

# Avaliação da Função Renal em Doentes Diabéticos

L. Parreira

Serviço de Nefrologia do Hospital de Santa Cruz, Carnaxide

## Resumo

O autor faz uma revisão da avaliação da função renal em doentes diabéticos incluindo os seguintes itens: diabetes e doença renal, detecção e progressão da nefropatia diabética, avaliação da taxa de filtração glomerular. É discutida a abordagem actualmente utilizada para avaliar a função renal nestes doentes.

## Abstract

The author reviews the evaluation of renal function in diabetic patients, including the following topics: diabetes e renal disease, detection and progression of diabetic nephropathy, evaluation of the glomerular filtration rate. The current approaches used to evaluate the renal function in this type of patients is discussed.

## DIABETES MELLITUS E DOENÇA RENAL

A nefropatia diabética é actualmente a causa mais frequente de doença renal crónica terminal em países desenvolvidos. Por ano é causa de início de terapêutica de substituição da função renal em 36% dos novos casos do Reino Unido e em 45% dos novos casos nos Estados Unidos. Isto deve-se principalmente ao aumento da prevalência da Diabetes mellitus tipo 2, apesar do risco mais elevado de desenvolver nefropatia na Diabetes mellitus tipo 1.

Está demonstrado que a detecção precoce da nefropatia diabética pode melhorar o seu prognóstico a longo prazo e atrasar a progressão para doença renal terminal com necessidade de terapêutica de substituição da função renal <sup>(1,2)</sup>.

É também importante a detecção e abordagem precoce na nefropatia diabética visto que mesmo uma alteração ligeira a moderada da função renal (taxa de filtração glomerular estimada  $<60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>), ou a existência de microalbuminúria estão relacionados com o aumento do risco de eventos cardiovasculares e morte <sup>(3-5)</sup>. Deve ser efectuada uma intervenção atempada em todos os factores agravantes modificáveis, especialmente no controlo da pressão arterial, da glicémia, da dislipidémia, na evicção tabágica e no controlo de outros factores de risco cardiovascular modificáveis <sup>(6,7)</sup>. Deste modo, para evitar ao máximo a progressão da nefropatia diabética, evitando toda a morbilidade associada, a detecção desta patologia deve ser efectuada o mais precocemente possível permitindo iniciar medidas terapêuticas adequadas rapidamente.

## DETECÇÃO E PROGRESSÃO DA NEFROPATIA DIABÉTICA

Em doentes diabéticos a detecção precoce da nefropatia diabética é efectuada habitualmente pelo doseamento da excreção urinária de albumina. A detecção de excreção au-

mentada de albumina, medida como microalbuminúria (30 – 299 mg em 24 horas ou spot de urina com albumina/creatinina 30 – 299 mg/g) identifica os doentes com risco aumentado de progressão da nefropatia diabética, sendo preditor da evolução para macroalbuminúria persistente (excreção urinária de albumina  $> 300$ mg/24h).

Uma vez instalada a nefropatia, a taxa de filtração glomerular (TFG) começa a diminuir e deve ser medida regularmente para monitorizar a progressão da doença.

A gravidade da doença renal crónica é classificada com base na TFG em 5 estádios <sup>(8)</sup> (Quadro 1).

Em alguns casos de nefropatia diabética pode verificar-se alteração da função renal sem aumento da excreção urinária de albumina. Tendo em conta esta possível apresentação a medição da TFG torna-se importante como indicador inicial de alteração da função renal.

Quadro 1 - Classificação da doença renal crónica.

Estádio Doença Renal Crónica	Descrição
1	TFG normal ou aumentada. Evidência de lesão renal: microalbuminúria/proteinúria, hematuria, alterações histológicas.
2	TFG 89-60 ml/min/1,73m <sup>2</sup>
3	TFG 59-30 ml/min/1,73m <sup>2</sup>
4	TFG 29-15 ml/min/1,73m <sup>2</sup>
5	TFG $<15$ ml/min/1,73m <sup>2</sup> ; necessidade de terapêutica de substituição da função renal (diálise ou transplante).

