tjockare intima media och avsevärt smalare lumen än njurfriska [11], ett förhållande som skulle kunna förklara varför risken för reoekklusion efter koronar angioplastik är betydligt högre hos uremiker (70 procent) än hos både njurfriska diabetiker (40 procent) och icke-diabetiker (20 procent) [9]. Iakttagelserna från uremiska patienter stöds av djurförsök. Hos genmodifierade möss (apo E knock-outmöss som är särskilt benägna att utveckla hjärt–kärlsjukdom) ökar en mild njurfunktionspåverkan storleken på exi-

SAMMANFATTAT

Morbiditet och mortalitet i kardiovaskulära sjukdomar är mycket hög hos patienter med kronisk njursvikt. En 30-årig dialyspatient löper minst lika stor risk att dö i kardiovaskulär sjukdom som en njurfrisk 75-åring.

Mild kronisk njursvikt är en riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom oberoende av hypertoni, diabetes mellitus och albuminuri.

Ökad förkalkning av kärl och hjärtklaffar är ett vanligt förekommande fenomen vid kronisk njursjukdom som predikerar kardiovaskulär morbiditet och mortalitet.

Rubbningar i kalk–fosfatbalansen och kronisk inflammation är båda viktiga och potentiellt behandlingsbara komplikationer som ökar risken för utbredda kärlförkalkningar hos njursjuka patienter.

Tabell I. Riskfaktorer för hjärt–kärlsjukdom hos patienter med kronisk njursvikt.

Traditionella	Icke-traditionella
Hypertoni	Inflammation
Dyslipidemi	Oxidativ stress
Rökning	Hyperfosfatemi
Diabetes mellitus	Endotel-dysfunktion
Hög ålder	Högt homocystein (?)
Manligt kön	Malnutrition
Ärftlighet	Hyperparatyreoidism
Övervikt (?)	

sterande arteriosklerotiska plack [10]. Intressant är att processen vid kärlförkalkning hos njursjuka förefaller att likna den man finner vid nybildning av ben [13]. Kärlförkalkningar innehåller t ex olika benrelaterade proteiner såsom osteopontin,

matrix gla protein (MGP), bone morphogenetic protein (BMP) och osteonektin [11]. Försök in vitro har visat att förhöjda fosfatkoncentrationer ($>1,4$ mmol/l), ett vanligt fynd hos patienter med avancerad njursvikt, kan få glatta muskelceller att ändra fenotyp och differentieras till osteoblaster [12]. De metastatiska kärllförfalkningarna man kan se hos njursjuka patienter för alltså tankarna till typisk benvävnad i artärernas intima media. Det skall poängteras att aktiv benbildning även kan förekomma i hjärtats klaffar [13].

Förfalkning i kärl och klaffar är vanligt hos njursjuka

Kärlförfalkning är vanligt förekommande, ökar med åldern och kan detekteras hos nästan alla över 65–70 års ålder. Hos njursjuka patienter är dock utbredd kärllförfalkning vanligt förekommande redan i betydligt lägre åldrar. I en uppmärksam studie kunde Goodman och medarbetare [14], med utnyttjande av electron beam computed tomography (EBCT), visa att redan 20–30-åriga dialyspatienter har utbredda förfalkningar i kranskärlen. Efterföljande studier har konfirmerat dessa fynd samt visat att dessa kärllförfalkningar är associerade med såväl kliniska tecken på ischemisk hjärtsjukdom, t ex hjärtinfarkt och angina pectoris [15], som ökad kardiovaskulär mortalitet [16]. Förfalkningar av mitralis- och aortaklaffarna förekommer hos ca 3–5 procent i en njurfrisk population, medan prevalensen är betydligt högre hos dialyspatienter, 45 respektive 34 procent [15]. På motsvarande sätt som hos njurfriska [17] predikterar förfalkade hjärtklaffar kardiovaskulär morbiditet och mortalitet hos dialyspatienter [18]. Det finns antagligen flera skäl till att just njursjuka patienter i så hög grad drabbas av förfalkningar i kärl och klaffar, men störd kalk–fosfatbalans är sannolikt den viktigaste orsaken.

