

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: ENDOCRINOLOGIA

**ACURÁCIA DE EQUAÇÕES DE ESTIMATIVA DA TAXA DE FILTRAÇÃO
GLOMERULAR BASEADAS NA CISTATINA C E CREATININA SÉRICAS EM
PACIENTES COM DIABETES MELITO TIPO 2**

Dissertação de Mestrado

Roberta Boff

Porto Alegre, dezembro 2014.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: ENDOCRINOLOGIA

**VALIDAÇÃO DE EQUAÇÕES DE ESTIMATIVA DA TAXA DE FILTRAÇÃO
GLOMERULAR BASEADAS NA CISTATINA C E CREATININA SÉRICAS EM
PACIENTES COM DIABETES MELITO TIPO 2**

Dissertação de Mestrado

Roberta Boff

Orientadora: Prof^a Dr^a Sandra Pinho Silveiro

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Endocrinologia.

Porto Alegre, dezembro 2014.

CIP - Catalogação na Publicação

BOFF, ROBERTA

ACURÁCIA DE EQUAÇÕES DE ESTIMATIVA DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR BASEADAS NA CISTATINA C E CREATININA SÉRICAS EM PACIENTES COM DIABETES MELITO TIPO 2 / ROBERTA BOFF. -- 2014.

74 f.

Orientadora: SANDRA PINHO SILVEIRO.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Porto Alegre, BR-RS, 2014.

1. Diabetes melitus. 2. Doença Renal do Diabetes. 3. Taxa de Filtração Glomerular. 4. Cistatina C. 5. Cr-EDTA. I. SILVEIRO, SANDRA PINHO, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	6
ABREVIATURAS.....	7
ARTIGO DE REVISÃO	8
RESUMO	9
INTRODUÇÃO.....	11
EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA RENAL DO DIABETES	12
DETECÇÃO DA DOENÇA RENAL	14
Albuminúria	14
Taxa de Filtração Glomerular (TFG)	15
TFG Estimada Com Equações Baseadas na Creatinina	16
CISTATINA C – HISTÓRICO E DESCRIÇÃO.....	18
CISTATINA C E DIABETES MELITO.....	24
Predição de desfechos renais, cardiovasculares e mortalidade	25
Monitorização do declínio da TFG.....	27
Capacidade de identificar DRC	29
Concordância das equações.....	31
Comentários finais	36
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
ARTIGO ORIGINAL	51
INTRODUÇÃO.....	54
PACIENTES E MÉTODOS	55
RESULTADOS.....	57
DISCUSSÃO.....	65
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68
MATERIAL SUPLEMENTAR	74

Esta dissertação segue o padrão de apresentação recomendado pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), sendo constituída por um capítulo introdutório nos moldes de um artigo de revisão do tema principal e por um artigo original em sequência.

AGRADECIMENTOS

Início meus agradecimentos por DEUS, já que Ele colocou pessoas tão especiais a meu lado, sem as quais certamente não teria dado conta! Por ter me dado força e me direcionado em momentos difíceis.

À querida orientadora Prof^a Dr^a Sandra Pinho Silveiro, por sua compreensão, dedicação, apoio, persistência e motivação para a realização deste trabalho. Uma profissional admirável, incansável em ensinar, sempre disposta a ajudar.

A meus pais, Mareni e Euclides, meu infinito agradecimento. Pelo seu amor incondicional, incentivo e força para realização dos meus sonhos.

Às acadêmicas Júlia e Laís pelo tempo dispensado na execução das tarefas.

Aos voluntários que participaram da pesquisa, pelo tempo dispensado, pois são os responsáveis por todos os resultados obtidos.

Ao Serviço de Medicina Nuclear pela tolerância com os alunos durante a realização dos exames necessários para desenvolver esse trabalho. Em especial ao Prof Dr Osmar Luiz Magalhães de Oliveira pelos seus ensinamentos para a correta execução do exame de taxa de filtração glomerular.

Ao Serviço de Endocrinologia e ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia pela compreensão e apoio.

À amiga e colega Ariana Aguiar Soares, por seu apoio, amizade e colaboração, e ensinamentos em todos os momentos.

Ao meu marido Leonardo, que sempre acreditou em minha capacidade, me apoiando em todos os momentos, me fazendo sentir a mulher mais amada deste mundo.

A todos muito obrigada.

ABREVIATURAS

AVC: acidente vascular cerebral

BIS1: *Berlin Initiative Study - Equation creatinine-based*

BIS2: *Berlin Initiative Study – Equation creatinina- and cystatin C–based*

CAPA: *Caucasian, Asian, pediatric, and adult (equation cystatin C)*

CCG: equação de Cockcroft-Gault

CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

DAC: doença arterial coronariana

DM: diabetes melito

DRC: doença renal crônica

DRD: doença renal do diabetes

DKD: *diabetes kidney disease*

EUA: excreção urinária de albumina

GFR: *glomerular filtration rate*

IDMS: espectrometria de massa

KDIGO: *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*

NHANES III: *Third National Health and Nutrition Examination Survey - USA*

NKF: *National Kidney Foundation*

OMS: Organização Mundial de Saúde

ROC: curva ROC (*receiver-operating characteristic*)

TFG: taxa de filtração glomerular

UAE: *urinary albumin excretion*

ARTIGO DE REVISÃO

Equações de estimativa da taxa de filtração glomerular empregando cistatina C e creatinina séricas em pacientes com diabetes melito

Roberta Boff¹

Laís da Silva Rodrigues¹

Ariana Aguiar Soares¹

Júlia Dauernheimer Machado¹

Joiza Lins Camargo^{1,2}

Sandra Pinho Silveiro^{1,2}

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

² Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Endereço para correspondência:

Sandra Pinho Silveiro

Serviço de Endocrinologia, HCPA

Rua Ramiro Barcelos, 2350 – Prédio 12, 4º andar

55 51.33598127

Porto Alegre, RS

Brasil

silveirosandra@gmail.com

Artigo será submetido para publicação nos Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia

RESUMO

A doença renal do diabetes (DRD) acomete cerca de 30% dos indivíduos com diabetes melito (DM) e é mundialmente a principal causa de insuficiência renal terminal. A detecção e atual classificação da DRD em estágios leva em conta níveis de taxa de filtração glomerular (TFG) e de excreção urinária de albumina (EUA), já que esses dois parâmetros são preditores independentes de perda de função renal e de mortalidade. A TFG deve ser estimada a partir de equações que incluem a creatinina sérica, idade e gênero do indivíduo (equação CKD-EPI ou MDRD) e a EUA deve ser avaliada em amostra de urina. Como as equações de TFG baseadas na creatinina tendem a subestimar a TFG na faixa de normalidade e a superestimá-la na presença de doença renal, novas equações com outras substâncias endógenas, como a cistatina C têm sido avaliadas. A cistatina C é uma proteína sérica, identificada como um marcador alternativo da TFG, produzida por todas as células nucleadas e livremente filtrada pelos glomérulos. Tem sido considerado um sinalizador mais específico e sensível de perda de função renal e mais acurado para prever progressão para doença renal avançada e mortalidade. Diretrizes recentes recomendam que seja feita também a estimativa da TFG com equações envolvendo a cistatina C (equação CKD-EPI cist C) quando existe dúvida de perda de função renal a partir das equações baseadas apenas na creatinina. No entanto, estudos em indivíduos com DM ainda apresentam resultados divergentes nesse sentido. O objetivo da presente revisão foi de descrever os achados existentes em pacientes com DM em relação à avaliação da TFG com equações envolvendo a cistatina C e creatinina séricas, tanto isoladamente como combinadas na mesma equação, comparando-as em relação à sua acurácia e capacidade preditora de eventos renais e de mortalidade.

Abstract

Diabetes kidney disease (DKD) affects about 30% of diabetes mellitus (DM) patients and is the main cause of endstage renal disease. The detection and classification of DKD in stages takes into account glomerular filtration rate (GFR) and urinary albumin excretion (UAE) levels, since both parameters are independent predictors of progressive kidney disease and mortality. GFR should be estimated based on equations with serum creatinine, age and gender (CKD-EPI or MDRD equations), and UAE should be evaluated in an urine sample. Since these equations tend to underestimate GFR in normal range renal function and overestimate it in kidney disease, new equations with other markers have been evaluated. Cystatin C is an endogenous protein, identified to be an alternative GFR marker, produced by all nucleated cells and freely filtered by the glomeruli. It seems to be a more sensitive and specific indicator of renal function loss, also more accurate to predict progression of kidney disease and mortality. Recent guidelines recommend that GFR should be estimated with cystatin C based equations when there is doubt about renal function loss based only on creatinine equations. However, studies in DM patients present discrepant findings. The aim of the present review was to describe the results of the studies regarding estimated GFR using serum creatinine and cystatin C based equations, alone or in combination in the same equation, in DM patients, comparing the equations regarding accuracy and the ability to predict renal events and mortality.

INTRODUÇÃO

É preocupante a prevalência crescente do diabetes melito (DM) e das complicações crônicas vasculares associadas, em especial da doença renal do diabetes (DRD), a qual implica em redução da qualidade de vida e da sobrevida dos pacientes acometidos.

O DM representa atualmente um dos mais importantes problemas mundiais de saúde pública e sua prevalência vem aumentando. Da década de 80 ao ano de 2008, a prevalência do DM ajustada por idade passou de 7,5% para 9,2% em mulheres e de 8,3% para 9,8% em homens (1). Atualmente, estima-se que o DM tipo 2 seja responsável por cerca de 5,1 milhões de óbitos por ano em todo o mundo. Segundo dados do IDF (*International Diabetes Federation*), a prevalência mundial de DM no ano de 2013 chegou a 382 milhões de pessoas, com 175 milhões de casos não diagnosticados. Estima-se que em 2035, a prevalência seja de 592 milhões de pacientes com DM tipo 2 (2, 3).

Nos países em desenvolvimento, são observados os maiores índices de prevalência e incidência. No Brasil, no final da década de 1980, um estudo multicêntrico avaliou a população adulta de nove capitais brasileiras e encontrou prevalência de DM de 7,6% (4). Estudos realizados posteriormente nas cidades de Ribeirão Preto (5) e São Carlos (6) encontraram, respectivamente, prevalências de 12,1% e 13,5%, evidenciando a importância crescente do DM no país. Em termos gerais, o Brasil ocupa a quarta posição no mundo em ordem decrescente de prevalência, que já ultrapassa os 13,4 milhões de pacientes, com cerca de 124.687 mortes por ano relacionadas ao DM 2 (7).

O aumento da prevalência do DM, de acordo com estudos recentes, não pode ser explicado somente pelo crescimento populacional e pela maior expectativa de vida observada nos últimos anos, pois atinge todo o espectro etário da população (1, 5). Acredita-se que o aumento generalizado da prevalência possa estar relacionado a outras importantes mudanças observadas nas últimas décadas, como a crescente prevalência de obesidade e sedentarismo.

O DM 2, que é caracterizado por hiperglicemia devido à deficiência e resistência à ação da insulina, é uma das doenças crônicas não transmissíveis mais prevalentes no mundo. Devido ao alto custo, mortalidade e à morbidade de suas complicações, o seu controle é uma das prioridades da Organização Mundial de Saúde (OMS) (7).

O impacto da doença como problema de saúde pública decorre não apenas de seu quadro clínico diretamente relacionado à hiperglicemia, mas principalmente pelas alterações

funcionais que ocorrem em diferentes órgãos e sistemas, resultantes do descontrole crônico do metabolismo dos carboidratos, das proteínas e dos lipídios (8).

Uma publicação de 2011 do *New England Journal*, que engloba dados da América do Norte, Europa e Japão, demonstra que a sobrevida dos pacientes diabéticos é significativamente menor do que a sobrevida dos não diabéticos, tanto em homens quanto em mulheres (9).

O DM2 é um dos maiores fatores para a ocorrência de diversos eventos cardiovasculares como acidente vascular cerebral (AVC) e doença arterial coronariana (DAC). Os pacientes com um controle inadequado do DM podem apresentar diversas complicações como retinopatia, doença renal crônica e amputação de membros, limitando de forma importante a sua qualidade de vida (7, 8).

As complicações crônicas do diabetes acrescentam, portanto, um papel agravante nas condições de saúde populacional, o que é corroborado pelo fato de o DM ser, atualmente, a causa mais freqüente de cegueira, amputações de membros inferiores e uma das principais causas de catarata, insuficiência renal terminal e doença coronariana (6, 7).

A doença renal crônica, além de atingir uma grande parcela da população em geral, é especialmente prevalente entre a população diabética. Em um estudo recente, enquanto somente 9,4% dos indivíduos não-diabéticos apresentavam algum grau de doença renal, esta estava presente em 42,3% dos pacientes diabéticos (10). Dados do relatório anual americano corroboram os achados, apontando presença de doença renal em 14% da população geral e em 40% dos diabéticos (11).

Dessa forma, o objetivo da presente revisão foi de descrever os achados existentes em relação à detecção da doença renal do diabetes (DRD), com ênfase na determinação da taxa de filtração glomerular (TFG) avaliada com equações envolvendo a cistatina C e creatinina séricas, isoladas ou em combinação.

Foi realizada uma busca nos bancos de dados do PUBMED no período de 1979 a 2014, empregando as seguintes palavras chave: *cystatin C*, *glomerular filtration rate* e *diabetes mellitus*.

EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA RENAL DO DIABETES

Uma parcela crescente do total de casos de doença renal tem como base o DM. Entretanto, o aumento na prevalência da DRD vem acontecendo sempre em proporção ao aumento na prevalência do DM propriamente dito (12). É possível afirmar, portanto, que o

crescimento da DRD observado nas últimas décadas é devido, principalmente, ao aumento do número de pacientes diabéticos (13).

O DM é a principal causa de doença renal terminal em diversos países, sendo responsável por 44% de todos os novos casos de doença avançada nos Estados Unidos em 2012 (11). A incidência tem se mantido estável ao longo dos anos e varia principalmente em função da idade e da etnia da população avaliada, sendo muito maior entre afro-americanos e com o aumento da idade.

Um dado também relevante é que o aumento da mortalidade não se distribui de maneira homogênea entre os indivíduos diabéticos, sendo mais importante nos doentes renais. Em relatório recente do NHANES III (*Third National Health and Nutrition Examination Survey - USA*), foi encontrado risco aumentado de mortalidade cardiovascular e por todas as causas na população com DM tipo 2; contudo, o excesso de risco encontrado se concentrou no subgrupo de pacientes com doença renal associada (10). Entre os pacientes com DRD, o aumento no risco absoluto de mortalidade por todas as causas em relação ao grupo controle foi de 23,4%; sendo que o aumento correspondente no subgrupo de pacientes diabéticos não portadores de doença renal foi de apenas 3,4%. Dessa forma, na ausência de DRD, o DM não está associado a um grande aumento na mortalidade. Esses resultados sugerem que, dentre os pacientes diabéticos, os portadores de DRD constituem um subgrupo de maior risco à saúde, concentrando grande parte do risco hoje atribuído à presença do DM. Os achados do estudo não são isolados, pois grande associação entre DRD e mortalidade também foi observada em estudos prévios (12, 14, 15).

Um estudo recente, realizado com mais de 15 mil pacientes com DM tipo 2, acompanhados por 10 anos, apresentou uma incidência cumulativa de mortalidade de 4,1% para os indivíduos que não tinham doença renal, de 17,8% para aqueles que apresentaram albuminúria, de 23,9% para aqueles com TFG diminuída e de 47% para aqueles que apresentavam tanto albuminúria como TFG diminuída. Este último dado representa um percentual de incidência cumulativa de mortalidade dez vezes maior do que os pacientes diabéticos que não tinham doença renal (10).

Um dado alentador bastante recente é que as taxas de complicações relacionadas ao DM têm diminuído nas últimas duas décadas, mas ainda persiste uma elevada taxa de complicações por conta do aumento da prevalência do DM. Especificamente em relação à DRD, essa foi a complicação que apresentou a redução menos expressiva de incidência nessa análise, indicando que ainda são necessários esforços para detectar a doença mais cedo para otimizar o tratamento e reduzir sua progressão (16). Um estudo dinamarquês também confirma esses achados, demonstrando que é possível reduzir mortalidade e desfechos renais, dados que tem correlação com o tratamento multifatorial da DRD (17).

DETECÇÃO DA DOENÇA RENAL

O rastreamento para DRD deve ser realizado após cinco anos do diagnóstico do DM tipo 1 e, no DM tipo 2, logo após ser diagnosticado o diabetes, devido à possível presença de DM prévio desconhecido nesses pacientes. O rastreamento, se normal, deve ser repetido anualmente (18).

Para efetivar o rastreamento, as diretrizes nacionais e internacionais de nefrologia e diabetologia recomendam que além da aferição anual da excreção urinária de albumina (EUA), seja realizada a estimativa da TFG por meio de equações que incluam a creatinina sérica. Recentemente, as diretrizes de nefrologia incluíram a recomendação de realizar-se também a dosagem da cistatina C, especialmente em casos de dúvida com os níveis de creatinina.

A implementação de diretrizes é um fato recente no contexto da doença renal crônica e trouxe grandes mudanças e avanços à prática clínica brasileira e mundial (19). Até o início dos anos 2000, não havia uniformidade na definição, detecção, estadiamento e tratamento da doença renal crônica em geral. Desde então, as diretrizes elaboradas pela *National Kidney Foundation* (NKF) americana geraram modificações em diversos níveis da atenção em saúde voltada aos doentes renais, alertando sobre a importância da detecção da doença renal e sugerindo o desenvolvimento de estratégias para seu controle, representando um campo de estudo que se encontra em constante atualização. As atuais diretrizes do *Kidney Disease Global Outcomes*, resultantes do processo de revisão, foram publicadas em janeiro de 2013 (20).

Albuminúria

A albumina é uma proteína de baixo peso molecular, com 65 kDa. A excreção urinária de albumina (EUA) é um indicador específico e sensível para DRD e doença glomerular decorrente de hipertensão. A medida da taxa albumina-creatinina ou da concentração de albumina em amostra de urina é recomendada como rastreamento e sua elevação deve ser confirmada em pelo menos 2 de 3 coletas, em um intervalo de 3 a 6 meses (21, 22, 23). Como a EUA pode ser aumentada por inúmeros fatores (menstruação, febre, hiperglicemia), idealmente deve ser medida na ausência dessas condições.

A excreção urinária excessiva de albumina em indivíduos com DM 2 é um sinal de alerta relativamente precoce de comprometimento vascular generalizado, não somente

limitado ao glomérulo, mas também presente em outros sítios vasculares, particularmente em órgãos vitais como o cérebro e o coração.

