

Sanna Lehtonen ja Per-Henrik Groop

## Miten diabeettinen munuaistauti syntyy?

Diabeettinen munuaistauti kehittyy jopa joka toiselle diabetesta sairastavalle. Siihen liittyy suurentunut riski sairastua sekä kuolla sydän- ja verisuonitauteihin. Diabeettisen munuaistaudin syntyyn vaikuttavat sekä ympäristökijät että geneettinen alttius. Suurentunut verenglukoosipitoisuus, epäedulliset rasva-arvot ja korkea verenpaine johtavat moniin solutason muutoksiin, jotka vaikuttavat sairauden kehittymiseen ja etenemiseen. Näihin kuuluvat muun muassa insuliiniresistenssi, lievä tulehdus, hypoksia, oksidatiivinen stressi, lipotoksisuus, endoplasmakalvoston stressi ja epigeneettiset muutokset. Diabeettiselle munuaistaudille ei ole kohdennettua hoitoa eikä sen syntymistä voida estää, mutta useat jo käytössä olevat lääkkeet hidastavat sen etenemistä. Monet molekulaariset mekanismit ja signaalintikaskadit liittyvät sairauden kulkuun. Niiden tarkempi ymmärtäminen luo mahdollisuuksia kehittää räätälöityjä, munuaistautiin kohdennettuja hoitoja.

**D**iabetesta sairastaa yli 463 miljoonaa ihmistä, ja määrän on arveltu suurenevan 700 miljoonaan vuoteen 2045 mennessä (1). Sairastuneiden määrän lisääntyessä myös diabeteksen munuaiskomplikaatioiden määrä on lisääntynyt (2). Munuaistauti kehittyy noin 30 %:lle tyyppin 1 ja jopa 50 %:lle tyyppin 2 diabetesta sairastavista (3). Diabeettiseen munuaistautiin liittyy suurentunut riski sairastua ja kuolla sydän- ja verisuonitauteihin (3–5).

Diabeettisen munuaistaudin varhaisimpia mitattavissa olevia tunnusmerkkejä ovat suurentunut albumiinineritys virtsaan ja glomerulusten suodatusnopeuden (GFR) hidastuminen. Kun virtsan albumiinin ja kreatiniinin suhde ylittää 30 mg/g (tai albumiinia erittyä virtsaan yli 30 mg päivässä), arvioitu GFR alittaa 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tai nämä molemmat kriteerit täytyvät, kyseessä on diabeettinen munuaistauti (3).

Pelkkä GFR:n hidastuminen ilman albuminuriaa on yleisempää tyyppin 2 kuin tyyppin 1 diabetesta sairastavilla (20 % vs 2 %) (6). Tämä johtuu tyyppin 2 diabeteksen munuaistaudin monitaustaisuudesta: munuaistaudin syntyyn voivat vaikuttaa muun muassa ikääntyminen, korkea verenpaine ja ylipaino. Sairauden edetessä albuminuria saattaa lisääntyä, verenpaine

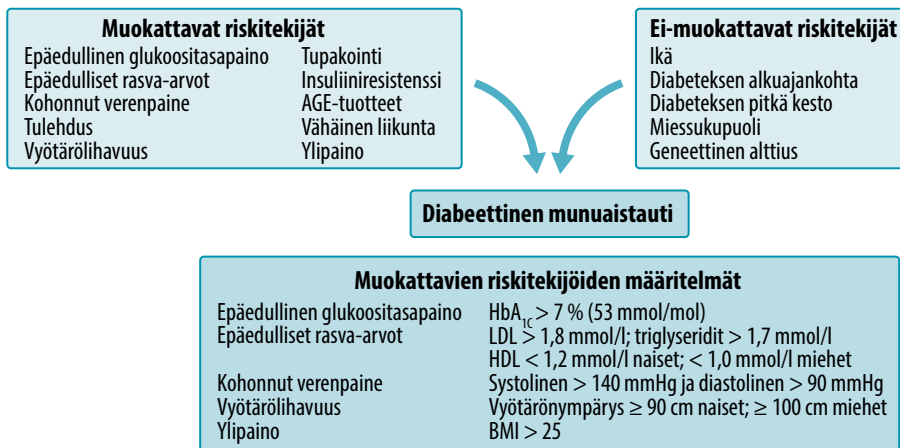
nousee ja munuaisten suodatus toiminta heikkenee. Vakavimmillaan sairaus voi kehittyä loppuvaiheen munuaistaudiksi, joka vaatii dialyysihoidoa tai munuaissiirteeseen.

Tyyppin 1 diabeteksen yhteydessä munuaistaudin ilmaantuvuus on suurimmillaan noin 15–20 sairastamisvuoden kuluttua. Tyyppin 2 diabetesta sairastaville munuaistauti on saatantunut kehittyä jo ennen kuin diabetes on diagnosoitu, mikä korostaa varhaisen diagnoosoinnin merkitystä munuaistaudin kehittymisen estämisessä (2).

