

Dunkelt om uppskattad GFR

■ Anders Kallner framför [1] att kreatininets utsöndringshastighet är en surrogatvariabel för glomerulär filtrationshastighet (GFR). Detta är knappast korrekt. Vid stabil njurfunktion, oavsett nivå, är kreatininnivån i plasma konstant, och utsöndringshastigheten måste därför alltid matcha produktionshastigheten i musklerna (annars skulle kreatinin ackumuleras och plasmanivån följaktligen inte längre vara konstant). Utsöndringshastigheten förblir alltså densamma även om GFR förändras inom vida gränser. Om något är kreatininets utsöndringshastighet därför en surrogatvariabel för muskelmassa. Detta är inte det enda man kan invända mot i artikeln. Ett av artikelns huvudbudskap är att en ekvation som skattar GFR från ett kreatininvärde måste »neutralisera« den ökningen av kreatinin som sker med ökande ålder. Om jag förstått saken rätt innebär detta att ett e-GFR inte skulle reflektera den åldersbetingade nedgången i njurfunktionen; ett märkligt anspråk på en variabel som syftar till att uppskatta just njurfunktion!

Kallner visar i artikeln utifrån ett stort patientmaterial att förändringen med ålder för e-GFR är mer uttalad än motsvarande förändring för plasmakreatinin. Anledningen är förstås att äldre har mindre muskelmassa, varför ett givet kreatininvärde indikerar ett lägre GFR för en äldre individ. På vilket sätt är detta ägnat att förvåna?

MDRD-ekvationen liksom Lund-Malmö-ekvationen [2] konstruerades för att från ett kreatininvärde skatta GFR, med totalamatclearance respektive iohexolclearance som referens. Som sådant måste det givetvis reflektera även den åldersrelaterade sänkningen av GFR.



Kreatininets utsöndringshastighet är en surrogatvariabel för muskelmassa, inte för GFR.

Det är lättare att hålla med om att osäkerheten i ett kreatininresultat är numeriskt lägre än för ett e-GFR skattat ur detta, till exempel med MDRD-ekvationen. Men detta är också ett exempel på den klassiska jämförelsen mellan äpplen och päron. Eftersom kreatinin bestäms med det enda syftet att ge upplysning om GFR vore det väl mer rättvist att jämföra ett antal skattningar av GFR *utan* respektive *med* hjälp av MDRD-ekvationen? Osäkerheten ligger ju inte i kreatininmätningen i sig, inte heller i variablerna ålder och kön, som båda torde kunna skattas med godtycklig noggrannhet. Problemet ligger i att kreatinin, med sitt välkända beroende av muskelmassa, är svårtolkad i termer av njurfunktion, speciellt kreatinin hos kvinnor [3]. Den tolkningshjälp som MDRD och andra ekvationer erbjuder genom att väga in surrogatvariabler för muskelmassan, till exempel ålder och kön, är långtifrån perfekt men i genomsnitt bättre än en skattning utförd på »fri hand« [4].

Artikeln diskuterar också MDRD-ekvationens matematiska form. Eftersom ingående variabler har ojämna exponenter hävdas att resultatet måste betraktas som dimensionslöst. Detta är för mig obegripligt. Litteraturen vimlar av beräkningar baserade på multipel regression

och andra statistiska tekniker där resultatet logiskt kan tillskrivas en enhet trots olika manipulationer av ingående variabler. Kallner ger för övrigt själv ett utmärkt exempel, genom Du Bois' ekvation för beräkning av kroppsyta som begagnar sig av produkten av vikt och längd, var för sig upphöjda till ojämna exponenter. Är kroppsytan därmed dimensionslös? Vilken enhet bör resultatet ha om inte ytenheter? På samma sätt är det uppenbart att MDRD skattar den relativa filtrationshastigheten, i ml/min/1,73 m²!

Den verkliga GFR-mätning som i artikeln framhålls som enda framkomliga väg till upplysning om njurfunktionen syftar sannolikt på clearance av iohexol, eftersom direkt mätning av GFR inte är möjlig. De matematiska manipulationer som MDRD-ekvationen innebär är dock ett intet mot vad som krävs för att omvandla en iohexolkoncentration till en clearancesiffra (speciellt vid så kallad enpunktsbestämning [5]). Trots detta har vi inga betänkligheter mot att referera till resultatet som GFR, med adekvat enhet.

Med tiden kommer vi att

REPLIK:

Uppskattad GFR uppskattas inte!

■ Sten-Erik Bäck's inlägg är angeläget också i ljuset av de två artiklar som publicerats i Läkartidningen och som kritiskt anammar eGFR [1, 2]. Jag skriver inte [3] att S/P-kreatininkoncentrationen är en god surrogatstorhet för GFR utan att den är en dålig sådan. Clearance-begreppet innehåller en faktor som beskriver mängdflöde. Clear-

ance bör uppfattas som mängdflödet över ett membran i relation till koncentrationen på primärsidan [4] det vill säga membranets genomsläpplighet. Det fordras en högre koncentration på primärsidan för att »filtrera« tillräckligt med substans. Mängdflödet är avgörande i bedömningen av glomerulär filtration men ersätts i algo-

Sten-Erik Bäck

dr med sci,
kemiska laboratoriet,
Centralsjukhuset, Kristianstad
stenerik.back@skane.se

1. Kallner A. Uppskattad GFR – mer värde eller hägring?. Läkartidningen. 2009;106:40-3.
2. Björk J, Bäck SE, Sterner G, Carlsson J, Lindstrom V, Bakoush O, et al. Prediction of relative glomerular filtration rate in adults: new improved equations based on Swedish Caucasians and standardized plasma-creatinine assays. Scand J Clin Lab Invest. 2007; 67:678-95.
3. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Kidney Dis. 2003;41:1-12.
4. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002;39:S1-266.
5. Jacobsson L. A method for the calculation of renal clearance based on a single plasma sample. Clin Physiol. 1983;3:297-305.

ritmerna med ålder och kön, som i det korta perspektivet är konstanta! Utsöndringshastigheten motsvarar naturligtvis bildningen, annars vore vi snart kreatininstoder!

