

Munuaisfunktion yhteys sydän- ja verisuonitautien riskitekijöihin

LL-tutkinnon syventävien opintojen kirjallinen työ

Laatija:
Olli Malmberg

TURUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta

MALMBERG, OLLI: Munuaisfunktion yhteys sydän- ja verisuonitautien

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 29 sivua, 4 liitettä

Yleislääketiede

Tammikuu 2024

Munuaisten vajaatoiminta on vähäoireinen ja etenevä sairaus, jonka ehkäiseminen ja varhainen havaitseminen on tärkeää. Tässä työssä selvitettiin sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiden, kuten verenpainetaudin, rasva- ja sokeriaineenvaihdunnan häiriöiden, ylipainon ja tupakoinnin, vaikutusta munuaisten vajaatoiminnan kehitykseen ja etenemiseen kirjallisuuskatsauksen muodossa ja tutkittiin väestötutkimusaineiston pohjalta näiden riskitekijöiden esiintyvyyttä henkilöillä, joilla oli todettu munuaisten vajaatoiminta.

Aineistona käytettiin Harmonica Project -väestötutkimuksessa vuosien 2005 ja 2007 välisenä aikana kerättyä dataa. Tutkittavien joukko koostui 1747:stä 45–71-vuotiaasta henkilöstä, joilla oli vähintään yksi sydän- ja verisuonitautien riskitekijä. Data oli kerätty terveystarkastuksen yhteydessä kliinisin mittauksin ja laboratoriokeuin. Tutkittavat jaettiin munuaisfunktion perusteella normaalin ja alentuneen munuaisfunktion ryhmiin ja ryhmiä vertailtiin sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiden suhteen.

Tuloksista ilmeni, että munuaisten vajaatoimintaa sairastavat olivat keskimäärin iäkkäämpiä, useammin naisia ja heillä oli keskimäärin alhaisempi diastolinen verenpaine. Sydän- ja verisuonitautien riskitekijöistä vain metabolinen oireyhtymä oli yleisempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavien ryhmässä. Muiden kirjallisuudessa mainittujen riskitekijöiden osalta tilastollisesti merkitseviä eroja ei havaittu.

Aiemmin kirjallisuudessa mainittuja munuaisten vajaatoimintaan liittyviä sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä ei tässä tutkimuksessa tullut esille. Kuitenkin metabolisen oireyhtymän, jota voidaan pitää näiden riskitekijöiden yhdistelmänä, havaittiin liittyvän munuaisten vajaatoimintaan. Tuloksesta voidaan siis päätellä, että munuaisten vajaatoiminnan riskissä ovat erityisesti henkilöt, joilla on useampia sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä samanaikaisesti.

Avainsanat: munuaisten vajaatoiminta, sydän- ja verisuonitaudit

Sisältö

1	KIRJALLISUUSKATSAUS	4
1.1	Krooninen munuaistauti	4
1.2	Glomerulussuodosnopeuden mittaaminen ja arvionti	6
1.3	Munuaisten vajaatoiminta ja verenpainetauti	7
1.3.1	Verenpainetason vaikutus glomerulusten suodosnopeuteen	8
1.3.2	Verenpainetason muutoksen vaikutus munuaisfunktioon	8
1.3.3	Verenpainetason vaikutus loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminnassa	9
1.4	Diabetes	9
1.4.1	Diabeettinen munuaissairaus	9
1.4.2	Hyperglykemia	10
1.4.3	Diabetes ja munuaisten vajaatoiminta	10
1.4.4	Diabeteksen vaikutus glomerulusfiltraatioon	11
1.5	Dyslipidemia	12
1.5.1	Lipidit ja munuaisten vajaatoiminta	12
1.5.2	Kolesteroliarvon vaikutus munuaistaudin ennusteeseen	12
1.5.3	Kolesterolitason vaikutus sydän- ja verisuonisairastavuuteen munuaisten vajaatoimintapotilailla	13
1.6	Ylipaino	14
1.6.1	Lihavuus ja munuaistaudin riskitekijät	14
1.6.2	Painoindeksi itsenäisenä riskitekijänä munuaisten vajaatoiminnan kehittymiseen	14
1.6.3	Painoindeksi ja loppuvaiheen munuaistaudin riski	15
1.6.4	Laihduttamisen vaikutus munuaisfunktioon	15
1.7	Tupakointi	16
1.7.1	Tupakointi ja munuaistauti	16
1.7.2	Munuaisten vajaatoiminnan riski tupakoivilla	16
2	Aineisto ja menetelmät	18
2.1	Tutkittavat	18
2.2	Tutkimusmenetelmät	19
2.2.1	Verenpainemittaus	19
2.2.2	Pituus, paino ja painoindeksi	19
2.2.3	Vyötärön ympärysmitta	20

2.2.4	Sokerirasituskoe	20
2.2.5	Muut laboratoriotutkimukset.....	21
2.2.6	Metabolinen oireyhtymä (MBO).....	21
2.2.7	Munuaisfunktio.....	22
2.2.8	Tilastollinen analyysi.....	22
2.3	Tulokset	22
2.3.1	Tutkittavien joukko	22
2.3.2	Sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiden jakautuminen munuaisfunktioyryhmissä	22
2.4	Pohdinta.....	24
2.4.1	Tärkeimmät tulokset	24
2.4.2	Heikkoudet ja vahvuudet	25
2.5	Johtopäätökset	26
Lähteet		27

1 Kirjallisuuskatsaus

1.1 Krooninen munuaistauti

Kansainvälinen hoitosuositus Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO 2012) määrittelee kroonisen munuaistaudin (chronic kidney disease, CKD) yli kolme kuukautta kestäväksi munuaisten epänormaaliksi rakenteeksi tai toiminnaksi, jolla on seurauksia terveydelle. Munuaisvauriolla viitataan moniin kliinisten havaintojen poikkeamiin, jotka voivat edeltää munuaisten vajaatoimintaa. Munuaisilla on niin erityis-, hormonaalisia kuin metabolisia tehtäviä. Glomerulussuodosnopeutta (glomerular filtration rate, GFR) pidetään yleisesti parhaana yksittäisenä munuaisfunktion mittarina, koska se yleensä laskee laajan rakenteellisen vaurion seurauksena ja useimmat muut munuaisen toiminnot häiriintyvät munuaisfunktion laskiessa. GFR-arvon perusteella munuaisten toiminta luokitellaan kuuteen eri luokkaan (taulukko 1). Vajaatoiminnan rajana pidetään yli kolme kuukautta jatkunutta alle 60 ml/min/1,73 m²:n glomerulusten suodosnopeutta, mikä vastaa hieman alle puolta terveän nuoren arvosta. (KDIGO 2012.)

Taulukko 1. GFR-luokat

GFR-luokka	GFR (ml/min/1,73 m ²)	Nimitys
G1	≥90	Normaali munuaisten toiminta
G2	60–89	Lievä munuaisten vajaatoiminta
G3a	45–59	Keskivaikea munuaisten vajaatoiminta
G3b	30–44	Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta
G4	15–29	Vaikea munuaisten vajaatoiminta
G5	<15	Loppuvaiheen munuaisvaurio

GFR = glomerulussuodosnopeus (glomerular filtration rate)

Munuaisfunktion heikkeneminen voi aiheuttaa komplikaatioita, kuten lisääntynyttä lääkeaineiden toksisuutta, metabolisia ja endokriinisia haittavaikutuksia, sydän- ja verisuonitautien kohonneen riskin sekä useita muita haittoja, kuten infektioita, heikkoutta ja kognitiivista heikkenemistä. Nämä komplikaatiot voivat ilmetä munuaisten vajaatoiminnan eri vaiheissa ja johtavat yleensä kuolemaan ennen vajaatoiminnan etenemistä loppuvaiheen munuaisvaurioksi. Loppuvaiheen munuaisvaurion raja on GFR < 15 ml/min/1,73 m².

Munuaisten vajaatoimintapotilailla GFR:ää ja albuminuriaa tulisi kontrolloida vähintään vuosittain ja tarvittaessa useammin, jos munuaisfunktion lasku on nopeaa tai sen määrittäminen on hoidon kannalta oleellista. Kliinisessä työssä GFR tavallisesti arvioidaan määrittämällä seerumin kreatiniini, josta lasketaan ikä, sukupuoli ja etnisyys huomioiden eGFR (estimated glomerular filtration rate, arvioitu glomerulussuodosnopeus). Yleisimmin käytössä oleva The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaborationin (CKD-EPI 2009) kaava soveltuu GFR:n arvioimiseen aikuisväestössä jokaisessa GFR-luokassa. eGFR:ää voidaan käyttää kliinisessä työssä munuaisten vajaatoiminnan diagnosointiin, luokitukseen ja seurantaan. Kreatiniiniin perustuvan eGFR-tuloksen arvioinnissa pitää kuitenkin ottaa huomioon mahdolliset virhelähteet ja sairauden ennakkotodennäköisyys. Epäilyttävä löydös voidaan tarvittaessa varmistaa mittaamalla kreatiinin lisäksi toinen suodosmarkkeri, kuten kystatiini C. Seerumin kreatiniinikonsentraatioon vaikuttavat glomerulusten suodosnopeuden lisäksi mm. lihasten tuottama ja ravinnosta saatu kreatiniini sekä sen poistuminen tubuluksista tai ruoansulatuskanavasta. Muita kreatiniiniin perustuvan eGFR:n virhelähteitä ovat myös akuutti munuaisvaurio, laskennallinen virhe korkeilla GFR-tasoilla ja erilaiset häiriöt kreatiniinin määrittämisessä. (KDIGO 2012.)

