

Literatuur

- 1 World Health Organization. Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: World Health Organization, 1999.
- 2 Brody S, Harris RP, Whitener L, Lux CKLJ, Sutton SF, Lohr KN. Screening for Gestational Diabetes Mellitus. Systematic Evidence Review, Number 26. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality, 2003.
- 3 National Collaborating Centre for Women's and Children's Health Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence (NICE). Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman. London: RCOG Press, 2003:96-9.
- 4 De Rooy L, Hawdon J. Nutritional factors that affect the postnatal metabolic adaptation of full-term and large-for-gestational-age infants. *Pediatrics* 2002;109:E42.
- 5 Diwakar KK, Sasidhar MV. Plasma glucose levels in term infants who are appropriate size for gestation and exclusively breast fed. *Arch Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87:F46-8.
- 6 Tuffnell DJ, West J, Walkinshaw SA. Treatments for gestational diabetes and impaired glucose tolerance in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD003395.
- 7 Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *New Engl J Med* 2005;24:2477-86.
- 8 HAPO Study Cooperative Research Group. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;78:69-77.
- 9 Landon MB, Thom E, Spong CY et al. A planned randomized clinical trial of treatment for mild gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11:226-31.
- 10 Harlass FE, Brady K, Read JA. Reproducibility of the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:564-8.
- 11 Catalano PM, Avallone DA, Drago NM, Amini SB. Reproducibility of the oral glucose tolerance test in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:874-81.
- 12 Jowett NI, Samanta AK, Burden AC. Screening for diabetes in pregnancy: Is a random blood glucose enough? *Diabet Med* 1987;4:160-3.
- 13 Stork AD, Kemperman H, Erkelens DW, Veneman TF. Comparison of the accuracy of the hemocue glucose analyzer with the Yellow Springs Instrument glucose oxidase analyzer, particularly in hypoglycemia. *Eur J Endocrinol* 2005;153:275-81.
- 14 Houweling ST, Kleefstra N, Van Ballegooie E, Miedema K, Rischen R, Heeg J. Diagnostiek van diabetes mellitus: beperkte plaats voor draagbare glucosemeters. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:694-7.
- 15 Bartha JL, Martinez-Del-Fresno P, Comino-Delgado R. Gestational diabetes mellitus diagnosed during early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:346-50.
- 16 Feig DS, Palda VA. Type 2 diabetes in pregnancy: a growing concern. *Lancet* 2002;359:1690-2.
- 17 College voor Zorgverzekeringen. Verloskundig Vademecum 2003. Dieren: College voor Zorgverzekeringen, 2003.
- 18 Peeters LLH. Richtlijn No 32. Diabetes mellitus en zwangerschap. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, 2007.
- 19 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes in pregnancy. In: Management of diabetes. A national clinical guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2001.
- 20 Duvekot JJ. Pregnancy and obesity: practical implications. *Eur Clinics Obstet Gynaecol* 2005;1:74-88.
- 21 Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G, Goudswaard AN, Uitewaald PJM, Van der Does FEE et al. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2: tweede herziening. *Huisarts Wet* 2006;49:137-152.
- 22 Bruijnzeels MA, Kumar B, Agyemang C, Stronks K. Diabetes Mellitus type II in immigrant groups in Western European countries: Norway, Netherlands and UK. In: Tellnes G. Urbanisation and health: New challenges to health promotion and prevention. Oslo: Oslo Academic Press, 2005.
- 23 Weijers RNM, Bekedam DJ, Smulders YM. Determinants of mild gestational hyperglycemia and gestational diabetes mellitus in a large Dutch multiethnic cohort. *Diabetes Care* 2002;25:72-7.

Beschouwing

Schatting van de nierfunctie met een formule

Een bijdrage aan bewustwording van het probleem van chronisch nierfalen

JC Verhave, JFM Wetzels, SJL Bakker, RT Gansevoort

Inleiding

De nier heeft veel functies, waaronder uitscheiding van afvalstoffen, water- en zouthomeostase, handhaving van het zuur-base-evenwicht en de productie van hormonen. In de dagelijkse praktijk verstaan we onder de nierfunctie de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR), een maat voor de hoeveelheid plasma die per tijdseenheid wordt gefiltreerd. Een verminderde GFR en/of eiwit in de urine zijn tekenen van chronische nierschade.

