

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v7i1.4393

Hemoglobina glicosilada en población diabética en periodo de pandemia covid-19 en un centro de atención primaria

Daniel Riveros

dan.riv2@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-5302-352X>

Universidad Católica del Maule, Talca, Chile

Alex Ortiz-Cabezas

alex.ortizcabezas@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-6896-6982>

Universidad Católica del Maule, Talca, Chile

Jaume Canela-Soler

jcanela@ub.edu

<https://orcid.org/0000-0002-3280-6899>

Hospital Clinic, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

Antonio Monleón-Getino

amonleong@ub.edu

<https://orcid.org/0000-0001-8214-3205>

Departamento de Genética, Microbiología y Estadística,
Facultad de Biología. Universidad de Barcelona, Barcelona, España

Nicolas Ayala-Aldana

nayalaaldana@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-3530-6734>

Departamento de Genética, Microbiología y Estadística,
Facultad de Biología. Universidad de Barcelona, Barcelona, España

Correspondencia: dan.riv2@gmail.com

Artículo recibido 06 diciembre 2022 Aceptado para publicación: 06 enero 2023

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

Todo el contenido de **Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar**, publicados en este sitio están disponibles bajo

Licencia [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) 

Cómo citar: Riveros, D., Ortiz-Cabezas, A., Canela-Soler, J., Monleón-Getino, A., & Ayala-Aldana, N. (2023). Hemoglobina glicosilada en población diabética en periodo de pandemia covid-19 en un centro de atención primaria. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 7(1), 281-295. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v7i1.4393

RESUMEN

Introducción. La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica que afecta todas las aristas de la vida individual y familiar de la persona que la padece. La pandemia causada por el virus de SARS-COV-2 ha generado un problema relevante a nivel del sistema de salud, provocando una sobrecarga importante y una complejización de los servicios para atender la infección. Lo anterior, ha llevado a que muchas personas pierdan sus controles crónicos y no puedan cuidarse de manera adecuada. **Métodos.** La prueba de Wilcoxon se utilizó para comparar grupos de pacientes y variables continuas. Se aplicó un modelo de regresión lineal para estudiar la asociación entre la glicemia y la hemoglobina glicosilada. Se consideró un valor $p < 0.05$ para aceptar la hipótesis alternativa de las pruebas estadísticas. **Resultados.** Se encontraron diferencias significativas entre población con niveles inferiores a 9% de hemoglobina glicosilada y niveles superiores o iguales a 9% en variables como glicemia, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos. En el modelo de regresión lineal se reportó R^2 (0.61) y β_1 (0.22) entre la glicemia y la hemoglobina glicosilada con significancia estadística en todos los niveles (valor $p < 0.05$). **Conclusiones.** Un mal ajuste de los niveles de HBA1C en población con DM2 podría generar una serie de comorbilidades como dislipidemias, hipertensión, enfermedad cardiovascular o infarto agudo al miocardio producto de la glucotoxicidad y lipotoxicidad.

Palabras clave: diabetes; HBA1C; covid-19; dislipidemias; regresión lineal.

Glycosylated haemoglobin in a diabetic population during covid-19 pandemic-period at primary care centre

ABSTRACT

Introduction. Type 2 diabetes mellitus (DM2) is a metabolic disease that affects all aspects of the individual and family life of the person who suffers from it. The pandemic caused by the SARS-COV-2 virus has triggered a relevant problem at the level of the health system, causing a significant overload and a new multi-complexity in the patient treatment. The foregoing problem has led many people to lose the doctor visits and worsen their self-care in health. **Methods.** The Wilcoxon test was performed to compare groups of patients and the continuous variables. A simpler linear regression model was applied to study the association between glycemia and glycosylated haemoglobin. A p-value <0.05 was considered to accept the alternative hypothesis for the statistical tests. **Results.** Significant differences were founded between the population with glycosylated haemoglobin levels less than 9% and a level greater than or equal to 9% in variables such as glycemia, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, and triglycerides. In the linear regression model, R^2 (0.61) and β_1 (0.22) were obtained between glycemia and glycosylated haemoglobin with statistical significance at all levels (p-value <0.05). **Conclusions.** A poor adjustment of HBA1C levels. in the population with DM2, could generate a series of comorbidities such as dyslipidaemia, hypertension, cardiovascular disease, or acute myocardial infarction because of glucotoxicity and lipotoxicity.