Kroonisen munuaisten vajaatoiminnan etenemisnopeus vaihtelee huomattavasti potilaiden välillä. Etenemistä arviotaessa on huomioitava GFR-tason heilahtelut, joten yksittäinen alhaisempi GFR-tulos ei ole välttämättä merkki vajaatoiminnan pahenemisesta. Yksittäisten mittausten sijaan on suositeltavaa arvioida progressiota useiden mittausten perusteella ja huomioida erityisesti GFR-luokan muutokset ja nopea munuaisfunktion lasku (yli 5 ml/min/1,73m²/vuosi). Taudin ennusteen arvioinnissa on huomioitava taudin etenemiseen vaikuttavat tekijät, joita ovat muun muassa munuaistaudin syy, GFR-taso, albuminurian taso, ikä, sukupuoli, etnisyys, kohonnut verenpaine, hyperglykemia, dyslipidemia, tupakointi, lihavuus, sydän- ja verisuonisairaudet sekä altistuminen nefrotoksisille aineille. Koska edellä mainituista moniin voidaan vaikuttaa, tulisi ne tunnistaa ja hoitaa mahdollisimman hyvin sydän- ja verisuonikomplikaatioiden sekä munuaistaudin pahenemisen estämiseksi ja elämänlaadun parantamiseksi. (KDIGO 2012.)

Kroonisen munuaistaudin hoito keskittyy taudin etenemisen hidastamiseen ja komplikaatioiden estämiseen ja hoitamiseen. Tärkeimmät hoitokeinot liittyvät sydän- ja verisuoniterveyden parantamiseen, mikä välillisesti ja suoraan vaikuttaisi kroonisen munuaistaudin etenemiseen. Näitä ovat muun muassa verenpaineen hoito, reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän estäminen, verensokerin hallinta sekä ruokavalio- ja elämäntapamuutokset, kuten proteiinin ja suolan saannin rajoittaminen, liikunta, normaalipainoon pyrkiminen sekä tupakoinnin lopettaminen. Munuaisten vajaatoiminnasta aiheutuvat komplikaatiot, kuten anemia, metabolinen luustosairaus ja metabolinen asidoosi, heijastelevat munuaisten endokriinisen ja eksokriinisen toiminnan laskua. (KDIGO 2012.)

1.2 Glomerulussuodosnopeuden mittaaminen ja arvionti

Glomerulussuodosnopeus (GFR) kuvaa kaikkien nefronien yhteenlaskettua suodatusnopeutta ja siten toimivien nefronien määrää. Se voidaan mitata varsin tarkasti ulkosyntyisten aineiden, kuten inuliinin tai radiomerkkiaineiden, avulla. Nämä ovat kuitenkin liian hankalia ja kalliita kliiniseen käyttöön, joten munuaisten toimintaa on pyritty mittaamaan vaihtoehtoisilla menetelmillä. Vuosikymmenten ajan munuaisfunktiota on arvioitu seerumin kreatiniinikonsentraation perusteella. Se on kuitenkin epätarkka mittari, sillä se alkaa nousta vasta myöhäisessä vaiheessa ja nousu on eksponentiaalista GFR:ään nähden. Siihen myös vaikuttavat esimerkiksi ikä, sukupuoli, lihasmassa ja lihasten hajoaminen, ruokavalio, rotu, tubulaarinen erityys ja monet lääkkeet. Vaihtoehtoisesti munuaisfunktio voidaan arvioida seerumin kystatiini C -pitoisuudesta, johon iän, sukupuolen, lihasmassan ja ruokavalion vaikutus on vähäisempi. Tosin myös siihen vaikuttavat munuaisfunktion lisäksi monet tekijät, kuten ylipaino, kilpirauhastoiminta, tulehdukset, steroidilääkitys ja HIV-viruskuorma. (Korhonen 2015.)

Kreatiniinimittausten ongelmien takia on kehitetty kaavoja, joilla pystytään tarkemmin arvioimaan munuaisfunktiota (estimated GFR, eGFR). Näiden kaavojen avulla voidaan arvioida endogeenisen kreatiniinin tuotannossa ja erityksessä olevia eroja ottamalla huomioon niin potilaan ikä, sukupuoli kuin rotukin. Tällä hetkellä yleisin kliinisessä käytössä oleva kaava on CKD-EPI:n vuonna 2009 julkaisema, joka on aiempia (Cockcroft-Gault 1974 ja Modification of Diet in Renal Disease [MDRD] 1999) tarkempi ja antaa paremman arvion munuaisfunktiosta erityisesti alkavassa munuaisten vajaatoiminnassa.

Nämä kaavat kuitenkin perustuvat seerumin kreatiniiniin mittaukseen ja virhelähteet ovat pitkälti samoja kaikissa. (Korhonen 2015.)

CKD-EPI on kehittänyt kreatiniinin lisäksi myös kystatiini-C:hen ja niiden yhdistelmään perustuvat kaavat GFR:n arvioimiseksi. Kystatiini-C:n määrittelyyn perustuvaa GFR:n arviota suositellaan käyttämään, kun kreatiniiniin perustuva eGFR on 45–59 ml/min/1,73m² eikä ole merkkejä munuaissairaudesta. Kystatiini C -määrittelyksen kustannukset ja epätarkkuus ikääntyneessä väestössä rajoittavat kuitenkin sen jokapäiväistä käyttöä. (KDIGO 2012.)

1.3 Munuaisten vajaatoiminta ja verenpainetauti

Kohonneen verenpaineen määritelmänä voidaan pitää systolisen ja diastolisen paineen raja-arvoja 140 ja 90 mmHg tai verenpaineen lääkettä. Tämän määritelmän perusteella 30 vuotta täyttäneistä suomalaisista noin puolella on FinTerveys 2017 -tutkimuksen mukaan kohonnut verenpaine, ja tutkimuksessa 28 % yli 30-vuotiaista suomalaisista ilmoitti käyttävänsä verenpainelääkkeitä. Henkilöistä, joilla oli kohonnut verenpaine, 46 % ei käyttänyt verenpainelääkkeitä. Lääkettä käyttävistä vain 42 %:lla verenpaineet alittivat raja-arvot 140/90 mmHg. (Koponen ym. 2017.)

Yun ym. (2019) mukaan verenpainetauti on maailmanlaajuisesti suurin kroonisten sairauksien riskitekijä. Sen vallitsevuus yhdysvaltalaisessa aikuisväestössä oli 45,6 %. Verenpainetauti on kroonisen munuaisten vajaatoiminnan etenemisen riskitekijä ja yhteydessä glomerulusten suodosnopeuteen (GFR) myös valtaväestössä. On kuitenkin epäselvää, missä määrin korkea verenpaine laskee GFR:ää ja missä määrin alentunut GFR nostaa verenpainetta.

Munuaisten vajaatoimintaan liittyvän verenpainetaudin patofysiologia on monitekijäinen ja seurausta muun muassa nefronien määrän laskusta, kohonneesta natriumin retentiosta, lisääntyneestä nestekuormasta, sympaattisen hermoston liikatoiminnasta, reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktivaatiosta ja endoteelin toimintahäiriöstä. Munuaisten vajaatoimintapotilailla verenpaineen hoitotavoite on 130/80 mmHg. Hoitotavoitteeseen pyritään suolarajoituksilla, angiotensiinikonvertaasin estäjillä, angiotensiinireseptorin salpaajilla sekä diureeteilla. Hoitamattomana verenpainetauti lisää kardiovaskulaarisairastavuutta ja -kuolleisuutta, sekä johtaa munuaisten toiminnan

laskuun. Verenpaineen tehostettu hoito ei näytä hidastavan munuaistaudin etenemistä, mutta vähentää kuolleisuutta sydän- ja verisuonitauteihin. (Ku ym. 2019.)

1.3.1 Verenpainetason vaikutus glomerulusten suodosnopeuteen

Kohonneen verenpaineen tiedetään alentavan glomerulusten suodosnopeutta. Yu ym. (2019) selvittivät verenpaineen ja verenpainelääkityksen vaikutusta eGFR:n muutokseen The Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC)-tutkimuksessa 30 vuoden (1987–2017) seurantajakson aikana. Tutkimuksen 14854 keski-ikäistä osallistujaa kategorisoitiin verenpainetasonsa mukaan viiteen ryhmään: ”normaali” (systolinen < 120 ja diastolinen < 80 mmHg), ”kohonnut verenpaine” (systolinen 120-129 ja diastolinen < 80 mmHg), ”tason 1 hypertensio” (systolinen 130-139 tai diastolinen 80-89 mmHg), ”tason 2 hypertensio ilman lääkitystä” (systolinen >140 tai diastolinen > 90 mmHg) ja ”lääkehoidossa olevaan tason 2 hypertensioon”. Tutkimuksen aikana eGFR mitattiin 5 kertaa. Jokaisessa näistä ryhmistä havaittiin tasainen eGFR:n lasku ajan myötä. Verrattaessa normaalipaineisiin tutkittaviin eGFR:n vuosittainen lasku oli nopeampaa yksilöillä, joiden verenpainetaso oli korkeampi. Kun tulokset vakioitiin muiden riskitekijöiden suhteen, ero eGFR:n vuosittaisessa laskussa normaalipaineisiin verrattuna oli lääkitystä käyttävillä selvästi pienempi (-0,16 ml/min/1.73 m²), kuin lääkkeitä käyttävillä (-0,39 ml/min/1.73 m²) ja vastasi matalampipaineista ”tason 1 hypertensio” -ryhmää (-0,14 ml/min/1.73 m²). Munuaisten vajaatoiminnan kehittymisen riski 30 vuoden aikana nousi verenpainetason mukaan ja oli alhaisempi verenpainelääkitystä käyttävässä ryhmässä kuin lääkkeitä käyttämättömillä (valkoihisilla 70,9 % verenpainelääkitystä käyttävillä ja 78,1 % lääkkeitä käyttämättömillä).

