

## ARTIGO ORIGINAL

Acta Med Port 2007; 20: 145-150

# NEFROPATIA DIABÉTICA

## Taxa de Filtração Glomerular Calculada e Estimada

JOANA GUIMARÃES, MARGARIDA BASTOS, MIGUEL MELO, MANUELA CARVALHEIRO  
Serviço Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra

**RESUMO**

**Objectivo:** Avaliar a precisão da clearance da creatinina estimada (Fórmula de Cockcroft Gault) e da clearance do DTPA-Tc99m, na medição da taxa de filtração glomerular (TFG), na nefropatia diabética.

**Doentes e métodos:** Analisámos e comparámos a TFG calculada pelo DTPA-Tc99m e a estimada pela fórmula de Cockcroft Gault, numa amostra de 21 doentes com Diabetes Tipo 1 e Tipo 2.

**Resultados:** Encontrámos uma correlação forte e positiva entre os dois métodos, mas a clearance da creatinina subestima a TFG.

**Conclusões:** A fórmula de Cockcroft é um método preciso na avaliação da TFG, para valores  $<100 \text{ ml/min/1,73m}^2$ . Apesar de subestimar a TFG, a fórmula pode ser usada no seguimento da nefropatia diabética, porque a medição repetida pelo método de radioisótopos é impraticável.

**SUMMARY****DIABETIC NEPHROPATHY****Glomerular Filtration Rate and Estimated Creatinine Clearance**

**Objective:** To assess in diabetic nephropathy, the accuracy of estimated creatinine clearance (calculated with the Cockcroft Gault formula) and the clearance of the Tc99m-DTPA, to measure the glomerular filtration rate (GFR).

**Patients and methods:** We analysed the GFR measured by Tc99m-DTPA method and the estimated by the Cockcroft Gault formula, in 21 subjects with type 1 or type 2 diabetes.

**Results:** There was a strong positive correlation between the two methods but the Cockcroft Gault formula underestimated the GFR.

**Conclusions:** The formula gives accurate estimates of GFR, when GFR is  $<100 \text{ ml/min/1,73m}^2$ . Beside the underestimation, the formula could be used in the management of diabetic nephropathy because the repeated isotope assessments of renal function are impracticable.

## INTRODUÇÃO

A Diabetes *mellitus* é uma das principais causas de doença renal terminal (DRT). Cerca de 20-30% dos doentes com Diabetes Tipo 1 e Tipo 2 desenvolvem nefropatia<sup>1</sup>. A probabilidade da progressão para nefropatia é maior na Diabetes mellitus Tipo 1 (DM1), mas a grande maioria dos doentes com DRT são portadores de Diabetes Tipo 2 (DM2), devido à sua maior prevalência.

A nefropatia diabética caracteriza-se pela excreção de quantidades crescentes de albumina na urina, elevação da pressão arterial e falência renal. Representa uma das principais complicações relacionadas com a diabetes mellitus e associa-se, frequentemente, a outro tipo de complicações, nomeadamente cardiovasculares e retinopatia.

A taxa de filtração glomerular em jovens adultos é aproximadamente 125 ( $\pm$ 20) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Com o avançar da idade, a TFG diminui cerca de 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> por década (após os 40 anos) e este declínio é superior nos hipertensos, por isso um valor de 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pode ser normal, num indivíduo idoso. Um valor inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> é sempre patológico<sup>2-9</sup>. O factor de risco mais precoce para a nefropatia diabética é o aparecimento de microalbuminúria (20-200 mg/dia ou 20-200 mg/min). Posteriormente, quando a excreção de proteínas aumenta, surge a proteinúria macroscópica (>200 mg/dia ou >200 mg/min).

Se não for instituída nenhuma medida preventiva na DM1, cerca de 80% dos doentes com microalbuminúria, progredem para a nefropatia clínica ou proteinúria em 10-15 anos (10-20%/ano). Nesta fase, a taxa de filtração glomerular (TFG) começa a declinar, a uma taxa variável de indivíduo para indivíduo (2-20 ml/min/ano)<sup>1</sup>.

O diagnóstico estabelece-se com base em dados clínicos, avaliação laboratorial (microalbuminúria e sumária de urina, para excluir eritrocitúria e cilindrúria) e ecografia. Na nefropatia diabética a biópsia renal é útil nos casos duvidosos, para exclusão de outras etiologias.

