



Nefropatian diagnostiikka ja seuranta PTH:ssa

Kaj Metsärinne
Nefrol yl, TYKS

30.11.2018



Kroonisen munuaistaudin (KMT) diagnostiikka ja seuranta PTH:ssa

Kaj Metsärinne
Nefrol yl, TYKS

30.11.2018

Sidonnaisuudet (disclosures) viimeiset 3 vuotta

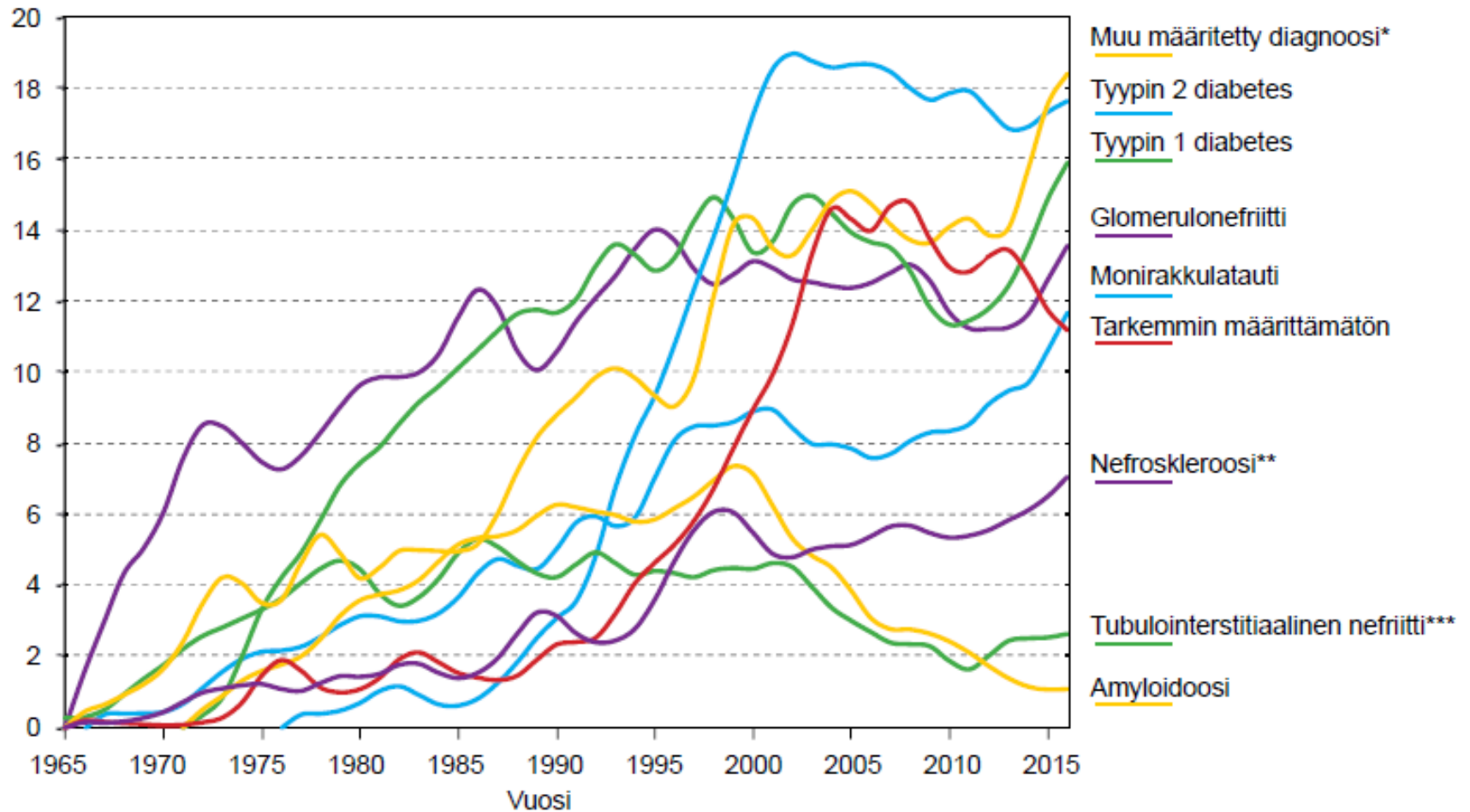
- Luentojen pitämistä, kouluttautumistukea:
 - Baxter Oy, Boehringer Ingelheim Oy, Fresenius Oy, Novo Nordisk Oy, Vifor Oy
- Tutkimusyhteistyötä:
 - Bayer Oy, Boehringer Ingelheim Oy, NovoNordisk Oy, Pharmalink Ab
- Käypä hoito työryhmät:
 - Kohonnut verenpaine
 - Diabeettinen nefropatia



Kuvio 4. Aktiivihoidon ilmaantuvuus diagnosoisryhmittäin
Suomen munuaistautirekisteri 1965–2016

Mitkä sairaudet johtavat krooniseen munuaisvaurioon???

Ilmaantuvuus/1 miljoona asukasta



*Mm. muut systeemisairaudet, virtsateiden obstruktiot, synnynnäiset sairaudet ja syöpä

**ICD10-koodit I12, I13, I70.1 ja N28.0

***ICD10-koodit N10, N11 ja N12

Krooninen munuaisvaurio (tai munuaistauti) näkyy lisääntyneenä **albuminuriana** ja/tai **alentuneena GFR:na**

Percentage of US Population by eGFR and Albuminuria Category: KDIGO 2012 and NHANES 1999-2006				Persistent albuminuria categories Description and range			
				A1	A2	A3	
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased	
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30mg/mmol	
GFR categories (ml/min/ 1.73m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90	55.6	1.9	0.4	57.9
	G2	Mildly decreased	60-89	32.9	2.2	0.3	35.4
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59	3.6	0.8	0.2	4.6
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44	1.0	0.4	0.2	1.6
	G4	Severely decreased	15-29	0.2	0.1	0.1	0.4
	G5	Kidney failure	<15	0.0	0.0	0.1	0.1
				93.2	5.4	1.3	100.0

KMT esiintyminen Suomessa

12/2017 oli Suomessa 4.620 miljoonaa aikuista ihmistä, joista 6,7 %lla eli 310.000 oli merkitsevä albuminuria. GFR <15 ml/min 4.620 ja GFR 15-60 ml/min 305.000 ihmistä

Percentage of US Population by eGFR and Albuminuria Category: KDIGO 2012 and NHANES 1999-2006				Persistent albuminuria categories Description and range			
				A1	A2	A3	
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased	
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30mg/mmol	
GFR categories (ml/min/ 1.73m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90	55.6	1.9	0.4	57.9
	G2	Mildly decreased	60-89	32.9	2.2	0.3	35.4
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59	3.6	0.8	0.2	4.6
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44	1.0	0.4	0.2	1.6
	G4	Severely decreased	15-29	0.2	0.1	0.1	0.4
	G5	Kidney failure	<15	0.0	0.0	0.1	0.1
				93.2	5.4	1.3	100.0

STONE TUTKIMUS

T2DM potilaita PTH:ssa

CKD aste	Munuaisten toiminta	Potilasmäärä eri CKD-luokissa		Potilaita, joilla albuminuria	
		N	%	N	%
CKD 0: GFR $\geq$ 90	Normaali	196	31,4	0	0
CKD 1: GFR $\geq$ 90	Mikro/makroalbuminuria	53	8,5	53	100
CKD 2: GFR 60-89	Lievä vajaatoiminta	275	44,0	63	22,9
CKD 3: GFR 30-59	Kohtalainen vajaatoiminta	93	14,9	32	34,4
CKD 4: GFR 15-29	Vaikea vajaatoiminta	7	1,1	4	57,1
CKD 5: GFR < 15	Loppuvaiheen munuaissairaus	1	0,2	0	0
Potilaita yhteensä		625	100	152	24,3

44,3 %:lla potilaista on jonkinasteinen munuaisvaurio (CKD 1-4 ja/tai albuminuriaa)

Albuminuriaa ilmeni 24,3 %:lla kaikista tutkittavista potilaista

Ennen...