## AVALIAÇÃO DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR

Os métodos mais fiáveis, considerados os “gold standard” para estimar a TFG utilizam marcadores exógenos de filtração glomerular como a inulina, o <sup>51</sup>Cr-EDTA ou o <sup>99m</sup>Tc-DTPA, que são filtrados livremente pelos glomerulos e não tem excreção ou absorção tubular. A avaliação da clearance plasmática destes marcadores, no entanto, implica protoco-

Correspondência:

Lúcia Parreira

Serviço de Nefrologia do Hospital de Santa Cruz

Av. Dr. Reinaldo dos Sanros, Carnaxide

E-mail: lhparreira@gmail.com

los de medição complexos, morosos, com custos elevados e por vezes com exposição a radiação pelo que não são utilizados habitualmente na prática clínica.

A creatinina (Cr) sérica é o marcador mais utilizado na prática clínica para a medição não invasiva da TFG. Apesar de ser um marcador específico, a creatinina sérica pode não ser suficientemente sensível, especialmente nos estádios iniciais da doença renal crónica. Podem ser utilizados o doseamento sérico da creatinina, e o valor de *clearance* de creatinina (CICr) medida ou estimada. A medição da *clearance* da creatinina pode ser efectuada a partir do seu doseamento em urina de 24h:  $CICr = (Cr\ urinária \times volume\ urina\ 24h) / Cr\ plasmática$ .

O valor da creatinina sérica depende de vários factores como o sexo, idade, massa muscular e ingestão proteica. Existem também outros elementos plasmáticos que podem interferir com o método de doseamento plasmático da creatinina. A creatinina, para além de filtração glomerular, tem também excreção tubular substancial, o que pode alterar os resultados encontrados. A limitação da excreção tubular pode ser ultrapassada com administração de cimetidina, que inibe a excreção tubular da creatinina, mas tornaria o método muito mais complicado de efectuar.

Dadas estas limitações foram criadas fórmulas para estimar a *clearance* da creatinina com correção para o sexo, idade e massa muscular. A fórmula Cockcroft-Gault tem sido a mais utilizada. A CICr é calculada como:  $CICr = [(140 - idade\ em\ anos) \times peso\ em\ Kg] / (72 \times Cr\ plasmática\ em\ mg/dl)$  para o sexo masculino e  $CICr = [(140 - idade\ em\ anos) \times peso\ em\ Kg \times 0,85] / (72 \times Cr\ plasmática\ em\ mg/dl)$  para o sexo feminino. Para ser fiável o valor da creatinina sérica tem de estar relativamente estável. A fórmula é também menos exacta nos doentes com doença hepática, pouca massa muscular, edemas importantes e grandes obesos.

Mais recentemente nas "guidelines" para a doença renal crónica da "National Kidney Foundation" foi recomendada a utilização da fórmula "Modification of Diet in Renal Disease" (MDRD) para estimar a TFG dado existir evidência de ser mais precisa no cálculo da CICr<sup>(9,10)</sup>. Esta fórmula é também de fácil utilização na prática clínica. A fórmula MDRD tem em conta o valor da creatinina sérica, o sexo, idade, raça e peso. A MDRD calcula a TFG como:  $TFG\ (ml/min/1,73m^2) = 186 \times Cr\ plasmática\ (mg/dl)^{-1,154} \times idade^{0,203} \times 0,742$  (se sexo feminino)  $\times 1,21$  (se raça negra). Tal como a equação de Cockcroft-Gault, para ser fiável o valor da creatinina sérica tem de estar relativamente estável.

De um modo geral, quer a fórmula Cockcroft-Gault quer a MDRD dão uma estimativa mais precisa do que a *clearance* de creatinina urinária calculada para valores de TFG < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Ambas foram validadas em doentes com doença renal crónica e são utilizadas correntemente na estratificação destes doentes na Europa e nos Estados Unidos. Em doentes diabéticos, a partir destes valores de TFG estas fórmulas são também um método fiável para a avaliação da função renal<sup>(11,12)</sup>.

