

University of Groningen

## Nutritional and metabolic aspects of the hepatorenal axis

Deetman, Petronella Elisabeth

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2015

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Deetman, P. E. (2015). *Nutritional and metabolic aspects of the hepatorenal axis*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen.

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

# 9

**NEDERLANDSE SAMENVATTING**



## INLEIDING

Er is een wereldwijde toename van het aantal patiënten met chronische nierschade (1). Dit is grotendeels te wijten aan het stijgende aantal patiënten met obesitas, hoge bloeddruk en diabetes, welke risicofactoren zijn voor chronische nierschade (1). Bij sommige patiënten met chronische nierschade verslechtert de nierfunctie dusdanig dat gif- en afvalstoffen op een bepaald moment onvoldoende afgevoerd kunnen worden en deze zich ophopen. In dat stadium zijn patiënten afhankelijk van dialyse en/of niertransplantatie. In Nederland wordt het aantal patiënten met chronische nierschade geschat op 1 miljoen, waarvan ongeveer 16.000 patiënten nierfalen hebben (2). Stadiëring van nierfunctie wordt gedaan aan de hand van de filtercapaciteit van de nier en/of het verlies van het eiwit albumine in de urine (3). Eindstadium nierfalen betekent een filtercapaciteit van minder dan 15 mL/min per 1.73m<sup>2</sup> (3).

De stadiëring van chronische nierschade is belangrijk om het risico op comorbide aandoeningen zoals hart- en vaatziekten en voortijdige sterfte in te schatten. Dit is belangrijk, omdat patiënten met chronische nierschade hier in vergelijking tot de algemene populatie een sterk verhoogde kans op hebben (4). Deze kans is dusdanig vergroot dat patiënten met chronische nierschade er in de meeste gevallen niet aan toe komen daadwerkelijk nierfalen te ontwikkelen, maar voortijdig overlijden aan bijvoorbeeld cardiovasculaire ziekte. In gunstige gevallen hebben patiënten met chronische nierschade een 5 maal grotere kans op cardiovasculaire ziekten dan de algemene populatie (5,6). Bij jongere patiënten die dialyseren is deze kans zelfs 1000 keer groter dan bij leeftijdsgenoten (7). Gezien het grote aantal patiënten met nierschade en de relatief slechte prognose van deze patiëntengroep is het van groot belang dat er meer kennis wordt opgedaan over mogelijke factoren die de achteruitgang van nierschade kunnen vertragen of zelfs voorkomen.

Wij hypothetiseren dat zogenaamde 'crosstalk' tussen de nier en andere organen een belangrijke invloed kan hebben op het ontstaan en progressie van chronische nierziekte. Zoals eerder aangegeven heeft een slechte nierfunctie blijkbaar een slechte invloed op het cardiovasculaire systeem. Een ander orgaan waar de nier nauw mee in verbinding staat is de lever. Een slechte leverfunctie kan de nierfunctie soms dusdanig doen verslechteren dat er nierfalen optreedt (het hepatorenaal syndroom) (8). Echter, het is nagenoeg onbekend of de leverfunctie en de nierfunctie elkaar beïnvloeden wanneer er geen sprake is van een slechte leverfunctie. Daarom was de doelstelling van dit proefschrift het onderzoeken van de verschillende aspecten van de leverfunctie, hun effecten op chronische nierschade en complicaties van chronische nierschade.

## BILIRUBINE

Een van de functies van de lever is het omzetten van bilirubine, een afbraakproduct van rode bloedcellen (9,10). De lever conjugeert bilirubine zodat het wateroplosbaar

wordt en kan worden uitgescheiden. Bilirubine is een veelgebruikte maat voor de leverfunctie. Tot voor kort beschouwde men bilirubine slechts als een giftig afvalproduct dat geassocieerd was met nierschade wanneer de concentraties te hoog worden in het lichaam (9,10). Echter, nieuwe inzichten suggereren dat een hoognormale concentratie van bilirubine juist bescherming zou kunnen bieden tegen nierschade. Dit paradoxale beschermende effect wordt toegeschreven aan de antioxidatieve effecten van bilirubine indien de concentraties de normaalwaarde niet overschrijden (11–13). Dierstudies hebben een gunstig effect laten zien van hoognormaal bilirubine op chronische nierschade (14–16), in het bijzonder op diabetische nefropathie (14). Het effect van bilirubine op chronische nierschade was tot op heden nog niet onderzocht in mensen. Daarom onderzochten wij de associatie tussen bilirubine en progressie van diabetische nefropathie (**hoofdstuk 2**). Daartoe includeerden wij 1,498 patiënten met type 2 diabetes, hypertensie, en diabetische nefropathie die reeds deelnamen aan de prospectieve RENAAL en IDNT studies. In dit onderzoek vonden wij een onafhankelijke inverse associatie van bilirubine met progressie van diabetische nefropathie, zowel in IDNT als RENAAL.

