



**Påvirker overvekt, fedme eller sentral fedme nyrefunksjonen?**

**MED-3950 5.-årsoppgaven.**

**Profesjonsstudiet i medisin ved Universitetet i Tromsø.**

**Marte Støback Bjørsvik, MK-10**

**Veileder: Professor Dr. Georg Sager, Medisinsk farmakologisk  
toksikologi, IMB, Det helsevitenskapelige fakultet, og klinisk  
farmakologi, laboratoriemedisin, diagnostisk klinikk,  
universitetssykehuset Nord-Norge, UIT.**

**Tromsø, 2015**

**Nøkkelord: BMI, CKD, ESRD, Overweight, obesity, renal insufficiency, renal  
dysfunction, kidney disease, kidney decline, Creatinine Clearance, Cystatin C,  
CKD-EPI, MDRD, Cockcroft and Gault.**

# 1 Sammendrag

**Bakgrunn:** Overvekt og fedme er et økende problem i den vestlige verden og kan ha mange følgesykdommer. Kronisk nyresykdom (CKD) lå på 18. plass over årsaker til globale dødsfall i 2010, og sykdommen endte på tredje plass i total økning i antall personår tapt på grunn av prematur mortalitet, en økning på 83%, bare slått av HIV/AIDS (396%) og Diabetes mellitus (93%). Det er flere kjente risikofaktorer for utvikling av CKD som DM 2 (diabetes mellitus type 2) og hypertensjon. Overvekt er en potent risikofaktor for ESRD (end-stage-renal-disease), men sammenhengen er ikke like klar ved CKD. Formålet med oppgaven er å belyse sammenheng mellom overvekt, fedme, sentral fedme og CKD.

## **Materiale og Metode:**

Opgaven er en litteraturstudie. Litteratur er innhentet etter ikke-systematiske litteratursøk i databasene Medline, Pubmed, Bibsys, samt tilsendt fra leder i forskningsgruppen Metabolisme og nyrefunksjon ved IKM, Det helsevitenskapelige fakultet, Universitetet i Tromsø. Artikler er også funnet ved hjelp av oversiktsartikler. Artikler som omhandler emnet konkret er spesielt vektlagt. Studier som har satt CKD stadium 3 (GFR <60 ml/min per 1.73m<sup>2</sup> ) som endepunkt er inkludert.

## **Resultater og fortolkning:**

Resultatene i de studier denne oppgaven viser til er sprikende, noen studier tyder på at overvekt og fedme i form av forhøyet BMI (Body Mass Index) eller sentral fedme er risikofaktorer for CKD stadium 3, andre ikke. Det man vet er at overvekt og fedme disponerer for DM 2 og hypertensjon. Både DM 2 og hypertensjon er viktige risikofaktorer for utvikling av CKD. Konklusjon: Overvekt, fedme og sentral fedme bidrar til redusert nyrefunksjon ved økt risiko for DM 2 og hypertensjon som er kjente risikofaktorer for CKD, men studier denne oppgaven har belyst konkluderer ikke enstydende med at overvekt, fedme og/eller sentral fedme uten tilstedeværelse av DM 2 og hypertensjon øker risiko for CKD stadium 3.

## Innholdsfortegnelse

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1 Sammendrag</b> .....   | <b>2</b>  |
| <b>2 Innledning</b> .....   | <b>4</b>  |
| <b>Metode og Materiale</b> .....                                      | <b>8</b>  |
| <b>3 Teori</b> .....  | <b>12</b> |
| <b>3.1 Nyrene</b> .....   | <b>12</b> |
| 3.1.1 Nyrens funksjon.....  | 12        |
| 3.1.2 GFR – glomerulær filtrasjonshastighet.....                      | 14        |
| 3.1.3 Måling av nyrefunksjonen.....                                   | 16        |
| <b>4 Forskning</b> .....  | <b>20</b> |
| <b>4.1 Overvekts virkning på nyrefunksjonen</b> .....                 | <b>20</b> |
| <b>5 Mulige mekanismer for utvikling av CKD hos overvektige</b> ..... | <b>27</b> |
| <b>5.1.1 Glomerulopati</b> .....                                      | <b>27</b> |
| <b>5.1.2 Inflammasjon og oksidativt stress</b> .....                  | <b>27</b> |
| <b>5.1.3 Adiponektin</b> .....  | <b>28</b> |
| <b>5.1.4 Leptin</b> .....   | <b>28</b> |
| <b>5.1.6 Renin-Angiotensin-Aldosteron systemet</b> .....              | <b>29</b> |
| <b>6 Diskusjon</b> .....  | <b>30</b> |
| <b>7 Konklusjon</b> .....   | <b>33</b> |
| <b>8 Litteraturliste</b> .....  | <b>34</b> |

## 2 Innledning

Overvekt og fedme er et stort folkehelseproblem og dette en økning man ser i de fleste vestlige land [1]. Overvekt er en risikofaktor for hypertensjon [2-4], hyperkolesterolemi [5], DM 2 (diabetes Mellitus type II) [6], kardiovaskulær sykdom [7-9], ikke-alkoholisk fettlever [10-13] og infertilitet [14, 15].

Som mål på overvekt og fedme brukes i dag BMI (Body Mass Index), en formel utviklet av WHO (Worlds Health Organization). Metoden anvender høyde og vekt for å klassifisere undervekt, overvekt og fedme hos voksne (se tabell nr. 1). Vekt angis i kilogram dividert på kvadratet av høyden i meter ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) [16].

Eks:  $\text{BMI} = 80 \text{ kg} / (1.80 \text{ m}^2) = 80 / 3.24 = 24.7$

| Classification      | BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ )  |                                |
|---------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|                     | Principal cut-off points       | Additional cut-off points      |
| <b>Underweight</b>  | <b>&lt;18.50</b>               | <b>&lt;18.50</b>               |
| Severe thinness     | <16.00                         | <16.00                         |
| Moderate thinness   | 16.00 - 16.99                  | 16.00 - 16.99                  |
| Mild thinness       | 17.00 - 18.49                  | 17.00 - 18.49                  |
| <b>Normal range</b> | <b>18.50 - 24.99</b>           | <b>18.50 - 22.99</b>           |
|                     |                                | <b>23.00 - 24.99</b>           |
| <b>Overweight</b>   | <b><math>\geq 25.00</math></b> | <b><math>\geq 25.00</math></b> |
| Pre-obese           | 25.00 - 29.99                  | 25.00 - 27.49                  |
|                     |                                | 27.50 - 29.99                  |
| <b>Obese</b>        | <b><math>\geq 30.00</math></b> | <b><math>\geq 30.00</math></b> |
|                     |                                | <b>30.00 - 32.49</b>           |
| Obese class I       | 30.00 - 34.99                  | 32.50 - 34.99                  |
|                     |                                | <b>35.00 - 37.49</b>           |
| Obese class II      | 35.00 - 39.99                  | 37.50 - 39.99                  |
|                     |                                | <b><math>\geq 40.00</math></b> |
| Obese class III     | <b><math>\geq 40.00</math></b> | <b><math>\geq 40.00</math></b> |

Tabell nr. 1 (Viser klassifisering av henholdsvis undervekt, overvekt og fedme i følge BMI kategorier [16]).

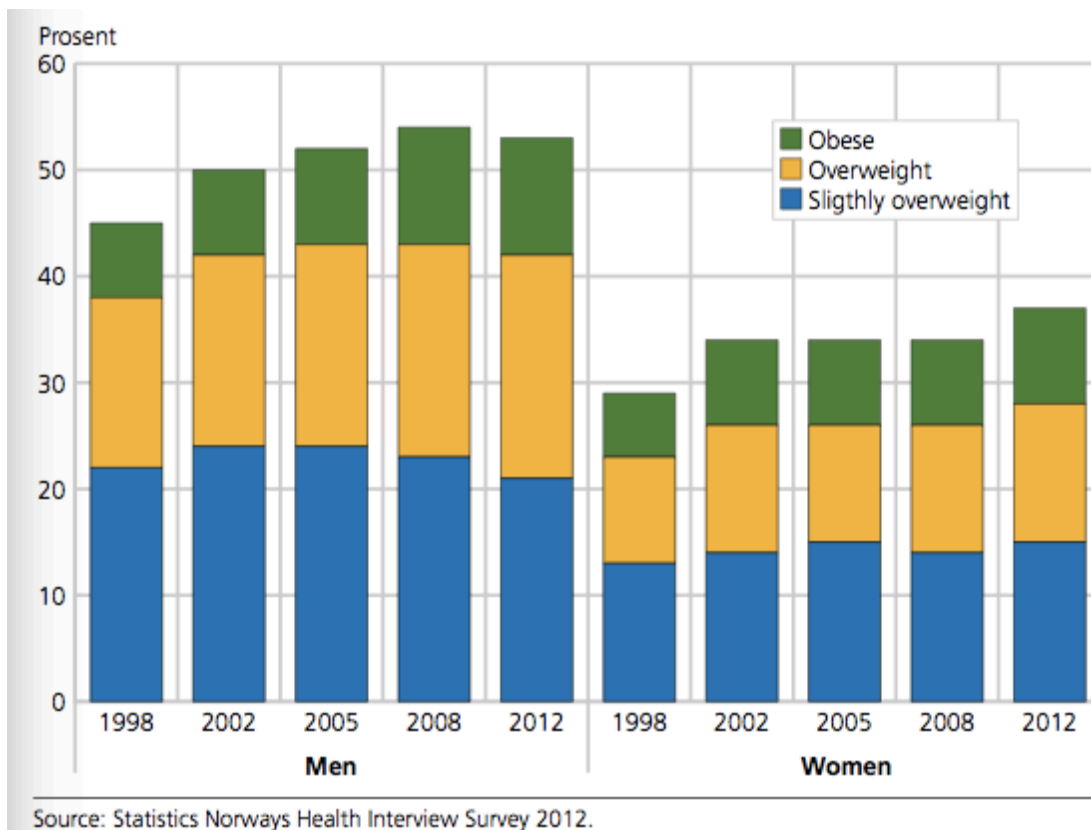
BMI er aldersavhengig og lik for begge kjønn, men på grunn av ulik kroppssammensetning vil ikke BMI alltid beskrive overvekt like korrekt i alle etniske grupper. Det har de senere år blitt diskutert om det skal være lik BMI-grense for ulike etniske grupper da sammenheng mellom BMI, fettprosent og fettfordistribusjon varierer ut fra etnisitet. På tross av dette har man konkludert med at BMI skal være lik for alle etniske grupper. Risiko for følgesykdommer øker når BMI overstiger  $25 \text{ kg/m}^2$ , som per i dag defineres som overvekt av WHO [16].

