

ER DET "FARLIG" Å DONERE ET NYRE?

5. års oppgave i Stadium IV

Profesjonsstudiet i medisin ved Universitetet i Tromsø



Student: Ingvild Glende, MK-06

**Veileder: Ingrid Toft, professor, dr. med, overlege nyremedisinsk
avdeling, Universitetssykehuset i Nord Norge.**

Tromsø 15.09.2011

Sammendrag

Formål

Hovedformålet med denne oppgaven har vært å øke kunnskapen om hvilke følger det å være nyregiver innebærer i et langtidsperspektiv.

Metode

Materialet omfatter 64 personer som har donert et nyre mellom 1981 og 2009, samt en kontrollgruppe på 186 personer hentet fra Tromsø 4 undersøkelsen fra 1994/1995. Metoden for datainnsamling har foregått ved at overlege ved nyremedisinsk avdeling ved Universitetssykehuset i Nord Norge (UNN), har hatt nyregiverne inne til en ekstra konsultasjon. I tillegg har man sendt ut spørreskjema til de med lang reisevei, samt de som ikke hadde anledning til å møte. Et dataprogram for statistiske beregninger (SPSS) ble brukt til deskriptiv statistikk og sammenligning av nyregivere og kontrollgruppe.

Resultater

Kreatinin og Cystatin C var begge signifikant høyere hos nyregiverne sammenlignet med kontrollgruppen. I tillegg hadde nyregiverne 27 % lavere GFR. Det ble derimot ikke funnet signifikant forskjell i ACR mellom de to gruppene, og antall år etter donasjon så ikke ut til å påvirke faktorer som blodtrykk og nyrefunksjon.

Konklusjon

Formålet med denne 5 års oppgaven var blant annet å kunne besvare spørsmålet; Er det ”farlig” å donere et nyre? På bakgrunn av funnene gjort i forbindelse med arbeidet bak denne rapporten vurderes risikoen for senfølger av nyredonasjon å være forholdsvis lav. Til tross for nyregivernes reduserte nyrefunksjonsprøver ligger verdiene allikevel innenfor referanseområdet, og de kan derfor ikke defineres som patologisk. Økt ACR kan være et uttrykk for begynnende nyreskade, men det ble ikke funnet signifikant forskjell i ACR mellom de to gruppene. Selv om nyrefunksjonen var litt dårligere hos nyregiverne, kan det virke som at den har vært det helt siden de donerte.

Innhold

1	INNLEDNING	4
1.1	Bakgrunn.....	4
1.2	Formål.....	5
2	TEORETISK BAKGRUNN	6
2.1	Nyrens anatomi, fysiologi og funksjon	6
2.2	Nyretransplantasjon i Norge, historie og forekomst	7
2.3	Kronisk nyresvikt, årsaker og patofysiologi	8
2.4	Retningslinjer for donasjon av nyre fra levende giver	9
2.5	Uttak av nyre fra levende giver.....	10
3	METODE OG MATERIALER	12
4	RESULTATER	14
4.1	Karakteristikk.....	14
4.2	Kalsium-fosfat balanse, homocystein, albumin og urea.....	15
4.3	Nyrefunksjon, blodtrykk, lipidprofil, glukosedata og elektrolytter hos nyregivere og matchede kontroller.....	15
4.4	Regresjonsanalyse donor og matchede kontroller.....	17
4.5	Regresjonsanalyse kun nyregivere	18
5	DISKUSJON	20
5.1	Karakteristikk.....	20
5.2	Blodprøveverdier.....	20
5.3	Nyrefunksjon, blodtrykk, lipidprofil, glukosedata og elektrolytter hos nyregivere og matchede kontroller.....	21
5.4	Regresjonsanalyse donor og kontroller - hvilke faktorer påvirker nyrefunksjon og systolisk blodtrykk?.....	22
5.5	Regresjonsanalyse kun nyregivere - hvilke faktorer påvirker nyrefunksjon og systolisk blodtrykk innad i donorgruppen?	23
6	KONKLUSJON	25
7	KILDER.....	26

1 INNLEDNING

1.1 Bakgrunn

Norge er et av de land i verden som har høyest andel levende nyregivere. I 2009 ble det utført 292 nyretransplantasjoner i Norge, av disse ble 104 (36 %) utført med nyre fra levende giver (1). De potensielle langsiktige problemene assosiert med nyredonasjon fra levende giver, har vært et tema for diskusjon siden oppstarten av denne kirurgiske prosedyren (2). De første 15-20 årene baserte forskerne seg på undersøkelser gjort på personer med medfødt unilateral nyre, eller personer som hadde gjennomgått unilateral nefrektomi av andre grunner enn nyredonasjon, for å vise at nyredonasjon fra levende giver ikke var assosiert med økt langtidsrisiko for senere helseproblemer (2). Basert på de studier som foreligger i dag, er det ikke påvist noen negative konsekvenser for helsen forbundet med donasjon av nyre. Spesielt har det vært stor interesse for om nyredonasjon kan gi redusert nyrefunksjon eller hypertensjon. Glomerulær filtrasjonsrate (GFR) er i en rekke studier funnet å være lett redusert etter nyredonasjon. Garg et al. fant at GFR i gjennomsnitt faller 26 ml/min/1.73 m² i løpet av 6 år etter donasjon (3; 4). Videre fant Gossman et al. at GFR falt fra 92 ±20 til 71 ±15 mL/min/1.73 m² etter gjennomgått nyredonasjon (2). Derimot mangler man langtidsdata på endring av GFR fra rett etter donasjonstidspunkt og over en 15-20 års periode. Det er gjort mye forskning på sammenhengen mellom blodtrykk og det å være nyredonor. I en metaanalyse av flere studier som omfattet mer enn 3100 nefrektomerte pasienter og 1700 kontroller, ble det ikke funnet økt insidens av hypertensjon hos nyregiverne, definert som blodtrykk > 140/90 mmHg (5). Imidlertid ble det funnet en gjennomsnittlig økning i blodtrykk på 2-3 mmHg rett etter donasjon, og en ytterligere økning i systolisk blodtrykk på 1 mmHg for hvert påfølgende tiår etter nyredonasjon (5). Til tross for dette er det nå enighet om at forandringene er ubetydelige. WHO og "International Forum on the Care of the Live Kidney Donor", har gitt sin tilslutning til bruk av levende nyregivere (6). Det gjøres en omfattende medisinsk utredning før en giver er erklært egnet til å gjennomgå en donasjon. Personer med kjent diabetes, hypertensjon, nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, kreft, kronisk infeksjon eller psykososiale problemer, blir ikke godkjent som nyredonor. Nyregivere er således en selektert gruppe. Det er gjort forskning som viser at nyregivere lever like lenge som ikke-givere. I en studie av 1332 norske nyregivere ble det funnet at relativ risiko for mortalitet var lavere blant nyregiverne sammenlignet med normal populasjonen i løpet av en 32-års periode (5). Det er også funnet at nyregivere rapporterer bedre livskvalitet sammenlignet med en normal populasjon (7). Til tross for at de fleste studier finner akseptabel

risiko med nyredonasjon, skal ikke risikoen neglisjeres. For å være sikker på at den kunnskapen man besitter i dag fremdeles er korrekt, er det fortsatt nødvendig med kontinuerlig evaluering. Spesielt er det viktig med langtidsdata, da mange nyregivere er relativt unge når de donerer bort sitt nyre. Det kan tenkes at uønskede helsemessige konsekvenser av nyredonasjon først blir synlig flere tiår etter donasjonstidspunktet.