Een andere vorm van chronische nierschade waarbij oxidatieve stress een rol lijkt te spelen is het achteruitgaan van de nierfunctie na niertransplantatie (17–20). Als de transplantaatfunctie dusdanig vermindert dat de nierfunctie niet meer toereikend is wordt de patiënt weer afhankelijk van dialyse of moet opnieuw getransplanteerd worden. Dit wordt ook wel transplantaatfalen genoemd. Het komt vaak voor dat de transplantaatfunctie achteruitgaat, maar er is geen goede behandeling om dit te voorkomen. Omdat wordt verondersteld dat oxidatieve stress een belangrijke rol speelt in dit proces, en bilirubine een belangrijke antioxidant lijkt te zijn, hypothetiseren wij dat bilirubine mogelijk een beschermende rol zou kunnen spelen tegen transplantaatfalen. Daartoe onderzochten wij de associatie tussen bilirubine en transplantaatfalen (**hoofdstuk 3**). In totaal werden er 603 niertransplantatiepatiënten geïncludeerd om dit te onderzoeken. Transplantaatfalen werd gedefinieerd als het weer afhankelijk worden van dialyse of een re-transplantatie. Patiënten met een hogere bilirubineconcentratie hadden een minder uitgesproken achteruitgang van nierfunctie (gemeten als creatinine klaring). Daarnaast kwam transplantaatfalen significant minder vaak voor bij patiënten met een relatief hoge (maar steeds nog normale) bilirubineconcentratie. Bilirubine was niet geassocieerd met overleving. Op basis van deze data leiden wij af dat bilirubine mogelijk zou kunnen beschermen tegen transplantaatfalen.

## CAUSALITEIT

De meeste studies die de associatie van bilirubine met renale uitkomsten onderzochten, inclusief de onze, zijn observationele studies. Het is daarom nog altijd onbekend of een hogere concentratie van bilirubine werkelijk beschermt tegen nierschade, of dat

bilirubine slechts een maat is voor een betere nierfunctie. Resultaten van observationele studies kunnen dit onderscheid niet goed maken. Echter, als uit vervolgonderzoek blijkt dat bilirubine daadwerkelijk beschermt tegen nierschade zou bilirubine in de toekomst een rol kunnen spelen in de behandeling van chronische nierschade (21).

Een manier om het mogelijk bestaan van een causale associatie te onderzoeken is door middel van een ‘Mendelian randomization’ (22,23). ‘Mendelian randomization’ is een statistische methode die is gebaseerd op het feit dat genetische variabiliteit niet onderhevig is aan levensstijl of omgevingsfactoren (23). Maar liefst 18% van de variatie in bilirubine wordt verklaard door genetische variabiliteit in het gen UGT1A1. Het gen UGT1A1 codeert voor een enzym (UDP-GT) dat verantwoordelijk is voor de regulatie van de bilirubine concentratie. Enkele studies die ‘Mendelian randomization’ hebben toegepast om causaliteit van de associatie tussen bilirubine en cardiovasculaire ziekte te onderzoeken leverden teleurstellende resultaten. Zowel in een prospectieve studie als in een case cohort studie was een genetisch verhoogde concentratie bilirubine niet geassocieerd met ischemische hartziekte (24,25). Deze bevindingen staan in contrast tot een aantal observationele studies waarbij er wel een verband werd gevonden tussen bilirubine en cardiovasculaire ziekte (9,26,27). Tot op heden is er nog geen studie geweest die heeft onderzocht of er werkelijk een causale associatie bestaat tussen bilirubine en chronische nierschade.

