

## Kuka sairastuu diabeettiseen nefropatiaan?

Diabeettisen nefropatian syntymekanismeja ei täysin tunneta, mutta suurimpiin riskitekijöihin kuuluvat diabeteksen pitkä kesto, pitkäaikainen huono glukoositasapaino, korkea verenpaine, rasva-aineenvaihdunnan häiriöt, tupakointi ja miessukupuoli. Viimeaikaisissa tutkimuksissa on havaittu myös lukuisia muita riskitekijöitä, kuten metabolinen oireyhtymä, insuliiniresistenssi ja krooninen lievä tulehdus. Perhetutkimusten mukaan diabeettisen nefropatian syntyyn vaikuttavat myös perinnölliset tekijät. Ehdokasgeeniaselman vahvimpiin löydöksiin kuuluu *EPO*-geeni ja kytkentäanalyyseissa *Nck1*-geeni. Koko genomin kattavassa tutkimuksessa (GWAS) on tunnistettu kaksi loppuvaiheen munuaistautiin liittyvää geenilokusta, *AFF3*-geeni ja kromosomissa 2 sijaitseva lokus *SP3*-geenin läheisyydessä. Diabeettinen nefropatia on monitekijäinen tauti, jonka syntymekanismien selvittäminen vaatii monitieteellisiä, laaja-alaisia tutkimuksia. Toistaiseksi ei voida ennustaa tarkasti, kuka sairastuu diabeettiseen nefropatiaan.

**Diabeettinen munuaistauti** (nefropatia) on monimuotoinen sairaus, joka etenee yleensä mikroalbuminuriasta makroalbuminurian kautta munuaisten vajaatoimintaan. Siihen liittyy moninkertainen sydän- ja verisuonisairauksien riski sekä kuolleisuusriski. Arviolta noin kolmasosalle tyypin 1 diabeetikoista ja 20–40 %:lle tyypin 2 diabeetikoista kehittyy diabeettinen nefropatia. Siihen sairastuneista noin puolelle kehittyy loppuvaiheen munuaistauti eli uremia. Loppuvaiheen munuaistautia sairastavilla tyypin 1 diabeetikoilla on todettu 18-kertainen riski kuolla ennenaikaisesti. Vastaavasti makroalbuminuriaa potevilla kuol-

leisuusriski on yhdeksänkertainen ja mikroalbuminurisilla potilailla kolminkertainen (1). Diabeettiselle nefropatialle on tyypillistä paheneva albuminuria, verenpaineen kohoaminen ja munuaistoiminnan (GFR) heikkeneminen. Suomen munuaistautirekisterin mukaan diabetes on yleisin uremian aktiivihoidon (dialyysi tai munuaissiirto) johtava syy Suomessa. Nefropatian ilmaantuvuus on suurimmillaan 15–20 diabetesvuoden kuluttua. Sen jälkeen ilmaantuvuus pienenee. Vain osa diabeetikoista on erityisen alttiita nefropatialle. Riskiin vaikuttavat sekä perintötekijät että ympäristö- ja elintapatekijät (**TAULUKKO**). Valtaosa ympäristö- ja elintapatekijöistä vaikuttaa myös muiden verenkiertoelimestön sairauksien kehittymiseen.

Nefropatian varhainen diagnosointi parantaa ennustetta. Interventiotutkimukset ovat osoittaneet nefropatian varhaisen toteamisen ja hoidon aloituksen selkeät hyödyt (Benedict, IRMA, RENAAL). Ensimmäinen diabeettisen nefropatian tunnistettava oire on mikroalbuminuria (20–200 µg/min yövirt-sasta, 30–300 mg/vuorokausivirtsasta tai albumiini-kreatiniinisuhde miehillä 2,5–25 mg/mmol ja naisilla 3,5–35 mg/mmol virtsan kertainäytteestä). Mikroalbuminuriaa suositellaankin mittaamaan tyypin 1 diabeetikoilla kerran vuodessa viiden sairastamisvuoden jälkeen ja tyypin 2 diabeetikoilla vuosittain heti diagnosoinnin jälkeen. Toisin kuin tyypin 2 diabeetikoilla, tyypin 1 diabeetikoilla munuaisten toiminta on useimmiten vielä normaali (GFR > 60 ml/min) mikroalbuminurian ilmaantuessa. Mikroalbuminuria ei ole pelkästään munuaistaudin riskitekijä vaan myös eräs vahvimista kardiovaskulaarisista riskitekijöistä. Sitä ei siis tule pelkästään mitata, vaan mahdolliseen positiiviseen löydökseen on myös reagoitava.