1.2 Formål

Bakgrunnen for oppgaven har vært at undertegnede veileder fikk forespørsel fra Rikshospitalet om å delta i en nasjonal studie der de ulike nefrologiske sentre i Norge skulle samle inn data om nyregivere. I forbindelse med dette skulle nyregivere i Troms og Finnmark kartlegges. Det ble da tiltenkt en 5. års oppgave på bakgrunn av data om nyregivere fra vårt senter, som sammenlignes med alders- og kjønnsmatchede kontroller fra en populasjonsstudie (Tromsø 4 undersøkelsen).

Formålet med oppgaven har vært:

- 1) Å øke kunnskapen om hvilke følger det å være nyregiver innebærer i et langtidsperspektiv.
- 2) Å få oversikt over helsetilstanden generelt til nyregivere i Troms og Finnmark, samt spesifikk vurdering av nyrefunksjon, kardiovaskulær risikoprofil og markører på glukose- og kalsium/fosfatmetabolismen.
- 3) Kunne besvare spørsmålet; Er det ”farlig” å donere et nyre?

2 TEORETISK BAKGRUNN

2.1 Nyrens anatomi, fysiologi og funksjon

Nyrene er to bønneformede organer som har en lengde på ca 11-12 cm fra øvre til nedre pol og veier ca. 150 g. De ligger inntil bakre bukvegg, en på hver side av virvelsøylen. De står i direkte forbindelse til blodbanen via abdominal aorta og vena cava inferior og til urinveiene via ureter. Hvert nyre består av ca 1 million nefroner, som er nyrens funksjonelle enhet. Nefronet har sitt utgangspunkt i Bowmans kapsel som omkranser et nøste av kapillærer som kalles glomerulus. Filtrasjonsbarrieren består av kapillærendotel, basalmembran og det viscerale bladet av Bowmans kapsel. Over disse membraner filtreres et ultrafiltrat fra plasma fra det passerende blodet i glomerulus. Når ultrafiltratet har kommet over i Bowmans kapsel, ledes det videre i nefronet via et rørsystem kalt tubulusapparatet. Her reguleres sammensettingen av elektrolytter og volumbalanse. Råurinen ledes ut via samlerør til nyrebekkenet og urinlederne.

Hvert minutt strømmer 1200 ml blod gjennom nyrene, det vil si at et organ som utgjør omtrent 0,5 % av kroppsvekten mottar 20-25 % av hjerteminuttvolumet. Hvert døgn filtreres 180 liter væske gjennom nyrene, av dette tilbakeføres ca 178,5 liter tilbake til blodbanen, mens omtrent 1,5 liter kvitteres som urin.

Blant nyrenes viktigste funksjoner er:

- Opprettholde væske- og saltbalanse (ionekonsentrasjoner, osmolaritet og volum)
- Ekskresjon av metabolske avfallsstoffer og fremmede stoffer fra kroppen
- Regulering av kroppens syre-base balanse (ved utskilling av H^+ og ikke-titrerbare syrer og produksjon av bikarbonat)
- Produksjon av glukose
- Regulering av blodtrykk ved produksjon av hormonet renin
- Regulering av erythropoiesen via produksjon av erythropoitin
- Aktivering av D-vitamin, som er viktig i Ca^{2+} -balansen

2.2 Nyretransplantasjon i Norge, historie og forekomst

Nordens første kliniske organtransplantasjon ble utført i Norge i 1956 av Leif Efskind og medarbeidere (8). Efskind var på den tiden professor og sjef for Kirurgisk avdeling A ved Rikshospitalet. Pasienten som skulle transplanteres var en 58 år gammel mann med nyrebekkenkreft, som ikke hadde noe annet behandlingstilbud enn forsøk på nyretransplantasjon (8). Nyren som skulle brukes kom fra en ubeslektet giver. Datidens immunsuppresjon var en helt annen enn det som brukes i dag. Som immunsuppresjon, for å forhindre avstøtningsreaksjoner, ble det brukt helkroppsbestråling og kortison (8). Pasienten levde i 30 dager med sin transplanterte nyre, men døde av hjertestans under sårrevisjon (8). Med datidens mangelfulle metoder for immunsupprimerende behandling var dette et ganske imponerende resultat. Den første langvarige vellykkede allogene nyretransplantasjonen fant sted i 1963 ved Ullevål sykehus (8). En pasient med terminal nyresvikt på grunn av nyretuberkulose skulle transplanteres, og både mor og far tilbød seg å være nyregiver til sin sønn (8). Den gang visste man for lite om vevstyper til at vevstyping kunne brukes til å finne frem til om mor eller far ville passe best som giver. Ole Jacob Malm, overlege i kirurgisk patofysiologi ved Ullevål sykehus, utførte da en "tredjemannstest" på seg selv (8). Først lot han seg transplantere med en liten hudlapp fra pasienten på sin underarm. Hudlappen ble avstøtt etter ca. 8 dager. Malm var nå immunisert mot pasienten. Deretter lot han seg transplantere med en liten hudlapp fra mor og far. Hudlappen fra mor ble avstøtt noe raskere enn hudlappen fra far. Siden Malm allerede var immunisert mot vev fra sønnen, tydet dette på at mor og sønn hadde vev som var mer likt hverandre enn far og sønn (8). Moren ble derfor valgt som nyregiver. Med hjelp av en erfaren transplantasjonskirurg fra Boston, som også hadde med seg det immunsupprimerende midlet azatioprin, fant transplantasjonen sted ved Kirurgisk avdeling 3 i 1963. Resultatet var meget vellykket og pasienten levde med sin nye nyre i 22 år, og moren ble 92 år (8). Fra 1970 økte antall nyretransplantasjoner raskt, og i 1975 var tallet kommet opp i 100 pr. år (9). Dette nivået holdt seg til cyclosporin ble tatt i bruk i 1983, og deretter har det årlige antallet økt til ca. 200 pr. år fram til 2007 (9). Fra 2007 har man igjen sett en kraftig vekst, og det blir nå gjennomført mellom 260-300 nyretransplantasjoner på Rikshospitalet (1). Av disse er ca 35-37 % gjennomført med graft fra levende giver (1).

2.3 Kronisk nyresvikt, årsaker og patofysiologi

En rekke tilstander kan føre til irreversibel skade av nyreparenchymet. Fordelingen av nyresykdommer som fører til dialyse eller nyretransplantasjon i Norge er vist i tabell 1. Tabellen er hentet fra norsk nefrologiregister og viser at hypertensiv karsykdom og diabetes er sterkt økende årsaker til at norske pasienter kommer i nyreerstattende behandling.

Tabell 1. Årsak til behov for nyreerstattende behandling (dialyse eller nyretransplantasjon) (1).

