

Σύγκριση έξι ραδιονουκλιδικών και μη μεθόδων μέτρησης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

**Ανδρέας Φωτόπουλος¹,
Τζιχάντ Αλ-Μπουχαράλι¹,
Σπυρίδων Τσιούρης¹,
Αφροδίτη Κατοσράκη²,
Αθανάσιος Παπαδόπουλος¹,
Μαρία Τσιρώνη¹
Ιωάννα Θεοδώρου³,**

1. Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής, Παν/κό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων
2. Στατιστική Υπηρεσία, Παν/κό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων
3. Νεφρολογική Κλινική, Παν/κό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Λέξεις ευρετηρίου: Νεφρική ανεπάρκεια – GFR με κάθαρση κρεατινίνης – GFR με κάθαρση ινουλίνης – ^{99m}Tc-DTPA – Υπολειπόμενος όγκος ούρων

Διεύθυνση αλληλογραφίας:

Ανδρέας Φωτόπουλος
Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής,
Παν/κό Γενικό Νοσοκομείο
Ιωαννίνων,
Τ.Θ.1315, 451 10 Ιωάννινα
Τηλ: 26510 99379,
E-mail: nuclearmed@uhi.gr

Υποβλήθηκε:

3 Φεβρουαρίου 2006

Εγκρίθηκε τροποποιημένη:

4 Απριλίου 2006

Περίληψη

Ο υπολογισμός του σταδίου της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας έχει ιδιαίτερη προγνωστική και θεραπευτική σημασία και επειδή δε βρήκαμε εργασίες που να αξιολογούν ταυτόχρονα έξι ραδιονουκλιδικές ή μη μεθόδους, σχεδιάσαμε την παρούσα εργασία. Μελετήθηκαν 82 ασθενείς, 31 γυναίκες ηλικίας από 18 ως 73 έτη (μέση ηλικία 46 έτη) και 51 άνδρες ηλικίας από 20 ως 77 έτη (μέση ηλικία 48 έτη). Οι ασθενείς που μελετήθηκαν είχαν είτε φυσιολογική νεφρική λειτουργία, είτε ήπια έως σοβαρού βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (μέση τιμή κρεατινίνης ορού $2,7 \pm 2,2$ mg/dl). Προσδιορίστηκε ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης (glomerular filtration rate - GFR) με τις εξής μεθόδους: α) Κάθαρση της ινουλίνης, β) Μέθοδος της καμπύλης της απομάκρυνσης από το πλάσμα του ^{99m}Tc-DTPA (plasma), γ) Μέθοδος του τύπου UV/P [DTPA(-)], χωρίς διόρθωση ως προς τον εναπομείναντα όγκο ούρων στην ουροδόχο κύστη και δ) Μέθοδος του τύπου UV/P διορθωμένου ως προς τον εναπομείναντα όγκο ούρων στην ουροδόχο κύστη [DTPA(+)] ε) Με την κάθαρση της κρεατινίνης με την εφαρμογή του τύπου των Cockcroft-Gault, στ) Με την κάθαρση της κρεατινίνης με την εφαρμογή του τύπου της συλλογής των ούρων 24 h. Τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν στο σύνολο των ασθενών. Επίσης μελετήθηκε η επίδραση της ηλικίας, του φύλου, του αιτίου της νεφρικής νόσου και ο υπολειμματικός όγκος ούρων στη διαμόρφωση των αποτελεσμάτων. Δεκαπέντε ασθενείς υποβλήθηκαν σε επανάληψη όλων των μετρήσεων σε 19-21 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα της μελέτης έχουν ως εξής: Σε υποομάδα 13 ασθενών, που η αξιολόγηση του GFR έγινε με όλες τις ραδιονουκλιδικές μεθόδους, συγκρίθηκαν τα αποτελέσματά τους με τη μέθοδο της ινουλίνης. Την καλύτερη θετική συσχέτιση με τη μέθοδο της ινουλίνης είχε η μέθοδος [DTPA(+)] ($r=0,996$) που καθορίστηκε ως η μέθοδος αναφοράς της μελέτης. Όλες οι ραδιονουκλιδικές μέθοδοι που εφαρμόστηκαν στο σύνολο των ασθενών είχαν ταυτόσημα αποτελέσματα μεταξύ τους ($r=0,98, 0,96$), ενώ οι μη ραδιονουκλιδικές μέθοδοι υπερεκτιμούσαν τη νεφρική λειτουργία ($r=0,91, 0,79$). Η ηλικία και το φύλο των ασθενών δεν είχαν καμία επίδραση στα αποτελέσματα. Οι συσχετισμοί αυτοί παρατηρήθηκαν τόσο στους ασθενείς με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή σπειραματονεφρίτιδα, όσο και με διαβητική νεφροπάθεια και με κληρονομικά νεφρικά νοσήματα, σε αντίθεση με τους ασθενείς με αγνώστου αιτιολογίας νεφρική νόσο, όπου όλες οι μέθοδοι ραδιονουκλιδικές ή μη είχαν ταυτόσημα αποτελέσματα. Η μέθοδος του τύπου UV/P [DTPA(-)] είναι εύκολα εφαρμόσιμη, ωστόσο στους ηλικιωμένους άνδρες, εάν δε συνυπολογισθεί ο υπολειμματικός όγκος των ούρων στην ουροδόχο κύστη, μπορεί τα αποτελέσματα να μην είναι αξιόπιστα. Η μέθοδος του τύπου UV/P διορθωμένου ως προς τον εναπομείναντα όγκο των ούρων στην ουροδόχο κύστη [DTPA(+)] είναι αξιόπιστη για την εκτίμηση ήπιας έως σοβαρού βαθμού έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας. Ο επαναληπτικός προσδιορισμός του GFR σε διάστημα 19-21 εβδομάδων, με τις ραδιονουκλιδικές μεθόδους DTPA(+), DTPA(-) και ^{99m}Tc-DTPA plasma είχε καλή επαναληψιμότητα ($r=0,97, 0,96, 0,87$) συγκριτικά με την εφαρμογή του τύπου της κάθαρσης της κρεατινίνης με τη συλλογή των ούρων 24 h ($r=0,83$).

Hell J Nucl Med 2006; 9(2): 133-140

Εισαγωγή

Η ακριβής εκτίμηση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης (glomerular filtration rate - GFR) χρησιμοποιείται από τους κλινικούς ιατρούς αφενός για τη σταδιοποίηση της νεφρικής λειτουργίας και αφετέρου ως δείκτης παρακολούθησης της εξέλιξης των νεφρικών νοσημάτων [1]. Οι κλασικές μέθοδοι υπολογισμού του GFR με τη χρησιμοποίηση τόσο της κρεατινίνης του ορού, όσο και με την κάθαρση της κρεατινίνης, συχνά δίνουν εσφαλμένα αποτελέσματα και δεν καθορίζουν με ακρίβεια το βαθμό της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο [2,3]. Ενίοτε, όπως σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ), χρειάζεται να εφαρμοσθούν ακριβείς μέθοδοι αξιολόγησης του GFR, διότι η θεραπευτική παρέμβαση μπορεί να τροποποιήσει την εξέλιξη της νόσου ή να εντάξει τους ασθενείς αυτούς σε εξωνεφρική κάθαρση. Αναφέρονται στη βιβλιογραφία πολλές μελέτες

υπολογισμού του GFR σε ασθενείς με ΧΝΑ σε αρχικό [4] ή σε προχωρημένο στάδιο της νόσου [5,6]. Ταυτόχρονη μελέτη πολλών ραδιοουκλιδικών και μη μεθόδων σε ασθενείς με αρχόμενη ή και μετρίου ως σοβαρού βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας δε βρήκαμε στην προσιτή σε εμάς διεθνή βιβλιογραφία. Ιδιαίτερα μελετήθηκε η πιθανή επίδραση της ηλικίας, του φύλου, του αίτιου της νεφρικής ανεπάρκειας, καθώς και του σταδίου αυτής, της παχυσαρκίας και του υπολειμματικού όγκου των ούρων, ως και η επαναληψιμότητα των αποτελεσμάτων σε συνάρτηση με την κλινική εφαρμογή τους.

