

Vilma Juvakka

# MUNUAISSIIRRON JÄLKEISEN PROTEINURIAN YHTEYS SIIRTEEN ENNUSTEESEEN

## TIIVISTELMÄ

Vilma Juvakka: Munuaissiirron jälkeisen proteinurian yhteys siirteen ennusteeseen  
Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Tampereen yliopisto  
Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta  
01/2024

---

Albuminuria on itsenäinen munuaistaudin etenemisen riskitekijä ja sen vähentäminen parantaa munuaistaudin ennustetta. Lisäksi albuminuria on kardiovaskulaaristen sairauksien ja kuolleisuuden riskitekijä. Albuminuria heikentää munuaisennustetta natiivimunuaisen ohella myös munuaissiirteen saaneilla potilailla. Alfa-1-mikroglobuliinin osuutta munuaistaudin ennusteeseen on tutkittu vain vähän. Aiemmin on havaittu runsaan alfa-1-mikroglobuliinin erityksen olevan yhteydessä heikentyneeseen siirteen toimintaan kuuden kuukauden kuluttua siirrosta.

Suomessa munuaisensiirtojen alkuvaiheen ennuste on hyvä: 95 prosenttia siirteistä toimii vuoden kuluttua siirrosta. Pitkäaikaisennuste ei kuitenkaan ole noussut samalle tasolle: 65–70 prosenttia siirteistä toimii 10 vuoden kuluttua siirrosta. Tutkimuksemme tarkoitus oli selvittää virtsan albumiinin- ja alfa-1-mikroglobuliinierityksen yhteyttä munuaissiirteen ennusteeseen suomalaisessa potilasaineistossa. Tutkimusaineisto koostui Pirkanmaan sairaanhoitopiiriin 104 potilaista, jotka ovat vuosien 2007–2012 aikana saaneet munuaissiirteen. Potilaat jaettiin ryhmiin munuaissiirron jälkeen mitatun virtsan albumiinin- ja alfa-1-mikroglobuliinierityksen perusteella. Tutkimus toteutettiin retrospektiivisenä rekisteritutkimuksena. Potilaiden tiedot kerättiin potilastietojärjestelmästä. Munuaissiirteen toimintaa arvioitiin glomerulussuodosnopeuden (GFR) avulla. Arviointipisteinä toimivat munuaissiirron jälkeen mitattu GFR-arvo vuodeosastolla sekä kontrollikäyntien yhteydessä yhden ja viiden vuoden kuluttua siirrosta mitatut GFR-arvot.

Tutkimuksessa havaittiin, että virtsan albumiini- ja alfa-1-mikroglobuliinieritys olivat yhteydessä lähtötilanteen matalampaan glomerulussuodosnopeuteen. Ero tasoittui jo vuoden kohdalla, eikä viiden vuoden kohdalla glomerulussuodosnopeudessa enää ilmennyt eroa vertailuryhmien välillä. Alfa-1-mikroglobuliinin kohdalla ero ei kaventunut yhtä paljon, mutta tilastollisesti merkitseviä tuloksia ei kummassakaan ryhmässä syntynyt. Lisäksi tutkimuksessa havaittiin, että proteinurian määrä ennen siirtoa oli yhteydessä albuminurian ja alfa-1-mikroglobuliinierityksen määrään myös munuaissiirron jälkeen. Munuaissiirron jälkeinen proteinuria tulee siis osittain omista munuaisista ja osa proteinuriasta johtuu munuaissiirtoleikkaukseen liittyvästä iskemia-reperfuusiovauriosta tai varhaisesta hyljintäreaktiosta. Tutkimus osoitti, ettei alkuvaiheen proteinurian määrällä ole yhteyttä munuaissiirteen ennusteeseen viiden vuoden seuranta-aikana.

Avainsanat: Proteinuria, alfa-1-mikroglobuliini, tubulaarinen proteinuria, albuminuria

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin Originality Check -ohjelmalla.

## SISÄLLYSLUETTELO

1	JOHDANTO .....	1
1.1	Munuaisten toiminta ja proteinurian kehittyminen.....	1
1.2	Proteinurian määrittäminen .....	1
1.3	Munuaiskorvaushoidot .....	2
1.4	Tutkimuksen tarkoitus.....	3
2	TUTKIMUSMETODIT .....	3
2.1	Aineisto .....	3
2.2	Menetelmät .....	4
3	TULOKSET .....	5
3.1	Kliiniset tiedot .....	5
3.2	Glomerulaarinen proteinuria .....	7
3.3	Tubulaarinen proteinuria .....	10
4	POHDINTA .....	12
5	LÄHTEET .....	14

# 1 JOHDANTO

## 1.1 Munuaisten toiminta ja proteinurian kehittyminen

Munuaisten toiminnallinen perusyksikkö on nefroni, joka koostuu glomeruluksesta ja munuaistiehyestä (tubuluksesta), joka johtaa virtsan kokoojaputkeen (1). Tyvikalvo, endoteelisolut ja podosyyttikerros erottavat glomeruluksen veri- ja virtsatilan. Rakenne estää normaalioloissa albumiinin ja sitä suurempien molekyylien pääsyn verestä Bowmanin kapseliin. Albumiini on plasman valtaproteiini ja proteinurian määrällisesti suurin valkuainen. Normaalitilanteessa pieni määrä albumiinia suodattuu primaarivirtsaan, josta tubulussolut reabsorboivat albumiinin takaisin verenkiertoon. Lopulliseen virtsaan erittyä vuorokaudessa vähemmän kuin 30 mg albumiinia (tai vähemmän kuin 150 mg proteiinia) (2). Kun albumiinia erittyä virtsaan enemmän, ovat glomerulukset jo vaurioituneet ja tubulusten absorptiokyky heikentynyt (3). Proteinuria on siis suora merkki munuaisvauriosta.

Pienet proteiinit, kuten alfa-1-mikroglobuliini, suodattuvat vapaasti tyvikalvon läpi, mutta ne reabsorboidaan tubuluksissa. Kliinisessä työssä virtsan alfa-1-mikroglobuliinia pidetään tubulusvaurion merkkiaineena ja vastaavasti virtsan albumiinia glomerulusvaurion merkkiaineena. Jatkuva proteinuria johtaa inflammaatioon ja pysyviin rakenteellisiin vaurioihin: glomerulusten endoteelivaurioon, nefronien tuhoutumiseen ja munuaisten välikudoksen eli interstitiumin fibrotisoitumiseen, joiden seurauksena glomerulusten suodatusnopeus (GFR) laskee.