De fácil determinação, sendo passível de automatização, com custo relativamente acessível, a medida da EUA na urina tem sido o marcador mais utilizado de DRD. No entanto, ainda não é amplamente disponível, especialmente em países de mais baixa renda. Demonstramos recentemente que apenas cerca de 50% dos laboratórios disponibilizam a medida da albuminúria para os profissionais da área de saúde em nossa região (24, 25).

Como vantagem, a EUA é capaz de identificar pacientes em risco de evoluírem para insuficiência renal crônica e de maior risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular (26, 27). No entanto, nem todos os pacientes com elevação da EUA evoluem para fases mais avançadas da doença renal. Dessa forma, apresenta a limitação de não ser um marcador de progressão inexorável. Adicionalmente, tem sido considerado um marcador relativamente tardio, quando já há lesão renal estabelecida.

Historicamente a albuminúria tem sido definida através de diferentes pontos de corte: Normoalbuminúria <30 mg/24 h, Microalbuminúria 30-300 mg/24 h e Macroalbuminúria ≥300 mg/24h . No entanto, está bem definido que a concentração de albumina em amostra de urina se correlaciona perfeitamente com a EUA em 24 h. Assim, as amostras podem substituir a coleta de 24 h com precisão e foram adotados os pontos de corte correspondentes em amostras de 30 mg de albumina/g de creatinina como Normoalbuminúria, 30-300mg/g como Microalbuminúria e ≥300 mg/g Macroalbuminúria. Se for adotada medida apenas da concentração de albumina isolada, os valores correspondentes seriam de até 14 mg/L, 14 a 174 mg/L e acima de 174 mg/L, mantendo a acurácia diagnóstica e reduzindo o custo do rastreamento (28). Conforme as últimas diretrizes internacionais e nacionais, não tem mais sido recomendada a nomenclatura mencionada acima, e tem sido indicado o uso de EUA normal, elevada e muito elevada, respectivamente (29).

Como uma proporção de cerca de 20% dos pacientes com DM2 pode apresentar-se com EUA normal e apenas a TFG reduzida, é importante que também seja analisada rotineiramente a TFG além da avaliação da EUA.

Taxa de Filtração Glomerular (TFG)

A TFG é considerada o melhor índice para avaliação da função renal. Sua estimativa acurada é importante para determinar o estadiamento e avaliação de resposta da nefropatia

ao tratamento. Além disso, a TFG é também um preditor independente de eventos cardiovasculares e de mortalidade (30-32).

A TFG é definida como a capacidade dos rins de eliminar uma substância do sangue e é expressa como o volume de sangue que é completamente depurado em uma unidade de tempo. O rim filtra o sangue e elimina os produtos finais do metabolismo protéico, enquanto preserva solutos específicos, proteínas (particularmente albumina) e componentes celulares (33). Na maioria das doenças renais progressivas, a TFG diminui com o tempo, podendo estar reduzida bem antes do início dos sintomas, correlacionando-se com a gravidade da doença renal crônica (DRC).

A maneira ideal para medir a TFG é usar um marcador que tenha uma taxa de produção constante, que seja livremente filtrado, não reabsorvido e nem secretado pelos túbulos renais e nem metabolizado ou eliminado por vias extra-renais. Esta avaliação mais exata da TFG é possível pela determinação da depuração de substâncias exógenas como a inulina, iotalamato-I¹²⁵, ⁵¹Cr-EDTA, ⁹⁹Tc-DTPA ou ioexol. A inulina, um polímero de frutose, é fisiologicamente inerte, não se liga a proteínas plasmáticas e preenche todos os critérios para um marcador ideal da TFG. Outro marcador, o ioexol, um contraste radiológico, apresenta alta correlação com inulina. O ⁵¹Cr-EDTA é um método amplamente utilizado, sendo sua radiação inferior a de uma radiografia torácica, mostrando correlação de cerca de 97% com a inulina. No entanto, esses métodos possuem um custo não desprezível e requerem tempo considerável para sua execução (cerca de 4 h), necessitam condições especiais de descarte se radioativos e, portanto, têm sido utilizados em condições restritas. Dessa maneira, na prática clínica diária, é necessário recorrer a métodos mais simples para estimar a TFG, usando equações que empregam marcadores endógenos, tais como a creatinina e a cistatina C séricas (33-35).

TFG Estimada Com Equações Baseadas na Creatinina

Embora os métodos de medida da TFG sejam considerados como padrão de referência, requerem técnicas invasivas, são laboriosos, de alto-custo e exigem material e pessoal especializado, o que os torna impraticáveis na prática diária, por isso, o uso da creatinina como marcador para TFG tem sido utilizado há quase um século (34).

A creatinina foi identificada em 1847 por Liebig (35). Seu uso como marcador para TFG originou-se do estudo de Rehberg, em 1926, que avaliou a depuração renal de

creatinina exógena (34). Jaffe descreveu o método de medida da creatinina com a reação com picrato alcalino em 1886, que mostra-se útil até hoje.

Entretanto, a creatinina preenche somente alguns critérios de marcador ideal da TFG. Ela é produzida por uma reação não-enzimática da creatina muscular, não circula ligada a proteínas, é livremente filtrada, é metabolizada e fisicamente inerte. No entanto, a creatinina é secretada pelas células tubulares, o que resulta em superestimativa da TFG quando avaliada a depuração da creatinina endógena.

Uma importante limitação da creatinina é que ela não é um método sensível para detectar pequenas reduções da TFG e seus valores somente se elevam quando pelo menos 40% da função renal está comprometida (36-38). Diferenças na geração de creatinina a partir de fatores determinantes da massa muscular como idade, gênero e etnia podem afetar o resultado da medida da creatinina sérica. Por isso, é recomendado o uso da creatinina em equações de estimativa da TFG que levem em conta essas variáveis. O avanço da idade, por reduzir a massa muscular, resulta em diminuição dos níveis séricos de creatinina. A maior massa muscular em homens ocasiona maior produção e excreção renal de creatinina, resultando em níveis séricos mais elevados do que nas mulheres. Assim sendo, diferenças na produção de creatinina (decorrentes de idade, gênero e etnia) podem afetar significativamente a concentração de creatinina sérica, mesmo se a função renal permanecer a mesma. Além disso, controle sobre as interferências na dosagem da creatinina e promoção de calibração com métodos padrão são fundamentais para reduzir os erros laboratoriais sistemáticos e desta maneira fornecer um resultado acurado para a estimativa da TFG.

Atualmente, são recomendadas as equações de Cockcroft-Gault, do estudo MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) e a do estudo CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) (Quadro 1). A equação CKD-EPI tem melhor desempenho em níveis elevados de TFG em relação à equação MDRD (TFG >60 ml/min/1.73 m²) (39). Estudos bem delineados evidenciam que a equação CKD-EPI prediz de forma mais acurada o risco de mortalidade geral e cardiovascular em pacientes com DM2 (40). Porém, a superioridade da equação de CKD-EPI em relação à MDRD é analítica, mas o ganho de precisão é limitado (41). A precisão da medida de creatinina foi melhorada a partir da utilização do método Jaffe rastreado, quase livre de interferências, sendo essa a recomendação para o uso desse método.

No entanto, em pacientes com DM, tem sido demonstrado que as equações tendem a subestimar marcadamente a TFG, especialmente em pacientes com TFG de normal a

elevada (42-44). Este desempenho insatisfatório parece estar associado a características específicas dos pacientes diabéticos tais como hiperglicemia, hiperfiltração glomerular, obesidade e possíveis interferências analíticas na própria dosagem da creatinina (42). Dentro desse quadro, cresce o interesse em investigar-se a TFG com equações baseadas em marcadores alternativos, como a cistatina C, em pacientes com DM. De forma análoga, diversos estudos vêm sendo desenvolvidos em diferentes populações para examinar o desempenho da cistatina C em diversas condições clínicas, inclusive para indivíduos acima de 70, buscando o ajuste específico para essa faixa etária (45,46).

Quadro 1. Equações baseadas na creatinina sérica para estimar a taxa de filtração glomerular (TFG).

Equações de estimativa da TFG: baseadas na creatinina sérica
<p>COCKCROFT</p> <p>TFG = 140 - idade × peso (kg)/[72 × creatinina (mg/dl)] × 0,85 (mulher)</p>
<p>MDRD (<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>)</p> <p>TFG (mL/min/1,73 m²) = 186 x (Cr)^{-1,154} x (idade)^{-0,203} x 1,212(negro) x 0,742(mulher)</p>
<p>MDRD re-expressa (creatinina calibrada)</p> <p>TFG (mL/min/1,73 m²) = 175 x (Cr)^{-1,154} x (idade)^{-0,203} x 1,212(negro) x 0,742(mulher)</p>
<p>CKD-EPI (<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>)</p> <p>TFG (mL/min/1,73m²) = 141 x min(Cr/k, 1)^α x max(Cr/k, 1)^{-1,209} x 0,993^{idade} x 1,018(mulher) x 1,159(negro)</p>
<p>BIS 1</p> <p>GFR (ml/min/ 1,73 m²) = 3,736 X creatinina^{-0,87} X idade^{-0,95} X 0,82 (mulher)</p> <p style="text-align: right;">(Adaptado Soares, 2009(33); Schaeffner, 2012 (46))</p>

CISTATINA C – HISTÓRICO E DESCRIÇÃO

A cistatina C foi descoberta em 1961, como traço gama numa banda eletroforética de fluido cerebrospinal e foi também, no mesmo ano, identificada na urina (47, 48). É uma proteína catiônica não glicada, cujo ponto isoelétrico é 9,3 (49), com baixo peso molecular de 13.359 Da. É um dos 11 membros constituintes da superfamília das cistatinas, considerada a inibidora fisiologicamente mais importante das proteases endógenas da

cisteína (49, 50). É composta de 120 aminoácidos dispostos em uma cadeia polipeptídica simples, cuja sequência foi determinada em 1981 (50-52). Em 1985, foi demonstrada, pela primeira vez, a forte correlação inversa da cistatina C com a TFG (48).

A cistatina C é produzida por todas as células nucleadas, com ritmo de produção constante. É livremente filtrada pelo glomérulo e primariamente catabolizada pelos túbulos, de tal forma que como molécula intacta não é reabsorvida nem secretada pelos túbulos. Na ausência de dano tubular renal, não há passagem de cistatina C da vasculatura renal diretamente no túbulo (53, 54).

Os níveis plasmáticos da cistatina C aumentam mais precocemente do que a creatinina quando há queda da TFG, sugerindo que a medida da cistatina C pode ser importante na prática clínica para se detectar a insuficiência renal inicial que acontece em uma série de doenças para as quais um tratamento precoce é crítico (55).

Dessa forma, a cistatina C tem sido sugerida como um marcador alternativo para a TFG, sendo considerada promissora (56). A introdução do primeiro procedimento automatizado para análise de cistatina C ocorreu em 1994 (53).

A cistatina C tem sido estudada como marcador de TFG (Figura 1) e tem sido confirmado que esse marcador apresenta correlação maior com a medida padrão de TFG do que a própria creatinina (57). Por outro lado, em uma metanálise recente, que avaliou o valor diagnóstico da cistatina c em comparação com a creatinina para estimar a TFG em pacientes com DRC, a cistatina pareceu ser mais sensível, porém menos específica, que a creatinina (58).

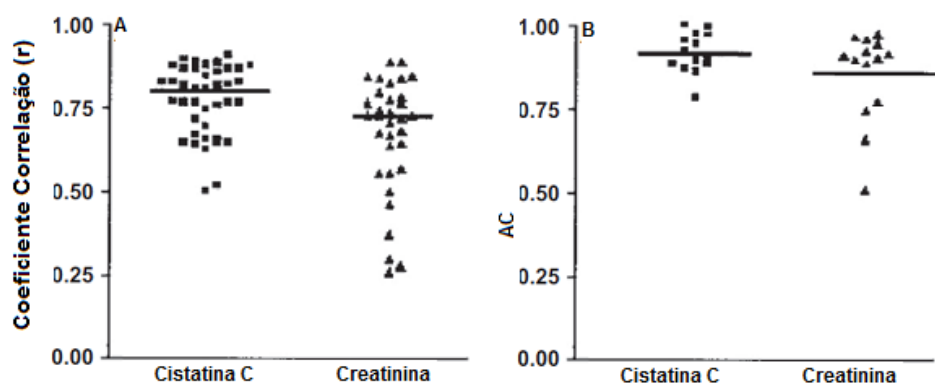


Figura 1. Painel A: correlação (r) de 1/cist e 1/creat com a TFG medida. Painel B: Representação da área sob a curva. Adaptado de Dharnidharka, 2002 (57).

Os valores de referência para indivíduos com idade menor que 50 anos é de 0,53-0,92 mg/L e para aqueles com idade superior a 50 anos é de 0,58-1,02 mg/L (59).

Alguns fatores têm sido associados a variações da medida da cistatina C independente da função renal (60-63). Ao contrário da creatinina, a cistatina C sérica sofre pouca ou nenhuma influência da massa muscular (Figura 2) e dessa forma, não sofre efeito do gênero (64, 65).

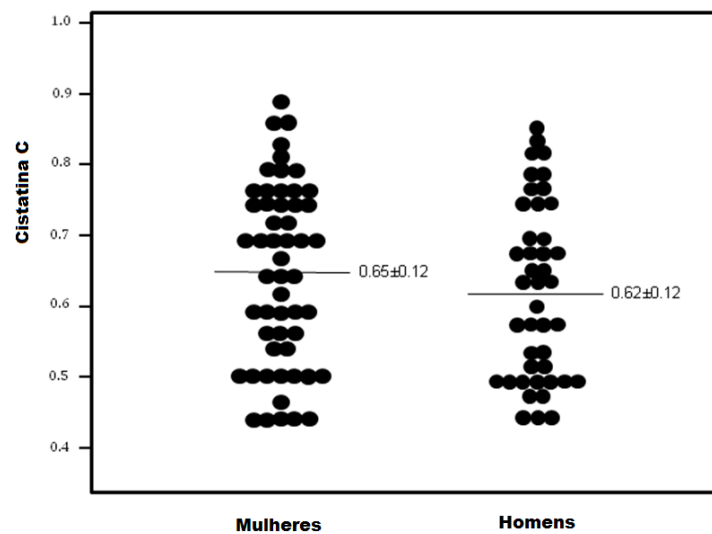


Figura 2. Valores de referência de cistatina C sérica em homens e mulheres saudáveis. Adaptado de Weinert, 2011 (65).

Em paralelo com a diminuição da TFG, a cistatina C aumenta com a idade e parece ser mais útil do que a creatinina para avaliar a função renal nos idosos. Além disso, não é influenciada pela ingestão de proteína na dieta (64). No entanto, existem algumas situações clínicas que interferem na dosagem sérica de cistatina C. Em pacientes com doenças malignas, especialmente melanoma metastático, a cistatina C superestima a TFG (65). Em pacientes onde a função tireoideana está alterada também ocorre interferência nos níveis séricos de cistatina, sendo que, ao contrário da creatinina, a concentração sérica de cistatina C é menor no estado de hipotireoidismo e maior no hipertireoidismo (61).

O desempenho da cistatina C tem sido avaliado em diversas situações clínicas e patológicas (66, 67). Em pacientes com fibrose cística, devido à influência da perda de massa muscular sobre a creatinina, a cistatina C apresenta maior precisão (68-70). Apesar da cistatina C apresentar uma melhor sensibilidade para avaliação da TFG em pacientes transplantados renais, ainda não existe um consenso de que ofereça vantagem sobre a

creatinina (71). Em quadros de cirrose, a cistatina C apresentou maior sensibilidade para a detecção de insuficiência renal (57, 72). Também em pacientes com HIV a massa corporal diminui com muita frequência e a creatinina pode, por conseguinte, subestimar a prevalência de DRC (65).

O uso de doses elevadas de corticoides tem sido associado ao aumento da produção de cistatina C e elevação dos seus níveis séricos (60, 61, 63).

Em comparação com a creatinina sérica, a cistatina C ainda é um método de maior custo, e ainda não existe uma harmonização plena dos métodos de medida. Em 2010, um grupo de trabalho internacional para padronização de medida da cistatina C, desenvolveu pela primeira vez um padrão de referência internacional (ERM-DA471/IFCC) que permite harmonização entre os diferentes métodos (62). Dessa forma, após padronização dos métodos de medida, será possível estabelecer-se comparações entre diferentes populações, para avaliar o desempenho da cistatina C abrangendo todo o espectro da função renal. No entanto, ainda não existe um método com espectrometria de massa (IDMS), que seria o padrão ouro para avaliar a cistatina C sérica. Assim está ainda faltando esse padrão ouro para a determinação deste analito, o que aumentaria a precisão em sua determinação (41).

Os principais métodos disponíveis para medida de cistatina C são nefelometria e imunoturbidimetria e vários autores têm tido a preocupação de avaliar os erros analíticos que são comparáveis com os erros encontrados com a creatinina (41, 73, 74).

Várias equações que utilizam cistatina C, incluindo dados como gênero e etnia para estimar a TFG, vêm sendo sugeridas nos últimos anos (19, 46). Essa diversidade de equações é devido, entre outros fatores, à falta de harmonização dos métodos e/ou reais diferenças entre as diferentes populações. Inúmeras equações, pelo menos cinquenta, já foram desenvolvidas e propostas para o cálculo da estimativa da TFG (65). As equações em geral incluem o nível de cistatina C, a idade e gênero dos indivíduos (Quadro 2).

Uma metanálise recente reuniu 11 estudos da população em geral, com mais de 90 mil participantes e 5 coortes com 2960 pacientes com DRC, com o objetivo de estudar o desempenho das diferentes equações de estimativa da TFG em relação à capacidade de detecção e classificação de risco da doença renal em diversas populações (Figura 3). Os resultados desta metanálise indicam que o uso da Cistatina C em equações, isoladamente ou em combinação com a creatinina para estimar a TFG, demonstram a associação entre TFG estimada e risco de morte e de doença renal em estágio terminal em diversas

populações. Portanto, a Cistatina C classifica de forma mais apropriada a presença de doença renal, visto que identifica melhor o risco dos desfechos (73). Essa nova equação com cistatina C, combinando ou não a adição de creatinina – equação combinada – foi denominada de equação CKD-EPI cist C, e foi desenvolvida pelo mesmo grupo que criou a equação CKD-EPI creatinina em 2009 (Quadro 3) (19, 39).

Quadro 2. Exemplos de equações baseadas na cistatina C sérica para estimar a taxa de filtração glomerular (TFG).