Rubbad kalk–fosfatbalans ökar risken för kärllförfalkning

Det är välkänt att en störd kalk–fosfatomsättning hos njursjuka patienter stimulerar bisköldkörtlarna till ökad produktion av paratyroideahormon (PTH), som genom att höja nivåerna av intracellulärt kalcium stimulerar till ökad vävnadsförfalkning [11]. En rubbad kalk–fosfatbalans förefaller också i sig kunna öka risken för kardiovaskulär sjukdom. Två stora nordamerikanska studier har påvisat starka samband mellan ett förhöjt serumfosfat, en ökad kalk–fosfatprodukt och kardiovaskulär död. I en analys av över 6 000 dialyspatienter fann Block och medarbetare [19] att mer än 70 procent av patienterna hade förhöjda serumfosfat ($>1,6$ mmol/l) och att mortaliteten började stiga betydligt när fosfatnivåerna översteg 2,1 mmol/l. I denna studie fann man också att den ökade risken för kardiovaskulär död med högt fosfat var oberoende av PTH.

I en annan stor registerstudie från USA, som inkluderade nästan 13 000 patienter, fann man också starka relationer mellan förhöjt fosfat, ökad kalk–fosfatprodukt, PTH och kardiovaskulär död hos hemodialys(HD)-patienter [20]. Det föreligger även samband mellan förhöjt fosfat och förfalkningar av hjärtklaffarna hos såväl dialyspatienter [21] som icke-njursjuka patienter [22]. Det har visat sig att dialyspatienter med kärllförfalkningar intar dubbelt så mycket kalciumbaserade fosfatbindare (t ex kalciumkarbonat) som dialyspatienter utan påvisbara kärllförfalkningar [14]. Detta har lett till en diskussion om huruvida behandling med kalciumbaserade fosfatbindare på sikt (i stället för att skydda mot hyperfosfatemi, hypokalcemi och sekundär hyperparatyreoidism) skulle kunna utgöra en signifikant riskfaktor för progredierande kärllförfalkningar och prematur kardiovaskulär sjukdom i denna patientgrupp.

Samband mellan inflammation och kärllförfalkning

Även om en rubbad kalk–fosfatbalans sannolikt är den vikti-

gaste orsaken till en ökad kärllförfalkning vid uremi finns det nu även studier som visar att kronisk inflammation kan stimulera förfalkningsprocessen. I tvärsnittundersökningar av peritoneal dialys(PD)-patienter har noterats att förfalkning av hjärtklaffar och kranskärl inte bara är relaterat till ålder och kalk–fosfatbalans utan även till förekomst av malnutrition och inflammation [23]. Också hos unga HD-patienter har man nyligen dokumenterat ett samband mellan utbredd kranskärlförfalkning och inflammation [24].

Exakt hur en kronisk inflammation bidrar till ökad kärllförfalkning vet man ännu inte; flera olika mekanismer har diskuterats. En intressant mekanism genom vilken kronisk inflammation skulle kunna bidra till ökad kärllförfalkning har nyligen presenterats av Ketteler och medarbetare [25]. Författarna undersökte cirkulerande plasmanivåer av alfa 2-He-mans-Schmid glykoprotein (fetuin), ett negativt akutfasprotein vars koncentration sjunker vid inflammation och som hämmar förfalkningsprocessen. Låga nivåer av fetuin predikterade kardiovaskulära komplikationer hos njursjuka patienter. Förfalkningsprocessen inbegriper också inslag av monocytt- och makrofaginfiltration som genom frisättning av TNF- α kan bidra till kärllförfalkning genom att stimulera osteoblastdifferentiering via c-AMP [26].