## VERHOGING VAN BILIRUBINE

Ervan uitgaande dat er werkelijk een causale associatie bestaat tussen bilirubine en lange termijn uitkomsten bij chronische nierschade, is het interessant om te weten of bilirubine ook op een natuurlijke manier verhoogd kan worden. Dit onderzochten wij in een cross-sectionele studie van mannen zonder chronische ziekten die reeds deelnamen aan de Zutphen elderly study (**hoofdstuk 4**). Associaties van bilirubine met individuele voedselgroepen, een gezond voedingspatroon, en levensstijlfactoren zoals roken en wijnconsumptie werden onderzocht. Kwalificering van het voedingspatroon werd toegepast door middel van de Mediterranean Diet Score (MDS). Een score van hoger dan 4 uit 8 betekende dat het voedingspatroon goed overeenkwam met het mediterrane dieet. Zowel een Mediterraans voedingspatroon, als wijnconsumptie was significant geassocieerd met een hogere concentratie van bilirubine. Of dit ook een effect zou kunnen hebben op oxidatieve stress en daaraan gerelateerde ziekten is nog onbekend.

## BILIRUBINE, EEN MARKER OF BESCHERMENDE FACTOR?

Het is ook mogelijk dat de gesuggereerde beschermende effecten van bilirubine op nierfunctie (voor een deel) te verklaren zijn door bijproducten die worden geproduceerd

tijdens de degradatie van hemoglobine (en bilirubine productie), te weten koolstofmonoxide en biliverdine (15,28). Experimentele studies hebben mogelijk beschermende effecten gevonden van koolstofmonoxide en biliverdine op de nier (14,29–31).

Een limitatie van onze studies is dat alleen totaal bilirubine is gemeten. Bilirubine bestaat in twee vormen; ongeconjugeerd (indirect) en geconjugeerd (direct) bilirubine. Het is van belang om onderscheid te maken tussen deze twee vormen van bilirubine. Enerzijds omdat de conjugatie van bilirubine de eigenschappen en effecten van bilirubine zou kunnen veranderen en daarmee de invloed op biologische processen. Anderzijds omdat de hoeveelheid geconjugeerd bilirubine een maat zou kunnen zijn voor de functionaliteit van de lever om andere metabolieten te conjugeren. Dergelijke metabolieten zijn afkomstig van cellulair catabolisme, medicatie, en vetoplosbare vitamines zoals vitamine D (32,33). Toegenomen conjugatie door de lever zou gepaard kunnen gaan met een ongewenste afbraak en excretie van stoffen en metabolieten met beschermende effecten, zoals bijvoorbeeld vitamine D. In andere woorden, als de conjugatie van bilirubine is afgenomen, zal niet alleen de conjugatie van bilirubine hoger zijn dan normaal, maar ook de concentratie van goede metabolieten zoals vitamine D, die daarmee mogelijk het beschermende effect van een verhoogd bilirubine zouden kunnen verklaren.

## UREUM

De lever en de nier zijn ook nauw verbonden als het gaat om eiwit metabolisme. Een van de functies van de lever is het omzetten van aminozuren, die afkomstig zijn uit eiwitten, naar ureum. Omdat de nieren de uitscheiding van ureum faciliteren, wordt ureum ook gebruikt als maat voor de nierfunctie. De 24h ureum excretie kan gebruikt worden als maat van de eiwitinname (34).

De optimalisatie van eiwitinname speelt een belangrijke rol in de behandeling van chronische nierschade. Van een hoge eiwitintake wordt gedacht dat het een risicofactor is voor een snellere achteruitgang van nierfunctie (35–38). Daarom adviseren huidige richtlijnen een lage eiwitinname (0.6 tot 0.8 g eiwit/kg per dag) aan patiënten met chronische nierschade (37,39,40). Omdat patiënten die dialyseren een hoog eiwit catabolisme hebben adviseren de richtlijnen aan deze patiënten juist een hoge eiwitinname (1.1 tot 1.3 g/eiwit/kg/dag) (41,42). Het is onbekend of de eiwitinname van niertransplantatiepatiënten nu juist hoog of laag moet zijn. Daarom onderzochten wij of de 24-uurs ureum excretie, als maat voor eiwitinname, geassocieerd was met transplantatiefalen en mortaliteit in een cohort van niertransplantatiepatiënten met een functionerend implantaat gedurende meer dan een jaar (**hoofdstuk 5**). Wij gebruikten hiervoor data van herhaalde 24-uurs urinecollecties die werden verzameld in het kader van de reguliere patiëntenzorg. In totaal werden er 940 niertransplantatiepatiënten onderzocht. In deze populatie was de optimale eiwitintake hoger dan wat wordt aanbevolen voor

patiënten met chronische nierschade (37,39,40), maar was vergelijkbaar met de hoeveelheid die wordt aanbevolen voor patiënten die dialyseren (40,43,44). Ureum excretie was niet geassocieerd met transplantatafvalen in de hele populatie, maar er was wel een inverse associatie met transplantatafvalen in niertransplantatiepatiënten met een body mass index (BMI) van minder dan 25 kg/m<sup>2</sup> en in niertransplantatiepatiënten met een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid van 45 mL per min per 1.73 m<sup>2</sup> of hoger. Ureum excretie was omgekeerd geassocieerd met mortaliteit, onafhankelijk van BMI en geschatte glomerulaire filtratiesnelheid. Op basis van deze resultaten concluderen wij dat een relatief hogere eiwitinname voordelig zou kunnen zijn voor niertransplantatiepatiënten.

