Eficácia dos exames frutosamina e albumina glicada para monitoramento do controle glicêmico no *diabetes mellitus*: uma revisão sistemática

Effectiveness of fructosamine and glycated albumin tests for monitoring glycemic control in diabetes mellitus: a systematic review

Ana Lívia Lucinda Sousa[1], *Caroline Pereira Domingueti*[2]

[1,2] Universidade Federal de São João Del Rei – Campus Centro Oeste. Divinópolis, MG, Brasil.

Resumo

Objetivo: Avaliar a eficácia dos exames frutosamina e albumina glicada (AG) para monitoramento glicêmico no *diabetes mellitus* (DM). *Métodos*: A busca dos artigos foi realizada nas bases de dados Medline/PubMed, Web of Science, Embase e Biblioteca Virtual em Saúde. Os critérios de elegibilidade foram coortes que compararam a eficácia dos exames frutosamina e/ou AG com a hemoglobina glicada (HbA1c) para monitoramento glicêmico no DM. O padrão de referência do monitoramento glicêmico consistiu em automonitoramento da glicemia ou sensor de monitoramento contínuo de glicose ou glicemia avaliada em pelo menos 3 dias durante pelo menos 2 meses. *Resultados*: Dentre os 11 estudos que avaliaram pacientes com doença renal crônica dialítica ou não dialítica, 7 encontraram maior eficácia da AG e/ou frutosamina em relação à HbA1c, 3 encontraram eficácia semelhante e 1 menor eficácia. A anemia ferropriva ou deficiência de eritropoietina foi avaliada por 3 estudos e todos verificaram que a AG e/ou frutosamina foram mais eficazes do que a HbA1c. Dentre os 5 estudos que avaliaram pacientes com DM1 ou DM2 que não apresentavam condições clínicas que interferem na HbA1c, 4 encontraram eficácia semelhante entre AG e/ou frutosamina e HbA1c e 1 observou maior eficácia da AG. *Conclusão*: A frutosamina e a AG apresentam eficácia semelhante à HbA1c para monitoramento do controle glicêmico em pacientes com DM1 ou DM2 que não possuem condições clínicas que interferem na HbA1c, entretanto, nas situações em que há alteração na quantidade ou meia-vida das hemácias, a frutosamina e a AG apresentam eficácia superior à HbA1c.

Palavras-chave: *Diabetes Mellitus*. Frutosamina. Albumina Sérica Glicada. Glicemia. Controle Glicêmico.

Abstract

Objective: To evaluate the effectiveness of fructosamine and glycated albumin (GA) tests for glycemic monitoring in *diabetes mellitus* (DM). *Methods*: The search for articles was carried out in the Medline/PubMed, Web of Science, Embase and Virtual Health Library databases. The eligibility criteria were cohorts that compared the effectiveness of fructosamine and/or AG tests with glycated hemoglobin (HbA1c) for glycemic monitoring in DM. The reference standard for glycemic monitoring consisted of self-monitoring of blood glucose or continuous sensor glucose monitoring or blood glucose assessed on at least three days for at least two months. *Results*: Among the 11 studies that evaluated patients with dialysis or non-dialysis chronic kidney disease, 7 found greater efficacy of AG and/or fructosamine in relation to HbA1c, 3 found similar efficacy and 1 found lower efficacy. Iron deficiency anemia or erythropoietin deficiency was evaluated in 3 studies and all found that AG and/or fructosamine were more effective than HbA1c. Among the 5 studies that evaluated patients with T1DM or T2DM who did not have clinical conditions that interfere with HbA1c, 4 found similar efficacy between AG and/or fructosamine and HbA1c and 1 observed greater effectiveness of AG. *Conclusion*: Fructosamine and AG have similar efficacy to HbA1c for monitoring glycemic control in patients with T1DM or T2DM who do not have clinical conditions that interfere with HbA1c, however, in situations where there is a change in the quantity or half-life of red blood cells, fructosamine and AG are more effective than HbA1c.

Keywords: *Diabetes Mellitus*. Fructosamine. Glycated Serum Albumin. Blood Glucose. Glycemic Control.

Correspondência
Caroline Pereira Domingueti
E-mail: caroldomingueti@ufsj.edu.br

Recebido em 21/06/2024 | Aprovado em 09/01/2025 | DOI: 10.21877/2448-3877.202500189.pt

INTRODUÇÃO

O exame hemoglobina glicada (HbA1c) é o mais recomendado para monitoramento do controle glicêmico de pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 (DM1) e tipo 2 (DM2). A HbA1c é resultante de um processo não enzimático e irreversível de glicação da hemoglobina, e reflete a glicemia média dos últimos 3 a 4 meses, já que a meia-vida das hemácias é de aproximadamente 120 dias, possibilitando, assim, a avaliação do controle glicêmico a longo prazo.[1]

No entanto, o exame de HbA1c possui algumas limitações, já que algumas situações clínicas caracterizadas por alterações no número ou meia-vida das hemácias podem interferir no resultado do exame, o qual não refletirá o real controle glicêmico do paciente com *diabetes mellitus* (DM). Alguns fatores podem resultar em níveis falsamente reduzidos de HbA1c, como anemias hemolíticas; comprometimento da medula óssea por radiação, toxinas ou tumores; perda sanguínea; deficiência de eritropoietina secundária à doença renal crônica (DRC); administração de doses elevadas de vitamina C ou E, as quais inibem a glicação da hemoglobina; uso de medicamentos antirretrovirais, ribavirina ou dapsona, os quais promovem uma diminuição da meia-vida das hemácias; e gestação. Durante a gestação, ocorre aumento da volemia, que resulta em diminuição da concentração das hemácias e em anemia fisiológica, levando a uma falsa redução dos níveis de HbA1c.[2,3]

Por outro lado, outros fatores podem resultar em níveis falsamente aumentados de HbA1c, como deficiência de ferro, vitamina B12 ou ácido fólico, que leva ao aumento da sobrevida das hemácias; presença de hemoglobina carbamilada em pacientes com doença renal; presença de hemoglobina acetilada em pacientes que utilizam doses elevadas de ácido acetilsalicílico; alcoolismo crônico; uso de fenobarbital, o qual aumenta a reatividade da glicose à hemoglobina; condições que promovem aumento do número de hemácias e/ou do hematócrito.[2,3]

Algumas hemoglobinopatias podem resultar em valores falsamente aumentados, falsamente reduzidos ou ainda não causar interferência na dosagem da HbA1c, dependendo do método utilizado para a sua dosagem laboratorial. Além disso, a variabilidade glicêmica ao longo do dia não pode ser avaliada com a utilização da HbA1c, visto que pacientes que apresentam picos de hiper e hipoglicemia podem apresentar níveis de HbA1c dentro da meta terapêutica.[2]

Diante das limitações da dosagem da HbA1c, a frutosamina e a albumina glicada (AG) têm se destacado como exames alternativos para monitoramento da glicemia nos pacientes com DM. A frutosamina consiste nas proteínas plasmáticas ligadas de modo irreversível à glicose, sendo que a maior parte corresponde à albumina, enquanto a AG corresponde à dosagem apenas da albumina plasmática ligada irreversivelmente à glicose. Como a albumina possui meia vida de aproximadamente 21 dias, a AG e a frutosamina refletem o controle glicêmico das últimas 2 a 3 semanas, possibilitando o monitoramento do controle glicêmico a curto prazo.[4]

Estes exames não sofrem interferência das condições clínicas que cursam com alterações na meia-vida ou número das hemácias. Além disso, a taxa de glicação não enzimática da albumina é cerca de dez vezes maior que a da hemoglobina. Diante disso, tem-se uma flutuação maior da AG quando comparada à HbA1c, possibilitando a detecção mais rápida de alterações da glicemia. Contudo, condições que alteram os níveis das proteínas plasmáticas, como síndrome nefrótica, hepatite crônica e doenças da tireoide, podem interferir nos níveis de frutosamina e AG. Porém o emprego da relação AG/albumina total minimiza esta interferência.[4]

Diante das limitações da utilização da HbA1c para o monitoramento do controle glicêmico de pacientes com DM e da necessidade do emprego de métodos alternativos, principalmente em pacientes que possuem condições clínicas que cursam com alteração da meia-vida ou número das hemácias, é importante a realização de uma revisão sistemática que avalie a eficácia dos exames frutosamina e AG para monitoramento do controle glicêmico no DM.

MATERIAIS E MÉTODOS

Delineamento do estudo

Revisão sistemática conduzida de acordo com as recomendações Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA)[5] e Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies (PRISMA-DTA).[6]

Estratégia de busca

Seleção de artigos no Medline (PubMed), Web of Science, Embase e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) empregando os descritores "fructosamine" e "glycated serum albumin" e seus respectivos *entry terms*, em combinação com o descritor "diabetes mellitus" e seus *entry terms* utilizando "AND" entre os termos, os quais foram definidos de acordo com o Medical Subject Headings (MeSH).

Critérios de Elegilibilidade

Os critérios de elegilibilidade foram estabelecidos de acordo com a recomendação PRISMA-DTA[6] e consistem em coortes prospectivas ou retrospectivas que avaliaram a eficácia dos exames frutosamina e AG, em comparação com a HbA1c, para o monitoramento do controle glicêmico no DM.

Foram incluídos na revisão sistemática apenas os estudos cujo delineamento experimental permitiu a distinção dos pontos a seguir, de acordo com o acrônimo PIRTS:

- ***Participants*:** pacientes com DM.
- ***Index test*:** frutosamina e/ou AG comparados com HbA1c.
- ***Reference standard*:** Média da glicemia avaliada por meio de automonitoramento da glicemia ou sensor de monitoramento contínuo da glicemia (MCG) ou glicemia avaliada em pelo menos 3 dias diferentes durante pelo menos 2 meses.
- ***Target conditions*:** eficácia na avaliação do controle glicêmico.
- ***Study design*:** coorte prospectiva ou retrospectiva.
- A busca dos artigos nas bases de dados foi realizada no período de 11/05/2023 a 14/09/2023, sem limitação de ano de publicação ou idioma.

Seleção dos artigos

A seleção dos estudos foi feita em duas etapas, ambas realizadas por duas pessoas, de modo independente. Na primeira etapa, os artigos repetidos foram excluídos, e então foi realizada uma leitura preliminar do título e do resumo dos artigos com o objetivo de incluir apenas aqueles que são coortes prospectivas ou retrospectivas e que avaliam a eficácia dos exames frutosamina e AG para monitoramento do controle glicêmico no DM. Na segunda etapa, os artigos pré-selecionados foram lidos na íntegra, para avaliar a inclusão dos mesmos no estudo de acordo com os critérios de elegibilidade. Então, foi construído um fluxograma resumindo a quantidade de artigos incluídos e excluídos em cada etapa segundo os critérios estabelecidos, de acordo com a recomendação PRISMA.[5]

Extração de dados dos artigos selecionados

Os seguintes dados foram extraídos dos estudos para a construção de tabelas: autor, ano da publicação, país, desenho do estudo, características dos pacientes, idade, tamanho amostral, métodos utilizados para dosagem de HbA1c, AG e frutosamina, método utilizado para avaliação do monitoramento glicêmico; eficácia da AG e/ou frutosamina para monitoramento do controle glicêmico e resultados.