Após o diagnóstico, é essencial a monitorização da função renal. A creatinina sérica não reflecte a taxa de filtração glomerular (TFG) nos estádios iniciais e só aumenta quando esta se encontra reduzida em 50-70%<sup>2</sup>. Além disso, varia com inúmeros factores nomeadamente massa muscular, dieta, exercício, etc. Um dos métodos existentes para avaliar a TFG, consiste no cálculo da clearance da creatinina, pela fórmula de Cockcroft-Gault (Quadro I), que considera a massa muscular do doente.

O método mais preciso corresponde à determinação da clearance plasmática de radioisótopos, por exemplo o DTPA-Tc99m (ácido dietil-enetriamina penta acético – tecnésio 99m), com colheitas de sangue aos 60 e 180 minutos após a sua administração. Este método é mais dispendioso e expõe o doente a radiações<sup>3,4</sup>.

Quadro I – Clearance da creatinina. Fórmula de Cockcroft-Gault

**(140-idade)\*peso\*0,85 se mulher**

**72\*creatinina plasmática (mg/dl)**

O objectivo do nosso trabalho foi comparar a TFG calculada após a administração de DTPA-Tc99m e a estimada pela fórmula de Cockcroft-Gault, numa amostra de doentes com Diabetes da Consulta de Diabetologia do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

## DOENTES E MÉTODOS

Procedemos à análise retrospectiva de 21 doentes com o diagnóstico de Diabetes mellitus Tipo 1 (DM1) e Tipo 2 (DM2), seleccionados aleatoriamente da Consulta de Diabetologia.

Foi feita a análise epidemiológica na população identificada.

Colhemos e analisámos os seguintes dados dos processos clínicos dos doentes: idade, sexo, tipo de diabetes e duração conhecida da doença, tratamento antidiabético, factores de risco para nefropatia, complicações relacionadas com a diabetes, avaliação laboratorial, valor da TFG calculada pelo método de radioisótopos e a estimada pela fórmula da clearance da creatinina.

No tratamento dos dados utilizámos a estatística descritiva e a análise de correlação simples. Considerámos o limiar de significância estatística *p* de 0,05.

## RESULTADOS

Identificaram-se de modo aleatório 21 doentes com o diagnóstico de DM1 e DM2, que possuíam registo nos processos clínicos da TFG calculada pelo método de radioisótopos.

A média de idades dos doentes foi de 55,05 $\pm$ 13,21 anos. Nove doentes eram do sexo feminino e 12 do masculino. Da totalidade dos doentes, 38% tinha DM2 e 62% DM1 (Quadro II). A diabetes mellitus foi classificada com base

Quadro II - Resultados

N (M/F)	12/9
Idade (anos)	55,05±13,21
Tipo de Diabetes (1/2)	13/8
Duração da Diabetes (anos)	15,7±7,41
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	28,52±4,89
Tensão Arterial Sistólica (mmHg)	145±19,5
Tensão Arterial Diastólica (mmHg)	83,4±22,2
Creatinina Sérica (mg/dl)	1,43±0,84
TFG (DTPA-Tc99m)	86,33±30,61 ml/min/1,73m <sup>2</sup>
Clearance Creatinina	71,67±30,85 ml/min/1,73m <sup>2</sup>

na clínica, idade de aparecimento e na positividade dos autoanticorpos diagnósticos da DM1.

Cerca de 66% estavam medicados com insulina, 24% com antidiabéticos orais e 10% em regime de combinação (Figura 1). Quanto à duração conhecida da doença, 71% apresentavam duração superior a 10 anos e vinte e nove por cento dos doentes (29%) tinham diabetes com duração inferior a 10 anos.



Fig. 1 - Terapêutica da diabetes

Em apenas um doente não havia registo de complicações relacionadas com diabetes mellitus. Os restantes 20 doentes apresentavam complicações: 85% retinopatia, 35% complicações cardiovasculares, 20% neuropatia, 15% pé diabético e em 15% história prévia de cetoacidose ou hipoglicémia grave. Não havia registo de coma hiperosmolar (Figura 2).

