

5.3 ARTIGO III

Perfis de risco metabólico: uma análise de classes latentes envolvendo variáveis relacionadas à glicemia e a resistência à insulina

Mauro Fernandes Teles, Icaro José Santos Ribeiro, Mikhail Santos Cerqueira, Márcio Vasconcelos Oliveira, Cesar Augusto Casotti, Rafael Pereira de Paula

RESUMO

Idosos são considerados mais susceptíveis a desenvolver Diabetes Mellitus (DM) devido as mudanças estruturais e secretórias associadas a insulina, comuns ao processo de envelhecimento. O aspecto multicausal das doenças metabólicas justifica investigações dos fatores de risco com modelos robustos multivariados. Este estudo objetivou identificar classes latentes de fatores de risco para alterações metabólicas de idosos com base no agrupamento de variáveis associadas a risco cardiovascular. Integraram este estudo idosos (≥ 60 anos) residentes de zona urbana que participaram das três etapas de coleta (aplicação dos questionários, testes clínicos e coleta de sangue). A análise estatística utilizou a Análise de Classe Latente (LCA) para identificar classes de fatores de risco para alterações metabólicas, considerando variáveis dicotomizadas e selecionando o modelo com base em critérios como AIC, BIC, G^2 , LLIK e entropia. Envolveu na pesquisa 210 idosos com uma prevalência de HAS de 68,1% e DM 26,7% sendo a maioria dos participantes mulheres, com idade média de 73 anos. Três classes foram identificadas (baixo, moderado e alto risco). Na classe de alto risco foi evidenciada a presença de todas as categorias de exposição para as variáveis avaliadas. Assim, indivíduos nesta classe tinham maiores probabilidades de possuir valores alterados de HbA1c e TyG (0.96 para ambos), glicemia de jejum alterada e diagnóstico prévio de HAS (0.87 para ambos) e índice HOMA-IR alterado e diagnóstico prévio de DM (0.79 para ambos). Os três perfis de condições para fatores de risco metabólico sugerem a necessidade de tratar padrões comuns simultaneamente, melhorando assim a eficiência e proporcionando intervenções economicamente mais eficientes. A LCA mostra-se particularmente útil para a área de saúde coletiva, visto que viabiliza a identificação subgrupos homogêneos dentro de uma população heterogênea.

Palavras-chave: Controle glicêmico; resistência à insulina; diabetes mellitus

ABSTRACT

Elderly people are considered more susceptible to developing Diabetes Mellitus (DM) due to the structural and secretory changes associated with insulin, common to the aging process. The multicausal aspect of metabolic diseases justifies investigations of risk factors with robust multivariate models. This study aimed to identify latent classes of risk factors for metabolic changes in the elderly based on the grouping of variables associated with cardiovascular risk. This study included elderly people (≥ 60 years old) living in urban areas who participated in the three stages of collection (administration of questionnaires, clinical tests and blood

collection). Statistical analysis used Latent Class Analysis (LCA) to identify classes of risk factors for metabolic changes, considering dichotomized variables and selecting the model based on criteria such as AIC, BIC, G², LLIK and entropy. The research involved 210 elderly people with a prevalence of hypertension of 68.1% and DM of 26.7%, with the majority of participants being women, with an average age of 73 years. Three classes were identified (low, moderate and high risk). In the high-risk class the presence of all exposure categories for the variables assessed was evidenced. Thus, individuals in this class were more likely to have altered HbA1c and TyG values (0.96 for both), altered fasting glycemia and a previous diagnosis of hypertension (0.87 for both) and altered HOMA-IR index and a previous diagnosis of DM (0.79 for both). The three condition profiles for metabolic risk factors suggest the need to treat common patterns simultaneously, thereby improving efficiency and providing more cost-effective interventions. LCA proves to be particularly useful for the area of collective health, as it makes it possible to identify homogeneous subgroups within a heterogeneous population.