Avaliação da Qualidade dos Estudos

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão sistemática foi realizada por duas pessoas de modo idependente. A ferramenta Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS-2),[7] a qual avalia o risco de viés para estudos de acurácia de teste de diagnóstico, foi empregada para a avaliação da qualidade dos estudos. Esta ferramenta apresenta quatro domínios: seleção do paciente, *index test*, padrão de referência, fluxo e tempo. Todos os domínios são avaliados com relação ao risco de viés e os três primeiros domínios ainda são avaliados com relação à aplicabilidade do estudo. O risco de viés e a aplicabilidade dos estudos podem ser classificados como "baixo", "alto" ou "incerto".

RESULTADOS

As etapas de seleção dos artigos estão apresentadas em um fluxograma (Figura 1). Após avaliação dos critérios de elegibilidade, foram incluídos 19 estudos de coorte na revisão sistemática, sendo 17[8-15,17-22,24-26] coortes prospectivas (89,5%) e 2[16,23] coortes retrospectivas (10,5%).

A Tabela 1 apresenta a localização, desenho do estudo, características dos pacientes, tamanho amostral, idade, métodos utilizados para dosagem de HbA1c, AG e frutosamina, e para avaliação do monitoramento glicêmico dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Com relação ao local de realização dos estudos, 6 destes[8,17,20,22,24,25] (31,6%) foram realizados no Japão, 4[12,14,15,26] (21,1%) nos Estados Unidos, e 1 estudo (5,3%) foi conduzido em cada um dos seguintes países: Noruega,[9] Grécia,[10] Itália,[11] Egito,[13] Brasil,[16] Taiwan,[19] Nova Zelândia[21] e Coreia.[23] O tamanho amostral dos estudos variou de 21 a 903 pacientes.

Com relação às características dos pacientes, 2 estudos (10,6%) avaliaram pacientes com DM2 em hemodiálise (HD) e sem nefropatia,[17,24] e cada um dos seguintes grupos de pacientes foram avaliados em 1 estudo (5,3%): pacientes com DM2,[22] pacientes com e sem DM2,[26] pacientes com DM2 em HD,[8] pacientes com DM2 com e sem DRC,[14] pacientes com DM2 com DRC com anemia ferropriva ou com deficiência de eritropoietina,[18] adolescentes obesos com pré-diabetes ou DM2,[15] crianças com DM1 com e sem anemia ferropriva,[13] adultos com DM1,[20] pacientes com DM1 ou DM2,[12] pacientes com DM1 ou DM2 em HD,[11] gestantes com diabetes pré-gestacional (DM1 ou DM2 ou diabetes familiar com idade de diagnóstico precoce (MODY),[9] gestantes com DM1 ou DM2 ou *diabetes mellitus* gestacional (DMG ou *overt*

diabetes,[16] pacientes em HD com e sem DM,[10] pacientes com DM em diálise peritoneal (DP),[19] pacientes com DM com e sem DRC,[23] pacientes com DM em HD e sem nefropatia,[21] pacientes com DM com DRC em estágio terminal (DRCT) (pré-dialítica ou dialítica) e sem nefropatia.[25]

Com relação à faixa etária, 2 estudos[13,15] (10,5%) incluíram crianças e adolescentes com faixa etária de 5 a 18 anos. Os outros 17 estudos[8-12,14,16-26] (89,5%) realizaram suas pesquisas com adultos e idosos.

O método mais utilizado para a avaliação da HbA1c foi a cromatografia líquida de alta eficiência, a qual foi empregada por 15 estudos[9,10,12,14-23,25,26] (78,9 %), ao passo que 1 estudo[11] (5,3%) utilizou a eletroforese capilar, 1 estudo[13] (5,3%) o método colorimétrico, 1 estudo[24] (5,3%) a imunotubidimetria e 1[24] estudo (5,3%) não informou o método utilizado.

O método enzimático foi o mais utilizado para avaliação da AG, tendo sido utilizado por 12 estudos[8,13-15,17,18,20-25] (63,2%), 2 estudos[11,12] (10,5%) utilizaram o método colorimétrico, 1 estudo[10] (5,3%) o ELISA, 1 estudo[9] (5,3%) a cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa, 1 estudo[19] (5,3%) a imunoturbidimetria e 2 estudos[16,26] (10,5%) não informaram o método utilizado para esta análise.

O método colorimétrico foi o mais utilizado para avaliação da frutosamina, tendo sido utilizado por 7 estudos[14-16,18,19,21,26] (36,8%), e apenas 1 estudo[12] (5,26%) empregou o método enzimático, e 11 estudos[8-11,13,17,20,22-25] (57,9%) não informaram o método usado para esta dosagem.

A avaliação do controle glicêmico foi realizada por meio de sensor de MCG por 11 estudos[8-10,14,15,17-21,26] (57,9%), 5 estudos[12,13,16,22,25] (26,3%) utilizaram o automonitoramento com glicosímetro e 3 estudos[11,23,24] (15,8%) mediram a glicemia em diferentes momentos da pesquisa.

A Tabela 2 descreve os principais resultados e indica se a AG e/ou frutosamina foram eficazes ou não para monitoramento do controle glicêmico nos estudos incluídos na revisão sistemática.

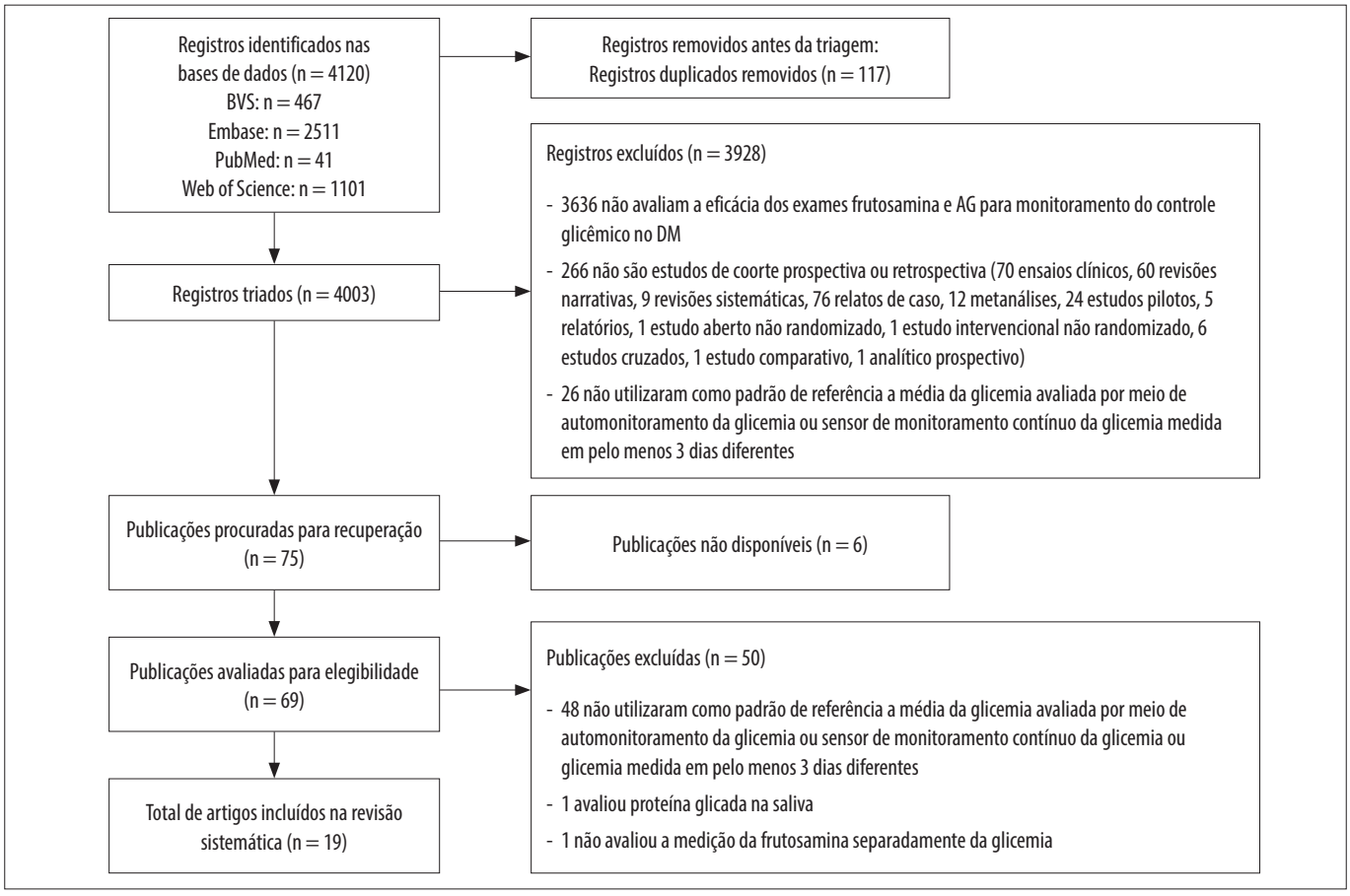

Figura 1

Fluxograma da seleção dos artigos que avaliam a eficácia dos exames frutosamina e albumina glicada para monitoramento do controle glicêmico no *diabetes mellitus* e que foram incluídos na revisão sistemática.