**TAULUKKO.** Diabeettisen nefropatian ympäristö- ja elintapatekijöitä.

Ympäristö- ja elintapatekijöitä
Ei-muokattavia
Miessukupuoli
Diabeteksen alkaminen 5–15-vuotiaana
Diabeteksen pitkä kesto
Ikä
Perheessä diabeettista nefropatiaa, tyyppin 2 diabetesta, verenpainetautia
Muokattavia
Huono glukoositasapaino
Korkea verenpaine
Huono rasvaprosentti
Tupakointi
Metabolinen oireyhtymä
Insuliiniresistenssi
Lievä tulehdus
Endotoksiinit
AGE-tuotteet
Matala-asteinen liikunta
Suolan käyttö

## Ympäristö- ja elintapatekijöiden merkitys nefropatian synnyssä

**Ikä, sukupuoli ja diabeteksen alkamisikä.** Ikä on tärkeä nefropatian riskitekijä, johon valitettavasti ei voida vaikuttaa. Terveenkin ihmisen munuaisfunktiot heikkenevät ja 40 ikävuoden jälkeen glomerulussuodoksen puhdistuma (GFR) pienenee noin 1 ml/min/v, kun taas hoitamattomassa munuaistaudissa pieneminen on tasoa 5–20 ml/min/v (kuva 1). Miehet ovat naisia alttiimpia nefropatialle. Nefropatiariski on suurin murrosikässä ja joitain vuosia ennen murrosikää sairastuneilla. Sen sijaan varhaislapsuudessa sairastuneilla riski on vähäisempi tai nefropatian ilmaantumiseen menee kauemmin. Myös aikuisena sairastuneiden riski murrosikässä sairastuneisiin verrattuna on pienentynyt. Syytä näihin eroihin ei tiedetä, mutta murrosiän hormonaalisilla muutoksilla lienee osuutta asiaan.

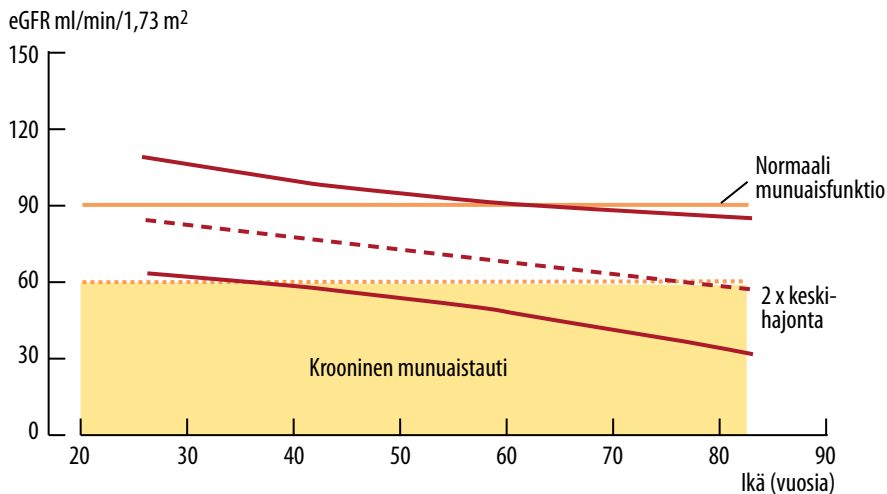
**Glukoositasapaino.** Kuten muidenkin diabeteksen liitännäissairauksien kohdalla, huonolla glukoositasapainolla on suurin merkitys diabeettisen nefropatian kehittymisessä.

dysvaltalaiseen DCCT-tutkimukseen, jossa tehostettu insuliinihoito pienensi nefropatian ilmaantuvuutta merkittävästi (59 %) kymmenen tutkimusvuoden aikana; intensiivisen hoidon ryhmässä HbA<sub>1c</sub> oli keskimäärin 7 %, kun se oli tavanomaisen hoidon ryhmässä 9 %. Intervention jälkeisessä EDIC-tutkimuksessa havaittiin, että aiemmin intensiivisessä hoidossa olleiden potilaiden komplikaatoriski pysyi pienempänä, vaikka ryhmien välinen HbA<sub>1c</sub>-taso oli myöhemmin tasaantunut. Syntyi käsite ”metabolinen muisti” (2), joka tarkoittaa, että diabeteksen ensimmäisten vuosien hyvällä hoitotasapainolla on pitkäkestoisia myönteisiä vaikutuksia liitännäissairauksien riskiin. Vastaavanlaisia tuloksia on saatu tyyppin 2 diabeetikoilla tehdyissä interventiotutkimuksissa (UKPDS, ADVANCE, ACCORD).

