

Kreatinin als Bezugsgröße für Stoffkonzentrationen im Urin – Addendum zur Konversion von volumen- bzw. kreatininbezogenen Analyseergebnissen

Beurteilungswerte in biologischem Material

Keywords:

Kreatinin, Volumenbezug, Kreatininbezug, Umrechnungsfaktor, Parameter

M. Bader¹
T. Jäger¹
H. Drexler^{2,*}

A. Hartwig^{3,*}
MAK Commission^{4,*}

- ¹ BASF SE, Carl-Bosch-Str. 38, 67056 Ludwigshafen am Rhein, Deutschland
- ² Leiter der Arbeitsgruppe „Aufstellung von Grenzwerten in biologischem Material“, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Henkestr. 9–11, 91054 Erlangen, Deutschland
- ³ Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe, Deutschland
- ⁴ Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn, Deutschland

* E-Mail: H. Drexler (hans.drexler@fau.de), A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Citation Note:

Bader M, Jäger T, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission. Kreatinin als Bezugsgröße für Stoffkonzentrationen im Urin – Addendum zur Konversion von volumen- bzw. kreatininbezogenen Analyseergebnissen. Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf. 2020 Dez;5(4):Doc085. DOI: [10.34865/bbgeneralagt5_4ad](https://doi.org/10.34865/bbgeneralagt5_4ad)

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated creatinine as reference parameter for the concentration of substances in urine. The Commission has established factors for the conversion of volume-related into creatinine-adjusted results, and vice versa. A factor (multiplier) of 0.83 for the conversion of volume-related to creatinine-adjusted data was derived from studies with a balanced gender ratio. The standard factor for conversion of creatinine-adjusted to volume-related results is 1.2. In study groups with predominantly male test persons, the factor for conversion of volume-related to creatinine-adjusted values is 0.71, and 1.4 for converting creatinine-adjusted to volume-related values. In study groups with predominantly female test persons, the conversion factor is 1.0. From the results for spontaneous urine samples, the total excretion of the creatinine parameter cannot be directly extrapolated to a whole day. Calculations relating to 24-h urine samples are based on an average creatinine output of 1.3 g per day (range 1.0–1.6 g) or 20 mg/kg body weight (range 15–25 mg/kg body weight).

Manuskript abgeschlossen:
29 Jan 2019

Publikationsdatum:
21 Dez 2020

License: This article is distributed under the terms of the Creative Commons 4.0 International License. See license information at <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Einleitung

Die Kreatininkonzentration im Urin gehört neben dem Volumen, der Osmolalität, dem spezifischen Gewicht und der Ausscheidungsrate zu den am häufigsten verwendeten Bezugsgrößen zur Angabe von Stoffkonzentrationen bzw. -mengen im Urin. Während die Ausscheidungsrate als Teil der Clearance zu den zentralen Parametern der Toxikokinetik eines Stoffes zählt, werden die anderen Bezugsgrößen vor allem eingesetzt, um diuresebedingte unterschiedliche Verdünnungen von Spontanurinproben zu kompensieren (Bader und Ochsmann 2010; UBA 2005; Weihrauch et al. 2000).

Unter Normalbedingungen werden in den Glomeruli eines Erwachsenen ca. 125 ml Primärharn/min gebildet, der nahezu vollständig wieder rückresorbiert wird (ca. 60 % im proximalen Tubulus, ca. 20 % in der Henle'schen Schleife, ca. 20 % in den distalen Tubuli und Sammelröhren) (Heidenreich und Fülgraff 1993). Lediglich etwa 1 ml des Primärharns wird pro Minute in die Blase abgegeben, so dass die eliminierte Urinmenge pro Stunde etwa 50–60 ml beträgt. Das insgesamt pro Tag ausgeschiedene Urinvolumen liegt im Mittel bei etwa 1200–1500 ml, es wird jedoch erheblich von der aufgenommenen Flüssigkeitsmenge und anderen Einflussfaktoren modifiziert, z. B. durch Alter, Geschlecht, Medikamente, individuelle Physiologie (Weihrauch et al. 2000). An Hitze Arbeitsplätzen oder solchen mit begrenzter Möglichkeit zur Flüssigkeitszufuhr (z. B. längere Tätigkeiten in Schutzanzügen) lassen sich die zuvor genannten Durchschnittsangaben nur begrenzt anwenden.

