

UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA

SUSILANE PEREIRA ARAÚJO

**ÍNDICE TYG E SUA RELAÇÃO COM RISCO CARDIOVASCULAR E
QUALIDADE DA DIETA EM INDIVÍDUOS COM RISCO CARDIOMETABÓLICO
(PROCARDIO-UFV)**

**VIÇOSA - MINAS GERAIS
2021**

SUSILANE PEREIRA ARAÚJO

**ÍNDICE TYG E SUA RELAÇÃO COM RISCO CARDIOVASCULAR E
QUALIDADE DA DIETA EM INDIVÍDUOS COM RISCO CARDIOMETABÓLICO
(PROCARDIO-UFV)**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

Orientadora: Helen Hermana M. Hermsdorff

Coorientadoras: Josefina Bressan
Leidjaira Juvanhol Lopes
Luiza Carla Vidigal Castro

**VIÇOSA - MINAS GERAIS
2021**

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da
Universidade Federal de Viçosa - Campus Viçosa**

T

A663i
2021

Araújo, Susilane Pereira, 1988-
Índice TyG e sua relação com risco cardiovascular e
qualidade da dieta em indivíduos com risco cardiometabólico
(PROCARDIO-UFV) / Susilane Pereira Araújo. - Viçosa, MG,
2021.
134 f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Inclui anexos.
Inclui apêndice.
Orientador: Helen Hermana Miranda Hermsdorff.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.
Inclui bibliografia.

1. Resistência à insulina. 2. Consumo alimentar. 3.
Ácidos Graxos Monoinsaturados. 4. Doenças
Cardiovasculares. I. Universidade Federal de Viçosa.
Departamento de Nutrição e Saúde. Programa de Pós-
Graduação em Ciência da Nutrição. II. Título.

CDD 22. ed. 616.39

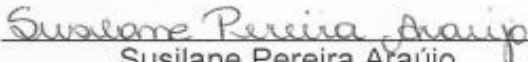
SUSILANE PEREIRA ARAÚJO

**ÍNDICE TYG E SUA RELAÇÃO COM RISCO CARDIOVASCULAR E
QUALIDADE DA DIETA EM INDIVÍDUOS COM RISCO CARDIOMETABÓLICO
(PROCARDIO-UFV)**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 11 de fevereiro de 2021.

Assentimento:



Susilane Pereira Araújo
Autora



Helen Hermana Miranda Hermsdorff
Orientadora

*Dedido à minha mãe Conceição,
exemplo de força e dedicação e a toda equipe do LAMECC*

AGRADECIMENTOS

A Deus, toda minha gratidão. Obrigada por me guiar e me proporcionar a conclusão de mais esta etapa na minha vida. Por me dar forças nos dias de fraqueza e colocar em meu caminho, todas as pessoas que aqui agradeço.

Agradeço a minha mãe Conceição, por me dar uma base, ser apoio, afeto e cuidado. Ao meu pai Marcos e a minha irmã Cibelly pelo carinho de sempre. A toda minha família, pela torcida e vibração com cada vitória alcançada.

Às minhas amigas Deléia, Larissa, Thaiany e aos meus amigos André e Rhenan, que sempre se fizeram presentes, mesmo na ausência física. Obrigada pela amizade incondicional.

À Laura e Angélica, que se tornaram mais que companheiras de república, se tornaram amigas e irmãs. E aos seus pais, pelo carinho e preocupação que sempre tiveram comigo.

A toda equipe do Laboratório de Metabolismo Energético e Composição Corporal (LAMECC): Alessandra, Aline Lage, Aline Rosignoli, Alinne Almeida, Ana Luiza, Ana Paula, Arieta, Brenda, Dani, Darlene, Gabi Larissa, Jéssica Mattar, Lilian, Natália e Yuliana. Obrigada por terem me recebido de braços abertos e me fazer sentir querida. Obrigada pelos abraços, pelos cafés e pela amizade. Vocês tornaram esse caminho muito mais leve. Em especial, à Alinne Almeida, Alessandra, Arieta, Lilian e Talitha, que sempre estiveram dispostas para esclarecer minhas dúvidas, independente se era segunda feira, domingo ou feriado. Obrigada pelas ajudas nas análises estatísticas, correções e também escrita dos artigos. Obrigada por serem meu ombro amigo!

A todas as orientadas da Helen pelas discussões e aprendizado.

Aos meus colegas do Departamento de Nutrição e Saúde, em especial a Elizangela, Silvia, Lívia, Thaisa, Júlia, Carolina, Jessica Hinkelmann e Mariana De Santis, por compartilharem aprendizado durante essa etapa e também na escrita de artigos.

À minha orientadora, professora Helen Hermana Miranda Hermsdorff, pela orientação e por ter confiado em mim. Sou muito grata pelos inúmeros ensinamentos. Eu te admiro muito!

Às minhas coorientadoras, professoras Josefina Bressan, Leidjaira Juvanhol Lopes e Luiza Carla Vidigal Castro, por todos conhecimentos compartilhados

À Professora Solange Silveira Pereira, pelo aprendizado e pelo carinho durante a experiência de ser monitora da disciplina de NUT 310.

A toda a equipe do PROCARDIO-UFV e aos voluntários, que contribuíram para a realização deste trabalho de mestrado e para meu crescimento profissional.

Aos participantes das Oficinas Culinária, pelas agradáveis tardes de sábados, com risadas e pratos deliciosos.

A toda equipe da Unidade de Atenção Especializada em Saúde (UAES), pela parceria e por possibilitar a realização dos meus atendimentos nutricionais

À banca de defesa pela disponibilidade e pelas contribuições científicas.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciência da Nutrição da UFV, a todos os docentes e funcionários.

Ao CNPq e à FAPEMIG pelo apoio financeiro e à CAPES pela concessão da bolsa de estudos para realização do mestrado. O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

A UFVJM pela minha formação, a professora Tania Regina Riul pela experiência no laboratório de Nutrição Experimental e a minha orientadora da graduação, professora Luciana Neri Nobre.

A todos que contribuíram de alguma forma e torceram por mim e à todas as pessoas que acreditam e lutam pela ciência!

Meus sinceros agradecimentos!

*“Não é sobre chegar no topo do mundo e saber que venceu.
É sobre escalar e sentir que o caminho te fortaleceu...”*

Ana Vilela

RESUMO

ARAÚJO, Susilane Pereira, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2021. **Índice TyG e sua relação com risco cardiovascular e qualidade da dieta em indivíduos com risco cardiometabólico (PROCARDIO-UFV)**. Orientadora: Helen Hermana Miranda Hermsdorff. Coorientadoras: Josefina Bressan, Leidjaira Juvanhol Lopes e Luiza Carla Vidigal Castro.

A resistência à insulina (RI) é importante fator na fisiopatologia da síndrome metabólica que, por sua vez, está associada com a morbimortalidade por doenças cardiovasculares. Entre diversos métodos desenvolvidos para avaliar a RI, o índice triglicérido-glicose (índice TyG) se destaca como método simples, de baixo custo e que pode ser usado na prática clínica. Deste modo, o presente trabalho avaliou a RI mediante o índice TyG em indivíduos com risco cardiometabólico e sua relação com risco cardiovascular e hábitos alimentares. Trata-se de um estudo de análise transversal com indivíduos em risco cardiometabólico, (n=264, idade média de 43,1 ± 16,3 anos, H=119/M=145), que fazem parte do Programa de Atenção à Saúde Cardiovascular - PROCARDIO-UFV (ReBEC id: RBR-5n4y2g). Os dados do consumo alimentar foram avaliados por meio de um R24h, referente a primeira consulta nutricional. Os alimentos relatados foram registrados no software DietPro©. A partir dos prontuários foram obtidos dados sociodemográficos (idade, sexo, renda familiar, escolaridade, motivo da consulta, uso de medicamentos, tabagismo, nível de atividade física, vínculo com a UFV), antropométricos (peso, altura, perímetro da cintura, perímetro do quadril, índice de massa corporal, composição corporal por bioimpedância), bioquímicos (colesterol total, LDL, HDL, triglicédeos, glicemia e insulina de jejum) e de pressão arterial. Índices de risco cardiometabólico, tais como relação cintura-quadril, relação estatura-cintura, índice TyG, índice HOMA-IR (do inglês, *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*), e escore de Framingham, também foram avaliados. O índice TyG foi calculado mediante a fórmula $\text{Ln} [(\text{triglicédeos plasmáticos (mg/dL)} \times \text{glicose plasmática (mg/dL)})/2]$, considerando alto índice TyG valor $\geq 8,83$). As análises estatísticas foram realizadas nos softwares *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 23.0 e STATA versão 14.0. A Curva Característica de Operação do Receptor (do inglês, *Receiver Operating Characteristic Curve - ROC*) foi desenvolvida no MedCalc® para avaliar a capacidade do índice TyG em prever

o risco cardiometabólico. Para todas as análises, adotou-se nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$). Como resultados, a análise da curva ROC indicou uma área sob a curva (AUC) de 0,678 (IC 95%: 0,618 – 0,734, $p < 0,001$). O ponto de corte do índice TyG para identificar o risco intermediário/alto pelo escore de risco de Framingham foi de 9,04, apresentando assim o mais adequado equilíbrio entre sensibilidade (62,5) e especificidade (66,7). Neste ponto, o valor preditivo positivo foi de 29,4% e valor preditivo negativo igual a 88,9%. Por sua vez, a substituição isocalórica para ácido graxo monoinsaturado - AGMI (em 5% da ingestão calórica total), reduziu a chance de ter TyG elevado ($TyG \geq 8,83$) em 62% da amostra em relação aos ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) ou saturados (AGS) (OR: 0,38; IC95%: 0,15-0,97, para ambos ácidos graxos) e 63% (OR: 0,37; IC95%: 0,15-0,89) em relação ao AG *trans*. Os alimentos que mais contribuíram com a ingestão de AGMI na dieta dos participantes foram margarina (9,2%), óleo de soja (8,9%), acém bovino cozido (5,6%), carne bovina grelhada (4%) e azeite de oliva extra virgem (3,8%). Em conclusão, nossos resultados indicam uma boa capacidade preditiva do índice TyG em avaliar o risco de doenças cardiovasculares, bem como a substituição isocalórica de AGPI, AGS e *trans* por AGMI na dieta como estratégia promissora na redução da chance de ter RI em indivíduos com risco cardiometabólico.

Palavras-chave: Índice triglicérido-glicose. Resistência à insulina. Consumo alimentar. Gordura monoinsaturada. Escore de risco de Framingham. Doença cardiovascular.

ABSTRACT

ARAÚJO, Susilane Pereira, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, February, 2021. **TyG index and its relationship with cardiovascular risk and diet quality in individuals at cardiometabolic risk (PROCARDIO-UFV)**. Teacher Advisor: Helen Hermiana Miranda Hermsdorff. Co-advisers: Josefina Bressan, Leidjaira Juvanhol Lopes and Luiza Carla Vidigal Castro.

Insulin resistance (IR) is an important factor in the pathophysiology of the metabolic syndrome, which, in turn, is associated with morbidity and mortality from cardiovascular diseases. Among several methods developed to assess an IR, the triglyceride-glucose index (TyG index) stands out as a simple, low-cost method that would be useful in clinical practice. Thus, the present study evaluated an IR using the TyG index in degree of cardiometabolic risk and its relationship with cardiovascular risk and eating habits. This is a cross-sectional study with individuals at cardiometabolic risk ($n = 264$, mean age 43.1 ± 16.3 years, $H = 119 / M = 145$), from the Cardiovascular Health Care Program – PROCARDIO-UFV (ReBEC id: RBR-5n4y2g). Food consumption data were obtained using an R24h, referring to the first nutritional consultation. The reported foods were registered in the DietPro © software. Sociodemographic data (age, sex, family income, education, reason for consultation, use of medication, smoking, level of physical activity, link to UFV), anthropometric data (weight, height, waist perimeter, perimeter) were obtained from medical records hip, body mass index, body composition by bioimpedance), biochemicals (total cholesterol, LDL, HDL, triglycerides, glucose and fasting insulin) and blood pressure. Cardiometabolic risk indices, such as waist-to-hip ratio, height-to-waist ratio, TyG index, HOMA-IR index (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), and Framingham score, were also evaluated. The TyG index was calculated using the formula $\text{Ln} [(\text{plasma triglycerides (mg / dL)} \times \text{plasma glucose (mg / dL)} / 2)]$, considering a high TyG index value ≥ 8.83). Statistical analyzes were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 23.0 and STATA version 14.0 software. The Receiver Operating Characteristic Curve (ROC) characteristic curve was developed in MedCalc® to assess the ability of the TyG index to predict cardiometabolic risk. For all analyzes, a significance level of 5% ($\alpha = 0.05$) was adopted. As a result, the analysis of the ROC curve indicated an area under the curve (AUC) of 0.678 (95% CI: 0.618 -

0.734, $p < 0.001$). The cutoff point of the TyG index to identify the intermediate / high risk using the Framingham risk score was 9.04, thus showing the most appropriate balance between sensitivity (62.5) and specificity (66.7). At this point, the positive predictive value was 29.4% and the negative predictive value was 88.9%. In turn, isocaloric substitution for monounsaturated fatty acid - MUFA (5% of total caloric intake) reduced the chance of having high TyG (≥ 8.83) in 62% in relation to polyunsaturated fatty acids (PUFA) or saturated (SFA) (OR: 0.38; 95% CI: 0.15-0.97, for both fatty acids) and 63% (OR: 0.37; 95% CI: 0.15-0.89) in relation to the trans FA. The foods that most contributed to the intake of MUFA in the participants' diet were margarine (9.2%), soybean oil (8.9%), boiled beef grilled pork tenderloin (5.6%), grilled beef (4%) and extra virgin olive oil (3.8%). In conclusion, our results indicate a good predictive capacity of the TyG index to assess the risk for cardiovascular diseases, as well as the isocaloric substitution of PUFA, SFA and trans FA by MUFA in the diet as a promising strategy in reducing the chance of having IR in individuals at cardiometabolic risk.

Keywords: Triglyceride-glucose index. Insulin resistance. Food consumption. Monounsaturated fat. Framingham risk score. Cardiovascular diseases.

LISTA DE QUADROS E FIGURAS

METODOLOGIA GERAL

Figura 1: Sinalização da insulina.

Figura 2: Mecanismo induzido por ácido graxo na resistência à insulina e seus respectivos efeitos no tecido hepático, muscular e adiposo.

Figura 3: Representação esquemática da intervenção nutricional PROCARDIO-UFV.

Quadro 1: Marcadores de risco cardiometabólico e seus respectivos pontos de corte.

ARTIGO 1

Figure 1: Flowchart of articles selection for the systematic review

ARTIGO 2

Figura 1: Seleção da população do estudo

Figura 2: Curva característica operacional do receptor (ROC) do índice TyG para analisar o risco cardiovascular em adultos e idosos nos próximos dez anos avaliado pelo Escore de Risco de Framingham (n=264).

ARTIGO 3

Figura 1: Seleção da população do estudo

Figura 2: Chance (odds ratio) de apresentar índice TyG elevado (>9,83, mediana), de acordo com a substituição isocalórica (5% do valor calórico diário) de a) ácidos graxos poli-insaturados (AGPI), b) ácidos graxos saturados (AGS), c) ácidos graxos monoinsaturados (AGMI), d) ácidos graxos trans (AGT), e) proteínas e f) carboidratos.

LISTA DE TABELAS

METODOLOGIA GERAL

Tabela 1: Associação do índice TyG com DCV em adultos e idosos (2015 – 2020).

ARTIGO 1

Table 1: Characteristics of the studies included in the systematic review.

Table 2: Bias risk from selected studies, according to Newcastle-Ottawa Quality Assessment Form for Cohort Studies.

ARTIGO 2

Tabela 1: Características sociodemográficas, antropométricas e clínicas de pacientes segundo os tercís do índice TyG (n=264).

Tabela 2: Associações entre o índice TyG (variável explicativa) e o risco de desenvolver doenças cardiovasculares avaliado pelo escore de risco de Framingham (n=264)

ARTIGO 3

Tabela 1: Características sociodemográficas, antropométricas e clínicas dos participantes do estudo, segundo valores de mediana de índice TyG (valor da mediana: 8,83)

Tabela 2: Características de consumo alimentar dos participantes do estudo, segundo índice TyG (valor da mediana: 8,83).

Tabela suplementar 1: Contribuição (%) dos alimentos para ingestão de ácido graxos da dieta em indivíduos com risco cardiometabólico, PROCARDIO-UFV.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABESO	Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica
AGL	Ácido graxo livre
AGMI	Ácido graxo monoinsaturado
AGPI	Ácido graxo poliinsaturado
AGS	Ácido graxo saturado
Akt	Proteína quinase B
CRD	Ceramidas
DAG	Diacilglicerol
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
DCV	Doença cardiovascular
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
EGIR	<i>European Group for the Study of Insulin Resistance</i>
ET-1	Endotelina 1
F	Fosforilação
GLUT 4	Transportador de glicose 4
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HOMA-IR	<i>Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de massa corporal
IRS	Substrato do receptor de insulina
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
MAPK	Proteína quinase ativada por mitogênio
NCEP ATP III	<i>National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PAD	Pressão arterial diastólica

PAS	Pressão arterial sistólica
PC	Perímetro da Cintura
PDK:	Proteína quinase dependente de fosfoinosítídeo
PI3K	Fosfatidilinositol 3 quinase
PKC	Proteína quinase C
PIP3	Fosfatidilinositol 3,4,5-trisfosfato
PQ	Perímetro do quadril
R24h	Recordatório 24 horas
REBEC	Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos
RI	Resistência à insulina
S	Serina
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SM	Síndrome metabólica
T	Tirosina
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TG	Triglicerídeos
TNF	Fator de necrose tumoral
TyG	Índice de triglicerídeo-glicose
UFV	Universidade Federal de Viçosa
VCAM-1	Molécula de adesão celular vascular
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
2. REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1 Doenças Cardiovasculares	19
2.2 Síndrome Metabólica	20
2.3 Fisiopatologia da Resistência à Insulina.....	22
2.3.1 Dislipidemia Aterogênica	25
2.3.2 Obesidade	26
2.3.3 Diabetes Mellitus	27
2.3.4 Hipertensão Arterial Sistêmica	28
2.4 Métodos de Avaliação da Resistência à Insulina.....	29
2.5 Consumo Alimentar e Risco Cardiometabólico	37
2.6 Substituição Isocalórica e Risco Cardiometabólico	39
2.7 Escore de Risco de Framingham.....	41
2.8 Curva Receiver Operating Characteristic – ROC.....	42
3. OBJETIVOS	43
3.1 Objetivo Geral.....	43
3.2 Objetivos Específicos.....	43
4. MATERIAIS E MÉTODOS	44
4.1 Estudo PROCARDIO-UFV.....	44
4.2 Aspectos Éticos.....	45
4.3 População e Desenho do Estudo.....	46
4.4 Coleta de Dados	46
4.5 Avaliação da Resistência à Insulina	46
4.6 Marcadores de risco cardiometabólico	47
4.6.1 Variáveis Antropométricas.....	47
4.6.2 Variáveis Bioquímicas	47
4.6.3 Pressão Arterial	47
4.6.4 Risco Cardiometabólico.....	48
4.7 Escore de Risco Cardiovascular	49
4.8 Consumo Alimentar.....	49

4.9 Características Sociodemográficas e Comportamentais	50
4.10 Análise Estatística	51
REFERÊNCIAS	51
5. RESULTADOS	70
5.1 Triglyceride-glucose index is associated with hypertension and cardiovascular disease incidence: A systematic review of cohort studies. (Artigo 1)	70
5.2 Capacidade preditiva do índice triglicérido-glicose em relação ao risco cardiovascular em dez anos segundo o escore de risco de Framingham (Artigo 2).....	89
5.3 Gordura da dieta e índice triglicérido-glicose em indivíduos com risco cardiometabólico: análise de substituição calórica (Artigo 3)	108
6. CONCLUSÃO	128
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre Esclarecido	129
ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética	131
ANEXO B – Recordatório 24h	132
ANEXO C – Classificação do Escore de Framingham	133

1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) estão entre as principais causas de morte no mundo (WHO, 2018), compreendendo no Brasil 31,5% dos óbitos (RIBEIRO et al., 2016). A síndrome metabólica (SM), caracterizada por um conjunto de fatores relacionados a resistência à insulina (RI) e outras alterações metabólicas, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), obesidade central, dislipidemia e diabetes *mellitus* (DM), está associada a maior morbimortalidade por DCV (LAKKA et al., 2002; SBC, 2005; WHO, 2018).

A RI, impulsionada pelo excesso de ácidos graxos livres (AGL) como consequência de lipólise inadequada, resulta em hiperinsulinemia compensatória. Na tentativa de se obter uma resposta fisiológica adequada, este é apontado como principal mecanismo para o desenvolvimento da SM (MCCRACKEN et al., 2018). Falhas na sinalização da insulina são responsáveis pelo comprometimento do metabolismo da glicose nos tecidos-alvo de indivíduos com características de RI (SESTI, 2006; YARIBEYGI; FARROKHI; BUTLER, 2019).