- Uremia
- Atsotemia
- Munuaisten vajaatoiminta
 - krea nousee
 - virtsaa ei tule
 - ”lyytit” pielessä

Nykyään...

- Puhutaan kroonisesta munuaistaudista (KMT tai CKD chronic kidney disease) jonka luokittelu tapahtuu perustaudin, laskennallisen GFRn ja albuminurian asteen perusteella
- KMT määritellään munuaisen rakenteen tai toiminnan häiriönä (> 3 kk)
 - Munuaisvaurio
 - Albuminuria (U-alb/krea > 3 mg/mmol)
 - Patologinen U-partikkelilaskenta (hematuria)
 - Elektrolyyttihäiriöt tubulaarisen sairauden merkinä
 - Histologiset poikkeavuudet (biopsia)
 - Epänormaalit kuvantamislöydökset
 - Aiemmin suoritettu munuaisensiirto
 - GFR lasku < 60 ml/min
- Luokittelu täsmentyy ja ennusteen arvioiminen helpottuu

KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease

CKD is defined as abnormalities of kidney structure or function, present for > 3 months, with implications for health and CKD is classified based on cause, GFR category, and albuminuria category (CGA).

Albuminuria kategorija

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria category

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased <30 mg/g <3 mg/mmol	Moderately increased 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	Severely increased >300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90	Green	Yellow	Orange
	G2	Mildly decreased	60-89	Green	Yellow	Orange
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59	Yellow	Orange	Red
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44	Orange	Red	Red
	G4	Severely decreased	15-29	Red	Red	Red
	G5	Kidney failure	<15	Red	Red	Red

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk;
Orange: high risk; Red, very high risk.

GFR kategorija

KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease

CKD is defined as abnormalities of kidney structure or function, present for > 3 months, with implications for health and CKD is classified based on cause, GFR category, and albuminuria category (CGA).

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria category

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased <30 mg/g <3 mg/mmol	Moderately increased 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	Severely increased >300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90	Green	Yellow	Orange
	G2	Mildly decreased	60-89	Green	Yellow	Orange
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59	Yellow	Orange	Red
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44	Orange	Red	Red
	G4	Severely decreased	15-29	Red	Red	Red
	G5	Kidney failure	<15	Red	Red	Red

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk;
Orange: high risk; Red, very high risk.

Ennustetta arvioitaessa
huomioidaan:

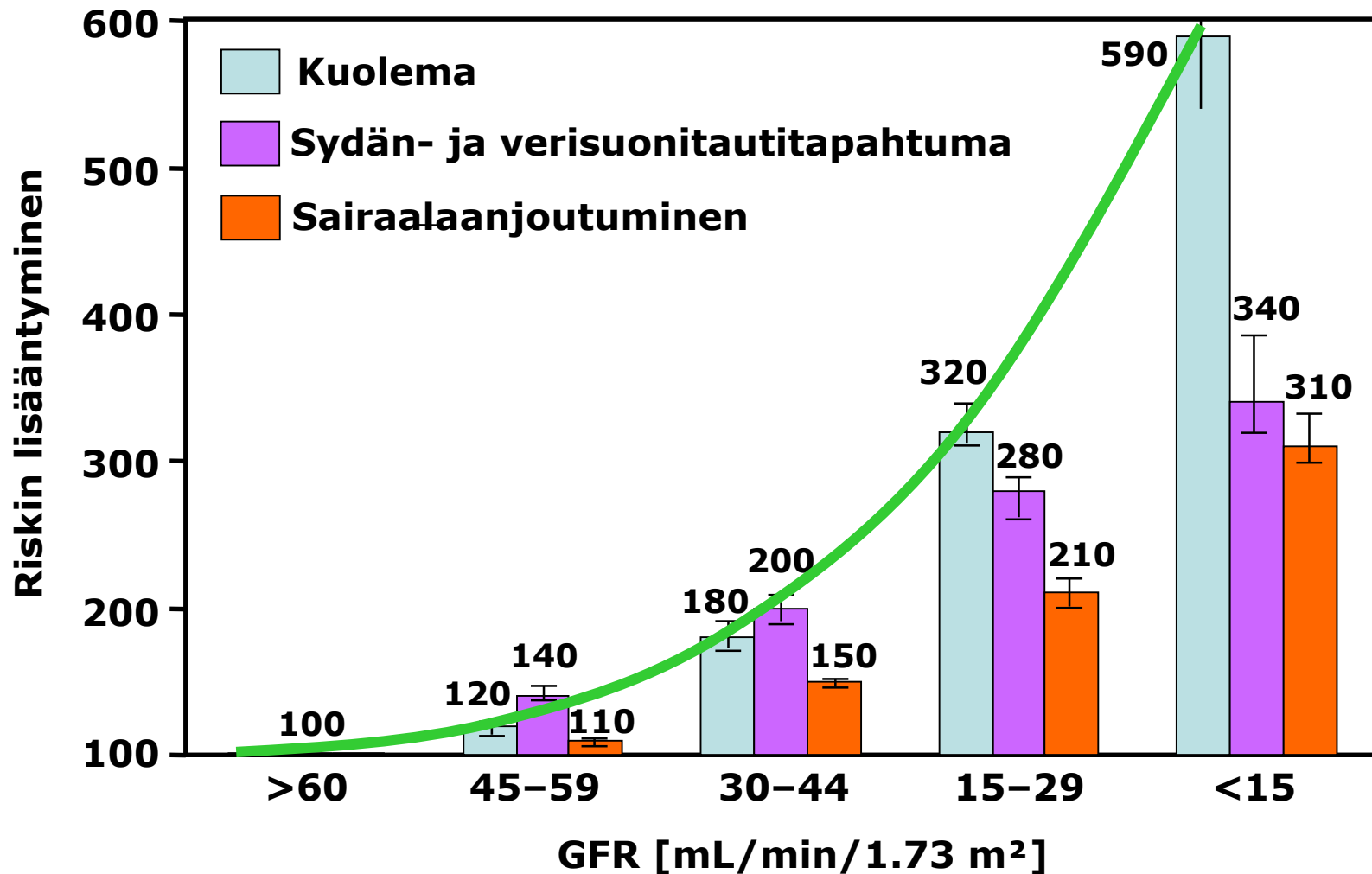
KMTn perusdgn

GFR kategoria

Albuminuria kategoria

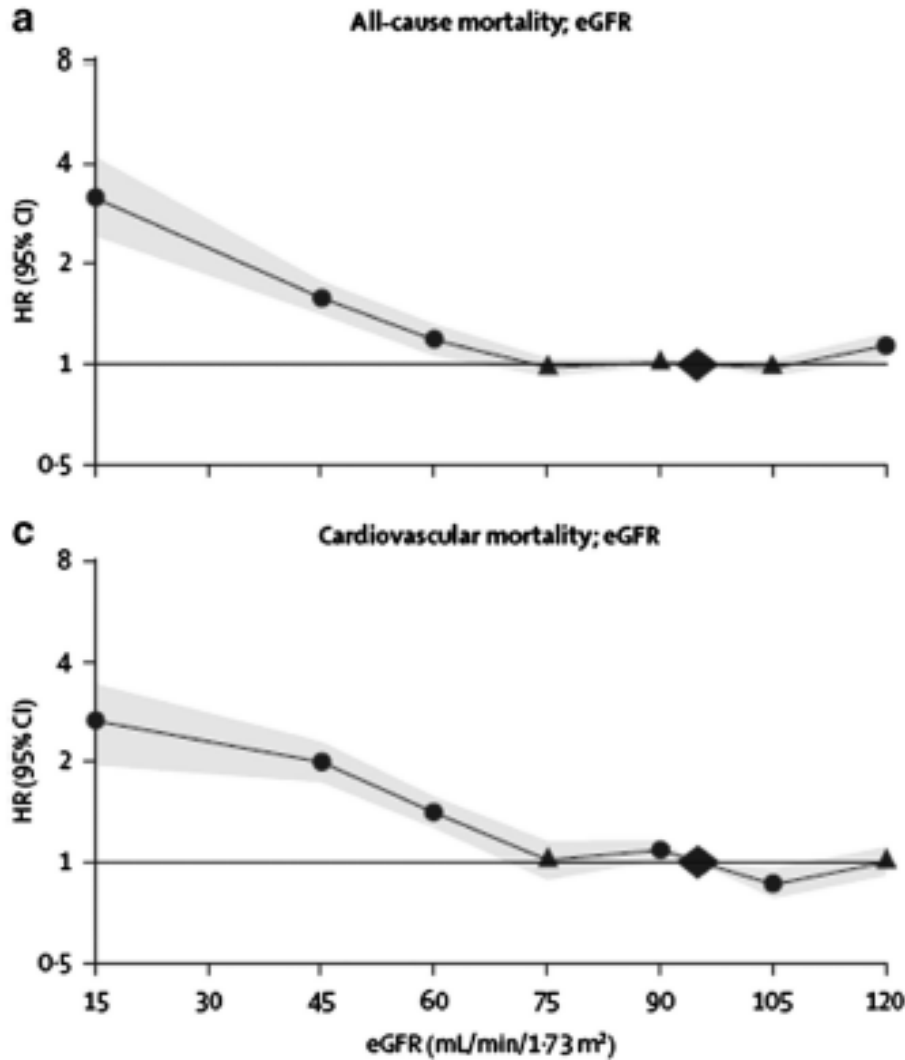
Muut riskitekijät (Ka-Va)

Kuoleman riski, SV-tautitapahtumat ja sairaalaan joutuminen lisääntyy kun eGFR laskee



Meta-analyysi

Matshushita et al Lancet 2010; 375: 2073.

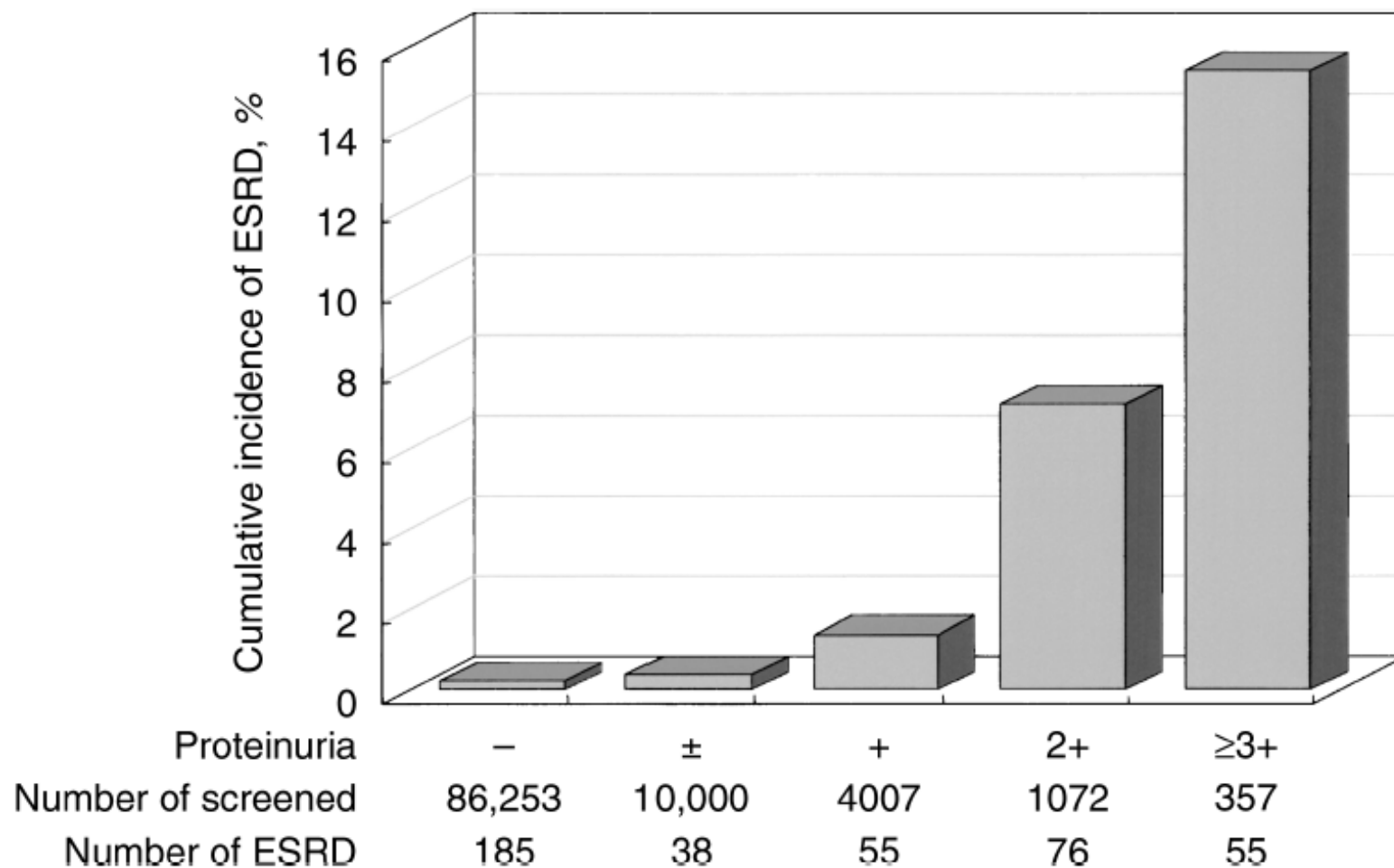


Vakioitu:

ACR, ikä, sp, rotu, SyVeTa,
systRR, DM, tupakointi,
tot.kol

Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease

KUNITOSHI ISEKI, YOSHIHARU IKEMIYA, CHIHO ISEKI, and SHUICHI TAKISHITA

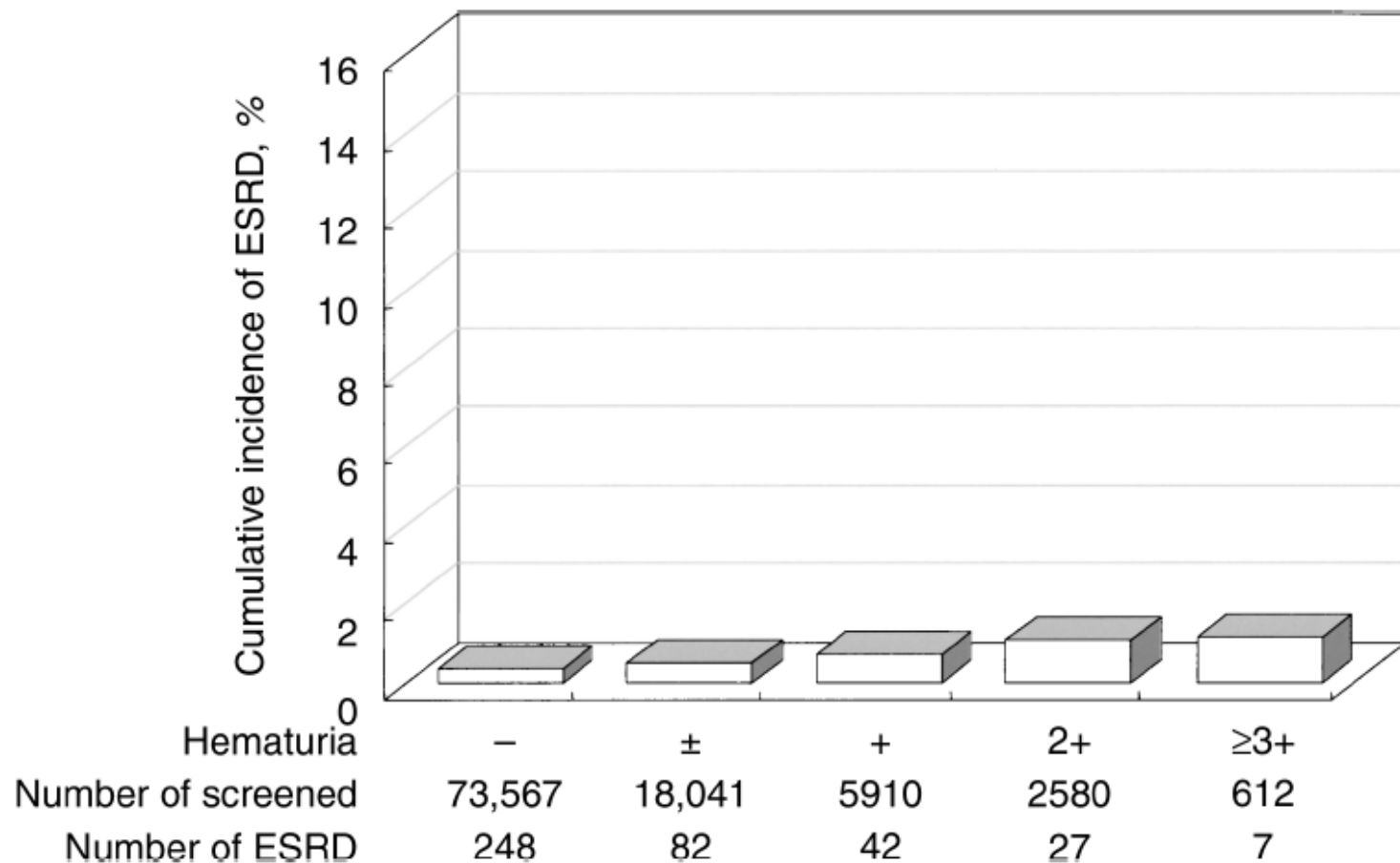


Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease

KUNITOSHI ISEKI, YOSHIHARU IKEMIYA, CHIHO ISEKI, and SHUICHI TAKISHITA

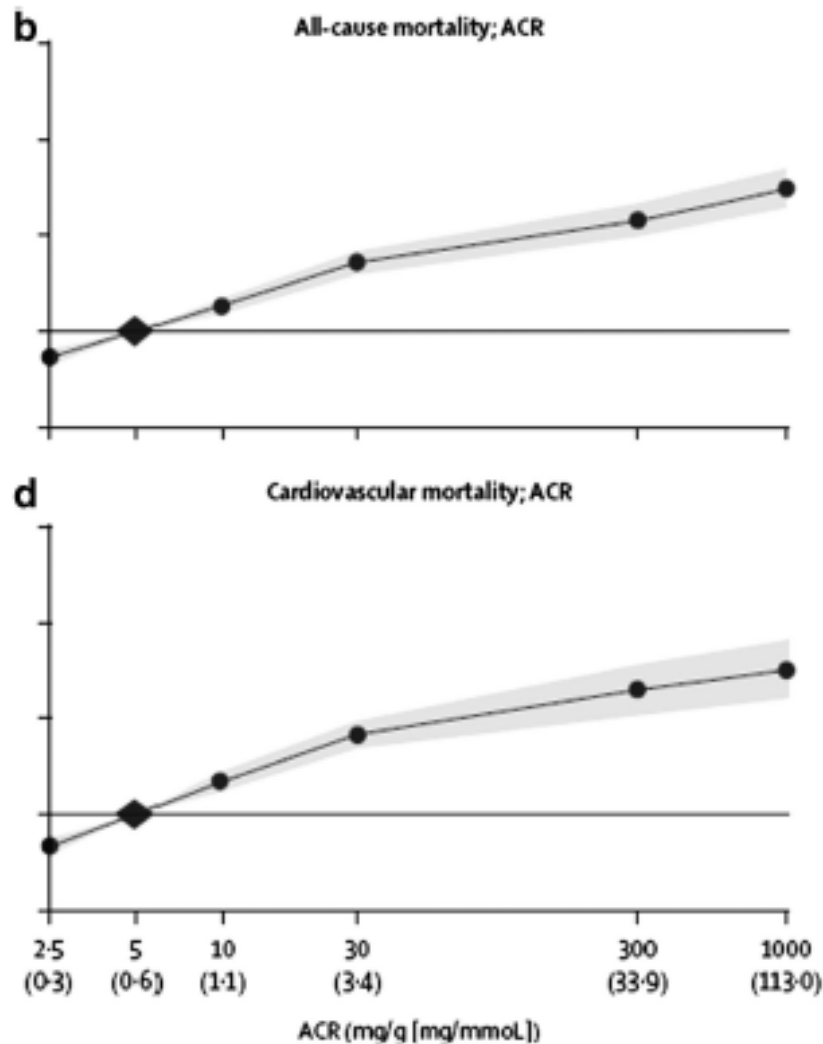
1472

Iseki et al: Urine test and end-stage renal disease



Meta-analyysi

Matshushita et al Lancet 2010; 375: 2073.



Vakioitu:
GFR, ikä, sp, rotu,
SyVeTa, systRR, DM,
tupakointi, tot.kol

KMT evaluaatio PTH:ssa

1. Määritä GFR

- Onko krooninen tauti?
 - Jos GFR < 60 ml/min yli 3 kk
 - Jos GFR ei ole < 60 ml/min yli 3 kk tai epäselvää kuinka kauan ollut, ei KMT ole arvioitavissa vaan kyseessä saattaa olla AKI
 - GFR 60-90 ml/min siis ”harmaa alue” ja tarvitaan lisätekijä, kuten albuminuria jotta voidaan puhua kroonisesta munuaistaudista
- Syy?
 - Pyri etsimään syy käyttäen lääkärin taitojasi
 - Diagnoosilla on väliä!