Tabela 1

Localização, desenho do estudo, características dos pacientes, tamanho amostral, idade, métodos utilizados para dosagem de HbA1c, albumina glicada e frutosamina, e para avaliação do monitoramento glicêmico dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autor, ano	País	Desenho do estudo	Características dos pacientes e tamanho amostral	Idade (anos)	Métodos utilizados para dosagem da HbA1c; albumina glicada; frutosamina	Método utilizado para avaliação do monitoramento glicêmico
Hayashi et al., 2023 [8]	Japão	Coorte prospectiva	107 pacientes com DM2 em HD	62 ± 12	NI; Enzimático; NA	Uso de sensor de MCG durante 48 horas. Foi calculada a glicemia média estimada de MCG. A porcentagem de tempo em que a glicemia estava entre 70 e 180 mg/dL foi considerado TIR, < 70 mg/dL como TBR, e > 180 mg/dL como TAR.
Toft et al., 2022 [9]	Noruega	Coorte prospectiva	40 gestantes com diabetes pré-gestacional (23 com DM1, 13 com DM2, 1 com MODY)	30,9 ± 5,5	HPLC LC-MS/MS; NA	Uso de sensor de MCG. As concentrações de glicose no sangue foram estimadas a cada 10 ou 15 minutos a partir dos níveis de glicose intersticial durante 14 dias anteriores a cada coleta de sangue nas semanas 12, 20, 24, 28, 32 e 36 da gravidez. Foi calculada a glicemia média estimada de MCG. A porcentagem de tempo em que a glicemia estava < 63 mg/dL foi definida como TBR, > 140 mg/dL como TAR e < 54 mg/dL como TBR2.
Divani et al., 2021 [10]	Grécia	Coorte prospectiva	37 pacientes com DM1 ou DM2 em HD	62,0 ± 17,3	HPLC; ELISA; NA	Uso de sensor de MCG. As concentrações de glicose no sangue foram estimadas a cada 5 minutos a partir dos níveis de glicose intersticial durante 7 dias. Foi calculada a glicemia média estimada de MCG. A glicemia entre 70 e 180 mg/dL < 50% das leituras foi considerada TIR, < 70 mg/dL em > 10% das leituras como TBR, e > 250 mg/dL > 1% das leituras como TAR.
Martino et al., 2021 [11]	Itália	Coorte prospectiva	160 pacientes em HD (60 com DM, 98 sem DM, 2 com tolerância diminuída à glicose)	64,1 ± 12,6	Eletroforese capilar; Colorimétrico; NA	A glicemia foi avaliada em 5 momentos: T0, T1 (após 30 dias), T2 (após 60 dias), T3 (após 90 dias) e T4 (após 6 meses).
Desouza et al., 2020 [12]	Estados Unidos	Coorte prospectiva	150 pacientes com DM (73 com DM1 e 77 com DM2)	50,5 ± 15,63	HPLC; Colorimétrico; Enzimático	A glicemia de jejum foi avaliada nas semanas 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 20 e 24. Automonitoramento da glicemia capilar foi realizado 7 vezes, pelo menos 1 dia por semana, utilizando glicosímetro.
Mahgoob e Moussa, 2020 [13]	Egito	Coorte prospectiva	147 crianças com DM1 (72 com anemia ferropriva e 75 sem anemia ferropriva)	9,9 ± 3,40 com anemia 10,4 ± 2,91 sem anemia	Colorimétrico; Enzimático; NA	Automonitoramento glicêmico, aferindo a glicemia capilar sete vezes ao dia durante 30 dias, utilizando glicosímetro. Foi calculada a glicemia média de 30 dias.
Zelnick et al., 2020 [14]	Estados Unidos	Coorte prospectiva	105 pacientes com DM2 (81 com DRC moderada a grave e 24 sem DRC)	68,4 ± 9,6 com DRC 64,3 ± 10,3 sem DRC	HPLC; Enzimático; Colorimétrico	Uso de sensor de MCG durante dois períodos não consecutivos de 6 dias separados por 2 semanas. As concentrações de glicose no sangue foram estimadas a cada 5 minutos a partir dos níveis de glicose intersticial. A glicemia média estimada de MCG foi calculada a partir de todas as medidas válidas de MCG em ambos os períodos.
Chan et al., 2017 [15]	Estados Unidos	Coorte prospectiva	56 adolescentes obesos com pré-diabetes ou DM2	14,3 (12,5 – 15,9)	HPLC; Enzimático; Colorimétrico	Uso de sensor de MCG durante 72 horas. Foi calculada a glicemia média estimada de MCG.
Fujimoto et al., 2016 [16]	Brasil	Coorte retrospectiva	158 gestantes (11 com DM1, 36 com DM2, 109 com DMG, 2 *overt* diabetes)	NI	HPLC; NA; Colorimétrico	Automonitoramento glicêmico, aferindo a glicemia capilar de quatro a sete vezes ao dia, a depender do uso de insulina durante 20 dias. Foram calculadas a frequência de hiperglicemias (glicemias acima da meta terapêutica para o horário de aferição) e de hipoglicemias (glicemias < 70 mg/dL).
Hayashi et al., 2016 [17]	Japão	Coorte prospectiva	97 pacientes com DM2 (41 em HD, 56 sem nefropatia)	60,2 ± 11,7 em HD 55,9 ± 16,7 sem nefropatia	HPLC; Enzimático; NA	Uso de sensor de MCG durante 72 horas. Foram calculadas a glicemia média estimada de MCG e o desvio padrão glicêmico. Foram calculados os seguintes marcadores de variabilidade glicêmica: diferença entre os níveis mais altos e mais baixos de glicose, índice J (combinação da média e desvio padrão de todos os valores de glicose), amplitude média das excursões de glicemia, grau de dissociação do nível ideal de glicemia, índice de controle glicêmico (soma dos índices hiperglicêmico e hipoglicêmico), média da diferença diária entre os valores de glicose no mesmo horário do dia em 2 dias consecutivos.

Tabela 1 (continuação)

Autor, ano	País	Desenho do estudo	Características dos pacientes e tamanho amostral	Idade (anos)	Métodos utilizados para dosagem da HbA1c; albumina glicada; frutosamina	Método utilizado para avaliação do monitoramento glicêmico
Konya et al., 2013 [18]	Reino Unido	Coorte prospectiva	30 pacientes com DM2 e DRC estágios 3b ou 4 (15 anemia ferropriva e 15 deficiência de eritropoietina)	72 (68 – 74) anemia ferropriva 70 (62 – 75) deficiência eritropoietina	HPLC; Enzimático; Colorimétrico	Uso de sensor de MCG 1 mês antes do início da terapia com ferro ou agente estimulante da eritropoiese e 1 mês após o término da terapia. Foi calculada a glicemia média estimada de MCG.
Lee et al., 2013 [19]	Taiwan	Coorte prospectiva	25 pacientes com DM em DP	59 ± 13	HPLC; Imunoturbidimetria; Colorimétrico	Uso de sensor de MCG durante 3 dias. As concentrações de glicose no sangue foram estimadas a cada 5 minutos. Foi calculada a AUC da média de 3 dias de glicemia.
Tsutsumi et al., 2013 [20]	Japão	Coorte prospectiva	21 pacientes com DM1	42 (25 – 75)	HPLC; Enzimático; NA	Uso de sensor de MCG durante 72 horas. Foi calculada a glicemia média estimada de MCG, o desvio padrão glicêmico e o coeficiente de variação. Foram calculados os seguintes marcadores de variabilidade glicêmica: AUC para níveis de glicose > 180 mg/dL e < 70 mg/dL, TAR (porcentagem de tempo em que a glicemia ficou > 180 mg/dL), TBR (porcentagem de tempo em que a glicemia ficou < 70 mg/dL), índice J (combinação de da média e desvio padrão de todos os valores de glicose), índice de glicemia elevada, índice de glicemia reduzida, grau de dissociação do nível ideal de glicemia, índice de controle glicêmico (soma dos índices hiperglicêmico e hipoglicêmico), média da diferença diária entre os valores de glicose no mesmo horário do dia em 2 dias consecutivos.
Vos et al., 2012 [21]	Nova Zelândia	Coorte prospectiva	50 pacientes com DM (25 com DRC estágios 4 ou 5 e 25 sem DRC)	60,2 (32 - 79) com DRC 59,3 (40 - 76) sem DRC	HPLC; Enzimático; Colorimétrico	Uso de sensor de MCG durante 48 horas. As concentrações de glicose no sangue foram estimadas a cada 5 minutos. Foi calculada a glicemia média estimada de MCG.
Sakuma et al., 2011 [22]	Japão	Coorte prospectiva	40 pacientes com DM2	66,2 ± 8,8	HPLC; Enzimático; NA	Automonitoramento de glicemia 3 vezes ao dia por mais de 2 dias durante 1 a 2 semanas e 3 a 4 semanas antes da medida mensal de HbA1c e albumina glicada, as quais medidas mensalmente durante 4 meses.
Park et al., 2009 [23]	Coreia	Coorte retrospectiva	108 pacientes com DM (70 em HD e 38 sem DRC)	58,4 ± 12,8 em HD 56,8 ± 11,6 sem DRC	HPLC; Enzimático; NA	Medidas da glicemia de 1 mês atrás, 2 meses atrás e 3 meses atrás
Inaba et al., 2007 [24]	Japão	Coorte prospectiva	903 pacientes com DM2 (538 em HD e 365 sem DRC)	NI	Imunoturbidimetria; Enzimático; NA	Os valores médios de 3 medidas mensais de glicemia casual obtidas durante os 2 meses antes da dosagem de HbA1c e albumina glicada.
Chujo et al., 2006 [25]	Japão	Coorte prospectiva	86 pacientes com DM com DRCT (49 pré-dialítico e 37 dialítico) e 40 com DM sem DRC	63,9 ± 13,1 pré-dialítico 64,4 ± 11,1 dialítico 57,7 ± 14,4 sem DRC	HPLC; Enzimático; NA	Automonitoramento da glicemia 7 vezes ao dia e foi calculada a glicemia média.
Cefalu et al., 1989 [26]	Estados Unidos	Coorte prospectiva	40 com DM2 16 sem DM	78 ± 2 com DM2 83 ± 3 sem DM	HPLC; NA Colorimétrico	A glicemia em jejum foi avaliada mensalmente por 4 meses. Uso de sensor de MCG por 13 dos pacientes com DM2. Foi calculada a glicemia capilar média de MCG.

DM1 = *diabetes mellitus* tipo 1, DM2 = *diabetes mellitus* tipo 2, DMG = *diabetes mellitus* gestacional, DM= *diabetes mellitus*, DP = diálise peritoneal, DRC = doença renal crônica, DRCT = doença renal crônica terminal, ELISA = *enzyme-linked immunosorbent assay* (ensaio de imunoabsorção enzimática), HbA1c = hemoglobina glicada, HD = hemodiálise, LC-MS/MS = cromatografia líquida acoplada a espectrometria massa, MCG = monitoramento contínuo da glicemia, NA = não avaliado, NI = não informado, TAR = *time above range* (tempo acima da faixa), TBR = *time below range* (tempo abaixo da faixa), TIR = *time in range* (tempo na faixa), HPLC = *high performance liquid chromatography* (cromatografia líquida de alto desempenho), AUC = área sobre a curva,T0 =tempo zero,T1 =tempo um ,T2 =Tempo dois, T3= tempo três , T4= tempo quatro.