Keywords: diabetes; HBA1C; covid-19; dyslipidemias; linear regression.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica no transmisible (ECNT) con un importante impacto socioeconómico debido a su alta prevalencia, impacto de las complicaciones asociadas y alta mortalidad (Galicía-García et al., 2020). Factores de riesgo como dislipidemias, tabaquismo y obesidad favorecen el desarrollo de la enfermedad. Chile tiene la sexta prevalencia más alta de diabetes en adultos entre los países de la OCDE, alrededor del 10% de los adultos chilenos son diabéticos y la prevalencia de DM2 aumenta a 30% en la población mayor. Teniendo en cuenta factores sociodemográficos, en Chile las personas con menor ingreso tienen peores resultados en su control y mayor dificultad de acceso a sus centros sanitarios (Crespo et al., 2020).

Los elevados costos asociados a la enfermedad y su impacto en la calidad de vida de los pacientes son actualmente el objetivo de muchos planes de salud y estrategias gubernamentales. Los beneficios del control adecuado de la DM2 y los factores de riesgo cardiovascular relacionados, especialmente la presión arterial, los lípidos y hemoglobina glicosilada, están ampliamente aceptados. Además, se ha relacionado la presencia de DM2 con otras comorbilidades como hipertensión, enfermedad renal crónica y dislipidemias que podrían empeorar el pronóstico del paciente e incluso alcanzar pobres niveles de compensación metabólica, teniendo complicaciones tempranas como falla renal, retinopatía y pie diabético (Nowakowska et al., 2019). Además, el control de la hiperglucemia y los factores de riesgo cardiovascular asociados en pacientes con DM2 puede reducir las complicaciones relacionadas con la diabetes.

La prueba de hemoglobina glicosilada (HBA1C) es un importante predictor de riesgo cardiovascular en la población diabética (Lind et al., 2009). Altos niveles de HBA1C se han asociado con altas concentraciones de glucosa, colesterol total y colesterol LDL en sangre. Comprender los ajustes de HBA1C en la población bajo control ofrece una serie de beneficios en la atención primaria (Call et al., 2022). Por otro lado, la pandemia causada por el SARS-CoV-2 ha generado una serie de problemas en el sistema de salud y en el control metabólico de la población con enfermedades crónicas no transmisibles.

Las restricciones de movilidad en la población y las cuarentenas tuvieron como efecto la pérdida de la continuidad de la atención del paciente en la atención primaria, aumento del sedentarismo, pérdida de actividad, aumento en la prevalencia de enfermedades de

salud mental y descompensación metabólica (Seidu et al., 2022). Ante este escenario, el control y manejo adecuado del paciente con DM2 es complejo.

El objetivo del presente estudio es describir en el contexto de la pandemia, parámetros de laboratorio asociados a patología cardiovascular y su relación con el valor de la prueba HBA1C de los pacientes diabéticos del Centro de Salud Familiar (CESFAM) Las Américas, en la ciudad de Talca (Chile).

METODOLOGÍA

Área de estudio

Estudio de tipo observacional, descriptivo de pacientes diabéticos tipo 2 del “Programa de Salud Cardiovascular en el CESFA las Américas de la ciudad de Talca (Chile)”, inscritos y que se controlaron en el año 2020. Se evaluó el impacto de la pandemia COVID-19 en el control de los pacientes diabéticos tipo 2. Además, se evalúa el comportamiento de algunas variables individuales y clínicas como sexo biológico, edad, hipertensión, tabaquismo, sedentarismo, infarto agudo al miocardio (IAM), enfermedad renal crónica (ERC) y uso de insulina terapéutica. Las variables de laboratorio clínico estudiadas fueron el porcentaje de HBA1C, glicemia (mg/dL), colesterol total (mg/dL), colesterol LDL (mg/dL), colesterol HDL (mg/dL), triglicéridos (mg/dL). Se estimó una muestra aleatoria representativa del universo de 2.076 pacientes atendidos en el CESFAM: Error de estimación 3% y Nivel de confianza (Z) 95% (1,96). Como resultado, se analizó una muestra de 278 pacientes.

