



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

MATHEUS AUGUSTO BARROS CARDOSO

**CISTATINA C SÉRICA COMO BIOMARCADOR NA NEFROPATIA DIABÉTICA:
UMA REVISÃO DA LITERATURA**

RECIFE

2024

MATHEUS AUGUSTO BARROS CARDOSO

**CISTATINA C SÉRICA COMO BIOMARCADOR NA NEFROPATIA DIABÉTICA:
UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de Farmácia da
Universidade Federal de Pernambuco
como requisito parcial para obtenção do
título de Farmacêutico.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Brandão.

RECIFE

2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Barros Cardoso, Matheus Augusto .

Cistatina C sérica como biomarcador na nefropatia diabética: uma revisão da literatura. / Matheus Augusto Barros Cardoso. - Recife, 2024.
39, tab.

Orientador(a): Ricardo Brandão

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2024.
Inclui referências.

1. Cistatina C sérica . 2. Nefropatia diabética . I. Brandão , Ricardo .
(Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA



Aprovada em: 10/10/2024.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
gov.br RICARDO BRANDAO
Data: 11/10/2024 11:07:06-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Ricardo Brandão
(Presidente e Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
gov.br JULIANA MARTINS DE FARIAS
Data: 14/10/2024 14:21:09-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Ma. Juliana Martins de Farias
(Examinadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
gov.br ALANE RAFAELA DE CARVALHO AMARAL
Data: 14/10/2024 16:26:04-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Ma. Alane Rafaela de Carvalho Amaral
(Examinadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Profa. Ma. Silvana Cabral Maggi
(Suplente)
Universidade Federal de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, ao meu pai e à minha mãe, por todo o apoio e incentivo ao longo da minha jornada acadêmica na UFPE. Sem o suporte de vocês, esse sonho não seria possível.

Aos professores, pelo ensino de excelente qualidade e dedicação, que contribuíram imensamente para minha formação.

Aos meus amigos, que sempre estiveram ao meu lado, me apoiando e encorajando a continuar, mesmo nos momentos mais desafiadores.

À minha namorada Sophie, por estar comigo dentro e fora do campus, sempre me incentivando a ser um universitário e ser humano melhor.

À Prof. Ma. Silvana Cabral Maggi e à Coordenação do curso de Farmácia pelo suporte ao longo desses anos.

Por fim, dedico um agradecimento ao meu orientador, Prof. Dr. Ricardo Brandão, cuja orientação, paciência e comprometimento foram fundamentais para a conclusão deste trabalho. Sua dedicação e apoio foram inestimáveis ao longo deste trabalho.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 01 - Estágios da doença renal crônica com base na TFG.....	12
Figura 01 - Fluxograma de metodologia.....	17
Quadro 02 - Resumo dos Estudos incluídos na Revisão de Literatura.....	18-22

LISTA DE ABREVIATURAS

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CKD-EPI-cr: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration creatinine-based equation

CKD-EPI-cr-cys: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration creatinine-cystatin C-based equation

CKD-EPI-cys: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration cystatin C-based equation

CG: Cockcroft-Gault

DM: Diabetes *mellitus*

DM1: Diabetes *mellitus* tipo 1

DM2: Diabetes *mellitus* tipo 2

FID: Federação Internacional de Diabetes (International Diabetes Federation/ IDF)

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

ND: Nefropatia diabética

SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes

TFG: Taxa de filtração glomerular

TFGe: Taxa de filtração glomerular estimada

UACR: Relação albumina/creatinina urinária

USD: United States Dollar

RESUMO

O diabetes *mellitus* (DM) é uma condição metabólica de alta prevalência, caracterizada por níveis elevados de glicose no sangue. Uma das principais complicações crônicas associadas ao DM é a nefropatia diabética (ND), que desempenha um papel significativo na morbidade e mortalidade dos pacientes. Nesse contexto, a busca por biomarcadores eficazes para o diagnóstico precoce da ND ganhou destaque. O aumento global da incidência de DM ressalta a importância de identificar precocemente a ND, a fim de evitar a progressão para doença renal crônica. A cistatina C sérica, uma proteína de baixo peso molecular, surgiu como um possível biomarcador mais sensível e precoce em comparação com marcadores tradicionais, como a creatinina. A cistatina C sérica demonstra ter uma relação direta com a taxa de filtração glomerular (TFG), superando a creatinina em termos de sensibilidade. Além disso, sua independência em relação a fatores como idade, sexo, massa muscular e dieta a torna um candidato promissor para a avaliação da função renal. A revisão da literatura realizada durante este estudo se baseou em artigos publicados entre 2018 e 2023, em inglês e português, com consultas aos bancos de dados Google Acadêmico, PubMed e SciELO, além de diretrizes de sociedades médicas e livros acadêmicos. Os resultados da revisão de literatura demonstram que a cistatina C é um biomarcador sensível e precoce para a detecção de ND, tanto em pacientes com diabetes tipo 1 quanto tipo 2. Os estudos indicaram que ela pode identificar danos renais antes mesmo da manifestação de albuminúria ou da queda significativa na TFG. Comparada à creatinina, a cistatina C se mostra mais precisa em diferentes populações e etapas da doença, com forte associação à progressão da doença renal e ao risco de morbidade e mortalidade. Em conclusão, a cistatina C sérica emerge como um biomarcador com potencial significativo na detecção precoce da ND. Sua sensibilidade, especificidade e independência de fatores interferentes oferecem vantagens notáveis. No entanto, sua eficácia clínica precisa ser respaldada por pesquisas adicionais e estudos clínicos de maior escala.

Palavras-chave: Cistatina C, Diabetes *mellitus*, Nefropatia diabética.

ABSTRACT

Diabetes *mellitus* (DM) is a highly prevalent metabolic condition characterized by elevated blood glucose levels. One of the major chronic complications associated with DM is diabetic nephropathy (DN), which plays a significant role in patient morbidity and mortality. In this context, the search for effective biomarkers for early DN diagnosis has gained prominence. The global increase in DM incidence underscores the importance of early DN identification to prevent progression to chronic kidney disease. Serum cystatin C, a low molecular weight protein, has emerged as a potential biomarker that is more sensitive and early-detecting compared to traditional markers like creatinine. Serum cystatin C has demonstrated a direct relationship with glomerular filtration rate (GFR), surpassing creatinine in terms of sensitivity. Furthermore, its independence from factors such as age, gender, muscle mass, and diet makes it a promising candidate for renal function assessment. The literature review conducted during this study was based on articles published between 2018 and 2023, in English and Portuguese, with queries in the Google Scholar, PubMed, and SciELO databases, as well as guidelines from medical societies and academic books. The results of the literature review show that cystatin C is a sensitive and early biomarker for detecting ND in both type 1 and type 2 diabetes patients. Studies indicate that it can identify kidney damage even before the onset of albuminuria or a significant decline in GFR. Compared to creatinine, cystatin C proves to be more accurate across different populations and stages of the disease, with a strong association with the progression of kidney disease and the risk of morbidity and mortality. In conclusion, serum cystatin C emerges as a biomarker with significant potential in early detection of ND. Its sensitivity, specificity, and independence from interfering factors offer notable advantages. However, its clinical effectiveness needs further support from additional research and larger-scale clinical studies.

Keywords: Cystatin C, Diabetes *mellitus*, Diabetic nephropathy.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. OBJETIVOS	8
2.1. OBJETIVO GERAL	8
2.2. OBJETIVO ESPECÍFICO	8
3. REFERENCIAL TEÓRICO	9
3.1. Fisiopatologia do diabetes <i>mellitus</i>	9
3.2. Nefropatia diabética	10
3.3. Taxa de filtração glomerular	12
3.4. Principais marcadores laboratoriais na nefropatia	14
3.4.1. Albuminúria	14
3.4.2. Creatinina	15
3.4.3. Ureia	16
3.4.4 Cistatina C	16
4. METODOLOGIA	19
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	21
5.1. Cistatina C sérica em pacientes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 1	26
5.2. Cistatina C sérica em pacientes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	27
5.3. Cistatina C sérica como marcador precoce de nefropatia diabética	29
6. CONCLUSÃO	31
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33

1. INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* (DM) é uma condição metabólica comum que ocorre devido à insuficiente secreção de insulina ou à resistência à sua ação, resultando em níveis elevados de glicose no sangue (Asmamaw *et al.*, 2020). Os desequilíbrios metabólicos associados ao DM desencadeiam alterações fisiopatológicas secundárias em vários sistemas do corpo, levando a complicações agudas e crônicas (Zhou; Zou; Xu, 2016). Entre essas complicações, destaca-se a nefropatia diabética (ND) destaca-se como uma das principais complicações microvasculares crônicas que afetam indivíduos com diabetes e representa uma das principais causas de doença renal em estágio terminal (Dejenie *et al.*, 2023). A ND afeta aproximadamente de 25% a 40% dos pacientes com DM em todo o mundo. Tradicionalmente, a ND é geralmente identificada clinicamente por meio da observação de níveis persistentemente elevados de albuminúria, com uma proporção de albumina acima de 300 mg/g de creatinina ou por uma taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) inferior a 60 ml/min/1,73 m² (Feng *et al.*, 2022).

No entanto, os estudos de Caramori; Fioretto; Mauer. (2003) e Macisaac *et al.* (2004) indicam que a ND pode ocorrer sem aumento de albuminúria. O estudo de White *et al.* (2001) mostrou que 24% dos pacientes com ND de início recente e DM tipo 1 (DM1) progrediram para TFGe < 60 ml/min por 1,73 m², apesar de manterem taxas de excreção de albumina < 30 mg/24 h em todas as avaliações anteriores. Esses dados sugerem que a triagem atual baseada na albuminúria pode não detectar alguns pacientes com ND. Além disso, na maioria dos casos, a diminuição da TFGe não é um biomarcador mais precoce do que a proteinúria no diagnóstico inicial da ND. Assim, conclui-se que nem a albuminúria nem a TFGe são marcadores sensíveis para a detecção precoce da ND (Molitch *et al.*, 2010).

