
Njursvikt som kardiovaskulär riskfaktor

KAJ METSÄRINNE

Hjärt-kärlsjukdomar är vanliga hos patienter med njursvikt. Risken att insjukna ökar redan vid lindrig njursvikt. Förutom de klassiska kardiovaskulära riskfaktorerna, såsom diabetes, hyperkolesterolemi, hypertension och rökning, bidrar faktorer som hänför sig till njursvikten till den ökade risken att insjukna. Betydelsen av anemi, inflammation och sekundär hyperparatyreos som orsak till vaskulär kalcifikation har betonats först de senaste åren. Riskfaktorerna går att behandla, men interventionerna borde göras i ett tidigt skede då njursvikten är lindrig eller obefintlig. Njurpatienternas kardiovaskulära sjukdomar behandlas enligt samma riktlinjer som de njurfriska patienternas trots avsaknad av studier där njursviktpatienter skulle ha deltagit. Trots detta har man i preventionen av hjärt-kärlsjukdomar hos njursviktpatienter samma mål som för andra patienter, men i samband med läkemedelsbehandlingen måste interaktionerna och doserna beaktas noggrant.

Inledning

I början av år 2006 fanns det i Finland 1 539 dialyspatienter (1). Deras årliga mortalitet är cirka 175/1 000 patientår, vilket motsvarar situationen på andra håll i Europa. Mortaliteten är densamma för patienter i peritonealdialys och hemodialys, men patienter med typ 2-diabetes eller amyloidos har sämre prognos. Över hälften av dödligheten beror på hjärt-kärlsjukdomar.

Sambandet mellan njursvikt och ökad mortalitet i kardiovaskulära sjukdomar demonstrerades först hos patienter med terminal njursvikt (end stage renal disease, ESRD), hos vilka den glomerulära filtrationen (GFR) understiger 15 ml/min. Deras risk att dö är 20–40 gånger så stor som kontrollpopulationens (2). Hjärt-sjukdomen hos ESRD-patienter betingas inte så mycket av ateroskleros som vänsterkammarhypertrofi, vilket leder

till hjärtdilatation, oelasticitet i de stora artärerna samt förkalkning av kransartärerna. Dödsorsaken är oftast s.k. plötslig död utan samtidig hjärtinfarkt.

Var tredje dialyspatient har hjärtsvikt, ungefär 25 procent har angina pectoris och var tionde patient har genomlidit en hjärtinfarkt när dialysvården inleds (3). Njursvikten som sådan utgör en riskfaktor för hjärt-kärlsjukdomar (4), men de traditionella riskfaktorerna hypertension, diabetes, dyslipidemi och hög ålder är också vanliga hos njurpatienter. De traditionella riskfaktorerna i sin tur påskyndar njursviktens progression. Det är sannolikt att utvecklingen av hjärt-kärlsjukdom accelererar redan i samband med lindrig njursvikt (5). Mortaliteten är dock större än väntat, vilket torde bero på den ökade förekomsten av icke-traditionella riskfaktorer hos njursviktpatienter (6).