## 1.2 Proteinurian määrittäminen

Terveellä aikuisella proteiineja erittyä virtsaan enintään 150 mg/vrk. Proteinuriaa voidaan tutkia usealla eri menetelmällä. Helpoin tapa on virtsan kemiallinen seulonta (U-Alb). Menetelmä mittaa lähinnä albumiinia, eikä reagoi virtsassa mahdollisesti oleviin muihin proteiineihin. Virtsan kemiallinen seulonta antaa semikvantitatiivisen tuloksen albuminurian määrästä. Albuminurian herkkyysraja on 0,2 g/l.

Tarkin arvio saadaan mittaamalla koko vuorokauden ajalta erittyneestä virtsasta proteiinin määrä. Mittauksesta saadaan eriteltyä albumiini (dU-Alb) sekä proteiinien kokonaismäärä (dU-Prot). Keräys on potilaan kannalta työläs, mutta antaa luotettavimman arvion proteinurian määrästä. Voimakas fyysinen rasitus voi aiheuttaa tilapäistä proteinuriaa. Sekoittavien tekijöiden

minimoimiseksi virtsan keräys voidaan suorittaa myös yönaikaisena virtsakeräyksenä, josta tutkitaan albumiinin (cU-Alb) ja alfa-1-mikroglobuliinin (cU-A1miglo) eritystä. CU-Alb-määritystä käytettiin aiemmin myös diabeteksen munuaistaudin seulonnassa, mutta nykyään munuaistautien seulonnassa käytetään aamun ensimmäisestä kerta-äytteestä määritetyn albumiinin ja kreatiinin suhdetta (U-AlbKre)

Kemiallisessa seulassa + ja ++ vastaavat selvästi lisääntyntä albuminuriaa. Aamuvirtsan kerta-äytteen albumiinin ja kreatiinin suhde alle 3 mg/mmol on normaali, väli 3–30 mg/mmol merkitsee lisääntyntä albuminuriaa ja yli 30 mg/mmol selvästi lisääntyntä albuminuriaa. Yövirtsaeräyksessä normaali albumiinin määrä on alle 20 µg/min, lisääntynyt albuminuria 20-200 µg/min ja selvästi lisääntynyt albuminuria yli 200 µg/min. Nefroottistasoisesta proteiinuriasta puhutaan, kun kemiallisessa seulassa esiintyy +++, vuorokausivirtsan proteiinin määrä on yli 3 g/vrk tai yövirtsaeräyksessä albuminia on yli 1200 µg/min (4). Alfa-1-mikroglobuliinin normaali arvo yövirtsaeräyksessä on alle 7 µg/min vuodelevossa. (5)

### 1.3 Munuaiskorvaushoidot

Vaikeassa munuaistaudissa GFR laskee alle 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Loppuvaiheen vajaatoiminnasta puhutaan, kun GFR laskee alle 15 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Munuaissiirtojonossa ollessa, tai mikäli munuaissiirto ei ole mahdollinen esimerkiksi potilaan monisairastavuuden tai korkean iän vuoksi, potilasta hoidetaan keinomunuaishoidolla eli dialyysihoidoilla. Vuonna 2021 Suomessa oli dialyysihoidossa 1903 potilasta ja 3394 potilaalla oli toimiva munuaissiirre. Munuaiskorvaushoidon aloitti 454 uutta potilasta (6). Onnistuneen munuaissiirteen saaneet potilaat ovat onnellisempia ja he voivat paremmin kuin dialyysissä olevat potilaat (7). Lisäksi pitkään toimiva munuaissiirre on yhteiskunnan kannalta huomattavasti edullisempi kuin dialyysihoito. Ensimmäinen munuaissiirtovuoden hoitokulut ovat 12 % suuremmat kuin dialyysihoidossa, mutta tämän jälkeen vuotuiset kustannukset toimivalla munuaissiirteellä ovat 77 % pienemmät dialyysin verrattuna (8). Toimiva munuaissiirre on siten tavoiteltavaa sekä potilaan hyvinvoinnin että terveydenhuollon kustannusvaikuttavuuden takia.

Suomessa munuaisensiirtojen alkuvaiheen ennuste on hyvä: 95 prosenttia siirteistä toimii vuoden kuluttua siirrosta. Pitkäaikaisennuste ei kuitenkaan ole noussut samalle tasolle: 65–70 prosenttia siirteistä toimii 10 vuoden kuluttua siirrosta (9). Yleisesti munuaistaudeista tiedetään, että albuminuria on itsenäinen munuaistaudin etenemisen riskitekijä ja sen vähentäminen parantaa munuaistaudin ennustetta (10). Lisäksi albuminuria on kardiovaskulaarisairauksien ja kuolleisuuden riskitekijä (11). Proteinuria heikentää munuaisennustetta natiivimunuaisen ohella myös munuaissiirteeseen saaneilla potilailla (12). Alfa-1-mikroglobuliinin osuutta munuaistaudin ennusteeseen on tutkittu vain vähän. Teppo et al. (13) havaitsi runsaan alfa-1-mikroglobuliinin olevan yhteyksissä heikentyneeseen GFR-tasoon kuuden kuukauden kuluttua siirrosta.

## 1.4 Tutkimuksen tarkoitus

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää albuminurian ja alfa-1-mikroglobuliinierityksen vaikutusta munuaissiirteeseen. Munuaissiirteeseen toimintaa seurattiin glomerulussuodosnopeuden (GFR) avulla yhden ja viiden vuoden kuluttua siirrosta. Lisäksi tutkittiin siirteensaajan terveystietoja siirtohetkellä sekä näiden yhteyttä albuminurian ja alfa-1-mikroglobuliinin määriin. Ennusteeseen vaikuttavat tekijät tuntemalla pystytään jatkossa keskittymään paremmin kyseisiin potilaisiin ja mahdollisesti parantamaan heidän munuaissiirteensä toimivuutta ja sen myötä elämänlaatua.