Vastaava yhteys kohonneen verenpaineen ja munuaisfunktion aleneman nopeuden välillä on havaittu myös aiemmin muun muassa Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) -tutkimuksessa (Lash ym. 2009), jossa osallistujilla oli jo lähtötilanteessa munuaisten vajaatoiminta.

1.3.2 Verenpainetason muutoksen vaikutus munuaisfunktiioon

Verenpainetason muutokset vaikuttavat olennaisesti munuaisten vajaatoiminnan ennusteeseen. Judson ym. (2017) havaitsivat Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) -tutkimuksessa yhteyden systolisen verenpaineen ja munuaisfunktion laskun

nopeuden välillä. Myös systolisen verenpaineen muutoksella seurantajakson aikana havaittiin olevan negatiivinen vaikutus munuaistoiminnan alenemisen nopeudessa. Henkilöillä, joilla systolinen verenpaine nousi viiden vuoden seurantajakson aikana, oli 52 % suurempi todennäköisyys nopeaan GFR:n pudotukseen verrattuna henkilöihin, joilla systolinen paine pysyi vakaana. Tämä siitä huolimatta, että ryhmässä lähtökohtainen systolisen paineen mediaani oli vain 110 mmHg ja viiden vuoden kohdalla 131 mmHg, eli alle hypertension lääkkeellisen hoidon rajan.

1.3.3 Verenpainetason vaikutus loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminnassa

Vaikka korkean verenpaineen voidaan ennustaa johtavan munuaistoiminnan nopeampaan heikkenemiseen ja lisääntyneeseen sairastavuuteen ja kuolleisuuteen valtaväestössä, loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminnassa alhainen verenpaine paradoksaalisesti lisää kuolleisuutta merkittävästi. Kovesdy ym. (2006) havaitsivat munuaisten vajaatoiminnan luokkiin 3–5 keskittyneessä kohorttitutkimuksessaan systolisen verenpaineen muodostavan U-muotoisen yhteyden kuolleisuuteen näillä potilailla. Kuolleisuus oli kaikkein suurinta potilailla, joilla systolinen verenpaine oli alle 133 mmHg ja pienintä systolisen verenpaineen ollessa välillä 133–154 mmHg. Korkeammilla verenpaineilla kuolleisuus taas oli nousussa.

Myös alhainen diastolinen verenpaine oli yhteydessä suurempaan kuolleisuuteen keskivaikeassa ja vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa. Tämä kuitenkin selittyi Kovesdyn ym. tutkimuksessa ateroskleroosilla. Henkilöillä, joilla ei ollut todettu ateroskleroosia, ei vastaava yhteyttä alhaisen diastolisen paineen ja kuolleisuuden välillä todettu.

1.4 Diabetes

1.4.1 Diabeettinen munuaissairaus

Diabeettinen munuaissairaus kehittyy noin 40 %:lle diabeetikoista ja on maailmanlaajuisesti suurin yksittäinen kroonista munuaistautia aiheuttava tekijä. Tästä huolimatta valtaosalla diabeetikoista tauti ei etene loppuvaiheen vajaatoiminnaksi (End Stage Renal Disease, ESRD). Diabeettisen munuaissairauden luonnollisen kulun vaiheita ovat glomerulaarinen hyperfiltraatio, etenevä albuminuria, munuaisfunktion lasku ja lopulta loppuvaiheen vajaatoiminta. Diabeteksen metaboliset muutokset johtavat munuaisissa

glomerulusten hypertrofiaan, glomeruloskleroosiin, tubulointerstitiaaliseen inflammaatioon ja fibroosiin. (Alicic ym. 2017.)

1.4.2 Hyperglykemia

The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT, 1995) ja The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS, 1998) tutkimuksissa havaittiin, että sekä varhaisen vaiheen tyyppin 1 että tyyppin 2 diabetespotilaiden intensiivisellä glukoositasapainon hoidolla saavutettiin pitkäkestoinen positiivinen diabeettiselta munuaissairaudelta suojaava vaikutus. Albuminurian ilmaantumisen riski laski tehostetussa hoidossa olleilla potilailla 9 vuoden tutkimusjaksojen aikana 34 % tyyppin 1 diabeetikoilla ja 56 % tyyppin 2 diabeetikoilla verrattuna tavanomaisen hoidon verrokkiryhmään. DCCT-tutkimusryhmän (2011) selvityksessä keskimäärin 22 vuoden seurannan jälkeen tehostetun hoidon ryhmässä oli noin 50 % pienempi riski kohtalaisen munuaisten vajaatoiminnan kehittymiseen (eGFR <60 ml/min/1.73m²) ja eGFR:n keskimääräinen vuosittainen lasku oli merkittävästi hitaampaa kuin kontrolliryhmällä (1,56 vs. 1,27 ml/min/1.73m²).

1.4.3 Diabetes ja munuaisten vajaatoiminta

Diabetesta ja hypertensiota pidetään kroonisen munuaisten vajaatoiminnan tärkeimpinä riskitekijöinä. Diabeetikoilla nämä usein yhdistyvät, joten näiden molempien hoito on tärkeää ja verenpaineen tavoitearvot ovat yleensä alhaisemmat kuin diabeetikoilla. Korkean verenpaineen tehokas hoito ja sokeriarvojen kontrollointi ja pitäminen hoitotasolla näyttäisi hidastavan munuaisten vajaatoiminnan kehittymistä. Toiseksi munuaisten vajaatoiminta on otettava huomioon diabeteksen lääkehoidossa. Pääasiassa munuaisten kautta eliminoituvia lääkkeitä pitäisi välttää ja osittain munuaisten kautta eliminoituvien lääkkeiden kuten metformiinin annostelussa tulisi huomioida munuaisten suodosnopeus. (Chen ym. 2019.)

Diabetesta sairastavilla potilailla munuaisten vaurioitumisen syy on usein epäselvä. Munuaisten vajaatoiminnan kliininen ilmentyminen diabeetikoilla on muuttunut ajan mittaan albuminurian sijasta enenevässä määrin eGFR:n alentumaksi. Zelnick ym. (2017) pyrkivät selvittämään, kuinka suuri vaikutus yksinomaan diabeteksella on munuaisten vajaatoimintaan, ja kuinka suurelta osin syy on oheissairastavuudessa ja yhteisissä riskitekijöissä. Yhdysvaltalaisväestössä diabeetikkojen keskuudessa krooninen

munuaistauti (eGFR:n ja/tai virtsan albumiinin ja kreatiniinin suhteen (U-Alb/Krea) perusteella) oli 25 %:lla, kun taas ei-diabeetikoilla kroonisen munuaistaudin esiintyvyys oli vain 5,3 %. Arvioitu glomerulusten suodosnopeus (eGFR) oli alle 60 ml/min/1,73m² diabeetikoista 12 %:lla ja ei-diabeetikoilla 2,5 %:lla.

Vain pieni osa kroonisen munuaisten vajaatoiminnan kohonneesta prevalenssista diabeetikkojen keskuudessa selittyi muiden riskitekijöiden kuten korkean verenpaineen ja iän ylliedustuksella tässä väestöryhmässä. Näiden suhteen vakioituna ero absoluuttisessa prevalenssissa oli 14,6 % diabeetikkojen ja ei-diabeetikkojen välillä. Suurimmat erot munuaistaudin ilmentymien absoluuttisessa riskissä oli albuminuriassa (10,6 %) ja eGFR alle 60 ml/min/1,73m² (6,5 %). Diabeetikoilla 51 % ja koko Yhdysvaltojen väestöllä 24 % kroonisesta munuaisten vajaatoiminnasta voitiin katsoa diabeteksen aiheuttamaksi. On siis syytä olettaa, että diabeteksen suorat (esim. hyperglykemian aiheuttama glomerulusvaurio) ja välilliset (esim. metaboliset häiriöt ja verisuonivauriot) kausaaliset vaikutukset vaikuttavat munuaisten vajaatoiminnan kehittymiseen.

1.4.4 Diabeteksen vaikutus glomerulusfiltraatioon

Diabetes ja ylipaino aiheuttavat munuaisiin rakenteellisia ja dynaamisia muutoksia, jotka saavat aikaan glomerulusten nestepaineen kohoamisen ja glomerulaarisen hyperfiltraation. Tonnejck ym. (2017) totesivat katsauksessaan, että diabeteksen aikaisessa vaiheessa 10–67 %:lla tyypin 1 ja 6–73 %:lla tyypin 2 diabeetikoista on havaittavissa suprafysiologinen nousu glomerulusfiltraation nopeudessa, jossa GFR nousee yli 135 ml/min/1.73m². Keskimäärin GFR nousee noin 27 % tyypin 1 ja 16 % tyypin 2 diabetespotilailla, joilla diabetes on todettu vastikään. Vallitsevan hypoteesin mukaan hyperfiltraatio edeltää munuaisfunktion laskua ja albuminurian alkua ja altistaa etenevälle nefronivauriolle kohottamalla glomerulusten sisäistä painetta. Lisäksi jäljelle jäävien nefronien kohonnut glomerulussuodosnopeus ja/tai diabetesfenotyyppi kiihdyttää munuaisfunktion laskua pidempikestoisessa diabeteksessa.