Mielenkiintoista on, että ei pelkästään absoluuttinen HbA<sub>1c</sub>-arvo, vaan myös sen vaihtelu on tärkeää. Potilaan HbA<sub>1c</sub>-arvon vaihtelu ennusti munuaistaudin progressiota ja kardiovaskulaaritapahtumia HbA<sub>1c</sub>:n keskiarvosta riippumatta (3).

**Verenpaine.** Jo varhain osoitettiin, että korkea verenpaine on merkittävä munuaistaudin riskitekijä ja että sen alentaminen parantaa ennustetta. Siksi verenpaineen normalisointi on diabeettisen nefropatian ehkäisy ja hoidon kulmakiviä. Ensimmäisessä suositellaan ACE:n estäjiä tai angiotensiinireseptorin (AT) salpaajia niiden munuaisia suojaavan vaikutuksen vuoksi. Useat lääketutkimukset (mm. Benedict, IRMA-2) ovat osoittaneet näiden lääkkeiden hyödyn nefropatian ehkäisyssä ja hoidossa. Lääkityksen aloitusta suositellaan jo mikroalbuminuriavaiheessa, vaikka verenpaine ei olisikaan kohonnut. Makroalbuminuriavaiheessa verenpaineen tavoitetaso on korkeintaan 130/80 mmHg tai korkeintaan 125/75 mmHg, jos proteinurian määrä ylittää määrän 1 g. RENAAL-tutkimuksessa AT-salpaaja losartaani vähensi makroalbuminuristen tyyppin 2 diabeetikoiden uremian riskiä 28 %. Näistä lääkkeistä on siis hyötyä kaikissa diabeettisen munuaistaudin vaiheissa (4).

**Rasvat.** Huono rasvaprosentti eli suuri triglyseridi- ja LDL-kolesterolipitoisuus sekä pieni HDL-pitoisuus altistaa munuaistaudille.



**KUVA 1.** Iän vaikutus munuaistoiminnan heikkenemiseen normaali-väestön naisilla (keskiarvo  $\pm$  2 x keskihajonta).

Veren rasvat ja lipoproteiinit ovat varsinkin normoalbuminurisilla tyyppin 1 diabetespotilailla hyvällä tasolla. HDL-kolesteroli saattaa olla jopa terveitä kontrolleja paremmalla tasolla. Poikkileikkaustutkimuksessa rasvaaineenvaihdunnan häiriöt olivat yhteydessä sekä lisääntyneeseen albumiinieritykseen että heikentyneeseen munuaiskerästen suodatusnopeuteen ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) ja seurantatutkimuksessa varsinkin korkeampi triglyseridipitoisuus ja apolipoproteiini B:n pitoisuus lisäsivät riskiä munuaistaudin etenemiselle (5). Kiinnostava havainto oli, että triglyseridipitoisuus lisäsi munuaistaudin riskiä jo huomattavasti pienemmällä tasolla kuin mitä on käytetty raja-arvona sydän- ja verisuonitautien hoitosuosituksissa (alle  $1,7 \text{ mmol/l}$ ). Onkin mahdollista, että tulevaisuudessa käytämme joillekin rasva-arvoille pienempää pitoisuussuositusta, kun tavoitteena on munuaistaudin progression hidastaminen. Koska diabeettiseen munuaistautiin liittyy huomattavasti lisääntynyt sydän- ja verisuonisairauksien riski ja kuolleisuusriski, kannattaa jo nefropatian varhaisvaiheessa pyrkiä mahdollisimman hyviin rasva-arvoihin. Statiinihoitoa suositellaankin jo mikroalbuminuriavaiheessa. Statiineilla on myös merkittäviä anti-inflammatorisia ominaisuuksia (6). Fibratienkin on ehdotettu pienentävän albumiini-kreatiniinisuhdetta tyyppin 2 diabeetikoilla FIELD-tutkimuksessa, mutta omassa

FIELD-aratutkimuksessa tästä ei ollut näyttöä (7, 8).

**Tupakointi.** Tupakoinnin ja munuaistoiminnan heikkenemisen välillä löytyy yksi harvoista lineaarisista suhteista lääketieteessä. Mitä runsaampaa tupakointi on, sitä nopeampaa on munuaistoiminnan heikkeneminen (9). Tupakoinnilla on riskiä lisäävä vaikutus sekä nefropatian alkamisprosessissa että etenemisessä. Miesten ja naisten välillä on kuitenkin eroa siinä, miten tupakoinnin lopetus vaikuttaa nefropatian etenemiseen. Tupakoinnin lopettaneilla miehillä mikroalbuminurian eteneminen makroalbuminuriaksi oli samalla tasolla tupakoimattomien kanssa. Sen sijaan naisilla tupakoinnin lopettaneilla oli edelleen suurentunut etenemisriski, joskin riski oli pienempi kuin tutkimushetkellä tupakoivilla. Havainto viittaa siihen, että erityisesti naisilla tupakointi jossakin elämänvaiheessa aiheuttaa palautumattomia muutoksia nefropatiariskiin (10).