Ασθενείς και μέθοδοι

Μελετήθηκαν 82 ενήλικες ασθενείς, 51 άνδρες (62,1%) και 31 γυναίκες (37,9%) με μέση ηλικία 47 έτη (εύρος ηλικίας 18-77 έτη). Όλοι οι ασθενείς μετά από την ενημέρωσή τους έδωσαν τη γραπτή συγκατάθεσή τους για τη μελέτη. Η μελέτη αυτή έγινε αποδεκτή από την Επιστημονική Επιτροπή του Περιφερειακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Οι 63 ασθενείς ήταν ενήλικες (εύρος ηλικίας 18 έως ≤64 έτη) και 19 ασθενείς υπερήλικες (≥65 έτη). Όλοι οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε 4 Ομάδες (Α, Β, Γ, Δ) ανάλογα με το αίτιο της νεφρικής νόσου και 5 άτομα αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου (Ε) Πίνακας 1. Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στατιστικά σημαντική στην κατανομή των φύλων σε όλες τις ομάδες.

Πίνακας 1. Περιγραφή των πέντε Ομάδων των ασθενών

Ομάδα	No	%
A Άγνωστη αιτία ΧΝΑ	28	38,4
B Σπειραματονεφρίτιδες (ιδιοπαθείς-δευτεροπαθείς)	13	17,8
Γ Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2	13	17,8
Δ Κληρονομικά νεφρικά νοσήματα	14	19,2
Ε Ομάδα ελέγχου	5	6,8

Οι ασθενείς είχαν ποικίλου βαθμού επίπεδα νεφρικής λειτουργίας με μέση τιμή κρεατινίνης ορού νηστείας 2,7 mg/dl (εύρος 0,7-10,8 mg/dl). Σύμφωνα με τα επίπεδα της κρεατινίνης του ορού οι ασθενείς μας χωρίστηκαν σε τρεις Ομάδες (1, 2, 3), όπως φαίνεται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2. Κατανομή των ασθενών ανάλογα με τα στάδια βαρύτητας της ΧΝΑ

Ομάδα	Στάδιο ΧΝΑ	Ασθενείς (N)	%
1	1-2	31	37,8
2	3-4	37	45,1
3	5	14	17,1

Σε 15 ασθενείς (N=15) έγινε επαναληπτικός προσδιορισμός του GFR σε διάστημα 19-21 εβδομάδων. Η μέση τιμή της κρεατινίνης του ορού επί νηστείας στην υποομάδα των ασθενών αυτών κατά την αρχική και την επαναληπτική δοκιμασία ήταν 3,16 και 3,31 (mg/dl) αντίστοιχα (P=NS).

Επίσης εκτιμήθηκε η παχυσαρκία με το δείκτη μάζας σώματος [body mass index (BMI)= βάρος σώματος (kg) / ύψος² (m²)], ορίζοντας ως φυσιολογικά όρια του δείκτη BMI≤25 και παθο-

λογικά όρια BMI >25. Εκ των ασθενών οι 38 είχαν BMI≤25 (29 άνδρες/9 γυναίκες) και 43 ασθενείς είχαν BMI >25 (21 άνδρες/22 γυναίκες).

Μέθοδοι εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας: α) Κάθαρση της ινουλίνης, β) Μέθοδο της καμπύλης της απομάκρυνσης από το πλάσμα του ^{99m}Tc-DTPA (plasma), γ) Μέθοδο του τύπου UV/P [DTPA(-)], χωρίς διόρθωση ως προς τον εναπομείναντα όγκο ούρων στην ουροδόχο κύστη και δ) Μέθοδο του τύπου UV/P διορθωμένου ως προς τον εναπομείναντα όγκο ούρων στην ουροδόχο κύστη [DTPA(+)] ε) Με την κάθαρση της κρεατινίνης με την εφαρμογή του τύπου των Cockcroft-Gault, στ) Με την κάθαρση της κρεατινίνης με την εφαρμογή του τύπου της συλλογής των ούρων 24 h.

Στατιστική ανάλυση: Οι ποσοτικές παράμετροι δίνονται ως μέσες τιμές και τυπική απόκλιση (M±SD). Οι συσχετίσεις μεταξύ των ποσοτικών παραμέτρων έγιναν με την Spearman correlation. Το κατώτερο όριο στατιστικής σημαντικότητας σε όλες τις στατιστικές αναλύσεις ήταν 0,05.

Η διαδικασία μελέτης των ασθενών

Μετά από ολονύκτια νηστεία, ο ασθενής προσερχόταν στο τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής του ΠΓΝ Ιωαννίνων. Γινόταν τοποθέτηση φλεβοκαθετήρα και αιμοληψία πρωινού δείγματος αίματος για τον προσδιορισμό της κρεατινίνης του ορού. Παράλληλα καταγράφονταν το σωματικό βάρος, η ηλικία, το φύλο του ασθενούς και το αίτιο της ΧΝΑ. Σε διάστημα μισής ώρας πριν από τη δοκιμασία, ο ασθενής ελάμβανε από το στόμα 600 ml νερού και εγχέονταν ορός γλυκόζης 5% (500 ml) με ρυθμό έγχυσης 125 ml/h. Στη συνέχεια ο ασθενής άδειασε την ουροδόχο κύστη και ακολουθούσε η ενδοφλέβια χορήγηση του technetium-99m diethylene triamine penta-acetic acid (^{99m}Tc-DTPA). Ο χρόνος της έγχυσης θεωρούνταν ως χρόνος έναρξης της δοκιμασίας. Προηγουμένως είχαν ετοιμαστεί δύο σύριγγες που περιείχαν 37 MBq ^{99m}Tc-DTPA. Η μία σύριγγα χρησίμευε ως standard μέτρησης και η δεύτερη σύριγγα για την ενδοφλέβια χορήγηση του ραδιοφαρμάκου στον ασθενή. Οι σύριγγες ζυγίζονταν σε ζυγαριά ακριβείας πριν και μετά τη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου στον ασθενή ή την παρασκευή του standard διαλύματος. Για τον υπολογισμό της πειραματικής δόσης πραγματοποιούνταν αιμοληψίες των 8 ml σε φιαλίδια που περιείχαν ηπαρίνη στις 2, 3 και 4 ώρες μετά την έγχυση και στα αντίστοιχα χρονικά διαστήματα γινόταν συλλογή των ούρων. Δείγματα αίματος, ούρων και standard διαλύματος εις διπλούν μετρούνταν σε μετρητή τύπου φρεατίου γ-ακτινοβολίας με κρύσταλλο ΙΙ, 5400 της εταιρείας Packard, USA, 12 ανικνευτών με διαστάσεις κρυστάλλου 1\8×1½ ιντσών.