Tabela 2

Principais resultados e eficácia da albumina glicada e/ou frutosamina para monitoramento do controle glicêmico dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autor, ano	Resultados	Eficácia da albumina glicada e/ou frutosamina para monitoramento do controle glicêmico
Hayashi et al., 2023 [8]	Quanto maior o TIR, menores foram os níveis de HbA1c e albumina glicada. Não houve correlações significativas entre TBR e HbA1c, e TBR e albumina glicada ($R^2 = 0,030$, $p = 0,0749$; $R^2 = 0,032$, $p = 0,0652$, respectivamente). Houve correlações significativas entre TAR e HbA1c, e TAR e albumina glicada ($R^2 = 0,45$, $p < 0,0001$; $R^2 = 0,26$, $p < 0,0001$, respectivamente).	Albumina glicada e HbA1c foram igualmente efetivas para monitorar o controle glicêmico de pacientes com DM2 em HD
Toft et al., 2022 [9]	Foram observadas correlações entre albumina glicada e glicemia média 0,49 (0,28, 0,62), TIR -0,58 (-0,77, -0,27), TAR 0,56 (0,35, 0,71) e TBR -0,09 (-0,47, -0,25), e entre HbA1c e glicemia média 0,63 (0,32, 0,79), TAR 0,58 (0,22, 0,77) e TBR -0,44 (-0,64, -0,14). As AUCs ajustadas para albumina glicada na detecção de TIR < 70%, TAR > 25%, TBR > 4% e TBR2 >1% foram 0,78 (0,60 - 0,95), 0,82 (0,70 - 0,94), 0,56 (0,31 - 0,82) e 0,66 (0,42 - 0,90), respectivamente. As AUCs ajustadas para HbA1c na detecção de TIR < 70%, TAR > 25%, TBR > 4% e TBR2 > 1% foram 0,60 (0,41 - 0,78), 0,72 (0,54 - 0,90), 0,30 (0,13 - 0,47) e 0,32 (0,13 - 0,52), respectivamente. O valor de corte ideal da albumina glicada para detectar TIR < 70% foi > 10,5%, com sensibilidade de 68% (52% - 83%) e especificidade de 73% (51% - 95%). O ponto de corte ideal da albumina glicada para detectar TAR > 25% foi > 11% com sensibilidade de 70% (54% - 87%) e especificidade de 79% (62% - 96%).	Albumina glicada foi mais efetiva do que a HbA1c para monitorar o controle glicêmico de gestantes com diabetes pré-gestacional, pois a albumina glicada foi mais precisa do que a HbA1c para detectar TIR < 70% e TAR > 25%
Divani et al., 2021 [10]	Os níveis de albumina glicada foram maiores em pacientes com TIR < 50% (21,9 ± 4,6 %) do que naqueles com TIR ≥ 50% (15,0 ± 4,1) (p< 0,001). Os níveis de HbA1c não diferiram entre pacientes com TIR < 50% (7,1 ± 1,3%) em comparação com aqueles com TIR ≥ 50% (6,3 ± 1,4%) (p = 0,10). A AUC para albumina glicada e HbA1c para detectar TIR < 50% foi 0,878 (0,728 - 0,962) e 0,682 (0,508 - 0,825), respectivamente. A AUC para albumina glicada foi significativamente maior que a AUC para HbA1c, sendo a diferença entre áreas de 0,196 (0,062 - 0,330) (p < 0,01). O ponto de corte ideal para albumina glicada foi > 18,96%, com sensibilidade de 90,9% e especificidade de 88,4%, com índice de Youden de 0,793. O ponto de corte ideal para HbA1c foi > 6,29%, o que não proporcionou uma combinação satisfatória de sensibilidade (81,8%) e especificidade (61,5%) na detecção de TIR > 50%. O índice de Youden foi de 0,433, indicando menor eficiência diagnóstica de HbA1c. A AUC para albumina glicada e HbA1c na detecção de um TAR > 10% foi 0,939 (0,808 - 0,991) e 0,854 (0,699 - 0,945), respectivamente. A diferença nas AUCs não foi estatisticamente significativa, sendo a diferença entre áreas de 0,085 (-0,034 - 0,204) (p = 0,16). O ponto de corte ideal para albumina glicada foi > 16,27%, com 100% de sensibilidade e 79,2% de especificidade, com índice de Youden de 0,791. O ponto de corte ideal para HbA1c foi > 6,29%, com sensibilidade de 92,3% e especificidade de 70,8%, com um índice de Youden de 0,631. A AUC na detecção de uma TBR > 1% foi 0,712 (0,539 - 0,848) para albumina glicada e 0,740 (0,570 - 0,870) para HbA1c. Nem albumina glicada e nem HbA1c tiveram uma combinação satisfatória de sensibilidade e especificidade na detecção de TBR > 1%. O índice de Youden foi 0,429 e 0,471 para albumina glicada e HbA1c, indicando menor eficiência de ambos os biomarcadores na detecção de hipoglicemia.	Albumina glicada foi mais efetiva do que a HbA1c para monitorar o controle glicêmico de pacientes com DM1 ou DM2 em HD, pois a albumina glicada foi mais precisa do que a HbA1c para detectar TIR < 50% e TAR > 10%
Martino et al., 2021 [11]	Para o ponto de corte de 14,5% de albumina glicada, a sensibilidade foi 84,77 e a especificidade foi 77,95. Para o ponto de corte de 48 mmol/mol de HbA1c, a sensibilidade foi 39,51 e a especificidade foi 99,55. As curvas ROC de albumina glicada e HbA1c apresentaram AUC de 0,883 e 0,927, respectivamente (p < 0,001). Nos pacientes urêmicos, diabéticos e não diabéticos, as discrepâncias entre albumina glicada e HbA1c encontradas foram de 21,2% e 20,8%, respectivamente. Elas foram caracterizadas por valores de albumina glicada acima do ponto de corte já em T0 e por valores de HbA1c na faixa normal em T0 com aumento progressivo nos tempos de medição subsequentes.	Albumina glicada foi mais efetiva do que a HbA1c para monitorar o controle glicêmico de pacientes em HD com e sem DM, pois a albumina glicada apresentou maior capacidade preditiva na detecção precoce de glicometabólicos do que a HbA1c

Tabela 2 (continuação)

Autor, ano	Resultados	Eficácia da albumina glicada e/ou frutosamina para monitoramento do controle glicêmico
Desouza et al., 2020 [12]	Nos pacientes com HbA1c entre 7,5% e 12,0% (n = 98), durante os primeiros 3 meses do estudo, as correlações de Spearman foram de 0,481 entre albumina glicada e glicemia média e 0,233 entre HbA1c e glicemia média, com uma diferença significativa de 0,249 (0,130 - 0,367) (p < 0,0001). As correlações de Kendall (analisam a direção em que ocorreu a mudança nos índices glicêmicos) foram maiores entre albumina glicada e glicemia média (0,341) do que entre HbA1c e glicemia média (0,160), com uma diferença significativa de 0,181 (0,096 - 0,265) (p < 0,0001). Embora tenha havido um alto nível de concordância entre albumina glicada e frutosamina, conforme medido pelas correlações de Pearson (0,9198), Spearman (0,9491) e Kendall (0,7639), a albumina glicada apresentou consistentemente correlações mais altas com HbA1c e glicemia média do que a frutosamina. As correlações entre albumina glicada e HbA1c (0,585) e entre albumina glicada e glicemia média (0,548) foram significativamente maiores do que aquelas observadas entre frutosamina e HbA1c (0,395) e entre frutosamina e glicemia média (0,413) (p < 0,001). As mudanças na albumina glicada foram concordantes (aumentou ou diminuiu na mesma direção) com alterações de glicemia média em 60,8% das vezes, com a frutosamina em 55,5%, e com HbA1c em 45,5%.	Albumina glicada foi mais efetiva do que HbA1c e a frutosamina para monitorar o controle glicêmico de pacientes com DM1 ou DM2, pois a albumina glicada apresentou maior correlação com a glicemia média do que a HbA1c e a frutosamina
Mahgoob e Moussa, 2020 [13]	A glicemia média apresentou correlações significativas com HbA1c (r = 0,73, p < 0,01) e albumina glicada (r = 0,47, p < 0,01) nos pacientes sem anemia ferropriva. A glicemia média apresentou correlação apenas com albumina glicada nos pacientes com anemia ferropriva (r = 0,52, p < 0,01). A análise da curva ROC de HbA1c e albumina glicada para predição de DM não controlado nos pacientes com anemia ferropriva mostrou que a albumina glicada em um ponto de corte > 16,9% teve sensibilidade de 87,2% e especificidade de 75,8%, enquanto a HbA1c em um ponto de corte de > 7,09% teve sensibilidade de 80,0% e de especificidade de 57,6%.	Albumina glicada foi mais efetiva do que HbA1c para monitorar o controle glicêmico de pacientes com DM1 e anemia ferropriva, pois a albumina glicada apresentou maior correlação com a glicemia média e maior sensibilidade e especificidade para predição de DM não controlado do que a HbA1c
Zelnick et al., 2020 [14]	As correlações de Pearson de HbA1c, albumina glicada e frutosamina com a glicemia média estimada foram semelhantes entre si tanto para pacientes sem DRC (r = 0,76; r = 0,72; r = 0,63; respectivamente) quanto para aqueles com DRC (r = 0,78; r = 0,78; r = 0,71; respectivamente). Os valores de HbA1c, albumina glicada e frutosamina ficaram dentro de 10% do valor previsto pela glicemia média estimada em 78%, 52% e 43% das vezes, respectivamente, para pacientes sem DRC. Os valores de HbA1c, albumina glicada e frutosamina ficaram dentro de 10% do valor previsto pela glicemia média estimada em 75%, 55% e 64% das vezes, respectivamente, para pacientes com DRC. A HbA1c, a albumina glicada e a frutosamina foram significativamente mais variáveis como marcadores de glicemia média estimada para pacientes com menor TFG. Para pacientes com a mesma glicemia média estimada, os níveis de albumina glicada e frutosamina foram menores naqueles de menor idade, maior IMC, menor ferro sérico, menor saturação da transferrina, menor albumina sérica e maior albuminúria, enquanto os níveis de HbA1c foram menores naqueles com maior albuminúria. A mudança na glicemia média estimada nos dois períodos foi mais fortemente correlacionada com a mudança na albumina glicada (r = 0,67) do que com mudança na frutosamina (r = 0,48) ou HbA1c (r = 0,26).	Albumina glicada e frutosamina foram menos efetiva do que a HbA1c para monitorar o controle glicêmico de pacientes com DM2 e DRC, pois não apresentaram menor variabilidade do que a HbA1c e apresentaram mais fontes de viés
Chan et al., 2017 [15]	A frutosamina se correlacionou com a glicemia média (r = 0,42, p = 0,002), pico de glicemia (r = 0,34, p = 0,01), (amplitude média das excursões glicêmicas (r = 0,33, p = 0,01) porcentagem de tempo de glicemia > 120 mg/dL (r = 0,40, p = 0,002), > 140 mg/dL (r = 0,33, p = 0,01) e > 200 mg/dL (r = 0,37, p = 0,006). A albumina glicada se correlacionou com a glicemia média (r = 0,34, p = 0,001), pico de glicemia (r = 0,38, p = 0,004), AUC > 180 (r = 0,33, p = 0,01), desvio padrão glicêmico (r = 0,41, p = 0,002) amplitude média das excursões glicêmicas (r = 0,45, p = 0,0006) porcentagem de tempo de glicemia > 120 mg/dL (r = 0,43, p = 0,02), > 140 mg/dL (r = 0,37, p = 0,005) e > 200 mg/dL (r = 0,43, p = 0,001). A HbA1c se correlacionou com a glicemia média (r = 0,36, p = 0,006), desvio padrão glicêmico (r = 0,32, p = 0,02) amplitude média das excursões glicêmicas (r = 0,38, p = 0,003) porcentagem de tempo de glicemia > 120 mg/dL (r = 0,32, p = 0,02) e > 140 mg/dL (r = 0,34, p = 0,01).	Albumina glicada, frutosamina e HbA1c foram igualmente efetiva para monitorar o controle glicêmico de adolescentes obesos com pré-diabetes ou DM2

Tabela 2 (continuação)