Ferskeste tilgjengelige tall viser at 53 % av den voksne befolkning i EU-land er overvektig eller i kategorien fedme. Prevalens for overvekt og fedme blant den voksne befolkning i EU-land overstiger 50% i 17 av totalt 28 medlemsland. I gjennomsnitt kunne 16.7% av EUs befolkning klassifiseres i kategorien fedme i 2012, en økning fra 12.5 % på 10 år [1].

Generelt er fedme likt fordelt mellom kjønnene [1], i Norge ser det likevel ut som det er kjønnsforskjeller (se tabell nr. 2) [17]. Økt prevalens av overvekt og fedme har en negativ effekt i form av følgesykdommer og merkostnader for samfunnet. Det har ført til en større oppmerksomhet rundt kostholdsvaner og mosjon [1].

Overvekt og fedme øker også i Norge. I 2012 led 1 av 3 enten av overvekt eller fedme, og 1 av 10 av fedme. Norge kommer likevel bedre ut enn enkelte andre land i utvikling av overvekt og fedme [17]. Ved å inkludere kategorien lettere overvektig (BMI 25-27), var over 50% av den voksne befolkning definert i kategorien overvektig eller fedme i 20 OECD land (The Organization for Economic Co-operation and Development) [1], i Norge ligger på den ca. 10 % [17].

Midjeomkrets (WC) er et mål på sentral fedme og måles i nivå med navelen. Risiko for kardiovaskulær sykdom er økt ved en midjeomkrets større enn 102 cm for menn og 88 cm for kvinner sammenlignet med individer med normal midjeomkrets [18]. Midje-hofte-ratio (WHR) er et annet mål for sentral fedme hvor omkrets av midje måles ved navel, og hoften måles ved hoftens bredeste omkrets, deretter divideres midjeomkrets med hofteomkrets. I følge WHO's retningslinjer fra 1999 bør WHR være under 0.85 for kvinner og under 0.9 for menn [19].



Tabell nr. 2 (Viser variasjon i distribusjon av overvekt og fedme mellom menn og kvinner i årene 1998-2012 i Norge[17] s.16).

Kronisk nyresykdom (CKD) defineres som redusert glomerulær filtrasjonshastighet (GFR), albuminuri, eller begge. CKD inndeles i 5 stadier og beregnes ut fra GFR per 1,73 m<sup>2</sup> kroppsoverflate med eller uten påvist skade av nyrene (se tabell nr. 3) [20]. I følge *Global Burden of Disease Study, 2010* [21], endte CKD på 27. Plass over årsaker til globale dødsfall i 1990 og steg til 18. Plass i 2010. Sykdommen endte på tredjeplass i total økning i antall personår tapt på grunn av prematur mortalitet, en økning på 82%, under HIV/AIDS (396%) og Diabetes Mellitus (93%) fra 1990 til 2010.

|   |                               |               |
|---|-------------------------------|---------------|
| 1 | Nyreskade                     | > 90 + skade  |
| 2 | Lett redusert nyrefunksjon    | 60–90 + skade |
| 3 | Moderat nedsatt nyrefunksjon  | 30–60 ± skade |
| 4 | Alvorlig nedsatt nyrefunksjon | 15–30 ± skade |
| 5 | Terminal nyresvikt            | < 15 ± skade  |

Tabell nr. 3 (Tabell viser gradering av nyresykdom, beregnet ved glomerulær filtrasjonshastighet (ml/min/1.73m<sup>2</sup>), med eller uten nyreskade. For stadium 1 og 2 kreves også påvisning av en eller annen type skade i nyrene [20]).

Det er flere kjente risikofaktorer for utvikling av nyresykdom [22]. Hypertensjon er en stor risikofaktor for CKD og motsatt er CKD en av de vanligste årsakene til sekundær hypertensjon [23, 24]. DM (Diabetes Mellitus) øker også risiko for CKD [25], men det kan se ut til at hypertensjon er en større risikofaktor for utvikling av CKD [22].

ESRD (end-stage renal disease) er når nyresykdom er kommet så langt i sin utvikling at nyren ikke lenger klarer å utøve sin funksjon. Hva som defineres som ESRD varierer, enten som CKD stadium og/eller der individet har behov for dialysekrevenende behandling eller nyretransplantasjon [26].

I en kohortstudie av 177 570 individer som ble fulgt opp over 25 år i California undersøkte forskere risikofaktorer for utvikling av ESRD. Hypertensjon og DM var viktige risikofaktorer for ESRD, men studien konkluderte med at proteinuri og overvekt var de to mest potente risikofaktorer for utvikling av ESRD [27].

Formålet med oppgaven er å belyse om det er en sammenheng mellom overvekt, fedme og/eller økt midjeomkrets/sentral fedme og utvikling av CKD.

*Hypotese: Det er en sammenheng mellom overvekt, fedme og/eller økt midjeomkrets/sentral fedme og CKD definert som GFR <60 ml/min per 1.73m<sup>2</sup>.*

## Metode og Materiale

Oppgaven er en litteraturstudie. Litteratur er innhentet etter ikke-systematiske litteratursøk i databasene Medline, Bibsys, Pubmed (MeSH-termene: BMI, CKD, ESRD, Overweight, obesity, renal insufficiency, renal dysfunction, kidney disease, kidney failure, creatinine clearance, GFR, CKD-EPI, MDRD, cystatin C, Cockcroft and Gault).

Enkelte artikler er funnet ved å se i referanselister til oversiktsartikler eller etter anbefaling fra leder i forskningsgruppen Metabolisme og Nyresykdom ved IKM, Det helsevitenskapelige fakultet, Universitetet i Tromsø. Artikler som omhandler emnet konkret er spesielt vektlagt. Studier som har satt CKD stadium 3 (GFR <60 ml/min per 1.73m<sup>2</sup> ) som endepunkt er inkludert. Artiklene det refereres til i hoveddelen er i hovedsak fra år 2005 eller senere.

Definisjoner er basert på tall og publikasjoner fra WHO (Worlds Health Organization), SSB (statistisk sentralbyrå) og OECD (The Organisation for Economic Co-operation and Development).

Gyuton and Hall *Textbook of Medical Physiology*, er benyttet som grunnlag for beskrivelsen av nyrens funksjon.

### **Begrepsavklaringer.**

**Kohortstudie** – Det velges ut en gruppe som er eksponert for en faktor eller ikke (eller mange faktorer). Hensikt er å undersøke sykdomsutvikling over tid.

**Prospektiv kohort** – Studien starter før inklusjon av de eksponerte/ikke-eksponerte og følger dem over tid.

**Retrospektiv kohort** – Studien påbegynnes etter inklusjon av de eksponerte/ikke-eksponerte og sykdom allerede har skjedd.

**Randomisert kasus-kontrollstudie** – Deltakerne fordeles tilfeldig (randomisert) i to grupper, enten med aktiv behandling eller i kontrollgruppe.

**Insidens** – Antall nye tilfeller av en bestemt tilstand eller sykdom i definert populasjon under risiko i et angitt tidsperiode.

**Prevalens** – Andel sykdomstilfeller til en gitt tid i en populasjon.



**Statistisk signifikant** – Brukes for å beskrive sannsynligheten for at noe er et resultat av tilfeldigheter. Et resultat av en undersøkelse defineres som signifikant dersom det er lite sannsynlig at resultatet har oppstått tilfeldig.

**Nullhypotesen,  $H_0$**  – Hypotese som beskriver en antatt virkelig.

**P-verdi** – Sannsynligheten for at man får et testresultat som er likt det man fikk eller enda mer ekstremt, dersom man går ut fra at nullhypotesen ( $H_0$ ) stemmer.

**CI** – Konfidensintervall. Angir intervallet som med en spesifisert sannsynlighet inneholder den sanne verdien av variabelen man har målt. Vanligvis er denne verdien ukjent, ved 95 %-konfidensintervall inneholder det den sanne verdien med en sannsynlighet på 0,95.

**SD** – Standard Avvik er et mål på spredning i et datasett.

**OR** – Odds Ratio, odds for at sykdom skal utvikles hos en eksponert person sammenliknet med odds for at sykdom skal utvikles hos en ikke-eksponert person.

**RR** – Relativ risiko, mål for sammenheng og styrke mellom eksposisjon og sykdom.

**Hazard Ratio** - Er omtrent det samme som relativ risiko, dvs. økningen eller reduksjonen i risiko i forhold til en standard. HR brukes særlig når risikoen ikke er konstant over tid.

**Konfunder** – Blande sammen. En faktor som blir assosiert med den eksponerende faktor uten å være årsak til eksponering. Kan justeres for i analysene om den er kjent og målt.

**Variabler** – Faktorer som kan påvirke resultatet av studien. De kan være assosiert med eksposisjon eller utfall og justeres for i analysene om de er kjent og målt.

**Bias** – En bias er enhver systematisk feil i et design, utførsel eller analyse av en studie som fører til feilaktig estimat av en eksposisjonseffekt på risiko for sykdom.

**Seleksjonsbias** – Måten individer er rekruttert inn i studien på gir feil estimater fordi kriteriene for å identifisere syke er forskjellige. Dette er vanligst i kasus-kontroll studier og historiske kohorter.

**Informasjonsbias** – Systematisk forskjell i hvordan eksposisjonsdata eller sykkelighet har fremkommet i studiegruppen.

**MeSH** (Medical Subject Headings) – det er et emneordssystem for bibliografisk indeksering, katalogisering og gjenfinning av referanser, tidsskriftsartikler, bøker og annen litteratur innen biomedisin og helsereelatert litteratur.

## Arbeidsprosessen

Prosjektbeskrivelse ble sendt inn i henhold til fristen våren 2014. Den ble utformet i samarbeid med veileder. I utgangspunktet var hensikt med oppgaven å se på forskning som hadde undersøkt hvordan alder og vekt påvirker henholdsvis nyre-, lever- og hjertefunksjon. Sommeren 2014 brukte jeg 4 arbeidsuker til litteratursøk. Det ble etter hvert klart at arbeidet var så omfattende at det måtte snevres inn. 20. August 2014 hadde jeg og veileder et møte og vi ble enig om en ny vinkling på oppgaven. Den nye prosjektbeskrivelsen ble derfor hvordan overvekt og fedme påvirker nyrefunksjonen. Årsaken var at det under søkeprosessen ble klart at det var gjort omfattende forskning på området. Høsten 2014 hadde jeg mailkorrespondanse med Eirik Reiherth, førstebibliotekar ved Natur- og helsebiblioteket. Reiherth hjalp meg med fremgangsmåte for å finne relevant materiale via søkemotorer. Reiherth har også vært behjelpelig i søkeprosessen ved to andre anledninger. Høsten 2014 var jeg ved to anledninger i Tromsø og hadde veiledersamtale. Arbeidet ble da evaluert og vi planla videre fremdrift. Desember 2014 hadde jeg nok materiale til å utforme en skisse til oppgaven. Uke 51, 2014, brukte jeg til å utforme en skisse. Januar og februar 2015 jobbet jeg selvstendig med oppgaven. Disse månedene fokuserte jeg primært på relevante artikler jeg hadde funnet på området. I løpet av praksismånedene brukte jeg helger og ettermiddager til å arbeide med oppgaven, tidsmessig ca. 2 uker. Mars 2015 hadde veileder og jeg et nytt møte. Frem til da hadde korrespondanse foregått per mail pga. praksisperioden. Første utkast av oppgave ble sendt til veileder i sin helhet 27.04.15. Samtidig som veileder gikk igjennom oppgave jobbet jeg med teoridelen på oppgaven. Det ble foretatt en rekke bakgrunnsøk på utvikling av fedme og overvekt i Norge og vestlige land samt følgesykdommer ved overvekt. 2. Utkast ble sendt til veileder 10.05.15.