Atualmente a creatinina sérica e a depuração de creatinina são os principais parâmetros utilizados na estimativa rotineira, não invasiva, da taxa de filtração glomerular (TFG). Embora a creatinina sérica seja considerada relativamente específica, ela apresenta baixa sensibilidade, pois seus níveis só aumentam significativamente após uma redução de mais de 50% na TFG (Perrone; Madias; Levey, 1992). Além disso, a concentração de creatinina sérica é suscetível a influências de diversos fatores extra renais, como massa muscular, alterações na secreção tubular, ingestão alimentar e interferências analíticas. Muitos medicamentos e substâncias endógenas também podem interferir na medição da creatinina, resultando em valores falsamente altos ou baixos (Young, 1997). Diante desse cenário, surge

uma necessidade de métodos alternativos à creatinina que ofereçam maior confiabilidade analítica e igual ou superior precisão clínica. Considerando que os rins desempenham um papel importante no metabolismo de proteínas plasmáticas de baixa massa molecular, foi sugerido que os níveis séricos dessas proteínas podem refletir mudanças na TFG. A maioria das proteínas plasmáticas de baixa massa molecular é livremente filtrada pelo glomérulo e subsequentemente quase completamente reabsorvida e catabolizada pelas células tubulares proximais (Jung *et al.*, 1987).

A cistatina C é uma proteína de baixo peso molecular, atuando como um inibidor da cisteína protease endógena. Sendo sintetizada em todos os tecidos do corpo e está presente em todos os fluidos biológicos. A cistatina C é reconhecida por sua capacidade de regular a atividade das cisteína proteases e tem sido associada a diversos processos patológicos, como inflamação e metástase tumoral. Os estudos de Amer; Haridas. (2018) e Baxmann *et al.* (2008) indicam que a cistatina C é um indicador ideal da TFG endógena e supera a creatinina sérica em termos de sensibilidade na avaliação da função renal. Os estudos de Baxmann *et al.* (2008) e Tangri *et al.* (2011) demonstraram que, ao contrário da creatinina sérica, os níveis de cistatina C sérica não são afetados pela idade, sexo, massa muscular ou dieta. Atualmente a cistatina C está sendo investigada como um marcador promissor e uma alternativa à creatinina sérica e a outros marcadores renais na detecção precoce de problemas renais (Dejenie *et al.*, 2023; Stankute *et al.*, 2022).

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar a cistatina C sérica como biomarcador para a ND.

2.2. OBJETIVO ESPECÍFICO

- Analisar estudos que avaliam a cistatina C sérica como marcador de lesão renal em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1.
- Analisar estudos que avaliam a cistatina C sérica como marcador de lesão renal em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2.
- Investigar a cistatina C como marcador precoce de nefropatia diabética.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. Fisiopatologia do diabetes *mellitus*

O DM é uma condição metabólica caracterizada por níveis persistentemente elevados de glicose no sangue, resultantes de deficiências na produção de insulina, sua ação, ou ambos. A hiperglicemia persistente está associada a complicações crônicas tanto em nível microvascular quanto macrovascular, além de aumentar a morbidade, diminuir a qualidade de vida e aumentar a taxa de mortalidade. O DM é classificado em diversos tipos, incluindo DM1, DM tipo 2 (DM2), DM gestacional e DM secundária. Os fatores subjacentes que contribuem para os principais tipos de DM, sejam eles genéticos, biológicos ou ambientais, ainda não estão completamente compreendidos (SBD, 2020).

A insulina é um hormônio vital produzido no pâncreas. Sua função principal é facilitar a entrada da glicose da corrente sanguínea nas células, onde pode ser convertida em energia ou armazenada. Além disso, a insulina desempenha um papel essencial no metabolismo de proteínas e gorduras (Garcia *et al.*, 2020). Quando há escassez de insulina ou as células não respondem adequadamente a ela, os níveis de glicose no sangue aumentam, o que é clinicamente indicativo de diabetes. A falta crônica de insulina, se não controlada a longo prazo, pode causar danos a vários órgãos do corpo, aumentando o risco de complicações graves, como doenças cardiovasculares, neuropatia, nefropatia, amputação de membros inferiores e doenças oculares, que afetam principalmente a retina, resultando em perda de visão e até cegueira (FID, 2021).

O DM1 é resultado de um processo autoimune, no qual o sistema imunológico do corpo ataca as células beta responsáveis pela produção de insulina no pâncreas. Isso resulta na produção insuficiente ou ausência completa de insulina. As causas desse processo destrutivo ainda não são completamente compreendidas, mas uma explicação plausível é que uma combinação de fatores, incluindo predisposição genética (causada por uma variedade de genes) e um desencadeador ambiental, como uma infecção viral, inicia a reação autoimune. Essa condição pode surgir em qualquer idade, embora seja mais comum em crianças e adultos jovens. O DM1 é uma das doenças crônicas mais prevalentes durante a infância (FID, 2021).

O DM2 é uma das condições metabólicas mais prevalentes em todo o mundo, e sua origem está principalmente ligada a dois fatores principais: a diminuição da capacidade das

células beta pancreáticas de secretar insulina e a reduzida sensibilidade dos tecidos à insulina (Roden; Shulman, 2019). A liberação e ação da insulina precisam estar em sintonia com as necessidades metabólicas do corpo, qualquer falha em um desses mecanismos pode resultar em desequilíbrio metabólico e contribuir para o desenvolvimento do DM2. No que se refere à fisiopatologia da doença, um mau funcionamento nos sistemas de *feedback* que regulam a ação e a secreção de insulina resulta em níveis anormalmente elevados de glicose no sangue. Quando as células beta não funcionam adequadamente, a produção de insulina é reduzida, limitando a capacidade do organismo de controlar os níveis normais de glicose. Por outro lado, a resistência à insulina contribui para o aumento da produção de glicose pelo fígado e para a diminuição da captação de glicose nos músculos, fígado e tecido adiposo. Embora ambos esses processos estejam envolvidos nos estágios iniciais da patogênese e contribuam para o desenvolvimento da doença, a disfunção das células beta geralmente é mais acentuada do que a resistência à insulina. No entanto, quando ambas as disfunções das células beta e resistência à insulina coexistem, a hiperglicemia se agrava, levando ao progresso do DM2 (Garcia *et al.*, 2020).

3.2. Nefropatia diabética

A ND, uma complicação comum do DM, representa a principal causa de doença renal em estágio terminal e afeta entre 25% e 40% dos pacientes com DM em escala global (Alicic; Rooney; Tuttle, 2017; Burrows *et al.*, 2020). O diagnóstico da ND geralmente se baseia na observação contínua de níveis elevados de albumina na urina, com uma proporção de albumina acima de 300 mg/g de creatinina, ou na redução da TFG estimada abaixo de 60 ml/min/1,73 m², em avaliações clínicas (Feng *et al.*, 2022).

A ND figura entre as principais causas de mortalidade em pacientes diabéticos (Gross *et al.*, 2005). A ND é definida com base em alterações na estrutura e na função renal. Essas alterações incluem a expansão mesangial, o espessamento da membrana basal glomerular e tubular, e a esclerose glomerular. Clinicamente, a ND frequentemente se manifesta como albuminúria persistente, aumento da pressão arterial, declínio sustentado na TFG, aumento de eventos cardiovasculares e maior risco de mortalidade relacionada a problemas cardiovasculares (Lin *et al.*, 2018).

A presença de albuminúria é um dos sinais clínicos mais distintivos na ND. No passado, especialmente com base nas observações de pacientes com DM1, acreditava-se que

os estágios clínicos da ND começavam com uma fase inicial de hiperfiltração glomerular, seguida pelo desenvolvimento de microalbuminúria, macroalbuminúria e, finalmente, por uma diminuição na TFG. No entanto, o estudo de Mogensen (1997) sobre DM2 revelou que muitos pacientes com ND não apresentam essa progressão sequencial clássica. Conseqüentemente, a compreensão da trajetória natural da ND está evoluindo. Atualmente, a albuminúria é vista como uma condição dinâmica que pode deteriorar-se, em vez de seguir um processo estritamente sequencial na ND. O desenvolvimento da macroalbuminúria frequentemente coincide com a redução da TFG e, em alguns casos, pode evoluir para doença renal em estágio terminal (Lin *et al.*, 2018).

O diagnóstico de ND é tradicionalmente baseado no aumento da albuminúria e na redução da TFG. No entanto, a albuminúria apresenta várias limitações como marcador precoce de doença renal crônica. O mais significativo é que, entre os pacientes com DM2 que desenvolvem doença renal com diminuição da filtração glomerular, cerca de 30 a 45% não apresentam elevação na albuminúria (acima de 30 mg/g de creatinina) (Kim *et al.*, 2014; Macisaac; Jerums, 2011). Além disso, a albuminúria não é um marcador específico para doença renal crônica, já que comorbidades comuns no DM2, como hipertensão e obesidade, também podem afetar a barreira de filtração dos glomérulos, resultando em aumento da albuminúria. Existe um debate em curso sobre a redução do valor de corte para a albuminúria, com evidências sugerindo que uma relação albumina/creatinina urinária (UACR) superior a 15 mg/g poderia ser mais eficaz para prever complicações cardiovasculares associadas à doença renal. Por outro lado, a diminuição da TFG ocorre tardiamente no curso da doença renal crônica, após já terem ocorrido alterações renais significativas, sendo que o dano inicial é frequentemente acompanhado de hiperfiltração (Zylka *et al.*, 2018).

