

Article

¿PODRÍA LA HEMOGLOBINA GLICADA SER CONSIDERADA UN MARCADOR DE INFLAMACIÓN EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS?

Could glycated hemoglobin be considered a marker of inflammation in patients with diabetes mellitus?

PABLO AGUIRRE-VILLEGAS 

Hospital Provincial General Docente Riobamba, Ecuador. Doctorado en Ciencias de la Salud, División de Estudios para Graduados, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Venezuela.

ADRIANA PEDREÁÑEZ 

Cátedra de Inmunología, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia, Venezuela

Correspondencia: MgSc. Adriana Pedreáñez, PhD. E mail: apedreanez@gmail.com

Received: 01/06/2024
Accepted: 10/08/2024

RESUMEN

La fisiopatología de la diabetes incluye la persistencia de un estado inflamatorio de bajo grado caracterizado por el incremento de citocinas proinflamatorias, proteínas de fase aguda y alteraciones en la respuesta inmunitaria que conllevan al desarrollo de complicaciones macrovasculares y microvasculares. Los mecanismos involucrados en la activación del estado inflamatorio no están totalmente esclarecidos, pero se sabe que la hiperglucemia juega un rol determinante. La hemoglobina glicada es en la actualidad el marcador biológico por excelencia utilizado para evaluar la evolución de los niveles de glucemia en los pacientes diabéticos debido a su formación irreversible y acumulativa, proporcionando información retrospectiva sobre el equilibrio glucémico durante dos a tres meses anteriores a su medición. Sin embargo, poco se conoce sobre su asociación con la respuesta inflamatoria en estos pacientes. El objetivo de esta investigación es recopilar evidencias que permitan establecer una asociación entre los niveles de HbA1c y el estado inflamatorio en pacientes con diabetes mellitus, lo que permitiría considerar a la HbA1c no sólo como una medida fiable para evaluar el control glucémico retrospectivo. Sino además, como un biomarcador asociado al estado inflamatorio y por consiguiente al riesgo de desarrollar complicaciones propias de esta enfermedad.

Palabras clave: diabetes mellitus, biomarcador, hemoglobina glicada, inflamación

1. Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica caracterizada por defectos en la secreción de la insulina, en la acción de esta hormona sobre su receptor o ambas. Trayendo como consecuencia hiperglucemia crónica la cual se asocia con daño, disfunción e insuficiencia a largo plazo en diferentes órganos (American Diabetes Association, 2021). Es una enfermedad que ha alcanzado proporciones epidémicas. Según la décima edición del Atlas de la Diabetes de la Federación Internacional de Diabetes (FID), se estimó que la prevalencia mundial de diabetes entre las personas de 20 a 79 años en el año 2021 fue del 10,5% (536,6 millones), y se prevé que aumentará al 12,2 % (783,2 millones) para el año 2045 (Sun, *et al.*, 2022).

Los pacientes con DM suelen desarrollar diferentes alteraciones tanto macrovasculares como microvasculares (Cole & Florez, 2020). Al respecto, la hiperglucemia crónica contribuye a la activación de mecanismos inflamatorios e incremento del estrés oxidativo, y ambos juegan un papel importante en el desarrollo y progresión de la enfermedad. Así como en la patogenia de sus complicaciones (Demir *et al.*, 2021). Los pacientes con DM tienen un riesgo de muerte relacionada con enfermedades cardiovasculares entre dos y diez veces mayor que los individuos normoglucémicos emparejados por edad, y presentan un riesgo sustancialmente mayor de mortalidad por todas las causas, complicaciones cardiovasculares (como cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca, ictus y arteriopatía periférica) y microvasculares (retinopatía, neuropatía y nefropatía) (Yang *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2020; Julian *et al.*, 2024).

El gasto sanitario estimado en DM fue de 1,2 billones de dólares en todo el mundo en el año 2015. Este gasto incluye los costos directos del tratamiento y los costos indirectos atribuidos a las complicaciones de un mal control glucémico (Bommer, *et al.*, 2018). Como tal, gran parte del esfuerzo de investigación en la atención al paciente se ha centrado en el control de la glucemia, con el fin de mejorar la calidad y la duración de la vida de estos. En esta revisión abordamos la importancia de la hemoglobina glicada (HbA1c) no solamente desde el punto de vista del control glucémico en los pacientes con DM; sino además, asomamos el posible papel de esta molécula como un biomarcador asociado con los mecanismos inflamatorios que se ponen en marcha y contribuyen a la fisiopatología de las principales complicaciones vasculares propias de esta enfermedad.

2. Metodología

Para la elaboración de este análisis se obtuvieron artículos publicados en las siguientes bases de datos: Medline (PubMed), Scopus, Embase, Cochrane Library y ScienceDirect. Las palabras clave utilizadas individualmente o combinadas para esta búsqueda fueron: *Hemoglobina glicada, HbA1c, productos finales de glicación avanzada, diabetes mellitus e inflamación: Glycated hemoglobin, HbA1c, advanced glycation end products, diabetes mellitus and inflammation*. Se eliminaron los resultados duplicados en las bases de datos electrónicas. Se revisaron los metanálisis, los estudios observacionales, los artículos de revisión y las directrices clínicas; sólo se consideraron los artículos originales.

3. Breve referencia histórica sobre la hemoglobina glicada

En la década de los años 20, se hicieron más evidentes las devastadoras secuelas cardiovasculares y microvasculares de la DM. Después del aumento del diagnóstico y la prevalencia de la enfermedad, y el desarrollo de la insulina que prolongó la supervivencia de los pacientes (Nathan, *et al.*, 2014). La

difícil situación de las personas con diabetes cambió drásticamente con la introducción de la terapia con insulina en el año 1922 (Banting & Best, 2007). La diabetes dependiente de insulina que en la actualidad se conoce como tipo 1 pasó de ser una enfermedad mortal en la era anterior a la insulina, con mortalidad aguda por cetoacidosis diabética o posteriormente por inanición debido a un estado catabólico crónico, a ser una enfermedad crónica degenerativa. En los primeros 20 años de terapia con insulina, se descubrió una serie de complicaciones que nunca antes se habían observado en personas con diabetes a largo plazo (Nathan, 1993). En aquella época, era difícil determinar si las secuelas vasculares eran consecuencia directa de la hiperglucemia, debido a la imposibilidad de realizar un seguimiento del control glucémico de los individuos a lo largo del tiempo. El descubrimiento posterior de la HbA1c cambió el panorama del tratamiento de la DM al proporcionar una herramienta para controlar la glucemia general (Gillery, 2015).

En la década de 1960, Samuel Rahbar, fascinado por las variantes de la hemoglobina, observó una molécula inusual en pacientes con DM que constituía entre el 7,5 y el 10,6% de la hemoglobina total. Los individuos normoglucémicos también presentaban esta variante de la hemoglobina, pero en concentraciones más bajas (4-6%) (Rahbar, *et al.*, 1969). Rápidamente se estableció que esta hemoglobina era la hemoglobina A, el tetrámero de hemoglobina más común en los glóbulos rojos, con la adición de una molécula de hexosa. Esta variante de la hemoglobina se denominó HbA1c. En aquel momento, se postuló que la HbA1c podía reflejar las concentraciones de azúcar en sangre. Estudios posteriores en modelos de ratones diabéticos revelaron que el aumento del porcentaje de HbA1c se producía 3-4 semanas después del inicio de la hiperglucemia en animales diabéticos y disminuían al mejorar el control glucémico (Koenig, *et al.*, 1976). Estudios posteriores lograron establecer que la regulación cuidadosa de las concentraciones de glucosa en sangre en pacientes con DM normalizó la HbA1c en 6 semanas (Koenig, *et al.*, 1976; Gabbay, 1976). Así pues, se reconoció que una hemoglobina <6,0% se asociaba a una glucemia normal y, finalmente en el año 2010, se incluyó como criterio diagnóstico de DM una HbA1c $\geq 6,5\%$ (American Diabetes Association, 2010).

Con estos estudios nació una nueva herramienta de seguimiento del control glucémico. Rápidamente se desarrollaron ensayos comerciales para medir la HbA1c. En el año 2011, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoció formalmente el potencial de la HbA1c y actualizó sus directrices para incluir una HbA1c $>6,5\%$ como criterio diagnóstico de la DM (World Health Organization, 2011).

4. Mecanismo de producción de hemoglobina glicada

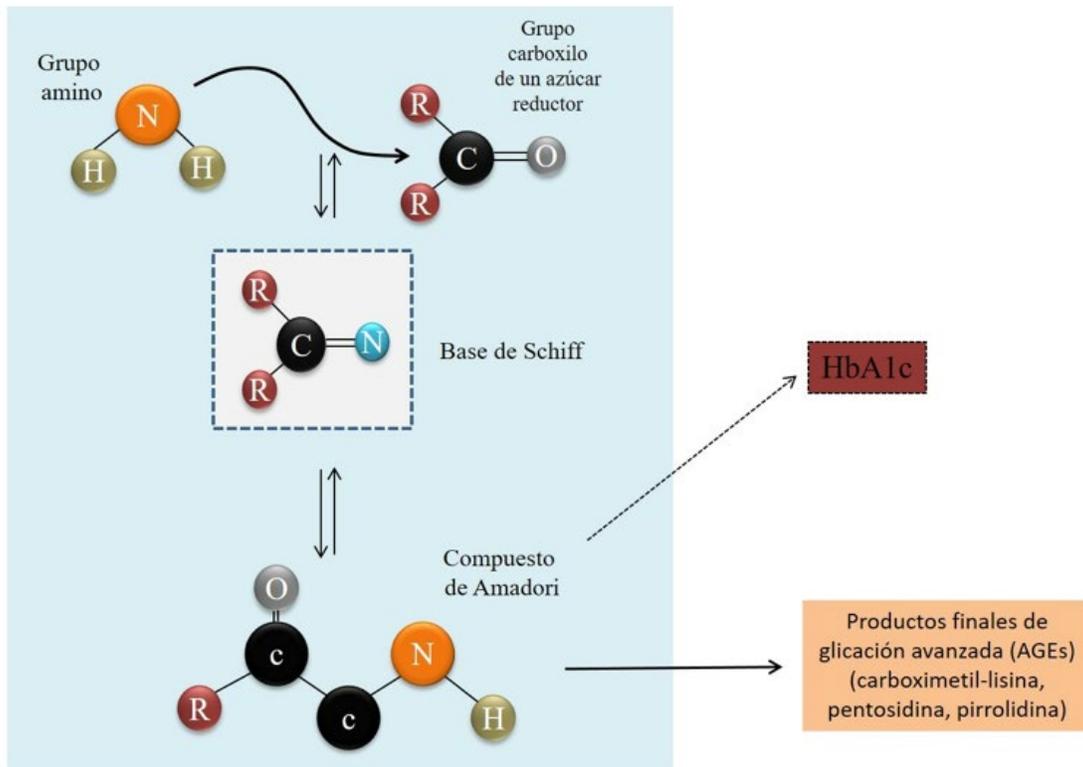
La hiperglucemia crónica da lugar a la glicación no enzimática de proteínas al reaccionar azúcares reductores como la glucosa con los grupos amino libres de las proteínas, en lo que se conoce como la reacción de Maillard (Shin, *et al.*, 2023). Tras la unión del azúcar a la proteína se produce una cascada de reacciones de múltiples etapas. La reacción inicial es relativamente rápida y altamente reversible, dando origen a una base de Schiff, la cual experimenta reordenamientos posteriores que conducen a la formación de los productos de Amadori, o productos de glicación temprana que son más estables, siendo uno de los más reconocidos; la HbA1c, muy utilizada su determinación en el laboratorio para diagnosticar y evaluar la evolución de los pacientes diabéticos, la cual se forma mediante la unión de un residuo de valina de una de las cadenas β de la hemoglobina con la glucosa plasmática (D'Alessandro, *et al.*, 2013).

En el paso primario de la formación de HbA1c, la hemoglobina y la glucosa sanguínea interactúan para formar aldimina en una reacción reversible. En el paso secundario, que es irreversible, la aldimina se convierte gradualmente en la forma estable de cetoamina (Acharya, *et al.*, 1991). Los principales

sitios de glicación de la hemoglobina, en orden de prevalencia, son β -Val-1, β -Lys-66 y α -Lys-61. La hemoglobina adulta normal consiste predominantemente en HbA ($\alpha_2\beta_2$), HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) y HbF ($\alpha_2\gamma_2$) en la composición de 97%, 2,5% y 0,5%, respectivamente. Aproximadamente el 6% de la HbA total se denomina HbA1, que a su vez está formada por fracciones HbA1a1, HbA1a2, HbA1b y HbA1c, definidas por sus propiedades electroforéticas y cromatográficas. La HbA1c es la más abundante de estas fracciones y en condiciones de salud comprende aproximadamente el 5% de la fracción total de HbA. La formación de una aldimina antes de sufrir un reordenamiento de Amadori para formar una cetoamina más estable, es un proceso no enzimático que ocurre continuamente *in vivo* (Sherwani, *et al.*, 2016).

La formación de la HbA1c es una parte normal del ciclo de función fisiológica. Sin embargo, a medida que aumenta la glucosa plasmática promedio, también lo hace la cantidad de HbA1c en el plasma. Esta característica específica del biomarcador de hemoglobina se utiliza para estimar los niveles promedio de glucosa en sangre durante los dos o tres meses anteriores (Khan, *et al.*, 1914). (Figura 1).

Figura 1. Esquema simplificado de la formación de HbA1c y AGEs, mediante la reacción de Maillard



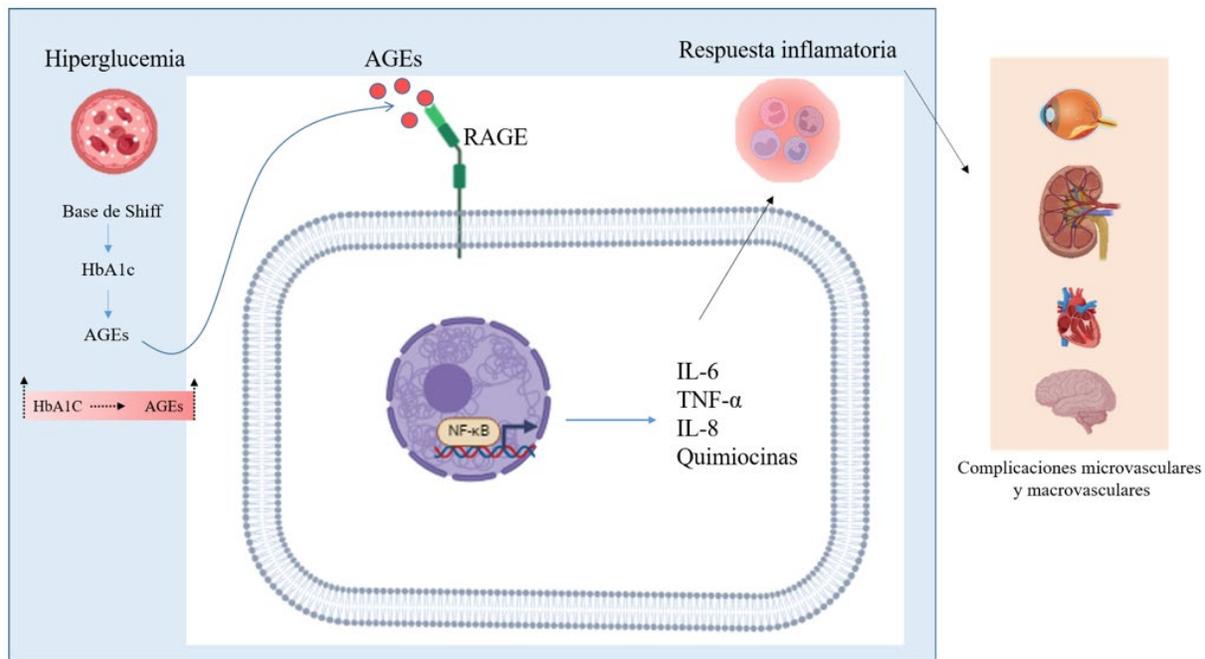
Los productos de Amadori posteriormente pueden experimentar reacciones de óxido reducción para dar origen a compuestos conocidos como dicarbonilos; como el metilglicoxal, glicoxal y la 3-desoxiglucosona (Luo, *et al.*, 2021). Estos dicarbonilos inician el proceso de glicación avanzada conduciendo a la síntesis de los denominados productos finales de glicación avanzada (AGEs) por sus siglas en inglés (advanced glycation end products). Este mecanismo de glicación se ha señalado como una de las principales causas de las complicaciones a largo plazo que ocurren en los pacientes con DM (Khan, *et al.*, 2023).

5. El vínculo entre la HbA1c y la respuesta inflamatoria en pacientes con DM

Varios factores están involucrados en las complicaciones vasculares que se desarrollan durante la diabetes, incluidos, entre otros, el estrés oxidativo, los trastornos metabólicos, y la respuesta inflamatoria. La inflamación desempeña un papel fundamental en la patogénesis de la DM (Rohm, et al., 2022), y se ha utilizado como indicador para predecir la aparición de enfermedad cardiovascular (ECV), neuropatía diabética, retinopatía y nefropatía (Zhao, *et al.*, 2024).

Como se ha descrito previamente, la hiperglucemia sostenida trae como consecuencia la formación de HbA1c, un compuesto de Amadori, y por tanto un precursor para la producción de AGEs. Estos últimos, al unirse a su principal receptor RAGE (receptor advanced glycation end products) activan vías bioquímicas de señalización que involucran al factor de transcripción NF- κ B. Un factor clave en la transcripción de genes que codifican para la síntesis de diversas moléculas pro-inflamatorias (Khan, *et al.*, 2023) (Figura 2). Al respecto, se ha informado un incremento en los niveles de mediadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR), la interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en pacientes con DM (Berbudi, *et al.*, 2020).

Figura 2. La hiperglucemia activa respuestas inflamatorias.



Los AGEs, pueden unirse al receptor específico (RAGE), ubicado en la membrana celular de diferentes células y activar vías de señalización que conducen a la activación de una serie de acontecimientos pro-inflamatorios como la producción de citocinas, especies reactivas de oxígeno y fibrosis con pérdida de la homeostasis tisular y vascular. A través de estos mecanismos, AGEs y sus receptores pueden contribuir al desarrollo de enfermedad cardiovascular y otras complicaciones vasculares propias de la DM.

Varios estudios han confirmado la participación del eje de activación AGE/RAGE en los mecanismos inflamatorios que se activan durante la diabetes y contribuyen a su fisiopatología

(Banarjee, *et al.*, 2018; Gonzalez, *et al.*, 2020; Chakraborty, *et al.*, 2023). Tomando en cuenta estos aspectos es importante resaltar que la HbA1c es un compuesto intermediario en la formación de AGEs, y actualmente, es el marcador biológico más utilizado para evaluar la evolución de los niveles de glucemia en los pacientes diabéticos debido a su formación irreversible y acumulativa, proporcionando información retrospectiva sobre el equilibrio glucémico durante dos a tres meses anteriores a su medición (Mukherjee, *et al.*, 2024). Por lo tanto, no es descabellado considerar a la HbA1c no sólo como un indicador de la evolución de la glucemia en los últimos tres meses sino además como un biomarcador de inflamación.

Por otra parte, estudios clínicos han demostrado de manera convincente que algunos individuos y grupos raciales tienen niveles de HbA1c más bajos o más altos de lo esperado en comparación con otros con niveles similares de glucosa en sangre (Chalew, *et al.*, 2013). La variación interindividual en la HbA1c debido a factores distintos a la concentración de glucosa en sangre complica el uso de HbA1c para el diagnóstico y tratamiento de la diabetes (Cheng, *et al.*, 2024). Los mecanismos bioquímicos subyacentes responsables de la disparidad observada entre la HbA1c y la glucosa en sangre siguen sin explorarse. Sin embargo, es llamativo el hecho de que varias investigaciones sugieren un papel de la inflamación y del estrés oxidativo en estas diferencias. Por ejemplo, un recuento más alto de glóbulos blancos totales y diferenciales se ha asociado con niveles más altos de HbA1c tanto en poblaciones diabéticas como no diabéticas (Adane, *et al.*, 2023; Dayama, *et al.*, 2024). Además, en un estudio comparativo en el cual se evaluaron los valores de la PCR y la relación albúmina/PCR en DM controlada, DM no controlada, grupos de prediabetes agrupados por HbA1c, así como en un grupo de individuos sanos, se observó que los niveles de PCR y albúmina se correlacionaron positivamente con los niveles de HbA1c (Demirkol, *et al.*, 2022). En este mismo orden de ideas, otros investigadores informaron que la PCR, los leucocitos y el fibrinógeno se correlacionaron positivamente con la HbA1c tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos con enfermedad de las arterias coronarias (Gustavsson, *et al.*, 2004; Atef, *et al.*, 2023; Tang, *et al.*, 2024).

Por otro lado, el incremento del estrés oxidativo en leucocitos polimorfonucleares (PMN) y células mononucleares se asociaron con una HbA1c más alta independientemente del estado de diabetes (Yasunari, *et al.*, 2002). El recuento de leucocitos también se ha correlacionado positivamente con la relación cintura-cadera, el índice de masa corporal, el tabaquismo, los triglicéridos, HbA1c y la glucosa postprandial a las 2 horas en una gran muestra representativa de una población china (Jiang, *et al.*, 2014). Adicionalmente otros estudio han informado que los biomarcadores de inflamación (PMN y recuentos de leucocitos) se asociaron con la HbA1c en pacientes con diabetes tipo 2 (Farah, *et al.*, 2008).

El incremento en los niveles de HbA1c también se ha asociado al incremento en la concentración de citocinas proinflamatorias en pacientes con DM (Sari, *et al.*, 2019). En conjunto, estos informes sugieren una asociación entre el estado inflamatorio y los niveles de HbA1c.

6. La HbA1c como factor pronóstico de las complicaciones en la diabetes mellitus

La HbA1c además de ser una medición útil para el control glucémico a largo plazo, ha sido catalogada como un buen predictor del perfil lipídico; por lo tanto, la monitorización del control glucémico utilizando HbA1c podría tener beneficios adicionales al identificar a los pacientes diabéticos con un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares (Khan, *et al.*, 2007; Alqahtani, *et al.*, 2023). Al respecto, la HbA1c demostró correlaciones directas con el colesterol, los triglicéridos y el colesterol

unido a lipoproteínas de baja densidad, así como correlaciones inversas con el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad en un estudio de 1.011 pacientes con diabetes tipo 2 (Khan, *et al.*, 2007).

Existe evidencia sólida de que la ECV es una enfermedad multifactorial con factores de riesgo asociados como la obesidad, dislipidemia, diabetes, hipertensión e inflamación sistémica crónica de bajo grado, conocidos colectivamente como un grupo de factores de riesgo. En este orden de ideas, estudios previos han informado que la elevación de los niveles de HbA1c es un factor de riesgo independiente para que los pacientes con DM desarrollen enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular (Mitsios, *et al.*, 2018). Un estudio de población comunitario sobre 11.092 pacientes no diabéticos encontró que el nivel elevado de HbA1c estaba fuertemente asociado con el riesgo de ECV y mortalidad (Selvin, *et al.*, 2010). Adicionalmente, el incremento de la HbA1c se ha asociado con, hiperhomocisteinemia e hipertensión, incremento de la PCR, el estrés oxidativo y la viscosidad sanguínea lo cual contribuiría al desarrollo de ECV (Prasad, 2018).

Otros investigadores han destacado la importancia clínica de los niveles de HbA1c al ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) como marcador pronóstico de morbilidad y mortalidad en pacientes críticos. Los hallazgos mostraron que la HbA1c es una herramienta útil para el diagnóstico de una DM no diagnosticada previamente en pacientes críticamente enfermos, y la elevación de la HbA1c al ingreso en la UCI se asocia significativamente con mortalidad (Kompoti, *et al.*, 2015)

Un estudio reciente mostró que el aumento de la variabilidad de la HbA1c se asociaba con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas, ECV, enfermedades renales y neuropatía periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (Chen, *et al.*, 2022). El incremento en los niveles de HbA1c también se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar retinopatía en pacientes con DM2 (Ahai, *et al.*, 2023). Los resultados de un gran metanálisis sobre la variabilidad de la HbA1c realizado con los datos publicados más recientemente desde el año 2015 indica una asociación positiva entre la variabilidad de la HbA1c y las complicaciones macro/microvasculares, así como la mortalidad en DM2, lo que sugiere que este parámetro glucémico a largo plazo merece mayor atención como factor de riesgo predictivo e independiente para la población con DM2 (Sartore, *et al.*, 2023). Los resultados de otro metanálisis mostraron que una mayor variabilidad de la HbA1c en pacientes con diabetes se asociaba significativamente con un mayor riesgo de demencia (Song, *et al.*, 2022).

7. Conclusión

Esta revisión se centra en las evidencias que sustentan una posible asociación entre la HbA1c y el estado inflamatorio en los pacientes diabéticos. La DM es una enfermedad metabólica crónica en la cual, la activación de mecanismos inflamatorios juega un papel fundamental en el desarrollo y la progresión de las complicaciones más frecuentes. En este contexto, en los últimos años el tratamiento de la inflamación ha surgido como un enfoque terapéutico prometedor para el manejo de las mismas. Comprender los mecanismos asociados a las perturbaciones inflamatorias y además contar con un biomarcador fácil de cuantificar como la HbA1c sería crucial para la estratificación del riesgo, la intervención temprana y la búsqueda de nuevos objetivos terapéuticos. Son necesarios más estudios que permitan establecer de una manera más clara si existe una correlación entre el grado de inflamación y los niveles de HbA1c en pacientes con diabetes, lo que permitiría considerar a la HbA1c no sólo como una medida fiable para evaluar el control glucémico retrospectivo. Sino además, como un biomarcador asociado al estado inflamatorio y por consiguiente al riesgo de desarrollar complicaciones propias de esta enfermedad.

Abreviaturas

AGEs: productos finales de glicación avanzada

DM: diabetes mellitus

DM2: diabetes mellitus tipo 2

ECV: enfermedad cardiovascular

HbA1c: Hemoglobina glicada

OMS: organización mundial de la salud

PCR: proteína C reactiva

PMN: polimorfonucleares

RAGE: receptor para productos finales de glicación avanzada

UCI: unidad de cuidados intensivos

Conflicto de Interés

Los autores declaran no poseer conflicto de intereses

Financiamiento

Los autores no declaran financiamiento externo

Referencias Bibliográficas

- Acharya, A. S., Roy, R. P., & Dorai, B. (1991). Aldimine to ketoamine isomerization (Amadori rearrangement) potential at the individual nonenzymic glycation sites of hemoglobin A: preferential inhibition of glycation by nucleophiles at sites of low isomerization potential. *Journal of protein chemistry*, 10(3), 345–358. <https://doi.org/10.1007/BF01025633>
- Adane, T., Melku, M., Worku, Y. B., Fasil, A., Aynalem, M., Kelem, A., & Getawa, S. (2023). The Association between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of diabetes research*, 2023, 3117396. <https://doi.org/10.1155/2023/3117396>
- Alqahtani S. A. M. (2023). Lipid profiles and their relation to glycemic control in Saudi Arabia: The role of altitudes and environmental factor. *Journal of family medicine and primary care*, 12(7), 1352–1360. https://doi.org/10.4103/jfmprc.jfmprc_104_23
- American Diabetes Association (2021). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes care*, 44(Suppl 1), S15–S33. <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>.
- American Diabetes Association; Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1 January 2010; 33 (Supplement_1): S62–S69. <https://doi.org/10.2337/dc10-S062>
- Atef Abdelsattar Ibrahim, H., Kaddah, S., Elkhateeb, S. M., Aboalazayem, A., Amin, A. A., & Marei, M. M. (2023). Glucose indices as inflammatory markers in children with acute surgical abdomen:

- a cross-sectional study. *Annals of medicine*, 55(2), 2248454. <https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2248454>
- Banarjee, R., Sharma, A., Bai, S., Deshmukh, A., & Kulkarni, M. (2018). Proteomic study of endothelial dysfunction induced by AGEs and its possible role in diabetic cardiovascular complications. *Journal of proteomics*, 187, 69–79. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2018.06.009>
- Banting, F. G., & Best, C. H. (2007). The internal secretion of the pancreas. 1922. *The Indian journal of medical research*, 125(3), 251–266
- Berbudi, A., Rahmadika, N., Tjahjadi, A. I., & Ruslami, R. (2020). Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Current diabetes reviews*, 16(5), 442–449. <https://doi.org/10.2174/1573399815666191024085838>
- Bommer, C., Sagalova, V., Heesemann, E., Manne-Goehler, J., Atun, R., Bärnighausen, T., Davies, J., & Vollmer, S. (2018). Global Economic Burden of Diabetes in Adults: Projections From 2015 to 2030. *Diabetes care*, 41(5), 963–970. <https://doi.org/10.2337/dc17-1962>
- Chakraborty, S., Verma, A., Garg, R., Singh, J., & Verma, H. (2023). Cardiometabolic Risk Factors Associated With Type 2 Diabetes Mellitus: A Mechanistic Insight. *Clinical medicine insights. Endocrinology and diabetes*, 16, 11795514231220780. <https://doi.org/10.1177/11795514231220780>
- Chalew, S. A., McCarter, R. J., & Hempe, J. M. (2013). Biological variation and hemoglobin A1c: relevance to diabetes management and complications. *Pediatric diabetes*, 14(6), 391–398. <https://doi.org/10.1111/pedi.12055>
- Chen, J., Yi, Q., Wang, Y., Wang, J., Yu, H., Zhang, J., Hu, M., Xu, J., Wu, Z., Hou, L., Zhang, Z., Zhang, Y., Wang, Y., Tu, Z., Yang, K., Guo, K., Zhou, Y., Geng, T., Pan, X., Liu, G., ... Pan, A. (2022). Long-term glycemic variability and risk of adverse health outcomes in patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Diabetes research and clinical practice*, 192, 110085. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.110085>
- Cheng, W., Huang, R., Pu, Y., Li, T., Bao, X., Chen, J., Li, G., Wu, H., & Wei, Z. (2024). Association between the haemoglobin glycation index (HGI) and clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure. *Annals of medicine*, 56(1), 2330615. <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2330615>
- Cole, J. B., & Florez, J. C. (2020). Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nature reviews. Nephrology*, 16(7), 377–390. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0278-5>
- D'Alessandro, A., Mirasole, C., & Zolla, L. (2013). Haemoglobin glycation (Hb1Ac) increases during red blood cell storage: a MALDI-TOF mass-spectrometry-based investigation. *Vox sanguinis*, 105(2), 177–180. <https://doi.org/10.1111/vox.12029>
- Dayama, N., Yadav, S. K., Saxena, P., Sharma, A., Kashnia, R., & Sharda, K. (2024). A Study of Relationships between the HbA1c Level and Inflammatory Markers, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, and Monocyte-to-Lymphocyte Ratio in Controlled and Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 72(3), 24–26. <https://doi.org/10.59556/japi.72.0427>
- Demir, S., Nawroth, P. P., Herzig, S., & Ekim Üstünel, B. (2021). Emerging Targets in Type 2 Diabetes and Diabetic Complications. *Advanced science (Weinheim, Baden-Wurttemberg, Germany)*, 8(18), e2100275. <https://doi.org/10.1002/advs.202100275>

- Demirkol, M. E., Alisik, M., & Yis, O. M. (2022). C-Reactive Protein to Albumin Ratio in Patients with Prediabetes and Diabetes Mellitus: HbA1c and Inflammation. *Clinical laboratory*, 68(8), 10.7754/Clin.Lab.2021.211108. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2021.211108>
- Farah, R., Shurtz-Swirski, R., & Lapin, O. (2008). Intensification of oxidative stress and inflammation in type 2 diabetes despite antihyperglycemic treatment. *Cardiovascular diabetology*, 7, 20. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-7-20>
- Gabbay K. H. (1976). Editorial: Glycosylated hemoglobin and diabetic control. *The New England journal of medicine*, 295(8), 443–444. <https://doi.org/10.1056/NEJM197608192950810>
- Gillery P. (2015). New trends in the long and puzzling history of HbA1c. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 53(9), 1297–1299. <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0413>
- González, I., Morales, M. A., & Rojas, A. (2020). Polyphenols and AGEs/RAGE axis. Trends and challenges. *Food research international (Ottawa, Ont.)*, 129, 108843. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108843>
- Gustavsson, C. G., & Agardh, C. D. (2004). Markers of inflammation in patients with coronary artery disease are also associated with glycosylated haemoglobin A1c within the normal range. *European heart journal*, 25(23), 2120–2124. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.09.008>
- Jiang, H., Yan, W. H., Li, C. J., Wang, A. P., Dou, J. T., & Mu, Y. M. (2014). Elevated white blood cell count is associated with higher risk of glucose metabolism disorders in middle-aged and elderly Chinese people. *International journal of environmental research and public health*, 11(5), 5497–5509. <https://doi.org/10.3390/ijerph110505497>
- Julián, M. T., Pérez-Montes de Oca, A., Julve, J., & Alonso, N. (2024). The double burden: type 1 diabetes and heart failure-a comprehensive review. *Cardiovascular diabetology*, 23(1), 65. <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02136-y>
- Khan, H. A., Ola, M. S., Alhomida, A. S., Sobki, S. H., & Khan, S. A. (2014). Evaluation of HbA1c criteria for diagnosis of diabetes mellitus: a retrospective study of 12 785 type 2 Saudi male patients. *Endocrine research*, 39(2), 61–65. <https://doi.org/10.3109/07435800.2013.828740>
- 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>
- Khan, M. I., Ashfaq, F., Alsayegh, A. A., Hamouda, A., Khatoon, F., Altamimi, T. N., Alhodieb, F. S., & Beg, M. M. A. (2023). Advanced glycation end product signaling and metabolic complications: Dietary approach. *World journal of diabetes*, 14(7), 995–1012. <https://doi.org/10.4239/wjd.v14.i7.995>
- Koenig, R. J., Araujo, D. C., & Cerami, A. (1976). Increased hemoglobin A1c in diabetic mice. *Diabetes*, 25(1), 1–5. <https://doi.org/10.2337/diab.25.1.1>
- Koenig, R. J., Peterson, C. M., Jones, R. L., Saudek, C., Lehrman, M., & Cerami, A. (1976). Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*, 295(8), 417–420. <https://doi.org/10.1056/NEJM197608192950804>
- Kompoti, M., Michalia, M., Salma, V., Diogou, E., Lakoumenta, A., & Clouva-Molyvdas, P. M. (2015). Glycated hemoglobin at admission in the intensive care unit: clinical implications and prognostic relevance. *Journal of critical care*, 30(1), 150–155. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.08.014>

- Luo, Y., Li, S., & Ho, C. T. (2021). Key Aspects of Amadori Rearrangement Products as Future Food Additives. *Molecules* (Basel, Switzerland), 26(14), 4314. <https://doi.org/10.3390/molecules26144314>
- Mitsios, J. P., Ekinçi, E. I., Mitsios, G. P., Churilov, L., & Thijs, V. (2018). Relationship Between Glycated Hemoglobin and Stroke Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*, 7(11), e007858. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007858>
- Mukherjee, S., Yadav, P., Ray, S. K., Jadhav, A. A., & Wakode, S. L. (2024). Clinical Risk Assessment and Comparison of Bias between Laboratory Methods for Estimation of HbA1c for Glycated Hemoglobin in Hyperglycemic Patients. *Current diabetes reviews*, 20(7), e261023222764. <https://doi.org/10.2174/0115733998257140231011102518>
- Nathan D. M. (1993). Long-term complications of diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*, 328(23), 1676–1685. <https://doi.org/10.1056/NEJM199306103282306>
- Nathan, D. M., & DCCT/EDIC Research Group (2014). The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes care*, 37(1), 9–16. <https://doi.org/10.2337/dc13-2112>
- Prasad K. (2018). Does HbA1c Play a Role in the Development of Cardiovascular Diseases?. *Current pharmaceutical design*, 24(24), 2876–2882. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180903121957>
- Rahbar, S., Blumenfeld, O., & Ranney, H. M. (1969). Studies of an unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Biochemical and biophysical research communications*, 36(5), 838–843. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(69\)90685-8](https://doi.org/10.1016/0006-291x(69)90685-8)
- Rohm, T. V., Meier, D. T., Olefsky, J. M., & Donath, M. Y. (2022). Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity*, 55(1), 31–55. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.12.013>
- Sari, M. I., Tala, Z. Z., & Wahyuni, D. D. (2019). Association between Glycated Hemoglobin with the Levels of Serum Proinflammatory Cytokines and Antioxidants in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Universitas Sumatera Utara Hospital. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, 7(5), 715–720. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.168>
- Sartore, G., Ragazzi, E., Caprino, R., & Lapolla, A. (2023). Long-term HbA1c variability and macro-/micro-vascular complications in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis update. *Acta diabetologica*, 60(6), 721–738. <https://doi.org/10.1007/s00592-023-02037-8>
- Selvin, E., Steffes, M. W., Zhu, H., Matsushita, K., Wagenknecht, L., Pankow, J., Coresh, J., & Brancati, F. L. (2010). Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *The New England journal of medicine*, 362(9), 800–811. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908359>
- Sherwani, S. I., Khan, H. A., Ekhzaimy, A., Masood, A., & Sakharkar, M. K. (2016). Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. *Biomarker insights*, 11, 95–104. <https://doi.org/10.4137/BMI.S38440>
- Shin, A., Connolly, S., & Kabytaev, K. (2023). Protein glycation in diabetes mellitus. *Advances in clinical chemistry*, 113, 101–156. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2022.11.003>
- Song, J., Bai, H., Xu, H., Xing, Y., & Chen, S. (2022). HbA1c Variability and the Risk of Dementia in Patients with Diabetes: A Meta-Analysis. *International journal of clinical practice*, 2022, 7706330. <https://doi.org/10.1155/2022/7706330>

- Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B. B., Stein, C., Basit, A., Chan, J. C. N., Mbanya, J. C., Pavkov, M. E., Ramachandaran, A., Wild, S. H., James, S., Herman, W. H., Zhang, P., Bommer, C., Kuo, S., Boyko, E. J., & Magliano, D. J. (2022). IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*, 183, 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- Tang, X. F., Yuan, D. S., Zhu, P., Xu, N., Yao, Y., Wang, P. Z., Chen, Y., Gao, L. J., Song, L., Yang, Y. J., Gao, R. L., Zhao, X. Y., & Yuan, J. Q. (2023). Baseline high-sensitivity C-reactive protein and glycosylated hemoglobinA1c predict adverse outcomes in patients with chronic coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention. *Heliyon*, 10(1), e23900. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e23900>
- World Health Organization (2011). Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus: Abbreviated Report of a WHO Consultation.
- Yang, C. Y., Su, P. F., Hung, J. Y., Ou, H. T., & Kuo, S. (2020). Comparative predictive ability of visit-to-visit HbA1c variability measures for microvascular disease risk in type 2 diabetes. *Cardiovascular diabetology*, 19(1), 105. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01082-9>
- Yasunari, K., Maeda, K., Nakamura, M., & Yoshikawa, J. (2002). Oxidative stress in leukocytes is a possible link between blood pressure, blood glucose, and C-reacting protein. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 39(3), 777–780. <https://doi.org/10.1161/hy0302.104670>
- Zhai, L., Lu, J., Cao, X., Zhang, J., Yin, Y., & Tian, H. (2023). Association Between the Variability of Glycated Hemoglobin and Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*, 55(2), 103–113. <https://doi.org/10.1055/a-1931-4400>
- Zhang, L., Wang, M., Zhang, R., Zhong, Y., Fan, H., Wang, M., & Wang, J. (2020). Hemoglobin glycation index in relationship to the risk of cardiovascular complication in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of diabetes and its complications*, 34(10), 107673. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107673>
- Zhao, L., Hu, H., Zhang, L., Liu, Z., Huang, Y., Liu, Q., Jin, L., Zhu, M., & Zhang, L. (2024). Inflammation in diabetes complications: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *MedComm*, 5(4), e516. <https://doi.org/10.1002/mco2.516>

ABSTRACT

The pathophysiology of diabetes includes the persistence of a low-grade inflammatory state characterized by an increase in proinflammatory cytokines, acute phase proteins and alterations in the immune response that lead to the development of macrovascular and microvascular complications. The mechanisms involved in the activation of the inflammatory state are not fully elucidated, but it is known that hyperglycemia plays a determinant role. Glycated hemoglobin is currently the biological marker par excellence used to evaluate the evolution of blood glucose levels in diabetic patients due to its irreversible and cumulative formation, providing retrospective information on the glycemic balance during two to three months prior to its measurement. However, little is known about its association with the inflammatory response in these patients. The aim of this research is to gather evidence to establish an association between HbA1c levels and inflammatory status in patients with diabetes mellitus, which would allow HbA1c to be

considered not only as a reliable measure to assess retrospective glycemic control. But also as a biomarker associated with the inflammatory state and, consequently, with the risk of developing complications of this disease.

Keywords: diabetes mellitus, biomarker, glycated hemoglobin, inflammation.