Riskiin sairastua diabeettiseen munuaistautiin vaikuttavat niin ympäristökijät ja elintavat kuin geeniperimäkin. Taudin monimuotoisuuden vuoksi on vaikeaa arvioida, kuka sairastuu. Munuaistaudille ei ole kohdistettua hoitoakaan. Tärkeä tavoite onkin kehittää hoitoja juuri munuaistautiin, ja tien tähän avaa taudin syntymekanismien tarkempi tunteminen.

### Diabeettisen munuaistaudin riskitekijät

Diabeettisen munuaistaudin syntyyn vaikuttavat muokattavat ja ei-muokattavat riskitekijät (KUVA 1) (7,11). Muokattavista riskitekijöistä keskeisiä ovat glukoositasapaino, epäedulliset



**KUVA 1.** Diabeettisen munuaistaudin syntyyn vaikuttavat muokattavat ja ei-muokattavat riskitekijät. Muokattavien riskitekijöiden määritelmät pohjautuvat Käypä hoito -suositukseen (7–11).

AGE = liikaglykosyloituneet molekyylit (advanced glycation endproducts);  $HbA_{1c}$  = glykosyloituneen hemoglobiinin pitoisuus; HDL = high density lipoprotein -pitoisuus; LDL = low density lipoprotein -pitoisuus

rasva-arvot sekä kohonnut verenpaine (KUVA 1) (7–11).  $HbA_{1c}$ -arvo ja etenkin sen vaihtelu sekä suurentuneet LDL-kolesteroli- ja triglyseridipitoisuudet vaikuttavat merkittävästi diabeettisen munuaistaudin kehittymiseen (12,13). Verenpaineen alentaminen on keskeistä, sillä korkea verenpaine lisää munuaistautiriskiä ja munuaistauti puolestaan nostaa verenpainetta.

Muita muokattavissa olevia riskitekijöitä ovat pitkäaikainen lievä tulehdus (herkkä CRP-määritys), insuliiniresistenssi, tupakointi, liikaglykosyloituneet molekyylit (advanced glycosylation end-products, AGE), vähäinen intensiivinen liikunta, vyötärölihavuus ja ylipaino (3). Elintapamuutoksilla voidaankin vähentää riskiä sairastua diabeettiseen munuaistautiin. Ei-muokattavia riskitekijöitä ovat ikä, diabeteksen alkuaikajakohta ja pitkä kesto sekä miessukupuoli (3).

Edellä mainituilla riskitekijöillä ei voida täysin selittää diabeettisen munuaistaudin syntyä. On arvioitu, että noin kolmanneksella diabeettista munuaistautia sairastavista munuaismuutokset pohjautuvat geneettiseen alttiuteen (14). Se ei yksin johda diabeettiseen munuaistautiin, vaan taudin syntyyn johtavat useiden geenien yhteisvaikutukset yhdessä ympäristötekijöiden kanssa.

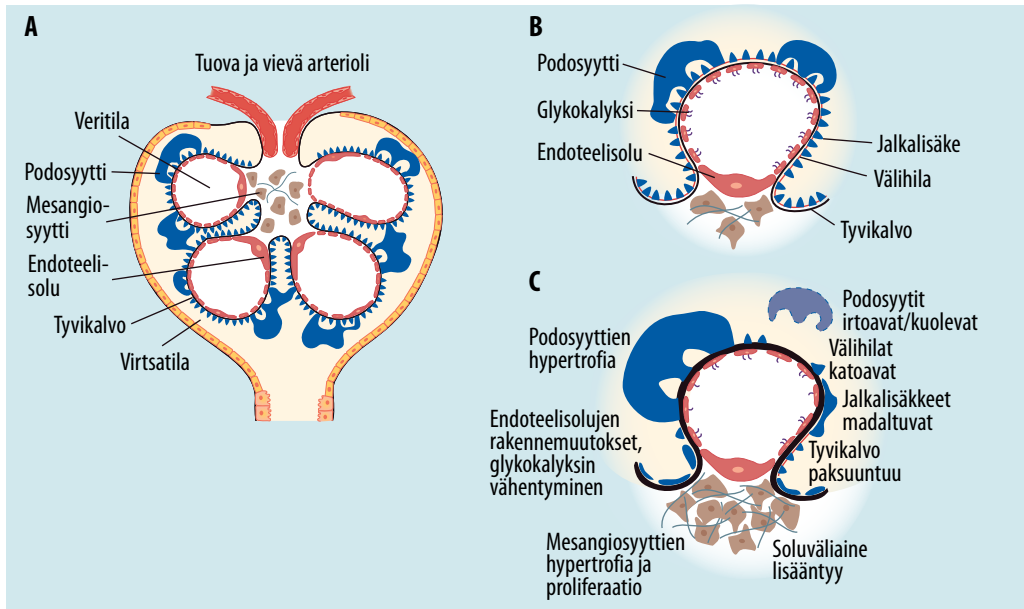
Laajat koko genomien kattavat tutkimukset

ovat osoittaneet sekä altistavia että suojaavia munuaistaudin assosiaatioita useisiin kromosomilokuksiin. Esimerkiksi proteiinikinaasi C:n kahden isoformin on osoitettu liittyvän diabeettiseen munuaistautiin, mikä tukee aiempia havaintoja proteiinikinaasi C:n merkityksestä diabeettisen munuaistaudin synnyssä (15).