<u>Insidensdata:</u> <u>Primær nyresykdom</u>	1980 - 89	1990 - 94	1995 - 99	2000 - 04	2005 - 08	2009
Glomerulonefritt	35 %	31 %	24 %	18 %	19 %	17 %
Pyelo/interstitiell nefritt	16 %	11 %	11 %	11 %	9 %	11 %
Polycystisk nyresykdom	10 %	9 %	9 %	9 %	8 %	9 %
Diabetes nefropati	13 %	12 %	11 %	15 %	15 %	18 %
Amyloidose	6 %	6 %	4 %	3 %	2 %	1 %
Vaskulær/hypertensiv	7 %	18 %	25 %	29 %	31 %	32 %
Immunologisk/systemsykdom	5 %	4 %	5 %	4 %	4 %	3 %
Nyretumor	1 %	1 %	1 %	1 %	2 %	2 %
Myelomatose	2 %	2 %	2 %	3 %	3 %	1 %
Andre	4 %	4 %	3 %	4 %	4 %	3 %
Ukjent	3 %	3 %	4 %	4 %	4 %	2 %
N:	2019	1418	1817	2149	1994	561

Indikasjon for å starte nyresviktbehandling med dialyse eller transplantasjon er at pasienten har utviklet uremisymptomer. Uremi sees ved endestadiet av avansert nyresvikt og opptrer sjelden før glomerulusfiltrasjonen faller til under 15 % av det normale (10). Nyrene er da ødelagt og kalles skrumpnyrer. Ved uremi retineres nitrogenmetabolitter (azotemi) og andre avfallsstoffer i kroppen. Disse uremiske toksinene påvirker alle organsystemer og gir symptomer som kvalme, nedsatt appetitt, gastritt, hypertensjon og hudkløe. I tillegg til retensjon av avfallspliktige stoffer svikter nyrens metabolske og endokrine funksjoner. Dette gir renal anemi, hypertensjon/ødemer, hyperfosfatemi sekundær hyperparathyroidisme, hyperkalemi, metabolsk acidose og malnutrisjon.

Økt kalsium-fosfat produkt

Ved avtagende nyrefunksjon øker mengden fosfat i plasma og dannelsen av aktivt D-vitamin reduseres. Begge disse faktorene bidrar til lavere kalsium nivå i plasma. Når kalsium-fosfatproduktet begynner å stige, vil CaPO_4 felles ut. Dette fører igjen til økt kalsifisering av kar og hjerteklaffer og økt kardiovaskulær morbiditet. Hypokalsemi og hyperfosfatemi stimulerer til økt sekresjon av parathyroidea hormon (PTH), mens aktivt D-vitamin inhiberer PTH-responsen. Resultatet av sviktende nyrefunksjon, med hyperfosfatemi, hypokalsemi og lave nivåer av vitamin D, fører således til sekundær hyperparathyroidisme. De økte PTH-verdier kan resultere i en renal osteodystrofi, som er en vanlig komplikasjon til "end-stage kidney disease" (ESRD) (11; 12). Tilstanden behandles med fosfatbegrenset diett og fosfatbindere. Hypokalsemi behandles med tilskudd av vitamin D (12).

Renal anemi

De fleste pasienter med nyresvikt har en normocytær, normokrom anemi. Det er flere årsaker som bidrar til dette, blant annet jernmangel og kronisk gastrointestinalt blodtap, men den viktigste årsaken er redusert dannelse av erythropoietin (EPO). Renal anemi er et tidlig symptom (12). Ubehandlet er en anemi hos en pasient med kronisk nyresvikt assosiert med nedsatt surstoffleveranse og surstoffutnyttelse, økt minuttvolum i hjertet, tachycardi, ventrikkelhypertrofi, angina pectoris, stuvningssvikt, nedsatt mental funksjon osv. Det anbefales oppstart med EPO ved Hb-verdier < 10 (12). En tilfredsstillende verdi for Hb under EPO-behandling er 11-13. Det er ikke gunstigere med en høyere Hb, da dette vil gi økt osmotisk væsketrekke fra interstitiet, og vil kunne bidra til hypertensjon og økt volumbelastning på hjertet (11). Økt tendens til arteriell trombose er også rapportert. Renal anemi behandles med subcutane injeksjoner av rekombinant-EPO. For å oppnå effekt er det viktig og samtidig sørge for tilstrekkelig jernlagre (11).

2.4 Retningslinjer for donasjon av nyre fra levende giver

Når GFR faller under $15\text{-}10 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, er det behov for nyreerstattende behandling. Norge er ett av de landene i verden hvor det satses bevisst på transplantasjon som hovedbehandlingsstrategi for personer med kronisk nyresykdom stadium 5 (GFR $< 15 \text{ ml/min}$). Prevalenstill fra norsk nefrologiregister 2009 viser at av de 4069 personene i Norge med behov for nyreerstattende behandling, er 70 % nyretransplantert, 6 % har peritoneal dialyse og 24 % er i hemodialyse. 36 % av de transplanterte får nyre fra en levende giver. I

Norge finnes ingen øvre aldersgrense for levende givere, alle personer over 18 år kan vurderes (6). Inntil 1984 var det kun kjernefamilien (far, mor, søster, bror, sønn, datter og besteforeldre) som var akseptert som levende donor av nyre i Norge. Dette endret seg etter at cyklosporin ble innført i 1983, da resultatene ble betydelig bedret både for organer fra familiemedlemmer og for nekroorganer (13). Etter dette ble også fjernere slektninger inkludert, samt ubeslektede givere som ektefeller, stabile samboere, svigerfamilie og inngifte tanter og onkler (13). Siden 1999 har også nære venner blitt akseptert som giver. En viktig forutsetning for å kunne donere et nyre er at personen som skal donere har god fysisk og mental helse. Alle potensielle nyregivere må derfor gjennom en omfattende medisinsk utredning før en giver er erklært egnet til å gjennomgå en donasjon. Dette er viktig for å unngå komplikasjoner både for den som skal gi og for den som skal motta nyren. Personer med kjent diabetes, hypertensjon, nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, kreft, kronisk infeksjon eller psykososiale problemer, blir ikke godkjent som nyredonor. I tillegg vil ulikheter i blodgruppe mellom giver og mottaker også vanskeliggjøre eller utelukke donasjon (6).

2.5 Uttak av nyre fra levende giver

Tradisjonelt har man benyttet konvensjonell åpen kirurgi ved uttak av nyre fra levende giver (6). Dette innebærer et 15 – 25 cm langt snitt fra spissen av 11. costa og frem mot umbilicus. Med diatermi går man gjennom de tre muskel- og fascielag og videre løsnes peritoneum fra fremre/laterale bukvegg (14). Etter dette gjøres en fridisseksjon av nyren med kar og ureter, og nyren tas ut (14). I 1998 ble det første uttaket av nyre fra levende giver utført med kikkhullsteknikk. Siden den gang har det skjedd en stadig utvikling og forbedring av teknikk og utstyr innen denne metoden, og i dag benyttes kikkhullmetoden på nesten alle givere. Ved kikkhullsmetoden legges små snitt gjennom bukveggen for innføring av kamerarør og nødvendige instrumenter, i tillegg legges et ”bikinisnitt” som brukes til å få ut nyren. Bikinisnittet benyttes også til håndassistanse, det vil si at man hjelper til med en hånd i operasjonsfeltet under hele inngrepet (6). Dette er med på å øke sikkerheten, da man har muligheten til å gå over til åpen kirurgi i løpet av operasjonen. I dag benyttes åpen, konvensjonell kirurgi helt unntaksvis (< 1 %), for eksempel ved helt spesielle anatomiske forhold (6). Fordelen med kikkhullsteknikk fremfor åpen fjerning av nyre, er at sår og arr blir mindre i størrelse og at muskulaturen ikke blir delt (6). Dette gjør at det totale operative traumet og den fysiske belastningen blir vesentlig mindre enn tidligere. Det er godt

dokumentert at kikkhullsmetoden fører til mindre sårsmerter og behov for smertestillende, raskere mobilisering, kortere liggetid på sykehus og kortere sykemeldinger (6).