Υπολογισμός του εναπομείναντα όγκου ούρων στην ουροδόχο κύστη

Ο ασθενής κατά την εξέταση ήταν σε ύπια θέση με την γ-κάμερα πάνω από την περιοχή της ουροδόχου κύστης και των μπρών, όπου καταγραφόταν η ραδιενέργεια για 1 min πριν από την ούρηση. Στη συνέχεια ο ασθενής ουρούσε σε ογκομετρικό δοχείο και ο όγκος των ούρων καταγράφονταν σε ml. Μετά την ούρηση η μέτρηση της ραδιενέργειας πάνω από την ουροδόχο κύστη προέκυπε από την αφαίρεση της μέτρησης της ραδι-

νέργειας του μηρού από την αρχική μέτρηση της ραδιενέργειας της ουροδόχου κύστης. Ο υπολογισμός του εναπομείναντα όγκου ούρων στην ουροδόχο κύστη γινόταν με βάση τον τύπο:

$$\text{Εναπομείνας όγκος ούρων} = \frac{V_v \times P_2}{P_1 - P_2}$$

όπου V_v = όγκος αποβαλλομένων ούρων, P_1 = η ραδιενέργεια πάνω από την ουροδόχο κύστη πριν την ούρηση, P_2 = η ραδιενέργεια πάνω από την ουροδόχο κύστη μετά την ούρηση.

α) Υπολογισμός του GFR με τη μέθοδο κάθαρσης της ινουλίνης, σε συλλογή ούρων 1^{ης} ώρας

Ο υπολογισμός του GFR με τη μέθοδο της κάθαρσης της ινουλίνης εφαρμόστηκε σε 13 ασθενείς (8 άνδρες και 5 γυναίκες) με μέση τιμή κρεατινίνης ορού $1,9 \pm 1,05$ mg/dl. Οι ασθενείς προσέρχονταν στο τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής και μετά από καλή ευδάτωση γινόταν τοποθέτηση ουροκαθετήρα για πλήρη κένωση της ουροδόχου κύστης. Γινόταν ενδοφλέβια έγχυση 2,6 g ινουλίνης και καταγραφόταν ο χρόνος αυτός ως χρόνος U' . Στη συνέχεια γινόταν σε συνεχή έγχυση μέσω αντλίας διάλυμα απεσταγμένου νερού περιεκτικότητας 13,2 mg/dl ινουλίνης, με ρυθμό έγχυσης 0,5 ml/min. Ακολούθως γινόταν αιμοληψία 5 ml αίματος στα 45 min και 50 min για τον προσδιορισμό της ινουλίνης ορού, ενώ στα 60 min γινόταν συλλογή των ούρων, καταγραφή του όγκου τους για τον προσδιορισμό της ινουλίνης των ούρων. Ο υπολογισμός του GFR γινόταν με βάση τον τύπο:

$$CL_{INU} = \frac{U \frac{mg}{ml} \times V ml}{P \frac{mg}{ml} \times 60 min}$$

Όπου: U = συγκέντρωση ινουλίνης ούρων, V = όγκος ούρων, P = συγκέντρωση ινουλίνης ορού.

β) Ραδιονουκλιδικές μέθοδοι μέτρησης του GFR με ^{99m}Tc-DTPA

Η καμπύλη απομάκρυνσης από το πλάσμα του ^{99m}Tc-DTPA (^{99m}Tc-DTPA plasma), υπολογίστηκε από τον τύπο απλής εκθετικής ανάλυσης:

$$CL = \frac{Dose \times \lambda}{A_0}$$

Όπου: $Dose$ = η πραγματική δόση της ραδιενέργειας (CPM) του ^{99m}Tc-DTPA που χορηγήθηκε ενδοφλεβίως, λ = η τιμή της κλίσης της ευθείας κάθαρσης του ^{99m}Tc-DTPA που λαμβάνονταν από το ημιλογαριθμικό σχήμα της καμπύλης απομάκρυνσης, χρησιμοποιώντας κρούσεις ραδιενέργειας ανά λεπτό (CPM) σε δείγματα πλάσματος ανά 2, 3 και 4 h, A_0 = τεταγμένη επί την αρχή στον άξονα Y στο χρόνο μηδέν.

Υπολογισμός της κάθαρσης του ^{99m}Tc-DTPA με τη χρήση του τύπου UV/P χωρίς διόρθωση ως προς τον εναπομείναντα όγκο ούρων στην ουροδόχο κύστη [DTPA(-)]

Η πειραματική διήθηση υπολογίστηκε με τροποποίηση του κλασσικού τύπου (UV/P). Η τελική τιμή της κάθαρσης ήταν ο μέσος όρος των υπολογισμών από δύο συλλογές διάρκειας

μίας ώρας η κάθε μία. Ειδικότερα, υπολογίσθηκαν οι χρονικές περιόδοι (UV 2-3 h) και (UV 3-4 h), ενώ τα δείγματα πλάσματος P δυόμιση και P τρισήμιση ωρών ελήφθησαν στο μεσοδιάστημα των αντιστοίχων παραπάνω χρονικών περιόδων. Οπότε ο υπολογισμός του GFR γινόταν με βάση τον τύπο:

$$GFR = \frac{UV(2-3 h)}{P 2 \frac{1}{2} h} + \frac{UV(3-4 h): 2}{P 3 \frac{1}{2} h}$$

Όπου: U = ραδιενέργεια ούρων (CPM/ml), V = όγκος ούρων, P = ραδιενέργεια πλάσματος (CPM/ml)

Υπολογισμός της κάθαρσης του ^{99m}Tc-DTPA με τη χρήση του τύπου UV/P με διόρθωση ως προς τον εναπομείναντα όγκο ούρων στην ουροδόχο κύστη [DTPA(+)]

Χρησιμοποιήθηκε ο ίδιος τύπος, όπως στο 2), αλλά οι τιμές του UV υπολογίζονταν ως εξής:

$$\begin{aligned} [U(1-2 h)] \times [\text{εναπομείναντα όγκο ούρων}(1-2 h)] &= A \\ [U(2-3 h)] \times [\text{ολικό όγκο ούρων}(2-3 h)] &= B \end{aligned}$$

Οπότε: $(B) - (A)$ = (UV) διορθωμένου ως προς τον εναπομείναντα όγκο ούρων της πρώτης συλλογής (2-3 h), $(B') - (A')$ = (UV') διορθωμένου ως προς τον εναπομείναντα όγκο ούρων της δεύτερης συλλογής (3-4 h), οπότε και ο τύπος μετά τη διόρθωση:

$$GFR = \frac{UV(2-3 h)}{P 2 \frac{1}{2} h} + \frac{UV(3-4 h): 2}{P 3 \frac{1}{2} h}$$

γ) Μη ραδιονουκλιδικές μέθοδοι μέτρησης του GFR

Κάθαρση της κρεατινίνης με την εφαρμογή του τύπου των Cockcroft-Gault

$$\text{Κάθαρση κρεατινίνης} = \frac{(140 - \text{ηλικία}) \times \text{Βάρος σώματος (kg)}}{\text{Κρεατινίνη ορού (mg/dl)} \times 72}$$

Ο τύπος στις γυναίκες εφαρμόστηκε διορθωμένος με πολλαπλασιασμό του αποτελέσματος με 0,85.

Κάθαρση της κρεατινίνης με την εφαρμογή του τύπου της συλλογής των ούρων 24 h.