De afgelopen jaren krijgen patiënten met geringe nierschade meer aandacht, omdat duidelijk is geworden dat zelfs milde nier-

schade een verhoogd risico geeft op cardiovasculaire ziekten en mortaliteit.¹ Ook bestaat het risico op verdere achteruitgang van de nierfunctie. Daarom bevelen recente richtlijnen aan patiënten met een verminderde GFR (< 60 ml/min/1,73 m²) vroegtijdig en intensief te behandelen.² Hierdoor krijgt de verbetering van de GFR-schatting meer aandacht.

Gouden standaard

De gouden standaard om de nierfunctie te meten is de berekening van de klaring van een stof die ongehinderd in de glomeruli

wordt gefiltreerd en die niet in de niertubulus wordt teruggeresorbeerd of uitgescheiden. De klaring van een dergelijke stof is per definitie gelijk aan de GFR. De stof moet hiervoor de volgende eigenschappen hebben: kleinmoleculair, niet-eiwitgebonden, elektrisch neutraal en hij mag niet door de niertubuli worden geabsorbeerd of uitgescheiden. Voorbeelden van stoffen die aan deze eisen voldoen, zijn lichaamsvreemde stoffen als inuline en iothalamaat. GFR-metingen met deze stoffen zijn echter invasief, kostbaar en tijdrovend, en daarom niet geschikt voor de doorsnee patiëntenzorg.

Creatinine en creatinineklaring

Creatinine wordt in de dagelijkse praktijk gebruikt als endogene marker van de nierfunctie. Het grote voordeel is dat geen exogene toediening via een infuus nodig is. De stof is eenvoudig en goedkoop in plasma of serum en urine te meten. Creatinine is een spieraafbraakproduct dat vrijelijk glomerulair wordt gefiltreerd.

Samenvatting

Verhave JC, Wetzels JFM, Bakker SJL, Gansevoort RT. Schatting van de nierfunctie met een formule. Een bijdrage aan bewustwording van het probleem van chronisch nierfalen. *Huisarts Wet* 2007;50(2):54-7.

Patiënten met een verminderde nierfunctie (afgemeten aan een verminderde glomerulaire filtratiesnelheid = GFR) hebben een verhoogd risico op manifeste hart- en vaatziekten en nierinsufficiëntie. Recente richtlijnen onderstrepen het belang van vroegtijdige herkenning van een verminderde GFR omdat we voortschrijding van hart- en vaatziekten en nierinsufficiëntie tegenwoordig effectief tegen kunnen gaan met gerichte preventieve maatregelen.

In de dagelijkse praktijk wordt de plasmaconcentratie van creatinine (een afbraakproduct van spierweefsel) het meest gebruikt om de GFR te schatten. Deze concentratie hangt niet alleen af van de GFR, maar ook van de spiermassa. We kunnen de GFR schatten met speciale formules die het plasmacreatinine corrigeren voor determinanten van spiermassa, zoals geslacht, leeftijd, gewicht en ras. Naast de bekende Cockcroft-Gaultformule wordt de zogenoemde MDRD-formule steeds vaker gebruikt. Tegenwoordig rapporteren meer klinische laboratoria zowel het gemeten plasmacreatinine als de met deze formules 'geschatte' GFR. Een groot voordeel is dat nierfunctiestoornissen gemakkelijker, en daardoor mogelijk ook eerder worden herkend en onderkend. Het is van belang dat praktiserende artsen deze ontwikkeling kennen, maar ook weten welke beperkingen het gebruik van zo'n formule heeft.

TweeSteden ziekenhuis, Afdeling Interne geneeskunde, Dr Deelenlaan 5, 5042 AD Tilburg: dr. J.C. Verhave, aios; UMC St Radboud, Afdeling Nefrologie: prof. dr. J.F.M. Wetzels, hoogleraar; UMC Groningen, Afdeling Nefrologie: dr. S.J.L. Bakker, internist, dr. R.T. Gansevoort, nefroloog.

Correspondentie: j_c_verhave@yahoo.com

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

De Kern

- Schatting van de nierfunctie met de MDRD-formule vergemakkelijkt identificatie van een gestoorde nierfunctie en maakt een vroegere diagnose van nierfalen mogelijk.
- De GFR wordt doorgaans geschat met de Cockcroft-Gaultformule, maar tegenwoordig gebruiken laboratoria steeds vaker de MDRD-formule. Deze is niet afhankelijk van het lichaamsgewicht en daardoor minder gevoelig voor verstoorde verhoudingen tussen spiermassa en lichaamsgewicht.
- De clinicus moet voor de interpretatie van de geschatte GFR bekend zijn met de beperkingen ervan.