Keywords: Glycemic control; insulin resistance; diabetes mellitus

Introdução

As Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNTs) são reconhecidas como as doenças mais comuns a população e consideradas como problema de saúde pública devido ao grande potencial de resultar em incapacidades associadas a funcionalidade dos indivíduos. (Figueiredo; Ceccon; Figueiredo, 2021).

A etiologia multifatorial das alterações metabólicas dificulta sua prevenção e tratamento (Guerra et al., 2021). Nos Estados Unidos da América a prevalência de desordens metabólicas era de 5% na primeira década de 2000 (Golden et al., 2009) com projeção de crescimento deste número. A diabetes tipo 2 (DM2) é a desordem metabólica que causa preocupação, devido à sua prevalência e associação com o desenvolvimento de doença cardiovascular (Basith Khan et al., 2020).

Dados de 2017 mostram que a prevalência mundial de DM2 era de 6,28% da população mundial (4,4% das pessoas com idade entre 15 e 49 anos, 15% das pessoas com idade entre 50 e 69 anos e 22% das pessoas com mais de 70 anos), ou uma taxa de prevalência de 6.059 casos por 100.000 (Basith Khan et al., 2020). Estes dados enfatizam o quanto idosos compõem um grupo de risco para doenças metabólicas.

Muitos parâmetros biológicos são usados para o diagnóstico da DM, bem como de alterações glicêmicas que precedem o diagnóstico de DM. O diagnóstico é prioritariamente baseado em alterações na glicemia de jejum, mas indicadores de resistência a insulina também tem sido úteis na triagem de alterações metabólicas (SBD, 2019).

Glicemia de jejum e análise da hemoglobina glicada (HbA1c) são usados como indicadores de controle glicêmico, enquanto o índice triglicérido-glicose (TyG) e o índice HOMA-IR (*homeostasis model assessment for insulin resistance*) como indicadores de resistência à insulina (Welsh et al., 2014; Masuch et al., 2019). A análise isolada destes parâmetros pode ser útil em processos de triagem de alterações metabólicas, mas métodos robustos, envolvendo análise multivariada, pode viabilizar a identificação de padrões de associação típicas de indivíduos com maior risco para diversos desfechos clínicos, como o risco de alterações metabólicas (RMet).

Nesse contexto, a análise de classe latente (LCA) mostra-se um método útil para identificar subgrupos homogêneos dentro de uma população heterogênea no que diz respeito às manifestações de um conjunto de características categóricas (como os fatores de risco modificáveis e não modificáveis), podendo ser usado para identificar indicadores de risco a saúde e ajudar nas decisões relacionadas aos esforços de saúde preventiva (Collins; Lanza, 2010).

Assim, o objetivo deste estudo foi identificar classes latentes de fatores de risco a alterações metabólicas de idosos residentes em comunidade com base no agrupamento de variáveis reconhecidamente associadas a alterações cardiometabólicas.

Métodos

Todos os idosos residentes na comunidade (≥ 60 anos) de Aiquara, Bahia, Brasil, foram convidados (visita domiciliar) a participar deste estudo. Na primeira etapa, um total de 259 pacientes foram entrevistados, respeitando-se a exclusão de indivíduos acamados e / ou com comprometimento cognitivo grave. Nas etapas seguintes, avaliação da saúde e coleta sanguínea, um número final de 210 idosos apresentaram todas as variáveis necessárias para a condução das análises e compuseram a amostra final deste estudo. O consentimento foi informado por escrito e obtido de todos os participantes, os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UESB, sob número de CAAE 56017816.2.0000.0055 e todos os aspectos da resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde foram respeitados.

Coleta dos dados

A partir dos questionários obtidos através de entrevista domiciliar, foram utilizados registros de dados de características sociodemográficas e de saúde, incluindo sexo, idade,

escolaridade (não escolarizado [analfabeto, apenas lê e/ou escreve o nome] e escolarizado), cor da pele (branca e não branca [preta, parda, amarela, indígena]).

Após o registro dos questionários durante as visitas domiciliares, os participantes foram agendados para comparecer ao Colégio Municipal de Aiquara, onde foram submetidos a coleta de sangue venoso. As amostras de sangue foram obtidas após um jejum de pelo menos 8 horas e foram encaminhadas para um Laboratório Central de Saúde Pública do Município de Vitória da Conquista – BA, para realizar os parâmetros bioquímicos.

Parâmetros bioquímicos

Para a glicemia em jejum e os triglicerídeos foram dosados utilizando o analisador bioquímico automático AU 680 da Beckman Coulter pelo método de espectrofotometria; para HbA1c a análise foi feita no analisador automatizado G8 da Tosoh Medics pelo método de cromatografia líquida de alta performance – HPLC; e a análise sérica da insulina foi realizada no analisador O UniCel DxI 800 da Beckman Coulter, através do método de quimioluminescência. Todas as medições cumpriram os regulamentos para controles de qualidade internos e externos de acordo com a Diretriz.

As variáveis glicemia, HbA1c, TyG, índice HOMA-IR foram dicotomizados de acordo com os pontos de corte apresentados na tabela 01. Constituem ainda as variáveis exploratórias o diagnóstico autorreferido de DM e de HAS, os quais foram inseridos como indicadores de comorbidades com ampla fundamentação teórica de associação com risco metabólico.

Tabela 01. Pontos de corte para dicotomização das variáveis glicemia, HbA1c, TyG e índice HOMA-IR.

Variável	Ponto de corte*
Glicemia	92 mgdl
HbA1c	6.1%
TyG	8.22
Índice HOMA-IR	1.42

*Pontos de corte baseados nos resultados prévios dos outros 2 artigos que compõe a tese.

Análise estatística

Uma LCA foi realizada para identificar risco metabólico na amostra estudada, através da mensuração da probabilidade de respostas específicas da classe nas variáveis categóricas observadas (Collins, Lanza, 2010). Neste estudo, o constructo latente final de risco metabólico foi caracterizado por seis variáveis observáveis dicotômicas (DM, HAS, glicemia, HbA1c, TyG, índice HOMA-IR).

Para selecionar o número de classes que melhor se ajustam aos dados, inicialmente traçou-se um modelo de duas classes, aumentamos sucessivamente o número de classes em um, até um modelo de 4 classes, para compreender as probabilidades incondicionais, ou prevalência de classes latentes, e as probabilidades condicionais para os modelos. A prevalência de classes representa o número estimado de indivíduos em cada classe latente e as probabilidades condicionais caracterizam a probabilidade de resposta a cada variável (ou indicador) observada.

A escolha do modelo de classes latentes considerou o *Akaike Information Criterion (AIC)* e o *Bayesian Information Criterion (BIC)* para determinar o número ideal de classes significativas (Collins; Lanza, 2010) e o G^2 , o valor de log-verossimilhança (LLIK) e a entropia do modelo estimado foram calculados para selecionar o modelo de melhor ajuste. Portanto, os menores valores de G^2 , AIC e BIC e o maior valor de LLIK e entropia indicam o modelo de melhor ajuste (Chan; Shek, 2018). Assim, o modelo que apresentou o melhor conjunto de índices de ajustamento foi o escolhido para seguimento da análise.

Resultados

Foram avaliados 210 idosos (126 mulheres [60.0%], e 84 homens [40.0%]) com média de idade de 73 anos (± 7.6). Entre os participantes avaliados prevaleceram os sem companheiro (51.9%), de cor da pele não branca (88.6%), não escolarizados (53.4%) e com renda de no máximo um salário-mínimo (81.8%) (Tabela 2). Com relação aos aspectos gerais da saúde e hábitos de vida, a prevalência de HAS foi de 68.1% e de DM de 26.7%.

Tabela 2. Caracterização da população de idosos avaliada. Aiquara, 2021

Variável	n (%)
Sexo	
Masculino	84 (40.0)
Feminino	126 (60.0)
Situação Conjugal	
Com companheiro	101 (48.1)
Sem companheiro	109 (51.9)
Cor da pele	
Branca	24 (11.4)
Não branca	186 (88.7)
Escolaridade	
Escolarizado	100 (47.1)
Não escolarizado	110 (52.4)
Renda	
≤ 1 salário-mínimo	159 (82.8)
> salário-mínimo	33 (17.2)

As prevalências de valores alterados de glicemia, HbA1c, TyG e índice HOMA-IR são apresentados na tabela 3 a seguir:

Tabela 3. Prevalência de alteração nos parâmetros glicemia, HbA1c, TyG e índice HOMA-IR nos idosos avaliados.

Variável	n (%)
Glicemia	
Normal	154 (73.3)
Alterado	56 (26.7)
HbA1c	
Normal	110 (66.7)
Alterado	55 (33.3)
TyG	
Normal	55 (33.5)
Alterado	111 (66.5)
Índice HOMA-IR	
Normal	96 (57.8)
Alterado	70 (42.2)

No intuito verificar os diferentes perfis de risco para RMet, foram traçados 3 modelos de classes latentes com duas, três e quatro classes. Os índices de ajustamento estão expostos da tabela a seguir, evidenciando o melhor conjunto de índices ajustados para o modelo de três classes (Tabela 4).

Tabela 4. Índices de ajustamento para os modelos de classes latentes (n=210)

Número de classes	LLIK	BIC	AIC	G2	Entropy
2	-784.25	1691.38	1614.50	41.26	0.86
3	- 790.782	1661.69	1617.56	93.834	0.92
4	- 777.93	1721.48	1611.86	68.14	0.90

LLIK- log-likelihood; BIC- Bayesian Information Criterion; AIC -Akaike Information Criterion; G²- likelihood ratio test statistic;

A probabilidade de associação em cada classe latente é mostrada na primeira linha da Tabela 5, bem como quais indicadores compuseram as mesmas. Essas probabilidades formam a base para interpretar e rotular as classes latentes em baixo risco a RMet (I), risco intermediário a RMet (II) e risco elevado a RMet (III).

Tabela 5. Análise de classes latentes de risco metabólico entre idosos: prevalência das classes e probabilidades de resposta ao item nas três classes

	Baixo risco de RMet (I)	Risco Moderado de RMet (II)	Alto risco de RMet (III)
Prevalência das classes	55.3%	19.4%	25.2%
INDICADORES			
DM			
Não	0.99	0.74	0.21
Sim	0.01	0.21	0.79
HAS			
Não	0.56	0.13	0.12
Sim	0.44	0.87	0.87
Glicemia			
Normal	1.00	0.93	0.13
Alterado	0	0.07	0.87

HbA1c

Normal	0.97	0.78	0.04
Alterado	0.03	0.22	0.96

TyG

Normal	0.66	0.13	0.04
Alterado	0.34	0.87	0.96

Índice HOMA-IR

Normal	0.89	0.44	0.21
Alterado	0.10	0.56	0.79

A classe latente III (alto risco para RMet) foi caracterizada pela presença de todas as categorias de exposição para as variáveis avaliadas. Assim, indivíduos nesta classe tinham maiores probabilidades de possuir TyG e HbA1c alterados (0.96 para ambos), serem hipertensos e ter glicemia de jejum acima de 100 mg/dl (0.87 para ambos), ser diabético e ter índice HOMA-IR alterado (0.79 para ambos). As características das demais classes podem ser visualizadas na tabela 5.

Discussão

Esse estudo evidenciou três classes latentes de risco para RMet (leve, moderado e elevado) de idosos residentes em comunidade.

Os três perfis de condições para fatores de risco para RMet sugerem a necessidade de tratar padrões comuns simultaneamente, melhorando assim a eficiência e proporcionando intervenções economicamente mais eficientes. O agrupamento de vários fatores de risco para RMet no mesmo indivíduo é muito frequente e está associado a um risco aumentado de desenvolver DCV (Oliveira et al., 2020). No entanto, o impacto de combinações específicas de fatores de risco na morbidade e mortalidade cardiovascular é algo que ainda não foi suficientemente explorado, visto que há um grande número de possibilidades de combinações de fatores de risco e um número também grande de possibilidades de modelos de análise destas combinações (modelo multivariados). Não obstante, estima-se que mais de 70% dos casos de doenças cardiovasculares podem ser atribuídos a um pequeno grupo de fatores de risco modificáveis (Yusuf et al., 2020).

Em nosso modelo de análise, optamos pela identificação de classes latentes a partir de variáveis reconhecidamente associadas a risco cardiometabólico. A análise de classe latente (LCA) mostra-se particularmente útil para a área de saúde coletiva, visto que viabiliza a

identificação subgrupos homogêneos dentro de uma população heterogênea no que diz respeito às manifestações de um conjunto de características categóricas. Este modelo é robusto e guarda estreita relação com modelos multivariados como os modelos de regressão multivariada, no entanto, no método de LCA, não há a definição de um desfecho clínico (variável dependente) com o qual outras variáveis são relacionadas (variáveis independentes) (Collins; Lanza, 2010; Porcu; Giambona, 2017).

Desta forma, aplicando um modelo Bayesiano para estimativa de probabilidades, é possível inferir a probabilidade de um indivíduo pertencente a determinada classe latente apresentar cada um dos fatores de risco incluídos na análise. Há uma maior liberdade nas possibilidades de interação entre as variáveis incluídas na análise e um resultado que viabiliza a identificação de padrões dentro de uma população heterogênea (Kongsted; Nielsen, 2017). Em nosso estudo optamos por incluir variáveis com grande potencial de interações e, apesar de não haver a determinação de uma variável dependente (desfecho), as variáveis TyG e HbA1c alterados foram observadas como um lastro, visto que todas as demais variáveis, direta ou indiretamente, se associam a estas, além de serem relevantes desfechos clínicos.

De fato, a HbA1c é um relevante indicador de controle glicêmico, visto que fornece um quadro mais amplo dos níveis médios de glicose nas 8 a 12 semanas anteriores, o que é particularmente útil para detectar tendências e flutuações na glicemia, que por sua vez se associa a maior risco cardiometabólico (Hanas & John, 2014; Wan et al., 2016). Desta forma, a identificação de alterações na HbA1c permite intervenções visando mudanças no hábito de vida (nutrição, atividade física) ou mesmo intervenção farmacológica (Wysocki et al., 2019). O TyG por sua vez é um indicador de resistência insulínica proposto recentemente e que tem demonstrado confiabilidade compatível a métodos de referência, como o clamp hiperglicêmico (Vasques et al., 2011; Luo et al., 2022).

Elevados valores de TyG se mostram um relevante indicador de risco cardiometabólico, como demonstrado por SONG e colaboradores (2022). Da mesma forma, valores elevados de HbA1c é um fator associado a maior risco metabólico (Peng et al., 2013; Fiorentino et al., 2016), caracteriza os indivíduos com maior probabilidade de serem incluídos na classe latente aqui caracterizada por maior risco metabólico.

Interessante notar que a ausência de alteração na glicemia de jejum e o diagnóstico prévio de DM caracterizou os indivíduos com maior probabilidade de serem incluídos na classe latente de menor risco metabólico. A HAS é uma doença de alta prevalência na população idosa,

o que pode justificar a probabilidade relativamente alta de ser encontrada em indivíduos incluídos em qualquer uma das 3 classes latentes obtidas no presente estudo.

A associação de fatores de risco pode contribuir para uma melhor identificação de desfechos clínicos associados a risco cardiometabólico (Fiorentino et al., 2016). De fato, o risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares aumenta à medida que fatores de risco adjacente passam a se acumular (Palazón-Bru et al., 2020).

Conclusão

Dessa forma, estudos como o aqui proposto, apesar o número reduzido de observações e da transversalidade, tem potencial para identificar subgrupos com maior probabilidade de risco metabólico, o que pode direcionar ações de triagem e prevenção/terapêutica e suas repercussões na população.

Referências

- BASITH KHAN, A. et al. Epidemiology of type 2 diabetes-global burden of disease and forecasted trends. **Journal of epidemiology and global health**, v. 10, n. 1, p. 107–111, 2020.
- COLLINS, L. M.; LANZA, S. T. Latent Class and Latent Transition Analysis: With Applications in the Social, Behavioral, and Health Sciences. **Latent Class and Latent Transition Analysis: With Applications in the Social, Behavioral, and Health Sciences**, p. 1–295, 20 jan. 2010.
- FIGUEIREDO, A. E. B.; CECCON, R. F.; FIGUEIREDO, J. H. C. Doenças crônicas não transmissíveis e suas implicações na vida de idosos dependentes. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, n. 1, p. 77–88, 2021
- FIORENTINO, T. V. et al. One-hour post-load hyperglycemia combined with HbA1c identifies pre-diabetic individuals with a higher cardio-metabolic risk burden. **Atherosclerosis**, v. 253, p. 61–69, 2016.
- GOLDEN, S. H. et al. Clinical review: Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. **The journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 94, n. 6, p. 1853–1878, 2009.
- GUERRA, J. V. S. et al. Multifactorial basis and therapeutic strategies in metabolism-related diseases. **Nutrients**, v. 13, n. 8, p. 2830, 2021.
- HANAS, R.; JOHN, W. G.; ON BEHALF OF THE INTERNATIONAL HBA1C CONSENSUS COMMITTEE. 2013. Update on the worldwide standardization of the hemoglobin A_{1c} measurement. **Pediatric diabetes**, v. 15, n. 3, p. e1–e2, 2014.
- LUO, P. et al. TyG index performs better than HOMA-IR in Chinese type 2 diabetes mellitus with a BMI < 35 kg/m²: A hyperglycemic clamp validated study. **Medicina (Kaunas, Lithuania)**, v. 58, n. 7, p. 876, 2022.

MASUCH, A. et al. Preventing misdiagnosis of diabetes in the elderly: age-dependent HbA1c reference intervals derived from two population-based study cohorts. **BMC endocrine disorders**, v. 19, n. 1, p. 20, 2019.

OLIVEIRA, Jaqueline Miranda de *et al.* Contribuições dos instrumentos e tecnologias digitais para o monitoramento e controle do diabetes Mellitus: revisão integrativa. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 12, p. 99564-99574, 2020.

PENG, G. et al. Hemoglobin A1c can identify more cardiovascular and metabolic risk profile in OGTT-negative Chinese population. **International journal of medical sciences**, v. 10, n. 8, p. 1028–1034, 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020**. São Paulo: Clannad, 2019.

SONG, K. et al. Comparison of the modified TyG indices and other parameters to predict non-alcoholic fatty liver disease in youth. **Biology**, v. 11, n. 5, p. 685, 2022.

VASQUES, A. C. J. et al. TyG index performs better than HOMA in a Brazilian population: a hyperglycemic clamp validated study. **Diabetes research and clinical practice**, v. 93, n. 3, p. e98–e100, 2011.

WAN, E. Y. F. et al. Association of variability in hemoglobin A1c with cardiovascular diseases and mortality in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus — A retrospective population-based cohort study. **Journal of diabetes and its complications**, v. 30, n. 7, p. 1240–1247, 2016.

WELSH, P. et al. Contrasting associations of insulin resistance with diabetes, cardiovascular disease and all-cause mortality in the elderly: PROSPER long-term follow-up. **Diabetologia**, v. 57, n. 12, p. 2513–2520, 2014.

WYSOCKI, M. et al. Type 2 diabetes mellitus and preoperative HbA1c level have no consequence on outcomes after laparoscopic sleeve gastrectomy—a cohort study. **Obesity surgery**, v. 29, n. 9, p. 2957–2962, 2019.