CKD-EPI Equação de Cistatina C	Cist C	
Mulher ou homem	≤0,8	$133 \times (\text{Scr}/0,7)^{-0,499} \times 0,996^{\text{idade}}$ [x 0,932 se mulher]
Mulher ou homem	>0,8	$133 \times (\text{Scr}/0,7)^{-0,328} \times 0,996^{\text{idade}}$ [x 0,932 se mulher]
CAPA - Equação Cistatina C		
Mulher ou homem		$e\text{TFG} = 130\text{cis}^{-1,069} \times \text{Idade}^{-0,117} - 7$

Adaptado de Inker, 2012 (19); Grubb, 2014 (53).

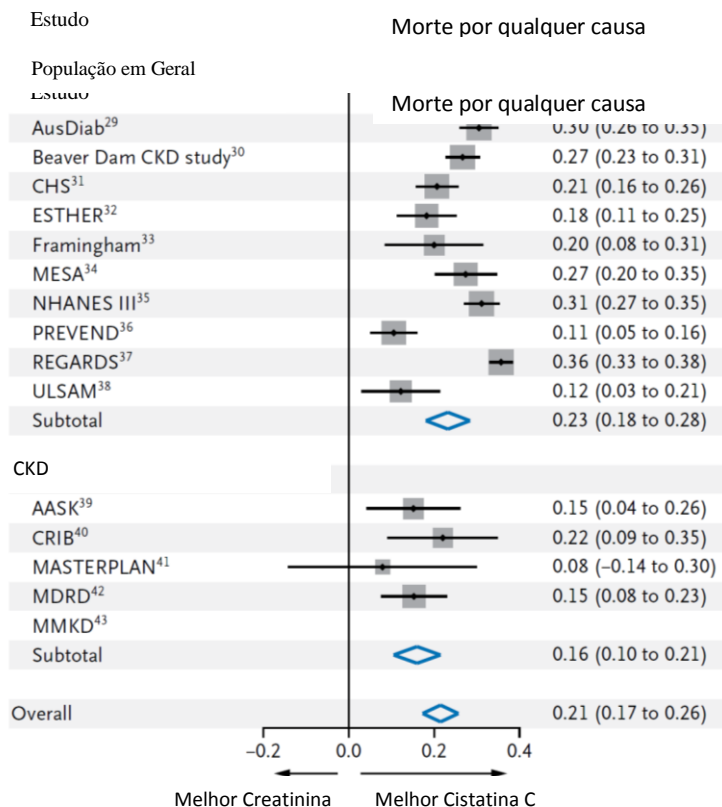


Figura 3 . Equação baseada na cistatina C como preditora de mortalidade por todas as causas. Adaptado de Shlipak, 2013 (73).

Para indivíduos acima de 70 anos foi criada uma equação – tanto empregando a creatinina isolada (BIS1) quanto acoplada a cistatina C (BIS2) – buscando o ajuste específico para essa faixa etária. Os autores sugerem um desempenho superior dessa equação em idosos (46).

Recentemente foi desenvolvida uma outra equação denominada de CAPA (incluindo as iniciais das palavras caucasianos e asiáticos, adultos e pediátricos), que utiliza método de dosagem de Cistatina C equiparado à substância padrão de referência de cistatina C, para estimar a TFG. Nesse estudo, 7 fabricantes de testes diagnósticos participaram do estudo, com o objetivo de examinar a concordância entre os ensaios das diferentes marcas. Foram utilizadas amostras de cortes de indivíduos caucasianos e asiáticos, adultos e crianças, totalizando 4.960 indivíduos. Embora as equações CKDEPI e CAPA baseadas na cistatina C tenham sido desenvolvidas em populações diferentes, apresentam um desempenho similar. Uma vantagem da CAPA apresentada pelos autores é que esta equação tem uma fórmula menos complexa, que não necessita do fator gênero (eTFG = $130cis^{-1,069} \times idade^{-0,117} - 7$) (53).

Quadro 3. Equações baseadas na creatinina e cistatina C séricas combinadas para estimar a taxa de filtração glomerular (TFG)

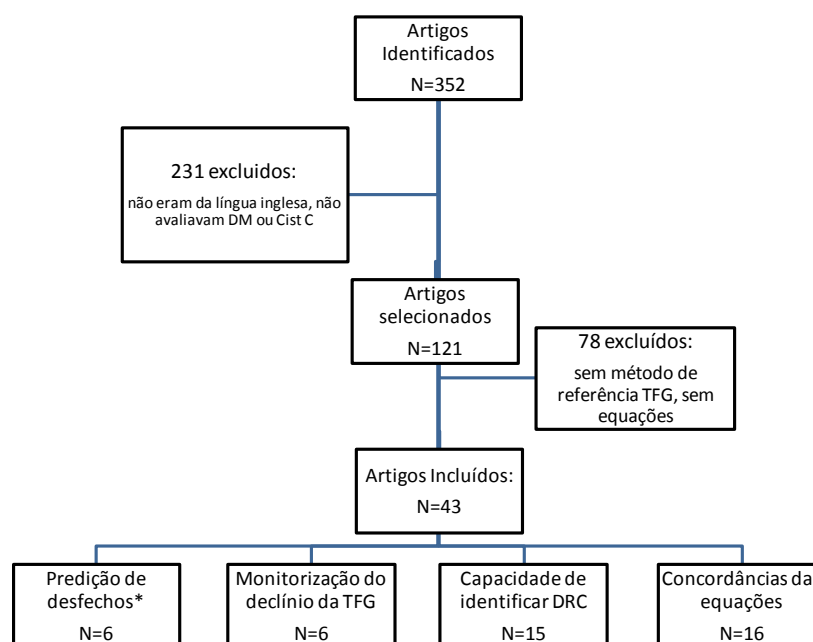
Equações Creatinina-Cistatina C			
CKD-EPI			
	Creat	Cist C	
Mulher	≤0,7	≤0,8	$130 \times (Scr/0,7)^{-0,248} \times (Scis/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{Age}$ [x 1,08 se negro]
		>0,8	$130 \times (Scr/0,7)^{-0,248} \times (Scis/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{Age}$ [x 1,08 se negro]
Mulher	>0,7	≤0,8	$130 \times (Scr/0,7)^{-0,601} \times (Scis/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{Age}$ [x 1,08 se negro]
		>0,8	$130 \times (Scr/0,7)^{-0,601} \times (Scis/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{Age}$ [x 1,08 se negro]
Homem	≤0,9	≤0,8	$135 \times (Scr/0,7)^{-0,207} \times (Scis/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{Age}$ [x 1,08 se negro]
		>0,8	$135 \times (Scr/0,7)^{-0,207} \times (Scis/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{Age}$ [x 1,08 se negro]
Homem	>0,9	≤0,8	$135 \times (Scr/0,7)^{-0,601} \times (Scis/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{Age}$ [x 1,08 se negro]
		>0,8	$135 \times (Scr/0,7)^{-0,601} \times (Scis/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{Age}$ [x 1,08 se negro]
BIS 2			
Mulher ou homem			$767 \times cis^{-0,61} \times crea^{-0,40} \times age^{-0,57} \times 0,87$ (mulher)
(Scr= creatinina sérica/ Scis= cistatina C sérica)			

Adaptado de Inker et al., 2012 (19).

Atualmente as recomendações da KDIGO são para utilizar testes adicionais como a cistatina C para confirmação de perda de função renal em circunstâncias específicas – “Medir cistatina C em adultos com TFG estimada com creatinina de 45-59 mL/min/1,73 m², na ausência de outros marcadores de lesão renal, para confirmação da presença de doença renal. Se as equações com cistatina C confirmam a TFG reduzida, então o diagnóstico de doença renal é confirmado” (20).

CISTATINA C E DIABETES MELITO

Foi realizada uma busca nos bancos de dados do PUBMED no período de 1979 a 2014, empregando as seguintes palavras chave: *cystatin C*, *glomerular filtration rate* e *diabetes mellitus*. Foram identificados inicialmente 352 artigos que foram avaliados conforme o fluxograma abaixo (Figura 4). Na presente revisão, classificamos os 45 artigos incluídos em 4 categorias que avaliaram a capacidade da cistatina C quanto: 1) à predição de eventos cardiovasculares, renais e mortalidade; 2) à monitorização do declínio da TFG; 3) à identificação da DRC e 4) à concordância entre equações de estimativa da TFG.



*Desfechos cardiovasculares, renais, doença renal terminal e mortalidade; TFG: taxa de filtração glomerular; DRC: doença renal crônica

Figura 4. Fluxograma de seleção dos artigos científicos incluídos na presente revisão.

Predição de desfechos renais, cardiovasculares e mortalidade

Alguns estudos em pacientes com DM têm demonstrado que a medida da cistatina C sérica significativamente melhora a capacidade de prever progressão para insuficiência renal terminal (IRT) (75,76).

Um estudo recente envolvendo 402 pacientes com DM tipo 2 e 763 com DM tipo 1 evidenciou que o estadiamento da doença renal baseado em fórmulas com cistatina C, melhorava a predição de risco para insuficiência renal terminal em relação a fórmulas que usavam creatinina (75). Também em uma população de 234 índios americanos com DM tipo 2, seguidos por cerca de 10 anos, foi encontrado o mesmo resultado (76). De forma análoga, em estudo alemão envolvendo 1.153 indivíduos com DM (4% com DM tipo 1), seguidos por cerca de 5 anos, somente a definição de DRC baseada em equação com cistatina c, foi um preditor de risco independente para eventos cardiovasculares (77). Esse achado foi também confirmado em um estudo canadense (78).

Finalmente, em relação ao desfecho de mortalidade, uma coorte que acompanhou 691 pacientes com DM por 10 anos, evidenciou que a TFG estimada com cistatina C foi capaz de prever mortalidade de forma mais contundente do que as equações com creatinina (15) (Quadro 4).

Em conclusão, os estudos prospectivos avaliados indicam que as equações que empregam cistatina C apresentam maior poder preditivo de desfechos cardíacos, renais e de mortalidade em pacientes com DM.

Quadro 4. Equações de Cistatina C avaliadas para predição de desfechos renais, cardiovasculares e mortalidade

Predição de desfechos						
Autor, ano	N	População	Desfechos avaliados	Equação	Resultados	
Connelly et al., 2009	106	DM2	Cardiovascular	Arnal Cist C	Equação Cist C preditor superior de DCV.	
De Boer et al., 2009	691	DM idosos	Mortalidade	MDRD, De Boer Cist C	Equação Cist C foi preditor superior de mortalidade.	
Schöttker et al., 2012	1153	DM1, DM2	DCV	MDRD, CKD-EPI crea, Wu Cist C, CKD-EPI Cist C, CKD-EPI Crea-Cist C	Equação Cist C foi preditor superior de DCV.	
Krolewski et al., 2012	1165	DM1, DM2	DRT	Krolewski Cist C, Krolewski Crea	Equação Cist C foi preditor superior de DRT.	
Peralta et al., 2012	481 (sub)	DM2	DCV	CKD-EPI Cist C, CKD-EPI modificada*	Equação Cist C foi preditor superior de DRV.	
Pavkov et al., 2013	234	DM2	DRT	CKD-EPI Cist C, CKD-EPI Crea-Cist C, CKD-EPI Crea	Cist C isolada foi preditor superior de DRT	

Cist C - Cistatina C / Crea - Creatinina/ MDRD - *Modification of Diet in Renal Disease*/ DRT - Doença Renal Terminal / DCV - Doença Cardiovascular.

Monitorização do declínio da TFG

De igual importância têm sido as observações realizadas em pacientes com DM em relação à capacidade da cistatina C de avaliar o curso clínico evolutivo da função renal. Estudos prospectivos, tanto em pacientes com DM1 e pacientes com DM2 têm demonstrado que a cistatina C parece ser mais precisa para identificação do declínio da função renal do que as equações que se baseiam na creatinina (Quadro 5) .

Em acompanhamento de 10 anos de 85 pacientes com DM1 australianos, os autores demonstraram que uma equação baseada na cistatina C ($86,7/\text{cistatina C}$) identificaria de forma mais acurada as mudanças da TFG ao longo do acompanhamento, ao passo que as equações com creatinina tendem a subestimar a taxa de progressão (79).

Outro estudo de 4 anos de duração que acompanhou 30 índios americanos com DM 2 também conclui que a recíproca da cistatina C era mais intimamente correlacionada com as modificações da TFG avaliadas com o método de referência da TFG (iotalamato), do que as fórmulas com creatinina (80). Da mesma forma, um estudo holandês que incluía um subgrupo de 23 pacientes DM2 também encontrou melhor correlação entre a variação da TFG iotalamato com uma equação baseada em cistatina C (81). Esses achados são confirmados por um grupo francês com 124 pacientes com DM2 (82a).

Em contraste, em expressivo estudo de acompanhamento de 23 anos dos 1441 pacientes DM tipo 1 do DCCT, foi evidenciado que equações baseadas na creatinina, cistatina C, isoladas ou em combinação, não eram capazes de identificar o declínio da TFG ao longo do tempo (82b). Outra coorte de 4 anos de seguimento de 600 pacientes europeus com DM2, também demonstrou que diversas equações baseadas na creatinina sérica não foram capazes de identificar as mudanças da TFG ao longo do acompanhamento. No entanto, neste estudo não foram avaliadas equações com cistatina C (83a).

Em conclusão, embora as equações com cistatina C mostrem-se superiores às equações MDRD e CG, não existem ainda estudos adequadamente delineados avaliando essas equações na monitorização prospectiva da TFG, especialmente comparando as equações mais recentes, com creatinina e cistatina C combinadas.

Quadro 5. Equações avaliadas para identificação do declínio da função renal.

Monitorização do declínio da TFG						
Autor, ano (ref)	N	População	Tempo de Seguimento	TFG Medida	TFG Estimada	Acurácia da Cist C na detecção do declínio da TFG
Hoek, et al., 2003	23	DM2	2 anos	Iotalamato	CG, Hoek Cist C	Superior
Perkins et al., 2005	30	DM2	4 anos	Iotalamato	CG, MDRD,100/Cist C,100/Creat	Superior
Beauvieux et al., 2007	124	DM1, DM2	2 anos	⁵¹ Cr-EDTA	CG, MDRD, rMDRD, MCQ Creat, Arnal Dade Cist C, Maclsaac Cist C, Tan Cist C, Rule Cist C, 100/Cist C	Superior
Premaratne et al.,2008	85	DM1	4 anos	^{99m} Tc-DTPA	Maclsaac Cist C, MDRD,CG	Superior
Gaspari et al., 2013	600	DM2	4 anos	Ioexol	Equações baseadas na Creatinina: CG, Hull, Mawer, Mawer, Bjornsson, Rule, Davis-Chandler, Jelliffe-1, Jelliffe-2, Ibrahim, Gates, aMDRD, Walser, Edwards-whyte, CKD-EPI, Effersøe	Inferior
de Boer et al., 2014	1441	DM1 (DCCT)	23 anos	Iotalamato	Equação creat , cist C e combinada	Inferior

Cist C - Cistatina C / Crea - Creatinina/ MDRD - *Modification of Diet in Renal Disease*/ DRT - Doença Renal Terminal / DCV - Doença Cardiovascular/ TFG - Taxa de filtração glomerular/ CG - cockroft gault (equação).

Capacidade de identificar DRC

Quinze estudos da base de dados avaliada analisavam o desempenho da cistatina C sérica para detectar a presença de doença renal (Quadro 6) (66, 67, 84-96). Com exceção de 2 estudos que não mostraram superioridade da cistatina C, todos os demais estudos apontam seu melhor desempenho (83b, 86). Esses estudos empregaram como método de avaliação o uso de curvas ROC para cálculo de sensibilidade e especificidade. Nesse sentido, o uso de pontos de corte tanto da cistatina C como da creatinina sérica foram definidos para detectar redução da função renal (TFG medida < 90 ou 60 mL/min). Dessa forma, era detectada apenas a presença de doença renal de formato categórica, não avaliando o desempenho das equações, apenas da medida simples da cistatina C ou creatinina. No entanto, esse não é o melhor sistema para avaliar o desempenho das equações, como será detalhado abaixo.

Quadro 6. Desempenho da cistatina C sérica para detectar a presença de doença renal

Capacidade da cistatina C para identificar a presença de doença renal.						
Autor, ano (ref)	N	População	Ponto de corte da TFGm (mL/min) p/ PRESENÇA DRC	TFG Medida	Ponto de corte da Cistatina C (mg/L) p/ PRESENÇA DRC	Capacidade de identificar doença renal
Harmoinen et al, 1999	47	DM2	<60	⁵¹ Cr-EDTA	1,32	Superior a creatinina
Oddoze et al., 2001	49	DM1, DM2	<60/ 60-80 /<80	⁵¹ Cr-EDTA	>0,96	Não superior a creatinina
Mussap et al.,2002	52	DM2	<80	⁵¹ Cr-EDTA	>0,93	Superior a creatinina
Perlemoine et al., 2003	89	DM1, DM2	<80	⁵¹ Cr-EDTA	>1,19	Não Superior a creatinina
Li Hai Xia et al., 2003	51	DM2	<68	^{99m} Tc-DTPA	>1,02	Superior a creatinina
Christensson et al., 2004	41-82	DM1,DM2	<60/ <80/ <90	⁵¹ Cr-EDTA	1,28	Superior a creatinina
Pucci et al., 2007	288	DM1, DM2	<90/ <75 /<60	Ioexol	>0,94/ >0,97	Superior a MDRD e CG
Beauvieux et al., 2007	124	DM1, DM2	<30/ <60	⁵¹ Cr-EDTA	Resultados variáveis
Maclsaac et al., 2007	251	DM1, DM2(80%)	<60	^{99m} Tc-DTPA	>1,1	Semelhante a MDRD
Rigalleau et al., 2008	124	36 DM1, 88DM2	<60	⁵¹ Cr-EDTA	1,1	Superior a creatinina
Willems et al., 2009	46	DM2	80	⁵¹ Cr-EDTA	0,47 - 0,93	Superior a creatinina
Zhang et al., 2010	83	DM2	<90	^{99m} Tc-DTPA	1,1	Superior a creatinina
Iliadis et al., 2011	448	DM2	<90/<60	⁵¹ Cr-EDTA	Semelhante a creatinina
Suzuki et al., 2012	325	DM2	<90/<60		...	Superior a creatinina
Jeon YL et al., 2013	205	DM2	<60		>1,06	Superior a creatinina

Cist C - Cistatina C / Crea - Creatinina/ MDRD - *Modification of Diet in Renal Disease*/ CG - Cockroft Gault (equação).