Munuaiskeräsen tyyppin IV kollageenin alfa-3-alayksikön (*COL4A3*) geenivariantin kantajien munuaiskeräsen tyvikalvon on havaittu olevan ohuempi jo ennen diabeettisen munuaistaudin diagnosointia ja mutaation suojaavan heitä munuaiskomplikaatiolta (16). Myös epigeneettiset muutokset eli DNA:n muutokset ilman sekvenssi-poikkeamia vaikuttavat taudin syntyyn liittyvien geenien toimintaan (17).

## Diabeettisen munuaistaudin histologiset muutokset

Diabeettisessa munuaistaudissa muutoksia havaitaan koko nefronin alueella niin munaiskeräisissä ja munuaistiehyissä kuin välikuloksessa ja verisuonissakin (18). Valomikroskooppilla havaittavia muutoksia ovat lisääntynyt mesangiaalinen soluväliaine, joka voi sairauden edetessä muuttua nodulaariseksi (Kimmelsiel–Wilsonin vaurio), podosyyttien (munuais-



**KUVA 2.** Munuaiskeräsen rakenne ja siinä diabeettisen munuaistaudin yhteydessä havaittavat muutokset. **A)** Munuaiskeräsen kolme keskeistä solutyyppiä ovat podosyytit, mesangiosyytit ja endoteelisolut. Munuaiskeräsessä plasman vesi ja pienet molekyylit suodattuvat veritilasta virtsatilaan. **B)** Plasman suodatuksesta vastaavat reiälliset endoteelisolut, tyvikalvo ja podosyyttien jalkalisäkkeet sekä niitä yhdistävät soluvälihiiliset, välihiilat. **C)** Diabeettisen munuaistaudin rakenteellisia muutoksia havaitaan tyvikalvossa ja kaikissa munuaiskeräsen solutyypeissä. Taudin ensimmäinen rakenteellinen muutos munuaiskeräsessä on elektronimikroskoopilla havaittava munuaiskeräsen tyvikalvon paksuuntuminen. Podosyyttien jalkalisäkkeet madaltuvat ja jalkalisäkkeitä yhdistävät välihiilat harvenevat. Endoteelisoluissa havaitaan rakenteellisia muutoksia, ja niiden glykokalyksin määrä vähenee. Lisäksi mesangiaali alueen soluväliaine lisääntyy.

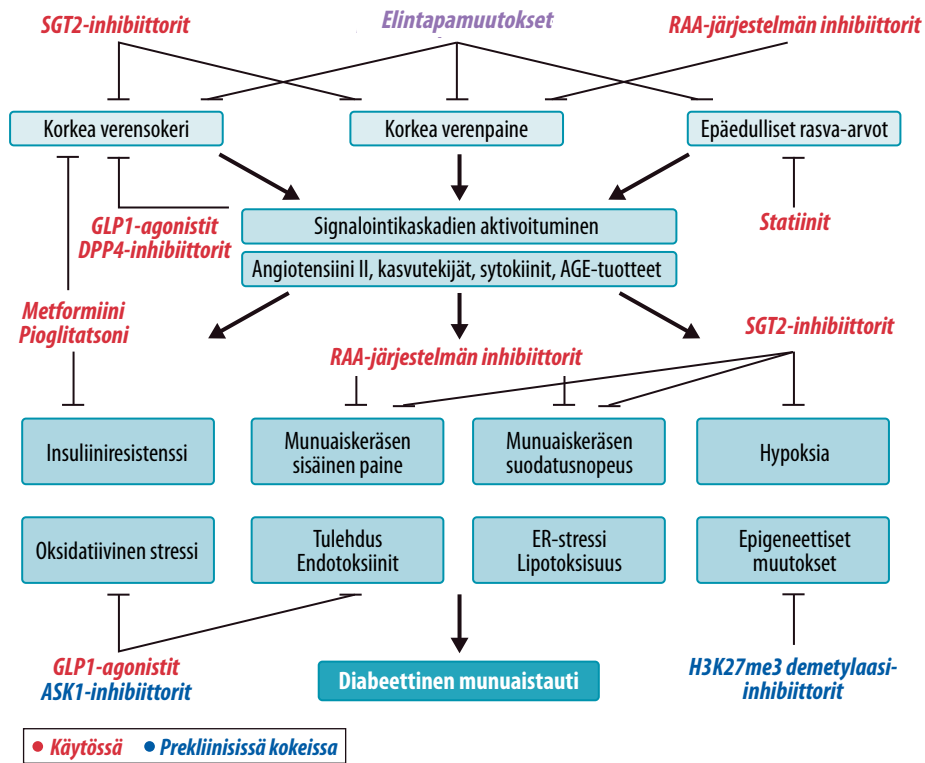
keräsen epiteelisolujen) määrän vähentyminen ja jäljelle jääneiden podosyyttien hypertrofia (KUVA 2). Munuaiskeräsen tuovan ja vievän pikkuvaltimon seinämät voivat paksuuntua (arterioliin hyalinoosi), ja lisäksi saattaa esiintyä välikudoksen fibroosia ja munuaistiehyiden atrofiaa.

