

MARKUS HAKAMÄKI
LL, erikoislääkäri

KAJ METSÄRINNE
dosentti, ylilääkäri

TYKS, medisiininen toimialue,
Munuaiskeskus

Munuaispotilaan sydän- ja verisuonitautien riskit

- Munuaistauti on sydän- ja verisuonitautien itsenäinen riskitekijä, ja potilailla on runsaasti myös yleisiä ja erityisiä munuaisvaurioon liittyviä riskitekijöitä.
- Kroonista munuaistautia sairastavan riski sairastua sydän- ja verisuonitautiin alkaa lisääntyä, kun glomerulusten suodatusnopeus pienenee tasolle 60 ml/min.
- Albuminuria lisää sydän- ja verisuonitautiriskiä ja liittyy munuaistaudin etenemiseen.

KIRJALLISUUTTA

- 1 Gansevoort RT ym. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 2013;382:339–52.
- 2 Eckardt K-U ym. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet* 2013;382:158–69.
- 3 Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* 2013;3:19–62.

Äkkikuolema on munuaispotilailla yleinen sydänsairauden manifestaatio.

- 4 Van der Welde M ym. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011;79:1341–52.
- 5 Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073–81.
- 6 Landray MJ ym. Prediction of ESRD and death among people with CKD: The chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2010;56:1082–94.

Sydän- ja verisuonitaudit ovat munuaispotilaiden yleisin kuolemansyy. Tunnettujen yleisten riskitekijöiden esiintyvyys on munuaistautia sairastavilla tavallisempaa kuin muussa väestössä; diabetes ja verenpainetauti ovat yleisiä munuaisten vajaatoiminnan aiheuttajainakin. Lisäksi munuaispotilaita altistavat sydän- ja verisuonitautideille krooniseen munuaistautiin liittyvät riskitekijät, kuten luusto-mineraaliaineenvaihdunnan häiriö ja anemia. Munuaistauti on myös sydän- ja verisuonitautien itsenäinen riskitekijä.

Iäkkäillä munuaistautia sairastavilla riski kuolla sydän- ja verisuonitautiin on moninkertainen verrattuna dialyysihoitoon päättymisen todennäköisyyteen, varsinkin munuaistaudin varhaisemmissa vaiheissa (1). Yleisten ja munuaistautiin liittyvien riskitekijöiden tehokas ja varhainen hoito on tärkeää munuaispotilaan kardiovaskulaarisen sairaustaan keventämiseksi.

Epidemiologia

Krooninen munuaistauti (CKD) on yleinen kaikkialla. Esiintyvyyden väestössä on arvioitu olevan yli 10 %, ja se suurenee iän myötä (2).

Munuaistaudin astetta arvioidaan viisiportaisella luokituksella, jonka kolmas luokka on jaettu kahteen osaan. Glomerulusten suodatusnopeuden (GFR) ollessa normaali (CKD 1) luokiteluun tarvitaan muu munuaissairauden merkki, kuten proteinuria. Lisäksi luokitellaan albuminurian määrä (taulukko 1). Aiemmasta mik-

roalbuminuria-termistä suositellaan siirtymään termiin kohtalaisesti lisääntynyt albuminuria (moderately increased albuminuria) (3).

Sydän- ja verisuonitautikuolleisuuden riski lisääntyy, kun glomerulusten arvioitu suodatusnopeus (eGFR) pienenee tasolle 60 ml/min pinta-alan suhteutettuna (taulukko 2). Albuminuriaan liittyvä riski on lineaarinen ja lisääntyy jo viitealueen ylälaidassa olevilla albuminurian tasoilla (4,5).

Jopa yli 50 % munuaispotilaiden kuolleisuudesta aiheutuu sydän- ja verisuonitautista (1). Kuolleisuus sydän- ja verisuonitautiin on yleisempää kuin normaaliväestössä.