GFRn lasku iän myötä

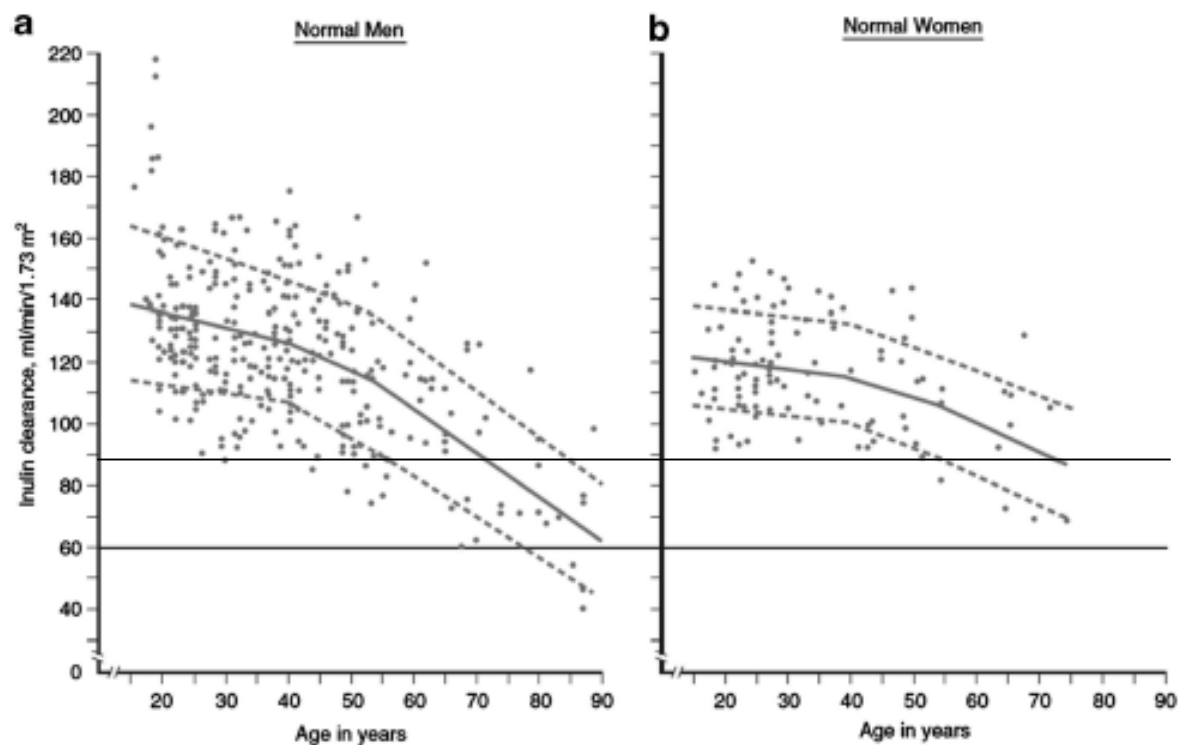


Figure 2 | Normal values for GFR by age. GFR is shown for men (Panel a) and women (Panel b) of various ages, with the GFR measured as the urinary clearance of inulin. The horizontal line indicates a GFR value of $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, which is the threshold for the definition of CKD. Solid lines represent the mean value of GFR per decade of age, and dashed lines represent the value 1 SD from the mean value of GFR per decade of age. CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate; SD, standard deviation. Adapted with permission from Wesson L.²⁰ *Physiology of the Human Kidney*. Grune & Stratton: New York, 1969.

KMT evaluaatio PTH:ssa

- Krooninen?
 - Jos GFR < 60 ml/min yli 3 kk
 - Jos GFR ei ole < 60 ml/min yli 3 kk tai epäselvää kuinka kauan ollut, ei KMT ole arvioitavissa vaan kyseessä saattaa olla AKI
 - GFR 60-90 ml/min siis ”harmaa alue” ja tarvitaan lisätekijä, kuten albuminuria jotta voidaan puhua kroonisesta munuaistaudista
- Syy?
 - Pyri etsimään syy käyttäen lääkärin taitojasi
 - Diagnoosilla on väliä!
 - Onko yleistauti? (diabetes, ateroskleroosi, hypertensio)
 - Puhdas munuaistauti (nefriitit, polykystinen tauti)

KMT evaluaatio PTH:ssa

- GFR?
 - Käytä S-krea arvoon perustuvaa laskentakaavaa (CKD-Epi)
 - Laboratorion tulisi ilmoittaa automaattisesti eGFR kun S-krea mitataan
 - Joissakin tapauksissa S-CysC tai cr.cl saattaa olla tarkempi

Pt-GFR-EPI-kaavat (2009)

Rotu	Sukup	P-Kreatiniini ($\mu\text{mol/L}$)	YHTÄLÖ 
Musta	Nainen	≤ 62	$\text{GFR} = 166 \times (\text{P-Krea}/61.9)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{ikä}}$
Musta	Nainen	> 62	$\text{GFR} = 166 \times (\text{P-Krea}/61.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{ikä}}$
Musta	Mies	≤ 80	$\text{GFR} = 163 \times (\text{P-Krea}/79.6)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{ikä}}$
Musta	Mies	> 80	$\text{GFR} = 163 \times (\text{P-Krea}/79.6)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{ikä}}$
Valkoinen tai muu	Nainen	≤ 62	$\text{GFR} = 144 \times (\text{P-Krea}/61.9)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{ikä}}$
Valkoinen tai muu	Nainen	> 62	$\text{GFR} = 144 \times (\text{P-Krea}/61.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{ikä}}$
Valkoinen tai muu	Mies	≤ 80	$\text{GFR} = 141 \times (\text{P-Krea}/79.6)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{ikä}}$
Valkoinen tai muu	Mies	> 80	$\text{GFR} = 141 \times (\text{P-Krea}/79.6)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{ikä}}$

CKD EPI Equation for Estimating GFR Expressed for Specified Race, Sex and Serum Creatinine in mg/dL (Ann Intern Med 2009;150:604)

KMT evaluaatio PTH:ssa

- GFR?
 - Käytä S-krea arvoon perustuvaa laskentakaavaa (CKD-Epi)
 - Laboratorion tulisi ilmoittaa automaattisesti eGFR kun S-krea mitataan
 - Joissakin tapauksissa S-CysC tai cr.cl saattaa olla tarkempi

KMT evaluaatio PTH:ssa

2. Määritä albuminuria

- 1. U-alb/krea (mg/mmol) Aamunäyte suotavin
- 2. dU-alb (mg/vrk)
- 3. U-tutk-1 (liuska), näyttää muutakin
 - Voidaan käyttää jos albumiinimittausta ei ole

Albuminuria categories in CKD

Category	AER (mg/24 hours)	ACR (approximate equivalent)		Terms
		(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	< 30	< 3	< 30	Normal to mildly increased
A2	30-300	3-30	30-300	Moderately increased*
A3	> 300	> 30	> 300	Severely increased**

Abbreviations: AER, albumin excretion rate; ACR, albumin-to-creatinine ratio; CKD, chronic kidney disease.

*Relative to young adult level.

**Including nephrotic syndrome (albumin excretion usually > 2200 mg/24 hours [ACR > 2220 mg/g; > 220 mg/mmol]).

PROTEINURIANOMOGRAMMI

Soveltuu lähinnä glomerulaarisen proteinurian seurantaan.

HUOM! Ei sovellu, jos potilaalla on tubulaarinen proteinuria tai immunoglobuliinien kevytketjujen eritystä (myelooma).