**Ravintotekijät.** Kasvirasvojen ja kasvien suosimisella, kuitujen riittävällä saannilla sekä suolan ja alkoholin kohtuukäytöllä on suotuisia vaikutuksia sydän- ja verisuoniterveyteen niin diabeetikoilla kuin väestöllä yleensäkin. Täysviljavalmisteilla on todettu olevan anti-inflammatorisia ja oksidatiivista stressiä vähentäviä vaikutuksia, mitä kautta niillä voisi olla suotuisia vaikutuksia nefropatian suhteen (11). Vähärasvaisen ruoan on puolestaan todettu parantavan insuliiniherkkyyttä (12).

## YDINASIAIAT

- ▶▶ Diabeettinen nefropatia on tyypin 1 diabeteksen vakavimpia liittännäissairauksia.
- ▶▶ Sekä muokattavat ympäristö- ja elintapatekijät että perintötekijät vaikuttavat nefropatiariskiin.
- ▶▶ Nefropatiaa on mahdollista ehkäistä riskitekijöiden lääkehoidolla ja terveellisillä elämäntapa- valinnoilla.
- ▶▶ Jo mikroalbuminuriavaiheessa tulee aloittaa ACE- estäjä ja statiini.

Natriumin verenpainetta kohottavan vaikutuksen takia suositellaan suolan maltillista käyttöä (< 5 g/vrk). Suolan ja nefropatiariskin välinen suhde ei kuitenkaan ole lineaarinen. Suolan ja kuolleisuuden sekä loppuvaiheen munuaistaudin välillä on U:n muotoinen suhde. Tyypin 1 diabeetikoilla, joilla oli vähäisin natriumin eritysvirtsaan, oli suurin kuolleisuusriski ja loppuvaiheen munuaistauriski (13). Kuitenkin myös niillä, joilla natriumin eritysvirtsaan oli suurta, riski oli suurentunut.

AGE-tuotteita (advanced glycation end-products) muodostuu diabeetikoilla runsaasti suuren glukoosipitoisuuden vuoksi, mutta niitä saa myös ravinnosta kuten kolajuomista. Lisäksi niitä syntyy ruoanlaitossa, erityisesti grillatessa, käristettäessä ja paistettaessa. Pitkäkestoinen altistuminen AGE-tuotteille on yhteydessä liittännäissairauksien syntyyn, koska AGE-tuotteet vanhentavat kudoksia ennenaikaisesti. Kun AGE-tuotteita sitoutuu AGE-reseptoreihin (RAGE), voi syntyä krooniseen tulehdustilaan johtavia signaalikaskadeja. FinnDiane-tutkimuksessa todettiin RAGE:n liukoisen muodon sRAGE-tason korreloivan munuaistaudin etenemisen kanssa (14).

D-vitamiinilla voi olla tärkeä rooli nefropatian ehkäisyssä. Yleensä D-vitamiini yhdistetään luuston aineenvaihduntaan, mutta viime vuosina sen on havaittu olevan osatekijänä monissa kroonisissa sairauksissa ja tiloissa, jopa ylipainossa ja insuliiniresistenssissä. D-vi-

tamiinin puutoksen on havaittu myös lisäävän munuaistauriskia (15).

**Liikunta.** Liikunnan merkitys diabeettisten komplikaatioiden synnyssä on jäänyt varsin vähälle huomiolle. Olemme osoittaneet, että yllättäen jo mikroalbuminuriset potilaat liikkuvat vähemmän kuin potilaat, joilla on normaali albumiineritys (16). Seurantatutkimuksessa vähäinen liikunta ei ollut munuaistaudin riskitekijä. Sen sijaan liikunnan alhainen teho oli yhteydessä sekä munuaistaudin syntyyn että etenemiseen mikroalbuminurias- ta makroalbuminuriaan. Teho määriteltiin karkeasti hikoilun määrän ja hengästymisasteen mukaan (17). Tämän ilmiön mahdollinen mekanismi on vielä epäselvä, mutta liikunnalla on todettu olevan suotuisia vaikutuksia moniin tekijöihin, jotka ovat yhteydessä nefropatiaan. Liikunta parantaa insuliiniherkkyyttä ja endoteelifunktiota, laskee HbA<sub>1c</sub>-arvoja ja verenpainetta sekä parantaa rasva-arvoja.

