

Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

**Gibt es neben der Prähypertonie
auch ein Vorstadium der chronischen
Niereninsuffizienz (Prä-CKD) ?**

Ribitsch W, Rosenkranz AR

Journal für Hypertonie - Austrian

Journal of Hypertension 2011; 15

(4), 16-20

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Indexed in EMBASE/Scopus

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Gibt es neben der Prähypertonie auch ein Vorstadium der chronischen Niereninsuffizienz (Prä-CKD)?

W. Ribitsch, A. R. Rosenkranz

Kurzfassung: Die Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz (CKD) wird in den nächsten Jahren weiter zunehmen und aller Voraussicht deutlich auf einen Anteil > 10 % der Gesamtbevölkerung ansteigen. Sie ist mit wesentlichen negativen Auswirkungen inklusive erhöhter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität assoziiert. Die wichtigsten traditionellen Risikofaktoren für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz beinhalten Adipositas, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus. Bisherige Definitionen der arteriellen Hypertonie und des Diabetes mellitus wurden aufgrund von Studien erweitert, die zeigten, dass bereits Blutdruckwerte und Blutzuckerspiegel unterhalb der Normbereichsgrenze mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergehen. Diese Erkenntnisse führten zur Einführung der Begriffe „Prähypertonie“ und „Prädiabetes“. Prähypertonie beschreibt einen Blutdruck zwischen 130–139/85–90 mmHg, während ein Prädiabetes durch eine gestörte Nüchternblutglukose bzw. das Vorliegen einer gestörten Glukosetoleranz definiert ist. Patienten beider Entitäten unterliegen der Gefahr einer Krankheitsprogression und damit einhergehend einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. Der Begriff einer Prä-CKD war in der Nephrologie bislang noch nicht etabliert. In der jüngeren Vergangenheit mehrten sich jedoch Hinweise, wonach bereits bei normaler und leicht eingeschränkter Nierenfunktion eine Assoziation zwischen Phosphatspiegel und kardiovaskulärem Risiko besteht. Diese Beobachtungen lenkten die Aufmerksamkeit der Nephrologen auf die frühen Stadien der Niereninsuffizienz, wobei vor allem das „Phosphatonin Fibroblast Growth Factor 23“ (FGF-23) im komple-

xen System des Phosphatstoffwechsels ein vielversprechender Parameter zu sein scheint. FGF-23 steigt bereits früh im Verlauf einer chronischen Niereninsuffizienz an, wenn der Patient üblicherweise noch keinem Nephrologen vorgestellt wird. Aufgrund der limitierten Aussagekraft der mittels MDRD-Formel geschätzten glomerulären Filtrationsrate (GFR) bei Patienten mit einer GFR > 60 ml/Min. könnten sich präsumptive Prä-CKD-Patienten in den Stadien 1 und 2 der chronischen Niereninsuffizienz befinden. Nachdem auch das Serumkreatinin erst bei einem Nierenfunktionsverlust von ca. 50 % ansteigt, könnten viele Patienten im Stadium der Prä-CKD übersehen werden und somit FGF-23 einen genaueren Messwert darstellen. Die jüngsten Erkenntnisse zu FGF-23 und seiner möglichen Rolle als Marker für eine Prä-CKD werden diskutiert.

Schlüsselwörter: Prä-Niereninsuffizienz, CKD, Phosphat, kardiovaskuläre Mortalität, Fibroblast Growth Factor 23

Abstract: Is There a Prechronic Kidney Disease Alongside Prehypertension? The prevalence of CKD is estimated to further increase over the next years and will surpass 10 % of the general adult population. CKD is associated with important adverse outcomes including excess cardiovascular morbidity and overall mortality. Traditional risk factors that are associated with the development of CKD include hypertension, diabetes, and obesity. Previous definitions of hypertension and diabetes have been revised based on studies revealing that blood pressure