Existem diversos métodos para diagnóstico da RI. O teste de *clampeamento* euglicêmico-hiperinsulinêmico é considerado “padrão-ouro” (DE FRONZO R; TOBIN, J; ANDRES, 1979). Porém, é um teste caro, complexo, invasivo e de difícil aplicação na prática clínica e em estudos populacionais (BONORA et al., 2000; DU et al., 2014; VASQUES et al., 2008). Desse modo, métodos indiretos têm sido desenvolvidos para a avaliação da RI (GUERRERO-ROMERO et al., 2010a; MATTHEWS et al., 1985; SIMENTAL-MENDÍA; RODRÍGUEZ-MORÁN; GUERRERO-ROMERO, 2008). O *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA-IR) é um método validado (MATTHEWS et al., 1985) e amplamente utilizado em estudos populacionais (BONORA et al., 2000; IKEDA et al., 2001; VASQUES et al., 2008).

Por sua vez o Índice Triglicérido-glicose (Índice TyG), produto da glicose plasmática de jejum e triglicédeos (TG), tem sido considerado um marcador simples e confiável na avaliação da RI (SIMENTAL-MENDÍA; RODRÍGUEZ-MORÁN; GUERRERO-ROMERO, 2008). Com seu poder discriminatório para a identificação da RI, o índice TyG foi validado, frente ao HOMA-IR (SIMENTAL-MENDÍA; RODRÍGUEZ-MORÁN; GUERRERO-ROMERO, 2008) e ao *clampeamento* euglicêmico hiperinsulinêmico (GUERRERO-ROMERO et al.,

2010a; VASQUES et al., 2011a). O índice TyG ainda tem sido considerado um preditor independente de eventos cardiovasculares, tanto em indivíduos com risco (ISOMAA et al., 2001; LEE et al., 2018; WANG et al., 2020; WON et al., 2020) como naqueles convencionalmente considerados saudáveis (PARK et al., 2020). Além disso, o índice TyG apresenta boa aplicabilidade na prática clínica, uma vez que os exames de triglicérides (TG) e glicose plasmática, estão disponíveis em laboratórios clínicos e são menos onerosos em relação a medição de insulina plasmática, necessária para a avaliação da RI pelo HOMA-IR (GUERRERO-ROMERO et al., 2010a; SIMENTAL-MENDÍA; RODRÍGUEZ-MORÁN; GUERRERO-ROMERO, 2008; VASQUES et al., 2011a).

Por outra parte, fatores de risco modificáveis, associados ao estilo de vida como tabagismo, sedentarismo, uso abusivo de álcool e alimentação inadequada também contribuem no desenvolvimento de DCV (SBC, 2019). Um padrão alimentar mais “saudável”, rico em alimentos naturais e pobre em alimentos processados, é inversamente associado a marcadores de risco cardiometabólico e menor ocorrência de DCV, quando comparado ao padrão “tradicional” (SILVEIRA et al., 2018). Apesar desse grupo ser composto por hortaliças, arroz, feijão e ovos, que são alimentos recomendados pelo Guia Alimentar para a População Brasileira dentro do contexto de uma alimentação adequada (MINISTÉRIO, 2014), o arroz e os óleos vegetais representam maior densidade calórica (SILVEIRA et al., 2018). Desse mesmo modo, uma dieta mais pró-inflamatória, é relacionada à indivíduos com um pior padrão alimentar e excesso de peso corporal (MENEGUELLI et al., 2019).

Neste contexto, a modificação dos padrões alimentares na população, com o aumento no consumo de alimentos ultraprocessados e processados em detrimento aos alimentos *in natura* e minimamente processados, estão diretamente associado ao aumento na prevalência das DCV (MONTEIRO et al., 2018; POPKIN, 2001).

O elevado consumo de carboidratos aumenta a glicemia promovendo uma hiperinsulinemia; que por sua vez altera a síntese de AGL e TG, favorecendo outros riscos cardiometabólico (PANIAGUA, 2016). A concentração plasmática de TG é muito sensível a alterações na composição da dieta, principalmente em relação à qualidade e à quantidade de carboidratos e gorduras (SBC, 2017). Contudo, há

poucos estudos na literatura que tenha avaliado associação entre o consumo alimentar e RI avaliada pelo índice TyG em adultos (DA SILVA et al., 2019c).

Diante do exposto, a hipótese do presente trabalho é de que a presença de RI avaliada pelo índice TyG esteja associada a presença de maior número de fatores de risco cardiometabólico, enquanto a melhor qualidade da dieta estaria relacionada a menores valores neste índice. Assim, identificar a RI mediante uso do índice TyG e verificar sua associação com o consumo alimentar, pode nos auxiliar em um melhor reconhecimento das características da dieta, que representam um risco na diminuição da sensibilidade à insulina e consequentemente em desfechos cardiometabólico.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Doenças Cardiovasculares

As DCV correspondem a um grupo de doenças que afetam o coração e os vasos sanguíneos (ONWUKA et al., 2018). As DCV representam as principais causas de morte no mundo; sendo responsáveis por 31% das mortes por ano, o equivalente a aproximadamente 17,9 milhões de pessoas (WHO, 2014). Desses óbitos, 16 milhões ocorrem em pessoas com idade inferior a 70 anos, sendo que, entre essas mortes prematuras, 3/4 acontecem em países de baixa e média renda (WHO, 2014). Esse fato pode ser associado a maior vulnerabilidade desta população, na qual os indivíduos possuem menos acesso aos serviços de saúde e informações, relacionadas às práticas de promoção à saúde e prevenção das doenças, o que os tornam mais expostos aos riscos (ABEGUNDE et al., 2007).

No Brasil, é possível observar uma redução na taxa de mortalidade por doenças transmissíveis e o crescimento nessa taxa por DCNT, correspondendo a quase 70% dos óbitos no país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Contudo, as DCV ainda exercem importante impacto financeiro, social e de saúde nos indivíduos, devido às despesas com o tratamento de saúde, menor produtividade no emprego, no bem estar e na qualidade de vida (STEVENS et al., 2018). No Brasil, os custos com as DCV vêm aumentando consideravelmente nos últimos anos; sendo essas

as principais causas de morte e responsáveis pelos maiores custos relacionados a internações hospitalares. (SIQUEIRA; SIQUEIRA-FILHO; LAND, 2017). Estima-se que esses gastos continuem crescendo à medida que a população brasileira envelhece e que a prevalência de DCV aumente (SIQUEIRA; SIQUEIRA-FILHO; LAND, 2017).

Os principais fatores de risco para as DCV são HAS, DM, obesidade, dislipidemia, tabagismo, sedentarismo e fatores genéticos (GUS et al., 2015). A SM, que corresponde a um agrupamento de fatores de risco metabólicos, possui forte associação com eventos cardiovasculares (JAHANGIRY; FARHANGI; REZAEI, 2017). A associação entre SM e DCV aumenta a mortalidade geral em 1,5 vezes e a cardiovascular em 2,5 vezes (SBC, 2005). Os componentes da SM estão associados à RI (WHO, 1999), e identificar indivíduos potencialmente alvo para as DCV, na tentativa de redução do risco cardiovascular (YIP; FACCHINI; REAVEN, 1998) teriam impacto significativo na saúde pública, uma vez que é grande o número de indivíduos com risco cardiovascular (SBC, 2017).

2.2 Síndrome Metabólica

A SM é um conjunto de fatores de risco para DCV que inclui que inclui HAS, obesidade central, metabolismo da glicose prejudicado com RI e dislipidemia (SBC, 2005; ZIMMET; ALBERTI, 2008). A prevalência da SM no Brasil varia de 28,9% a 29,6%, sendo maior em relação aos dados mundiais que variam entre 20 a 25% na população adulta (VIDIGAL et al., 2013). Nos Estados Unidos, a prevalência da SM entre os adultos, aumentou mais de 35% entre 1988-1994 e 2007-2012, passando de 25,3% para 34,2% em todos os grupos sociodemográficos. Até 2012, mais de um terço de todos os adultos norte-americanos preencheram a definição e os critérios de SM reforçadas conjuntamente por várias organizações internacionais (MOORE; CHAUDHARY; AKINYEMIJU, 2017).

Estudos mostram que as primeiras discussões em relação aos componentes da SM ocorreram na década de 1920, quando Kylin, descreveu o agrupamento de HAS, hiperglicemia e gota como uma síndrome (ISOMAA et al., 2001). Em 1988, Reaven observou que a RI estava presente na maioria dos indivíduos com DM2 ou intolerância à glicose, bem como em 25% dos indivíduos com tolerância normal à glicose. Assim, a RI seria o fator etiológico comum para um conjunto de fatores de

risco cardiovascular, que consistia em intolerância à glicose, hiperinsulinemia, concentrações elevadas de VLDL e TG, baixas concentrações de HDL e HAS; o qual denominou "Síndrome X" (REAVEN, 1988). Acrescentando a obesidade central aos distúrbios descritos por Reaven, Kaplan (1989) resumiu a síndrome em quatro componentes: obesidade central, intolerância à glicose, hipertrigliceridemia e HAS, compreendendo o "O Quarteto Mortal" (KAPLAN, 1989). Na década seguinte, a SM foi redefinida como "Síndrome de Resistência à Insulina", apresentando a RI como o fator etiológico primordial para o desenvolvimento dos outros componentes da síndrome (DE FRONZO R; FERRANNINI, 1991).

Desse modo, vários critérios para diagnóstico da SM foram propostos nas últimas décadas (OMS, 1999; ECKEL; GRUNDY; ZIMMET, 2005; SBC, 2005). Em 1998, a OMS em sua primeira tentativa para definir a SM, preconizou que seria necessária a avaliação da RI ou do distúrbio do metabolismo da glicose, para seu diagnóstico, incluindo ainda a concentração de albuminúria, tornando a síndrome ainda mais complexa de ser avaliada (WHO, 1999). Um ano depois, a *European Group for the Study of Insulin Resistance* (EGIR) enfatizou o uso da denominação "Síndrome da Resistência à Insulina", considerando também a RI como principal fator para seu diagnóstico. A determinação direta da RI foi substituída pela insulinemia de jejum, houve a exclusão da microalbuminúria como um dos componentes da SM, a obesidade era avaliada medindo PC e adotava-se a glicemia de jejum para medir a intolerância à glicose. Apesar de esses critérios diagnósticos serem mais simples, essa definição também tinha importantes limitações para o uso clínico, por não ser aplicável a pacientes diabéticos e incluir a insulinemia de jejum, que não é um exame habitual (HILLS et al., 2004)

Em 2001, a *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) desenvolveu uma nova definição para a SM (NCEP ATP III, 2001), atualmente também preconizada pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica devido a sua simplicidade na prática clínica (SBC, 2005). De acordo com a definição do NCEP ATP III, a SM está presente em um indivíduo se três ou mais dos cinco critérios forem atendidos: PC superior a 102 cm (homens) ou 88 cm (mulheres), PA \geq 130/85 mmHg, concentração de TG em jejum \geq 150 mg/ dl, concentração de HDL em jejum inferior a 40 mg/ dl (homens) ou 50 mg/ dl (mulheres) e concentração de glicemia em jejum \geq 100 mg/ dl (NCEP ATP III, 2001; SBC, 2005).

Com a finalidade de unificar os critérios já existentes, em 2005 a *International Diabetes Federation* (IDF) promoveu, em Berlim, o “I Congresso Internacional de Síndrome Metabólica e Pré-Diabetes”. A recente definição da SM pela IDF considera a obesidade central, avaliada pelo perímetro abdominal, um componente essencial para o diagnóstico da síndrome, dadas as fortes evidências de associação com as DCV e com os outros componentes da SM, levando em conta a diferenciação do risco de acordo com a etnia populacional. Segundo a IDF, a obesidade abdominal, associada à presença de dois ou mais componentes, é obrigatória para firmar o diagnóstico de SM (ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2006).

Nessas várias definições para a SM, nem todas incluem a RI em seus critérios. Contudo, atualmente, estudos mostram a RI e a hiperinsulinemia como os principais elos de associação dessas condições que integram a SM (BELHAYARA et al., 2020; KHAN et al., 2018)

2.3 Fisiopatologia da Resistência à Insulina

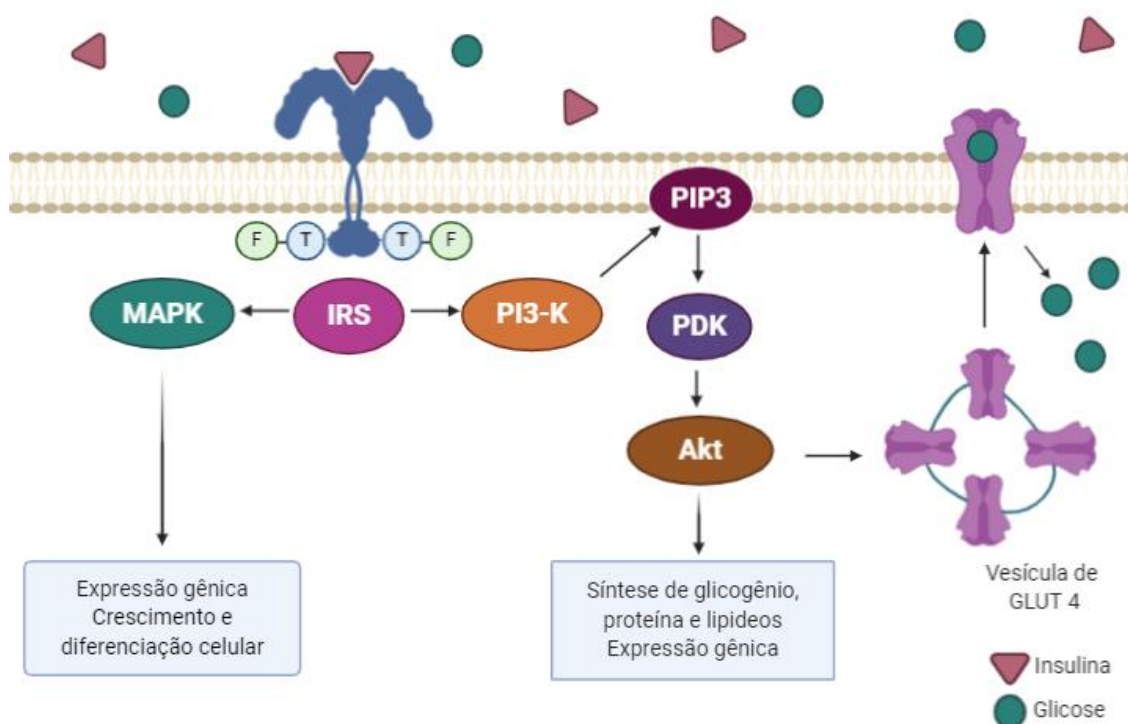
A insulina é um hormônio anabólico, produzido e secretado pelas células beta pancreática (WILCOX, 2005). A insulina exerce papel em grande número de processos fisiológicos, embora seja conhecida sobretudo, por suas ações na homeostase da glicose. Em resposta à elevação da glicemia, a secreção de insulina aumenta estimulando a captação de glicose, a síntese de glicogênio e a inibição da glicogenólise e da gliconeogênese (DEFRONZO; TRIPATHY, 2009). Além disso, a insulina apresenta outros efeitos metabólicos, tais como regulação da expressão de genes, metabolismo dos lipídeos no músculo e no tecido adiposo, crescimento, desenvolvimento e sobrevivência celular (WILCOX, 2005).

A ação fisiológica da insulina começa com sua ligação a um receptor específico de membrana, uma tirosina-quinase, composta por duas subunidades alfa e duas subunidades beta ligadas, denominado receptor de insulina (SALTIEL; KAHN, 2001). A ligação da insulina à subunidade alfa permite que a subunidade beta adquira atividade quinase e autofosforile resíduos de tirosina (SALTIEL; KAHN, 2001). A ativação do receptor de insulina, resulta em fosforilação da tirosina dos substratos do receptor da insulina (IRS) (SALTIEL; KAHN, 2001) e na ativação de duas vias paralelas: a via da fosfoinositida 3-quinase (PI3K) e a via da proteína quinase ativada por mitogênio (MAPK) (GEHART et al., 2010). Essa fosforilação

dos IRS ativa a PI3K, que sintetiza fosfatidilinositol 3,4,5-trisfosfato (PIP3) na membrana plasmática, possibilita o recrutamento da quinase dependente de fosfoinosítídeo (PDK) e a ativação direta da proteína quinase 1 (Akt) (HAEUSLER; MCGRAW; ACCILI, 2018).

A via PI3K-Akt, por sua vez, é responsável por muitos dos efeitos metabólicos a ação da insulina, dentre eles a translocação do GLUT 4 para a membrana plasmática, resultando na captação de glicose, síntese de glicogênio, de proteína e de gordura, além a expressão gênica (HAEUSLER; MCGRAW; ACCILI, 2018). Já a via MAPK é responsável pela proliferação e diferenciação celular (GEHART et al., 2010) (**Figura 2**).

Figura 1: Sinalização da insulina. Elaboração própria.



Akt: proteína quinase 1; GLUT 4: transportador de glicose 4; F: fosforilação; IRS: substrato do receptor de insulina; MAPK: proteína quinase ativada por mitogênio; PDK: quinase dependente de fosfoinosítídeo; PI3K: fosfatidilinositol 3 quinase; PIP3: fosfatidilinositol 3,4,5-trisfosfato; T: tirosina.

A redução na atividade da PI3K leva a uma menor ativação da Akt. Assim, na RI, a via PI3K-Akt é afetada, enquanto a via MAP quinase não é. Isso leva a uma mudança no equilíbrio entre essas duas vias paralelas (PATEL et al., 2016).

A supressão resultante do transporte de glicose no tecido muscular leva a uma redução da síntese de glicogênio, na oxidação de glicose e no seu transporte, o que inibe a captação de glicose dependente de insulina. No fígado, há uma redução na síntese de glicogênio e aumento da gliconeogênese, contribuindo assim com a hiperglicemia (ECKEL; GRUNDY; ZIMMET, 2005; PETERSEN et al., 2018; WOLF, 2008).

A RI, caracterizada pela resposta diminuída às ações biológicas da insulina, anormalidade, ocorre principalmente em razão de ação inadequada da insulina nos tecidos periféricos, como tecido adiposo, muscular e hepático (MENDES; GAZZINELLI; VELÁSQUEZ-MELÉNDEZ, 2009). Himsworth (1939) foi o precursor do conceito de RI, que foi introduzido para explicar a relação entre uma deficiente resposta glicêmica à insulina exógena, encontrada num grupo de indivíduos obesos com DM (HIMSWORTH, P, 1939). Neste primeiro procedimento *in vivo*, foram realizados no mesmo indivíduo dois testes de tolerância oral à glicose, com e sem concomitante injeção de insulina endovenosa. A RI era expressa pela razão entre as áreas sob as respectivas curvas glicêmicas dos dois testes. Com a utilização dessa técnica, observou-se que os indivíduos jovens e magros, propensos à cetose, eram mais sensíveis à insulina do que os indivíduos mais velhos e obesos não propensos à cetose (REAVEN, 2011).

Em 1960, Yalow e Berson compararam as concentrações plasmáticas de insulina entre indivíduos normais e em pacientes com diabetes na fase inicial da doença. Eles descobriram que as concentrações de insulina eram em média, mais altas nos pacientes diabéticos. Com base nesses resultados, eles concluíram que os tecidos do diabético não respondem à insulina, assim como os tecidos do indivíduo não diabético respondem a esse hormônio (YALOW; BERSON, 1960). Em 1970, a RI foi definida como um estado no qual quantidades maiores de insulina são necessárias para provocar uma resposta quantitativamente normal (BERSON; YALOW, 1970). Posteriormente, a Associação Americana de Diabetes (ADA) reforçou que esse conceito era aplicado para a insulina exógena bem como para a insulina endógena (ADA, 1998).

Em seus estágios iniciais, as células beta pancreáticas compensam a RI, aumentando a secreção deste hormônio e conduzindo à um estado de hiperinsulinemia crônica. Esse excesso pode compensar a resistência para algumas de suas ações, mas também induzir ao funcionamento exagerado de tecidos em que a sensibilidade dos receptores se encontra normal ou minimamente afetada. Assim, o aumento de algumas funções mediadas pela insulina, paralelamente à hipofunção de outras, resulta em manifestações metabólicas que constituem a SM (ARONIS; MANTZOROS, 2012; WILLIAMS, 1994).

Há vários mecanismos envolvidos na fisiopatologia da RI (SESTI, 2006):

- Redução da síntese de glicogênio estimulada pela insulina, devido a redução do transporte de glicose muscular;
- Defeitos na sinalização de insulina;
- Inibição da sinalização de insulina pelas moléculas inflamatórias;
- Modificação no receptor de insulina;
- Anormalidades no metabolismo de AGL, que resulta no acúmulo inadequado de lipídios no músculo e no fígado, prejudicando as suas funções.

A RI é o denominador comum e antecede a instalação da obesidade abdominal, SM, HAS, DM, dislipidemia as quais constituem os estados de doenças de maior e crescente importância em termos de morbidade e mortalidade na sociedade moderna (ARONIS; MANTZOROS, 2012). Assim avaliação da RI por métodos aplicáveis à prática clínica e a rotina dos serviços de saúde se faz necessário, uma vez que esta resistência está envolvida com alterações metabólicas.

