Diabeteksen munuaistaudin hoito

Markus Hakamäki
LT, sisätautien ja nefrologian erikoislääkäri, Tyks Munuaiskeskus

Suomen munuaistautirekisterin mukaan diabetes on jo pitkään ollut yleisin dialyysihoitoon johtava diagnoosi huolimatta diabeteksen munuaistaudin ehkäisyyn ja hoitoon käytetyistä resursseista. Kroonista munuaistautia sairastavien ja aivan erityisesti diabeteksen munuaistautia sairastavien riski sairastua sydän- ja verisuonisairauksiin ja kuolla ennenaikaisesti on selvästi kohonnut muuhun väestöön verrattuna. Valtaosalla diabeteksen munuaistautia sairastavista on proteinuriaa jonkin asteisena. Proteinuria on yhteydessä sekä munuaistaudin etenemiseen että sydän- ja verisuonitauteihin. Diabeteksen munuaistautia sairastavien hoidossa tavoitteena onkin paitsi munuaistaudin etenemisen hidastaminen, myös sydän- ja verisuonitapahtumien esto. Viime vuosina diabeteksen munuaistaudin hoitoon on saatu pitkästä aikaa uusia ennustetta parantavia lääkkeitä.

Liikunnallinen elämäntapa, terveellinen ruokavalio ja painonhallinta ovat diabeteksen hoidon kulmakiviä myös diabeteksen munuaistaudissa. Tupakoinnin lopettaminen on oleellista kaikille tupakoiville diabeetikoille ja se saattaa hidastaa munuaistaudin etenemistä. Lipidien alentamisen ei ole osoitettu hidastavan munuaistaudin etenemistä, mutta se on tärkeää kardiovaskulaaritapahtumien ja kuolleisuuden vähentämiseksi. Statiini kuuluukin kansainvälisen KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) hoitosuosituksen mukaan jokaisen diabeteksen munuaistautia sairastavan potilaan lääkitykseen. Atorvastatiinin ja fluvastatiinin annoksia ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoiminnassa. Rosuvastatiinia ei suositella käytettäväksi glomerulusten suodatusnopeuden (GFR) laskettua alle 30 ml/min tasolle. Hyvä glukoositasapaino on tärkeää diabeteksen munuaistaudin ehkäisyssä. Näyttö sen hyödyistä munuaistaudin jo kehityttyä on vähäisempää. KDIGO hoitosuositus ehdottaa yksilöllistä HbA1c tavoitetta välillä < 48 – < 64 (<6,5 % – <8,0 %). Verenpaineen alentaminen normotensioon hidastaa munuaistaudin etenemistä (1,2).

Diabeteksen munuaistaudin ehkäisy- ja hoitomenetelmät esitetään kootusti taulukossa 1.

Diabeteksen munuaistaudin lääkehoito

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän estäjät

Kaikille proteinurisille diabeetikoille tulisi aloittaa ACE-estäjä tai angiotensiinireseptorin (ATR) salpaaja ja nämä lääkkeet sopivat kardiovaskulaaristen hyötyjensä vuoksi hyvin verenpaineen hoidon ensilinjan lääkkeiksi myös niille, joilla proteinuriaa ei ole. RENAAL ja IDNT –tutkimukset osoittivat losartaanin ja irbesartaanin hidastavan tyypin 2 diabeetikoiden munuaistaudin etenemistä. Jo aiemmin sama tulos saatiin ACE-estäjä kaptopriililla tyypin 1 diabeetikoiden munuaistaudissa. ACE-estäjän ja ATR-salpaajan yhteiskäyttöä ei suositella koska se lisää haittavaikutusten, kuten akuutin munuaisvaurion ja hyperkalemian, riskiä (2). Näitä lääkkeitä aloitettaessa ja annosta suurennettaessa suositellaan kalium- ja kreatiniiniarvojen kontrollointia ja alle 30 % kreatiniinitason nousu hyväksy-

> ” Diabeteksen munuaistaudin hoitoon on saatu pitkästä aikaa uusia ennustetta parantavia lääkkeitä.