values and blood glucose levels below the established limits of normal are associated with an increased cardiovascular disease risk. The new designations “prediabetes” and “prehypertension” have recently been introduced. Individuals with “prediabetes” (comprises the states of impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance) or “prehypertension” (blood pressure 130–139/85–90 mmHg) are prone to progress to manifest disease associated with an increased cardiovascular morbidity and mortality. So far, the term “predisease” has not been brought to the field of nephrology. Recent findings on the association of serum phosphate levels and cardiovascular risk in patients with normal or slightly impaired renal function have drawn the attention of the nephrology community towards the very early stages of chronic kidney disease. A major player in the complex system of phosphate metabolism seems to be the phosphatonin fibroblast growth factor (FGF-23). Levels of FGF-23 start to rise early in CKD, when nephrologists are not yet involved in patient care. Because of the significantly limited applicability of the MDRD formula in patients with a glomerular filtration rate > 60 ml/min, the proposed “real” pre-CKD patients are those in CKD stages 1 and 2. Since creatinine is an unreliable marker of CKD rising only after a 50-% decline of kidney function, those patients who present at a pre-CKD stage could be monitored. The latest findings on FGF-23 and its possible role as a marker for pre-CKD are presented. **J Hypertonie 2011; 15 (4): 16–20.**

Key words: prechronic kidney disease, phosphorus, cardiovascular mortality, fibroblast growth factor 23

■ Chronische Niereninsuffizienz (CKD) und kardiovaskuläres Risiko

Nephrologen betreiben einen beträchtlichen Aufwand bei der Diagnostik, Risikostratifizierung und Therapieevaluierung von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Vor ca. 10 Jahren wurde von der „National Kidney Foundation“ eine neue Klassifikation der chronischen Niereninsuffizienz implementiert (Tab. 1) [1]. Interessanterweise ist das Stadium 1 durch einen Nierenschaden (definiert durch Albuminurie) bei

normaler Nierenfunktion oder Hyperfiltration charakterisiert, erst ab dem Stadium 2 besteht eine tatsächlich eingeschränkte Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] 89–60 ml/

Tabelle 1: Stadien der chronischen Niereninsuffizienz (CKD) Definition der Niereninsuffizienz: Vorliegen eines Nierenschadens oder eine GFR < 60 ml/Min./1,73m² über mehr als 3 Monate. Eine Nierenschädigung besteht bei Vorliegen einer pathologischen Morphologie in der Bildgebung sowie bei pathologischen Blut- oder Harntests.

Stadium	Definition	GFR (ml/Min./1,73 m ²)
1	Nierenschädigung bei normaler oder erhöhter GFR	≥ 90
2	Nierenschädigung bei leicht reduzierter GFR	60–89
3	Mäßig reduzierte GFR	30–59
4	Hochgradig eingeschränkte GFR	15–29
5	Nierenversagen	< 15 (oder Dialyse)

Eingelangt am 27. Mai 2011; angenommen nach Revision am 25. Juli 2011; Pre-Publishing Online am 29. September 2011

Aus der Klinischen Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Alexander R. Rosenkranz, Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 27; E-Mail: alexander.rosenkranz@medunigraz.at

Min.) mit oder ohne begleitende strukturelle Nierenschädigung. Abgesehen von der Problematik, dass zur Evaluierung der Nierenfunktion die geschätzte und nicht die tatsächlich gemessene GFR herangezogen wird, besteht darüber hinaus Unklarheit über die normale Nierenfunktion der älteren Bevölkerung. Es ist daher nicht verwunderlich, dass in Abhängigkeit von der angewendeten Formel zur Berechnung der GFR die Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz zwischen 10 % und 15 % der Gesamtbevölkerung schwankt und diese mit steigendem Alter zunimmt. Coresh et al. beschreiben, dass die Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz bei den > 70-Jährigen auf > 40 % geschätzt wird [2]. In der „Baltimore Longitudinal Study“ wurde zudem nachgewiesen, dass ab dem 40. Lebensjahr die GFR jährlich um 0,75–1,0 ml/Min./1,73 m² abnimmt [3]. Welche Nierenfunktion im höheren Lebensalter als normal zu gelten hat, ist daher noch nicht endgültig geklärt. Go et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass die kardiovaskuläre Mortalität im Stadium 3a (GFR 45–59 ml/Min.) nicht höher ist als im Stadium 2, ab einer GFR < 45 ml/Min. jedoch dramatisch ansteigt. Je schlechter die Nierenfunktion, umso höher steigt die Mortalität, um im Stadium 5D (dialysepflichtige Niereninsuffizienz) das höchste Ausmaß zu erreichen [4].