Varhainen, elektronimikroskoopilla havaittava rakenteellinen muutos on munuaiskeräsen tyvikalvon paksuuntuminen, ja muutoksia havaitaan myös podosyyteissä ja endoteelisoluissa (KUVA 2). Diabeettinen munuaistauti voidaan luokitella munuaiskeräsmuutosten perusteella (18). Suomessa munuaisbiopsioihin on suhtauduttu pidättyväisesti, koska biopsiatulos ei ole vaikuttanut hoitoon. Munuaisbiopsioita kannattaisi kuitenkin ottaa, sillä niiden analysointi voisi täsmentää diagnosoitua, avartaa tietämystämme taudin syntymekanismista ja siten edesauttaa merkkiaineiden löytämistä ja räätälöityjen hoitojen kehittämistä.

## Diabeettisen munuaistaudin syntyyn vaikuttavat molekulaariset mekanismit

Useat eri solutason mekanismit ja molekulaariset tekijät vaikuttavat albuminurian ja diabeettisen munuaistaudin syntyyn. Syntymekanismien tutkimus on keskittynyt pitkälti munuaiskeräsiin ja podosyytteihin, mutta tutkimukset korostavat myös munuaistiehytymuutosten ja etenkin proksimaalisten tiehyiden muutosten merkitystä (19).

Suurentunut verengluukoosipitoisuus, epäedulliset rasva-arvot ja kohonnut verenpaine johtavat moniin solutason muutoksiin, esimerkiksi insuliiniresistenssiin, lipotoksisuuteen, tulehdukseen, oksidatiiviseen stressiin, endoplasmakalvoston stressiin ja epigeneettisiin muutoksiin (KUVA 3). Nämä puolestaan johtavat muutoksiin munuaiskerästen ja munuaistiehyiden rakenteessa sekä toiminnassa. Keskeisiä



**KUVA 3.** Diabeettisen munuaistaudin syntyyn liittyvät mekanismit ja käytössä tai prekliinisissä kokeissa olevat lääkkeet.

AGE = liikaglykosyloituneet molekyylit (advanced glycation endproducts); ASK1 = apoptoosisignaalia säätelevä kinaasi 1; DPP4 = dipeptidyylipeptidaasi 4; ER = endoplasmakalvosto; GLP-1 = glukagoninkaltainen peptidi 1; RAA-järjestelmä = reniini angiotensiini-aldosteronijärjestelmä; SGLT2 = natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2

ovat myös munuaisen eri solutyypin, kuten podosyyttien ja endoteelisolujen väliset vuorovaikutukset (20). Edellä mainittuihin tekijöihin liittyy mekanismeja, joihin vaikuttaminen voisi estää taudin syntymistä ja etenemistä.

**Suurentunut verengluukoosipitoisuus** yhdessä korkean verenpaineen kanssa vaikuttaa monella eri tavalla munuaisen suodatustoimintaan (21,22). Suurentunut verengluukoosipitoisuus aktivoi reniini-angiotensiini-aldosteroni (RAA) -järjestelmää munuaisessa ja lisää angiotensiini II:n määrää. Tämä johtaa oksidatiivisen stressin lisääntymiseen. Suurentunut verengluukoosipitoisuus myös lisää solunsisäisten liikaglykosyloituneiden molekyylien määrää ja aktivoi mesangiosyytit tuottamaan transformoivaa kasvutekijä beetaa (TGF-β).

Kaikki nämä tekijät lisäävät podosyyttien apoptoosia eli ohjelmoitunutta solukuolemaa

(21,22). Apoptoosin lisäksi podosyytit saattavat irrota tyvikalvosta tai kuolla muiden mekanismien välityksellä (23). Podosyytit ovat pitkälle erilaistuneita, jakautumiskyvyttömiä soluja, ja podosyyttihävikki johtaa jäljelle jääneiden solujen hypertrofiaan. Tämä kompensoi podosyyttihävikkiä, mutta podosyyttien määrän vähentyminen yli 40 %:lla johtaa albuminurian kehittymiseen (24). Vastikään on osoitettu, että metformiinia saavien tyypin 2 diabetespotilaiden podosyyttihävikki on vähäisempää kuin muuta lääkitystä saavien (25).