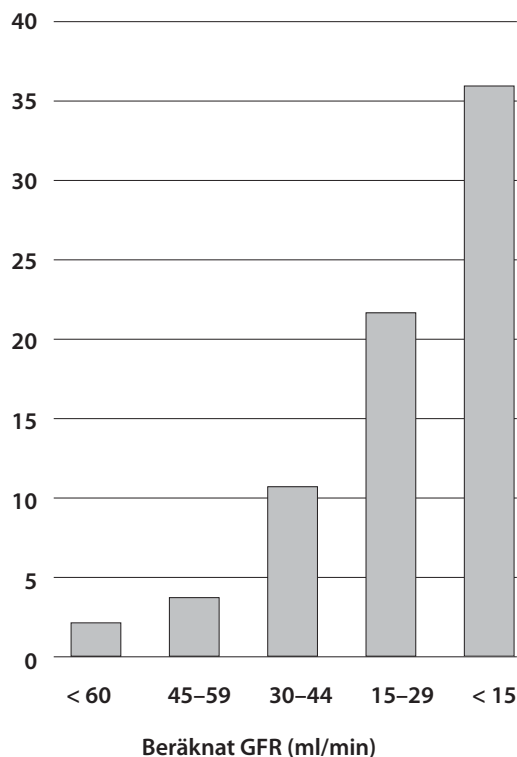
FÖRFATTAREN

Kaj Metsärinne är docent i invärtesmedicin samt avdelningsöverläkare i nefrologi vid Åbo universitets centralsjukhus. Skribentens forskning har fokuserat på hypertension, kardiovaskulär grundforskning samt klinisk nefrologi.

Njursvikt som kardiovaskulär riskfaktor

Njursvikt indelas nuförtiden i 5 grader enligt beräknat GFR (7) (Tabell I). Beräkningen kan göras t.ex. med ekvationen Cockcroft-Gault (www.kidney.net.nz/GFRcalculator.htm), som förutom serumkreatinin beaktar patientens ålder, kön och vikt vid beräkandet av GFR (8).

Kardiovaskulära sjukdomar/100 patientår



Figur 1. Kardiovaskulära sjukdomar ökar i takt med minskat GFR. Enligt Go (9).

I studien National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II) följde man i 15 års tid upp mer än 6 000 personer vars GFR var > 90 ml/min (normalt) eller < 70 ml/min (nedsatt). I gruppen med nedsatt GFR noterades 51 procent ökad risk för död i kardiovaskulära sjukdomar (6). I en annan stor uppföljningsstudie i Kalifornien konstaterades en lineär association mellan förekomsten av kardiovaskulära sjukdomar och GFR (Figur 1). Sannolikheten för förekomsten av ischemisk hjärtsjukdom eller perifer kärlsjukdom, slaganfall (stroke), diabetes, hypertension samt dyslipidemi ökade i takt med försämrad njurfunktion (9).

Den ödesdigra komplikationen vänsterkammarmhypertrofi, som orsakas av anemi och hypertension, förekommer hos 75 procent av ESRD-patienterna (10, 11). Vänsterkammarmhypertrofin är en möjlig bidragande orsak till den lineära associationen av GFR och

kardiovaskulär mortalitet hos hypertensionspatienter (12, 13). Förutom vänsterkammarmhypertrofi tycks förekomsten av proteinuri eller mikroalbuminuri ha prognostisk betydelse. Detta demonstrerades först i den stora studien The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) (14) och senare i andra studier.

Icke-traditionella riskfaktorer

Förekomsten av **anemi** är vanligt hos njursviktpatienter. Anemin träder in då GFR understiger 30-40 ml/min, och graden av anemi anses återspegla njursviktens svårighetsgrad. Anemin leder till vänsterkammarmhypertrofi, vilket kan vara orsaken till att anemin är en fristående riskfaktor för ökad dödlighet för njursviktpatienter.

Epidemiologiska studier har antytt att ökad **homocysteinemi** kan utgöra en kardiovaskulär riskfaktor (15). Njursviktpatienternas homocysteinhalter i blodet kan vara fyrfaldigt förhöjda, vilket inte enbart beror på minskat GFR. Associationen mellan hyperhomocysteinemi och kardiovaskulära sjukdomar hos njursviktpatienter är oklar, eftersom framför allt lägre halter homocystein var förknippat med ökad dödlighet i denna patientgrupp (16).

ESRD-patienter lider av kontinuerlig **inflammation**, vilket beror på underliggande sjukdom eller dialysbetingade faktorer, som dialysatormembranens bioinkompatibilitet eller dialysvätskans sammansättning. CRP- och interleukin-6-koncentrationen i blodet ökar då GFR understiger 60 ml/min, vilket kan vara en viktig riskfaktor för uppkomsten av kardiovaskulära sjukdomar (17). Plasmaalbumin är ett negativt akutfasprotein, vars syntes i levern minskar i samband med inflammation. Hypoalbuminemi är vanligt hos dialyspatienter och associerat med malnutrition, som ökar risken av kardiovaskulär och annan död oberoende av en underliggande sjukdom. Malnutritionen är en del av MIA-syndromet (malnutrition, inflammation och ateroskleros), som lanserats som riskfaktor rätt så nyligen (10).