2.3.1 Dislipidemia Aterogênica

O distúrbio do metabolismo lipídico característico da SM, consiste em concentrações plasmática diminuída de partículas de lipoproteína de alta densidade (HDL) e elevadas concentrações de TG e partículas pequenas e densas de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), sendo considerados aterogênicos, devido a capacidade de atravessarem o endotélio e induzir a formação de células espumosas na camada íntima dos vasos (SEMENKOVICH, 2006).

No estado de RI, a insulina aumenta a lipólise, resultando em um aumento dos AGL, que servem de substrato para a síntese de TG hepáticos e de apolipoproteína B contendo VLDL (BIDDINGER, S et al., 2008; SHIMOMURA et al., 2000). Assim, a hipertrigliceridemia na RI é resultado de um aumento na produção de VLDL, que é metabolizado em lipoproteínas remanescentes e LDL pequeno e denso, os quais podem promover a formação de ateroma. Os TG no VLDL são transferidos para o HDL, resultando em partículas de HDL enriquecidas com TG. O HDL enriquecido com TG é um bom substrato para a lipase hepática, por isso sendo eliminado rapidamente da circulação, deixando menos partículas de HDL para participar do transporte reverso de colesterol (BRINTON; EISENBERG; BRESLOW, 1991; MURAKAMI et al., 1995; SEMENKOVICH, 2006).

2.3.2 Obesidade

A obesidade, principalmente o excesso de gordura abdominal contribui para o desenvolvimento de fatores de risco cardiometabólico como a aterosclerose, dislipidemias, HAS, RI e DM, todos estes fatores relacionados a uma maior incidência de DCV (HERMSDORFF et al., 2010; HERMSDORFF et al., 2011).

O excesso de gordura corporal é um forte indutor de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina 6 (IL-6) (CALDER, 2011; EREZ et al., 2017) e há uma conexão entre vias pró-inflamatórias e vias ativadas em resposta à insulina (PATEL et al., 2016). Essas citocinas secretadas pelo tecido adiposo em indivíduos obesos, são capazes de modular a ação periférica da insulina (WENSVEEN, F et al., 2015) inibindo a sinalização do IRS, impedindo a propagação do seu sinal (WENSVEEN, F et al., 2015) além de aumentar a lipólise nos adipócitos (NAKAMURA; FUSTER, J; WALSH, 2014).

Ademais, a obesidade leva à infiltração de macrófagos que secretam citocinas pró-inflamatórias que inibem a sinalização da insulina por fosforilação de resíduos de serina das proteínas IRS (PATEL et al., 2016). Ao lado dessa taxa de lipólise, existe um déficit da atividade antilipolítica decorrente das falhas nos receptores da insulina, resultando em um suprimento aumentado de AGL para o fígado via sistema porta, associando-se também à RI (CZECH, 2017).

Em 1993, Hotamisligil et al demonstraram que o TNF é secretado em quantidade elevadas em tecido adiposo de roedores obesos e é um potente

regulador negativo da sinalização da insulina (HOTAMISLIGIL; SHARGILL; SPIEGELMAN, 1993). O aumento dos depósitos de gordura também ativa o sistema imunológico, resultando em uma maior infiltração de macrófagos, que são pró inflamatórios, cuja presença associa-se à RI (LÊ et al., 2011; SAVAGE; PETERSEN; SHULMAN, 2007; WEISBERG et al., 2003). Por outro lado, a adiponectina é uma adipocina protetora e aumenta a sensibilidade à insulina, por meio do aumento da oxidação dos AG, da captação e utilização de glicose e da redução da gliconeogênese (HERMSDORFF; MONTEIRO, 2004). Porém as concentrações de adiponectina são reduzidos na obesidade, DM2 e SM (KADOWAKI et al., 2006).

Estudos independentes demonstraram a correlação da área de gordura visceral com a intolerância à glicose na presença de hiperinsulinemia durante um teste oral de tolerância à glicose, sugerindo um estado resistente à insulina (FUJIOCA et al., 1987; POULIOT et al., 1992). Além disso, foi demonstrado em estudos, que a área de gordura intra-abdominal em jovens saudáveis (PARK, K et al., 1991) e homens de meia idade (MARIN et al., 1993) avaliada por tomografia computadorizada, estava associada a uma diminuição na sensibilidade à insulina medida pelo *clampeamento* euglicêmico hiperinsulinêmico.

2.3.3 Diabetes Mellitus

A secreção de insulina é regulada em resposta a hiperglicemia periódica através da detecção de glicose pelas células β , resultando em aumento da secreção de insulina (FU; GILBERT; LIU, 2013). Na RI, a sinalização de insulina é diminuída, o que resulta em uma diminuição na translocação do transportador de glicose GLUT4 para a membrana plasmática e no transporte de glicose estimulada por insulina para a célula. O tempo para a RI progredir para o DM depende da capacidade das células pancreáticas de manterem os níveis de insulina altos o suficiente para superar a RI e limitar a hiperglicemia (ASHCROFT; RORSMAN, 2018).

As anormalidade na secreção de insulina podem levar ao desenvolvimento de resistência e à um comprometimento na captação de glicose pelos tecidos periféricos que pode causar secundariamente, falência das células β (MCLELLAN et al., 2007). Numa primeira etapa, o indivíduo tem uma diminuição da sensibilidade

dos tecidos à ação da insulina, mas as células β conseguem fazer frente à demanda aumentada desse hormônio, mantendo a normoglicemia. Na transição entre a tolerância normal e a tolerância diminuída à glicose, apesar do aumento nas concentrações plasmáticas de glicose, há uma diminuição de sua utilização mediada pela insulina. De fato, a RI é o principal fator responsável na evolução da tolerância normal para a tolerância diminuída. Já na progressão desta intolerância, as células β desempenham o papel primordial (POLONSKY, 2000; SAAD et al., 1991).

As falhas na ação da insulina no metabolismo da glicose também incluem deficiências na capacidade desse hormônio de suprimir a produção de glicose pelo fígado e nos rins e mediar a captação e o metabolismo da glicose no tecido muscular e adiposo

(ECKEL; GRUNDY; ZIMMET, 2005). A cada aumento de 50% na RI muscular, o pâncreas aumenta a secreção de insulina em duas vezes. Entretanto, nos indivíduos com intolerância oral à glicose e DM2 ocorre aumento de apenas 15% da secreção insulínica em resposta ao aumento da RI, o que resulta em hiperglicemia (DE FRONZO R; FERRANNINI, 1991).

2.3.4 Hipertensão Arterial Sistêmica

A RI contribui para o desenvolvimento da HAS através dos efeitos vasoconstritores mediados pelos AGL e pela inervação simpática dos vasos de resistência ou do rim, uma vez que essa vasoconstrição pode antagonizar a captação de glicose mediada por insulina por meio de efeitos no fluxo sanguíneo e aumentar a retenção de sódio renal (LAMBERT et al., 2010; PI-SUNYER, 2004).

A ativação do sistema renina-angiotensina também contribui para o desenvolvimento da HAS. A angiotensina II, formada como resultado da ativação da enzima conversora de angiotensina, estimula a produção de espécies reativas de oxigênio, aumentando a produção de ICAM-1 e a liberação de endotelina 1 (ET-1) (KIM; WEI; SOWERS, 2016). Além disso a angiotensina II também é produzida pelo tecido adiposo. A obesidade e a RI estão associadas ao aumento da produção de angiotensina II (VANĚČKOVÁ et al., 2014).

2.4 Métodos de Avaliação da Resistência à Insulina

A RI pode ser avaliada utilizando-se testes de diagnóstico laboratorial que analisam sua presença e magnitude.

O teste de *clampeamento* hiperinsulinêmico-euglicêmico, desenvolvido na década de 1960, sendo aprimorado posteriormente em 1979, é considerado o padrão-ouro na avaliação da RI, uma vez que determina diretamente a sensibilidade deste hormônio em seres humanos (DE FRONZO R; TOBIN, J; ANDRES, 1979). A técnica deste teste, consiste em elevar abruptamente a concentração de insulina plasmática; e, ao mesmo tempo, manter a concentração de glicose plasmática constante e em concentrações basais. A hiperinsulinemia é mantida por meio da infusão intravenosa contínua de doses suprafisiológicas de insulina. Já para manter a normoglicemia há a infusão intravenosa contínua de soro glicosado. Dessa forma, ambas as concentrações de insulina e glicose são “*clampeadas*” ou fixadas durante o procedimento, ocorrendo uma retroalimentação negativa com a secreção de insulina pelo pâncreas e de glicose pelo fígado. Quando ocorre o estado de equilíbrio entre infusão e captação muscular de glicose, a taxa de infusão de glicose necessária para manter a glicemia constante proporciona uma medida direta da ação da insulina na captação tecidual de glicose, sendo esse o momento em que se realiza a obtenção dos cálculos da sensibilidade à insulina (DE FRONZO R; TOBIN, J; ANDRES, 1979; PACINI; MARI, 2003).

No entanto, o *clampeamento* euglicêmico-hiperinsulinêmico é de difícil realização na prática clínica, em função do alto custo e se constituir de um procedimento invasivo e complexo, bem como a necessidade de pessoal altamente especializado e treinado para sua realização (BONORA et al., 2000; VASQUES et al., 2008). Por esse motivo, nos últimos anos, diferentes métodos de avaliação da RI foram propostos e comparados ao *clampeamento*, visando à facilidade de aplicação na prática clínica

O HOMA-IR, por sua vez, é um método que estima esta resistência, com base nas concentrações de insulina plasmática e glicemia de jejum. Seu cálculo ocorre a partir de um modelo matemático $HOMA\ IR = [(glicemia\ em\ mmol/L) \times (insulinemia\ em\ \mu U/mL)] / 22,5$ ou $[(glicemia\ em\ mg/dL) \times (insulina\ em\ \mu UmL)] / 405$, em que o denominador de 22,5 é um fator de normalização, já que o produto de uma glicemia de jejum normal de 4,5 mmol/L por uma insulinemia de jejum normal

de 5 μ U/mL, obtido de um indivíduo “normal”, resulta em 1 (um). Este índice possui uma boa correlação com os resultados do *clameamento* euglicêmico-hiperinsulinêmico em relação à RI, uma vez que ele expressa a RI hepática e pressupõe que ela e a RI periférica sejam equivalentes (BONORA et al., 2000; IKEDA et al., 2001). Porém, o HOMA – IR apresenta como limitação a necessidade de concentrações plasmáticas de insulina, uma medida sanguínea dispendiosa que não está disponível na rotina da prática clínica (VASQUES et al., 2008).

Neste sentido, em 2008, o índice TyG, produto da concentração de glicose plasmática em jejum e TG, foi proposto como marcador de RI, ainda mais acessível à prática clínica que o HOMA-IR. Este modelo matemático é calculado pela seguinte fórmula: $\text{Ln} [\text{Triglicérides de jejum (mg/dL)} \times \text{Glicemia de jejum (mg/dL)} / 2]$. A base fisiopatológica que fundamenta o uso do índice TyG para a identificação da RI se refere a utilização de AG (SIMENTAL-MENDÍA; RODRÍGUEZ-MORÁN; GUERRERO-ROMERO, 2008).

O aumento do AGL eleva as concentrações de lipídeos ectópicos, como o diacilglicerol (DAG) e ceramidas, que atenuam a sinalização da insulina por meio da ativação de isoformas da proteína quinase C (PKC) (DEFRONZO et al., 2015; YANG et al., 2019). Ao ser ativada, a PKC fosforila resíduos de serina ou treonina e inibe a fosforilação da tirosina no IRS-1. Em contraste com o estado sensível de insulina com a fosforilação de tirosina, a fosforilação de resíduos de serina ou treonina, prejudica a ação do IRS na cascata de sinalização da insulina (NANDIPATI; SUBRAMANIAN; AGRAWAL, 2018). A fosforilação da serina também pode aumentar a degradação do IRS, contribuindo assim ainda mais para a RI (HIRATANI et al., 2005). Desta forma, há uma diminuição da via PI3-Akt e uma redução nos efeitos da sinalização da insulina (NANDIPATI; SUBRAMANIAN; AGRAWAL, 2018)

À medida que a RI se desenvolve, há uma diminuição na supressão da lipólise mediada por insulina, levando ao aumento da AGL circulante e à RI no músculo esquelético e no fígado (BODEN; SHULMAN, 2002). O aumento do fluxo de AGL do tecido adiposo para o fígado resulta em anormalidades no metabolismo de lipídeo, aumentando o conteúdo de TG hepáticos, que são determinantes da RI hepática, com conseqüente aumento da produção de VLDL e de TG circulantes (SIMENTAL-MENDÍA; RODRÍGUEZ-MORÁN; GUERRERO-ROMERO, 2008).

Apresentando acurácia de 0,790, 69% de sensibilidade e 89% de especificidade ($p < 0,001$) na identificação de pacientes com RI, o índice TyG também se correlacionou com a distribuição de gordura, parâmetros metabólitos e marcadores de aterosclerose subclínica (VASQUES et al., 2011a).

O índice TyG vem mostrando melhor desempenho na avaliação da RI quando comparado ao HOMA-IR (DU et al., 2014a; IRACE et al., 2013a; KIM et al., 2017; LEE et al., 2018; NAM et al., 2020; SIMENTAL-MENDÍA; RODRÍGUEZ-MORÁN; GUERRERO-ROMERO, 2008; VASQUES et al., 2011a). Alguns estudos concluíram que o índice TyG apresenta melhor valor preditivo para a RI do que o HOMA-IR (DU et al., 2014a; SIMENTAL-MENDÍA; RODRÍGUEZ-MORÁN; GUERRERO-ROMERO, 2008; VASQUES et al., 2011a). Quando comparado com o HOMA-IR, o índice TyG também esteve melhor associado com a rigidez arterial (LEE et al., 2018), aterosclerose carotídea (IRACE et al., 2013a; KIM et al., 2017) e a DAC (CHO et al., 2019). Esses achados refletem diferentes aspectos da RI. O HOMA-IR pode não refletir as alterações na captação de glicose no corpo inteiro e sim na sensibilidade da insulina basal em suprimir a gliconeogênese, refletindo assim a RI hepática (HAN et al., 2016; IRACE et al., 2013a; TRIPATHY et al., 2004). O índice TyG por sua vez, reflete a RI periférica, uma vez que a elevação do TG plasmático interfere no metabolismo normal da glicose nos músculos (HAN et al., 2016; IRACE et al., 2013a).

Apesar de ainda não haver uma padronização nos valores recomendados do índice TyG devido a heterogeneidade encontrada nos valores de corte (SÁNCHEZ-GARCÍA et al., 2020), o índice TyG também apresenta a vantagem de ser aplicável à prática clínica, uma vez que as concentrações de TG e glicose são de baixo custo e rotineiramente realizadas nos serviços de saúde (VASQUES et al., 2011a).

Até o presente momento, não foram identificados, estudos que avaliaram a RI mediante o índice TyG, com a qualidade dos componentes da dieta em indivíduos adultos com risco cardiometabólico. Estudos mostram a associação do índice TyG com eventos cardiovasculares, tanto em indivíduos saudáveis como naqueles que já apresentam risco (Quadro 1). Porém estudos apontam como limitação o fato de não terem associado o índice TyG aos hábitos alimentares (AKBAR et al., 2017; ALIZARGAR; BAI, 2018; KIM et al., 2017; LEE et al., 2018; SÁNCHEZ-IÑIGO et al., 2016; ZHENG; MAO, 2017) usando outras covariáveis

indiretamente relacionadas aos hábitos nutricionais, como IMC ou colesterol (SÁNCHEZ-ÍÑIGO et al., 2016b; ZHENG; MAO, 2017). Um estudo analisou o consumo alimentar de adultos em cuidados secundários com o índice TyG, porém a qualidade da dieta não foi avaliada (DA SILVA et al., 2019c). Desta forma, torna-se necessário a avaliação da relação específica entre o consumo alimentar com ênfase na qualidade da dieta e o índice TyG, a fim intervir precocemente e reduzir riscos à saúde.

Tabela 1: Principais achados sobre a associação entre o índice TyG e as DCV em adultos e idosos (2015 – 2020).

Autores, ano País	Tipo de Estudo	Objetivo	Amostra	Principais associações	Interpretação dos resultados
SÁNCHEZ-IÑIGO et al, 2016, Espanha	Coorte	Avaliar a associação entre o índice TyG e DCV	N: 5.71 Saudáveis H/M: 3.068/1.946 Idade: M: 52,8 ±13,3 anos H: 51,4 ±12,6 anos	HR (Quartil 4 vs. 1): 1,52 (1,07-2,16) HR (Quartil 5 vs. 1): 2,32 (1,65-3,26)	A incidência de DCV foi significativamente maior nos quintis 4 e 5 de índice TyG comparados ao primeiro quintil, em modelo multivariado.
KIM et al, 2017, Korea	Coorte	Investigar a relação entre o índice TyG e CAC e comparar com o HOMA-IR em adultos coreanos saudáveis.	N: 5.217 (845 com CAC) H/M: 2.324/2893 Idade: 40-65 anos	OR (Q4 vs. 1): 1,95 (1,23-3,11)	Os indivíduos do quartil 4 de índice TyG tiveram significativamente 1,95 vezes a chance de CAC comparado aos do primeiro quartil em modelo multivariado. O índice TyG esteve melhor associado com CAC comparado ao HOMA-IR
LAMBRINOUDAKI et al., 2018 Grécia	Transversal	Examinar a associação entre o índice TyG com a presença de aterosclerose subclínica e rigidez arterial em mulheres normopeso e com excesso de peso na pós-menopausa	N: 473 mulheres Idade: 56,4±6,7 anos	Mulheres normopeso: OR 3,12 (1,18-8,19) Mulheres com excesso de peso: OR 1,13 (0,50-2,28)	Existe uma associação entre o índice TyG, a aterosclerose subclínica e a rigidez arterial em mulheres normopeso, em modelo multivariado.
JIN et al, 2018, China	Caso-controle	Investigar o prognóstico do índice TyG em uma coorte chinesa com DAC estável	N: 5.437 com DAC H/M: 1.254/4.183 Idade: GC: 59,5 ± 10,8 anos; GDCV: 59,4 ± 10,0 anos	HR: 1,364 (1,100 – 1,691)	Existe uma associação entre o índice TyG e eventos cardiovasculares em pacientes com DAC em modelo multivariado.
LEE et al, 2018, Korea	Transversal	Investigar a relação entre o índice TyG e a rigidez arterial	N: 3587 H/M: 2.061/1.526 Idade: 40-62 anos	Homens: OR (Q2 vs. 1): 1,55 (1,02-2,36) OR (Q3 vs. 1): 1,81 (1,20-2,71) OR (Q4 vs. 1): 2,92 (1,92-4,44)	Os homens dos quartis 2, 3 e 4 de índice TyG tiveram significativamente maior chance de ter rigidez arterial comparados aqueles do quartil 1. Por outro lado, as mulheres do quartil 4 tiveram 1,84 vezes a chance de ter rigidez arterial em modelo multivariado.

			Mulheres:		
			OR (Q4 vs. 1): 1,84 (1,15-2,96)		
LI et al, 2019, China	Coorte	Avaliar o papel do TyG na previsão e mediação do desenvolvimento de DCV.	N: 6.078 Saudáveis H/M: 3.226/ 2.852 Idade: 70,45 ± 6,79 anos	DCV; HR: (Q4 vs. 1): 1,61 (1,31 – 1,99) CHD: HR: (Q4 vs. 1): 2,05 (1,58 – 2,64)	A incidência de DCV e CHD foram significativamente maiores nos quartis 4 de índice TyG comparados aos primeiros quintis em modelo ajustado para ambos eventos cardiovasculares.
MAO et al, 2019, China	Coorte	Investigar a correlação entre o índice TyG e fatores de risco cardiovascular e examinar a associação do índice TyG com os desfechos cardiovasculares no NSTE-ACS	N: 438 indivíduos com SCA H/M: 295/143 Idade: 62,5 (53,0 – 68,0) anos	HR: 1,878, (1,130–3,121)	O índice TyG foi capaz de prever a gravidade da DAC e dos MACE, em modelos multivariados.
PARK et al, 2019, Korea	Coorte	Investigar a associação do TyG com a progressão da CAC em adultos coreanos	N: 1.175 Saudáveis H/M: 835/340 Idade: 51,0 ± 7 anos	HR: (T3 vs. T1): 1,82 (1,20 – 2,77)	Os indivíduos do tercil 3 do índice TyG tiveram significativamente 1,82 vezes a chance de progressão da CAC comparado aos do primeiro tercil em modelo multivariado.
DA SILVA et al. 2019, Brasil	Transversal	Avaliar a associação entre o TyG e a prevalência de DAC e fatores de risco cardiovascular	N: 2.330 com DCV H/M: 1.358/972 Idade: 63,2 ± 8,9 anos	OR: 1,16 (1,01 – 1,33)	O índice TyG foi associado a maior prevalência de DAC sintomática em modelo multivariado. O consumo de LIP abaixo do recomendado e o consumo de CHO acima, reduziu a chance de estar no terceiro tercil.
PARK et al, 2020, Korea	Transversal	Avaliar a capacidade do índice TyG em prever DAC subclínica em indivíduos assintomáticos sem	N: 1.250 Saudáveis H/M: 586/664 Idade: 52,8 ± 6,5 anos	Placa calcificada: OR: 1,488 (0,965–2,295) Placa não calcificada: OR: 1.581 (1.002–2.493)	O índice TyG foi associado a presença de DAC, especialmente placas não calcificadas ou mistas, em indivíduos assintomáticos sem risco cardiovascular tradicionais.

fatores de risco CV
tradicional

Placa mista: 2,419
(1,051-5,569)

Índice TyG: Índice de Triglicerídeo-Glicose; HOMA—IR: *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*; IMC: Índice de Massa Corporal; PC: Perímetro de Cintura; CT: Colesterol Total; TG: Triglicerídeo; HDL: Lipoproteína de Alta Densidade; LDL: Lipoproteína de Baixa Densidade; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; DM: *Diabetes Mellitus*; DCV: Doença Cardiovascular; SM: Síndrome Metabólica; CAC: Calcificação da Artéria Coronária; DAC: Doença Arterial Coronariana; GC: Grupo Controle; GDCV: Grupo com Doença Cardiovascular.