Im Gegensatz zu vielen Gebieten der Medizin, insbesondere der Kardiologie, fehlen in der Nephrologie große prospektive randomisierte Studien. Die wenigen größeren Studien wurden bisher vor allem bei Dialysepatienten durchgeführt, einerseits aufgrund der hohen Mortalität dieser Patientengruppe, andererseits auch aus praktischen Gründen (Verfügbarkeit der Patienten 3×/Woche im Zentrum, Blutabnahmen im Rahmen der Dialysebehandlung leicht durchzuführen). Überraschenderweise waren die meisten Interventionsstudien nicht erfolgreich in Bezug auf das erwartete Ergebnis. In den beiden wichtigsten Statinstudien bei Dialysepatienten (4-D und AU-RORA) zeigten Atorvastatin bzw. Rosuvastatin nach 5 Jahren keinen Vorteil hinsichtlich Mortalität und kardiovaskulären Ereignissen im Vergleich zu Placebo [5, 6]. Die Gründe hierfür sind vielfältig und können in diesem Rahmen nicht erörtert werden.

■ Prähypertonie und Prädiabetes

In jüngerer Vergangenheit wurde der Fokus seitens der Nephrologie vor allem auf die Diagnose und Behandlung der frühen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz gerichtet, da man davon ausgeht, dass im Stadium der dialysepflichtigen Niereninsuffizienz bereits ein „point of no return“ erreicht ist. Was sind nun die wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung einer Niereninsuffizienz? In den westlichen Industrienationen stehen die arterielle Hypertonie und der Diabetes mellitus als zugrunde liegende Ursachen im Vordergrund. Bevor wir nun den Begriff der „Prä-CKD“ einführen, wenden wir uns den bereits etablierten Definitionen anderer Krankheitsfrühstadien zu. Zu diesen gehören vor allem die Prähypertonie und der Prädiabetes, beides wesentliche Risikofaktoren für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz. Die Definition beider Entitäten erfolgte aus der Erkenntnis, dass sowohl Blutzucker- als auch Blutdruckwerte, die bislang als hochnormal galten, mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden sind [7]. Unter Prähyper-

tonie werden Blutdruckwerte von 130–139/85–90 subsumiert, während unter Prädiabetes eine erhöhte Nüchtern glukose (Cut-off 110 mg/dl) bzw. eine gestörte Glukosetoleranz verstanden wird. Problematisch erscheint jedoch eine ausschließlich dichotome Sichtweise, da das Risiko mit steigenden Blutzucker- und Blutdruckwerten kontinuierlich ansteigt.

In Studien konnte unzweifelhaft nachgewiesen werden, dass das Risiko für Insult und Myokardinfarkt unabhängig vom Lebensalter eng mit erhöhten systolischen und diastolischen Blutdruckwerten verknüpft ist. Basierend auf einer neuen Definition des Blutdrucks [8] besteht bereits bei hochnormalen Blutdruckwerten (130–139/85–90) ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko [9]. Diese Ergebnisse werfen die Frage auf, ob sich eine Behandlung dieser auch als Prähypertonie bezeichneten Blutdruckwerte in harten klinischen Endpunkten niederschlägt. In der TROPHY-Studie wurden 700 Patienten mit hochnormalen Blutdruckwerten untersucht, von denen 2/3 unbehandelt innerhalb von 4 Jahren eine arterielle Hypertonie im Stadium 1 entwickelten. Patienten, die primär antihypertensiv mit Candesartan behandelt wurden, entwickelten im selben Beobachtungszeitraum signifikant seltener eine manifeste arterielle Hypertonie [10].