Dessa forma, a detecção precoce da disfunção renal é crucial. Os níveis de albumina sérica e urinária são frequentemente utilizados para avaliar a função renal. A TFG é outro parâmetro importante para a avaliação da função renal. Entretanto, fórmulas práticas para estimar a TFG têm sido amplamente utilizadas atualmente, pois o uso de substâncias exógenas, como inulina ou marcadores radioativos para medir a TFG, são métodos invasivos e caros, com potencial para causar complicações graves e aumentar os custos (Akpınar *et al.*, 2021).

Os indicadores usados para diagnosticar a nefropatia, apresentam limitações clínicas, pois muitas vezes aumentam apenas após uma notável deterioração da função renal. Embora a

biópsia renal seja considerada o padrão-ouro para distinguir entre ND e não diabética, ela é um procedimento invasivo e inadequado para a rotina clínica. Portanto, é de suma importância investigar a patogênese e buscar biomarcadores mais sensíveis e não invasivos para o diagnóstico da ND (Dejenie *et al.*, 2023).

3.3. Taxa de filtração glomerular

A filtração glomerular, o primeiro passo na formação da urina, é um processo passivo de ultrafiltração do plasma que passa pelo sangue para o espaço de Bowman, enquanto atravessa os capilares glomerulares. Como a TFG varia conforme o tamanho corporal, ela é ajustada em relação a uma área de superfície corporal média de 1,73 m², sendo expressa em ml/min por 1,73 m². A TFG também pode oscilar de acordo com o período do dia, consumo de proteínas, gravidez, estado de fluido extracelular, extremos de pressão arterial, uso de medicamentos anti-hipertensivos e a presença ou gravidade de doenças renais (Stevens *et al.*, 2006). O valor médio em adultos com menos de 40 anos é de cerca de 120-130 ml/min/1,73 m², com uma redução progressiva conforme a idade avança. Quando a TFG está abaixo de 60 ml/min/1,73 m², considera-se uma redução moderada para adultos de qualquer faixa etária (Levey; Becker; Inker, 2015).

A TFG não pode ser medida diretamente; ela pode ser avaliada por meio de medições de depuração ou estimada através dos níveis séricos de marcadores endógenos de filtração, como a creatinina ou a cistatina C. As medições de depuração exigem a coleta cronometrada de urina ou múltiplas medições das concentrações séricas, o que não é feito de maneira rotineira. Geralmente, a TFG é estimada a partir das concentrações séricas de um marcador de filtração, usando equações específicas. Essas equações levam em conta fatores não relacionados à TFG que afetam as concentrações séricas dos marcadores, como a taxa de produção, reabsorção ou secreção tubular renal e a eliminação extra-renal. As equações mais precisas foram desenvolvidas com base em ensaios padronizados de creatinina e cistatina C em populações diversas. Embora essas equações apresentem viés sistemático mínimo (desvio médio em relação à TFG real), ainda possuem uma margem de imprecisão, com cerca de 10-20% das estimativas diferindo mais de 30% dos valores reais de TFG (Levey; Becker; Inker, 2015).

A TFG é fundamental para medir a função renal, sendo utilizada para definir os estágios da doença renal crônica, o quadro a seguir mostra os estágios da doença renal crônica com base na TFG (Quadro 01).

Quadro 01 - Estágios da doença renal crônica com base na TFG

Estágios da doença renal crônica	TFG
Estágio 1: Dano renal com função renal normal	90% ou mais
Estágio 2: Dano renal com leve perda da função renal	89% a 60%
Estágio 3a: Perda leve a moderada da função renal	59% a 45%
Estágio 3b: Perda moderada a grave da função renal	44% a 30%
Estágio 4: Perda grave da função renal	29% a 15%
Estágio 5: Falência renal	Menos de 15%

Fonte: National Kidney Foundation, 2016

As fórmulas tradicionalmente mais utilizadas para estimar a função renal são as equações de Cockcroft-Gault (CG) e a equação abreviada da Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). A equação de CG $[(140 - \text{idade}) \times \text{peso} / (72 \times \text{creatinina}) \times 0,85 \text{ (se mulher)}]$, estima a depuração de creatinina, porém tem como desvantagem superestimar a TFG, porque não considera a secreção tubular da creatinina, o aumento do peso em pessoas obesas e a sobrecarga de fluidos. Enquanto a MDRD estima a TFG com base nos níveis de creatinina sérica, idade, raça e gênero, levando em consideração as variações de massa muscular. A fórmula MDRD $[175 \times (\text{Scr})^{-1,154} \times (\text{Idade})^{-0,203} (\times 0,742 \text{ se mulher}) (\times 1,212 \text{ se negra})]$ pode fornecer uma estimativa mais precisa da função renal em pacientes idosos, demonstrando uma predição confiável da TFG nessa população (Brito; Oliveira; Silva, 2016). Já o Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) é uma equação nova desenvolvida em 2009, sendo uma variação da fórmula do MDRD, apresentando melhor desempenho e previsão de risco, com menor viés e maior precisão, especialmente nas faixas de TFG superiores a 60 mL/min/1,73m², em comparação ao estudo MDRD para uso clínico rotineiro. A equação CKD-EPI é formulada da seguinte maneira: $\text{TFG} = 141 \times \min(\text{SCR}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{SCR}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Idade}} \times 1,018 \text{ [se mulher]} \times 1,159 \text{ [se negro]}$. Aqui, SCR representa a creatinina sérica (mg/dL), κ é 0,7 para mulheres e 0,9 para homens, α é -0,329 para mulheres e -0,411 para homens, min refere-se ao menor valor entre SCR/ κ ou 1, e max ao maior valor entre SCR/ κ ou 1 (Hudson; Nolin, 2015). Dessa forma, o CKD-EPI é amplamente considerado pela comunidade nefrológica como o padrão ideal para estimar a função renal. Nesta revisão de literatura, são citados três equações derivadas do CKD-EPI,

elas são a CKD-EPI derivada da cistatina (CKD-EPI-cys), a CKD-EPI derivada da creatina (CKD-EPI-cr) e a CKD-EPI derivada da creatinina-cistatina (CKD-EPI-cr-cys) (Akpınar *et al.*, 2021).

3.4. Principais marcadores laboratoriais na nefropatia

3.4.1. Albuminúria

A normoalbuminúria, refere-se à presença de valor menor que 30 mg de albumina em uma amostra de urina coletada em 24 horas, ou a valor menor que 30 mg de albumina por grama de creatinina em uma amostra de urina isolada, ou ainda a uma taxa de excreção menor que 20 µg de albumina por minuto (Ulla *et al.*, 2002). A albuminúria, ou microalbuminúria, refere-se à presença de 30 mg a 300 mg de albumina em uma amostra de urina coletada em 24 horas, ou a 30 mg a 300 mg de albumina por grama de creatinina em uma amostra de urina isolada, ou ainda a uma taxa de excreção de 20 µg a 200 µg de albumina por minuto. Enquanto que a macroalbuminúria refere-se à presença de valor maior que 30 mg a 300 mg de albumina em uma amostra de urina coletada em 24 horas, ou valor maior que 30 mg a 300 mg de albumina por grama de creatinina em uma amostra de urina isolada, ou ainda a uma taxa de excreção maior que 20 µg a 200 µg de albumina por minuto (Dusse *et al.*, 2017).

O mecanismo fisiopatológico que explica a albuminúria está relacionado a um processo inflamatório sistêmico, que leva à disfunção endotelial e, conseqüentemente, a um aumento da permeabilidade capilar (Vidigal. 2019). O uso clínico da albuminúria como um marcador inicial de lesão renal começou na década de 80, após o desenvolvimento de metodologias com maior sensibilidade analítica para a dosagem de albumina. A avaliação da albuminúria tem sido amplamente utilizada no monitoramento de pacientes com DM, hipertensão e pré-eclâmpsia, uma vez que a intervenção clínica precoce pode ajudar a preservar a capacidade de filtração glomerular (Vidigal. 2019). A elevação da excreção urinária de albumina nesses pacientes deve ser confirmada em pelo menos duas das três coletas realizadas ao longo de um período de três a seis meses. A Organização Mundial da Saúde e a Associação Americana de Diabetes recomendam que a avaliação da albuminúria ocorra logo após o diagnóstico de DM2 e cinco anos após o diagnóstico de DM1, sendo posteriormente repetida anualmente, desde que o paciente não apresente complicações metabólicas. Condições clínicas podem causar albuminúria transitória sem relevância médica, como infecções do trato urinário, febre, insuficiência cardíaca, obesidade mórbida, hiperglicemia, gestação e atividade física intensa (Dusse *et al.*, 2017).

A albuminúria apresenta algumas limitações como indicador diagnóstico significativo. Não é um marcador exclusivo para danos renais decorrentes do diabetes, nem para lesões renais em geral. Ademais, a microalbuminúria em amostras de urina de 24 horas, utilizada para o diagnóstico precoce de doenças renais, pode variar frequentemente nos estágios iniciais da glomerulopatia. Além disso, a microalbuminúria pode ser influenciada por fatores como o ciclo menstrual, retenção urinária, pressão arterial, exercícios físicos, infecções do trato urinário e outros elementos, o que compromete sua eficácia clínica. Estima-se que a albuminúria não seja detectada em cerca de 30% dos pacientes diabéticos que já desenvolveram insuficiência renal (Liao; Zhu; Xue, 2022).