Na niertransplantatie dragen het gebruik van immunosuppressiva en bijvoorbeeld episoden van rejections en infecties mogelijk bij aan een toegenomen eiwitverbruik bij niertransplantatiepatiënten (45). Wanneer de eiwitbehoefte niet voldoende wordt gecompenseerd met intake, kan dit leiden tot het 'protein energy wasting syndrome'. Dit syndroom is een risicofactor voor toegenomen inflammatie, oxidatieve stress, cardiovasculaire ziekte, en mortaliteit (46–49). Mogelijk wegen de onwenselijke effecten van een hoge eiwitinname (verslechtering van nierfunctie) niet op tegen de wenselijke effecten van een hoge eiwitinname (weefselherstel, spiermassa en betere voedingsstatus) in niertransplantatiepatiënten. Een kritische kanttekening bij onze studie is dat het wederom een observationele studie betreft. Causaliteit kan daarom wederom niet worden aangetoond. Tevens maakten wij geen onderscheid in de inname van plantaardige of dierlijke eiwitten. Het is goed mogelijk dat een hoge inname van plantaardige eiwitten beter is dan een hoge inname van dierlijke eiwitten. In toekomstige studies zou het daarom interessant zijn om te onderzoeken of er een verschil is in deze twee vormen van eiwitinname en de associaties met uitkomsten.

## **OBESITAS, DE LEVER, EN DE NIER**

De lever heeft niet alleen een effect op de nier, maar de nier en de lever kunnen ook een gezamenlijk slachtoffer zijn van factoren waaraan zij beiden worden blootgesteld. Obesitas zou zo'n factor kunnen zijn, omdat obesitas zowel het risico op een nierfunctiestoornis als op een leverfunctiestoornis vergroot (50,51). De definitie van obesitas is controversieel. Enkele studies hebben verrassende omgekeerde associaties gerapporteerd van BMI met mortaliteit in chronisch zieke patiënten (52–56). Verschillende verklaringen voor deze paradoxale associatie zijn gesuggereerd. Een van deze verklaringen was dat de studies onderhevig zouden kunnen zijn aan zogenaamde overlevingsbias. Een andere gesuggereerde verklaring is dat patiënten met een lage BMI een hoog risico hebben op het 'protein energy wasting' syndroom. Wij hypothetiseren dat een andere mogelijke verklaring zou kunnen zijn dat BMI een slechte maat is voor een hoge vetmassa. Theoretisch zou een hoog BMI ook veroorzaakt kunnen worden door een hoge spiermassa, wat vaak geassocieerd is met betere gezondheidsuitkomsten (57–59).



Een andere methode om de effecten van een hoge vetmassa te onderzoeken is door middel van het meten van accumulatie van vet in de lever. Een gezonde lever bevat nagenoeg geen vet, maar ongeveer 70% van de patiënten met obesitas heeft leververvetting (60–62). Wij hypothetiseren dat leververvetting sterker geassocieerd zou kunnen zijn met chronische nierschade dan BMI. Daarom onderzochten wij of alanine aminotransferase (ALT), een marker die veel gebruikt wordt om de mate van leververvetting te schatten, was geassocieerd met nierfunctie en mortaliteit in patiënten met type 2 diabetes (**hoofdstuk 6**).

In dit hoofdstuk onderzochten wij patiënten met type 2 diabetes die deelnamen aan de prospectieve ZODIAC studie. In totaal zijn er 1.187 patiënten geïncludeerd. De overgrote meerderheid van de patiënten had een ALT waarde binnen de normaalwaarde. Er was geen associatie van ALT met nierfunctie. Verder vonden we een inverse associatie van ALT met sterfte, in het bijzonder non-cardiovasculaire sterfte. Deze bevinding is in overeenstemming met meerdere studies in de algemene populatie die patiënten hebben geïncludeerd met een normale ALT concentratie (63–68). Net zoals in deze studies in de algemene populatie had het merendeel van de patiënten in de ZODIAC studie een ALT concentratie binnen de normale range. Onze bevindingen stonden in tegenstelling tot andere studies die met name ALT boven de normale range bestudeerden. Deze studies vonden juist bij een verhoogde ALT concentratie een hoger risico op (cardiovasculaire) mortaliteit (69,70). Mogelijk is de associatie tussen ALT en mortaliteit afhankelijk van de range waarin ALT bestudeerd wordt; wij speculeren daarom dat een lage ALT concentratie mogelijk meer een risicofactor is voor non-cardiovasculaire sterfte, terwijl een ALT boven de normale range mogelijk een risicofactor is voor cardiovasculaire sterfte.

