

**Kronisk nyresvikt i Tromsøundersøkelsens spesialkohorte i Tromsø-4 og
Tromsø-5: Prevalens av kronisk nyresykdom i Tromsøundersøkelsen og
bevegelser av kroniske nyresykdomsstadier 1-5 i en 7 års oppfølgingsstudie**

MED 3950 5-årsoppgave – Profesjonsstudiet i medisin ved Universitetet i
Tromsø

Stian Lauknes MK-09

Veileder avd. overlege Bjørn Odvar Eriksen

30.05.14, Oslo

Innholdsfortegnelse

2 Innledning.....	1-7
3 Materiale og metode.....	8-13
4 Resultater.....	14-16
5 Diskusjon.....	17-22
6 Konklusjon.....	23-24
7 Referanser.....	25-29

Tabeller

Tabell 1.....	6
Tabell 2.....	14
Tabell 3.....	15
Tabell 4.....	15
Tabell 6.....	16

1 Sammendrag

Innledning: Det er estimert at rundt 10 % av landets befolkning har CKD i følge tall basert på datamaterialet i HUNT. Det er per dags dato imidlertid ikke vært utforsket hva prevalensen av kronisk nyresykdom i Tromsøundersøkelsen er. I denne oppgaven vil jeg undersøke hva prevalensen av personer med kronisk nyresvikt er og hva slags stadium de er i gjennom data fra Tromsøundersøkelsens spesialkohorte som deltok i 1994-95 (Tromsø-4) og den senere oppfølgingsstudien av samme individer i 2001-02 (Tromsø-5) og se hvordan personer med CKD1-5 i Tromsø-4 har beveget seg i stadium i Tromsø-5. Oppgaven vil også utforske differanser av variabler mellom populasjonen med CKD og uten CKD.

Materiale og metode: Data er hentet fra 5 674 personer som deltok ved både Tromsø-4 og -5, hvorav 3 306 var kvinner og 2 368 var menn. Alle caser i studien ble ekskludert dersom de i Tromsø-4 eller -5 hadde bakteriuri, eGFR > 200 ml/min/1.73m² eller manglende verdier for ACR (n=1203) Studiepopulasjonen endte på i alt 4 194 personer, hvorav 2 038 var kvinner og 2 156 var menn. Det ble gjort en sammenlikning av selekterte variabler mellom Tromsø-4 og -5. Studiepopulasjonen ble så inndelt i CKD-stadier etter KDOQI-retningslinjer. Det ble beregnet kjønnsespesifikk prosentvis prevalens for stadier av CKD. Videre ble det undersøkt hvordan personene med CKD beveger seg mellom stadiene fra Tromsø-4 til 7 år senere i Tromsø-5 ved å selektere alle personer som ved Tromsø-4 hadde CKD1-5 (n=86) for så å se hvilket CKD-stadium de hadde i Tromsø-5. Det ble også undersøkt forskjeller av variabler mellom befolkningen med CKD og befolkningen uten CKD i Tromsø-4 og -5.

Konklusjon: Kvinner hadde mindre nedgang i eGFR enn menn (-9.0 mot -10.0 ml/min/1.73m²) i løpet av de syv årene. Prevalensen av CKD1-5 i Tromsø-4 ble beregnet til 2.03 % totalt, mens den i Tromsø-5 var på 5.56 %. Utvalgene for CKD-1,-2, -4 og -5 og progresjon i CKD-stadium var for små til å trekke sikker konklusjon ut fra. Det var ikke statistisk signifikante forskjeller i variabler mellom personer som progredierte i sin CKD og de som ble friske av sin CKD, bortsett fra 5.8 år høyere alder blant de som progredierte i CKD-3 gruppen for kvinner. Personer med CKD i forhold til personer uten CKD, hadde høyere verdier for ACR, fibrinogen, SBT, DBT, alder og HbA1c med p-verdi < 0.001 i både Tromsø-4 og -5. Differanser i gjennomsnittlig eGFR mellom de med og uten CKD i Tromsø-4 var -33.7ml/min/1.73m² for kvinner og -30.6 ml/min/1.73m² for menn, mens det for de med og uten CKD i Tromsø-5 var -32.4 ml/min/1.73m² for kvinner og -34.8 ml/min/1.73m² for menn med p-verdi < 0.0001. For menn økte differansen i eGFR i Tromsø-5, mens den for kvinner minket

Forord

Hensikten med oppgaven til å begynne med var å sammenlikne kreatinin- og nyrefunksjonsforskjeller mellom Tromsøundersøkelsen og Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag. Jeg vil takke Jens Kronborg for å ha latt meg overta og fortsette med hans databaser fra Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag og Tromsøundersøkelsen med alt forarbeidet han har gjort rundt korrigering av kreatininverdier og andre variabler og for å ha kommet med gode råd underveis.

For å ha kommet med innsiktsfulle kommentarer og forslag til videre analyser av den opprinnelige planen om å sammenlikne Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag og Tromsøundersøkelsen, i tillegg til å ha hjulpet mye til videre for å finne ut en alternativ plan til hva datamaterialet kunne brukes til, ønsker jeg å takke min veileder for denne oppgaven, Bjørn Eriksen. Selv om det ble begrensninger i forhold til hva man ideelt skulle ønske, både når det gjelder sammenlikningen av Tromsøundersøkelsen og Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag og når det gjelder beregningene av prevalens i denne oppgaven, har erfaringen gjort meg bevisst på hva som trengs for å gjøre begge disse planene i fremtiden.

Til slutt må jeg takke Trond G Jenssen for å ha bidratt med innsiktsfulle kommentarer og notater i slutfasen av prosjektet, som har vært uvurderlige i forhold til å slutføre dette prosjektet på en ordentlig måte.

Mai 2014, Oslo. Stian Lauknes

2 Innledning

På grunn av den demografiske utviklingen i Norge med økende alder, forekomst av hypertensjon og diabetes, er flere i risiko for å utvikle kronisk nyresykdom, heretter kalt CKD (Chronic Kidney Disease) (1) En av hovedårsakene til fokuset er at terminal nyresvikt, heretter kalt ESRD (End-Stage Renal Disease) er en sterk risikofaktor for død grunnet kardiovaskulær sykdom. I følge en amerikansk studie tilskrives over femti prosent av risikoen for død blant befolkning med ESRD kardiovaskulær sykdom (2) Anslagsvis er det beregnet at rundt ti prosent av den norske befolkningen har kronisk nyresykdom. Disse tallene er i stor grad basert på Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT) (3) Blant de mange målene med denne studien, ble den brukt til å undersøke hvorfor insidens av ESRD generelt sett er lavere i Europa sammenliknet med USA, og hvorvidt dette reflekterte en differanse mellom prevalens av tidligere stadier av CKD eller andre mekanismer. I en artikkel av Hallan et al. basert på tallene fra HUNT-2 angir han at prevalensen av CKD i Norge var 10.2 % sammenliknet med USAs 11.0 %. Imidlertid var risikoen for progresjon av nyresvikt fra CKD stadium 3 eller 4 til ESRD hos amerikanske hvite pasienter sammenliknet med norske 2.5. Dette ble kun moderat endret etter justering for alder, kjønn og diabetes, da alder og GFR ved start var like, samt hypertensjon og kardiovaskulær mortalitet i populasjonene var sammenliknbare. Det ble derfor konkludert med at prevalens av CKD i Norge var sammenliknbar med den i USA, og at man i Norge har lavere insidens av ESRD var fordi at færre progredierer til ESRD (4)

Det er per dags dato imidlertid ikke vært utforsket hva prevalens av kronisk nyresykdom er i Tromsøundersøkelsen. I denne oppgaven vil jeg undersøke hva prevalens av personer med kronisk nyresvikt er og hva slags stadium de er i gjennom data fra Tromsøundersøkelsens spesialkohorte som deltok i 1994-95 (Tromsø-4) og den senere oppfølgingsstudien av samme individer i 2001-02 (Tromsø-5) og se hvordan personer med CKD1-5 ved Tromsø-4 har beveget seg i stadium i Tromsø-5. I utgangspunktet skulle oppgaven utforske regionale forskjeller i estimert glomerulær filtrasjonsrate: en sammenlikning av helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT-2) og Tromsøundersøkelsen. Årsaken til dette var en tilsynelatende høy differanse i kreatinverdier mellom Tromsøundersøkelsen og HUNT-2. Imidlertid, måtte oppgaven ta en alternativ retning av grunner angitt under metoddelen av denne oppgaven.

2.1 Hvordan måle nyrefunksjon¹

Et viktig poeng for å kunne diagnostisere noen med en kronisk nyresvikt, er å ha et mål på nyrefunksjon som definerer normale og patologiske verdier, og variabler som kan differensiere grader av svikt. I en review-artikkel fra 1981 skrevet av Haycock (5), går han gjennom historien av nyrefunksjonstester. I 1827 demonstrerte Bostock en foreleser i klinisk kjemi, redusert evne til å konsentrere urin hos en gruppe pasienter med nyresykdom, og dermed den første moderne nyrefunksjonstesten. I 1917 fant Addis at ratioen mellom urin- og plasmakonsentrasjoner av urea falt med nedsatt nyrefunksjon. Fire år senere kom Van Slyke og hans medarbeidere med begrepet renal clearance, definert som det volum plasma nødvendig for at en gitt mengde av en substans skal kunne bli filtrert ut av nyrene. Dette var et nøkkelpunkt i utviklingen av nyrefunksjonstestene, og da spesielt konseptet om å måle glomerulær filtrasjonsrate (GFR) Rehberg introduserte kreatininclearance i 1926, og antydning at dette kunne estimere GFR, mens det var Homer Smith som utviklet dette videre gjennom en serie av rapporter som definerte potensialet og begrensningene til clearance-begrepet som et mellomledd for å undersøke nyrefunksjon.