Vaskulär kalkifikation i kransartärer har demonstrerats hos upp till 88 procent av 20-30-åriga dialyspatienter (18). Det förekommer också i samband med lindrigare njursvikt. Denna typ av förkalkning innefattar kalklagring i kärlens media, alltså inte i intiman som vid vanlig ateroskleros. Förkalkning av medialagret orsakar oelasticitet av stora artärer som aortan, vilket ökar det systoliska och minskar det diastoliska blodtrycket samt ses kliniskt

Tabell I.
Graderingen av njursvikt enligt beräknat GFR (7).

Grad	Beskrivning	GFR ml/min
1.	normal	> 90
2.	lindrig	60–89
3.	medelsvår	30–59
4.	svår	15–29
5.	terminal	< 15 eller dialys

som ökat pulstryck. Detta leder till vänsterkammerhypertrofi samt minskat kransartärflöde. Orsaken till den ökade kalcifikationen hos njursviktpatienter anses vara hyperfosfatemi, som utvecklas redan vid lindrig njursvikt. Hos dialyspatienter ökar förekomsten av hyperfosfatemi (> 1,8 mmol/l) risken för kardiovaskulär och annan mortalitet (19). Förkalkningen av kärl och mjukdelar ökar i takt med ökade fosfor- och kalciumhalter. Normal förkalkning sker endast i skelett och tänder, och utan förkalkningsinhibitorer sker förkalkningen omedelbart. Hos däggdjur känner man till ett antal förkalkningsinhibitorer, t.ex. fetuin-A, som dialyspatienter har i mindre utsträckning (20). Hos hemodialyspatienter finns en omvänd korrelation mellan fetuin- och CRP-koncentrationerna i plasma.

Betydelsen av riskfaktorerna

I Tabell II visas de viktiga riskfaktorerna för uppkomsten av kardiovaskulära sjukdomar, men vilka av dessa riskfaktorer är då betydelsefulla hos njursviktpatienterna? Studien Cardiovascular Health Study (CHS) (21) involverade över 1 200 njursviktpatienter (GFR < 60 ml/min) i 8,6 års tid och klargjorde deras mortalitet samt riskfaktorerna för död. De traditionella riskfaktorerna förutspådde bättre än andra riskfaktorer död i kardiovaskulära sjukdomar. Den årliga risken för kardiovaskulär död var 32/1 000 patientår, vilket är precis densamma som för njurtransplanterade i Finland (1), och de starkaste korrelationerna till död gällde vid diabetes, systolisk hypertension, rökning, minskad fysisk ansträngning samt vänsterkammerhypertrofi. Dyslipidemi, som lågt HDL, ökat LDL eller höga triglycerider, visade ingen association

Tabell II.
MIA = malnutrition, inflammation och ateroskleros.

Betydelsefulla riskfaktorer för uppkomsten av kardiovaskulära sjukdomar hos patienter med njursvikt

Traditionella riskfaktorer

- dyslipidemi
- hypertension
- rökning
- diabetes
- obesitet
- hyperinsulinemi
- hyperkoagulabilitet
- vänsterkammerhypertrofi

Andra riskfaktorer

- hyperfosfatemi
- hyperparatyreos
- anemi
- MIA-syndrom
- albuminuri
- oxidativ stress
- hyperhomocysteinemi (?)

till dödsrisken. Det har i andra sammanhang kommit fram att lågt serumkolesterol associerar till ökad mortalitet särskilt i samband med inflammation och malnutrition (22). Hos patienter utan tecken på inflammation och/eller malnutrition fungerar högt kolesterol som riskfaktor som vanligt. Orsaken till kolesterolparadoxen i detta fall torde vara den höga förekomsten av inflammation och malnutrition hos dialyspatienter.

