

Munuaisten krooninen vajaatoiminta haurastuttaa luuston ja jäykistää verisuonet

Munuaisten krooninen vajaatoiminta aiheuttaa mineraaliaineenvaihdunnan muutoksia, jotka johtavat luun muodostumisen, hajoamisen ja mineralisaation häiriöihin sekä luun tilavuuden muutoksiin. Näiden luustomuutosten ja veren biokemiallisten poikkeavuuksien on todettu kytkeytyvän myös pehmytkudosten ja verisuonten kalkkiutumiseen. Lukuisat munuaisten kroonista vajaatoimintaa sairastavat potilaat kärsivätkin paitsi luusto-ongelmista myös nopeasti etenevästä valtimoiden jäykistymisestä, joka johtaa varhaisiin sydän- ja verisuonisairauksiin ja -kuolemiin. Keskeistä hoidossa on hyperfosfatemian varhainen hallinta ja aktiivisen D-vitamiinin puutteen korvaus.

Munuaisten krooniseen vajaatoimintaan (CKD, chronic kidney disease) liittyviä luustomuutoksia on tavallisesti kuvattu termillä renaalinen osteodystrofia. Nimityksellä viitataan muutoksiin, joita syntyy luun muodostumisen, hajoamisen, mineralisaation ja tilavuuden muuttumisen seurauksena. Viimeisen vuosikymmenen aikana aiheesta on saatu runsaasti uutta tutkimustietoa eikä enää voida puhua pelkästä luustotaudista. Kansainvälisesti onkin otettu käyttöön uusi nimitys CKD-MBD (chronic kidney disease – mineral and bone disorder) (Moe ym. 2006). Se käsittää munuaisten kroonista vajaatoimintaa sairastavien potilaiden luustomuutosten lisäksi myös veren biokemialliset poikkeavuudet sekä pehmytkudosten ja verisuonten kalkkiutumisen. Nämä häiriöt selittävät osittain munuaispotilaiden runsasta sydän- ja verisuonisairas-

tavuutta. Epidemiologisissa tutkimuksissa on osoitettu mineraalihäiriöiden, muun muassa hyperfosfatemian, kytkeytyvän selkeästi munuaispotilaiden kuolleisuuteen (Block ym. 2004). Lievästikin suurentunut fosforiarvo on sepelvaltimotaudin riskitekijä myös muilla kuin munuaispotilailla (Tonelli ym. 2005). Menneenä vuosikymmenenä markkinoille on saatu useita uusia mineraaliaineenvaihdunnan häiriöiden korjaamiseen tarkoitettuja lääkkeitä. Laadukkaita kontrolloituja ja satunnaistettuja tutkimuksia erilaisten lääkeaineterventioiden vaikutuksesta munuaispotilaiden sairastavuuteen ja kuolleisuuteen joudutaan kuitenkin edelleen odottamaan.

Munuaisten krooninen vajaatoiminta ja luuston mineraaliaineenvaihdunta

Munuaisten vajaatoimintaan liittyvä sekundaarinen hyperparatyreoosi alkaa kehittyä jo varhain glomerulusten suodatusnopeuden (GFR) pienentyessä alle arvon 60 ml/min/1,73 m² (CKD:n vaihe 3) (TAULUKKO 1). Mineraaliaineenvaihdunnassa tapahtuu lukuisia muutoksia, joiden seurauksena lisäkilpirauhashormonin eli parathormonin (PTH) tuotanto kiihtyy lisäkilpirauhasissa. Vajaatoiminnan myötä munuaisten kyky erittää fosforia virtsaan huononee ja fosforin kertyminen elimistöön stimuloi PTH:n eritystä. Samanaikaisesti D-vitamiinin aktivoituminen munuaisissa vähenee, ja tämän seurauksena kalsiumin imeytyminen suolistosta niukentuu. Aktiivisen D-vitamiinin puute ja hypokalsemia vilkastuttavat osaltaan PTH:n eritystä

TAULUKKO 1. Laboratorioarvojen tavoitteet munuaisten kroonisessa vajaatoiminnassa.

Munuaisten vajaatoiminnan vaihe	GFR ml/min/1,73 m ²	Kalsium mmol/l	Fosfori mmol/l	PTH ng/l	25-OH-D ₃ nmol/l
CKD-3	30–59	Normaali	Normaali	Optimaalinen	Normaali
CKD-4	15–29	viitealue	viitealue	pitoisuus ei ole tiedossa	viitealue
CKD-5	< 15				
CKD-5D	Dialyysi	Normaali viitealue	Pyritään kohti normaalia viitealuetta	2–9 kertaa viitealueen yläraja	Normaali viitealue

CKD = krooninen munuaistauti, chronic kidney disease, CKD-5D = dialyysihoito, GFR = glomerulusten suodatusnopeus, glomerular filtration rate, PTH = lisäkilpirauhashormoni, 25-OH-D₃ = D-vitamiini 25-OH

ja pahentavat siten kehittyvää sekundaarista hyperparatyreoosia.

Alkuvaiheessa lisääntyvä PTH-pitoisuus korjaa hypokalsemiaa vapauttamalla kalsia luustosta ja lisäämällä kalsiumin takaisin imeytymistä munuaistubuluksissa. Myös hyperfosfatemia lieventyy PTH:n lisäessä fosforin eritystä munuaisten kautta. Pitkäaikainen, hoitamaton PTH:n liikaeritys johtaa kuitenkin lisäkilpirauhaskudoksen liikakasvuun ja jopa korjautumattomiin kudosuutoksiin.