Concordância das equações

Alguns estudos têm avaliado o desempenho das equações que empregam cistatina C analisando a correlação entre essas equações e a TFG medida com métodos de referência (Quadro 7). Os coeficientes de correlação encontrados variam de 0,6 a 0,9 conforme as condições de cada estudo (89, 95, 96). Um estudo argentino demonstrou que para TFGs <60, a maior correlação encontrada foi com as equações cistatina C e CKD-EPI creatinina (96). Já um estudo francês, descreve uma correlação de 0,9 quando comparada a equação combinada creatinina/cistatina C com a TFG medida (89). No entanto, as análises de correlação não são a estratégia mais correta para comparação entre métodos, pois podem identificar um mesmo direcionamento dos métodos, porém em proporções diferentes. Dessa forma, a recomendação formal para checagem entre métodos, é o emprego da análise de concordância de Bland e Altman, acurácia, precisão e viés, como descrito a seguir.

Na concordância de Bland e Altman, são comparados os métodos dispondo-se graficamente no eixo horizontal a média aritmética entre o método de referência e o método a ser testado e no eixo vertical a diferença entre o método de referência e o testado (Figura 5). Considerando-se que não haja diferença entre os métodos, os pontos correrão ao longo da linha do “zero”, o que, no entanto, não é o habitual, já que em geral ocorre algum grau de diferença entre os métodos.

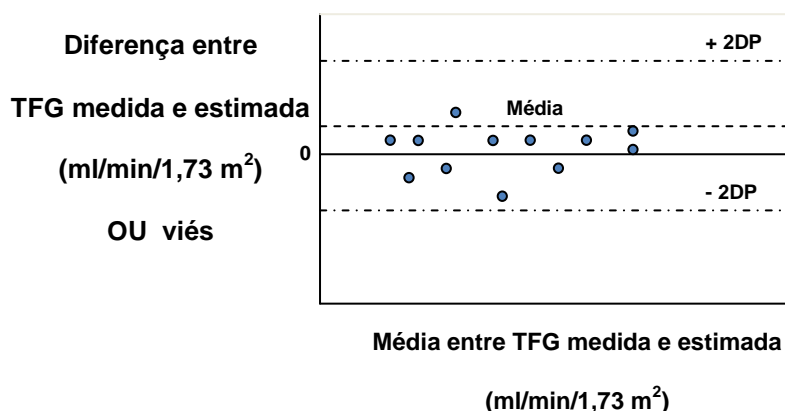


Figura 5. Modelo para representação da concordância de Bland e Altman. TFG: taxa filtração glomerular. Linha tracejada representa a média das diferenças entre métodos (viés) e a linha pontilhada representa os limites superior (+ 2DP) e inferior (- 2DP) dessa diferença.

É ainda recomendada a avaliação do viés (diferença entre TFG medida e a TFG estimada); a precisão (um desvio padrão do viés); a acurácia (proporção de casos onde os valores de TFG estimada não desviam em mais de 30% (P30) da TFG medida (97).

Entre os doze estudos que analisaram esses quesitos, 8 mostraram superioridade da equação cistatina C (em suas diferentes versões) (98-105) e 2 mostraram equivalência com equações baseadas na creatinina (MDRD e CG) (85, 89). Somente 2 equações apresentaram um desempenho inferior da equação cistatina C (82^a, 101). Alguns estudos demonstram superioridade apenas da equação combinada de creatinina e cistatina C e não de cada equação isolada (82b, 98, 100, 106).

No entanto, a maioria dos estudos fez comparações das equações de cistatina C com a equação CG e MDRD – sabidamente problemáticas -, e apenas um estudo comparou a equação cistatina C com a equação CKD-EPI - supostamente superior no desempenho (99). Dessa forma, mais estudos são claramente necessários para avaliar a performance das equações cistatina C em pacientes com DM. Recentemente, demonstramos que as equações baseadas na cistatina C isolada ou em combinação com creatinina subestimaram de forma marcante a TFG em pacientes com DM 2 (107).

Quadro 7. Desempenho das equações que empregam cistatina C analisando a correlação entre essas equações e a TFG medida com métodos de referência.

Concordância das equações									
Autor, ano (ref)	N	População	Método de Medida TFG	Ensaio Cist C	Equação da TFG Estimada	Acurácia P30 (%)	Viés	Correlação	Desempenho Equação Cist C
Tan et al., 2002	29	DM1	Ioexol	ITM	CG Riggs Cist C	0,8	+
Maclsaac et al., 2006	251	DM1, DM2	^{99m} Tc-DTPA	INF	MDRD-4 CG Maclsaac Cist C	89 81 88	-2,2 3,1 -2,4	=
Beauvieux et al., 2007	124	DM1, DM2	⁵¹ Cr-EDTA	INF	CG MDRD Rmdrd MDCQ Creat Arnal Dade Cist C Maclsaac Cist C Tan Cist C Rule Cist C	50 68 64 62 64 55 59 67	-
Rigalleau et al., 2008	124	36DM1, 88DM2	⁵¹ Cr-EDTA	INF	CG MDRD MCQ Rule Crea+Cist C	0,79 0,87 0,87 0,9	=
Tidman et al., 2008	644	-	Ioexol	ITM	CG MDRD Larsson Cist C Hoek Cist C le Bricon Cist C Grubb Cist C Orebro-Cist C Orebro-Cist C MDRD/ Orebro Cist MDRD/Orebro Cist	79,5 80,4 54 82,9 64,6 71,7 66,5 82 87 81,1	-0,9 -1 7,9 -2,4 4,4 2,1 1,8 1 0 -0,4	+
Chudleigh et al., 2009	106	DM2	⁵¹ Cr-EDTA	INE	MDRD Perkins Cist C Arnal Cist C Rule Cist C Maclsaac Cist C Tan Cist C Stevens Cist C Stevens Crea	65 64 75 68 85 84 75 78	-27,1 20 -2,8 -14,5 -2,4 -2,9 -8,5 -18,9	+

Cherney et al., 2010	32	DM1	Inulina	INF	MDRD	...	11,9	...	+
					Maclsaac Cist C	...	1,9	...	
Hai-xia et al., 2010	91	DM2	99mTc-DTPA	INF	Stevens Cist C	70,33	-3,6		-
					Ma Cist C	61,54	9		
					Rule Cist C	47,25	1		
					Maclsaac Cist C	54,95	14,3		
					Perkins Cist C	43,96	34,6		
					MDRD	69,23	-10,4		
liadis et al., 2011	448	DM2	⁵¹ Cr-EDTA	PETIA	MDRD	78,8	7,5		=
					CKD-EPI Crea	80,7	7,1		
					Tan Cist C	78,8	-3,5		
Oh et al., 2012	210	DM2	^{99m} Tc-DTPA	ITM	CG	45,3	-24,3	...	+
					MDRD	49,8	-18,3	...	
					CKD-EPI Crea	48,6	-20,2	...	
					Maclsaac Cist C	55,5	-9,57	...	
Trimarchi et al., 2012	300	DM2 e saudáveis	^{99m} Tc-DTPA	ITM	CG	0,722	-
					MDRD-4	0,816	
					CKD-EPI Crea	0,826	
					Larsson Cist C	0,621	
					Larsson Mod Cist C	0,631	
					Grubb Cist C	0,603	
					Hoek Cist C	0,704	
Bevc et al., 2012	113	DM2, DRC	⁵¹ Cr-EDTA	INF	CG	...	-2,2	...	+
					MDRD	...	-34,1	...	
					CKD-EPI Crea	...	-30,8	...	
					CKD-EPI Crea + Cist C	...	-28	...	
					100/ cistatina C (mg/dL)	...	1,7	...	
Liu X et al., 2013	263 (sub)	DM2	^{99m} Tc-DTPA	ITM	CG	74,5	2,6		+
					MDRD	74,5	-4,2		
					CKD-EPI Crea	74,5	-0,7		
					CKD-EPI creat + cist C	79,4	6,8		
Björk et al., 2014	1200	DM, DRC, idosos	Ioxol	INF	Lund-Malmö Creat	84,1	0,3		+
					CAPA Cist C	82,8	-5,2		
					CKD-EPI Creat	76,7	4,4		
					CKD-EPI Cist C	80	-5,7		
					CKD-EPI Creat+cist C	91,1	-1,6		
de Boer et al., 2014	1441	DM1	Iotalamato		CKD-EPI			0,48	

Fan Li et al., 2014	594	DM	iotalamato e outros	INF	CKD-EPI Creat	65,3	
					CKD-EPI Cist C	75,3	+
					CKD-EPI Creat+Cist C	77,3	

Cist C: Cistatina C; Creat: Creatinina; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*; DRT: Doença Renal Terminal; DCV: Doença Cardiovascular; TFG: Taxa de filtração glomerular; CG: cockroft gault (equação); P30: Proporção de casos que diferem menos de 30% em TFG medida e estimada; Viés : diferença entre TFG medida e a TFG estimada; (+): desempenho superior ou (-): desempenho inferior da equação Cist C.

Comentários finais

A detecção da doença renal do diabetes é realizada avaliando-se a taxa de filtração glomerular (TFG) e a excreção urinária de albumina (EUA) . A TFG deve ser estimada com equações baseadas na creatinina sérica, idade e gênero do indivíduo, tais como a CKD-EPI ou a MDRD. No entanto, essas equações tendem a subestimar a TFG na faixa de normalidade, especialmente no diabetes melito. Equações alternativas baseadas na cistatina C têm sido extensamente avaliadas. A cistatina C é uma proteína sérica, identificada como um marcador alternativo da TFG, supostamente mais específico e sensível de perda de função renal e mais acurado para prever progressão para doença renal avançada, eventos cardiovasculares e mortalidade. Dessa forma, as diretrizes indicam que seja realizada a estimativa da TFG com equações que também incluam a cistatina C, especialmente se existe dúvida com as equações baseadas apenas na creatinina. No entanto, os estudos apresentam resultados divergentes nesse sentido. No DM, as equações com cistatina C parecem prever com maior acurácia o desenvolvimento de desfechos renais e cardiovasculares. Por outro lado, existe debate em relação a seu desempenho para a estimativa da TFG propriamente dita, indicando ainda a necessidade de estudos mais consistentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet*. 2011;378(9785):31-40. Epub 2011/06/28.
2. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes research and clinical practice*. 2010;87(1):4-14. Epub 2009/11/10.
3. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. Bruxelas, Bélgica: International Diabetes Federation, 2013; 2013; 6ª edição:[Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>].
4. Malerbi DA, Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. *Diabetes care*. 1992;15(11):1509-16. Epub 1992/11/01.
5. Torquato MT, Montenegro Junior RM, Viana LA, de Souza RA, Lanna CM, Lucas JC, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban population aged 30-69 years in Ribeirao Preto (Sao Paulo), Brazil. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina*. 2003;121(6):224-30. Epub 2004/03/03.
6. Bosi PL, Carvalho AM, Contrera D, Casale G, Pereira MA, Gronner MF, et al. Prevalência de diabetes melito e tolerância à glicose diminuída na população urbana de 30 a 79 anos da cidade de São Carlos, São Paulo. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2009;53:726-32.
7. International Diabetes Federation. *IDF Global Diabetes Plan 2011 - 2021*. Bruxelas, Bélgica: International Diabetes Federation, 2011; 2011; Available from: <http://www.idf.org/global-diabetes-plan-2011-2021>.

8. International Diabetes Federation. Managing Older People with Type 2 Diabetes: Global Guideline. Bruxelles, Bélgica: International Diabetes Federation, 2013; 2013; Available from: <http://www.idf.org/guidelines/managing-older-people-type-2-diabetes>.
9. Emerging Risk Factors Collaboration. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. The New England journal of medicine. 2011;364(9):829-41. Epub 2011/03/04.
10. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2013;24(2):302-8. Epub 2013/01/31.
11. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Johansen K, et al. 'United States Renal Data System 2011 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2012;59(1 Suppl 1):A7, e1-420. Epub 2011/12/30.
12. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet. 2010;375(9731):2073-81. Epub 2010/05/21.
13. Proendócrino. Nefropatia diabética: diagnóstico e tratamento. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2014.
14. Bello AK, Hemmelgarn B, Lloyd A, James MT, Manns BJ, Klarenbach S, et al. Associations among estimated glomerular filtration rate, proteinuria, and adverse cardiovascular outcomes. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2011;6(6):1418-26. Epub 2011/04/30.
15. de Boer IH, Katz R, Cao JJ, Fried LF, Kestenbaum B, Mukamal K, et al. Cystatin C, albuminuria, and mortality among older adults with diabetes. Diabetes care. 2009;32(10):1833-8. Epub 2009/07/10.

16. Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *The New England journal of medicine*. 2014;370(16):1514-23. Epub 2014/04/18.
17. Andresdottir G, Jensen ML, Carstensen B, Parving HH, Rossing K, Hansen TW, et al. Improved survival and renal prognosis of patients with type 2 diabetes and nephropathy with improved control of risk factors. *Diabetes care*. 2014;37(6):1660-7. Epub 2014/03/14.
18. American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes care*. 2014;37 Suppl 1:S14-80. Epub 2013/12/21.
19. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *The New England journal of medicine*. 2012;367(1):20-9. Epub 2012/07/06.
20. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*. 2013;3(1):1-150.
21. K/DOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49 (Suppl 2):S12-S154.
22. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, et al. Diabetic nephropathy: Diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care*. 2005;28:164-76.
23. Silveiro SP, Soares AA, Zelmanovitz, Azevedo MJ. Guidelines for the detection of diabetic nephropathy. *Rev HCPA* 2010;30(4):419-425.
24. Soares AA, Cheuiche AV, da Silva AS, Rostirolla MJ, Jung LP, Horta BL, et al. Low rates of automatic reporting of estimated glomerular filtration rate in Southern Brazilian laboratories. *Clinical biochemistry*. 2013;46(16-17):1709-12. Epub 2013/09/14.
25. Soares, A A; Cheuiche, AV ;Silva AS ; Jung, LP; Camargo, JL ; Silveiro, SP . Desconhecimento das Recomendações de Liberação da Taxa de Filtração Glomerular estimada nos laudos e dosagem da excreção de albumina urinária nos laboratórios

- sul-brasileiros. In: 32ª Semana Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 2012, Porto Alegre. Revista HCPA, 2011. v. 31. p. 123-123.
26. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes care*. 2014;37(10):2864-83. Epub 2014/09/25.
 27. Parving HH. Commentary: microalbuminuria: past, present and glorious future. *International journal of epidemiology*. 2014;43(1):21-2. Epub 2014/01/02.
 28. Viana LV, Gross JL, Camargo JL, Zelmanovitz T, da Costa Rocha EP, Azevedo MJ. Prediction of cardiovascular events, diabetic nephropathy, and mortality by albumin concentration in a spot urine sample in patients with type 2 diabetes. *Journal of diabetes and its complications*. 2012;26(5):407-12. Epub 2012/06/09.
 29. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2014-2015. Publicação: 13/11/2014 Edição: 1|2015.
 30. Atkins RC, Zimmet P. World Kidney Day 2010: diabetic kidney disease-act now or pay later. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2010;55(2):205-8. Epub 2010/02/02.
 31. Murussi M, Gross JL, Silveiro SP. Glomerular filtration rate changes in normoalbuminuric and microalbuminuric Type 2 diabetic patients and normal individuals A 10-year follow-up. *Journal of diabetes and its complications*. 2006;20(4):210-5. Epub 2006/06/27.
 32. Murussi M, Campagnolo N, Beck MO, Gross JL, Silveiro SP. High-normal levels of albuminuria predict the development of micro- and macroalbuminuria and increased mortality in Brazilian Type 2 diabetic patients: an 8-year follow-up study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2007;24(10):1136-42. Epub 2007/06/15.
 33. Soares AA, Eyff TF, Campani RB, Ritter L, Camargo JL, Silveiro SP. Glomerular filtration rate measurement and prediction equations. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC*. 2009;47(9):1023-32. Epub 2009/09/05.

34. Rehberg PB. Studies on Kidney Function: The Rate of Filtration and Reabsorption in the Human Kidney. *The Biochemical journal*. 1926;20(3):447-60. Epub 1926/01/01.
35. Liebig J. Kreatin und Kreatinin, Bestandtheile des Harns der Menschen. *Journal für Praktische Chemie*. 1847;40(1):288-92.
36. Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2009;20(11):2305-13. Epub 2009/10/17.
37. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Annals of internal medicine*. 2003;139(2):137-47. Epub 2003/07/16.
38. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clinical chemistry*. 1992;38(10):1933-53. Epub 1992/10/01.
39. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*. 2009;150(9):604-12. Epub 2009/05/06.
40. Targher G, Zoppini G, Mantovani W, Chonchol M, Negri C, Stoico V, et al. Comparison of two creatinine-based estimating equations in predicting all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2012;35(11):2347-53. Epub 2012/07/28.
41. Delanaye P, Cavalier E, Cristol JP, Delanghe JR. Calibration and precision of serum creatinine and plasma cystatin C measurement: impact on the estimation of glomerular filtration rate. *Journal of nephrology*. 2014;27(5):467-75. Epub 2014/04/09.
42. Camargo EG, Soares AA, Detanico AB, Weinert LS, Veronese FV, Gomes EC, et al. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation is less accurate in patients with Type 2 diabetes when compared with healthy individuals. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2011;28(1):90-5. Epub 2010/12/21.

43. Silveiro SP, Araujo GN, Ferreira MN, Souza FD, Yamaguchi HM, Camargo EG. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation pronouncedly underestimates glomerular filtration rate in type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2011;34(11):2353-5. Epub 2011/09/20.
44. Rognant N, Lemoine S, Laville M, Hadj-Aissa A, Dubourg L. Performance of the chronic kidney disease epidemiology collaboration equation to estimate glomerular filtration rate in diabetic patients. *Diabetes care*. 2011;34(6):1320-2. Epub 2011/05/05.
45. Shlipak MG, Mattes MD, Peralta CA. Update on cystatin C: incorporation into clinical practice. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2013;62(3):595-603. Epub 2013/05/25
46. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, Frei U, Gaedeke J, Jakob O, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Annals of internal medicine*. 2012;157(7):471-81. Epub 2012/10/03.
47. Gabriel IC, Nishida SK, Kirsztajn GM. Cistatina C sérica: uma alternativa prática para avaliação de função renal? *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2011;33:261-7.
48. Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, Truedsson L, Thysell H. Serum concentration of cystatin C, factor D and beta 2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta medica Scandinavica*. 1985;218(5):499-503. Epub 1985/01/01.
49. Filler G, Bokenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martinez-Bru C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR--history, indications, and future research. *Clinical biochemistry*. 2005;38(1):1-8. Epub 2004/12/21.
50. Herget-Rosenthal S, Bökenkamp A, Hofmann W. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clinical biochemistry*. 2007;40(3-4):153-61.
51. Newman DJ. Cystatin C. *Annals of clinical biochemistry*. 2002;39(Pt 2):89-104. Epub 2002/04/04.
52. Abrahamson M, Mason RW, Hansson H, Buttle DJ, Grubb A, Ohlsson K. Human cystatin C. role of the N-terminal segment in the inhibition of human cysteine

- proteinases and in its inactivation by leucocyte elastase. *The Biochemical journal*. 1991;273 (Pt 3):621-6. Epub 1991/02/01.
53. Grubb A, Horio M, Hansson LO, Bjork J, Nyman U, Flodin M, et al. Generation of a new cystatin C-based estimating equation for glomerular filtration rate by use of 7 assays standardized to the international calibrator. *Clinical chemistry*. 2014;60(7):974-86. Epub 2014/05/16.
 54. Grubb A. Non-invasive estimation of glomerular filtration rate (GFR). The Lund model: Simultaneous use of cystatin C- and creatinine-based GFR-prediction equations, clinical data and an internal quality check. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2010;70(2):65-70. Epub 2010/02/23.
 55. Inker LA, Okparavero A. Cystatin C as a marker of glomerular filtration rate: prospects and limitations. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2011;20(6):631-9. Epub 2011/09/20.
 56. Macisaac RJ, Ekinci EI, Jerums G. Markers of and risk factors for the development and progression of diabetic kidney disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2014;63(2 Suppl 2):S39-62. Epub 2014/01/28.
 57. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2002;40(2):221-6. Epub 2002/07/31.
 58. Zhang M, Cao X, Cai G, Wu D, Wei R, Yuan X, et al. Clinical evaluation of serum cystatin C and creatinine in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *The Journal of international medical research*. 2013;41(4):944-55. Epub 2013/06/14.
 59. Finney H, Newman DJ, Price CP. Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance. *Annals of clinical biochemistry*. 2000;37 (Pt 1):49-59. Epub 2000/02/15.