3.4.2. Creatinina

A creatinina é um subproduto da decomposição da carne ingerida e do fosfato de creatina presente no músculo esquelético. Sua produção no corpo está diretamente relacionada à massa muscular. A creatinina não é eliminada por vias extra renais, e, em condições de equilíbrio, a excreção urinária corresponde à produção de creatinina, independentemente da sua concentração sérica. A taxa de depuração da creatinina é uma aproximação da TFG, uma vez que a creatinina é filtrada livremente pelos glomérulos. No entanto, parte dela também é secretada pelos capilares peritubulares, resultando em uma superestimação da taxa de depuração da creatinina em cerca de 10% a 20%. Apesar dessa margem de erro, a taxa de depuração da creatinina é amplamente utilizada para medir a TFG devido à sua facilidade de realização (Shahbaz; Gupta, 2023).

No entanto, há limitações no uso de creatinina sérica como marcador da função renal. A produção e liberação de creatinina no soro podem variar consideravelmente. Fatores como idade, sexo, dieta e massa muscular podem causar variações significativas nos níveis basais de creatinina sérica (Bagshaw; Gibney, 2008). Da mesma forma, certos estados patológicos podem predispor a uma liberação variável de creatinina muscular. Estima-se que entre 10% e 40% da creatinina seja eliminada pela secreção tubular na urina, o que pode mascarar uma queda inicial significativa na TFG (Shemesh *et al.*, 1985). Diversos medicamentos, como trimetoprima e cimetidina, são conhecidos por interferir na secreção de creatinina, resultando em aumentos temporários e reversíveis nos níveis de creatinina sérica (Molitch *et al.*, 1980). Embora menos comum, certos fatores podem comprometer a precisão dos testes de creatinina sérica, causando elevações artificiais nos níveis séricos. Por fim, os níveis de creatinina sérica não refletem alterações imediatas na TFG que ocorrem em casos de reduções agudas na

função renal ou lesão renal aguda. A creatinina sérica precisa de tempo para se acumular até atingir níveis detectáveis como anormais, o que pode atrasar o diagnóstico de alterações agudas na TFG ou de lesão renal aguda, ambas críticas para serem identificadas precocemente (Bagshaw; Gibney, 2008).

3.4.3. Ureia

A ureia é o principal metabólito nitrogenado resultante da degradação de proteínas no organismo. Cerca de 90% desse composto é excretado pelos rins, enquanto o restante é eliminado pelo trato gastrointestinal e pela pele. Embora seja filtrada livremente pelo glomérulo e não seja ativamente reabsorvida ou secretada, a ureia é um indicador fraco da TFG, pois entre 40% e 70% dela retorna ao plasma por meio de um processo de difusão passiva nos túbulos, que depende do fluxo urinário. A estase urinária aumenta o retorno de ureia nos túbulos renais, levando à subestimação da filtração glomerular. O acúmulo de ureia no plasma é um sinal de insuficiência renal. Diversos fatores podem alterar significativamente os níveis plasmáticos de ureia, independentemente da função renal, com destaque para a dieta e a taxa de produção hepática (Johnson. 2008).

3.4.4 Cistatina C

A cistatina C é uma proteína de baixo peso molecular (13 kDa) não glicosilada, cuja presença no soro sanguíneo está diretamente associada à TFG. Ela é encontrada de maneira consistente em quase todas as células nucleadas do organismo humano, sem preferência por tecidos específicos, independente de fatores como sexo, idade, estado inflamatório ou atividade. O rim desempenha um papel crucial na remoção da cistatina C da circulação sanguínea, e a TFG é o principal determinante da concentração sérica de cistatina C. Os estudos de Belma Aščić - Buturović; Semra Čavaljuga. (2005) e Dharnidharka; Kwon; Stevens. (2002) demonstraram que a cistatina C pode ser um indicador confiável da função renal, estando estreitamente relacionada à TFG e exibindo boa sensibilidade, mesmo na detecção de disfunções renais leves, moderadas ou graves (Liao *et al.*, 2022).

Existem várias vantagens em utilizar a cistatina C como indicador de filtração glomerular. A cistatina C não se liga às proteínas plasmáticas e possui baixo peso molecular, sua carga positiva permite atravessar livremente as membranas de filtração glomerular, sem ser secretada pelos túbulos renais. Além disso, a cistatina C é produzida de forma contínua. Por fim, sua síntese não é influenciada por fatores como dieta, exercícios, massa muscular, idade, sexo, raça ou inflamação (Xu *et al.*, 2019).

Fisiologicamente, a cistatina C é facilmente filtrada pelo glomérulo, completamente reabsorvida e degradada pelas células dos túbulos proximais, sem retornar à corrente sanguínea. Os níveis de cistatina C são geralmente mais elevados no primeiro ano de vida, enquanto os rins ainda estão em processo de maturação, mas tendem a cair rapidamente à medida que a função renal se estabiliza. Com uma taxa de produção constante, os valores séricos normais situam-se entre 0,51 e 1,31 mg/dL até aproximadamente os 50 anos de idade. Em casos de doença renal, a incapacidade dos túbulos de metabolizar a cistatina C no sangue resulta em um aumento dos níveis, que é diretamente proporcional ao grau de dano renal (Elsayed *et al.*, 2019).

A cistatina C parece ser significativamente afetada pelos hormônios tireoidianos. Os estudos de Den Hollander. (2003), Fricker *et al.* (2003), Jayagopal *et al.* (2003) e Wiesli *et al.* (2003) mostraram que, em pacientes não tratados com hipotireoidismo, os níveis séricos de cistatina C eram consideravelmente menores do que aqueles em indivíduos eutireoidianos. De forma semelhante, em pacientes com hipertireoidismo não tratado, os níveis séricos de cistatina C eram significativamente mais elevados do que nos indivíduos eutireoidianos. Assim, o hipertireoidismo está relacionado a um aumento reversível na concentração sérica de cistatina C, que ultrapassa o aumento esperado na TFG, enquanto, no hipotireoidismo, a cistatina C é reduzida em uma extensão maior do que a TFG. Portanto, ao avaliar os níveis de cistatina C, a TFG tende a ser superestimada no hipotireoidismo e subestimada no hipertireoidismo (Mussap; Plebani, 2004).

No estudo de Wang *et al.* (2022), foi estabelecida a trajetória da cistatina C sérica ao longo da idade, revelando que os níveis de cistatina C aumentam com a idade em indivíduos normais. Observou-se um leve aumento na velocidade de elevação da cistatina C em indivíduos normais ao longo da vida, com uma média de 0,46 mg/L por 100 anos. O estudo de Norlund *et al.* (1997), não encontrou diferenças de gênero nos níveis de cistatina C plasmático e sérico, embora tenha registrado um aumento nos níveis de cistatina C com a idade. Para uso clínico prático, foram recomendados intervalos de referência para cistatina C sérica em indivíduos saudáveis de 0,70–1,21 mg/L para a faixa etária de 20 a 50 anos e de 0,84–1,55 mg/L para aqueles com mais de 50 anos.

Há três obstáculos principais para a incorporação do teste de cistatina C na rotina: o custo, a disponibilidade e o nível de conscientização e compreensão clínica dos resultados. O teste de cistatina C é aproximadamente dez vezes mais caro que o teste de creatinina,

custando cerca de USD 3,00 por teste, em comparação com USD 0,30 para o teste de creatinina. Contudo, esse custo é igual ou até inferior ao de vários exames comumente solicitados por nefrologistas e cardiologistas, como proteína C-reativa (USD 2,75), hormônio da paratireoide (USD 3,25), 25-hidroxivitamina D (USD 7), troponina T (USD 10) e peptídeo natriurético tipo B (USD 15). Embora o custo possa variar em diferentes contextos, considera-se que o valor do teste de cistatina C não impede seu uso seletivo como um exame secundário da função renal em sistemas de saúde que disponham de recursos adequados para as indicações descritas (Shlipak; Mattes; Peralta, 2013).

4. METODOLOGIA

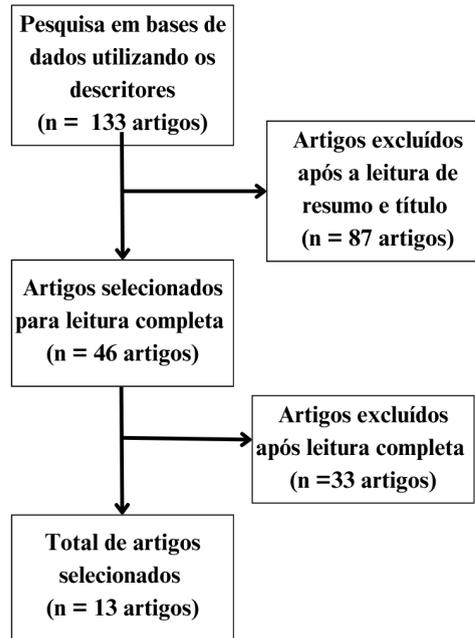
Neste estudo, foi realizada uma revisão de literatura do tipo integrativa sobre a dosagem de cistatina C sérica na ND. A busca pelos artigos foi realizada através dos sites SCIELO, PUBMED e Google Acadêmico, os descritores utilizados foram: *Cistatina C sérica, nefropatia diabética, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2 e doença renal*.

A busca bibliográfica foi realizada sem o uso de operadores booleanos, utilizando termos específicos relacionados ao tema e aplicando filtros de tempo para os últimos cinco anos (2018-2023), garantindo a atualidade das informações nos campos de Resultados e Discussão. Para a Introdução e o Referencial Teórico, no entanto, foram incluídos artigos mais antigos, datados a partir de 1980, de autores consolidados, identificados por meio da análise das referências bibliográficas dos estudos utilizados em Resultados e Discussão, visando integrar fontes fundamentais à base teórica do trabalho.