Behandlingen

Dyslipidemi. Vid behandlingen av njursviktpatienternas hyperlipidemi används framför allt statiner. Detta är fallet trots att njurpatienterna vanligtvis exkluderats ur studierna i vilka den signifikanta betydelsen av behandlingen av högt kolesterolvärde hos olika patientgrupper kommit fram. Studier av detta slag är dock på gång också för njursviktpatienter. Särskilt hos njurtransplanterade personer måste läkemedelsinteraktioner beaktas. Fibrater skall användas mycket försiktigt, då flera av dem är njurtoxiska och har skadliga interaktioner med andra läkemedel. Nefrotiskt syndrom

innefattar oftast svår hyperkolesterolemi, som behandlas med diet samt statiner. Det är oklart om behandlingen av dyslipidemi kan fördröja njursviktens progression.

Hypertension. Utöver den icke-farmakologiska behandlingen behövs i allmänhet en kombination av två eller flera läkemedel. Målet är att sänka trycket under 125–130/75–80 mmHg. Inhibitorer av enzymet angiotensin-konvertas (ACE) eller angiotensinreceptorantagonister kan och bör användas vid behandlingen av njurpatienternas hypertension i alla stadier, även under dialysstadiet. ACE-inhibitorer och angiotensinreceptorantagonister minskar effektivt vänsterkammahypertrofi (23). Samtidigt har de visat sin användbarhet som bromsare av progressionen av njursvikten hos diabetiker (24) och utgör därför förstahandspreparat. Natrium- och vattenretentionens roll som upprätthållare av hypertension är synnerligen viktig hos njurpatienter, för att inte tala om dialyspatienter. Därför lönar det sig att redan i samband med lindrig njursvikt kombinera diuretikum med behandlingen. Hos dialyspatienter är vätskeutdrivningen med dialys den viktigaste antihypertensiva behandlingen.

Kalcium- och fosformetabolismen. För att minska den vaskulära kalcifikationen bör man eftersträva normala kalcium- och fosforhalter i blodet. Särskilt hyperfosfatemi bör behandlas, och målet är < 1,6 mmol/l. I praktiken åstadkommer man detta genom fosforbegränsning i födan, användning av peroral fosforbindare, som kalciumkarbonat, kalciumacetat, samt sådana som inte innehåller kalcium, såsom sevelamer och lantankarbonat. Det verkar vara fördelaktigt att utnyttja icke-kalcium innehållande fosfatbindare. Kalciumhalten kan annars bli alltför stor om kalciumsalter används i stora mängder, vilket tidigare var fallet (25). De nya fosfatbindarna är dock avsevärt dyrare än kalciumsalterna. D-vitaminets roll i detta sammanhang är inte så klart det heller, eftersom det i teorin kan förvärra hyperkalcemi och hyperfosfatemi med ökad tarmabsorption. En epidemiologisk studie har i andra sidan visat att behandling med D-vitamin var förknippat med förbättrad prognos för hemodialyspatienter (26).

Anemi. Oftast initieras behandlingen av anemi med erythropoietin redan i predialysstadiet, och vänsterkammahypertrofi minskar (27). Erythropoietinbehandlingen förbättrar livskvaliteten men inte prognosen. Hemoglobinvärden skall inte korrigeras helt till det normala, dvs. över 130–140 g/l, då

detta är associerat med ökad dödlighet samt fisteltrombos (28). Erythropoietinbehandlingen verkar vara nyttig även för patienter med hjärtsvikt (29).

Behandlingen av koronarsjukdom. Aspirin och klopidigrel kan användas i normala doser hos njursviktpatienter trots nedsatt trombocytfunktion. Miniheparindoserna bör minskas hos njursviktpatienter, och i fråga om glykoprotein IIb/IIIa-receptorantagonister, kan absciximab användas i normal dos, tirofibandosen skall reduceras, och eptifibatid är kontraindicerat. Revaskulariseringen av njurpatienters kransartärer utförs med samma indikationer som för andra patienter.