3 METODE OG MATERIALER

Nyregivere blir rutinemessig undersøkt av nyrelege tre ganger det første året etter donasjon, deretter en gang årlig. Fra prosjektledelsen på Rikshospitalet, ansvarlig for den nasjonale nyregiver-studien (NY GIV), fikk vi tilsendt komplett liste over alle nyregivere fra Troms og Finnmark fra perioden 1980-2008. Disse nyregiverne fikk alle tilsendt brev der de fikk forespørsel om de ville komme til en ekstrakontroll ved nyremedisinsk poliklinikk, Universitetssykehuset i Nord Norge (UNN). I samme brev var det vedlagt REK-godkjent (REK: Regional Etisk Komité) pasientinformasjon om den nasjonale nyregiverstudien, og samtykkeerklæring. Pasienten fikk også informasjon om at data fra Finnmark og Troms ville inngå som en subanalyse i hovedstudien. Ekstrakontrollen bestod av konsultasjon med overlege i nyremedisin, blod- og urinprøve, måling av blodtrykk, vekt og høyde. Nyregiverne ble bedt om å ta blodprøver og levere urinprøve ved sykehuset eller sitt fastlegekontor noen uker før undersøkelse. I brevet var det vedlagt remisser for de parameterne som skulle tas. De som ikke hadde anledning til å komme til Tromsø kunne likevel delta i studien. Disse ble bedt om å oppsøke sitt fastlegekontor for undersøkelse og prøvetaking. Blodprøvene og urinprøven ble sendt til medisinsk biokjemi UNN Tromsø for analyse. I tillegg måtte de svare på et vedlagt spørreskjema som ble returnert tilbake til prosjektgruppen.

Blodprøver: Kreatinin, Cystatin C, urinstoff, total kolesterol, triglyserider, HDL-kolesterol, glukose, HbA1c, PTH, kalium, kalsium, fosfat, natrium, homocystein og albumin. GFR ble beregnet etter følgende MDRD-formel: $175 \times (\text{s-kreatinin}/88.4)^{-1.154} \times \text{alder}^{-0.203} \times 0.742$ (hvis kvinne) (15). Da Cystatin C er mer sensibel for endringer i nyrefunksjon når GFR er mer enn 60 mL/min/1,73m² ønsket vi også å måle denne. I tillegg har vi målt albumin/kreatinin ratio(ACR) i morgenurin. Albumin/kreatinin ratio er en markør på endotelial dysfunksjon (16) og/eller tidlig nyreskade (17).

Registreringen ble utført ved gjennomgang av nyregivernes spørreskjemaer. Spørreskjemaene ble fylt ut av overlege i nyremedisin under konsultasjon, eller av nyregiver selv etter besøk hos fastlege. Foruten blodtrykk, høyde og vekt ble det i spørreskjemaene spurt om røykestatus, bruk av medisiner, samt sykdom oppstått etter donasjon. Dataene ble registrert i Microsoft Excel.

Nyregiverne er sammenlignet med en kontrollgruppe fra Tromsø 4 undersøkelsen fra 1994/1995, der 27158 personer fra Tromsø kommune deltok (77 % av alle som var invitert til å delta). Alle deltagere mellom 55-74 år samt 5-10 % av personene i alle øvrige alderskategorier, ble med i en fase 2 undersøkelse (6819 personer) der det ble gjort en rekke tilleggsundersøkelser. Vi valgte å plukke ut kontrollpersoner fra Tromsø 4 undersøkelsen fordi man i dette datasettet har tilgang på Cystatin C verdier. Kontrollene blir således historiske kontroller, med den ulempen at befolkningen i 1994/95 kan skille seg fra dagens befolkning i noen av variablene vi har målt. Et kriterium for å bli godkjent som nyregiver, er at BMI må være lavere enn 30 kg/m^2 . Det ble av den grunn ikke valgt kontroller med $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$. Kontrollgruppen ble matchet på individuell basis for alder og kjønn. Det ble funnet tre vilkårlige kontroller fra Tromsø 4 databasen til de fleste av giverne, mens til de eldste fant man fire kontroller for å redusere risiko for tilfeldig å velge ut kontroller med avvikende komorbiditet.

SPSS ble brukt til deskriptiv statistikk og sammenligning av nyregivere og kontrollgruppe. Kolmogorov-Smirnov test ble utført for å teste om dataene var normalfordelt. De dataene som viste seg ikke å være normalfordelt ble logaritmisk transformert (albumin/kreatinin ratio, Cystatin C, kreatinin, triglycider, homocystein, glukose, HbA1c, kalium, natrium, blodtrykk). To-sidig t-test ble brukt til å teste forskjeller mellom nyregivere og kontrollpersoner. Det ble laget en dikotom variabel for donorstatus (nyredonor ja/nei), og univariat korrelasjons-tester (Pearsons korrelasjonskoeffesient) ble brukt for å finne ut hvilke parametre som var positiv og negativ assosiert med det å være nyredonor. Signifikante variabler ble tatt med i multippel regresjonsanalyser der nyredonor og kontroller ble analysert i samme analyse, med donorstatus og kardiovaskulære risikofaktorer som uavhengige variabler. Ulike mål for nyrefunksjon og blodtrykk var avhengige variabler. Deretter ble det gjort multippel regresjonsanalyse kun på nyregiverne, for å se om antall år etter donasjon betyr noe for nyrefunksjon og blodtrykk. GFR, Cystatin C og systolisk blodtrykk ble brukt som avhengige prediktorer, mens alder, røykestatus, BMI, HDL og bruk av blodtrykksmedisiner ble brukt som prediktor variabler. $P < 0,05$ ble ansett å være statistisk signifikant.

4 RESULTATER

4.1 Karakteristikk

Materialet omfatter 64 personer som har donert et nyre mellom 1981 og 2009, samt en kontrollgruppe på 186 personer hentet fra Tromsø 4 undersøkelsen fra 1994/1995. "Lost to follow up" var 31 %. Median for antall år fra donasjon til konsultasjon hos nyrelege/fastlege i forbindelse med denne studien er 9,5 (4, 20) år. Kontrollgruppen er matchet for alder og kjønn.

Tabell 2 viser en signifikant forskjell i BMI mellom de to gruppene ($p = 0.02$). Kontrollgruppen har litt lavere BMI sammenlignet med nyregiverne. Det er også en signifikant forskjell mellom bruk av blodtrykksmedisiner ($p = 0.004$). Det er flere av nyregiverne som bruker blodtrykksmedisiner sammenlignet med kontrollgruppen. Det er ingen signifikant forskjell på røykestatus mellom de to gruppene ($p = 0.6$).

Tabell 2. Karakteristikk – nyregivere og en matchet* kontrollgruppe fra Tromsø 4 undersøkelsen i 1994/1995

	Nyregivere	Kontrollgruppe	P-verdi
Kjønn, m/k (%)	26 / 38 (41 / 59)	80 / 106 (43 / 57)	-
Alder (år)	57 ± 15	58 ± 13	-
BMI Kg/m ²	25.9 ± 4.1	24.8 ± 2.9	0.02
Bruk av blodtrykksmedisiner (%)	27	9	0.004
Røykestatus (%)	25	30	0.6

*Kontrollgruppe matchet for alder og kjønn

Data er angitt som gjennomsnitt ± standardavvik eller median (25-75 % kvartil).

4.2 Kalsium-fosfat balanse, homocystein, albumin og urea

Tabell 3 angir blodprøveverdier tatt av nyregivere ved oppfølgingsundersøkelse 2009/2010, som ikke er tilgjengelige i kontrollgruppen. Nyregiverne ligger innenfor referanseverdi for fosfat, kalsium, PTH og albumin. Nyregiverne har derimot lett forhøyet homocystein og urinstoff. Nyregiverne har i gjennomsnitt 16 $\mu\text{mol/L}$ i homocystein og 6,84 mmol/L i urinstoff.