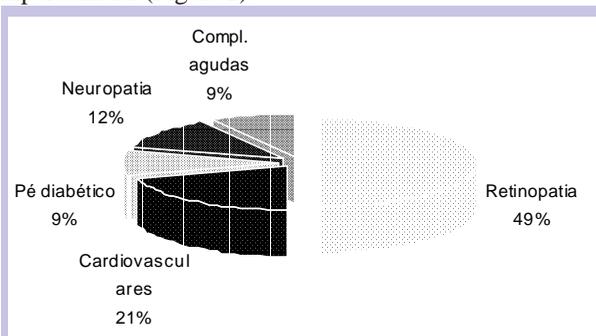


Fig. 2 - Complicações associadas

Relativamente à presença de factores de risco para nefropatia, a longa duração da diabetes (>10 anos) estava presente em 71,4% dos doentes, história familiar de diabetes em 66,6% e de insuficiência renal crónica em 19%. Cerca de 85,7% dos doentes apresentavam HbA1c >7,5%, 76,2% eram hipertensos, 61,9% apresentavam dislipidémia e 33,3% proteinúria. Em apenas um doente foi identificado a presença de hábitos tabágicos (Figura 3).

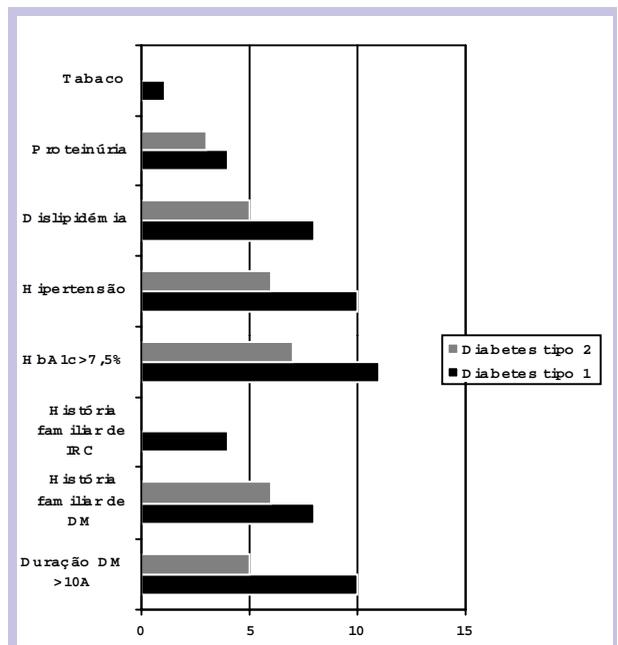


Fig. 3 - Factores de risco

Neste estudo também se avaliou a presença de microalbuminúria/proteinúria. Em 24% dos doentes a excreção renal de proteínas era normal, 24% apresentava microalbuminúria, 33% proteinúria e em 19% não se encontrou registo no processo clínico, relativamente a este parâmetro (Figura 4).

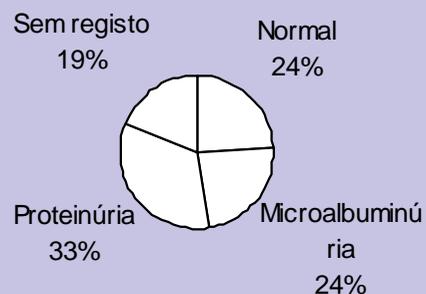


Fig. 4 - Albuminúria

A clearance da creatinina foi calculada a partir da fórmula de Cockcroft-Gault e a TFG determinada pela clearance do DTPA-Tc99m.

Comparou-se a TFG com a creatinina plasmática e verificou-se que 66,6% dos doentes apresentavam creatinina <1,3 mg/dl, dos quais 14,3% tinham a TFG <80 ml/min/1,73m<sup>2</sup> e nos doentes com creatinina entre 1,3-2,0 mg/dl, todos apresentavam TFG <80ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Na Figura 5 fica demonstrado que a creatinina plasmática só começa a aumentar, com valores de TFG mais baixos.