Viime vuosina on tutkittu runsaasti fibroblastikasvutekijä 23:n (FGF-23) osuutta sekundaarisen hyperparatyreoosin patogeneesissä (Jüppner 2011). Tämän osteoblastien ja osteosyyttien erittämän fosfatoniinin vapautuminen luustosta kiihtyy hyperfosfatemian vaikeutuessa, ja se vaikuttaa munuaisissa vähentämällä fosforin uudelleen imeytymistä ja D-vitamiinin aktivoitumista. FGF-23:n pitoisuuden lisääntyminen onkin ensimmäisiä merkkejä kehittyvästä sekundaarisesta hyperparatyreoosista. Lisäkilpirauhasessa ja munuaisissa sijaitsevan FGF-23:n Klothokoresptorin (solun pinnan reseptori, sitoutuu tunnistettavaan molekyyliin yhdessä pääreseptorin kanssa) puutos voi olla vielä varhaisempi signaali mineraaliaineenvaihdunnan häiriöstä (Kuro-O 2011). Suurten FGF-23-pitoisuuksien on todettu olevan yhteydessä vaikean sekundaarisen hyperparatyreoosin lisäksi myös sydänlihaksen liikakasvuun ja endoteelin toimintahäiriöihin. Runsas FGF-23:n määrä kytkeytyy lisäksi munuaissairauden nopeaan

etenemiseen predialyysivaiheessa ja kuolleisuuteen dialyysivaiheessa (Gutiérrez ym. 2008). Potilastyössä näiden merkkiaineiden käyttö on vielä vähäistä tutkimusten vaikean saatavuuden ja kalleuden vuoksi. Nykykäsitös edellä mainittujen tekijöiden välisestä yhteydestä esitetään KUVASSA 1.

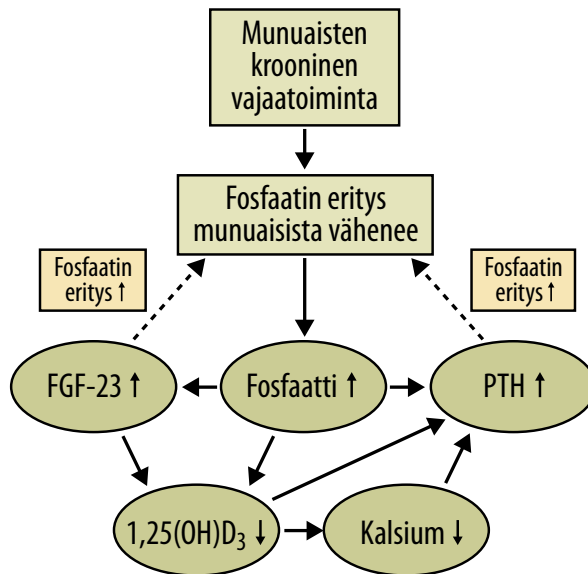
Onnistunutkaan munuaissiirto ei välttämättä korjaa pitkälle edenneeseen CKD-MBD:hen liittyviä ongelmia. Suurentunut PTH-pitoisuus todetaan yli 30 %:lla munuaissiirtopotilaista vielä vuosia siirron jälkeen (Akaberi ym. 2006). Hyperkalsemia ja suuri PTH-pitoisuus altistavat luusto-ongelmille ja verisuonten kalkkiutumislle. Ne voivat myös heikentää munuaissiirteiden toimintaa. Munuaissiirron jälktilalle on tyypillistä lisäksi runsaasta fosforin erityksestä johtuva hypofosfatemia, joka osittain voi selittyä munuaisten pitkäaikaisen vajaatoiminnan aiheuttamista suurista FGF-23-pitoisuuksista. FGF-23-arvot normalistuvat yleensä vuoden kuluessa onnistuneesta munuaissiirrosta, minkä jälkeen hypofosfatemiaa ylläpitää persistoiva hyperparatyreoosi ja suurentunut PTH-pitoisuus (Evenepoel ym. 2008). Siirron jälkeen voi myös kehittyä osteopenia ja osteonekroosi, jotka saattavat altistaa murtumille ja luustokivuille. Jatkuvan hyperparatyreoosin lisäksi munuaissiirtopotilaiden luusto-ongelmien riskiä lisäävät muut osteoporoosia pahentavat tekijät, kuten diabetes, tupakointi, aliravitsemus ja immunosuppressiiviset lääkkeet (glukokortikoidit ja kalsineuriinin estäjät).