Tabell 3. Blodprøveverdier tatt av nyregivere ved oppfølgingsundersøkelse 2009/10

	Målte verdier	Referanseverdier
Fosfat, mmol/L	1.03 ± 0.18	(0.71 – 1.23)
Kalsium, mmol/L	2.31 ± 0.09	(2.15 – 2.55)
Kalsium*Fosfalprodukt	2.38 ± 0.43	(Anbefalt < 3)
PTH, pmol/L	5.97 ± 1.97	(1.1 – 7.5)
Albumin, g/L	43.56 ± 2.77	(36 – 45)
Homocystein, $\mu\text{mol/L}$	16 (11, 19)	(< 15)
Urinstoff, mmol/L	6.84 ± 2.24	(2.6 – 6.4)

Data er gjennomsnitt \pm standardavvik eller median (25-75 % kvartil).

4.3 Nyrefunksjon, blodtrykk, lipidprofil, glukosedata og elektrolytter hos nyregivere og matchede kontroller

Nyrefunksjon har blitt testet ved å måle serum kreatinin, Cystatin C, kreatininbasert GFR og albumin/kreatinin ratio (ACR). Tabell 4 viser at kreatinin var signifikant høyere hos nyregiverne sammenlignet med den matchede kontrollgruppen. Kreatinin er allikevel innenfor normalområdet som defineres som 50 – 90 $\mu\text{mol/L}$ for kvinner og 60 – 100 $\mu\text{mol/L}$ for menn (18). Cystatin C var også signifikant høyere hos nyregivergruppen, sammenlignet med kontrollgruppen. Normalområdet for Cystatin C defineres som 0,53 – 1,01 mg/L for begge kjønn (18). Nyregiverne har derfor grenseforhøyet Cystatin C-nivå. Kreatininbasert GFR estimat var signifikant lavere for nyregiverne, men ligger innenfor normalområdet som defineres som GFR mellom 70 – 120 ml/min/1,73 m^2 (19). Det var derimot ingen signifikant forskjell i ACR mellom de to gruppene. Tabell 4 viser videre at systolisk blodtrykk var

signifikant lavere hos nyregivergruppen sammenlignet med kontrollgruppen. Det samme gjelder for diastolisk blodtrykk. Videre var total kolesterol signifikant lavere hos nyregiverne versus kontrollgruppen. Glukose og HbA1c var signifikant høyere hos nyregiverne. Referanseområdet for fastende glukose er 4,2 – 6,3 mmol/L, mens referanseområdet for HbA1c er 4,3 – 6,1 % (18). Til tross for signifikant høyere glukose og HbA1c hos nyregiverne sammenlignet med kontrollene ligger allikevel verdiene innenfor normalområdet. Kalsium var signifikant lavere hos nyregiverne sammenlignet med kontrollene. Da referanseområdet defineres mellom 2,15 – 2,55 mmol/L ligger de allikevel innefor normalområdet (18).

Tabell 4. Nyrefunksjon, blodtrykk, lipidprofil, glukosedata og elektrolytter hos nyregivere og matchede kontroller

	Nyregivere	Kontrollgruppe	P-verdi
Kreatinin (µmol/L)	87 (72 , 100)	62 (55 , 73)	< 0.001
Cystatin C (mg/L)	1.02 (0.96 , 1.15)	0.81 (0.71 , 0.87)	< 0.001
Kreatininbasert GFR (ml/min/1,73 m ²)	70.6 ± 17.9	96.1 ± 18.4	< 0.001
ACR (mg/mmol)	0.48 (0.33 , 0.79)	0.54 (0.37 , 1.08)	0.68
Systolisk BT (mm Hg)	123 (113 , 130)	143 (129 , 162)	< 0.001
Diastolisk BT (mm Hg)	77 (72 , 82)	81 (74 , 90)	0.01
Total kolesterol (mmol/L)	5.76 ± 1.24	6.69 ± 1.39	< 0.001
Triglycerider (mmol/L)	1.20 (0.90 , 1.60)	1.36 (0.91 , 1.98)	0.11
HDL kolesterol (mmol/L)	1.51 ± 0.36	1.59 ± 0.44	0.22
Glukose (mmol/L)	5.20 (4.90 , 5.53)	4.70 (4.30 , 5.10)	< 0.001
HbA1c (µmol/L)	5.80 (5.50 , 6.13)	5.40 (5.10 , 5.60)	< 0.001
Kalsium (mmol/L)	2.31 ± 0.09	2.39 ± 0.12	< 0.001
Kalium (mmol/L)	4.30 (4.10 , 4.40)	4.40 (4.10 , 4.70)	0.09
Natrium (mmol/L)	142 (140 , 143)	147 (144 , 150)	< 0.001

Data er gjennomsnitt ± standardavvik eller median (25-75 % kvartil).

4.4 Regresjonsanalyse donor og matchede kontroller

Tabell 5 viser resultatet av regresjonsanalyse utført på nyregivere og matchede kontroller. Da man ønsket å undersøke om det å være nyregiver øker risiko for lav GFR, høy cystatin C eller høyt blodtrykk, ble GFR (MDRD), Cystatin C og systolisk blodtrykk valgt ut som avhengige variabler.

Av tabellen kan man se at den standardiserte betakoeffesienten for donorstatus ja/nei og GFR var -0.41 ($p < 0.001$). Det betyr at det å være donor var assosiert med lavere GFR etter justering for andre faktorer som kan påvirke GFR som alder, røykevaner, systolisk blodtrykk, hypertensjon, BMI, HDL-kolesterol og bruk av blodtrykksmedisiner. Alder og BMI var også uavhengige prediktorer for lavere GFR. Den standardiserte betakoeffesienten for alder var -0.45 ($p < 0.001$), det vil si at økt alder gir redusert GFR. Høy BMI var assosiert med nedsatt GFR, men med en noe lavere standardisert betakoeffesient enn alder og donorstatus; -0.13 ($p = 0.04$). Det var således alder og det å være donor som betyr mest for GFR. Systolisk blodtrykk og hypertensjon predikerte ikke GFR.

Standardisert betakoeffesient for assosiasjon mellom donorstatus og Cystatin C var 0.41 ($p < 0.001$). Det betyr at nyregiverne har signifikant høyere Cystatin C sammenlignet med kontrollene. Videre kan man se at høyt HDL-kolesterol var assosiert med lavere Cystatin C. Igjen så man at alder betyr mye for nyrefunksjon, også når denne måles som Cystatin C.

Den siste avhengige variabelen man ønsket å se nærmere på var systolisk blodtrykk. Da diastolisk og systolisk blodtrykk var interkorrelert, ble de to blodtrykksvariablene ikke analysert i samme modell. Igjen var det alder og det å være donor som betydde mest for blodtrykket. Økende alder gir en signifikant stigning i systolisk blodtrykk, med en standardisert betakoeffisient på 0.43 ($p < 0.001$). Donorstatus var derimot negativt assosiert med systolisk blodtrykk, med en signifikant negativ standard betakoeffesient på -0.34 . Dette betyr at nyregiverne har lavere systolisk blodtrykk sammenlignet med kontrollgruppen, selv etter korreskjon for bruk av blodtrykksmedikamenter. BMI var også assosiert med systolisk blodtrykk, men med lavere standardiser betakoeffisient enn alder og donorstatus.