Os critérios de utilização foram artigos originais ou de revisão publicados entre 2018 até 2023, nos idiomas em inglês e português, sendo observado o tipo de estudo, tipo de DM, ano do estudo e estágio da ND. Os critérios de exclusão foram exclusão de artigos duplicados, trabalhos e artigos que fugiam do tema, estudos com poucos participantes e estudos realizados apenas em animais ou *in vitro*.

Também foram realizadas buscas em fontes como as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN-2020), Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2019-2020), livros acadêmicos e dados da Federação Internacional de Diabetes (FID).

A Figura 1 ilustra o fluxograma que descreve os resultados obtidos a partir da estratégia de busca, seguindo os critérios de exclusão e inclusão estabelecidos.

Figura 1: Fluxograma de metodologia

Fonte: Autor, 2024

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Abaixo está o Quadro 02, que contém o resumo dos estudos incluídos na Revisão de Literatura.

Quadro 02 – Resumo dos Estudos incluídos na Revisão de Literatura

Título	Autores e ano	Objetivos	Principais resultados
Assessment of estimated glomerular filtration rate based on cystatin C in diabetic nephropathy	Akpinar; Aslan; Fenkçi, 2021	Avaliar a TFGe utilizando CKD-EPI-cys em pacientes com DM2 e ND comparando com as fórmulas de depuração de creatinina, CKD-EPI-cr, MDRD, CG e TFGe de CKD-EPI-cr-cys.	Os resultados indicaram que a TFGe baseada na CKD-EPI-cys teve o melhor valor preditivo em comparação com as outras fórmulas para a detecção de ND.
Serum cystatin C as an early marker of nephropathy among type 2 diabetics: A meta-analysis	Arceo; Dizon; Tiongco, 2019	Investigar a literatura disponível para avaliar se a cistatina C sérica pode ser utilizada como um marcador precoce de ND, utilizando uma abordagem de meta-análise.	Os resultados gerais mostram que os níveis séricos de cistatina C são mais elevados em indivíduos com microalbuminúria e macroalbuminúria do que no grupo controle e no grupo com normoalbuminúria.
Dyslipidemia and serum cystatin C levels as biomarker of	Dejenie <i>et al.</i> , 2023	Investigar os níveis séricos de cistatina C e dislipidemia para detectar ND em pacientes com DM2.	Em pacientes com DM2 e ND, foram observadas anormalidades significativas nas lipoproteínas e um aumento nos níveis séricos de cistatina C em comparação

diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes <i>mellitus</i>			com aqueles sem ND. A cistatina C sérica foi identificada como fator significativamente associado à ND.
Serum cystatin C as an indicator for early detection of diabetic nephropathy in type 2 diabetes <i>mellitus</i>	Elsayed <i>et al.</i> , 2019	Investigar os níveis de cistatina C em pacientes com DM2 comparando com a albuminúria e a TFG.	Os resultados indicam que os níveis de cistatina C estavam elevados mesmo em pacientes com normoalbuminúria e TFG ≥ 90 , nos quais a albuminúria clínica ainda não havia se manifestado.
Mendelian randomization study supports the causal association between serum cystatin C and risk of diabetic nephropathy	Feng <i>et al.</i> , 2022	Estudar a relação causal entre a cistatina C e a ND comparando com outros cinco biomarcadores	Entre os seis biomarcadores séricos analisados, apenas a cistatina C foi associada causalmente à ND. Foi indicado que o risco de ND aumenta para cada incremento aproximado de 1 desvio padrão no nível sérico de cistatina C.
Diagnostic value of serum	Liao; Zhu; Xue, 2022	Explorar a precisão da cistatina C sérica no diagnóstico de ND por	Foram identificados vinte e seis estudos publicados. Em síntese, a meta-análise demonstrou que a

cystatin C for diabetic nephropathy: a meta-analysis		meio de uma meta-análise	cistatina C sérica possui excelente valor diagnóstico, com boa sensibilidade e especificidade para pacientes com ND.
Association of circulating cystatin C levels with type 2 diabetes <i>mellitus</i> : a systematic review and meta-analysis	Ma <i>et al.</i> , 2019	Sintetizar sistematicamente a literatura atual sobre os níveis circulantes de cistatina C em pacientes com DM2 e oferecer uma avaliação mais precisa desses níveis no contexto do DM2.	Após a busca bibliográfica e o processo de triagem, 14 estudos envolvendo 723 pacientes com DM2 e 473 controles saudáveis foram incluídos na meta-análise. Os resultados indicaram que os pacientes com DM2 apresentavam níveis significativamente mais elevados de cistatina C em comparação aos controles saudáveis.
Urinary Cyclophilin A and serum Cystatin C as biomarkers for diabetic nephropathy in children with type 1 diabetes	Salem <i>et al.</i> , 2020	Investigar o papel diagnóstico da ciclofilina-A urinária, da relação ciclofilina-A/creatinina e da cistatina C sérica como biomarcadores para a detecção precoce de ND em crianças com DM1 de curta duração (2-5 anos), antes do aparecimento da microalbuminúria.	Níveis significativamente mais altos de cistatina C e valores mais baixos de TFGe-cistatina C foram encontrados em ambos os grupos diabéticos em comparação aos controles, assim como no grupo com microalbuminúria em comparação ao grupo com normoalbuminúria.

<p>Serum Cystatin C as a Biomarker for Early Diabetic Kidney Disease and Dyslipidemia in Young Type 1 Diabetes Patients</p>	<p>Stankute <i>et al.</i>, 2022</p>	<p>Avaliar a relevância clínica da cistatina C sérica no diagnóstico precoce de lesão renal e sua relação com dislipidemia em pacientes jovens com DM1.</p>	<p>A cistatina C sérica oferece um valor significativo para o diagnóstico de lesão renal precoce, mostrando sua eficácia na estimativa da TFG em pacientes jovens com DM1.</p>
<p>Cystatin C, renal resistance index, and kidney injury molecule-1 are potential early predictors of diabetic kidney disease in children with type 1 diabetes</p>	<p>Trutin <i>et al.</i>, 2022</p>	<p>Analisar a cistatina C, o índice de resistência renal e a molécula de lesão renal urinária-1 como preditores de ND em crianças e adolescentes com DM1.</p>	<p>A cistatina C, o índice de resistência renal e a molécula de lesão renal urinária-1 podem estar relacionados ao risco de desenvolvimento de ND em crianças e adolescentes com DM1.</p>
<p>Serum Cystatin C Trajectory Is a Marker Associated</p>	<p>Wang <i>et al.</i>, 2022</p>	<p>Um estudo de <i>coorte</i> retrospectivo foi conduzido com indivíduos chineses para investigar a</p>	<p>Foi demonstrado que níveis basais mais elevados de cistatina C estavam associados a uma maior incidência de ND. A cistatina C foi identificada como</p>

With Diabetic Kidney Disease		associação entre a trajetória da cistatina C sérica e a ND.	um biomarcador sensível para o diagnóstico precoce de ND.
Serum Homocysteine, cystatin C as Biomarkers for Progression of Diabetic Nephropathy	Xu <i>et al.</i> , 2019	Investigar a eficácia clínica dos níveis séricos de homocisteína e cistatina C como biomarcadores da progressão da ND.	Os níveis séricos de homocisteína e cistatina C em pacientes com ND estavam elevados em comparação aos pacientes com DM simples, sugerindo que ambos podem ser potenciais biomarcadores para o diagnóstico precoce da ND em indivíduos com diabetes.
Markers of Glomerular and Tubular Damage in the Early Stage of Kidney Disease in Type 2 Diabetic Patients	Zilka <i>et al.</i> , 2018	Avaliar marcadores laboratoriais selecionados de lesão glomerular e tubular em pacientes com DM2 nos estágios iniciais de doença renal crônica (G1/G2, A1/A2) e sua associação com albuminúria A2 e o declínio precoce na TFGe.	Marcadores amplamente disponíveis, como cistatina C sérica, IgG urinária, transferrina e NGAL, podem contribuir para a avaliação precoce da doença renal em pacientes com DM2. No entanto, são necessários grandes estudos prospectivos para validar essa conclusão.

Fonte: Autor, 2024

5.1. Cistatina C sérica em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1

Cerca de 20% dos pacientes com DM1 desenvolvem ND após 20 a 30 anos, sendo essa a principal causa de doença renal terminal em indivíduos com DM1 (Dabelea *et al.*, 2017; Divers *et al.*, 2020). Assim, é fundamental identificar precocemente as crianças em risco de desenvolver ND. De acordo com Trutin *et al.* (2022), em um estudo usando um modelo com oito parâmetros preditivos para calcular o risco de ND em crianças com DM1, um aumento unitário nos níveis de cistatina C resultou um coeficiente de 0,35 na variação no risco de desenvolver ND. Dessa forma, a associação significativa entre a cistatina C e a variação que indica o risco de ND reforça ainda mais o valor potencial da cistatina C na predição de ND. A cistatina C mostrou ser um marcador relevante de comprometimento renal, detectando alterações antes mesmo do aparecimento da microalbuminúria (Trutin *et al.*, 2022).

O estudo de Salem *et al.* (2020) também avaliou os níveis de cistatina C sérica em crianças com DM1. Segundo esse estudo, a cistatina C sérica destaca-se como um biomarcador diagnóstico eficaz para a ND, mesmo antes do surgimento da albuminúria, em crianças com DM1 de curta duração (2-5 anos). Isso proporciona a oportunidade de iniciar o tratamento precoce da ND. Além disso, a utilização da cistatina C sérica surge como uma alternativa à estimativa da TFG com base na creatinina sérica, sendo eficaz na avaliação do estado renal em crianças com DM1.