## 2 TUTKIMUSMETODIT

### 2.1 Aineisto

Tutkimusaineisto koostui Pirkanmaan sairaanhoitopiirin alueella asuvista 104 potilaasta, jotka ovat vuosien 2007–2012 aikana saaneet munuaissiirteeseen tai kombinoidun haima-munuaissiirteeseen. Aineistosta oli poissuljettu lapset ( $n = 3$ ) sekä potilaat, joiden siirre ei käynnistynyt lainkaan, tai se lakkasi toimimasta ensimmäisen kuukauden aikana siirron jälkeen ( $n = 4$ ). Neljän potilaan virtsankeräyksiin liittyviä tuloksia ei ollut käytettävissä ensimmäisen hoitajakson ajalta Taysista ja näistä potilaista kaksi katosi myöhemmin seurannasta. Lopullinen aineisto koostui 97 potilaasta.

Tutkimuksella on Pirkanmaan sairaanhoitopiirin eettisen toimikunnan lupa (R21017R).

## 2.2 Menetelmät

Suomessa kaikki elinsiirrot tehdään Helsingin yliopistollisen sairaalan Elinsiirtokeskuksessa, josta potilaat siirtyvät jatkohoitoon omiin keskussairaaloihin n. 2–4 viikon kuluttua siirrosta. Pirkanmaan alueella kaikki munuaissiirteiden saaneet siirtyvät Taysin munuaistautien vuodeosastolle jatkohoitoon. Taysissa on 20 vuoden ajan ollut tapana tutkia munuaissiirron saaneilta yövirtsan albumiinin ja alfa-1-mikroglobuliinin eritykset, virtsan kemiallinen seulonta, virtsan solut sekä munuaisen toimintakokeet (plasman kreatiniini, kystatiini C ja urea). Tutkimukset tehdään ensimmäisellä hoitajaksolla potilaan siirtyessä elinsiirron jälkeen osastolle jatkohoitoon sekä vuosikontrollien yhteydessä.

Tutkimuksessa kerättiin edellä mainitut tulokset Fimlabin laboratoriotiedoista. Lisäksi potilastietojärjestelmästä kerättiin seuraavat tiedot: virtsaneritys ja proteinurian määrä yhden vuoden ajalta ennen siirtoa, sytomegalovirus- (CMV) ja polyomavirus- (BKV) infektioiden määrät ensimmäisen vuoden ajalta siirron jälkeen sekä munuaissiirrosta käytetyt lääkkeet seurannan alussa ja lopussa. Lisäksi kerättiin tieto diabetes- ja kardiovaskulaarisairauksien diagnooseista (sepelvaltimotauti, aivoinfarkti, perifeerinen valtimotauti) sekä näihin käytetyistä lääkkeistä siirtoon mennessä ja seurannan lopussa. HYKS elinsiirtoyksiköstä saatiin tiedot munuaissiirteiden käynnistymisestä, kylmäiskemia-ajasta, kudossopivuudesta sekä varhaisvaiheen komplikaatioista.

Potilaskohortti jaettiin ryhmiin sen perusteella, oliko heillä lähtötilanteessa glomerulaarista tai tubulaarista proteinuriaa. Glomerulaarista proteinuriaa tarkasteltiin sekä virtsan kemiallisen seulan U-Alb (taulukko 2) että cU-Alb määritysten perusteella (taulukko 3), ja tubulaarista proteinuriaa cU-A1-miglo-määrityksen perusteella (taulukko 4). CU-Alb jaettiin kolmeen luokkaan: ”ei albuminuriaa” vastasi alle 20 µg/min, ”lisääntynyt albuminuria” 20–200 µg/min ja ”selvästi lisääntynyt albuminuria” yli 200 µg/min. U-Alb luokiteltiin siten että ”ei albuminuriaa” vastasi negatiivinen liuskatestin tulos ja ”albuminuriaa” vastasi tulos 1+-3+. CU-A1miglo keräyksessä negatiivisen tuloksen saaneiden potilaiden ryhmä oli niin pieni, että aineisto jaettiin kahtia cU-A1miglo-erityksen mediaanin (38 µg/min) perusteella. Leukosyyttivasta-aineiden PRA I ja PRA II (panel reactive antibody) prosentuaalinen osuus oli tiedossa kahdelta eri mittauskerralta. PRA I ja PRA II ryhmät yhdistettiin ja leukosyyttivasta-aineet luokiteltiin korkeimman PRA-arvon perusteella siten että ei-immunisoiduksi katsottiin potilaat, joiden korkein PRA oli 0–10 % ja immunisoiduksi potilaat, joiden korkein PRA-arvo oli yli 10 %. HLA (human leukocyte antigen) -kudostyyppiluokkien sopivuusero

luovuttajan ja saajan välillä oli tiedossa HLA A-, B- ja DR-luokista. Epäsopivien HLA-luokkien määrä laskettiin yhteen muodostaen tutkimuksessa käytetyn HLA luvun (vaihteluväli 0–6). GFR:n laskemista varten määritettiin ensin potilaiden ikä kreatiiniarvon mittaushetkellä ja tarkan iän, sukupuolen ja kreatiniinin arvon perustella määritettiin GFR CKD-EPI-yhtälöllä. Tuloksia kerätessä määriteltiin, että yhden vuoden kohdalla kerätyt tiedot saavat poiketa  $\pm 3$  kk yhden vuoden aikapisteestä ja viiden vuoden kohdalla kerätyt tiedot saavat poiketa  $\pm 1$  v viiden vuoden aikapisteestä. Mikäli jatkuvilla muuttujilla ilmeni puuttuvia tuloksia yli 10 % potilasmäärään nähden, on poikkeavat otoskoot ilmoitettu taulukoissa erikseen.

Tilastotieteelliset analyysit suoritettiin SPSS ohjelmalla. Aineiston kuvaamisessa käytettiin mediaania ja kvartiileja (Q1-Q3), koska lähes kaikki jatkuvat muuttujat olivat jakaumaltaan vinoja. Kahden toisistaan riippumattoman ryhmän välinen vertailu tehtiin käyttäen Mann-Whitneyn U-testiä jatkuville muuttujille ja Khiin neliötestiä tai Fisherin testiä kategorisille muuttujille. CU-Alb-analyyseissä käsiteltävänä oli kolme toisistaan riippumatonta ryhmää, jolloin näissä käytettiin Kruskal-Walliksen testiä.