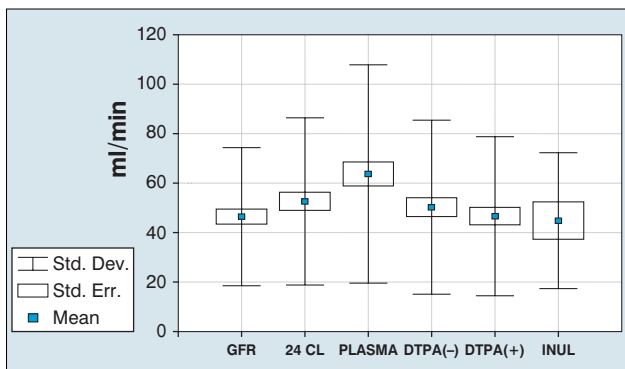
Η κάθαρση της κρεατινίνης υπολογιζόταν σε συλλογή ούρων 24 h δύο ημέρες πριν τη ραδιονουκλιδική μελέτη.

$$\text{Κάθαρση κρεατινίνης (24 h)} = \frac{V \times \text{κρεατινίνη ούρων (mg/dl)}}{1440 \times \text{κρεατινίνη ορού (mg/dl)}}$$

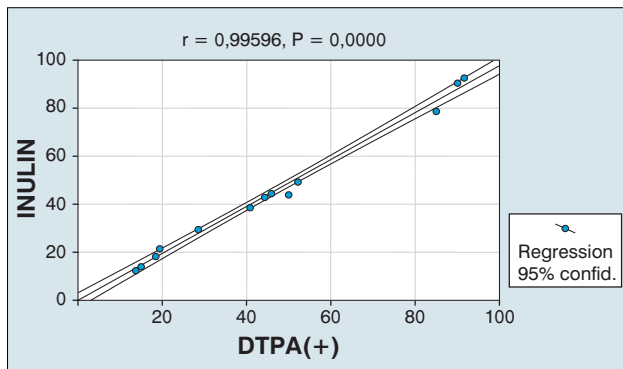
Όπου: V = όγκος ούρων

Αποτελέσματα

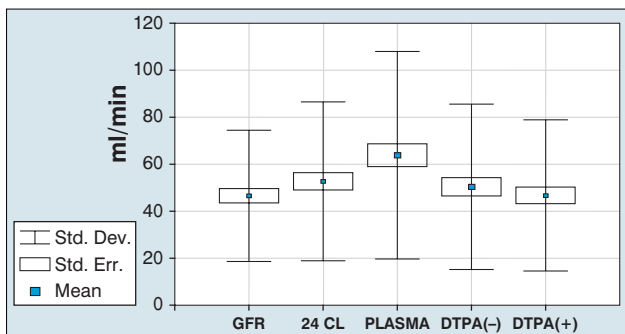
Τα αποτελέσματά μας έχουν ως εξής: (1) Στην υποομάδα των 13 ασθενών που η αξιολόγηση του GFR έγινε με όλες τις ραδιονουκλιδικές μεθόδους και συγκρίθηκαν τα αποτελέσματά τους με τη μέθοδο της ινουλίνης (Σχ. 1). Την καλύτερη θετική συσχέτιση με τη μέθοδο της ινουλίνης ($M \pm SD = 44,8 \pm 29$) είχε η μέθοδος [DTPA(+)] ($M \pm SD = 46,6 \pm 32,1$) και $r=0,996$ (Σχ. 2). (2) Θεωρώντας τη μέθοδο UV/P [DTPA(+)] ως τη μέθοδο αναφοράς, συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα της μεθόδου αυτής τόσο στο σύνολο των ασθενών, όσο και στις



Σχήμα 1. Σύγκριση (μέση τιμή ± τυπική απόκλιση) όλων των μεθόδων ραδιοουκλιδικών ή μη με τη μέθοδο της ινουλίνης (N=13 ασθενείς)



Σχήμα 2. Συσχέτιση της μεθόδου κάθαρσης ινουλίνης με τη μέθοδο DTPA(+)



Σχήμα 3. Σύγκριση (μέση τιμή ± τυπική απόκλιση) των ραδιοουκλιδικών και μη μεθόδων προς την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας (N=82 ασθενείς)

διάφορες ομάδες όπως προσδιορίστηκαν στην παρούσα μελέτη, σε συνάρτηση με το φύλο, την ηλικία, την παχυσαρκία, τα στάδια της ΧΝΑ και τα αίτια της νεφρικής νόσου ως προς τις υπόλοιπες ραδιοουκλιδικές ή μη μεθόδους. Στο σύνολο των ασθενών οι μετρήσεις της νεφρικής λειτουργίας με τις ραδιοουκλιδικές μεθόδους DTPA(-) και ^{99m}Tc-DTPA (plasma) που εφαρμόστηκαν δεν παρουσίασαν σημαντικές διαφορές με την μέθοδο UV/P [DTPA(+)] (r=0,98 και 0,96 αντίστοιχα), όπως φαίνεται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3. Σύγκριση του GFR με ραδιοουκλιδικές ή μη μεθόδους ως προς τη μέθοδο DTPA(+)

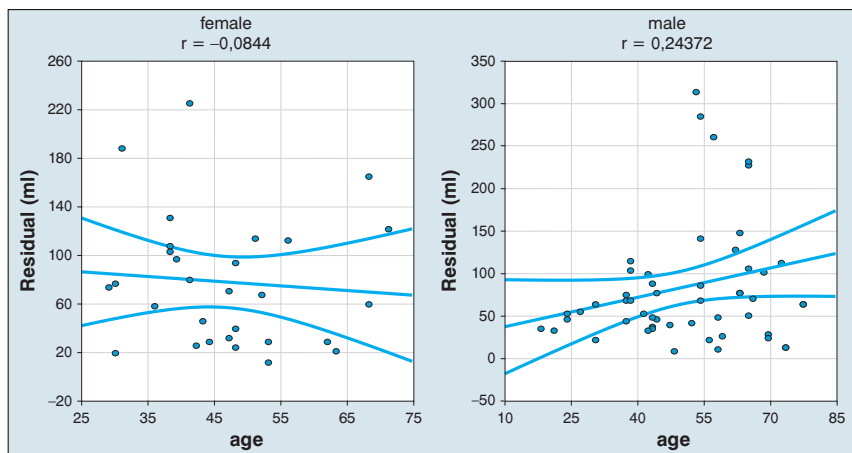
DTPA(+)	^{99m} Tc-DTPA (plasma)	DTPA(-)	Κάθαρση κρεατινίνης (24 h)	Κάθαρση κρεατινίνης (τύπος)
46,6±32,15	63,7±44,13	50,27±35,17	52,16±33,8	46,43±27,9

Οι μετρήσεις του GFR με τις μη ραδιοουκλιδικές υπολογιστικές μεθόδους της κάθαρσης της κρεατινίνης του ορού (με τη συλλογή των ούρων 24 h και με την εφαρμογή του τύπου των Cockcroft-Gault) υπερεκτιμούσαν τη νεφρική λειτουργία σε σύγκριση με τη μέθοδο UV/P [DTPA(+)] (r=0,91, 0,79 αντίστοιχα). Ωστόσο, η μέθοδος [DTPA(+)], που θεωρήθηκε εξίσου αξιόπιστη με τη μέθοδο της ινουλίνης, είχε χαμηλότερες τι-

μές σε σύγκριση με τις υπόλοιπες ραδιοουκλιδικές μεθόδους (Σχ. 3). Τα αποτελέσματα αυτά δεν παρουσίασαν καμία μεταβολή όταν μελετήθηκαν σε συνάρτηση με το φύλο και την ηλικία των ασθενών (ενήλικες-υπερήλικες).