Leptin, ett cytokin som bildas i fettväven och som ofta är kraftigt förhöjt hos uremiker [27] och är associerat till inflammation [28], har också visat sig kunna stimulera förfalkningsprocessen [29]. Hos njurtransplanterade patienter har påvisats ett samband mellan deposition av osteopontin (en viktig reglerare av inflammation och mineralisering) och förfalkning av intima media [30]. Detta stärker ytterligare misstanken att kronisk inflammation kan vara en viktig stimulerande faktor för förfalkningsprocessen hos njursjuka. Oxidativ stress är ett vanligt förekommande fenomen vid kronisk njursjukdom som är associerat med både inflammation och endoteldysfunktion i denna patientgrupp [31]. Eftersom oxidativ stress verkar ha en viktig modulerande roll för utvecklingen av kärllförfalkningar in vitro [32] är det av uppenbart intresse att två aktuella placebokontrollerade studier visat att antioxidativ behandling med såväl vitamin E [33] som acetylcystein [34] minskar antalet kardiovaskulära händelser hos dialyspatienter.

Diabetiker, en annan grupp patienter som ofta är inflammerade och har tecken på ökad oxidativ stress [35], har också ofta extensiva kärllförfalkningar framför allt i intima media. Aktuella studier har visat att även denna förfalkningsprocess är en aktiv cellmedierad process där glatta muskelceller i kärlen uppvisar ett antal benmatrixproteiner som reglerar förfalkningsprocessen [36]. Förfalkningsprocessen hos diabetiker verkar således likna den man finner hos njursjuka patienter. Eftersom neuropati verkar vara en signifikant riskfaktor för utveckling av kärllförfalkningar hos diabetiker [36] behövs nu även studier som undersöker huruvida autonom neuropati, ett vanligt fynd hos uremiska patienter, utgör en oberoende riskfaktor för kärllförfalkningar även i denna patientgrupp.

Prevention och behandling av kärllförfalkningar

Då sambanden mellan en rubbad kalk–fosfatbalans, inflammation och utbredda kärllförfalkningar hos njursjuka har uppmärksamats först under senare år är de ofullständigt utredda, och det finns ännu inte några etablerade behandlingsrekommendationer. Eftersom hyperfosfatemi är en oberoende riskfaktor för hjärt–kärlsjukdom i denna patientgrupp bör dock en primär målsättning vara att normalisera fosfatnivåerna och kalk–fosfatbalansen. Dietrestriktioner är sannolikt ej att rekommendera, då fosfatrestriktion i dieten ofta leder till samtidigt lågt proteintag. Lägre kalciumkoncentration i dia-

lysvätskan bör övervägas, då detta minskar risken för hyperkalcemi, i synnerhet vid medicinering med aktivt vitamin D och/eller kalciuminnehållande fosfatbindare. Vidare kanske hemodiafiltration (HDF) är att föredra, då HDF avlägsnar fosfat bättre än vanlig HD [37]. Daglig dialysbehandling kan också vara ett sätt att förbättra fosfatbalansen hos välmotiverade patienter [38].

Trots dessa åtgärder behöver förmodligen ändå en majoritet av dialyspatienter behandling med fosfatbindare. Sedan man slutat använda aluminiumbaserade fosfatbindare under 1980-talet (detta för att minska risken för aluminiuminlagring) används idag framför allt olika kalciumsalter för att binda fosfat. Dessa fosfatbindare har ansetts vara ofarliga och med beskedliga biverkningar (framför allt relaterade till hyperkalcemi och gastrointestinala obehag). Då det nu finns farhågor om att dessa preparat på sikt kan bidra till kärlförkalkningar och kardiovaskulär sjukdom rekommenderar man i aktuella behandlingsriktlinjer från USA (K-DOQI) att det totala kalciumintaget (inkluderande både dietärt kalcium och kalciumbaserade fosfatbindare) ej skall överstiga 2 000 mg/dag [39]. Den nya kalcium- och aluminiumfria fosfatbindaren sevelamer, som har visat sig ge upphov till minskad risk för förkalkning av både aorta- och kranskärl hos dialyspatienter [40], kan vara ett alternativ för patienter med fosfatretention. Vid försök på njurinsufficianta råttor har man visat att sevelamer är mer effektivt än kalciumkarbonat i att förhindra kalciuminlagringar i njuren och en progredierande njurfunktionsnedsättning [41]. Sevelamer är dock dyrt och har en relativt måttlig fosfatbindande kapacitet, och ibland behöver man kombinera sevelamer med olika kalciumsalter för att uppnå normala fosfatnivåer.