Todisteiden valossa hyperfiltraatio näyttäisi kiihdyttävän diabeettisen munuaissairauden alkua ja etenemistä. On kuitenkin epäselvää, voidaanko hyperfiltraatioon kohdistetulla hoidolla parantaa munuaistaudin ennustetta ja hidastaa GFR:n laskua diabeetikoilla.

Ruggenenti ym. (2012) havaitsi tutkimuksessaan, että tyyppin 2 diabeetikoilla, joilla hyperfiltraatio korjaantui puolen vuoden sisällä ensimmäisestä mittauksesta GFR:n vuosittainen lasku oli seurantajaksolla merkittävästi hitaampaa kuin niillä, joilla hyperfiltraatio jatkui pidempään (-1,72 vs -4,19 ml/min/1.73m²). Hyperfiltraation jatkuminen pidempään ennusti pitkällä aikavälillä suurempaa GFR-laskua ja mikro- tai makroalbuminurian nopeampaa kehittymistä verrattuna tutkittaviin, joilla hyperfiltraatio ohittui nopeasti tai sitä ei lähtökohtaisesti ollut.

1.5 Dyslipidemia

1.5.1 Lipidit ja munuaisten vajaatoiminta

Hyperlipidemia on yleistä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, mutta sen vaikutus munuaistaudin kehitykseen on epäselvä. Rahman ym. (2014) totesivat Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) -kohorttitutkimuksen aineiston perusteella, että munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla alhaisempi munuaisfunktio assosioitui matalampaan LDL- (low density lipoprotein) ja HDL (high density lipoprotein) -kolesterolitasoon ja korkeampaan triglyseriditasoon. Sen sijaan Tonellin ym. (2013) aineistossa henkilöillä, joilla munuaisfunktio (eGFR) oli yli 90 ml/min/1,73m² oli keskimäärin alhaisempi LDL-kolesterolitaso kuin lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla.

1.5.2 Kolesteroliarvon vaikutus munuaistaudin ennusteeseen

Rahman ym. (2014) tutki CRIC-tutkimusaineiston pohjalta lipiditason vaikutusta munuaissairauden etenemiseen, eikä havainnut tilastollisesti merkittävää eroa munuaissairauden etenemisen riskissä minkään itsenäisen lipidiarvon suhteen, kun arvot oli korjattu tunnettujen riskitekijöiden suhteen. Tämä vastasi myös mm. edeltävän Study of Heart and Renal Protection (SHARP, Baigent ym. 2011) tutkimuksen tuloksia, joissa ei havaittu kolesteroliarvojen vaikuttavan munuaistaudin etenemiseen. Sen sijaan Rahman ym. havaitsivat, että potilailla, joilla proteinuria oli vähäistä (<0,2 g/vrk), korkeampi LDL- ja kokonaiskolesteroli olivat yhteydessä alhaisempaan munuaispäätetapahtumien riskiin. Vastaavaa yhteyttä ei havaittu potilailla, joilla proteinuria ylitti arvon 0,2 g/vrk.

1.5.3 Kolesterolitason vaikutus sydän- ja verisuonisairastavuuteen munuaisten vajaatoimintapotilailla

Munuaisten vajaatoiminta vaikuttaa kolesterolilääkityksen ennusteelliseen vaikutukseen. Baigent ym. (2011) SHARP-tutkimuksen selvityksessä LDL-kolesterolin alentaminen simvastatiinin ja ezetimibin yhdistelmähoidolla pienensi kuolleisuutta ja merkittävien kardiovaskulaaritapahtumien riskiä kohtalaista ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla placeboon verrattuna. Tutkimuksen perusteella kolesterolia alentavasta lääkkeestä saatava hyöty kuitenkin oli sitä pienempi mitä alhaisempi munuaisfunktio oli, ja loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ei riskisuhteen lasku ollut merkittävä.

Hou ym. (2013) tarkastelivat meta-analyysissään 31 satunnaistetun kontrolloidun tutkimuksen tuloksia, jotka vahvistivat aiempia tuloksia kolesterolia alentavan lääkityksen tehokkuudesta munuaisten vajaatoimintapotilailla. Kolesterolilääkityksellä saatava 1 mmol/l laskun LDL-kolesterolitasossa havaittiin olevan likimain yhtä edullinen munuaisten vajaatoimintapotilailla kuin muillakin (18 % vs. 20 % alenema kardiovaskulaaritapahtumien ilmaantuvuudessa 5 vuoden aikana). LDL-kolesterolitason lääkkeellisestä hoidosta saatava hyöty kuitenkin pieneni eGFR:n laskiessa. Vaiheen 3 munuaisten vajaatoiminnassa havaittiin 31 %, vaiheen 4 vajaatoiminnassa 22 % ja vaiheen 5 vajaatoiminnassa enää 8 % suhteellinen riskin alenema kardiovaskulaaritapahtumien suhteen. Kuitenkin erot absoluuttisen riskin alenemassa eri asteisten munuaisten vajaatoiminnan ryhmien välillä olivat vähäisempiä, koska kardiovaskulaaritapahtumien riski on suurempi munuaistoiminnan laskun myötä. Yhden merkittävän sydän- ja verisuonitapahtuman ehkäisy edellytti keskivaikeassa–kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa (GFR >30 ml/min/1.73m²) 24:n, vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (GFR 15 - 30 ml/min/1.73m²) 36:n ja loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminnassa (GFR <15 ml/min/1.73m²) 46 potilaan hoitamista.

Degoulet ym (1982) havaitsi, että alhainen kokonaiskolesterolin pitoisuus (<4,5 mmol/l) ei vähentänyt kardiovaskulaarikuolleisuutta, vaan päinvastoin lisäsi kuolleisuutta dialyysipotilailla. Myöhemmissä tutkimuksissa mm. Liu ym. (2004) tämä on selittynyt virheravitsemuksen ja tulehdustilojen yleisyydellä dialyysipotilailla. Dialyysipotilailla, joilla oli tulehduksia ja/tai kärsivät virheravitsemuksesta korkeampi kokonaiskolesterolitaso

assosioitui alhaisempaan kuolleisuuteen, kun taas dialyysipotilailla ilman näitä korkeaan kolesterolitasoon liittyi lisääntyntä kuolleisuutta kuten valtaväestössäkin.

1.6 Ylipaino

1.6.1 Lihavuus ja munuaistaudin riskitekijät

FinTerveys 2017 raportin (Koponen ym. 2018) mukaan Suomessa on n. 2,5 miljoonaa ylipainoista aikuista (BMI [Body Mass index, painoindeksi] ≥ 25 kg/m²) ja joka neljäs aikuinen oli lihava (BMI ≥ 30 kg/m²). Vyötärölihavia oli lähes puolet. Lihavuuden yleisyys on selvässä kasvussa FinTerveys 2011 -raporttiin verrattuna.

Ylipainoon ja lihavuuteen liittyvä oheissairastavuus on runsasta. Munuaisten vajaatoiminnan riskitekijät kuten verenpainetauti, tyypin 2 diabetes ja hyperkolesterolemia ovat yleisempiä ylipainoisilla normaalipainoisiin verrattuna. Ylipaino assosioitui näiden sairauksien suhteellisesti korkeampaan vallitsevuuteen erityisesti nuoremmassa väestössä (alle 55-vuotiaat). Vanhemmassa väestössä suhteelliset erot olivat pienempiä. Alle 55-vuotiailla ylipainoisilla (BMI 25–29,9 kg/m²) tyypin 2 diabeteksen vallitsevuus oli kolminnelinkertainen ja hypertension vallitsevuus lähes kaksinkertainen normaalipainoisiin verrattuna. Näiden vallitsevuus myös nousi jyrkästi korkeammassa BMI-luokissa. Myös korkea kolesterolitaso oli ylipainoisilla merkitsevästi yleisempää normaalipainoisiin verrokkeihin nähden, mutta vastaavaa kasvua ei ollut painoluokissa ylöspäin noustessa (Must ym. 1999).

1.6.2 Painoindeksi itsenäisenä riskitekijänä munuaisten vajaatoiminnan kehittymiseen.

Jo entuudestaan on tiedetty, että ylipaino lisää muiden munuaisten vajaatoiminnan riskitekijöiden kuten verenpainetaudin, diabeteksen ja hyperkolesterolemian riskiä, joten Gelber ym. (2005) tutkivat BMI:n yhteyttä munuaisten vajaatoiminnan kehittymiseen näennäisesti terveillä miehillä. 14 vuoden seurannassa painoindeksiltään alimpaan viidennekseen kuuluviin (BMI $< 22,7$ kg/m²) verrattuna ylimpään viidennekseen kuuluviin (BMI $> 26,6$ kg/m²) oli 1,26-kertainen riski munuaisten vajaatoiminnan kehittymiseen (GFR < 60 ml/min/1.73m²), kun tulokset oli korjattu mitattujen riskitekijöiden osalta. Tämän perusteella vaikuttaisi, että BMI olisi munuaisten vajaatoiminnan kehittymisen riskitekijä muutenkin kuin vain hypertension, korkean kolesterolin, diabeteksen tai kardiovaskulaarisairauksien välittämänä.