Η επίδραση της αιτίας της νεφρικής νόσου στα αποτελέσματα της μελέτης: α) Στους ασθενείς με άγνωστη αιτία νεφρικής νόσου (N=28) οι συσχετισμοί των μεθόδων διατηρούσαν τις ίδιες συσχετίσεις, όπως και στο σύνολο των ασθενών. β) Στους ασθενείς με ιδιοπαθείς ή δευτεροπαθείς σπειραματονεφρίτιδες (N=13), με διαβητική νεφροπάθεια (N=13) και με κληρονομικές νεφροπάθειες (N=14) οι ραδιοουκλιδικές μέθοδοι είχαν ταυτόσημα αποτελέσματα. Αντιθέτως, οι μετρήσεις του GFR που έγιναν με την κάθαρση της κρεατινίνης (με τη συλλογή των ούρων 24 h και με την εφαρμογή του τύπου των Cockcroft-Gault), αλλά και η κρεατινίνη του ορού υπερεκτιμούσαν τη νεφρική λειτουργία.

Η επίδραση του σταδίου της νεφρικής νόσου στα αποτελέσματα της μελέτης ήταν ως εξής: α) Στην Ομάδα 1 των ασθενών καμία μέθοδος εκτός της UV/P [DTPA(-)] δεν είχε θετική συσχέτιση με τη μέθοδο [DTPA(+)]. β) Παρατηρήθηκε άμβλυνση των αποτελεσμάτων αυτών, ακόμη πιο σημαντική, παρατηρήθηκε και στις ομάδες 2 και 3 των ασθενών. Η επίδραση του υπολειμματικού όγκου ούρων στην ουροδόχο κύστη. Στους άνδρες διαπιστώθηκε υπολειμματικός όγκος ούρων στην ουροδόχο κύστη 83 ± 70 ml και στις γυναίκες 94 ± 80 ml. Στις γυναίκες ο εναπομείνας όγκος ούρων ήταν ανεξάρτητος από την ηλικία (r=0,45, P=0,08), ενώ στους άνδρες παρατηρήθηκε αύξηση της τιμής του όγκου σε συνάρτηση με την αύξηση της ηλικίας (Σχ. 4 A και B). Σε 15 ασθενείς έγιναν επαναληπτικές μετρήσεις σε διάστημα 19 έως 21 εβδομάδων. Η μέση τιμή της κρεατινίνης ορού νηστείας (mg/dl) στην υποομάδα των ασθενών αυτών κατά την αρχική και επαναληπτική δοκιμασία ήταν 3,16 και 3,31 mg/dl (P=NS). Όταν συγκρίθηκαν οι τιμές της αρχικής και επαναληφθείσας δοκιμασίας με τις 3 ραδιοουκλιδικές μεθόδους DTPA(+), DTPA(-) και ^{99m}Tc-DTPA plasma, δε βρέθηκαν σημαντικές αλλαγές των τιμών του GFR. Επίσης στην επαναληπτική δοκιμασία οι συσχετίσεις των τριών μεθόδων διατηρήθηκαν ίδιες όπως και στην αρχική δοκιμασία, όπως φαίνεται στον Πίνακα 4.



Σχήματα 4. Υπολειμματικός όγκος ούρων στην ουροδόχο κύστη σε συνάρτηση με την ηλικία σε θήλεις και άρρενες, ασθενείς

Πίνακας 4. Σχέσεις αρχικής και επαναληφθείσας μέτρησης των διαφόρων μεθόδων

Μέθοδος	Αρχική μέτρηση	Επαναληφθείσα μέτρηση	r
DTPA(+)	43,6±28,0	42,4±28,1	0,97
DTPA(-)	49,1±32,4	44,6±30,4	0,96
^{99m} Tc-DTPA (plasma)	61,0 ±48,2	57,5±40,2	0,87
Κάθαρση κρεατινίνης (24 h)	54,7± 33,9	42,9±23,4	0,83

Συζήτηση

Ως χρόνια νεφρική νόσος ορίζεται η μόνιμη νεφρική βλάβη με GFR <60 ml/min για διάρκεια 3 μηνών ή και περισσότερο. Η κρεατινίνη του ορού χρησιμοποιείται ευρέως για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας, αλλά δεν αποτελεί αξιόπιστο δείκτη για το ρυθμό της σπειραματικής διήθησης. Η τιμή της κρεατινίνης εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως η τεχνική μέτρησής της, από ενδογενείς και εξωγενείς ουσίες και από άλλους παράγοντες, όπως η ηλικία, το φύλο, το σωματικό βάρος, η διαίτα και η λήψη φαρμακευτικών σκευασμάτων [2]. Η κάθαρση της κρεατινίνης είναι η μέθοδος που εφαρμόζεται ευρέως για την εκτίμηση του GFR. Η κρεατινίνη, όπως είναι γνωστό, παράγεται από τον ενδογενή μεταβολισμό της κρεατίνης των σκελετικών μυών και από τη διαιτητική πρόσληψη κρέατος και επειδή απελευθερώνεται στην κυκλοφορία σε σχετικά σταθερό ρυθμό, υπάρχει σταθερή συγκέντρωσή της στο πλάσμα [7]. Η κρεατινίνη, όπως και η ινουλίνη, διαπερνούν ελεύθερα τα νεφρικά σπειράματα, δεν επαναροφώνται ούτε μεταβολίζεται στους νεφρούς. Σε επίπεδα ΧΝΑ σταδίου 1 ποσοστό περίπου 15% της κρεατινίνης των ούρων προέρχεται από τη σωληναριακή απέκκρισή της. Σε επίπεδα ΧΝΑ περισσότερο προχωρημένου σταδίου, τα επίπεδα της σωληναριακής απέκκρισης της κρεατινίνης αυξάνονται αντιστρόφως ανάλογα με την πτώση του GFR [3,8]. Έτσι ο μαθηματικός τύπος της κάθαρσης της κρεατινίνης που εφαρμόζεται με τη συλλογή των ούρων 24 h, εμφανίζει τρεις σημαντικούς περιορισμούς στην εφαρμογή του: α) την πιθανή μη σωστή συλλογή των ούρων 24 h, β) την αυ-

ξημένη σωληναριακή απέκκριση της κρεατινίνης και γ) την ασταθή παραγωγή της. Σε ασθενείς με σταθερή νεφρική λειτουργία ο μαθηματικός τύπος των Cockcroft-Gault θεωρείται αξιόπιστος για την αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας και εύκολα εφαρμόσιμος στην καθημερινή κλινική πρακτική. Ο τύπος αυτός συνυπολογίζει τόσο την αυξημένη παραγωγή της κρεατινίνης στους υπέρβαρους ασθενείς, όσο και τη μειωμένη παραγωγή της σε λιποβαρή άτομα, ηλικιωμένους και στις γυναίκες [9].