Andra riskfaktorer. Proteinuri bör behandlas främst med ACE-inhibitorer och/eller angiotensinreceptorantagonister. Rökning är speciellt skadlig för njursviktpatienter. En god sockerbalans hos diabetiker är ett viktigt behandlingsmål även hos njursviktpatienter. Behandlingen av hyperhomocysteinemi hos njursviktpatienter är inte indicerad.

Slutord

Resultat av prospektiva, kontrollerade studier behövs vid behandlingen av hjärt-kärlsjukdomar hos patienter med kronisk njursvikt. Hittills har man extrapolerat behandlingen av hjärt-kärlsjukdomar från studier utförda på andra patientgrupper. Njursvikten som sådan tycks dock påverka den kardiovaskulära prognosen och kan även påverka behandlingsresultaten. I detta nu verkar det som att hjärt-kärlsjukdomar hos njursviktpatienter går att minska med ACE-inhibitorer, angiotensinreceptorantagonister, erythropoietin och statiner. Fosfatbindare såsom sevelamer kan minska hjärt-kärlsjukdom hos dialyspatienter.

Docent Kaj Metsärinne
ÅUCS
Kinakvarnsgatan 4-8
20520 Åbo
kajmet@utu.fi

Referenser

1. Finlands njursjukdomsregister. Rapport 2005. <http://www.musili.fi/smtr/SMTR2005.pdf>.
2. Port FK. Morbidity and mortality in dialysis patients. *Kidney Int* 1994;46:1728–37.
3. United States Renal data System 1999. http://www.usrds.org/adr_1999.htm.
4. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137–147.
5. Joki N, Hase H, Nakamura R, Yamaguchi T. Onset of coronary artery disease prior to initiation of haemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:718–723.
6. Muntner P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton P K. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 745–753.
7. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. *Ann Intern Med.* 2003 Jul 15;139(2):137–47.
8. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31–41.
9. Go A S, Chertow G M, Fan D, McCulloch C E, Hsu C. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351:1296–1305.
10. Foley RN, Parfrey PS, Hamett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Hypoalbuminemia, cardiac morbidity and mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:728–736.
11. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL ym. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003; 42:1050–65.
12. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, Blaufox MD, Simon D, Langford HG, Schneider KA. Prognostic value of serum creatinine and effect of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension* 1989;13(suppl.):180–193.
13. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:218–225.
14. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: The HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629–636.
15. Alfthan G, Pekkanen J, Jauhiainen M ym. Relation of serum homocysteine and lipoprotein(a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study. *Atherosclerosis* 1994;106:9–19.
16. Suliman ME, Qureshi RA, Bárány P ym. Hyperhomocysteinemia, nutritional status and cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000;57:1727–35.
17. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685–95.
18. Goodman WG, Goldin J, Kulzon B ym. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Eng J Med* 2000;342:1478–83.
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;31:607–617.
20. Ketteler M, Gross ML, Ritz E. Calcification and cardiovascular problems in renal failure. *Kidney Int* 2005; suppl 94: s120–127.
21. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M ym. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease. Comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 2005;293:1737–45.
22. Liu Y, Coresh J, Eustace JA ym. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients. *JAMA* 2004;291:451–459.
23. Abbot KC, Glanton CW, Trespalacios FC ym. Body mass index, dialysis modality and survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1061–66.
24. Metsärinne K. Diabeettinen nefropatia. *Duodecim* 2003;119:2445–2550.
25. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:245–252.
26. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, Lazarus JM, Hernán MA, Camargo CA, Thadhani R: Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1115–25.
27. Hampl H, Sternberg C, Berweck S ym. Regression of left ventricular hypertrophy in dialysis patients following correction of anemia with recombinant human erythropoietin. *Clin Nephrol* 2002; 58(suppl 1): s73–96.
28. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998;339:584–590.
29. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D ym. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1775–80.