Ikä näyttäisi vaikuttavan siihen, miten ylipaino vaikuttaa munuaisfunktion kehitykseen. Lu ym. (2015) selvitti iän ja ylipainon yhteyttä munuaisfunktion laskuun yhdysvaltalaisilla veteraaneilla seitsemän vuoden seurannassa. Aineistossa alle 40-vuotiailla BMI ei näyttänyt olevan yhteydessä munuaisfunktion nopeaan laskuun (vuosittainen lasku 5 ml/min/1,73m² tai enemmän), mutta muissa ikäluokissa havaittiin U-muotoinen yhteys, joka oli korostuneempi vanhemmissa ikäryhmissä. Alin riski munuaisfunktion laskuun oli BMI-luokassa 25–30 kg/m², mutta sekä lihavuus että alhainen paino kohottivat riskiä.

1.6.3 Painoindeksi ja loppuvaiheen munuaistaudin riski

Ylipaino on itsenäinen, merkittävä ja hoidettavissa oleva loppuvaiheen munuaistaudin riskitekijä. Hsu ym. (2006) selvittivät painoindeksin vaikutusta loppuvaiheen munuaissairauden kehittymiseen yli 300 000 potilaan aineistolla, joita seurattiin 15–35 vuotta. Tutkimuksessa havaittiin vahva progressiivinen yhteys loppuvaiheen munuaistaudin kehittymisen riskin ja kohonneen BMI:n välillä BMI-tasolta 25 kg/m² lähtien. Tulosten korjaaminen lähtötason verensokeritasoon ja diabetesstatuksen mukaan hieman laski havaittua riippuvuutta, mutta yhteys pysyi silti vahvana. Normaalipainoisiin (BMI 18,5–24,9 kg/m²) verrattuna korjattu suhteellinen riski (RR) loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminnan kehittymiseen oli 1,72 ylipainoisilla (BMI 25,0–29,9 kg/m²), 2,98 merkittävästi lihavilla (BMI 30,0–34,9 kg/m²), 4,68 vaikeasti lihavilla (BMI 35,0–39,9 kg/m²) ja 4,99 sairaalloisen lihavilla (BMI >40,0 kg/m²).

Myös Vivante ym. (2012) havaitsi vastaavan yhteyden BMI:n ja loppuvaiheen munuaistaudin kehittymisen välillä. Tutkimuksessa Israelin armeijan terveystarkastusten tuloksia verrattiin Israelin ESRD-rekisteriin. Aineistossa ylipainon ja lihavuuden havaittiin olevan yhteydessä ei-diabeettiseen loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminnan kehittymiseen (HR 2,17 ja 3,41) ja erityisen vahvasti yhteydessä diabeettiseen loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminnan kehittymiseen (HR 6,89 ja 19,37).

1.6.4 Laihduttamisen vaikutus munuaisfunkioon

Painonpudotuksen vaikutuksesta munuaisfunkioon on tehty useita pieniä tutkimuksia mm. laihdutusleikkauksiin liittyen. Bilha ym. (2018) analysoivat systemaattisessa katsauksessa 23 kohorttitutkimusta laihdutusleikkausten vaikutuksesta munuaisarvoihin. Tulosten perusteella laihdutusleikkauksella olisi positiivinen vaikutus munuaisten toimintaan.

Vähintään kuuden kuukauden seurannassa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla GFR nousi tai hyperfiltraatiotapauksissa GFR laski kolmea tutkimusta lukuun ottamatta. Niistä kahdessa tulos oli päinvastainen ja yksi ei havainnut merkittävää muutosta. Katsauksessa todettiin laihdutusleikkauksella olevan myös positiivinen seerumin kreatiniini tasoa ja proteinuriaa alentava vaikutus.

Schwasinger-Schmidt ym. (2020) havaitsivat retrospektiivisessä tutkimuksessa elämäntapamuutoksiin perustuvan painonpudotusohjelman parantavan munuaisfunktiota 12 viikon seurantajakson aikana.

1.7 Tupakointi

1.7.1 Tupakointi ja munuaistauti

Tupakointi näyttäisi olevan yleisempää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien joukossa. CRIC-tutkimukseen (Lash ym. 2009) osallistuneiden munuaisten vajaatoimintaa sairastavien kohortissa alentunut munuaisfunktio oli yhteydessä tupakointiin. Yhteys oli nähtävissä sekä tämänhetkisten tupakoitsijoiden että aiemmin tupakoineiden ryhmissä. Joskus tupakoineiden määrä oli suurin alimmassa ja pienin korkeimmassa eGFR-luokassa.

1.7.2 Munuaisten vajaatoiminnan riski tupakoivilla

Tupakointi lisää riskiä sairastua munuaisten vajaatoimintaan. Xian ym. (2017) systemaattisessa katsauksessa tarkasteltiin tupakoinnin vaikutusta munuaissairauden kehittymiseen ja etenemiseen. Katsaukseen valituissa tutkimuksissa tulokset oli korjattu ainakin iän, sukupuolen, verenpaineen ja diabetesstatuksen mukaan. Tutkimusten perusteella nykyisin tupakoivien tai tupakoinnin lopettaneiden suhteellinen riski (RR) munuaisten vajaatoiminnan kehittämiseen oli 1,27 kertainen täysin tupakoimattomiin verrattuna. 11 tutkimusta 15:sta osoitti yhteyden munuaisten vajaatoiminnan kehittymisen ja tämänhetkisen tupakoinnin välillä. Nykyisin tupakoivien suhteellinen riski (RR) oli 1,34 tupakoimattomiin verrattuna. Kaikki kahdeksan tutkimusta, jotka huomioivat myös aikaisemman tupakoinnin, osoittivat yhteyden kohonneeseen munuaisten vajaatoiminnan riskiin (RR=1,15). Seitsemässä tutkimuksessa arvioitiin myös loppuvaiheen munuaistaudin kehittymisen riskiä. Tupakoimattomiin verrattuna tupakoineilla oli yhteenlaskettuna 1,51 kertainen riski loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminnan kehittymiseen. Yhteenlasketut

suhteelliset riskit aiemmin tupakoinneille oli 1.44 ja nykyisin tupakoiville 1.91. Yksilötason vaihtelu oli kuitenkin suurta.

Staplin ym. (2016) eivät havainneet SHARP-tutkimukseen osallistuneilla munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tupakoinnin vaikuttavan merkittävästi munuaisten vajaatoiminnan kehittymiseen. Loppuvaiheen munuaistaudin kehittymisen riski oli tupakoitsijoilla 1,02-kertainen tupakoimattomiin. Myöskään eGFR:n arvioitu muutosnopeus ei poikennut merkittävästi tupakoitsijoiden ja tupakoimattomien välillä ($-1,77 \pm 0,14$ ml/min/1,73m² vuodessa; $-1,70 \pm 0,07$ ml/min/1,73m² vuodessa). Tupakoitsijoiden kuolleisuus oli kuitenkin 48 % korkeampi tupakoimattomiin verrattuna. Vaskulaarikuolleisuuden lisäksi erityisesti syöpä- ja hengityselimistön sairauskuolleisuus oli tupakoitsijoilla suurempaa.

2 Aineisto ja menetelmät

2.1 Tutkittavat

Tutkittavat henkilöt valittiin Harmonica Project (Harjavalta Risk Monitoring for Cardiovascular Health) väestötutkimuksesta, joka toteutettiin Harjavallassa ja Kokemäellä elokuun 2005 ja syyskuun 2007 välisenä aikana. Kuntien 45 - 70-vuotiaille kotonaan asuville henkilöille (n = 6013) lähetettiin postitse kutsu projektiin, sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä kartoittava kyselykaavake, mittanauha vyötärönympäryksen mittaamiseen ja tyypin 2 diabeteksen riskin arviointi kaavake (FINDRISC, Finnish Diabetes Risk Score). Harjavallassa diabeetikoita (n=199) ja tiedossa olevia sydän- ja verisuonitautipotilaita (n=75), jotka olivat entuudestaan terveystieteiden seurannassa, ei kutsuttu projektiin.

Riskitekijöiden kyselykaavakkeessa osallistujia pyydettiin ilmoittamaan vyötärön ympärysmitta navan korkeudelta, viimeisin mitattu verenpaine, verenpainelääkkeiden käyttö, aiemmin sairastettu raskausdiabetes tai -verenpainetauti ja tiedot vanhempien tai sisarusten sairastamasta sepelvaltimotaudista, sydäninfarktista tai aivohalvauksesta. Osanottajia pyydettiin lähettämään kysely postitse terveystieteiden keskukseseen, mikäli nämä halusivat osallistua projektiin. Osallistumisprosentti oli 74 % (n = 4450). Vastanneista ne, joilla oli edellä mainittuja riskitekijöitä tai joiden FINDRISC-pisteet olivat vähintään 12 Harjavallassa ja vähintään 15 Kokemäellä, kutsuttiin laboratoriotutkimuksiin (2 tunnin sokerirasituskoe ja plasman lipidit) ja hoitajan suorittamaan terveystarkastukseen, jossa mitattiin vyötärön ympärysmitta, pituus, paino, painoindeksi ja verenpaine. Hoitaja selitti tulokset ja antoi yksilöllistä elämäntapaneuvontaa tutkittavalle.