Autor, ano	Resultados	Eficácia da albumina glicada e/ou frutosamina para monitoramento do controle glicêmico
Fujimoto et al., 2016 [16]	Os coeficientes τ de Kendall obtidos foram de $T = 0,19$ entre frutosamina e HbA1c ($p < 0,001$); $T = 0,29$ entre frutosamina e frequência de hiperglicemias ($p < 0,001$); $T = 0,09$ entre frutosamina e frequência de hipoglicemias ($p = 0,046$); $T = 0,50$ entre HbA1c e frequência de hiperglicemias ($p < 0,001$); e $T = 0,25$ entre HbA1c e frequência de hipoglicemias ($p < 0,001$). Para a predição da frequência de hiperglicemias, a medida da frutosamina apresentou coeficiente de correlação linar $R^2 = 0,26$ ($p < 0,001$) e a medida da HbA1c apresentou coeficiente de correlação linar $R^2 = 0,513$ ($p < 0,001$). Um aumento de 1% na dosagem da HbA1c prediz em 51,3% das vezes um aumento de 17,2% (15,15 -19,24%) ($p < 0,001$) na frequência de hiperglicemias. Um aumento de 1 umol/L na dosagem de frutosamina prediz em 26,5% das vezes um aumento de 0,29% (0,24 - 0,35) ($p < 0,001$) na frequência de hiperglicemias. A medida da frutosamina apresentou coeficiente de correlação linear $R^2 = 0,033$ para predição da frequência de hipoglicemias ($p = 0,003$) e a medida da HbA1c apresentou coeficiente de correlação linar $R^2 = 0,059$ para predição da frequência de hipoglicemias ($p < 0,001$). Apenas 3,3% da variação na frequência de hipoglicemias pode ser explicada pela variação da dosagem de frutosamina e 5,9% pela variação da HbA1c.	Frutosamina foi menos efetiva do que a HbA1c para monitorar o controle glicêmico de gestantes com DM1 ou DM2 ou DMG ou *overt* diabetes, pois a frutosamina apresentou menor correlação com a frequência de hiper e hipoglicemias do que a HbA1c
Hayashi et al., 2016 [17]	A glicemia média se correlacionou com HbA1c nos pacientes em HD ($r = 0,59$, $p < 0,0001$) e naqueles sem nefropatia ($r = 0,40$, $p < 0,005$). A glicemia média se correlacionou com albumina glicada nos pacientes em HD ($r = 0,42$, $p < 0,01$) e naqueles sem nefropatia ($r = 0,60$, $p < 0,0001$). HbA1c se correlacionou com o desvio padrão glicêmico nos pacientes em HD ($r = 0,47$, $p = 0,005$), mas não naqueles sem nefropatia. Albumina glicada se correlacionou com o desvio padrão glicêmico nos pacientes em HD ($r = 0,68$, $p = 0,0001$) e naqueles sem nefropatia ($r = 0,31$, $p = 0,05$). HbA1c e albumina glicada se correlacionaram com os marcadores de variabilidade glicêmica.	Albumina glicada e HbA1c foram igualmente efetiva para monitorar o controle glicêmico de pacientes com DM2 em HD
Konya et al., 2013 [18]	Nos pacientes com anemia ferropriva, os níveis de HbA1c diminuíram de 7,4% (5,5 – 8,9%) para 7,0% (5,1 – 8,6%) após a terapia com ferro ($p < 0,001$), contudo, os níveis de albumina glicada, frutosamina e glicemia média estimada não alteraram após a terapia com ferro. Os níveis de HbA1c diminuíram de 7,3% (5,5 – 9,7%) para 6,6% (5,1 – 8,7%) após a terapia com agente estimulante da eritropoiese ($p = 0,01$), contudo, os níveis de albumina glicada, frutosamina e glicemia média estimada não alteraram após a terapia com agente estimulante da eritropoiese.	Albumina glicada e frutosamina foram mais efetivas do que HbA1c para monitorar o controle glicêmico de pacientes com DM2 e DRC estágios 3b ou 4 com anemia ferropriva ou deficiência de eritropoietina
Lee et al., 2013 [19]	A AUC da média de 3 dias de glicemia se correlacionou com frutosamina ($r = 0,45$, $p = 0,05$), frutosamina corrigida pela albumina ($r = 0,54$, $p = 0,01$) e HbA1c ($r = 0,51$, $p < 0,01$). A AUC da média de 3 dias de glicemia não correlacionou com albumina glicada ($r = -0,26$, $p = 0,26$) e com glicemia de jejum ($r = 0,36$, $p = 0,08$).	Frutosamina corrigida pela albumina e HbA1c foram igualmente efetivas para monitorar o controle glicêmico de pacientes com DM em DP e foram mais eficazes do que albumina glicada
Tsutsumi et al., 2013 [20]	A glicemia média se correlacionou com HbA1c ($r = 0,59$, $p = 0,0052$) e com albumina glicada ($r = 0,58$, $p = 0,0055$). A albumina glicada se correlacionou com os marcadores de variabilidade glicêmica: desvio padrão glicêmico, AUC para níveis de glicose > 180 mg/dL, TAR > 180 mg/dL, índice J, índice de glicemia elevada, grau de dissociação do nível ideal de glicemia, índice de controle glicêmico. A HbA1c se correlacionou com os marcadores de variabilidade glicêmica: AUC para níveis de glicose > 180 mg/dL, TAR > 180 mg/dL, índice de glicemia elevada, grau de dissociação do nível ideal de glicemia.	Albumina glicada e HbA1c foram igualmente efetivas para monitorar o controle glicêmico de pacientes com DM1
Vos et al., 2012 [21]	A glicemia média se correlacionou com albumina glicada nos pacientes sem DRC ($r = 0,49$, $p < 0,05$) e naqueles com DRC ($r = 0,54$, $p < 0,01$). A glicemia média se correlacionou com frutosamina nos pacientes sem DRC ($r = 0,44$, $p < 0,05$) e naqueles com DRC ($r = 0,56$, $p < 0,01$). A glicemia média se correlacionou com HbA1c nos pacientes sem DRC ($r = 0,66$, $p < 0,001$), mas não naqueles com DRC nefropatia ($r = 0,38$, $p = 0,07$).	Albumina glicada e frutosamina foram mais efetivas do que HbA1c para monitorar o controle glicêmico de pacientes com DM e DRC, pois se correlacionaram com a glicemia média

Tabela 2 (continuação)

Autor, ano	Resultados	Eficácia da albumina glicada e/ou frutosamina para monitoramento do controle glicêmico
Sakuma et al., 2011 [22]	A HbA1c se correlacionou com glicemia média de jejum de 4 semanas ($R = 0,68$, R^2 ajustado $= 0,46$, $p < 0,0001$) e com a glicemia média 1 e 2 horas após café da manhã de 4 semanas ($R = 0,58$, R^2 ajustado $= 0,31$, $p < 0,0001$). A albumina glicada se correlacionou com a glicemia média de jejum de 4 semanas ($R = 0,51$, R^2 ajustado $= 0,26$, $p < 0,0001$) e com a glicemia média 1 e 2 horas após café da manhã de 4 semanas ($R = 0,74$, R^2 ajustado $= 0,52$, $p < 0,0001$). A análise de regressão multivariada demonstrou que a glicemia de jejum é o preditor mais forte da HbA1c e a glicemia pós prandial é o preditor mais forte da albumina glicada.	Albumina glicada e HbA1c foram igualmente efetivas para monitorar o controle glicêmico de pacientes com DM2
Park et al., 2009 [23]	Os coeficientes de correlação entre a HbA1c e a média ponderada da glicemia de 3 meses, 2 meses e 1 mês nos pacientes sem DRC foram 0,735 (0,543-0,854), 0,766 (0,592-0,872) e 0,783 (0,618-0,882), respectivamente. Os coeficientes de correlação entre a albumina glicada e a média ponderada da glicemia de 3 meses, 2 meses e 1 mês nos pacientes sem DRC foram 0,640 (0,402-0,796), 0,641 (0,404-0,797) e 0,677 (0,457-0,820), respectivamente. Os coeficientes de correlação entre a HbA1c e a média ponderada da glicemia de 3 meses, 2 meses e 1 mês nos pacientes em HD foram 0,625 (0,457-0,750), 0,597 (0,422-0,730) e 0,568 (0,385-0,709), respectivamente. Os coeficientes de correlação entre a albumina glicada e a média ponderada da glicemia de 3 meses, 2 meses e 1 mês nos pacientes em HD foram 0,713 (0,574-0,812), 0,691 (0,544-0,796) e 0,682 (0,532-0,790), respectivamente. A inclinação da equação de regressão linear simples entre HbA1c e a média ponderada de glicemia de 3 meses, 2 meses e 1 mês foi de 0,014 (0,010-0,018), 0,014 (0,009-0,018) e 0,012 (0,008-0,017) nos pacientes em HD, respectivamente, e de 0,032 (0,024-0,040), 0,031 (0,024-0,038) e 0,029 (0,022-0,035) nos pacientes sem DRC, respectivamente, e houve diferença significativa entre as inclinações nos dois grupos (p=0,001, 0,001 e <0,001). A inclinação da equação de regressão linear simples entre a albumina glicada e a média ponderada de glicemia de 3 meses, 2 meses e 1 mês foi de 0,090 (0,066-0,115), 0,089 (0,064-0,114) e 0,080 (0,055-0,104) nos pacientes em HD, respectivamente, e de 0,147 (0,111-0,184), 0,141 (0,106-0,176) e 0,130 (0,097- 0,162) nos pacientes sem DRC, respectivamente, e não houve diferença significativa entre as inclinações nos dois grupos (p=0,224, 0,335 e 0,139).	Albumina glicada foi mais efetiva do que HbA1c para monitorar o controle glicêmico de pacientes em HD, pois a albumina glicada se correlacionou melhor com a média ponderada da glicemia de 3 meses do que a HbA1c
Inaba et al., 2007 [24]	A glicemia média se correlacionou com albumina glicada ($r = 0,539$, $p < 0,001$) e com HbA1c ($r = 0,520$, $p < 0,001$) nos pacientes com DM em HD. A glicemia média se correlacionou com albumina glicada ($r = 0,498$, $p < 0,001$) e com HbA1c ($r = 0,630$, $p < 0,001$) nos pacientes com DM sem DRC. A inclinação da regressão linear entre HbA1c e glicemia média foi significativamente menor nos pacientes com DM em HD naqueles com DM e sem DRC ($p < 0,001$), enquanto a inclinação entre albumina glicada e glicemia média não diferiu significativamente entre pacientes com DM em HD e aqueles sem DRC ($p = 0,10$). Os pacientes com DM em HD foram divididos em quatro categorias de acordo com os valores de HbA1c: Excelente (< 6,0%), bom (6,0 a 7,0%), regular (7,0 a 8,0%) e ruim (> 8,0%). Foram 307 (57,1%), 128 (23,7%), 65 (12,1%) e 38 (7,1%) pacientes em cada grupo, respectivamente. Os pacientes com DM em HD foram divididos em quatro categorias de acordo com os valores de albumina glicada: Excelente (< 18,0%), bom (18,0 a 21,0%), regular (21,0 a 24,0%) e ruim (> 24,0%). Foram 152 (28,3%), 106 (19,7%), 84 (15,6%) e 196 (36,4%) pacientes em cada grupo, respectivamente. As proporções de controle glicêmico baseadas na HbA1c foram significativamente diferentes daquelas baseadas na albumina glicada ($p < 0,001$). HbA1c se correlacionou com a dose semanal de eritropoietina ($r = 0,159$, $p < 0,001$) em pacientes com DM2 em HD, enquanto que a albumina glicada GA se correlacionou ($r = 0,055$, $p = 0,201$). A glicemia média e a albumina glicada não diferiram significativamente entre os pacientes com DM2 em HD que recebiam eritropoietina e aqueles que não recebiam eritropoietina. A HbA1c foi significativamente menor nos pacientes com DM2 em HD que recebiam eritropoietina do que naqueles que não recebiam eritropoietina ($p < 0,05$).	Albumina glicada foi mais efetiva do que HbA1c para monitorar o controle glicêmico de pacientes com DM2 em HD, pois a albumina glicada não apresentou alteração significativa nas inclinações de regressão para pacientes em HD e sem DRC e não sofreu interferência da anemia decorrente da deficiência de eritropoietina.