Englantilaisessa 382 potilaan CKD 3–5 -tasoisesta munuaistautia sairastavan kohortin (keski-ikä 61,5 v) todennäköisyys päätyä dialyysihoitoon oli kuoleman todennäköisyyttä pienempi eGFR-arvojen ollessa yli 25 ml/min. Vain pitkälle edennyt munuaistautia sairastavalla dialyysin todennäköisyys oli suurempi kuin kuoleman (6). Yhdysvalloissa 27 998:n CKD 2–4 -tasoisesta munuaispotilaan 5,5 vuoden seurannassa 3,1 % aloitti dialyysihoidon ja 24,9 % kuoli (7).

Munuaispotilaan sepelvaltimotauti voi olla oireeton. Oireettoman iskemian taustalla on usein diabetekseen tai uremiaan liittyvä autonominen neuropatia. Eräässä tutkimuksessa dialyysin aloittaville 30 oireettomalle potilaalle tehtiin sepelvaltimoiden angiografia ja merkittävä kaventuma todettiin 16 potilaalla, joista 10 oli diabeetikkoja (8). Äkkikuolema on munuaispotilailla yleinen sydänsairauden manifestaatio.

Yleiset riskitekijät

Kohonnut verenpaine

Useimmilla munuaispotilailla on kohonnut verenpaine. Munuaissairaudet kohottavat verenpainetta mm. reniini-angiotensiini-aldosteronijärjes-

TAULUKKO 1.

Kroonisen munuaistaudin luokittelu

Luokittelu glomerulusten suodatusnopeuden (GFR) ja albuminurian mukaan. Virtsan kemiallinen seulonta liuskatestillä tunnistaa vasta voimakkaasti lisääntyneen albuminurian (makroalbuminuria).

CKD = krooninen munuaistauti (chronic kidney disease), U-AlbKrea = kertavirtsanäytteestä analysoitava albumiinin ja kreatiniinin suhde.

Luokka	Munuaistoiminta	GFR, ml/min /1,73m ²
CKD 1	Normaali	> 90
CKD 2	Lievä munuaisten vajaatoiminta	60–89
CKD 3a	Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta	45–59
CKD 3b	Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta	30–44
CKD 4	Vaikea munuaisten vajaatoiminta	15–29
CKD 5	Loppuvaiheen vajaatoiminta	< 15

Albuminurian luokka	U-AlbKrea	Albuminurian aste
1	< 3 mg/mmol	normaali tai lievästi lisääntynyt
2	3–30 mg/mmol	kohtalaisesti lisääntynyt (mikroalbuminuria)
3	> 30 mg/mmol	voimakkaasti lisääntynyt (makroalbuminuria)

- 7 Keith DS ym. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. Arch Intern Med 2004;164:659–63.
- 8 Ohtake T ym. High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy: an angiographic examination. J Am Soc Nephrol 2005;16:1141–8.
- 9 Bakris GL ym. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Am J Kidney Dis 2000;36:646–61.
- 10 Brenner BM ym. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345:861–9.
- 11 Lewis EJ ym. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:851–60.
- 12 The GISEN Group. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. Lancet 1997;349:1857–63.

telmän (RAA-järjestelmä) aktivaation ja nestere-tention mekanismeilla. Toisaalta kohonnut veren-paine kiihdyttää munuaistaudin etenemistä (9).

Munuaispotilaiden verenpainelääkityksen pe-rustan muodostavat RAA-järjestelmän estäjät, ACE:n estäjät tai ATR-salpaajat. Niiden mu-nuaistaudin etenemistä hidastava vaikutus on osoitettu, kun potilaalla on proteinuriaa (10,11,12). Näyttö hyödyllisestä vaikutuksesta munuaispotilaiden kardiovaskulaarisiin pääte-muuttuihin perustuu lähinnä jälkikäteen tehtyi-hin alaryhmäanalyyseihin (13).

ACE:n estäjien ja ATR-salpaajien yhteiskäyt-töä ei suositella hyperkalemian ja akuutin mu-nuaisvaurion riskin takia (14,15). Hyperkalemia estää usein näiden lääkkeiden maksimaalisen hyödyllisen annostuksen. Markkinoille on tul-lut ja tulossa uusia hyperkalemialääkkeitä, jotka saattavat mahdollistaa isommat annokset ilman hyperkalemian tuomia riskejä (16).