2.5 Consumo Alimentar e Risco Cardiometabólico

As modificações no padrão alimentar ocorridas nas últimas décadas concomitante com as modificações socioeconômicas e demográficas, caracterizam o processo da transição nutricional (POPKIN, 2001; UAUY; ALBALA; KAINE, 2001). Esta transição trouxe mudanças significativas no consumo alimentar, levando ao crescimento de uma dieta rica em gorduras, açúcares, alimentos refinados e redução em carboidratos complexos e fibras (MONTEIRO et al., 2011; UAUY; ALBALA; KAINE, 2001). Após a Segunda Guerra Mundial, mudanças no perfil epidemiológico dos países, com aumento da prevalência de DCNT propiciaram a ampliação das correlações causais com a alimentação, redução da atividade física e outros aspectos vinculados à vida urbana. Atualmente, essas doenças são consideradas um problema de saúde pública mundial (MONTEIRO et al., 2011; UAUY; ALBALA; KAINE, 2001).

A Pesquisa de Orçamento Familiar (POF) 2008/2009 mostrou um consumo alimentar insuficiente de hortaliças e sua relação inversa com o consumo de alimentos ultraprocessados pelos brasileiros. Menos de 10% da população, segundo a POF (2008/2009), atinge as recomendações de consumo de frutas, legumes e hortaliças, com consumo abaixo do recomendado de fibras em 68% da população. Paralelamente, o consumo de açúcar esteve acima do recomendado em 61% da população, bem como o de gordura saturada em 82% e o de sódio em mais de 70% dos brasileiros (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE, 2011). A Coorte de Universidades de Minas Gerais (CUME), analisou o perfil de consumo alimentar de 4.261 ex-alunos e mostrou uma ingestão calórica diária (ICD) de 2.242 kcal/dia, que foi considerado aumento em relação aos dados da população brasileira. Os mesmos autores observaram uma ingestão de lipídios em 33,1% da ingestão calórica diária, também superior à média dos brasileiros. Além disso, a mediana da ingestão de gordura saturada entre os egressos foi de 11,5%, (LUIZA et al., 2018), valor superior ao preconizado para adultos sem DCNT (<10% da ingestão calórica diária) e para aqueles que já possuem DCNT (<7% ingestão calórica diária) (SBC, 2019).

O consumo alimentar é um dos principais fatores de risco que podem ser modificados, visando à prevenção e redução da SM e DCV (SBC, 2005; SWINBURN et al., 2004). Dietas ricas em alimentos integrais estão inversamente

associadas a RI e a uma menor prevalência da SM (MCKEOWN et al., 2004); enquanto dietas com elevada ingestão de grãos refinados, se associam ao risco cardiovascular (SAHYOUN, N et al., 2006). A ingestão de grãos integrais está inversamente associada a RI avaliada pelo HOMA-IR e a uma menor prevalência da SM (MCKEOWN et al., 2004). Estudos observacionais descobriram que as concentrações de insulina em jejum são menores entre os indivíduos que relatam maior ingestão de fibra alimentar (LUDWIG et al., 1999) ou grãos integrais (PEREIRA et al., 1999; (SAHYOUN, N et al., 2006).

O consumo elevado de AGS e AGMI tem sido associado a chances 1,27 vezes mais altas de SM (MAZIDI; KENGNE, 2019), enquanto a ingestão de fibras a uma menor RI (TUCKER, 2018). Em relação aos AG *trans*, além da sua ação sobre a colesterolemia, esses também influenciam a concentração plasmática de TG (MACHADO et al., 2010). Em camundongos o consumo de dieta normolipídica enriquecida com ácidos graxos *trans* aumentou a expressão hepática de genes envolvidos na síntese de TG e na produção de VLDL (CASSAGNO et al., 2005). Utilizando o mesmo modelo animal, foi demonstrado um perfil de lipoproteínas mais aterogênico, com aumento nas concentrações de VLDL, LDL, CT e TG com relação aos animais que consumiram dieta hiperlipídica contendo ácidos graxos poli-insaturados ou saturados (MACHADO et al., 2010). Além disso, os ácidos graxos *trans* prejudicam a função mitocondrial e aumentam o estresse do retículo endoplasmático, condições relacionadas a RI (CASSAGNO et al., 2005).

Estudos que avaliaram a associação entre o índice TyG e o consumo alimentar são escassos. Até o presente momento apenas dois estudos fizeram essa associação, o que evidencia a existência de lacunas de conhecimento da relação entre a RI avaliada pelo índice TyG e o consumo alimentar. Da Silva et al. (2019) mostraram que o consumo de lipídeos abaixo do preconizado e o consumo de carboidratos acima, diminuiu a chance do indivíduo estar no tercil mais alto do índice TyG. No entanto, os autores analisaram apenas a proporção dos macronutrientes da dieta e não sua qualidade (DA SILVA et al., 2019c). Ainda, Vieira-Ribeiro et al. (2019) mostraram que a maior adesão ao padrão alimentar "Não saudável" se associou positivamente com o índice TyG, demonstrando que crianças com maior consumo de alimentos ricos em açúcares simples e gorduras, apresentam maior risco de RI, enquanto Peplies et al. (2016), anteriormente, não

encontraram associação entre consumo de alimentos ricos em açúcares e RI em crianças, avaliada pelo índice HOMA-IR (PEPLIES et al., 2016).

Deste modo, avaliar a qualidade da dieta e identificar a associação do consumo alimentar com a RI pelo índice TyG, pode gerar um impacto por meio de ações de intervenção nutricional, a fim de intervir precocemente nos fatores de risco.

2.6 Substituição Isocalórica e Risco Cardiometabólico

Os efeitos da redução da gordura saturada no risco de DCV substituindo a mesma por AGMI, AGPI ou carboidratos são ainda discutidas na literatura científica (DEHGHAN et al., 2017; HOOPER et al., 2020; HU et al., 1999; JANSEN et al., 2000; MENSINK; ZOCK; KATAN, 2003; MORRISON et al., 2015; SBC, 2013; SIRI-TARINO et al., 2010; SUMMERS et al., 2002; VESSBY et al., 2001). A substituição do AGS, requer consideração dos macronutrientes de reposição, pois na medida em que há uma redução da gordura saturada e um aumento no consumo de outro nutriente, como por exemplo carboidratos refinados, podem ocorrer efeitos deletérios a saúde cardiovascular (SIRI-TARINO et al., 2010).

Um dos artigos do *Nurses Health Study* compararam quatro modelos de ajuste de energia: o modelo multivariado padrão, o modelo de partição de energia, o modelo residual de nutriente e o modelo multivariado de densidade de nutriente. Os resultados encontrados foram consistentes em todos os modelos; na qual maiores ingestões de gordura saturada e *trans*, foram associadas ao aumento do risco de DCV, enquanto a maior ingestão de AGMI e AGPI foi associada à redução do risco (HU et al., 1999). Por sua vez, um dos artigos do estudo *The Prospective Urban Rural Epidemiology* (PURE) (DEHGHAN et al., 2017), trouxe informações em relação a associação dos macronutrientes e DCV, que gerou repercussões ao contestar as atuais recomendações para a redução do risco de eventos cardiovasculares (SBC, 2013). Nesse estudo epidemiológico de coorte multicêntrico, a alta ingestão de carboidratos foi associado a maior risco de mortalidade total, enquanto a gordura total e seus subgrupos foram relacionados a menor mortalidade por DCV; incluindo a gordura saturada que apresentou uma associação inversa com o acidente vascular cerebral (DEHGHAN et al., 2017).

As recomendações mostram que a substituição de gordura saturada por carboidrato simples, pode ocasionar piora no perfil lipídico (SBC, 2013). Isso devido ao fato de que, principalmente os carboidratos refinados, elevam a concentração de TG e LDL, efeitos preocupante no atual contexto da obesidade e RI (SIRI-TARINO et al., 2010). Nesse sentido, as diretrizes atuais de gerenciamento do risco cardiovascular, dão ênfase na qualidade da gordura da dieta e recomendam a restrição para a ingestão de AGS e sua substituição por AGMI e, ou, AGPI para um efeito cardioprotetor (SBC, 2019).

A substituição de uma dieta rica em gordura saturada para uma dieta rica em gordura insaturada, possui um efeito cardioprotetor, ao reduzir o risco de desenvolvimento da aterosclerose (MORRISON et al., 2015). Uma metanálise, com aproximadamente 59 mil indivíduos, realizada pela Biblioteca Cochrane, mostrou que a substituição parcial de AGS por AGPI, por mais de 2 anos, reduziu em 17% o risco de eventos cardiovasculares (HOOPER et al., 2020). Isso se deve ao fato de que a substituição do AGS por AGPI diminui o CT e LDL ao diminuir as taxas de produção do LDL e/ou aumentar as taxas de sua depuração (SIRI-TARINO et al., 2010). A substituição isocalórica de uma dieta rica em AGS por uma dieta rica em AGMI, também resulta na diminuição da concentração sérica do LDL (MENSINK; ZOCK; KATAN, 2003) e da proteína de transferência de éster de colesterol (CETP) que medeia a transferência de ésteres de colesterol de HDL para lipoproteínas contendo apolipoproteína B (JANSEN et al., 2000). Embora não haja um efeito sobre a secreção de insulina, tal substituição melhorou a sensibilidade deste hormônio, avaliada pelo HOMA-IR (VESSBY et al., 2001). Além disso, a substituição dos AGS por AGPI, também alterou a distribuição da gordura abdominal e melhorou a sensibilidade à insulina por meio do clampeamento euglicêmico hiperinsulinêmico (SUMMERS et al., 2002).

Assim, investigar a associação entre a ingestão de macronutrientes e a sensibilidade a insulina avaliada pelo índice TyG, em análises estatísticas que consideram que um macronutriente é substituído pelo outro, pode auxiliar no manejo da intervenção nutricional em indivíduos com RI.

2.7 Escore de Risco de Framingham

O *Framingham Heart Study* foi o primeiro estudo de longo prazo sobre a incidência das DCV e seus efeitos. Sua coorte original foi estabelecida entre 1948 e 1958, com o recrutamento de 5.209 indivíduos, idade entre 28 e 62 anos de idade, sendo que mais da metade dos participantes eram mulheres (KANNEL et al., 1961). Sua origem foi determinada pelo aumento acentuado nas mortes por DCV nos EUA na primeira metade do século 20 (ANDERSSON et al., 2019), incluindo a morte precoce de doença cardíaca do presidente Franklin D. Roosevelt em 1945, até então, pouco se compreendia sobre as DCV (SYED et al., 2014).

Vinte e três anos após estabelecida a coorte base, 5.124 filhos dos participantes foram incluídas na coorte prole. E posteriormente, em 2002, 4.095 netos dos participantes da coorte original, foram inscritos na coorte de terceira geração (SPLANSKY et al., 2007). O objetivo principal do estudo era identificar fatores individuais que poderiam estar relacionados ao desenvolvimento de futuras DCV (SYED et al., 2014).

Em 1957 foi publicado os primeiros resultados que detectaram as conexões entre as análises feitas na linha base e o desenvolvimento de DCV (DAWBER; MOORE; MANN, 1957). Os resultados deste primeiro acompanhamento de 4 anos da coorte base identificaram que a pressão arterial elevada, concentrações de colesterol e excesso de peso estavam associados as DCV (DAWBER; MOORE; MANN, 1957). Em 1961, a expressão “fatores de risco” foi popularizada através de uma das publicações do *Framingham Heart Study*, na qual mostravam que o sexo masculino, idade avançada, pressão arterial e concentração de colesterol elevados e hipertrofia ventricular esquerda eram relevantes preditores de risco de DCV (KANNEL et al., 1961).

Posteriormente, em 1962, foi publicado resultados sobre a associação entre o tabagismo e DCV (DOYLE et al., 1962) e em 1979 sobre o DM como também fator de risco para as DCV (ANDERSSON et al., 2019).

A partir dos dados coletados durante as três primeiras décadas do *Framingham Heart Study* e a identificação dos fatores de risco, foi elaborado o escore de risco de Framingham (ERF) que associa efeitos de longo prazo dos fatores de risco na predição de DCV. O ERF estratifica os indivíduos em grupos de alto, intermediário ou baixo risco de desenvolver algum evento cardiovascular

em 10 anos, baseado em valores matemáticos, positivos e negativos, considerando seis fatores de risco: idade, sexo, colesterol total (CT), HDL, tabagismo e pressão arterial sistólica (WILSON et al., 1998).

Validado em indivíduos de várias etnias (D'AGOSTINO, RB; GRUNDY, S; SULLIVAN; WILSON, 2001) o ERF é amplamente utilizado na prática clínica e pesquisa, incorporando o *National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) (NCEP/ATP III, 2001) e também sendo indicado pelo Ministério da Saúde e Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) para uso na população brasileira (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010; SBC, 2007).

Além de avaliar o risco de eventos cardiovasculares, o ERF possibilita a identificação de indivíduos para modificações dos fatores de risco (SOHN; KIM; BAE, 2012). Assim, a possibilidade de estimar eventos cardiovasculares futuros, permite a adoção de medidas preventivas, identificação de indivíduos que possuem fatores de risco e também modificações no estilo de vida (LOTUFO, 2008).

Sendo assim, a avaliação de instrumentos que possibilitem a investigação de eventos cardiovasculares e estratégias preventivas se faz necessário. Assim, a associação do ERF com o índice TyG, pode favorecer a investigação de risco de eventos cardiovasculares nos próximos dez anos.

2.8 Curva Receiver Operating Characteristic – ROC

A análise *Receiver Operating Characteristic* (ROC) é uma ferramenta estatística utilizada para avaliar a precisão do diagnóstico para processos de doença com classificação binária (WANG; ATTWOOD; TIAN, 2016).

Por meio de um gráfico simples e robusto, a curva ROC permite avaliar a variação da sensibilidade e especificidade para os diferentes pontos de corte, permitindo assim, verificar o limiar entre taxas de acertos e erros de classificadores (FAWCETT, 2006). Nesse caso, a sensibilidade corresponde a probabilidade de um paciente ter resultado positivo, visto que ele tem um resultado positivo, enquanto que a especificidade, é a probabilidade de um paciente ser identificado corretamente, cujo resultado é negativo (BEWICK; CHEEK; BALL, 2004).

Tradicionalmente, medidas de sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos tem sido utilizadas para analisar a capacidade de

um teste detectar a presença ou ausência de doença. A análise da curva ROC, permite a avaliação visual entre a sensibilidade e especificidade associada a diferentes valores do resultado de tal teste e também de diferentes “pontos de corte” para se definir um resultado positivo (GRZYBOWSKI; YOUNGEC, 1997). Assim, os diferentes pontos na curva, do gráfico de sensibilidade *versus* especificidade correspondem aos diferentes pontos de corte usados para determinar se os resultados dos testes são positivos, permitindo a medida da acurácia global através do cálculo da área sob a curva (AUC) (MANDREKAR, 2010), enquanto que a AUC é uma forma de identificar a precisão geral do diagnóstico do teste. Ele assume valores que varia de 0 a 1, na qual um valor de 0 indica um teste impreciso e um valor de 1 reflete um teste perfeitamente preciso (BEWICK; CHEEK; BALL, 2004; MANDREKAR, 2010).

Por sua vez, o valor preditivo positivo (VPP) é a capacidade do teste de identificar verdadeiros positivos entre todos os indivíduos com resultado positivo. Já o valor preditivo negativo (VPN) é a capacidade do teste em identificar verdadeiros negativos entre todos os indivíduos com resultado negativo (BEWICK; CHEEK; BALL, 2004).

Assim, fazer-se a análise da curva ROC enquanto ferramenta para avaliar a capacidade do índice TyG em predizer o risco cardiometabólico pode nos auxiliar a adotar medidas preventivas para esses eventos.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

- Avaliar a RI mediante o índice TyG em indivíduos com risco cardiometabólico e sua relação com risco cardiovascular e hábitos alimentares.

3.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar os voluntários segundo variáveis sociodemográficas, comportamentais, antropométricas, clínicas e de consumo alimentar;

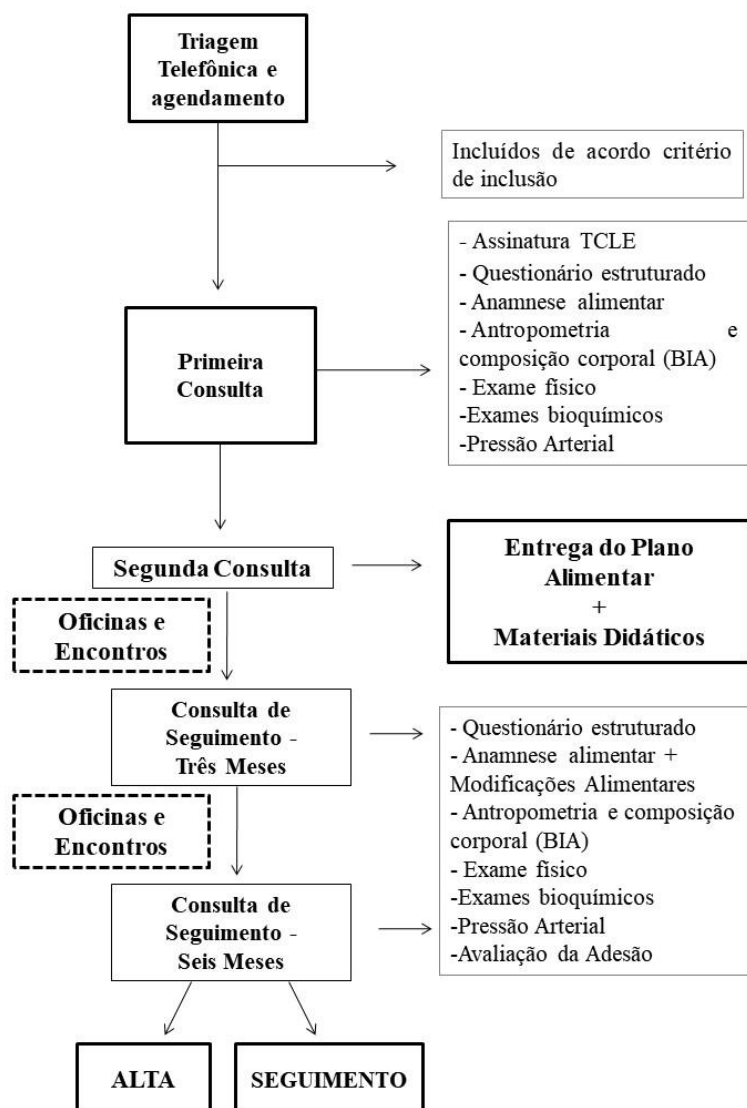
- Avaliar a capacidade preditiva do índice TyG com escore de risco cardiovascular;
- Avaliar a relação entre o índice TyG e o consumo alimentar, com ênfase no perfil de ácidos graxos.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Estudo PROCARDIO-UFV

O PROCARDIO-UFV é um programa de extensão em interface à pesquisa que promove intervenção e educação nutricional, com o objetivo melhorar o quadro clínico e proporcionar qualidade de vida aos indivíduos portadores ou com risco para DCV. O programa se encontra registrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC, id: RBR-5n4y2g). Os critérios de inclusão são: pacientes de ambos os sexos com idade superior a 20 anos, ser servidor/dependente ou estudante da UFV, apresentar IMC ≥ 25 kg/m² para adultos (<60 anos) e IMC > 28 kg/m² para idosos (≥ 60 anos) e ser portador de DCV diagnosticada ou apresentar um ou mais fatores de risco cardiometabólico, como, dislipidemias (TG ≥ 150 mg/dL, CT ≥ 200 mg/dL, HDL <40 ou 50 mg/dL para homens e mulheres respectivamente); pré ou HAS $\geq 130/85$ mmHg; glicemia de jejum elevada ≥ 100 mg/dL ou DM diagnosticado (DE ALMEIDA et al., 2020) (**Figura 3**).

Figura 3: Representação esquemática da intervenção nutricional PROCARDIO-UFV adaptada de De Almeida et al., 2020.



4.2 Aspectos Éticos

Este estudo é parte de um projeto guarda-chuva denominado “Aplicação de diferentes estratégias de terapia nutricional no programa de atenção à saúde cardiovascular (PROCARDIO-UFV)”, e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos da UFV (Of. Ref. nº 066/2012/CEPH), em 27 de junho de 2012, de acordo com a Resolução CNS 466/2012 (Anexo A). Todos os participantes foram convidados a ler e assinar o Termo de Consentimento Livre e

Esclarecido (TCLE) em duas vias (APÊNDICE A), sendo incluídos no estudo apenas aqueles que assinaram o referido termo.