## 3 TULOKSET

### 3.1 Kliiniset tiedot

Potilaiden kliiniset tiedot on esitetty taulukossa 1. Prosenttiosuudet on esitetty niistä potilaista, joiden tulokset olivat käytettävissä. Tutkimuksen 97 potilaasta 64 % oli miehiä ja potilaiden keski-ikä siirtohetkellä oli 52 vuotta. Keskimäärin potilaat kävivät dialyysissä 21 kk ajan ennen munuaissiirtoa. Aikaisempia elinsiirtokertoja oli 9 %:lla potilaista ja 95 %:lla luovuttaja oli aivokuollut. Munuaistautien diagnooseista yleisin oli glomerulonefriitti (27 %). Keskimääräinen virtsaneritys tutkittuna viimeisen vuoden aikana ennen siirtoa oli 750 ml vuorokaudessa ja proteinurian määrä oli 0,66 g/vrk. Verenvainetauti oli lähes kaikilla potilailla (taulukko 1). Toiseksi yleisin liitännäissairaus oli diabetes. Tavallisin hyljinnänestolääkitys munuaissiirron jälkeen oli kolmoislääkitys: siklosporiini, mykofenolaatti ja kortisoni. Akuutin vaiheen hylkimisreaktioita tuli noin kymmenesosalle potilaista, näistä lähes kaikki olivat soluvälitteisiä hyljintäreaktioita. Siirteen keskimääräinen kylmäskemia-aika oli 21 h 32 min. Siirre käynnistyi välittömästi noin puolella potilaista. Siirron jälkeen vuodeosastolla GFR oli tutkimuspotilailla keskimäärin 49 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Vuoden kuluttua siirrosta GFR oli heikentynyt 20 %, mutta viiden vuoden kohdalla GFR oli palautunut lähes alun tasolle.



Taulukko 1: Munuaissiirteen vuosina 2007-2012 saaneet Pirkanmaalaiset potilaat (n=97), aineiston kuvaus.

	Mediaani tai määrä	Q1–Q3 tai %
<b>Saajan tiedot siirtohetkellä</b>		
Ikä (vuosia)	52	39–60
Sukupuoli (nainen/mies)	35/62	36/64
Painoindeksi siirtohetkellä (kg/m <sup>2</sup> )	25	22–29
Munuaistaudin diagnoosi GN / DM 1 / DM2 / ADPKD / muu	26/22/6/17/26	27/23/6/18/27
Aika dialyysissä ennen siirtoa (kk)	21	14–34
Proteinurian määrä tarkasteltuna 1 vuoden ajalta ennen siirtoa (g/d) (n=57)	0,66	0,31–1,18
Virtsaneritys tarkasteltuna 1 vuoden ajalta ennen siirtoa (ml)	750	200–1500
<b>Muut merkittävät diagnoosit siirtohetkellä <sup>a</sup></b>		
Sepelvaltimotauti (ei/on)	74/20	79/21
Diabetes (ei/on)	57/38	60/40
Verenpainetauti (ei/on)	5/90	5/95
Perifeerinen valtimotauti (ei/on)	84/10	89/11
Aivoinfarkti (ei/on)	91/3	97/3
<b>Lääkkeet seurannan alussa</b>		
Verenpainelääkkeet: ACE:n estäjä/ATR salpaaja (ei/on)	53/41	56/44
Beetasalpaaja (ei/on)	37/57	39/61
Kalsiumkanavan salpaaja (ei/on)	54/40	57/43
Antitymosyyttiglobuliini tai basiliximabi induktiossa (ei/on)	86/11	89/11
1. kalsineuriini-inhibiittori: syklosporiini/takrolimuusi	67/28	71/29
Elinsiirtokerta (1 / aikaisempia siirtoja)	88/9	91/9
Aivokuollut / elävä luovuttaja	92/5	95/5
Leukosyyttivasta-aineet (ei/on)	62/25	71/29
Toisistaan eroavien HLA-luokkien lukumäärä luovuttajan ja saajan välillä	2	2–3
Siirteen käynnistyminen (varhainen/ hidastunut/ ei käynnistynyt)	52/44/1	54/45/1
Kylmäskemia-aika (h:min)	21:32	19:28–23:31
Rejektio (ei, soluvälitteinen hyljintä, vasta-aine välitteinen hyljintä)	84/12/1	87/12/1
Sytomegalovirus-infektio ensimmäisen vuoden aikana siirron jälkeen (ei/on)	64/27	70/30
Polyomavirus-infektio ensimmäisen vuoden aikana siirron jälkeen (ei/on) (n=27)	23/4	85/15
<b>Lääkkeet seurannan lopussa:</b>		
Verenpainelääkkeet: ACE:n estäjä/ATR salpaaja, (ei/on)	60/35	63/37
Beetasalpaaja, (ei/on)	27/68	28/72
Kalsiumkanavan salpaaja, (ei/on)	35/60	37/63
1. kalsineuriini inhibiittori: syklosporiini/takrolimuusi/ei käytössä	63/31/1	66/33/1
Antimetaboliitti: atsatiopriini/ mykofenolaattimofetiili/ei käytössä	6/81/8	6/85/8
Metyyliprednisoloni (ei/on)	60/35	63/37
<b>Glomerulossuodos</b>		
lähtötilanne	48	34–68
1 vuosi siirron jälkeen	61	47–74
5 vuotta siirron jälkeen	54	40–69

a= prosentit esitetty niistä potilaista, joilta tiedot olivat käytettävissä

GN= Glomerulonefriitti, DM 1= Tyypin 1 diabetes, DM 2= Tyypin 2 diabetes, ADPKD= Pylukystinen munuaistauti, Muu= Edellä mainittuja diagnooseja lukuun ottamatta kaikki loput munuaistautien diagnoosit

### 3.2 Glomerulaarinen proteinuria

Taulukossa 2 on esitetty virtsan kemiallisen seulan albumiinilöydöksiä (U-Alb) lähtötilanteessa ja taulukossa 3 yön aikaisen virtsan albumiinin erityys lähtötilanteessa (cU-Alb). Potilailla, joilla kemiallisessa seulassa esiintyi albuminuriaa, oli siirtohetkellä tilastollisesti merkitsevästi korkeampi painoindeksi (BMI) kuin ei albuminurisilla potilailla. Sama trendi näkyi myös cU-Alb tutkimuksessa. Molemmissa tutkimuksissa proteinuriaa esiintyi ennen siirtoa ja sen määrä oli suurempi, mikäli potilaalla esiintyi siirron jälkeenkin albuminuriaa. Jaettaessa aineisto kahtia yön aikaisen virtsan albumiinin suhteen normoalbuminurisiin (cU-Alb <20 µg/min) ja albuminurisiin (cU-Alb ≥20 µg/min), albuminuristen potilaiden GFR oli matalampi, mutta tilastollisesti merkitsevää eroa ei syntynyt (mediaani 68 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, Q1-Q3 38 -79 ml/min/1.73m<sup>2</sup> vs. mediaani 45 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, Q1-Q3 33 - 62 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (P=0,096)). Viiden vuoden kohdalla ryhmien välillä ei enää havaittu eroa (mediaani molemmilla 53 ml/min/1.73m<sup>2</sup>).