Die Ausscheidung des Kreatinins im Urin hängt vor allem von der Muskelmasse der jeweiligen Person ab. Kreatinin ist ein Stoffwechselprodukt des Kreatinphosphats, das im Muskel zur Energiespeicherung verwendet wird. Daher ist die Kreatininmenge im Urin ebenso wie das Urinvolumen von individuellen Faktoren wie z. B. Alter, Geschlecht, Ernährung und Muskelmasse abhängig. Insbesondere bei Sport und nach Zufuhr hochdosierter Kreatinpräparate kann die Kreatininausscheidung im Urin ansteigen (z. B. Havenetidis und Bourdas 2003; Kachadorian und Johnson 1971; Kim et al. 2011), bei höheren Belastungen aber auch wieder abfallen (z. B. Kachadorian und Johnson 1971). Die durchschnittliche im Urin ausgeschiedene Kreatininmenge bei erwachsenen Personen im Alter von 30–60 Jahren beträgt pro Tag etwa 1,0–1,6 g (15–25 mg/kg Körpergewicht) (Weihrauch et al. 2000). Frauen weisen aufgrund der im Mittel geringeren Muskelmasse niedrigere Kreatininkonzentrationen im Urin auf (UBA 2007).

Die Kreatininausscheidung unterliegt keinen signifikanten Schwankungen im Tagesverlauf (Szadkowski et al. 1970). Daher bleiben der Plasmaspiegel und damit auch die absolute renale Filtration relativ konstant und die Kreatininkonzentration im Urin hängt direkt vom Volumen des Primär- und Sekundärharns ab: bei höherer Flüssigkeitszufuhr und Diurese sinkt die Kreatininkonzentration im Urin, bei Flüssigkeitsmangel und verminderter Diurese steigt die Kreatininkonzentration an. Ergebnisse von Studien, in denen Biomarker sowohl volumenbezogen als auch kreatininadjustiert ausgewertet wurden, zeigen, dass die Variabilität der Ausscheidung von Biomarkern durch Kreatininbezug vermindert werden kann (z. B. Will et al. 2007).

Mit dem Bezug zu Kreatinin sollen diuresebedingte Schwankungen der Konzentration im Urin ausgeglichen werden, so dass eine Über- oder Unterschätzung der inneren Belastung durch stark verdünnte oder stark konzentrierte Urinproben vermieden werden kann. Für die meisten Gefahrstoffe ist der Anteil der tubulären Rückresorption bezüglich der im Primärharn eliminierten Stoffmenge jedoch nicht genau bekannt. Der Kreatininbezug wird häufig empirisch festgelegt, insbesondere wenn der Biomarker mit dem Kreatinin korreliert (Bader et al. 2007; UBA 2005).

In Biomonitoring-Studien werden Biomarkerkonzentrationen im Urin meist volumenbezogen oder kreatininadjustiert angegeben. Damit lassen sich Ergebnisse unterschiedlicher Studien ohne eine Anpassung der Bezugsgrößen nicht direkt miteinander vergleichen. Für diesen Zweck ist ein allgemeiner Konversionsfaktor für die Umrechnung erforderlich, der nach Möglichkeit die Besonderheiten von Studiengruppen aus der Arbeitswelt berücksichtigt und damit zumindest einen näherungsweisen Vergleich von Studienergebnissen ermöglicht.

Studien zur Kreatininkonzentration im Urin

Untersuchungen zur Kreatininkonzentration in Urinproben in größeren Studienkollektiven aus der Allgemeinbevölkerung und Industrie wurden vom Umweltbundesamt (Becker et al. 2002), von Barr et al. (2005), Cocker et al. (2011) und Bader et al. (2013) publiziert (Tabelle 1).