**MBO ja insuliiniresistenssi.** Metabolinen oireyhtymä (MBO) liitetään usein tyypin 2 diabetekseen, mutta sitä esiintyy yllättävän paljon myös tyypin 1 diabeetikoilla. FinnDiane-tutkimuspotilaista noin 40 % täytti MBO:n kriteerit (18). MBO liittyi huonontuneeseen glukoositasapainoon ja insuliiniresistenssiin. MBO:n osuus kasvoi munuaistaudin vaikeusasteen lisääntyessä. Jos albumiineritys oli normaali, MBO:n osuus oli väestötason suuruusluokkaa. Vastaavasti loppuvaiheen munuaistautia sairastavista MBO:n osuus oli 68 %.

**Tulehdus.** On viitteitä siitä, että krooninen, lievä tulehdusreaktio voi liittyä nefropatian syntyyn (19). Seerumin sytokiinitasot ovat olleet suurentuneet potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt; muun muassa CRP-, IL-6- ja alfadefensiinipitoisuudet sekä mannaania sitovan lektiinin pitoisuudet olivat suurentuneet diabeetikoilla, joilla oli diabeettinen munuaistauti (20, 21, 22). Ei kuitenkaan tiedetä, mikä aiheuttaa nefropatiaa sairastavilla tulehduksen välittäjäaineiden suurentuneet pitoisuudet.

Alustavat tutkimukset ovat viitanneet siihen, että bakteeri-infektioilla saattaisi olla suurempi merkitys nefropatian kehittämisessä

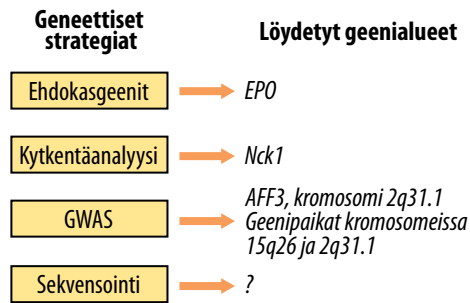
kuin on aiemmin ajateltu. Lipopolysakkaridit ovat gramnegatiivisten bakteerin ulkokalvon rakenneosasia ja LPS-molekyyliä käytetään aiheuttamaan munuaisvaurio koe-eläimillä. Seerumin LPS-aktiivisuus oli selvästi suurentunut niillä tyyppin 1 diabeetikoilla, joiden munuaistoiminta oli heikentynyt (23).

## Perimän merkitys nefropatian synnyssä

Joillekin diabeetikoille kehittyi diabeettisia komplikaatioita huolimatta hyvästä varhaisesta hoidosta (hyvä glukoosipitoisuus, verenpaine, veren rasva-arvot ja tupakoimattomuus). Toisaalta on diabeetikkoja, joille ei kehity komplikaatioita, vaikka kaikki riskitekijät olisi eliminoitu. Mahdollinen selitys ilmiöön on geneettinen alttius. Miten suuri painoarvo geneillä sitten on?

**Perhetutkimukset.** Periytyvyysaste tarkoittaa geneettisen muuntelun osuutta populaation kaikesta fenotyypisistä muuntelusta. Botnia-tutkimuksessa arvioitiin tyyppin 2 diabetekseen liittyvän albumiininerityksen periytyvyysasteen olevan noin 30 %. Samansuuruisen arvoon (27–31 %) päädyttiin myös yhdysvaltalaisen Joslinin klinikan aineistossa. Arviot GFR:n periytyvyysasteesta vaihtelevat välillä 33–75 %. Voimmekin todeta, että vähintään noin kolmasosa albumiininerityskyvyn ja GFR:n vaihtelusta on geneettistä (24).

Perimän merkitystä diabeettisen nefropatian synnyssä tukevat myös muut perhetutkimukset. Diabeettinen nefropatia kasautuu tiettyihin perheisiin (25). Seaquist ym. totesivat, että jos perheessä ensimmäisenä tyyppin 1 diabetekseen sairastuneella sisaruksella (indeksitapaus) oli nefropatia, toisen sisaruksen nefropatiariski oli huomattavasti suurempi (83 %), kuin tilanteissa, joissa indeksitapauksella oli normaali albumiininerityskyky (17 %). Myöhemmin on perhetutkimusten avulla pystytty laskemaan  $\lambda_s$ -arvo (sibling recurrence risk), joka kuvaa diabeettisen sisaruksen nefropatiariskiä verrattuna diabeetikkojen yleiseen nefropatiariskiin.  $\lambda_s$ -arvo diabeettiselle nefropatialle tyyppin 1 diabeetikoilla on 2,1–2,3 eli nefropatiaa sairastavan diabeetikon ssa-



**KUVA 2.** Diabeettiseen nefropatiaan liittyvät tärkeimmät geneettiset löydökset geenikartoitusstrategian mukaan.

ruksella on kaksinkertainen nefropatiariski muihin diabeetikoihin verrattuna (26, 27). On mielenkiintoista verrata tätä lukua muiden sairauksien  $\lambda_s$ -arvoihin. Esimerkiksi tyyppin 1 diabeteksessa  $\lambda_s$  on 15, tyyppin 2 diabeteksessa se on 3, ja yhden geenin aiheuttamassa kystisessä fibroosissa 500. Nefropatian pieni  $\lambda_s$ -arvo kertoo syyn siihen, miksi diabeettisen nefropatian geenien metsästys on osoittautunut äärimmäisen vaikeaksi.