Diureetit kuuluvat munuaispotilaan hyper-tension peruslääkkeisiin. Tiatsididiureetit ja nii-den sukuiset diureetit, kuten indapamidi, me-nettävät tehoaan eGFR:n alittaessa 30 ml/min, jolloin tehonsa säilyttävät loop-diureetit, käytän-nössä furosemidi.

TAULUKKO 2.

Sydän- ja verisuonitautikuolleisuuden riski GFR:n perusteella

Vakioitu iän, sukupuolen, etnisen taustan ja yleisten kardiovasku-laaririskitekijöiden suhteen. eGFR 95 ml/min on viitetaso = 1. Mukailtu CKD Prognosis Consortiumin artikkelista (2010) (5).

eGFR, ml/min pinta-alaa kohti	Vakioitu riskitiheysuhde
120	1,04
105	0,9
90	1,1
75	1,0
60	1,4
45	1,9
15	2,8

Munuaispotilaan hypertension hoidon perus-lääkkeisiin kuuluvat myös kalsiumkanavan-salpaajat, kuten amlodipiini tai felodipiini.

Lipidit

Hyperlipidemian statiinihoidon teho sydän- ja verisuonitautisairastuvuuden ja kuolleisuuden vähentäjänä on hyvin osoitettu sekundaaripre-ventiossa. Munuaispotilaiden lipiditasojen alen-tamisen hyödyistä tietoa on vähemmän. Useim-missa statiinien vaikutuksia tutkivissa tutki-muksissa munuaistauti on ollut poissulkukri-teeri. Statiinien vaikutuksesta munuaistaudin etenemisen estossa ei ole vakuuttavaa näyttöä.

Cochrane-katsauksen mukaan statiinihoito vähentää tilastollisesti merkitsevästi muiden kuin dialyysihoidossa olevien munuaispotilai-den kuolleisuutta ja sydän- ja verisuonitautita-pahtumia. Kokonais- ja LDL-kolesteroli, kuten myös proteinuria, vähenivät, mutta laskennalli-nen GFR ei parantunut (17).

Statiinien vaikutuksia dialyysipotilailla on tut-kittu kolmessa isossa tutkimuksessa. 4D-tutki-muksessa 1 255 hemodialyysipotilasta, joilla oli tyypin 2 diabetes ja suurentunut LDL-kolestero-liarvo, sai lumelääkettä tai atorvastatiinia 20 mg vuorokaudessa. Keskimäärin neljän vuoden seurannassa ryhmien välille ei tullut eroa yhdis-telmätulostapahtumassa (kardiovaskulaarikuol-leisuus, ei-fataali sydäninfarkti ja aivohalvaus) (18). AURORA-tutkimuksessa 2 776 hemodia-lyysipotilasta sai lumelääkettä tai rosuvastatiinia 10 mg vuorokaudessa. 3,8 vuoden seurannan

- 13 Gregg LP, Hedayati SS. Management of traditional cardiovascular risk factors in CKD: What are the data? *Am J Kidney Dis* 2018;72:728–44.
- 14 The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–59.
- 15 Fried LF ym. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892–903.
- 16 Kovesdy CP. Updates in hyperkalemia: Outcomes and therapeutic strategies. *Rev Endocr Metab Disord* 2017;18:41–7.
- 17 Palmer SC ym. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD007784
- 18 Wanner C ym. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238–48.
- 19 Fellström BC ym. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395–407.
- 20 Baigent C ym. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181–92.
- 21 Palmer SC ym. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD005019
- 22 Suomen munuaistautirekisteri. Vuosiraportti 2017. https://www.muma.fi/liitto/suomen_munuaistautirekisteri
- 23 The DCCT/EDIC Research Group. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2011;365:2366–76.
- 24 The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643–53.
- 25 Zinman B ym. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117–28.
- 26 Wanner C ym. Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, established cardiovascular disease, and chronic kidney disease. *Circulation* 2017;137:119–29.
- 27 Perkovic V ym. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295–306.

aikana ei ollut eroa yhdistelmätulostapahtumas-
sa (19). SHARP-tutkimuksessa tutkittiin sim-
vastatiinin ja etsetimibin yhdistelmää lumelääk-
keeseen verrattuna eriasteista munuaistautia
sairastavilla. Tässä tutkimuksessa oli mukana
3 023 dialyysipotilasta. Yhdistelmätulostapahtu-
ma väheni lääkehoidoryhmässä merkitsevästi,
kun kaikki potilaat huomioitiin (20). Kun dia-
lyysihoidossa olevat potilaat analysoitiin erik-
seen, merkitsevää hyötyä ei enää todettu. Näin
ollen laajoissakaan tutkimuksissa lipidilääkkeis-
tä ei ole havaittu olevan merkitsevää hyötyä dia-
lyysipotilaille.