A fórmula Cockcroft-Gault foi desenvolvida em doentes não diabéticos e a fórmula MDRD foi desenvolvida em doentes

com alteração da função renal, envolvendo apenas alguns doentes diabéticos.

Em vários estudos efectuados estas fórmulas parecem subestimar a TFG em indivíduos saudáveis e em doentes diabéticos com microalbuminúria. A fórmula MDRD parece ser menos eficaz que a CICr calculada nas 24 horas em doentes diabéticos com TFG normal ou aumentada<sup>(13)</sup>.

Num estudo recente com comparação da medição da TFG por <sup>51</sup>Cr-EDTA com a estimação pelas equações de Cockcroft-Gault e MDRD em doentes diabéticos recentemente diagnosticados mostrou, mais uma vez, existir subestimação da TFG por estas fórmulas, especialmente para CICr superiores a 90 ml/min<sup>(14)</sup>. Não existindo doença renal crónica estabelecida existem limitações importantes no cálculo da TFG.

Existem vários outros marcadores de filtração glomerular estudados, nomeadamente as proteínas de baixo peso molecular, uma vez que são livremente filtradas pelo glomerulo. Entre elas, a cistatina C tem sido proposta como um marcador sérico mais sensível de alterações da função renal.

A cistatina C tem filtração glomerular livre e é completamente reabsorvida e catabolizada pelas células tubulares. Os níveis séricos desta proteína não são influenciados pela altura, sexo ou massa muscular, parece ter um valor constante até aos 50 anos de idade, aumentando significativamente a partir dos 70 anos. Existem actualmente métodos laboratoriais fiáveis, rápidos e precisos para o doseamento da cistatina C, o que a pode tornar mais aplicável na prática clínica.

Existem vários artigos publicados comparando a cistatina C com a creatinina, com evidência de uma maior sensibilidade da cistatina C para reduções ligeiras/moderadas da função renal<sup>(15-18)</sup>. Comparando a cistatina C e a creatinina com métodos cintigráficos verificam-se alterações no doseamento da cistatina para valores de TFG interiores a 90ml/min, enquanto que a creatinina apenas se altera significativamente para valores medidos de TFG <75ml/min<sup>(19)</sup>.

Esta diferença não se mantém com o ajuste das fórmulas Cockcroft-Gault e MDRD, não se evidenciando em alguns estudos diferenças significativas entre a TFG estimada por estas fórmulas e a cistatina C<sup>(20-23)</sup>. Outra limitação é a variabilidade intra individual da cistatina C, e existindo também evidência da sua variação na doença hepática, tiroideia e com a administração de corticóides.

Tendo em conta os estudos publicados a cistatina C parece ser um melhor marcador nos estádios 1 e 2 da doença renal crónica. É mais fiável quando a TFG é normal ou elevada. Foi avaliada, com resultados comparáveis, na doença renal crónica em geral<sup>(19)</sup>, em doentes transplantados renais<sup>(22)</sup> e na diabetes mellitus<sup>(23,24)</sup>. Na diabetes, a cistatina C pode ser um marcador para a identificação precoce de doentes com pequenas alterações da função glomerular e redução ligeira da função renal<sup>(24)</sup>. Para a doença renal crónica em estádios mais avançados as fórmulas MDRD e Cockcroft-Gault e a cistatina C aproximam-se, dando resultados semelhantes na avaliação da função renal.

Em relação à variabilidade no mesmo indivíduo da cistatina C, esta parece ser significativa em estudos com indivíduos

saudáveis, mas não em estudos com doentes com alteração da função renal, incluindo doentes diabéticos <sup>(19)</sup>.

Até agora a cistatina C foi utilizada apenas em estudos, não existindo ainda “guidelines” validadas para a avaliação da TFG a partir deste marcador na prática clínica. Não se recomenda a sua utilização até existirem mais estudos com este marcador.

## ABORDAGEM ACTUAL

Nos doentes diabéticos com função renal aparentemente preservada não se recomenda a utilização exclusiva da função renal estimada pelas fórmulas de Cockcroft-Gault ou MDRD. Estas devem ser consideradas em conjunto com outros indicadores de doença renal crónica como a microalbuminúria, proteinúria e hematuria.