4.3 População e Desenho do Estudo

Tratou-se de uma análise transversal de um estudo de intervenção nutricional na qual foi realizada análise dos dados basais dos indivíduos atendidos pelo PROCARDIO-UFV entre março de 2012 e dezembro de 2017, que assinaram o TCLE e que apresentam dados de TG e glicose séricos no prontuário, bem como R24h completo preenchido no prontuário. Todos os voluntários que preencheram esses critérios, independente da sua continuidade no PROCARDIO-UFV tiveram os dados basais analisados.

4.4 Coleta de Dados

Os dados foram coletados mediante consulta nos prontuários do atendimento nutricional no PROCARDIO-UFV, na linha de base. Foram coletadas as seguintes informações: idade, sexo, estado civil, renda familiar, escolaridade, motivo da consulta, uso de medicamentos, tabagismo, prática de atividade física, dados do consumo alimentar - pela aplicação de um recordatório 24 h (R24h), avaliação antropométrica (peso, estatura, PC, PQ e bioimpedância), exames bioquímicos e PA.

4.5 Avaliação da Resistência à Insulina

Os índices para avaliação da RI, TyG e HOMA-IR foram calculados pelas seguintes fórmulas:

- $TyG = \ln[\text{triglicerídeos plasmáticos (mg/dL)} \times \text{glicose plasmática (mg/dL)} / 2]$ (SIMENTAL-MENDÍA; RODRÍGUEZ-MORÁN; GUERRERO-ROMERO, 2008)
- $HOMA-IR = [(\text{glicemia em mg/dL}) \times (\text{insulinemia em } \mu\text{U/mL})] / 405$ (MATTHEWS et al., 1985).

4.6 Marcadores de risco cardiometabólico

4.6.1 Variáveis Antropométricas

O peso foi aferido por uma balança digital eletrônica (Toledo® 2098PP, São Bernardo do Campo, Brasil), com capacidade máxima de 200 kg e precisão de 50 g e a estatura determinada em estadiômetro (Stanley®, CMS, Inglaterra), com extensão máxima de 2 metros, precisão de 0,5 milímetros (DE ALMEIDA, 2016). A partir destas medidas foi calculado o Índice de Massa Corporal (IMC) dividindo-se o peso pela altura ao quadrado. Foi utilizada uma fita métrica inelástica (2 metros de extensão), dividida em centímetros e subdividida em milímetros para aferição das medidas antropométricas como os perímetros. O PC foi aferido em cima da cicatriz umbilical, enquanto o PQ foi medido na região glútea de maior proeminência. Em seguida, foi calculada a RCE e a RCQ (ASHWELL; HSIEH, 2005). O percentual de gordura corporal (%GC) foi determinado mediante bioimpedância elétrica tetrapolar horizontal (Biodynamics® 310 model, Washington, USA), de acordo com protocolo padronizado (LUKASKI et al., 1986).

4.6.2 Variáveis Bioquímicas

Os exames bioquímicos foram realizados em jejum no Laboratório de Análises Clínicas da Divisão de Saúde da UFV de acordo com o protocolo padronizado do serviço. Foram avaliados marcadores de risco cardiometabólico como glicemia de jejum, CT, LDL, HDL, TG e insulina referente ao início do acompanhamento no PROCARDIO-UFV.

4.6.3 Pressão Arterial

A pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) foram aferidas com auxílio de um esfigmomanômetro mecânico de coluna de mercúrio (Missouri®, São Paulo, Brasil), com aproximação de 2 mmHg, conforme técnica descrita na VI Diretriz Brasileiras de Hipertensão Arterial (2010).

4.6.4 Risco Cardiometabólico

Para a classificação do estado nutricional, foram utilizados os pontos de corte para adultos e idosos, segundo a WHO (WHO, 2017a) e OPAS (2002), respectivamente. Os demais marcadores para risco cardiometabólico foram avaliados conforme descrito no Quadro 1.

Quadro 1: Marcadores de risco cardiometabólico e seus respectivos pontos de corte.

Marcador	Ponto de Corte	Alteração	Referência
PC: homens mulheres	≥102 cm ≥88 cm	Risco aumentado para DCV	ABESO, 2009
RCQ: homens mulheres	>1,0 >0,85	Risco aumentado para DCV	WHO, 2000
GC: homens mulheres	25% 33%	Excesso de CG	BRAY et al., 1998
Glicemia Jejum	≥ 100mg/dl	Hiperglicemia	SBD, 2019
CT TG LDL HDL: homens mulheres	≥190 mg/dl ≥150 mg/dl ≥ 160 mg/dl ≥ 40mg/dl ≥50 mg/dl	Dislipidemia	SBC, 2018
HOMA-IR	>2,71	RI	SBD, 2019
PA	≥ 140 e ≥90 mmHg	Hipertensão	SBC, 2019

PC: Perímetro de cintura; RCQ: Relação cintura-quadril; GC: Gordura corporal; CT: Colesterol total; TG: Triglicerídeo. LDL: Lipoproteínas de baixa densidade; HDL: lipoproteínas de alta densidade; HOMA-IR: *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*; PA: Pressão arterial; RI: Resistência à insulina; DCV: Doença cardiovascular; SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia; SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes; WHO: World Health Organization

4.7 Escore de Risco Cardiovascular

A pontuação do Escore de Risco de Framingham (ERF) baseou-se nos critérios da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SPOSITO et al., 2007). A pontuação do escore é diferente para homens e mulheres, dessa forma avaliou-se os ambos os sexos de forma separada (ANEXO C). A avaliação acontece em 3 etapas. Na primeira etapa foram pontuados critérios como idade (-9 a +13 e -7 a +16 pontos, respectivamente, para homens e mulheres), CT (zero a +11 e zero a +13 pontos, respectivamente, para homens e mulheres), tabagismo (zero a +8 e zero a +9 pontos, respectivamente, para homens e mulheres), HDL-c (-1 a 2 pontos para homens e mulheres) e PAS não tratada (zero a 2 e zero a +4 pontos, respectivamente, para homens e mulheres) e PAS tratada (zero a +3 e zero a +6 pontos, respectivamente, para homens e mulheres).

A segunda etapa é a somatória dos pontos, ou seja, em todas as categorias da etapa 1 foram atribuídas as pontuações conforme informações dos participantes, chegando ao risco absoluto em 10 anos. A terceira etapa consiste em comparar a somatória dos pontos na porcentagem de chances que o indivíduo tem em desenvolver doença cardiovascular em até 10 anos conforme é sugerido pelo escore.

Foram classificados como de risco baixo (< 10%) os homens que pontuaram < 0 a 12 pontos; risco intermediário ($\geq 10\% \leq 20\%$) os que pontuaram 13 a 15 pontos; e alto risco (> 20%) aqueles que pontuaram mais de 16 pontos. Já as mulheres, foram classificadas como baixo risco (< 10%) quando pontuaram < 9 a 19 pontos; risco intermediário ($\geq 10\% \leq 20\%$) aquelas que pontuaram 20 a 22 pontos; e alto risco (> 20%) as que pontuaram mais de 23 pontos. Devido ao baixo número de indivíduos que foram classificados como alto risco, optamos por unir as categorias risco intermediário e alto risco para desenvolver algum evento cardiovascular nos próximos 10 anos. Sendo assim, o ERF no presente estudo possui duas classificações: Baixo Risco e Risco Intermediário/Alto.

4.8 Consumo Alimentar

O consumo alimentar foi avaliado por meio de um R24h (ANEXO B) referente a primeira consulta nutricional. Neste R24h, os indivíduos informaram todos os

alimentos e bebidas consumidas no dia anterior à consulta, bem como local onde as refeições foram realizadas, horários, formas de preparação e suas quantidades ao longo do dia.

A ingestão calórica diária (kcal), macro e micronutrientes foram estimados utilizando-se o software DietPRO®, versão 5.8. As tabelas selecionadas no software foram a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos, 4ª edição (TACO, 2011) e a tabela USDA *National Nutrient Database for Standard Reference Release 20* (USDA, 2008), sendo essa utilizada apenas para aqueles alimentos ausentes na tabela brasileira. Foram avaliados os seguintes nutrientes: carboidratos, proteínas, lipídeos, AGS, AGMI, AGPI e gordura *trans*.

Todas as preparações foram desmembradas em seus ingredientes conforme padronização e baseada em receitas (PINHEIRO et al., 2009; TACO, 2011). A informação nutricional de rótulos foi utilizada, quando não foi encontrado algum ingrediente da preparação nas tabelas. Além disso, foi padronizado o percentual de sal e óleo das preparações/alimentos (ARAÚJO; GUERRA, 2007; PINHEIRO et al., 2009), visto que estes ingredientes não são relatados com precisão nos R24h.

Todas as informações dos alimentos e nutrientes (quantidades em gramas ou mililitros) e a classificação dos alimentos de acordo com o grau de processamento foram tabuladas em uma planilha no Microsoft Excel. Foram excluídos da amostra, aqueles indivíduos em que a ingestão calórica diária (kcal/d) for menor que 500 kcal ou maior que 4.000 kcal, para evitar sub ou superestimação (WILLETT, 1998).

4.9 Características Sociodemográficas e Comportamentais

Essas características foram coletadas através de perguntas inseridas no prontuário, informações como idade, sexo, renda familiar, escolaridade, motivo da consulta, uso de medicamentos, tabagismo, nível de atividade física e vínculo com a UFV.

4.10 Análise Estatística

A análise descritiva dos dados foi realizada mediante o cálculo de média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartílico (variáveis quantitativas) e em frequência absoluta e relativa (variáveis qualitativas) conforme normalidade avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Para comparação das médias foram realizados teste t de Student ou Mann-Whitney, ANOVA (seguidas do teste post hoc) ou Kruskal-Wallis, dependendo do número de grupos e normalidade dos dados. A comparação de proporções foi feita mediante teste qui-quadrado.

As associações foram avaliadas por meio de regressão multinomial, ou logística ou linear de acordo com a distribuição e representação da variável dependente. O efeito da substituição isocalórica dos macronutrientes e subtipos de gorduras, foram estimados usando modelos multivariados de densidade nutrientes. Neste modelo a densidade dos nutrientes (em percentual de energia) foram incluídos como variáveis de exposição e a energia total incluída como covariável (HU et al., 1999). Adotou-se a substituição isocalórica como 5% da energia.

A curva ROC foi desenvolvida no programa MedCalc ® para avaliar a capacidade do índice TyG em predizer o risco cardiometabólico. A curva ROC foi resumida pela área abaixo da curva e com intervalo de confiança de 95% de estimativa. Além disso, a sensibilidade e especificidade valor preditivo positivo e valor preditivo negativo foram estimados. O ponto de corte para índice TyG foi identificado no ponto equivalente ao equilíbrio entre sensibilidade e especificidade.

Os dados de consumo foram tabulados no Microsoft Excel e todas as análises foram realizadas no software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 23.0 e STATA versão 14.0, adotando-se nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$).

REFERÊNCIAS

ABEGUNDE, D. O. et al. The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle-income countries. **Lancet**, v. 370, n. 9603, p. 1929–1938, 2007.

AKBAR, M. et al. Potential association of triglyceride glucose index with cardiac

autonomic neuropathy in type 2 diabetes mellitus patients. **Journal of Korean Medical Science**, v. 32, n. 7, p. 1131–1138, 2017.

ALBERTI, K. G. M. M.; ZIMMET, P.; SHAW, J. Metabolic syndrome - A new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. **Diabetic Medicine**, v. 23, n. 5, p. 469–480, 2006.

ALIZARGAR, J.; BAI, C. H. Comparison of Carotid Ultrasound Indices and the Triglyceride Glucose Index in Hypertensive and Normotensive Community-Dwelling Individuals: A Case Control Study for Evaluating Atherosclerosis. **Medicina**, v. 54, n. 71, p. 1–9, 2018.

ANDERSSON, C. et al. 70-year legacy of the Framingham Heart Study. **Nature Reviews Cardiology**, v. 16, n. 11, p. 687–698, 2019.

ARONIS, K. N.; MANTZOROS, C. S. A brief history of insulin resistance: From the first insulin radioimmunoassay to selectively targeting protein kinase C pathways. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 61, n. 4, p. 445–449, 2012.

ASHCROFT, F. M.; RORSMAN, P. Diabetes mellitus and the β -cell: the Last Ten Years. **Cell**, v. 148, n. 6, p. 1160–1171, 2018.

BELHAYARA, M. I. et al. The metabolic syndrome: Emerging novel insights regarding the relationship between the homeostasis model assessment of insulin resistance and other key predictive markers in young adults of western Algeria. **Nutrients**, v. 12, n. 3, p. 1–14, 2020.

BEWICK, V.; CHEEK, L.; BALL, J. Statistics review 13: Receiver operating characteristic curves. **Critical Care**, v. 8, n. 6, p. 508–512, 2004.

BIDDINGER, S, B. et al. Hepatic insulin resistance is sufficient to produce dyslipidemia and susceptibility to atherosclerosis. **Cell Metabolism**, v. 7, n. 3, p. 320–331, 2008.

BODEN, G.; SHULMAN, G. I. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes:

Defining their role in the development of insulin resistance and β -cell dysfunction. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 32, n. SUPPL. 3, p. 14–23, 2002.

BONORA, E. et al. Closely Mirrors the Glucose Clamp. **Diabetes Care**, v. 23, n. 1, p. 57–63, 2000.

BONORA, E. et al. Insulin Resistance as Estimated by Homeostasis Model Assessment Predicts Incident Symptomatic Cardiovascular Disease in Caucasian Subjects From the General Population. **Diabetes Care**, v. 30, n. 2, p. 318–324, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção À Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Guia Alimentar para a População Brasileira Guia Alimentar para a População Brasileira**. Secretaria de Atenção à Saúde. 2ª ed. Brasília, p. 210, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção À Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Caderno de Atenção Primária Rastreamento. Rastreamento**, p. 95, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. **Relatório do III Fórum de Monitoramento do Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas não Transmissíveis no Brasil**. Brasília, 2018.

BRINTON, E. A.; EISENBERG, S.; BRESLOW, J. L. Increased Apo A-I and Apo A-II fractional catabolic rate in patients with low high density lipoprotein-cholesterol levels with or without hypertriglyceridemia. **Journal of Clinical Investigation**, v. 87, n. 2, p. 536–544, 1991.

CALDER, P. C. Fatty acids and inflammation : The cutting edge between food and pharma. **European Journal of Pharmacology**, v. 668, p. S50–S58, 2011.

CASSAGNO, N. et al. Low amounts of trans 18 : 1 fatty acids elevate plasma

triacylglycerols but not cholesterol and alter the cellular defence to oxidative stress in mice . **British Journal of Nutrition**, v. 94, n. 3, p. 346–352, 2005.

CZECH, M. P. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes Michael. **Nature Medicine**, v. 23, p. 804–814, 2017.

D'AGOSTINO, RB; GRUNDY, S; SULLIVAN, L. M.; WILSON, P. Validation of the Framingham Coronary. **Jama**, v. 286, n. 2, p. 180–187, 2001.

DA SILVA, A. et al. Triglyceride-glucose index is associated with symptomatic coronary artery disease in patients in secondary care. **Cardiovascular diabetology**, v. 18, n. 1, jul. 2019.

DAWBER, T. R.; MOORE, F. E.; MANN, G. V. 11 . Coronary Heart Disease in the Framingham Study. **American Journal of Public Health**, 1957.

DE ALMEIDA, A. P. et al. Personalized Nutrition Using PROCARDIO to Reduce Cardiometabolic Risk in the Academic Community: A Study Protocol with Preliminary Results. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 39, n. 7, p. 591-600, 2020.

DE FRONZO R, A.; FERRANNINI, E. Insulin Resistance A Multifaceted Syndrome Responsible for NIDDM, Obesity, Hypertension, Dyslipidemia, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. **Diabetes care**, v. 14, n. 3, p. 173–194, 1991.

DE FRONZO R, A.; TOBIN, J, D.; ANDRES, R. Glucose clamp technique : a method insulin secretion and resistance for quantifying. **Am J Physiol**, v. 237, p. E214–E223, 1979.

DEFRONZO, R. A. et al. Type 2 diabetes mellitus. **Nature Publishing Group**, n. July, p. 1–23, 2015.

DEFRONZO, R. A.; TRIPATHY, D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 32 Suppl 2, p. S157–S163, 2009.

DEHGHAN, M. et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. **The Lancet**, v. 390, p. 2050–2062, 2017.

DOYLE, J. T. et al. Cigarette smoking and coronary heart disease. Combined experience of the Albany and Framingham studies. **The New England journal of medicine**, v. 266, N. 16, p. 796–801, 1962.

DU, T. et al. Clinical usefulness of lipid ratios, visceral adiposity indicators, and the triglycerides and glucose index as risk markers of insulin resistance. **Cardiovascular Diabetology**, v. 13, n. 1, 2014.

ECKEL, R. H.; GRUNDY, S. M.; ZIMMET, P. The metabolic syndrome. **The Lancet.**, v. 365, p. 1415–1428, 2005.

EREZ, D. et al. Postprandial macrophage-derived IL-1 β stimulates insulin, and both synergistically promote glucose disposal and inflammation. **Nature Immunology**, v. 18, n.3, p. 283–292, 2017.

FAWCETT, T. An introduction to ROC analysis. **Pattern Recognition Letters**, v. 27, n. 8, p. 861–874, 2006.

FU, Z.; GILBERT, E. R.; LIU, D. Regulation of Insulin Synthesis and Secretion and Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes. **Current diabetes reviews**, v. 9, n. 1, p. 25–53, 2013.

FUJIOCA, S. et al. Contribution of Intra-abdominal Fat Accumulation to the Impairment of Glucose and Lipid Metabolism in Human Obesity. **Metabolism**, v. 36, n. 1, p. 54–59, 1987.

GEHART, H. et al. MAPK signalling in cellular metabolism: Stress or wellness? **EMBO Reports**, v. 11, n. 11, p. 834–840, 2010.

GRZYBOWSKI, M.; YOUNGEC, J. G. Statistical Methodology: 111 . Receiver

Operating Characteristic (ROC) Curves. **Academic Emergency Medicine**, v. 4, n.8, p. 818–826, 1997.

GUERRERO-ROMERO, F. et al. The Product of Triglycerides and Glucose, a Simple Measure of Insulin Sensitivity. Comparison with the Euglycemic-Hyperinsulinemic Clamp. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 95, n. July, p. 3347–3351, 2010.

GUS, I. et al. Variations in the prevalence of risk factors for coronary artery disease in Rio Grande do Sul-Brazil: A comparative analysis between 2002 and 2014. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 105, n. 6, p. 573–579, 2015.

HAEUSLER, R. A.; MCGRAW, T. E.; ACCILI, D. Metabolic Signalling: Biochemical and cellular properties of insulin receptor signalling. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 19, n. 1, p. 31–44, 2018.

HAN, T. et al. Changes in triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol may precede peripheral insulin resistance, with 2-h insulin partially mediating this unidirectional relationship: A prospective cohort study. **Cardiovascular Diabetology**, v. 15, n. 1, p. 1–11, 2016.

HERMSDORFF, H. H. M. et al. Association of body fat distribution with proinflammatory gene expression in peripheral blood mononuclear cells from young adult subjects. **OMICS A Journal of Integrative Biology**, v. 14, n. 3, p. 297–307, 2010.

HERMSDORFF, H. H. M.; MONTEIRO, J. B. Gordura Visceral, Subcutânea ou Intramuscular: Onde Está o Problema? **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 48, n. 6, p. 803–811, 2004.

HILLS, S. A. et al. The EGIR-RISC Study (the European group for the study of insulin resistance: Relationship between insulin sensitivity and cardiovascular disease risk): I. Methodology and Objectives. **Diabetologia**, v. 47, n. 3, p. 566–570, 2004.

HIMSWORTH, P, H. The Mechanism of Diabetes Mellitus. **The Lancet**, v.234, p. 1-6, 1939.

HIRATANI, K. et al. Roles of mTOR and JNK in serine phosphorylation, translocation, and degradation of IRS-1. **Biochemical and Biophysical Research Communications** **335**, v. 335, p. 836–842, 2005.

HOOPER, L. et al. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 5, 2020.

HOTAMISLIGIL, G. S.; SHARGILL, N. S.; SPIEGELMAN, B. M. Adipose Expression of Tumor Necrosis Factor- α : Direct Role in Obesity-Linked Insulin Resistance. **Science**, v. 259, p. 87–91, 1993.

HU, F. B. et al. Dietary Fat and Coronary Heart Disease: A Comparison of Approaches for Adjusting for Total Energy Intake and Modeling Repeated Dietary Measurements. **American Journal of Epidemiology**, v. 149, n. 6, p. 531–540, 1999.

IKEDA, Y. et al. Clinical significance of the insulin resistance index as assessed by homeostasis model assessment. **Endocrine Journal**, v. 48, n. 1, p. 81–86, 2001.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: Tabela de Composição Nutricional dos Alimentos Consumidos no Brasil**, v. 39, 2009.