Análisis estadístico

La prueba chi-cuadrado se utilizó para comparar y estudiar la asociación entre las variables categóricas. Los análisis de distribución de muestras con la prueba de prueba de Shapiro-Wilk revelan que cada variable tiene una distribución no normal (valor $p < 0.05$). La prueba de Wilcoxon se utilizó para comparar grupos de hemoglobina glicosilada con variables continuas.

Se ha seleccionado el perfil lipídico y la glicemia. El análisis de regresión lineal simple se utilizó para estudiar la relación entre glicemia y hemoglobina glicosilada en la población diabética de la muestra. Se considera la siguiente ecuación:

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 X_{i1} + \varepsilon_i$$

Donde β_0 es el punto de intercepción, β_1 representa el coeficiente o pendiente del modelo y $\varepsilon_i \sim N(0, \sigma)$ es la distribución de los errores; tiene media cero y captura la variabilidad residual. Se modeló el comportamiento analítico de la población diabética de estudio entre su glicemia basal en ayuno (mg/dL) y la hemoglobina glicosilada (%). El coeficiente de determinación (R^2) se utilizó para medir la asociación entre las variables analíticas. El cálculo del coeficiente de determinación viene dado por:

$$R^2 = 1 - \frac{\Sigma(y_i - \hat{y}_i)^2}{\Sigma(y_i - \bar{y})^2}$$

Donde $\Sigma(y_i - \hat{y}_i)^2$ representa la suma residual de los errores y $\Sigma(y_i - \bar{y})^2$ representa la suma total de los errores al cuadrado. R^2 con valores cercanos a "1.0" significa que la variación de la variable predictora puede ser explicada en gran medida a la variable predictiva o independiente. R^2 con valores cercanos a "0.0" significa que la variación de la variable predictora puede ser explicada débilmente por la variable predictiva o independiente. Para todos los análisis estadísticos se consideró un valor $p < 0.05$ para rechazar la hipótesis nula. Los análisis estadísticos se realizaron en el software R-Studio (V 4.0.2). Se ha utilizado el paquete "ggplot2" y "dplyr" para la visualización de resultados gráficos.

RESULTADOS

La descripción de las características demográficas y comorbilidades se observan en la tabla 1. La población de sexo femenino (68.9%), con edad de 55 años y más (78.4%). La población diabética estudiada tiene enfermedad renal crónica (78.7%) hipertensión (75.8%) y tabaquismo (61.6%) como factores de riesgo principales y con diferencias significativas. Se registró que el 9.7% de la población tuvo un infarto agudo al miocardio y un 49.3% eran usuarios con indicación terapéutica de insulina. Sobre el control de HBA1C, el 71.2% tuvo un control de hemoglobina glicosilada menor a 9%.

Tabla 1. Descripción de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del centro de atención primaria.

Característica	Variable	n	%	Valor p*
Sexo	Mujer	186	68,9	<0.05
	Hombre	92	33,1	
Edad	20-44	21	7,6	<0.05
	45-54	39	14,0	
	55-64	109	39,2	
	>64	109	39,2	
Hipertensión	Si	207	75,8	<0.05
	No	66	24,2	
Tabaquismo	Si	104	38.4	<0.05
	No	167	61.6	
Sedentarismo	Si	84	31.0	<0.05
	No	187	69.0	
IAM	Si	26	9.7	<0.05
	No	243	90.3	
ERC	Si	211	78.7	<0.05
	No	57	21.3	
Insulina	Si	132	49.3	0.807
	No	136	50.7	
Control HBA1C	< 9%	153	71.2	<0.05
	>= 9%	62	28.8	

*Prueba de Chi-cuadrado para comparación de grupos. IAM: Infarto Agudo al Miocardio, ERC: Enfermedad Renal Crónica.

Se ha ajustado el estudio de la población por niveles plasmáticos de hemoglobina glicosilada (%) (tabla 2). Se ha agrupado a la población de estudio por niveles inferiores a 9% y con niveles iguales o superiores a 9%. Se encontraron asociaciones entre los grupos de hemoglobina glicosilada con patologías como tabaquismo, infarto agudo al miocardio, enfermedad renal crónica y uso terapéutico de insulina (valor p <0.05).