De acordo com Stankute *et al.* (2022), o uso da cistatina C ajudou a identificar pacientes jovens com DM1 que podem estar enfrentando danos renais precoces, uma vez que um terço da *coorte* do estudo foi classificado com níveis mais baixos de TFG ao se utilizar a cistatina C em comparação com a creatinina. Isso indica que a cistatina C pode ser utilizada como um preditor mais precoce de danos renais em comparação com a creatinina.

No estudo realizado por Salem *et al.* (2020), os níveis séricos de cistatina C foram significativamente maiores em crianças diabéticas com microalbuminúria em comparação aos grupos com normoalbuminúria e aos controles. Além disso, crianças diabéticas com normoalbuminúria apresentaram níveis mais elevados de cistatina C em relação aos controles saudáveis. No entanto, não houve diferença significativa nos valores de TFGe-Creatina entre os grupos estudados. A cistatina C sérica apresentou uma correlação inversa com o TFGe-cistatina C, mas não com o TFGe-Creatina, sugerindo que a cistatina C sérica pode ser um biomarcador precoce para detectar ND antes do surgimento da albuminúria. Esses achados

também indicam que a cistatina C é um preditor mais confiável de TFGe em comparação ao método convencional de TFGe-Creatina, que não conseguiu refletir danos renais precoces no estudo.

5.2. Cistatina C sérica em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2

A meta-análise de Elsayed *et al.* (2019), revelou que os níveis séricos de cistatina C são um possível preditor do desenvolvimento de ND em pacientes com DM2, mostrando que esses níveis aumentam conforme a progressão da doença. Resultados semelhantes foram observados em outros estudos, sugerindo que a cistatina C pode ser utilizada na detecção precoce da ND, antes mesmo do surgimento da microalbuminúria. Este resultado está alinhado com estudos anteriores e reforça a utilização da cistatina C como um biomarcador precoce na prática clínica, além de sua eficácia em distinguir o grau de dano renal (Bicik *et al.*, 2005; Coll *et al.*, 2000; Harmoinen *et al.*, 1999; Mussap *et al.*, 2002; Oddoze *et al.*, 2001; Shimizu *et al.*, 2003; Xia; Bing; An, 2004).

No estudo de Ma *et al.* (2019), foram analisados dados de 14 estudos que relataram níveis de cistatina C, incluindo indivíduos com DM2 (n = 723) e controles saudáveis (n = 473). Os resultados mostraram que os níveis circulantes de cistatina C são mais elevados em pacientes com DM2 em comparação com os controles saudáveis, sugerindo que o aumento desses níveis pode estar associado à presença de DM2. Os resultados também indicaram que fatores como raça, idade, gênero, tamanho da amostra e duração da doença estão relacionados aos níveis circulantes de cistatina C.

Diversas pesquisas indicaram que os níveis de cistatina C sérica aumentaram em estágios mais iniciais do que os níveis de creatinina. Sendo observado um aumento significativo nos níveis de cistatina C em pacientes diagnosticados com nefropatia associada ao DM2, e esses níveis estavam correlacionados com lipoproteínas. Há evidências crescentes de que as anormalidades no metabolismo lipídico contribuem para a progressão da doença renal. Em pacientes com DM2 e ND, foi observado que os níveis de colesterol HDL estavam significativamente baixos, enquanto outros parâmetros lipídicos eram notavelmente mais elevados, demonstrando que o acúmulo de lipídios, a toxicidade lipídica e os distúrbios no metabolismo lipídico estão diretamente relacionados ao dano renal diabético. Essa associação sugere que os níveis séricos de cistatina C estão relacionados com o comprometimento tubular subclínico e podem servir como um marcador precoce de disfunção renal em pacientes

diabéticos, antes mesmo da alteração em outros indicadores renais. Esses achados corroboram descobertas anteriores em estudos similares (Dejenie *et al.*, 2023).

De acordo com Arceo *et al.* (2019), a cistatina C sérica é biomarcador superior e economicamente eficaz para o diagnóstico precoce da ND tendo um papel valioso na monitorização das funções renais, na avaliação da progressão da doença e na previsão de resultados adversos em pacientes com DM2. No entanto, é importante observar que essa evidência foi baseada em um número limitado de estudos e exibiu homogeneidade pós-remoção de valores atípicos, além de apresentar um alto grau de significância nos resultados robustos após essa correção. A interpretação dos resultados deste estudo exige atenção a certas limitações, como: variação na etnia dos participantes; ausência de especificação do método utilizado para determinação da cistatina C; falta de avaliação de outros fatores que poderiam elevar os níveis de cistatina C; e ausência de controles para doença renal não diabética. No entanto, essas limitações são compensadas pelos grande número de participantes, com tamanhos de amostra homogêneos; uniformidade nos resultados após a exclusão de outliers; alto grau de significância estatística para os resultados após a exclusão de outliers; robustez dos resultados agrupados após a exclusão de outliers; precisão consistente dos efeitos observados; e ausência de qualquer viés. Sendo necessários estudos adicionais em grande escala.

No estudo realizado por Akpinar *et al.* (2021), utilizou-se as fórmulas CKD-EPI-cr, MDRD, CG, CKD-EPI-cys e CKD-EPI-cr-cys, amplamente citadas na literatura e recomendadas na prática clínica, para analisar a TFG de pacientes com DM2 (Lucija *et al.*, 2015; Palevsky *et al.*, 2013). As TFGs estimadas por essas fórmulas foram então comparadas com a depuração de creatinina, ao invés da TFG medida diretamente. Os pacientes diabéticos foram classificados em três subgrupos com base nos níveis de albumina urinária de 24 horas: albuminúria normal ou levemente aumentada (A1), albuminúria moderadamente aumentada (A2) e albuminúria severamente aumentada (A3). As TFGs baseadas na fórmula CKD-EPI-cys em todos os diabéticos, incluindo o grupo A1, foram significativamente diferentes dos controles, enquanto as TFGs de CKD-EPI-cr, MDRD, CKD-EPI-cys e CKD-EPI-cr-cys no grupo A2 apresentaram diferenças significativas em relação ao grupo A1. Os resultados indicaram que a TFG baseada na CKD-EPI-cys teve o melhor valor preditivo em comparação com as outras fórmulas para a detecção de ND, sendo potencialmente útil na identificação precoce dessa condição. No entanto, estudos de *coorte* mais amplos, com um maior número de participantes, são necessários para confirmar a utilidade generalizada da

cistatina C na avaliação da função renal em pacientes diabéticos. O estudo de Zilka *et al.* (2018) corrobora com os resultados e sugerem que as medições da cistatina C sérica acompanhadas pelo cálculo da TFGe com o uso da equação CKD-EPI cys podem ser úteis já nos estágios iniciais da ND, tendo também a vantagem de uma recente padronização laboratorial quanto a medição da cistatina C sérica.

5.3. Cistatina C sérica como marcador precoce de nefropatia diabética

O início clínico da ND geralmente é insidioso, com progressão lenta, o que dificulta o tratamento precoce dos pacientes. A doença renal pode ser revertida com tratamento oportuno e eficaz. No entanto, quando os pacientes apresentam sintomas como edema ou albuminúria evidente, o momento ideal para o tratamento já pode ter passado. O uso exclusivo da TFGe para diagnosticar diabetes combinado com doença renal crônica é eficaz apenas em estágios avançados (\geq estágio III), sendo que o diagnóstico precoce de doença renal crônica exige a detecção de outros marcadores para identificar danos renais precoces. A detecção precoce da DN geralmente se baseia na taxa de excreção de proteínas na urina, porém, 20% a 30% dos pacientes com diabetes tipo 2 já apresentam danos renais, mesmo com excreção de proteínas urinárias normal. Com a contínua melhoria do sistema de padronização da cistatina C, o CKD-EPI foi publicado em 2012, usando a fórmula baseada na cistatina C ou combinada com a creatinina para estimar a TFGe. Os estudos de Inker *et al.* (2012) e Shlipak; Mattes; Peralta. (2013) demonstraram que essa abordagem avalia a função de filtração glomerular com maior precisão a cistatina C sérica, como um indicador sensível de dano renal precoce, reflete com precisão a TFG (Liao; Zhu; Xue, 2022).

Nos últimos 15 anos, tem sido amplamente estabelecido que a cistatina C é um preditor independente de morbidade e mortalidade em diversas populações. Ela foi associada à progressão para doença renal em estágio terminal e à mortalidade em pacientes com diabetes, lesão renal aguda, doença renal crônica e aqueles em diálise. A cistatina C tem sido considerada mais precisa do que a creatinina sérica em diversas populações de pacientes. Ela consegue detectar alterações mais precoces e sutis na função renal, embora sua relação custo-benefício e relevância clínica ainda precisem ser mais investigadas. A cistatina C já está bem estabelecida como um preditor independente de morbidade, mortalidade e progressão para doença renal crônica em várias populações, o que abriu novas áreas de pesquisa além da estimativa precisa da TFG. É bem conhecido que uma redução superior a 50% na TFG é necessária antes que a TFG pela creatinina se torne anormal. Assim, aguardar uma mudança

significativa nos níveis de creatinina antes de considerar o uso da cistatina C pode resultar em oportunidades perdidas para intervenção precoce (Bernoit *et al.*, 2020).