Luuston mineraaliaineen- vaihdunda kytkeytyy myös verisuonten kalkkiutumiseen

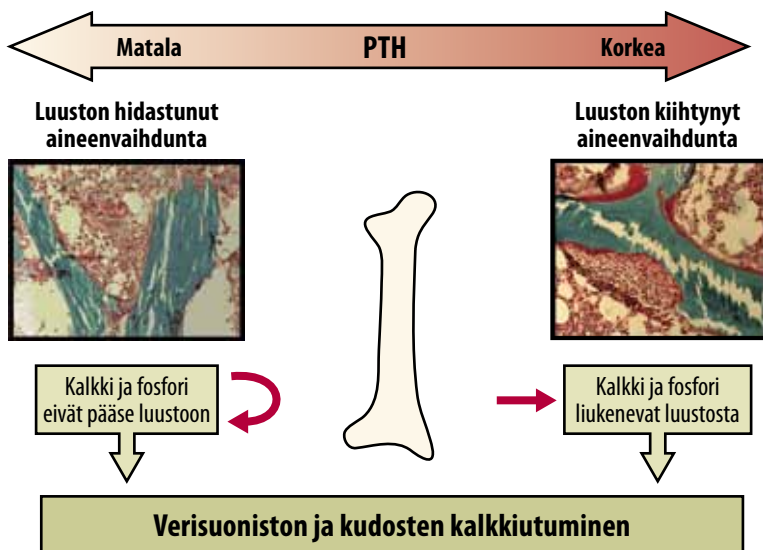
Krooniseen munuaistautiin liittyy muuhun väestöön verrattuna moninkertainen kuolemanriski. Yhtenä syynä siihen on verisuonten enneaikainen kalkkiutuminen (kalsifikaatio), jolle on tyypillistä paitsi tavanomaisiin ateroskleroosin riskitekijöihin (tupakointi, dyslipidemia, diabetes ym.) kytkeytyvät suonen sisäkerroksen muutokset, myös aivan erityisesti mediaakerroksen kalkkiutumiset (ns. Mönckeborgin skleroosi). Kvantamistutkimuksissa valtimon sisäkerroksen ateroskleroosille ovat tunnusomaisia helminauhamaiset, epätasaiset kalkkiutumiset, median skleroosille sen sijaan yhtenäinen, koko suonen seinämän putkimaisesti peittävä kalkkiutuminen (Honkanen ym. 2008). Kalkkiutumia kertyy valtimoiden lisäksi sydänläppiin, pehmytkudoksiin, sidekalvoille ja joskus iholle (kalsifioiva ureeminen arteriologia eli kalsifylaksia) (Heiro ym. 2011). Ensimmäisinä kalkkiutuvat sepelvaltimot ja vatsa-aortta.

Fosfori näyttää olevan keskeisin tekijä munuaistaudin kiihdyttämässä verisuonten kalkkiutumisessa. Sitä alkaa kertyä elimistöön jo kroonisen munuaistaudin kolmannessa vaiheessa. Ilmeisesti osittain siitä johtuu jo varhain munuaistaudissa alkava ja taudin edetessä lisääntyvä valtimoiden jäykistyminen, joka voidaan todeta muun muassa niiden kimmoisuutta mittaavassa pulssiaaltoanalyysissä (Wang ym. 2005). Kimmoisuus korreloi erityisen hyvin vatsa-aortan kalkkiutumiseen, joka puolestaan kertoo sepelvaltimoiden ateroskleroosista (Raggi ym. 2007). Aortan kalsifikaation onkin osoitettu olevan itsenäinen kokonaiskuolleisuus ja sydän- ja verisuonitautien riskiä lisäävä tekijä (Wilson ym. 2001). Siksi lannerangan sivukuvasta yksinkertaisesti ja luotettavasti laskettavaa vatsa-aortan kalkkiutumisarvoa suositellaan käytettäväksi munuaistautipotilaan kardiovaskulaarisen riskin arviointiin (Kauppila ym. 1997).

Luusto ja verenkiertoelimistö näyttävät tarkkailevan jatkuvasti toisiaan, ja munuaistautipotilaan luustotaudin tyyppi ja kalsifikaatio kytkeytyvät läheisesti toisiinsa. Tämä on ha-



KUVA 1. Biokemialliset muutokset munuaisten kroonisessa vajaatoiminnassa.



KUVA 2. Pienet PTH-pitoisuudet viittaavat hitaaseen ja suuret kiihtyneeseen luuston aineenvaihduntaan. Molemmissa tapauksissa verenkierrassa on usein liikaa kalsiumia ja fosforia, jotka kertyvät verisuonten seinämiin ja kudoksiin.

vaittu myös normaaliväestössä useissa tutkimuksissa, joissa luuston kalsiumpitoisuus samoin kuin murtumariski korreloivat käänteisesti vatsa-aortan kalsifikaatioon (Naves ym. 2008). Munuaistautipotilaan luun morfologian ja kalsifikaation yhteyttä on selvitetty viime vuosina eräissä tutkimuksissa. London ym. (2004) vertasivat kaikukuvauksella todettavaa valtimoiden kalkkiutumista luun histomorfometriin löydöksiin. Tässä 58 hemodialyysipotilaan analyysissä merkittävä kalsifikaatio liittyi luuston vähentyneeseen aktiivisuuteen, jota kuvastivat muun muassa pieni PTH-pitoisuus, vähentynyt osteoklastien määrä ja osteoblastien peittämä luun pinta. Lisäksi ikääntyminen ja fosforinsitojina käytetyt kalsiumsuolat korreloivat kalkkiutumien määrään. Toinen saman ryhmän tekemä tutkimus viittasi myös siihen, että valtimoiden lisääntynyt jäykkyys ja aortan kalkkiutuminen kytkeytyivät erityisesti adynaamiseen luustotautiin (London ym. 2008).