Vergleichbare Ergebnisse wurden auch im Bereich des Diabetes/Prädiabetes erzielt. In einer Metaanalyse von Levitan et al. war das Vorliegen eines Prädiabetes mit einem Anstieg der kardiovaskulären Mortalität verbunden [11]. Unbehandelt führt dieses Frühstadium in bis zu 70 % zu einem manifesten Diabetes und damit zu einem schlechteren Outcome [12].

■ Gibt es eine „Prä-CKD“?

Im Gegensatz zu Prädiabetes und Prähypertonie gibt es im Bereich der Nephrologie derzeit noch keinen vergleichbaren Begriff. Allerdings hat auch hier die Beobachtung, dass bei Patienten mit normaler oder leicht eingeschränkter Nierenfunktion „hochnormale“ Serum-Phosphatspiegel zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko führen, das Interesse zunehmend auf die frühen Stadien der Niereninsuffizienz gelenkt. Die Forschung im Bereich des Phosphatstoffwechsels konzentriert sich in jüngster Zeit vor allem auf das „Phosphatonin Fibroblast Growth Factor 23“ (FGF-23). FGF-23 wird unabhängig von der Nierenfunktion von den Osteozyten als Reaktion auf den Phosphatanstieg im Blut infolge einer phosphatreichen Mahlzeit freigesetzt. Es führt zu einer Niederregulation der Phosphattransporter Npt2a und -c im proximalen Tubulus und damit zur Phosphaturie. Weiters wird durch FGF-23 auch die 1 α -Hydroxylase gehemmt und damit die Umwandlung von inaktivem 25-OH-Vitamin-D₃ in das aktive 1,25-OH₂-Vitamin-D₃-Hormon, das für die Resorption von Kalzium und Phosphat aus dem Darm hauptverantwortlich ist [13]. Bislang galt die Hypothese, dass primär Parathormon (PTH) zu einer erhöhten Ausscheidung von Phosphat über den Urin führt. Gegenwärtig geht man jedoch davon aus, dass FGF-23 bereits sehr früh und noch vor dem PTH ansteigt und über die erhöhte Phosphatausscheidung den Serumphosphatspiegel im Normbereich hält [14]. Das würde auch erklären, warum der Phosphatspiegel erst ab dem Stadium 4 (GFR 15–29 ml/Min.) einer chronischen Niereninsuffizienz ansteigt.

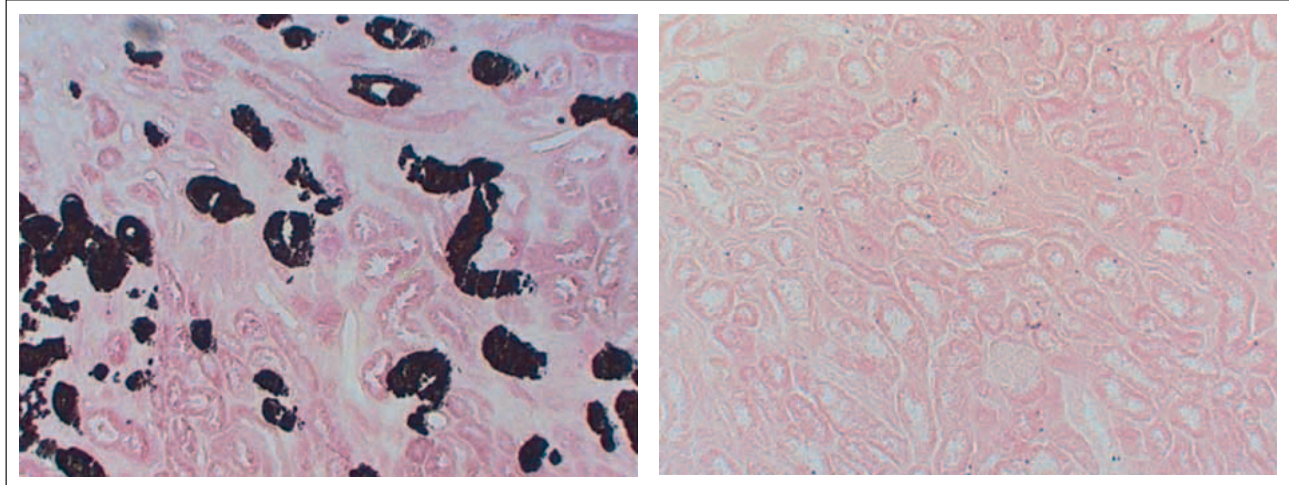


Abbildung 1: Ablagerung von Kalziumphosphatkristallen entlang des Tubulussystems in einer uninephrektomierten diabetischen Maus nach hoher Phosphatzufuhr (links), gesunde Kontrolle mit normaler Phosphatzufuhr (rechts).