Jos hoitajan tutkimuksissa ilmeni verenpainetauti, diabetes, heikentynyt sokerinsietokyky, metabolinen oireyhtymä, BMI ≥ 30 kg/m² tai Systemic Coronary Risk Estimation (SCORE) -järjestelmän mukainen kymmenen vuoden sydän- ja verisuonitautiperäisen kuoleman riski oli 5 % tai suurempi, sovittiin jatkoksi lääkärintarkastus 2–4 kuukauden päähän. Lääkärintarkastuksessa plasman lipidit ja paastosokeriarvo mitattiin uudestaan, ja laboratoriotutkimuksilla poissuljettiin myös mahdolliset sekundaariset syyt hypertensioon, dyslipidemiaan tai alentuneeseen sokerinsietokykyyn. Tutkittavien munuaisfunktio arvioitiin plasman kreatiniinitason ja eGFR avulla. eGFR:n laskemiseen käytettiin neljän muuttujan CKD-EPI-kaavaa.

Jos tutkimuksissa ilmeni, että SCORE-järjestelmän mukainen kymmenen vuoden riski sydän- ja verisuonitautiperäiseen kuolemaan oli 5 % tai suurempi, ehkäisevä lääkitys, verenpainelääke, lipidejä alentava lääke tai matalan annoksen aspiriini aloitettiin. Jos tutkittavan systolinen verenpaine oli yli 160 mmHg tai diastolinen paine yli 100 mmHg tai todettiin kohde-elinvaurioita, aloitettiin verenpainelääkitys SCORE-järjestelmästä huolimatta.

2.2 Tutkimusmenetelmät

Tutkittavat kutsuttiin laboratoriotutkimuksiin ja terveystarkastukseen vähintään 12 tunnin paaston suorittaneina, ja heitä pyydettiin välttämään erityistä räsitystä edeltävän päivän aikana ja yövuoroja edeltävän 48 tunnin aikana. Tutkittavia pyydettiin myös olemaan ottamatta mitään lääkkeitä kokeita edeltävästi.

2.2.1 Verenpainemittaus

Koulutettu hoitaja mittasi verenpaineen elohopeaverenpainemittarilla tutkittavan ollessa istuma-asennossa ja tämän levättyä vähintään viisi minuuttia mansetti käsivarteen kiinnitettynä. Ylipainoisilla tutkittavilla käytettiin suurempaa mansettia. Systolinen ja diastolinen verenpaine mitattiin Korotkoffin äänien perusteella. Jokaiselta tutkittavalta mitattiin verenpaine kahdesti vähintään kahden minuutin väleillä, ja näiden mittausten keskiarvoa käytettiin tutkimukseen. Jos tutkittavan systolisen verenpaineen keskiarvo oli ≥ 140 mmHg tai diastolisen verenpaineen keskiarvo ≥ 90 mmHg, tutkittavat ohjeistettiin mittaamaan verenpainetta kotona automaattimittarilla aamulla ja illalla kahdesti viikon ajan. Näiden tulosten pohjalta laskettiin keskimääräinen kotiverenpaine. Tutkittavilla katsottiin olevan verenpainetauti, mikäli heillä oli käytössä verenpainelääkitys tai kotimittausten tuloksena systolinen verenpaine oli ≥ 135 mmHg tai diastolinen verenpaine oli ≥ 85 mmHg.

2.2.2 Pituus, paino ja painoindeksi

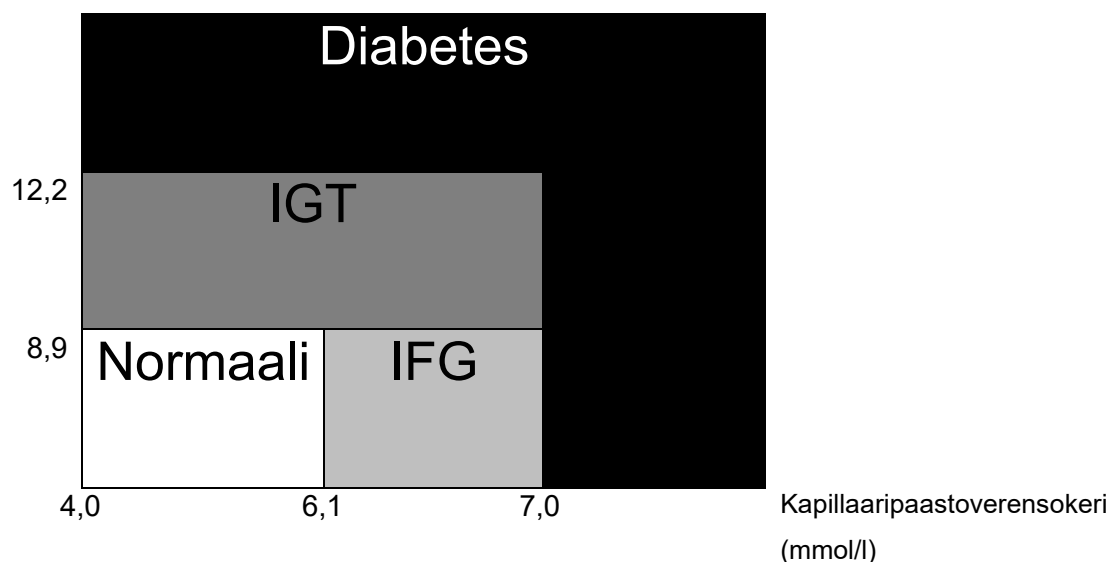
Pituus ja paino mitattiin pystyasennossa ilman kenkiä tai päällysvaatteita. Pituus mitattiin 0,5 senttimetrin ja paino 0,1 kilogramman tarkkuudella. Näiden perusteella laskettiin painoindeksi (Body Mass index, BMI) kaavalla paino (kilogrammoissa) jaettuna pituuden neliöllä (metreissä).

2.2.3 Vyötärön ympärysmitta

Kutsukirjeessä tutkittavia ohjeistettiin mittaamaan vyötärön ympärysmitta navan korkeudelta. Hoitajat ohjeistettiin mittaamaan tutkittavien vyötärön ympäryys alimpien kylkikaaren alaosan ja suoliluun harjanteen puolesta välistä 0,1 cm tarkkuudella. Tutkittavia pyydettiin hengittämään ulos kevyesti ja mittanauha pidettiin tiukasti vaakatasossa.

Kaavio 1. Tutkittavat jaettiin kahden tunnin sokerirasituskokeen ja kapillaaripaastoverensokeriarvon perusteella neljään ryhmään.

Kahden tunnin
sokerirasituskoe
(mmol/l)



IGT: Heikentynyt sokerinsieto

IFG: Kohonnut paastoverensokeri

2.2.4 Sokerirasituskoe

Sokerirasituskokeessa (oral glucose tolerance test, OGTT) mitattiin tutkittavien plasman paastoglukoosi ja kahden tunnin plasma glukoosi sen jälkeen, kun tutkittavat olivat nauttineet 75 grammaa glukoosia veteen liotettuna. Glukoosiarvot mitattiin kapillaariverinäytteestä HemoCue® Glucose 201+ järjestelmällä. Glukoosihäiriöt määriteltiin WHO:n 1999 laatimien ja vuonna 2006 päivitettyjen määritelmien mukaisesti. Kahden tunnin glukoosirasituskokeen tuloksen perusteella tutkittavat jaettiin kolmeen

ryhmään. Vasta diagnosoituun diabetekseen, heikentyneeseen sokerinsietoon (IGT, impaired glucose tolerance) ja normaaliin sokerinsietoon, kun kahden tunnin glukoosiarvo oli $\geq 12,2$ mmol/l, 8,9–12,1 mmol/l ja $<8,9$ mmol/l. Pelkän paastosokeriarvon perusteella tutkittavat jaettiin vasta diagnosoituihin diabeetikoihin, kohonneeseen paastosokeriin ja normaaliin paastosokeriin, paastosokeriarvojen ollessa $\geq 7,0$ mmol/l, 6,1–6,9 mmol/l ja $<6,0$ mmol/l (Kaavio 1). Diabetesdiagnoosi varmistettiin kontrolli paastoverensokerimittauksella toisena päivänä, jos sokerirasituskokeessa paastosokeri oli yli 7,0 mmol/l mutta kahden tunnin sokerirasituksen tulos oli alle 12,2 mmol/l.

2.2.5 Muut laboratoriotutkimukset

Kokonaiskolesteroliarvo, HDL-kolesteroli ja triglyseridit mitattiin entsyymaattisesti (Olympus® AU640, Japani), LDL-kolesteroli laskettiin Friedewaldin kaavan mukaisesti. Plasman kreatiniini mitattiin entsyymaattisesti (Olympus® AU640, Japani).

2.2.6 Metabolinen oireyhtymä (MBO)

Metabolinen oireyhtymä diagnosoitiin Kansainvälisen diabetesliiton (International Diabetes Federation, IDF) 2005 vuoden kriteerien mukaisesti. (Taulukko 2).

Taulukko 2. Metabolisen oireyhtymän diagnostiset kriteerit

MBO diagnostiset kriteerit IDF (2005)	Vyötärönympäryys + mitkä tahansa kaksi muuta kriteeriä
Vyötärön ympäryys	≥ 80 cm naisilla ≥ 90 cm miehillä
Verenpaine	$\geq 130/85$ mmHg tai lääkehoito
Plasman paastoglukoosi	$\geq 5,6$ mmol/l tai tyypin 2 diabetes
Triglyseridit	$\geq 1,7$ mmol/l tai lääkehoito
HDL-kolesteroli	$<1,29$ mmol/l naisilla $<1,03$ mmol/l miehillä tai lääkehoito

2.2.7 Munuaisfunktio

Munuaisfunktio arvioitiin plasman kreatiniinitason eGFR:n perusteella. eGFR laskettiin neljän muuttujan CKD-EPI -kaavan mukaisesti.