Tabell 5. Betydning av donorstatus for nyrefunksjon og systolisk blodtrykk

	Beta-koeffisient			Standardisert betakoeffisient			P-verdi		
Avhengige									
variabler:	<u>GFR</u>	<u>CystC</u>	<u>SBT</u>	<u>GFR</u>	<u>CystC</u>	<u>SBT</u>	<u>GFR</u>	<u>CystC</u>	<u>SBT</u>
Prediktor									
variabler:									
Alder	-0.66	0.01	0.77	-0.45	0.48	0.43	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Røyk*	4.69	0.01	-3.24	0.10	0.02	-0.06	0.07	0.74	0.28
SBT*	-0.63	0.00	-	-0.07	-0.02	-	0.39	0.86	-
HT*	4.62	0.01	-	0.11	0.02	-	0.19	0.86	-
BMI*	-0.85	0.01	1.15	-0.13	0.09	0.15	0.04	0.16	0.02
HDL*	2.20	-0.08	-4.28	0.05	-0.18	-0.08	0.44	0.004	0.21
Donor*	-23.87	0.22	-23.47	-0.41	0.41	-0.34	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Med.*	1.04	-0.02	1.43	0.02	-0.03	0.02	0.80	0.63	0.76

*Røyk = Aldri Røyker = 0, tidligere røyker = 1, daglig røyker = 3

*SBT = Systolisk blodtrykk (mmHg)

*HT = Hypertensjon (blodtrykk > 140/90 mmHg eller bruk av blodtrykksmedikasjon)

*BMI = Body mass index (kg/m²)

*Donor = Donorstatus ja/nei: Ja; donor =1, nei; donor = 0 (kontrollperson)

*HDL = High density lipoprotein kolesterol (mmol/L)

*Med. = Bruk av blodtrykksmedisiner

4.5 Regresjonsanalyse kun nyregivere

Ved å korrigere for tid etter donasjon og deretter gjøre regresjonsanalyse på nyregivergruppen alene, kan man få et inntrykk av hva det er innad i donorgruppen som er assosiert med ugunstig status vedrørende GFR, Cystatin C og systolisk blodtrykk. Tabell 6 viser at antall år etter donasjon ikke var assosiert med GFR. Nok en gang var det alder som betydde mest for GFR, med standardisert betakoeffisient -0.61 (p = 0.005). Det betyr at økt alder gir redusert GFR. Røyking var positivt assosiert med GFR hos nyregiverne, med standardisert betakoeffisient 0.33 (p = 0.05). Det var ingen signifikant økning av Cystatin C med økende antall år etter donasjon. Derimot var økt alder signifikant assosiert med økning av Cystatin C i

nyregiver gruppen, mens i motsetning til kreatininbasert GFR, var røyking ikke assosiert med Cystatin C. Heller ikke systolisk blodtrykk ble påvirket av antall år etter donasjon.

Tabell 6. Regresjonsanalyse kun nyregivere – hva påvirker nyrefunksjon og blodtrykk?

	Beta-koeffisient			Standardisert betakoeffisient			p-verdi		
Avhengige									
variabler:	<u>GFR</u>	<u>CystC</u>	<u>SBT</u>	<u>GFR</u>	<u>CystC</u>	<u>SBT</u>	<u>GFR</u>	<u>CystC</u>	<u>SBT</u>
Prediktor									
variabler:									
Alder	-0.80	0.01	0.18	-0.61	0.72	0.24	0.005	< 0.001	0.34
Røyk*	15.80	-0.13	-0.65	0.33	-0.26	-0.02	0.05	0.07	0.91
SBT*	0.26	-0.01	-	0.15	-0.34	-	0.34	0.02	-
BMI*	-0.24	0.00	0.88	-0.05	0.00	0.29	0.80	0.99	0.21
HDL*	6.16	-0.16	-1.02	0.11	-0.27	-0.03	0.52	0.08	0.89
År*	0.03	0.01	0.15	0.01	0.20	0.11	0.96	0.23	0.67
Med.*	-7.07	0.00	-7.05	-0.15	-0.00	-0.25	0.43	1.00	0.28

*Røyk = Aldri Røyker = 0, tidligere røyker = 1, daglig røyker = 3

*SBT = Systolisk blodtrykk (mmHg)

*BMI = Body mass index (kg/m²)

*HDL = High density lipoprotein kolesterol (mmol/L)

*År = Antall år fra donasjon

*Med. = Bruk av blodtrykksmedisiner

5 DISKUSJON

Hovedformålet med denne oppgaven har vært å øke kunnskapen om hvilke følger det å være nyregiver innebærer i et langtidsperspektiv. Ny kunnskap om eventuelle problemområder vil bidra til å oppdage mulig lavgradig nyreskade hos nyregiverne på et tidligere tidspunkt enn det vi gjør i dag, og dermed forebygge mer uttalt nyreskade senere i livet. Tallmaterialet i denne delstudien inneholder data for 64 personer som har donert nyre i perioden 1981 – 2009. Disse vil inngå i en større, nasjonal studie. Selv om materialet presentert her må regnes som en foreløpig subanalyse, basert på et begrenset utvalg av nyregivere fra landets to nordligste fylker, kan resultatene likevel gi en pekepinn på om nyregiverne får eventuelle uheldige senvirkninger av nyredonasjon. Men siden det kun er et begrenset antall donorer med i våre analyser, kan det være at det blir oversett faktorer som i den større studien vil vise seg å spille en rolle. Det vil si at det er en fare for type 2 feil.

5.1 Karakteristikk

Det er en rekke krav som må oppfylles for at en person skal kunne donere et nyre. Blant annet er det krav om at BMI ikke kan være over 30 hos levende nyregivere. Til tross for dette kommer allikevel nyregiverne dårligere ut sammenlignet med kontrollgruppen når det gjelder BMI i dette tallmaterialet. Med utgangspunkt i kravet for BMI hos nyregiverne kunne man forvente at nyregivergruppen ville ha lavere BMI sammenlignet med kontrollgruppen. Det er mulig at kontrollene også burde vært matchet for BMI. Da BMI er assosiert med økt blodtrykk, kan dette forklare nyregivernes økte bruk av blodtrykksmedisin sammenlignet med kontrollgruppen. Det betyr nok også mye at nyregivere kontrolleres regelmessig av spesialist, med streng overvåking av blodtrykksendring og lav terskel for oppstart med blodtrykksbehandling. En annen grunn til forskjellen i andel på blodtrykksenkende behandling, er at bruk av blodtrykksmedisin ikke var like vanlig i 1994/1995 som det er i dag, og man får et utslag av bruk av historiske kontroller. I Tromsø 4 undersøkelsen opplyste 13 % at de brukte blodtrykksmedisiner. Til sammenlikning var det hele 26 % som opplyste at de benyttet blodtrykksmedisin i Tromsø 5 undersøkelsen utført i 2001/2002.