Tabela 2 (continuação)

Autor, ano	Resultados	Eficácia da albumina glicada e/ou frutosamina para monitoramento do controle glicêmico
Chujo et al., 2006 [25]	HbA1c se correlacionou com a glicemia média nos pacientes pré-dialíticos ($r = 0,47$, $p < 0,0005$), dialíticos ($r = 0,42$, $p < 0,01$) e sem DRC ($r = 0,67$, $p < 0,0001$. A inclinação da linha de regressão para os pacientes com DRCT (pré-dialíticos e dialíticos) foi menor quando comparada com a dos pacientes sem DRC e foi observada diferença significativa ($p = 0,045$) entre as três inclinações de regressão na análise de variância, indicando que, nos pacientes com DRCT, os níveis de HbA1c foram inferiores ao indicado pela glicemia média. Albumina glicada se correlacionou com glicemia média nos pacientes em pré-dialíticos ($r = 0,56$, $p < 0,0001$), dialíticos ($r = 0,50$, $p < 0,0005$) e sem DRC ($r = 0,68$, $p < 0,0001$). Não houve diferença significativa entre as três inclinações de regressão na análise de variância.	Albumina glicada foi mais efetiva do que HbA1c para monitorar o controle glicêmico de pacientes com DM com DRCT, pois a albumina glicada não apresentou alteração significativa nas inclinações de regressão para pacientes com DRCT e sem DRC
Cefalu et al., 1989 [26]	A glicemia média de jejum de 4 meses se correlacionou com a frutosamina ($r = 0,79$, $p < 0,001$) e com a HbA1c ($r = 0,78$, $p < 0,001$). A glicemia capilar média de MCG se correlacionou com a frutosamina ($r = 0,66$, $p < 0,001$) e com a HbA1c ($r = 0,74$, $p < 0,001$).	Frutosamina e HbA1c foram igualmente efetiva para monitorar o controle glicêmico de pacientes com DM2

DM1 = *diabetes mellitus* tipo 1, DM2 = *diabetes mellitus* tipo 2, DMG = *diabetes mellitus* gestacional, DM= *diabetes mellitus*, DP = diálise peritoneal, DRC = doença renal crônica, DRCT = doença renal crônica terminal, HbA1c = hemoglobina glicada, HD = hemodiálise, MCG = monitoramento contínuo da glicemia, TAR = *time above range* (tempo acima da faixa), TBR = *time below range* (tempo abaixo da faixa), TIR = *time in range* (tempo na faixa), AUC= área sobre a curva.

Dentre os 6 estudos[8,10,11,17,23,24] (31,6%) que avaliaram pacientes em HD, 4 estudos[10,11,23,24] (66,7%) encontraram maior eficácia da AG em relação à HbA1c e em 2 estudos[8,17] (33,3%) a AG apresentou eficácia igual à HbA1c. Apenas 1 estudo[19] (5,3%) avaliou pacientes em diálise peritoneal (DP) e verificou que a frutosamina corrigida pela AG e a HbA1c foi igualmente efetiva no monitoramento glicêmico. Dentre os 4 estudos[14,18,21,25] (21,0%) que avaliaram a DRC, 3 estudos[18,21,25] (75,0%) observaram maior eficácia da AG e da frutosamina para monitoramento glicêmico quando comparada com a HbA1c e 1 estudo[14] (25,0%) verificou menor eficácia da AG e da frutosamina em relação à HbA1c.

Dentre os 2 (10,5%) estudos[9,16] que avaliaram gestantes, 1 estudo[9] (50,0%) verificou que a AG apresentou maior eficácia no monitoramento glicêmico quando comparada com a HbA1c. Enquanto que o outro estudo[16] (50,0%) observou que a frutosamina foi menos efetiva do que a HbA1c. A presença de anemia ferropriva ou deficiência de eritropoietina foi avaliada por 3 estudos[13,18,24] (15,9%) e todos estes (100,0%) verificaram que a AG e a frutosamina foram mais eficazes no monitoramento glicêmico quando comparadas com a HbA1c.

Dentre os 5 estudos[12,15,20,22,26] que avaliaram pacientes com DM1 ou DM2 que não apresentavam condições clínicas que interferem no exame de HbA1c, 4 estudos[20,22,26] (80,0%) verificaram que a AG e/ou frutosamina apresentaram eficácia igual à da HbA1c para o monitoramento glicêmico, e 1 estudo[12] (20,0%) observou maior eficácia da AG para o monitoramento glicêmico quando comparada à HbA1c.

Com relação ao risco de viés, a avaliação da qualidade dos artigos incluídos na revisão sistemática demonstrou que todos[8-26] apresentaram alto risco de viés para os tópicos teste índice. Os resultados do teste índice (frutosamina, AG e HbA1c) foram interpretados com conhecimento prévio dos resultados do padrão de referência (monitoramento da glicemia) e os pontos de corte utilizados não foram pré-definidos; e fluxo e temporização, pois apesar do teste índice e do padrão de referência terem sido avaliados simultaneamente, o padrão de referência diferiu entre os estudos.

Por outro lado, todos os artigos[8-26] apresentaram baixo risco de viés para os tópicos seleção dos pacientes, pois os pacientes foram incluídos de modo consecutivo ou randômico, todos os estudos são coortes e não foram realizadas exclusões inapropriadas; e padrão de referência, pois o padrão de referência possibilitou a correta avaliação do monitoramento da glicemia e foi interpretado sem conhecimento prévio dos resultados do teste índice.

Com relação à aplicabilidade, a avaliação da qualidade demonstrou que todos os estudos[8-26] apresentaram alto risco

para o tópico "padrão de referência", pois o padrão de referência foi interpretado utilizando diferentes pontos de corte. Para o tópico "seleção dos pacientes", 11 estudos[8,10,11,14,17-19,21,23-25] apresentaram alto risco, pois os pacientes apresentavam DRC dialítica ou não dialítica, a qual pode interferir nos exames de frutosamina e AG, e 8 estudos[9,12,13,15,16,20,22,26] apresentaram baixo risco, pois os pacientes não apresentavam condições clínicas que pudessem interferir nos exames de frutosamina e AG. Para o tópico "teste índice", 16 estudos[9,10,12,14-26] apresentaram baixo risco, pois utilizaram metodologias adequadas para dosagem da HbA1c (HPLC ou imunoturbidimetria), 2 estudos[11,13] apresentaram alto risco, pois não utilizaram metodologias adequadas para dosagem da HbA1c (método colorimétrico ou eletroforese capilar) e 1 estudo[8] apresentou risco incerto, pois não informou a metodologia utilizada para dosagem da HbA1c.

A Tabela 3 apresenta a avaliação da qualidade dos estudos realizada com emprego da ferramenta QUADAS-2.[7]

Tabela 3

Avaliação da qualidade dos estudos de acordo com a ferramenta QUADAS-2.[7]

Autor/Ano	Risco de Viés				Aplicabilidade		
	Seleção dos Pacientes	Teste Índice	Padrão de Referência	Fluxo e Temporização	Seleção dos Pacientes	Teste Índice	Padrão de Referência
Hayashi et al., 2023 [8]	B	A	B	A	A	?	A
Toft et al., 2022 [9]	B	A	B	A	B	B	A
Divani et al., 2021 [10]	B	A	B	A	A	B	A
Martino et al., 2021 [11]	B	A	B	A	A	A	A
Desouza et al., 2020 [12]	B	A	B	A	B	B	A
Mahgoob e Moussa, 2020 [13]	B	A	B	A	B	A	A
Zelnick et al., 2020 [14]	B	A	B	A	A	B	A
Chan et al., 2017 [15]	B	A	B	A	B	B	A
Fujimoto et al., 2016 [16]	B	A	B	A	B	B	A
Hayashi et al., 2016 [17]	B	A	B	A	A	B	A
Konya et al., 2013 [18]	B	A	B	A	A	B	A
Lee et al., 2013 [19]	B	A	B	A	A	B	A
Tsutsumi et al., 2013 [20]	B	A	B	A	B	B	A
Vos et al., 2012 [21]	B	A	B	A	A	B	A
Sakuma et al., 2011 [22]	B	A	B	A	B	B	A
Park et al., 2009 [23]	B	A	B	A	A	B	A
Inaba et al., 2007 [24]	B	A	B	A	A	B	A
Chujo et al., 2006 [25]	B	A	B	A	A	B	A
Cefalu et al., 1989 [26]	B	A	B	A	B	B	A

B – Baixo risco; A – Alto risco; ? – Risco incerto [7].

DISCUSSÃO

Os estudos incluídos nesta revisão sistemática observaram que a frutosamina e a AG, de modo geral, apresentam eficácia semelhante à HbA1c para o monitoramento do controle glicêmico de pacientes com DM1 ou DM2 que não apresentam condições clínicas que interferem na dosagem da HbA1c. Tsutsumi e cols. (2013)[20] demonstraram que as correlações da glicemia média com a HbA1c (r = 0,59, p = 0,0052) e com a AG (r = 0,58, p = 0,0055) foram semelhantes em pacientes com DM1. Cefalu e cols. (1989)[26] verificaram fortes correlações entre a glicemia média de jejum de 4 meses e a frutosamina (r = 0,79, p < 0,001) ou a HbA1c (r = 0,78, p < 0,001), e entre a glicemia capilar média de MCG e a frutosamina (r = 0,66, p < 0,001) ou a HbA1c (r = 0,74, p < 0,001) em pacientes com DM2. Chan e cols (2017)[15] também observaram uma boa correlação entre a glicemia média e a frutosamina (r = 0,42, p = 0,002), a AG (r = 0,34, p = 0,001) e a HbA1c (r = 0,36, p = 0,006) em adolescentes obesos com pré-diabetes ou DM2.

Sakuma e cols. (2011)[22] ainda observaram que a HbA1c e a AG se correlacionaram com a glicemia média de jejum de 4 semanas (HbA1c: R = 0,68, R^2 ajustado = 0,46, p < 0,0001; AG: R = 0,51, R^2 ajustado = 0,26, p < 0,0001) e com a glicemia média 1 e 2 horas após café da manhã de 4 semanas (HbA1c: R = 0,58, R^2 ajustado = 0,31, p < 0,0001; AG: R = 0,74, R^2 ajustado = 0,52, p < 0,0001) em pacientes com DM2. Demonstraram também que a glicemia de jejum é o preditor mais forte da HbA1c, enquanto a glicemia pós-prandial é o preditor mais forte da AG nestes pacientes. Desouza e cols. (2020),[12] por sua vez, verificaram uma melhor correlação entre a AG e a glicemia média (r = 0,481) do que entre a HbA1c e a glicemia média (r = 0,233) durante os primeiros 3 meses de estudo em pacientes com DM1 ou DM2 com mau controle glicêmico (HbA1c entre 7,5% e 12,0%) cujo tratamento havia sido modificado visando um melhor controle glicêmico, sendo a diferença entre as correlações de 0,249 (0,130 - 0,367) (p < 0,0001). Os autores também observaram que as correlações de Kendall, as quais analisam a direção em que ocorreu a mudança nos índices glicêmicos, foram maiores entre a AG e a glicemia média (0,341) do que entre a HbA1c e a glicemia média (0,160), com uma diferença entre as correlações de 0,181 (0,096 - 0,265) (p < 0,0001). Estes achados demonstram que a AG é um marcador interessante para avaliar rapidamente o efeito de alterações no tratamento sobre o controle glicêmico de pacientes com DM1 ou DM2.