60. Bjarnadottir M, Grubb A, Olafsson I. Promoter-mediated, dexamethasone-induced increase in cystatin C production by HeLa cells. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 1995;55(7):617-23. Epub 1995/11/01.
61. Fricker M, Wiesli P, Brandle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney international*. 2003;63(5):1944-7. Epub 2003/04/05.
62. Grubb A, Blirup-Jensen S, Lindstrom V, Schmidt C, Althaus H, Zegers I, et al. First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC*. 2010;48(11):1619-21. Epub 2010/11/03.
63. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney international*. 2004;65(4):1416-21. Epub 2004/04/17.
64. Tangri N, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Beck GJ, Greene T, et al. Changes in dietary protein intake has no effect on serum cystatin C levels independent of the glomerular filtration rate. *Kidney international*. 2011;79(4):471-7. Epub 2010/10/29.
65. Weinert LS, Camargo EG, Soares AA, Silveiro SP. Glomerular filtration rate estimation: performance of serum cystatin C-based prediction equations. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC*. 2011;49(11):1761-71. Epub 2011/07/16.
66. Harmoinen AP, Kouri TT, Wirta OR, Lehtimaki TJ, Rantalaiho V, Turjanmaa VM, et al. Evaluation of plasma cystatin C as a marker for glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes. *Clinical nephrology*. 1999;52(6):363-70. Epub 1999/12/22.
67. Mussap M, Dalla Vestra M, Fioretto P, Saller A, Varagnolo M, Nosadini R, et al. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney international*. 2002;61(4):1453-61. Epub 2002/03/29.
68. Donadio C, Kanaki A, Caprio F, Donadio E, Tognotti D, Olivieri L. Prediction of glomerular filtration rate from serum concentration of cystatin C: comparison of two analytical methods. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the*

European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2012;27(7):2826-38. Epub 2012/03/17.

69. Beringer PM, Hidayat L, Heed A, Zheng L, Owens H, Benitez D, et al. GFR estimates using cystatin C are superior to serum creatinine in adult patients with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2009;8(1):19-25. Epub 2008/09/19.
70. Al-Aloul M, Jackson M, Bell G, Ledson M, Walshaw M. Comparison of methods of assessment of renal function in cystic fibrosis (CF) patients. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2007;6(1):41-7. Epub 2006/06/30.
71. Ortiz F, Harmoinen A, Paavonen T, Koskinen P, Gronhagen-Riska C, Honkanen E. Is Cystatin C more sensitive than creatinine in detecting early chronic allograft nephropathy? *Clinical nephrology*. 2008;70(1):18-25. Epub 2008/09/17.
72. Ustundag Y, Samsar U, Acikgoz S, Cabuk M, Kiran S, Kulah E, et al. Analysis of glomerular filtration rate, serum cystatin C levels, and renal resistive index values in cirrhosis patients. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC*. 2007;45(7):890-4. Epub 2007/07/10.
73. Shlipak MG, Matsushita K, Arnlov J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *The New England journal of medicine*. 2013;369(10):932-43. Epub 2013/09/06.
74. Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS, Moxey-Mims M, Dharnidharka VR, Warady BA, et al. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. *Kidney international*. 2012;82(4):445-53. Epub 2012/05/25.
75. Krolewski AS, Warram JH, Forsblom C, Smiles AM, Thorn L, Skupien J, et al. Serum concentration of cystatin C and risk of end-stage renal disease in diabetes. *Diabetes care*. 2012;35(11):2311-6. Epub 2012/08/02.

76. Pavkov ME, Knowler WC, Hanson RL, Williams DE, Lemley KV, Myers BD, et al. Comparison of serum cystatin C, serum creatinine, measured GFR, and estimated GFR to assess the risk of kidney failure in American Indians with diabetic nephropathy. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2013;62(1):33-41. Epub 2013/01/26.
77. Schottker B, Herder C, Muller H, Brenner H, Rothenbacher D. Clinical utility of creatinine- and cystatin C-based definition of renal function for risk prediction of primary cardiovascular events in patients with diabetes. *Diabetes care*. 2012;35(4):879-86. Epub 2012/02/18.
78. Connelly PW, Zinman B, Maguire GF, Mamakeesick M, Harris SB, Hegele RA, et al. Association of the novel cardiovascular risk factors paraoxonase 1 and cystatin C in type 2 diabetes. *Journal of lipid research*. 2009;50(6):1216-22. Epub 2009/01/20.
79. Premaratne E, Maclsaac RJ, Finch S, Panagiotopoulos S, Ekinici E, Jerums G. Serial measurements of cystatin C are more accurate than creatinine-based methods in detecting declining renal function in type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2008;31(5):971-3. Epub 2008/03/06.
80. Perkins BA, Nelson RG, Ostrander BE, Blouch KL, Krolewski AS, Myers BD, et al. Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-year follow-up study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16(5):1404-12. Epub 2005/03/25.
81. Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2003;18(10):2024-31. Epub 2003/09/19.
- 82a. Beauvieux MC, Le Moigne F, Lasseur C, Raffaitin C, Perlemoine C, Barthe N, et al. New predictive equations improve monitoring of kidney function in patients with diabetes. *Diabetes care*. 2007;30(8):1988-94. Epub 2007/05/31.

- 82b. de Boer IH, Sun W, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Zinman B, et al. Longitudinal changes in estimated and measured GFR in type 1 diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2014;25(4):810-8. Epub 2013/12/07
- 83a . Gaspari F, Ruggenenti P, Porrini E, Motterlini N, Cannata A, Carrara F, Jiménez Sosa A, Cella C, Ferrari S, Stucchi N, Parvanova A, Iliev I, Trevisan R, Bossi A, Zaletel J, Remuzzi G; GFR Study Investigators. The GFR and GFR decline cannot be accurately estimated in type 2 diabetics. *Kidney Int*. 2013 Jul;84(1):164-73. doi: 10.1038/ki.2013.47. Epub 2013 Feb 27.
- 83b. Oddoze C, Morange S, Portugal H, Berland Y, Dussol B. Cystatin C is not more sensitive than creatinine for detecting early renal impairment in patients with diabetes. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2001;38(2):310-6. Epub 2001/08/02.
84. Perlemoine C, Beauvieux MC, Rigalleau V, Baillet L, Barthes N, Derache P, et al. Interest of cystatin C in screening diabetic patients for early impairment of renal function. *Metabolism: clinical and experimental*. 2003;52(10):1258-64. Epub 2003/10/18.
85. Iliadis F, Didangelos T, Ntemka A, Makedou A, Moralidis E, Gotzamani-Psarakou A, et al. Glomerular filtration rate estimation in patients with type 2 diabetes: creatinine- or cystatin C-based equations? *Diabetologia*. 2011;54(12):2987-94. Epub 2011/09/29.
86. Jeon YL, Kim MH, Lee WI, Kang SY. Cystatin C as an early marker of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Clinical laboratory*. 2013;59(11-12):1221-9. Epub 2014/01/15.
87. Macisaac RJ, Tsalamandris C, Thomas MC, Premaratne E, Panagiotopoulos S, Smith TJ, et al. The accuracy of cystatin C and commonly used creatinine-based methods for detecting moderate and mild chronic kidney disease in diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2007;24(4):443-8. Epub 2007/03/29.

88. Pucci L, Triscornia S, Lucchesi D, Fotino C, Pellegrini G, Pardini E, et al. Cystatin C and estimates of renal function: searching for a better measure of kidney function in diabetic patients. *Clinical chemistry*. 2007;53(3):480-8. Epub 2007/01/30.
89. Rigalleau V, Beauvieux MC, Le Moigne F, Lasseur C, Chauveau P, Raffaitin C, et al. Cystatin C improves the diagnosis and stratification of chronic kidney disease, and the estimation of glomerular filtration rate in diabetes. *Diabetes & metabolism*. 2008;34(5):482-9. Epub 2008/08/16.
90. Suzuki Y, Matsushita K, Seimiya M, Yoshida T, Sawabe Y, Ogawa M, et al. Serum cystatin C as a marker for early detection of chronic kidney disease and grade 2 nephropathy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC*. 2012;50(10):1833-9. Epub 2012/10/24.
91. Willems D, Wolff F, Mekahli F, Gillet C. Cystatin C for early detection of renal impairment in diabetes. *Clinical biochemistry*. 2009;42(1-2):108-10. Epub 2008/11/06.
92. Xia LH, Bing XG, An XT. Serum cystatin C assay for the detection of early renal impairment in diabetic patients. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2004;18(1):31-5. Epub 2004/01/20.
93. Zhang L, Ni L, Lv J. The relationship of cystatin C, creatinine, estimated GFR, and cardiovascular events. *Journal of Huazhong University of Science and Technology Medical sciences = Hua zhong ke ji da xue xue bao Yi xue Ying De wen ban = Huazhong keji daxue xuebao Yixue Yingdewen ban*. 2010;30(6):699-703. Epub 2010/12/25.
94. Christensson AG, Grubb AO, Nilsson JA, Norrgren K, Sterner G, Sundkvist G. Serum cystatin C advantageous compared with serum creatinine in the detection of mild but not severe diabetic nephropathy. *Journal of internal medicine*. 2004;256(6):510-8. Epub 2004/11/24.
95. Tan GD, Lewis AV, James TJ, Altmann P, Taylor RP, Levy JC. Clinical usefulness of cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in type 1 diabetes: reproducibility and accuracy compared with standard measures and iohexol clearance. *Diabetes care*. 2002;25(11):2004-9. Epub 2002/10/29.

96. Trimarchi H, Muryan A, Martino D, Toscano A, Iriarte R, Campolo-Girard V, et al. Creatinine- vs. cystatin C-based equations compared with ^{99m}TcDTPA scintigraphy to assess glomerular filtration rate in chronic kidney disease. *Journal of nephrology*. 2012;25(6):1003-15. Epub 2012/02/11.
97. 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. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16(3):763-73. Epub 2005/01/22.
98. Tidman M, Sjostrom P, Jones I. A Comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2008;23(1):154-60. Epub 2007/10/04.
99. Fan L, Inker LA, Rossert J, Froissart M, Rossing P, Mauer M, et al. Glomerular filtration rate estimation using cystatin C alone or combined with creatinine as a confirmatory test. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2014;29(6):1195-203. Epub 2014/01/23.
100. Bjork J, Grubb A, Larsson A, Hansson LO, Flodin M, Sterner G, et al. Accuracy of GFR estimating equations combining standardized cystatin C and creatinine assays: a cross-sectional study in Sweden. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC*. 2014. Epub 2014/10/03.
101. Liu X, Ma H, Huang H, Wang C, Tang H, Li M, et al. Is the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration creatinine-cystatin C equation useful for glomerular filtration rate estimation in the elderly? *Clinical interventions in aging*. 2013;8:1387-91. Epub 2013/10/22.
102. Bevc S, Hojs R, Ekart R, Završnik M, Gorenjak M, Puklavec L. Simple cystatin C formula for estimation of glomerular filtration rate in overweight patients with diabetes mellitus type 2 and chronic kidney disease. *Experimental diabetes research*. 2012;2012:179849. Epub 2012/09/26.

103. Oh SJ, Lee JI, Ha WC, Jeong SH, Yim HW, Son HS, et al. Comparison of cystatin C- and creatinine-based estimation of glomerular filtration rate according to glycaemic status in Type 2 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2012;29(7):e121-5. Epub 2012/03/15.
104. Cherney DZ, Sochett EB, Dekker MG, Perkins BA. Ability of cystatin C to detect acute changes in glomerular filtration rate provoked by hyperglycaemia in uncomplicated Type 1 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2010;27(12):1358-65. Epub 2010/11/10.
105. Chudleigh RA, Ollerton RL, Dunseath G, Peter R, Harvey JN, Luzio S, et al. Use of cystatin C-based estimations of glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(7):1274-8. Epub 2009/05/12.
106. Li HX, Xu GB, Wang XJ, Zhang XC, Yang JM. Diagnostic accuracy of various glomerular filtration rates estimating equations in patients with chronic kidney disease and diabetes. *Chinese medical journal*. 2010;123(6):745-51. Epub 2010/04/07.
107. Silveiro, SP ; BOFF, R. ; Camargo, EG ; MACHADO, J. D. ; RODRIGUES, L. S. ; Camargo, JL ; SOARES, A A. . Performance of creatinine and cystatin C based CKD-EPI equations to estimate glomerular filtration rate in type 2 diabetes. In: 50th EASD Annual Meeting, 2014, Vienna. *Diabetologia*, 2014. v. 9. p. 1190-1190.

ARTIGO ORIGINAL

ACURÁCIA DAS EQUAÇÕES DE ESTIMATIVA DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR BASEADAS NA CISTATINA C E CREATININA SÉRICAS EM PACIENTES COM DIABETES MELITO TIPO 2

Roberta Boff¹

Laís da Silva Rodrigues¹

Ariana Aguiar Soares¹

Júlia Dauernheimer Machado¹

Joíza Lins Camargo^{1,2}

Sandra Pinho Silveiro^{1,2}

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

² Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Endereço para correspondência:

Sandra Pinho Silveiro

Serviço de Endocrinologia, HCPA

Rua Ramiro Barcelos, 2350 – Prédio 12, 4º andar

55 51.33598127

Porto Alegre, RS

Brasil

silveirosandra@gmail.com

Apresentado no 50th EASD Annual Meeting, 2014, Viena. Diabetologia, 2014.

RESUMO

Introdução: As últimas diretrizes recomendam o rastreamento anual da doença renal do diabetes (DRD) utilizando-se a medida da excreção urinária de albumina (EUA) e a estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG) com equações baseadas na creatinina. No entanto, essas equações tendem a subestimar a TFG em pacientes com diabetes melito (DM) e, dessa forma, marcadores alternativos como a cistatina C têm sido propostos.

Objetivo: Avaliar a acurácia das equações baseadas na creatinina e cistatina C, isoladas ou em combinação, para estimar a TFG em pacientes com DM tipo 2 comparados com adultos saudáveis.

Método: O delineamento empregado foi de estudo transversal, incluindo 100 adultos saudáveis e 84 pacientes DM tipo 2, com TFG ≥ 60 mL/min/1,73 m². A TFG foi estimada com as equações *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPIcreat), cistatina C (CKDEPIcistC), creatinina-cistatina C (CKDEPI-CC) e CAPA (*Caucasian, Asian, pediatric, and adult*) e comparadas com a TFG medida pelo método de referência (⁵¹Cr-EDTA). Cada grupo (DM vs. saudáveis) foi estratificado de acordo com a idade acima e abaixo de 45 anos. A creatinina sérica foi analisada por Jaffe calibrado e a cistatina C sérica por imunoturbidimetria. Acurácia (percentual da estimativa da TFG que não desvia mais de 30% [P30] da TFG medida) e viés (diferença média entre a TFG medida e estimada) foram avaliados. Concordância foi avaliada por Bland & Altman.

Resultados: No grupo dos indivíduos saudáveis, a idade foi de 38±14 anos, sendo 33% homens e no grupo DM de 59±19 anos, 50% homens. A TFG medida por ⁵¹Cr-EDTA foi de 112±19 mL/min/1,73 m² para os saudáveis e de 104±27 mL/min/1,73 m² para o grupo DM2, com distribuição Gaussiana. Os valores da estimativa da TFG com as equações CKDEPIcreat, CKDEPI-CC, CKDEPIcistC e CAPA foram respectivamente 108±17, 102±15, 97±16 e 93±16 mL/min/1,73 m² para os adultos saudáveis, sendo que a primeira equação foi a única que mostrou concordância com a TFG ⁵¹Cr-EDTA. Já para o grupo com DM2, a estimativa da TFG com as equações foram de 87±19, 80±18, 74±20 e 73±18 mL/min/1,73 m², respectivamente, sempre significativamente mais baixas do que a TFG ⁵¹Cr-EDTA. Para os saudáveis com menos de 45 anos, apenas a CKDEPIcreat foi compatível com a medida por ⁵¹Cr-EDTA. No DM <45 anos, todas as equações subestimaram a TFG medida. No grupo saudável e também no do DM > 45 anos, todas as equações subestimaram a TFG medida com método de referência.

Conclusão: Todas as equações CKD-EPI subestimam a TFG nos indivíduos mais velhos, principalmente nos pacientes com DM tipo 2. Nos jovens saudáveis, a equação baseada na creatinina apresentou melhor desempenho.

ABSTRACT

Background: The most recent guidelines recommend the annual screening of diabetes kidney disease (DKD) using urinary albumin excretion (UAE) and creatinine based glomerular filtration rate (GFR) equations. However, these equations tend to underestimate GFR in patients with diabetes mellitus (DM), and alternative markers, such as cystatin C, have been proposed.

Aim: To evaluate the accuracy of creatinine and cystatin C equations, either alone or in combination, to estimate GFR in type 2 DM patients as compared to healthy adults.