2.2 Glomerulær filtrasjonsrate

Den glomerulære filtrasjonsraten er definert som volumet av væske filtrert fra renale glomerulære kapillærer inn i Bowmans kapsel per enhet tid og er et mål på nyrefunksjon (6). Ekskresjonen av enhver substans funnet i både urin og blod kan uttrykkes som clearance. Dersom clearance skal være et nyttig begrep for å måle GFR, er det derimot krav som substansen skal oppfylle. Substansen må kunne filtreres fritt over den glomerulære basalmembranen, slik at konsentrasjonen i plasma og i det glomerulære filtratet er lik, den må ikke bli sektrert, reabsorbert eller lekket fra nyretubuli. Hvis substansen oppfyller disse kravene vil GFR være identisk med ekskresjonsraten av substansen, og substansen er en ideell filtrasjonsmarkør. Filtrasjonsraten av enhver fritt filtrerbar substans er lik GFR ganger dens plasmakonsentrasjon, og ekskresjonsraten er uttrykt som konsentrasjonen av substans i urin ganger mengden urin som dannes over et gitt tidsrom (urin flow rate). Ved å bruke Inulin som eksempel, kan dette aritmetisk settes opp som $[GFR = U_{in} \times V / P_{in}]$, der P_{in} og U_{in} henholdsvis er konsentrasjon av inulin i plasma og urin, og V er urin flow rate (5). Inulin-

¹Referanser til relevant litteratur, samt generelt oppsett og ideer for innledningsdelens kapitell 2.1-2.4 er hentet fra doktorgradsavhandlingen til Ulla Dorte Mathisen (59), der hun har gjennomgått aktuell litteratur om temaet. Det er et omfattende arbeid, og har gjort min innhenting av litteratur til denne delen mye enklere.

testing for å måle GFR, gullstandard til tross, er tidskrevende og dyrt, og det benyttes derfor i klinisk praksis andre filtrasjonsmarkører.

2.3 Filtrasjonsmarkører

Det finnes prinsipielt to hovedgrupper av filtrasjonsmarkører: Endogene, markører som kroppen danner selv og som ikke trenger å administreres, og eksogene som ikke dannes av kroppen og administreres. Blant de endogene, er kreatinin mest benyttet og brukes ofte i klinisk praksis som en indikator for GFR (7)

2.3.1 Kreatinin

Kreatinin er et produkt av kreatininfosfat og filtreres fritt i glomerulus uten reabsorpsjon, men en liten mengde av stoffet sekreses i renale tubuli. En svakhet med kreatinin som filtrasjonsmarkør er at raten av kreatininproduksjon er avhengig av faktorer som muskelmasse, kjønn og kosthold, hvilket medfører at det kan være vanskelig å benytte seg av hos noen pasientgrupper, da spesielt hos eldre og hos de i tidligere stadier av nyresvikt (7) GFR kan være redusert til opptil 50 % av dens normale verdi før serumkreatinin stiger over referansenivå (8) Analysen av serumkreatinin ble tidligere gjort ved hjelp av alkaline picrate assay (Jaffes metode) (9) Denne måten å analysere på var derimot utsatt for forstyrrelser med ikke-kreatinin kromogener, slik at disse overestimerte resultatene opp til 20 % (10;11) I de fleste laboratorier, har denne analysemetoden blitt byttet ut med en enzymatisk metode, som er standardisert mot isotop dilusjon massespektroskopi (IDMS) som reduserer inter-laboratorisk variasjon. Ved den enzymatiske metoden unngår man å måle ikke-kreatinin kromogener (12) Et annet problem ved kreatinin som filtrasjonsmarkør er knyttet til faktumet at det sekreses i nyretubuli. Ved progredierende nyresvikt og redusert nyrefunksjon, vil gjenværende nyretubuli hypersekresere kreatinin, slik at GFR vil bli overestimert (7)

2.3.2 Cystatin C

Cystatin C er et ikke-glykosylert protein som er produsert i alle menneskeceller, og filtreres fritt over basalmembranen i glomerulus og er så fullstendig absorbert og metabolisert i renale tubuli. Fordi Cystatin C er uavhengig av kjønn og muskelmasse, høres det teoretisk ut som en god markør for GFR (13) og flere forfattere har skrevet at det er en bedre markør enn kreatinin (14-16) I en nylig publisert studie av Svensson-Färbom P et al. i 2014 (17) fant de at cystatin C identifiserer kardiovaskulær risiko bedre enn GFR-estimerer basert på kreatinin. Andre studier har imidlertid funnet at cystatin C er assosiert med ikke-GFR faktorer som

kronisk inflammasjon, alder, kjønn og vekt (18;19) I en studie fra Tromsø publisert i 2010, fant man at cystatin C ikke er en bedre estimator av GFR enn plasma kreatinin i den generelle populasjonen (20) Det betyr at til tross for at cystatin C evner å predikere kardiovaskulær risiko bedre enn kreatinin, er det ikke nødvendigvis slik at cystatin C gir bedre estimater av GFR.

2.3.3 Eksogene filtrasjonsmarkører

Det finnes flere eksogene filtrasjonsmarkører, hvor Inulin-clearance fortsatt er vurdert som gullstandard, men det er svært tidskonsumerende og dyrt, og dermed mindre egnet til større studier. Clearance av eksogene filtrasjonsmarkører kan gjøres enten ved å måle urin- eller plasmaclearance, men på grunn av at det er enklere å ta blodprøver enn å samle urin, og at dette igjen kan medføre målingsfeil, er plasma-clearance mer presist med unntak dersom det foregår ekstrarenal eliminasjon av substansen (21)

2.4 Likninger for å estimere GFR

Serum kreatinin er som kjent avhengig av muskelmasse, alder, kjønn og kosthold. På grunn av dette, har det blitt utviklet en rekke formler som har som mål å kompensere for dette. De fleste har som mål å korrigere for muskelmasse basert på kliniske og demografiske variabler som påvirker denne begrensningen i kreatinin som filtrasjonsmarkør. Formlene har sitt utspring i ulike studiepopulasjoner som ofte har kronisk nyresykdom og redusert GFR, og har ofte god korrelasjon til reell GFR i den studiepopulasjonen som formelen ble designet for – men har kommet til kort i andre populasjoner. Jeg vil i denne oppgaven ta for meg tre av de som er blitt mest benyttet: Cockcroft-Gault, MDRD og CKD-EPI. Formler for Cystatin C-estimert GFR vil ikke bli omtalt videre.

2.4.1 Cockcroft-Gault likningen

Cockcroft-Gault likningen ble utviklet i en pasientgruppe på 249 voksne menn i 1976 (22) og var den mest brukte likningen til MDRD-likningen ble publisert i 1999 (23) Cockcroft-Gault-likningen beregner clearance av kreatinin ved formelen: $\frac{[(140 - \text{alder}) \times \text{vekt} \times \text{konstant}]}{\text{serum kreatinin}}$ Den konstante verdien avhenger av kjønn, henholdsvis 1.23 og 1.04 for menn og kvinner. Konstanten er forskjellig for kjønnene, fordi man regnet med at clearance var 15 % lavere hos kvinner enn menn. Ved å inspisere formelen, forstår man hvor viktig alder er i estimeringen av kreatinin-clearance, da en 20-år gammel person har dobbelt så høy kreatinin-clearance som en 80 år gammel person med ellers identiske verdier. Et

hovedproblem med Cockcroft-Gault er at den overestimerer GFR grunnet sekresjon av kreatinin i renale tubuli (24)

2.4.2 MDRD-likningen

Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formelen har vært den mest brukte formelen i de siste tiår for å estimere glomerulær filtrasjonsrate. Formelen finnes i noe forskjellige utgaver, avhengig av hvor mange variabler den korrigerer for, men den mest brukte er den med fire variabler: Kreatinin, alder, etnisitet og kjønn. Den originale formelen publisert i originalartikkelen inneholdt i tillegg også urea- og albuminnivåer (23) En rekalkibrert formel ble introdusert senere da enzymatisk kreatininanalyse ble mer vanlig benyttet (25) Denne formelen var bedre enn Cockcroft-Gault hos eldre og overvektige (26-28) I en metaanalyse av ti studier fant Stevens et. al at MDRD estimerte GFR nøyaktig når GFR var mindre enn 60 ml/min/1.73m², men hadde større feilmargin ved verdier over dette (29)

2.4.3 CKD-EPI

I 2009 ble The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formelen publisert (30) og estimerte GFR bedre enn MDRD ved GFR over 60 ml/min/1.73m² Formelen ble utviklet gjennom data fra ti forskjellige studier og bekreftet mot data fra 16 andre studier. I motsetning til studiepopulasjonene under utviklingen av MDRD- og Cockcroft-Gault-likningen var både nyrefriske og pasienter med nyresykdom inkludert. Men som alle kreatininbaserte-formler, er også CKD-EPI estimerer av GFR mindre troverdige hos pasienter med redusert muskelmasse. I en artikkel av Stevens et al. i 2009, konkluderte de med at CKD-EPI-formelen bør erstatte MDRD-formelen fordi den estimerer GFR bedre over 60 ml/min/1.73m², og gir omtrent samme verdier for GFR mindre enn 60ml/min/1.73 m² (31) Jeg vil derfor i min oppgave benytte meg av CKD-EPI formelen for estimering av GFR.

2.5 Kronisk nyresykdom

Kronisk nyresvikt er i følge retningslinjene lagd av KDOQI i 2002 definert som en tilstand som varer i minst 3 måneder med enten GFR mindre enn 60ml/min/1.73m² eller dersom det foreligger tegn på nyreskader som patologiske abnormaliteter eller markører av skade som proteinuri uavhengig av GFR (32) I samme retningslinjene ble det også foreslått stadiuminndeling av kronisk nyresykdom (tabell 1)

Tabell 1: KDOQIs stadiuminndeling av kronisk nyresvikt

Stadium	Beskrivelse	GFR (ml/min/1.73m ²)
CKD-1	Nyreskade* med normal eller økt GFR	≥ 90
CKD-2	Nyreskade* med lett redusert GFR	60-89
CKD-3	Moderat redusert GFR	30-59
CKD-4	Alvorlig redusert GFR	15-30
CKD-5	Terminal nyresvikt (ESRD)	<15 eller dialyse

*Nyreskade oftest inkludert dersom ACR>30mg/mmol

2.5.1 Hva predikerer endring i GFR?

I en studie fra tallmaterialet i HUNT-2, ble det av Hallan et. al undersøkt hva slags risikofaktorer som predikerer progresjon fra CKD til ESRD, fordi med en bedre forståelse av hva som predikerer progresjon av CKD, kan man bedre identifisere pasienter i risiko for ESRD. Det ble her funnet at eGFR og albuminuri var uavhengig og sterkt assosiert med progresjon til ESRD, mens hypertensjon, diabetes, mannlig kjønn, røyking, depresjon, overvekt, kardiovaskulær sykdom, hyperlipidemi, fysisk aktivitet og utdanning ikke ga ytterligere prediktiv informasjon. Risikorasjoner for å utvikle ESRD var eGFR 45 til 59, 30 til 44 og 15 til 29 ml/min per 1.73m² var henholdsvis 6.7, 18.8 og 65.7 med p-verdi < 0.001 for alle, og for mikro- og makroalbuminuri henholdsvis 13.0 og 47.2 med p-verdi < 0.001 for alle (33) Det ble derfor foreslått at ved alle nivåer redusert eGFR bør det også gjøres en kvantifisering av albumin i urin for å optimalisere risikoprediksjon til ESRD.