Tab. 1 Kreatininkonzentrationen in ausgewählten Studienkollektiven

	Becker et al. (2002)	Barr et al. (2005)	Cocker et al. (2011)	Bader et al. (2013)
	Allgemeinbevölkerung	Allgemeinbevölkerung	Industriearbeiter	Industriearbeiter
	Deutschland	USA^{a)}	United Kingdom	Deutschland
Anzahl Proben (n)	4730	8150	49 506 (20 433) ^{g)}	6438
♂ (n)	2384	3820	39 610 (15 111) ^{g)}	6148
♀ (n)	2346	4330	3207 (1558) ^{g)}	290
k. A. (n)	–	–	6689 (3764) ^{g)}	–
Alter (Jahre)	18–69	6–> 70	16–70	16–79
Kreatinin ♂ [g/l]				
Mittelwert	1,69	1,44	1,47	1,46
Median	1,60	1,33	1,36	1,37
5.–95. Perzentil	0,70 ^{b)} –3,16	0,46 ^{e)} –2,49 ^{c)}	0,42–2,71	0,35–2,86
Bereich	0,70 ^{b)} –4,94	–	0,20 ^{d), e)} –3,51 ^{d), f)}	0,08–9,76
Kreatinin ♀ [g/l]				
Mittelwert	1,29	1,06	1,11	1,12
Median	1,13	0,92	1,00	1,00
5.–95. Perzentil	0,49 ^{b)} –2,66	0,25 ^{b)} –2,06 ^{c)}	0,23–2,38	0,17–2,67
Bereich	0,49 ^{b)} –5,00	–	0,12 ^{d), e)} –3,17 ^{d), f)}	0,08–3,81
Kreatinin alle [g/l]				
Mittelwert	1,49	1,25	1,36	1,45
Median	1,38	1,13	1,36	1,36
5.–95. Perzentil	0,57 ^{b)} –2,95	0,31 ^{b)} –2,30 ^{c)}	0,36–2,60	0,33–2,84
Bereich	0,57 ^{b)} –5,00	–	0,17 ^{d), e)} –3,39 ^{d), f)}	0,08–9,76

^{a)} nicht-lateinamerikanische Weiße; ^{b)} 10. Perzentil; ^{c)} 90. Perzentil; ^{d)} berechnet aus Originaldaten (mmol/l); ^{e)} 1. Perzentil; ^{f)} 99. Perzentil;

^{g)} Proben (Personen); k.A.: keine Angabe

Im Rahmen des dritten Umweltsurveys 1998 (GerES-III) wurden Urinproben von insgesamt 4630 Personen einer bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe untersucht (Becker et al. 2002, S. 218). Der Medianwert für das Gesamtkollektiv lag bei 1,38 g Kreatinin pro Liter Urin (Tabelle 1), wobei die Männer mit 1,60 g/l höhere Werte aufwiesen als die Frauen (1,13 g/l). In einer vergleichbaren Untersuchung im Rahmen des dritten National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-III) fanden Barr et al. (2005) für ein Studienkollektiv aus nicht-lateinamerikanischen Weißen („non-hispanic whites“) aus den USA einen gegenüber dem GerES-III-Kollektiv niedrigeren Gesamtmedian von 1,13 g Kreatinin/l Urin. Auch in diesem Fall lag der Median bei den Männern mit 1,33 g Kreatinin/l Urin über dem der Frauen (0,92 g Kreatinin/l Urin). Die höheren Ergebnisse des GerES-III-Kollektivs gegenüber dem NHANES-III-Kollektiv lassen sich durch die unterschiedlichen Probenahmezeiten erklären: während im GerES-III-Kollektiv Morgenurine untersucht wurden, erfolgte die Probenahme für das NHANES-III-Kollektiv ohne Vorgabe der Tageszeit. Morgenurinproben sind im Mittel konzentrierter als Nachmittags- oder Abendproben (Barr et al. 2005; Cocker et al. 2011).