Research design and methods: This was a cross-sectional study, including 100 healthy adults and 84 type 2 DM patients, with GFR ≥ 60 mL/min/1.73 m². GFR was estimated by Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI_{creat}), cystatin C (CKDEPI_{cystC}), creatinine-cystatin C (CKDEPI-CC), and CAPA and compared to measured ⁵¹Cr-EDTA GFR. Each group (DM vs. healthy) was stratified according to ages above or below 45 years. Serum creatinine was measured by traceable Jaffe method and serum cystatin C by immunoturbidimetry. Accuracy (percentage of estimated GFR that do not deviate more than 30% [P30] of measured GFR) and bias (mean difference between measured and estimated GFR) were evaluated. Agreement was analyzed by Bland & Altman.

Results: In healthy adults, age was 38±14 years, 33% men, and in DM2 patients, 59±19 years, 50% men. ⁵¹Cr-EDTA GFR was 112±19 mL/min/1.73 m² in the healthy group and 104±27 mL/min/1.73 m² in DM2 group, with Gaussian distribution. Estimated GFR with CKDEPI_{creat}, CKDEPI-CC, CKDEPI_{cystC} e CAPA were respectively 108±17, 102±15, 97±16 e 93±16 mL/min/1.73 m² for the healthy adults, and only the first equation was in agreement with measured ⁵¹Cr-EDTA GFR. For DM2 patients, estimated GFR was 87±19, 80±18, 74±20 e 73±18 mL/min/1.73 m², respectively, always significantly lower than measured GFR. For healthy individuals <45 years, only CKDEPI_{creat} was compatible with measured ⁵¹Cr-EDTA GFR. In DM patients <45 years, all equations underestimated measured GFR. In both groups >45 years, all equations underestimated the GFR measured with the reference method.

Conclusion: All equations underestimated GFR in older individuals, especially in type 2 DM. In younger healthy individuals the creatinine based equation was superior.

INTRODUÇÃO

O aumento alarmante da mortalidade existente entre os indivíduos com diabetes melito (DM) foi recentemente reafirmado em um elegante estudo multicêntrico envolvendo mais de 700 mil indivíduos, sendo 40 mil portadores de DM (1). Esse aumento é diretamente relacionado à presença de doença cardiovascular e renal.

De forma confirmatória, em relatório recente do NHANES III (*Third National Health and Nutrition Examination Survey - USA*), foi evidenciado que o excesso de risco de mortalidade se concentra no subgrupo de pacientes com DM e doença renal associada. Entre os pacientes com doença renal do diabetes (DRD), o aumento no risco absoluto de mortalidade por todas as causas em relação ao grupo controle foi de 23,4%; sendo que o aumento correspondente no subgrupo de pacientes DM não portadores de doença renal foi de apenas 3,4%. Dessa forma, na presença de DRD, o DM está associado a um grande aumento na mortalidade (2).

Para garantir o rastreamento efetivo da DRD, as diretrizes nacionais e internacionais de nefrologia e diabetologia recomendam que além da aferição anual da excreção urinária de albumina (EUA), seja realizada a estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG) por meio de equações que incluam a creatinina sérica (ADA).

Atualmente, são recomendadas as equações do estudo MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) ou a do grupo CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*). No entanto, em pacientes com DM, tem sido demonstrado que as equações tendem a subestimar marcadamente a TFG, especialmente em pacientes com TFG de normal a elevada (4, 5, 6). Essa performance insatisfatória parece estar relacionada a características específicas dos pacientes diabéticos tais como hiperfiltração glomerular e obesidade, além da ocorrência de possíveis interferências analíticas na própria dosagem da creatinina trazidas pela hiperglicemia (7). Dessa forma, tem havido um crescente interesse em investigar-se a TFG com equações baseadas em marcadores alternativos, como a cistatina C. (8)

Em 1985, foi demonstrada, pela primeira vez, a correlação inversa da cistatina C com a TFG (9). No DM, um número crescente de estudos tem sugerido superioridade da cistatina C em relação à sua capacidade para predição de eventos cardiovasculares, renais e mortalidade, quando comparada com as equações baseadas na creatinina (7,11-17). No entanto, embora diversos estudos no DM demonstrem um papel superior das equações de estimativa da TFG empregando a cistatina C (10, 17-20), nem todos confirmam esse achado. Alguns grupos descrevem uma performance semelhante (21,22) às equações baseadas na creatinina e outros, até mesmo um pior desempenho das equações de

cistatina C (23-25). Recentemente, tem sido sugerido que as equações que combinam creatinina e cistatina C apresentariam o melhor desempenho (26-29).

Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi avaliar a acurácia das equações baseadas na creatinina e cistatina C isoladas ou em combinação, para estimar a TFG em pacientes com DM tipo 2 comparados com adultos saudáveis.

PACIENTES E MÉTODOS

Pacientes

O delineamento empregado foi de estudo transversal, sendo incluídos 84 pacientes com DM tipo 2 atendidos no ambulatório de diabetes do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e 100 indivíduos adultos saudáveis provenientes da comunidade ou do grupo de trabalho do HCPA, de ambos os gêneros, que concordaram a participar do estudo.

Foram incluídos pacientes com DM tipo 2 com TFG >60 mL/min/1,73 m², assim definidos a partir da idade de instalação do DM após os 30 anos de idade; se em prescrição de insulina, início de uso após pelo menos 5 anos de duração do DM, ou peptídeo-c acima de 0,9 ng/ml. Os critérios de exclusão empregados foram os seguintes: doença renal de outra natureza, hipotireoidismo ou hipertireoidismo não compensados e uso crônico de corticóide.

Foram incluídos indivíduos saudáveis com TFG >60 mL/min/1,73 m² e os critérios de exclusão adotados foram obesidade (índice de massa corporal >35 kg/m²), história de câncer nos últimos 5 anos e uso de medicamentos (exceto anticoncepcional oral e hormônio tireoidiano).

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), sob o número 120053. Este estudo está de acordo com a Declaração de Helsinki e todos os sujeitos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Métodos

Foi aplicado um questionário para a obtenção de dados clínicos (hábito de fumar, histórico de doenças familiares, de doenças atuais e passadas). Foram realizadas medidas de peso em kg, com roupas leves e sem calçados, e a altura em cm, sendo realizado o cálculo do índice de massa corporal (IMC) pela fórmula peso/altura². A pressão arterial foi

medida após 5 minutos de repouso na posição sentada, com aparelho de pressão digital da marca OMRON, certificado pelos padrões internacionais.

Avaliação laboratorial

A glicose foi medida pelo método enzimático glicose oxidase UV (Advia 1800, Siemes Healthcare). A creatinina sérica foi determinada pelo método de Jaffe compensado calibrado (Advia 1800, Siemens Healthcare), rastreável para espectrometria de massa por diluição isotópica (ID-MS), com leitura cinética para minimizar a interferência por bilirrubina. O coeficiente de variação é de 2,3% e de 4,0% para níveis de creatinina de 0,8 mg/dL e 3,0 mg/dL, respectivamente. A dosagem da cistatina C foi realizada pelo método de imunoturbidimetria (Dako Cytomation Denmark A/S, Glostrup, Denmark) no analisador Advia 1800, Siemens Diagnostics, Munich, Germany. Os coeficientes de variação intra e interensaio são de 2,2% e 5,3%, respectivamente. A albumina urinária foi medida pelo método de imunoturbidimetria (IT), no analisador Advia 1800m, Siemens Diagnostics. Os pacientes foram classificados como normoalbuminúricos se excreção urinária de albumina (EUA) <14 mg/L, e albuminúria moderadamente elevada se 14-174 mg/L e muito elevada se >174 mg/L. A TFG foi estimada conforme o recomendado pela NKF com equações desenvolvidas pelo grupo *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) utilizando creatinina e cistatina C séricas isoladas e em combinação: CKD-EPI creatinina, CKD-EPI cistatina C e equação CKD-EPI creatinina-cistatina (30) e uma nova equação desenvolvida por Grubb et al., que emprega apenas a cistatina C - equação CAPA (31) (Material Suplementar).

A TFG foi medida com o método de injeção única do $^{51}\text{Cr-EDTA}$ (32). A dose injetada é de 5,55 MBq de $^{51}\text{Cr-EDTA}$, amostras sanguíneas são coletadas em 2, 3 e 4 horas após a injeção. A TFG foi calculada como volume de distribuição $\times 0,693 \times 0,87 \times 1000/t_{1/2}$ e expresso em mL/min/1,73 m² (31). O coeficiente de variação intraindividual médio da TFG do nosso laboratório é 12% (34).

Análise Estatística

Os resultados estão apresentados como média \pm desvio padrão ou mediana (variação). Para avaliar a concordância entre a medida da TFG $^{51}\text{Cr-EDTA}$ com a TFG estimada com as fórmulas, foi realizada análise de Bland&Altman, com cálculo de limites de concordância (média \pm 2DP) (35). Nessa análise, são comparados os métodos dispondo-se graficamente no eixo horizontal a média aritmética entre o método de referência e o método a ser testado e no eixo vertical a diferença entre o método de referência e o testado. Considerando-se que não haja diferença entre os métodos, os pontos correrão ao longo da

linha do zero. O viés foi calculado como a diferença entre TFG medida menos TFG estimada. A precisão foi calculada como um desvio padrão. A acurácia foi calculada como a proporção de casos onde os valores de TFG estimada não desviam em mais de 15% (P15) e 30% (P30) dos valores de TFG medida. ANOVA de Friedman e Qui quadrado foram utilizados para avaliar a concordância e a acurácia entre os métodos. O nível de significância adotado foi de 5 %.

RESULTADOS

Foram avaliados 100 adultos saudáveis e 84 pacientes com DM2, idades de 38±14 (18-86) e 59±19 (31-82) anos, respectivamente (Tabela 1). Os indivíduos com DM eram mais velhos, com uma proporção maior de homens, e com IMC mais elevado, como esperado. No grupo com DM, os valores de creatinina e cistatina C séricas foram mais elevados e de forma correspondente a TFG foi mais reduzida nesse grupo. Devido a essas diferenças clínicas e laboratoriais, os grupos não foram comparados diretamente entre si, mas sim foi realizada a avaliação da performance da TFG dentro de cada grupo.

Tabela 1 – Características clínicas e laboratoriais dos 100 indivíduos saudáveis e dos 84 pacientes DM2.

Característica	Saudáveis (N=100)	DM2 (N=84)	P
Idade (anos)	38±14	59±19	<0,001
Gênero (Masculino)	33 (33%)	42(50%)	0,019
Etnia (Branco)	81(81%)	66(79%)	0,682
IMC (kg/m ²)	25±4	29±4	<0,001
Glicemia jejum (mg/dL)	88±7	146±56	-----
HbA1c (%)	-----	8,15±1,88	-----
Creatinina (mg/dL)	0,77±0,15	0,87±0,23	0,002
Cistatina C (mg/L)	0,87±0,12	1,06±0,27	<0,001
TFG ⁵¹ Cr-EDTA (mL/min/1,73 m ²)	112±19	104±27	0,027
Micro/macro	-----	42%/13%	-----

Dados expressos como número de casos (%) ou média±DP . IMC=índice de massa corporal.

A TFG medida por $^{51}\text{Cr-EDTA}$ foi de 112 ± 19 mL/min/1,73 m 2 para os saudáveis e de 104 ± 27 mL/min/1,73 m 2 para o grupo DM2, com distribuição Gaussiana. Os valores da estimativa da TFG com as equações CKDEPIcreat, CKDEPI-CC, CKDEPIcistC e CAPA foram respectivamente 108 ± 17 , 102 ± 15 , 97 ± 16 e 93 ± 16 mL/min/1,73 m 2 para os adultos saudáveis, sendo que a primeira equação foi a única que mostrou concordância com a TFG $^{51}\text{Cr-EDTA}$ (Figura 1, Painel A). Já para o grupo com DM2, a estimativa da TFG com as equações foram de 87 ± 19 , 80 ± 18 , 74 ± 20 e 73 ± 18 mL/min/1,73 m 2 , respectivamente, sempre significativamente mais baixas do que a TFG $^{51}\text{Cr-EDTA}$ (Figura 1, Painel B).

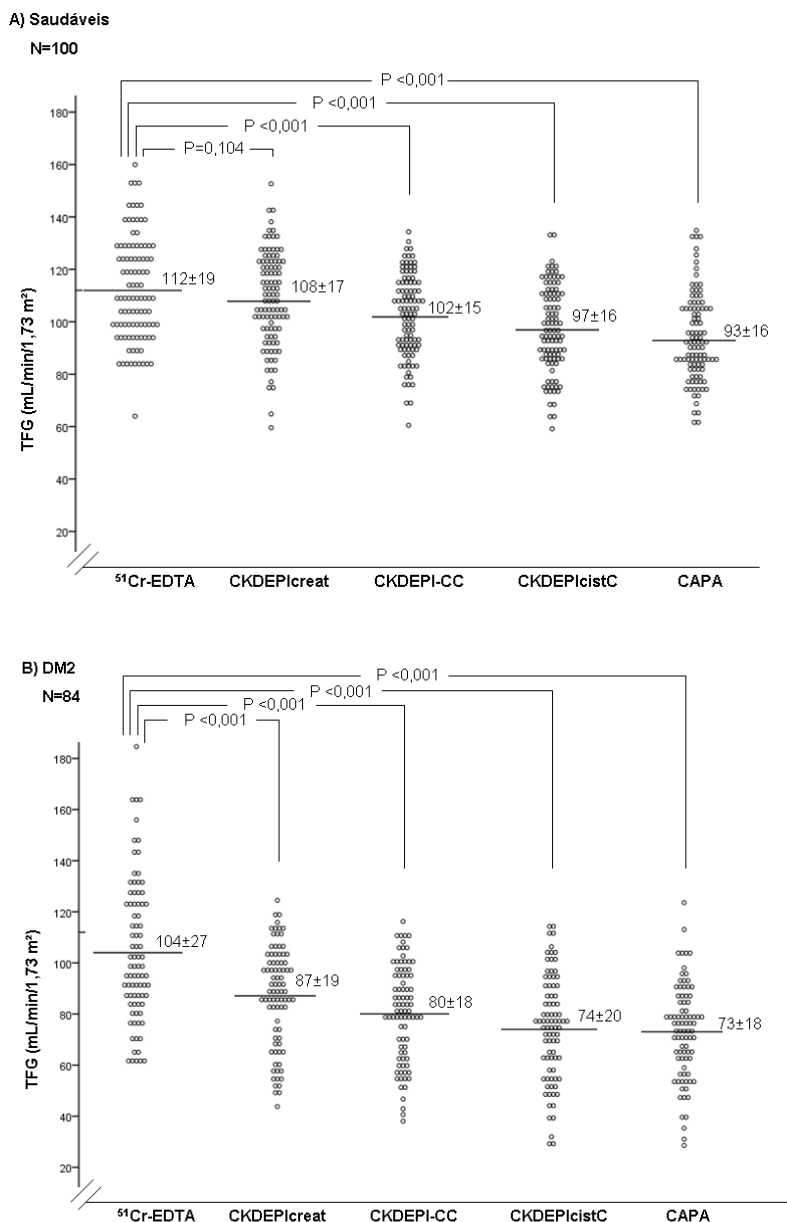


Figura 1 - Taxa de filtração glomerular (TFG) medida por $^{51}\text{Cr-EDTA}$ e estimada pelas equações CKDEPIcreat, CKDEPI-CC, CKDEPIcistC e CAPA nos 100 indivíduos saudáveis (painel A) e nos 84 pacientes com DM2 (painel B).

Foi realizada a análise de correlação entre a TFG medida e a estimada pelas quatro equações. Nos saudáveis, a correlação encontrada com a TFG medida foi, respectivamente, para CKDEPIcreat, CKDEPI-CC, CKDEPIcistC e CAPA de 0,48 ($p<0,001$); 0,51 ($p<0,001$); 0,43 ($p<0,001$); e 0,41 ($p<0,001$). No grupo com DM2, a correlação encontrada com a TFG medida foi de 0,49 ($p<0,001$); 0,63 ($p<0,001$); 0,63 ($p<0,001$); e 0,61 ($p<0,001$); respectivamente. Foi realizada a análise de concordância entre os métodos (Figura 2). No grupo dos saudáveis o menor viés foi encontrado para equação CKD-EPIcreat e no grupo do DM2, os vieses foram sempre marcadamente maiores.

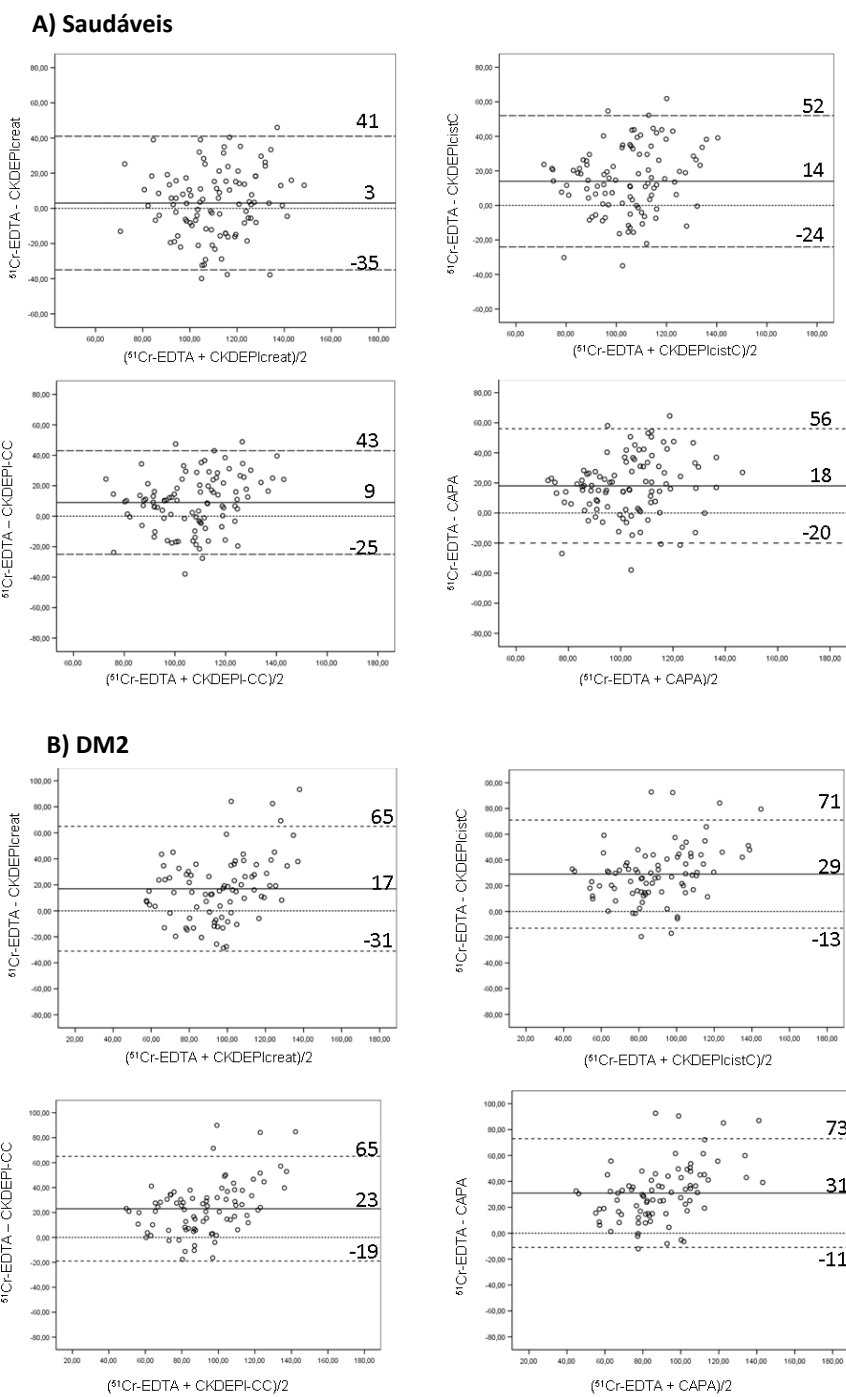


Figura 2. Comparação da taxa de filtração glomerular (TFG) medida por $^{51}\text{Cr-EDTA}$ versus TFG estimada pelas equações CKDEPIcreat, CKDEPI-CC, CKDEPIcistC e CAPA para o grupo saudável (painel A) e para o grupo de pacientes com DM2 (painel B). A linha sólida representa o viés. As linhas pontilhadas demonstram os limites de concordância, calculados como viés ± 2 DP.