De endogene productie van creatinine wordt vooral bepaald door de spiermassa. De creatinineproductie is daarom mede afhankelijk van geslacht, leeftijd en lichaamsbouw. Daarnaast zien we actieve secretie van creatinine in de niertubuli, een proces dat kwantitatief belangrijker wordt naarmate de GFR afneemt. Hierdoor is het verband tussen GFR en plasmacreatinine beperkt. Dit wordt geïllustreerd in de *figuur*. Bij een aanzienlijk aantal personen blijken artsen de plasmacreatinineconcentratie nog als normaal te beschouwen, terwijl de nierfunctie (GFR) al beduidend afwijkt. Een milde nierfunctiestoornis kunnen we dus niet goed detecteren met alleen het plasmacreatinine.

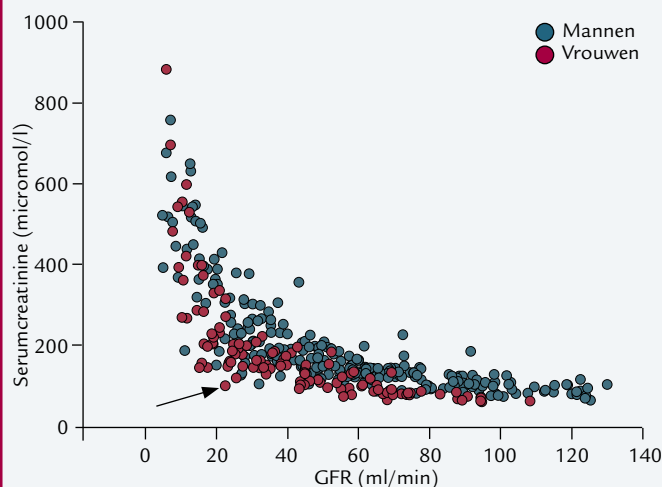
Het meten van de creatinineklaring geeft een betere inschatting van de GFR. Hiervoor zijn een plasmacreatinewaarde en de creatinine-uitscheiding in de 24-uursurine nodig. De creatinineklaring wordt als volgt berekend: $(U_{\text{creat}} * V) * 1000 / (P_{\text{creat}} * 1440)$, waarbij U_{creat} staat voor de urinecreatinineconcentratie in de urine (mmol/l), V voor het volume van de urine (ml/24 uur) en P_{creat} voor de plasmacreatinineconcentratie (μmol/l). De klaring wordt uitgedrukt in ml/min.

Voor een betrouwbare creatinineklaring moet de patiënt een goede uitleg krijgen en gemotiveerd zijn. Verkeerd verzamelde 24-uursurine zal namelijk resulteren in een foutief ingeschatte nierfunctie.³ Bovendien overschat de creatinineklaring de GFR vanwege de actieve tubulaire secretie van creatinine. Bij een normale GFR gaat dit tot ongeveer 15%. De tubulaire secretie wordt procentueel belangrijker bij afname van GFR en de overschatting van creatinineklaring neemt toe.⁴ De tubulaire secretie kan geremd worden door de toediening van geneesmiddelen als cimetidine of trimethoprim. Hierdoor stijgt het plasmacreatinine, terwijl de nierfunctie zelf niet veranderd is. Een voordeel van 24-uursurineverzameling is dat we een indruk krijgen van de urine-eiwituitscheiding, een additionele maat voor nierschade.

Met formules geschatte nierfunctie

GFR-meting met exogeen toegediende markerstoffen is niet eenvoudig en de bepaling van een 24-uurscreatinineklaring is belastend. Daarom gebruikt men in de klinische praktijk en in epidemiologische onderzoeken steeds vaker formules om de nierfunctie te schatten. In de literatuur zijn tientallen formules te vinden. Ze hebben gemeen dat ze corrigeren voor factoren die de spiermassa beïnvloeden, zoals geslacht, leeftijd, lichaamsbouw en ras.

Figuur Relatie serumcreatinine en GFR



De relatie tussen serumcreatinine en GFR (gemeten door klaring van constante infusie van ^{99m}Tc -DTPA) in 365 hypertensieve patiënten met een brede GFR-range. De pijl geeft een vrouw aan van 49 kg en 157 cm. Bij haar kan een serumcreatinine van $99\text{ }\mu\text{mol/l}$, die door veel artsen als volstrekt normaal wordt ervaren, een aanzienlijk beperkte nierfunctie inhouden (23 ml/min). (Gegevens A. Mimran, Montpellier)