Keskeistä munuaisvaurion synnystä on podosyyttien vuorovaikutus munuaiskeräsen endoteelisolujen kanssa. Suurentunut verengluukoosipitoisuus aktivoi podosyyttejä tuottamaan vaskulaarisen endoteeliskasvutekijän isoformi A:ta (VEGF-A), jonka reseptori ilmenee endoteelisoluissa (26). VEGF-A:n estämisen

on osoitettu vähentävän diabeettista munuaisvauriota kokeellisissa diabetesmallissa. Ihmisten osalta VEGF-A:han kohdennetut lääkeinterventiot ovat kuitenkin osoittautuneet haastaviksi, sillä myös liian vähäinen määrä VEGF-A:ta haittaa munuaisten toimintaa (26,27).

**Lipotoksisuus.** Suurentunut verenglukosipitoisuus edistää rasvahappojen ja triglyseridien synteisiä ja kertymistä muihin kudoksiin kuin rasvakudokseen (lipotoksisuus). Myös munuaisessa on osoitettu lipidien kertymistä munuaiskeräsiin ja munuaistiehyisiin diabeettisen munuaistaudin yhteydessä (28). Lipidien kertyminen podosyytteihin johtaa näiden toimintahäiriöön ja apoptoosiin. Lipotoksisuus yhdessä ateroskleroosin kanssa lisää munuaistaudin etenemistä ja kuolleisuutta siihen, mikä vuoksi statiinien käyttöä hoidossa suositellaan (29,30).

**Lievä tulehdus ja endotoksiinit.** Lievä tulehdus edistää diabeettisen munuaistaudin syntymistä. Useat tekijät, kuten suurentunut verenglukosipitoisuus, liikaglykolyoituneet molekyylit, oksidatiivinen stressi ja epäterveellinen ruokavalio lisäävät munuaiskudoksen tulehdusta, ja myös munuaisessa havaitun lipotoksisuuden on osoitettu korreloivan tulehduksen ja heikentyneen munuaisten toiminnan kanssa (28,31). Useiden eri signaalintikaskadien, esimerkiksi tumatekijä  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) -kaskadin, aktivoituminen vaikuttaa tulehdukseen liittyvien sytokiinien, kuten interleukiinien 1 ja 6 (IL-1 ja -6) sekä tuumorinekroositekijä alfan (TNF- $\alpha$ ) ja TGF- $\beta$ :n tuotantoon.

Uusi, mielenkiintoinen munuaiskudoksen tulehdukseen vaikuttava kohdemolekyylillä on apoptoosisignaalia säätelevä kinaasi 1 (ASK1). Se säätelee oksidatiivisen stressin indusoimaa apoptoosia, tulehdusta ja fibroosia, ja ASK1:n estäjä on jo osoitettu suojaavan munuaisia kokeellisissa diabetesmallissa (32).

Myös suoliston tulehdus ja suurentunut seerumin endotoksiinipitoisuus vaikuttavat diabeettisen munuaistaudin etenemiseen. On havaittu, että suoliston gramnegatiivisten bakteereiden tuottamien lipopolysakkaridien aktiivisuus seerumissa liittyy tyyppin 1 diabetesta sairastavien diabeettisen munuaistaudin etenemiseen (33). Näiden henkilöiden uloste-

## Ydinasiat

- ▶ Diabeettisen munuaistaudin syntyyn vaikuttavat sekä ympäristötekijät että geneettinen alttius.
- ▶ Useat molekulaariset mekanismit vaikuttavat diabeettisen munuaistaudin syntyyn ja etenemiseen.
- ▶ Vakava insuliiniresistenssi merkitsee suurta riskiä sairastua diabeettiseen munuaistautiin.
- ▶ SGLT2:n estäjien on osoitettu suojaavan munuaisia.
- ▶ Mekanismin tutkiminen on nostanut esiin uusia interventiokohteita, kuten epigeneettiset mekanismit.

sa niin ohutsuolen alkalinen fosfataasi (IAP) -entsyymiin, joka säätelee lipidien kuljetusta ja tulehdusta, kuin immunoglobuliini A:n (IgA) määrä oli pienentynyt (34). Suun kautta annettu IAP lisäsi rasvaruokavaliolla ruokitettujen hiirten ohutsuolen IgA-pitoisuutta. Näin IAP:n ottaminen suun kautta saattaisi vähentää tulehdusta tyyppin 1 diabetespotilaiden ohutsuolessa ja siten estää taudin etenemistä (34).