Een verklaring voor het hogere risico op non-cardiovasculaire sterfte bij patiënten met een laag ALT zou kunnen zijn dat een lagere ALT een weerspiegeling is van minder functionele hepatocyten. Dit lagere aantal hepatocyten kan een gevolg zijn van 'hepatic ageing' (71,72). Daarnaast zou de bevinding in deze studie verklaard kunnen worden door een lagere spiermassa omdat ALT ook voor een deel in spierweefsel wordt geproduceerd.

Een andere manier om de slechte effecten van vetmassa beter in kaart te brengen is door niet alleen rekening te houden met BMI, maar ook met spiermassa. In een recente meta-analyse van Nicoletto et al. (54) werd geconcludeerd dat obesitas een risicofactor is voor transplantatiefalen of mortaliteit na niertransplantatie. Spiermassa is een belangrijk bestanddeel van BMI. Een hoge spiermassa is geassocieerd met betere gezondheidsuitkomsten (57,58). Wij onderzochten of spiermassa (gemeten als 24h excretie van kreatinine) een 'confounder' is in de associatie van BMI met transplantatiefalen en mortaliteit in niertransplantatiepatiënten (**hoofdstuk 7**). In totaal werden er 916 patiënten geïncludeerd. In de univariable analyse was BMI niet geassocieerd met transplantatiefalen. Deze associatie werd echter heel duidelijk zichtbaar na corrigeren voor spiermassa. Er was een vergelijkbaar effect van spiermassa op de associatie tussen BMI en mortaliteit. Gebaseerd op deze data leiden wij af dat BMI een betere maat wordt

voor obesitas als er rekening wordt gehouden met spiermassa en dat een te hoge vetmassa wel degelijk een risicofactor is voor transplantatiefalen en voortijdige sterfte na niertransplantatie. Deze resultaten benadrukken dat het erg belangrijk is om rekening te houden met de spiermassa na transplantatie. Behoud van spiermassa zou de uitkomsten na transplantatie voordelig kunnen beïnvloeden.

## CONCLUSIE EN TOEKOMSTIG ONDERZOEK

Gebaseerd op de bevindingen van het huidige proefschrift concluderen wij dat de leverfunctie binnen de normale range geassocieerd lijkt te zijn met het ontstaan en de prognose van chronische nierschade. In dit proefschrift beschrijven wij dat met name bilirubine mogelijk een beschermend effect heeft tegen chronische nierschade. Echter, het blijft de vraag of deze associatie causaal is. Zoals eerder genoemd zou een Mendelian Randomization studieopzet uitkomst kunnen bieden om te onderzoeken of de associatie tussen bilirubine en chronische nierschade causaal is. Als causaliteit niet kan worden aangetoond zou het interessant zijn om te onderzoeken of bilirubine een goede voorspeller is van chronische nierschade, en zo ja hoe goed. Het zou ook een interessante vraagstelling kunnen zijn of het beschermende effect van bilirubine te vinden is in het geconjugeerde of het ongeconjugeerde bilirubine.

Een ander aspect van de leverfunctie dat wij bestudeerd hebben is het eiwitmetabolisme. Wij vonden dat een hogere eiwitinname mogelijk beter zou zijn voor niertransplantatiepatiënten. Het zou interessant zijn om onze bevindingen te repliceren in een interventiestudie die de effecten van een lage en hoge eiwitinname na transplantatie zou bestuderen. Dan zou er ook meer duidelijkheid kunnen ontstaan over de optimale range en de beste bron van eiwitintake (plantaardig of dierlijk). Tot slot zou het interessant zijn om te onderzoeken wanneer het kritieke moment is dat er een interventie noodzakelijk is in het voedingspatroon of levensstijl om eiwitinname en spiermassa te optimaliseren na transplantatie.