Taulukko 1. Diabeteksen munuaistaudin hoito yleisesti ja munuaistaudin etenemistä hidastava lääkehoito

Hoito	Huomioita
Ruokavalio	Proteiinirajoituksen hyödystä ei näyttöä
Liikunta	Liikkumattomuus on yhteydessä lisääntyneeseen kuolleisuuteen
Painon hallinta	Voi vähentää albuminuriaa ja laskee verenpainetta
Tupakoimattomuus	Saattaa kardiovaskulaarihyötyjen lisäksi hidastaa munuaistaudin etenemistä
Hyvä glukoositasapaino	Erityisen tärkeää munuaistaudin ehkäisyssä
Lipidien hoito	Atorvastatiinin ja fluvastatiinin annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoiminnassa, LDL-tavoite < 1,4 mmol/l
Munuaistaudin etenemistä hidastava lääkehoito	
Verenpaineen hoito – ensisijaisesti ACE-estäjä tai ATR-salpaaja	Kaikille diabeteksen munuaistautia sairastaville, joilla albuminuria
SGLT2:n estäjä	Hyödyttänee myös niitä tyypin 2 diabetesta sairastavia, joilla ei albuminuriaa
Finerenoni	Albuminurisille tyypin 2 diabetesta sairastaville
GLP-1 reseptorin agonisti (semaglutidi, dulaglutidi, liraglutidi)	Kardiovaskulaarihyötyjen lisäksi todennäköisesti myös munuaistautia hidastava vaikutus tyypin 2 diabetesta sairastavilla

tään, jos hyperkalemiaa ei kehity.

Munuaistautia sairastavilla kohonnut verenpaine on enemmänkin sääntö kuin poikkeus ja elimistön nestetilavuus on usein koholla. Niinpä diureetit sopivat hyvin toiseksi verenpaineläkkeeksi diabeteksen munuaistautia sairastavilla ja myös metabolisilta vaikutuksiltaan neutraalit kalsiumsalpaajat, kuten amlodipiini ja felodipiini, soveltuvat hyvin verenpaineen hoitoon. Verenpaineen hoitotavoite on useiden hoitosuositusten mukaan yksilöllinen, mutta pääsääntöisesti tulisi pyrkiä alle 130/80 mmHg tasolle.