**Hypoksia.** Kokeellisen hypoksiamallin perusteella munuaiskudoksen hypoksia, riippumatta suurentuneesta verenglukosipitoisuudesta tai oksidatiivisesta stressistä, indusoi nefropatiaa (35). Munuaisydin (medulla renalis) on erityisen herkkä hypoksian vaikutukselle. Diabeteksen yhteydessä proksimaalisen tiehyen natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiinin (SGLT) aktiivisuus lisääntyy diabeteksestä aiheutuvan lisääntyneen verenkierron ja hyperfiltraation seurauksena (36). Natriumionien ja glukoosin reabsorptio lisääntyy, mikä lisää hapenkulutusta ja voi aiheuttaa tiehyen hypoksiaa (36). Proksimaalisen tiehyen vaurio voi johtaa väliekudoksen fibroosiin ja glomeruloskleroosiin (19). SGLT2:n estäjät estävät glukoosin ja natriumin reabsorptiota ja siten vähentävät proksimaalisten tiehyiden hapentarvetta sekä suojaavat munuaisvauriolta (36).

**Endoplasmakalvoston stressiin** liittyvät tekijät voivat suojata soluja. Jatkuessaan tämä stressi voi kuitenkin olla toksista soluille (37). Suurentunut verengluukoosin ja vapaiden rasvahappojen pitoisuus sekä liikaglykosyloituneet molekyylit voivat johtaa endoplasmakalvoston stressiin, ja sen lisääntymistä munuaisissa onkin havaittu niin kokeellisissa diabetesmalleissa kuin tyyppin 2 diabetespotilaillakin (37,38). Endoplasmakalvoston stressiä on todettu sekä munuaiskeräsen eri solutyypeissä että proksimaalisissa munuaistiehyissä, ja sen on havaittu johtavan solunulkoisen väliaineen tuotannon ja apoptoosin lisääntymiseen (38).

**Epigeneettiset muutokset.** Ympäristötekijät vaikuttavat diabetekseen liittyvien geenien luentaan epigeneettisten säätelymekanismien, kuten DNA-metylaation, kromatiinin histonimuutosten ja ei-koodaavien RNA:iden kautta. Epigeneettiseen säätelyyn perustuu ilmeisesti myös metabolinen muisti eli suurentuneen verengluukoosipitoisuuden aktivoiman geeniluentan säilyminen ennallaan glukoosipitoisuuden normalistuttua (17). Diabeettista munuaistautilia sairastavilla on havaittu DNA-metylaation muutoksia, jotka johtavat immuunisolujen tulehdusaktiivisuuden lisääntymiseen sekä vaikuttavat podosyyttien erilaistumiseen ja munuaistaudin kehittymiseen (39,40).

Epigeneettiset muutokset saatettaisiin pystyä toteamaan biologisista nesteistä, kuten verestä ja virtsasta, ja ne saattaisivat toimia diagnostiisina merkkiaineina. On myös helppoa visioida, että epigeneettinen profilointi voi tarjota mahdollisuuksia täsmälääkkeiden kehittämiseen ja tulevaisuudessa jopa keinoja epigeneettisten muutosten muokkaamiseen geenimanipuloinnin keinoin, jolloin voitaisiin vaikuttaa munuaistaudin kehittymiseen (17).

**Insuliiniresistenssi** liittyy läheisesti tyyppin 1 ja tyyppin 2 diabetekseen sekä diabeettiseen munuaistauteihin (41–44). Podosyytit, samoin kuin lihas- ja rasvasolut, ovat insuliinivasteisia ja voivat kehittää insuliiniresistenssin. Insuliinireseptorin poistaminen kohdennetusti vain hiiren podosyyteistä johtaa albuminuriiaan ja diabeettista munuaistautilia muistuttaviin muutoksiin munuaiskeräisissä suurentamatta verengluukoosipitoisuutta, mikä osoittaa, että

insuliinisignalointi on välttämätöntä podosyyttien normaalille toiminnalle (43,44).

Vastikään julkaistiin urauurtava tutkimus, jossa diabetespotilaat voitiin kuuden muuttujan avulla luokitella viiteen alaryhmään (41). Tutkimuksessa havaittiin, että alaryhmässä, johon kuuluvilla oli vakava insuliiniresistenssi, riski sairastua diabeettiseen munuaistauteihin oli suuri (41). Metformiinin lisäksi insuliiniresistentit potilaat (mukaan lukien ylipainoiset tyyppin 1 diabetesta sairastavat) saattaisivat hyötyä insuliiniherkiste pioglitatsonista, jonka käyttöä haittavaikutukset kuitenkin rajoittavat.

Insuliinisignalointikaskadin aktivoimiseen tähtäävät uudet lääkeaineet olisivat tervetulleita. Muutamia uusia, tätä kaskadia sääteleviä kohdemolekyylejä on äskettäin löydetty, ja niihin vaikuttavia estäjiä on jo kehitteillä (25,45).