Cochrane-katsauksessa munuaisensiirtopoti-
laiden statiinihoidon todettiin vähentävän kar-
diovaskulaaritapahtumia, kardiovaskulaarikuol-
leisuutta ja sydäninfarkteja (21). Statiinin valin-
taa komplisoivat lääkeaineinteraktiot erityisesti
hyljinnäestölääke siklosporiinin kanssa. Vähi-
ten interaktiota sen kanssa on fluvastatiinilla.

Diabetes

Diabetes on Suomessa yleisin dialyysihoitoon
johtava sairausryhmä: tyypin 1 diabetes on yleis-
in ja tyypin 2 diabetes toiseksi yleisin yksittäi-
nen dialyysihoidon aloittamisen syy (22). Dia-
beettisen nefropatian etenemistä pyritään hi-
dastamaan hyvällä verenpaineen hoidolla, jonka
perusvalmisteina ovat joko ATR-salpaajat tai
ACE:n estäjät, yhdistettynä kalsiumkanavan sal-
pajaan ja diureettiin. Hyvällä diabeteksen hoi-
totasapainolla voidaan ehkäistä munuaistaudin
syntyä ja hidastaa sen etenemistä sekä vähentää
sydän- ja verisuonitautisairastavuutta (23,24).
Paras hyöty hyperglykemian huolellisesta hoita-
misesta saadaan varhaisessa vaiheessa ennen
komplikaatioiden kehittymistä.

Uusista tyypin 2 diabeteksen lääkeaineryh-
mistä SGLT2:n estäjillä ja GLP-1-analogeilla on
saatu hyviä tuloksia kardiovaskulaaritapahtu-
mien estossa. Näiden lääkkeiden tutkimuksissa
on luonnollisesti ollut mukana diabeettista nef-
ropatiaa sairastavia potilaita.

SGLT2:n estäjät estävät glukoosin takaisinot-
toa munuaistubuluksissa ja vähentävät hyper-
glykemiaa glukosurian mekanismilla. Niiden te-
ho hyperglykemian hoidossa vähenee GFR:n pie-
netessä. Nykyisten suositusten mukaan niiden
käyttöä ei saisi aloittaa GFR:n ollessa alle 60 ml/
min ja niiden käyttö tulisi lopettaa, kun GFR alit-
taa 45 ml/min. On kuitenkin viitteitä, että näistä
lääkkeistä saadaan hyötyä vaikeammassakin mu-

nuaisten vajaatoiminnassa glukoositasoa alenta-
vasta vaikutuksesta riippumatta.

Empagliflotsiini vähensi kuolleisuutta, kar-
diovaskulaarikuolleisuutta ja sydämen vajaatoi-
mintaan liittyviä sairaalahoitojaksoja suuren
kardiovaskulaaririskin diabeetikoilla (25). Sama
tulos saatiin, kun jälkikäteen analysoitiin yli
2 200 potilasta, joiden eGFR oli alle 60 ml/min
tutkimuksen alkaessa (26). Vastikään julkais-
tussa tutkimuksessa kanagliflotsiini hidasti mu-
nuais sairauden etenemistä ja vähensi kardio-
vaskulaaritapahtumia proteинуurisilla diabeeti-
koilla, joiden eGFR oli 30–90 ml/min ja joilla
oli jo käytössä ATR-salpaaja tai ACE:n estäjä
(27). Myös aiemman meta-analyysin tulokset
viittasivat SGLT2:n estäjien hyödylliseen vaiku-
tukseen diabeettisessa nefropatiassa (28).