Myös perheenjäsenten muut sairaudet, erityisesti verisuonisairastavuuteen liittyvät verenpainetauti, munuaistauti ja tyyppin 2 diabetes, lisäävät diabeettisen nefropatian riskiä (28, 29). FinnDiane-tutkimuksessa olemme lisäksi osoittaneet, että vanhempien (varsinkin äidin) tyyppin 1 diabetes lisää nefropatiariskiä diabeettisella lapsella (30). Tämä puoltaa teoriaa, jonka mukaan myös geenien aktivointiin ja passivointiin liittyvät epigeneettiset muutokset (perinnöllisen tiedon siirtoa jälkeläiselle ilman, että perinnöllinen tieto on koodattu DNA-sekvenssiin) voivat vaikuttaa diabeettisen nefropatian syntyyn.

Vaikka diabeettisen nefropatian perinnöllisyys on selvästi osoitettu, emme kuitenkaan vielä tiedä tarkalleen, miten nefropatia periytyy. Segregaatioanalyysien mukaan todennäköisintä on, että diabeettisen nefropatian periytyvyys on monimutkainen kokonaisuus. Periytyvyyttä selittävät useat eri geenit, joilla on erisuuruisia geenivaikutuksia, joita useat ympäristötekijät muokkaavat. Nefropatialle altistavat geenit ovat usein väestössä yleisiä, ja niiden yksittäinen vaikutus on varsin pieni.

**Geenitutkimukset.** Geenien metsästyksessä on ollut käytössä useita eri strategioita. Ehdo-  
kasgeenistrategialla on jo monien vuosien ajan yritetty paikallistaa geneettisiä markkereita diabeettiselle nefropatialle. Tällä strategialla tutkitaan tunnettuihin patogeneettisiin mekanismeihin liittyviä geenejä. Hiljattain yritimme toistaa tyyppin 1 diabeetikoista koostuvassa laajassa aineistossa tunnettuja ehdo-  
kasgeenilöydöksiä diabeettiselle nefropatialle. Ainoa löydös, joka oli toistettavissa tässä aineistossa, oli *EPO*-geeni (31), joka koodaa erytropoietiinihormonia.

Suomalaisista diabeetikkosaruspareista koostuvassa aineistossa, jossa vain toisella sisaruksella oli diabeettinen nefropatia, löydettiin kytkeäntä kromosomiin 3q22 (32). Tarkemmissa analyyseissä selvisi, että kyseessä mitä todennäköisimmin on *Nck1*-geenin virhe. *Nck1*-geenin proteiiniutuote on solunsisäinen adaptoriproteiini, joka säätelee aktiinin polymerisaatiota munuaiskerästen epiteelisoluissa (podosyyteissä). Lisäksi *Nck1*-geenin yhteisvaikutus podosyyttien solukalvon adheesio-  
proteiiniin (nefriiniin) kanssa on osoittautunut tärkeäksi korjausmekanismiksi podosyyttivauriossa. Parhailaan kehitetään eläinmalleja, joissa kyseistä geenivirhettä tutkitaan tarkemmin.

Laajassa GWAS-tutkimuksessa (genomin laajuinen assosiaatioanalyysi) olemme tähän mennessä tunnistaneet kaksi geenipaikkaa, jotka liittyvät loppuvaiheen munuaistautiriskiin; *AFF3*-geenin ja tunnettujen geenien välissä sijaitsevan geenipaikan kromosomissa 15q26. Funktionaalisten tutkimusten mukaan *AFF3*-geeni voisi vaikuttaa munuaistiehyiden sidekudustumiseen TGF- $\beta$ 1-välittäjäaineen kautta (33). Mielenkiintoinen geenilöydös FinnDiane-tutkimuksessa oli kromosomissa 2q31.1 sijaitseva geenipaikka, joka lisää loppuvaiheen munuaistautiriskiä naisilla mutta ei miehillä. Geenipaikka on *SP3*-geenin läheisyydessä. *SP3*-geeni koodaa transkriptiotekijää, jolla on suora yhteisvaikutus estrogeenireseptorialfan kanssa. Lisäksi se säätelee sellaisten geenien ilmentymistä, jotka liittyvät munuaiskerästen toimintaan ja diabeettisen nefropatian syntyyn. Muitakin geenivaihtoehtoja

1258 tälle geenipaikalle tosin löytyy (34).