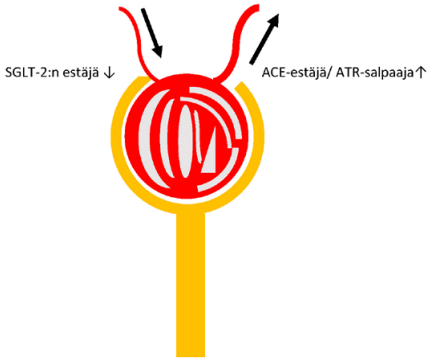
SGLT2:n estäjät

Noin 10 vuotta sitten saatiin käyttöön uusi diabeteslääkkeiden ryhmä, SGLT2:n estäjät. Suomessa on nykyisin markkinoilla neljä tämän ryhmän lääkettä: dapagliflotsiini, empagliflotsiini, kanagliflotsiini ja ertugliflotsiini. Ne vaikuttavat proksimaalisissa munuaistubuluksissa estämällä glukoosin takaisinottoa. Verensokeri alenee glukosurian myötä. Myös natriumin eritys virtsaan lisääntyy ja verenpaine laskee hieman. Glomeruluksiin verta tuovan afferentin arteriolin supistumisen myötä intraglomerulaarinen paine laskee (Kuva 1) (3). Tämä näkyy hoidon alussa GFR:n laskuna mutta pidemmällä aikavälillä tämä glomerulusten hyperfiltraation väheneminen säästää munuaistoimintaa ja lääkityksen hyödyt munuaistoiminnan osalta nähdään selvästi jo vuoden kohdalla lääkityksen aloittamisesta. SGLT2:n estäjien munuaishyödyt ovat pitkälti riippumattomia niiden glukoosia alentavasta vaikutuksesta. Uusimmat tutkimustulokset osoittavat näiden lääkkeiden hyödyn myös muissa proteinurisissa munuaistaudeissa kuin diabeteksen munuaistaudissa (4). Dapagliflotsiinilla on jo nykyisin indikaatio kroonisen munuaistaudin hoitoon riippumatta sen etiologiasta. Empagliflotsiinia on tutkittu myös kroonista munuaistautia sairastavilla potilailla, joilla ei ollut proteinuriaa, ja saatiin viitettä munuaistaudin etenemisen hidastumisesta myös näillä potilailla (5). SGLT2:n estäjän hyödyt eivät rajoitu munuaistaudin ja hyperglykemian hoitoon vaan niiden on todettu estävän kardiovaskulaaritapahtumia ja kuolleisuutta. Dapagliflotsiini ja empagliflotsiini ovat indisoituja myös sydämen systolisen ja diastolisen vajaatoiminnan hoitoon. Ketoasidoosin riskin vuoksi näiden lääkkeiden käyttö ei ole virallisesti indisoitua tyypin 1 diabeetikoilla ja käytön tilapäistä keskeyttämistä suositellaan mahdollisesti dehydraatioon johtavien akuuttien sairaustilojen, kuten kuumeisten infektioiden, yhteydessä. Tutkimusnäytön puuttuessa SGLT2:n estäjien aloittamista ei toistaiseksi suositella GFR:n alittaessa 20-25 ml/min tason mutta nykykäsityksen mukaan niiden käyttöä voidaan jatkaa munuaistoiminnan heiketessä dialyysihoidon aloitukseen asti (2). Yleisimmät haittavaikutukset, virtsatie- ja genitaalialueen infektiot, liittyvät glukosuriaan.

Finerenoni

Vanhemmat steroidirakenteiset mineralokortikoidireseptorin antagonistit (MRA), spironolaktoni ja eplerenoni, vähentävät proteinuriaa diabeteksen munuaistaudissa, mutta niiden hyödyistä ns. koviin päätetapahtumiin ei ole näyttöä ja yhteiskäytössä ACE-estäjien tai ATR-salpaajien kanssa hyperkalemian riski on suuri. Eisteroidirakenteinen MRA, finerenoni, on uusin kliiniseen käyttöön saatu lääke diabeteksen munuaistaudin hoitoon. Munuaispäätetapahtumiin keskittyneessä tutkimuksessa noin 5700 tyypin 2 diabeteksen munuaistautia sairastavaa poti-

Kuva 1. SGLT2:n estäjät supistavat glomeruluksen afferenttia arteriolia. ACE-estäjät ja ATR-salpaajat laajentavat efferenttia arteriolia. Glomeruluksen sisäinen paine laskee ja hyperfiltraatio vähenee.



lasta, joiden GFR oli välillä 25-75 ml/min, sai ACE-estäjän tai ATR-salpaajan lisäksi finerenonia tai lumelääkettä. Finerenoni vähensi munuaistaudin etenemisen ja toissijaisten päätetapahtumien, kardiovaskulaaritapahtumien, riskiä lumelääkkeeseen verrattuna. Kardiovaskulaaritapahtumiin keskittyneeseen tutkimukseen osallistui yli 7000 tyypin 2 diabeteksen munuaistautia sairastavaa potilasta, joiden GFR oli välillä 25-90 ml/min. Finerenoni vähensi kardiovaskulaaritapahtumia merkitsevästi lumelääkkeeseen verrattuna. Verenpainetta laskeva vaikutus on pieni, systolinen verenpaine laski tutkimuksissa 2-3 mmHg. Hyperkalemia oli odotetusti yleisempää finerenonia saaneilla potilailla mutta se johti hoidon keskeytykseen vain 1-2 %:lla potilaista (6). Hyperkalemian hoitoon on tullut muutaman viime vuoden aikana saataville kaksi uutta kaliuminsitojavalmistetta, patiromeeri ja natriumsirkoniumsyklosilikaatti, jotka voivat mahdollistaa ennustetta parantavien mutta hyperkalemiaa aiheuttavien lääkehoitojen jatkamisen. Toistaiseksi finerenoni on Suomessa rajoitetusti peruskorvattava sisätautien tai nefrologian erikoislääkärin lausunnolla ja albuminurian ja tyypin 2 diabeteksen munuaistaudin lisäksi edellytetään potilaalla olevan jo käytössä ACE-estäjä tai ATR salpaaja sekä SGLT2:n estäjä. Toisen uuden, ei-steroidirakenteisen MRA:n, esakserenonin tehoa diabeteksen munuaistautiin tutkitaan ja lääke on jo hyväksytty verenpaineen hoitoon Japanissa (6).