U-Pro/Kre g/mol	dU-Prot mg	dU-Alb mg	U-Alb/Kre g/mol	cU-Alb-Mi µg/min
5	50	30	3	20
10	100	60	6	40
20	200	120	12	80
30	300	180	18	120
40	400	240	24	160
50	500	300	30	200
60	600	360	36	240
70	700	420	42	280
80	800	480	48	320
90	900	540	54	360
100	1000	600	60	400
150	1500	900	90	600
200	2000	1200	120	800
250	2500	1500	150	1000
300	3000	1800	180	1200
350	3500	2100	210	1400
400	4000	2400	240	1600
450	4500	2700	270	1800
500	5000	3000	300	2000
550	5500	3300	330	2200
600	6000	3600	360	2400
650	6500	3900	390	2600
700	7000	4200	420	2800
750	7500	4500	450	3000
800	8000	4800	480	3200
850	8500	5100	510	3400
900	9000	5400	540	3600
950	9500	5700	570	3800
1000	10000	6000	600	4000

Proteinuriamäärittysten suhde toisiinsa

U-Alb/Kre
cU-Alb-Mi
dU-Prot

Nomogrammin oletukset:

Albumiinin osuus = Kokonaisproteiinipitoisuus x 60%

(glomerulaarisen proteinurian vaihteluväli on noin 50-90%,
pieni fysiologinen albumiininieritys on todellisuudessa alle 50%)

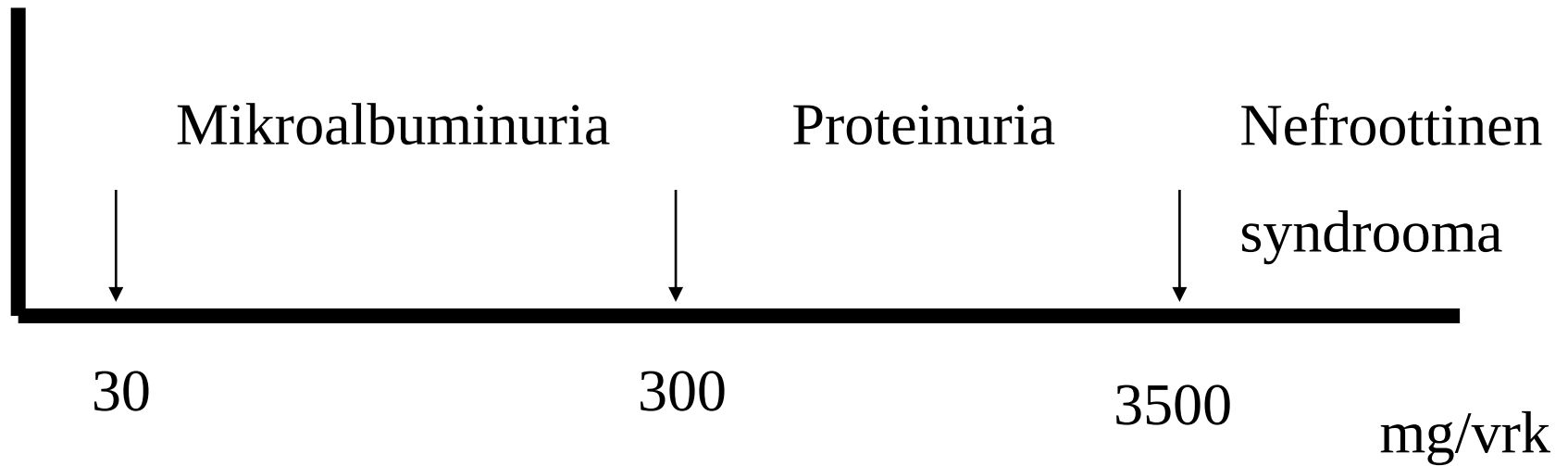
Kreatiniinin molekyylimassa on 113 (pyöristys noin 100).

Kreatiniinin erityksen virtsaan on noin 10 mmol/vrk.

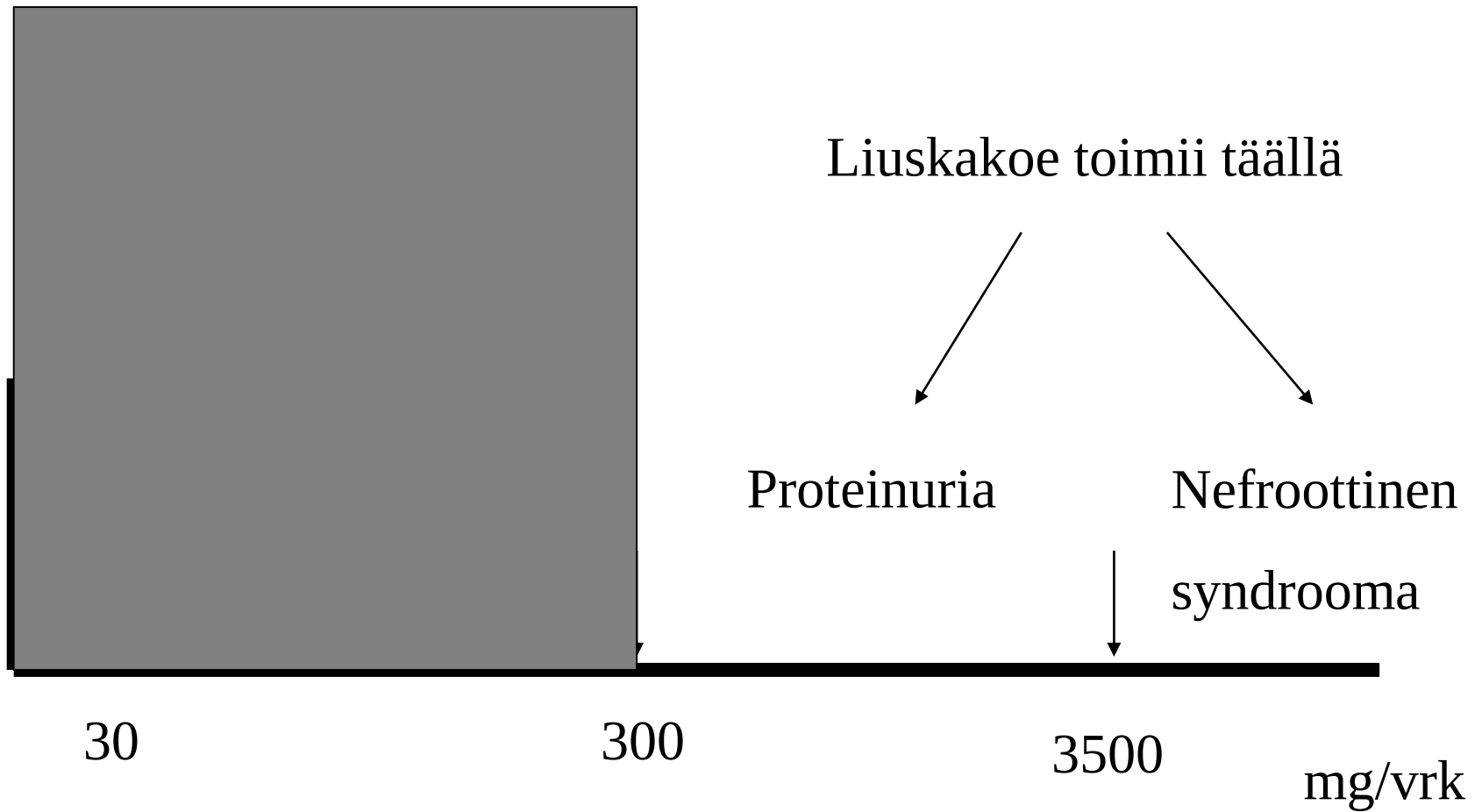
(Naiset 6 - 13 mmol/vrk, miehet 9 - 19 mmol/vrk)