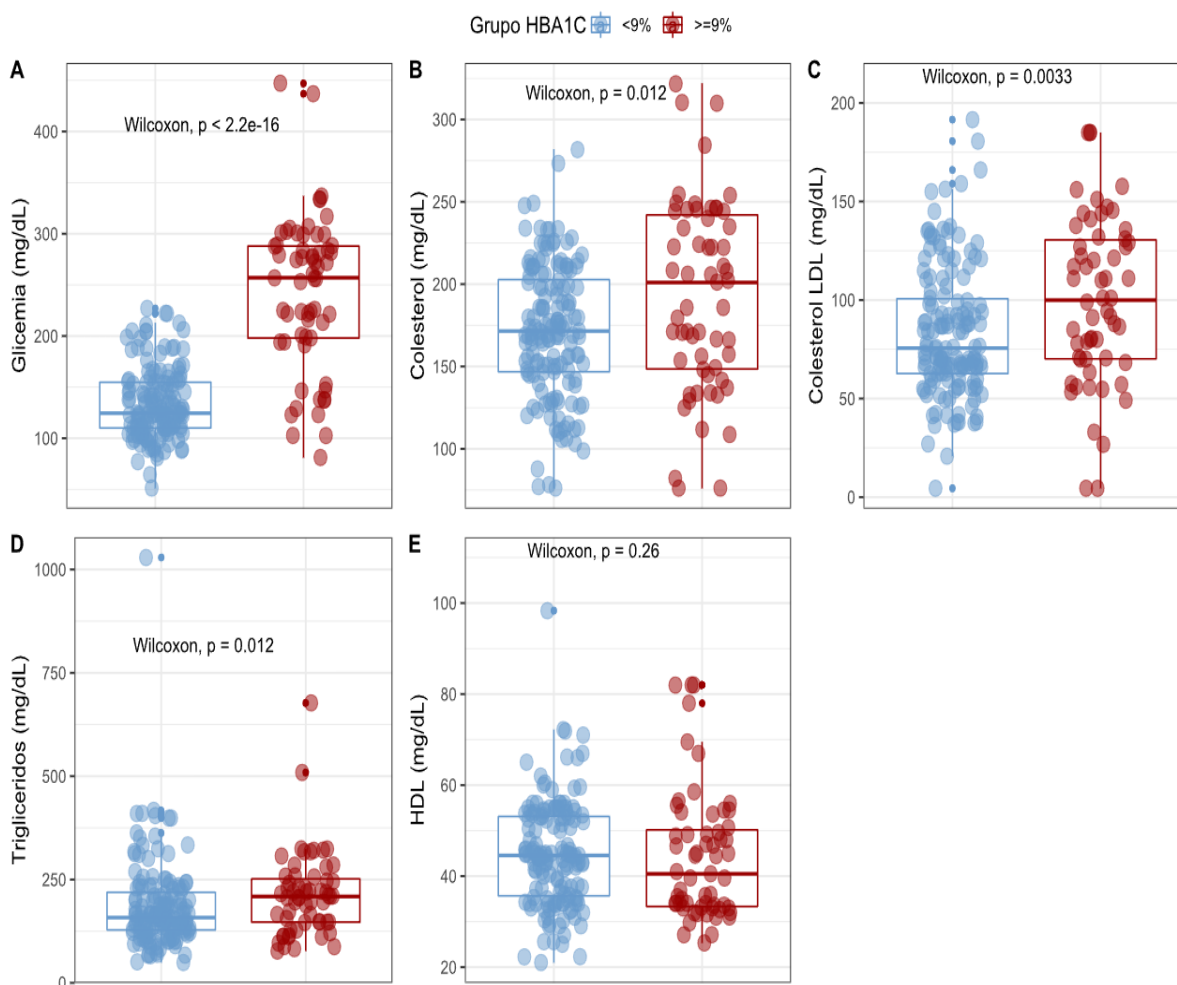
Tabla 2. Análisis de la población diabética ajustado por niveles de HBA1C < 9% o HBA1C ≥ 9%.