Sommeren 2015 kontaktet jeg leder for forskningsgruppen Metabolisme og nyrefunksjon ved IKM, Det helsevitenskapelige fakultet, Universitetet i Tromsø, Bjørn Odvar Eriksen. Han gikk igjennom oppgaven, sendte meg flere artikler som kunne være interessant for videre arbeid med oppgaven og kom med relevant veiledning ved 4 anledninger. Sommeren 2015 brukte jeg på å revidere oppgaven, problemstilling ble spisset til og jeg valgte å ekskludere noe materiale samt inkludere annet materiale for å snevre inn oppgaven. Jeg tilførte hvordan nyrefunksjonen kan

vurderes klinisk og i klinisk epidemiologisk sammenheng. Det ble også lagt til et avsnitt som omhandler mulige mekanismer for utvikling av CKD ved overvekt og fedme.

## 3 Teori

### 3.1 Nyrene

#### 3.1.1 Nyrens funksjon

Gjennom nyren kvitter kroppen seg med avfallsstoffer via utskillelse i urinen (renal ekskresjon). Nyren kontrollerer kroppens væskebalanse, og sørger for balanse mellom inntak og utskillelse av væske og elektrolytter. De bidrar til at kroppen opprettholder en relativ konstant konsentrasjon av vann og elektrolytter, selv om inntak varierer. I glomeruli fjernes stoffer fra plasma som ikke er proteinbundet. Nyretubuli transporterer stoffer fra nyreblodet ut i urinen ved hjelp av vektorielle og spesialiserte transportsystemer. Urin består av metabolske avfallsprodukter og fremmede kjemikalier som kroppen skal kvitte seg med [28].

Kroppen er avhengig av en relativ konstant osmolalitet. Nyrens homeostatiske funksjon bidrar til å regulere væske- og elektrolyttbalansen. Osmolalitet- og elektrolyttforstyrrelser kan ha negativ effekt på kroppens metabolske funksjoner (for eksempel kan både høy og lav konsentrasjon av kalium føre til alvorlige hjertearytmier) [28].

Nyrene bidrar til regulering av blodtrykket ved å skille ut vann og natrium.

Natriumretensjon fører til at kroppen binder mer væske, noe som kan føre til at blodtrykket stiger. Dersom natriummengden synker vil kroppens væskemengde påvirkes med hypovolemi og lavere blodtrykk som følge.

Regulering av blodtrykket foregår også gjennom nyrenes bidrag i Renin-Angiotensin-Aldosteronsystemet (RAAS). Dette er hormoner som gjennom vasoaktive substanser påvirker kontraktiliteten i små blodkar. Det bidrar til økt perifer karmotstand og dermed økt blodtrykk.

Nyrene er også sentral i kroppens syre-baseregulering, en funksjon som også er nært knyttet til lungenes funksjon.

Nyrene skiller ut avfallsstoffer fra proteinmetabolismen og er, sammen med leveren, sentral ved detoksifisering og eliminering av avfallsstoffer.

Erythropoietin dannes i nyrene. Erythropoietin stimulerer produksjonen av røde blodceller i de hematopoietiske stamcellene i beinmargen. Hypoksi fører til økt

produksjon av erythropoietin. Mennesker som har fått fjernet nyrene og får hemodialyse vil etter hvert utvikle anemi som et resultat av nedsatt erythropoietinproduksjon. Nyrene produserer også den aktive formen av vitamin-D [28].

Nyren kan som leveren, ved forlenget faste, syntetisere glukose fra aminosyrer og fettsyrer – glukoneogenese. Ved kronisk nyresykdom eller akutt nyresvikt blir nyrenes homeostatiske funksjoner påvirket. Alvorlige forstyrrelser av væske – og elektrolyttbalansen kan oppstå om de ikke blir raskt diagnostisert og behandlet. Dialyse kan delvis erstatte nyrenes funksjon ved å gjenopprette elektrolytt- og væskebalanse ved å skille ut avfallsprodukter fra metabolismen. Uten dialyse vil alvorlig nyresvikt føre til forstyrrelser i væske- og elektrolyttbalansen og opphopning av metabolske endeprodukter som innebærer at døden inntreffer i løpet av kort tid [28].

### 3.1.2 GFR – glomerulær filtrasjonshastighet

Tre prosesser bidrar til at stoffer kan skilles ut gjennom nyrene:

1. Glomerulær filtrasjon, dvs. Den mengde plasma som filtreres gjennom kapillærene i glomerulus.
2. Reabsorpsjon av stoffer fra nyrenes tubuli tilbake til blodet.
3. Utskillelse av substanser fra blodet ved hjelp av tubulær ekskresjon til pre-urin.

Dannelse av urin starter med at en stor mengde pre-urin blir filtrert gjennom kapillærene i glomerulus inn i Bowman's kapsel.

Kapillærene i glomeruli er impermeabel for proteiner. Den filtrerte væsken er derfor så å si proteinfri og uten cellulære elementer, også røde blodceller.

Salter og organiske molekyler blir filtrert gjennom glomerulus. Det finnes også stoffer som er bundet til plasmaproteiner, så som halvparten av plasma-kalsium og mesteparten av fettsyrer, disse blir derfor ikke filtrert [28].

GFR er avhengig av balansen mellom hydrostatiske og kolloidosmotiske krefter, og kapillærenes filtrasjonskoeffisient ( $K_f$ ). Kreftene virker på begge sidene av kapillærmembranen, og kapillærenes filtrasjonskoeffisient ( $K_f$ ) er produktet av permeabilitet og filtreringsoverflate av kapillærene.

Kapillærene i glomerulus har en høy filtrasjonshastighet, dette på grunn av et høyt hydrostatisk trykk og en stor filtrasjonskoeffisient ( $K_f$ ).

Et normalt friskt menneske har en GFR på ca. 125 ml/min, eller 180 L/døgn.

Fraksjon av mengde renal plasma flow som blir filtrert er ca. 0.2, noe som tilsvarer at ca. 20 % av plasma som passerer gjennom nyrene i løpet av et døgn blir filtrert gjennom de glomerulære kapillærene [28].

Netto filtrasjonstrykk presenterer summen av de hydrostatiske- og kolloidosmotiske krefter som enten virker i retning av å øke eller senke filtrasjon. De krefter som påvirker netto filtrasjonstrykk inne i de glomerulære kapillærene er:

1. Glomerulært hydrostatisk trykk ( $P_G$ ), som fremmer filtrasjon.
2. Det hydrostatiske trykket i Bowman's kapsel ( $P_B$ ), på utsiden av kapillærene, som hemmer filtrasjon.
3. Det kolloidosmotiske trykket hos plasmaproteinene i de glomerulære kapillærer, ( $\pi_G$ ), som motsetter seg filtrasjon.
4. Det kolloidosmotiske trykket i proteiner i Bowman's kapsel ( $\pi_B$ ), som fremmer filtrasjon.

Formel for GFR:

$$\mathbf{GFR = K_f \times (P_G - P_B - \pi_G + \pi_B)}$$

**Normalt er netto filtrasjonshastighet ca. + 10 mmHg.**

Nyrenes autoregulering sørger for at både GFR og nyregjennomblødningen er relativt konstant selv ved endringer av det arterielle blodtrykket. Det er svært viktig at nyrene innehar egenskapen av autoregulering og dermed forhindrer store endringer i utskillelse gjennom nyrene [28].

### 3.1.3 Måling av nyrefunksjonen

Ved nedsatt nyrefunksjon er det i prinsippet GFR det snakkes om. Normalt ligger GFR på ca. 130 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> for unge friske menn og 120 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> for kvinner. GFR synker med ca. 1 mL/min/1.73m<sup>2</sup> per år etter man passerer 40 år [29]. Det finnes flere metoder å beregne GFR, men ingen endogen substans i kroppen er ideell for måling av GFR, og bruk av den eksogene substansen inulin regnes derfor som gullstandard. Inulin er dyrt og vanskelig i bruk, det er også tidskrevende både for pasienten og i klinikken. Metoden blir derfor mest brukt i forskning når et nøyaktig mål av nyrefunksjonen er nødvendig [30]. Det brukes også andre eksogene substanser som isotop (DTPA; EDTA) [31] og Iohexol [32] for måling av GFR og deretter se på clearance av disse stoffene, da disse også blir sett på som nøyaktige mål av nyrefunksjonen.

I den kliniske hverdag blir plasma-kreatinin brukt som mål på nyrefunksjonen. Kreatinin er et biprodukt av muskelmetabolisme og avhenger av muskelmasse [28], men kan også påvirkes av diett og sykdom. Kreatinin er den endogene substansen i kroppen som gir et nærmest mulig estimat av GFR (eGFR) [33], dette fordi kreatinin blir filtrert fritt gjennom glomerulus og ikke blir reabsorbent, selv om opp mot 15 % blir aktivt skilt ut via tubulus [34].

Plasma-kreatinin er et dårlig mål for absolutt nyrefunksjon, men et godt mål for å følge variasjoner og endringer hos det enkelte individ [20].

#### Kreatinin Clearance

Tidligere har man brukt kreatinin clearance som et nøyaktig mål for nyrefunksjonen. Kreatinin clearance måler hvor mye plasma som renses for kreatinin i løpet av en tidsenhet, og beregnes ved å måle konsentrasjon av kreatinin i serum og urin, samt urinproduksjon over 24 timer målt i ml/min [35].