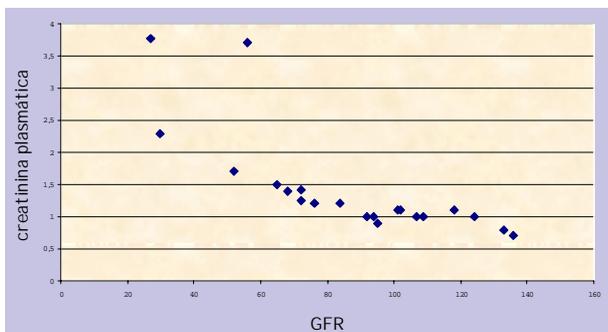


Fig. 5 - Creatinina plasmática/Taxa de Filtração Glomerular

A média obtida para a TFG determinada por métodos radioisótopos foi de 86,33±30,61 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. A média equivalente para a TFG estimada a partir da clearance da creatinina foi de 71,67±30,85 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (Quadro II). Quando se comparam os valores obtidos, verifica-se que existe uma correlação linear directa, fortemente positiva ( $p < 0,05$ ;  $r = 0,79$ ), como se demonstra na figura 6.

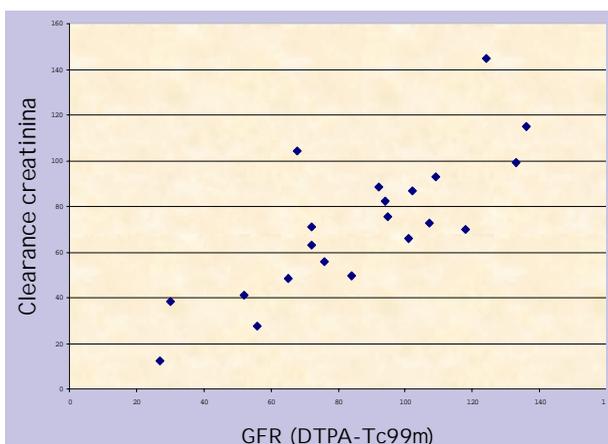


Fig. 6 -Taxa Filtração Glomerular

No entanto, quando comparamos a diferença aritmética entre a TFG estimada e a obtida pelo método dos radioisótopos, verifica-se que na maioria das vezes a TFG estimada tem valores inferiores aos obtidos pelo método de

radioisótopos (Figura 7) ou seja, a fórmula de Cockcroft-Gault subestima a clearance do DTPA-Tc99m, principalmente com taxas de TFG mais elevadas.

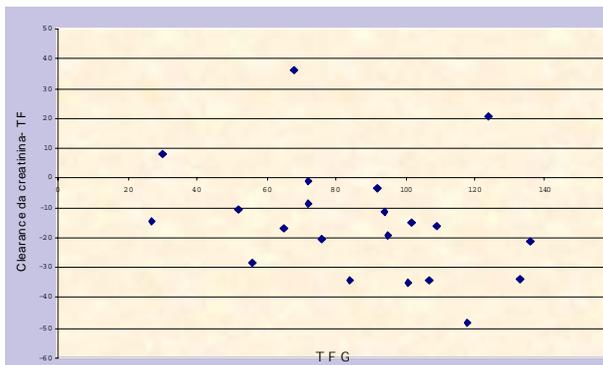


Fig. 7 - TFG- comparação dos dois métodos

Para avaliar a possibilidade da obesidade contribuir para a diferença obtida pelos dois métodos, relacionámos o índice da massa corporal (IMC) com a diferença entre a clearance plasmática da creatinina e a TFG obtida pelo método dos radioisótopos. A figura 8 mostra que a maior diferença verificou-se nos doentes com índice de massa corporal mais baixo. À medida que aumenta o IMC, a diferença tende a diminuir e a clearance da creatinina sobrestima a TFG.

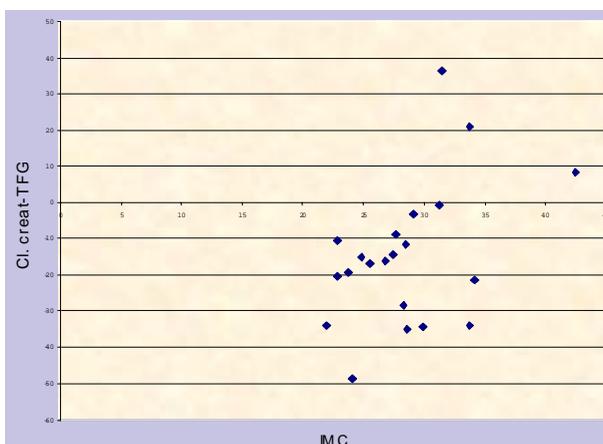


Fig. 8 - TFG e IMC

Os doentes com diabetes associam frequentemente dislipidémia e são medicados com fibratos ou estatinas. Estes fármacos devem ser usados com precaução, e por vezes retirados, na insuficiência renal crónica. Avaliámos se nos doentes do nosso estudo, medicados com fármacos hipolipemiantes, havia diferenças relativamente à clearance da creatinina ou seja, se a diferença relativa à TFG avaliada pelo DTPA-Tc99m era superior ou inferior.