5.2 Blodprøveverdier

Tabell 3 viser at urinstoff og homocystein ligger litt utenfor referanseområdet hos nyregivergruppen, og PTH ligger i øvre del av referanseområdet. Urinstoff er et

nedbrytningsprodukt av proteiner og filtreres ut gjennom nyrene (10). Forhøyet urinstoff gjenspeiler således nyrefunksjonen og økende verdier kan være tegn på lett redusert nyrefunksjon. Det faktum at nyregiverne har lett forhøyet urinstoff stemmer med data for kreatinin, Cystatin C og kreatininbasert GFR, som beskrives i tabell 3. Homocystein er en svovelholdig aminosyre som dannes fra metionin ved transmetylering (20). Det er kjent at det er en sterk assosiasjon mellom reduksjon i GFR og økt plasma homocystein (3). En studie fant en signifikant økning på 47 % av total homocystein rett etter operasjon av nyregiverne og 6 måneder etter operasjon ($+2.1 \pm 0.9$, $p < 0.05$) (3). Årsaken til denne økningen er derimot ukjent. Homocystein har i noen studier vist å være en uavhengig risikofaktor for utvikling av hjerte-karsykdom (21).

5.3 Nyrefunksjon, blodtrykk, lipidprofil, glukosedata og elektrolytter hos nyregivere og matchede kontroller

Kreatinin og Cystatin C var begge signifikant høyere hos nyregiverne sammenlignet med kontrollgruppen. Dette er et resultat av at nyregiverne bare har en nyre og at de av den grunn har litt dårligere filtrasjonsrate. Estimert GFR i tabell 4 bekrefter ytterligere at nyregivere har signifikant lavere GFR enn kontrollene. Det er derimot viktig å understreke at til tross for at nyregiverne har litt forhøyede verdier for de enkelte nyrefunksjonsprøver, ligger de allikevel innenfor referanseområdet for disse prøvene. Det er også et viktig funn at det ikke er noe signifikant forskjell i ACR mellom de to gruppene. Forhøyet ACR kan være et uttrykk for en begynnende nyreskade. Flere studier har vist at økt ACR er en uavhengig prediktor for kardiovaskulær sykdom (16; 22). Studiene ble utført på menn og kvinner som ikke hadde kjent diabetes eller proteinuri fra tidligere (16; 22).

Glukose er signifikant høyere hos nyregiverne versus kontrollgruppen. Da det varierte om både nyregivere og kontroller tok blodprøvene fastende eller ikke, er data for glukose noe usikre og bør ikke vektlegges for mye. Men HbA1c er også signifikant høyere for nyregiverne sammenlignet med kontrollgruppen. Dette kan ha sammenheng med forskjellen i BMI.

Tabell 4 viser at nyregiverne har signifikant lavere kalsium sammenlignet med kontrollgruppen, men igjen innenfor normalområdet. Av tabell 3 kan man videre se at nyregivernes parathyroideahormon (PTH) ligger i øvre del av referanseområdet (5.97 ± 1.97 pmol/L). Referanseområdet defineres som 1,1 pmol/L – 6,8 pmol/L for personer under 50 år

og 1,1 pmol/L – 7,5 pmol/L for personer over 50 år (18). I en studie av PTH-nivå i fase 2 av Tromsø 4 undersøkelsen fant Kamycheva et al. at kun 23 % av mennene hadde PTH > 3,50 pmol/L, og kun 24 % av kvinnene hadde PTH > 3,30 pmol/L (23). Nyregiverene hadde altså litt lavere kalsiumnivåer enn kontrollene. Vitamin D bidrar til å opprettholde riktig kalsiumnivå i plasma ved å øke kalsiumopptaket fra tarmen, samt øke kalsiumfrigjøringen fra beinvev. Som kompensasjon for lave verdier av sirkulerende vitamin D stimuleres frigjøringen av PTH, for å opprettholde et normalt sirkulerende kalsium i plasma (10). Da Calcidiol omdannes til aktivt vitamin D (Calcitriol) i nyrene, kan det ikke utelukkes at nyregivere som kun har en nyre, kan ha en lavgradig mangel på aktivt vitamin D, som kompenseres ved lett økning i PTH og derved mobilisering av kalsium fra skjelettet. Økt PTH kan på lang sikt også ha ugunstige effekter på hjerte-kar-systemet (24). Om nyregivere har mindre kapasitet til å omdanne vitamin D til den aktive formen (calcitriol), fordi de bare har én nyre, er ikke kjent. Tre studier viser sprikende resultater om hvorvidt PTH øker etter nefrektomi eller ikke (3). Friedlander et al. fant signifikant økning i PTH på 37 % etter nefrektomi (3). Grossmann et al. gjorde en studie på 135 tyske nyregivere og det ble funnet forhøyet PTH hos 19 % (3). Gonzalez et al. rapporterte derimot ingen signifikant forandring i PTH etter donasjon (3). I to av studiene målte man også calcitriol verdiene hos nyregiverne. Friedlander et al. fant ingen signifikant forandring i calcitriol, mens Gossman et al. rapporterte redusert calcitriol hos 12 % av nyregiverne (3). Gossman et al. foreslo en hypotese om at nyregiverne hadde økt risiko for sekundær hyperparatyroidisme, da mengden av 1α hydroxylase, som omdanner vitamin D til aktivt vitamin D i nyrene, ble redusert ved fjerning av en nyre (2). Det ble derimot ikke funnet statistisk signifikant korrelasjon mellom PTH og calcitriol i denne studien (2).

5.4 Regresjonsanalyse donor og kontroller - hvilke faktorer påvirker nyrefunksjon og systolisk blodtrykk?

De avhengige prediktorene vi ønsket å undersøke nærmere var kreatininbasert GFR, Cystatin C og systolisk blodtrykk. Den viktigste uavhengige prediktoren for GFR var alder. Det er kjent at økende alder gir nedgang i GFR. Hos yngre personer faller vanligvis GFR med 0,5 ml/min/år, mens hos eldre faller den med 1,0 ml/min/år (17). Det å være nyregiver var den andre viktige faktoren som var forbundet med fall i GFR. Det er tidligere gjort studier som viser at GFR faller i gjennomsnitt 26 ml/min/1.73 m² etter donasjon (3). Det som forklarer nyregivernes reduserte GFR er at de kun har en nyre og at kapasiteten av den grunn ikke er

like stor, selv om gjenværende nyre kompenserer etterhvert. Andre uavhengige prediktorer som har betydning for GFR er BMI. Dette kan være et uttrykk for begynnende nefrosklerose eller annen nyreskade. Men da BMI ikke var assosiert med Cystatin C, kan assosiasjonen mellom BMI og GFR skyldes lavere muskelmasse hos personer med overvekt.

Uavhengige prediktorer for Cystatin C var alder, donorstatus og HDL-kolesterol. Igjen er det alder som slår mest ut, med en litt høyere standardisert betakoeffisient enn donorstatus. Det å være nyregiver var assosiert med høyere Cystatin C, og det samsvarer med data for GFR. Høy Cystatin C og lav GFR viser at nyregiverne har lett renal dysfunksjon. Årsak til assosiasjonen mellom HDL-kolesterol og Cystatin C er usikker, men kan skyldes renal karskade sekundært til dyslipidemi.

Tabell 5 viser at det å være donor predikerer lavere systolisk blodtrykk, selv etter korreksjon for bruk av antihypertensiv medikasjon. Dette funnet kan forklares med at nyregiverne, på bakgrunn av omfattende medisinske undersøkelser, er nøye selektert i forkant av en nyredonasjon. Personer med kjent hypertensjon, diabetes, kardiovaskulær sykdom, redusert nyrefunksjon og/eller andre sykdommer blir ekskludert som nyregivere. Det betyr at de som kommer gjennom den medisinske utredningen er godt egnet til å gjennomgå en donasjon, fordi de er helt friske. Donorpopulasjonen kan således være ”friskere” enn den generelle populasjonen, selv mange år etter donasjon. Alder og BMI var som forventet, assosiert med økt systolisk blodtrykk. Det er kjent at blodtrykket øker med økende alder, og man vet at fettvev produserer cytokiner og adipokiner som øker blodtrykket.