Característica	Variable	HBA1C <9%		HBA1C ≥9%		Valor p*
		n	%	n	%	
Sexo	Mujer	105	72.4	40	27.0	0.67
	Hombre	48	68.6	32	31.4	
Edad	20-44	9	64.3	5	35.7	0.65
	45-54	23	67.6	11	32.4	
	55-64	58	68.0	26	31.0	
	>64	63	75.9	20	24.1	
Hipertensión	Si	112	70.0	48	30.0	0.63
	No	41	74.5	14	25.5	
Tabaquismo	Si	49	60.5	32	39.5	<0.05
	No	104	77.6	30	22.4	
Sedentarismo	Si	47	71.2	19	28.8	1.00
	No	105	70.9	43	29.1	
IAM	Si	9	45.5	11	55.0	<0.05
	No	144	74.2	50	25.8	
ERC	Si	122	71.3	49	28.7	<0.05
	No	28	68.3	13	31.7	
Insulina	Si	63	55.3	51	44.7	<0.05
	No	90	89.1	11	10.9	

*Prueba de Chi-cuadrado para comparación de grupos. IAM: Infarto Agudo al Miocardio, ERC: Enfermedad Renal Crónica.

Los análisis de variables continuas por grupo HBA1C está representada en la figura 1. Se analizó la glicemia, colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos y colesterol HDL. Se obtuvieron diferencias significativas para glicemia, colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos entre los grupos con nivel de HBA1C < 9% y el grupo con HBA1C ≥ 9% (valor p < 0.05). El análisis de colesterol HDL no tuvo diferencias significativas intergrupo (valor p = 0.26).

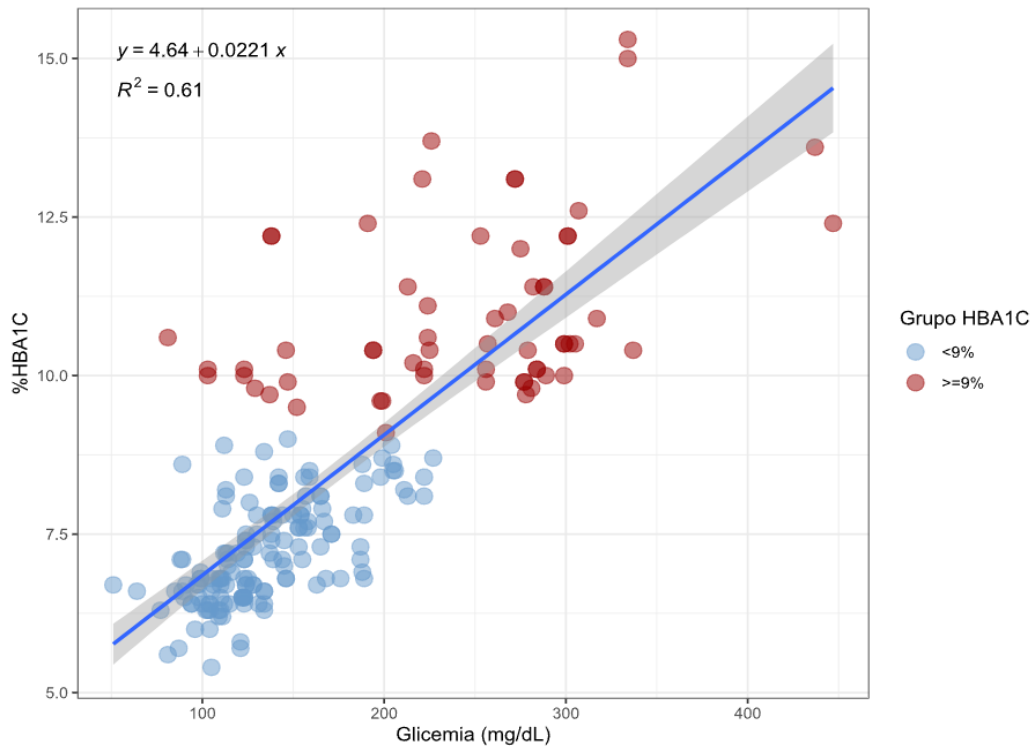
Figura 1. Análisis glicemia y perfil lipídico en población diabética ajustado por niveles de HBA1C < 9% o HBA1C ≥ 9%.



Prueba de Wilcoxon para análisis intergrupo según analito en sangre.

El modelo de regresión lineal simple entre glicemia y hemoglobina glicosilada está representado en la figura 2. La ecuación de la recta está representada por “ $\hat{y} = 4.64 + 0.0221x$ ”. Por cada unidad de miligramos por decilitro que aumenta en la concentración de glicemia, la hemoglobina glicosilada aumenta 0.022%. En el modelo de regresión lineal, la glicemia (variable predictora) tiene la capacidad de explicar 0.61 la variación de la hemoglobina glicosilada (variable dependiente). El valor p fue menor a 0.05 para el punto de intersección, la pendiente y el R^2 .

Figura 2. Regresión lineal simple entre la concentración de glicemia (mg/dL) y hemoglobina glicosilada (%) de la población diabética.



Modelo de regresión lineal simple para glicemia (mg/dL) y hemoglobina glicosilada (% HBA1C). Se obtienen los resultados de la ecuación de la recta: Pendiente ($\beta_1 = 0.22$; valor-p: <0.05) e intercepción ($\beta_0 = 4,64$; valor-p: <0.05).

DISCUSIÓN.

La asociación de DM2 y ECNT es bien conocida y esta relación ha sido muy discutida en las últimas décadas. Se ha demostrado que tanto el perfil de lípidos como la DM2 son importantes predictores de trastornos metabólicos, que incluyen dislipidemia, hipertensión, IAM e hiperinsulinemia (Martín-Timón et al., 2014). Cerca del 80% de la población con DM2 tiene 55 años o más. Al igual que otros estudios, la DM2 es una enfermedad altamente prevalente en población mayor (Benoit et al., 2019; Cheng et al., 2013; Saeedi et al., 2019). Factores de riesgo como comorbilidades, dieta alta en grasas saturadas y obesidad podrían afectar la aparición de la enfermedad a lo largo del tiempo. En nuestra población de estudio, los pacientes presentan una alta carga de comorbilidades que podrían empeorar la evolución del paciente. Hipertensión (75.8%) y ERC (78.7%) fueron las comorbilidades más frecuentes en la población diabética ajustada por condición.

Los altos niveles de glicemia en suero podrían generar daño glomerular y una acelerada tasa de glicosilación de proteínas relacionadas con el daño endotelial de los vasos sanguíneos (Nayak et al., 2011). Otros estudios han encontrado asociación de variables como hiperglicemia, hiperlipidemia e hipertrigliceridemia con niveles de hemoglobina glicosilada elevada (Ahmad Khan, 2007; Begum et al., 2019; Brockmeyer et al., 2022; Buková et al., 2020). Se ha demostrado que tanto la alteración del perfil lipídico como la hiperglicemia son importantes predictores de trastornos metabólicos, que incluyen dislipidemia, enfermedad cardiovascular e hiperinsulinemia (“Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III).,” 2001). En nuestro caso, los pacientes con un pobre control de hemoglobina glicosilada tenían mayores niveles séricos de lípidos y glicemia en comparación con aquellos que tenían valores de HBA1C menor a 9%. No observamos diferencias significativas entre grupos con niveles de HBA1C y la concentración de colesterol HDL. Otros estudios han descrito una asociación negativa entre estas dos variables (Andersen et al., 1983; Erciyas et al., 2004).

La hemoglobina glicosilada es una prueba estandarizada para el control glucémico del paciente diabético (Ketema & Kibret, 2015). Varios estudios han demostrado que una HBA1C de hasta el 7,0 % puede reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares (Kishore et al., 2012). Mejorar el control glucémico puede reducir sustancialmente el riesgo de eventos cardiovasculares. Se ha proyectado que una disminución del valor de HbA1c en un 0,2 % podría reducir la mortalidad en un 10 %. Además, se ha medido que un aumento del 1 % en la concentración de HBA1C se asoció con un aumento de alrededor del 30 % en la mortalidad por todas las causas y un aumento del 40 % en la mortalidad por enfermedades cardiovasculares o isquémicas entre las personas con diabetes (Khaw et al., 2001).

Respecto a la asociación positiva entre HBA1C y glicemia ($R^2=0.61$; $\beta_1=0.22$), otros estudios también han demostrado una asociación positiva entre ambas variables con un valores de R^2 similares (Botana López et al., 2012; L. Feng et al., 2018; Khan et al., 2007). La relación entre HBA1C y glicemia es compleja, muchos estudios han demostrado que HBA1C es un índice de glucosa en sangre durante las semanas o meses anteriores, siendo los eritrocitos jóvenes quienes más aportan al valor porcentual. Además, la linealidad de

la prueba puede estar afectada por los niveles de albumina en la población, presencia o no de anemia y alteraciones congénitas de la hemoglobina . La albumina sérica podría disminuir los niveles de glicemia en la hemoglobina o generar cambios en su estequiometria (X. Feng et al., 2021).

CONCLUSIONES.

La DM2 es una patología de alta prevalencia en la población nacional y mundial. HBA1C es un indicador pronostico del riesgo cardiovascular de los pacientes con DM2 para tener complicaciones como hipertensión, enfermedad renal crónica, pie diabético y ACV. En nuestro estudio se observó una alta comorbilidad en la población para HTA y ERC. Se observó asociación entre niveles de HBA1C mayores a 9% y alta concentración de glicemia, colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos. Además, el modelo de regresión lineal para HBA1C mostro un R^2 de 0.63, lo cual representa una asociación importante entre ambas variables. Un buen control de HBA1c podría prevenir comorbilidades asociadas a la glucotoxicidad y lipotoxicidad en órganos diana como riñones, páncreas, sistema nervioso u otros.

LISTA DE REFERENCIAS.

- Ahmad Khan, H. (2007). Clinical significance of HbA1c as a marker of circulating lipids in male and female type 2 diabetic patients. *Acta Diabetologica*, 44(4), 193–200. <https://doi.org/10.1007/s00592-007-0003-x>
- Andersen, G. E., Christiansen, J. S., Mortensen, H. B., Christiansen, K. M., Pedersen-Bjergaard, L., Kastrup, K. W., & Vestermark, S. (1983). Serum lipids and lipoproteins in 157 insulin dependent diabetic children and adolescents in relation to metabolic regulation, obesity and genetic hyperlipoproteinemia. *Acta Paediatrica Scandinavica*, 72(3), 361–365. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1983.tb09729.x>
- Begum, A., Irfan, S. R., Hoque, M. R., Habib, S. H., Parvin, S., Malek, R., Akhter, S., Sattar, S., & Sarkar, S. (2019). Relationship between HbA1c and Lipid Profile Seen in Bangladeshi Type 2 Diabetes Mellitus Patients Attending BIRDEM Hospital: A Cross-Sectional Study. *Mymensingh Medical Journal : MMJ*, 28(1), 91–95.
- Benoit, S. R., Hora, I., Albright, A. L., & Gregg, E. W. (2019). New directions in incidence and prevalence of diagnosed diabetes in the USA. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 7(1), e000657. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000657>

- Botana López, M. A., López Ratón, M., Tomé, M. A., Fernández Mariño, A., Mato Mato, J. A., Rego Iraeta, A., Pérez Fernández, R., & Cadarso Suárez, C. (2012). Relationship between glycated hemoglobin and glucose concentrations in the adult Galician population: selection of optimal glycated hemoglobin cut-off points as a diagnostic tool of diabetes mellitus. *Endocrinología y Nutrición*, 59(8), 496–504. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2012.06.001>
- Brockmeyer, M., Wies, E., Joerges, J., Sommer, J., Borgmann, S. O., Chernyak, N., Lin, Y., Parco, C., Schulze, V., Heinen, Y., Kelm, M., Icks, A., Perings, S., & Wolff, G. (2022). Knowledge of HbA1c and LDL-C treatment goals, subjective level of disease-related information and information needs in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *Clinical Cardiology*. <https://doi.org/10.1002/clc.23948>
- Buková, L., Galajda, P., Javorský, M., & Mokáň, M. (2020). Glycated haemoglobin as a marker of elevated LDL and TAG: a cohort study. *Vnitřní Lekarství*, 66(6), 28–34.
- Call, J. T., Cortés, P., & Harris, D. M. (2022). A practical review of diabetes mellitus type 2 treatment in primary care. *Romanian Journal of Internal Medicine = Revue Roumaine de Medecine Interne*, 60(1), 14–23. <https://doi.org/10.2478/rjim-2021-0031>
- Cheng, Y. J., Imperatore, G., Geiss, L. S., Wang, J., Saydah, S. H., Cowie, C. C., & Gregg, E. W. (2013). Secular changes in the age-specific prevalence of diabetes among U.S. adults: 1988-2010. *Diabetes Care*, 36(9), 2690–2696. <https://doi.org/10.2337/dc12-2074>
- Crespo, R., Alvarez, C., Hernandez, I., & García, C. (2020). A spatially explicit analysis of chronic diseases in small areas: a case study of diabetes in Santiago, Chile. *International Journal of Health Geographics*, 19(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s12942-020-00217-1>
- Erciyas, F., Taneli, F., Arslan, B., & Uslu, Y. (2004). Glycemic control, oxidative stress, and lipid profile in children with type 1 diabetes mellitus. *Archives of Medical Research*, 35(2), 134–140. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2003.10.002>
- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). (2001). *JAMA*, 285(19), 2486–2497. <https://doi.org/10.1001/jama.285.19.2486>

- Feng, L., Nian, S., Zhao, Y., Bai, X., Luo, F., Luo, X., Xu, W., Ye, D., & Tong, Z. (2018). Higher HbA1c and/or glucose levels alter the association patterns between glycosylated hemoglobin and fasting glucose levels. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 142, 353–362. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.06.011>
- Feng, X., Yang, Y., Zhuang, S., Fang, Y., Dai, Y., Fu, Y., Hu, Q., Yuan, Q., Tang, H., & Tang, L. (2021). Influence of Serum Albumin on HbA1c and HbA1c-Defined Glycemic Status: A Retrospective Study. *Frontiers in Medicine*, 8, 583093. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.583093>
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17). <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- HbA1c as a predictor of diabetes and as an outcome in the diabetes prevention program: a randomized clinical trial. (2015). *Diabetes Care*, 38(1), 51–58. <https://doi.org/10.2337/dc14-0886>
- Ketema, E. B., & Kibret, K. T. (2015). Correlation of fasting and postprandial plasma glucose with HbA1c in assessing glycemic control; systematic review and meta-analysis. *Archives of Public Health = Archives Belges de Sante Publique*, 73, 43. <https://doi.org/10.1186/s13690-015-0088-6>
- Khan, H. A., Sobki, S. H., & Khan, S. A. (2007). Association between glycaemic control and serum lipids profile in type 2 diabetic patients: HbA1c predicts dyslipidaemia. *Clinical and Experimental Medicine*, 7(1), 24–29. <https://doi.org/10.1007/s10238-007-0121-3>
- Khaw, K. T., Wareham, N., Luben, R., Bingham, S., Oakes, S., Welch, A., & Day, N. (2001). Glycosylated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of european prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 322(7277), 15–18. <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7277.15>
- Kishore, P., Kim, S. H., & Crandall, J. P. (2012). Glycemic control and cardiovascular disease: what's a doctor to do? *Current Diabetes Reports*, 12(3), 255–264. <https://doi.org/10.1007/s11892-012-0268-5>

- Lind, M., Odén, A., Fahlén, M., & Eliasson, B. (2009). The true value of HbA1c as a predictor of diabetic complications: simulations of HbA1c variables. *PloS One*, 4(2), e4412. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004412>
- Martín-Timón, I., Sevillano-Collantes, C., Segura-Galindo, A., & Del Cañizo-Gómez, F. J. (2014). Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength? *World Journal of Diabetes*, 5(4), 444–470. <https://doi.org/10.4239/wjd.v5.i4.444>
- Nayak, A. U., Holland, M. R., Macdonald, D. R., Nevill, A., & Singh, B. M. (2011). Evidence for Consistency of the Glycation Gap in Diabetes. *Diabetes Care*, 34(8), 1712–1716. <https://doi.org/10.2337/dc10-1767>
- Nowakowska, M., Zghebi, S. S., Ashcroft, D. M., Buchan, I., Chew-Graham, C., Holt, T., Mallen, C., Van Marwijk, H., Peek, N., Perera-Salazar, R., Reeves, D., Rutter, M. K., Weng, S. F., Qureshi, N., Mamas, M. A., & Kontopantelis, E. (2019). The comorbidity burden of type 2 diabetes mellitus: patterns, clusters and predictions from a large English primary care cohort. *BMC Medicine*, 17(1), 145. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1373-y>
- Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., Colagiuri, S., Guariguata, L., Motala, A. A., Ogurtsova, K., Shaw, J. E., Bright, D., & Williams, R. (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 157, 107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
- Seidu, S., Hambling, C., Holmes, P., Fernando, K., Campbell, N. S., Davies, S., & Khunti, K. (2022). The impact of the COVID pandemic on primary care diabetes services in the UK: A cross-sectional national survey of views of health professionals delivering diabetes care. *Primary Care Diabetes*, 16(2), 257–263. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.12.015>