I løpet av det siste tiåret har det blitt klart at også pasienter med lettere grader av kronisk nyresvikt ofte dør av kardiovaskulær sykdom før de når terminal nyresvikt (34) Det finnes flere studier som har undersøkt risikofaktorer for utvikling av ESRD (33;55;56), men ikke fullt så mange studier har undersøkt prediktorer for forandring i nyrefunksjon i den generelle populasjonen. Kronborg et. al (35) undersøkte nettopp dette i Tromsø-undersøkelsen der det ble fulgt opp 2 249 menn og 2 192 kvinner uten tegn til kronisk nyresykdom i 7 år fra 1994 og 1995. Det ble her brukt kjønns- og aldersspesifikke multiple lineære regresjonsanalyser for å finne prediktorer for forandring i eGFR. Det ble funnet at økning i SBT med 10 mmHg hos menn var assosiert med nedgang i eGFR -0.14 ml/min/1.73m² for menn og -0.07 ml/min/1.73m² for kvinner og at økning i fibrinogen med 1 standardavvik var assosiert med -0.12 og -0.11 ml/min/1.73m² eGFR for henholdsvis menn og kvinner. Høyt alkoholkonsum hos menn og høyere fysisk aktivitet hos kvinner predikerte høyere eGFR, mens høyere albumin/kreatinin-ratio kun var assosiert med reduksjon av eGFR hos menn. Det ble

konkludert med at noen risikofaktorer for forandring i GFR var kjønnsespesifikke, men både økt SBT og fibrinogen var assosiert med raskere nedgang i GFR hos begge kjønn

Flere prospektive studier har funnet økt risiko for ESRD med økende blodtrykk (36-38), og hypertensjon er tenkt å være både en konsekvens og resultat av nyresykdom. Selv om noen av disse studiene også viste assosiasjon mellom prehypertensjon, definert som SBT 120-129 og/eller DBT 80-89 (37;38), og risiko for å utvikle ESRD, forsvant denne assosiasjonen i den første HUNT-studien etter justering for BMI. De fant at kun prehypertensive pasienter med BMI over 30 har økt risiko for utvikling av ESRD (39)

Ved bruk av kreatinin-baserte estimeringer av GFR, har røyking vært assosiert med høyere GFR-verdier (40) som man delvis kan tilskrive at røykere har mindre muskelmasse (41) og derfor lavere kreatininverdier med den konsekvens at GFR kan overestimeres. Røyking har også blitt assosiert med albuminuri og progresjon til ESRD (42;43)

2.6 Albumin-kreatinin ratio (ACR)

Vedvarende proteinuri er et tegn på nyresykdom og kvantisering av dette er dermed et viktig ledd i utredning og kontroll av nyresykdom, spesielt kronisk nyresykdom. Tidligere har det vært mer vanlig å måle proteinuri gjennom oppsamling av døgnurin, men på grunn av at det både er unøyaktig og tungvint å gjøre, er det nå anbefalt å ta en enkel urinprøve og dividere proteinkonsentrasjonen (albumin) på kreatininkonsentrasjonen (44) Ved økende konsentrering og fortynning av urinen, vil både protein- og kreatininkonsentrasjonen i urinen henholdsvis øke og falle. Kreatininutskillelsen er derimot relativt konstant over tid, omtrent 10 mmol per døgn per 1.73m^2 kroppsoverflate, og ratioen mellom protein og kreatinin kan dermed brukes til å estimere proteinutskilling over et tidsrom (45) Albumin-kreatinin-ratio i urin, som baserer seg på måling av albumin i mg/100ml og kreatinin i mmol/l, kan man dermed multiplisere med 10 for å få omtrentlig uttrykk av døgnutskillelsen av kreatinin.

3 Materiale og metode

3.1 Datamateriale og studiepopulasjon

Alle tall til oppgaven er hentet fra to ulike databaser: Tromsøundersøkelsen 4 og 5 (Tromsø-4 og Tromsø-5) Tromsø-4 ble gjennomført i 1994-95 og er den største undersøkelsen med 12 865 menn og 14 293 kvinner, i alt 27 158 personer, i alderen 25-97 år. Alle i Tromsø eldre enn 25 år ble invitert til å delta, og deltagelsesnivået var på 77 %. Alle menn mellom 55-74 og kvinner mellom 50-74, i tillegg til små tilfeldige utvalg (5-10 %) av andre aldersgrupper, fikk tilbud om et slikt besøk nummer 2 og ble kalt spesialkohorten. Av disse totalt 10 542 kandidater, valgte 7 965 å delta. Kun deltakere som ble invitert til besøk nummer 2 fikk utført urinanalyser med hensyn på bakteriuri, kreatinin og albumin. Den femte Tromsøundersøkelsen ble gjennomført 2001-02 og det var i alt 8 130 menn og kvinner i alderen 30-89 år som var med. To distinkte kohorter kan identifiseres i studiepopulasjonen, en som hadde deltatt på spesialundersøkelsen i Tromsø-4 bestående av 6 961 menn og kvinner, og en mindre gruppe på 1 916 menn og kvinner som ikke hadde deltatt ved Tromsø-4. Deltakere i Tromsø-4 som hadde vært på et oppfølgingsbesøk, spesialkohorten, fikk tilbud om tilsvarende undersøkelser i Tromsø-5 (46)

Kohorten jeg har valgt å følge er spesialkohorten, fordi den er den eneste som har kreatininverdier, hvilket er nødvendig for å estimere GFR, i Tromsø-4 og -5. For å følge bevegelser i CKD-stadier 1-5 fra Tromsø-4 og Tromsø-5 og for å sammenlikne befolkningen med hensyn på hva som er annerledes med friske personer enn de som oppfyller kriterier for en CKD-diagnose, ble kun deltakere som deltok i spesialkohorten i Tromsø-4 og Tromsø-5 inkludert. Personer som hadde manglende kreatininverdier ble ekskludert, da kreatininmåling er nødvendig for å lage estimater av GFR. Tromsø-5 kan dermed regnes som en oppfølgingsstudie til Tromsø-4. I alt er det snakk om 5 674 personer som er fulgt i de to studiene, hvorav 3 306 var kvinner og 2 368 var menn. Alle caser i studien ble ekskludert dersom de i Tromsø-4 eller Tromsø-5 hadde en av følgende: bakteriuri (n=522), eGFR > 200 ml/min/m² (n=1), eller manglende verdier for ACR (n=680) Studiepopulasjonen endte på i alt 4 194 personer, hvorav 2 038 var kvinner og 2 156 var menn. Karakteristika for studiepopulasjonen er angitt i tabell 2. Personer med positiv dyrkning av bakterier i urinen ble ekskludert da UVI potensielt kan representere en feilkilde for ACR (47), selv om det i en annen artikkel (48) framgår at bakteriuri ikke nødvendigvis interfererer med ACR. eGFR-verdier > 200 ml/min/m² ble ansett som ufysiologisk.

3.2 Laboratoriske analyser

Plasma kreatinin ble opprinnelig i Tromsø-4 og Tromsø-5 analysert ved Jaffes metode. For å forsikre seg om at analysene representerte reelle kreatininverdier og ikke overestimeringer av ikke-kreatinin kromogener ble 111 og 142 plasma prøver fra henholdsvis Tromsø-4 og Tromsø-5 tint og reanalysert i 2006 av Kronborg et al. (35) med enzymatisk metode (Modular P; Roche Diagnostics, Mannheim, Tyskland), som er en isotop dilusjon massespektrometri sporbar metode. Plasmaprøvene som ble tint opp ble tilfeldig selektert blant originale kreatininverdier mellom 40-180 og ble så plassert i en lineær regresjonsmodell, hvorpå kreatininverdiene ble rekalkibrert for alle deltakerne. eGFR ble beregnet med CKDEPI-formelen [$eGFR = 141 \times \min(S\text{-kreatinin} / \kappa, 1)^\alpha \times \max(S\text{-kreatinin} / \kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Alder}} \times 1.018$ (dersom kvinne)], hvor κ er en konstant; 0.9 og 0.7 for henholdsvis menn og kvinner, α er en konstant; -0.329 for kvinner og -0.411 for menn. Min og maks indikerer henholdsvis hva som skal benyttes av minimum- og maksimumverdier av divisjonsleddet eller 1 (32)

Tre separate morgenurinprøver ble analysert for albumin og kreatinin ved hjelp av kommersielle metoder (ABX Diagnostics, Montpellier, France), hvorpå albumin- og kreatininverdiene ble brukt til å beregne ACR. En urinprøve ble dyrket med henblikk på bakteriuri. Alle deltakere gikk gjennom fysisk undersøkelse med måling av høyde, vekt og midjeomkrets. Blodtrykk ble målt av trent sykepleier ved hjelp av automatisk blodtrykksapparat (Dinamap Vital Signs Monitor 1846; Critikon, Tampa, FL, USA) med tre etterfølgende målinger på 2 minuttersintervaller etter pasienten hadde vært i ro i 2 minutter. Gjennomsnittet av andre og tredje måling ble brukt i studien. En ikke-fastende blodprøve ble også tatt, hvor kolesterol ble analysert ved en enzymatisk kolimetrisk metode (CHOD-PAP; Boehringer Mannheim, Mannheim, Tyskland) HDL-kolesterol var målt etter LDL var fjernet ved hjelp av heparin og manganklorid. Glukose ble målt ved heksokinase-metode ved hjelp av fotometrisk observert dannelse av NADPH (Hatachii 917 analyser; Roche Diagnostics), mens HbA1c ble målt fra hemolysatet av en latex-forsterket turbimetrisk immunoassay på Cobras Mira plus instrument (Unimate 5 HbA1c; Hoffmann-La Roche, Basel, Sveits) (35)

3.3 Statistiske metoder

Alle statistiske beregninger er gjort med IBM SPSS Statistics 21.0. Hvor det ikke ellers er spesifisert, er differanseberegning av gjennomsnittsverdier gjort med uavhengig T-test med forutsetning om normal variasjon, vanlig kalt Student T-test.