■ Ist FGF-23 ein Biomarker für die „Prä-CKD“?

FGF-23 könnte nun ein potenzieller Biomarker für die „Prä-CKD“ sein, da er einen Indikator für einen gestörten Phosphatstoffwechsel darstellt und bereits ansteigt, wenn die Serum-Phosphatspiegel noch im Normbereich liegen. Es ist durch Studien gut belegt, dass erhöhte Phosphatspiegel mit erhöhter Gefäßverkalkung einhergehen und mit einem schlechten klinischen Outcome assoziiert sind. In der „Framingham Offspring Study“ konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass sogar ein Anstieg der Phosphatspiegel innerhalb des Normbereichs mit kardiovaskulären Endpunkten assoziiert ist [15].

Diese Ergebnisse konnten in der ARIC-Studie bestätigt werden, wo bei Patienten mit einer GFR > 60 ml/Min. höhere Phosphatspiegel innerhalb des Normbereichs mit einem erhöhten Insultrisiko und erhöhter Mortalität verbunden waren [16]. Dieser Zusammenhang scheint auch schon bei sehr jungen Patienten zu bestehen. In der CARDIA-Studie (Coronary Artery Risk Development In young Adults) wurden > 3000 Personen im Alter zwischen 18 und 30 über einen Zeitraum von 15 Jahren hinsichtlich ihres Koronarstatus evaluiert. Der Phosphatspiegel und die Nierenfunktion waren bei allen Studienteilnehmern normal. Je höher allerdings das Phosphat bei diesen Probanden war, desto höher war auch das Ausmaß der koronaren Verkalkung, die nach 15 Jahren bei 9 % des untersuchten Kollektivs nachzuweisen war [17].

In unserem eigenen Labor konnten wir zeigen, dass bei uninephrektomierten diabetischen Mäusen eine hohe diätetische Phosphatzufuhr zu einer massiven Ablagerung von Kalziumphosphatkristallen entlang des Tubulussystems der Niere führt (Abb. 1). In der spektrophotometrischen Analyse konnte als Hauptbestandteil der Ablagerungen Hydroxyapatit identifiziert werden, dieselbe Verbindung, aus der unsere Zähne bestehen (Abb. 2) [18].

Es ist gut belegt, dass mit zunehmender Niereninsuffizienz der Grad der Koronarverkalkung deutlich ansteigt [19]. Tatsächlich ist das Ausmaß der Koronarkalzifizierung zu Beginn der Dialyse ein guter Prädiktor für die Mortalität in den nächsten 4 Jahren [20].