Tot voor kort werd de Cockcroft-Gaultformule het meest gebruikt. Deze formule (zie tabel 1) werd in 1976 ontwikkeld in een onderzoek bij mannen waarin op basis van serumcreatinine, leeftijd en gewicht de creatinineklaring werd geschat met behulp van 24-uursurine.⁵ Vanwege de lagere spiermassa bij vrouwen werd een correctiefactor voor geslacht toegepast. De Cockcroft-Gault-formule (CG) geeft de klaring weer in ml/min. De formule schat de GFR te hoog in bij mensen met obesitas.⁶ Dit is natuurlijk altijd het geval wanneer de spiermassa naar verhouding sterker is afgenomen (bijvoorbeeld bij bedlegerige patiënten en patiënten met parese). Bij ouderen zien we daarentegen een onderschatting van de nierfunctie. Een andere belangrijke beperking is dat de CG-formule helemaal niet is ontwikkeld voor de GFR, maar voor schatting van de creatinineklaring. Daardoor wordt de GFR overschat. Dit effect wordt sterker bij afname van de GFR.

De CG-formule presteert dus het minst in situaties waarbij een nauwkeurige schatting van de GFR het belangrijkste is, namelijk bij een verminderde GFR.

Daarom was er behoefte aan een formule die een nauwkeurigere schatting van de GFR geeft. Levey et al. gebruikten de gegevens van de Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study.⁷ De MDRD-formule is ontwikkeld met als referentiepunt een GFR die is gemeten met de gouden standaard (in dit geval subcutane injectie van ^{125}I -iothalamaat). De oorspronkelijke MDRD-formules gebruikten zes variabelen, namelijk serumcreatinine, leeftijd, geslacht, ras, serumalbumine en serumureum. Inmiddels is een eenvoudigere formule ontwikkeld, waarmee de GFR wordt berekend op basis van het serumcreatinine als enige laboratoriumparameter (tabel 1).⁸

In vele onderzoeken zijn de nierfunctieformules in verschillende patiëntgroepen vergeleken.⁹ Over het algemeen geldt dat de MDRD-formule betrouwbaarder is bij een verminderde GFR. We zullen nierinsufficiëntie dus vaker identificeren als de MDRD-formule wordt gebruikt. Toepassing van de MDRD-formule voorkomt daarmee dat ouderen ten onrechte als nierinsufficiënt worden aangemerkt. Daarnaast geeft deze formule geen overschatting van de GFR bij obesitas. Een rekenvoorbeeld illustreert dat bij een adipose patiënte van 40 jaar, met een gewicht van 95 kg en een serumcreatinine van $100\text{ }\mu\text{mol/l}$, de parameter *gewicht* geen afspiegeling is van de spiermassa. De geschatte GFR is berekend via CG 100 ml/min en via MDRD $57\text{ ml/min/1,73 m}^2$. De kenmerken van de MDRD- en CG-formules staan in tabel 2. Deze tabel laat ook zien bij welke patiëntengroepen de nierfunctieformules niet geschikt zijn. Voor beide formules geldt dat ze minder betrouwbaar zijn als de spiermassa afwijkt voor de leeftijd en het geslacht. Dan heeft een 24-uurscreatinineklaring voordelen.

De MDRD-formule is ontwikkeld op basis van een creatininebepaling die het MDRD-laboratorium gebruikt. In de dagelijkse praktijk zien we grote onderlinge verschillen tussen laboratoria (tot wel 20%). Daarom moeten laboratoria die met de MDRD-formule werken de lokaal gebruikte creatininebepaling kalibreren op de standaard MDRD-creatininebepaling.¹⁰ Naar verwachting zal dit in Nederland weldra worden ingevoerd via de Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoriumdiagnostiek.

Tot slot is er een praktisch probleem van de MDRD-formule: voor de berekening moet het ras van de betrokken patiënt bekend zijn. De laboratoria geven de uitslag weer voor iemand van het Kaukasische ras. Voor een patiënt van het negroïde ras is een correctiefactor van 1,21 nodig. Voor andere patiënten, die noch tot het Kaukasische noch tot het negroïde ras behoren, is geen cor-

Abstract

Verhave JC, Wetzels JFM, Bakker SJL, Gansevoort RT. Estimating renal function using a formula: a contribution to awareness of the problem of chronic renal failure. Huisarts Wet 2007;50(2):54-7.