5.5 Regresjonsanalyse kun nyregivere - hvilke faktorer påvirker nyrefunksjon og systolisk blodtrykk innad i donorgruppen?

Regresjonsanalysen for kun nyregivere ble gjort for å se om antall år etter donasjon betyr noe for nyrefunksjon og blodtrykk, og om eventuelt andre kovariater som alder, røykestatus, BMI, HDL og bruk av blodtrykksmedisiner påvirker. Vi ønsket også å se om assosiasjonene mellom de ulike uavhengige prediktorene viste samme mønster innad i donorgruppen som i donor- og kontrollgruppen. Dette fordi analysene i donor- og kontrollgruppen kan avspeile at det var flere kontrollpersoner enn nyregivere i disse analysene. År etter donasjon er ikke assosiert med fall i GFR eller økning i Cystatin C. Det betyr at selv om nyregiverne har dårligere nyrefunksjon, er det ikke slik at nyrefunksjonen blir spesielt verre med økende antall

år etter donasjon. Systolisk blodtrykk er heller ikke signifikant korrelert med år etter donasjon. Det er altså ikke slik at blodtrykket stiger etter år fra donasjon. HDL-kolesterol og BMI var ikke assosiert med med Cystatin C og GFR blant donorene, og ingen av prediktorvariablene var assosiert med systolisk blodtrykk.

6 KONKLUSJON

Ved å sammenligne nyregiverne med en matchet kontrollgruppe viste det seg at nyregiverne kom litt dårligere ut når det gjelder nyrefunksjonsprøver. Kreatinin og Cystatin C var begge signifikant høyere hos nyregiverne sammenlignet med kontrollgruppen. I tillegg hadde de 27 % lavere GFR enn kontrollgruppen. Til tross for dette ligger de allikevel innenfor referanseområdet for disse prøvene og det kan derfor ikke defineres som patologisk. Videre var det ingen signifikant forskjell i ACR mellom de to gruppene. Dette er et viktig funn da forhøyet ACR kan være et uttrykk for en begynnende nyreskade. Siden år etter donasjon ikke er assosiert med fall i GFR eller økning av Cystatin C, ser det ikke ut som at antall år fra donasjon påvirker GFR i ugunstig retning. Selv om nyrefunksjonen er litt dårligere kan det virke som at den har vært det helt siden de donerte.

I motsetning til nyrefunksjonsprøvene kommer nyregiverne bedre ut enn kontrollgruppen når det gjelder systolisk blodtrykk, selv etter korreksjon for bruk av antihypertensiv medikasjon. Dette kan forklares med at nyregiverne er en nøye selektert gruppe, siden de må gjennom en omfattende medisinsk utredning i forkant av donasjonen. Systolisk blodtrykk var heller ikke signifikant korrelert med antall år etter donasjon, det er med andre ord ikke slik at blodtrykket stiger i tiden etter donasjon.

Helsepersonell som følger opp nyregivere bør være oppmerksom på nyregivers kalsium-nivå, PTH-nivå og vitamin D-status. Vi fant at nyregiverne ligger litt lavere i kalsium sammenlignet med kontrollgruppen, og at nyregivernes PTH ligger i øvre referanseområde. Da vitamin D omdannes til aktivt vitamin D i nyrene, kan det ikke utelukkes at nyregivere som kun har en nyre, kan ha en lavgradig mangel på aktivt vitamin D, som kompenseres ved lett økning i PTH og derved mobilisering av kalsium fra skjelettet.

Formålet med denne 5 års oppgaven var blant annet å kunne besvare spørsmålet; Er det ”farlig” å donere et nyre? Svaret på dette spørsmålet vil være; Tja, ikke så veldig. Det var ingen forskjell i ACR som tegn på nyreskade, og antall år etter donasjon så ikke ut til å påvirke faktorer som blodtrykk og nyrefunksjon. Nyregiverne har allikevel lett nedsatt GFR, men dette har ikke gitt problemer som økt blodtrykk eller ugunstig kardiovaskulær risikoprofil.

7 KILDER

1. *Annual Report 2009, The Norwegian Renal Registry.*
2. **Gossmann, Jan, et al.** Long-Term Consequences of Live Kidney Donation Follow-Up in 93 % of Living Kidney Donors in a Single Transplant Center. 2005.
3. **Young, Ann, et al.** Do Biochemical Measures Change in Living Kidney Donors? 2007.
4. **Garg, AX, et al.** Proteinuria and reduced kidney function in living kidney donors: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Kidney International.* 2006, ss. 1801-1810.
5. **Hartmann, Anders, et al.** *The risk of living kidney donation.* 2003.
6. **Oslo universitetssykehus.** *Til deg som er spurt om å gi en nyre.* 2011.
7. **Westlie, L., et al.** *Quality of life in Norwegian kidney donors.* 1993.
8. **Thorsby, Erik.** Norsk Transplantasjonsmedisin gjennom 50 år. *Tidsskrift for Den norske legeforening.* 2006.
9. **Landsforeningen for Nyrepasienter og Transplanterte.**
http://www.lnt.no/index.php?option=com_content&task=view&id=43&Itemid=54. [Internett]
10. **Hartmann, Anders, Jenssen, Trond og Julsrud, Joar.** *Nyremedisin - en praktisk veileder.* s.l. : Gyldendal Norsk Forlag, 2008.
11. **Isselbacher, Braunwald og al, Wilson et.** *Harrison's Principles of internal medicine.* 13. 1994.
12. **Eidemak, Inge og Bro, Susanne.** *Dialyse.* s.l. : FADL forlag, 2000.
13. **Westlie, Lars, et al.** Er dagens praksis ved bruk av levende giver ved nyretransplantasjon akseptabel? . *Tidsskrift for Den norske legeforening.* 2003.
14. **Norsk nyremedisinsk forening.** <http://www.nephro.no/foreningsnytt/Tx-Protokoll-total-2010.pdf>. [Internett]
15. **Solbu, Marit D., et al.** Cardiovascular risk-factors predict progression of urinary albumin-excretion in a general, non-diabetic population. A gender-specific follow-up study. 2008.
16. **Solbu, Marit D., et al.** Albuminuria, metabolic syndrome and the risk of mortality and cardiovascular events. 2008.
17. **Kronborg, Jens.** *Nephrol Dial Transplant* 2008 23:2818-2826.
18. **UNN - Medisinsk biokjemi.** REFERANSEOMRÅDER for utvalgte analyser som utføres ved Medisinsk Biokjemi, UNN Tromsø. August 2008.
19. **Toft, Ingrid.** *Overlege / professor dr med.* Nyremedisinsk seksjon, UNN, Tromsø.
20. **Øyri, Audun.** *Norsk medisinsk ordbok, 7 utgåva.* s.l. : Det Norske Samlaget, 2003.
21. **Bønaa, Kaare Harald, et al.** Homocysteine Lowering and Cardiovascular Events after Acute Myocardial Infarction. *The New England Journal of Medicine.* 2006.
22. Arnlov et al, *Circulation* 2005 112:969-75, Ljungman et al *Am J Hypertens* 1996 9:770-8 .
23. **Kamycheva, Elena, Sundsfjord, Johan og Jorde, Rolf.** Serum parathyroid hormone levels predict coronary heart disease: the Tromsø Study. 2003.
24. **Rostand, SG og Drüeke, TB.** Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney International* . 1999 56: 383-392.