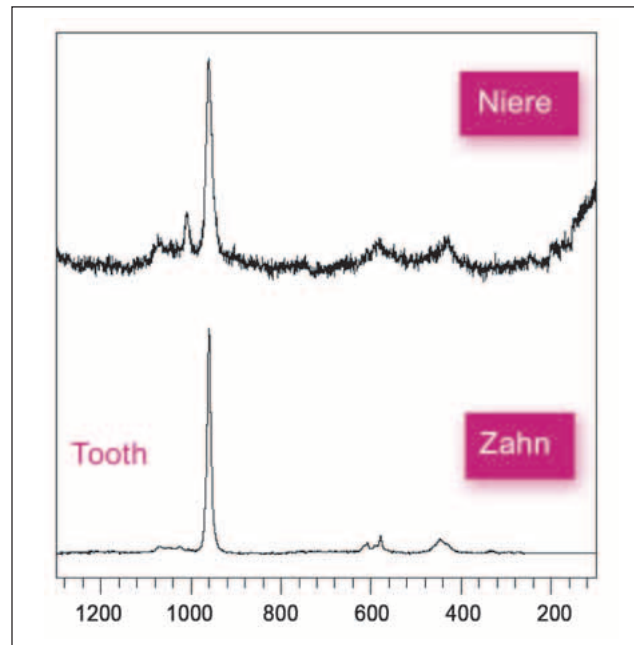


Abbildung 2: Die spektrophotometrische Analyse identifiziert die Ablagerungen in der Mäuseniere als Hydroxyapatit (oben dargestellt), darunter zum Vergleich die Spektrophotometrie eines Zahns.

Obwohl die vorgestellten Studien nahelegen, dass sogar Phosphatspiegel innerhalb des Normbereichs ein therapeutisches Ziel darstellen, kennen wir weder den optimalen Phosphatspiegel, noch wissen wir, wie im klinischen Alltag mit dem Phosphatstoffwechsel, umzugehen ist. Ein neuer Biomarker mit einer höheren Trennschärfe als der Phosphatspiegel wäre daher hilfreich. Ein möglicher Kandidat in diesem Zusammenhang könnte FGF-23 sein, dies ist jedoch noch in entsprechenden Studien zu prüfen. Bislang wissen wir, dass FGF-23 als Marker zur Evaluierung des Mortalitätsrisikos bei inzidenten Dialysepatienten dem Serum-Phosphatspiegel überlegen ist [21]. Fliser und Kronenberg konnten außerdem nachweisen, dass steigende FGF-23-Spiegel prädiktiv für die Progression der Niereninsuffizienz sind [22] – ein Befund, der kürzlich auch bei der diabetischen Nephropathie bestätigt werden konnte [23]. Diese Untersuchungen legen nahe, dass

FGF-23 wahrscheinlich ein besserer Prädiktor für ein schlechtes Ergebnis vor allem bei (Prä-) CKD-Patienten zu sein scheint als beispielsweise der Phosphatspiegel alleine.

■ Ist FGF-23 das Bindeglied zwischen „Prä-CKD“ und kardiovaskulärem Risiko?

Der frühe Anstieg von FGF-23 im Verlauf der CKD hält den Phosphatspiegel im Normbereich. Evenepoel konnte in seiner Arbeit demonstrieren, dass sowohl FGF-23 als auch Phosphat mit den Stadien 1–3 invers korrelieren [24]. Im Einklang dazu zeigten Gutierrez et al., dass mit zunehmendem Abfall der GFR der FGF-23-Spiegel kontinuierlich ansteigt [25]. Ein Abfall der glomerulären Filtrationsrate führt vor allem in den frühen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz zu einer gesteigerten Phosphatausscheidung durch erhöhte zirkulierende FGF-23-Spiegel [24]. Neben einer durch Phosphaturie herbeigeführten Phosphatsenkung führt FGF-23 auch zu einem Abfall der Vitamin-D₃-Spiegel durch Hemmung der 1 α -Hydroxylase und damit durch Reduktion der aktiven Vitamin-D-Spiegel zu einer reduzierten Phosphatresorption aus dem Darm bei Nahrungsaufnahme [24].

Weiterhin unklar bleibt die Frage, ob der Anstieg von FGF-23 ein Kompensationsmechanismus zur Phosphatsenkung ist und damit zur Senkung der kardiovaskulären Mortalität beiträgt oder ob es sich ausschließlich um einen Surrogatparameter für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko handelt. Bislang konnten in verschiedenen Studien Korrelationen zwischen FGF-23 und linksventrikulärer Hypertrophie [26], vaskulärer Dysfunktion [27] und Kalzifizierungsausmaß [28] nachgewiesen werden.

Vor Einführung von FGF-23 als kardiovaskulärer Risikomarker müssen daher folgende Fragen geklärt werden:

- Ist FGF-23 ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit einer GFR > 60 ml/Min. ohne begleitende Albuminurie?
- Können erhöhte FGF-23-Spiegel ohne Nebenwirkungen gesenkt werden?
- Führt die Senkung von FGF-23 in placebokontrollierten randomisierten Studien zu einer Reduktion von kardiovaskulären Endpunkten?