Vuorokaudessa on 24*60 min = 1440 min (noin 1500 min)

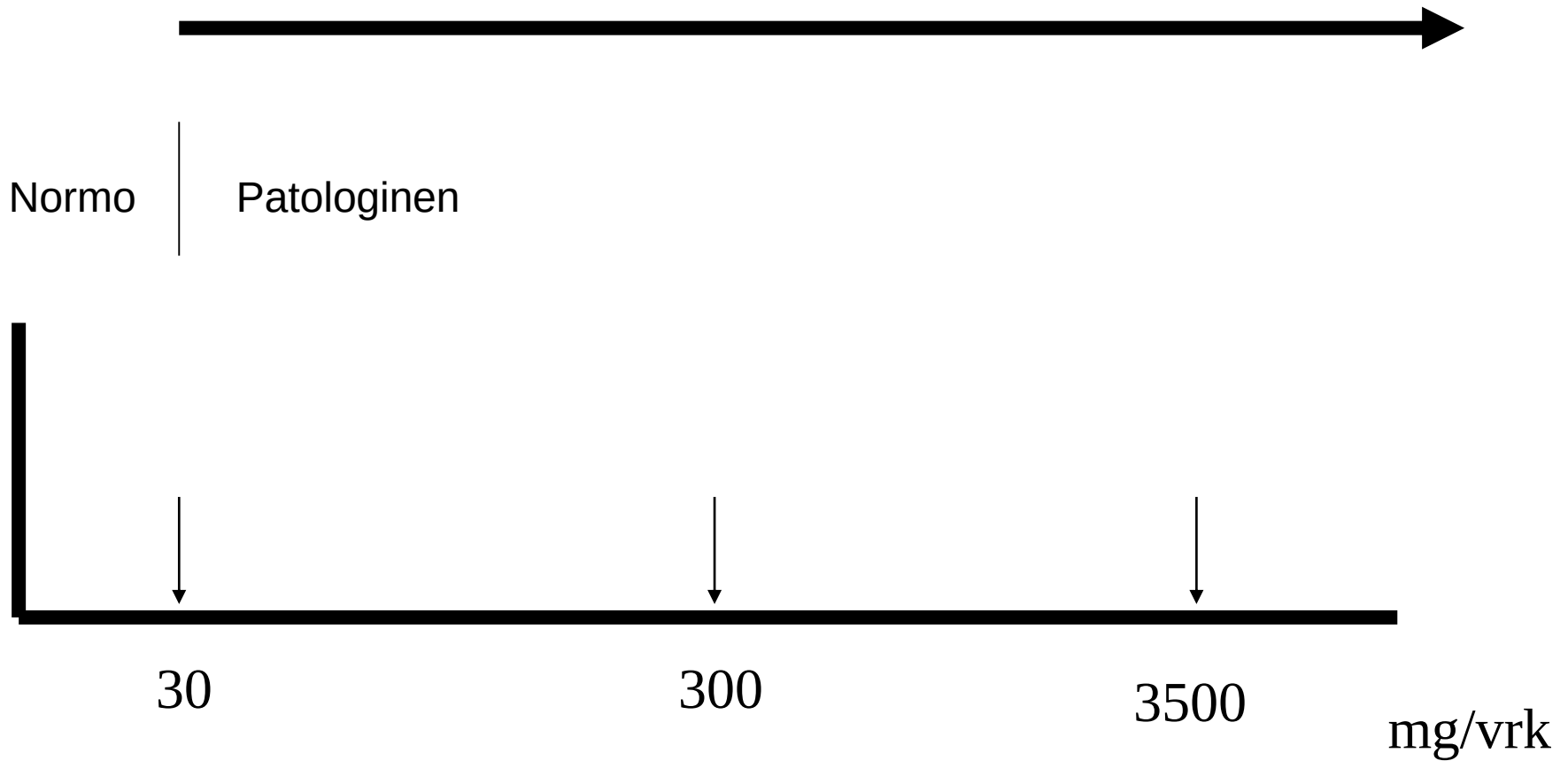
Proteinuriasta (ennen)



Proteinuriasta



Albuminuriasta (nyt)



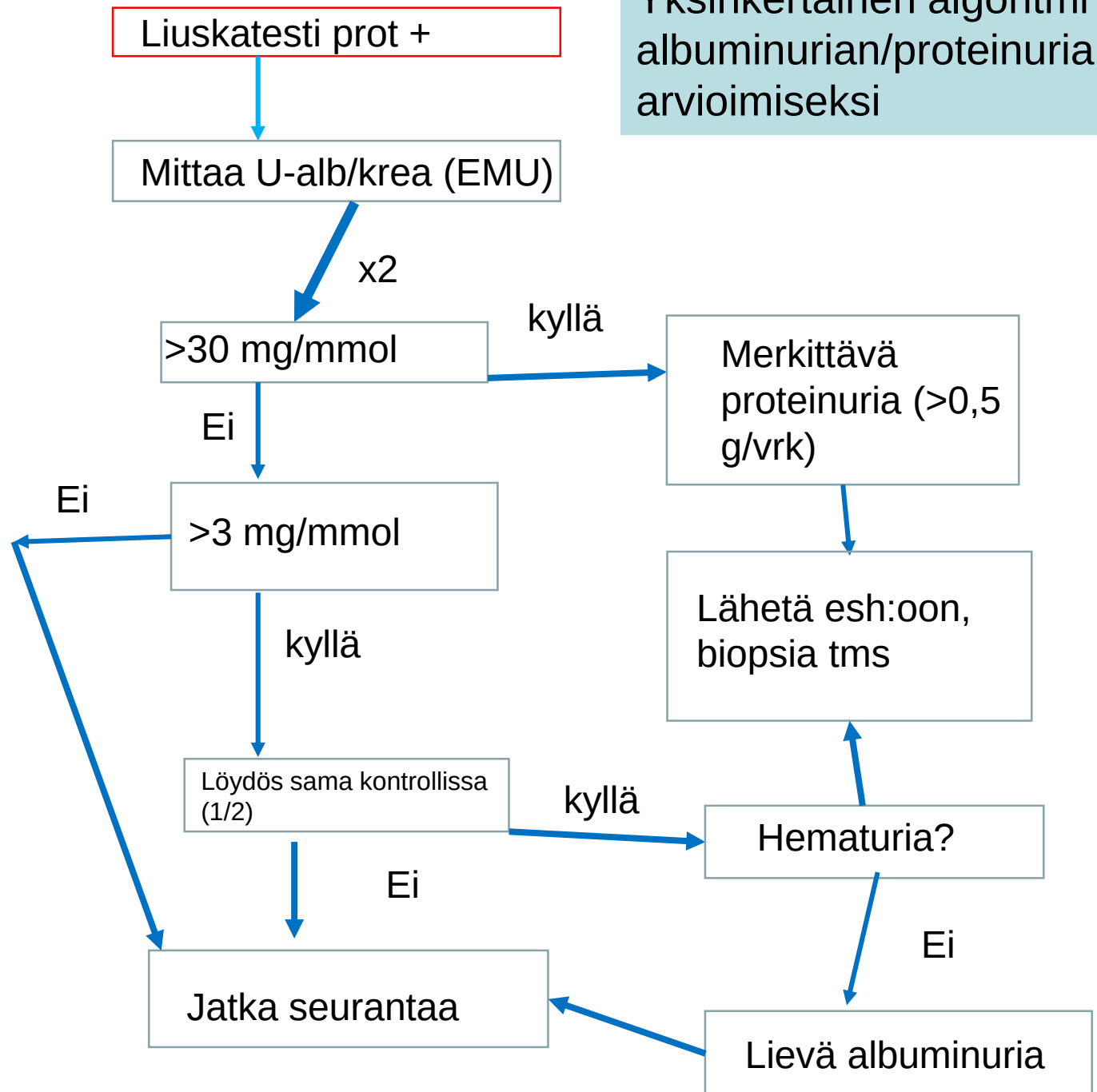
Albuminuriasta

- U-tutk-1 (liuska) positiivisuus kontrolloidaan kvantitatiivisesti (dU-alb, dU-prot, mutta U-alb/krea helpoin tapa)
- Jos U-alb/krea > 3 mg/mmol satunnaisnäytteessä, tämä kontrolloidaan aamuvirtsanäytteestä samalla testillä
- dU-prot, dU-alb edelleen tarkin proteinurian/albuminurian osoittaja