GLP-1-analogi liraglutidin sydän- ja verisuo-
nivaikutuksia koskevassa tutkimuksessa oli
mukana yli 9 000 suuren riskin tyypin 2 diabe-
etikkoa. Liraglutidi vähensi kardiovaskulaarikuol-
lemissa lumelääkkeeseen verrattuna ja kokonais-
kuolleisuus oli vähäisempi liraglutidiryhmässä
(29). Myös semaglutidilla on saatu vähenemistä
yhdistettyyn kardiovaskulaaritapahtumien tu-
losmuuttuun, jonka komponenteista tilastolli-
sesti merkitsevästi väheni ei-fataalin aivohal-
vauksen riski (30). Alaryhmäanalyyseissä näillä
lääkkeillä saatiin sama tulos myös potilailla,
joilla oli jo kohtalainen tai vaikea munuaisten
vajaatoiminta.

Sekundaarisina päätemuuttujina GLP-1-ana-
logitutkimuksissa on tutkittu munuaistaudin
etenemistä. Positiivisia tuloksia on saatu lira-
glutidin ja semaglutidin lisäksi dulaglutidilla
(31).

Tupakointi

Myös munuaistautia sairastavilla tupakointi on
yhteydessä lisääntyneeseen sepelvaltimotaudin
riskiin ja kardiovaskulaarikuolleisuuteen. Dia-
lyysipotilailla tupakointi näyttää lisäävän sepel-
valtimotaudin ja perifeerisen valtimotaudin ris-
kiä ja kuolleisuutta (32). Suoran sydän- ja veri-
suonitautien riskin ohella tupakointi näyttää
liittyvän ainakin diabeetikoilla merkittävän al-
buminurian kehittymiseen ja munuaistaudin
etenemiseen.

Yli 10 % tyypin 2 diabetesta sairastavista tu-
pakoi (33) ja suomalaisista tyypin 1 diabetesta
sairastavista potilaista 25,5 % (34).

- 28 Zelniker TA ym. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31–9.
- 29 Marso SP ym. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311–22.
- 30 Marso SP ym. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834–44.
- 31 Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:2032–45.
- 32 Orth SR, Hallan SI. Smoking: a risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients—absence of evidence or evidence of absence? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:226–36.
- 33 Kar D ym. Association of smoking and cardiometabolic parameters with albuminuria in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol* 2019;56:839–50.
- 34 Feodoroff M ym. Smoking and progression of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Acta Diabetol* 2016;53:525–33.
- 35 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Chapter 1: Introduction and definition of CKD-MBD and the development of guideline statements. *Kidney Int Suppl* 2009;113:53–8.
- 36 Vervloet MG ym. The role of phosphate in kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:27–38.
- 37 Palmer SC ym. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;305:1119–27.
- 38 Lanzer P ym. Medial vascular calcification revisited: review and perspectives. *Eur Heart J* 2014;35:1515–25.
- 39 Vervloet M, Cozzolino M. Vascular calcification in chronic kidney disease: Different bricks in the wall? *Kidney Int* 2017;91:808–17.
- 40 Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:913–21.
- 41 Fishbane S, Spinowitz B. Update on anemia in ESRD and earlier stages of CKD: Core Curriculum 2018. Am

Munuaistautiin liittyvät riskitekijät

Hyperfosfatemia ja sekundaarinen hyperparatyreoosi

Munuaisten vajaatoiminta aiheuttaa edetessään muutoksia mineraaliaineenvaihduntaan. Näillä muutoksilla on vaikutuksia sekä luustoon (renaalinen osteodystrofia) että verisuonten kalkkiutumiseen ja sitä kautta kardiovaskulaarisairastavuuteen. Tämä luusto- ja mineraaliaineenvaihdunnan häiriöiden kokonaisuus on nimeltään CKD-MBD (chronic kidney disease-mineral and bone disorder).