Taulukko 2: Virtsan kemiallisen seulonnan albumiinilöydös lähtötilanteessa (U-Alb).

	Negatiivinen (n=79)		Positiivinen (n=13)		p
	U-alb 0		U-alb 1+ - 3+		
	Mediaani tai määrä	Q1-Q3 tai %	Mediaani tai määrä	Q1-Q3 tai %	
<b>Saajan tiedot siirtohetkellä</b>					
Ikä (vuosia)	52	39–60	55	42–62	0,523
Sukupuoli (nainen/mies)	28/51	35/65	4/9	31/69	0,769
Painoindeksi siirtohetkellä (kg/m <sup>2</sup> )	25	22–28	29	25–32	0,003
Munuaistaudin diagnoosi GN / DM 1 / DM2 / ADPKD / muu	19/19/6/14/21	24/24/8/18/27	4/2/0/2/5	31/15/0/15/39	0,753
Aika dialyysissä ennen siirtoa (kk)	19	13,3–31,4	30	19–61	0,036
Proteinurian määrä tarkasteltuna 1 vuoden ajalta ennen siirtoa (g/d) (n=49,7)	0,62	0,32–1,13	1,20	0,32–3,52	0,206
Virtsaneritys tarkasteltuna 1 vuoden ajalta ennen siirtoa (ml)	800	250–1500	400	0–975	0,189
<b>Muut merkittävät diagnoosit siirtohetkellä</b>					
Sepelvaltimotauti (ei/on)	66/12	85/15	6/7	46/54	0,005
Diabetes (ei/on)	48/31	61/39	8/5	62/39	0,957
Verenpainetauti (ei/on)	5/74	6/94	0/13	0/100	0,603
Perifeerinen valtimotauti (ei/on)	71/7	91/9	10/3	77/23	0,151
Aivoinfarkti (ei/on)	76/2	97/3	12/1	92/8	0,374
<b>Lääkkeet seurannan alussa</b>					
Verenpainelääkkeet: ACE:n estäjä/ATR salpaaja, (ei/on)	42/37	53/47	9/4	69/31	0,280

Beetasalpaaja (ei/on)	31/48	39/61	5/8	39/62	0,957
Kalsiumkanavan salpaaja (ei/on)	43/36	54/46	9/4	69/31	0,319
Antitymosyyttiglobuliini tai basiliximabi induktiossa (ei/on)	69/10	87/13	13/0	100/0	0,347
1. kalsineuriini-inhibiittori: syklosporiini/takrolimuusi	54/24	69/31	10/3	77/23	0,784
Elinsiirtokerta (1 / aikaisempia siirtoja)	72/7	91/9	11/2	85/15	0,696
Aivokuollut / elävä luovuttaja	74/5	94/6	13/0	100/0	0,603
Leukosyyttivasta-aineet (ei/on)	52/19	73/27	8/4	67/33	0,730
Toisistaan eroavien HLA-luokkien lukumäärä luovuttajan ja saajan välillä	2	2–3	2	1,5–3	0,953
Siirteen käynnistyminen (varhainen/ hidastunut/ ei käynnistynyt)	46/32/1	58/41/1	4/9/0	31/69/0	0,205
Kylmäiskemia-aika (h:min)	21:25	19:21/23:22	22:08	20:34/25:01	0,277
Rejektio (ei, soluvälitteinen hyljintä, vasta-aine välitteinen hyljintä)	69/9/1	87/11/1	12/1/0	92/8/0	1,0
Sytomegalovirus-infektio ensimmäisen vuoden aikana siirron jälkeen (ei/on)	54/22	71/29	8/5	62/39	0,523
Polyomavirus-infektio ensimmäisen vuoden aikana siirron jälkeen (ei/on)	17/2	90/11	6/1	86/14	1,0
<b>Lääkkeet seurannan lopussa:</b>					
Verenpainelääkkeet: ACE:n estäjä/ATR salpaaja, (ei/on)	48/31	61/39	9/4	69/31	0,760
Beetasalpaaja, (ei/on)	25/54	32/68	2/11	15/85	0,332
Kalsiumkanavan salpaaja, (ei/on)	28/51	35/65	5/8	39/62	1,0
1. kalsineuriini-inhibiittori: syklosporiini/takrolimuusi/ei käytössä	52/26/1	66/33/1	9/4/0	69/31/0	1,0
Antimetaboliitti: atsatiopriini/ mykofenolaattimofetiili/ei käytössä	5/69/5	6/87/6	0/10/3	0/77/23	0,074
Metyyliprednisoloni (ei/on)	49/30	62/38	8/5	62/39	1,0
<b>Glomerulosuodos</b>					
Lähtötilanne	50	38–68	40	27–55	0,115
1 vuosi siirron jälkeen	63	48–78	56	45–64	0,398
5 vuotta siirron jälkeen	53	40–70	55	39–69	0,953

GN= Glomerulonefriitti, DM 1= Tyypin 1 diabetes, DM 2= Tyypin 2 diabetes, ADPKD= Polykystinen munuaistauti, Muu= Edellä mainittuja diagnooseja lukuun ottamatta kaikki loput munuaistautien diagnoosit

Taulukko 3: Yönaikainen virtsan albumiinieritys lähtötilanteessa (cU-Alb)