Vaikka vaikean sekundaarisen hyperparatyreoosin on pitkään tiedetty voivan aiheuttaa pehmytkudosten kalkkiutumia, saattaa siis luuston aineenvaihdunnan hidastuminenkin

suosia kalsifikaatiota. Syyt ovat kuitenkin aivan erilaiset. Vaikea hyperparatyreoosi irrottaa luusta kalsiumia ja fosforia, jotka kertyvät kudoksiin. Mikäli lisäkilpirauhshormonin vaikutus on sen sijaan liian vähäinen, ei kalsium pääse normaalisti luuhun vaan jää verenkiertoon, josta se kulkeutuu edelleen kudoksiin (KUVA 2). Luun hidastunut aineenvaihdunta on tavallisempaa iäkkäillä ja niillä, joille on tehty paratyreoidektomia, sekä potilailla, joilla on merkkejä kroonisesta tulehduksesta (London ym. 2008). Nämä potilaat ovat siten alttiita kalkkiutumismelle, ja kalsiumia sisältävät fosforinsitojat voivat edelleen vaikeuttaa luustotautia ja lisätä kalsifikaatiota.

Luuston ja mineraalihäiriön tutkiminen munuaisten vajaatoiminnassa

Laboratoriokokeet. Kroonista munuaistautia sairastavien perustutkimuksiin kuuluu plasman kalsium- ja fosforipitoisuuksien sekä inaktiivisen PTH:n pitoisuuden määrittäminen. Nykysuosituksen mukaan kalsium- ja fosforiarvot tulisi pitää viitealueella vaikeassakin munu-

aisten vajaatoiminnassa. Dialyysipotilailla tavoitteena on pienentää fosforipitoisuus kohti normaaliarvoja. PTH-pitoisuutta pienentäviä toimenpiteitä suositellaan aloitettavaksi munuaisten vajaatoiminnassa silloin, kun arvot ylittävät viitealueen ylärajan (käytännössä yli 100 ng/l). Dialyysipotilaille suositellaan selkeästi suurempia PTH-pitoisuuksia luun hidastuneesta aineenvaihdunnasta aiheutuvan adynaamisen luustotaudin välttämiseksi. Viimeisimmän kansainvälisen suosituksen mukaan tavoitepitoisuus on 2–9 kertaa viitealueen yläraja eli menetelmästä riippuen keskimäärin välillä 100–400 ng/l. Suurimpien pitoisuuksien suhteen osa asiantuntijoista suosittelee edelleen pienempiä arvoja (KDIGO, CKD-MBD Work Group 2009).

Alkalisen fosfaatin pitoisuus lisääntyy luun aineenvaihdunnan kiihtyessä. Suuri luustoperäinen pitoisuus voi viitata sekä nopeaan luun muodostumiseen että vauhdittuneeseen hajoamiseen. Luustoperäisen alkalisen fosfaatin pitoisuus lisääntyy myös osteomalasiassa ja osteoporoosissa. Pieni pitoisuus voi puolestaan viitata adynaamiseen luutautiin. Nykykäsityksen mukaan myös D-vitamiinipuutos tulee korjata munuaisten vajaatoiminnassa kuten muulla väestöllä. Siksi myös 25-OH-D-vitamiinin pitoisuuden määrittästä tulee harkita munuaisten toiminnan heikentyessä. CKD-MBD:n laboratoriodiagnostiikkaa esitellään TAULUKOSSA 1.

Luuston radiologiset tutkimukset. Luuntiheysmittaus ei korreloi hyvin murtumariskiin munuaisten vaikeassa vajaatoiminnassa (CKD 4–5D) (Jamal 2010). Tutkimus ei myöskään pysty erottelemaan sekundaarista hyperparatyreoosia ja osteoporoosia. Toisaalta esimerkiksi kalkkiutunut vatsa-aortta saattaa vääristää tuloksia lannerangan luuntiheysmittauksessa. Siksi mittausta ei suositella tehtäväksi rutiinimaisesti CKD-potilaille. Munuaissiirtoa odottavan potilaan luuntiheys on kuitenkin hyvä määrittää vertailuaineistoksi siirron jälkeisille tutkimuksille.

CKD-MBD-potilaiden verisuonten kalkkiutumista arvioitaessa voidaan lannerangan sivukuvasta laskea vatsa-aortan kalkkiutumisaste (ns. AAC-score) (Kauppila ym. 1997).

YDINASIAT

- ▶ Verisuonten kalkkiutuminen liittyy vahvasti munuaisten kroonisen vajaatoiminnan aiheuttamaan hyperfosfatemiaan ja sekundaariseen hyperparatyreoosiin.
- ▶ Hyperfosfatemian hallinta ruokavaliolla ja fosforinsitojilla jo varhaisessa vaiheessa on hoidon perusta.
- ▶ Sekä pieni että suuri lisäkilpirauhashormonin pitoisuus altistaa verisuonten kalkkiutumiselle munuaisten kroonisessa vajaatoiminnassa.

Tämä suomalaisen tutkijan kehittämä pisteytysjärjestelmä ilmentää uremiapotilaan kardiovaskulaarisia riskejä kuten kalliimmat tietokonetomografia tai magneettikuvaus. Läppien kalkkiutumista voidaan puolestaan arvioida sydämen kaikukuvauksella.