IRACE, C. et al. Markers of insulin resistance and carotid atherosclerosis. A comparison of the homeostasis model assessment and triglyceride glucose index. **International Journal of Clinical Practice**, v. 67, n. 7, p. 665–672, 2013.

ISOMAA, B. et al. Cardiovascular Morbidity and Mortality. **Diabetes Care**, v. 24, n. 4, p. 683–689, 2001.

JAHANGIRY, L.; FARHANGI, M. A.; REZAEI, F. Framingham risk score for

estimation of 10-years of cardiovascular diseases risk in patients with metabolic syndrome. **Journal of Health, Population and Nutrition**, v. 36, n. 1, p. 1–6, 2017.

JANSEN, S. et al. Low-fat and high – monounsaturated fatty acid diets decrease plasma cholesterol ester transfer protein concentrations in young , healthy , normolipemic men 1 – 3. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 72, n. 1, p. 36–41, 2000.

KADOWAKI, T. et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance , diabetes , and the metabolic syndrome. **The Journal of clinical investigation**, v. 116, n. 7, p. 1784–1792, 2006.

KANNEL, W. B. et al. Factors of Risk in the Development of Coronary Heart Disease- Six-Year Follow-up Experience. **Annals of internal medicine**, v. 55, n. 1, p. 33–50, 1961.

KAPLAN, M. The Deadly Quartet Upper-Body Obesity, Glucose Intolerance. **Arch Intern Med**, v. 149, p. 1514–1520, 1989.

KHAN, S. H. et al. Metabolic clustering of risk factors: evaluation of Triglyceride-glucose index (TyG index) for evaluation of insulin resistance. **Diabetology & metabolic syndrome**, v. 10, n. 78, p. 74, 2018.

KIM, J.; WEI, T.; SOWERS, J. R. Role of Mitochondrial Dysfunction in Insulin Resistance Jeong-a. **The Irish Examiner**, v. 102, n. 4, p. 401–414, 2016.

KIM, M. K. et al. Relationship between the triglyceride glucose index and coronary artery calcification in Korean adults. **Cardiovascular Diabetology**, v. 16, n. 1, 2017.

LAKKA, H. et al. The Metabolic Syndrome and Total and Cardiovascular Disease Mortality in Middle-aged Men. **JAMA**, v. 288, n. 21, p. 2709–2716, 2002.

LAMBERT, G. W. et al. Sympathetic nervous activation in obesity and the metabolic syndrome- Causes, consequences and therapeutic implications. **Pharmacology**

and Therapeutics, v. 126, n. 2, p. 159–172, 2010.

LÊ, K. A. et al. Subcutaneous adipose tissue macrophage infiltration is associated with hepatic and visceral fat deposition, hyperinsulinemia, and stimulation of NF- κ B stress pathway. **Diabetes**, v. 60, n. 11, p. 2802–2809, 2011.

LEE, S. B. et al. Association between triglyceride glucose index and arterial stiffness in Korean adults. **Cardiovascular Diabetology**, v. 17, n. 41, p. 1-6 2018.

LOTUFO, P. A. Framingham score for cardiovascular diseases. **Rev Med**, v. 87, n. 4, p. 232–237, 2008.

LUIZA, A. et al. Cohort Profile : The Cohort of Universities of Minas Gerais (CUME). **International Journal of Epidemiology**, v. 47, n. 6, p. 1743- 1744h, 2018.

MACHADO, R. M. et al. Intake of trans Fatty Acids Causes Nonalcoholic Steatohepatitis and Reduces Adipose Tissue Fat Content. **The Journal of Nutrition**, v. 140, n. 6, p. 1127–1132, 2010.

MANDREKAR, J. N. Receiver Operating Characteristic Curve in Diagnostic Test Assessment. **Journal of Thoracic Oncology**, v. 5, n. 9, p. 1315–1316, 2010.

MARIN, P. et al. The Morphology and Metabolism of Intraabdominal Adipose Tissue in Men. **Metabolism**, v. 303, n. 251, p. 335–348, 1993.

MATTHEWS, D. R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, n. 7, p. 412–419, 1985.

MAZIDI, M.; KENGNE, A. P. Higher adherence to plant-based diets are associated with lower likelihood of fatty liver. **Clinical Nutrition**, v. 38, n. 4, p. 1672–1677, 2019.

MCCRACKEN, E. et al. Pathophysiology of the metabolic syndrome. **Clinics in Dermatology**, v. 36, n. 1, p. 14–20, 2018.

MCKEOWN, N. M. et al. Carbohydrate Nutrition, Insulin Resistance, and the Prevalence of the Metabolic Syndrome in the Framingham Offspring Cohort. **Diabetes Care**, v. 27, n. 2, p. 538–546, 2004.

MCLELLAN, K. C. P. et al. Diabetes mellitus do tipo 2, síndrome metabólica e modificação no estilo de vida. **Revista de Nutrição**, v. 20, n. 5, p. 515–524, 2007.

MENDES, L. L.; GAZZINELLI, A.; VELÁSQUEZ-MELÉNDEZ, G. Fatores associados à resistência à insulina em populações rurais. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 53, n. 3, p. 332–339, 2009.

MENEGUELLI, T. S. et al. Dietary Inflammatory Index is Associated with Excessive Body Weight and Dietary Patterns in Subjects with Cardiometabolic Risk. **Journal of Food and Nutrition Research**, v. 7, n. 7, p. 491–499, 2019.

MENSINK, R. P.; ZOCK, P. L.; KATAN, M. B. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins : a meta-analysis of 60 controlled trials. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 77, n. 5, p. 1146–1155, 2003.

MONTEIRO, C. A. et al. Increasing consumption of ultra-processed foods and likely impact on human health: Evidence from Brazil. **Public Health Nutrition**, v. 14, n. 1, p. 5–13, 2011.

MONTEIRO, C. A. et al. Household availability of ultra-processed foods and obesity in nineteen European countries. **Public Health Nutrition**, v. 21, n. 1, p. 18–26, 2018.

MOORE, J. X.; CHAUDHARY, N.; AKINYEMIJU, T. Metabolic Syndrome Prevalence by Race / Ethnicity and Sex in the United States , National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-2012. **Preventing Chronic Disease**, v. 14, p. 1–16, 2017.

MORRISON, M. C. et al. Replacement of Dietary Saturated Fat by PUFA-Rich

Pumpkin Seed Oil Attenuates Non- Alcoholic Fatty Liver Disease and Atherosclerosis Development , with Additional Health Effects of Virgin over Refined Oil. **PloS one**, v. 10, p. 1–19, 2015.

MURAKAMI, T. et al. Triglycerides Are Major Determinants of Cholesterol Esterification/Transfer and HDL Remodeling Remodeling in Human Plasma. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 15, n. 11, p. 1819–1828, 1995.

NAKAMURA, K.; FUSTER, J, J.; WALSH, K. Adipokines: A link between obesity and cardiovascular disease. **Journal of Cardiology**, v. 63, n. 4, p. 250–259, 2014.

NAM, K. W. et al. High triglyceride-glucose index is associated with subclinical cerebral small vessel disease in a healthy population: A cross-sectional study. **Cardiovascular Diabetology**, v. 19, n. 1, p. 1–8, 2020.

NANDIPATI, K.; SUBRAMANIAN, S.; AGRAWAL, D. Protein kinases: mechanisms and downstream targets in inflammation mediated obesity and insulin resistance. **Physiology & behavior**, v. 176, n. 1, p. 1570–1573, 2018.

NCEP/ATP III. 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). **Journal of American Medical Association**, v. 285, n. 19, p. 2486–2497, 2001.

ONWUKA, E. et al. The heart and great vessels. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 8, n. 3, p. 1–19, 2018.

PACINI, G.; MARI, A. Methods for clinical assessment of insulin sensitivity and β -cell function. **Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 17, n. 3, p. 305–322, 2003.

PANIAGUA, J. A. Nutrition, insulin resistance and dysfunctional adipose tissue

determine the different components of metabolic syndrome. **World Journal of Diabetes**, v. 7, n. 19, p. 483, 2016.

PARK, K, S. et al. Intra-abdominal Fat Is Associated With Decreased Insulin Sensitivity in Healthy Young Men. **Metabolism**, v. 40, n. 6, p. 600–603, 1991.

PARK, G.-M. et al. Triglyceride glucose index is a useful marker for predicting subclinical coronary artery disease in the absence of traditional risk factors. **Lipids in health and disease**, v. 19, n. 1, p. 7, jan. 2020.

PATEL, T. P. et al. Insulin resistance: an additional risk factor in the pathogenesis of cardiovascular disease in type 2 diabetes. **Heart Failure Reviews**, v. 21, n. 1, p. 11–23, 2016.

PEPLIES, J. et al. Longitudinal associations of lifestyle factors and weight status with insulin resistance (HOMA-IR) in preadolescent children: The large prospective cohort study IDEFICS. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v. 13, n. 1, p. 1–12, 2016.

PETERSEN, M. C. et al. Roles of Diacylglycerols and Ceramides in Hepatic Insulin Resistance. **Trends in pharmacological sciences**, v. 38, n. 7, p. 649–665, 2018.

PI-SUNYER, F. X. Pathophysiology and long-term management of the metabolic syndrome. **Obesity research**, v. 12, p. 174S-180S, 2004.

PINHEIRO, A. B. V. et al. **Table for assessing food consumption homemade measures**, 2009.

POLONSKY, K. S. Dynamics of insulin secretion in obesity and diabetes. **International Journal of Obesity**, v. 24, n. 2, p. S29–S31, 2000.

POPKIN, B. M. The - The Nutrition Transition and Obesity in the Developing World. **American Society for Nutritional Sciences**, v. 131, n.3, p. 871S-873S, 2001.

POULIOT, M. et al. Visceral Obesity in Men. Associations With Glucose Tolerance, Plasma Insulin, and Lipoprotein Levels. **Diabetes**, v. 41, n.7, p. 826–834, 1992.

REAVEN, G. M. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**, v. 37, n. 12, p. 1595–1607, 1988.

REAVEN, G. M. Insulin resistance: From bit player to centre stage. **Cmaj**, v. 183, n. 5, p. 536–537, 2011.

RIBEIRO, A. L. P. et al. Cardiovascular Health in Brazil: Trends and Perspectives. **Circulation**, v. 133, n. 4, p. 422–433, 2016.

SAAD, M. F. et al. A two-step model for development of non-insulin-dependent diabetes. **The American Journal of Medicine**, v. 90, n. 1, p. 229–235, 1991.

SAHYOUN, N, R. et al. Whole-grain intake, metabolic syndrome, and mortality in older adults. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 83, n. 6, p. 1439–1440, 2006.

SALTIEL, A. R.; KAHN, C. R. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. **Nature**, v. 414, p. 799–806, 2001.

SÁNCHEZ-ÍÑIGO, L. et al. Association of triglycerides and new lipid markers with the incidence of hypertension in a Spanish cohort. **Journal of Hypertension**, v. 34, n. 7, p. 1257–1265, 2016.

SÁNCHEZ-GARCÍA, A. et al. Diagnostic Accuracy of the Triglyceride and Glucose Index for Insulin Resistance: A Systematic Review. **International Journal of Endocrinology**, v. 2020, 2020.

SÁNCHEZ-ÍÑIGO, L. et al. The TyG index may predict the development of cardiovascular events. **European journal of clinical investigation**, v. 46, p. 189–197, 2016.

SAVAGE, D. B.; PETERSEN, K. F.; SHULMAN, G. I. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. **Physiological Reviews**, v. 87, n. 2, p. 507–520, 2007.

SBC. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 84, p. 1–27, 2005.

SBC. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz sobre o consumo de gorduras e saúde cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 100, n. 1, 2013.

SBC. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 6, p. 618–619, 2017.

SBC. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV diretriz Brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 88, p. 1-19, 2007.

SBC. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Updated cardiovascular prevention guideline of the Brazilian society of cardiology – 2019. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 113, n. 4, p. 787–891, 2019.

SEMENKOVICH, C. F. Insulin resistance and atherosclerosis. **The Journal of clinical investigation**, v. 116, n. 7, p. 1813–1822, 2006.

SESTI, G. Pathophysiology of insulin resistance. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 20, n. 4, p. 665–679, 2006.

SHIMOMURA, I. et al. Decreased IRS-2 and increased SREBP-1c lead to mixed insulin resistance and sensitivity in livers of lipodystrophic and ob/ob mice. **Molecular Cell**, v. 6, n. 1, p. 77–86, 2000.

SILVEIRA, B. K. S. et al. “Traditional” and “Healthy” Dietary Patterns Are Associated with Low Cardiometabolic Risk in Brazilian Subjects. **Cardiology Research and**

Practice, v. 2018, 2018.

SIMENTAL-MENDÍA, L. E.; RODRÍGUEZ-MORÁN, M.; GUERRERO-ROMERO, F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v. 6, n. 4, p. 299–304, 2008.

SIQUEIRA, A. DE S. E.; SIQUEIRA-FILHO, A. G. DE; LAND, M. G. P. Análise do impacto econômico das doenças cardiovasculares nos últimos cinco anos no Brasil. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 1, p. 39–46, 2017.

SIRI-TARINO, P. W. et al. Saturated Fatty Acids and Risk of Coronary Heart Disease: Modulation by Replacement Nutrients. **Current Atherosclerosis Reports**, v. 12, n. 6, p. 384–390, 2010a.

SOHN, C.; KIM, J.; BAE, W. The Framingham risk score, diet, and inflammatory markers in Korean men with metabolic syndrome. **Nutrition Research and Practice**, v. 6, n. 3, p. 246–253, 2012.

SPLANSKY, G. L. et al. Practice of Epidemiology The Third Generation Cohort of the National Heart, Lung, and Blood Institute's Framingham Heart Study: Design, Recruitment, and Initial Examination. **American Journal of Epidemiology**, v. 165, n. 11, p. 1328–1335, 2007.

STEVENS, B. et al. The economic burden of heart conditions in Brazil. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 111, n. 1, p. 29–36, 2018.

SUMMERS, L. K. M. et al. Substituting dietary saturated fat with polyunsaturated fat changes abdominal fat distribution and improves insulin sensitivity. **Diabetologia**, v. 45, p. 369–377, 2002.

SWINBURN, B. A. et al. Diet, nutrition and the prevention of excess weight gain and obesity. **Public Health Nutrition**, v. 7, p. 123–146, 2004.

SYED, S. M. et al. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. **LANCET**, v. 383, n. 9921, p. 1933–1945, 2014.

TACO. Tabela Brasileira de Composição dos Alimentos. 2011.

TRIPATHY, D. et al. Contribution of Insulin-Stimulated glucose uptake and basal hepatic insulin sensitivity to surrogate measures of insulin sensitivity. **Diabetes Care**, v. 27, n. 9, 2004.

TUCKER, L. A. Fiber intake and insulin resistance in 6374 adults: The role of abdominal obesity. **Nutrients**, v. 10, n. 2, 2018.

UAUY, R.; ALBALA, C.; KAINE, J. Symposium: Obesity in developing countries: biological and ecological factors - Obesity Trends in Latin America: Transiting from Under- to Overweight. **The Journal of Nutrition**, v. 131, n. 3, p. 893–899, 2001.

USDA. **Composition of foods, raw, processed, prepared. USDA national nutrient database for standard reference, release 20. USDA-ARS, Beltsville Human Nutrition Research Center, Nutrient Data Laboratory, Beltsville, Maryland.** 2008

VANĚČKOVÁ, I. et al. Obesity-related hypertension: Possible pathophysiological mechanisms. **Journal of Endocrinology**, v. 223, n. 3, p. R63–R78, 2014.

VASQUES, A. et al. Análise crítica do uso dos índices HOMA na avaliação da RI e capacidade funcional das células beta pancreáticas. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 52, n. 1, p. 32–39, 2008.

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. 3, p. e98–e100, 2011.

VESSBY, B. et al. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs

insulin sensitivity in healthy men and women : The KANWU study. **Diabetologia**, v. 44, p. 312–319, 2001.

VIDIGAL, F. D. C. et al. Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults : a systematic review. **Public Health**, v. 13, n. 1198, p. 1-10, 2013.

WANG, D.; ATTWOOD, K.; TIAN, L. Receiver operating characteristic analysis under tree orderings of disease classes. **Statistics in Medicine**, v. 35, n. 11, p. 1907–1926, 2016.

WANG, L. et al. Triglyceride-glucose index predicts adverse cardiovascular events in patients with diabetes and acute coronary syndrome. **Cardiovascular Diabetology**, v. 19, n. 80, p. 1–11, 2020.

WEISBERG, S. P. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue Find the latest version : Obesity is associated with. **The Journal of Clinical Investigation** |, v. 112, n. 12, p. 1796–1808, 2003.

WENSVEEN, F, M. et al. Interactions between adipose tissue and the immune system in health and malnutrition. **Seminars in Immunology**, v. 27, n. 5, p. 322–333, 2015.

WHO. Obesity : Preventing and Managing the Global Epidemic. 2018.

WILCOX, G. Insulin and Insulin Resistance. **Insulin and insulin resistance. The Clinical biochemist**, v. 26, n.2, p. 19–39, 2005.

WILLIAMS, G. Management of non-insulin-dependent diabetes mellitus. **The Lancet**, v. 26, n.2, p. 95–100, 1994.

WILSON, P. W. F. et al. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. **Circulation**, v. 97, n. 18, p.1837-1847, 1998.

WOLF, G. Role of fatty acids in the development of insulin resistance and type 2

diabetes mellitus. **Nutrition Reviews**, v. 66, n. 10, p. 597–600, 2008.

WON, K. B. et al. Quantitative assessment of coronary plaque volume change related to triglyceride glucose index: The Progression of Atherosclerotic Plaque Determined by Computed Tomographic Angiography IMaging (PARADIGM) registry. **Cardiovascular diabetology**, v. 19, n. 1, p. 113, 2020.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications : report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus** World Health Organization, Department of Noncommunicable Disease Surveillance, 1999.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Status Report On Noncommunicable Diseases 2014. 2014.

YALOW, B. R. S.; BERSON, S. A. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. **The Journal of clinical investigation**, v. 39, n. 7, p. 11–13, 1960.

YANG, Q. et al. Metabolites as regulators of insulin sensitivity and metabolism. **Nat Rev Mol Cell Biol**, v. 19, n. 10, p. 654–672, 2019.

YARIBEYGI, H.; BUTLER, A. E. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. **Journal of cellular physiology**, v. 234, n. 6, p. 8152–8161, 2019.

YIP, J.; FACCHINI, F. S.; REAVEN, G. M. Resistance to Insulin-Mediated Glucose Disposal as a Predictor of Cardiovascular Disease. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 83, n. 8, p. 2773–2776, 1998.

ZHENG, R.; MAO, Y. Triglyceride and glucose (TyG) index as a predictor of incident hypertension: A 9-year longitudinal population-based study. **Lipids in Health and Disease**, v. 16, n. 1, p. 1-9, 2017.

ZIMMET, P.; ALBERTI, G. The metabolic syndrome: progress towards one definition for an epidemic of our time. **Nat Rev Endocrino**, v. 4, n. 5, 2008.

5. RESULTADOS

5.1 Triglyceride-glucose index is associated with hypertension and cardiovascular disease incidence: A systematic review of cohort studies. (Artigo 1)

Autores: Susilane Pereira Araújo, Alessandra da Silva, Josefina Bressan, Helen Hermana Miranda Hermsdorff

ABSTRACT

Introduction: Early identification of chronic disease risk is a leading strategy to prevent the progression of morbidity and mortality from these diseases. The triglyceride-glucose (TyG) index has been associated with both the prevalence and incidence of hypertension (SAH) and cardiovascular diseases (CVD); however, no these associations were not critically reviewed. **Objective:** This systematic review evaluated the studies that assessed the association of the TyG index with SAH and CVD incidence. **Methodology:** The search terms “TyG index” or “triglyceride-glucose index” or triglyceride glucose index” were used to search in the PubMed, Lilacs, Cochrane, and Scopus databases. We included cohort studies, which evaluated the possible association between the TyG index with SAH and CVD incidence in adults or elderly subjects. Articles in English, Portuguese, and Spanish languages were searched until January 2020. **Results:** We included seven cohort studies, in which two of them evaluated the association between the TyG index with SAH incidence, and five studies evaluated this relation with CVD. All studies verified significant and positive associations between TyG index values and SAH and CVD incidence, regardless of confusion variables and the different categorization of TyG data (tertile, quartile, quintile, and other). **Conclusion:** The TyG index is directly associated with SAH and CVD incidence and maybe an appropriate tool to identify early subjects at risk to the development of chronic diseases.

Keywords: Coronary artery disease. Cohort studies. Insulin resistance. Non-communicable diseases. TyG index.

INTRODUCTION

Cardiovascular diseases (CVD) are a leading cause of death worldwide, affecting approximately 41 million people each year (WORD HEALTH ORGANIZATION, 2020). In turn, about 1.13 billion people have systemic arterial hypertension (SAH), which is an important CVD risk factor and can coexist with other risk factors for non-communicable disease (WHO, 2020).

Insulin resistance (IR) is the condition that precedes numerous metabolic disorders, such as type 2 diabetes, SAH, and CVD, associated with the atherosclerosis process. Although it is one of the components of the metabolic syndrome, IR is proposed to be the origin of the other alterations that characterize syndrome (YE, 2013), become necessary the early IR identification to prevent related comorbidities.