Kun tutkittavat potilasaineistot kasvavat, seuraava askel voisi olla tarkempi ympäristön ja geenien yhteisvaikutusten tutkiminen. Kun saamme enemmän sellaista aineistoa, jossa on selvitetty kaikkien proteiineja koodaavien alueiden emäsjärjestys tai koko perimän emäsjärjestys, siirrymme vähitellen tutkimaan yhä harvinaisempien geenivarianttien (yleisyys < 5 %) merkitystä.

## Lopuksi

Osa ympäristötekijöistä on aitoja ympäristötekijöitä kuten tupakointi, liikunta ja ravinto. Sen sijaan moni ympäristötekijä, kuten verenpaine ja rasva-aineet, ovat itsessään geneettisen säätelyn alaisia. Yllättäen glukoositasapainokaan ei välttämättä ole puhtaasti ulkoinen tekijä. Siihen voi kyllä itse vaikuttaa, mutta joskus hyvän tasapainon saavuttaminen on äärimmäisen vaikeaa. HbA<sub>1c</sub>:n periytyvyysastetta selvittävässä kaksostutkimuksessa havaittiin, että geneettiset tekijät selittivät HbA<sub>1c</sub>:n vaihtelusta 62 % (35).

On vaikeaa sanoa tarkasti, kenelle kehittyy diabeettinen nefropatia. Vahvasti yleistäen voimme kuitenkin ennustaa, että sairastuva potilas on useammin mies, jolla on sukurasite, joka polttaa tupakkaa, joka liikkuu vähän ja jolla on huono glukoositasapaino. ■

**CAROL FORSBLOM, vanhempi tutkija**  
Folkhälsan, FinnDiane-tutkimus

**VALMA HARJUTSALO, vanhempi tutkija**  
Folkhälsan, FinnDiane-tutkimus  
THL, diabeteksen ehkäisyn yksikkö

**PER-HENRIK GROOP, nefrologian professori, osastonylilääkäri**  
HYKS, nefrologian klinikka  
Folkhälsan, FinnDiane-tutkimus

## SIDONNAISUDET

**Carol Forsblom:** Apuraha (Folkhälsan Research Foundation, Wilhelm and Else Stockmann Foundation and Liv och Hälsa Foundation)

**Valma Harjutsalo:** Apuraha (Folkhälsan Research Foundation, Wilhelm and Else Stockmann Foundation and Liv och Hälsa Foundation)

**Per-Henrik Groop:** Asiantuntijapalkkio (Abbott, Boehringer Ingelheim, Cebix, Eli Lilly, Novartis), luentopalkkio (Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Genzyme, MSD, Novartis, Novo Nordisk Oy)