Não se verificaram diferenças na idade, nem no valor da creatinina plasmática entre os doentes tratados e não tratados com fibratos/estatinas ( $54,57 \pm 14,83$  vs  $55,28 \pm 12,92$  e  $1,40 \pm 0,48$  vs  $1,45 \pm 0,99$ , respectivamente). A clearance plasmática da creatinina subestima a TFG, nos doentes tratados e não tratados, mas a diferença é semelhante em ambos os grupos ( $-14,57 \pm 22,33$  vs  $-14,69 \pm 19,11$ ). Apesar disto, a TFG e clearance da creatinina eram inferiores no grupo de doentes tratados com fármacos hipolipemiantes (Quadro III).

Quadro III - TFG em doentes medicados com hipolipemiantes

	Medicados (7)	Não medicados (14)
<b>TFG</b> (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	80,43±33,24	89,28±30,06
<b>Clearance Creatinina</b> (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	65,86±37,06	74,59±28,32

## CONCLUSÃO

A nefropatia diabética é uma das principais complicações da diabetes mellitus.

Como ficou demonstrado no nosso estudo, a existência de nefropatia também se associa à presença de outras complicações, nomeadamente macro e microangiopatia.

Nem todos os doentes com diabetes desenvolvem nefropatia. É importante a identificação de determinados factores de risco, porque permite a instituição de medidas específicas, no sentido de prevenir ou limitar a progressão da doença. Também ficou demonstrado neste estudo, uma maior prevalência desses factores de risco, nomeadamente a longa duração da diabetes, história familiar de diabetes ou de doença renal, hipertensão arterial, proteinúria, dislipidémia e descompensação metabólica.

A monitorização da função renal é importante para determinar o início, severidade e a progressão da disfunção renal, para avaliar a eficácia das medidas preventivas, para ajustar a dose da medicação eliminada por via renal e na decisão do início da terapêutica de substituição renal (diálise e transplante). A taxa de filtração glomerular é o indicador mais preciso da função renal, mas difícil de calcular na prática clínica<sup>5</sup>.

Habitualmente, os clínicos vigiam o valor de creatinina sérica, como índice da função renal, que foi utilizado pela primeira vez, por Rehberg em 1926<sup>6</sup>. O marcador ideal da filtração glomerular deve ter determinadas características: ser biologicamente inerte e não tóxico, não se ligar às pro-

teínas plasmáticas, ser filtrado livremente no glomérulo, não metabolizado, sintetizado, ou armazenado a nível do rim, não ser reabsorvido nem secretado pelos túbulos renais e a depuração ser constante a várias concentrações plasmáticas<sup>7</sup>.

A creatinina é secretada pelos túbulos renais (que contribui em 20% na excreção total) e a fracção que é excretada pelos túbulos aumenta à medida que a filtração glomerular diminui. Além disso, a concentração sérica é afectada pela massa muscular, dieta, estado nutricional e por alguns fármacos (por ex: trimetoprim, cimetidina e algumas cefalosporinas)<sup>5</sup>.

Foram criadas diversas fórmulas que calculam a TFG de uma forma mais precisa. A fórmula de Cockcroft-Gault, que determina a clearance plasmática da creatinina, é a mais utilizada<sup>8</sup>. No entanto, estas fórmulas baseiam-se na concentração sérica da creatinina, pelo que têm valor limitado na insuficiência renal aguda e noutras condições que interfiram com a secreção ou com a determinação da creatinina<sup>4,5,9</sup>.

Um outro método mais preciso para avaliar a TFG consiste na determinação da clearance plasmática do DTPA-Tc99m, que, apesar de ser um método simples, requer equipamento sofisticado, várias colheitas de sangue e expõe os doentes a radiações.

O objectivo do nosso estudo foi comparar a TFG estimada pela clearance da creatinina (fórmula de Cockcroft-Gault) e a calculada pelo método de radioisótopos. O que se conclui pela análise dos dados, e conforme vem descrito na literatura, a clearance da creatinina subestima a clearance do DTPA-Tc99m, particularmente quando os valores da TFG são mais elevados<sup>10,11</sup>.