## REFERENTIES

1. U.S. Renal Data System. USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 2013.
2. Dutch Kidney Foundation. Available at: <http://www.nierstichting.nl/nieren/onzenieren/feiten-en-cijfers>, 2014.
3. CKD Work Group. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1–150.

4. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999 Dec 2;341(23):1725–1730.
5. Aakhus S, Dahl K, Wideroe TE. Cardiovascular disease in stable renal transplant patients in Norway: morbidity and mortality during a 5-yr follow-up. *Clin Transplant* 2004 Oct;18(5):596–604.
6. Kasiske BL. Cardiovascular disease after renal transplantation. *Semin Nephrol* 2000 Mar;20(2):176–187.
7. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998 Nov;32:S112–9.
8. Cardenas A. Hepatorenal syndrome: a dreaded complication of end-stage liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005 Feb;100(2):460–467.
9. Vitek L. The role of bilirubin in diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases. *Front Pharmacol* 2012;3:55.
10. Abraham NG, Asija A, Drummond G, Peterson S. Heme oxygenase -1 gene therapy: recent advances and therapeutic applications. *Curr Gene Ther* 2007 Apr;7(2):89–108.
11. Abraham NG, Kappas A. Heme oxygenase and the cardiovascular-renal system. *Free Radic Biol Med* 2005 Jul 1;39(1):1–25.
12. Vitek L, Schwertner HA. The heme catabolic pathway and its protective effects on oxidative stress-mediated diseases. *Adv Clin Chem* 2007;43:1–57.
13. Morita T. Heme oxygenase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005 Sep;25(9):1786–1795.
14. Fujii M, Inoguchi T, Sasaki S, Maeda Y, Zheng J, Kobayashi K, et al. Bilirubin and biliverdin protect rodents against diabetic nephropathy by downregulating NAD(P)H oxidase. *Kidney Int* 2010 Aug 4.
15. Adin CA, Croker BP, Agarwal A. Protective effects of exogenous bilirubin on ischemia-reperfusion injury in the isolated, perfused rat kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005 Apr;288(4):F778–84.
16. Hull TD, Agarwal A. Bilirubin: a potential biomarker and therapeutic target for diabetic nephropathy. *Diabetes* 2014 Aug;63(8):2613–2616.
17. Kim J, Seok YM, Jung KJ, Park KM. Reactive oxygen species/oxidative stress contributes to progression of kidney fibrosis following transient ischemic injury in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009 Aug;297(2):F461–70.
18. Djamali A, Sadowski EA, Muehrer RJ, Reese S, Smavatkul C, Vidyasagar A, et al. BOLD-MRI assessment of intrarenal oxygenation and oxidative stress in patients with chronic kidney allograft dysfunction. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007 Feb;292(2):F513–22.
19. Raj DS, Lim G, Levi M, Qualls C, Jain SK. Advanced glycation end products and oxidative stress are increased in chronic allograft nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2004 Jan;43(1):154–160.
20. Albrecht EW, Stegeman CA, Tiebosch AT, Tegzess AM, van Goor H. Expression of inducible and endothelial nitric oxide synthases, formation of peroxynitrite and reactive oxygen species in human chronic renal transplant failure. *Am J Transplant* 2002 May;2(5):448–453.