As acurácias foram calculadas para cada grupo separadamente (Tabela 2). As acurácias sempre foram significativamente mais elevadas nos indivíduos saudáveis. Nesse grupo, as acurácias P30 foram em geral aceitáveis (de 82 a 92%) sendo a acurácia menor para equação CAPA, que utiliza apenas a cistatina C. No entanto, as acurácias P15 foram sempre expressivamente menores, revelando a limitação das equações. No grupo do DM, mesmo a acurácia P30, a mais tolerante, foi acentuadamente reduzida, chegando a ser de apenas 50% com a equação CAPA – ou seja, em 50% dos casos a TFG estimada diferiu em mais de 30% da TFG ⁵¹Cr-EDTA.

Tabela 2. Acurácias (P15 e P30) das equações de estimativa de TFG em indivíduos saudáveis e em pacientes com DM2.

	Saudáveis (N=100)	DM2 (N=84)	P
CKD-EPI creatinina			
P15	61%	40,5%	0,006
P30	92%	71,4%	<0,001
CKD-EPI creatinina-cistatina C			
P15	55%	33%	0,003
P30	94%	67,9%	<0,001
CKD-EPI cistatina C			
P15	47%	16,7%	<0,001
P30	87%	57,1%	<0,001
CAPA			
P15	39%	17,9%	0,002
P30	82%	53,6%	<0,001

Ao classificar o indivíduo como DRC (TFG <60 mL/min) pelas equações, encontramos que 7%, 8%, 11% e 10% dos pacientes com DM seriam erroneamente diagnosticados como doentes pelas equações CKD-EPIcreat, CKDEPI-CC, CKDEPIcistC e CAPA respectivamente, representando um taxa expressiva de falsos positivos.

A TFG estimada pelas equações foi comparada com a TFG medida de acordo com a faixa etária (<45 anos vs. ≥45 anos) para ambos os grupos. Foram analisados 66 adultos saudáveis com idade menor de 45 anos. Apenas a equação CKDEPIcreat concordou com o método de referência ⁵¹Cr-EDTA (P=0,894). Ao analisar os 34 adultos saudáveis com idade ≥45 anos (Figura 3), todas as equações apresentaram valores significativamente inferiores à TFG medida.

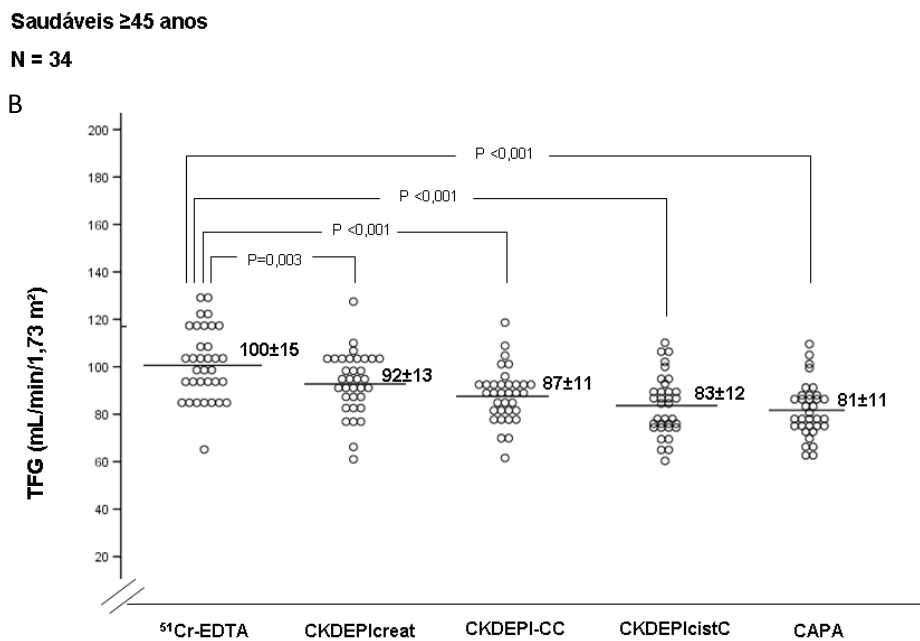
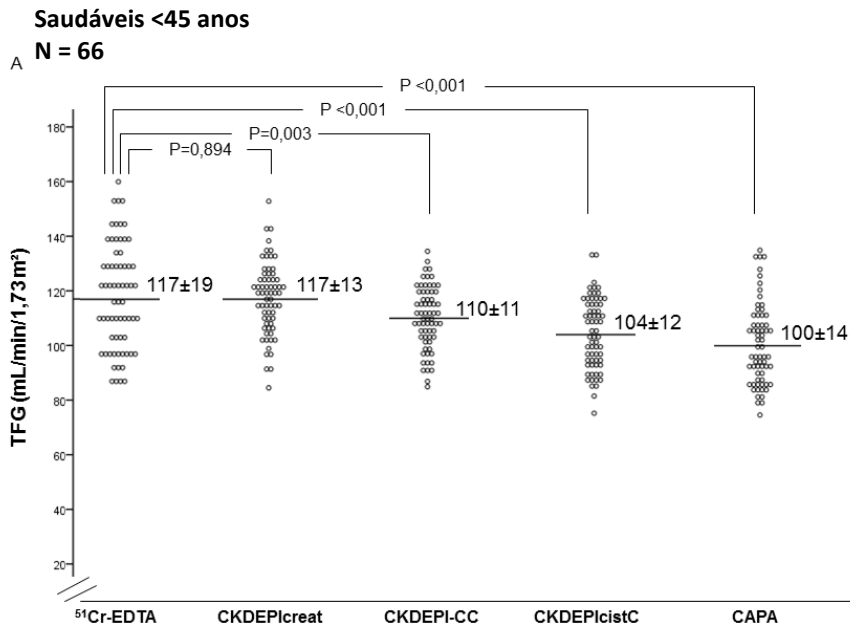


Figura 3 – Taxa de filtração glomerular (TFG) medida por ⁵¹Cr-EDTA e estimada pelas equações CKDEPIcreat, CKDEPI-CC, CKDEPIcistC e CAPA em indivíduos saudáveis de acordo com idade < 45 anos (painel A) e ≥45 (painel B).

No grupo DM2, apenas 5 pacientes apresentaram idade inferior a 45 anos e 79, idade superior a 45 anos. Todas as equações de estimativa mostraram sempre valores significativamente inferiores à TFG medida, independente da faixa etária (Figura 4).

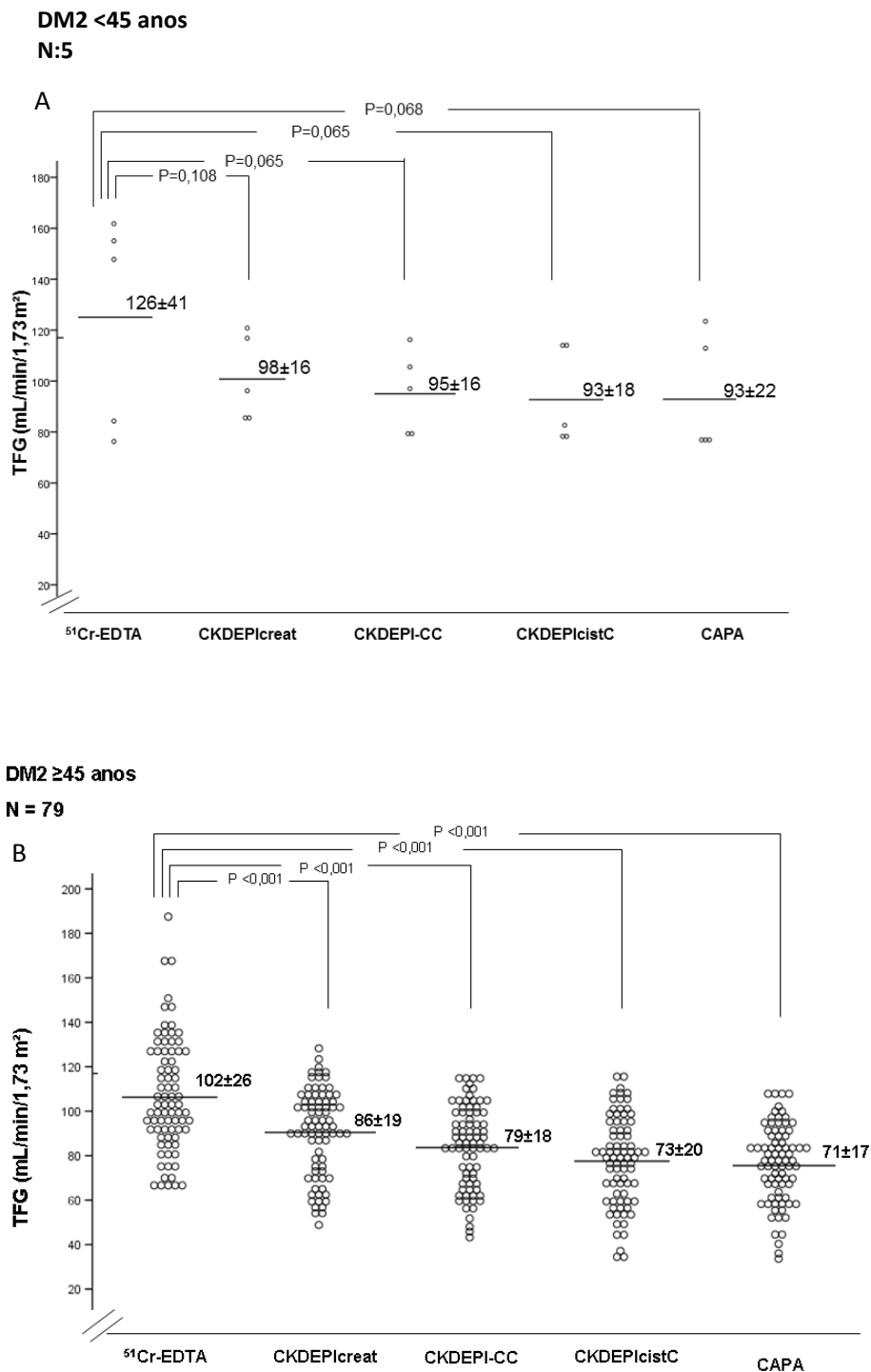


Figura 4 . Taxa de filtração glomerular (TFG) medida por ⁵¹Cr-EDTA e estimada pelas equações CKDEPIcreat, CKDEPI-CC, CKDEPIcistC e CAPA nos pacientes com DM2 conforme idade < 45 anos (painel A) e ≥45 anos (painel B) .

Os grupos também foram analisados de acordo com o gênero. Para o grupo dos saudáveis, ao compararmos as 67 mulheres com os 33 homens, não foi encontrada diferença significativa com relação à idade (39 ± 13 vs. 39 ± 18 anos, $P=0,996$), IMC (25 ± 4 vs. 26 ± 4 kg/m², $P=0,734$), etnia (53 vs. 28 brancos, $P=0,669$), fumo (13% vs 27%, $P=0,090$). De acordo com o esperado, a creatinina sérica entre mulheres e homens foi diferente $0,69\pm 0,09$ vs. $0,93\pm 0,09$ mg/dL ($P<0,001$), respectivamente. Os valores da cistatina C sérica não diferiram entre os grupos ($P=0,154$), sendo de $0,86\pm 0,11$ mg/L para mulheres e de $0,89\pm 0,11$ mg/L para homens. Para o grupo feminino, o valor da TFG medida foi de 112 ± 19 mL/min/1,73 m²; e das equações foram 111 ± 17 para CKDEPIcreat, 103 ± 15 para CKDEPI-CC, 96 ± 15 para CKDEPIcistC e de 95 ± 16 mL/min/1,73 m² para a CAPA, respectivamente. No grupo masculino, a TFG medida foi de 110 ± 19 mL/min/1,73 m² e os valores encontrados para as equações CKDEPIcreat, CKDEPI-CC, CKDEPI-CC e CAPA foram respectivamente 104 ± 17 , 101 ± 15 , 98 ± 17 e 91 ± 16 mL/min/1,73 m². Tanto no grupo feminino como no masculino, apenas a equação CKDEPIcreat concordou com a TFG medida.

Ao compararmos as 42 mulheres com os 42 homens do grupo com DM2, não foi encontrada diferença significativa para idade (59 ± 11 vs. 61 ± 9 anos, $P=0,326$), IMC (31 ± 5 vs. 29 ± 4 kg/m², $P=0,078$), etnia (18 vs. 66 brancos, $P=0,693$), fumo (7% vs 14%, $P=0,290$). Conforme esperado, foi encontrada diferença significativa entre os gêneros para creatinina sérica, sendo de $0,78\pm 0,18$ mg/dL para o sexo feminino e de $0,95\pm 0,25$ mg/dL para o sexo masculino, com $P < 0,001$. Os valores da cistatina C sérica foram de $1,02\pm 0,22$ mg/L para as mulheres e $1,09\pm 0,32$ mg/L para os homens, sendo semelhantes entre si ($P=0,264$). Também foram comparados os valores da medida da TFG com as equações de estimativa. Para o sexo feminino, o valor medido com ⁵¹Cr-EDTA foi de 100 ± 26 mL/min/1,73 m², e os valores estimados com as equações CKDEPIcreat, CKDEPI-CC, CKDEPIcistC e CAPA foram respectivamente, 87 ± 19 , 80 ± 17 , 74 ± 19 e 75 ± 18 mL/min/1,73 m². No sexo masculino, foram respectivamente, 107 ± 28 mL/min/1,73 m² para ⁵¹Cr-EDTA, 87 ± 20 para CKDEPIcreat, 81 ± 20 para CKDEPI-CC, 75 ± 22 para CKDEPIcistC e 71 ± 19 para CAPA. Tanto no grupo feminino como no grupo masculino as equações de estimativa da TFG subestimaram significativamente os valores da TFG medida.

Em um subgrupo de 25 pacientes com DM2, com idade média de 60 ± 9 anos, acompanhados por 5 ± 2 anos, analisamos o curso evolutivo da TFG e encontramos um declínio médio de 7 mL/min/ano. No entanto a equação CKD-EPIcreat não foi capaz de identificar essa variação, que nesse caso foi de 4mL/min/ano.

DISCUSSÃO

As equações de estimativa de TFG – tanto baseadas na cistatina C quanto na creatinina ou combinadas – subestimam de forma marcada a TFG em pacientes com DM2. De forma semelhante, nos indivíduos saudáveis de meia idade (>45 anos), as equações também subestimam a TFG medida. Já nos saudáveis mais jovens a equação CKD-EPIcreat apresentou performance satisfatória. Desse modo, a cistatina C não melhorou o desempenho das equações, apenas acrescentando custo às análises.

A cistatina C foi descoberta em 1961, como traço gama numa banda eletroforética de fluido cerebrospinal e em 1985, foi demonstrada, pela primeira vez, a forte correlação inversa da cistatina C com a TFG (36,37). É livremente filtrada pelo glomérulo e primariamente catabolizada pelos túbulos, de tal forma que como molécula intacta não é reabsorvida nem secretada pelos túbulos (37). Dessa forma, tem sido sugerida como um marcador alternativo para a TFG(38).

Alguns estudos, tanto em pacientes com DM tipo 1 como no tipo 2, têm demonstrado que a medida da cistatina C sérica significativamente melhora a capacidade de prever progressão para insuficiência renal terminal (IRT) (14,16). Além disso, somente a definição de DRC baseada em equação com cistatina c foi um preditor de risco independente para eventos cardiovasculares (11, 13). Finalmente, a TFG estimada com cistatina C foi capaz de prever mortalidade de forma mais decisiva do que as equações com creatinina (12). No entanto, questionamentos têm sido levantados em relação à acurácia da cistatina C na avaliação da função renal propriamente dita.

A grande maioria dos estudos que avaliam a capacidade das equações baseadas na cistatina C para identificar DRC (TFG<60 mL/min) demonstram sua superioridade, porém apenas em comparação com a medida da creatinina (39). Sabidamente, a creatinina isolada não é o melhor parâmetro para avaliar a função renal. Em nosso estudo, aplicando os valores das equações para classificar os pacientes com DRC, encontramos uma proporção relevante de pacientes erroneamente classificados como doentes, com uma taxa expressiva de falsos positivos. Portanto, as equações podem trazer danos de diversas naturezas para os pacientes, como alerta e tratamento desnecessários.

na TFG evidenciada pelo ⁵¹Cr-EDTA. Outros autores mostram resultados confirmatórios. Em um estudo de acompanhamento de 1441 pacientes DM tipo 1 do DCCT,

foi evidenciado que equações baseadas na creatinina não eram capazes de identificar o declínio da TFG ao longo do tempo (29). Outra coorte de 600 pacientes europeus com DM2, também confirma esse achado (40).

Alguns estudos têm avaliado o desempenho das equações que empregam cistatina C, encontrando coeficientes de correlação de até 0,9 com métodos de referência da TFG (23, 39, 40). Entretanto, análises de correlação não são a estratégia matemática mais apropriada para análise de comparação entre métodos, sendo o emprego da análise de concordância de Bland e Altman (35) o mais apropriado para tal. Assim, de fato, esse fenômeno ocorreu no nosso estudo, já que encontramos correlações elevadas, porém com ausência de concordância.