Também se verificou que, quando se compara a diferença da TFG obtida pelos dois métodos com o índice de massa corporal, a amplitude da diferença diminui e a clearance da creatinina tende a sobrestimar a clearance do DTPA-Tc99m, à medida que o IMC aumenta<sup>10</sup>. Devido a esta influência do IMC na fórmula de Cockcroft-Gault, esta não deve ser utilizada nos doentes com DM2, obesos<sup>12</sup>.

Foi publicado um estudo que demonstrou que a fórmula de Cockcroft-Gault subestima a TFG, e que essa diferença se acentuava nos doentes com DM associada a dislipidémia, medicados com estatinas ou fibratos<sup>13</sup>. Este facto não se verificou no nosso estudo.

Este estudo permite concluir que, apesar da TFG calculada pelos radioisótopos subestimar a clearance da inulina (método ideal) em mais de 15%<sup>14-17</sup>, é o método mais preciso<sup>10,11,14-16</sup>. No entanto a fórmula de Cockcroft-Gault é útil quando a TFG é inferior a 100 ml/

min/1,73m<sup>2</sup>, fase em que é mais precisa, porque se torna pouco prático a utilização repetida do método de radioisótopos<sup>11,18</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Diabetic Nephropathy (Position Statement) In: Clinical practice Recommendations 2003: Diabetes Care 2003;26(suppl. 1):S94-S98
2. GRENFELL A: Clinical management of diabetic nephropathy In: Pickup 54.1-54.12
3. ATKINS R, MARSHALL S, ALBERTI G et al: Diabetes and Kidney Disease. Time to act. International Diabetes Federation 2003
4. ROSSING P, ASTRUP AS, SMIDT UM et al: Monitoring kidney function in diabetic nephropathy. Diabetologia 1994;37:708-712
5. LEVEY AS: Measurement of renal function in chronic renal disease. Kidney Int 1990;38:167-184
6. REHBERG PB: Studies on kidney function.I: The rate of filtration and reabsorption in the human kidney. Biochem J 1926;20:447-460.
7. SMITH HW: The kidney: structure and function in health and disease. New York: Oxford University Press 1951
8. COCKROFT DW, GAULT MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976;16:31-41
9. MANJUNATH G, SARNAK MJ, LEVEY AS: Prediction equations to estimate glomerular filtration rate: an update. Curr Opin Nephrol Hypertens 2001;10:785-792
10. McELDUFF A, SHUTER B, COOPER R et al: Measuring renal function in patients with diabetes mellitus. J Diab Comp 1997;11:225-229
11. SAMPSON MJ, DRURY PL: Accurate estimation of glomerular filtration rate in diabetic nephropathy from age, body weight and serum creatinine. Diabetes Care 1992;15(5):609-611
12. VAN de REE MA, CHRISTIAAN G, HUISMAN MV et al: Monitoring renal function in obese patients with type 2 diabetes mellitus in daily practice. Diabetes Nutr Metab 2001;14(2):66-70
13. PERLEMOINE C, RIGALLEAU V, BAILLET L et al: Cockcroft's formula underestimates glomerular filtration rate in diabetic subjects treated by lipid-lowering drugs. Diabetes Care 2002;25(11):2106-2107.
14. VIBERTI GC, BILOUS RW, MACKINTOSH D et al: Monitoring glomerular function in diabetic nephropathy. A prospective study. Am J Med 1983;74:256-264
15. ROLIN HA, HALL PM, WEI R: Inaccuracy of estimated creatinine clearance for prediction of iothalamate glomerular filtration rate. Am J Kidney Dis 1984;4(1):48-54
16. SAMBATARO M, THOMASETH K, PACINI G: Plasma clearance rate of 51Cr-EDTA provides a precise and convenient technique for measurement of glomerular filtration rate in diabetic humans. J Am Soc Nephrol 1996;7(1):118-127
17. SUMMERVILLE DA, POTTER CS, TREVES ST: The use of radiopharmaceuticals in the measurement of glomerular filtration rate: a review. Nucl Med Annual 1990:191-221
18. CAMERON JS, GEEGER R: Renal function and testing of function. In: Davison AM, Cameron JS, Grunfeld JP et al. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Oxford: Oxford University Press 1998;1.3:39-69