## KIRJALLISUUTTA

1. Groop PH, Thomas MC, Moran JL, ym. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. *Diabetes* 2009;58:1651-8.
2. Brownlee M. Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care* 1992;15:1835-43.
3. Wadén J, Forsblom C, Thorn LM, ym. A1C variability predicts incident cardiovascular events, microalbuminuria, and overt diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 2009;58:2649-55.
4. Hovind P, Tarnow L, Parving HH. Remission and regression of diabetic nephropathy. *Curr Hypertens Rep* 2004;6:377-82.
5. Tolonen N, Forsblom C, Thorn L, ym. Relationship between lipid profiles and kidney function in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2008;51:12-20.
6. Stenvinkel P, Andersson P, Wang T, ym. Do ACE-inhibitors suppress tumour necrosis factor-alpha production in advanced renal failure? *J Intern Med* 1999;246:503-7.
7. Davis TM, Ting R, Best JD, ym. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia* 2011; 54:280-90.
8. Forsblom C, Hiukka A, Leinonen ES, Sundvall J, Groop PH, Taskinen MR. Effects of long-term fenofibrate treatment on markers of renal function in type 2 diabetes. The FIELD Helsinki substudy. *Diabetes Care* 2010; 33:215-20.
9. Sawicki PT, Didjurgeit U, Mühlhauser I, Bender R, Heinemann L, Berger M. Smoking is associated with progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1994;17:126-31.
10. Feodoroff M, Harjutsalo V, Forsblom C, ym. Smoking and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. The 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). EASD Barcelona, Espanja 23.-27.9.2013.
11. Jacobs DR Jr, Andersen LF, Blomhoff R. Whole-grain consumption is associated with a reduced risk of noncardiovascular, noncancer death attributed to inflammatory diseases in the Iowa Women's Health Study. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1606-14.
12. Rosenfalck AM, Almdal T, Viggers L, Madsbad S, Hilsted J. A low-fat diet improves peripheral insulin sensitivity in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2006;23:384-92.
13. Thomas MC, Moran J, Forsblom C, ym. The association between dietary sodium intake, ESRD, and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:861-6.
14. Thomas MC, Söderlund J, Lehto M, ym. Soluble receptor for AGE (RAGE) is a novel independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2011;54:2669-77.
15. LaClair RE, Hellman RN, Karp SL, ym. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis* 2005;45:1026-33.
16. Wadén J, Forsblom C, Thorn LM, ym. Physical activity and diabetes complications in patients with type 1 diabetes: the Finnish Diabetic Nephropathy (FinnDiane) Study. *Diabetes Care* 2008;31:230-2.
17. Tikkanen HK, Wadén J, Forsblom C, ym. Intensity of physical activity predicts the development and progression of diabetic nephropathy. *International Diabetes Federation (IDF) abstract* 2013.
18. Thorn LM, Forsblom C, Fagerudd J, ym. Metabolic syndrome in type 1 diabetes: association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane study). *Diabetes Care* 2005;28:2019-24.
19. Schalkwijk CG, Poland DC, van Dijk W, ym. Plasma concentration of C-reactive protein is increased in type 1 diabetic patients without clinical macroangiopathy and correlates with markers of endothelial dysfunction: evidence for chronic inflammation. *Diabetologia* 1999;42:351-7.
20. Saraheimo M, Teppo AM, Forsblom C, Fagerudd J, Groop PH. Diabetic nephropathy is associated low-grade inflammation in Type 1 diabetic patients. *Diabetologia* 2003;46: 1402-7.
21. Saraheimo M, Forsblom C, Hansen TK, ym. Increased levels of mannan-binding lectin in type 1 diabetic patients with incipient and overt nephropathy. *Diabetologia* 2005;48:198-202.
22. Saraheimo M, Forsblom C, Pettersson-Fernholm K, ym. Increased levels of alpha-defensin (-1, -2 and -3) in type 1 diabetic patients with nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:914-8.
23. Nymark M, Pussinen PJ, Tuomainen AM, ym. Serum lipopolysaccharide activity is associated with the progression of kidney disease in Finnish patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1689-93.
24. Freedman BI, Bostrom M, Daeiagh P, Bowden DW. Genetic factors in diabetic nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2: 1306-16.
25. Seaquist ER, Goetz FC, Rich SS, Barbosa J. Familial clustering of diabetic kidney disease: evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1989;320:1161-5.
26. Quinn M, Angelico MC, Warram JH, Krolewski AS. Familial factors determine the development of diabetic nephropathy in patients with IDDM. *Diabetologia* 1996;39: 940-5.
27. Harjutsalo V, Katoh S, Sarti C, Tajima N, Tuomilehto J. Population-based assessment of familial clustering of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53: 2449-54.
28. Viberti GC, Keen H, Wiseman MJ. Raised arterial pressure in parents of proteinuric insulin dependent diabetics. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295:515-7.
29. Fagerudd JA, Pettersson-Fernholm KJ, Grönhagen-Riska C, Groop PH. The impact of a family history of type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus on the risk of diabetic nephropathy in patients with type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42:519-26.
30. Thorn LM, Forsblom C, Fagerudd J, ym. Clustering of risk factors in parents of patients with type 1 diabetes and nephropathy. *Diabetes Care* 2007;30:1162-7.
31. Williams WW, Salem RM, McKnight AJ, ym. Association testing of previously reported variants in a large case-control meta-analysis of diabetic nephropathy. *Diabetes* 2012;61:2187-94.
32. Sandholm N, Salem RM, McKnight AJ, ym. New susceptibility loci associated with kidney disease in type 1 diabetes. *PLoS Genet* 2012;8:e1002921.
33. Sandholm N, McKnight AJ, Salem RM, ym. Chromosome 2q31.1 associates with ESRD in women with type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1537-43.
34. Snieder H, Sawtell PA, Ross L, Walker J, Spector TD, Leslie RD. HbA(1c) levels are genetically determined even in type 1 diabetes: evidence from healthy and diabetic twins. *Diabetes* 2001;50:2858-63.

## Summary

### Who will develop diabetic nephropathy?

While the pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy are not fully known, the greatest risk factors include long duration of diabetes, prolonged poor glucose homeostasis, hypertension, lipid disorders, smoking and male gender. According to family studies, the development of diabetic nephropathy is also influenced by hereditary factors. Two gene loci associated with end-stage nephropathy have been identified in a genome-wide study. Diabetic nephropathy is a multifactorial disease, whereby elucidation of its pathogenetic of mechanisms requires extensive multidisciplinary studies. For the present it cannot be precisely predicted who will develop diabetic nephropathy.