Beregning av kreatinin clearance :

(Urinvolum x konsentrasjonen av kreatinin i urin)

(konsentrasjon kreatinin serum x 1440)



Det største problemet med Kreatinin clearance er urinsamling over 24 timer, noe som gjør den vanskelig å gjennomføre og er forbundet med mange feilkilder og gjør den lite reproducerbar [35]. Det har også blitt rapportert om en daglig variasjon på 25% i de verdier som blir målt [36]. Det er derfor internasjonal enighet om at metoden ikke bør brukes i inndeling av kronisk nyresykdom, og det anbefales derfor beregning av GFR fra formler basert på plasma-kreatinin [35].

### Cockroft og Gault

Det er blitt utarbeidet flere formler som beregne GFR fra plasma-kreatinin. Cockcroft og Gault formel for kreatinin clearance fra serum-kreatinin ble utarbeidet i 1976 og var basert på menn med normal nyrefunksjon hvor det ble korrigert for kvinner basert på tre andre studier. Den justerte også for alder og vekt. Den gir et mål for kreatinin clearance i mL/min [37]:

$$\text{Kreatinin Clearance} = \frac{(140.\text{alder}) \times \text{kg}}{72 \times \text{serum kreatinin (mg/100 ml)}}$$

Hos individer med mørk hudfarge multipliseres verdien med 1.18 og hos kvinner med 0.85.

### MDRD

The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) studien utarbeidet en formel for GFR basert på serum-kreatinin. Denne metoden syntes å ha større nøyaktighet enn Cockcroft og Gault. Formelen beregnes ut fra data som følger med prøven, som kjønn og alder, og blir regnet som en mer nøyaktig formel å bruke [29]:

$$175 \times (\text{Kreatinin} / 88,4)^{-1.154} \times \text{alder (år)}^{-0,203}$$

Hos individer med mørk hudfarge korrigeres x 1,21, om kvinne x 0,472.

MDRD formel har blitt revidert flere ganger [38], også slik at den bedre kan vurdere GFR i den japanske populasjonen [39]. Verken Cockcroft og Gault eller MDRD har blitt validert hos eldre over 70 år. Nøyaktighet ved måling ved hjelp av disse formlene i denne aldersgruppen kan derfor være unøyaktig [40]. Det er vurdert at MDRD-formelen er et bedre valg enn Cockcroft og Gault hos eldre, men ingen av metodene gir sikre estimat ved fedme [41].

I 2009 utviklet The CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) en ny formel for estimering av GFR. Formelen fikk mer nøyaktige mål enn MDRD spesielt ved høye GFR-målinger. Formelen inkluderer kjønn, etnisitet og alder [42]. Formelen har senere blitt revidert [38]. Det er antydnet at formelen er mer nøyaktig ved lav BMI [38].

### **Cystatin C**

Cystatin C er en proteasehemmer som produseres av nesten alle humane celler, og som blir filtrert fritt gjennom membranen i glomerulus. Cystatin C dannes med en relativt konstant hastighet og er uavhengig av muskelmasse. I en normalfungerende nyre vil det lille proteinet bli så å si totalt reabsorbert og brutt ned av tubulære celler [43]. Cystatin C er foreslått som en bedre markør for GFR enn serum-kreatinin [44]. Det er blitt antydnet at bruk av Cystatin C for estimering av GFR kan bidra til en overestimert prevalens av CKD stadium 3 og 4 hos individer med høy BMI, da overvekt og fedme er assosiert med Cystatin C [45].

Det har vært mye kontrovers rundt estimering av GFR, KDIGO 2012 (*Kidney Disease Improving Global outcomes*) kom derfor med nye retningslinjer og anbefalinger for evaluering av GFR i alle land. De nye retningslinjene anbefaler å bruke eGFR basert på serum-kreatinin for initial vurdering av nyrefunksjonen, og eGFR basert på serum-cystatin C eller mGFR (GFR beregnet ved bruk av eksogen substans) for bekreftelse i spesielle tilfeller hvor eGFR basert på serum-kreatinin ikke gir et sikkert estimat. Bruk av CKD-EPI kreatinin ble anbefalt for å følge utvikling av nyresvikt, eller alternative kreatinin-baserte formler om det skulle vise seg å øke nøyaktigheten av GFR. Det anbefales bruk av eGFR cystatin C når det forventes normal eller lett redusert nyresvikt, og bruke 2012 CKD-EPI formel for cystatin C eller andre cystatin

C-baserte eGFR formler om de skulle vise seg å være mer nøyaktig. I den kliniske hverdag ble det anbefalte å bruke eGFR som standard mål for evaluering av nyrefunksjonen og stadielinndeling av CKD, samt for medikamentdosering heller enn kreatinin clearance [38].

## 4 Forskning

*Avsnittet tar for seg forskning som omhandler overvekt, fedme og sentral fettfordistribusjons innvirkning på nyrefunksjonen.*

### 4.1 Overvekts virkning på nyrefunksjonen.

Gelber, R.P. et al., 2005 [46] Undersøkte i en kohortstudie om BMI og endring i BMI hadde en sammenheng med CKD blant 11104 friske amerikanske menn.

Populasjonen var deltakere i "The Physicians' Health Study" (PSH). De ekskluderte individer med historie med kardiovaskulær sykdom, kreft (foruten malignt melanom), leversykdom, nedsatt nyrefunksjon eller annen alvorlig sykdom. Individer med manglende blodprøver eller manglende svar ved oppfølging ble ekskludert.

CKD ble definert som GFR  $<60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> eller kreatininnivåer  $\geq 133$   $\mu$ mol/l.

Informasjon som høyde, vekt og medisinsk historie ble samlet inn via spørreskjema hver 6. Måned det første året og deretter årlig.

Det ble undersøkt om sammenheng mellom høy BMI og risiko for CKD ble forsterket av hypertensjon, DM, alder eller fysisk aktivitet.

Kreatininnivåer ved oppfølging ble innhentet gjennomsnittlig 14 år etter at studien var avsluttet. Det var en økt risiko for CKD hos individene med høy BMI ved oppstart, men etter justering for kjente risikofaktorer for CKD var kreatinin- og GFR-målingene lik ved normalvekt, overvekt og fedme. Ved oppfølging hadde individer med overvekt og fedme en økt risiko for CKD sammenlignet med individer med lavest BMI.

Etter ekskludering av deltakere med BMI  $> 30$ , var det fremdeles en sammenheng mellom høy BMI og økt risiko for utvikling av CKD.

Når forskerne undersøkte endring av BMI over tid, var hver enhet (1-kg/m<sup>2</sup>) økning i BMI assosiert med 5 % økt risiko for CKD stadium 3.

eGFR ble beregnet ved bruk av MDRD-formel.

Kramer, H. J. et al., 2005 [47] brukte data fra *The hypertension Detection and Follow-up Program (HDFD)*, som var en randomisert kasus-kontrollstudie. Studien undersøkte sammenheng mellom overvekt, fedme og insidens av CKD ved 5-årsoppfølging av 5897 hypertensive individer i alderen 30-69 år. Deltakere med et diastolisk blodtrykk over 90 mmHg (millimeter kvikksølv) ved to separate målinger

ble inkludert. Deltakere med manglende oppmøte og/eller manglende blodprøver ble ekskludert. Deltakerne ble rekruttert fra 1973 til 1974 og fulgt opp til 1979.

Kasusene ble blodtrykksbehandlet med diuretika, adrenerge reseptorblokkere og vasodilatorer, kontroll-gruppen fikk den behandling de hadde fått før de gikk inn i studien. Studien var en tverrsnittstudie av CKD ved oppstart, og en prospektiv analyse av insidens av CKD ved 5-års oppfølging hos pasienter uten CKD ved oppstart. CKD ble definert som  $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ . Proteinuri definert som  $\geq 1+$  ved urinalyse.

Høyde og vekt ble målt av trent personell. Deltakerne ble fulgt opp med blodprøver og målinger av høyde og vekt hvert år i 5 år.

Det ble justert for alder, kjønn, hypertensjon og andre faktorer som kunne tenkes å påvirke resultatet (se tabell nr. 4).

Ved oppstart var det høyere risiko for CKD blant individer med fedme sammenlignet med idealkv. Insidens av CKD ved 5-årsoppfølging var 28 % hos individene med idealkv, 31 % ved overvekt og 34 % ved fedme. Det var en høyere risiko for CKD blant individene med overvekt og fedme ved 5-årsoppfølging etter justering for alder, kjønn og etnisitet sammenlignet med idealkv. Sammenhengen var ikke like sterk etter justering for andre potensielle risikofaktorer, men fremdeles signifikant.

MDRD-formel ble benyttet for estimering av GFR.

Tsujimoto, T. et al., 2014 [48], undersøkte i en kohortstudie sammenhengen mellom BMI og risiko for utvikling av CKD stadium  $\geq 3$ . Studien inkluderte 105 611 individer (35 738 menn og 69 873 kvinner) i Ibarak Prefecture, Japan. Individene var mellom 40 og 79 år. Individer som hadde fullført en helsekontroll i 1993 uten CKD ble inkludert i studien. Deltakerne ble fulgt opp årlig til de fikk diagnosen CKD stadium  $\geq 3$ , til manglende oppmøte, eller slutten av 2006.

CKD stadium  $\geq 3$  ble definert som  $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  målt ved minimum to separate målinger innen samme år. Proteinuri ble definert som  $\geq 1+$  på urinstiks. BMI ble målt av trent personell.

Det ble justert for faktorer som kan øke risiko for CKD som alder, kjønn, DM og hypertensjon.

Totalt utviklet 18.4 % individer CKD stadium  $\geq 3$  ved 5-års oppfølging. HR (Hazards Ratio) var 1.60 for menn og 1.40 for kvinner med BMI  $\geq 30.0$  etter justering for alle

risikofaktorer. Blant deltakerne med CKD stadium  $\geq 3$  uten DM og risiko for kardiovaskulær sykdom ved studiestart, var det høyere forekomst av CKD blant individene med høyeste BMI. Etter justering for potensielle risikofaktorer for CKD hadde menn i alderen 40-59 år og 60-79 år med overvekt og fedme en økt risiko for CKD. Blant kvinner var det bare en sammenheng i alderen 60-79 år med fedme. eGFR ble kalkulert ved bruk av MDRD-formel spesielt utviklet for den japanske populasjonen.

Foster, M.C. et al., 2008 [49] Brukte data fra *The Framingham Offspring Study* som ble etablert i 1971. Deltakere som deltok i 2. (1978-1982) og 7. (1998-2001) undersøkelsessyklus ble inkludert i kohortstudien. Studien undersøkte sammenheng mellom overvekt, fedme og utvikling av CKD stadium 3. Studien inkluderte 2676 kvinnelige og mannlige individer.

CKD Stadium 3 ble definert som eGFR  $< 59$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> for kvinner og eGFR  $< 64$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> for menn. De satt kjønns spesifikke inndelinger for CKD da GFR  $< 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> klassifiserte 50 % flere kvinner med CKD stadium 3 enn menn. BMI ble målt av trent personell.