Conforme o recomendado, avaliamos também o viés, a precisão e a acurácia (P15 e P30). Entre os estudos que analisaram esses quesitos, a grande maioria demonstra superioridade da equação cistatina C (em suas diferentes versões) (10,19, 22-28, 43-45). Entretanto, confirmando nossos achados, alguns estudos evidenciam um desempenho inferior da equação cistatina C (24, 46). Nos estudos que mostraram superioridade da equação cistatina C, em pelo menos 4 estudos, na verdade a equação combinada creatinina/cistatina C é que apresentou melhor desempenho, e não a equação cistatina c isolada (26, 27, 29, 43). Também deve ser levado em conta que diversos estudos que favoreciam o uso da equação de cistatina C avaliaram o viés (10, 19, 44, 45). O viés é um indicador limitado, já que um marcado viés positivo de um paciente, pode ser anulado por um viés negativo de outro caso, mascarando a informação final. Assim as interpretações finais devem procurar avaliar a acurácia além do viés. Finalmente, deve ser considerado que embora a equação cistatina C apresente maior acurácia do que as equações baseadas na creatinina, em todas as instâncias as acurácias são bastante reduzidas, na ordem de 50%. Isto é, em 50% dos casos, a TFG medida difere mais de 30% da TFG estimada (24, 44, 46).

A maioria dos estudos analisaram a equação CG e MDRD - reconhecidamente precárias - e apenas um estudo comparou a equação cistatina C com a equação CKD-EPI - supostamente superior no desempenho (28). E dessa forma, em nosso estudo, a dosagem da cistatina apenas acrescentou custos, sem melhorar a acurácia, pelo contrário.

Comparando o desempenho das equações em indivíduos saudáveis com o seu comportamento no DM, observamos sempre um desempenho pior no grupo com DM (camargo, silveiro e rognam) . Já havíamos observado um desempenho razoável das equações com creatinina em controles hígidos (47) e também já havíamos demonstrado uma desapontadora acurácia em pacientes com DM2 (4). Essa falência seria atribuível a

possíveis interferentes do quadro do DM, como hiperglicemia afetando a dosagem de creatinina, ou ainda a falta de sensibilidade da mesma para identificar hiperfiltração glomerular (6). Fica claro no presente estudo, que um fator adicional na performance limitada das equações seria a idade, sendo o pior cenário encontrado em indivíduos mais idosos, com uma subestimativa mais acentuada. Pode se especular que o fator de correção para idade usado nas fórmulas – correção para uma menor massa muscular – estaria supervalorizado, reduzindo exageradamente o valor final do cálculo da TFG. Alguns autores inclusive desenvolveram uma equação específica para pacientes com mais de 70 anos - a equação BIS - que emprega creatinina ou cistatina. (48). Não testamos essa equação em nossos pacientes, pois o número de indivíduos nessa faixa etária era muito reduzido. Outro fator de possível interferência nas equações seria o fator gênero, que também é incluído como variável nas fórmulas. No entanto, não encontramos diferença de efetividade das equações entre os gêneros com nossos dados.

Como limitação de nosso estudo, podemos mencionar o tamanho da amostra. No entanto, conforme testado por Bland&Altman, um número de indivíduos próximo a 100 oferece uma margem de erro aceitável para análise de concordância (35). Outra possível limitação é que o ensaio de cistatina C que utilizamos não é rastreável (calibrado) para padrão de referência. Apenas recentemente, no último semestre, tornou-se disponível um kit de um fabricante que é de fato rastreável – equiparável – à recentemente desenvolvida substância de referência da cistatina C (38). Dessa forma, apenas a partir de agora poder-se-á empregar um kit validado. No entanto, temos como padrão de comparação os valores de cistatina C de um grupo controle saudável, cujos valores são semelhantes ao descrito na literatura para faixa etária comparável.

Em conclusão, as equações de estimativa da TFG baseadas na creatinina apresentam um satisfatório padrão de desempenho em pessoas híidas com menos de 45 anos. Contudo, para faixa etária acima dessa, a acurácia sofre considerável redução, especialmente em sujeitos com DM. As equações com cistatina C são sempre precárias, subestimando marcadamente a TFG medida, necessitando ainda reparos para ampliar sua validade externa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, et al., Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death, 2011. The Emerging Risk Factors Collaboration. *N Engl J Med*. 2011 Mar 3;364(9):829-41.
2. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2013;24(2):302-8. Epub 2013/01/31.
3. American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes care*. 2014;37 Suppl 1:S14-80. Epub 2013/12/21..
4. Silveiro SP, Araujo GN, Ferreira MN, Souza FD, Yamaguchi HM, Camargo EG. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation pronouncedly underestimates glomerular filtration rate in type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2011;34(11):2353-5. Epub 2011/09/20.
5. Rognant N, Lemoine S, Laville M, Hadj-Aissa A, Dubourg L. Performance of the chronic kidney disease epidemiology collaboration equation to estimate glomerular filtration rate in diabetic patients. *Diabetes care*. 2011;34(6):1320-2. Epub 2011/05/05.
6. Camargo EG, Soares AA, Detanico AB, Weinert LS, Veronese FV, Gomes EC, Silveiro SP. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation is less accurate in patients with Type 2 diabetes when compared with healthy individuals. *Diabet Med*. 2011 Jan;28(1):90-5.
7. Soares AA, Eyff TF, Campani RB, Ritter L, Camargo JL, Silveiro SP. Glomerular filtration rate measurement and prediction equations. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47(9):1023-32.
8. Shlipak MG, Mattes MD, Peralta CA. Update on cystatin C: incorporation into clinical practice. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2013;62(3):595-603. Epub 2013/05/25.
9. Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, Truedsson L, Thysell H. Serum concentration of cystatin C, factor D and beta 2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta medica Scandinavica*. 1985;218(5):499-503. Epub 1985/01/01.

10. Chudleigh RA, Ollerton RL, Dunseath G, Peter R, Harvey JN, Luzio S, et al. Use of cystatin C-based estimations of glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(7):1274-8. Epub 2009/05/12.
11. Connelly PW, Zinman B, Maguire GF, Mamakeesick M, Harris SB, Hegele RA, et al. Association of the novel cardiovascular risk factors paraoxonase 1 and cystatin C in type 2 diabetes. *Journal of lipid research*. 2009;50(6):1216-22. Epub 2009/01/20.
12. de Boer IH, Katz R, Cao JJ, Fried LF, Kestenbaum B, Mukamal K, et al. Cystatin C, albuminuria, and mortality among older adults with diabetes. *Diabetes care*. 2009;32(10):1833-8. Epub 2009/07/10.
13. Schottker B, Herder C, Muller H, Brenner H, Rothenbacher D. Clinical utility of creatinine- and cystatin C-based definition of renal function for risk prediction of primary cardiovascular events in patients with diabetes. *Diabetes care*. 2012;35(4):879-86. Epub 2012/02/18.
14. Krolewski AS, Warram JH, Forsblom C, Smiles AM, Thorn L, Skupien J, et al. Serum concentration of cystatin C and risk of end-stage renal disease in diabetes. *Diabetes care*. 2012;35(11):2311-6. Epub 2012/08/02.
15. Peralta CA, Lee A, Odden MC, Lopez L, Zeki AI, Hazzouri A, Neuhaus J, et al., Association between chronic kidney disease detected using creatinine and cystatin C and death and cardiovascular events in elderly Mexican Americans: the Sacramento Area Latino Study on Aging. *J Am Geriatr Soc*. 2013 Jan;61(1):90-5. doi: 10.1111/jgs.12040. Epub 2012 Dec 18.
16. Pavkov ME, Knowler WC, Hanson RL, Williams DE, Lemley KV, Myers BD, et al. Comparison of serum cystatin C, serum creatinine, measured GFR, and estimated GFR to assess the risk of kidney failure in American Indians with diabetic nephropathy. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2013;62(1):33-41. Epub 2013/01/26.
17. Pucci L, Triscornia S, Lucchesi D, Fotino C, Pellegrini G, Pardini E, et al. Cystatin C and estimates of renal function: searching for a better measure of kidney function in diabetic patients. *Clinical chemistry*. 2007;53(3):480-8. Epub 2007/01/30.

18. Jeon YL, Kim MH, Lee WI, Kang SY. Cystatin C as an early marker of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Clinical laboratory*. 2013;59(11-12):1221-9. Epub 2014/01/15.
19. Bevc S, Hojs R, Ekart R, Završnik M, Gorenjak M, Puklavec L. Simple cystatin C formula for estimation of glomerular filtration rate in overweight patients with diabetes mellitus type 2 and chronic kidney disease. *Experimental diabetes research*. 2012;2012:179849. Epub 2012/09/26.
20. Perkins BA, Nelson RG, Ostrander BE, Blouch KL, Krolewski AS, Myers BD, et al. Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-year follow-up study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16(5):1404-12. Epub 2005/03/25
21. Macisaac RJ, Tsalamandris C, Thomas MC, Premaratne E, Panagiotopoulos S, Smith TJ, et al. The accuracy of cystatin C and commonly used creatinine-based methods for detecting moderate and mild chronic kidney disease in diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2007;24(4):443-8. Epub 2007/03/29.
22. Iliadis F, Didangelos T, Ntemka A, Makedou A, Moravidis E, Gotzamani-Psarakou A, et al. Glomerular filtration rate estimation in patients with type 2 diabetes: creatinine- or cystatin C-based equations? *Diabetologia*. 2011;54(12):2987-94. Epub 2011/09/29.
23. Oddoze C, Morange S, Portugal H, Berland Y, Dussol B. Cystatin C is not more sensitive than creatinine for detecting early renal impairment in patients with diabetes. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2001;38(2):310-6. Epub 2001/08/02.
24. Beauvieux MC, Le Moigne F, Lasseur C, Raffaitin C, Perlemoine C, Barthe N, et al. New predictive equations improve monitoring of kidney function in patients with diabetes. *Diabetes care*. 2007;30(8):1988-94. Epub 2007/05/31.
25. Trimarchi H, Muryan A, Martino D, Toscano A, Iriarte R, Campolo-Girard V, et al. Creatinine- vs. cystatin C-based equations compared with ^{99m}TcDTPA scintigraphy to assess glomerular filtration rate in chronic kidney disease. *Journal of nephrology*. 2012;25(6):1003-15. Epub 2012/02/11.

26. Tidman M, Sjostrom P, Jones I. A Comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2008;23(1):154-60. Epub 2007/10/04.
27. Liu X, Ma H, Huang H, Wang C, Tang H, Li M, et al. Is the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration creatinine-cystatin C equation useful for glomerular filtration rate estimation in the elderly? *Clinical interventions in aging*. 2013;8:1387-91. Epub 2013/10/22.
28. Fan L, Inker LA, Rossert J, Froissart M, Rossing P, Mauer M, et al. Glomerular filtration rate estimation using cystatin C alone or combined with creatinine as a confirmatory test. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2014;29(6):1195-203. Epub 2014/01/23.
29. de Boer IH, Sun W, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Zinman B, et al. Longitudinal changes in estimated and measured GFR in type 1 diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2014;25(4):810-8. Epub 2013/12/07.
30. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *The New England journal of medicine*. 2012;367(1):20-9. Epub 2012/07/06.
31. Grubb A, Horio M, Hansson LO, Bjork J, Nyman U, Flodin M, et al. Generation of a new cystatin C-based estimating equation for glomerular filtration rate by use of 7 assays standardized to the international calibrator. *Clinical chemistry*. 2014;60(7):974-86. Epub 2014/05/16.
32. Soares AA, Prates AB, Weinert LS, Veronese FV, de Azevedo MJ, Silveiro SP. Reference values for glomerular filtration rate in healthy Brazilian adults. *BMC Nephrol*. 2013 Feb 28;14:54. doi: 10.1186/1471-2369-14-54.
33. Chantler C, Barrat TM: Estimation of glomerular filtration rate from plasma clearance of 51-Chromium Edetic Acid. *Arch Dis Child* 1972, 47:613–617
34. Gross JL, Friedman R, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Pecis M: Effect of age and sex on glomerular filtration rate measured by 51Cr-EDTA. *Brazilian J Med Biol Res* 1992, 25:129–134

35. Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res.* 1999 Jun;8(2):135-60.
36. Gabriel IC, Nishida SK, Kirsztajn GM. Cistatina C sérica: uma alternativa prática para avaliação de função renal? *Jornal Brasileiro de Nefrologia.* 2011;33:261-7.
37. Grubb A. Non-invasive estimation of glomerular filtration rate (GFR). The Lund model: Simultaneous use of cystatin C- and creatinine-based GFR-prediction equations, clinical data and an internal quality check. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation.* 2010;70(2):65-70. Epub 2010/02/23.
38. Macisaac RJ, Ekinci EI, Jerums G. Markers of and risk factors for the development and progression of diabetic kidney disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2014;63(2 Suppl 2):S39-62. Epub 2014/01/28.
39. Harmoinen AP, Kouri TT, Wirta OR, Lehtimäki TJ, Rantalaiho V, Turjanmaa VM, et al. Evaluation of plasma cystatin C as a marker for glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes. *Clinical nephrology.* 1999;52(6):363-70. Epub 1999/12/22.
40. Gaspari F, Ruggenenti P, Porrini E, Motterlini N, Cannata A, Carrara F, Jiménez Sosa A, Cella C, Ferrari S, Stucchi N, Parvanova A, Iliev I, Trevisan R, Bossi A, Zaletel J, Remuzzi G; GFR Study Investigators. The GFR and GFR decline cannot be accurately estimated in type 2 diabetics. *Kidney Int.* 2013 Jul;84(1):164-73. doi: 10.1038/ki.2013.47. Epub 2013 Feb 27.
41. Rigalleau V, Beauvieux MC, Le Moigne F, Lasseur C, Chauveau P, Raffaitin C, et al. Cystatin C improves the diagnosis and stratification of chronic kidney disease, and the estimation of glomerular filtration rate in diabetes. *Diabetes & metabolism.* 2008;34(5):482-9. Epub 2008/08/16.
42. Tan GD, Lewis AV, James TJ, Altmann P, Taylor RP, Levy JC. Clinical usefulness of cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in type 1 diabetes: reproducibility and accuracy compared with standard measures and iothexol clearance. *Diabetes care.* 2002;25(11):2004-9. Epub 2002/10/29.
43. Björk J, Grubb A, Larsson A, Hansson LO, Flodin M, Sterner G, et al. Accuracy of GFR estimating equations combining standardized cystatin C and creatinine assays: a cross-

sectional study in Sweden. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC*. 2014. Epub 2014/10/03.

44. Oh SJ, Lee JI, Ha WC, Jeong SH, Yim HW, Son HS, et al. Comparison of cystatin C- and creatinine-based estimation of glomerular filtration rate according to glycaemic status in Type 2 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2012;29(7):e121-5. Epub 2012/03/15.
45. Cherney DZ, Sochett EB, Dekker MG, Perkins BA. Ability of cystatin C to detect acute changes in glomerular filtration rate provoked by hyperglycaemia in uncomplicated Type 1 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2010;27(12):1358-65. Epub 2010/11/10.
46. Li HX, Xu GB, Wang XJ, Zhang XC, Yang JM. Diagnostic accuracy of various glomerular filtration rates estimating equations in patients with chronic kidney disease and diabetes. *Chinese medical journal*. 2010;123(6):745-51. Epub 2010/04/07.
47. Soares AA. ; Eyff T. ; Campani R; Ritter L ; Weinert L; Camargo J; Silveiro SP . Performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Equations in Healthy South Brazilians. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 55, p. 1162-1163, 2010.
48. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, Frei U, Gaedeke J, Jakob O, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Annals of internal medicine*. 2012;157(7):471-81. Epub 2012/10/03.

MATERIAL SUPLEMENTAR

Quadro A. Equações baseadas na creatinina sérica e cistatina C e combinadas para estimar a taxa de filtração glomerular (TFG).

<u>Equações de estimativa da TFG: baseadas na creatinina sérica</u>			
CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)			
TFG (mL/min/1,73m ²) = 141 x min(Cr/k, 1) ^α x max(Cr/k, 1) ^{-1,209} x 0,993 ^{idade} x 1,018(mulher) x 1,159(negro)			
BIS 1			
GFR (ml/min/ 1,73 m ²) = 3,736 X creatinina ^{-0,87} X idade ^{-0,95} X 0,82 (mulher)			
<u>Equações de estimativa da TFG: baseadas na cistatina C sérica</u>			
CKD-EPI Equação de Cistatina C			
Mulher ou homem		≤0,8	133 x (Scr/0,7) ^{-0,499} x 0,996 ^{idade} [x 0,932 se mulher]
Mulher ou homem		>0,8	133 x (Scr/0,7) ^{-0,328} x 0,996 ^{idade} [x 0,932 se mulher]
CAPA - Equação Cistatina C			
Mulher ou homem			eTFG = 130cis ^{-1,069} x idade ^{-0,117} - 7
<u>Equações de estimativa da TFG: combinadas</u>			
CKD-EPI Equação Creatinina-Cistatina C			
Mulher	≤0,7	≤0,8	130 x (Scr/0,7) ^{-0,248} x (Scis/0,8) ^{-0,375} x 0,995 ^{idade} [x 1,08 se negro]
		>0,8	130 x (Scr/0,7) ^{-0,248} x (Scis/0,8) ^{-0,711} x 0,995 ^{idade} [x 1,08 se negro]
Mulher	>0,7	≤0,8	130 x (Scr/0,7) ^{-0,601} x (Scis/0,8) ^{-0,375} x 0,995 ^{idade} [x 1,08 se negro]
		>0,8	130 x (Scr/0,7) ^{-0,601} x (Scis/0,8) ^{-0,711} x 0,995 ^{idade} [x 1,08 se negro]
Homem	≤0,9	≤0,8	135 x (Scr/0,7) ^{-0,207} x (Scis/0,8) ^{-0,375} x 0,995 ^{idade} [x 1,08 se negro]
		>0,8	135 x (Scr/0,7) ^{-0,207} x (Scis/0,8) ^{-0,711} x 0,995 ^{idade} [x 1,08 se negro]
Homem	>0,9	≤0,8	135 x (Scr/0,7) ^{-0,601} x (Scis/0,8) ^{-0,375} x 0,995 ^{idade} [x 1,08 se negro]
		>0,8	135 x (Scr/0,7) ^{-0,601} x (Scis/0,8) ^{-0,711} x 0,995 ^{idade} [x 1,08 se negro]
BIS 2 Equação Creatinina-Cistatina C			
Mulher ou homem			767 x cis ^{-0,61} x Scr ^{-0,40} x idade ^{-0,57 x 0,87} [mulher]