The Kidney Disease Outcome Quality Initiative anger en beslutsgräns för alla åldrar (18–70 år), och för båda könen. Den gäller endast om algoritmen »neutraliserar« de fysiologiska förloppen. Det gör den inte [5, 6]. Ändå vill man globalisera dess användning [7].

Jag ger Bäck rätt i att MDRD inte är dimensionslös, det vill säga har dimensionen 1. Emellertid, dimension i fysik och kemi är heltal (undantag finns i elektricitetsläran). Vi kan inte förstå den dimension som en dimensionsanalys av MDRD ger. En bättre lösning vore därför »arbiträr enhet«. eGFR är bara en kreatininkoncentration som genom en matematisk transformering givits ett numeriskt värde som påminner om GFR. Motsvarande gäller för övrigt också för omräkning av S/P-cystatin C till GFR!

Man kan inte överföra populationsgrundade resultat på individer utan att erhålla en okontrollerad osäkerhet, och det finns utifrån samma skäl anledning att varna för förslaget att uttrycka HbA_{1c} -koncentrationen i mmol glukos per liter [8]. Om MDRD-eGFR verkligen avspeglade individens normerade GFR – relativt är ett oklart begrepp – skul-

le individens aktuella GFR erhållas genom att multiplicera värdet med kroppsytan beräknad exempelvis enligt Du Bois. Men individen är bara beskriven i termer av ålder i MDRD! Därför blir det fel [3].

Kreatininkoncentration är ett dåligt diagnostikum men utmärkt för övervakning av njurfunktionen. Detta beror på den stora interindividuella men ringa intraindividuell variationen av koncentrationen i serum och plasma. Kreatininkoncentrationen blir inte en bättre markör genom att inverteras och multipliceras med några faktorer.

Omräkningar enligt denna typ av algoritmer ger inte något utöver primärstorheten. Algoritmer som baseras på fysiologiska förhållanden, till exempel clearance, anjongap,

har en annan legitimitet.

Klinikern missleds genom påståendet att det är GFR man mäter, klinikern missleds också genom att den beräknade storheten uttrycks som normerad GFR. I eGFR förloras information och introduceras en oförsvarlig

osäkerhet i klassificering av njurfunktionen.

Anders Kallner

docent, f d överläkare, avdelningen klinisk kemi, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
anders.kallner@ki.se

REFERENSER

1. Simonsson P. Nya svenska rekommendationer om njurdiagnostik Lär känna din patients GFR! Läkartidningen 2009;106(7):426-7.
2. Heimbürger O, Bárány P. Välj rätt metod för beräkning av njurfunktion. Frågeställningen avgör vilken metod som bör användas. Läkartidningen. 2009;106(7):420-2.
3. Kallner A. Uppskattad GFR – Mer värde eller hägring? Läkartidningen. 2009;106(1):40-3.
4. Kallner A, de Verdier C-H. The concept of clearance. Scand J Clin Lab Invest. 1982;42:473-5.
5. Kallner A, Khatami Z. Does eGFR improve the diagnostic capability of S-Creatinine concentration results? A retrospective population based study. Int J Med Sci. 2008; 5:9-17.
6. Kallner A, Khatami Z. How does the MDRD Study equation compare with serum creatinine in routine healthcare? Anatomy of MDRD-eGFR. Scand J Clin Lab Invest. 2008;68(Suppl 241):39-45.
7. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39:S1-266.
8. Sacks DB. Translating hemoglobin a1c into average blood glucose: Implications for clinical chemistry. Clin Chem 2008;54:1756-8.

Olof Wilander tillhör också forskningshistorien om mastceller

■ Professorerna Gunnar Pejler och Gunnar Nilsson har skrivit en trevlig artikel om mastceller i Läkartidningen 12/2009, sidorna 845-9. Till artikeln hör också en informativ faktaruta 2 med rubriken »Svensk forskningshistoria inom mastcellsområdet«. Det är nog ett namn som saknas där. Vem var det som visade att mastcellerna lagras och frisätter heparin?

Erik Jorpes renade heparin ur leverextrakt. Därav namnet. Hans vän och forskarkol-

lega Olof Wilander skrev 1938 en avhandling med rubriken »Studien über Heparin« tryckt i Skandinavisches Archiv für Physiologi, supplement 15. I avhandlingen visades det att heparin lagras i mastceller och frisätts (degranuleras) vid chock.

Olof Wilander blir varje år aktuell för de läkare som tillhör Läkarsällskapet genom Läkardagarna i Örebro, där står det på annonsbladet »Universitetssjukhuset Örebro, Wilandersalen«. Olof Wi-

lande startade och utvecklade ett av landets första laboratorier i klinisk kemi, blev professor, överläkare och styresman (motsvarar ungefär dagens sjukhusdirektör) på centrallasarettet i Örebro, så småningom regionsjukhuset och till slut universitetssjukhuset.

Erik Wilander

professor, överläkare, avdelningen för klinisk cytologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala
erik.wilander@akademiska.se