In Urinproben, die im Rahmen arbeitsmedizinischer oder industriehygienischer Untersuchungen gesammelt wurden, fanden Cocker et al. (2011) und Bader et al. (2013) übereinstimmend Medianwerte von 1,36 g Kreatinin/l Urin für die betrachteten Gesamtkollektive. Die Medianwerte der Männer lagen mit 1,36 g Kreatinin/l (Cocker et al. 2011) bzw. 1,37 g Kreatinin/l (Bader et al. 2013) höher als bei den Frauen mit jeweils 1,00 g Kreatinin/l Urin. Die Probenahmen erfolgten in beiden Untersuchungen während eines Arbeitstages, in der Regel nach der Arbeitsschicht bzw. nach der Exposition und damit im Gesamtkollektiv zufällig über den Tag verteilt.

Bei der Betrachtung der vier Untersuchungen ist neben der Probenahmezeit auch das erheblich unterschiedliche Zahlenverhältnis der beiden Geschlechter in den Studienkollektiven zu berücksichtigen: in den bevölkerungsbezogenen Untersuchungen von Becker et al. (2002) und Barr et al. (2005) besteht annähernd eine Gleichverteilung entsprechend der Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung. In den Kollektiven von Cocker et al. (2011) und Bader et al. (2013) betrug der Anteil der Männer hingegen über 90 %.

Zusammenfassung und Empfehlung

Aus den zuvor beschriebenen Untersuchungen mit ausgeglichenem Geschlechterverhältnis lässt sich ein medianer Kreatiningehalt von 1,2 g/l Urin und damit ein

Konversionsfaktor (Multiplikator) von 0,83

für die Umrechnung von volumenbezogenen in kreatininbezogene Daten ableiten. Dies gilt insbesondere für Berechnungen zur Ableitung von Biologischen Arbeitsstoff-Toleranzwerten (BAT-Werte). Für den umgekehrten Fall beträgt der Konversionsfaktor 1,2.

Im Fall von Studienkollektiven mit überwiegend männlichen Probanden betragen die Konversionsfaktoren 0,71 (Umrechnung Volumenbezug zu Kreatininbezug) bzw. 1,4 (Umrechnung Kreatininbezug zu Volumenbezug), bei überwiegend weiblichen Studienkollektiven beträgt der Konversionsfaktor 1,0.

Aus den Ergebnissen für Spontanurinproben, die in der Regel nachmittags im Anschluss an eine Arbeitsschicht gesammelt wurden, lässt sich die Gesamtausscheidung von Kreatinin nicht auf einen ganzen Tag extrapolieren. Für Berechnungen mit Bezug zu 24-h-Urinproben wird eine durchschnittliche Kreatininmenge von 1,3 g (Bereich 1,0–1,6 g) bzw. 20 mg/kg Körpergewicht (Bereich 15–25 mg/kg Körpergewicht) zugrunde gelegt (Wallach 1986; Weihrauch et al. 2000).