21. Johansen CT, Hegele RA. Using Mendelian randomization to determine causative factors in cardiovascular disease. *J Intern Med* 2013 Jan;273(1):44–47.
22. Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2010 Jan 16;375(9710):181–183.
23. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med* 1993;44:121–131.
24. McArdle PF, Whitcomb BW, Tanner K, Mitchell BD, Shuldiner AR, Parsa A. Association between bilirubin and cardiovascular disease risk factors: using Mendelian randomization to assess causal inference. *BMC Cardiovasc Disord* 2012 Mar 14;12:16.
25. Stender S, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Grande P, Tybjaerg-Hansen A. Genetically elevated bilirubin and risk of ischaemic heart disease: three Mendelian randomization studies and a meta-analysis. *J Intern Med* 2013 Jan;273(1):59–68.
26. Kang SJ, Kim D, Park HE, Chung GE, Choi SH, Choi SY, et al. Elevated serum bilirubin levels are inversely associated with coronary artery atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2013 Oct;230(2):242–248.
27. Breimer LH, Wannamethee G, Ebrahim S, Shaper AG. Serum bilirubin and risk of ischemic heart disease in middle-aged British men. *Clin Chem* 1995 Oct;41(10):1504–1508.
28. Abraham NG, Cao J, Sacerdoti D, Li X, Drummond G. Heme oxygenase: the key to renal function regulation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009 Nov;297(5):F1137–52.
29. Wang L, Lee JY, Kwak JH, He Y, Kim SI, Choi ME. Protective effects of low-dose carbon monoxide against renal fibrosis induced by unilateral ureteral obstruction. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008 Mar;294(3):F508–17.
30. Nakao A, Faleo G, Nalesnik MA, Seda-Neto J, Kohmoto J, Murase N. Low-dose carbon monoxide inhibits progressive chronic allograft nephropathy and restores renal allograft function. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009 Jul;297(1):F19–26.
31. Nakao A, Neto JS, Kanno S, Stolz DB, Kimizuka K, Liu F, et al. Protection against ischemia/reperfusion injury in cardiac and renal transplantation with carbon monoxide, biliverdin and both. *Am J Transplant* 2005 Feb;5(2):282–291.
32. Tukey RH, Strassburg CP. Human UDP-glucuronosyltransferases: metabolism, expression, and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2000;40:581–616.
33. Wang Z, Wong T, Hashizume T, Dickmann LZ, Scian M, Koszewski NJ, et al. Human UGT1A4 and UGT1A3 conjugate 25-hydroxyvitamin D3: metabolite structure, kinetics, inducibility, and interindividual variability. *Endocrinology* 2014 Jun;155(6):2052–2063.
34. Maroni BJ, Steinman TI, Mitch WE. A method for estimating nitrogen intake of patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1985 Jan;27(1):58–65.
35. Brantsma AH, Atthobari J, Bakker SJ, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT. What predicts progression and regression of urinary albumin excretion in the nondiabetic population? *J Am Soc Nephrol* 2007 Feb;18(2):637–645.

36. Levey AS, Greene T, Beck GJ, Caggiula AW, Kusek JW, Hunsicker LG, et al. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol* 1999 Nov;10(11):2426–2439.
37. Fouque D, Pelletier S, Mafra D, Chauveau P. Nutrition and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011 Aug;80(4):348–357.
38. Chauveau P, Combe C, Rigalleau V, Vendrely B, Aparicio M. Restricted protein diet is associated with decrease in proteinuria: consequences on the progression of renal failure. *J Ren Nutr* 2007 Jul;17(4):250–257.
39. KDOQI. Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007 Feb;49(2 Suppl 2):S12–154.
40. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2000 Jun;35(6 Suppl 2):S1–140.
41. Shinaberger CS, Greenland S, Kopple JD, Van Wyck D, Mehrotra R, Kovesdy CP, et al. Is controlling phosphorus by decreasing dietary protein intake beneficial or harmful in persons with chronic kidney disease? *Am J Clin Nutr* 2008 Dec;88(6):1511–1518.
42. Fouque D, Pelletier S, Guebre-Egziabher F. Have recommended protein and phosphate intake recently changed in maintenance hemodialysis? *J Ren Nutr* 2011 Jan;21(1):35–38.
43. Kopple JD, National Kidney Foundation K/DOQI Work Group. The National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for dietary protein intake for chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001 Oct;38(4 Suppl 1):S68–73.
44. Fouque D, Vennegoor M, ter Wee P, Wanner C, Basci A, Canaud B, et al. EBPG guideline on nutrition. *Nephrol Dial Transplant* 2007 May;22 Suppl 2:ii45–87.
45. Molnar MZ, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Lindner A, Fornadi K, et al. Association of the malnutrition-inflammation score with clinical outcomes in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2011 Jul;58(1):101–108.
46. Keane WF, Collins AJ. Influence of co-morbidity on mortality and morbidity in patients treated with hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1994 Dec;24(6):1010–1018.
47. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999 May;55(5):1899–1911.
48. Stenvinkel P, Holmberg I, Heimbürger O, Diczfalusy U. A study of plasminogen as an index of oxidative stress in patients with chronic renal failure. Evidence of increased oxidative stress in malnourished patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998 Oct;13(10):2594–2600.
49. Owen WF, Jr, Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 1993 Sep 30;329(14):1001–1006.
50. Kwakernaak AJ, Toering TJ, Navis G. Body mass index and body fat distribution as renal risk factors: a focus on the role of renal haemodynamics. *Nephrol Dial Transplant* 2013 Nov;28 Suppl 4:iv42–9.