	Ei albuminuriaa (n=11) cU-Alb < 20		Lisääntynyt albuminuria (n=54) cU-Alb 20–200		Selvästi lisääntynyt albuminuria (n=10) cU-Alb ≥ 200		P- arvo
	Mediaani tai määrä	Q1-Q3 tai %	Mediaani tai määrä	Q1-Q3 tai %	Mediaani tai määrä	Q1-Q3 tai %	
<b>Saajan tiedot siirtohetkellä</b>							
Ikä (vuosia)	43	36–61	55	42–60	57	46–62	0,509
Sukupuoli (nainen/mies)	5/6	46/55	18/36	33/67	2/8	20/80	0,428
Painoindeksi siirtohetkellä (kg/m <sup>2</sup> )	25	22–28	24,54	22–28	28	24–31	0,166
Munuaistaudin diagnoosi GN / DM 1 / DM2 / ADPKD / muu	4/1/1/1/4	36/9/9/9/36	12/13/4/13/12	22/24/7/24/22	4/2/0/0/4	40/20/0/0/40	0,439
Aika dialyysissä ennen siirtoa (kk)	28	17–34	20	14–31	25	14–37	0,564
Proteinurian määrä tarkasteltuna 1 vuoden ajalta ennen siirtoa (g/d) (n=4,34,7)	0,42	0,26–0,76	0,48	0,30–1,06	1,26	0,66–1,68	0,063
Virtsaneritys tarkasteltuna 1 vuoden ajalta ennen siirtoa (ml)	650	0,00–1300	800	290–1500	975	150–2400	0,412
<b>Muut merkittävät diagnoosit siirtohetkellä</b>							
Sepelvaltimotauti (ei/on)	10/1	91/9	40/13	76/25	6/4	60/40	0,282
Diabetes (ei/on)	8/3	73/27	32/22	59/41	6/4	60/40	0,699
Verenpainetauti (ei/on)	0/11	0/100	4/50	7/93	0/10	0/100	0,442
Perifeerinen valtimotauti (ei/on)	10/1	91/9	47/6	89/11	7/3	70/30	0,255
Aivoinfarkti (ei/on)	10/1	91/9	52/1	98/2	9/1	90/10	0,192
<b>Lääkkeet seurannan alussa:</b>							
Verenpainelääkkeet: ACE:n estäjä/ATR salpaaja, (ei/on)	4/7	36/64	32/22	59/41	7/3	70/30	0,280
Beetasalpaaja (ei/on)	2/9	18/82	22/32	41/59	3/7	30/70	0,325
Kalsiumkanavan salpaaja (ei/on)	8/3	73/27	29/25	54/46	4/6	40/60	0,324
Antitymosyyttiglobuliini tai basiliximabi induktiossa (ei/on)	9/2	82/18	47/7	87/13	10/0	100/0	0,568
1. kalsineuriini-inhibiittori: syklosporiini/takrolimuusi	5/6	46/55	38/15	72/28	7/3	70/30	0,480
Elinsiirtokerta (1 / aikaisempia siirtoja)	10/1	91/9	48/6	89/11	8/2	80/20	0,239

Aivokuollut / elävä luovuttaja	11/0	100/0	49/5	91/9	10/0	100/0	0,457
Leukosyyttivasta-aineet (ei/on)	6/4	60/40	34/14	71/29	7/3	70/30	0,916
Toisistaan eroavien HLA-luokkien lukumäärä luovuttajan ja saajan välillä	1	0-3	2	2-3	3	2-3	0,223
Siirteen käynnistyminen (varhainen/ hidastunut/ ei käynnistynyt)	8/3/0	73/27/0	30/23/1	56/43/2	4/6/0	40/60/0	0,546
Kylmäiskemia-aika (h:min)	21:56	20:18-24:50	21:20	19:15-23:24	20:58	18:40-23:32	0,583
Rejektio (ei, soluvälitteinen hyljintä, vasta-aine välitteinen hyljintä)	9/2/0	82/18/0	50/3/1	93/6/2	9/1/0	90/10/0	0,641
Sytomegalovirus-infektio ensimmäisen vuoden aikana siirron jälkeen (ei/on)	8/1	89/11	37/16	70/30	6/4	60/40	0,441
Polyomavirus-infektio ensimmäisen vuoden aikana siirron jälkeen (ei/on)	1/1	50/50	13/1	93/7	3/1	75/25	0,202
<b>Lääkkeet seurannan lopussa:</b>							
Verenpainelääkkeet: ACE:n estäjä/ATR salpaaja, (ei/on)	6/5	55/46	33/21	61/39	7/3	70/30	0,808
Beetasalpaaja, (ei/on)	5/6	46/55	17/37	32/69	1/9	10/90	0,210
Kalsiumkanavan salpaaja, (ei/on)	4/7	36/64	19/35	35/65	3/7	30/70	1,00
1. kalsineuriini-inhibiittori: syklosporiini/takrolimuusi/ei käytössä	5/5/1	46/46/9	35/19/0	65/35/0	7/3/0	70/30/0	0,261
Antimetaboliitti: atsatiopriini/ mykofenolaattimofetiili/ei käytössä	1/10/0	9/91/0	3/45/6	6/83/11	0/8/2	0/80/20	0,545
Metyyliprednisoloni (ei/on)	9/2	82/18	34/20	63/37	5/5	50/50	0,297
<b>Glomerulossuodos</b>							
Lähtötilanne	68	38-79	45	33-66	43	30-57	0,191
1 vuosi siirron jälkeen	66	47-78	63	49-76	55	35-65	0,343
5 vuotta siirron jälkeen (n=11/6/10)	53	44-74	53	39-67	52	33-67	0,668

GN= Glomerulonefriitti, DM 1= Tyypin 1 diabetes, DM 2= Tyypin 2 diabetes, ADPKD= Polykystinen munuaistauti, Muu= Edellä mainittuja diagnooseja lukuun ottamatta kaikki loput munuaistautien diagnoosit

### 3.3 Tubulaarinen proteinuria

Taulukossa 4 on esitetty yövirtsaeräyksen alfa-1-mikroglobuliinin tuloksia. Koska vain neljällä potilaalla ei esiintynyt tubulaarista proteinuriaa, aineisto jaettiin kahteen ryhmään alfa-1-