Die Entdeckung von FGF-23 vor ca. 10 Jahren hat zu einem großen Wandel im Verständnis der CKD geführt und möglicherweise hat FGF-23 ein Potenzial als Marker für die so genannte Prä-CKD. Bevor jedoch über die Implementierung von FGF-23 als Biomarker in der klinischen Praxis spekuliert werden kann, müssen zuvor noch grundsätzliche Probleme der nephrologischen Nierenfunktionsdiagnostik gelöst werden. Es gibt nämlich bislang noch keine wirklich akkurate kosteneffektive Methode zur Evaluierung der Nierenfunktion, die für alle Personen unabhängig von Alter, Geschlecht, Rasse und Körpergewicht gleichermaßen Gültigkeit hat. Die Einführung der MDRD-Formel zur Berechnung der Nierenfunktion hat sicherlich dazu beigetragen, einen Wandel im ärztlichen Bewusstsein für Nierenerkrankungen herbeizuführen. Das gilt insbesondere für die ältere Bevölkerung, wo ein beträchtlicher Anteil der Patienten niereninsuffizient ist. Allerdings besteht nach den vorliegenden epidemiologischen

Daten noch keine Klarheit darüber, ob es sich dabei um einen physiologischen Alterungsprozess handelt und dieser daher als normal einzustufen ist, oder ob diese Patienten im Vergleich zu Nierengesunden derselben Alterskohorte eine höhere Mortalität aufweisen. Von der „Baltimore Longitudinal Study“ wissen wir, dass die Nierenfunktion ab dem 40. Lebensjahr pro Jahr um 0,7–1,0 ml/Min. abnimmt und Go konnte in seiner Studie zeigen, dass ab einer GFR < 45 ml/Min. die Rate an kardiovaskulären Ereignissen und die Mortalitätsrate deutlich ansteigen. Interessanterweise ist die Mortalitätsrate bei einer GFR zwischen 45 und 59 ml/Min. nicht höher als bei einer GFR > 60 ml/Min.

Bei Anwendung der neu etablierten CKD-EPI-Formel, einer Formel ähnlich der MDRD zur Abschätzung der Nierenfunktion ohne Harnsammlung basierend auf Serumkreatinin, Alter, Geschlecht und Rasse, haben viele Patienten, die nach der MDRD-Formel in das Stadium 3a der chronischen Niereninsuffizienz fallen, eine normale Nierenfunktion [29, 30]. Viele dieser reklassifizierten Patienten sind Frauen mit einem niedrigen kardiovaskulären Risikoprofil [30].

Auch das schon länger etablierte Cystatin C als Marker für die Nierenfunktion scheint ein guter Prädiktor für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko zu sein [31]. FGF-23 wurde in diesem Zusammenhang noch nicht untersucht und sollte hinsichtlich einer Rolle als Marker für die Nierenfunktion in Studien evaluiert werden.

