

Utilização dos Níveis de Triglicerídeos e da Glicemia Plasmática Média Estimada Usando a Hemoglobina Glicada na Avaliação da Resistência à Insulina: Índice TyHBA1c

Utilization of Triglyceride Levels and Estimated Average Plasma Glucose Using Glycated Hemoglobin in Assessing Insulin Resistance: TyHBA1c index

Luis Jesuino de Oliveira Andrade¹, Luiz Felipe Moreno de Brito², Gabriela Correia Matos de Oliveira³, Luisa Correia Matos de Oliveira⁴, Alcina Maria Vinhaes Bittencourt⁵, Gustavo Magno Baptista⁶, Catharina Peixoto Silva⁷, Luis Matos de Oliveira⁷

¹ Universidade Estadual de Santa Cruz, Colegiado de Medicina – Departamento de Saúde. Ilhéus, BA, Brasil.

² Laboratório de Análises e Pesquisas, Medicina Laboratorial. Itabuna, BA, Brasil.

³ Programa Saúde da Família, PSF. Salvador, BA, Brasil.

⁴ Centro Universitário, SENAI CIMATEC. Salvador, BA, Brasil.

⁵ Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina. Salvador, BA, Brasil

⁶ Clínica de Pneumologia, Pneumosofo. Itabuna, BA, Brasil.

⁷ Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Faculdade de Medicina. Salvador, BA – Brasil.

Resumo

Introdução: A resistência à insulina (RI) é um distúrbio metabólico caracterizado pela sensibilidade reduzida aos efeitos fisiológicos da insulina. **Objetivo:** Desenvolver um novo índice para avaliar a RI combinando os níveis de triglicerídeos e a glicemia estimada por meio da hemoglobina glicada (HbA1c). **Método:** Usamos a fórmula do índice de triglicerídeos e níveis de glicose em jejum (TyG), substituindo a glicose em jejum pela glicose média estimada calculada por meio da HbA1c (TyHBA1c). O valor de corte ideal do índice TyHBA1c para estimar a RI foi estabelecido em comparação com o índice HOMA-IR e com o índice TyG, usando uma análise da curva ROC. Um teste kappa ponderado foi usado para estimar a concordância diagnóstica entre o índice TyHBA1c e os índices HOMA-IR e TyG. **Resultados:** O índice TyHBA1c apresentou uma maior correlação com o índice HOMA-IR ($r = 0,273$, $p = 0,000$) em comparação com o índice TyG ($r = -0,617$, $p < 0,000$). A curva ROC mostrou que o valor de corte do índice TyHBA1c para melhor estimar a RI é Ln 4,74 (sensibilidade de 85,0% e especificidade de 95,0%) em comparação com o índice TyG. O teste kappa ponderado revelou concordância moderada entre o índice TyHBA1c e o índice HOMA-IR ($k = 0,45$, $p = 0,006$) e concordância satisfatória entre o índice TyHBA1c e o índice TyG ($k = 0,71$, $p = 0,009$). **Conclusão:** Nossos resultados sugerem que o índice TyHBA1c pode ser mais um mais uma ferramenta na prática clínica para avaliar a RI.

Palavras-chave: Resistência à Insulina; Triglicerídeos; Hemoglobina A Glicada.

Abstract

Introduction: Insulin resistance (IR) is a metabolic disorder characterized by reduced sensitivity to the physiological effects of insulin. **Objective:** To develop a new index to assess IR by combining triglyceride levels and estimated glucose through glycated hemoglobin (HbA1c). **Method:** We used the formula for the triglyceride-glucose index (TyG), replacing fasting glucose with the estimated average glucose calculated through HbA1c (TyHBA1c). The optimal cutoff value for the TyHBA1c index to estimate IR was established in comparison with the HOMA-IR index and the TyG index, using a ROC curve analysis. Weighted kappa test was used to estimate diagnostic agreement between the TyHBA1c index and the HOMA-IR and TyG indices. **Results:** The TyHBA1c index showed a stronger correlation with the HOMA-IR index ($r = 0.273$, $p = 0.000$) compared to the TyG index ($r = -0.617$, $p < 0.000$). The ROC curve showed that the cutoff value for the TyHBA1c index to best estimate IR is Ln 4.74 (sensitivity of 85.0% and specificity of 95.0%) compared to the TyG index. The weighted kappa test revealed moderate agreement between the TyHBA1c index and the HOMA-IR index ($k = 0.45$, $p = 0.006$) and satisfactory agreement between the TyHBA1c index and the TyG index ($k = 0.71$, $p = 0.009$). **Conclusion:** Our results suggest that the TyHBA1c index may be another tool in clinical practice to assess IR.

Keywords: Insulin Resistance; Triglycerides; Glycated Hemoglobin A.

Correspondência

Luis Jesuino de Oliveira Andrade

E-mail: luis_jesuino@yahoo.com.br

Recebido em 20/01/2024 | Aprovado em 07/02/2024 | DOI: 10.21877/2448-3877.202400162

INTRODUÇÃO

A resistência à insulina (RI) é um distúrbio metabólico caracterizado pela sensibilidade reduzida aos efeitos fisiológicos da insulina, levando a uma capacidade comprometida das células em captar glicose da corrente sanguínea.⁽¹⁾ É uma característica fundamental no desenvolvimento de várias doenças, incluindo Diabetes mellitus tipo 2 (DM2), síndrome metabólica e distúrbios cardiovasculares.⁽²⁾ Uma avaliação precisa da resistência à insulina é crucial para o diagnóstico precoce e o manejo eficaz dessas condições.

A RI surge da interação complexa entre fatores genéticos e ambientais. É comumente associada à obesidade, estilo de vida sedentário e hábitos alimentares inadequados. O mecanismo fundamental subjacente à resistência à insulina envolve a via de sinalização prejudicada do receptor de insulina, resultando na diminuição da captação e utilização de glicose por tecidos periféricos, como músculo esquelético e tecido adiposo.⁽³⁾

Observou-se que os triglicerídeos têm um impacto significativo na RI.⁽⁴⁾ Níveis elevados de triglicerídeos contribuem para o acúmulo de ácidos graxos em tecidos não adiposos, especialmente em músculo esquelético e fígado. Essa deposição lipídica ectópica leva à interrupção das vias de sinalização da insulina e agrava ainda mais a RI.⁽⁵⁾

A estimativa da glicemia através da hemoglobina glicada (HbA1c) fornece informações valiosas sobre o controle glicêmico a longo prazo.⁽⁶⁾ A HbA1c reflete os níveis médios de glicose no sangue ao longo dos últimos dois a três meses, tornando-se um marcador importante para monitorar o manejo do diabetes.⁽⁷⁾ Estudos têm demonstrado uma forte associação entre níveis elevados de HbA1c e RI, sugerindo que a HbA1c poderia servir como um substituto confiável para avaliar a RI.⁽⁸⁾

A técnica de “clamp” euglicêmico é considerada padrão de excelência para medir diretamente a sensibilidade à insulina.⁽⁹⁾ O índice *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance* (HOMA-IR) é uma ferramenta amplamente utilizada para avaliar a RI em indivíduos.⁽¹⁰⁾ Tanto o índice HOMA-IR quanto o “clamp” euglicêmico desempenham papéis cruciais na avaliação da RI e na avaliação de intervenções para melhorar a sensibilidade à insulina.

Recentemente, um novo índice de RI, chamado índice Triglicerídeos-Glicose (TyG), foi proposto como uma ferramenta simples e confiável para a avaliação da RI.⁽¹¹⁾ Vários estudos demonstraram uma forte associação entre o índice TyG e a

RI, bem como sua capacidade de identificar indivíduos com risco de desenvolver diabetes.⁽¹²⁾

O índice TyG leva em consideração os níveis tanto de triglicerídeos quanto de glicose, que são componentes-chave da RI. Níveis elevados de triglicerídeos indicam uma anormalidade no metabolismo lipídico, frequentemente observada em indivíduos com resistência à insulina. Além disso, níveis elevados de glicose refletem um metabolismo glicídico prejudicado, indicando a presença de RI. Ao combinar esses dois parâmetros, o índice TyG fornece uma avaliação abrangente da RI, tornando-o uma ferramenta valiosa para a prática clínica e pesquisa.

O objetivo deste estudo é desenvolver um novo índice de RI que combina as medições de triglicerídeos e glicemia estimada através da HbA1c (índice TyHBA1c). Ao incorporar esses dois parâmetros, temos como objetivo criar uma medida mais abrangente e precisa da RI. Este índice poderia potencialmente melhorar o diagnóstico e o manejo de condições relacionadas à RI.

MATERIAIS E MÉTODOS

O índice HOMA-IR foi calculado usando a seguinte fórmula: $(\text{Insulina em jejum em } \beta\text{U/mL} \times \text{glicose em jejum em mg/dL}) / 415$.⁽¹⁰⁾ De acordo com pesquisas anteriores, um índice HOMA-IR $\geq 3,4$ indica RI, o que representa o limiar ideal para prever o desenvolvimento de diabetes e está alinhado com o método de “clamp” hiperglicêmico-hiperinsulinêmico. Além disso, o índice TyG foi determinado como $\text{Ln}[\text{triglicerídeos em jejum (mg/dL)} \times \text{glicose em jejum (mg/dL)} / 2]$, e é expresso em uma escala logarítmica.⁽¹¹⁾ O ponto de referência para identificar a RI é estabelecido em um valor de índice TyG de 4,49.

O índice TyHBA1c foi calculado com base na fórmula do índice TyG, substituindo a glicose em jejum pela glicose média estimada calculada através da HbA1c.

Descrição da Amostra

O estudo foi composto por 200 amostras, cujos dados foram coletados a partir de registros laboratoriais. Os dados demográficos, incluindo sexo, idade, glicose em jejum, níveis de triglicerídeos, níveis de insulina, índice HOMA, índice TyG, HbA1c e glicose média estimada pela HbA1c, foram baseados na disponibilidade de resultados laboratoriais completos.

As avaliações laboratoriais foram realizadas utilizando os seguintes métodos:

- Glicose (soro): Método de química seca / Vitros 7600 / Fusion5.1.
- Hemoglobina glicada (A1c) (sangue total com EDTA): Método de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE). Ensaio realizado em um Laboratório Certificado pela NGSP (*National Glycohemoglobin Standardization Program*).
- Triglicerídeos (soro): Método de química seca / Vitros 7600 / Fusion5.1.
- Insulina (soro): Método de ensaio de eletroquimioluminescência.

Os controles utilizados e seus respectivos valores de coeficiente de variação analítica (CVa) foram analisados e considerados adequados para o processo analítico que definiu os resultados.

Análise Estatística

Foram utilizadas estatísticas descritivas para resumir as características demográficas. As variáveis contínuas foram expressas como média \pm desvio padrão. A variável categórica (sexo) foi apresentada como frequência e porcentagem.

A correlação entre o índice TyHBA1c e o índice HOMA-IR foi avaliada utilizando o coeficiente de correlação de Pearson.

O valor de corte ideal do índice TyHBA1c para estimar a RI foi estabelecido em comparação com o índice HOMA-IR e o índice TyG, utilizando uma análise de característica operacional do receptor (ROC). A sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos verdadeiros, assim como as razões de verossimilhança positiva e negativa do índice TyHBA1c foram determinados.

Um teste kappa ponderado foi utilizado para estimar a concordância diagnóstica entre o índice TyHBA1c e os índices HOMA-IR e TyG. A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$.

Considerações Éticas

O estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinki. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP - Brasil) aprovou o projeto sob o registro número: 2.464.513. Protocolos de confidencialidade e proteção de dados foram estritamente seguidos para garantir a privacidade dos pacientes.

RESULTADOS

Foi avaliado um total de 200 amostras, composto por 126 (63,0%) mulheres e 74 (37,0%) homens, com uma idade média

de $46,56 \pm 18,98$ anos. Em relação ao tamanho da amostra, não houve equivalência numérica entre os sexos. Isso provavelmente se deve ao fato de que as mulheres, estatisticamente, buscam mais serviços médicos e laboratoriais do que os homens. No entanto, a análise isolada dos parâmetros para cada sexo não revelou nenhuma diferença estatisticamente significativa. A RI foi identificada em 64 (32,0%) utilizando o índice HOMA-IR e em 132 (66,0%) utilizando o índice TyG. Os índices HOMA-IR e TyG não apresentaram comportamento semelhante nas amostras avaliadas. As características demográficas estão resumidas no quadro 1.

A associação entre o índice TyHBA1c e o índice HOMA-IR, conforme avaliado pela correlação de Pearson ($r = 0,273$ e $p = 0,000$), foi maior do que a correlação entre o índice TyHBA1c e o índice TyG ($r = -0,617$ e $p < 0,000$) (Quadro 2).

Houve uma associação entre o HBA1c e o índice HOMA-IR, conforme avaliado pela correlação de Pearson ($r = 0,215$ e $p = 0,002$).

A curva ROC mostrou que o melhor valor de corte do índice TyHBA1c, em comparação com o índice HOMA-IR para estimar a resistência à insulina, corresponde a Ln 4,57 (sensibilidade de 50,0% e especificidade de 23,0%) (Figura 1).

A curva ROC mostrou que o melhor valor de corte do índice TyHBA1c, em comparação com o índice TyG para estimar a resistência à insulina, corresponde a Ln 4,74 (sensibilidade de 85,0% e especificidade de 95,0%) (Figura 2).

O teste kappa ponderado revelou concordância moderada entre o índice TyHBA1c e o índice HOMA-IR ($k = 0,45$; $p = 0,006$), e demonstrou concordância satisfatória entre o índice TyHBA1c e o índice TyG ($k = 0,71$; $p = 0,009$).

Quadro 1

Características demográficas

Sexo	Masculino: 74 (37%) Feminino: 126 (63%)
Idade (anos)	46,56 \pm 18,98
HBA1c	5,78 \pm 0,91
Insulina	12,06 \pm 9,12
Glicose em jejum	106,90 \pm 23,24
Glicose média no sangue estimada pela HBA1c	119,26 \pm 25,99
Triglicerídeos	124,84 \pm 66,63
HOMA-IR	3,13 \pm 2,74
Índice TyG	4,64 \pm 0,30
TyHBA1c	4,74 \pm 0,30

Quadro 2

Correlação entre o índice TyHBA1c, o índice HOMA-IR e o índice TyG.

Correlações

HOMA-IR	Correlação de Pearson Sig. (bicaudal) N	1,000 200	TYHBA1c ,273 ^a ,000 200
TYHBA1c	Correlação de Pearson Sig. (bicaudal) N	,273 ^a ,000 200	1,000 200

^a Significativo ao nível de 0,05

Correlações

TYG-IR	Correlação de Pearson Sig. (bicaudal) N	1,000 200	TYHBA1c ,617 ^a ,000 200
TYHBA1c	Correlação de Pearson Sig. (bicaudal) N	-,617 ^a ,000 157	1,000 157

^a Significativo ao nível de 0,05

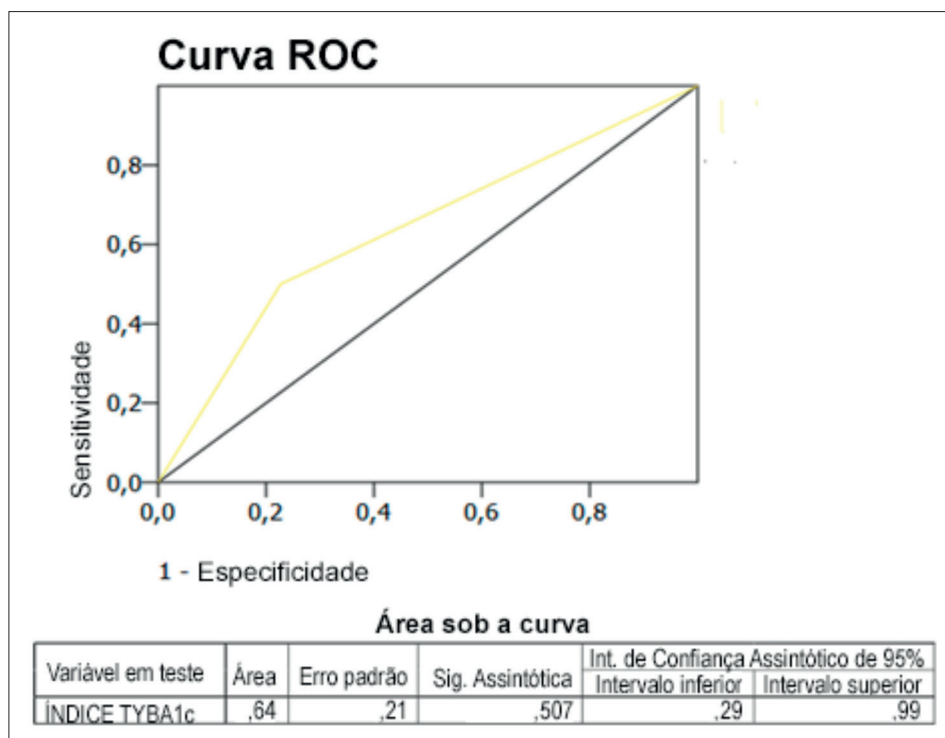
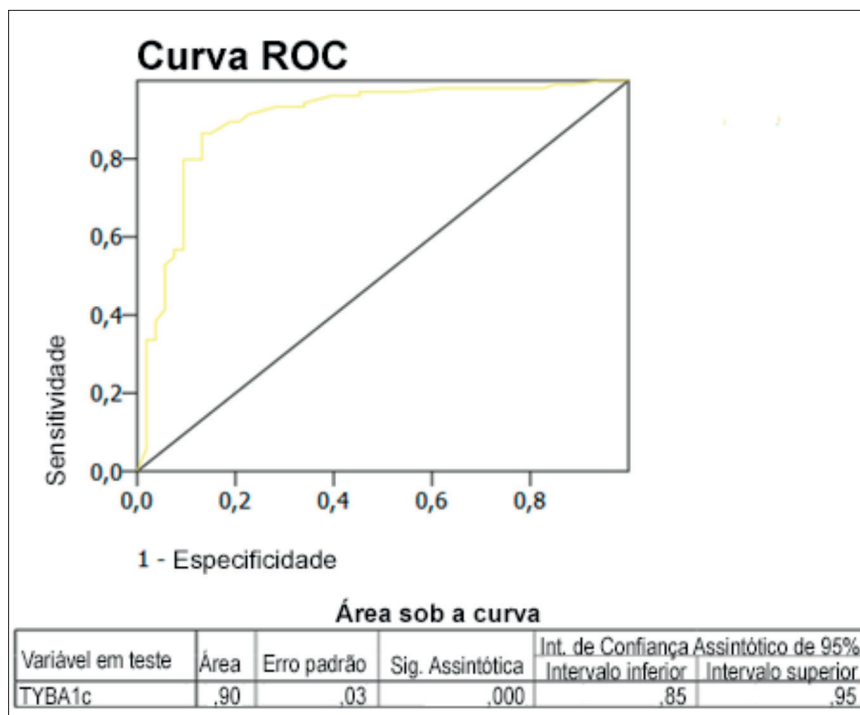


Figura 1

Análise ROC: índice TyHBA1c comparado ao índice HOMA-IR.

**Figura 2**

Análise ROC: índice TyHBA1c comparado ao índice TyG.

DISCUSSÃO

Nosso estudo avaliou se o produto dos níveis de triglicerídeos e a glicose média estimada através do HbA1c pode ser usado como um substituto para o índice TyG na avaliação da resistência à insulina, indicando que o índice HbA1c demonstra alta sensibilidade e especificidade quando comparado ao índice TyG. Em um estudo de pesquisa, sensibilidade refere-se à capacidade de um teste diagnóstico de identificar com precisão indivíduos com a condição de interesse, enquanto especificidade se relaciona à sua capacidade de excluir com precisão indivíduos sem a condição. A sensibilidade representa a taxa de verdadeiros positivos, enquanto a especificidade retrata a taxa de verdadeiros negativos. Esses méritos são cruciais na avaliação da confiabilidade e validade dos testes diagnósticos na prática clínica.⁽¹³⁾

O índice HOMA-IR, amplamente utilizado, apresenta alta sensibilidade e especificidade na estimativa do risco de resistência à insulina quando comparado a outros testes mais complexos.⁽¹⁴⁾ Em nosso estudo, o índice TyHBA1c, quando comparado ao índice HOMA-IR para estimar a RI, apresentou sensibilidade moderada e baixa especificidade.

Os índices HOMA-IR e TyG são comumente usados para avaliar a RI, com o primeiro focando principalmente na relação entre glicose de jejum e níveis de insulina, enquanto o segundo incorpora os níveis de triglicerídeos em seu cálculo.^(10,11) Nosso estudo mostrou que, o uso da glicose média estimada derivada do HbA1c em vez dos níveis de glicose no índice TyG pode fornecer avaliações mais precisas da RI, pois essa abordagem oferece maior sensibilidade e especificidade, melhorando assim a precisão da avaliação da RI, considerando que o HbA1c representa os níveis médios de glicose nos últimos três meses.

Estudos têm demonstrado que evidências crescentes indicam que o índice TyG está correlacionado com o índice HOMA-IR e o teste de “clamp” euglicêmico-hiperinsulinêmico.⁽¹⁵⁾ Em nosso estudo, a associação entre o índice TyHBA1c e o índice HOMA-IR, avaliada pela correlação de Pearson, foi superior à correlação entre o índice TyHBA1c e o índice TyG. No entanto, o teste kappa ponderado revelou concordância moderada entre o índice TyHBA1c e o índice HOMA-IR, e demonstrou concordância satisfatória entre o índice TyHBA1c e o índice TyG.

O HbA1c é bem estabelecido como um marcador de controle glicêmico e tem o potencial de refletir o histórico

médio de resistência à insulina (RI) nas semanas ou meses precedentes, enquanto o índice TyG e o índice HOMA-IR refletem o estado atual da RI.¹⁶⁾ Em nosso estudo, a avaliação da correlação entre HbA1c e o índice HOMA-IR revelou uma associação positiva entre essas variáveis. Assim, o uso da glicose média estimada através do HbA1c na fórmula para o índice TyG demonstra uma resposta superior no diagnóstico de RI em comparação com o uso dos níveis atuais de glicose.

O novo índice marcador de resistência à insulina, TyHBA1C, demonstrou uma associação significativa quando comparado ao índice TyG e ao índice HOMA-IR. Este novo marcador pode ser uma ferramenta promissora, pois utiliza um nível estimado de glicose sanguínea média ao longo dos últimos três meses, oferecendo assim maior precisão na avaliação da RI. Portanto, nossos resultados sugerem que o índice TyHBA1C pode auxiliar na detecção precoce, monitoramento e manejo de condições relacionadas à RI, potencialmente servindo como uma ferramenta adicional na prática clínica.

CONCLUSÃO

Nossos resultados demonstraram uma forte associação entre o índice TyHBA1c e o índice TyG e o índice HOMA-IR, sugerindo que o índice TyHBA1c pode ser um indicador mais da RI e mais uma ferramenta na prática clínica para avaliar a RI. No entanto, são necessários estudos de validação adicionais para estabelecer totalmente a utilidade clínica e a integração potencial do TyHBA1C na prática clínica de rotina.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES - INDICAÇÃO DE CRÉDITO DA TAXONOMIA

- **Andrade, Luis:** Conceitualização (liderança), Curadoria de dados (igual), Análise Formal (suporte), Investigação, Metodologia (igual), Administração do projeto (igual), Redação do rascunho original.
- **Brito, Luis:** Metodologia (igual), Administração do projeto (igual), Supervisão (igual), Revisão e edição de escrita (igual).
- **Oliveira, Gabriela:** Metodologia (igual), Administração do projeto (igual), Supervisão (igual), Revisão e edição de escrita (igual).
- **Oliveira, Luisa:** Curadoria de Dados (igual), Análise Formal (liderança).
- **Bittencourt, Alcina:** Conceitualização (suporte), Análise Formal (suporte), Metodologia (igual).
- **Baptista, Gustavo:** Conceitualização (suporte), Análise Formal (suporte), Metodologia (igual).
- **Silva, Catharina:** Conceitualização (suporte), Análise Formal (suporte), Metodologia (igual).
- **Matos, Luis:** Conceitualização, Curadoria de Dados (igual), Análise Formal (suporte), Investigação, Metodologia (igual), Administração do projeto (igual), Redação do rascunho original.

REFERÊNCIAS

1. Park SE, Park CY, Sweeney G. Biomarkers of insulin sensitivity and insulin resistance: Past, present and future. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2015;52(4):180-90.
2. Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001;109 Suppl 2:S135-48.
3. Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes Metab J.* 2022;46(1):15-37.
4. Kraegen EW, Cooney GJ, Ye J, Thompson AL. Triglycerides, fatty acids and insulin resistance--hyperinsulinemia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001;109(4):S516-26.
5. Lettner A, Roden M. Ectopic fat and insulin resistance. *Curr Diab Rep.* 2008;8(3):185-91.
6. Flückiger R, Mortensen HB. Glycated haemoglobins. *J Chromatogr.* 1988;429:279-92.
7. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ; et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care.* 2008;31(8):1473-8.
8. Borai A, Livingstone C, Abdelaal F, Bawazeer A, Ketvi V, Ferns G. The relationship between glycosylated haemoglobin (HbA1c) and measures of insulin resistance across a range of glucose tolerance. *Scand J Clin Lab Invest.* 2011;71(2):168-72.
9. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979;237(3):E214-23.
10. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-9.
11. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord.* 2008;6(4):299-304.
12. Ramdas Nayak VK, Satheesh P, Shenoy MT, Kalra S. Triglyceride Glucose (TyG) Index: A surrogate biomarker of insulin resistance. *J Pak Med Assoc.* 2022;72(5):986-988.
13. Monaghan TF, Rahman SN, Agudelo CW, Wein AJ, Lazar JM, Everaert K, et al. Foundational Statistical Principles in Medical Research: Sensitivity, Specificity, Positive Predictive Value, and Negative Predictive Value. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(5):503.
14. Arellano-Ruiz P, Garcia-Hermoso A, Cavero-Redondo I, Pozuelo-Carrascosa D, Martinez-Vizcaino V, Solera-Martinez M. Homeostasis Model Assessment cut-off points related to metabolic syndrome in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2019;178(12):1813-22.
15. Hameed EK. TyG index a promising biomarker for glycemic control in type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(1):560-563.
16. Borai A, Livingstone C, Abdelaal F, Bawazeer A, Ketvi V, Ferns G. The relationship between glycosylated haemoglobin (HbA1c) and measures of insulin resistance across a range of glucose tolerance. *Scand J Clin Lab Invest.* 2011;71(2):168-72.