Fosfaatti poistuu elimistöstä pääasiassa munuaisten kautta, ja munuaistaudin edetessä kehittyä hyperfosfatemia. Jo GFR:n pienessä tasolla noin 60 ml/min D-vitamiinin aktivoituminen munuaisissa heikkenee ja näin kalsiumin imeytyminen vähentyy. Lisäkilpirauhashormonin (PTH) tuotanto lisääntyy ja tämä pyrkii normalisoimaan veren kalsiumtasoa. Myös fosfaatin erittymistä virtsaan lisäävän fosfatoniinin FGF-23 määrä lisääntyy. Lisääntynyt lisäkilpirauhashormoni pyrkii lisäämään fosfaatin erittymistä munuaistubuluksissa (35). Seerumin fosfaattitaso alkaa merkittävästi nousta vasta noin GFR-tasolla 30 ml/min (36).

Useat epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet fosfaattitason liittyvän sekä kokonaiskuolleisuuteen että kardiovaskulaarikuolleisuuden väestötasolla. Kuolleisuusriski alkaa lisääntyä jo fosfaattiarvojen ollessa viitealueella (36). Meta-analyysin mukaan munuaistautia sairastavilla fosfaattitason nousu 0,32 mmol/l lisäsi kuolleisuutta 18 %. Yhteys kuolleisuuteen havaittiin sekä dialyysipotilailla että muilla (37).

Hyperfosfatemia ja sekundaarinen hyperparatyreoosi ovat yhteydessä munuaispotilaan verisuonten kalkkiutumiseen, jossa luunmuodostuksen kaltainen prosessi kohdistuu verisuonten mediakerrokseen. Mediaskleroosi jäykistää verisuonia eikä yleensä ahtautaa niitä (38,39).

Hyperfosfatemiaa hoidetaan ruokavalion fosfaattirajoituksen ohella fosfaattia sitovilla lääkelaimeilla. Kalsiumkarbonaatti on syystäkin menettänyt suosiotaan viime aikoina. Se on tutkimuksissa yhdistetty verisuonten kalkkiutumiseen. Kalsiumia sisältämättömiä fosfaattinsitoja ovat mm. sevelameeri ja lantaanikarbonaatti. Nämä lääkkeet ovat yhteydessä verisuonien vähäisempään kalkkiutumiseen, mutta prospektiivisissa tutkimuksissa hyödyllistä vaikutusta koviin tulostapahtumiin ei ole kyetty osoittamaan (39,40).

Sekundaarista hyperparatyreoosia hoidetaan fosfaattinsitojen ohella aktiivisen D-vitamiinin analogeilla (alfakalsidoli, parikalsitoli) ja kalsimimeeteillä (sinakalseetti, etelkalsetidi). Biokeemiallisia muuttujia saadaan korjattua, mutta vaikutusta koviin tulostapahtumiin ei näilläkään lääkkeillä ole osoitettu. Lääkehoitoon huonosti reagoivaa hyperparatyreoosia voidaan hoitaa leikkauksella (39,40).

Anemia

Munuaispotilaan anemia kehittyä glomerulusten suodatusnopeuden pienessä, yleistyen vähitellen eGFR:n laskiessa alle tason 60 ml/min. Taustalla on sekä raudan huonompaan imeytymiseen liittyvää raudanpuutosta että erytropoieettin erittymisen vähenemistä.

Anemia edistää vasemman kammion hypertrofian kehittymistä ja on sydämen vajaatoiminnan riskitekijä. Se on yhteydessä munuaispotilaiden kuolleisuuteen.

Munuaisperäistä anemiaa hoidetaan ESA-valmisteilla (erythropoiesis-stimulating agents) ja lisäksi usein tarvitaan rautahoitoa. Hemoglobiinin tavoitetaso on 100–115 g/l. Korkeammilla hemoglobiinitasoilla tromboottisten komplikaatioiden, kuten aivohalvauksen, on havaittu lisääntyvän ESA-hoitoa saaneilla potilailla. Anemian hoidon ESA-valmisteilla on todettu parantavan suorituskykyä ja elämänlaatua, mutta hyödyllistä vaikutusta kuolleisuuteen tai sairastavuuteen ei ole osoitettu (41).

Systolista sydämen vajaatoimintaa ja raudanpuutetta sairastavilla suonensisäisen rautahoidon on todettu vähentävän sydänoireita sekä parantavan suorituskykyä ja elämänlaatua. Meta-analyysin perusteella myös sairaalahoitajaksot näyttivät vähenevän (42).