Luubiopsia. Histologista luustotutkimusta tarvitaan, kun laboratoriotutkimukset ja kliininen tilanne eivät riitä selittämään potilaan oireita. Luubiopsiaa suositellaan muun muassa epäselvissä luunmurtumissa, jatkuvissa luustokivuissa, epäselvässä hyperkalsemiassa tai hypofosfatemiassa sekä suunniteltaessa bisfosfonaattihoitoa munuaisten vaikeaa vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle (GFR alle 30 ml/min/1,73 m²). Myös ennen paratyroidektomiaa on usein syytä varmistaa, että luuston aineenvaihdunta on kiihtynyt. Luubiopsianäyte otetaan paikallispuudutuksessa suoliluun etuharjanteesta. Ennen kudoksen ottoa potilaalle tehdään fluorokromileimaus tetrasykliinillä (Tamminen ym. 2007).

Luubiopsian perusteella munuaispotilaan luustotauti voidaan histomorfometrisesti jakaa kolmeen luokkaan. Osteitis fibrosa cysticalle on tyypillistä suuri PTH-pitoisuus ja selkeä sekun-

daarinen hyperparatyreoosi, vilkas luun aineenvaihdunta, lisääntynyt luuytimen fibroosi ja osteoidin (mineralisoitumattoman luumatriksin) määrä. Osteomalasiassa luun uusiutuminen on hidasta ja mineralisaatio on häiriintynyt merkittävästi. Sen seurauksena osteoidia on runsaasti. Adynaamiselle luutaudille on ominaista luun hidastunut uudistuminen sekä luuta muodostavien osteoblastien ja luuta hajottavien osteoklastien vähäinen määrä. PTH-pitoisuus voi olla lievästi suurentunutkin, useimmiten kuitenkin pieni. Luubiopsian histomorfometrisessä analyysissä voidaan todeta myös osteoporoosia ja sekamuotoja edellä kuvatuista tiloista.

Munuaisperäisen luusto- ja mineraalihäiriön hoito

Hyperfosfatemian hallinta on munuaisperäisen luusto- ja mineraalitaudin hoidon kulmakivi. Ravinnon fosforirajoitus tulisi aloittaa viimeistään kroonisen munuaistaudin kolmannessa vaiheessa. Keskeisimmät rajoitukset koskevat maitotalous- ja viljatuotteiden käyttöä. Ravinnon fosforirajoitus johtaa lähes väistämättä myös proteiinirajoitukseen. Riittävän proteiinin saannin turvaamiseksi ruokavaliomuutosten tulisikin tapahtua ravitsemusterapeutin ohjaamina. Tavoitteena on vähentää fosforin saanti 800–1 000 mg:aan vuorokaudessa.

Pelkkä ruokavaliorajoitus riittää vain harvoin hyperfosfatemian hoidoksi, ja useimmat munuaisten vajaatoiminnasta kärsivät tarvitse-

vatkin tavoitteiden saavuttamiseksi fosforia sitovia lääkeaineita. Hyperfosfatemian tiedetään korreloivan sairastavuuteen ja kuolleisuuteen, mutta fosforin vähentämisen hyödyistä ei ole johdonmukaista tutkimusnäyttöä. Ainakin hemodialyysipotilailla lääkityksen on todettu lisäävän eloonjäämistä (Isakova ym. 2009). Nämä lääkeaineet vähentävät fosforin imeytymistä suolistosta, ja paras teho saadaan, kun ne nautitaan aterian yhteydessä. Käytettävissä on useita kalsiumpohjaisia fosforinsitojia ja kaksi kalsiumia sisältämättömä fosforinsitojaa. Viimeisimpien suositusten mukaan hoito näillä valmisteilla tulisi aloittaa jo ennen selkeän hyperfosfatemian esiintymistä, käytännössä PTH-arvojen suurentuessa yli viitealueen ylärajan (Martin ja Gonzalez 2011). Tulevaisuudessa FGF-23:n mittaaminen toivottavasti ohjaa hoitopäätöksiä vielä luotettavammin.

Yleensä hoito aloitetaan kalsiumsuoloja (asetatti- tai karbonaattisuolat) sisältävillä lääkevalmisteilla, joista on mahdollista saada erityiskorvattavuus munuaisten vajaatoimintaan liittyvässä sekundaarisessa hyperparatyreoosissa. Ainakaan dialyysipotilailla ei tulisi ylittää 1,5 g:n vuorokautista kalsiumpohjaisen fosforinsitojan annosta, koska sen on todettu lisäävän verisuonten kalkkiutumista (National Kidney Foundation 2003).

Sevelameerikarbonaatti ja lantaanikarbonaatti ovat kalsiumia sisältämättömiä fosforinsitojia. Näitä valmisteita annetaan monoterapiana potilaille, joilla on hyperkalsemia tai

TAULUKKO 2. D-vitamiinisanastoa.

D-vitamiini	D ₂ (ergokalsiferoli) ja D ₃ (kolekalsiferoli)
25-OH-D-vitamiini	D ₂ - ja D ₃ -vitamiinista maksassa hydroksylaation kautta muodostunut metaboliitti, joka kuvastaa elimistön D-vitamiinivarastoja ja D-vitamiinin saantia
Aktiivinen D-vitamiini	1,25-OH ₂ D ₃ -vitamiini (kalsitrioli), joka metaboloituu 25-OH-D-vitamiinista pääosin munuaisissa sijaitsevan 1- α -hydroksylaasientsyymin vaikutuksesta. Esiintyy pieninä pitoisuuksina verenkierrossa ja kuvastaa biologisesti aktiivisen D-vitamiinin määrää
D-vitamiinianalogi	D ₂ - ja D ₃ -vitamiinin synteettinen johdos