Gjennomsnittlig oppfølging var 18.5 år. Totalt utviklet 7,9 % av deltakerne CKD. Det ble justert for faktorer som kunne påvirke resultatet (se tabell nr. 4).

Individene med fedme hadde 68 % økt risiko for CKD stadium 3 før justering for potensielle risikofaktorer, resultatene var ikke signifikant etter justering.

Ved kjønns spesifikk inndeling av BMI hadde individene med høyest BMI 67 % økt risiko for CKD sammenlignet med normal BMI, resultatene var ikke signifikant etter justering. Ved endring av BMI over tid var 1 enhet (1-kg/m<sup>2</sup>) økning i BMI forbundet med en 5 % økt risiko for CKD, heller ikke disse resultatene var ikke signifikant etter justering for alle potensielle risikofaktorer.

MDRD-formel ble brukt for estimering av GFR.

| Forfatter                     | Design          | Populasjon                                   | n      | Endepunkt   | Justerte variabler og konfundere   | Prediktor                | Odds Ratio (95% CI) og Hazard Ratio (95% CI) |                     |  |
|-------------------------------|-----------------|--|--------|---|--|--------------------------|--|---------------------|--|
| Gelber R.P et al. (2005) [46] | Kohort          | Physicians' Health Study                     | 11 104 | eGFR <60 ml/min per 1.73m <sup>2</sup> eller kreatinin >132.6 µmol/L (> 1.5 mg/dL)                | Alder, røyk, alkohol, mosjon, familiehistorie med MI, forhøyet kolesterol, kardiovaskulær sykdom, DM, hypertensjon.  | BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | Odds Ratio (95% CI)                          |                     |  |
|                               |                 |  |        |   |  | <22.7                    | Referanse                                    |                     |  |
|                               |                 |  |        |   |  | 22.7-23.7                | 1.13(0.92-1.38)                              |                     |  |
|                               |                 |  |        |   |  | 23.8-25.0                | 1.15(0.94-1.41)                              |                     |  |
|                               |                 |  |        |   |  | 25.1-26.6                | 1.32(1.09-1.61)                              |                     |  |
|                               |                 |  |        |   |  | ≥26.6                    | 1.26(1.03-1.54)                              |                     |  |
| Kramer et al. (2005) [47]     | Kohort          | Hypertension Detection and follow-up Program | 5307   | eGFR <60 ml/min per 1.73 m <sup>2</sup> eller ≥1+ proteinuri.                                     | Alder, kjønn, etnisitet, diastolisk BT v/oppstart, kurve av diastolisk BT, BT-senkende medikamenter.   | 18.5-24,9                | Odds Ratio (95% CI)                          |                     |  |
|                               |                 |  |        |   |  | 25-29,9                  | Referanse                                    |                     |  |
|                               |                 |  |        |   |  | ≥30                      | 1.22 (1.05-1.43)                             |                     |  |
|                               |                 |  |        |   |  |                          | 1.38 (1.17-1.63)                             |                     |  |
| Tsujiimoto et al. (2014) [48] | Kohort          | Ibaraki Prefectural Health Study             | 105611 | eGFR <60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> eller ≥1+ proteinuri.   | Alder, kjønn, røyk, alkohol, hypertensjon, BT-senkende medikamenter, triglyserider, total-kolesterol, HDL-kolesterol, kolesterolsenkende medikament, DM, proteinuri. | Hazard Ratio (CI 95%)    |  |                     |  |
|                               |                 |  |        |   |  | Menn                     |  | Kvinner             |  |
|                               |                 |  |        |   |  | 40-59 år                 |  |                     |  |
|                               |                 |  |        |   |  | <18.5                    | 0.47(0.17-1.28)                              | 0.98(0.72-1.33)     |  |
|                               |                 |  |        |   |  | 18.5-20.9                | 0.71(0.50-0.99)                              | 0.96(0.82-1.12)     |  |
|                               |                 |  |        |   |  | 21.0-22.9                | referanse                                    | referanse           |  |
|                               |                 |  |        |   |  | 23.0-24.9                | 1.22(0.97-1.54)                              | 1.00(0.88-1.15)     |  |
|                               |                 |  |        |   |  | 25.0-26.9                | 1.10(0.85-1.42)                              | 1.02(0.87-1.18)     |  |
|                               |                 |  |        |   |  | 27.0-29.9                | 1.21(0.90-1.63)                              | 1.02(0.85-1.22)     |  |
|                               |                 |  |        |   |  | ≥ 30.0                   | 1.82(1.14-2.95)                              | 1.19(0.90-1.59)     |  |
|                               |                 |  |        |   |  | 60-79 år                 |  |                     |  |
|                               |                 |  |        |   |  | <18.5                    | 0.84(0.70-1.01)                              | 0.81(0.70-0.93)     |  |
| 18.5-20.9                     | 0.99(0.89-1.10) | 0.89(0.82-0.97)                              |        |   |  |                          |  |                     |  |
| BMI 21.0-22.9                 | referanse       |  |        |   |  |                          |  |                     |  |
| 23.0-24.9                     | 1.18(1.07-1.30) | 1.00(0.93-1.07)                              |        |   |  |                          |  |                     |  |
| 25.0-26.9                     | 1.26(1.13-1.41) | 1.02(0.95-1.10)                              |        |   |  |                          |  |                     |  |
| 27.0-29.9                     | 1.22(1.06-1.41) | 1.10(1.00-1.19)                              |        |   |  |                          |  |                     |  |
| ≥ 30.0                        | 1.47(1.08-2.01) | 1.44(1.26-1.65)                              |        |   |  |                          |  |                     |  |
| Foster M.C et al. (2008) [49] | Kohort          | Framingham offspring participants            | 2676   | eGFR < 59 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> for kvinner og eGFR < 64 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> for menn | Alder, kjønn, DM, systolisk blodtrykk, hypertensjonsbehandling, pågående røyking, HDL-kolesterol verdier ved oppstart.   | kvinner                  | Menn   | Odds ratio (95% CI) |  |
|                               |                 |  |        |   |  | 18.5-<21.3               | 18.5-<24.1                                   | Referanse           |  |
|                               |                 |  |        |   |  | 21.3-<23.25              | 24.1-<26.2                                   | 0.91 (0.56-1.47)    |  |
|                               |                 |  |        |   |  | 23.26-26.06              | 26.2-<28.4                                   | 1.01 (0.63-1.60)    |  |
|                               |                 |  |        |   |  | > 26.06                  | >28.4  | 1.19 (0.75-1.87)    |  |

Tabell 4. Høy BMI som risikofaktor for nyresykdom stadium 3 (n, antall deltakere. eGFR, estimert glomerulær filtrasjonshastighet. MI, myokardielt infarkt. DM, diabetes Mellitus, BT, blodtrykk. HDL-kolesterol, High-density-lipoprotein. BMI, Body Mass Index. CI, konfidensintervall).

Elsayed, E.F. et al., 2008 [50] Brukte data fra *The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study* og *The Cardiovascular Health Study (CHS)*. I kohortstudien undersøkte de sammenheng mellom WHR, BMI og risiko for CKD og mortalitet. I ARIC var deltakerne i alderen 45 til 64 år og i CHS 65 år eller eldre. Begge studier hadde oppfølgingsintervaller på mellom 3- og 4 år og samlet 13 324 individer etter ekskludering. Individer med manglende blodprøver og/eller oppmøte ble ekskludert.

CKD ble definert som 1) en serum-kreatininøkning  $\geq 35 \mu\text{mol/l}$  ved en kreatininverdi på  $\leq 124 \mu\text{mol/l}$  hos menn og  $\leq 106 \mu\text{mol/l}$  hos kvinner ved studiestart.

2) En nedgang i eGFR  $\geq 15 \text{ mL/min/1.73m}^2$  ved en eGFR  $\geq 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$  ved oppstart, og eGFR ved oppfølging på  $< 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ .

Endring i WHR og BMI ble målt i SD (standardavvik) eller enhetsøkning (1-enhetsøkning tilsvarte 0.1 i WHR og  $1\text{-kg/m}^2$  for BMI) .

Det ble justert for faktorer som kunne påvirke resultatet av CKD, som alder, kjønn og hypertensjon (se tabell nr. 5).

I studiene utviklet 2.3 % (ARIC) og 5.5% (CHS) CKD gjennom 9.3 år.

Individene som utviklet CKD hadde signifikant dårligere nyrefunksjon ved oppstart av studien og var mer sannsynlig å være eldre, ha DM eller hypertensjon.

Ved bruk av kreatininmålinger var hver enhet økning i WHR assosiert med 28 % økt risiko for utvikling av CKD. Ved bruk av eGFR var det ikke sammenheng med WHR og CKD. Det var ikke en signifikant sammenheng mellom høy BMI og insidens av CKD.

MDRD- formel ble brukt for utregning av eGFR.

Malkina et al., (2013) [51] Brukte data fra *the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)*. Det ble undersøkt sammenheng mellom BMI, WC og WHR og rask nedgang i nyrefunksjon, og insidens av CKD ved oppfølging. Studien inkluderte 4573 individer i alderen 45-84 år uten DM.

Mål for rask nedgang av nyrefunksjonen var en nedgang i eGFR  $> 5\% \text{ ml/min/år}$  ved oppfølging. Insidens av CKD ble definert som eGFR  $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  og nedgang i eGFR  $> 1 \text{ ml/min/år}$  under hver oppfølging ved bruk av eGFR kreatinin, eGFR cystatin C, og begge markører kombinert.



Det ble justert for faktorer som kunne påvirke resultatet, som hypertensjon, DM, alder og kjønn (se tabell nr. 5).

Median oppfølging var 4.8 år.

25 % av individene hadde en rask nedgang i nyrefunksjon ved bruk av eGFR kreatinin, og 22% ved bruk av eGFR cystatin C. Det var en u-formet sammenheng ved bruk av eGFR kreatinin, der overvektige hadde lavest risiko for rask nedgang i nyrefunksjonen.

Etter justering for potensielle risikofaktorer var det en 16% høyere risiko for CKD ved høy WC ved eGFR cystatin C. Det ikke en signifikant sammenheng mellom WC og CKD ved eGFR kreatinin.

Ved bruk av eGFR cystatin C hadde individene  $BMI \geq 35$  en stegvis økt risiko for rask nedgang i nyrefunksjonen etter justering potensielle risikofaktorer for CKD.

Ved 5 års oppfølging utviklet 11 % CKD ved bruk av eGFR kreatinin, 3.3 % ved eGFR cystatin C og 2.4 % ved bruk av begge markører.