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει αυξημένο ενδιαφέρον για την παρακολούθηση του ρυθμού εξέλιξης των νεφρικών νοσημάτων. Η προβλεπόμενη συχνότητα εμφάνισης ΧΝΑ στις ΗΠΑ σε ενήλικες, σύμφωνα με μελέτη 15.625 ατόμων, ήταν 11%. Εξ αυτών 3,3% των ασθενών ήταν σε στάδιο 1, 3% σε στάδιο 2, 4,3% σε στάδιο 3 και 0,4% σε στάδια 4 και 5 της νεφρικής νόσου [10]. Αυτή η διαπίστωση καθιστά επιτακτική την αναγκαιότητα της πρώιμης σταδιοποίησης της νεφρικής νόσου με αξιόπιστη μεθοδολογία που να εφαρμόζεται εύκολα και να χαρακτηρίζεται από επαναληψιμότητα. Η πλέον αξιόπιστη μέθοδος μέτρησης του GFR θεωρείται η κάθαρση της ινουλίνης, ωστόσο η μέθοδος αυτή απαιτεί ειδικό εργαστήριο, είναι εξαιρετικά δύσκολη και με υψηλό κόστος. Η εισαγωγή των ραδιονουκλιδικών μεθόδων μέτρησης του GFR επέτρεψε την πιο ακριβή εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας και ένας σημαντικός αριθμός διαφορετικών ραδιονουκλιδίων χρησιμοποιήθηκε από το 1955 για τη μέτρηση του GFR [11]. Αρχικά χρησιμοποιήθηκε ινουλίνη επισήμασμένη με άνθρακα-14 (¹⁴C), ενώ πιο πρόσφατα χρησιμοποιήθηκαν μεταλλικές ενώσεις diethylenetriamine penta-acetic acid (DTPA) και ethylenediamine tetra-acetic acid (EDTA) επισήμασμένες με χρώμιο-51 (⁵¹Cr), κοβάλτιο-58 (⁵⁸Co), ίνδιο-114 μετασταθερό (^{114m}In) και υτέριβιο-169 (¹⁶⁹Yb). Την τελευταία δεκαετία χρησιμοποιείται ευρύτατα για τον προσδιορισμό του GFR το DTPA επισήμασμένο με τεχνήσιο-99 μετασταθερό (^{99m}Tc), που λόγω των ιδιοτήτων του θεωρείται ασφαλές για χρήση στον άνθρωπο, καθώς απεκκρίνεται κυρίως από τα σπειράματα και δεν επαναροφάται, ούτε απεκκρίνεται ενεργά από τα νεφρικά σωληνάκια [12]. Το ^{99m}Tc-DTPA μπορεί να χρησιμοποιείται για τη μέτρηση του GFR είτε με τη μέθοδο της καμπύλης απομάκρυνσης από το πλάσμα (plasma disappearance curve) είτε με-

τά από την ενδοφλέβια χορήγηση του ραδιοφαρμάκου με τη χρήση του κλασικού τύπου: urinary clearance UV/P, όπου $U=n$ συγκέντρωση του $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ στα ούρα, $V=0$ όγκος των ούρων και $P=n$ συγκέντρωση του $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ στο πλάσμα [13, 14]. Εκτιμήσεις βασισμένες στη μέθοδο της καμπύλης απομάκρυνσης από το πλάσμα θεωρούνται ότι δεν είναι ακριβείς για ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ενώ η μέθοδος που βασίζεται στον κλασικό τύπο UV/P θεωρείται πιο ακριβής, με προϋπόθεση τη σωστή συλλογή των ούρων [13]. Ωστόσο, η ακριβής μέτρηση του όγκου των ούρων απαιτεί διόρθωση για τον εναπομείναντα μετά την ούρηση όγκο των ούρων στην ουροδόχο κύστη. Ο υπολογισμός του εναπομείναντα όγκου των ούρων μπορεί να επιτευχθεί είτε με καθετηριασμό της ουροδόχου κύστης, είτε με μη επεμβατικό τρόπο, με υπολογισμό της ραδιενέργειας που μετράται πάνω από την ουροδόχο κύστη μετά τη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου [15]. Επιπλέον, σύμφωνα και με προηγούμενη μελέτη του τμήματός μας, όταν η μέθοδος βασίζεται στον κλασικό τύπο UV/P και διορθωθεί ως προς τον εναπομείναντα όγκο των ούρων στην ουροδόχο κύστη, οι τιμές του GFR είναι σημαντικά χαμηλότερες από εκείνες που προκύπτουν χωρίς να γίνει η παραπάνω διόρθωση [16]. Στην παρούσα μελέτη φάνηκε ότι, όταν η μέθοδος που βασίζεται στον κλασικό τύπο UV/P διορθωθεί ως προς τον εναπομείναντα όγκο των ούρων στην ουροδόχο κύστη, οι τιμές του GFR είναι χαμηλότερες (χωρίς στατιστική όμως σημαντικότητα) και πρακτικά ταυτόσημες με τις τιμές της κάθαρσης της ιουλίνης. Παρόμοια αποτελέσματα με στατιστική σημαντικότητα έχουν αναφερθεί από τους Wharton και συν. (1992) στην σύγκριση των μετρήσεων του GFR με τη μέθοδο UV/P [DTPA(-)] και της ιουλίνης [17]. Επίσης αναφέρεται η ίδια κινητική του $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ και της ιουλίνης σε μελέτη σε 15 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν τα δύο αυτά φάρμακα ταυτόχρονα σε μια σύριγγα. Στην περίπτωση αυτή, οι τιμές του GFR είχαν απόλυτη ταύτιση ($r=0,98$) [18]. Σε παρόμοια μελέτη χορηγήθηκαν ταυτόχρονα σε 16 ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και σε τέσσερα φυσιολογικά άτομα (Ομάδα ελέγχου), ενδοφλέβια: σε συνεχή χορήγηση ιουλίνη και δίκην βλωμού - bolus τρία ραδιονουκλιδικά σκευάσματα (^{125}I -iothalamate, $^{169}\text{Yb-DTPA}$ και $^{99m}\text{Tc-DTPA}$). Στα τέσσερα άτομα της Ομάδας ελέγχου η μέθοδος της ταυτόχρονης ενδοφλέβιας χορήγησης με τη μορφή βλωμού υπερεκτιμούσε το GFR που μετρήθηκε με τη χορήγηση ιουλίνης, ενώ στους 16 ασθενείς οι μετρήσεις αυτές ήταν σχεδόν ταυτόσημες με μικρή μόνο κατά μερικά ml /min υπερεκτίμηση του GFR από τις ραδιονουκλιδικές μεθόδους [19].

Οι διαφορές στο GFR που διαπιστώθηκαν στην παρούσα μελέτη μεταξύ των ραδιονουκλιδικών μεθόδων και των μετρήσεων που βασίζονται στην τιμή της κρεατινίνης του ορού και των ούρων πιθανά οφείλονται στη μη ακριβή συλλογή των ούρων 24 h [3, 8], καθώς μετρήθηκε υπολειμματικός όγκος ούρων στην ουροδόχο κύστη των ασθενών μετά από τον καθετηριασμό. Ο υπολειμματικός όγκος ούρων στην ουροδόχο κύστη συσχετιζόταν με την ηλικία στους άνδρες, ενώ στις γυναίκες τα συνολικά αποτελέσματα των μετρήσεων επηρεάζονταν κυρίως από τις μετρήσεις σε δύο ασθενείς που παρουσίαζαν νευρογενή ουροδόχο κύστη.