Literatur

- Bader M, Messerer P, Will W (2013) Urinary creatinine concentrations in an industrial workforce and comparison with reference values of the general population. *Int Arch Occup Environ Health* 86: 673–680. DOI: [10.1007/s00420-012-0802-4](https://doi.org/10.1007/s00420-012-0802-4)
- Bader M, Ochsmann E (2010) Addendum zu Kreatinin als Bezugsgröße für Stoffkonzentrationen im Urin. In: Drexler H, Hartwig A (Hrsg) *Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR)*, 17. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.bbgeneral05d0017](https://doi.org/10.1002/3527600418.bbgeneral05d0017)
- Bader M, Wrbitzky R, Blaszkewicz M, van Thriel C (2007) Human experimental exposure study on the uptake and urinary elimination of N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) during simulated workplace conditions. *Arch Toxicol* 81: 335–346. DOI: [10.1007/s00204-006-0161-6](https://doi.org/10.1007/s00204-006-0161-6)
- Barr DB, Wilder LC, Caudill SP, Gonzalez AJ, Needham LL, Pirkle JL (2005) Urinary creatinine concentrations in the U.S. population: implications for urinary biologic monitoring measurements. *Environ Health Perspect* 113: 192–200. DOI: [10.1289/ehp.7337](https://doi.org/10.1289/ehp.7337)
- Becker K, Kaus S, Krause C, Lepom P, Schulz C, Seiwert M, Seifert B (2002) *Umwelt-Survey 1998, Band III: Human-Biomonitoring. Stoffgehalte in Blut und Urin der Bevölkerung in Deutschland. WaBoLu-Hefte 1/02.* Umweltbundesamt, Berlin. <https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/publikation/long/2104.pdf>, abgerufen am 30 Sep 2020
- Cocker J, Mason HJ, Warren ND, Cotton RJ (2011) Creatinine adjustment of biological monitoring results. *Occup Med* 61: 349–353. DOI: [10.1093/occmed/kqr084](https://doi.org/10.1093/occmed/kqr084)

- Havenetidis K, Bourdas D (2003) Creatine supplementation: effects on urinary excretion and anaerobic performance. *J Sports Med Phys Fitness* 43: 347–355
- Heidenreich O, Fülgraff G (1993) Therapeutische Beeinflussung der Elektrolyt- und Wasserausscheidung der Niere. In: Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K (Hrsg) *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. B.I. Wissenschaftsverlag, Mannheim, 424–436
- Kachadorian WA, Johnson RE (1971) The effect of exercise on some clinical measures of renal function. *Am Heart J* 82: 278–280. DOI: [10.1016/0002-8703\(71\)90278-x](https://doi.org/10.1016/0002-8703(71)90278-x)
- Kim H, Lee S, Choue R (2011) Metabolic responses to high protein diet in Korean elite bodybuilders with high-intensity resistance exercise. *J Int Soc Sports Nutr* 8: 10. DOI: [10.1186/1550-2783-8-10](https://doi.org/10.1186/1550-2783-8-10)
- Szadkowski D, Jörgensen A, Essing H-G, Schaller K-H (1970) Die Kreatinineliminationsrate als Bezugsgröße für Analysen aus Harnproben. I. Einfluß der Harntagesmenge und des circadianen Rhythmus auf die Kreatininausscheidung. *Z Klin Chem Klin Biochem* 8: 529–533
- UBA (Umweltbundesamt) (2005) Normierung von Stoffgehalten im Urin – Kreatinin. Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 48: 616–618. DOI: [10.1007/s00103-005-1029-2](https://doi.org/10.1007/s00103-005-1029-2)
- UBA (Umweltbundesamt) (2007) Ableitung von Human-Biomonitoring-(HBM-)Werten auf der Basis tolerabler Aufnahmemengen – Teil II: Grundlagen und Ableitungsweg. Stellungnahme der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50: 251–254. DOI: [10.1007/s00103-007-0146-5](https://doi.org/10.1007/s00103-007-0146-5)
- Wallach J (1986) *Interpretation of diagnostic tests: a synopsis of laboratory medicine*, 4. Aufl. Little Brown, Boston, MA
- Weihrauch M, Schulze B, Schaller KH, Lehnert G (2000) Kreatinin als Bezugsgröße für Stoffkonzentrationen im Urin. In: Lehnert G, Greim H (Hrsg) *Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA)*, 9. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.bbgeneral05d0009](https://doi.org/10.1002/3527600418.bbgeneral05d0009)
- Will W, Pallapies D, Ott MG (2007) Biomonitoring bei Quecksilber-Exposition – Volumenbezug oder Kreatininkorrektur von Urinwerten. In: Letzel S, Löffler KI, Seitz C (Hrsg) *47. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM), Dokumentationsband*. Gentner, Stuttgart, 520–521