Når begge markører ble brukt for å definere CKD hadde individene med høyest BMI nesten 50 % høyere insidens av CKD sammenlignet med individer med normal BMI i aldersjusterte modeller. Etter justering for andre faktorer som kunne påvirke resultatet var det ikke en signifikant sammenheng mellom høy BMI og CKD.

Det var en signifikant sammenheng mellom økt WC og CKD ved eGFR cystatin C og begge markører kombinert. Økt WHR var ikke assosiert med insidens av CKD. eGFR kreatinin ble estimert ved bruk av CKD-EPI, Cystatin C ved bruk av Cystatin formel.

| Forfatter                      | Design | Populasjon   | n      | Endepunkt   | Justerte variabler og konfundere   | Prediktor   | Odds Ratio (95%CI)  |
|--------------------------------|--------|--|--------|---|--|---|---|
| Elsayed E.F et al. (2008) [50] | Kohort | Atherosclerosis Risk in Communities Study og the Cardiovascular Health Study | 13 324 | 1) en serum-kreatininøkning $\geq 35$ $\mu\text{mol/l}$ ved en kreatininverdi på $\leq 124$ $\mu\text{mol/l}$ hos menn og $\leq 106$ $\mu\text{mol/l}$ hos kvinner ved studiestart, og, i separate analyser, som 2) en nedgang i eGFR $\geq 15$ $\text{ml/min/1.73m}^2$ ved en eGFR $\geq 60$ $\text{ml/min/1.73m}^2$ ved oppstart, og eGFR ved studieslutt på $< 60$ $\text{ml/min/1.73m}^2$ . | Alder, kjønn, Afrikansk opprinnelse, utdanning, tidligere kardiovaskulær sykdom, DM, Hypertensjon, røyk, alkohol, systolisk BT, HDL-kolesterol, total-kolesterol, albuminnivå, hematokrit, nyrefunksjon v/oppstart og studieopprinnelse. | Midje-Hofte-ratio (WHR)<br>Kreatinin<br>eGFR<br><br>BMI<br>Kreatinin<br>eGFR  | Enhet økning SD økning<br><br>1.29 (1.07-1.56) 1.22(1.05-1.43)<br>1.17 (0.99-1.34) 1.09(0.99-1.21)<br><br>1.03(0.97-1.08) 1.05(0.93-1.20)<br>0.99(0.96-1.03) 0.99(0.90-1.08)  |
| Malkina et al. (2013) [51]     | Kohort | Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)                                 | 4573   | Insidens av CKD: eGFR $< 60$ $\text{ml/min/1.73m}^2$ og en nedgang i eGFR $> 1$ $\text{ml/min/år}$ ved en av oppfølgingsundersøkelsene v/bruk av eGFR kreatinin, eGFR cystatin C og begge markører kombinert.   | Alder, kjønn, etnisitet, eGFR ved oppstart, hypertensjon, fastende glukose, HDL- og LDL-kolesterol, systolisk blodtrykk som en kontinuerlig variabel.  | BMI ( $\text{kg/m}^2$ )<br><br>$< 25$<br>25.0-29.9<br>30.0-34.9<br>$\geq 35.0$<br><br>Midjeomkrets(WC)<br><br>$\leq 88$ (k) $\leq 102$ (m)<br>$> 88$ (w) $> 102$ (m)<br><br>BMI ( $\text{kg/m}^2$ )<br><br>$< 25$<br>25.0-29.9<br>30.0-34.9<br>$\geq 35.0$<br><br>Midjeomkrets(WC)<br><br>$\leq 88$ (k) $\leq 102$ (m)<br>$> 88$ (w) $> 102$ (m)<br><br>Midje-hofte-ratio (WHR)<br><br>$\leq 0.85$ (k) $\leq 0.9$ (m)<br>$> 0.85$ (w) $> 0.9$ (m)<br><br>BMI ( $\text{kg/m}^2$ )<br><br>$< 25$<br>25.0-29.9<br>30.0-34.9<br>$\geq 35.0$<br><br>Midjeomkrets (WC)<br><br>$\leq 88$ (k) $\leq 102$ (m)<br>$> 88$ (w) $> 102$ (m)<br><br>Midje-hofte-ratio (WHR)<br><br>$\leq 0.85$ (k) $\leq 0.9$ (m)<br>$> 0.85$ (w) $> 0.9$ (m) | Insidens CKD v/eGFR kreatinin<br><br>Referanse<br>0.90 (0.74, 1.10)<br>1.06 (0.84, 1.33)<br>1.18 (0.89, 1.57)<br><br>Insidens CKD v/eGFR cystatin C<br><br>Referanse<br>0.95 (0.62, 1.45)<br>0.91 (0.56, 1.47)<br>0.85 (0.48, 1.49)<br><br>Referanse<br>1.28 (0.82, 2.01)<br><br>Referanse<br>1.12 (0.71, 1.74)<br><br>Insidens CKD v/eGFR kreatinin og eGFR cystatin C<br><br>Referanse<br>0.87 (0.53, 1.43)<br>1.03 (0.60, 1.76)<br>0.76 (0.38, 1.52)<br><br>Referanse<br>1.72 (1.07, 2.77)<br><br>Referanse<br>1.11 (0.66, 1.88) |

Tabell 5. Sentral fedme i form av økt midjeomkrets, midje-hofte-ratio og høy BMI som risikofaktorer for nyresykdom stadium (n, antall deltakere, eGFR, estimert glomerulær filtrasjonshastighet, DM, diabetes mellitus, BT, blodtrykk, HDL-kolesterol, High-density-lipoprotein, BMI, Body Mass Index, SD, standard avvik, CI, konfidensintervall, 1-enhetsøkning tilsvarte 0.1 i WHR og 1- $\text{kg/m}^2$  for BMI, m, mann, k, kvinne).

## 5 Mulige mekanismer for utvikling av CKD hos overvektige

### 5.1.1 Glomerulopati

Det tidligste tegnet på nyresykdom forårsaket av fedme er mikroalbuminemi. For påvisning av nyresykdom som følge av fedme må det utføres en nyrebiopsi. Ved ORG (fedme-relatert glomerulopati) er det påvist lavere insidens av nefrotisk syndrom, tilstedeværelse av glomerulomegali, og ikke så stor ødeleggelse av fot-prosessene som ved FSGS (fokal segmental glomerulosklerose). Ved ORG er det mindre segmental sklerose, mindre ødeleggelse av podocytter og mer glomerulomegali enn ved idiopatisk glomerulosklerose [52].

Overvekt og fedme vil i første omgang føre til hyperfiltrasjon, økt GFR, før GFR deretter faller. Hyperfiltrasjon fører til hypertrofi av glomerulus som utvikles parallelt med økende kroppsvekt. Hypertrofi av glomerulus fører til at podocytene må dekke et større område. Når forstørrelse av podocytene ikke er proporsjonal med økningen av glomerulus kan det føre til løsning av podocytter og dårligere filtrasjon. Hypertrofi av glomerulus har blitt sett på som den primære årsak til nyresykdom hos overvektige [53].

### 5.1.2 Inflammasjon og oksidativt stress.

Fettvev inneholder store mengder immunceller som makrofager, lymfocytter og eosinofile celler. Ved fedme øker mengden av slike infiltrerende celler som har en pro-inflammatorisk profil [54]. Fedme fører til hypertrofi og hypoksi av fettceller, dette fører videre til celledød og aktivering av immunforsvaret som fremmer rekruttering av inflammatoriske celler [55].

Flere pro-inflammatoriske celler aktiveres ved fedme, blant annet er nivåene av TNF- $\alpha$  (tumornekrose faktor - $\alpha$ ) forhøyet, og spiller en sentral rolle ved insulin resistens. I forsøk hvor glomerulære epitelceller av rotter i kultur ble utsatt for TNF - $\alpha$  i medium ble det antydnet at TNF- $\alpha$  førte til dysfunksjon av podocytene [56], dette fordi en økning i TNF- $\alpha$  fører til redusert uttrykk av nefrin og podocin i podocytene. Nefrin og podocin er nødvendige proteiner for en fullverdig filtrasjonsbarriere og mangel kan føre til redusert filtrasjon på grunn av skade av podocytene [57].

Cytokinet IL-6 (interleukin-6) fremmer uttrykk av adhesjonsmolekyler og øker oksidativt stress. Blokkering av reseptoren til IL-6 kan føre til progresjon av proteinuri, deponering av lipider i nyrene og proliferasjon av mesangiale celler [58]. Serumnivåer av ulike adhesjonsmolekyler er økt ved fedme og diabetisk nefropati. Man tror at adhesjonsmolekylene påvirker morfologien og funksjonelle endringer i glomeruli ved infiltrasjon av makrofager til nyrene [59].

Metabolsk syndrom fremmer skade på nyrene ved produksjon av frie radikaler produsert ved tilstedeværelse av enzymer i NADPH(nikotinamid-adenin-dinukleotid-fosfat)-oksidase familien. I forsøk der slanke rotter og rotter med fedme ble satt på en diett bestående av høyt fettinnhold så forskerne høyere nivåer av ROS (reaktive oksygenradikaler) i nyrevev [60].

### 5. 5.1.3 Adiponektin

Fettvev er et endokrint organ som skiller ut hormoner. Disse hormonene kalles adipokiner og utøver sin funksjon systemisk i kroppen. Adiponektin er et protein som produseres primært i fettvev. Mennesker med fedme har et stabilt lavt nivå av adiponektin som er assosiert med økt kardiovaskulær mortalitet [61]. I forsøk utført på mus med normale glukoseverdier, normal vekt og blodtrykk så man en dobbelt så rask utvikling av albuminuri ved senkning av adiponektinnivåene. Utviklingen var enda raskere ved diabetes. Senkning av adiponektin førte til oksidativt stress i glomerulus. Ved elektronmikroskopi hos rottene fant man ødeleggelse av podocytter [62].

Studier kan tyde på at lave nivåer av adiponektin kan være en sentral årsak til patologi i podocyttene med utvidelse av fotprosessene, fusjon og ødeleggelse. Tilførsel av adiponektin ser ut til å ha en beskyttende og behandlende effekt av podocyttene [63].

### 5.1.4 Leptin

Leptin er et protein som også skilles ut av fettvev. Hovedfunksjonen til leptin er å stimulere metthetsfølelsen og minske matinntak. Leptinnivåene i kroppen er proporsjonal med mengde fettvev og øker ved fedme. Leptin skilles ut via nyrene og nivåene av leptin er forhøyet ved CKD [64].

Leptin fører til økt pro-inflammatorisk aktivitet. Strukturen til Leptin er lik andre cytokiner som IL-2 (interleukin-2) og kan derfor stimulere immunceller. Studier har vist at leptin induserer produksjon av inflammatoriske cytokiner som IL-6 og TNF- $\alpha$

gjennom monocytter og induserer produksjon av ROS, makrofag- og monocyttoproliferasjon [65].