3.4 Metode

Alle pasientene som hadde blitt inkludert (n=4 194) ble så inndelt i CKD-stadier etter KDOQI-retningslinjer² Stadium 1 ble definert som $ACR \geq 30$ mg/mmol og $eGFR \geq 90$ ml/min/1.73m², stadium 2 ble definert som $ACR \geq 30$ mg/mmol og $eGFR$ mellom 60 og 89, mens stadium 3, 4 og 5 ble definert som henholdsvis $eGFR$ mellom 30-59, 15-29 og under 15 ml/min/1.73m² uten krav til ACR over 30 mg/mmol. Det ble så beregnet prosentvis prevalens for stadier av CKD (tabell 3) Videre ble det undersøkt hvordan personene med CKD beveger seg mellom stadiene fra Tromsø-4 til 7 år senere i Tromsø-5. Dette ble gjort ved å selektere alle personer som ved Tromsø-4 hadde CKD1-5 (n=86), for så å se hvorvidt sykdommen progredierte, var stabil eller om noen fikk bedring i sin nyrefunksjon, enten ved lavere ACR eller høyere $eGFR$, avhengig av stadium. På grunn av få personer i CKD-4 og -5, ble disse slått sammen. Ved å dele populasjonen med CKD1-5 opp i to grupper: en gruppe som progredierte til annet CKD-stadium eller ble værende i samme CKD-stadium i Tromsø-5 og en gruppe som i Tromsø-4 innfridde krav til CKD, men som i Tromsø-5 ikke gjorde det, kunne man sammenlikne gruppene for å se om det var statistisk signifikante forskjeller av variabler. Det ble også undersøkt hva som skiller populasjonen med CKD i Tromsø-4 og -5 fra de uten CKD ved å sammenlikne de med CKD i Tromsø-4 (n=86) med de uten CKD i Tromsø-4 (n=4 108), og ved å sammenlikne de med CKD i Tromsø-5 (n=233) og de uten CKD i Tromsø-5 (n=3 961)

3.5 Arbeidsprosess

Da oppgaven ble startet, var formålet å lage en sammenlignende studie om estimert glomerulær filtrasjonsrate mellom Tromsø og Nord-Trøndelag. Dette sprang ut av data fra Tromsøundersøkelsen og fra helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag, et arbeid som ble påbegynt av Kronborg et al. for 10 år siden, hvis arbeid og database jeg tok over, men som på grunn av tilsynelatende uforklarlige høye kreatininverdier i HUNT-2 ble avlyst. De originale kreatininverdiene fra eldre studier, inkludert Tromsø-4 og HUNT-2, kommer fra analyser gjort med Jaffes metode, er som tidligere nevnt utsatt for ikke-kreatinin kromogener som kan overestimere kreatinin og for interlaboratorisk varians som kan gi upålitelige verdier i en epidemiologisk sammenheng. For å korrigere dette, innhentet Kronborg et al. frosne serumprøver fra Tromsø-4, Tromsø-5 og HUNT-2, og som ble blitt tint opp og reanalyisert

² Det er nå kommet nye retningslinjer fra KDIGO (49) som jeg ikke har valgt å bruke grunnet at de er for detaljerte i forhold til det lave antall personer i denne studien

med enzymatisk metode, hvorpå det deretter ble brukt regresjonslikninger for rekalkibrere kreatininverdiene for interlaboratorisk varians og ikke-kreatinin kromogener. Disse regresjonsanalysene tydet på at kreatininverdiene fra HUNT-2 var betydelig høyere enn i begge Tromsøundersøkelsene med differanser i gjennomsnittlig kreatinin på over 20. Dette var spesielt, da begge studiepopulasjonene i utgangspunktet er varierte og bør være representative.

For å kvalitetssikre dataene lagde jeg derfor kjønn- og aldersspesifikke tabeller for estimert GFR med både MDRD- og CKDEPI-formelen med de prelimnære kreatininverdiene i Tromsø-4, -5 og HUNT-2 etter råd fra veileder Bjørn Eriksen. Fordi Tromsø-4 og 5 ikke hadde deltakere under 25 eller over 89 år, ble aldersgrupper i HUNT-2 under 25 eller over 89 utelatt fra analysene. Disse viste en fin korrespondanse mellom Tromsø-4 og Tromsø-5, men ikke mellom data fra Tromsø og HUNT-2. De estimerte GFR-verdiene kalkulert med så vel MDRD og CKDEPI var altfor lave i HUNT-2 i forhold til forventet, og ikke minst i forhold til verdier funnet i litteraturen fra datamaterialet i HUNT-2 (50) Regresjonslikningene fra Tromsø-4 og 5 er verifisert og blitt brukt i artikkel (35) Imidlertid støtte jeg på problemer når jeg søkte litteraturen etter rekalkibreringslikninger for kreatinin på HUNT-2 materialet. I en artikkel av Hallan et. al (50) beskriver de at hadde de tint opp 200 prøver fra HUNT-2 og reanalysert disse med hensyn på kreatinin med enzymatisk metode, og rekalkibrert kreatininverdiene med regresjonslikningen: [rekalkibrert kreatinin= $-0.31 + 1.11 \times \text{kreatinin}$] Dette var en sterk kontrast til regresjonslikningen for justering av kreatinin lagd av Kronborg et al. som var: [rekalkibrert kreatinin= $0.66 + 1.002 \times \text{kreatinin}$] Den førstnevnte likningen, i motsetning til sistnevnte, er standardisert til mg/dl i forhold til mmol/l. Dette gir utslag i den visuelle utformingen av likningen, men derimot ikke en matematisk eller reell differense. Forholdet mellom punktene på et regresjonsplot vil være identiske uansett benevning. Det som imidlertid ble klart var at regresjonslikningen som Kronborg et al. fikk fra enzymatiske reanalyser av HUNT-2 materialet, kun endret originalverdiene av kreatinin minimalt, mens likningen Hallan et al. benyttet faktisk endret gjennomsnittlig kreatinin fra 88 til 70.

Det ble etter utforskning av denne problemstillingen klart at en sannsynlig årsak er at man ved en feiltagelse har fått oppgitt enzymatiske resultater på de frosne prøvene som er blitt reanalysert, mens prøvesvarene i databasen til HUNT-2 er ujusterte svar fra Jaffes metode. Reanalysene hadde dermed feil utgangspunkt, og det lyktes oss heller ikke på grunn av en blanding av tidsmessige, byråkratiske og logistiske utfordringer å innhente originalverdiene,

slik at vi kunne gjort regresjonsanalyser på nytt og rekalkulert verdiene på en riktig måte. Jeg besluttet derfor at vi skulle benytte oss av korreksjonslikningen angitt i artikkelen til Hallan et al. (59) Jeg lagde derpå nye kjønns- og aldersspesifikke tabeller av estimeringer av GFR i Tromsø-4, -5 og HUNT-2, der resultatene så mer sammenliknbare ut. Selv om kreatinverdiene fra HUNT-2 ble betraktelig nedjustert, tydet disse tabellene på at det faktisk var en forskjell i eGFR blant studiekohortene og da spesielt stor forskjell mellom Tromsø-4 og HUNT-2, mens forskjellene i Tromsø-5 og HUNT-2 var sprikende.

For å undersøke hvorvidt de observerte forskjellene i eGFR i de alder- og kjønns-spesifikke tabellene for Tromsø-4, -5 og HUNT-2 faktisk representerte statistiske signifikante differanser, ble det utført uavhengig T-test for begge kjønn i hver aldersgruppe med differansene for Tromsø-4 minus Tromsø-5, Tromsø-4 minus HUNT-2, og Tromsø-5 minus HUNT-2, som konkluderte med statistisk signifikante differanser i eGFR med høyere verdier blant menn Tromsø-4 minus HUNT-2 i alle aldersgrupper unntatt 75-79. Det forelå mindre forskjeller blant kvinner, men det ble påvist statistisk signifikante differanser i alderen mellom 35-39 år og mellom 45-74 år med alle høyere eGFR i Tromsø-4. T-tester mellom Tromsø-5 og HUNT-2 for begge kjønn i de respektive aldersgruppene var derimot sprikende med flere statistisk ikke-signifikante verdier og fluktuerende fortegn; det vil si vekselvis høyere eGFR i Tromsø-5 og HUNT-2

Det var på dette tidspunktet at oppgaven tok en annen retning, og det beror seg på primært to svært viktige årsaker. Den ene var at data fra HUNT-2 inneholdt kreatininkorreksjoner som var uverifiserte, og dersom man ønsket å gå videre med dette med henblikk på publikasjon, var ikke dette holdbart. Dette kunne antageligvis blitt verifisert innen tidsfristen, men det syntes uansett ikke riktig å benytte andres kreatininkorreksjonslikning når data fra reanalyse av materialet allerede forelå, men som ved en feiltagelse hadde blitt gjort ubrukelig på grunn av manglende originalverdier. Den andre, og mest utslagsgivende årsaken, var at veileder Bjørn Eriksen ved nærmere inspeksjon av studiepopulasjonene i Tromsøundersøkelsens spesialkohorte og populasjonen inkludert i HUNT-2, så at det forelå et alvorlig seleksjonsbias. I mitt datamateriale fra Tromsø-4 og -5 foreligger nemlig en seleksjon av deltakere som deltok i både Tromsø 4 og -5, mens det i HUNT-2 ikke foreligger samme seleksjon; her har jeg ingen oppfølgingsdata i form av HUNT-3. Seleksjonen i Tromsøundersøkelsen inkluderer derfor bare personer som har overlevd de 7 årene mellom Tromsø-4 og -5, mens det er manglende data for personer som i løpet av denne perioden døde. Disse kan teoretisk

sannsynlig også ha vært en bidragsyter til høyere kreatininverdier, da de kan ha dødd grunnet komplikasjoner relatert til CKD eller CKD-assosiert kardiovaskulær død. Per definisjon, har vi derfor to ikke-sammenliknbare befolkninger. Innhenting av fullstendige data fra Tromsø-4 og Tromsø-5 ville vært en utfordring, fordi at Tromsø-4 kun utførte kreatininmålinger på spesialkohorten, og at det dermed ikke foreligger kreatininverdier på de andre som deltok i denne undersøkelsen. Det ville også være for dårlig tid å innhente data fra hele Tromsøundersøkelsen. Det ble derfor i samråd med veileder besluttet å bruke kun data fra Tromsø-4 og -5, og se på prevalens av CKD1-5, samt bevegelser av CKD-stadier innad i hver kjønnsjusterte gruppe.