Useat systeemiseen insuliiniresistenssiin vaikuttavat tekijät, kuten suurentunut verengluukoosipitoisuus, insuliini, vapaat rasvahapot ja lievä tulehdus, vaikuttavat myös podosyyttien signalointikaskadien aktiivisuuteen ja siten podosyyttien toimintaan (43). Viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että lähes kaikki edellä mainitut diabeettisen munuaistaudin syntyyn johtavat mekanismit liittyvät insuliinisignalointikaskadiin (43). Tämä korostaa entisestään insuliinisignaloinnin ja -resistenssin merkitystä keskeisinä diabeettisen munuaistaudin syntyyn vaikuttavina mekanismeina.

## Lopuksi

Parempien keinojen kehittäminen diabeettisen munuaistaudin synnyn ja etenemisen estämiseksi edellyttää taudin syntymekanismien yksityiskohtaista tuntemista. Viime vuosien uudet tutkimustulokset ovat huomattavasti avartaneet ymmärrystämme diabeettisen munuaistaudin syntymekanismien moninaisuudesta. Tämä on tuonut esiin uusia mahdollisuuksia täsmähoitojen kehittämiseen. Näitä keinoja tarjoaa etenkin havainto, jonka mukaan vakava insuliiniresistenssi lisää riskiä sairastua diabeettiseen munuaistauteihin. Insuliiniresistenssiin on jo käytössä lääkkeitä, joita ehdotetun uuden luokittelun pohjalta voidaan kohdentaa paremmin juuri niistä hyötyville

potilasryhmille ja siten parantaa hoitovastetta.

SGLT2:n estäjät ovat osoittautuneet erittäin lupaaviksi diabeettisen munuaistaudin etenemisen hidastamisessa. Dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP4) estäjät ja glukagoninkaltaisen peptidin 1 (GLP-1) agonistit eli inkretiinimiimetit vähentävät albuminuriaa mutta eivät välttämättä estä munuaistaudin etenemistä. Sekä SGLT2:n estäjien että GLP-1-agonistien

on osoitettu suojaavan sydän- ja verisuonitaudeilta. **KUVASSA 3** esitetään käytössä olevien, munuaisia suojaavien diabeteslääkkeiden vaikutusmekanismit. Täysin uusia mahdollisuuksia tarjoavat muun muassa yksilöllisten epigeneettisten muutosten profilointi ja vaikuttaminen kohdennetusti näihin muutoksiin, tulevaisuudessa kenties jopa geeniteknologian avulla. ■

**SANNA LEHTONEN, professori**

Helsingin yliopisto, patologia sekä kliinisen ja molekulaarisen metabolian tutkimusohjelmayksikkö

**PER-HENRIK GROOP, professori, ylilääkäri**

Helsingin yliopisto, kliininen laitos (sisätaudit, nefrologia)  
HUS, Vatsakeskus, nefrologia

**SIDONNAISUUDET**

**Sanna Lehtonen:** Ei sidonnaisuuksia

**Per-Henrik Groop:** Luentopalkkio (Astellas, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Medscape, MSD, Mundipharma, Novo Nordisk, Sanofi), asiantuntijapalkkio (advisory boards: Astellas, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Medscape, MSD, Mundipharma, Sanofi)