GLP-1 reseptorin agonistit

Näistä injektiomuotoisista lääkkeistä kerran viikossa pistettävillä semaglutidilla ja dulaglutidilla sekä päivittäin pistettävällä liraglutidilla on osoitettu sekä kardiovaskulaaritapahtumien riskiä pienentävä vaikutus että sekundaarisina päätetapahtumina tutkittujen munuaistapahtumien väheneminen tyypin 2 diabeetikoilla. Ensisijaisesti munuaistapahtumia käsitteleviä tutkimuksia tarvitaan vielä ja niitä on meneillään ainakin semaglutidilla (2). Osa näiden lääkkeiden hyödyistä liittyy SGLT2:n estäjiä tehokkaampaan verensokeria sekä painoa alentavaan vaikutukseen. Semaglutidia käytetäänkin off-label laihdutuslääkkeenä ja sen saatavuus on tällä hetkellä rajattua suuren kysynnän vuoksi. GLP-1 reseptorin agonistien käyttö on indisoitua aina GFR-tasolle 15 ml/min asti, kun metformiinin käyttö suositetaan lopetettavaksi GFR:n laskiessa alle 30 ml/min tasolle.

Lopuksi

Krooninen munuaistauti on yleinen terveysongelma, länsimaissa sen prevalenssi aikuisväestössä on yli 10%. Diabetes puolestaan on yleisin dialyysihoitoon johtava munuaistaudin aiheuttaja. Niinpä on ilahduttavaa, että viime vuosina on saatu uusia aseita taisteluun diabeteksen munuaistautia vastaan.

Munuaistaudin ehkäisyssä on avainasemassa hyvä glukoositasapaino yhdistettynä muiden riskitekijöiden, kuten verenpaineen ja lipidien hoitoon sekä terveellisiin elämäntapoihin. Jo syntyneen diabeteksen munuaistaudin lääkehoidon parantuneet mahdollisuudet korostavat aikaisen diagnoosin merkitystä. Virtsan albumiini-kreatiniinisuhde tulisi määrittää diabetesta sairastavilta vuosittain. Albuminuriselle tyypin 2 diabeteksen munuaistautia sairastavalle potilaalle tulisi aloittaa ACE-estäjä tai ATR-salpaaja ja SGLT2:n estäjä, jos niitä ei vielä ole käytössä. Finerenonin käyttö tulee korvattavuuden vuoksi kyseeseen ennen kaikkea kahden edellä mainitun lääkeryhmän päälle kolmantena ennustetta parantavana lääkkeenä, jos albuminuriaa edelleen on. GLP-1 reseptorin agonistin (semaglutidi, dulaglutidi, liraglutidi) käyttö glukoositasapainoa parantavana lääkkeenä tuo myös lisää kardiovaskulaarista suojaa ja todennäköisesti suojaa myös munuaisia.

Kirjallisuutta:

1. Diabeteksen munuaistauti. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Nefrologiyhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2020 Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi. 2020
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2022;102(5):S1–S127.
3. Caruso I, Giorgino F. SGLT-2 inhibitors as cardio-renal protective agents. Metabolism. 2022;127:154937. Available from: https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154937
4. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2020;383(15):1436–46.
5. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2023;388(2):117–27.
6. Barrera-Chimal J, Lima-Posada I, Bakris GL, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor antagonists in diabetic kidney disease — mechanistic and therapeutic effects. Nat Rev Nephrol. 2022;18(1):56-70.