Liuskatestin prot+
vastaa U-prot
>300 mg/l

EMU=aamu

Yksinkertainen algoritmi
albuminurian/proteinurian
arvioimiseksi



Jos tietää potilaan GFR:n ja U-alb/krean ja liuskatestin tuloksen...

...tietää liki kaiken tarvittavan potilaan mahdollisesta munuaistaudista

KMT; progressio ja miten seurataan

- Arvioi GFR ja albuminuria vähintään vuosittain; progressioriskin potilailla useammin
 - Huom. Pientä fluktuaatiota eGFR:ssä voi olla ilman että se osoittaisi progressiota
- Määrittele KMT progressio
 - Kategoriasiirtymä ja GFR:n lasku >25%
 - Nopea progressio (>5 ml/min/vuosi)

GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90
	G2	Mildly decreased	60–89
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44
	G4	Severely decreased	15–29
	G5	Kidney failure	<15

Progressiotekijät

- KMTn syy
- GFR taso
- Albuminurian voimakkuus
- Ikä, sukupuoli, rotu
- Hypertensio
- Hyperglykemia
- Dyslipidemia
- Tupakointi
- Samanaikainen sydän- ja verisuonisairaus

Progression estäminen ja komplikaatioiden hoitaminen

- 3.1.4: We recommend that in both diabetic and non-diabetic adults with CKD and urine albumin excretion < 30 mg/24 hours (or equivalent*) whose office BP is consistently > 140 mm Hg systolic or > 90 mm Hg diastolic be treated with BP-lowering drugs to maintain a BP that is consistently ≤ 140 mm Hg systolic and ≤ 90 mm Hg diastolic. (1B)
- 3.1.5: We suggest that in both diabetic and non-diabetic adults with CKD and with urine albumin excretion of ≥ 30 mg/24 hours (or equivalent*) whose office BP is consistently > 130 mm Hg systolic or > 80 mm Hg diastolic be treated with BP-lowering drugs to maintain a BP that is consistently ≤ 130 mm Hg systolic and ≤ 80 mm Hg diastolic. (2D)
- 3.1.6: We suggest that an ARB or ACE-I be used in diabetic adults with CKD and urine albumin excretion 30–300 mg/24 hours (or equivalent*). (2D)
- 3.1.7: We recommend that an ARB or ACE-I be used in both diabetic and non-diabetic adults with CKD and urine albumin excretion > 300 mg/24 hours (or equivalent*). (1B)
- 3.1.8: There is insufficient evidence to recommend combining an ACE-I with ARBs to prevent progression of CKD. (Not Graded)

Albuminuria < 30 mg/24 h : verenpainetavoite $< 140/90$ mmHg

Albuminuria > 30 mg/24 h : verenpainetavoite $< 130/80$ mmHg

Muuta

- Kaikilla KMT potilailla lisääntynyt AKI-riski
- Proteiinirajoitus?
 - GFR < 30 ml/min – 0.8 g/kg/vrk eli ei rajoitusta
 - Yli 1.3 g/kg/vrk vältettävä mahdollisen progression takia
- HbA1c?
 - Noin 7 % (53 mmol/mol) (1A)

Table 25 | Intensive versus normal glycemic control and albuminuria outcome

Study	Intensified treatment versus normal treatment HbA _{1c} goals	Albuminuria outcome
ADVANCE ²⁹⁴	6.5% (48 mmol/mol) versus 7.3% (56 mmol/mol)	9% ↓ in new ACR 3-30 mg/mmol (30-300 mg/g) 30% ↓ in ACR progression to > 30 mg/mmol (> 300 mg/g)
ACCORD ²⁹⁵	6.3% (45 mmol/mol) versus 7.6% (60 mmol/mol)	21% ↓ in new ACR 3-30 mg/mmol (30-300 mg/g) 32% ↓ in ACR progression to > 30 mg/mmol (> 300 mg/g)
VADT ²⁹⁶	6.9% (52 mmol/mol) versus 8.4% (68 mmol/mol)	32% ↓ in new ACR 3-30 mg/mmol (30-300 mg/g) 37% ↓ in ACR progression to > 30 mg/mmol (> 300 mg/g)

Abbreviations: ACCORD, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; ACR, albumin-to-creatinine ratio; ADVANCE, Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation; HbA_{1c}, hemoglobin A_{1c}; VADT, Veterans Affairs Diabetes Trial.

Muuta

- Kaikilla KMT potilailla lisääntynyt AKI-riski
- Proteiinirajoitus?
 - GFR < 30 ml/min – 0.8 g/kg/vrk eli ei rajoitusta
 - Yli 1.3 g/kg/vrk vältettävä mahdollisen progression takia
- HbA1c?
 - Noin 7 % (53 mmol/mol) (1A)
- Lipidit?
 - Hoito ei vaikuta progressioon, SVT-indikaation mukaan statiini
- NaCl?
 - Rajoitus 5 g (vastaa 2 g Na)

KMT komplikaatiot

Table 27 | Prevalence of CKD complications by GFR category* derived from CKD cohorts

Complication	GFR category (ml/min/1.73 m ²)					Reference
	≥ 90	60-89	45-59	30-44	<30	
Anemia ¹	4.0%	4.7%	12.3%	22.7%	51.5%	366
Hypertension ²	18.3%	41.0%	71.8%	78.3%	82.1%	366
25(OH) Vit D deficiency ³	14.1%	9.1%	10.7%		27.2%	367
Acidosis ⁴	11.2%	8.4%	9.4%	18.1%	31.5%	366
Hyperphosphatemia ⁵	7.2%	7.4%	9.2%	9.3%	23.0%	366
Hypoalbuminemia ⁶	1.0%	1.3%	2.8%	9.0%	7.5%	366
Hyperparathyroidism ⁷	5.5%	9.4%	23.0%	44.0%	72.5%	366

Koska lähetetään specialistille?

- AKI tai jyrkkä GFRn lasku
- Kun GFR < 30 ml/min (konservatiivisen hoidon optimoiminen, transplantaatioarvio)
- Merkitsevä albuminuria (U-alb/krea >30 mg/mmol)
- KMTn progressio
- Ery-lieriöt partikkelilaskennassa
- KMT ja hoitoresistentti hypertensio
- Vaikeahoitoinen hyper-hypokalemia
- Perinnöllinen munuaistauti
- Vaikea virtsa-munuaiskivitauti
- Paikallisen tilanteen mukaan!!