Leptin stimulerer syntesen av kollagen type I og IV og det har vært antydning at dette kan føre til deponering av ekstracellulær mesangial matrix, glomerulosklerose og proteinuri etter forsøk utført på rotter [66, 67].

### 5.1.6 Renin-Angiotensin-Aldosteron systemet.

Det er foreslått at RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron systemet) blir oppregulert hos pasienter med fedme [68]. Komponentene nødvendig for aktivering av angiotensin II finnes i nyrene, og RAAS er som beskrevet i innledningen en kjent mekanisme i regulering av blodtrykket, væske- og elektrolyttbalansen. Kompresjon av nyrene som følge av visceralt fettvev fører til økt aktivering av RAAS og øker dermed blodtrykket. Det er antydning at det kan være en bidragsfaktor for utvikling av hypertensjon hos individer med fedme [69]. Angiotensin II blir også sett på som et cytokin som utøver en rolle ved celleproliferasjon, hypertrofi, produksjon av superoksider, inflammasjon og deponering av ekstracellulær matrix i nyrene [70]. Angiotensin II senker syntesen av negativt ladede proteoglykaner som er tilstede i den glomerulære basalmembranen, og fører dermed til svekket filtrasjon av store negativt ladde proteiner [71].

Aldosteron ser også ut å ha en negativ innvirkning på nyrefunksjonen, da infusjon av aldosteron hos rotter førte til en økning i proteinuri og podocyttskade, samt en økning av oksidativt stress i podocytterne [72].

Det er flere teorier om mulige årsaker til nyresykdom hos overvektige. Både ved hypertrofi av glomerulus, økning av immunceller og hormoner som fører til inflammasjon og oksidativt stress i nyrene, samt økt aktivering av RAAS. Det kan se ut til at disse prosessene fører til skade av podocytterne, og podocytterne er sentrale i patofysiologien ved overvekt og utvikling av CKD.

Podocytter er spesialiserte celler som finnes i basalmembranen i glomeruli og spiller en viktig rolle i den glomerulære filtrasjonen via fotoprosessene [28].

## 6 Diskusjon

De 6 studiene som er tatt med i hoveddelen (tabell 4 og tabell 5) er alle kohortstudier. Fordelen med kohortstudier er at de ofte har et stort antall deltakere, noe som gir et stort sammenligningsgrunnlag. Det er et godt studiedesign ved sykdommer eller tilstander som er hyppig. Studiedesignet passer derfor godt ved overvekt, fedme og sentral fedme som er et økende problem som utvikler seg over tid. Problemet med en kohort kan være svekket generaliserbarhet. Det innebærer at de som faller fra kohorten er annerledes enn de som blir. I alle studiene denne oppgaven har sett på har individer blitt ekskludert på grunn av manglende oppmøte og/eller manglende blodprøver som kan ha påvirket resultatene. Det kan være skjevheter blant individene i studiene, individene med overvekt, fedme og sentral fedme kan ha vært annerledes enn slanke/normalvektige allerede fra starten av studien. Det er justert for flere faktorer som skal ta høyde for slike skjevheter i alle studiene, men det kan også være andre faktorer som skiller disse gruppene fra hverandre som enda ikke er blitt belyst. I studien til Gelber R.P et al. [46] var det deltakerne selv som målte/rapporterte høyde og vekt. Bruk av ulik badevekt og måling av høyde kan ha gitt feilmålinger. Det ble ikke justert for denne biasen i studien.

### *Overvekt, fedme og risiko for CKD (tabell 4)*

I studien til Gelber et al. [46] inngikk bare menn og det var ikke justert for kjønn. Dette gjør det vanskelig å sammenligne denne studien med de andre studiene som inkluderte menn og kvinner, samt justerte for kjønn. Det er også vanskelig å sammenligne med den generelle befolkningen, men resultatet er fremdeles relevant med hensyn på overvekt og fedme som risikofaktor for CKD hos menn.

Kramer et al. [47] hadde ikke justert for DM, som er en viktig risikofaktor for CKD, og det er en mulighet for et at det har påvirket det positive resultatet.

Tsujimoto et al. [48] konkluderte med økt risiko for CKD hos menn med overvekt og fedme, men bare hos kvinner i alderen 40-59 med fedme, som kan tyde på at det er en større risiko for CKD hos menn med overvekt og fedme enn kvinner.

I studien til Foster M.C et al. [49] var det ikke en sammenheng mellom fedme og CKD etter justering for andre risikofaktorer. I studien ble det satt kjønnsspesifikke inndelinger for CKD da eGFR <60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> klassifiserte 50 % flere kvinner

med CKD stadium 3 enn menn. Spørsmålet er om en slik inndeling hadde endret resultatene i de andre studiene og om det burde være egne stadielinndelinger for nyrefunksjon basert på kjønn, selv om formlene for estimering av GFR presentert i innledningen [29, 37, 42, 44] justerer for kjønn.

eGFR anbefales som metode for klassifisering og diagnostisering av CKD [38] og eGFR er blitt regnet ut ved bruk av MDRD-formel i studiene presentert over. MDRD-formel har ikke blitt validert hos eldre over 70 år [40], da man vet at nyrefunksjonen synker ved økende alder [29], er det en mulighet for at det kan påvirke resultatene blant individene med høy alder, selv etter justering for alder.

MDRD-formel kan gi usikre estimater også ved fedme [41] og kan ha medvirket til en sterkere sammenheng mellom CKD og individer med fedme enn individene med overvekt, men kan ikke forklare økt sammenheng blant de overvektige.

De 4 studiene satt BMI som prediktor, og metode for utregning av BMI var lik for de fire studiene ( $\text{kg/m}^2$ ). Studiene har brukt egne inndelinger for BMI. BMI er satt opp i 3 til 7 ulike grupper. Det er fremdeles mulig å sammenligne inndelinger av BMI gjort i de ulike studier, ved å sette disse inndelingene opp mot klassifikasjonene for BMI gjort av WHO (tabell 1) [16].

#### *Sammenheng mellom sentral fedme, målt WC og WHR, BMI og CKD.*

Elsayed E.F et al. [50] konkluderte med en sammenheng mellom økt WHR og risiko for CKD ved bruk av kreatininmålinger, men ikke ved bruk av eGFR. Studien fant ikke en signifikant sammenheng mellom høy BMI og risiko for CKD.

I studien til Malkina et al. [51] var det ingen sammenheng mellom høy BMI, økt WHR og risiko for CKD ved bruk av eGFR cystatin C, eGFR Kreatinin, eller begge markører kombinert. Studien fant en økt risiko for CKD ved økt WC og bruk av eGFR cystatin C og begge markører kombinert.

Det er antydning at cystatin C kan bidra til en overestimert prevalens av CKD stadium 3 og 4 hos individer med høy BMI [45], og det er rimelig å tro at det også gjelder ved sentral fedme, det kan være årsaken til en sterkere sammenheng mellom CKD og økt WC ved bruk av eGFR cystatin C sammenlignet med eGFR kreatinin, men man skulle kanskje forventet lignende tendenser ved høy BMI. Det er en mulighet for at WC er et bedre mål for sentral fedme enn WHR. Studien kan tyde på det er en

sterkere sammenheng mellom økt WC og CKD enn WHR, men det trengs flere studier som bruker samme mål for kunne si noe sikkert om dette.

Elsayed E.F et al. [50] brukte MDRD-formel for beregning av eGFR og Malkina et al. [51] EPI-CKD for utregning av eGFR kreatinin, og Cystatin C formel for utregning av cystatin C. EPI-CKD formel er regnet som en mer pålitelig metode å bruke enn MDRD-formel, da den har fått mer nøyaktige mål [42], det kan ha påvirket resultatene, men siden de to studiene ikke fikk signifikante resultater ved høy BMI eller økt WHR etter justering for hypertensjon, DM (eller fastende blodglukose) og alder, som er assosiert med økt risiko for CKD, og bruk av ulik formel for utregning av GFR velges derfor å ikke drøftes mer inngående.

Det er rimelig å anta at høy BMI, økt WHR og økt WC er med å forsterke den negative effekten hypertensjon og Diabetes Mellitus kan ha på nyrefunksjonen via økt inflammasjon, oksidativt stress og aktivering av RAAS som beskrevet i avsnitt 5. Dette er prosesser som kan føre til skade på blant annet podocytene med nyreskade som følge, men studiene denne oppgaven har belyst konkluderer ikke med at BMI, WHR eller WC øker risiko for slik prosesser alene.



## 7 Konklusjon

Resultater i de studier denne oppgaven viser til er sprikende, noen studier tyder på at overvekt og fedme i form av forhøyet BMI eller sentral fedme er risikofaktorer for CKD stadium 3, andre ikke. Det man vet er at overvekt og fedme disponerer for DM 2 og hypertensjon. Både DM 2 og hypertensjon er risikofaktorer for utvikling av CKD. Konklusjon: Overvekt, fedme og sentral fedme bidrar til redusert nyrefunksjon ved økt risiko for DM 2 og hypertensjon som er kjente risikofaktorer for CKD, men studier denne oppgaven har belyst konkluderer ikke enstydende med at overvekt, fedme og/eller sentral fedme uten tilstedeværelse av DM 2 og hypertensjon øker risiko for CKD stadium 3.