pienentynyt PTH-pitoisuus, sekä potilaille, joilla on pehmytkuduskalkkiutumia. Niiden käyttöä tulee harkita myös verisuonisairailta. Yhdistelmähoito kalkkisuolojen kanssa on sekä mahdollista. Erityiskorvattavuus kattaa munuaisten vajaatoimintapotilaat, joiden hyperfosfatemian hoidossa kalsiumsuoloilla ei saavuteta tyydyttävää veren fosfaattipitoisuutta (alle 1,78 mmol/l) aiheuttamatta samanaikaista hyperkalsemiaa. Dialyysipotilailla näiden valmisteiden on todettu hidastavan sepevaltimosuonten kalkkiutumisen etenemistä, mutta varma tutkimusnäyttö kuolleisuuden vähentymisestä puuttuu edelleen (Frazao ja Adragao 2008, Toussaint ym. 2011).

Dialyysipotilailla fosforikuormaa voidaan vähentää myös dialyysillä, mutta tavanomainen 4–5 tuntia kerrallaan kestävä dialyysi kolmesti viikossa ei riitä yleensä yksinään hyperfosfatemian hoidoksi. Pitkiä yöhoitoja tekevät kotihemodialyysipotilaat tarvitsevat sen sijaan joskus jopa fosfaattilisiä.

Hypokalsemian hoito. Viimeisimmän kansainvälisen suosituksen mukaan munuaisten vajaatoiminnan vaiheissa 3–5D suositellaan plasman kalsiumpitoisuuden pitämistä viitealueella. Lievä oireeton hypokalsemia ei välttämättä vaadi hoitoa. Se kuitenkin muun muassa stimuloi PTH:n eritystä, joten kokemuksemme mukaan plasman ionisoituneen kalsiumin pitoisuuden tulee olla yli 1,0 mmol/l. Hypokalsemiaa hoidetaan kalsiumpohjaisilla fosforinsitojilla antamalla ne arterioiden välillä tai yöksi. Tarvittaessa hoitoon liitetään aktiivinen D-vitamiini (KDIGO, CKD-MBD Work Group 2009).

Hyperparatyreosin hoito. Munuaisten vajaatoiminnan varhaisessa vaiheessa ilmenevää lievää PTH-pitoisuuden suurentumista voidaan pitää adaptiivisena vasteena kalsium-, fosfori- ja D-vitamiiniaineenvaihdunnassa tapahtuviin muutoksiin. Kuten muunkin väestön keskuudessa, D-vitamiinipuutos on munuaisten vajaatoimintapotilailla yleinen löydös, jonka on todettu liittyvän suurentuneisiin PTH-pitoisuuksiin. Jos PTH-arvo hyperfosfatemian hoidosta huolimatta jatkuvasti suurentuu, onkin aiheellista harkita myös D-vitamiinihoitoa. D-vitamiinimuotoja esitel-

lään **TAULUKOSSA 2.** On osoitettu, että pienen 25-OH-D-vitamiinipitoisuuden korjaaminen pienentää myös PTH-arvoa, mutta 25-OH-D-vitamiinipitoisuuden korjauksen vaikutuksia sydän- ja verisuonitautien tai luostomuutosten estoon ei ole tutkittu munuaishapotilailla (Kandula ym. 2011). Seerumin 25-OH-D-vitamiinipitoisuuden tavoitealue on eri lähteiden mukaan 40–75 nmol/l.

D-vitamiinihoito aloitetaan erillisellä D₃- tai D₂-vitamiinia sisältävällä lääkkeellä tai yhdistelmävalmisteella, joka sisältää lisäksi kalsiumia. Mikäli suurentunut PTH-pitoisuus ei riittävästä fosforikontrollista ja D-vitamiinikorvauksesta huolimatta pienenny tai jopa suurentuu, hoitoon lisätään aktiivinen D-vitamiini. Nykyisin Suomessa käytettävissä ovat D-vitamiinianalogit alfa-kalsidoli ja parikalsitoli. Molemmat D-vitamiinianalogit ovat erityiskorvattavia munuaisten vajaatoimintaan liittyvässä sekundaarisessa hyperparatyreosisissa. Lääkkeet otetaan joko päivittäin tai isompina annoksina 2–3 kertaa viikossa. Aktiivista D-vitamiinia käytettäessä on syytä seurata veren kalsium-, fosfori- sekä PTH-pitoisuuksia säännöllisesti 3–4 kertaa vuodessa. Merkittävimmät haittavaikutukset ovat hyperkalsemia ja hyperfosfatemia. Haittojen ilmaantuessa annosta pitää vähentää tai lääkitys on tauotettava. Parikalsitoli saattaa aiheuttaa vähemmän hyperkalsemiaa ja hyperfosfatemiaa (Sprague ym. 2003, Patel ja Singh 2009).

Kalsimimeetit ovat lääkeaineita, jotka herkistävät lisäkilpirauhasessa kalsiumia aistivaa reseptoria kalsiumille. Ne vähentävät veren lisäkilpirauhashormonipitoisuuksia nopeasti aiheuttamatta hyperkalsemiaa tai hyperfosfatemiaa. Suomessa käytettävissä oleva sinakalseetti saattaa vähentää tai estää lisäkilpirauhasen liikakasvua (Meola ym. 2009). Tekeillä on satunnaistettu tutkimus lääkkeen vaikutuksesta kardiovaskulaarisairastavuuteen ja -kuolleisuuteen (Chertow ym. 2007). Sinakalseetti on määrääkäisesti erityiskorvattava dialyysipotilaille, joiden munuaistautiin liittyvä sekundaarinen hyperparatyreosi ei ole hallittavissa muilla hoitokeinoilla. Siitä hyötyvät ne dialyysipotilaat, joiden hyperparatyreosiin ei saada hoitovastetta hyvällä fosforikontrollil-

TAULUKKO 3. Sekundaarisen hyperparatyreoosin lääkehoidon suuntaviivat munuaisten kroonisessa vajaatoiminnassa.