4 Resultater

Tabell 2: Karakteristika av studiepopulasjonen fulgt i Tromsø-4 og -5

(n=4194)	Tromsø-4	Tromsø-5
Kvinnelig kjønn (%)	48.6	48.6
Alder	59.3 +- 9.5	66.3 +- 9.5
SBT	143.3 +- 21.5	143.7 +- 21.7
DBT	83.0 +- 12.5	81.5 +- 12.5
BMI	26.0 +-3.7	26.9 +- 4.1
HbA1c	5.4 +- 0.6	5.2 +- 0.8
Ikke-fastende glukose	4.8 +- 1.1	5.6 +- 1.6
Kolesterol	6.7 +- 1.3	6.3 +- 1.2
HDL-kolesterol	1.5 +- 0.4	1.5 +- 0.4
Røyk (%)	29.9	30.0
ACR	1.5 +- 0.6	1.9 +- 14.2
eGFR Kvinner	92.3 +- 13.3	84.3 +- 14.5
eGFR Menn	95.9 +- 12.8	85.9 +- 14.5

Hvor det ellers ikke er beskrevet, er data angitt i gjennomsnittsverdier og standardavvik

eGFR; estimert glomerulær filtrasjonshastighet via CKDEPI-formel

ACR; albumin-kreatinin-ratio, SBT; systolisk blodtrykk, DBT; diastolisk blodtrykk

Som vi ser av tabellen er det et lett overtall av mannlige deltakere i utvalget. SBT har holdt seg stabilt hos personene, og gjennomsnittlig SBT er forenelig med en hypertensjonsdiagnose i begge studiene. DBT har økt med 1.5 mmHg, BMI har økt med 0.7 kg/m² og HbA1c har sunket med 0.2 %, glukose har økt med 0.8mmol/l, og kolesterol har sunket med 0.4 mmol/l fra Tromsø-4 til Tromsø-5, hvorav alle verdiene er statistisk signifikante med p-verdi < 0.0001. HDL-kolesterol og andel røykere er like ved de to undersøkelsene. ACR har steget, men også spredningen av ACR har økt betraktelig indikert av høyere standardavvik, slik at det ikke er statistisk signifikante differanser. eGFR har sunket for både kvinner og menn, men har sunket mer for menn enn kvinner. Kvinnene i studiene sank i gjennomsnittlig eGFR med 9.0 ml/min/1.73m² med p-verdi < 0.0001, mens mennene sank 10.0 ml/min/1.73m² med p-verdi < 0.0001.

I tabell 3 er det angitt prosentvis prevalens av CKD stadium 1-5 i Tromsøundersøkelsens spesialkohorte. Som det framgår fra tabellen, er det relativt lav forekomst av CKD 1-5 i Tromsø-4 med total prevalens på 2.03 %, hvorav de fleste er sentrert rundt CKD 3 (n=60) Forekomsten av CKD1-5 er økt med over 50 % i den samme kohorten 7 år senere i Tromsø-5 til 5.56 %, hvorav de fleste også her befinner seg i CKD 3. I både Tromsø-4 og -5 er det totalt flere kvinner med CKD1-5 enn menn, primært fordi de er overrepresentert i CKD stadium 3.

Tabell 3: Prevalens av CKD stadium 1-5 i Tromsøundersøkelsens spesialkohorte

CKD-stadium	Tromsø-4	Tromsø-5
CKD 1 [eGFR>90, ACR>30]	0.31 (n=13) ♀ 30.1	0.07 (n=3) ♀ 0
CKD 2 [eGFR 60-89, ACR>30]	0.26 (n=11) ♀ 45.5	0.33 (n=14) ♀ 35.7
CKD 3 [eGFR 30-59]	1.43 (n=60) ♀ 58.3	4.98 (n=209) ♀ 54.5
CKD 4 [eGFR 15-29]	0 (n=0) ♀ 0	0.09 (n=4) ♀ 25.0
CKD 5 [eGFR < 15]	0.02 (n=1) ♀ 0	0.07 (n=3) ♀ 0
CKD1-5	2.03 (n=86) ♀ 52.3	5.56 (n=233) ♀ 51.5

Prevalens (p) angitt i %; p=n/total, antall angitt i parentes, klammeparentes indikerer inklusjonskriterier

♀ Angir kvinnelig kjønn i prosent

Tabell 4: Bevegelser av CKD1-5 stadier fra Tromsø-4 til Tromsø-5

Stadium ved Tromsø-4	Frisk	CKD-1	CKD-2	CKD-3	CKD-4	CKD-5
CKD-1 Menn (n=9)	7	0	2	0	0	0
CKD-2 Menn (n=6)	1	0	0	5	0	0
CKD-3 Menn (n=25)	3	0	0	16	3	3
CKD4-5 Menn (n=1)	1*	0	0	0	0	0
CKD-1 Kvinner (n=4)	1	0	1	2	0	0
CKD-2 Kvinner (n=5)	1	0	0	4	0	0
CKD-3 Kvinner (n=35)	14	0	0	20	1	0
CKD4-5 Kvinner (n=1)	1**	0	0	0	0	0

CKD1-5; Kronisk nyresvikt stadium 1 til 5. Frisk; eGFR >60 og ACR<30 ved Tromsø-5

Tabellen viser CKD-stadier fra Tromsø-4 i den lodrette kolonnen, mens den vannrette kolonnen viser CKD-stadier i Tromsø-5

*en person med CKD-5 gikk til CKD-3, her definert feilaktig definert som frisk. Sannsynlig feilmåling

**en kvinne gikk fra CKD-4 til frisk, sannsynlig feilmåling

Vi ser fra tabellen at menn i stadium en i liten grad progredierer i sin nyresvikt, kun 22.2 % progredierte til stadium 2 i løpet av 7 år, mens de aller fleste ble definert som friske etter CKD-kriteriene benyttet i studien. Det er viktig å merke seg at de som blir definert som friske i Tromsø-5 kan ha hatt lavere eGFR-verdier enn i Tromsø-4, men ikke tilstrekkelig lave (under 60) for en CKD-diagnose uten kriteriet ACR over 30. For CKD-1 gruppen hos kvinner er antall deltakere for lave til å si noe om, men dataene tyder på at flere kvinner i CKD-1 progredierer til CKD-2 og -3 enn menn. Antall deltakere i CKD-2 og CKD4-5 gruppen for begge kjønn er for få til å kunne tolke. I CKD-3-gruppen for begge kjønn, som er den største i form av antall, ser vi at de aller fleste hverken progredierer eller går tilbake til et tidligere stadium av CKD; 57 % av kvinnene og 64 % av mennene holder seg i samme gruppe. Imidlertid er det større andel av kvinner som får en forbedring av sin eGFR (40 % mot 12 % hos menn) over 60 ml/min/1.73m² som ekskluderer de fra CKD-diagnose. Også når det gjelder progresjon fra stadium 3 til stadium 4 og 5, er det variasjon mellom kjønnene: 12 % av mennene i CKD-3 progredierte til CKD-4 og 12 % til CKD-5, mens det blant kvinnene kun var en som progredierte fra stadium 3 til 4.

Ved å dele opp populasjonen med CKD1-5 i Tromsø-4 (n=86) i to grupper, de som progredierte i CKD-stadium eller forble på samme stadium og de som ble friske etter definisjonen av KDOQI, kunne man lage tabeller for å sammenlikne gruppene. Statistisk signifikans ble beregnet ved uavhengige T-tester med samme grad av variasjon. Kun alder for kvinner i CKD-3 gruppen var statistisk signifikant 5.8 år høyere blant gruppen som progredierte. For alle andre variabler var det ikke-signifikante sammenhenger, muligens grunnet lavt antall deltakere

Tabell 5: Differanser av karakteristika mellom personer med CKD1-5 i Tromsø-4 (n=86), CKD1-5 i Tromsø-5 (n=233) og populasjonen uten CKD i Tromsø-4 (n=4108) og -5 (n=3961)

	T4 med CKD1-5 minus T4 uten CKD1-5	T5 med CKD1-5 minus T5 uten CKD1-5
Alder	6.1 (4.1-8.1)*	7.4 (6.1-8.6)*
SBT	15.9 (10.1-21.7)*	13.3 (10.4-16.2)*
DBT	7.4 (4.7-10.1)*	6.8 (3.9-9.7)*
BMI	1.3 (0.5-2.1)*	0.4 (-0.1-0.9) #
HbA1c	0.4 (0.3-0.5)*	0.7 (0.6-0.8)*
Ikke-fastende glukose	0.7 (0.5-0.9)*	0.6 (0.4-0.8)*
Kolesterol	0.6 (0.3-0.8)*	-0.1 (-0.3--0.06) #
HDL-kolesterol	-0.1 (-0.2--0.01)*	-0.1 (-0.2-0.0)*
Røyk (%)	-6.6	-6.8
ACR	20.8 (19.8-21.7)*	14.6 (12.0-17.1)*
eGFR Kvinner	-33.7 (-36.6--30.8)*	-32.4 (-34.3--30.5)*
eGFR Menn	-30.6 (-33.4--27.8)*	-34.8 (-36.7--32.9)*
Fibrinogen	0.4 (0.2-0.6)*	0.2 (0.09-0.3)*

Hvor det ellers ikke er beskrevet, er data angitt i gjennomsnittsverdier av differanse og standardavvik. 95 % CI intervall i parentes. eGFR; estimert glomerulær filtrasjonshastighet via CKDEPI-formel. ACR; albumin-kreatinin-ratio, SBT; systolisk blodtrykk, DBT; diastolisk blodtrykk. T4; Tromsø-4, T5; Tromsø-5

*Indikerer P-verdier <0.001. De fleste P-verdiene er <0.0001. #Indikerer statistisk usignifikante differanser. Beregnet ved uavhengig T-test. CKD Tromsø-4 (n=86) består av pasienter med CKD stadium 1-5 i Tromsø-4, mens CKD-Tromsø-5 (n=322) består av pasienter med CKD 1-5 i Tromsø-5.