2.2.8 Tilastollinen analyysi

Tulokset on esitetty keskiarvoina keskihajontojen kanssa tai prosenttilukuina. Tilastolliset vertailut ryhmien välillä on tehty t-testillä, Chi-Square tai Fischerin testillä sen mukaan mikä on kulloinkin ollut tarkoituksenmukainen. Tutkimusaineisto analysoitiin IBM SPSS-ohjelmalla.

2.3 Tulokset

2.3.1 Tutkittavien joukko

Lääkärin suorittamaan jatkotutkimukseen osallistuneista (n=1747) oli naisia 52,4 % ja miehiä 47,6 %. Tutkittavien ikä vaihteli 45–71 vuoden välillä ja keskiarvo oli 59 vuotta. Tutkittavat jaettiin munuaisfunktion perusteella kahteen ryhmään, joista toisessa munuaisfunktio oli alentunut (eGFR <60 ml/min/1,73m²) ja toisessa normaali eGFR ≥60 ml/min/1,73m². Tutkittavien CKD EPI -kaavalla laskettu eGFR vaihteli 31 – 120 ml/min/1,73m² välillä ja keskiarvo oli 86 ml/min/1,73m². Tutkittavista vain 3,6 %:lla (n=63) eGFR oli <60 ml/min/1,73m². Heistä 83 % oli naisia ja keski-ikä oli 64 vuotta.

2.3.2 Sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiden jakautuminen munuaisfunktioyryhmissä

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien ryhmää verrattiin tutkittaviin, joiden munuaisfunktio oli normaali. Tulokset on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3. Tutkittavien sijoittuminen normaalin ja alentuneen munuaisfunktion ryhmiin tarkasteltujen muuttujien suhteen.

	eGFR <60 ml/min/1,73m ² n=63	eGFR ≥60 ml/min/1,73m ² n=1684	p-arvo
Naisia, n (%)	52 (82,5)	864 (51,3)	<0,001
Ikä, vuosia, keskiarvo (SD)	64,0 (5,8)	58,7 (6,7)	<0,001
Verenpainetauti, n (%)	45 (71,4)	1115 (66,3)	0,40
Systolinen verenpaine mmHg, keskiarvo (SD)	147,8 (16,4)	147,4 (17,9)	0,87
Diastolinen verenpaine, mmHg, keskiarvo (SD)	85,3 (8,7)	87,8 (8,8)	0,022
fP-Gluk, mmol/l, keskiarvo (SD)	6,0 (1,2)	5,8 (1,0)	0,35
sokeriaineenvaihdunnan häiriö, n (%)	45 (71,4)	1023 (60,7)	0,31
- normaali	18 (28,6)	661 (39,3)	
- IFG	23 (36,5)	566 (33,6)	
- IGT	13 (20,6)	293 (17,4)	
- T2D	9 (14,3)	164 (9,7)	
Tupakointi, n (%)	9 (14,5)	298 (17,9)	0,50
Metabolinen oireyhtymä, n (%)	48 (76,2)	1027 (61,4)	0,018
P-Kol, mmol/l, keskiarvo (SD)	5,5 (1,0)	5,3 (1,0)	0,15
P-HDL, mmol/l, keskiarvo (SD)	1,5 (0,40)	1,5 (0,42)	0,26
P-LDL, mmol/l, keskiarvo (SD)	3,3 (0,93)	3,2 (0,84)	0,33
P-Trigly, mmol/l, keskiarvo (SD)	1,5 (0,7)	1,4 (0,7)	0,193
BMI, kg/m ² , keskiarvo (SD)	29,8 (5,4)	29,6 (4,9)	0,860

eGFR: arvioitu glomerulussuodosnopeus

fP-Gluk: plasman paastoglukoosi

IFG: Kohonnut paastoverensokeri:

IGT: Heikentynyt sokerinsieto

T2D: Tyypin 2 diabetes

P-Kol: Plasman kokonaiskolesteroli

P-LDL: Plasman low density lipoprotein -kolesteroli

P-HDL: Plasman high density lipoprotein -kolesteroli

P-Trigly: Plasman triglyseridipitoisuus

BMI: painoindeksi

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavan joukon keski-ikä (64,0 vuotta) oli odotetusti korkeampi kuin verrokkiryhmässä (58,7 vuotta) ja heistä suurempi osa oli naisia (82,5 % ja 51,3 %). Tilastollisesti merkitseviä eroja havaittiin myös metabolisen oireyhtymän esiintyvyydessä sekä diastolisessa verenpaineessa. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien ryhmässä metabolinen oireyhtymä todettiin 76,2 %:lla, kun verrokkiryhmässä metabolinen oireyhtymä todettiin 61 %:lla ($p = 0,018$). Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien ryhmällä oli myös tilastollisesti hieman alhaisempi diastolinen verenpaine (85,3 ja 87,8 mmHg).

Verenpainetaudin tai sokeriaineenvaihdunnanhäiriön esiintyvyyden tai tupakoinnin osalta ei havaittu tilastollisesti merkittäviä eroja ryhmien välillä. Myöskään paastoverensokerin, systolisen verenpaineen, kolesteroliarvojen, triglyseridien tai BMI:n osalta eivät ryhmät poikenneet toisistaan tilastollisesti merkittävästi.

2.4 Pohdinta

2.4.1 Tärkeimmät tulokset

Tutkimukseen osallistuneista munuaisten vajaatoiminta todettiin 3,6 %:lla, mikä vastaa kirjallisuudessa mainittua 3–6 %:n esiintyvyyttä samanikäisessä väestössä (Brück ym. 2016).

Niillä tutkittavilla, joilla todettiin munuaisten vajaatoiminta, oli selvästi useammin myös metabolinen oireyhtymä kuin verrokkiryhmällä. Tulos vastaa aiemmin kirjallisuudessa, mm. Chenin ym. (2004) tutkimuksessa, todettua yhteyttä metabolisen oireyhtymän ja kroonisen munuaisten vajaatoiminnan välillä. Metabolisen oireyhtymän osatekijät (IDF 2005), vyötärönympäryys, verenpaine, triglyseridit, verensokeri tai HDL-kolesteroliarvo, eivät kuitenkaan itsenäisinä muuttujina poikenneet ryhmien välillä tilastollisesti merkittävästi. Useampien riskitekijöiden yhtäaikainen taakka näyttäisi siis lisäävän munuaisten vajaatoiminnan todennäköisyyttä.

Tutkittavilla, joilla havaittiin munuaisten vajaatoiminta, oli myös keskimäärin alhaisempi diastolinen verenpaine. Myös kirjallisuudessa, esim. CRIC-tutkimuksessa (Lash ym. 2009), on diastolinen verenpaine keskimäärin alhaisempi henkilöillä, joilla munuaisfunktio on alentunut, vaikka korkea verenpaine on munuaisten vajaatoiminnan riskitekijä. Osin

alhaisempaa diastolista verenpainetta munuaisten vajaatoimintaryhmässä voinee selittää mm. sukupuoli ja ikäjakauman erot tutkittavien ryhmien välillä tai verenpainelääkitykset.

Useat aiemmin kirjallisuudessa mainitut munuaisten vajaatoimintaan yhdistetyt riskitekijät, kuten verenpainetauti, korkea kolesteroli, sokeriaineenvaihdunnan häiriöt, tupakointi tai ylipaino eivät tulleet esiin tässä tarkastelussa. Tämän voi ajatella johtuvan otoksen koosta, mutta myös tutkimusasetelmasta, jossa verrokkiryhmälläkin oli vähintään yksi riskitekijä. Toisaalta tämä vastaa läheisesti tilannetta, jossa lääkäri todennäköisesti seuloisi munuaisten vajaatoimintaa ja jolloin tulee ajankohtaiseksi riskitekijöiden hoitaminen, jotta vajaatoimintaa voitaisiin ehkäistä.

2.4.2 Heikkoudet ja vahvuudet

Alkuperäisen väestöpohjaisen tutkimuksen osallistumisprosentti oli varsin korkea 74 % ja otoksen voi olettaa perusjoukkoa eli 45–70-vuotiaista väestöä edustavaksi. Otos koostui lähtökohtaisesti terveistä 45-70-vuotiaista kuntien asukkaista, joilla hoitajan tutkimuksessa todettiin verenpainetauti, diabetes, heikentynyt sokerinsietokyky, metabolinen oireyhtymä, BMI ≥ 30 kg/m² tai yli viiden prosentin kymmenen vuoden sydän- ja verisuonitautiperäisen kuoleman riski. Molemmilla munuaisfunktion mukaan muodostetuilla ryhmillä oli siis munuaisten vajaatoimintaan assosioituvia riskitekijöitä. Munuaisten vajaatoiminnalle verrokkina toiminut joukko ei siis vastannut yleisväestöä, vaan heilläkin oli vähintään yksi sydän- ja verisuonitaukeille altistava riskitekijä. Tämä selittänee osin, minkä takia tutkimusjoukkojen välillä ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja useimpien yksittäisten riskitekijöiden osalta, vaikka kirjallisuudessa yhteys näiden ja munuaisten vajaatoiminnan välillä onkin havaittu, kun verrokkiryhmä on lähemmin vastannut yleisväestöä. Tosin on huomionarvoista, että otos vastaa pitkälti sitä osaa väestöstä, joista perusterveydenhuollossa toimivan lääkärin kannattaa seuloa kroonista munuaisten vajaatoimintaa.