Στη μελέτη αυτή, όταν εξετάσθηκε η επίδραση της αιτίας της νεφρικής νόσου των ασθενών, διαπιστώθηκε ότι στους ασθενείς με άγνωστη αιτία νεφρικής νόσου ($N=28$) οι συσχετισμοί όλων των μεθόδων διατηρούσαν τις ίδιες συσχετίσεις. Στους ασθενείς όμως με προσδιορισμένο αίτιο νεφρικής νόσου (ιδιοπαθείς ή δευτεροπαθείς σπειραματονεφρίτιδες, διαβητική νεφροπάθεια, κληρονομικές νεφροπάθειες), μόνο οι ραδιονουκλιδικές μέθοδοι είχαν ταυτόσημα αποτελέσματα. Αντιθέτως, οι μετρήσεις του GFR με την κάθαρση της κρεατινίνης (εφαρμογή του τύπου των Cockcroft-Gault και με τη συλλογή των ούρων 24 h) και η κρεατινίνη του ορού υπερεκτιμούσαν τη νεφρική λειτουργία. Ωστόσο, κάθε μαθηματική εξίσωση που στηρίζεται στην τιμή μέτρησης της κρεατινίνης του ορού μπορεί να παρουσιάζει διακυμάνσεις οφειλόμενες στην τεχνική μέτρησης του κάθε εργαστηρίου [20]. Επίσης, δεν υφίσταται σαφής συσχέτιση μεταξύ της απώλειας της νεφρικής μάζας και της μείωσης της νεφρικής λειτουργίας. Σε σπειραματονεφρίτιδες με προοδευτική σπειραματική βλάβη μπορεί αρχικά να μην παρατηρείται η αναμενόμενη μείωση του GFR ή αύξηση της κρεατινίνης του ορού λόγω της αντιρροπιστικής υπερτροφίας και υπερδιήθησης των φυσιολογικών ή λιγότερο προσβεβλημένων νεφρώνων [21]. Σε μελέτη ασθενών με συστηματικό ερυθρελαιώδη λύκο (ΣΕΛ) και νεφρική προσβολή έγιναν βιοψίες νεφρού πριν και μετά από επιθετική θεραπεία. Παρατηρήθηκε ότι μετά από τρία χρόνια, ο αριθμός των πλήρως σκληρωσμένων σπειραμάτων αυξήθηκε από 15% σε 60%, η GFR ωστόσο παρέμενε σταθερή ~ 45 ml/min, διότι τα υπόλοιπα σπειράματα στις βιοψίες είχαν αντιρροπιστική υπερτροφία [22]. Επίσης ο βαθμός της νεφρικής απέκκρισης της κρεατινίνης μπορεί να παρουσιάζει διακυμάνσεις που να επηρεάζουν τα επίπεδα της κρεατινίνης του ορού ανεξάρτητα από τον GFR [20, 22]. Προτείνεται λοιπόν ότι σε συγκεκριμένα νοσήματα, όπως οι σπειραματονεφρίτιδες και ο ΣΕΛ, να συνεκτιμούνται με τον GFR και άλλοι δείκτες, όπως η μείωση του ενεργού ιζήματος στα ούρα και η μείωση της λευκοματουρίας [21-23].

Στην επαναληπτική δοκιμασία, οι συσχετίσεις των τριών ραδιονουκλιδικών μεθόδων διατηρήθηκαν ίδιες, όπως και στην αρχική δοκιμασία. Παρόμοια αποτελέσματα με καλή επαναληψιμότητα αναφέρουν οι Perrone και συν. (1990) στην ταυτόχρονη ενδοφλέβια χορήγηση δίκην βλωμού (bolus) τριών ραδιονουκλιδικών σκευασμάτων (^{125}I -iothalamate, $^{169}\text{Yb-DTPA}$ και $^{99m}\text{Tc-DTPA}$) [19]. Ωστόσο στη μελέτη μας ο υπολογισμένος GFR με τις συλλογές των ούρων του 24 h δεν είχε καλή επαναληψιμότητα. Πιθανόν οι διαφοροποιήσεις στις τιμές αυτές να οφείλονται στη μη ακριβή συλλογή των ούρων του 24 h, καθώς οι ασθενείς, κυρίως οι άνδρες, είχαν σημαντικό υπολειμματικό όγκο ούρων στην ουροδόχο κύστη. Η κυστατίνη C είναι μια μικρού μοριακού βάρους μη γλυκοζυλιωμένη πρωτεΐνη, με σταθερή παραγωγή από όλα τα εμπύρνα κύτταρα του οργανισμού. Η συγκέντρωση της κυστατίνης C είναι σταθερή και ανεξάρτητη από την ηλικία, το φύλο και τη μυϊκή μάζα, έτσι θεωρείται ένας δείκτης που αξιολογεί με μεγαλύτερη αξιοπιστία τη νεφρική λειτουργία σε σύγκριση με τα επίπεδα της κρεατινίνης του ορού [24]. Σε άλλη μελέτη ασθενών εκτιμήθηκε το GFR με τα επίπεδα της κυστατίνης C, της κρεατινίνης του ορού και με την κάθαρση του ραδιενεργού ^{125}I -iothalamate. Παρα-

τηρήθηκε ότι η ακριβέστερη συσχέτιση του GFR ήταν με τη μέθοδο της κάθαρσης του ραδιενεργού ιοthalamate και των επιπέδων της κυστατίνης C [25]. Ωστόσο παραμένει υπό διερεύνηση η κλινική και ευρεία εφαρμογή της κυστατίνης C.

Συμπερασματικά σχόλια. Από τα παραπάνω προκύπτουν ότι: α) Η μέθοδος της DTPA (+) μπορεί να αποτελέσει την προτιμώμενη μέθοδο αξιολόγησης της νεφρικής λειτουργίας, καθώς σε σύγκριση με όλες τις μεθόδους που εφαρμόστηκαν, ήταν η πλέον ταυτόσημη με τη μέθοδο της ιουλίνης. β) Τα αποτελέσματα των διαφόρων ραδιονουκλιδικών μεθόδων ή μη μεθόδων που εφαρμόστηκαν, δεν παρουσίαζαν διαφορές στο σύνολο των ασθενών. γ) Η ηλικία και το φύλο των ασθενών δε διαφοροποιούσαν τα αποτελέσματα αυτά. δ) Η επίδραση του υπολειμματικού όγκου ούρων στην ουροδόχο κύστη, κυρίως σε άνδρες μεγαλύτερης ηλικίας, πρέπει να συνηγορείται, καθώς μπορεί να τροποποιήσει τα αποτελέσματα στις ηλικίες αυτές. Ωστόσο στην παρούσα μελέτη μας δεν διαπιστώθηκε η επίδραση αυτή, καθώς οι μέσες τιμές του υπολειμματικού όγκου ούρων στο σύνολο των ανδρών δεν επηρέαζε τις μέσες τιμές του GFR. ε) Σε ασθενείς με νοσήματα όπως οι σπειραματονεφρίτιδες, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και τα κληρονομικά νεφρικά νοσήματα (όπως οι πολυκυστικοί νεφροί και οι διάμεσες νεφροπάθειες από δρεπανοκυτταρική αναιμία), οι μετρήσεις με τη μέθοδο της DTPA (+) ήταν χαμηλότερες σε σύγκριση με τις υπόλοιπες μεθόδους που υπερεκτιμούσαν τη νεφρική λειτουργία των ασθενών και στ) Οι ραδιονουκλιδικές μέθοδοι DTPA(+), DTPA(-), ^{99m}Tc-DTPA(plasma) που εφαρμόστηκαν παρουσίαζαν τις μικρότερες αποκλείσεις στον χρόνο (r=0,97, 0,96, 0,87) και είχαν υψηλή επαναληψιμότητα συγκριτικά με την κάθαρση της κρεατινίνης σε συλλογή ούρων 24 h (r=0,83).

