

Maarit Wuorela

## Ikääntyminen ja munuaisten toiminta

Väestön vanheneminen ja kroonisen munuaistaudin taustalla olevien sairauksien yleistymisen ovat tuoneet munuaisten kroonisen vajaatoiminnan yhdeksi merkittävimmistä kansansairauksista. Arviolta kolmannes munuaisten vajaatoimintapotilaista on 65 vuotta täyttäneitä. Suhteellisen terveen iäkkään stabiili, korkeintaan kohtalaisesti (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus, eGFR vähintään 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) heikentynyt munuaisten toiminta ei ole merkki sairaudesta, ei edellytä erikoisruokavalioita eikä heikennä elinajan odotetta. Se on kuitenkin huomioitava esimerkiksi läikehoidossa. Vanhenemiseen liittyvä fysiologisten reservien väheneminen altistaa sekä akuutille munuaisvauriolle että sen jälkeen kehittyvälle krooniselle munuaistaudille. Akuutin munuaisvaurion riskin lisääntyminen lieneekin munuaisten ikääntymisen tärkein yksittäinen kliininen seuraus. Vanhenemismuutoksilla ja munuais-sairauksilla on yhteisiä biologisia mekanismeja, ja solujen vanhenemiseen johtavilta aineenvaihdunta- ja signaalireiteiltä toivotaan löydettävän lääkkeitä munuaistautien hoitoon.

**B**iologiselta kannalta ikääntyminen on luonnollinen, etenevä ja peruuttamaton ilmiö, joka johtaa kudosten molekulaarisiiin, rakenteellisiin ja toiminnallisiin muutoksiin. Vanhenemismuutosten syntyyn johtavat mekanismit ovat eri kudoksille yhteisiä. Ne ovat pitkään huomaamattomia, mutta tietyn kynnyksarvon ylittyään ne alkavat näkyä oireina ja löydöksinä.

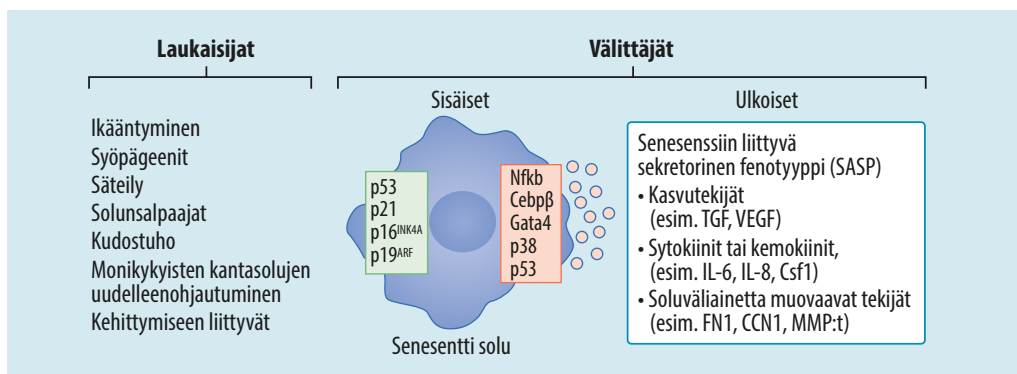
Vanhenevien munuaisten toiminta heikkenee. Ikääntymismuutokset eivät johda loppuvaiheeseen etenevään munuaisten vajaatoimintaan mutta altistavat läikehaitoille sekä akuutin munuaisvaurion (AKI) ja kroonisen vajaatoiminnan kehittymiselle. AKI:sta toipuminen on hitaampaa, ja lopputulos jää vajaammaksi kuin nuoremmilla (1). Reservikapasiteetin niukkuuden vuoksi nefronien katoa aiheuttavat taudit johtavat iäkkäillä vaikeampaan vajaatoimintaan.

### Munuaisten ikääntyminen ei yksin johda vajaatoimintaan

Munuaisten vanhenemisen biologiaan ajatellaan vaikuttavan perimän, ympäristöolosuh-

teiden ja sattumankin. Ympäristön vaikutukset alkavat jo kohdussa (2). Nefrogeneesi ajoittuu raskausviikoille 9–36. Nefroneista 60 % syntyy vasta viimeisen raskauskolmanneksen aikana, joten pienenä keskosena syntymisellä on iso vaikutus lopulliseen nefronimassaan (3). Jos nefroneita on syntymähetkellä niukasti, ne hypertrofoituvat ja hyperfiltraation seurauksena vähitellen arpeutuvat. Syntymän jälkeen toimivan munuaiskudoksen määrää vähentävät muun muassa vanheneminen, sairaudet ja lääkkeet sekä toksiinit.

Valtimosairaudet, sydämen vajaatoiminta, diabetes ja verenpainetauti yleistyvät ikääntymisessä. Iäkkään henkilön munuaisten toimintakyvyn määräävät käytännössä perimän ja lähtötilanteen (syntymähetken nefronimassa) sekä vanhenemisen, elämäntapojen ja sairauksien aiheuttamien muutosten summa. Iäkäs väestö on hyvin heterogeenista, eikä voida osoittaa tiettyä kronologista ikää, josta alkaen munuaiset ovat selkeästi iäkkäät ja vaurioitumiselle erityisen alttiit. Käytännön kokemuksen perusteella erityisesti 65–80-vuotiaiden munuaisten toimintakyky on aina arvioitava yksilöllisesti.