Differanser av variablene alder, SBT, DBT, HbA1c, ikke-fastende glukose, og fibrinogen er alle statistisk signifikante med p-verdi < 0.001, med høyere verdier blant gruppen med CKD enn gruppen uten CKD i både Tromsø-4 og -5. I Tromsø-5 er det derimot ikke signifikante forskjeller for BMI og kolesterol mellom de med og de uten CKD. ACR og eGFR, er selvsagt henholdsvis høyere og lavere blant populasjonen med CKD i Tromsø-4 og -5. Interessant nok er det færre andel røykere blant befolkningen med CKD sammenliknet de uten i begge Tromsøundersøkelsene.

5 Diskusjon

Det ble funnet at kvinner hadde en lavere nedgang i eGFR mellom Tromsø-4 og Tromsø-5 med gjennomsnittlig nedgang på $9.0 \text{ ml/min/1.73m}^2$, mens menn hadde gjennomsnittlig nedgang i eGFR på $10.0 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Videre ble det funnet at prevalens av CKD1-5 i Tromsø-4 var 2.03 % og prevalens av CKD1-5 i Tromsø-5 var 5.56 %. CKDEPI-formelen er benyttet for estimering av GFR. Denne har vist god korrelasjon med målte GFR-verdier hos personer med GFR under $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$, og også for personer som har over denne verdien. Imidlertid er den, i likhet med de fleste andre formler for estimering av GFR, avhengig av kreatinin, som igjen kan være en potensiell kilde for feilmålinger. Dette er nok tilfellet når det gjelder de to individene som hadde reversering av sin nyrefunksjon i CKD-4 og CKD-5 til henholdsvis frisk og til CKD-3. Et annet aspekt er at kreatinin har redusert pålitelighet som mål for nyrefunksjon hos personer med redusert muskelmasse, og det kan gi overestimering av GFR, som nevnt tidligere i innledningen. Utover dette er det ingen grunn til å ikke kunne stole på de estimerte glomerulære filtrasjonsratene, og i mangel av målte GFR-verdier, er det ikke mulig å angi korrelasjon mellom målt GFR og eGFR i denne studien. Originalverdiene for kreatinin i Tromsø-4 og Tromsø-5 er blitt korrigert for ikke-kreatinin kromogener og interlaboratorisk varians gjennom enzymatiske reanalyser med IDMS-sporbare metoder av Kronborg et al., og er blitt benyttet i en artikkel publisert i et anerkjent tidsskrift (35), og er en side av oppgaven som bør anses som svært pålitelig.

5.1 Prevalens av kronisk nyresykdom i Tromsøundersøkelsens spesialkohorte

I oppgaven min har jeg undersøkt hva kjønns spesifikk prevalens av CKD1-5 i Tromsø-4 og -5 er (tabell 3) Dette har ikke blitt sammenliknet med litteraturen, som for eksempel fra HUNT-2, som anslår en prevalens av CKD1-5 på rundt 10 % (4) Dette er fordi min selekterte studiepopulasjon i Tromsø-4 og Tromsø-5 er å anse som spesielt frisk: Alle personer som ikke deltok ved Tromsø-5 ble ekskludert. Dette vil derfor være et stort seleksjonsbias, da personer som døde i perioden mellom Tromsø-4 og -5, ikke er inkludert ($n=616$) Disse ville sannsynligvis bidratt til økende prevalens, men fordi denne seleksjonen allerede var gjort i databasen som jeg overtok av Kronborg et al., var det lite å gjøre med det, og tidsaspektet rundt søking for å få fullstendige databaser ved tidspunktet dette ble klart, ville gjort dette vanskelig. Dette er en klar svakhet ved denne oppgaven. Imidlertid gjør denne seleksjonen det mulig å se bevegelser av CKD1-5 stadier, da man vet at alle med CKD1-5 i Tromsø-4 også var tilstede i Tromsø-5. Selv om prevalenstallene i denne studien er kjønns spesifikke ved å gange med prosenttall for kvinnelig kjønn, er de ikke aldersjusterte. Dette ble ikke gjort, da

prevalenstillene ville blitt altfor spesifikke og små, og formålet med eventuelt å gjøre dette ville vært å sammenlikne de med andre populasjoner fra litteraturen, et forsøk som på grunn av sterkt seleksjonsbias er uhensiktsmessig. Imidlertid er tallene sentrert rundt gjennomsnittsalder angitt i tabell 2, fordi de fleste i inkludert i spesialkohorten er den middelaldrende befolkningen.

En annen forklaring til at prevalens av CKD i min studie er lavere enn i HUNT-2, er fordi jeg kun har tatt med personer som har $ACR > 30\text{mg}/\text{mmol}$, mens Hallan et. al også har inkludert personer som har hatt to eller flere målinger i løpet av en uke med ACR fra $1.9\text{ mg}/\text{mmol}$ til $28.3\text{ mg}/\text{mmol}$ for menn og personer med ACR fra $2.8\text{ mg}/\text{mmol}$ til $40.2\text{ mg}/\text{mmol}$ for kvinner i CKD-1 og -2 gruppene (4) Dette har Hallan et al. i artikkelen tolket som persisterende mikroalbuminuri, men dette kan man ikke si ved kun to eller tre målinger over kort tid. Personene med mikroalbuminuri har muligens mikrovaskulære karskader, men ikke nødvendigvis CKD. Det er, på grunn av inklusjonen av at mikroalbuminuri er ensbetydende med CKD, mindre sannsynlig at prevalens av CKD i Norge er så høyt som 10 % Hallan et al. har stipulert fra HUNT-data.

I en 10-års populasjonsbasert studie om progresjon av kronisk nyresvikt fra Tromsøundersøkelsen av Eriksen et al. ble det undersøkt endringer i eGFR og pasient- og nyreoverlevelse hos pasienter som hadde en GFR mellom 30 og $59\text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ i mer enn 3 måneder i løpet av en tiårsperiode. Det ble funnet at gjennomsnittlig endring av eGFR var $-1.103\text{ ml}/\text{min}/1.73\text{ m}^2/\text{år}$, og at 73 % av pasientene hadde nedgang av sin eGFR. I denne studien gikk reduksjonen av eGFR saktere enn i andre studier, og en av årsakene var høy mortalitet før progresjon av nyresvikt hos mange pasienter (51) Denne studien indikerer også at seleksjonen min er å anse som spesielt frisk, og at dersom den også inkluderte personer som døde i mellom Tromsø-4 og -5, ville prevalens av CKD i Tromsø-4 sannsynligvis vært høyere.

5.2 Sammenlikning av studiepopulasjonen i Tromsø-4 og -5

I tabell 2 er det sammenliknet studiepopulasjonen i Tromsø-4 og -5. Differansene er å anse som statistisk signifikante med alle p-verdier < 0.0001 . DBT har sunket, noe som kan indikere bedre behandling med blodtrykksenkende medisiner, men samtidig er SBT identisk slik at det er vanskelig å dra noen ytterligere konklusjon av dette. Kolesterol, triglycider og HbA1c har alle sunket, noe som kan indikere at personene ved Tromsø-4 ble påbegynt på statiner og diabetesmedisin, hvilket kunne ha ført til bedrende nivåer av triglycider og kolesterol, og

glykemisk kontroll. Blant de mer interessante funnene, er at det er statistisk signifikant forskjell i eGFR-reduksjon for menn og kvinner. Mennene hadde i gjennomsnitt 1.0 ml/min/1.73m² mer reduksjon i eGFR enn kvinner. Dette er forenelig med en annen studie fra Tromsøundersøkelsen (51) og en japansk studie som fant at kvinnelig kjønn var assosiert med langsommere nedgang av eGFR (52)

5.3 Bevegelser av CKD1-5 stadier fra Tromsø-4 til Tromsø-5

Et av målene med oppgaven var å se hvordan personer med CKD1-5 beveger seg mellom stadier over tid, og et viktig poeng er derfor hvorvidt KDOQI-kriteriene for CKD faktisk inkluderer de med en reell CKD, eller om noen kan falle utenfor – eller bli inkludert uten at de har CKD. Etter at KDOQIs klassifikasjonssystem kom i 2002 har det medført økt bevissthet og epidemiologisk forskning på kronisk nyresvikt og dets konsekvenser. Stadiuminndelingen ble imidlertid ikke møtt uten kritikk, og noen forfattere satte spørsmålsteget på hvorvidt det er riktig at man skal få en diagnose som er kronisk uten sikre bevis på at sykdommen vil progrediere (53;54) Spesielt innen stadium 3 har det vært mye diskusjon, nettopp fordi denne gruppen definisjonsmessig ikke trenger å ha tegn til nyreskade i form av albuminuri for å få diagnosen. Pasienter med stadium 1 og 2 CKD og tilnærmet normal eGFR med albuminuri har i en studie fra Japan høyere risiko for å nå ESRD enn pasienter med eGFR-verdier som plasserer dem i stadium 3 og 4 uten albuminuri (55)

Viktigheten av albuminuri som risikofaktor for progresjon av nyresvikt ble videre demonstrert fra Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) som viste at risikoen for populasjonen med stadium 3 CKD uten albuminuri kun var 2.4 ganger høyere enn hos populasjonen uten CKD. Blant pasienter med stadium 1-2 CKD med albuminuri sammenliknet med pasienter med stadium 3 CKD uten albuminuri, var risikoen for å nå ESRD økt 12 ganger (56) På grunn av dette, har det blitt foreslått at man ikke bør ha så stort fokus på stadium 3 CKD uten albuminuri, spesielt blant pasienter med eGFR mellom 45 og 59 ml/min/1.73m², fordi de ikke har en betydelig økt renal eller kardiovaskulær risiko, men snarere ha fokus på intervensjon ved tilstedeværelsen av albuminuri (57)