mikroglobuliinin erityksen mediaanin (38 µg/min) perusteella. Potilaat, joiden cU-A1miglo oli ≥38 µg/min olivat sairaampia kuin potilaat, joiden cU-A1miglo oli <38 µg/min. Potilailla, joiden cU-A1miglo oli ≥38 µg/min oli enemmän sydän- ja verisuonisairastavuutta, BMI oli korkeampi ja heillä esiintyi jo ennen siirtoa runsaampaa proteïnuriaa kuin potilailla, joiden cU-A1miglo oli <38 µg/min. Ennen siirtoa niillä potilailla, joilla cU-A1miglo oli ≥38 µg/min, esiintyi proteïnuriaa lähes kolminkertainen määrä verrattuna potilaisiin, joiden cU-A1miglo oli <38 µg/min (p=0,008). Lähtötilanteessa GFR oli tilastollisesti merkitsevästi huonompi potilailla, joilla esiintyi enemmän tubulaarista proteïnuriaa. Heillä mediaani GFR oli 41 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, kun taas vähäisemmän tubulaarisen ryhmän potilailla mediaani GFR oli 55 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Ero pieneni vuoden kohdalla siirrosta ollen runsaamman proteïnurian ryhmällä 58 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ja vähäisemmän proteïnurian ryhmällä 64 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Vuoden ja viiden vuoden kohdalla siirrosta ryhmien välinen ero ei ollut enää tilastollisesti merkitsevä. Potilaat, joiden cU-A1miglo oli ≥38 µg/min, GFR säilyi kuitenkin systemaattisesti huonompana. Hidastunut munuaissiirteiden käynnistyminen oli 52 %:lla potilaista, joiden cU-A1miglo oli ≥38 µg/min ja potilailla, joiden cU-A1miglo oli <38 µg/min hidastunut siirteiden käynnistyminen ilmeni 27 %:lla.

Taulukko 4: Yönaikaisen virtsan alfa-1-mikroglobuliinin erityksen lähtötilanteessa (cU-A1miglo) munuaissiirron saaneilla potilailla. Potilasaineisto on jaettu ryhmään mediaaniluvun perusteella.

	cU-A1miglo < 38 (n=33)		cU-A1miglo ≥38 (n=33)		P
	Mediaani tai määrä	Q1-Q3 tai %	Mediaani tai määrä	Q1-Q3 tai %	
<b>Saajan tiedot siirtohetkellä</b>					
Ikä (vuosia)	50	39–63	55	44–60	0,873
Sukupuoli (nainen/mies)	14/19	42/58	8/25	24/76	0,117
Painoindeksi siirtohetkellä (kg/m <sup>2</sup> )	23	22–28	26	24–30	0,230
Munuaistaudin diagnoosi	7/7/2/5/12	21/21/6/15/36	11/8/1/7/6	33/24/3/21/18	0,460
GN / DM 1 / DM2 / ADPKD / muu					
Aika dialyysissä ennen siirtoa (kk)	22	15–30	26	13–41	0,366
Proteinurian määrä tarkasteltuna 1 vuoden ajalta ennen siirtoa (g/d) (n=21,19)	0,41	0,28–0,65	1,10	0,44–1,68	0,008
Virtsaneritys tarkasteltuna 1 vuoden ajalta ennen siirtoa (ml)	900	280–1500	650	200–1200	0,388
<b>Muut merkittävät diagnoosit</b>					
Sepelvaltimotauti (ei/on)	26/6	81/19	23/10	70/30	0,280
Diabetes (ei/on)	22/11	67/33	19/14	58/42	0,447
Verenpainetauti (ei/on)	2/31	6/94	2/31	6/94	1,00
Perifeerinen valtimotauti (ei/on)	29/3	91/9	26/7	79/21	0,303
Aivoinfarkti (ei/on)	31/1	97/3	31/2	94/6	1,00
<b>Lääkkeet seurannan alussa</b>					

Verenpainelääkkeet: ACE:n estäjä/ATR salpaaja, (ei/on)	21/12	64/36	19/14	58/42	0,614
Beetasalpaaja (ei/on)	9/24	27/73	10/23	30/70	0,786
Kalsiumkanavan salpaaja (ei/on)	10/23	30/70	12/21	36/64	0,602
Antitymosyyttiglobuliini tai basiliximabi induktiossa (ei/on)	28/5	85/15	31/2	94/6	0,427
1. kalsineuriini-inhibiittori: syklosporiini/takrolimuusi	20/12	63/38	23/10	70/30	0,606
Elinsiirtokerta (1 / aikaisempia siirtoja)	29/4	88/12	29/4	88/12	0,672
Aivokuollut / elävä luovuttaja	33/0	100/0	29/4	88/12	0,114
Leukosyyttivasta-aineet (ei/on)	16/13	55/45	23/7	77/23	0,081
Toisistaan eroavien HLA-luokkien lukumäärä luovuttajan ja saajan välillä	3	1–3	2	2–3	0,733
Siirteen käynnistyminen (varhainen/hidastunut/ei käynnistynyt)	24/9/0	73/27/0	13/19/1	39/58/3	0,13
Kylmäiskemia-aika (h:min)	20:50	19:36–23:02	22:08	18:23–24:52	0,404
Rejektio (ei, soluvälitteinen hyljintä, vasta-aine välitteinen hyljintä)	29/4/0	88/12/0	30/2/1	91/6/3	0,672
Sytomegalovirus-infektio ensimmäisen vuoden aikana siirron jälkeen (ei/on)	24/7	77/23	23/10	70/30	0,485
Polyomavirus-infektio ensimmäisen vuoden aikana siirron jälkeen (ei/on)	5/2	71/29	10/1	91/9	0,528
<b>Lääkkeet seurannan lopussa:</b>					
Verenpainelääkkeet: ACE estäjä /ATR salpaaja, (ei/on)	21/12	64/36	19/14	58/42	0,614
Beetasalpaaja, (ei/on)	9/24	27/73	10/23	30/70	0,786
Kalsiumkanavan salpaaja, (ei/on)	10/23	30/70	12/21	36/64	0,602
1. kalsineuriini-inhibiittori: syklosporiini/takrolimuusi/ei käytössä	20/12/1	61/36/3	20/13/0	61/39	1,0
Antimetaboliitti: atsatiopriini/mykofenolaattimofetiili/ei käytössä	2/29/2	6/88/6	1/27/5	3/82/15	0,563
Metyyliprednisoloni (ei/on)	25/8	76/24	18/15	55/46	0,071
<b>Glomerulossuodos</b>					
Lähtötilanne	55	38–76	41	32–54	0,011
1 vuosi siirron jälkeen	64	45–80	58	47–70	0,271
5 vuotta siirron jälkeen (n= 29,31)	53	41–73	49	37–62	0,196

GN= Glomerulonefriitti, DM 1= Tyypin 1 diabetes, DM 2= Tyypin 2 diabetes, ADPKD= Polykystinen munuaistauti, Muu= Edellä mainittuja diagnooseja lukuun ottamatta kaikki loput munuaistautien diagnoosit

## 4 POHDINTA

Tutkimuksessamme havaittiin, että välittömästi munuaissiirron jälkeen ilmenevä albuminuria liittyi matalampaan glomerulussuodosnopeuteen, mutta ero tasaantui jo vuoden kuluttua siirrosta. Viiden vuoden kohdalla glomerulussuodosnopeudessa ei enää havaittu eroa. Alkuvaiheen albuminuriasta ei siis voida tehdä pitkäaikaisennusteita munuaissiirteen toimivuuden suhteen. Lisääntynyt alfa-1-mikroglobuliinin erityis liittyi huonompaan glomerulussuodosnopeuteen heti siirron jälkeen ja säilyi

heikompana verrattuna potilaisiin, joilla oli vähemmän alfa-1-mikroglobuliinieritystä. Tulos ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä. Tutkimuksemme alfa-1-mikroglobuliinin tulokset ovat samassa linjassa aiemmin julkaistujen suomalaisryhmän tekemien havaintojen kanssa (13).