Regarding IR evaluation, substitutive methods have been studied due to the necessity of more accessible tools. The triglyceride-glucose index (TyG index), obtained through common markers in clinical practice (fasting triglycerides and glucose) (SIMENTAL-MENDIA; RODRIGUEZ-MORAN; GUERRERO-ROMERO, 2008), has been most studied. In addition to presenting validity compared to clamp-euglycemic- hyperinsulinemic and HOMA-IR, it is less expensive compared to these and other methods that require insulin dosage (IRACE et al., 2013b) (GUERRERO-ROMERO et al., 2010b; VASQUES et al., 2011b). Although it has been extensively studied, a high heterogeneity can be observed between the studies. A recent systematic review about the diagnostic accuracy of the TyG index showed moderate-to-low quality evidence regarding your usefulness as a surrogate biochemical marker of IR (SÁNCHEZ-GARCÍA et al., 2020). On the other hand, studies have shown that the TyG index is associated with NCD (DA SILVA et al., 2019a; JIAN et al., 2017; ZHANG et al., 2017) and can predict the development of SAH and CVD (LI et al., 2019; LUO et al., 2019; MAO et al., 2019; PARK et al., 2019; SÁNCHEZ-ÍÑIGO et al., 2016c, 2016d; ZHENG; MAO, 2017).

Additionally, two papers have questioned the TyG index use in clinical practice and as a marker of atherosclerosis (ALIZARGAR; HSIEH; WU, 2020):(ALIZARGAR et al., 2020). However, to date, no review has summarized and

critically evaluated the TyG index as a predictor of SAH and CVD in adult and elderly subjects.

In view of this, we critically and systematically reviewed the cohort studies that evaluated the association of the TyG index with SAH and CVD incidence.

METHODOLOGY

To conduct and to report this systematic review, the Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) (STROUP et al., 2000) and the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA) (MOHER et al., 2009) guidelines were followed. This review is under the registration process in PROSPERO.

Search

Two authors (SPA and AS) performed an independent search for eligible articles in PubMed/MEDLINE (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), LILACS (<https://lilacs.bvsalud.org/en/>), Scopus (<https://www.scopus.com/>), and Cochrane (<https://www.cochranelibrary.com/>) electronic databases.

The search terms “TyG index” OR “triglyceride-glucose index” OR “triglyceride glucose index” were used to search in the electronic databases. Articles in English, Spanish, and Portuguese languages without year restriction were searched. The last search was carried out on January 21, 2020.

Studies selection

All studies identified in the electronic databases were exported to the Mendeley® citation management software. After removing duplicates, titles and abstracts were evaluated according to the eligibility criteria. Two authors (SPA and AS) independently examined the titles and abstracts of all identified studies. Both reviewers independently assessed the full text of studies considered potentially eligible.

Original cohort studies with adults and/or the elderly, regardless of gender and ethnicity, which assessed the TyG index in the prediction of SAH and CVD, were considered eligible. Furthermore, we included studies that used the formula \ln [fasting triglycerides (mg / dL) \times fasting plasma glucose (mg / dL) / 2] to calculate the TyG index (SIMENTAL-MENDÍA; RODRÍGUEZ-MORÁN; GUERRERO-ROMERO, 2008).

Review articles, letters, comments, cross-sectional, case-control, clinical trials, and animal studies were excluded.

Data extraction

Two independent authors (SPA and AS) extracted the following information from the studies: name of the first author, year of publication, country of origin, sample characteristics, year of follow-up, the incidence of SAH or CVD, variables used in the regression adjustment models, the minimum value of TyG index associated with the risk of SAH or CVD development, and main results. Disagreements were decided by consensus.

Risk of bias

Two authors (SPA and AS) independently assessed the risk of study bias. In cases of disagreement, these were resolved by consensus. The Newcastle – Ottawa Scale (NOS) tool was used to assess the risk of bias (STROUP, 2000). In summary, the scale has a rating from 0 to 9 points, which are allocated according to three domains: population selection (maximum of four points), group comparability (maximum of two points), and evaluation of results (maximum of three points). A score equal to or greater than seven points was used for studies classified with high quality.

Data analysis

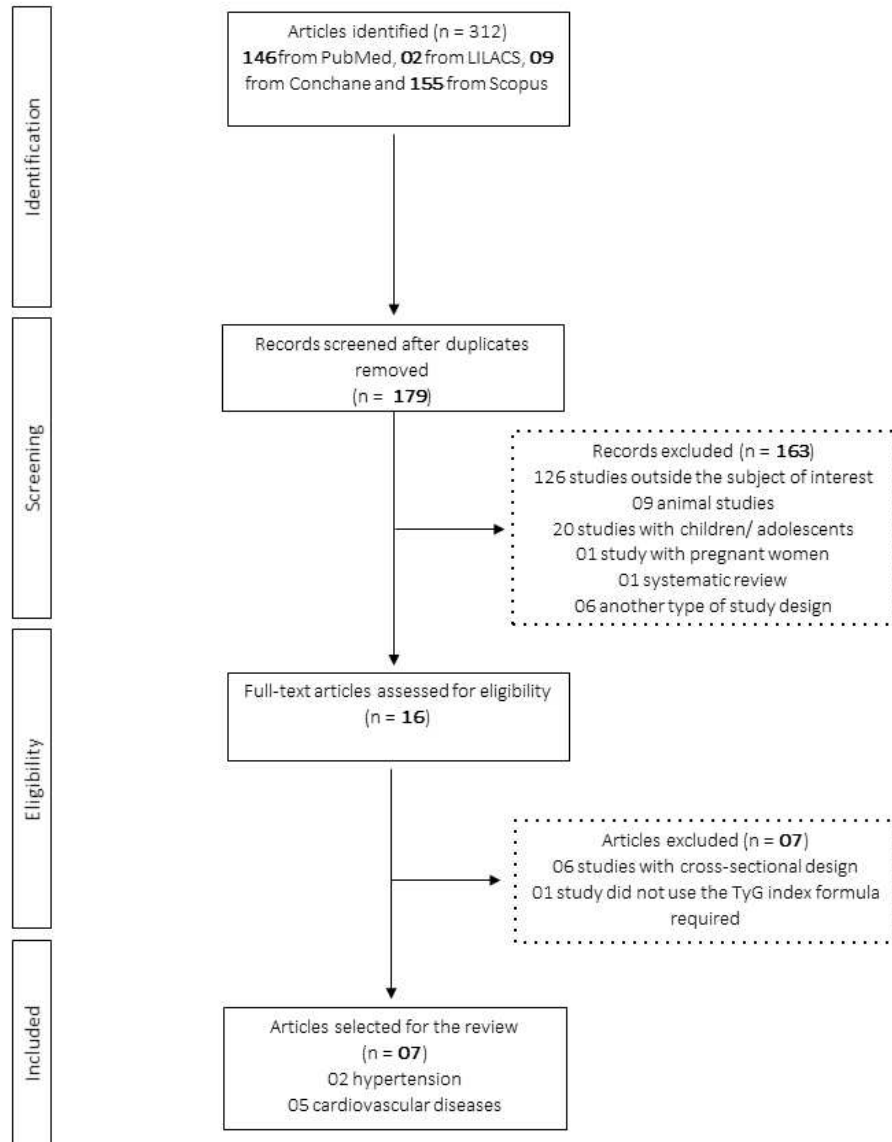
The main characteristics and results of the reviewed studies are in Table 1. The studies were in order by year of publication. The association between the TyG index and SAH or CVD incidence was the main outcomes.

RESULTS

Study selection

We identified 312 articles in the electronic databases searched. After deletion of 133 duplicates, we read titles and abstracts from 179 articles. Thus, 163 did not meet the inclusion criteria, remaining 16 studies for the full-text reading. Of these, seven studies met all the eligibility criteria of this review (LI et al., 2019; LUO et al., 2019; MAO et al., 2019; PARK et al., 2019; SÁNCHEZ-ÍÑIGO et al., 2016c, 2016d; ZHENG; MAO, 2017). The most common reasons for excluding the studies were cross-sectional or case-control designs, studies with animals, children, adolescents, and pregnant women (**Figure 1**).

Figure 1: Flowchart of articles selection for the systematic review



Study characteristics

All seven studies included are cohorts published in English, of which two evaluated the TyG index in the prediction of SAH (SÁNCHEZ-ÍÑIGO et al., 2016c; ZHENG; MAO, 2017) and five in the prediction of CVD (LI et al., 2019; LUO et al., 2019; MAO et al., 2019; PARK et al., 2019; SÁNCHEZ-ÍÑIGO et al., 2016d). The sample size of the cohorts ranged from 438 to 6,078 individuals, with a minimum and maximum follow-up of one and nine years, respectively. A total of 22,120 individuals were evaluated, 13,654 men and 8,466 women, adult or elderly, normal-weight, or overweight/obese people. In addition, individuals had acute coronary syndrome with or without ST-segment elevation from baseline in two of the studies (LUO et al., 2019; MAO et al., 2019) (**Table 1**). Still, four studies occurred in China, two in Spain, and one in South Korea. The authors CVDs in general or as subtypes, such as cerebrovascular disease and coronary artery disease. To confirm the presence of the disease, all studies reported a medical diagnosis. The minimum values of the TyG index associated with the incidence of SAH and CVD were 8.07 and 8.48, respectively. The association measures used to estimate the association between the TyG index and SAH or CVD were odds ratio (OR), hazard ratio (HR), or β -values. For the adjustments, the variables were used, according to following domains: social, lifestyle, clinical, anthropometric, and body composition variables

TyG index and SAH incidence

Two studies investigated the presence of an association between baseline TyG index values and the incidence of SAH at nine years (SÁNCHEZ-ÍÑIGO et al., 2016c; ZHENG; MAO, 2017). Sanches-Iñigo et al. (2016) verified a high incidence of SAH in the quintile 3 (HR: 1.44; 95% CI: 1.05-1.95), quintile 4 (HR: 1.93; 95% CI: 1.41-2.62), and in the quintile 5 (HR: 2.25; 95% CI: 1.66-3.06) compared those individuals classified in the quintile 1 (reference) of TyG index in the adjusted regression analysis (SÁNCHEZ-ÍÑIGO et al., 2016c). Zheng e Mao et al., (2017) also reported a high incidence of SAH in the quartile 2 (HR: 1.21; 95% CI: 1.00-1.47), quartile 3 (HR: 1.49; 95% CI: 1.16-1.93), and in the quartile 4 of TyG index

(HR: 1.53; 95% CI: 1.07-2.19) compared to the quartile 1 (reference) in the adjusted regression analysis (ZHENG; MAO, 2017).

TyG index and CVD incidence

Five studies investigated the presence of an association between baseline TyG index values and the incidence of CVD at a maximum mean of 8.75 years (LI et al., 2019; LUO et al., 2019; MAO et al., 2019; PARK et al., 2019; SÁNCHEZ-ÍÑIGO et al., 2016d). Sanches-Iñigo et al., (2016) verified higher incidence of CVD in the quintile 4 (HR: 1.52; 95% CI: 1.07-2.16) and in the quintile 5 (HR: 2.32; 95% CI: 1.65-3.26) than in the quintile 1 (reference) of TyG index in the adjusted regression analysis. Li et al., (2019) also reported higher incidence of CVD and coronary heart disease (CHD) in quintile 4 (HR: 1.61; 95% CI: 1.31-1.99), and quintile 5 (HR: 2.04; 95% CI: 1.58-2.64), compared to the quintile 1 of TyG index, regardless adjusting variables. Besides, Park et al., (2019) observed higher incidence of coronary artery calcification (CAC) in the third tertile (HR: 1.82; 95% CI: 1.20-2.77) of the TyG index compared to the first tertile (reference) in the adjusted regression analysis. Additionally, one study reported a higher incidence of CVD in individuals classified in quartile 4 (HR: 1.53; 95% CI: 1.001 – 2,061) of the TyG index than those in the quartile 1 (LUO et al., 2019). Finally, one study verified the highest rates of adverse cardiovascular events according to an increase in the TyG index (HR: 1.87; 95% CI: 1.13-3.12)(MAO et al., 2019).

Risk of bias

NOS scores ranged from 6 to 8, configuring high-quality studies (**Table 2**). Five studies met 88.9% of the methodological criteria (LI et al., 2019; MAO et al., 2019; SÁNCHEZ-ÍÑIGO et al., 2016d, 2016c; ZHENG; MAO, 2017), one study met 77.8% (PARK et al., 2019), and one 66.7% (LUO et al., 2019). The consensus was reached on all occasions, and no study was excluded from this review, based on the risk of bias assessed.

Table 1: Characteristics of the studies included in the systematic review

Authors, year Country	Sample characteristics	Follow-up	SAH or CVD incidence	Adjustment variables	TyG index value associated with SAH or CVD	Main results (presented as measure of association)
Studies with hypertension						
Sánchez-Iñigo et al, 2016 Spain	n= 3,637 healthy individuals F/M: 1,448/2,189 Age: F: 52.8 ±13.3 y M: 51.4 ±12.6 y	Mean: 8.49 y	861 (23.7%) F: 20.3% M: 25.9 %	BMI, LDL-c, age, sex, smoking, alcohol intake, SBP, DBP, physical activity, anti-aggregation therapy, and menopausal status	8.07 (Mean)	HR: Q1: 1.00 (reference) Q2: 1.29 (0.94 – 1.77) Q3: 1.44 (1.05 – 1.95) Q4: 1.93 (1.41 – 2.62) Q5: 2.25 (1.66 – 3.06)
Zheng and Mao, 2017 China	n= 4,686 healthy individuals F/M: 1,509/3,177 Age: 20-80 y	9 y	2.047 (43.7%) f: 506 (33.5%) M: 1541(48.5 %)	BMI, TC, TG, HDL-c, LDL-c, WC, BUN, AST, ALT, γ-GGT, e-GFR, UA Cr, FPG, Apo A1, Apo B	8.21 (Median)	HR: Q1: 1.00 (reference) Q2: 1.21 (1.00 – 1.47) Q3: 1.49 (1.16 – 1.93) Q4: 1.53 (1.07 – 2.19)
Studies with cardiovascular diseases						
Sanches-Iñigo et al, 2016 Spain	n= 5,014 healthy individuals M/H: 1,946/3,068 Age: F: 55.51±13.68 y M: 53.72 ± 12.84 y	Mean: 8.75 y	505 (10,07%) F: 6.4% M: 12.4%	BMI, HDL-c, LDL-c, age, sex, smoking, alcohol intake, SAH, T2DM, lifestyle, and anti-aggregation therapy	8.48 (Mean)	HR para DCV total: Q1: 1.00 (reference) Q2: 1.19 (0.83 – 1.71) Q3: 1.32 (0.93 – 1.88) Q4: 1.52 (1.07 – 2.16) Q5: 2.32 (1.65 – 3.26)
Li et al, 2019, China	n= 6,078 healthy individuals F/M: 2,852/3,226 Age: 70.45 ± 6.79 y	Mean: 5.52 y	CVD: 705 CHD: 500 Cerebrovascular disease: 234	BMI, HDL-c, LDL-c, age, sex, smoking, alcohol intake, SBP, physical activity, living alone, resting cardiac rate, DM, and time-varying repeated measures of TyG	CVD e CHD: 9.16 (Median)	HR para DCV total Q2: 1.00 (0.80 – 1.25) Q3: 1.17 (0.94 – 1.45) Q4: 1.61 (1.31 – 1.99)

Authors, year Country	Sample characteristics	Follow-up	SAH or CVD incidence	Adjustment variables	TyG index associated with SAH or CVD	Main results (presented measure as of association)
Park et al, 2019, Korea	n= 1,175 healthy individuals F/M: 340/835 Age: 51.0±7 y	Mean: 4.2 y	312 (27%)	BMI, HDL-c, LDL-c, age, sex, SBP, smoking, alcohol intake, physical activity, DM, SAH, use of statins, aspirin and baseline ln(CACS + 1)	9.18 (Median)	HR: T2: 1.15 (0.78 – 1.71) T3: 1.82 (1.20 – 2.77)
Mao et al, 2019, China	n= 438 individuals with SCA F/M: 143/295 Age: 62.5 (53.0 – 68.0) y	Mean: one year	28 (12.8%) Low TyG index 50 (22.8%) HighTyG index	HDL-c, LDL-c, sex, age, MS, escore SYNTAX, CRP, basal insulin, sulfonylurea, metformin, α-glucosidase inhibitor, ACEI/ARB, beta-blocker, and PCI/CABG	8.556 (ROC curve)	HR: 1.878. (1.130–3.121)
Luo et al, 2019, China	n= 1,092 F/M: 228/864 Age: 62.4 ± 12.5 y	January 2012 to March 2018	768 (70.32%)	Not available	9.34 (Mean)	HR: Q2: 1.117 (0.668 – 1.843) Q3: 1.356 (0.852 – 2.160) Q4: 1.529 (1.001 – 2.061)

BMI, body mass index; TC, total cholesterol; TG: Triglycerides; HDL-c, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-c, low-density lipoprotein cholesterol; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; WC, waist circumference; BUN, urea nitrogen; UA, Uric acid; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; γ-GGT, γ glutamyltransferase; eGFR, glomerular filtration rate; Cr, Creatinina; FPG, fasting plasma glucose; SAH: hypertension; T2DM, type 2 diabetes mellitus; CVD, cardiovascular disease; CHD, coronary heart disease; DM, diabetes mellitus; CACs, coronary artery calcium scores; CRP, proteina C reative; MS, metabolic syndrome ACEI: angiotensinconverting enzyme inhibitors; ARB, angiotensin receptor blocker; PCI, percutaneous coronary intervention; CABG, coronary artery bypass grafting.

Table 2: Bias risk from selected studies, according to Newcastle-Ottawa Quality Assessment Form for Cohort Studies

Author (year)	Selection of cohorts				Comparability of cohorts	Assessment of outcome			NOS score	
	REC	SNEC	AE	NO		AO	FULE	AFUC		
Sánchez-lñigo et al, 2016	1	1	1	1	1	0	1	1	1	8
Zheng and Mao, 2017	1	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Sanches-lñigo et al, 2016	1	1	1	1	1	0	1	1	1	8
Li et al, 2019	1	1	1	1	1	0	1	1	1	8
Park et al, 2019	0	1	1	1	1	0	1	1	1	7
Mao et al, 2019	0	1	1	1	1	0	1	1	1	8
Luo et al, 2019	0	1	1	1	0	0	1	1	1	6

AE, ascertainment of exposure; AFUC, adequacy of follow up of cohorts; AO, assessment of outcome; FULE, was follow-up long enough for outcome to occur; NO, demonstration that outcome of interest was not present at start of study; NOS, Newcastle–Ottawa Scale; REC, representativeness of the exposed cohort; SNEC, selection of the non-exposed cohort.

FULE: If the total year, median or mean follow-up duration was less than five years to not be considered deemed as long enough for the outcome to occur.
AFUC: If more than 20% of the subjects failed to be followed up or the study failed to report this information the follow up of a cohort was deemed as inadequate.

DISCUSSION

This systematic review is the first to assess critically the use of the TyG index in the prediction of SAH and CVD. Through the evaluation of the cohort studies, we observed that the TyG index is directly associated with the incidence of SAH and CVD regardless of social, lifestyle, clinical, anthropometric, and body composition variables in adults and elderly individuals. The state of IR is the common basis of most NCDs (KELLEY; GOODPASTER, 2001). This state is characterized by decreased sensitivity and/or capacity to respond to insulin's metabolic actions. In this metabolic condition, in which there is no or limited absorption of glucose by cells, lipolysis is increased (MCCRACKEN et al., 2018). As a result, the serum fatty acid concentration increases and, subsequently, is used as substrates for the hepatic synthesis of triglycerides and apolipoproteins (BIDDINGER, S et al., 2008; SHIMOMURA et al., 2000).

Moreover, excessive intramuscular triglycerides can lead to IR, since triglycerides' accumulation inhibits the glucose receptor's translocation to the cell membrane (KELLEY; GOODPASTER, 2001). Then, a vicious cycle is noted, where IR leads to triglycerides' ectopic accumulation and the excess of triglycerides inhibits the glucose receptor generating an IR state (YANEY; CORKEY, 2003). All these processes explain why blood glucose and triglycerides, together, are responsive markers for IR assessment. In this context, the TyG index emerges as a useful tool for assessing IR (SIMENTAL-MENDÍA; RODRÍGUEZ-MORÁN; GUERRERO-ROMERO, 2008). Besides, it has been shown that the TyG index has high sensitive to HOMA-IR (IRACE et al., 2013b) and high specificity with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp (GUERRERO-ROMERO et al., 2010a; VASQUES et al., 2011b), which are scientifically and usual methods of assessing IR.

Besides, to evaluate the presence of IR, all studies included in this systematic review verified that the TyG index could predict the incidence of NCD, such as SAH (SÁNCHEZ-ÍÑIGO et al., 2016c; ZHENG; MAO, 2017), and CVD (LI et al., 2019; LUO et al., 2019; MAO et al., 2019; PARK et al., 2019; SÁNCHEZ-ÍÑIGO et al., 2016d). From this perspective, the possible mechanism in these predictions is related to IR and the atherogenic process of hypertensive and cardiac subjects (LAMBERT et al., 2010; PI-SUNYER, 2004; VANĚČKOVÁ et al., 2014). In

fact, IR contributes to the development of SAH through the vasoconstrictor effects caused by free fatty acid (FFA) (TRIPATHY et al., 2003), activation of the sympathetic nervous system (KOTSIS et al., 2010), and inhibition of nitric oxide endothelial synthase (eNOS) activity (RUAN; LODISH, 2003). In addition, angiotensin II, formed as a result of activation of the angiotensin-converting enzyme, is also produced by adipose tissue, stimulating the synthesis of aldosterone, resulting in renal tubular reabsorption of sodium (VANĚČKOVÁ et al., 2014).