Munuaisten vajaatoiminnan vaihe	GFR ml/min/1,73 m ²	Fosforinsitoja	Sekundaarisen hyperparatyreoosin hoito	D-vitamiini
CKD-3	30–59	Kalsiumkarbonaatti Kalsiumasettaatti	Alfakalsidoli, parikalsitoli	D ₃ - tai D ₂ -vitamiini 400–800 IU/vrk
CKD-4	15–29	Jos Pi > 1,78 mmol/l tai vaikeat kalkkiumat:		
CKD-5	< 15	sevelameerikarbonaatti lantaanikarbonaatti		
CKD-5D	Dialyysi	Kalsiumkarbonaatti Kalsiumasettaatti Sevelameerikarbonaatti Lantaanikarbonaatti	Alfakalsidoli, parikalsitoli, sinakalseetti	D ₃ - tai D ₂ - vitamiini 400–800 IU/vrk
		SV-erityiskorvattavuus		

Lyhenteet, ks. taulukko 1. Pi = fosfaatti

la ja aktiivisen D-vitamiinin käytöllä. Vaikea hyperparatyreoosi yhdistyneenä jatkuvaan hyperkalsemiaan on myös aihe sinakalseetin käyttöön. Lääkettä voi myös harkita paratyreoidektomian vaihtoehtona iäkkäille ja suuren leikkausriskin potilaille sekä lisäkilpirauhastoinmenpiteen jälkeisissä relapseissa.

CKD-MBD:n lääkehoidon keskeiset seikat on esitetty TAULUKOSSA 3.

Paratyreoidektomiaa tulee harkita, mikäli potilaalla on lääkehoitoon vastaamattoman hyperparatyreoosin lisäksi hyperfosfatemia tai hyperkalsemia. Samoin potilaan oireet (kutina, luustokivut sekä verisuoniston ja pehmytkudosten kalkkikertymät) puoltavat leikkausta. Selkeää leikkausta puoltavaa raja-arvoa PTH-pitoisuudelle ei voida määrittellä, mutta on osoitettu, että hyvin suuret arvot (yli 800 ng/l) viittaavat lääkehoitoon reagoimattomaan hyperparatyreoosiin (Moe ym. 2005). Munuaissiirtoa odottavalle potilaalle leikkaushoitoa voi suositella, mikäli joudutaan turvautumaan suuriannoksiseen sinakalseettihoitoon dialyysivaiheessa. Melko runsas (yli 60 mg/vrk) sinakalseetin tarve saattaa olla merkki vaikeahoitoisesta tertiärisestä hyperparatyreoosista, joka ei korjaannu munuaissiirron jälkeen. Sinakalseettia ei ainakaan toistaiseksi ole korvattu munuaissiirtopotilaille, mutta tutkimuksia tässäkin kohderyhmässä

tehdään. Luubiopsiaa suositellaan ennen leikkauksipäätöstä sen varmistamiseksi, että kyse on osteitis fibrosa cystica -tyyppisestä luun vilkkaasta aineenvaihdunnasta.

Yleensä suoritetaan subtotaalinen paratyreoidektomia, jossa yhdestä lisäkilpirauhases-ta pieni osa jätetään paikalleen. Jos potilaille tehdään totaalinen paratyreoidektomia, suositellaan, että pieni määrä lisäkilpirauhaskudosta istutetaan esimerkiksi käsivarren lihakseen (autotransplantaatio) tarvittavan PTH-erityksen ylläpitämiseksi. Kun leikkauksen suorittaa kokenut kirurgi, komplikaatiot (esim. äänihermovaurio ja pysyvän hypoparatyreoosin kehittyminen) ovat harvinaisia.

Lopuksi

Käsityksemme munuaistautiin liittyvien mineraaliaineenvaihdunnan häiriöiden synnystä ovat muuttuneet merkittävästi viime vuosina. On oivallettu, ettei häiriö vaikuta yksinomaan luustoon vaan myös verisuonistoon ja sydämeen. Uusia merkkiaineita mineraaliaineenvaihdunnan muutosten varhaiseksi toteamiseksi on löydetty. Menneellä vuosikymmenellä on otettu myös käyttöön lupaavia lääkkeitä hyperfosfatemian ja sekundaarisen hyperparatyreoosin hoitoon. Nykytietämyksen mukaan lääke- ja ruokavaliohoito tulee ottaa käyttöön

jo varhain munuaisten kroonisessa vajaatoiminnassa ja fosforinsitojalääkitys suositellaan aloitettavaksi jopa ennen selkeän hyperfosfatemian kehittymistä. Tulevat vuodet näyttävät,

parantavatko varhainen lääkityksen aloittaminen ja uudet lääkeaineet munuaispotilaiden eloonjäämistä. ■

SATU KERONEN, LL, nefrologian erikoislääkäri
Porvoon sairaala, sisätautien klinikka