Kjønnsjusterte bevegelser innen CKD-stadier for CKD-1 og CKD-2 fra Tromsø-4 til Tromsø-5 ble vanskelig å si noe prediktivt om, da utvalgene ble for små til å trekke statistisk signifikante sammenlikninger. I CKD-3 stadium var det noe høyere antall deltakere, og det var det noe forskjell mellom kjønnene: 40 % mot 12 % av henholdsvis kvinner og menn ble

definert etter 7 års oppfølging som friske fra sin CKD-diagnose. Dette kunne tyde på at CKD-3 uten kriterium om ACR er spesielt viktig for kvinner, da flere av disse opplevde en tilsynelatende bedring av sin nyrefunksjon. Imidlertid er også her databasen for liten til å generalisere, og videre er det mulig at de som ble definert som friske i Tromsø-5 hadde en feilmåling i Tromsø-4, eller at de hadde en akutt forverring av sin nyrefunksjon i Tromsø-4 som hadde reversert seg i Tromsø-5. For å kartlegge dette videre, er det fordelaktig med mer enn én kreatininmåling ved «baseline» (Tromsø-4)

Man fant ikke signifikante differanser i ACR og eGFR mellom pasienter som i Tromsø-4 innfridde kravene for CKD-3 og ble friske i Tromsø-5, og de som innfridde kravene for CKD-3 i Tromsø-4 og progredierte i sin nyresykdom i Tromsø-5. Mest sannsynlige årsak er for lav prevalens av CKD1-5 i Tromsø-4, og at en eventuell differanse som fantes i ACR og eGFR forsvant på grunn av store standardavvik. Den eneste signifikante differansen mellom kvinner i CKD-3 gruppen som i Tromsø-5 ble definert som nyrefriske og kvinner i CKD-3 gruppen som progredierte eller ble værende CKD-3 stadium i Tromsø-5, var at sistnevnte gruppe var 5.8 år i gjennomsnitt eldre. Dette er forenelig med andre resultater om at høyere alder predikerer lavere eGFR og dermed mulig progresjon i CKD-stadium, men det fantes ikke signifikante forskjeller i eGFR mellom disse gruppene. For å utforske dette videre, bør man ha et større utvalg, for eksempel med hadde fullstendige data fra Tromsø-4, -5 og -6.

Et annet problem relatert til stadiuminndelingen er hvorvidt noe kan defineres som kronisk etter kun 3 måneder, og konsekvensen av å endre krav om 3 måneder til 6, 9 og 12 måneder i en populasjon av pasienter med CKD 3 og 4 ble utforsket i en artikkel av Eriksen et al. i 2007 (58) De fant at ved å øke kravet til 12 måneder, ble det en signifikant reduksjon av antall pasienter med CKD stadium 3 og 4 relativt til 3 månedskriteriet. I begge CKD stadier ble det funnet signifikante forskjeller i 5-års mortalitetsrater for 6 og 9 måneder kohortene, og videre at for stadium 4 CKD var 5-års kumulativ insidens for ESRD signifikant økt for 9 måneders kohorten, mens 5-års kumulativ insidens for endring av GFR var signifikant redusert mellom de samme kohortene. I sammenfatning med disse resultatene, fant de også at 5-års kumulativ insidens av forbedring av GFR over 1 år eller mer var signifikant høyere i 3 måneders kohorten enn for 12 måneders kohorten. Dette tyder på at begrepet omkring varighet også er en viktig faktor, spesielt i stadium 3 CKD, da flere opplever forbedring i sin nyrefunksjon.

For min oppgave, blir det vanskelig å justere for en eventuell risiko for at kronisitetsbegrepet er for snevert: Pasientene som er inkludert har kun gjort 2 kreatininmålinger med 7 års mellomrom, og kan ha hatt andre årsaker til forhøyet kreatininverdier. En fallgrube med kreatininmålinger ved Jaffes metode er ikke å korrigere for ikke-kreatinin kromogener, men dette er gjort ved disse dataene. Spesielt for CKD-3, som ikke trenger $ACR > 30$ mg/mmol for diagnosen, er dette en mulig bias. Det vil i prinsippet også være umulig med kun 1 måling på et tidspunkt å stadfeste at pasientene innfridde kriteriet om 3-måneders sykdom. Selv om man ikke fant statistisk signifikante differanser i eGFR mellom de som progredierte og de som ble værende eller ble friske etter 7 år, kan det tenkes at personer som ble friske fra sin CKD-3 diagnose hadde eGFR-verdier tett opp mot diagnosekriteriet på under 60 ml/min/1.73m² eller hadde en forbigående, akutt forverring av sin nyrefunksjon. Dersom en pasient for eksempel hadde hatt en prerenal svikt ved prøvetakingstidspunkt i Tromsø-4, kunne vedkommende ha blitt feilkategorisert i en kronisk sykdom som i realiteten var akutt og potensielt reversibelt – og dermed ville forklart hvorfor vedkommende ved Tromsø-5 ikke tilfredsstilte kriteriene for CKD. En annen mulig årsak er selvsagt feilmålinger, og spesielt gjelder dette for kvinnen og mannen i Tromsø-4 som hadde eGFR forenelig med CKD-4 og -5 og som henholdsvis fikk en spontan bedring av sin nyrefunksjon til å bli frisk og regresjon til CKD-3.

Dersom utvalget hadde vært større i Tromsø-4 og -5, kunne man ha brukt de nyeste KDIGO-retningslinjene for stadiuminndeling av CKD som er mer detaljert. Som tidligere nevnt i oppgaven, er det kjent fra litteraturen at inklusjon av kriterier om ACR i stadium 3 vil bedre predikere risiko for progresjon av CKD-stadium, men fordi utvalget ved å bruke disse retningslinjene ville blitt for smått til å sammenlikne differanser av variabler mellom gruppene, ble dette ikke gjort. Ved å selektere ut høy ACR og lav eGFR som risikofaktor for progresjon – eller stillstand i stadium mot å bli definert som frisk etter KDOQI-retningslinjer, har jeg i prinsippet gjort det samme som man ville gjort ved KDIGO-retningslinjer, og her var utvalget sannsynligvis for smått til å påvise statistisk signifikante differanser hva ACR og eGFR angår.

5.4 Differanser av karakteristika mellom personer med CKD1-5 i Tromsø-4 og -5

I tabell 5 er det utforsket differanser av variabler mellom personer med CKD1-5 i Tromsø-4 og -5 og personer uten CKD1-5 i Tromsø-4 og -5. I både Tromsø-4 og -5 er det statistisk signifikante differanser mellom gruppene når det gjelder de fleste valgte variablene med p-verdier < 0.001 , hvorav over 90 % hadde p-verdi < 0.0001 . De eneste ikke-signifikante

differansene mellom gruppene var i Tromsø-5 når det gjelder BMI og kolesterol. Dette tyder på at de observerte forskjellene er reelle. Som det framgår av tabellen er det færre røykere blant de med CKD enn de uten. Dette kan muligens være en reell forskjell, eller at det var flere av personene som nylig har sluttet å røyke, men også være påvirket av informasjonsbias; at pasienter unnlater å oppgi informasjon som potensielt kan sette de i en bås. Førstnevnte har ikke blitt utforsket videre, fordi jeg har fokusert på andel som per dags dato røyker. Dette kan representere en svakhet ved oppgaven, da informasjon om tidligere røyking kunne vært relevant. Imidlertid var det et bevisst valg, da slik informasjon ville gjort oppgaven og tabellene for detaljerte.

Variablene som er valgt er grunnet at de er tenkt å kunne være nøkkelvariabler som potensielt kan være forskjellige blant personer med CKD og uten CKD, og potensielt predikere progresjon av CKD. Som nevnt i resultatdelen av oppgaven, er de aller fleste av disse variablene, som SBT, DBT, fibrinogen, alder, HbA1c, BMI (dog ikke i Tromsø-5), og ACR økt blant befolkningen med CKD, mens eGFR naturligvis er lavere. Interessant nok var det forskjeller mellom kvinner og menn med hensyn på differanser i befolkningen med CKD1-5 og de uten CKD i både Tromsø-4 og -5. Differanser i gjennomsnittlig eGFR mellom de med CKD i Tromsø-4 og -5 og de uten CKD i Tromsø-4 og -5 var henholdsvis -33.7 ml/min/1.73m² for kvinner og -30.6 ml/min/1.73m² for menn og -32.4 ml/min/1.73m² for kvinner og -34.8 ml/min/1.73m² for menn med p-verdi < 0.0001 for alle. For kvinner med CKD1-5 gikk gjennomsnittlige eGFR-differanser mellom Tromsø-4 og -5 opp med 1.4 ml/min/1.73m², mens det for menn i gjennomsnitt gikk ned 4.2 ml/min/1.73m². For å undersøke hvordan variablene interagerer og korrelerer med hverandre med hensyn til eGFR-differanse, må imidlertid multivariable regresjonsanalyser til, hvilket i denne oppgaven ikke er utført.

6 Konklusjon

Spesialkohorten Tromsø-4 og oppfølgingen av de samme individene 7 år senere i Tromsø-5 skiller seg fra hverandre på en rekke kliniske variabler. Av de mer interessante differensene var det at eGFR for kvinner i gjennomsnitt gikk ned med $9.0 \text{ ml/min/1.73m}^2$, mens menn i gjennomsnitt gikk ned $10.0 \text{ ml/min/1.73m}^2$, dvs. en statistisk signifikant forskjell mellom eGFR nedgang for menn og kvinner på $1.0 \text{ ml/min/1.73m}^2$ i løpet av 7 år med p-verdi < 0.001 . Prevalensen av CKD1-5 i Tromsø-4 ble beregnet til 2.03 % totalt, mens den i Tromsø-5 var på 5.56 %, en økning på over 50 % i løpet av 7 år. Disse tallene kan ikke sammenliknes med andre befolkningsgrupper funnet i litteraturen, som for eksempel i HUNT-2, fordi det er et sterkt seleksjonsbias, da kun personer som har deltatt ved Tromsø-4 og Tromsø-5 er inkludert. Fordi kjønns- og aldersjustering av prevalenstillene kun ville vært aktuelt for å sammenlikne med litteraturen, ble ikke dette gjort. Resultatene for prevalens er derfor ikke generaliserbare. For å utforske dette videre, må det fullstendige databaser fra Tromsø-4 og -5 vært tilgjengelige, og ideelt sett også Tromsø-6 data for å få stort nok utvalg. Man kan dermed også unngå seleksjonsbias ved å ikke ekskludere personer som ikke deltok på oppfølgingsstudier i form av Tromsø-5 og -6.