**KUVA 1.** Monet tekijät voivat laukaista solun muuttumisen senesentiksi (40). Kerran käynnistyttyään senesenssin ohjelmoitumiseen tarvitaan useita välittäjiä (tuumorisuppressori- eli kasvunrajoitegeenit), joiden avulla solusykli pysähtyy. Kasvunrajoitegeenit myös koordinoivat koko monimutkaista senesentin solun syntymiseen johtavaa prosessia. Lopulta transkriptio- ja signaalintekijöiden aktivoituminen ohjaa sekretorisen fenotyypin syntyä ja välittäjäaineiden synteesiä. Vihreässä laatikossa ovat tuumorisuppressiogeenit, jotka vaikuttavat solun jakautumisen pysähtymiseen ja senesenssin ohjelmoitumiseen. Punaisessa laatikossa on SASP-fenotyypin synnystä keskeisiä transkriptio- ja signaalintekijöitä.

## Solutason vanhenemisprosessit osallistuvat myös munuais-sairauksien patogeneesiin

Solujen senesenssi eli niiden poistuminen ja kautumiskierrosta pysyvästi on eräs keskeisistä vanhenemisen biologisista tuntomerkeistä (4,5). Tutkimukset ovat antaneet viitteitä sen osallisuudesta myös ihmisen munuaisten vanhenemiseen (6). Solut muuttuvat senesenteiksi DNA-vaurion seurauksena (primaarinen senesenssi) (KUVA 1). Senesenssi ei tosin ole solun ainoa tapa reagoida vaurioon, vaan vaste riippuu myös kudostuhoon vaikeudesta (KUVA 2) (7).

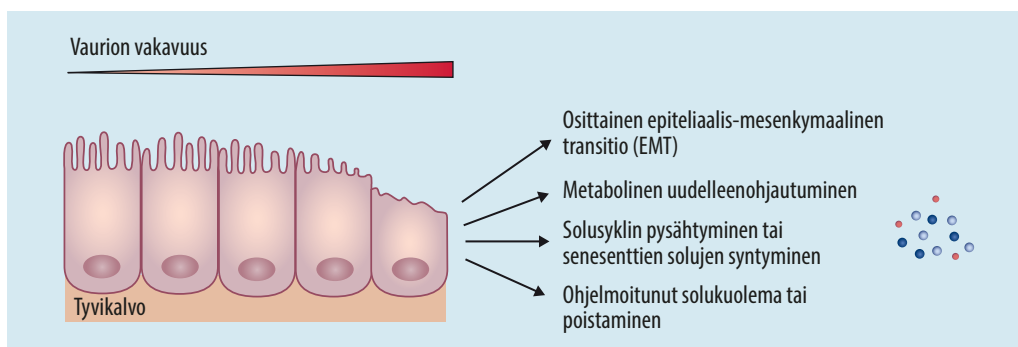
Senesentit solut ovat tunnistettavissa rakenteensa sekä biokemiallisten ja metabolisten ominaisuuksiensa perusteella (8). Lyhytaikaista senesenssin aktivaatiota tarvitaan muun muassa embryogeneesin aikana, kudosten regeneraatiossa ja kasvainsolujen lisääntymisen estämiseen. Sen sijaan krooninen senesenttien solujen kertyminen on osallisena monien geriatristen oireyhtymien (lievä kognitiivinen heikentyminen, gerastenia, sarkopenia) ja ikään liittyvien sairauksien synnyssä (muun muassa osteoporoosi, munuaisten krooninen vajaatoiminta, valtimotaudit, neurodegeneratiiviset taudit, ylipaino, syövät) (9).

Senesentin solun fenotyypin syntyä ohjaavat monet solun jakautumiseen ja transkriptioon

vaikuttavat säätelijäproteiinit (KUVA 1). Syntyvälle solutyypille on ominaista solusyklin pysähtyminen ja jakautumattomuus. Senesentit solut ovat myös pitkäikäisiä, koska fenotyyppiin kuuluu resistenssi ohjelmoituneelle solukuolemalle eli apoptoosille. Solujen aineenvaihdunta on kiihkeää: sekretorisen fenotyypinsä (senesenssiin liittyvä sekretorinen fenotyyppi, SASP) avulla senesentit solut muokkaavat ympäröivää soluväliainetta, muuttavat naapurisoluja kaltaisikseen (sekundaarinen senesenssi) ja ulottavat vaikutustaan laajemmallekin elimistöön. Välittäjäaineiden tuotto on rajoittamatonta ja niiden vaikutus tulehdusta ja fibroosia lisäävää (9).

Solujen senesenssin ajatellaan olevan yhteistä munuaisten ikääntymismuutoksille ja kroonisen munuaistaudin (CKD) etenemiselle. Laukaiseva tekijä vaihtelee, mutta DNA:n vaurioitumisen seurauksena syntyy senesenttejä, SASP-fenotyyppisiä soluja. Senesenttien solujen ilmaantuminen edeltää munuaisten histologisia ja toiminnallisia muutoksia. Tämä viittaa siihen, että ne ovat osallisena sekä ikääntymismuutosten että CKD:n patogeneesissä ja toimivat vanhenemismuutosten etenemisen ylläpitäjinä kudoksessa (2). Senesenssi voi kantasolujen jakautumista estämällä hidastaa kudosaivurioiden korjaantumista ja vaikuttaa lopputulokseen.

Proksimaalisen tubuluksen solut ovat herk-



**KUVA 2.** Senesenssi on yksi solun keinoista reagoida krooniseen vaurioon (41). Proksimaalisen tubuluksen solut reagoivat eri tavoin krooniseen tai toistuvaan vaurioon. Vaihtoehdot ulottuvat osittaisesta epiteliaali-mesenkymaalitransitiosta (pEMT) metaboliseen uudelleenohjautumiseen, solusyklin pysähtymisestä ja senesenssistä solujen kuolemaan. Edellä mainituista kolme ensimmäistä ovat yleisimpiä. Senesenssi konvertoi proksimaalisen tubuluksen soluja sekretoriseen fenotyyppiin (SASP).

kiä vaurioitumaan ja muuttumaan senesenteiksi. Senesenttien solujen lisääntymistä on kuvattu myös munuaisten kroonisen vajaatoiminnan kehittyessä muun muassa munuaisensiirron saaneilla, toistettuja annoksia sisplatiinia tarvinnella ja munuaisten kroonisen hypoksian yhteydessä. Diabeteksen munuaistaudissa senesenttien solujen lisääntymistä on havaittu proksimaalisen tubuluksen solujen ohella myös podosyytti-, mesangiosyytti- ja endoteelisolupopulaatioissa. Luuytimen kantasolujen senesenssi saattaa olla syynä CKD-potilaan huonosti hoitoihin reagoivaan anemiaan (7,8).

Senesenttien solujen on ajateltu osallistuvan toisen ikääntymistä edistävän biologisen tuntoimerkin, kroonisen lievän tulehdusreaktion (inflammaging) ylläpitämiseen. Munuaisten loppuvaiheen vajaatoimintaa sairastavan ja immunosenesentin iäkkään henkilön puolustusjärjestelmän solujen fenotyyppi on samankaltainen (8,10,11).

## Vanhenemismuutokset ja niiden vaikutus munuaisten rakenteeseen ja toimintaan

Koska munuaisten vanhenemisen ja sairauksien aiheuttamien muutosten taustalla on samoja mekanismeja, eivät näiden histologiset löydökset aina ole kokonaan erotettavissa toisistaan, esimerkkinä korkean verenpaineen aiheuttama arpeutumisen ja vanhenemismuu-

tokset (12). Histologian lisäksi erotusdiagnostiikassa muun muassa kliinisellä taudinkuvalla, virtsaläydöksellä ja glomerulusten suodatusnopeuden (GFR) heikkenemisvauhdilla on merkitystä. Terveen ihmisen GFR hidastuu keskimäärin 0,75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vuodessa 40 ikävuoden jälkeen (13–15). Tätä nopeampi munuaisten toiminnan heikkeneminen viittaa jonkin sairauden mukanaoloon.

Munuaisten koko säilyy noin 50 ikävuoteen. Kuorikerroksen ohentuessa ytimen tilavuus kompensatorisesti lisääntyy. Sen jälkeen munuaiset pienenevät (**TAULUKKO 1**). Toinen makroskooppinen munuaisten vanhenemismuutos on hyvänlaatuisten kystien määrän ja koon lisääntyminen. Terveille munuaisluovuttajille tehdyissä tietokonetomografioissa on todettu myös verisuoniston muutoksia, munuaisten ääriviivojen kumpuilua ja pieniä kalkkiutumia (**TAULUKKO 1**).

**Nefroskleroosiksi** kutsutaan ikään liittyvää munuaisten histologista löydöstä. Sille ovat ominaisia tubulusten surkastuminen, interstitiumin eli välikudoksen arpeutuminen, verisuonten ateroskleroosi ja paikallinen globaali glomeruloskleroosi (FGGS), jossa fibroosin kohteeksi joutuneet glomerulukset arpeutuvat kokonaan. Terveitä munuaisluovuttajia tutkittaessa nefroskleroosin esiintyvyyden on todettu lisääntyvän iän myötä: nefroskleroosia on alle 30-vuotiaista 2,7 %:lla, 60–69-vuotiaista 58 %:lla ja yli 70-vuotiaista 73 %:lla (16). Tut-

**TAULUKKO 1.** Munuaisten vanhenemismuutokset.

Mikroskooppiset muutokset	Perikapsulaarinen ja välikudoksen fibroosi, glomeruloskleroosi, arterioskleroosi, tyvi-kalvojen paksuuntuminen, tubulusten atrofia
Makroskooppiset muutokset	Massa pienenee 30–80 ikävuoden välillä 20–25 %, paino ja parenkyyymi vähenevät 10 % kymmenessä vuodessa, pituus lyhenee 0,5 cm kymmenessä vuodessa 40 ikävuoden jälkeen
Toiminnalliset muutokset	GFR hidastuu useimmilla, natriumin reabsorptio heikkenee, kaliuminerityskyky heikkenee, virtsan laimennus- ja konsentroitokyky heikkenee, munuaisten verenvirtaus vähenee, munuaisuonten verisuonivastus lisääntyy, vaste vasodilataattorihoitoon heikkenee, itsesäätelykyky huononee
Muutosten kliininen merkitys	Toiminnallisen reservikapasiteetin määrä vähenee, akuutin munuaisvaurion riski suurenee, toiminta transplantaation jälkeen heikompaa, uuden munuais sairauden eteneminen nopeampaa

GFR = glomerulusten suodatusnopeus

kimustulokset nefroskleroosimuutosten yhteydestä GFR:ään ovat vaihtelevia ja selittynevät kudoksen näytteiden eroavaisuuksilla (terveet munuaisluovuttajat vs syövän takia nefrektomoidut) (17,18).

Terveillä 18–29-vuotiailla munuaisluovuttajilla on arpeutumattomia glomeruluksia noin 990 000 ja 70–75-vuotiailla noin 520 000. Kokonaan arpeutuneet glomerulukset resorboituvat pois, joten kudoksen näytteistä saadut arviot eivät kerro koko totuutta. Vanhenemisen seurauksena nefroneja menetetään noin 6 500 (6 200–6 800) vuodessa ja kaiken kaikkiaan noin puolet alkuperäisestä nefronimassasta (18–20).

**Verenkierto.** Ikäännyttäessä munuaisten valtimoihin ilmaantuu atero- ja arterioloskleroosia. Vähintään 65-vuotiailla munuaisten verenvirtaus vähenee noin puoleen siitä, mikä se oli alle 30 vuoden iässä (21). Verenkierron ja nestetasapainon vaihteluita tasaava munuaisten verenkierron itsesäätelykyky ja vaste vasodilataattorihoitoon heikkenee. Munuaisensisäisen sympaattisen tonuksen lisääntymisen takia munuaisten verenkierron vastus lisääntyy ja virtaus jakautuu uudella tavalla: preglomerulaaristen valtimoiden verisuonivastus lisääntyy, ja osa kuorikerroksen verenkierrosta ohjautuu sunttien kautta ohi glomerulusten (20–22). Ytimen verenkierto säilyy suunnilleen ennallaan.

**Vaikutukset munuaistiehyihin.** Munuaistiehyiden (tubulusten) kyky vastata neste- ja elektrolyytitasapainon säilyttämisen haasteisiin huononee iän myötä. Munuaisten mahdollisuus tarvittaessa konsentroida ja laimentaa virtsaa

heikkenevät, ja sekä hyper- että hypovolemian kehittymisen riski lisääntyy. Hypovolemialle iäkkäät altistuvat muun muassa janon tunteen vähenemisen ja lääkitysten takia. Munuaisten kyky käsitellä natriumia heikkenee, ja suolaisen ravinnon jälkeen voi kestää päiviä ennen kuin paino ja verenpaine palaavat normaalilukemiin ja turvotukset sulavat pois. Hyperkalemian kehittymisen riski suurenee. Kyky reagoida happo-emästatasapainon muutoksiin hidastuu. Albumiinin erittyminen virtsaan ei ikääntyessä muutu merkittävästi, joten albuminuria ei kuulu munuaisten terveeseen vanhenemiseen (15,20).

## Munuaisten toimintakokeet iäkkäillä

**Kreatiniiniin perustuvaa eGFR:ää** voidaan käyttää munuaisten toiminnan arviointiin vakaassa tilassa, jossa kreatiniinin muodostuminen ja poistuminen on stabiilia. Iäkkäiden osalta arviointia vaikeuttaa sarkopenia, jossa sekä kreatiniinin muodostuminen että erityisesti vähenevät (15,18). Vaikka GFR:n laskukaavoissa pyritään ottamaan lihaskudoksen määrän väheneminen huomioon, virheellisen hyvän munuaistoiminnan arvion riski kuitenkin suurenee kreatiniiniin perustuvaa eGFR:n laskukaavaa käytettäessä, jos lihassmassan kato on suurta kuten gerasteenisilla ja kroonisesti sairailta iäkkäillä. Kaikkein vanhimpien iäkkäiden kuolleisuuden ja kreatiniiniin perustuvan eGFR:n riippuvuuden kuvaaja on U:n muotoinen, mahdollisesti sarkopenian seurauksena (23,24).

**TAULUKKO 2.** Munuaisten toimintakokeisiin vaikuttavia, munuaisten toiminnasta riippumattomia tekijöitä.

Kreatiniini	Kystatiini C
Lihasmassan määrä ja liikunta	Glukokortikoidit
Proteiinien saanti ruuasta	Rasvakudoksen määrä
Ikääntyminen (sarkopenia, gerastenia)	Kilpirauhasen toimintahäiriö <sup>1</sup>
Kreatiniinin tubulaariseen erittymiseen vaikuttavat lääkkeet (esim. trimetopriimi)	Tulehdus
Ravitsemustila	Endoteelin toimintahäiriö

<sup>1</sup>Hypotyreoosi pienentää ja hypertyreoosi suurentaa plasman kystatiini C -pitoisuutta.

KDIGO suosittelee kystatiini C:n käyttöä, jos potilaan ruokavalio, ruumiinrakenne tai lihassassa ovat tavanomaisesti poikkeavat, tai jokin krooninen sairaus johtaa virheelliseen arvioon pelkästään plasman kreatiniiniin perustuvia GFR:n laskukaavoja käytettäessä (esimerkiksi aliravitsemus, maksakirroosi, sydämen vajaatoiminta, syövät, lihassairaudet, kataboliset tilat) (43).

**Kystatiini C:n avulla laskettu eGFR** ei ole kreatiniiniin verrattuna yhtä paljon iästä tai etnisestä taustasta riippuva. Siihenkin vaikuttavat munuaistoiminnasta riippumattomat, iän myötä yleistyvät tekijät (**TAULUKKO 2**) (25). Kystatiini C erottelee suuren riskin potilaat paremmin kuin kreatiniini (26). Osa assosiaatiosta saattaa selittyä muilla syillä kuin munuaisten toiminnalla, koska kystatiini C reagoi myös elimistön kannalta mahdollisesti haitallisiin asioihin: tulehdukseen, endoteelin toimintahäiriöön ja rasvakudoksen määrään (15,27,28).

**Akuutisti sairastuneiden osalta** vakaata tilaa edellyttäviä GFR:n laskukaavoja ei voida käyttää munuaisten toiminnan arviointiin, ja kaavat laahaavat perässä sekä munuaisvaurion kehittyessä että sen korjaantuessa. Jos virtsaneritys on niukkaa, ei puhdistumaakaan juuri ole. Oliguurisen (virtsa alle 500 ml/vrk) potilaan GFR on todennäköisesti enintään 5 ml/min.

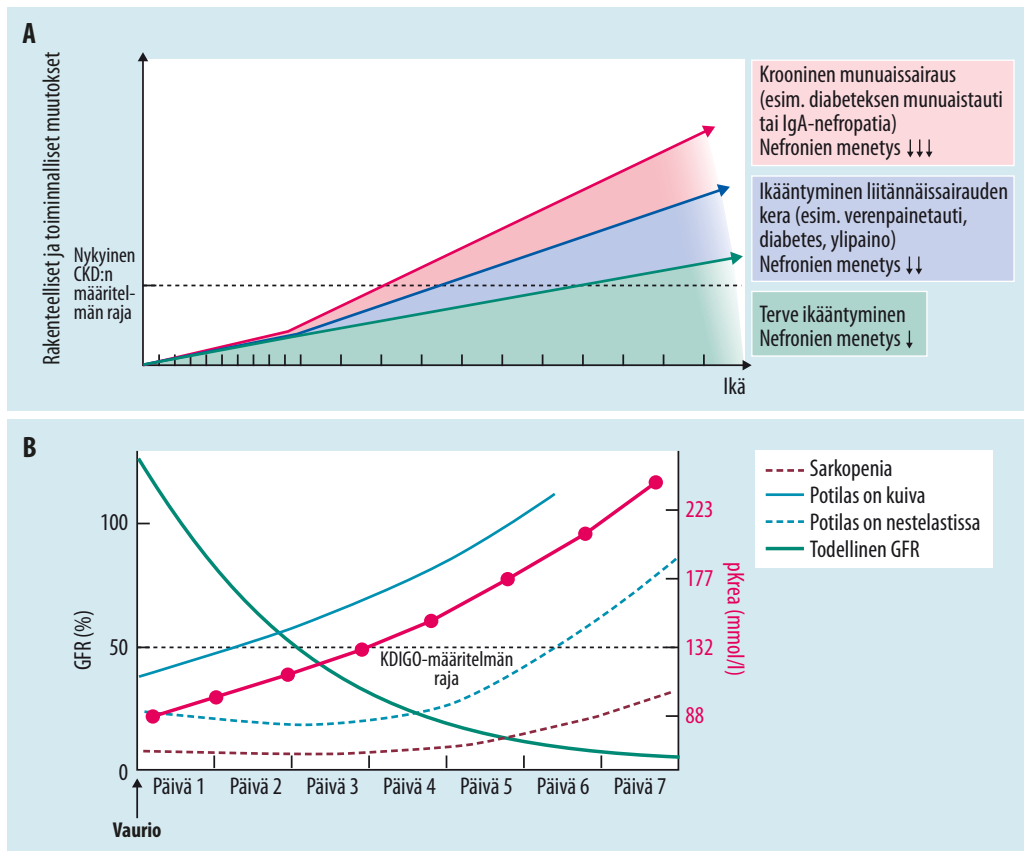
**Sydämen vajaatoiminta.** Munuaisten toiminnan mittaamisen kannalta erityisen haastava ryhmä ovat sarkopeeniset hauraat iäkkäät, jotka sairastavat sydämen vajaatoimintaa. Sarkopenian aiheuttaman tulkintavaikkeuden lisäksi nestekuorman vaihtelu vaikuttaa paitsi laskimokongestion välityksellä munuaisten toimintaan myös plasman kreatiniinipitoisuuteen (**KUVA 3**). Kun toimivan munuaiskudoksen määrä on vähentynyt siinä määrin, että glomerulusfiltraation ylläpitämiseksi tarvitaan jäljellä olevien nefronien hyperfiltraatiota, munuaiset ovat myös tulleet yhä riippuvaisemmiksi perфуsiopaineestaan. Tästä seuraa plasman kreati-

niinipitoisuuksien vaihtelua potilailla, joilla on sekä munuaisten että sydämen vajaatoiminta.

## Ikääntyvien munuaisten vaikutus potilaan hoitoon

**Alttius vauriolle.** Kysymys iäkkään henkilön munuaisten toimintakyvystä tulee useimmiten esille, kun potilaan eGFR on 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ja suunnitellaan munuaisiin vaikuttavaa tutkimusta tai hoitoa, joille ei kuitenkaan ole niin sanottuja vitaali-indikaatioita (**TAULUKKO 3**). Käytännössä terveen iäkkään munuaiset ovat todennäköisesti terveet (**KUVA 3** ja **TAULUKKO 4**) ja sairaan vaurioalttiit (14). Tällaisia sairauksia ovat vuosia huonossa hoitotasapainossa ollut verenpainetauti tai diabetes, diabeteksen verisuonikomplikaatiot, raskas tupakointihistoria, valtimotautitapahtumat, sydämen vajaatoiminta, sairaaloinen ylipaino tai aikaisempi AKI. Myös lääkitys- ja sukuhistoria, virtsankulkuvaikeudet ja poikkeavat laboratoriolöydökset voivat kertoa AKI- ja CKD-riskistä (29).

**Akuutti munuaisvaurio.** Kun iäkkään munuaisten toiminta todetaan akuutisti huonontuneeksi (30), kohdistuvat ensimmäiset hoitotoimenpiteet nestetasapainon ja virtsankulun optimointiin, sillä sekä pre- että postrenaaliset ongelmat ovat iäkkäillä yleisiä. Sen jälkeen aloitetaan tarkempi selvittely, johon aikaisemmin tuntemattomalta potilaalta tarvitaan virtsanäytteen, muiden laboratoriotutkimusten ja mahdollisten kuvantamisten lisäksi tietoa sairaushistoriasta, oireista, löydöksistä, lääkityk-



**KUVA 3.** Krooninen munuaistauti (CKD) ja akuutti munuaisvaurio (AKI) iäkkäillä. **A.** CKD:n GFR-kriteeri täyttyy sitä aikaisemmin, mitä nopeampaa nefronikato on. Taudeissa, joihin liittyy albuminuriaa, munuaisten toiminta hiipuu nopeammin kuin muissa sairauksissa. Terveeseen vanhenemiseen liittyy nefronien hidas menetys (42). **B.** AKI:ssa pieni lihasmassa ja elimistön nestetasapaino vaikuttavat siihen, milloin 0-hetkellä munuaisia kohdanut vaurio alkaa näkyä. AKI:n diagnostiset kriteerit täyttävänä plasman kreatiniinipitoisuuden suurenemisena. Sarkopenisella hypervolemisella potilaalla se voi kestää lähes viikon. Kuivuneen potilaan AKI ilmenee nopeammin kreatiniinin pienemmän jakautumistilavuuden vuoksi (44). Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) antaa munuaissairauksiin liittyviä suosituksia.

sestä, nestetasapainosta, mahdollisista virtsan-kulkuesteistä sekä siitä, mihin suuntaan ja millä nopeudella munuaisten toiminta muuttuu.

**Lääkehoito.** Iäkkäiden sairaalahoitoista 3–10 % johtuu lääkehaitoista (31). Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat ovat erityisen alttiita lääkehaitoille munuaistensa vaurio-alttiuden, lääkeannosten sopivuuden arvioinnin vaatavuuden ja monilääkehoidon takia. Munuaisten toiminta on otettava huomioon lääkehoitoa suunniteltaessa, olipa vajaatoiminnan syynä vanheneminen tai sairaus. Kun aloitetaan munuaisten toimintaan mahdollisesti vaikuttavaa lääkettä tai säädetään sen annosta, on tärkeää tarkistaa laboratoriotulokset 2–4 viikon kuluessa.

Tulehduskipulääkettä aloitettaessa hemodynaamisesti välittyvä plasman kreatiniinipitoisuuden suureneminen on todettavissa jo viikon kuluessa (31). Yhtä tärkeä asia on ohjeistaa iäkkäs potilas tauottamaan tietyt lääkkeet, muun muassa sulfonyyliureat, angiotensiinikonvertaasin (ACE) estäjät, angiotensiinireseptorin salpaajat, natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2) estäjät, metformiini, tulehduskipulääkkeet ja diureetit (erillinen ohje), sellaisten akuuttien sairauksien yhteydessä, joihin liittyy kuivumisen riski. Etenevää munuaisten vajaatoimintaa ja sydämen vajaatoimintaa sairastaville on tarjolla ennustetta parantavaa lääkehoitoa, jolla munuaiset saattavat saada vuosia lisää. Hoito tulisi aloittaa niille, jot-

**TAULUKKO 3.** Munuaisten ikääntymisen huomioiminen potilaan hoidossa (arvioidaan yksilöllisesti potilaan tarpeiden mukaan).

	Ikääntymiseen liittyviä riskejä munuaisten vajaatoimintaa sairastavalla	Huomioitavia asioita
Kuolleisuus	lääkkään riski kuolla on suurempi kuin riski joutua dialyysihoitoon	Sydän ja verisuonitaudit ovat yleisin kuolinsyy, minkä vuoksi näiden tautien ehkäisyyn ja hoitoon on kiinnitettävä erityistä huomiota
Toimintakyky	Toimintakyky heikentynyt ja geriatristen oireyhtymien esiintyminen?	Tarvittaessa geriatrinen arvio toimintakyvyn säilyttämisen interventioiden suunnittelua varten
Oireiden hoito	Onko hoitoa vaativia oireita?	Munuaisten kannalta turvallisen oirehoidon suunnittelu
Hoitolinjaukset	Elääkö potilas todennäköisesti viimeistä elinvuottaan? Onko potilas dialyysihoidosta hyötyvä, jos vajaatoiminta etenee?	Ennakoivan hoitosuunnitelman tekeminen
Munuaisten toiminta ja GFR	Fysiologisten reservien väheneminen lisää potilaan riskiä saada akuutti munuaishäiriö tai jo olemassa olevan munuaisten vajaatoiminnan pahenemisen vaaraa	Munuaisten toiminta otettava huomioon lääkehoitoa sekä esim. varjoainetutkimuksia ja toimenpiteitä suunniteltaessa. Riskialttiissa tilanteessa arvioitava mielellään etukäteen, olisiko potilas pitkäaikaisesta dialyysihoidosta hyötyvä
	Onko munuaisten toimintaa uhkaavat riskitekijät hoidettu optimaalisesti?	Verenpaineen, diabeteksen, sydänsairauden ym. perussairauksien hyvä hoito ennustetta parantavin lääkkein, painonhallinnan ja valtimosairauksien kannalta terveellisten elintapojen tukeminen, tupakoinnin lopettaminen. Moitteeton virtsankulku. Munuaistoksisten aineiden välttäminen
Munuaisten toiminta ja munuaistiehyet (tubulukset)	Kyky vastata elimistön nestetasapainon muutoksiin ja natriumin kertymiseen heikentynyt	Vähäsuolainen ravinto. Ei tarpeettoman runsaita keittosuo- lainfuusioita akuutisti sairaille. Kuivumisen välttäminen
	Hyperkalemian kehittymisen riski	Riskin huomioon ottaminen ja seurantakäyntien ohjelmointi, jos aloitetaan pitkäaikainen plasman kaliumpitoisuutta mahdollisesti suurentava lääkehoito. Tarpeen mukaan asidoosin hoito

GFR = glomerulusten suodatusnopeus

**TAULUKKO 4.** Miten munuaisten terve ja sairas vanheneminen eroavat toisistaan.

	Terve vanheneminen	Sairauden aiheuttamaa
Albuminuria	–	+
FSGS	–	+
Glomerulusten suureneminen	–	+
Hyperfiltraatio	–	+
Happo-emästatapainon muutoksiin sopeutuminen (virtsan asidifikaatio)	Toimii hidastuneesti	↓
Erytropoietiinin tuotanto	Ei merkittävää muutosta	↓

FSGS = fokaalinen segmentaalinen glomeruloskleroosi

ka siitä tutkimusten mukaan hyötyvät (32–35).

**Dialyysihoito.** Pitkäaikainen munuaishoito ei tarjoa pidempää elinajan odotetta eikä parempaa elämänlaatua yli 75-vuotiaalle monisairaalle, toimintakyvyltään heikentyneelle potilaalle. Mahdolliset lisäelinpäivät kuluvat dialyysihoidossa, ja oireita hoidetaan pääosin muilla keinoin. Munuaishoidon aloittaneen yli 80-vuotiaan kuolemanriski on suu-

ri tautitaakasta riippumatta (36). Erityisesti iäkkäiden hemodialyysihoitoon liittyy riski kognition ja toimintakyvyn heikkenemisestä ympärivuorokautista hoitoa edellyttäväksi jopa kolmen kuukauden kuluessa (37,38). Munuaishoitoa akuutisti tarvitsevien ja heidän läheistensä kanssa on hyvä keskustella jo ennen hoidon aloitusta siitä, mitä tehdään, jos munuaiset eivät toivukaan.

## Ydinasiat

- ▶ Terveeseenkin vanhenemiseen liittyy nefronien katoa, joka altistaa akuutille munuaisvauriolle ja sitä seuraavalle kroonisen vajaatoiminnan kehittymiselle.
- ▶ Solujen senesenssi on yhteistä sekä munuaisten vanhenemiselle että kroonisille munuaistaudeille.
- ▶ Albuminuria ei kuulu munuaisten terveyteen vanhenemiseen.
- ▶ Kroonisen munuaistaudin ennustetaan pian olevan maailman viidenneksi tärkein kuolinsyy.
- ▶ Riskitekijöiden hoidolla sekä munuais-sairauksien varhaisella tunnistamisella ja niiden ennustetta parantavalla hoidolla edistetään tervettä vanhenemistä.

## Ikääntymismuutosten ja etenevän CKD:n vaikutus ennusteeseen

Nefronikadon nopeus vaikuttaa CKD:n diagnostisten kriteerien täyttymiseen ja ennusteisiin (**KUVA 3**). Terveen ei-albuminuurisen iäkkään stabiili, vähintään 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>-tasoinen eGFR ei merkittävästi vaikuta elinajan odotteeseen tai munuaisten ennusteeseen (18,39). Mitä iäkkäämpi potilas on, sitä todennäköisempää on, ettei munuaisten va-

jaatoiminta ehdi edetä loppuvaiheeseen – yli 75-vuotiaan riski ajautua dialyysihoitoon on alle 1 % (18,29). AKI voi muuttaa tilanteen, ja sen ehkäisyyn kannattaa panostaa. Etenevään munuaisten vajaatoimintaan liittyvät lisääntynyt sairastavuus, normaalia nuorempana alkava toimintakyvyn heikkeneminen, geriatristen oireyhtymien ilmaantuminen, monilääkehoito ja kuolleisuus.

## Lopuksi

CKD yleistyvä väestön vanhenemisen ja taustalla olevien sairauksien yleistymisen seurauksena. Arviolta kolmannes munuaisten vajaatoimintaa sairastavista on 65 vuotta täyttäneitä. Terveen iäkkään stabiili, enintään kohtalaisesti heikentynyt (eGFR vähintään 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) munuaisten toiminta ei kuitenkaan ole merkki sairaudesta, vaikka viralliset CKD:n kriteerit täytyisivätkin. Se ei edellytä erikoisruokavaliota, ei lisää sairastavuutta eikä lyhennä elinajan odotetta. Munuaisten toiminnan vajuus on kuitenkin otettava huomioon esimerkiksi lääkehoidossa. AKI:n suurentunut riski lienee tärkein yksittäinen munuaisten ikääntymisen kliininen seuraus. Ikääntymisellä ja sairauksilla on yhteisiä molekyylibiologisia mekanismeja. Vanhenemistutkimus tähtää hoitoihin, joilla esimerkiksi CKD:hen sairastuneen munuaisten solujen ajautuminen ennenaikaisen vanhenemisen tielle estettäisiin. ■

**MAARIT WUORELA, LT, dosentti, nefrologian, sisätautien, geriatrian ja kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri, vs. ylilääkäri**

Varha, Tyks sairaalapalvelut, nefrologia ja dialyysihoidot

### VASTUUTOIMITTAJA

Niina Matikainen

### SIDONNAISUUDET

Maarit Wuorela: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Astra, Boehringer-Ingelheim, GSK, Lilly, MSD, Novo, Novartis, Orion, Otsuka, Sanofi), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Astra), luottamustoimet (Suomen Nefrologiyhdistys, palliatiivinen jaos), hankkeet (Virtsatieinfektio, Käypä hoito -työryhmä)

## KIRJALLISUUTTA

- Schmitt R, Coca S, Kanbay M, ym. Recovery of kidney function after acute kidney injury in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008; 52:262–71.
- Tan H, Xu J, Liu Y. Ageing, cellular senescence and chronic kidney disease: experimental evidence. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2022;31:235–43.
- Rodríguez MM, Gómez AH, Abitbol CL, ym. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. *Pediatr Dev Pathol* 2004;7:17–25.
- Kananen S, Marttila S. Vanhenemisen biologist mekaniemit ja miten niihin voi vaikuttaa. *Duodecim* 2019;135:1098–106.
- Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cellstrains. *Exp Cell Res* 1961;25:585–621.
- Shankland SJ, Wang Y, Shaw AS, ym. Podocyte aging: why and how getting old matters. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:2697–713.
- Xu J, Zhou L, Liu Y. Cellular senescence in kidney fibrosis: pathologic significance and therapeutic strategies. *Front Pharmacol* 2020;11:601325.
- Arabi T, Shafqat A, Sabbah BN, ym. Obesity-related kidney disease: beyond hypertension and insulin-resistance. *Front Endocrinol* 2023;13:1095211.
- Rhinn M, Ritschka B, Keyes WM. Cellular senescence in development, regeneration and disease. *Development, julkaistu verkossa* 1.10.2019. DOI:10.1242/dev.151837.
- Walker KA, Basisty N, Wilson DM 3rd, ym. Connecting aging biology and inflammation in the omics era. *J Clin Invest, julkaistu verkossa* 15.7.2022. DOI:10.1172/JCI158448.
- Sato Y, Yanagita M. Immunology of the ageing kidney. *Nat Rev Nephrol* 2019; 15:625–40.
- Hill GS. Hypertensive nephrosclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:266–70.
- Eriksen BO, Palssson R, Ebert N, ym. GFR in healthy aging: an individual participant data meta-analysis of iohexol clearance in European population-based cohorts. *J Am Soc Nephrol* 2020;31:1602–15.
- Lindeman, RD J Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985;33:278–85.
- Denic A, Rule AD, Glasscock RJ. Healthy and unhealthy aging on kidney structure and function: human studies. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2022;31:228–34.
- O'Sullivan ED, Hughes J, Ferenbach DA. Renal aging: causes and consequences. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:407–20.
- Li P, Gupta S, Mothi SS, Renke HG, ym. Histopathologic correlates of kidney function: insights from nephrectomy specimens. *Am J Kidney Dis* 2021;77:336–45.
- Denic A, Glasscock RJ, Rule AD. Structural and functional changes with the aging kidney. *Adv Chronic Kidney Dis* 2016;23:19–28.
- Rule AD, Amer H, Cornell LD, ym. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. *Ann Intern Med* 2010;152:561–7.
- Fang Y, Gong AY, Haller ST, ym. The ageing kidney: molecular mechanisms and clinical implications. *Ageing Res Rev* 2020; 63:101151.
- Czarkowska-Pączek B, Mucha K, Pączek L. Age-related decline in renal blood flow could be a beneficial and compensatory mechanism. *Med Sci Monit, julkaistu verkossa* 4.2.2020. DOI:10.12659/MSM.918643.
- Takazakura E, Sawabu N, Handa A, ym. Intrarenal vascular changes with age and disease. *Kidney Int* 1972;2:224–30.
- Shastri S, Katz R, Rifkin DE, ym. Kidney function and mortality in octogenarians: cardiovascular health study all stars. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:1201–7.
- Wuorela M, Arve S, Lehtonen A, ym. Stable kidney function indicates healthy ageing – a population-based 20-year follow-up study. *Eur Geriatr Med* 2017;8:123–9.
- Chen DC, Potok AO, Rifkin D, ym. Advantages, limitations, and clinical considerations in using cystatin c to estimate GFR. *Kidney360* 2022;3:1807–14.
- Fried LF. Creatinine and cystatin C: what are the values? *Kidney Int* 2009;75:578–80.
- Lees JS, Rutherford E, Stevens KI, ym. Assessment of cystatin C level for risk stratification in adults with chronic kidney disease. *JAMA Netw Open, julkaistu verkossa* 25.10.2022. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2022.38300.
- Chen DC, Potok OA, Rifkin D, ym. Advantages, limitations, and clinical considerations in using cystatin C to estimate GFR. *Kidney360* 2022;3:1807–14.
- Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, ym. Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *JAMA* 2012;308:2349–60.
- Munuaivaurio (akuutti). Käypä hoito-suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Anestesiologiyhdistyksen, Tehohoitolaäkietieteen alajaoksen ja Suomen Nefrologiyhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2020 [päivitetty 30.11.2020]. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).
- Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother* 2008;42:1017–25.
- Vart P, Butt JH, Jongs N, ym. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with chronic kidney disease across the spectrum of frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci, julkaistu verkossa* 1.9.2023. DOI:10.1093/gerona/glad181.
- Herrington WG, Staplin N, Wanner C, ym. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023;388:117–27.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, ym. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436–46.
- Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, ym. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:2219–29.
- Helve J, Kramer A, Abad Diez JM, ym. Effect of comorbidities on survival in patients >80 years of age at onset of renal replacement therapy: data from the ERA-EDTA registry. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36:688–94.
- Drew DA, Weiner DE, Sarnak MJ. Cognitive impairment in CKD: pathophysiology, management, and prevention. *Am J Kidney Dis* 2019;74:782–790.
- Jassal SV, Chiu E, Hladunewich M. Loss of independence in patients starting dialysis at 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2009;361:1612–3.
- Narasaki Y, Rhee CM, Kramer H, ym. Protein intake and renal function in older patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2021;24:10–7.
- Rhinn M, Ritschka B, Keyes WM. Cellular senescence in development, regeneration and disease. *Development, julkaistu verkossa* 1.10.2019. DOI:10.1242/dev.151837.
- Xu J, Zhou L, Liu Y. Cellular senescence in kidney fibrosis: pathologic significance and therapeutic strategies. *Front Pharmacol* 2020;11:601325.
- Hommos MS, Glasscock RJ, Rule AD. Structural and functional changes in human kidneys with healthy aging. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2838–44.
- KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2024;105(Suppl 4S):S117–S314. <https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management/>.
- Liu KD, Goldstein SL, Vijayan A, ym. AKINow Initiative: recommendations for awareness, recognition, and management of AKI. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:1838–47.