Na pesquisa de Wang *et al.* (2022), foram calculadas as mudanças dinâmicas na TFGe e na UACR usando cistatina C e foi observado que, mesmo quando os níveis de cistatina C estavam elevados em comparação aos valores de referência normais, a TFGe e a UACR ainda não atendiam aos critérios diagnósticos para ND. A análise do estudo mostrou que a cistatina C estava associada à prevalência de ND, indicando que ela é um biomarcador mais precoce do que a TFGe e a UACR na previsão da prevalência futura de ND. Dessa forma, a cistatina C oferece uma alternativa mais sensível para indicar ND precocemente, em comparação com a TFGe e a UACR.

Devido ao impacto significativo da ND para os pacientes e a sociedade, a prevenção e o manejo dessa condição são questões cruciais. A detecção precoce de danos renais é um dos principais tópicos de estudo. De acordo com Feng *et al.* (2022), a cistatina C desempenha um papel causal importante na ND, sendo considerada um fator de risco significativo. De acordo com o seu estudo, utilizando a randomização mendeliana, o risco de ND aumenta em 19% para cada elevação de um desvio padrão nos níveis de cistatina C. Dessa forma, a cistatina C não é apenas um biomarcador, mas também um fator de risco para a progressão da ND.

No estudo de Xu *et al.* (2019), os níveis séricos de cistatina C em pacientes com ND foram elevados em comparação com casos de diabetes simples, sugerindo que a cistatina C é um biomarcador potencial para a detecção precoce da ND em pacientes diabéticos. Os níveis séricos de cistatina C estão fortemente associados ao estágio da ND e podem refletir a função renal desses pacientes, tornando-se um possível marcador do efeito terapêutico no tratamento da doença.

A meta-análise de Liao; Zhu; Xue, (2022) evidencia que a cistatina C sérica possui excelente valor diagnóstico, com boa sensibilidade e especificidade para pacientes com ND. O estudo demonstra uma associação entre os níveis séricos de cistatina C e a presença de ND, indicando sua utilidade no diagnóstico da doença. No entanto, devido às limitações da meta-análise, as conclusões ainda precisam ser confirmadas por meio de ensaios clínicos de alta qualidade no futuro.

6. CONCLUSÃO

A presente revisão de literatura destaca o papel da cistatina C como biomarcador relevante e preditor precoce de ND tanto em pacientes com DM1 quanto em pacientes com DM2. A ND afeta uma grande proporção de pacientes diabéticos, sendo uma das principais causas de doença renal terminal. Portanto, a detecção precoce de danos renais é fundamental para evitar a progressão para estágios mais avançados e irreversíveis da doença.

Nos pacientes com DM1, os estudos analisados demonstraram que a cistatina C pode ser um marcador precoce de danos renais, capaz de identificar disfunções renais antes mesmo da manifestação de microalbuminúria, tradicionalmente utilizada como marcador. Os estudos apontam uma associação significativa entre os níveis de cistatina C e o risco de desenvolvimento de ND, sugerindo que a cistatina C é um preditor mais sensível e precoce do que a creatinina ou a albuminúria. Sendo a cistatina C capaz de detectar alterações sutis na TFG em pacientes jovens com DM1, potencialmente evitando que o dano renal avance antes de uma intervenção adequada.

A situação em pacientes com DM2 segue uma linha semelhante. Os estudos evidenciaram que fórmulas que incluem a cistatina C, como CKD-EPI-cys, podem prever a diminuição da TFG com maior precisão que métodos tradicionais baseados na creatinina. A cistatina C mostrou valor preditivo significativo, inclusive em pacientes com albuminúria normal, sugerindo que a cistatina C é útil para identificar pacientes com ND em estágio inicial, antes de os sinais tradicionais de comprometimento renal se manifestarem. Em termos de disfunção renal precoce, é evidenciado as limitações da albuminúria e da creatinina como marcadores iniciais de ND, já que até 45% dos pacientes com DM2 podem apresentar declínio da TFG sem aumento concomitante da albuminúria. Isso reforça a necessidade de incorporar a cistatina C como parte de um painel de marcadores mais sensíveis para a detecção precoce de ND.

A revisão destaca que a cistatina C é um marcador mais preciso do que a creatinina sérica em diversas populações e que pode capturar alterações sutis na função renal em estágios muito iniciais da doença. De maneira geral, os estudos revisados apontam para a relevância da cistatina C como um marcador precoce e mais preciso da função renal em pacientes diabéticos, tanto no DM1 quanto no DM2. Sua utilização pode permitir a detecção precoce de ND, possibilitando intervenções terapêuticas mais eficazes e em estágios iniciais da doença, antes que ocorram danos renais irreversíveis. A inclusão da cistatina C nos

protocolos clínicos de diagnóstico e monitoramento da função renal pode representar uma melhoria significativa na gestão de pacientes com diabetes, especialmente no contexto de prevenção da progressão para estágios avançados de ND.

Entretanto, a revisão também ressalta que, apesar dos resultados promissores, ainda há necessidade de estudos clínicos mais robustos e de larga escala para validar o uso generalizado da cistatina C como biomarcador padrão na prática clínica. Ensaios clínicos de alta qualidade devem ser conduzidos para confirmar esses achados e determinar a melhor forma de integrar a cistatina C na rotina de cuidados com pacientes diabéticos, maximizando seu potencial de diagnóstico precoce e intervenção terapêutica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKPINAR, K.; ASLAN, D.; FENKÇI, S. M. Assessment of estimated glomerular filtration rate based on cystatin C in diabetic nephropathy. **Brazilian Journal of Nephrology**, 12 fev. 2021.

ALICIC, R. Z.; ROONEY, M. T.; TUTTLE, K. R. Diabetic Kidney Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, v. 12, n. 12, p. 2032–2045, 18 maio 2017.

AMER, A. H.; HARIDAS, N. Early Diagnostic Markers in Diabetic Nephropathy Patients. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*, 2018.

ARCEO, E. S.; DIZON, G. A.; TIONGCO, R. E. G. Serum cystatin C as an early marker of nephropathy among type 2 diabetics: A meta-analysis. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 13, n. 6, p. 3093–3097, nov. 2019.

ASMAMAW, T. *et al.* Early Detection of Renal Impairment Among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Through Evaluation of Serum Cystatin C in Comparison with Serum Creatinine Levels: A Cross-Sectional Study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, v. 13, p. 4727–4735, 3 dez. 2020.

BAGSHAW, S. M.; GIBNEY, R. T. N. Conventional markers of kidney function. *Critical Care Medicine*, v. 36, n. 4, p. S152, 1 abr. 2008.

BAXMANN, A. C. *et al.* Influence of Muscle Mass and Physical Activity on Serum and Urinary Creatinine and Serum Cystatin C. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, v. 3, n. 2, p. 348–354, 30 jan. 2008.

BELMA AŠČIĆ - BUTUROVIĆ; SEMRA ČAVALJUGA. Cystatin C as a marker for detection of early renal failure in diabetes type 2 patients. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, v. 5, n. 4, p. 68–71, 20 nov. 2005.

BICIK, Z. *et al.* The efficacy of cystatin C assay in the prediction of glomerular filtration rate. Is it a more reliable marker for renal failure? *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, v. 43, n. 8, 1 jan. 2005.

BRITO, T. N. S.; OLIVEIRA, A. R. A.; DA SILVA, A. K. C. Taxa de filtração glomerular estimada em adultos: características e limitações das equações utilizadas. *RBAC*, v. 41, n. 1, p. 7-12, Rio de Janeiro, 2016.

BURROWS, N. R. *et al.* Sustained Lower Incidence of Diabetes-Related End-Stage Kidney Disease Among American Indians and Alaska Natives, Blacks, and Hispanics in the U.S., 2000–2016. *Diabetes Care*, v. 43, n. 9, p. 2090–2097, 2 jul. 2020.

CARAMORI, M. L.; FIORETTO, P.; MAUER, M. Low Glomerular Filtration Rate in Normoalbuminuric Type 1 Diabetic Patients: An Indicator of More Advanced Glomerular Lesions. *Diabetes*, v. 52, n. 4, p. 1036–1040, 1 abr. 2003.

COLL, E. *et al.* Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 36, n. 1, p. 29–34, jul. 2000.

DABELEA, D. *et al.* Association of Type 1 Diabetes vs Type 2 Diabetes Diagnosed During Childhood and Adolescence With Complications During Teenage Years and Young Adulthood. *JAMA*, v. 317, n. 8, p. 825, 28 fev. 2017.

DEJENIE, T. A. *et al.* Dyslipidemia and serum cystatin C levels as biomarker of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes *mellitus*. **Frontiers in Endocrinology**, v. 14, p. 1124367, 4 abr. 2023.

DEN HOLLANDER, J. G. Is Cystatin C a Marker of Glomerular Filtration Rate in Thyroid Dysfunction? *Clinical Chemistry*, v. 49, n. 9, p. 1558–1559, 1 set. 2003.

DHARNIDHARKA, V. R.; 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*, v. 40, n. 2, p. 221–226, ago. 2002.

DIVERS, J. *et al.* Trends in Incidence of Type 1 and Type 2 Diabetes Among Youths — Selected Counties and Indian Reservations, United States, 2002–2015. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, v. 69, n. 6, p. 161–165, 14 fev. 2020.

DUSSE, L. M. S. *et al.* BIOMARKERS OF RENAL FUNCTION: WHAT IS CURRENTLY AVAILABLE? *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 49, n. 1, 2017.

ELSAYED, M. S. *et al.* Serum cystatin C as an indicator for early detection of diabetic nephropathy in type 2 diabetes *mellitus*. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 13, n. 1, p. 374–381, jan. 2019.