I framtiden kommer vi förhoppningsvis att få tillgång till mer effektiva perorala fosfatbindare utan kalcium samt potenta D-vitaminanaloger som hämmar PTH-produktionen utan att orsaka en hyperkalcemi. I detta sammanhang är de nya kalciumreceptorstimulerande kalcimimetika av stort intresse, eftersom dessa läkemedel verkar ha en direkt hämmande effekt på paratyreoideakörteln med normalisering av såväl PTH som kalk-fosfatprodukt som följd [42]. Till sist, mot bakgrund av den centrala roll som hyperparatyroidism verkar spela i förkalkningsprocessen vid njursvikt, bör njurpatienter med rubbad kalk-fosfatbalans, högt PTH och som inte svarar på behandling med D-vitamin remitteras till endokrinkirurg för paratyreoidektomi.

Eftersom det verkar finnas samband mellan kronisk inflammation och utbredda kärlförkalkningar bör man sannolikt mer aktivt än idag utreda och behandla inflammation hos njursjuka patienter. Det finns idag dock inga klara rekommendationer för hur inflammation skall behandlas i denna patientgrupp. Naturligtvis bör man dock aktivt leta efter tecken på kroniska infektiösa processer (t ex tandinfektioner och bensår) och behandla dessa på lämpligt sätt. Andra tänkbara orsaker till en kronisk inflammatorisk reaktion såsom reumatiska sjukdomar, övervätskning, dialysbehandling med bioinkompatibla dialysmembran bör också övervägas och om möjligt åtgärdas. Enligt vår erfarenhet finner man dock relativt sällan någon egentlig påvisbar orsak till kronisk inflammation hos njursjuka patienter. Hos dialyspatienter kan ett konstant förhöjt CRP vara ett tecken på tyst ischemisk hjärtsjukdom [43], och i vissa fall kan det vara motiverat att gå vidare med riktad utredning (t ex skintigrafi eller koronarangiografi). Eftersom flera existerande läkemedelsgrupper (som idag har andra behandlingsindikationer än inflammation), t ex statiner, ACE-hämmare, glitazoner och antioxidantia, nyligen visat sig ha antiinflammatoriska effekter hos både icke-njursjuka och njursjuka patienter [2] får framtida placebokontrollerade studier visa om dessa läkemedel kan vara lämpliga

framtida behandlingsalternativ för den inflammerade dialyspatienten.

Sammanfattningsvis är utbredda förkalkningar av kranskärl och hjärtklaffar ett vanligt förekommande fenomen hos njursjuka patienter som predikterar både kardiovaskulära händelser och prematur död. Det verkar finnas starka samband mellan en rubbad kalk-fosfatbalans, kronisk inflammation och kärlförkalkningar hos njursjuka. Förhoppningsvis kommer framtida studier att kunna visa om man genom tidig och riktad intervention mot båda dessa riskfaktorer (hyperfosfatemi och inflammation) kan undvika att dialyspatienter utvecklar ett »hjärta av sten«.

*

Potentiella bindningar och jävsförhållanden: Peter Stenvinkel har arvoderats av Genzyme för undervisningsverksamhet och deltagit i symposier anordnade av detta företag. Leena Martola har deltagit i symposier anordnade av Genzyme. Inga potentiella bindningar eller jävsförhållanden har uppgivits för Carl-Gustaf Elinder.