A utilização da TFG calculada pode ser aplicada de modo fiável em doentes diabéticos com TFG <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Parece existir evidência para preferir a equação MDRD à Cockcroft-Gault e à “clearance” de creatinina em urina de 24h. Em doentes diabéticos em estadios menos avançados de alteração da função renal, dadas as limitações das fórmulas com base na creatinina, e à existência de doentes com alteração da função renal na ausência de microalbuminúria, a cistatina C pode vir a ser uma alternativa mais precisa para a avaliação da função renal. Não existem ainda, no entanto, recomendações para a sua utilização na prática clínica.

Independentemente dos métodos utilizados para o diagnóstico da nefropatia diabética as estratégias terapêuticas devem ser iniciadas o mais precocemente possível, de modo a evitar a progressão da doença e as complicações associadas.

## BIBLIOGRAFIA

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993; 329: 977–86.
2. Mulec H, Blohme G, Grande B, Bjorck S. The effect of metabolic control on rate of decline in renal function in insulin-dependent diabetes mellitus with overt diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transpl.* 1998; 13: 651–55.
3. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalisation. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1296–305.
4. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1285–95.
5. Adler, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes the UKPDS 64 study. *Kidney int.* 2003; 63: 225–32.
6. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001; 345: 851–60.
7. Ritz E, Ogata H, Orth SR; Smoking: a factor promoting onset and progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Metab.* 2000; 26 (Suppl. 4): 54–63.
8. NFK K/DOQI kidney disease outcome quality initiative. *Am Journal Kidney Dis.* 2002; 39: (Suppl 1): S1-S266.
9. Levey AS, Greene T, Kusek J, Beck G. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine (Abstract). *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11: 155A.
10. Joint Speciality Committee on Renal Medicine of the Royal College of Physicians and the Renal Association, the Royal College of General Practitioners: Chronic Kidney Disease in Adults: UK Guidelines for Identification, Management and Referral. London, Royal College of Physicians, 2006.
11. Cockcroft DW, Gault HM. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976; 16: 31–41.
12. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method of 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.
13. Gerald Vervoot, Hans L. Willems, Jack Wetzels. Assessment of glomerular filtration in healthy subjects and normoalbuminuric diabetic patients: validity of a new (MDRD) prediction equation. *Neph Dial Transp.* 2002; 17: 1909-13.
14. Richard A. Chudleigh, Gareth Dunseath, William Evans, et al. How reliable is estimation of glomerular filtration rate at diagnosis of type 2 diabetes? *Diabetes Care.* 2007; 30: 300-05.
15. Randers E, Erlandsen EJ. Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function – a review. *Clin Chem Lab Med.* 1999; 37: 389–95.
16. Harmoinen APT, Kouri TT, Wirta OR, et al. Evaluation of plasma cystatin C as a marker for glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes. *Clin Nephrol.* 1999; 52: 363–70.
17. Chantrel F, Agin A, Offner M, Koehl C, Moulin B, Hannedouche T. Comparison of cystatin C versus creatinine for detection of mild renal failure. *Clin Nephrol.* 2000; 54: 374–81.
18. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40: 221–26.
19. Franz J Hoek, Fritz Kemperman, Raymond Krediet. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft-Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Neph Dial Trans.* 2003; 18: 2024-31.
20. Coll E, Botey A, Alvarez L et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36: 29–34.
21. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40: 221–26.
22. Risch L, Blumberg A, Huber A. Rapid and accurate assessment of glomerular filtration rate in patients with renal transplants using serum cystatin C. *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 14: 1991–6.
23. Oddoze C, Morange S, Portugal H. Cystatin C is not more sensitive than creatinine for detecting early renal impairment in patients with diabetes. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38: 310–6.
24. Yi-sun Yang, Chiung-Huei Peng, et al. Use of cystatin C to detect early decline of glomerular filtration rate in type 2 diabetes. *Internal Medicine.* 2007; 46: 801-7.