FENG, B. *et al.* Mendelian randomization study supports the causal association between serum cystatin C and risk of diabetic nephropathy. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, p. 1043174, 17 nov. 2022.

FRICKER, M. *et al.* Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney International*, v. 63, n. 5, p. 1944–1947, maio 2003.

GALICIA-GARCIA, U. *et al.* Pathophysiology of type 2 diabetes *mellitus*. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 17, p. 1–34, 30 ago. 2020.

GROSS, J. L. *et al.* Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Diabetes Care*, v. 28, n. 1, p. 164–176, 2005.

HARMOINEN, A. P. *et al.* Evaluation of plasma cystatin C as a marker for glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes. *PubMed*, v. 52, n. 6, p. 363–70, 1 dez. 1999.

HUDSON, J. Q.; NOLIN, T. D. Estimated GFR and Cystatin C for Drug Dosing: Moving Beyond Proof of Concept to Clinical Translation? *American Journal of Kidney Diseases*, v. 65, n. 4, p. 534–536, abr. 2015.

IDF/ FDI. International Diabetes Federation. 2023. Disponível em: <https://idf.org/>. Acesso em: 01 ago. 2023

INKER, L. A. *et al.* Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C. *New England Journal of Medicine*, v. 367, n. 1, p. 20–29, 5 jul. 2012.

JAYAGOPAL, V. *et al.* Paradoxical Changes in Cystatin C and Serum Creatinine in Patients with Hypo- and Hyperthyroidism. *Clinical Chemistry*, v. 49, n. 4, p. 680–681, 1 abr. 2003.

JOHNSON, A. M. Aminoácidos e proteínas. *Fundamentos de Química Clínica*. Rio de Janeiro: Elsevier; p. 295-325, 2008.

JUNG, K. *et al.* Diagnostic Value of Low-Molecular Mass Proteins in Serum for the Detection of Reduced Glomerular Filtration Rate. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, v. 25, n. 8, 1987.

Kidney Disease Can be Treated. *Kidney*, 2016. Disponível em: https://www.kidney.org/sites/default/files/01-10-7278_HBG_CKD_Stages_Flyer3.pdf. Acesso em: 02 out. 2024.

KIM, S. S. *et al.* Nonalbuminuric proteinuria as a biomarker for tubular damage in early development of nephropathy with type 2 diabetic patients. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, v. 30, n. 8, p. 736–741, nov. 2014.

LEVEY, A. S.; BECKER, C.; INKER, L. A. Glomerular Filtration Rate and Albuminuria for Detection and Staging of Acute and Chronic Kidney Disease in Adults. *JAMA*, v. 313, n. 8, p. 837, 24 fev. 2015.

LIAO, X.; ZHU, Y.; XUE, C. Diagnostic value of serum cystatin C for diabetic nephropathy: a meta-analysis. ***BMC Endocrine Disorders***, v. 22, n. 1, 2 jun. 2022.

LIN, Y.-C. *et al.* Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. ***Journal of the Formosan Medical Association***, v. 117, n. 8, p. 662–675, ago. 2018.

LUCIJA ŠIMETIĆ *et al.* Creatinine Clearance and Estimated Glomerular Filtration Rate--When are they Interchangeable. *PubMed*, v. 39, n. 3, p. 735–43, 1 set. 2015.

MA, C.-C. *et al.* Association of circulating cystatin C levels with type 2 diabetes *mellitus*: a systematic review and meta-analysis. ***Archives of Medical Science***, 2019.

MACISAAC, R. J. *et al.* Nonalbuminuric Renal Insufficiency in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, v. 27, n. 1, p. 195–200, 1 jan. 2004.

MACISAAC, R. J.; JERUMS, G. Diabetic kidney disease with and without albuminuria. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, v. 20, n. 3, p. 246–257, maio 2011.

MOGENSEN, C. How to Protect the Kidney in Diabetic Patients: With Special Reference to IDDM. *Diabetes*, v. 46, n. Supplement_2, p. S104–S111, 1 set. 1997.

MOLITCH, M. E. *et al.* Development and Progression of Renal Insufficiency With and Without Albuminuria in Adults With Type 1 Diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial and the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *Diabetes Care*, v. 33, n. 7, p. 1536–1543, 22 abr. 2010.

MOLITCH, M. E. *et al.* Spurious serum creatinine elevations in ketoacidosis. *Annals of Internal Medicine*, v. 93, n. 2, p. 280–281, 1 ago. 1980.

MUSSAP, M. *et al.* Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney International*, v. 61, n. 4, p. 1453–1461, 1 abr. 2002.

MUSSAP, M., PLEBANI, M. Biochemistry and Clinical Role of Human Cystatin C. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 41(5–6), 467–550. 2004.

NORLUND, L. *et al.* Reference Intervals for the Glomerular Filtration Rate and Cell-Proliferation Markers: Serum Cystatin C and Serum β 2-Microglobulin/Cystatin C-Ratio. *Scandinav J Clin Lab Invest* 57(6):463–70. 1997.

ODDOZE, C. *et al.* Cystatin C is not more sensitive than creatinine for detecting early renal impairment in patients with diabetes. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 38, n. 2, p. 310–316, ago. 2001.

PALEVSKY, P. M. *et al.* KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) clinical practice guideline for acute kidney injury. *American Journal of Kidney Diseases*, 1 jan. 2013.

PERRONE, R. D.; MADIAS, N. E.; LEVEY, A. S. Serum Creatinine as an Index of Renal Function: New Insights into Old Concepts. *Clinical Chemistry*, v. 38, n. 10, p. 1933–1953, 1 out. 1992.

RODEN, M.; SHULMAN, G. I. The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature*, v. 576, n. 7785, p. 51–60, 1 dez. 2019.

SALEM, N. A. *et al.* Urinary Cyclophilin A and serum Cystatin C as biomarkers for diabetic nephropathy in children with type 1 diabetes. ***Pediatric Diabetes***, v. 21, n. 5, p. 846–855, 28 abr. 2020.

SHAHBAZ, H.; GUPTA, M. Creatinine Clearance. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544228/>>.

SHEMESH, O. *et al.* Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney International*, v. 28, n. 5, p. 830–838, nov. 1985.

SHIMIZU, A. *et al.* Serum cystatin C may predict the early prognostic stages of patients with type 2 diabetic nephropathy. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, v. 17, n. 5, p. 164–167, 1 jan. 2003.

SHLIPAK, M. G.; MATTES, M. D.; PERALTA, C. A. Update on Cystatin C: Incorporation Into Clinical Practice. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 62, n. 3, p. 595–603, set. 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020.** 2019. Disponível em: <https://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf>. Acesso em: 01 ago. 2023.

STANKUTE, I. *et al.* Serum Cystatin C as a Biomarker for Early Diabetic Kidney Disease and Dyslipidemia in Young Type 1 Diabetes Patients. **Medicina**, v. 58, n. 2, p. 218, 1 fev. 2022.

STEVENS, L. A. *et al.* Assessing Kidney Function — Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. *New England Journal of Medicine*, v. 354, n. 23, p. 2473–2483, 8 jun. 2006.

TANGRI, N. *et al.* Changes in dietary protein intake has no effect on serum cystatin C levels independent of the glomerular filtration rate. *Kidney International*, v. 79, n. 4, p. 471–477, fev. 2011.

TRUTIN, I. *et al.* Cystatin C, renal resistance index, and kidney injury molecule-1 are potential early predictors of diabetic kidney disease in children with type 1 diabetes. **Frontiers in Pediatrics**, v. 10, p. 962048, 29 jul. 2022.

ULLA DERHASCHNIG *et al.* Microalbumin measurement alone or calculation of the albumin/creatinine ratio for the screening of hypertension patients? *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 17, n. 1, p. 81–85, 1 jan. 2002.

VIDIGAL PG. Investigação laboratorial do paciente com disfunção renal. In: Erichsen E, Viana LG, Faria RMD, Santos SME. Medicina Laboratorial para o Clínico. Belo Horizonte: Coopmed; 2009; 439-468.

WANG, N. *et al.* Serum Cystatin C Trajectory Is a Marker Associated With Diabetic Kidney Disease. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, 11 maio 2022.

WHITE, N. H. *et al.* Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: Outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *The Journal of Pediatrics*, v. 139, n. 6, p. 804–812, 1 dez. 2001.

WIESLI, P. *et al.* Serum cystatin C is sensitive to small changes in thyroid function. *Clinica Chimica Acta*, v. 338, n. 1-2, p. 87–90, dez. 2003.

XIA, L. H.; BING, X. G.; AN, X. T. Serum cystatin C assay for the detection of early renal impairment in diabetic patients. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, v. 18, n. 1, p. 31–35, 2004.

XU, W. *et al.* Serum Homocysteine, cystatin C as Biomarkers for Progression of Diabetic Nephropathy. **Pteridines**, v. 30, n. 1, p. 183–188, 1 jan. 2019.

YOUNG, D. S. Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests. *Annals of Clinical Biochemistry: An international journal of biochemistry and laboratory medicine*, v. 34, n. 6, p. 579–581, 1 nov. 1997.

ZHOU, B.; ZOU, H.; XU, G. Clinical Utility of Serum Cystatin C in Predicting Diabetic Nephropathy Among Patients with Diabetes Mellitus: a Meta-Analysis. *Kidney and Blood Pressure Research*, v. 41, n. 6, p. 919–928, 2016.

ŻYŁKA, A. *et al.* Markers of Glomerular and Tubular Damage in the Early Stage of Kidney Disease in Type 2 Diabetic Patients. **Mediators of Inflammation**, v. 2018, p. e7659243, 9 ago. 2018.