Når det ble utforsket hvordan personer som innfridde kriterier for CKD i Tromsø-4 ($n=86$) progredierte, ble værende i samme stadium, eller ble friske av sin CKD, ble det funnet at 40 % av kvinner i CKD-3 etter 7 års oppfølging ble definert som nyrefriske, mot kun 12 % av mennene. Dette kan tyde på at ACR-kriterium over 30 mg/mmol for stadfesting av diagnosekriterier er spesielt viktig for kvinner i CKD-3 etter KDOQIs stadiuminndeling, da flere av kvinnene enn menn hadde forbedring av sin nyrefunksjon. Utvalgene for CKD-1, -2, -4 og -5 er for små til å trekke noe generaliserbart ut fra. For kvinner i CKD-3 gruppen i Tromsø-4 som progredierte eller ble værende i CKD-3 i Tromsø-5 var alder signifikant 5.8 år høyere i gjennomsnitt enn de som ble definert som friske ved Tromsø-5.

Differanser av variabler mellom personer med CKD1-5 i Tromsø-4 og -5 og andel personer uten CKD1-5 i Tromsø 4 og -5, respektivt, ble utforsket gjennom uavhengige T-tester under forutsetning om normal variasjon. Det ble funnet statistisk signifikante forskjeller med p-verdi < 0.001 med høyere verdier for CKD-gruppen for variablene ACR, fibrinogen, SBT, DBT, alder, og HbA1c, mens BMI kun var signifikant for populasjonen i Tromsø-4 med CKD minus populasjonen i Tromsø-4 uten CKD. Forskjeller i gjennomsnittlig eGFR mellom gruppen med CKD og gruppen uten CKD i Tromsø-4 var $-33.7 \text{ ml/min/1.73m}^2$ for kvinner og

-30.6 ml/min/1.73m² for menn, mens det for gruppen med CKD og gruppen uten CKD i Tromsø-5 var -32.4 ml/min/1.73m² for kvinner og -34.8 ml/min/1.73m² for menn med p-verdi < 0.0001. For kvinner med CKD gikk gjennomsnittlige eGFR-differanser mellom Tromsø-4 og -5 opp 1.4 ml/min/1.73m², mens det for menn med CKD mellom Tromsø-4 og -5 i gjennomsnitt gikk ned 4.2 mml/min/1.73m². For å undersøke hvordan variablene som ble valgt ut som relevante interagerer og korrelerer med hverandre med hensyn til eGFR og CKD, må multivariable regresjonsanalyser til, hvilket i denne oppgaven ikke er utført.

7 Referanser

1. Handlingsplan for forebygging og behandling av kronisk nyresykdom (2011-2015). HelseDirektoratet, 2011: 13-14
2. Collins AJ. Cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Am J Med Sci.* 2003 Apr; 325(4): 163-7
3. Handlingsplan for forebygging og behandling av kronisk nyresykdom (2011-2015). HelseDirektoratet, 2011: 20-21
4. Hallan SI, Coresh J, Astor BC et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Aug; 17(8): 2275-84
5. Haycock GB. Old and new tests of renal function. *J Clin Pathol.* 1981; 34: 1276-81
6. Braunwald E, Fauci A, Kasper D et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 15th Edition. McGraw-Hill Professional Publishing. 2011: 1535-36
7. Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int.* 1990; 38: 167-84
8. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP et al.. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* 1985; 28: 830-838
9. Greg Miller W, Myers GL, Ashwood ER et al. Creatinine Measurement: State of the art in Accuracy and Interlaboratory Harmonization. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine.* 2005; 129: 297-04
10. Coresh J, Astor BC, McQuillan G et al. Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. *American Journal of Kidney Diseases.* 2002; 39: 920-29.
11. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem.* 1992; 38: 1933-53
12. Myers GL, Miller WG, Coresh J et al. Recommendations for Improving Serum Creatinine Measurement: A Report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem.* 2006; 52: 5-18
13. Madero M, Sarnak MJ, Stevens LA. Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate. *Curr Opin in Nephrology & Hypertension.* 2006; 15: 610-16
14. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R et al. Cystatin C and the Risk of Death and Cardiovascular Events among Elderly Persons. *N Engl J Med.* 2005; 352: 2049-60
15. Astor BC, Levey AS, Stevens LA et al.. Method of Glomerular Filtration Rate Estimation Affects Prediction of Mortalitet Risk. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 2214-22

16. Madero M, Sarnak MJ.. Association of cystatin C with adverse outcomes. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension*. 2009; 3: 258-63
17. Svensson-Färbom P, Ohlson Andersson M, Almgren P et al. Cystatin C identifies cardiovascular risk better than creatinine-based estimates of glomerular filtration in middle-aged individuals with a history of cardiovascular disease. *J Intern Med*. 2004 May; 275(5): 506-21.
18. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int*. 2004; 65: 1416-21
19. Stevens LA, Schmid CH, Greene T et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int* 2008; 75: 652-60.
20. Eriksen BO, Mathisen UD, Melsom T et al. Cystatin C is not a better estimator of GFR than plasma creatinine in the general population. *Kidney Int*. 2010 Dec; 78 (12): 1305-11
21. Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a Confirmatory Test for Estimated GFR. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Nov; 20 (11): 2305-13
22. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16 (1): 31-41
23. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999; 130: 461-70
24. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing Kidney Function – Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. *N Engl J Med*. 2006; 354: 2473-83.
25. Levey AS, Corsh J, Greene T. 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: 247-54
26. Cirillo M, Anastasio P, De Santo NG. Relationship of gender, age, and body mass index to errors in predicted kidney function. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20: 1791-98
27. Froissart M, Rossert J, Jacquot C et al. Predictive Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault Equations for Estimating Renal Function. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 763-73
28. Verhave JC, Fesler P, Ribstein J et al. Estimation of Renal Function in Subjects With Normal Serum Creatinine Levels: Influence of Age and Body Mass Index. *American Journal of Kidney Diseases*. 2005; 46: 233-41

29. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI et al. Evaluation of the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation in a Large Diverse Population. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 2749-57
30. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med.* 2009; 150: 604-12
31. Stevens LA, Padala S, Levey AS. Advances in glomerular filtration rate-estimating equations. *Curr Opin Nephrology & Hypertension.* 2010; 19: 298-07
32. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39:S1-S266
33. Hallan SI, Ritz E, Lydersen S et Al. Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD. *J am Soc Nephrol.* 2009 May; 20(5):1069-77
34. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic Kidney Disease: Effects on the Cardiovascular System. *Circulation.* 2007; 116: 85-97
35. Kronborg J, Solbu M, Njølstad I. Predictors of change in estimated GFR: a population-based 7-year follow-up from the Tromsø study. *Nephrol Dial Transplant* 2008 Sep; 23(9): 2818-26
36. Hsu Cy, McCulloch CE, Darbinian J et al. Elevated Blood Pressure and the Risk of End-stage Renal Disease in Subjects Without Baseline Kidney Disease. *Arch Intern Med.* 2005;165: 923-28
37. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL et al. Blood Pressure and End-stage Renal Disease in Men. *N Engl J Med.* 1996; 334: 13-18
38. Tozawa M, Iseki K, Iseki C et al. Blood Pressure Predicts Risk of Developing End-Stage Renal Disease in Men and Women. *Hypertension.* 2003; 41: 1341-45
39. Munkhaugen J, Lydersen S, Widerøe TE et al. Prehypertension, obesity, and the risk of kidney disease: a 20-year follow-up of the HUNT I study in Norway. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54: 638-46
40. Di Angelantonio E, Chodhury R, Sarwar N, et al. Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study. *BMJ.* 2010 Sep 30; 341: c4986
41. Szulc P, Duboeuf F, Marchland F et al. Hormonal and lifestyle determinants of appendicular skeletal muscle mass in men: the MINOS study. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2004; 80: 496-03
42. Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E et al. Association between cigarette smoking and chronic kidney disease in Japanese men. *Hypertens Res.* 2008; 31: 485-92

43. Briganti EM, Branley P, Chadban SJ et al. Smoking is associated with renal impairment and proteinuria in the normal population. The AusDiab kidney study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002; 40: 704-12
44. Hartmann A, Jenssen T, Midtvedt K et al. Protein-kreatini-ratio – en enkel metode for vurdering av proteinuri i klinisk praksis. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2002; 122: 2180-3
45. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA et al. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med* 1983; 22; 1543 – 6.
46. Jacobsen BK, Eggen AL, Mathiesen EB et al. Cohort profile: The Tromsø Study. *Int J Epidemiol*. 2011; 1-7doi: 10.1093
47. Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995; 346: 1080 – 4.
48. Kramer CK, Camargo J, Ricardo ED et al. Does bacteriuria interfere with albuminuria measurements of patients with diabetes? *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1193-96
49. KDIGO 2012 Clinical Practise Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2012. Official Journal of The International Society of Nephrology
50. Hallan S, Astor B, Lydersen S. Estimating glomerular filtration rate in the general population: the second Health Survey of Nord-Trondelag (HUNT II). *Nephrol Dial Transplant* 2006;21; 1525-33
51. Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: A 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int*. 2005; 69: 375-82
52. Rong XU, Lu-Xia Zhang, Pu-Hong Zhang et al. Gender differences in age-related decline in glomerular filtration rates in healthy people and chronic kidney disease patients. *BMC Nephrol* 2010; 11: 20
53. Glasscock RJ, Winearls C. An epidemic of chronic kidney disease: Fact or fiction? *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23: 1117-23
54. Bauer C, Melamed ML, Hostetter TH. The staging of chronic kidney disease: Time for a course correction. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19: 844-46
55. Iseki K, Kinjo K, Iseki C et al. Relationship between predicted creatinine clearance and proteinuria and the risk of developing ESRD in Okinawa, Japan. *Am J Kidney Dis*. 2004; 44: 806-14
56. Ishani A, Grandits GA, Grimm RH et al., MRFIT Research group. Association of single measurement of dipstick proteinuria estimated glomerular filtration rate and hematocrit with 25-year incidence of end-stage renal disease in Multiple Risk Factor Intervention Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17: 1442-52.

57. Gansevoort RT, de Jong PE. The Case for Using Albuminuria in Staging Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 465-68
58. Eriksen BO, Ingebretsen OC. In chronic kidney disease staging the use of the chronicity criterion affects prognosis and the rate of progression. *Kidney Int.* 2007; 72: 1242-48
59. Mathisen, UD. The relationship between measured and estimated glomerular filtration rate and cardiovascular risk factors in the middle-aged general population. A cross-sectional study. University of Tromsø, Faculty of Health Sciences, Institute of Clinical Medicine. 2011.