Diante da eficácia semelhante entre a HbA1c e os exames de AG e frutosamina para o monitoramento do controle glicêmico de pacientes com DM1 ou DM2 que não possuem condições que interferem no exame de HbA1c, a HbA1c deve ser utilizada rotineiramente para o monitoramento do controle glicêmico a longo prazo destes pacientes, de acordo com as recomendações da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022).[27] Os exames de frutosamina e AG podem ser empregados nas situações em que é necessária a avaliação do controle glicêmico a curto prazo, como no pré-operatório, início do tratamento ou mudança na terapia, visto que a frutosamina reflete a média da glicemia das últimas 2 a 3 semanas.[4]

Em pacientes com DRC, o aumento de produtos urêmicos leva a uma diminuição da meia-vida das hemácias. Além disso, a lesão nos rins afeta a produção da eritropoietina, levando, consequentemente, a uma baixa produção de hemácias. Diante disso, há uma menor quantidade de hemoglobina na circulação sistêmica, resultando em falsa redução dos níveis de HbA1c, pois uma menor quantidade de eritrócitos estará disponível para se ligar à glicose.[28] Ademais, os pacientes com DRC apresentam um estado inflamatório, o qual resulta em resistência da medula à ação da eritropoietina. Este estado inflamatório promove, também, um aumento da produção de hepcidina, um peptídeo que inibe a absorção intestinal do ferro e a mobilização do ferro do sistema reticuloendotelial, resultando em deficiência ferro absoluta ou funcional, respectivamente, e em anemia.[28,29]

A maioria dos estudos incluídos nesta revisão sistemática que avaliou pacientes com DM com DRC não dialítica ou dialítica verificou que a frutosamina e a AG apresentam maior eficácia do que a HbA1c para o monitoramento do controle glicêmico. Vos e cols. (2012)[21] observaram que a AG (r = 0,54, p < 0,01) e a frutosamina (r = 0,56, p < 0,01) se correlacionaram com a glicemia média nos pacientes com DRC, entretanto a HbA1c não apresentou correlação significativa com a glicemia média nestes pacientes (r = 0,38, p = 0,07). Park e cols. (2009)[23] ainda verificaram que a AG se correlacionou melhor com a média ponderada da glicemia de 3 meses do que a HbA1c em pacientes em HD.

Chujo e cols. (2006)[25] observaram que tanto a HbA1c quanto a AG se correlacionaram com glicemia média nos pacientes pré-dialíticos, dialíticos e sem DRC. Contudo, a inclinação da linha de regressão na análise de variância da HbA1c foi menor para os pacientes pré-dialíticos e dialíticos do que para os pacientes sem DRC, indicando que os níveis de HbA1c foram inferiores ao indicado pela glicemia média

nos pacientes com DRCT. Por outro lado, não houve diferença significativa entre as três inclinações de regressão na análise de variância da AG. Inaba e cols. (2007)[24] também observaram que a inclinação da regressão linear entre HbA1c e glicemia média foi menor nos pacientes em HD do que naqueles sem DRC ($p < 0,001$), enquanto que a inclinação entre AG e glicemia média não diferiu significativamente entre os dois grupos ($p = 0,10$).

Divani e cols. (2021)[10] ainda demonstraram que a AG foi mais precisa do que a HbA1c para detectar tempo no faixa < 50% e tempo acima do alvo > 15% nos pacientes com DM1 ou DM2 em HD, e Martino e cols. (2021) [11] observaram que a AG apresentou maior capacidade preditiva na detecção precoce de glicometabólicos do que a HbA1c. Em pacientes com deficiência de eritropoietina, Konya e cols. (2013)[18] verificaram que os níveis de HbA1c reduziram significativamente após terapia com agente estimulante da eritropoiese, sendo que não houve alteração nos níveis de frutosamina e AG. Inaba e cols. (2007)[24] também demonstraram que a HbA1c foi significativamente menor nos pacientes em HD que recebiam eritropoietina do que naqueles que não recebiam eritropoietina, ao passo que a AG não diferiu significativamente entre os dois grupos.

Hayashi e cols. (2016)[17] e (2023),[18] observaram que a AG e a HbA1c foram igualmente eficazes para o monitoramento do controle glicêmico de pacientes em HD, e Lee e cols. (2013)[19] demonstraram que a frutosamina corrigida pela albumina e a HbA1c foram igualmente eficazes para monitorar o controle glicêmico de pacientes em DP, porém foram mais eficazes do que a AG. A maior eficácia da frutosamina corrigida pela albumina em relação à AG pode ser explicada pelo fato de que os níveis de AG sofrem interferência da perda de albumina na urina, sendo que esta interferência pode ser minimizada ao se dividir os níveis de frutosamina pelos níveis de albumina.[19]

Por outro lado, Zelnick e cols. (2020)[14] verificaram que a AG e a frutosamina foram menos eficientes do que a HbA1c para monitorar o controle glicêmico de pacientes com DM2 e DRC, pois apresentaram maior variabilidade do que a HbA1c e mais fontes de viés, o que pode ser decorrente do fato de que a frutosamina e a AG refletem o controle glicêmico a curto prazo apresentando maior interferência do uso de medicamentos e intervenções médicas recentes do que a HbA1c.[14] Contudo, estes autores observaram que as correlações entre HbA1c, AG e frutosamina com a glicemia média estimada foram semelhantes entre si tanto para pacientes sem DRC ($r = 0,76$; $r = 0,72$; $r = 0,63$; respectivamente) quanto para aqueles com DRC ($r = 0,78$; $r = 0,78$; $r = 0,71$; respectivamente).

A anemia ferropriva é uma das deficiências mais comuns em países em desenvolvimento, afetando em sua maioria mulheres e crianças.[30] A carência de ferro no organismo é decorrente de uma deficiência nutricional e armazenamento insuficiente, perdas excessivas ou utilização inadequada desse oligoelemento.[31] A anemia ferropriva pode resultar em um falso aumento dos níveis de HbA1c, pois a deficiência de ferro no organismo pode levar à glicação terminal da prolina, alterando a estrutura dos eritrócitos, reduzindo sua taxa de renovação, levando estes a permanecerem mais tempo no plasma expostos a se ligar com a glicose. Além disso, a carência de ferro pode induzir a peroxidação e acelerar a glicação, resultando em aumento dos níveis de HbA1c em pacientes com e sem DM que possuem anemia ferropriva.[32]

Ambos os estudos incluídos nesta revisão sistemática que avaliaram pacientes com DM com anemia ferropriva verificaram que a frutosamina e a AG apresentam maior eficácia do que a HbA1c para o monitoramento do controle glicêmico. Mahgoob e Moussa (2020)[13] observaram que a glicemia média se correlacionou com a AG, mas não com a HbA1c em pacientes com anemia ferropriva, e que a AG apresentou maior sensibilidade e especificidade para predição de DM não controlado nos pacientes com anemia ferropriva do que a HbA1c. Konya e cols. (2013)[18] ainda verificaram que em pacientes com anemia ferropriva os níveis de HbA1c diminuíram significativamente após terapia com ferro, enquanto que os níveis de frutosamina e AG não se alteraram.

Portanto, nas situações clínicas em que há alteração na quantidade ou tempo de meia-vida dos eritrócitos, como DRC dialítica ou não dialítica e anemia ferropriva, levando a interpretações errôneas da HbA1c, é necessário o uso de alternativas como a frutosamina e a AG para o monitoramento glicêmico de indivíduos com DM1 ou DM2.

Em mulheres grávidas, ocorrem diversas alterações metabólicas nas primeiras semanas de gestação, sendo a principal delas a resistência à insulina. Essas modificações são atribuídas a diversos fatores humorais de origem materna e placentária que buscam, com isso, aumentar a demanda de nutrientes para o feto.[33] Além disso, ocorre o aumento do volume sanguíneo, resultando em hemodiluição e em uma anemia fisiológica, levando a uma falsa redução dos níveis de HbA1c.[2,3] Devido ao aumento da hematopoiese e da volemia, ocorre uma diluição da glicose no sangue, diminuindo os níveis de glicose em jejum. Diante destas alterações nos

níveis glicêmicos e de HbA1c ao longo da gestação, e como ainda não foram estabelecidos valores de referência dos níveis de HbA1c para cada trimestre gestacional, a HbA1c apresenta-se limitada para monitoramento do controle glicêmico durante a gestação.[34]

Em gestantes com diabetes pré-gestacional, Toft e cols. (2020)[9] observaram que a AG foi mais precisa do que a HbA1c para detectar tempo na faixa < 70% e tempo acima do alvo > 25%. Contudo, Fujimoto e cols. (2016)[16] verificaram que a frutosamina apresentou menor correlação com a frequência de hiper e hipoglicemias do que a HbA1c em gestantes com DM1, DM2 ou DMG ou *overt* diabetes.

Diante das limitações do uso da HbA1c para monitoramento glicêmico durante a gestação, a Sociedade Brasileira de Diabetes (2023)[34] recomenda que as gestantes realizem o automonitoramento glicêmico até o parto. As gestantes com DM pré-gestacional devem medir a glicemia capilar antes e uma hora após as três refeições principais e ao deitar-se. As gestantes com DMG em tratamento não farmacológico devem realizar as medições em jejum e 1 hora após as refeições principais e aquelas em tratamento farmacológico devem medir a glicemia antes e 1 hora após as refeições principais. Tais medidas visam monitorar a glicemia, evitando eventos de hipoglicemia graves, além de avaliar a eficácia e a adesão da terapia, o que não pode ser avaliado adequadamente pela HbA1c, pois esta fornece dados retrospectivos das médias glicêmicas, porém não avaliando as variabilidades da glicemia ao longo do dia.[34]

Em relação aos métodos utilizados para avaliação do monitoramento glicêmico, a maioria dos estudos [8-10,12-22,25,26] incluídos nesta revisão sistemática utilizou o MCG ou o automonitoramento da glicemia capilar, sendo que estes consistem nos melhores métodos para avaliação do controle glicêmico e das variações glicêmicas em pacientes com DM.[34] Apenas 3 estudos [11,23,24] não utilizaram estes métodos para avaliar o monitoramento glicêmico. No entanto, todos os 3 estudos avaliaram a glicemia dos pacientes em pelo menos três momentos diferentes durante no mínimo 2 meses.

Com relação ao método utilizado para dosagem de HbA1c, a maioria dos estudos empregou cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) ou imunoturbidimetria, os quais consistem em métodos padronizados e recomendados para a dosagem da HbA1c.[35] Para dosagem da AG foram utilizados os métodos enzimático, imunoturbidimétrico, colorimétrico, ELISA e cromatografia líquida, e os métodos enzimático e colorimétrico foram empregados para dosagem da frutosamina, os quais consistem em métodos precisos e adequados para realização destas dosagens.[4]

Os artigos incluídos nesta revisão sistemática apresentaram grande diversidade com relação às características clínicas dos pacientes. Enquanto alguns incluíram pacientes com DM1 ou DM2 que não apresentavam condições clínicas que interferem na dosagem da HbA1c, outros incluíram pacientes com DM que apresentavam condições clínicas que podem interferir no exame de HbA1c, como DRC dialítica ou não dialítica, anemia ferropriva e gestação. Além disso, houve grande variação entre os estudos com relação à faixa etária dos pacientes, ao método utilizado para o monitoramento da glicemia e à metodologia utilizada para análise estatística dos resultados. A avaliação da qualidade dos artigos incluídos na revisão sistemática ainda demonstrou que todos os estudos apresentaram alto risco viés para os domínios teste índice e fluxo e temporização e um alto risco de aplicabilidade para o domínio padrão de referência, pois os pontos de corte da frutosamina e da AG não foram pré-definidos, o padrão de referência diferiu entre os estudos e ainda foi interpretado utilizando diferentes pontos de corte. Estas adversidades consistem em limitações do presente trabalho, as quais impossibilitaram a realização de meta-análises.