*

Referenser

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998;32 [Suppl 5]:S112-9.
2. Stenvinkel P, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Coronary artery disease in end-stage renal disease – no longer a simple plumbing problem. *J Am Soc Nephrol* 2003; In Press.
5. Mann JF, Gerstein HC, Dulau-Florea I, Lonn E. Cardiovascular risk in patients with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 2003;63 (Suppl 84):S192-6.
6. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-74.
7. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, Bleyer AJ, Manolio TA, Tracy RP, et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation* 2003;107:87-92.
10. Buzello M, Tornig J, Faulhaber J, Ehmke H, Ritz E, Amann K. The apolipoprotein E knockout mouse: a model documenting accelerated atherogenesis in uremia. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:311-6.
11. Cozzolino M, Dusso AS, Slatopolsky E. Role of calcium-phosphate product and bone-associated proteins on vascular calcification in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2511-6.
13. Mohler ER, Gannon F, Reynolds C, Zimmermann R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* 2001;103:1522-8.
14. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000;342:1478-83.
15. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:695-701.
19. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607-17.
20. Ganesh SK, Stack AG, Levin N, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO₄, Ca x PO₄ product and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2131-8.
24. Oh J, Wunsch R, Turzer M, Bahner M, Raggi P, Querfeld U, et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 2002;106:100-5.
25. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnen AH, Bohm R, et al. Association of low fetuin-a (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 2003;361:327-33.
26. Tintut Y, Patel J, Parhami F, Demer LL. Tumor necrosis factor- α promotes in vitro calcification of vascular cells via the cAMP pathway. *Circulation* 2000;102:2636-42.
29. Parhami F, Tintut Y, Ballard A, Fogelman AM, Demer LL. Leptin enhances the calcification of vascular cells: artery wall as a target of leptin. *Circ Res* 2001;88:954-60.

32. Mody N, Parhani F, Sarafian TA, Demer LL. Oxidative stress modulates osteoblastic differentiation of vascular and bone cells. *Free Radic Biol Med* 2001;15:509-19.
33. kiuBoaz M, Smetana S, Weinstein T, Matas Z, Gafer U, Iaina A, et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in end stage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;356:1213-8.
34. Tepel M, van der Giet M, Statz M, Jankowski J, Zidek W. The antioxidant acetylcysteine reduces cardiovascular events in patients with end-stage renal failure. *Circulation* 2003;107:992-5.
40. Chertow GM, Burke SK, Raggi P, for the Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:245-52.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://larkiv.lakartidningen.se>
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.



= artikeln är referentgranskad

SUMMARY

Why do kidney patients end up with a heart of stone?
 Disturbances in calcium-phosphorus homeostasis together with chronic inflammation important causes

Leena Martola, Carl-Gustaf Elinder, Peter Stenvinkel

Läkartidningen 2003;100:4180-3

Despite rapid improvement in dialysis technology during the last 20 years the mortality rate is still very high in patients with end-stage renal disease (ESRD), and is in fact comparable to that of many cancer patients with metastases. The main cause of mortality in ESRD is cardiovascular disease (CVD), and cardiac mortality for dialysis patients aged 45 years or younger is more than 100-fold greater than in the general population. Recent evidence suggests that the high cardiovascular mortality rate in this patient population is associated with extensive vascular and valvular calcification. Although hyperphosphatemia may be the major cause of vascular calcification in this patient group it has been suggested that chronic inflammation also contributes to this process. Indeed, recent evidence suggests that inflammatory mediators, such as pro-inflammatory cytokines and adipocytokines, may promote vascular calcification in vitro. Moreover, α_2 -Heremans Schmid glycoprotein (fetuin), an intrinsic inhibitor of the calcification process, is down-regulated during chronic inflammation. Lower levels of fetuin have recently been found to predict mortality in ESRD. Thus, further studies are needed to elucidate the roles of calcium-free phosphate binders as well as focused anti-inflammatory treatment strategies in the prevention of vascular and valvular calcification in ESRD.

Correspondence: Peter Stenvinkel, Dept of Renal Medicine K56, Huddinge Universitetssjukhus, SE-141 86 Stockholm, Sweden (peter.stenvinkel@klinvet.ki.se)