LEENA MARTOLA, LT, sisätautien ja nefrologian erikoislääkäri
HYKS, Meilahden kolmiosairaala, sisätaudit, nefrologian klinikka

EERO HONKANEN, LKT, dosentti, ylilääkäri
HYKS, Meilahden kolmiosairaala, sisätaudit, nefrologian klinikka

SIDONNAISUUDET

Satu Keronen: Apuraha (Shire), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Abbott, Amgen, Genzyme, Shire)

Leena Martola: Apuraha (Shire), luentopalkkio (Amgen, Genzyme), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Amgen, Fresenius Medical Care, Genzyme)

Eero Honkanen: Asiantuntijapalkkio (Abbott, Baxter Health Care, Genzyme), luentopalkkio (Novartis Finland, Roche, Swedish Orphan)

Summary

Chronic renal failure causes bone fragility and blood vessel stiffening

Chronic renal failure results in disturbances of bone formation, degradation and mineralization and changes in bone volume. These bone changes as well as biochemical abnormalities of the blood have also been found to be associated with soft-tissue and blood vessel calcification. In fact, the patients suffer not only from skeletal problems but also from rapidly progressing arterial stiffening, which leads to early cardiovascular morbidity and mortality. Essential therapy consists of early management of hyperphosphatemia and supplementation of active vitamin D.

KIRJALLISUUTTA

- Akaberi S, Lindergård B, Simonsen O, Nyberg G. Impact of parathyroid hormone on bone density in long-term renal transplant patients with good graft function. *Transplantation* 2006;82:749–52.
- Block GA, Klassen P, Lazarus J, Ofsthyn N, Lowrie E, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208–18.
- Chertow GM, Pupim LB, Block GA, *ym*. Evaluation of Cinacalcet Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE): rationale and design overview. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:898–905.
- Evenepoel P, Meijers BK, de Jonge H, *ym*. Recovery of hyperphosphatemia and renal phosphorus wasting one year after successful renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1829–36.
- Frazao J, Adragao T. Treatment of hyperphosphatemia with sevelamer hydrochloride in dialysis patients: effect on vascular calcification, bone and close look into the survival data. *Kidney Int* 2008;74 Suppl:538–43.
- Heiro M, Mäkelä L, Koivuviita N, *ym*. Natriumtiosulfaatti – toivoa kalsifylaation hoitoon. *Duodecim* 2011;127:57–63.
- Honkanen E, Kauppila LI, Wikström B, *ym*. Abdominal aortic calcification in dialysis patients results of the CORD study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:4009–15.
- Isakova T, Gutierrez OM, Chang Y, *ym*. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:388–96.
- Jamal SA. Bone mass measurements in men and women with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:343–8.
- Jüppner H. Phosphate and FGF-23. *Kidney Int* 2011;79 Suppl 121:S24–7.
- Kandula P, Dobre M, Schold JD, Schreiber Jr. MJ, Mehrotra R, Navaneethan SD. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:50–62.
- Kauppila LI, Polak JF, Cuppes LA, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PWF. 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.
- Kuro-O M. Phosphate and Klotho. *Kidney Int* 2011;79, Suppl 121: S20–S3.
- Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD-MBD work group. KDIGO clinical practice guideline from the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease – bone and mineral disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009;113:1–130.
- London GM, Marchais SJ, Guérin AP, Boutouyrie P, Métivier F, de Vernejoul MC. Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1827–35.
- London GM, Marty C, Marchais SJ, Guérin AP, Métivier F, de Vernejoul MC. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1943–51.
- Martin KJ, Gonzalez EA. Prevention and control of phosphate retention / hyperphosphatemia in CKD-MBD: what is normal, when to start, and how to treat? *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:440–6.
- Meola M, Petrucci I, Barsotti I. Long-term treatment with cinacalcet and conventional therapy reduces parathyroid hyperplasia in severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:982–9.
- Moe S, Drüeke T, Cunninham J, *ym*. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945–63.
- Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, *ym*. Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int* 2005;67:760–71.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42 (4 Suppl 3):S1–201.
- Naves M, Rodríguez-García M, Díaz-López JB, Gómez-Alonso C, Cannata-Andía JB. Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures. *Osteoporosis* 2008;8:1161–6.
- Patel T, Singh A. Role of vitamin D in chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2009;29:113–21.
- Raggi P, Bellasi A, Ferramosca E, Islam T, Muntner P, Block GA. Association of pulse wave velocity with vascular and valvular calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;71:802–7.
- Sprague SM, Llach F, Amdahl M, Taccetta C, Battle D. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003;63:1483–90.
- Tamminen I, Kantola H, Kröger H. Luubiopsian histomorfometrinen tutkimus metabolisten luusairauksien diagnostiikassa. *Duodecim* 2007;123:2561–9.
- Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2005;112:2627–33.
- Toussaint N, Lau K, Polkinghorne K, Kerr P. Attenuation of aortic calcification with lanthanum carbonate versus calcium-based phosphate binders in haemodialysis: A pilot randomized controlled trial. *Nephrology* 2011;16:290–8.
- Wang M-C, Tsai WC, Chen JY, Huang JJ. Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005;45:494–501.
- Wilson P, Kauppila LI, O'Donnell C, *ym*. Abdominal aortic calcific deposits are an important predictor of vascular morbidity and mortality. *Circulation* 2001;103:1529–34.