É importante ressaltar que a ferramenta QUADAS-2[7] foi desenvolvida para avaliar o risco de viés de estudos de acurácia de teste de diagnóstico, e os estudos incluídos nesta revisão sistemática possuem como objetivo avaliar a eficácia dos exames AG e frutosamina para o monitoramento do controle glicêmico de pacientes previamente diagnosticados com DM. Na ausência de uma ferramenta específica para avaliação da qualidade de estudos que se propõem à avaliação do monitoramento do controle glicêmico, optamos por utilizar a ferramenta QUADAS-2, apesar de suas limitações para esta finalidade, o que pode ter resultado em alto risco de viés para alguns tópicos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A frutosamina e a AG apresentam eficácia semelhante à HbA1c para o monitoramento do controle glicêmico de pacientes com DM1 ou DM2 que não apresentam condições clínicas que interferem na dosagem da HbA1c. Recomenda-se que a HbA1c seja utilizada para o monitoramento do controle glicêmico a longo prazo destes pacientes, seguindo as diretrizes nacionais e internacionais, e que os exames de frutosamina e AG sejam empregados nas situações em que é necessária a avaliação do controle glicêmico a curto prazo.

Por outro lado, a frutosamina e a AG apresentam eficácia superior à HbA1c para o monitoramento do controle glicêmico de pacientes com DM1 ou DM2 que apresentam condições clínicas em que há alteração na quantidade ou tempo de meia-vida das hemácias, como DRC dialítica ou não dialítica e anemia ferropriva. Nestas situações, recomenda-se o emprego dos exames frutosamina ou AG para o monitoramento glicêmico.

REFERÊNCIAS

1. Pititio B, Dias M, Moura F, Lamounier R, Calliari S, Bertoluci M. Metas no tratamento do diabetes. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022). doi: 10.29327/557753.2022-3.
2. Posicionamento Oficial SBD, SBPC-ML, SBEM e FENAD. 2017/2018. Atualização sobre Hemoglobina Glicada (A1C) para Avaliação do Controle Glicêmico e para o Diagnóstico do Diabetes: Aspectos Clínicos e Laboratoriais. 2018.
3. Sumita NM. Interferences and methodological limitations with glycated hemoglobin measurements (A1C). Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial. 2012; 48(5):1-2. Doi: 10.1590/S1676-24442012000500001
4. Danese E, Montagnana M, Nouvenne A, Giuseppe L. Advantages and Pitfalls of Fructosamine and Glycated Albumin in the Diagnosis and Treatment of Diabetes. Journal of Diabetes Science and Technology. 2015; 9(2):1-8. doi: 10.1177/1932296814567227
5. Page MJ, Mcknzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffman TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021, 372:71. doi: 10.1136/bmj.n71
6. Mcinnes MDF, Moher D, Thombs BD, Mcgrath TA, Bossuyt PM, The Prisma-DTA Group, et al. Preferred reporting items for a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies: the PRISMA-DTA statement. JAMA. 2018, 319(4):388-396. doi: 10.1001/jama.2017.19163
7. Whiting PF, Rutjes AW, Westwwod ME, Mallett S, Geeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Annals of Internal Medicine. 2011, 155(8):529-536. doi: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009
8. Hayashi A, Shimizu N, Suzuki A, Fujishima R, Maratoba K, Moriguchi I. Novel clinical associations between time in range and microangiopathies in people with type 2 diabetes mellitus on hemodialysis. Journal of Diabetes and its Complications. 2023; 37(5):1-4. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2023.108470
9. Toft J, Dalen I, Skadberg O, Goransson L, Okaland D, Bleskestad I. Glycated albumin and continuous glucose monitoring metrics across pregnancy in women with pre-gestational diabetes. Endocrinology, Diabetes & Metabolism. 2022; 19; 5:1-4. doi: 10.1002/edm2.376
10. Divani M, Georgianos P, Didangelos T, Liakopoulos V, Makedou K, Lijadis F, et al. Assessment of Hyperglycemia, Hypoglycemia and Inter-Day Glucose Variability Using Continuous Glucose Monitoring among Diabetic Patients on Chronic Hemodialysis. Revista de Medicina clínica. 2021; 1-12. doi: 10.3390/jcm10184116
11. Martino F, Vitillo M, Pieri M, Marrone J, Gangeri F, Ansali F, et al. Biomarkers of Glyco-Metabolic Control in Hemodialysis Patients: Glycated Hemoglobin vs. Glycated Albumin. Revista de Medicina Kaunas. 2020; 677-687. doi: 10.3390/medicina57070712
12. Desouza C, Holcomb R, Rosenstock J, Frias J, Hsia S, Klein E. Results of a Study Comparing Glycated Albumin to Other Glycemic Indices. Journal of clinical endocrinology & Metabolism. 2019; 1-12. doi: 10.1210/clinem/dgz087
13. Mahgoob M, Maussa M. Glycated albumin versus HbA1c as indicators of glycemic control in type I diabetic children with iron deficiency anemia. Official Journal of the Japanese Society of Pediatric Endocrinology. 2020;1-9. doi: 10.1297/cpe.29.151
14. Zelnick L, Batacchi Z, Ahmad I, Dighe A, Litte R, Trence D, et al., Continuous Glucose Monitoring and Use of Alternative Markers To Assess Glycemia in Chronic Kidney Disease. Diabetes Care. 2020; 1-9. doi: 10.2337/dc20-0915
15. Chan C, Pyle L, Kelsey M, Newnes L, Baugartner A, Zeitler P, Nadeau K. Alternate glycemic markers reflect glycemic variability in continuous glucose monitoring in youth with prediabetes and type 2 diabetes. Pediatric Diabetes. 2017; 1-11. doi: 10.1111/pedi.12475
16. Fujimoto C, Costa R, Zeccara T, Paganotti C, Francisco R. Correlation of the Levels of Fructosamine and Glycated Hemoglobin with the Blood Glucose Profile in Pregnant Women with Diabetes Mellitus. Revista da Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia 2016; 1-7. doi: 10.1055/s-0035-1570108
17. Hayashi A, Takano K, Masaki T, Yoshino S, Ogawa A, Schiri M. Distinct biomarker roles for HbA1c and glycated albumin in patients with type 2 diabetes on hemodialysis. Jornal de Diabetes e Suas Complicações 2016; 30:1-10. doi:10.1016/j.jdiacomp.2016.08.015
18. Konya J, Cooke Jm, Lewis N, Bhandari S, Atkin Sl, Kilpatrick ES. Use of complementary markers in assessing glycaemic control in people with diabetic kidney disease undergoing iron or erythropoietin treatment: Diabetic medicine: a journal of the british Diabetic association. Diabetic Medicine. 2013;1-8. doi: 10.1111/dme.12249
19. Lee S, Che Y, Tsai I, Yen C, Chueh S, Chueh S, Chueh S, Chuang H, et al. Glycosylated hemoglobin and albumin-corrected fructosamine are good indicators for glycemic control in peritoneal dialysis patients. Plos One. 2013; 1-10. doi: 10.1371/journal.pone.0057762
20. Tsutsumi C, Imagawa A, Onishi M, Sano H, Nakagawa S, Mishiba Y. Glycated albumin as a useful clinical biomarker for glycemic variability in type 1 diabetes assessed by continuous glucose monitoring. Diabetology International. 2013; 1-8 doi: 10.1007/s13340-013-0142-y
21. Vos F, Schhollum J, Coulter C, Manning P, Dufful S, Waerlk R. Assessment of markers of glycaemic control in diabetic patients with chronic kidney disease using continuous glucose monitoring. Nephorology homepage. 2012; 17:1-11. doi: 10.1111/j.1440-1797.2011.01517.x
22. Sakuma N, Omura M, Oda E, Saito T. Converse contributions of fasting and postprandial glucose to HbA1c and glycated albumin. Biabetology International. 2011; 2:162-171 doi: 10.1007/s13340-011-0036-9
23. Park H, Kim Y, Lee J, Kim Y, Shin S. Performance characteristics of glycated albumin and its clinical usefulness in diabetic patients on hemodialysis. The Koren Journal of Laboratory Medicine. 2009; 2:1-12. doi: 10.3343/kjlm.2009.29.5.406
24. Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, Yamada S, Imanishi Y, Tabata T. Glycated albumin is a better glycemic indicator than glycated hemoglobin values in hemodialysis patients with diabetes: effect of anemia and erythropoietin injection. Journal of the American Society of Nephrology. 2007; 2:1-6. doi: 10.1681/ASN.2006070772
25. Chujo K, Shima K, Tada H, Oohashi T, Minaluchi J, Kawashima S. Indicators for blood glucose control in diabetics with end-stage chronic renal disease: GHb vs. glycated albumin (GA). Journal of Medical Investigation. 2006; 53:223-228. doi: 10.2152/jmi.53.223

26. Cefalu WT, MD, Kale L, Prather BS, Willian A, Trudyt B, Pakerp RN. Clinical evaluation of serum fructosamine in monitoring elderly diabetic outpatients. Jornal da Sociedade Americana de Geriatria. 1989; 37(9):1-10. doi: 10.1111/j.1532-5415.1989.tb02262.x
27. Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes – Update 2/2023 Aprovado pelo Comitê Central – doi: 10.29327/5238993 / ISBN: 978-85-5722-906-8
28. Mazzaferro GS, Lunardelli A. Frutosamina como principal parâmetro glicêmico do paciente diabético em hemodiálise. CIÊNCIA & SAÚDE [Internet]. 2016 . doi: 10.15448/1983-652X.2016.2.22734.
29. Abensur H. Deficiência de ferro na doença renal crônica: Iron deficiency in chronic kidney disease. Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia e Terapia Celular 2010. doi: https://doi.org/10.1590/S1516-84842010005000047.
30. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, Anemia. Biblioteca virtual em Ministério da Saúde. 2004.
31. SANTOS AT, MARCIEL MAS, BARTOLI S. Anemia e suas implicações na interpretação dos níveis de hemoglobina glicada em idosos institucionalizados. Brazilian Journal of Development 2019. doi: 10.34117/bjdv7n5-128.
32. GOU W, ZHOU Q, JIA Y, XU J. Increased Levels of Glycated Hemoglobin A1c and Iron Deficiency Anemia: A Review. Medical Science Monitor 2019; 25:8371-8378. doi: 10.12659/MSM.916719.
33. Golbert A, Campos MAA. Type 1 diabetes mellitus and pregnancy. SciELO - Scientific Electronic Library 2008. doi: https://doi.org/10.1590/S0004-27302008000200018.
34. Zajdenverg L, Façanha C, Dualib P, Goldbert A, Negrato C, Bertoluci M. Planejamento, metas e monitorização do diabetes durante a gestação. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2023). doi: 10.29327/557753.2022-12, ISBN: 978-85-5722-906-8.
35. Panarroto D, Toles AMM, Toss AR. Survey on methods of analysis of glicated hemoglobin used by laboratories from Serra Gaúcha. Scientia Medica. 2005 Sep 01 ;25(3):137-140.