■ Relevanz für die Praxis

Nachdem die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität mit zunehmender Nierenfunktionseinschränkung deutlich ansteigt und die chronische Niereninsuffizienz eine irreversible progrediente Erkrankung darstellt, gilt auch hier das Prinzip von Prävention und Früherkennung. Die derzeitigen therapeutischen Angriffspunkte zur Erkrankungsvermeidung und Progressionsverlangsamung bestehen vor allem in einer Optimierung der traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren. Zukünftig könnte auch in den frühen Krankheitsstadien der Phosphatstoffwechsel, und hier vor allem als neuer Marker FGF-23, in der täglichen Praxis in den Mittelpunkt des therapeutischen Interesses rücken. Möglicherweise wird FGF-23 nicht nur ein therapeutisches Target sein, sondern auch ein Marker zur Früherkennung einer chronischen Niereninsuffizienz (so genanntes Prä-CKD), da die bislang etablierten Methoden zur Nierenfunktionserfassung, das Serumkreatinin und die eGFR nach MDRD, deutlichen Limitationen unterliegen. Bis es soweit ist, gilt es vor allem bei Risikopatienten nach einer Niereninsuffizienz zu fahnden und die kardiovaskulären Risikofaktoren entsprechend aggressiv zu therapieren, um die Entwicklung und das Fortschreiten der Erkrankung in Richtung dialysepflichtiger Niereninsuffizienz nach Möglichkeit zu vermeiden.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren verneinen einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139: 137–47.
2. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298: 2038–47.
3. Semba RD, Fink JC, Sun K, et al. Serum carboxymethyl-lysine, a dominant advanced glycation end product, is associated with chronic kidney disease: the Baltimore longitudinal study of aging. *J Ren Nutr* 2010; 20: 74–81.
4. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296–305.
5. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238–48.
6. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1395–407.
7. Curhan GC. Prediabetes, prehypertension ... is it time for pre-CKD? *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 557–9.
8. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560–72.
9. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1291–7.
10. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006; 354: 1685–97.
11. Levitan EB, Song Y, Ford ES, et al. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2147–55.
12. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343–50.
13. Farrow EG, White KE. Recent advances in renal phosphate handling. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 207–17.
14. Wolf M. Forging forward with 10 burning questions on FGF23 in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1427–35.
15. Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS, et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med* 2007; 167: 879–85.
16. Foley RN, Collins AJ, Ishani A, et al. Calcium-phosphate levels and cardiovascular disease in community-dwelling adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J* 2008; 156: 556–63.
17. Foley RN, Collins AJ, Herzog CA, et al. Serum phosphorus levels associate with coronary atherosclerosis in young adults. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 397–404.
18. Eller P, Eller K, Kirsch AH, et al. A murine model of phosphate nephropathy. *Am J Pathol* 2011; 178: 1999–2006.
19. Watanabe R, Lemos MM, Manfredi SR, et al. Impact of cardiovascular calcification in nondialyzed patients after 24 months of follow-up. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 189–94.
20. Shantouf RS, Budoff MJ, Ahmadi N, et al. Total and individual coronary artery calcium scores as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2010; 31: 419–25.
21. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 359: 584–92.
22. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2600–8.
23. Titan SM, Zatz R, Gracioli FG, et al. FGF-23 as a predictor of renal outcome in diabetic nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 241–7.
24. Evenepoel P, Meijers B, Vienne L, et al. Fibroblast growth factor-23 in early chronic kidney disease: additional support in favor of a phosphate-centric paradigm for the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1268–76.
25. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2205–15.
26. Gutierrez OM, Januzzi JL, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation* 2009; 119: 2545–52.
27. Mirza MA, Larsson A, Lind L, et al. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community. *Atherosclerosis* 2009; 205: 385–90.
28. Jean G, Bresson E, Terrat JC, et al. Peripheral vascular calcification in long-haemodialysis patients: associated factors and survival consequences. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 948–55.
29. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m². *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 486–95.
30. White SL, Polkinghorne KR, Atkins RV, et al. Comparison of the prevalence and mortality risk in Australia using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study GFR estimating equations: The AusDiab (Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle) Study. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 660–70.
31. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005; 352: 2049–60.

Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz

Geboren 1962. 1989 Abschluss des Medizinstudiums an der Universität Wien. Danach Universitätsassistent am Institut für Immunologie der Universität Wien, ab 1993 Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin an der Klinischen Abteilung für Nephrologie und Dialyse der Universität Wien. Zwischenzeitlich 2 Jahre als Research Fellow an der Vascular Research Division der Harvard Medical School. 1999 Klinische Abteilung für Nephrologie der Medizinischen Universität Innsbruck, Facharzt für Innere Medizin mit Zusatzfach Nephrologie, 2001 Habilitation. 2001–2010 stationsführender Oberarzt und Arbeitsgruppenleiter „Experimentelle Nephrologie“ an der Klinischen Abteilung für Nephrologie der Medizinischen Universität Innsbruck. Seit 2011 Leiter der Klinischen Abteilung für Nephrologie an der Medizinischen Universität Graz.



Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung