

Markus Hakamäki, Roosa Lankinen, Tapio Hellman, Niina Koivuviita, Mikko J. Järvisalo ja Kaj Metsärinne

## CADKID-tutkimus tuo lisätietoa kroonisen munuaistaudin, sydän- ja verisuonitautien, elämänlaadun sekä kuolleisuuden yhteyksistä

Krooninen munuaistauti on monesti pitkään oireeton, ja siksi diagnoosi tehdään usein myöhään. Sydän- ja verisuonitaudit ilmenevät munuaispotilailla aiemmin ja etenevät nopeammin kuin väestöllä yleensä. Krooninen munuaistauti tunnetusti heikentää elämänlaatua. Monitahoisella hoidolla voidaan hidastaa munuaistaudin etenemistä sekä estää sydän- ja verisuonitautitapahtumia, mutta silti munuaiskorvaushoitojen esiintyvyys lisääntyy tasaisesti. Munuaiskorvaushoidoista munuaisensiirto on dialyysiiä parempi vaihtoehto, mutta se soveltuu vain osalle potilaista. Kroonisen munuaistaudin ennusteen arviointi on tärkeää, kun yksilöllistä hoitoa määritetään. CADKID-tutkimusprojektissa selvitimme kroonista munuaistautia sairastavien ennusteeseen ja elämänlaatuun vaikuttavia tekijöitä. Havaitimme uusia yhteyksiä aortan kalkkiutumisen, suorituskyvyn, sydänmerkkiaineiden, elämänlaadun ja kuolleisuuden välillä. Näitä havaintoja voidaan jatkossa käyttää munuaispotilaan ennusteen ja hoidon arvioinnin apuna.

**K**rooninen munuaistauti (KMT) on yleisimpiä merkittäviä pitkäaikaissairauksia maailmassa. Väestötutkimusten perusteella esiintyvyys on suurinta Euroopassa, Pohjois-Amerikassa ja Australiassa. KMT lisääntyy iän myötä, ja väestön ikääntyessä sen esiintyvyys lisääntyy yhä. Yli 10 %:n maailman väestöstä arvioidaan sairastavan KMT:tä (1). Määritelmän mukaan KMT on yli kolmen kuukauden kestoinen poikkeavuus munuaisten toiminnassa tai rakenteessa. Se jaetaan viiteen eri vaiheeseen glomerulusten suodatusnopeuden (GFR) perusteella. KMT:n vaiheissa 1–2 GFR on vähintään 60 ml/min ja diagnoosiin tarvitaan albuminuria tai muu munuaissairauden merkki. Vaiheesta 3 (GFR alle 60 ml/min) alkaen KMT-diagnoosiin riittää pelkkä plasman kreatiinipitoisuudesta laskettava laskennallinen GFR (eGFR) (2).

KMT:hen liittyy suurentunut sydän- ja verisuonitautien sekä kuolleisuuden riski. Riskin

on todettu olevan suurentunut vasta GFR:n pienentyttyä alle arvon 60 ml/min, kun puolestaan jo vähäiseenkin albuminuriaan liittyy suurentunut riski (2). Albuminuriaa pidetään varhaisena valtimotaudin merkinä, kun taas lievästi pienentynyt GFR ilman muuta munuaissairauden merkkiä puolestaan voi olla fysiologinen iän myötä kehittyvä muutos. Etenevässä CADKID-seurantatutkimuksessa pyrimme selvittämään vaikeaa predialyysivaiheen KMT:tä sairastavien suomalaisten potilaiden sydän- ja verisuonisairastavuutta, kuolleisuutta ja elämänlaatua sekä niihin yhdistyviä tekijöitä.

### CADKID-tutkimuksen rakenne

Rekrytoimme CADKID-tutkimusprojektiin osallistujat Tyksin Munuaiseskuskeskuksen munuaiskorvaushoidon aloitusta lähestyvien KMT-potilaiden hoitoon keskittyvästä predialyysipoliklinikasta tavoitteena saada mukaan

**TAULUKKO 1.** CADKID-tutkimuksen 210 osallistujan taustatiedot. Muuttujien arvot on esitetty muodossa n (%), keskiarvo ± keskihajonta (normaalisti jakautuneet muuttujat) tai mediaani (kvartiiliväli) (vinosti jakautuneet muuttujat).

Muuttuja	Arvot
Ikä, v	65 (52–73)
Naissukupuoli	73 (35)
Tupakointi (n = 207)	24 (12)
Aiempi tupakointi (n = 207)	68 (33)
Verenpainetauti	205 (98)
Diabetes	94 (45)
Tyyppin 1 / tyyppin 2 diabetes	34/60 (16/29)
Sepelvaltimotauti	34 (16)
Sydämen vajaatoiminta	48 (23)
Eteisvärinä	41 (20)
Statiinihoito	134 (64)
Kehon painoindeksi, kg/m <sup>2</sup>	27,7 (24,1–30,7)
Systolinen verenpaine, mmHg	150 (136–165)
Diastolinen verenpaine, mmHg	81 ± 14
Hemoglobiinipitoisuus, g/l	114 ± 12
CRP-pitoisuus, mg/l	2 (1–5)
Kreatiniini <sup>1</sup> , µmol/l	396 (332–473)
Albumiini <sup>1</sup> , g/l	34,7 (32,1–37,7)
Troponiini T <sup>1</sup> , ng/l (n = 200)	36 (22–66)
proBNP <sup>1</sup> , ng/l (n = 197)	1 270 (487–2 990)
Kokonaiskolesteroli <sup>1</sup> , (n = 190)	4,3 (3,5–5,0)
HDL-kolesteroli <sup>1</sup> , (n = 190)	1,2 (1,0–1,5)
LDL-kolesteroli <sup>1</sup> , (n = 186)	2,2 (1,6–2,9)
Triglyseridi <sup>1</sup> (n = 190)	1,5 (1,1–2,1)
AAC-arvo (n = 199)	5,5 (1,0–10,5)
Wmax-arvo, W (n = 176)	83,5 ± 36,5
Vasemman kammion ejektiofraktio, % (n = 195)	65 (61–69)
E/A-suhde (n = 170)	0,90 (0,76–1,10)

<sup>1</sup>Pitoisuus plasmassa

AAC = vatsa-aortan kalkkiutumaneen asteen aste, CRP = C-reaktiivinen proteiini, E/A suhde = vasemman kammion aikaisen ja myöhäisen täyttymisen suhde, proBNP = N-terminaalinen B-tyypin natriureettisen peptidin esiaste, Wmax = maksimaalinen suorituskyky

vähintään 200 vaikeaa KMT:tä (vaihe 4–5, eGFR alle 30 ml/min) sairastavaa täysi-ikäistä tutkittavaa. Tutkimus käynnistyi vuonna 2013, ja vuoteen 2017 mennessä yhteensä 210 potilasta lupautui mukaan. Osallistujien taustatiedot on koottu **TAULUKKON 1.**

Osallistuneiden keskimääräinen ikä oli 65 vuotta, heistä noin kaksi kolmasosaa oli miehiä ja 45 % sairasti diabetesta. Osallistujista 151 (72 %) edusti vaikeinta, vaiheen 5 KMT:tä (eGFR alle 15 ml/min). Osallistujien sydän- ja verisuonisairastavuutta, elämänlaatua, suun terveyttä ja piilevän ateroskleroosin merkkejä tutkittiin monipuolisesti tutkimuksen alussa, ja tutkimukset toistettiin 2–3 vuoden kuluttua (**TAULUKKO 2**). Laboratoriotutkimuksia otettiin laajasti tutkimuksen aluksi ja seurannan aikana kliinisen tarpeen mukaan. Verinäytteitä pakastettiin tutkimuksen alussa ja kahden vuoden seurannan jälkeen myöhempiä tutkimuksia varten.

### Kuolleisuus ja siihen liittyvät tekijät

Edennyttä KMT:tä sairastavien kuolleisuus on jopa kuusinkertainen verrattuna keskimääräiseen väestöön (3). Sydän- ja verisuonitaudit ovat yleisin kuolinsyy, ja niiden osuus on korostunut tässä potilasryhmässä (4). Näiden yleiset riskitekijät, kuten verenpainetauti ja diabetes, ovat KMT:tä sairastavilla yleisempiä kuin vertailuväestössä. Lisäksi KMT:hen liittyy riskitekijöitä, kuten luusto-mineraaliaineenvaihdunnan häiriö ja anemia, jotka osaltaan selittävät näiden potilaiden sydän- ja verisuonitautikuormaa.

Omassa aineistossamme keskimäärin 42 kuukauden seuranta-aikana 21 % potilaista kuoli. Lähes puolet (47 %) kuolemista johtui sydän- ja verisuonitaudeista, seuraavaksi yleisimpien kuolinsyyiden eli syöpätautien (22 %) ja infektioiden (14 %) osuudet olivat huomattavasti pienemmät. Peräti 84 % kuolleista oli aloittanut munuaiskorvaushoidon (dialyysi tai munuaisensiirto) ennen kuolemaansa (5).

Iän, sukupuolen ja sepelvaltimotautidiagnoosin osalta vakioidussa monimuuttujamallissa kuolleisuutta ennustivat tutkimuksen alussa mitattu huonompi suorituskyky rasituskokeessa, sydämen diastolisen vajaatoiminnan mittari (E/e') sydämen kaikukuvauksessa, vatsa-aortan kalkkiutumaneen asteen (abdominal aortic calcification, AAC) ja laboratoriotutkimuksista troponiini T (TnT) -pitoisuus, B-tyypin natriureettisen peptidin esiasteen (proBNP)

**TAULUKKO 2.** CADKID-tutkimuksen rakenne.

Tutkimus seurannan alussa	Seurantatutkimuksen ajankohta	Muuta
Kliininen rasituskoe	3 vuoden kuluttua	Suoritettiin yhdessä rasituskaikukardiografiana
Sydämen kaikukuvaus	3 vuoden kuluttua	
Lannelselän röntgenkuvaus (sivukuva)	3 vuoden kuluttua	AAC:n määrittäminen
Verisuonikaikukuvaus	3 vuoden kuluttua	Kaula- ja reisivaltimon IMT, FMD
Elämänlaatukysely	2 vuoden kuluttua	KDQOL-SF-kysely
Ortopantomografia	–	Suun terveyden arviointiin
Verikokeet	3 kk:n välein	Alussa laaja tutkimuspaketti, seurannassa kliinisen tarpeen mukaan

AAC = vatsa-aortan kalkkiutumisen aste, FMD = olkavaltilimon laajentumiskyky (flow-mediated dilatation), IMT = sisäseinämän (intima-media) paksuus, KDQOL-SF = Kidney Disease Quality of Life Short Form

pitoisuus ja pienempi plasman albumiinipitoisuus (TAULUKKO 3). Verisuonikaikukuvausten tulokset eivät olleet yhteydessä kuolleisuuteen (5). Predialyysivaiheen ergometrisen suorituskyvyn, vatsa-aortan kalkkiutumisen ja sydänmerkkiaineiden yhteys kokonaiskuolleisuuteen olivat uusia löydöksiä. Näitä helposti saatavilla olevia mittareita voidaan mahdollisesti käyttää pitkälle edennyttä KMT:tä sairastavien potilaiden ennusteen arviointiin ja yksilöllisen hoidon määrittämiseen.

Elämänlaatu tutkimuksen alussa, erityisesti pienempi KDQOL-SF-kyselyn fyysisen osan yhteenvetopistemäärä (PCS), oli yhteydessä kuolleisuuteen seuranta-aikana, mikä vahvisti aiemmin todetun yhteyden elämänlaadun ja kuolleisuuden välillä myös tässä pitkälle edennyttä KMT:tä sairastavien potilaiden ryhmässä (6).

KMT on tunnetusti yhteydessä huonoon suun terveyteen (7). Tutkimme suun terveyden yhteyttä kuolleisuuteen sekä vakaviin sydän- ja verisuoniperäisiin haittatapahtumiin kolmen vuoden seuranta-aikana. Tutkimuksen alussa otetusta ortopantomografiasta määritettiin panoraamatomografiaindeksi (PTI), joka kuvaa hampaiston tilaa ja tulehdusmuutoksia monipuolisesti. Yleisimpiä todettuja löydöksiä olivat periapikaaliset muutokset ja kariesmuutokset. PTI oli monimuuttujamalleissa itsenäisesti yhteydessä kokonaiskuolleisuuteen, sydän- ja verisuonitautikuolleisuuteen sekä vakaviin sydän- ja verisuoniperäisiin haittatapahtumiin. Sen sijaan yhteyttä bakteremioihin tai tulehdusarvoihin (CRP-pitoisuus, lasko) ei to-

dettu (8). Radiologinen arvio suun terveydestä tarjoaa siis lisätietoa pitkälle edennyttä KMT:tä sairastavien ennusteesta.

## Elämänlaatu

Jo lievä KMT heikentää elämänlaatua, ja vaikutus on selvempi vaikeaa tautia sairastavilla (9). Dialyysipotilaista on eniten tutkimustietoa, ja heidän elämänlaatunsa on todettu heikommaksi kuin lievempää KMT:tä sairastavien potilaiden. Omassa tutkimuksessa lähtötilanteen huonompi elämänlaatu (pienempi PCS-pistemäärä) oli yhteydessä suurempiin sydänmerkkiaineiden (TnT ja proBNP) pitoisuuksiin ja sydämen kaikukuvauksessa todettuun heikompaan pitkäikäisyydestä (global longitudinal strain, GLS), joka on herkkä sydämen systolisen toiminnan mittari (6) (TAULUKKO 3). Sydämen toiminnan mittareiden yhteys predialyysipotilaiden sydäntapahtumiin ja kuolemiin on aiemmin osoitettu (10). Sen sijaan niiden yhteys elämänlaatuun oli uusi löydös, joka valaisee yhteyttä munuaispotilaiden elämänlaadun ja kuolleisuuden välillä.

KMT-potilaiden elämänlaadusta on julkaistu vain harvoja pitkäikäisiä seurantatutkimuksia, ja niistäkin suurin osa dialyysipotilaiden elämänlaadusta. Aiemmissa tutkimuksissa on käsitelty dialyysin aloittamisen vaikutuksia elämänlaatuun ja munuaisensiirron vaikutusta dialyysipotilaan elämänlaatuun (11–13). CADKID-tutkimuksen alussa kaikki tutkittavat olivat vielä predialyysivaiheessa. Noin kahden vuoden kuluttua, kun elämänlaatumittaus toistettiin,

**TAULUKKO 3.** CADKID-tutkimuksen tuloksia.

Tutkittu muuttuja	Havaittu yhteys	Huomioitavaa
Kokonaiskuolleisuus	Huonompi maksimaalinen suorituskyky, suurempi AAC-arvo, suurempi TnT-pitoisuus, suurempi proBNP-pitoisuus, sydämen diastolinen dysfunktio (E/e'), huonompi suun terveys	–
Huonontunut elämänlaatu	Suurempi TnT-pitoisuus, suurempi proBNP-pitoisuus, huonompi sydämen systolinen toiminta (GLS)	–
Elämänlaadun muutos seurannassa	Munuaisensiirto paras munuaiskorvaushoito	–
Huonompi maksimaalinen suorituskyky	Suurempi TnT-pitoisuus, suurempi AAC-arvo	–
Maksimaalisen suorituskyvyn muutos seurannassa	Merkitsevä huononeminen munuaisensiirto- ja predialyysiryhmissä	Ei eroa dialyysiryhmässä
Eteisvärinä	Suurentunut TnT-pitoisuus, suurentunut LAVI-arvo	Ei yhteyttä EKG-muutoksiin (fragmentoitunut QRS-kompleksi, vasemman eteisen suureneminen)
AAC-arvo	Diabetes, sydän- ja verisuonitautikuolleisuus	–
AAC-arvon suureneminen seurannassa	Kokonaiskuolleisuus Suurempi plasman fosfaattipitoisuus	Ei eroa munuaiskorvaushoito- muotojen välillä
Huonompi suun terveys	Kokonaiskuolleisuus, sydän- ja verisuonitautikuolleisuus, vakavat sydän- ja verisuoniperäiset haittatapahtumat	Ei yhteyttä bakteremioihin

AAC = vatsa-aortan kalkkiutumaneen asteen, E/e' = vasemman kammion täyttöpaine, GLS = vasemman kammion pitkästä pistuvuus, LAVI = vasemman eteisen tilavuusindeksi, proBNP = N-terminaalinen B-tyyppin natriureettisen peptidin esiaste, TnT = troponiini T

suurin osa tutkittavista oli ajautunut dialyysihoitoon tai saanut munuaisensiirron. Tämä tutkimusasetelma toi uutta tietoa elämänlaadun kehitymisestä munuaiskorvaushoitojen eri muodoissa.

KDQOL-SF-elämänlaatumittarin useiden munuaistautispesifisten osioiden muutos seuranta-aikana oli merkitsevästi parempi munuaisensiirron saaneilla kuin dialyysihoidossa olevilla. Muutos munuaistaudin aiheuttamaa turhautumista ja haittaa mittaavan osion pistemäärässä oli merkitsevästi parempi myös konservatiivisessa hoidossa jatkaneilla verrattuna dialyysihoidon aloittaneisiin. Fyysisen tai psyykkisen osion yhteenvetopistemäärät eivät muuttuneet merkitsevästi seurannassa. Suuremmat plasman albumiini- ja lipidipitoisuudet olivat yhteydessä parempaan elämänlaatuun (14). Uudenlaisessa tutkimusasetelmassa saadut tuloksemme tukevat käsitystä, että munuaisensiirto tarjoaa munuaiskorvaushoidoista parhaimman elämänlaadun. Tutkimuksen potilasmäärä oli liian pieni dialyysimuotojen keskinäiseen vertailuun.

### Eteisvärinä

Eteisvärinä on yleisin sydämen merkittävistä rytmihäiriöistä, ja sen esiintyvyydeksi koko väestössä on arvioitu 2 % (15). Eteisvärinään liittyy munuaisten toimintakyvystä riippumatta suurentunut aivohalvauksen, sydämen vajaatoiminnan ja kuolleisuuden riski. KMT:n ja eteisvärinän välillä on kaksisuuntainen yhteys: eteisvärinä on yleisempää KMT:tä sairastavilla kuin väestössä yleensä, ja eteisvärinän on havaittu olevan yhteydessä KMT:n etenemisnopeuteen (16,17).

Omassa 210 tutkittavan aineistossamme havaitsimme eteisvärinän esiintyvyyden olevan suuri jo tutkimuksen alussa (20 %). Keskimäärin 46 kuukauden seuranta-aikana eteisvärinä ilmaantui vielä 33 tutkittavalle (20 %, 70/1 000 henkilövuotta). Seurannan päättyessä peräti kolmanneksella tutkittavista oli todettu eteisvärinä. Uutena löydöksenä vaikeaa predialyysivaiheen KMT:tä sairastavien joukossa totesimme suurentuneen TnT-pitoisuuden ja sydämen kaikukuvauksessa mitattavan suurentuneen

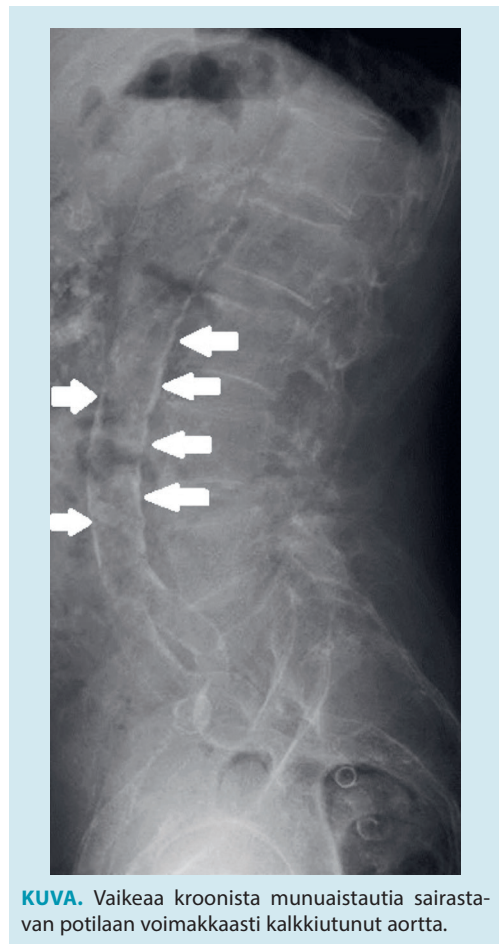
vasemman eteisen tilavuusindeksin (left atrial volume index, LAVI yli 30 ml/m<sup>2</sup>) olevan yhteydessä eteisvärinän ilmaantuvuuteen. LAVI on vasemman eteisen poikittaiseen läpimittaan verrattuna tarkempi, tutkittavan koon huomioon ottava menetelmä vasemman eteisen koon määrittämiseen (18). Kookkaaseen vasempaan eteiseen liittyvät EKG-muutokset ja fragmentoitunut QRS-kompleksi olivat yleisiä (yli 80 %) aineistossamme, mutta emme havainneet yhteyttä näiden muutosten ja eteisvärinän ilmaantumisen välillä (19).

### Aortan kalkkiutumisen ja piilevän ateroskleroosin merkit verisuonikaikukuvauksessa

Aortan kalkkiutumisen astetta mitattiin Leena Kauppilan ja tutkimusryhmän kehittämän menetelmän pohjalta sivulta otetusta lannerangan tason röntgenkuvasta. Lannenikamien I–IV tasolla röntgenkuvassa havaitut aortan etuseinän ja takaseinän kalkit arvioidaan asteikolla 0–3 kunkin nikaman kohdalta, ja saadut tulokset lasketaan yhteen, jolloin AAC-arvoksi saadaan 0–24 (20). **KUVASSA** esitetään tutkimuspotilaan voimakkaasti kalkkiutunut aortta (AAC 18/24), AAC-arvon mediaani oli oman tutkimuksemme alussa 4,8. Vertailun vuoksi aiemmassa yli 70-vuotiaiden (keski-ikä 75 vuotta) naisten osteoporoottisten murtumien ehkäisyä koskevassa tutkimuksessa, jossa osallistujien munuaisten toiminnasta ei ollut tietoa, AAC:n mediaani oli 2/24 eli selvästi pienempi kuin keskimäärin kymmenen vuotta nuorempien KMT-potilaidemme (21).

AAC:n on todettu ennustaneen tulevia sydän- ja verisuonitapahtumia populaatiossa, jolla ei ollut tiedossa olevaa sydän- tai verisuonitautia (22). Dialyysipotilaiden ja omaa tutkimusaineistoamme lievempää KMT:tä sairastavien osalta on saatu samanlaisia tuloksia (23,24).

CADKID-tutkimuksen vaikeaa predialyysivaiheen KMT:tä sairastavien potilaiden aineistossa AAC:n mediaani oli alkutilanteessa 5/24 diabetesta sairastamattomilla ja 7/24 sitä sairastavilla. AAC oli yhteydessä sydän- ja verisuonitautikuolleisuuteen. AAC oli merkit-



sevästi suurempi diabetesta sairastavilla. Sen sijaan diabeteksen yhteyttä kaulavaltimon sisäseinämän paksuuteen ja endoteelitoimintaa kuvastavaan olkavaltimon laajentumiskykyyn ei havaittu. Tässä tutkimuksessa kaulavaltimon sisäseinämän paksuus oli myös yhteydessä sydän- ja verisuonitautikuolleisuuteen, joskin AAC:tä heikommin (25). Näistä piilevän ateroskleroosin tutkimuksista AAC osoittautui siis toimivimmaksi, ja se on ollut kliinisessä käytössä predialyysipotilaiden arvioissa Tyksin Munuaiskeskuksessa jo pitkään.

AAC mitattiin uudestaan kolmen vuoden seurannan jälkeen. AAC:n mediaani suureni seurannassa 4,8:sta 8,0:aan. Lähes neljä viidesosaa tutkittavista oli seuranta-aikana aloittanut munuaiskorvaushoidon. AAC:n suurenmisvauhti ei eronnut merkitsevästi eri dialyysimuodon aloittaneiden, munuaisensiirron

### Ydinasiat

- ▶ Krooninen munuaistauti on alidiagnosoitu sairaus, joka koskettaa yli 10 %:a maailman väestöstä.
- ▶ Krooninen munuaistauti heikentää potilaiden elämänlaatua ja lisää sydän- ja verisuonitapahtumien sekä ennenaikaisen kuoleman riskiä.
- ▶ Kliinisessä työssä käytettävissä olevilla laboratorio- ja kuvantamistutkimuksilla voidaan arvioida vaikeaa kroonista munuaistauteja sairastavien ennustetta.
- ▶ Munuaisensiirto on siihen soveltuville potilaille dialyysiä parempi hoitomuoto.

saaneiden tai predialyysivaiheessa jatkaneiden välillä, joskin siirron saaneiden AAC:n suurenemisvauhdin lukuarvo oli pienin. Aikaväli munuaisensiirrosta toiseen AAC-määrittelyyn oli vain 14 kuukautta. AAC:n suurenemisvauhti oli yhteydessä kuolleisuuteen. Lisäksi seuranta-aikana todettiin 33 vakavaa sydän- ja verisuoniperäistä haittatapahtumaa, ja molemmat määritetyt AAC-arvot olivat yhteydessä näihin tapahtumiin, mutta yhteyttä AAC:n suurenemisvauhtiin ei todettu. Biokemiallisista arvoista seuranta-ajan keskimääräinen plasman fosfaattipitoisuus liittyi AAC:n suurenemisvauhtiin (26).

Tutkimuksestamme selvisi, että vaikeaa KMT:tä sairastavien aortan kalkkiutumisen etenee nopeasti munuaiskorvaushoidon menetelmästä riippumatta ja suurenemisvauhti on yhteydessä näiden potilaiden kuolleisuuteen. Munuaistoiminnan parantuminen munuaisensiirron jälkeen ei ainakaan ensimmäisenä siirronjälkeisenä vuotena näyttänyt hidastavan tai vähentävän aortan kalkkiutumista. Hyperfosfatemia on tunnistettu verisuonten nopeutuneen kalkkiutumisen riskitekijä, joka on yhteydessä munuaisperäiseen luusto- ja mineraaliaineenvaihdunnan häiriöön. Plasman fosfaattipitoisuuden yhteys AAC:n suurenemisvauhtiin on siis looginen löydös, joka vahvistaa aiempia tutkimustuloksia. Fosfaattipitoisuus ei ollut yh-

teydessä kuolleisuuteen aiemmassa julkaisusamme (5).

### Suorituskyky rasisuskokeessa

KMT:tä sairastavien rasisuskokeessa mitattava maksimaalinen suorituskyky on heikentynyt, ja toisaalta heikentynyt suorituskyky on yhteydessä kuolleisuuteen (5,27). CADKID-tutkimuksen kahdessa osatutkimuksessa selvitimme, mitkä tekijät ovat yhteydessä predialyysivaiheen heikentyneeseen suorituskykyyn ja sen kehittymiseen KMT:n edessä.

Suorituskyvyn jääminen alle 50 %:iin iän, sukupuolen, pituuden ja painon mukaisesta odotusarvosta ( $W_{max}$ ) liittyi TnT-pitoisuuteen ja AAC-arvoon. TnT:n ja AAC:n ennustearvo suorituskyvyn osalta oli kohtalainen, kun ROC-käyrän alle jäävä pinta-ala oli 0,75 (TnT) ja 0,70 (AAC). Sydämen kaikukuvauksen systolisen (GLS) ja diastolisen ( $E/e'$ ) dysfunktion mittarit olivat merkitseviä yksimuuttujamallissa mutta eivät enää monimuuttujamallissa (28). Kliinisessä työssä helposti saatavilla olevat parametrit TnT ja AAC ennustivat heikentynyttä suorituskykyä siis parhaiten. Riskipotilaiden tunnistaminen on tärkeää, koska harjoitusohjelmilla voidaan parantaa KMT:tä sairastavien fyysistä suorituskykyä ja siten vaikuttaa heidän elämänlaatuunsa ja mahdollisesti myös ennusteeseensa (29).

Rasisuskoe toistettiin noin kolmen vuoden kuluttua ensimmäisestä rasisuskokeesta, kun valtaosa potilaista oli aloittanut munuaiskorvaushoidon. Munuaisensiirtoon edenneiden maksimaalinen suorituskyky oli alkutilanteessa parempi kuin dialyysihoidon kontrollitutkimuksen aikana saaneiden tai edelleen predialyysivaiheessa olevien. Suorituskyvyn muutos alkutilanteeseen nähden ei ollut merkitsevä dialyysihoidon saavien ryhmässä, mutta se heikkeni merkitsevästi sekä predialyysivaiheessa jatkaneiden että yllätykseksemme myös munuaisensiirron saaneiden osalta (30).

Aiempaa tietoa pitkittäistutkimuksista on vain vähän, ja niissä munuaisensiirto on parantanut potilaiden suorituskykyä (31,32). Nykyisin siirtoja tehdään yhä iäkkäimmille potilaille, ja omassa aineistossamme munuaisensiirron

saaneet olivatkin iäkkäämpiä ja heillä oli enemmän liitännäissairauksia kuin aiemmissa tutkimuksissa. Dialyysin aloittaneiden tasaisena pyssyvä suorituskyky seurannan aikana heijastanee heidän heikkoa alkutilanteen suorituskykyään, josta merkitsevää huononemista on vaikeampi havaita.

## Tutkimuksen vahvuudet ja heikkoudet

Tutkimusaineistomme edusti yhden sairaalan predialyysipotilaita, mutta uskomme sen olevan hyvin yleistettävissä suomalaisen vaikeaa KMT:tä sairastavaan väestöön, josta aikaisempia julkaisuja on vain vähän. Otoskoko oli joihinkin kansainvälisiin kohortteihin verrattuna pienehkö, mutta potilaat tutkittiin kattavasti eri menetelmillä. Seurantatutkimuksissa syysuh-teita ei voida täysin varmistaa, mutta vakioidut analyysit ja laadukas tiedonkeruu tekevät mielestämme tuloksistamme luotettavia.

## Lopuksi

KMT koskettaa jopa yli puolta miljoonaa suomalaista ja satoja miljoonia ihmisiä maailmanlaajuisesti, suurta osaa heidän tietämättään. KMT-potilaiden elämänlaatu on huonompi,

ja pääasiassa sydän- ja verisuonitautikomplikaatioiden takia potilaat menehtyvät usein jo ennen munuaiskorvaushoidon alkua. Toisaalta KMT:n hoitoon on saatu ja tulossa uusia munuaisennustetta parantavia lääkkeitä, kuten SGLT2:n estäjät ja ei-steroidirakenteiset mineralokortikoidireseptorin estäjät. Diagnostiikassa riskipotilaiden, kuten verenpainetautia tai diabetesta sairastavien, virtsan albumiini-kreatiniinisuhteen ja kreatiniiniarvon tutkiminen ovat avainasemassa.

Vaikeaa KMT:tä sairastavien ja jopa munuaisensiirron saaneiden suorituskyky vaikuttivat tuloksienne perusteella huolestuttavan heikoilta. Siksi Tyksin Munuaiskeskuksessa suunnitellaan uutta suomalaista etenevää, satunnais-tettua ja kontrolloitua monikeskustutkimusta, joka keskittyy nimenomaan predialyysivaiheen KMT-potilaiden suoritus- ja toimintakyvyn arviointiin sekä kuntoutuksen mahdollisuuksien selvittämiseen. Edelleen jatkuvan CADKID-tutkimusprojektin tulosten perusteella yksinkertaisilla ja kliinisessä työssä saatavilla olevilla laboratoriotutkimuksilla sekä röntgen- ja kaiku-kuvauksella voidaan arvioida potilaiden ennus-tetta paremmin ja tarjota heille yksilöllistettyä hoitoa sekä toivottavasti parempaa ja pidempää elämää. ■

**MARKUS HAKAMÄKI, LT, sisätautien ja nefrologian erikoislääkäri**  
Tyks Munuaiskeskus

**ROOSA LANKINEN, LT, sisätautien ja nefrologian erikoislääkäri**  
Tyks Munuaiskeskus

**TAPIO HELLMAN, LT, dosentti, sisätautien ja nefrologian erikoislääkäri**  
Tyks Munuaiskeskus

**NIINA KOIVUVIITA, LT, dosentti, arviointiyliääkäri**  
Varsinais-Suomen hyvinvointialue

**MIKKO J. JÄRVISALO, LT, dosentti, ylilääkäri**  
Satasairaala, konservatiivinen klinikaryhmä

**KAJ METSÄRINNE, professori, ylilääkäri**  
Medisiininen tulosryhmä, Tyks Sairaalapalvelut

**VASTUUTOIMITTAJA**  
Niina Matikainen

### SIDONNAISUUDET

**Markus Hakamäki:** Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Otsuka Pharma, AstraZeneca)

**Roosa Lankinen:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Orion), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Bayer)

**Tapio Hellman:** Apuraha (Pfizer), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (AstraZeneca, Astellas, GSK), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (AstraZeneca), luottamustoimet (Munuais- ja maksaliiton eduskunnan tukiryhmän, Diabeettisen munuaistaudin Käypä hoito), hankkeet (Careme-hanke (AstraZeneca))

**Niina Koivuviita:** Luottamustoimet (Puheenjohtaja, Suomen Lääkäri-liitto, Suomen Nefrologiyhdistys, Suomen Erikoislääkäriyhdistys)

**Mikko Järvisalo:** Ei sidonnaisuuksia

**Kaj Metsärinne:** Apuraha (Bayer Oy, Novo Nordisk Ab), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Bayer Oy, Boehringer Ingelheim Oy, Mundipharma Oy, ViforPharma Oy), luottamustoimet (Käypä hoito -suositukset: Diabeteksen munuaistauti, Kohonnut verenpaine, Diabetes)

**KIRJALLISUUTTA**

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, ym. Global prevalence of chronic kidney disease - a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0158765.
2. KDIGO CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1–150.
3. Go AS, Chertow GM, Fan D, ym. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296–305.
4. Wen CP, Cheng TYD, Tsai MK, ym. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. *Lancet* 2008;371:2173–82.
5. Lankinen R, Hakamäki M, Metsärinne K, ym. Cardiovascular determinants of mortality in advanced chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2020;51:726–35.
6. Hakamäki M, Lankinen R, Hellman T, ym. Quality of life is associated with cardiac biomarkers, echocardiographic indices, and mortality in CKD stage 4-5 patients not on dialysis. *Blood Purif* 2021;50:347–54.
7. He I, Poirier B, Jensen E, ym. Demystifying the connection between periodontal disease and chronic kidney disease – an umbrella review. *J Periodontol Res* 2023;58:874–92.
8. Järvisalo MJ, Jokihaka V, Hakamäki M, ym. Dental health assessed using panoramic radiograph and adverse events in chronic kidney disease stage 4-5 patients transitioning to dialysis and transplantation - prospective cohort study. *PLoS One* 2021;16:e0258055.
9. Pagels AA, Söderkvist BK, Medin C, ym. Health-related quality of life in different stages of chronic kidney disease and at initiation of dialysis treatment. *Health Qual Life Outcomes* 2012;10:71.
10. Scheven L, de Jong PE, Hillege HL, ym. High-sensitive troponin T and N-terminal pro-B type natriuretic peptide are associated with cardiovascular events despite the cross-sectional association with albuminuria and glomerular filtration rate. *Eur Heart J* 2012;33:2272–81.
11. Seow YY, Cheung YB, Qu LM, ym. Trajectory of quality of life for poor prognosis stage 5D chronic kidney disease with and without dialysis. *Am J Nephrol* 2013;37:231–8.
12. Von Der Lippe N, Waldum B, Brekke FB, ym. From dialysis to transplantation: a 5-year longitudinal study on self-reported quality of life. *BMC Nephrol* 2014;15:191.
13. Jofré R, López-Gómez JM, Moreno F, ym. Changes in quality of life after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1998;32:93–100.
14. Hakamäki M, Järvisalo MJ, Lankinen R, ym. Evolution of quality of life in chronic kidney disease stage 4-5 patients transitioning to dialysis and transplantation. *Nephron* 2022;146:439–48.
15. Wilke T, Groth A, Mueller S, ym. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace* 2013;15:486–93.
16. Bansal N, Xie D, Sha D, ym. Cardiovascular events after new-onset atrial fibrillation in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:2859–69.
17. Bansal N, Fan D, Hsu CY, ym. Incident atrial fibrillation and risk of end-stage renal disease in adults with chronic kidney disease. *Circulation* 2013;127:569–74.
18. Hakamäki M, Hellman T, Lankinen R, ym. Elevated troponin T and enlarged left atrium are associated with the incidence of atrial fibrillation in patients with CKD stage 4-5. *Nephron* 2021;145:71–7.
19. Hellman T, Hakamäki M, Lankinen R, ym. Interatrial block, P terminal force or fragmented QRS do not predict new-onset atrial fibrillation in patients with severe chronic kidney disease. *BMC Cardiovasc Disord* 2020;20:437.
20. Kauppila LI, Polak JF, Cupples LA, ym. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study. *Atherosclerosis* 1997;132:245–50.
21. Lewis JR, Schousboe JT, Lim WH, ym. Long-term atherosclerotic vascular disease risk and prognosis in elderly women with abdominal aortic calcification on lateral spine images captured during bone density testing: a prospective study. *J Bone Miner Res* 2018;33:1001–10.
22. Wilson PWF, Kauppila LI, O'Donnell CJ, ym. Abdominal aortic calcific deposits are an important predictor of vascular morbidity and mortality. *Circulation* 2001;103:1529–34.
23. Niu Q, Hong Y, Lee CH, ym. Abdominal aortic calcification can predict all-cause mortality and CV events in dialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018;13:e0204526.
24. Peeters MJ, van den Brand JA, van Zuilen AD, ym. Abdominal aortic calcification in patients with CKD. *J Nephrol* 2017;30:109–18.
25. Hellman T, Lankinen R, Järvisalo MJ, ym. Arterial endothelial function, carotid artery intima-media thickness and abdominal aortic calcification in diabetic and nondiabetic CKD stage 4–5 patients not on dialysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2021;171:108559.
26. Lankinen R, Hakamäki M, Hellman T, ym. Progression of aortic calcification in stage 4-5 chronic kidney disease patients transitioning to dialysis and transplantation. *Kidney Blood Press Res* 2022;47:23–30.
27. Padilla J, Krasnoff J, Da Silva M, ym. Physical functioning in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol* 2008;21:550–9.
28. Lankinen R, Hakamäki M, Metsärinne K, ym. Association of maximal stress ergometry performance with troponin T and abdominal aortic calcification score in advanced chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2021;22:50.
29. Nakamura K, Sasaki T, Yamamoto S, ym. Effects of exercise on kidney and physical function in patients with non-dialysis chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2020;10:18195.
30. Hellman T, Lankinen R, Hakamäki M, ym. Maximal exercise capacity in chronic kidney disease stage 4-5 patients transitioning to renal replacement therapy or continuing conservative care: a longitudinal follow-up study. *Kidney Blood Press Res* 2022;47:72–80.
31. Lim K, Ting SMS, Hamborg T, ym. Cardiovascular functional reserve before and after kidney transplant. *JAMA Cardiol* 2020;5:420–9.
32. Painter P, Hanson P, Messer-Rehak D, ym. Exercise tolerance changes following renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1987;10:452–6.