Munuaispotilaiden raudanpuutetta arvioidaan käyttämällä laboratoriokokeina transferriinisaturaatio ja ferritiinin mittausta. Transferriinisaturaatio kertoo funktionaalisen raudan määrästä ja ferritiini rautavarastoista.

Raudanpuutteen korjaaminen nostaa hemoglobiinitasoa ja vähentää ESA-valmisteiden tarvetta. Se kannattaa tehdä ennen ESA-hoidon aloittamista. Munuaistautia sairastaville suonensisäinen rauta vaikuttaa tehokkaammalta hemoglobiinitason nostajalta kuin peroraalinen rauta. Parhaiten tämä on osoitettu dialyysipotilailla (43).



TAULUKKO 3.

Yleisten ja munuaistautiin liittyvien riskitekijöiden hoito

	Hoito ja tavoite
Hypertensio	Verenpaine tavoite alle 130/80 mmHg Ensisijainen lääkehoito proteiinuurisille ACE:n estäjä tai ATR-salpaaja
Hyperlipidemia	Statiinihoito mahdollisesti etsetimibiin yhdistettynä LDL-tavoite alle 2,5 mmol/l tai erityisen suuren riskin potilailla (eGFR < 30 ml/min) alle 1,8 mmol/l (Käypä hoito -suositusten mukaan)
Diabetes	HbA _{1c} alle 53 mmol/mol (7,0 %) ellei vakavia hypoglykemioita Useat diabeteslääkkeet vasta-aiheisia, kun GFR alle 30–45 ml/min
Tupakointi	Tupakoinnin lopettaminen Lääkehoito mahdollinen, annoksen pienentäminen GFR:n mukaan tarvittaessa
Ylipaino ja fyysinen inaktiivisuus	Pyrkimys normaalipainoon, liikunta
Albuminuria	ACE:n estäjä tai ATR-salpaaja, tavoitteena normotensio
Anemia	Raudanpuute hoidetaan ensisijaisesti, tarvittaessa ESA-valmiste Hb-tavoitteena 100–115 g/l
Hyperfosfatemia	Pyrkimys kohti normofosfatemiaa ruokavalion ja fosfaattinsitojen avulla Yli 1–1,5 g /vrk kalsiumkarbonaattiannosten välttäminen
Sekundaarinen hyperparatyreoosi	D-vitamiini, D-vitamiinianalogit, kalsimimeetit Vältetään liiallista lisäkilpirauhashormonin suppressiota
Muuta	Suolarajoitus, infektioiden hoito, vajaaravitsemuksen hoito, hyperurikemian hoito (?)

- J Kid Dis 2018;71:3423–35.
- 42 Anker SD ym. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalizations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. Eur J Heart Fail 2018;20:125–33.
- 43 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2012;2:279–335.
- 44 Akchurin OM, Kaskel F. Update on inflammation in chronic kidney disease. Blood Purif 2015;39:84–92.
- 45 Machowska A ym. Therapeutics targeting persistent inflammation in chronic kidney disease. Transl Res 2016;167:204–13.

SIDONNAISUUDET

Markus Hakamäki: Matka-, majoitus- ja kokouskulut (Astellas Pharma).
Kaj Metsärinne: Asiantuntijalausunto (Vifor Pharma), luontopalkkiot (Bayer, Baxter, Boehringer Ingelheim).

Inflammaatio

Krooninen inflammaatio on yleinen munuaisspotilailla, ja sitä pidetään jopa krooniseen munuaistautiin kuuluvana piirteenä. Inflammatiosta tilaa voivat edistää ja ylläpitää ureemiset toksinit, oksidatiivinen stressi, asidoosi ja infektiot, joille munuaisspotilaat ovat muita alttiimpia. Inflammatiosta molekyylit (esim. CRP ja interleukiini 6) tasot ovat munuaisspotilailla korkeampia lisääntyneen tuotannon ja vähentyneen munuaispoistuman takia. Ureemisten toksinien aiheuttama suolistomikrobien translokaatio on viime aikoina ollut kiinnostuksen kohteena yhtenä inflammaatiota aiheuttavana tekijänä (44).