Toisena havaintona huomasimme, että kaikilla munuaissiirtopotilailla esiintyi proteinuriaa jo ennen siirtoa ja sen määrä oli suurempi potilailla, joilla proteinuriaa esiintyi myös munuaissiirron jälkeen. Tämä viittaa siihen, että ainakin osa munuaissiirron jälkeisestä proteinuriasta on peräisin potilaan omista munuaisista.

Munuaissiirron jälkeen tubulaarista proteinuriaa esiintyi lähes kaikilla. Syynä voi olla esimerkiksi siirtoleikkaukseen liittyvä munuaissiirteen iskemia-reperfuusioaurio tai varhainen hyljintä, joiden vaikutuksia Ponticelli on katsauksessaan kuvannut (12). Oman aineistomme potilailla ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa kylmäiskemia-ajoissa eikä varhaisten hyljintäreaktioiden määrässä. Siirteen käynnistyminen oli kuitenkin hidastunut potilailla, joilla tubulaarista proteinuriaa esiintyi enemmän, mikä sopii iskemia-reperfuusioaurioon. Tutkimuksessa ei ollut tietoa luovuttajan iästä tai GFR:stä ennen siirtoa. Osa siirteistä on voinut olla jo lähtökohtaisesti heikompia ja tämän merkitys voi näkyä myös siirron jälkeisissä tuloksissa, mutta käytettävissä ei ollut tietoja munuaisen luovuttajista.

Heti siirron jälkeen glomerulaarista proteinuriaa yövirtsaeräyksen perusteella esiintyi 85 %:lla potilaista. Albuminuriaa esiintyi erityisesti potilailla, joilla munuaistaudin diagnoosina oli glomerulonefriitti tai diabetes sekä potilailla, joilla proteinuriaa esiintyi jo ennen siirtoa. Näin ollen ainakin osa siirron jälkeen havaitusta albuminuriasta on peräisin potilaan omista munuaisista. Lisäksi albuminurisilla potilailla lähtötilanteen GFR oli matalampi kuin potilailla, joilla albuminuriaa ei esiintynyt.

Tilastollisesti merkitsevien tulosten saamista rajoitti todennäköisesti aineiston pieni koko. Pienessä aineistossa sattuman merkitys korostuu. Lisäksi luovuttajan terveystietoja ei ollut käytettävissä. Varhaisen proteinurian vaikutusta siirteen ennusteeseen on tutkittu vain vähän. Tutkimuksen etuna on todellinen potilasaineisto, joka muodostuu vuosien 2007–2012 välillä kaikista peräkkäisistä munuaissiirron saaneista potilaista, joita kaikkia on tutkittu systemaattisesti samoilla metodeilla. Tutkimuksemme toimii pilottiaineistona, josta saadut havainnot ovat tarkoitus jatkossa varmistaa laajemmassa potilasaineistossa.



## 5 LÄHTEET

1. Jalanko H. Munuaisen toiminta 1 Glomerulus. Duodecim [Internet]. 1998 [cited 2023 Sep 21]; Available from: <https://www.duodecimlehti.fi/xmedia/duo/duo80016.pdf>
2. Official Journal Of the international Society Of nephrology KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [Internet]. 2012. Available from: [www.publicationethics.org](http://www.publicationethics.org)
3. Gorriz JL, Martinez-Castelao A. Proteinuria: detection and role in native renal disease progression. *Transplant Rev.* 2012 Jan;26(1):3–13.
4. Mäkelä Satu. Proteinuria, lääkärin käsikirja. 2023. Lääkärikirja Duodecim [Internet]. Kustannus Oy Duodecim. [cited 2023 Nov 15]
5. Fimlab tutkimuskäsikirja.
6. Suomen munuaistautirekisteri vuosiraportti 2021. [Internet]. [cited 2024 Jan 10]; Available from: [https://www.muma.fi/files/5974/Suomen\\_munuaistautirekisteri\\_vuosiraportti\\_2021.pdf](https://www.muma.fi/files/5974/Suomen_munuaistautirekisteri_vuosiraportti_2021.pdf).
7. Cameron JI, Whiteside C, Katz J, Devins GM. Differences in quality of life across renal replacement therapies: A meta-analytic comparison. *American Journal of Kidney Diseases.* 2000 Apr;35(4):629–37.
8. Helanterä I, Isola T, Lehtonen TK, Åberg F, Lempinen M, Isoniemi H. Association of Clinical Factors with the Costs of Kidney Transplantation in the Current Era. *Ann Transplant.* 2019 Jul 2;24:393–400.
9. Suomen Nefrologiyhdistys r.y:n työryhmä. VAIKEAN KROONISEN MUNUAISTAUDIN HOIDON OHJAUS. 2021.
10. Heerspink HJL, Greene T, Tighiouart H, Gansevoort RT, Coresh J, Simon AL, et al. Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Feb;7(2):128–39.
11. Lam NN, Klarenbach S, Quinn RR, Hemmelgarn B, Tonelli M, Ye F, et al. Renal Function, Albuminuria, and the Risk of Cardiovascular Events After Kidney Transplantation. *Transplant Direct.* 2018 Oct;4(10):e389.
12. Ponticelli C, Graziani G. Proteinuria after kidney transplantation. *Transplant International.* 2012 Sep;25(9):909–17.
13. Teppo AM, Honkanen E, Finne P, Törnroth T, Grönhagen-Riska C. Increased Urinary Excretion of  $\alpha$ 1-Microglobulin at 6 Months after Transplantation is Associated with Urinary Excretion of Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 and Indicates Poor Long-Term Renal Outcome. *Transplantation.* 2004 Sep 15;78(5):719–24.