**VASTUUTOIMITTAJA**

Tuomas Mirtti

**KIRJALLISUUTTA**

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation 2019.
2. de Boer IH, Rue TC, Hall YN, *ym.* Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *J Am Med Assoc* 2011;305:2532–9.
3. Thomas MC, Brownlee M, Susztak K, *ym.* Diabetic kidney disease. *Nature Rev Dis Primers* 2015;1:15018.
4. 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.
5. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, *ym.* Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:302–8.
6. Thorn LM, Gordin D, Harjutsalo V, *ym.* The presence and consequence of nonalbuminuric chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes. *Diab Care* 2015;38:2128–33.
7. Insuliinipuutosdiabetes. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim, Suomen Sisätautilääkärin Yhdistyksen ja Diabetesliiton lääkäri-neuvoston asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2018 [päivitetty 17.2.2018]. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).
8. Tyypin 2 diabetes. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim, Suomen Sisätautilääkärin Yhdistyksen ja Diabetesliiton lääkäri-neuvoston asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2018 [päivitetty 17.2.2018]. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).
9. Dyslipidemat. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Sisätautilääkärin Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2017 [päivitetty 18.12.2017]. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).
10. Kohonnut verenpaine. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Verenpaineyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2014 [päivitetty 22.09.2014]. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).
11. Lihavuus (aikuiset). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Lihavuustutkijat ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2013 [päivitetty 13.09.2013]. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).
12. 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.
13. Tolonen N, Forsblom C, Thorn L, *ym.* Lipid abnormalities predict progression of renal disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2522–30.
14. Sandholm N, Van Zuydam N, Ahlqvist E, *ym.* The genetic landscape of renal complications in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:557–74.
15. Guo J, Rackham OJL, Sandholm N, *ym.* Whole-genome sequencing of Finnish type 1 diabetic siblings discordant for kidney disease reveals DNA variants associated with diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2020;31:309–23.
16. Salem RM, Todd JN, Sandholm N, *ym.* Genome-wide association study of diabetic kidney disease highlights biology involved in glomerular basement membrane collagen. *J Am Soc Nephrol* 2019;30:2000–16.
17. Kato M, Natarajan R. Epigenetics and epigenomics in diabetic kidney disease and metabolic memory. *Nature Rev Nephrol* 2019;15:327–45.
18. Tervaert TWC, Mooyaart AL, Amann K, *ym.* Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:556–63.
19. Bonventre JV. Can we target tubular damage to prevent renal function decline in diabetes? *Sem Nephrol* 2012;32:452–62.
20. Daehn IS. Glomerular endothelial cell stress and cross-talk with podocytes in early diabetic kidney disease. *Front Med* 2018;6:76.
21. Kumar PA, Welsh GL, Saleem MA, *ym.* Molecular and cellular events mediating glomerular podocyte dysfunction and depletion in diabetes mellitus. *Front Endocrinol* 2014;5:151.
22. Gnudi L. Cellular and molecular mechanisms of diabetic glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:2642–9.
23. Braun F, Becker JU, Brinkkoetter PT. Live or die: Is there any cell death in podocytes? *Sem Nephrol* 2016;36:208–19.
24. Wharram BL, Goyal M, Wiggins JE, *ym.* Podocyte depletion causes glomerulosclerosis: diphtheria toxin-induced podocyte depletion in rats expressing human diphtheria toxin receptor transgene. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2941–52.
25. Polianskyte-Prause Z, Tolvanen TA, Lindfors S, *ym.* Metformin increases glucose uptake and acts renoprotectively by reducing SHIP2 activity. *FASEB J* 2019;33:2858–69.
26. Bartlett CS, Jeansson M, Quaggin SE. Vascular growth factors and glomerular disease. *Annu Rev Physiol* 2016;78:437–61.
27. Tanabe K, Maeshima Y, Wada J. Antiangiogenic therapy for diabetic nephropathy. *BioMed Res Int* 2017;2017:5724069.
28. Herman-Edelstein M, Scherzer P, Tobar A, *ym.* Altered renal lipid metabolism and renal lipid accumulation in human diabetic nephropathy. *J Lipid Res* 2014;55:561–72.
29. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, *ym.* Effect of multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580–91.
30. Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, *ym.* Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomized controlled trial. *Lancet Diab Endocrinol* 2017;5:951–64.
31. Matoba K, Takeda Y, Nagai Y, *ym.* Unraveling the role of inflammation in the pathogenesis of diabetic kidney disease. *Int J Mol Sci* 2019;20:3393.
32. Liles JT, Corkey BK, Notte GT, *ym.* ASK1 contributes to fibrosis and dysfunction in models of kidney disease. *J Clin Invest* 2018;128:4485–500.
33. 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. *Diab Care* 2009;32:1689–93.
34. Lassenius MI, Fogarty CL, Blaut M, *ym.* Intestinal alkaline phosphatase at the crossroad of intestinal health and disease – a putative role in type 1 diabetes. *J Intern Med* 2017;281:586–600.
35. Friederich-Persson M, Thörn E, Hansell P, *ym.* Kidney hypoxia, attributable to increased oxygen consumption, induces nephropathy independently of hyperglycemia and oxidative stress. *Hypertension* 2013;62:914–9.
36. Nespoux J, Vallon V. SGLT2 inhibition and kidney protection. *Clin Sci* 2018;132:1329–39.
37. Cybulskiy AV. Endoplasmic reticulum stress, the unfolded protein response and autophagy in kidney diseases. *Nature Rev Nephrol* 2017;13:681–96.
38. Fan Y, Lee K, Wang N, *ym.* The role of endoplasmic reticulum stress in diabetic nephropathy. *Curr Diab Rep* 2017;17:17.
39. Chen G, Chen H, Ren S, *ym.* Aberrant DNA methylation of mTOR pathway genes promotes inflammatory activation of immune cells in diabetic kidney disease. *Kidney Int* 2019;96:409–20.
40. Majumder S, Thieme K, Batchu SN, *ym.* Shifts in podocyte histone H3K27me3 regulate mouse and human glomerular disease. *J Clin Invest* 2018;128:483–99.
41. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, *ym.* Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diab Endocrinol* 2018;6:361–9.
42. Ekstrand A, Groop P-H, Grönhagen-Riska C. Insulin resistance precedes microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:3079–83.
43. Lay AC, Coward RJM. The evolving importance of insulin signaling in podocyte health and disease. *Front Endocrinol* 2018;9:693.
44. Lehtonen S. SHIPping out diabetes – Metformin, an old friend among new SHIP2 inhibitors. *Acta Physiol* 2020;228:e13349.
45. Krishnan N, Konidakis KF, Gasser G, *ym.* A potent, selective, and orally bioavailable inhibitor of the protein-tyrosine phosphatase PTP1B improves insulin and leptin signaling in animal models. *J Biol Chem* 2018;293:1517–25.