## 8 Litteraturliste

1. Union, O.E., *Health at a Glance: Europe 2014*. OECD Publishing.
2. Landsberg, L., et al., *Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment--a position paper of the The Obesity Society and The American Society of Hypertension*. Obesity (Silver Spring), 2013. **21**(1): p. 8-24.
3. Aghamohammadzadeh, R. and A.M. Heagerty, *Obesity-related hypertension: epidemiology, pathophysiology, treatments, and the contribution of perivascular adipose tissue*. Ann Med, 2012. **44 Suppl 1**: p. S74-84.
4. Hall, J.E., *Pathophysiology of obesity hypertension*. Curr Hypertens Rep, 2000. **2**(2): p. 139-47.
5. Ishikawa-Takata, K., et al., *Obesity, weight change and risks for hypertension, diabetes and hypercholesterolemia in Japanese men*. Eur J Clin Nutr, 2002. **56**(7): p. 601-7.
6. Sinaiko, A.R., et al., *Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence*. Circulation, 2005. **111**(15): p. 1985-91.
7. Nordestgaard, B.G., et al., *The effect of elevated body mass index on ischemic heart disease risk: causal estimates from a Mendelian randomisation approach*. PLoS Med, 2012. **9**(5): p. e1001212.
8. Ahmad, T., et al., *The fat-mass and obesity-associated (FTO) gene, physical activity, and risk of incident cardiovascular events in white women*. Am Heart J, 2010. **160**(6): p. 1163-9.
9. Kramer, C.K., B. Zinman, and R. Retnakaran, *Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis*. Ann Intern Med, 2013. **159**(11): p. 758-69.
10. Calamita, G. and P. Portincasa, *Present and future therapeutic strategies in non-alcoholic fatty liver disease*. Expert Opin Ther Targets, 2007. **11**(9): p. 1231-49.
11. Browning, J.D. and J.D. Horton, *Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury*. J Clin Invest, 2004. **114**(2): p. 147-52.
12. Jensen, M.D., *Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(11 Suppl 1): p. S57-63.
13. Schaffler, A., J. Scholmerich, and C. Buchler, *Mechanisms of disease: adipocytokines and visceral adipose tissue--emerging role in nonalcoholic fatty liver disease*. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2005. **2**(6): p. 273-80.
14. Pantasri, T. and R.J. Norman, *The effects of being overweight and obese on female reproduction: a review*. Gynecol Endocrinol, 2014. **30**(2): p. 90-4.
15. Jungheim, E.S., J.L. Travieso, and M.M. Hopeman, *Weighing the impact of obesity on female reproductive function and fertility*. Nutr Rev, 2013. **71 Suppl 1**: p. S3-8.
16. WHO. *BMI Classification*. Global Database on Body Mass Index 2006 28/05/2015 28.05.2015]; Available from: <http://apps.who.int/bmi/index.jsp>.
17. Lunde, S.E., *Health conditions and living habits, Health services, Causes of death*. Statistisk sentralbyrå, 2014: p. 16.

18. *Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults.* Arch Intern Med, 1998. **158**(17): p. 1855-67.
19. Molarius, A., et al., *Waist and hip circumferences, and waist-hip ratio in 19 populations of the WHO MONICA Project.* Int J Obes Relat Metab Disord, 1999. **23**(2): p. 116-25.
20. A Hartmann, H.H., I Os, O.H Hunderi, S Hallan, T E Widerøe, E Svartstad, K Selvig, H Skjøsberg, I Toft, *Stadieinndeling og måling av nyrefunksjon ved kronisk nyresykdom.* Tidsskrift for Den norske legeförening, 2006. **2006**; **126**:**1198 - 200**.
21. Lozano, R., et al., *Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010.* Lancet, 2012. **380**(9859): p. 2095-128.
22. Salvador Gonzalez, B., et al., *[Chronic kidney disease in Primary Health Care: prevalence and associated risk factors].* Aten Primaria, 2015. **47**(4): p. 236-45.
23. Sinclair, A.M., et al., *Secondary hypertension in a blood pressure clinic.* Arch Intern Med, 1987. **147**(7): p. 1289-93.
24. Anavekar, N.S., et al., *Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction.* N Engl J Med, 2004. **351**(13): p. 1285-95.
25. Centers for Disease, C. and Prevention, *Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors--United States, 1999-2004.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2007. **56**(8): p. 161-5.
26. Agarwal, R., *Defining end-stage renal disease in clinical trials: a framework for adjudication.* Nephrol Dial Transplant, 2015.
27. Hsu, C.Y., et al., *Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up.* Arch Intern Med, 2009. **169**(4): p. 342-50.
28. John E. Hall, P.D., *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology.* 12th ed. ed. 2011, United States of America: William Schmitt.
29. Levey, A.S., et al., *Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate.* Ann Intern Med, 2006. **145**(4): p. 247-54.
30. Levey, A.S., et al., *Effects of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study.* Am J Kidney Dis, 1996. **27**(5): p. 652-63.
31. Brochner-Mortensen, J., *Current status on assessment and measurement of glomerular filtration rate.* Clin Physiol, 1985. **5**(1): p. 1-17.
32. Gaspari, F., et al., *Precision of plasma clearance of iohexol for estimation of GFR in patients with renal disease.* J Am Soc Nephrol, 1998. **9**(2): p. 310-3.
33. Chantler, C., et al., *Glomerular filtration rate measurement in man by the single injection methods using 51Cr-EDTA.* Clin Sci, 1969. **37**(1): p. 169-80.
34. Gaspari, F., et al., *Plasma clearance of nonradioactive iohexol as a measure of glomerular filtration rate.* J Am Soc Nephrol, 1995. **6**(2): p. 257-63.
35. Levey, A.S., et al., *Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO).* Kidney Int, 2005. **67**(6): p. 2089-100.
36. Keevil, B.G., et al., *Biological variation of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate.* Clin Chem, 1998. **44**(7): p. 1535-9.

37. Cockcroft, D.W. and M.H. Gault, *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine*. Nephron, 1976. **16**(1): p. 31-41.
38. Levey, A.S., L.A. Inker, and J. Coresh, *GFR estimation: from physiology to public health*. Am J Kidney Dis, 2014. **63**(5): p. 820-34.
39. Matsuo, S., et al., *Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan*. Am J Kidney Dis, 2009. **53**(6): p. 982-92.
40. Zhou, X.J., et al., *The aging kidney*. Kidney Int, 2008. **74**(6): p. 710-20.
41. Verhave, J.C., et al., *Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: influence of age and body mass index*. Am J Kidney Dis, 2005. **46**(2): p. 233-41.
42. Levey, A.S., et al., *A new equation to estimate glomerular filtration rate*. Ann Intern Med, 2009. **150**(9): p. 604-12.
43. Grubb, A., et al., *Serum concentration of cystatin C, factor D and beta 2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate*. Acta Med Scand, 1985. **218**(5): p. 499-503.
44. Shlipak, M.G., et al., *Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function*. N Engl J Med, 2013. **369**(10): p. 932-43.
45. Vupputuri, S., et al., *Differential estimation of CKD using creatinine- versus cystatin C-based estimating equations by category of body mass index*. Am J Kidney Dis, 2009. **53**(6): p. 993-1001.
46. Gelber, R.P., et al., *Association between body mass index and CKD in apparently healthy men*. Am J Kidney Dis, 2005. **46**(5): p. 871-80.
47. Kramer, H., et al., *Obesity and prevalent and incident CKD: the Hypertension Detection and Follow-Up Program*. Am J Kidney Dis, 2005. **46**(4): p. 587-94.
48. Tsujimoto, T., et al., *The dose-response relationship between body mass index and the risk of incident stage  $\geq 3$  chronic kidney disease in a general Japanese population: the Ibaraki prefectural health study (IPHS)*. J Epidemiol, 2014. **24**(6): p. 444-51.
49. Foster, M.C., et al., *Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study*. Am J Kidney Dis, 2008. **52**(1): p. 39-48.
50. Elsayed, E.F., et al., *Waist-to-hip ratio, body mass index, and subsequent kidney disease and death*. Am J Kidney Dis, 2008. **52**(1): p. 29-38.
51. Malkina, A., et al., *Association of Obesity and Kidney Function Decline among Non-Diabetic Adults with eGFR  $> 60$  ml/min/1.73m: Results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)*. Open J Endocr Metab Dis, 2013. **3**(2): p. 103-112.
52. Kambham, N., et al., *Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic*. Kidney Int, 2001. **59**(4): p. 1498-509.
53. Kramer, H., *Obesity and chronic kidney disease*. Contrib Nephrol, 2006. **151**: p. 1-18.
54. Xu, H., et al., *Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance*. J Clin Invest, 2003. **112**(12): p. 1821-30.
55. Cinti, S., et al., *Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans*. J Lipid Res, 2005. **46**(11): p. 2347-55.
56. Koukouritaki, S.B., et al., *TNF-alpha induces actin cytoskeleton reorganization in glomerular epithelial cells involving tyrosine*

- phosphorylation of paxillin and focal adhesion kinase*. Mol Med, 1999. **5**(6): p. 382-92.
57. Ikezumi, Y., et al., *Activated macrophages down-regulate podocyte nephrin and podocin expression via stress-activated protein kinases*. Biochem Biophys Res Commun, 2008. **376**(4): p. 706-11.
  58. Patel, N.S., et al., *Endogenous interleukin-6 enhances the renal injury, dysfunction, and inflammation caused by ischemia/reperfusion*. J Pharmacol Exp Ther, 2005. **312**(3): p. 1170-8.
  59. Hatunic, M., et al., *Vascular inflammatory markers in early-onset obese and type 2 diabetes subjects before and after three months' aerobic exercise training*. Diab Vasc Dis Res, 2007. **4**(3): p. 231-4.
  60. Ebenezer, P.J., et al., *Effects of pyrrolidine dithiocarbamate on high-fat diet-induced metabolic and renal alterations in rats*. Life Sci, 2009. **85**(9-10): p. 357-64.
  61. Zoccali, C., et al., *Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease*. J Am Soc Nephrol, 2002. **13**(1): p. 134-41.
  62. Ohashi, K., et al., *Exacerbation of albuminuria and renal fibrosis in subtotal renal ablation model of adiponectin-knockout mice*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007. **27**(9): p. 1910-7.
  63. Faul, C., et al., *Actin up: regulation of podocyte structure and function by components of the actin cytoskeleton*. Trends Cell Biol, 2007. **17**(9): p. 428-37.
  64. Kastarinen, H., Y.A. Kesaniemi, and O. Ukkola, *Leptin and lipid metabolism in chronic kidney failure*. Scand J Clin Lab Invest, 2009. **69**(3): p. 401-8.
  65. Kwon, H. and J.E. Pessin, *Adipokines mediate inflammation and insulin resistance*. Front Endocrinol (Lausanne), 2013. **4**: p. 71.
  66. Wolf, G. and F.N. Ziyadeh, *Leptin and renal fibrosis*. Contrib Nephrol, 2006. **151**: p. 175-83.
  67. Wolf, G., et al., *Leptin stimulates proliferation and TGF-beta expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis [see comments]*. Kidney Int, 1999. **56**(3): p. 860-72.
  68. Ahmed, S.B., et al., *Body mass index and angiotensin-dependent control of the renal circulation in healthy humans*. Hypertension, 2005. **46**(6): p. 1316-20.
  69. Kobori, H., et al., *The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease*. Pharmacol Rev, 2007. **59**(3): p. 251-87.
  70. Ruster, C. and G. Wolf, *Angiotensin II as a morphogenic cytokine stimulating renal fibrogenesis*. J Am Soc Nephrol, 2011. **22**(7): p. 1189-99.
  71. Brinkkoetter, P.T., et al., *Angiotensin II type 1-receptor mediated changes in heparan sulfate proteoglycans in human SV40 transformed podocytes*. J Am Soc Nephrol, 2004. **15**(1): p. 33-40.
  72. Shibata, S., et al., *Podocyte as the target for aldosterone: roles of oxidative stress and Sgk1*. Hypertension, 2007. **49**(2): p. 355-64.