51. Pinto-Sietsma SJ, Navis G, Janssen WM, de Zeeuw D, Gans RO, de Jong PE, et al. A central body fat distribution is related to renal function impairment, even in lean subjects. *Am J Kidney Dis* 2003 Apr;41(4):733–741.
52. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004 Apr 21;43(8):1439–1444.
53. Marks WH, Florence LS, Chapman PH, Precht AF, Perkinson DT. Morbid obesity is not a contraindication to kidney transplantation. *Am J Surg* 2004 May;187(5):635–638.
54. Nicoletto BB, Fonseca NK, Manfro RC, Goncalves LF, Leitao CB, Souza GC. Effects of obesity on kidney transplantation outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 2014 Jul 27;98(2):167–176.
55. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003 Mar;63(3):793–808.
56. Brown RN, Mohsen A, Green D, Hoefield RA, Summers LK, Middleton RJ, et al. Body mass index has no effect on rate of progression of chronic kidney disease in non-diabetic subjects. *Nephrol Dial Transplant* 2012 Jul;27(7):2776–2780.
57. Oterdoom LH, Gansevoort RT, Schouten JP, de Jong PE, Gans RO, Bakker SJ. Urinary creatinine excretion, an indirect measure of muscle mass, is an independent predictor of cardiovascular disease and mortality in the general population. *Atherosclerosis* 2009 Dec;207(2):534–540.
58. Sinkeler SJ, Kwakernaak AJ, Bakker SJ, Shahinfar S, Esmatjes E, de Zeeuw D, et al. Creatinine excretion rate and mortality in type 2 diabetes and nephropathy. *Diabetes Care* 2013 Jun;36(6):1489–1494.
59. Oterdoom LH, van Ree RM, de Vries AP, Gansevoort RT, Schouten JP, van Son WJ, et al. Urinary creatinine excretion reflecting muscle mass is a predictor of mortality and graft loss in renal transplant recipients. *Transplantation* 2008 Aug 15;86(3):391–398.
60. Kotronen A, Westerbacka J, Bergholm R, Pietilainen KH, Yki-Jarvinen H. Liver fat in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Sep;92(9):3490–3497.
61. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005 Nov 15;143(10):722–728.
62. Kotronen A, Yki-Jarvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008 Jan;28(1):27–38.
63. Ruhl CE, Everhart JE. The Association of Low Serum Alanine Aminotransferase Activity With Mortality in the US Population. *Am J Epidemiol* 2013 Sep 26;178(12):1702–11.
64. Schooling CM, Kelvin EA, Jones HE. Alanine transaminase has opposite associations with death from diabetes and ischemic heart disease in NHANES III. *Ann Epidemiol* 2012 Nov;22(11):789–798.
65. Le Couteur DG, Blyth FM, Creasey HM, Handelsman DJ, Naganathan V, Sambrook PN, et al. The association of alanine transaminase with aging, frailty, and mortality. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010 Jul;65(7):712–717.

66. Elinav E, Ackerman Z, Maaravi Y, Ben-Dov IZ, Ein-Mor E, Stessman J. Low alanine aminotransferase activity in older people is associated with greater long-term mortality. *J Am Geriatr Soc* 2006 Nov;54(11):1719–1724.
67. Hovinen SM, Pitkala KH, Tilvis RS, Strandberg TE. Alanine aminotransferase activity and mortality in older people. *J Am Geriatr Soc* 2010 Jul;58(7):1399–1401.
68. Ford I, Mooijaart SP, Lloyd S, Murray HM, Westendorp RG, de Craen AJ, et al. The inverse relationship between alanine aminotransferase in the normal range and adverse cardiovascular and non-cardiovascular outcomes. *Int J Epidemiol* 2011 Dec;40(6):1530–1538.
69. Ioannou GN, Weiss NS, Boyko EJ, Mozaffarian D, Lee SP. Elevated serum alanine aminotransferase activity and calculated risk of coronary heart disease in the United States. *Hepatology* 2006 May;43(5):1145–1151.
70. Lee TH, Kim WR, Benson JT, Therneau TM, Melton LJ, 3rd. Serum aminotransferase activity and mortality risk in a United States community. *Hepatology* 2008 Mar;47(3):880–887.
71. Martin R, Fitzl G, Mozet C, Martin H, Welt K, Wieland E. Effect of age and hypoxia/reoxygenation on mRNA expression of antioxidative enzymes in rat liver and kidneys. *Exp Gerontol* 2002 Dec;37(12):1481–1487.
72. Castro Mdel R, Suarez E, Kraiselburd E, Isidro A, Paz J, Ferder L, et al. Aging increases mitochondrial DNA damage and oxidative stress in liver of rhesus monkeys. *Exp Gerontol* 2012 Jan;47(1):29–37.