Impaired renal function is associated with an increased risk of cardiovascular disease and renal insufficiency. Recent guidelines advocate the importance of early recognition of impaired glomerular filtration rate (GFR). In daily practice determination of plasma creatinine provides an impression of GFR. Plasma creatinine, however, not only depends on GFR but also on muscle mass, and therefore on age, sex, body composition and race. Formulas to estimate GFR are based on plasma creatinine corrected for these parameters. The Cockcroft-Gault formula is nowadays frequently replaced by the MDRD formula. Many clinical laboratories have started to report GFR estimated using this formula. This increases the awareness of renal disease and may lead to earlier recognition of impaired renal function. It is important that practising physicians are informed about this development, and also that they have knowledge of the limitations accompanying the use of the GFR estimated by this formula.

Tabel 1 De meest gebruikte formules om de nierfunctie (GFR) te schatten

Cockcroft-Gaultformule (uitgedrukt in ml/min) $\frac{[(140 - \text{leeftijd (in jaren)}) \times \text{gewicht (in kg)}]}{0,81 \times (\text{serumcreatinine (in } \mu\text{mol/l)})} \times 0,85 \text{ indien vrouw}$
6-punts MDRD-formule (uitgedrukt in ml/min/1,73 m²) $170 \times (\text{serumcreatinine (in } \mu\text{mol/l)}) \times 0,0113^{-0,999} \times (\text{leeftijd (in jaren)})^{-0,176} \times (\text{serumureum (mmol/l)} \times 2,8)^{-0,170} \times (\text{serumalbumine (g/dl)})^{+0,318} \times (1,180 \text{ indien negroïde ras}) \times (0,762 \text{ indien vrouw})$
4-punts MDRD-formule (uitgedrukt in ml/min/1,73 m²) $186 \times (\text{serumcreatinine (in } \mu\text{mol/l)}) \times 0,0113^{-1,154} \times (\text{leeftijd (in jaren)})^{-0,203} \times (1,212 \text{ indien negroïde ras}) \times (0,742 \text{ indien vrouw})$

Tabel 2 Vergelijking van de Cockcroft-Gault- en MDRD-formule

	Cockcroft-Gault	MDRD
Referentiemethode	creatinineklaring	¹²⁵ I-iothalamaat-klaring
Eenheid	ml/min	ml/min/1,73 m ²
Vergt stabiele nierfunctie (dus niet geschikt voor patiënten met acute nierfunctieverlechtering)	ja	ja
Geschiktheid bij extremen in spiermassa (spieratrofie of bodybuilders)	niet geschikt	niet geschikt
Vraagt om recent gemeten gewicht	ja	nee
Invloed obesitas	overschatting GFR bij obesitas	nee
Invloed leeftijd	onderschatting bij ouderen	nee
Uitslag beïnvloed door remming creatininesecretie	ja	ja
Sterkere overschatting bij lage GFR	ja	nee
Geschikt voor kinderen (< 18 jaar)	nee	nee

rectiefactor bekend. Ons advies is om vooralsnog voor deze groep geen correctiefactor te gebruiken.

Conclusie

Al met al is het een goede zaak de MDRD-formule te gebruiken voor schatting van de GFR. De automatische rapportage van de uitslag door het laboratorium is praktisch en wenselijk. Hierdoor krijgt de nierfunctie meer aandacht en zal nierfalen in een vroeger stadium worden gediagnosticeerd. Daardoor zijn tijdig preventieve maatregelen mogelijk die de nieren beschermen tegen achteruitgang en kunnen geassocieerde metabole en cardiovasculaire problemen bestreden worden.

We moeten echter beseffen dat een geschatte GFR als laboratoriumuitslag slechts een eerste indruk van de nierfunctie geeft en dat aanvullende diagnostiek nodig is om de aard en de ernst te bepalen van de nierschade en de daarmee samenhangende metabole veranderingen.

Literatuur

- 1 Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
- 2 Ter Wee PM, Jorna AT. Behandeling van patiënten met chronische nierinsufficiëntie: richtlijn voor internisten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:719-24.
- 3 Coresh J, Toto RD, Kirk KA, Whelton PK, Massry S, Jones C, Agodoa L, Van Lente F. Creatinine clearance as a measure of GFR in screenees for the African-American Study of Kidney Disease and Hypertension pilot study. *Am J Kidney Dis* 1998;32:32-42.
- 4 Wetzels JF, Huysmans FT, Koene RA. Creatinine as a marker of glomerular filtration rate. *Neth J Med* 1988;33:144-53.
- 5 Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
- 6 Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. 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.
- 7 Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. 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.
- 8 Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. Simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine [abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(A0828).
- 9 Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2140-4.
- 10 Coresh J, Astor BC, McQuillan G, Kusek J, Greene T, Van Lente F, Levey AS. Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 2002;39:920-9.