Otoksen koko oli myös pienehkö ja munuaisten vajaatoiminta suhteellisen harvinaista. Tutkittavista vain 63:lla todettiin munuaisten vajaatoiminta. Tämän takia monet kirjallisuudessa mainitut yhteydet riskitekijöiden ja munuaisten vajaatoiminnan välillä saattoivat jäädä havaitsematta.

Koska kyseessä on poikittaistutkimus, ei riskitekijöiden ja munuaisten vajaatoiminnan syy-seuraus-suhteita voida arvioida. Tutkimusdata perustuu pääasiallisesti koulutetun hoitajan tai lääkärin tekemiin mittauksiin, sekä laboratoriotutkimuksiin, joten sitä voidaan pitää varsin luotettavana. Tieto tupakoinnista perustui kuitenkin vain tutkittavan omaan ilmoitukseen. Muiden tutkimusmenetelmien osalta virhelähteet lienevät vähäisiä.

2.5 Johtopäätökset

Sydän- ja verisuonitautien riskitekijät ovat myös munuaisten vajaatoiminnan riskitekijöitä ja niitä hoitamalla voidaan ehkäistä kroonista munuaisten vajaatoimintaa tehokkaasti.

Tarkastellussa olennaisimpana havaintona oli metabolisen oireyhtymän suurempi esiintyvyys munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla. Sen erottuminen muista riskitekijöistä selittyy sillä, että metabolinen oireyhtymä on useamman riskitekijän summa. Munuaisten vajaatoiminnan ehkäisyä ja seulontaa suunniteltaessa kannattaakin huomioida erityisenä riskiryhmänä ne potilaat, joilla on metabolinen oireyhtymä tai useampia muita riskitekijöitä samanaikaisesti.

Lähteet

- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. *The metabolic syndrome--a new worldwide definition*. Lancet. 2005 Sep 24-30;366(9491):1059-62.
- Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. *Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities*. Clin J Am Soc Nephrol. 2017 Dec 7;12(12):2032-2045
- Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairitichai U, Ophascharoensuk V, Fellström B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Grönhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R; SHARP Investigators. *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 Jun 25;377(9784):2181-92.
- Bilha SC, Nistor I, Nedelcu A, Kanbay M, Scripcariu V, Timofte D, Siriopol D, Covic A. *The Effects of Bariatric Surgery on Renal Outcomes: a Systematic Review and Meta-analysis*. Obes Surg. 2018 Dec;28(12):3815-3833.
- Brück, Katharina et al. "CKD Prevalence Varies across the European General Population." Journal of the American Society of Nephrology : JASN vol. 27,7 (2016): 2135-47.
- Chen TK, Knicely DH, Grams ME. *Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review*. JAMA. 2019 Oct 1;322(13):1294-1304
- Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, Whelton PK, He J. *The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults*. Ann Intern Med. 2004 Feb 3;140(3):167-74.
- DCCT/EDIC Research Group, de Boer IH, Sun W, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, Zinman B. *Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes*. N Engl J Med. 2011 Dec 22;365(25):2366-76.
- DCCT Research Group, *Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group*. Kidney Int. 1995 Jun;47(6):1703-20.
- Gelber RP, Kurth T, Kausz AT, Manson JE, Buring JE, Levey AS, Gaziano JM. *Association between body mass index and CKD in apparently healthy men*. Am J Kidney Dis. 2005 Nov;46(5):871-80.
- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. (2016) *Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis*. PLoS ONE 11 (7): e0158765.
- Hou W, Lv J, Perkovic V, Yang L, Zhao N, Jardine MJ, Cass A, Zhang H, Wang H. *Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis*. Eur Heart J. 2013 Jun;34(24):1807-17.

- Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. *Body mass index and risk for end-stage renal disease*. Ann Intern Med. 2006 Jan 3;144(1):21-8.
- Judson GL, Rubinsky AD, Shlipak MG, Katz R, Kramer H, Jacobs DR Jr, Odden MC, Peralta CA. *Longitudinal Blood Pressure Changes and Kidney Function Decline in Persons Without Chronic Kidney Disease: Findings From the MESA Study*. Am J Hypertens. 2018 Apr 13;31(5):600-608
- Juutilainen A, Kastarinen H, Antikainen R, Peltonen M, Salomaa V, Tuomilehto J, Jousilahti P, Sundvall J, Laatikainen T, Kastarinen M. *Trends in estimated kidney function: the FINRISK surveys*. Eur J Epidemiol. 2012 Apr;27(4):305-13
- Kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) chronic kidney disease Work Group. *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. Kidney Int 2012; 2013(Suppl. 3): 1–150.
- Korhonen PE. *How to assess kidney function in outpatient clinics*. Int J Clin Pract. 2015 Feb;69(2):156–61.
- Koponen Päivikki, Borodulin Katja, Lundqvist Annamari, Sääksjärvi Katri ja Koskinen Seppo (toim.) *Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa FinTerveys 2017-tutkimus*
- Kovesdy CP, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, Anderson JE. *Association of low blood pressure with increased mortality in patients with moderate to severe chronic kidney disease*. Nephrol Dial Transplant. 2006 May;21(5):1257-62.
- Ku E, Lee BJ, Wei J, Weir MR. *Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019*. Am J Kidney Dis. 2019 Jul;74(1):120-131.
- Lash JP, Go AS, Appel LJ, He J, Ojo A, Rahman M, Townsend RR, Xie D, Cifelli D, Cohan J, Fink JC, Fischer MJ, Gadegbeku C, Hamm LL, Kusek JW, Landis JR, Narva A, Robinson N, Teal V, Feldman HI; *Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group*. *Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study: baseline characteristics and associations with kidney function*. Clin J Am Soc Nephrol. 2009 Aug;4(8):1302-11.
- Levey AS, Lesley A, Stevens, Christopher H. Schmid, et al; for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) . *A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate*. Ann Intern Med.2009;150:604-612
- Liu Y, Coresh J, Eustace JA, Longenecker JC, Jaar B, Fink NE, Tracy RP, Powe NR, Klag MJ. *Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition*. JAMA. 2004 Jan 28;291(4):451-9.
- Lu JL, Molnar MZ, Naseer A, Mikkelsen MK, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. *Association of age and BMI with kidney function and mortality: a cohort study*. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015 Sep;3(9):704-14.
- Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. *The disease burden associated with overweight and obesity*. JAMA. 1999 Oct 27;282(16):1523-9.

- Prasad GV. *Metabolic syndrome and chronic kidney disease: Current status and future directions*. World J Nephrol. 2014 Nov 6;3(4):210-9.
- Rahman M, Yang W, Akkina S, Alper A, Anderson AH, Appel LJ, He J, Raj DS, Schelling J, Strauss L, Teal V, Rader DJ; CRIC Study Investigators. *Relation of serum lipids and lipoproteins with progression of CKD: The CRIC study*. Clin J Am Soc Nephrol. 2014 Jul;9(7):1190-8.
- Ruggenti P, Porrini EL, Gaspari F, Motterlini N, Cannata A, Carrara F, Cella C, Ferrari S, Stucchi N, Parvanova A, Iliev I, Dodesini AR, Trevisan R, Bossi A, Zaletel J, Remuzzi G; GFR Study Investigators. *Glomerular hyperfiltration and renal disease progression in type 2 diabetes*. Diabetes Care. 2012 Oct;35(10):2061-8.
- Schwasinger-Schmidt TE, Elhomsy G, Paull-Forney BG. *Impact of a Community-Based Weight Loss Program on Renal Function*. Cureus. 2020 May 13;12(5):e8101.
- Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns B, Klarenbach S, Pannu N, James M, Hemmelgarn B; Alberta Kidney Disease Network. *Association between LDL-C and risk of myocardial infarction in CKD*. J Am Soc Nephrol. 2013 May;24(6):979-86.
- Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, van Bommel EJ, Heerspink HJ, van Raalte DH, Joles JA. *Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment*. J Am Soc Nephrol. 2017 Apr;28(4):1023-1039.
- UKPDS Research Group. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):837-53. Erratum in: Lancet 1999 Aug 14;354(9178):602.
- Vivante A, Golan E, Tzur D, Leiba A, Tirosh A, Skorecki K, Calderon-Margalit R. *Body mass index in 1.2 million adolescents and risk for end-stage renal disease*. Arch Intern Med. 2012 Nov 26;172(21):1644-50.
- Xia J, Wang L, Ma Z, Zhong L, Wang Y, Gao Y, He L, Su X. *Cigarette smoking and chronic kidney disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies*. Nephrol Dial Transplant. 2017 Mar 1;32(3):475-487.
- Yu Z, Rebholz CM, Wong E, Chen Y, Matsushita K, Coresh J, Grams ME. *Association Between Hypertension and Kidney Function Decline: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*. Am J Kidney Dis. 2019 Sep;74(3):310-319.
- Zelnick LR, Weiss NS, Kestenbaum BR, Robinson-Cohen C, Heagerty PJ, Tuttle K, Hall YN, Hirsch IB, de Boer IH. *Diabetes and CKD in the United States Population, 2009-2014*. Clin J Am Soc Nephrol. 2017 Dec 7;12(12):1984-1990.