Βιβλιογραφία

1. Parmar SM. Clinical review: Chronic renal disease. *BMJ* 2002; 325: 85-90.
2. Walser M, Drew HH, LaFrance ND. Creatinine measurements often yield false estimates of progression in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1988; 34: 412-418.
3. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985; 28: 830-838.
4. Lin J, Knight EL, Hogan ML, Singh AK. A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2573-2580.
5. Morton KA, Pisani DE, Whiting JH Jr, et al. Determination of glomerular filtration rate using technetium-99-DTPA with differing degrees of renal function. *J Nucl Med Technol* 1997; 25: 110-114.
6. Fehrman-Ekholm I, Skeppholm L. Renal function in the elderly (>70 years old) measured by means of iohexol clearance, serum creatinine, serum urea and estimated clearance. *Scand J Urol Nephrol* 2004; 38: 73-77.
7. Rose BD, Renal Circulation and Glomerular Filtration Rate In: Burton David Rose *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*, 5th edn, McGraw-Hill International Editors, New-York, 2001, pp 50-57.
8. Doolan PD, Alpen EL, Theil GB. A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine. *Am J Med* 1962: 32-65.
9. Gault MH, Longrich LL, Harnett JD, Wesolowski C. Predicting glomerular function from adjusted serum creatinine (editorial). *Nephron* 1992; 62: 249-256.
10. Coresh J, Astor BC, Greene T, et al. 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.
11. Cotlove E. C¹⁴ carboxy-labelled inulin as tracer for inulin. *Fed Proc Exp Biol* 1955; 14: 32.
12. Levey A, Bosch J, Breyer Lewis J, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. *Ann Internal Med* 1999; 130: 461-470.
13. Carrie BJ, Golbetz HV, Michaels AS, Myers BD. Creatinine: An inadequate filtration marker in glomerular diseases. *Am J Med* 1980; 69: 177-181.
14. Molnar G, Pal I, Stutzel M, Jaky L. Determination of glomerular filtration rate with ⁵¹Cr, ⁵⁸Co, ^{114m}In and ¹⁶⁹Yb-labelled EDTA end DTPA complexes. *Proc Symp Dynamic Studies with Radioisotopes in Medicine IAEA Vienna* 1971.
15. Blafox MD. Measurement of Renal Function with Radioactive Materials In: Blafox MD *Evaluation of renal function and disease with radio nuclides* 2nd edn 1989; 2: 12-26.
16. Fotopoulos A, Lee HB, Blafox MD, Lynn R. Chapter twenty four: Effect of residual urine on apparent renal clearance in plasma with reduced function. In: O'Reilly PH, Taylor A, Nally JV editors *Radionuclides in Nephrology*; Wood S Medical Periodicals Inc 1994; 24: 159-163.
17. Wharton WW, Sondeen JL, McBiles M, et al. Measurement of glomerular filtration rate in ICU patients using ^{99m}Tc-DTPA and inulin. *Kidney Int* 1992; 42: 174-178.
18. Gunasekera RD, Allison DJ, Peters AM. Glomerular filtration rate in relation to extracellular fluid volume: similarity between ^{99m}Tc-DTPA and inulin. *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 49-54.
19. Perrone RD, Steinman TI, Beck GJ, et al. Utility of radionuclidic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of ¹²⁵I-iothalamate, ¹⁶⁹Yb-DTPA, ^{99m}Tc-DTPA and inulin. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis* 1990; 16: 224-235.
20. 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. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 920-929.
21. Petri M, Bochenstedt L, Colman J, et al. Serial assessment of glomerular filtration rate in lupus nephropathy. *Kidney Int* 1988; 34: 832-839
22. Chagnac A, Kiberd BA, Farinas MC, et al. Outcome of the acute glomerular injury in proliferative lupus nephritis. *J Clin Invest* 1989; 84: 922-930.
23. Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal failure. *Kidney Int* 1990; 38:167-184.
24. Coll E, Botey A, Alvarez L, et al. Serum cystatin C as a new marker for non-invasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 29-34.
25. Deinum J, Derkx FH. Cystatin for estimation of glomerular filtration rate? *Lancet* 2000; 356: 1624-1625.



Original Article

Comparison of six radionuclidic and non-radionuclidic methods for the assessment of glomerular filtration rate in patients with chronic renal failure

Andreas Fotopoulos, Jihad Al Bokharhli, Spyridon Tsiouris, Afroditi Katsaraki, Athanasios Papadopoulos, Maria Tsironi, Jane Theodorou

Abstract

The assessment of renal function in patients with chronic renal failure has a significant impact on both prognosis and treatment. We

were unable to find a study, comparing six radionuclidic and non-radionuclidic methods as tested in this study on the same patients for the assessment of renal function in order to evaluate the relative significance of each method. In this study 82 patients were enrolled, 31 females with an age range 18-73 y (mean: 46 y) and 51 males with an age range 20-77 y (mean: 48 y). The level of renal function of these subjects ranged between normal, and mild to severe renal failure with serum creatinine levels: 2.7 ± 2.2 mg/dl (mean \pm SD). The methods used for the glomerular filtration rate (GFR) were: (a) the clearance of inulin; (b) the technetium 99m Tc-labeled-diethylene triamine pentacetic acid 99m Tc-DTPA plasma disappearance curve; (c) the UV/P formula, not corrected for the residual urine volume in the bladder [DTPA(-)]; (d) the UV/P formula corrected for the residual urine volume in the bladder [DTPA(+)]; (e) plasma clearance of creatinine by the Cockcroft-Gault formula; and (f) plasma clearance of creatinine by using a 24-hour urine collection. In a subgroup of 13/82 patients, GFR was assessed by the radionuclidic and non-radionuclidic methods and compared against clearance of inulin, which was considered to be the gold standard. Moreover, we evaluated in our results the impact of age, gender, cause and stage of renal failure and the effect of the residual urine volume in the bladder. Fifteen of our patients were re-evaluated after 19-21 weeks. Spearman's correlation was used for statistical analysis; a two-sided P value < 0.05 was considered as statistically significant. Our results have shown that: the DTPA(+) method displayed the best correlation with the clearance of inulin ($r=0.996$) and was considered as the reference method in this study. The radionuclidic methods 99m Tc-DTPA plasma disappearance curve and DTPA(-) gave similar and comparable results with DTPA(+) ($r=0.98$, $r=0.96$), while the non-radionuclidic methods (plasma clearance of creatinine by using a 24-hour urine collection and plasma clearance of creatinine by the Cockcroft-Gault formula) tended to overestimate GFR respectively ($r=0.91$, $r=0.79$). Patient's age and gender had no impact on the calculated GFR values. With regards to the chronic renal failure cause, the above-mentioned tendencies

were confirmed in primary and secondary glomerulonephritis, in diabetic nephropathy, and in hereditary renal diseases. On the contrary, in patients with renal disease of unknown cause, all methods – isotopic and non-isotopic – gave comparable results. The DTPA(-) method is simple to use and reliable, however, due to the fact that it does not consider the residual urine volume in the bladder, it seems to overestimate GFR in elderly men with prostate hypertrophy and increased residual urine volume in the bladder. The DTPA(+) method is reliable in a wide range of renal function levels, from mild to significant renal impairment. The radionuclidic methods DTPA(+), DTPA(-) and the 99m Tc-DTPA plasma disappearance curves showed a very good reproducibility ($r=0.97$, $r=0.96$, $r=0.87$) when were re-performed after 19-21 weeks, as compared to creatinine clearance with 24-hour urine collection ($r=0.83$). *In conclusion*, the radionuclidic methods in patients with chronic renal failure are reliable and reproducible, closely resembling those of inulin clearance. The among all radionuclidic methods, 99m Tc-DTPA(+) shows the best results.

Hell J Nucl Med 2006; 9(2): 133-140

Keywords: Inulin clearance – 99m Tc-DTPA clearance – Creatinine clearance – Glomerular filtration rate – Residual urine volume

Correspondence address:

Andreas Fotopoulos, Director Nuclear Medicine Department, University Hospital Ioanninon, P.O. Box 1315, P.C. 45101, Ioannina Greece, Tel: +30 26510 99379, E-mail: nuclearmed@uhi.gr

Received:

3 February 2006

Accepted revised:

4 April 2006