Kohonneet IL-6- ja CRP-tasot ja matala albumiiniarvo ovat yhteydessä dialyysipotilaiden

kardiovaskulaarisairastavuuteen ja kuolleisuuteen. Inflammaatiolla epäillään olevan yhteyttä dialyysipotilaiden lisääntyneeseen luunmurtumaherkkyyteen TNF- α :n kautta. Inflammaatio on myös yhteydessä proteiinivajaaravitsemukseen. Etenkin iäkkäillä munuaisspotilailla vajaaravitsemus on yleinen ja vakava ennustetta huonontava ongelma. Proinflammatoriset sytokiinit vähentävät ruokahalua ja suppressoivat anabolisia hormoneja (44). Matala plasman albumiinitaso auttaa usein tunnistamaan vajaaravitsemuksen, joskin mm. proteinuria voi toimia sekoittavana tekijänä.

Infektioiden hoito on tärkeää inflammaation hillitsemisessä. Suun infektiot, kuten periodontiitti, ovat yleisiä dialyysipotilailla, samoin kuin dialyysireittiin liittyvät infektiot. Inflammaatiota on pyritty vähentämään elämäntapamuutoksilla ja lääkehoidolla. Runsaskuituinen ruokavalio ja säännöllinen liikunta ovat vähentäneet inflammaation merkkiaineiden pitoisuuksia. Probiootteja tutkitaan tässäkin tarkoituksessa. Lääkeaineista ACE:n estäjillä ja ATR-salpaajilla sekä statiineilla on positiivinen vaikutus inflammaation merkkiaineisiin. E-vitamiinilla ja muilla antioksidanteilla on saatu vaihtelevia tuloksia. Tiheä ja tehokas dialyysihoito puhtaalla dialysaatilla vähentää inflammaatiota dialyysipotilailla (45).

Lopuksi

Munuaisspotilaiden riskiä sairastua sydän- ja verisuonitauteihin lisäävät tavanomaisten riskitekijöiden lisäksi itse munuaistauti ja siihen liittyvät erityiset riskitekijät. Hoidosta saatu tutkimusnäyttö on monen yksittäisen riskitekijän osalta puutteellista, osaksi koska munuaistautia sairastavat on usein rajattu hoitotutkimusten ulkopuolelle.

Yleisiin riskitekijöihin puuttuminen varhaisessa vaiheessa voi estää tai hidastaa munuaistaudin kehittymistä. Vaikea-asteista munuaistautia sairastavilla korostuu munuaistautiin liittyvien riskitekijöiden hoito yleisten riskitekijöiden ohella. Laaja-alaisella puuttumisella riskitekijöihin voidaan saavuttaa parhaat tulokset (taulukko 3). ●

ENGLISH SUMMARY | www.laakarilehti.fi | in english
Cardiovascular risks in chronic kidney disease patients

**MARKUS HAKAMÄKI, KAJ
METSÄRINNE**

MARKUS HAKAMÄKI
M.D., Specialist
Kidney Center, Turku University
Hospital

Cardiovascular risks in chronic kidney disease patients

Chronic kidney disease (CKD) is a common condition. According to epidemiologic studies its prevalence is up to 10% of population, increasing with age. Patients with CKD are at an increased risk of cardiovascular disease. Common risk factors such as hypertension and hyperlipidaemia are more common in CKD patients than in the general population but they only partially explain the increased cardiovascular risk. CKD per se is an independent risk factor for cardiovascular disease. Cardiovascular risk becomes evident when estimated glomerular filtration rate falls below 60 ml/min/1.73 m². Increasing albuminuria is linearly associated with cardiovascular risk starting from values considered normal. Risk factors linked directly to CKD include hyperphosphataemia, anaemia and inflammation. Early in the course of CKD, treatment of common cardiovascular risk factors can benefit patients by decreasing the risk of cardiovascular disease as well as slowing the progression of kidney disease. In more advanced CKD multifactorial intervention, targeting both common risk factors and those linked to CKD is the most effective way to decrease the cardiovascular risk of these high-risk patients.