Additionally, insulin signaling failures hinder glucose uptake, endothelial function, vasodilatation, and blood flow, which, in turn, compromise the functioning of cardiomyocytes and lead to atherosclerosis (PATEL et al., 2016). Furthermore, IR intensifies the oxidation of AGL, providing substrate for the synthesis of TG in the liver and consequently increasing the hepatic release of small and dense LDL, trigger molecules in the formation of atheroma (RUAN; LODISH, 2003).

We emphasize again that this is the first review that systematically evaluated studies with TyG index in the prediction of SAH and CVD. The studies were carried out in different ethnicities, which allow us to extrapolate the observed results. However, this review has some limitations. The first refers to the fact that different ways of presenting the results were observed in the researches. This makes it impossible for us to make a more accurate synthesis of the results, as well as a meta-analysis. Another limitation is that none of the studies compared the TyG index in the prediction of disease with the gold standard method or with HOMA-IR for the diagnosis of IR. However, we understand that due to the large number of people included in the studies, the use of the clamp method would be impracticable, due it is a high-cost, invasive, and complex procedure, which requires, besides, highly specialized and trained personnel (BONORA et al., 2000). Despite being traditionally used to estimate IR, HOMA-IR, in turn, requires the determination of insulin concentration for its calculation (WALLACE; MATTHEWS, 2002; WS et al., 2003); (MATTHEWS et al., 1985). In addition, previous studies have presented the TyG index as the best marker of IR than HOMA-IR (DU et al., 2014b; SIMENTAL-MENDÍA; RODRÍGUEZ-MORÁN; GUERRERO-ROMERO, 2008; VASQUES et al., 2011b), as well as has been better associated with arterial stiffness (LEE et al., 2018), carotid atherosclerosis (IRACE et al., 2013b; KIM et al., 2017) and CAD (CHO et al., 2019).

CONCLUSION

We conclude that the TyG index is directly associated with the incidence of SAH and CVD in adults and the elderly, regardless of confounding variables. It can be a useful and applicable tool to identify individuals at risk of developing these chronic diseases. We encourage future studies to evaluate the use of the TyG index in the prediction of other chronic diseases, as well as to compare it with other usual methods of predicting such comorbidities.

Conflict of interests

None.

Funding

SPA and AS receive scholarship from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) – Finance Code 001. HHMH is research productivity fellow of Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (Ministry of Science and Technology, Brazil). J Bressan and HHM Hermsdorff are CNPq Research Productivity fellowships.

Author's contribution

SPA e AS searched in the electronic databases performed the selection of the studies, data extraction, and written the article. All authors analyzed and interpreted the results. Besides, all authors reviewed and approved the final version.

REFERENCES

BIDDINGER, S, B. et al. Hepatic insulin resistance is sufficient to produce dyslipidemia and susceptibility to atherosclerosis. **Cell Metabolism**, v. 7, n. 3, p.

320–331, 2008.

BONORA, E. et al. Closely Mirrors the Glucose Clamp. **Diabetes Care**, v. 23, n. 1, p. 57–63, 2000.

CHO, Y.-R. et al. Association between insulin resistance, hyperglycemia, and coronary artery disease according to the presence of diabetes. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 1–7, set. 2019.

DA SILVA, A. et al. Triglyceride-glucose index is associated with symptomatic coronary artery disease in patients in secondary care. **Cardiovascular Diabetology**, v. 18, n. 1, p. 1–8, 2019.

DU, T. et al. Clinical usefulness of lipid ratios, visceral adiposity indicators, and the triglycerides and glucose index as risk markers of insulin resistance. **Cardiovascular Diabetology**, v. 13, n. 1, 2014.

GUERRERO-ROMERO, F. et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 95, n. 7, p. 3347–3351, 2010a.

GUERRERO-ROMERO, F. et al. The Product of Triglycerides and Glucose, a Simple Measure of Insulin Sensitivity. Comparison with the Euglycemic-Hyperinsulinemic Clamp. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 95, n. July, p. 3347–3351, 2010b.

IRACE, C. et al. Markers of insulin resistance and carotid atherosclerosis. A comparison of the homeostasis model assessment and triglyceride glucose index. **International journal of clinical practice**, v. 67, n. 7, p. 665–672, jul. 2013.

JIAN, S. et al. Association and interaction between triglyceride–glucose index and obesity on risk of hypertension in middle-aged and elderly adults. **Clinical and**

Experimental Hypertension, v. 39, n. 8, p. 732–739, 2017.

KELLEY, D. E.; GOODPASTER, B. H. Skeletal Muscle Triglyceride: An aspect of regional adiposity and insulin resistance. **Diabetes Care**, v. 24, n. 5, p. 933–941, maio 2001.

KIM, M. K. et al. Relationship between the triglyceride glucose index and coronary artery calcification in Korean adults. **Cardiovascular Diabetology**, v. 16, n. 1, 2017.

KOTSIS, V. et al. Mechanisms of obesity-induced hypertension. **Hypertension Research**, v. 33, n. 5, p. 386–393, 2010.

LAMBERT, G. W. et al. Sympathetic nervous activation in obesity and the metabolic syndrome-Causes, consequences and therapeutic implications. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 126, n. 2, p. 159–172, 2010.

LEE, S. B. et al. Association between triglyceride glucose index and arterial stiffness in Korean adults. **Cardiovascular Diabetology**, v. 17, n. 41, p. 1–6, 2018.

LI, S. et al. The role of the triglyceride (triacylglycerol) glucose index in the development of cardiovascular events: a retrospective cohort analysis. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, 2019.

LUO, E. et al. High triglyceride-glucose index is associated with poor prognosis in patients with acute ST-elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. **Cardiovascular diabetology**, v. 18, n. 1, p. 150, nov. 2019.

MAO, Q. et al. The Triglyceride-Glucose Index Predicts Coronary Artery Disease Severity and Cardiovascular Outcomes in Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. **Disease markers**, v. 2019, p. 6891537, 2019.

MATTHEWS, D. R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, n. 7, p. 412–419, 1985.

MCCRACKEN, E. et al. Pathophysiology of the metabolic syndrome. **Clinics in Dermatology**, v. 36, n. 1, p. 14–20, 2018.

MOHER, D. et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses : The PRISMA Statement. v. 6, n. 7, 2009.

PARK, K. et al. Elevated TyG Index Predicts Progression of Coronary Artery Calcification. **Diabetes care**, v. 42, n. 8, p. 1569–1573, 2019.

PATEL, T. P. et al. Insulin resistance: an additional risk factor in the pathogenesis of cardiovascular disease in type 2 diabetes. **Heart Failure Reviews**, v. 21, n. 1, p. 11–23, 2016.

PI-SUNYER, F. X. Pathophysiology and long-term management of the metabolic syndrome. **Obesity research**, v. 12, p. 174S-180S, 2004.

RUAN, H.; LODISH, H. F. Insulin resistance in adipose tissue : direct and indirect effects of tumor necrosis factor- α . v. 14, p. 447–455, 2003.

SÁNCHEZ-ÍÑIGO, L. et al. Association of triglycerides and new lipid markers with the incidence of hypertension in a Spanish cohort. **Journal of Hypertension**, v. 34, n. 7, p. 1257–1265, 2016a.

SÁNCHEZ-ÍÑIGO, L. et al. The TyG index may predict the development of cardiovascular events. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 46, n. 2, p. 189–197, 2016b.

SHIMOMURA, I. et al. Decreased IRS-2 and increased SREBP-1c lead to mixed insulin resistance and sensitivity in livers of lipodystrophic and ob/ob mice. **Molecular Cell**, v. 6, n. 1, p. 77–86, 2000.

SIMENTAL-MENDIA, L. E.; RODRIGUEZ-MORAN, M.; GUERRERO-ROMERO, F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. **Metabolic syndrome and related**

disorders, v. 6, n. 4, p. 299–304, dez. 2008.

SIMENTAL-MENDÍA, L. E.; RODRÍGUEZ-MORÁN, M.; GUERRERO-ROMERO, F.
The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v. 6, n. 4, p. 299–304, 2008a.

SIMENTAL-MENDÍA, L. E.; RODRÍGUEZ-MORÁN, M.; GUERRERO-ROMERO, F.
The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v. 6, n. 4, p. 299–304, 2008b.

STROUP, D. F. et al. Meta-analysis of Observational Studies. 2000.

STROUP, D. F. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology<SUBTITLE>A Proposal for Reporting</SUBTITLE>. **JAMA**, v. 283, n. 15, p. 2008, abr. 2000.

TRIPATHY, D. et al. Elevation of Free Fatty Acids Induces Inflammation and Impairs Vascular Reactivity in Healthy Subjects. **Diabetes**, v. 52, n. 12, p. 2882–2887, 2003.

VANĚČKOVÁ, I. et al. Obesity-related hypertension: Possible pathophysiological mechanisms. **Journal of Endocrinology**, v. 223, n. 3, p. R63–R78, 2014.

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.

WALLACE, T. M.; MATTHEWS, D. R. The assessment of insulin resistance in man. p. 527–534, 2002.

WHO. **Hypertension**.

WORD HEALTH ORGANIZATION. **Cardiovascular diseases**.

WS, C. et al. Evaluation of HOMA and QUICKI as measures of insulin sensitivity in

prepubertal children. p. 119–125, 2003.

YANEY, G. C.; CORKEY, B. E. Fatty acid metabolism and insulin secretion in pancreatic beta cells. p. 1297–1312, 2003.

YE, J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. **Frontiers of Medicine in China**, v. 7, n. 1, p. 14–24, mar. 2013.

ZHANG, M. et al. Cumulative increased risk of incident type 2 diabetes mellitus with increasing triglyceride glucose index in normal-weight people: The Rural Chinese Cohort Study. **Cardiovascular Diabetology**, v. 16, n. 1, 2017.

ZHENG, R.; MAO, Y. Triglyceride and glucose (TyG) index as a predictor of incident hypertension: A 9-year longitudinal population-based study. **Lipids in Health and Disease**, v. 16, n. 1, p. 1–9, 2017.

5.2 Capacidade preditiva do índice triglicérido-glicose em relação ao risco cardiovascular em dez anos segundo o escore de risco de Framingham (Artigo 2)

Susilane Pereira Araújo, Leidjaira Lopes Juvanhol, Luiza Carla Vidigal Castro, Josefina Bressan, Helen Hermana Miranda Hermsdorff

RESUMO

Introdução: A resistência à insulina (RI), importante fator de risco para doenças cardiovasculares (DCV), pode ser avaliada pelo Índice de Triglicérido-Glicose (TyG), um método simples, de baixo custo e de fácil aplicação na prática clínica. No entanto, até o presente momento, nenhum estudo avaliou a capacidade preditiva do índice TyG em relação ao risco de eventos cardiovasculares pelo ERF.

Objetivo: avaliar a capacidade preditiva do índice TyG em relação ao risco cardiovascular em dez anos segundo o ERF e identificar seu ponto de corte em população com risco cardiometabólico. **Métodos:** Trata-se de uma análise transversal com 264 indivíduos com risco cardiometabólico (54,9% mulheres, idade: $43,1 \pm 16,3$ anos). Dados demográficos, antropométricos, clínico-laboratoriais e do estilo de vida foram coletados. O índice TyG foi determinado mediante a fórmula $\text{Ln} [\text{triglicéridos em jejum (mg / dL)} \times \text{glicose plasmática em jejum (mg (dL)} / 2]$. O risco cardiovascular em dez anos foi avaliado pelo ERF. A curva característica operacional do receptor (ROC) foi utilizada para definir o ponto de corte do índice TyG, e as associações foram testadas por regressão logística multinomial e de Poisson. **Resultados:** Concentrações de triglicéridos, glicose, RCQ, colesterol total, colesterol não HDL, colesterol VLDL, ácido úrico, ALT, AST, HOMA-IR, síndrome metabólica, tabagismo, diabetes e esteatose hepática foram significativamente maiores com o aumento do tercil do TyG. A análise da curva

ROC indicou uma área sob a curva (AUC) de 0,678 (IC 95% = 0,618 – 0,734, $p < 0,001$), com o ponto de corte de 9,04 (sensibilidade: 62,5%, especificidade: 66,7%, valor preditivo positivo: 29,4% e valor preditivo negativo: 88,9%).

Conclusão: O índice TyG apresentou boa capacidade preditiva para o risco cardiovascular em dez anos avaliado pelo ERF.

Palavras-chave: índice TyG. Doença cardiovascular. Escore de Framingham. Resistência à insulina. Risco cardiovascular.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são as principais causas de morbimortalidade no mundo, e a resistência à insulina (RI) é um importante fator de risco para essas doenças (ORMAZABAL et al., 2018). Estudos anteriores mostraram associação independente entre RI e DCV, avaliada pelo clampeamento euglicêmico hiperinsulinêmico, método este, considerado padrão ouro na avaliação da RI (DE FRONZO R; TOBIN, J; ANDRES, 1979).

Atualmente, o índice triglicérido-glicose (índice Tyg), um indicador simples, de baixo custo e já validado frente ao clampeamento euglicêmico hiperinsulinêmico, tem sido considerado um marcador substituto de RI (GUERRERO-ROMERO et al., 2010). O índice TyG avalia indiretamente a RI por meio de um modelo matemático que utiliza apenas dados laboratoriais de concentrações plasmáticas de triglicérido e glicose em jejum (SIMENTAL-MENDÍA; RODRÍGUEZ-MORÁN; GUERRERO-ROMERO, 2008a). Além disso, o índice TyG revelou determinar a RI de uma forma mais apropriada do que outros índices substitutos, como o *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA-IR), frente ao padrão ouro (IRACE et al., 2013; NAM et al., 2020; VASQUES et al., 2011a).

O índice TyG vem demonstrando boa acurácia na predição de eventos cardiovasculares, com valores de sensibilidade e especificidade entre 67-96% e 32,5-85% respectivamente (SÁNCHEZ-GARCÍA et al., 2020)

O escore de risco de Framingham (ERF), por sua vez, é um instrumento capaz de prever o risco de futuros eventos cardiovasculares de acordo com a presença ou não de certos fatores de risco (DAWBBER; MEADORS; MOORE, 1951). No entanto, até o presente momento, nenhum estudo avaliou a capacidade preditiva do índice TyG em relação ao risco de eventos cardiovasculares pelo ERF.

Neste contexto, o objetivo do presente estudo foi avaliar a capacidade preditiva do índice TyG em relação ao risco cardiovascular em dez anos segundo o ERF e identificar seu ponto de corte em população com risco cardiometabólico.

METODOLOGIA

Sujeitos

Trata-se de um estudo transversal, com a coleta de dados realizada entre março de 2012 e dezembro de 2017, com participantes do Programa de Atenção à Saúde Cardiovascular da Universidade Federal de Viçosa - PROCARDIO-UFV (ReBEC, id: RBR-5n4y2g), que tem como objetivo a melhora do quadro clínico-metabólico e da qualidade de vida de indivíduos com risco cardiovascular. Os critérios de inclusão e metodologia de intervenção nutricional foram descritos anteriormente (DE ALMEIDA et al., 2020). Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFV (Of. Ref. 066/2012/CEPH), de acordo com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde sobre pesquisas envolvendo seres humanos. Todos os participantes leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Do total de participantes da linha base ($n = 320$), referente à primeira consulta no programa, 264 indivíduos foram selecionados, por possuírem dados completos nas variáveis principais do estudo.

Índice TyG e marcadores de risco cardiometabólico

O peso, estatura e perímetro da cintura foram aferidos de acordo com protocolo estabelecido no PROCARDIO-UFV (DE ALMEIDA et al., 2020), os quais estão de acordo com as Diretrizes Brasileiras de Obesidade (ABESO, 2016). O IMC foi calculado dividindo o peso (kg) pela altura ao quadrado (m²) (WHO, 2000).

Para avaliação clínico-laboratorial, foram utilizados dados de triglicerídeos, glicemia em jejum, colesterol total (CT), HDL, LDL, VLDL, colesterol não HDL, insulina, ácido úrico, alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST). Tais análises foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas da Divisão de Saúde da UFV, de acordo com protocolo padronizado.

Diabetes, hipertensão, dislipidemia e esteatose hepática foram consideradas através de encaminhamento médico ou autorrelato dos pacientes. Os valores de PAS e PAD foram mensurados conforme técnica descrita na VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (SBC, 2010). A síndrome metabólica foi classificada segundo a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (SBC, 2005).

O índice TyG foi calculado de acordo com a fórmula: $\text{Ln} [\text{triglicerídeos em jejum (mg / dL)} \times \text{glicose plasmática em jejum (mg / dL)} / 2]$ (SIMENTAL-MENDÍA; RODRÍGUEZ-MORÁN; GUERRERO-ROMERO, 2008b), e o HOMA-IR pela fórmula : $[(\text{glicemia de jejum (mg / dL)}) \times (\text{insulina de jejum (}\mu\text{U / mL)})] / 405$ (MATTHEWS et al., 1985).

Escore de Risco de Framingham

A atribuição de pontos do ERF aconteceu seguindo os critérios da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC, 2007). A pontuação do escore é diferente para homens e mulheres, e a avaliação acontece em 3 etapas. Na primeira etapa, foram pontuados critérios como idade (-9 a +13 e -7 a +16 pontos, respectivamente, para homens e mulheres), CT (zero a +11 e zero a +13 pontos, respectivamente, para homens e mulheres), tabagismo (zero a +8 e zero a +9 pontos, respectivamente, para homens e mulheres), HDL (-1 a 2 pontos para homens e mulheres) e PAS não tratada (zero a 2 e zero a +4 pontos, respectivamente, para homens e mulheres) e PAS tratada (zero a +3 e zero a +6 pontos, respectivamente, para homens e mulheres).

Na segunda etapa, realiza-se o somatório dos pontos, chegando ao risco absoluto em 10 anos. A terceira etapa consiste em comparar o somatório dos pontos em relação à probabilidade de o indivíduo desenvolver doença cardiovascular em até 10 anos, conforme é sugerido pelo escore.

Foram classificados como de risco baixo (< 10%) os homens que pontuaram < 0 a 12 pontos; risco intermediário ($\geq 10\% \leq 20\%$) os que pontuaram 13 a 15 pontos; e alto risco (> 20%) aqueles que pontuaram 16 ou mais pontos. Já as mulheres, foram classificadas como baixo risco (< 10%) quando pontuaram < 9 a 19 pontos; risco intermediário ($\geq 10\% \leq 20\%$) aquelas que pontuaram 20 a 22 pontos; e alto risco (> 20%) as que pontuaram 23 ou mais pontos. Devido ao pequeno número de indivíduos que foram classificados como alto risco, optamos por unir as categorias risco intermediário e alto risco. Sendo assim, o ERF no presente estudo possui duas classificações: baixo risco e risco intermediário/alto.

Análise Estatística

A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Os dados categóricos foram apresentados em medidas de frequência e os quantitativos em média (desvio padrão) ou mediana (percentil 25 e 75). As comparações entre os grupos foram avaliadas pelos testes de U de Kruskal-Wallis e Análise de Variância (ANOVA), dependendo da normalidade das variáveis. Para comparação das proporções, utilizou-se o teste do quadrado qui quadrado, com post hoc de Bonferroni. As associações do índice TyG com os fatores de risco cardiovascular foram testadas por regressão logística multinomial e com o ERF por regressão de Poisson com variância robusta. Foram estimados modelos brutos e ajustados por possíveis fatores de confusão. As análises foram realizadas utilizando o *Statistical Package for the Social Science* (SPSS, ® 22, Chicago, IL, EUA) e o STATA ® 13.0.

A curva característica operacional do receptor (ROC) foi desenvolvida no programa MedCalc ® para avaliar a capacidade do índice TyG em prever o risco cardiovascular pelo ERF. A curva ROC foi resumida pela área abaixo da curva, com seu respectivo intervalo de confiança de 95%. Além disso, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo foram estimados. O ponto de corte para o índice TyG foi identificado no ponto equivalente ao melhor equilíbrio entre os valores de sensibilidade e especificidade.

Em todas as análises, adotou-se um nível de significância de 5%.

RESULTADOS

A amostra foi composta por 264 indivíduos, com idade média de $43,1 \pm 16,3$ anos, IMC médio de $28,8 \pm 5,8$ kg/m², dos quais 32,4% eram fumantes e a maioria (54,9%) do sexo feminino.

Ao estratificarmos a amostra de acordo com os tercís do índice TyG, verificamos que os indivíduos do último tercís (mediana de TyG = 9,52) apresentavam valores significativamente maiores de triglicérides, glicose, RCQ, colesterol total, colesterol não HDL, colesterol VLDL, ácido úrico, ALT, AST, HOMA-IR, síndrome metabólica, tabagismo, diabetes e esteatose hepática em comparação com o primeiro tercís (mediana de TyG = 8,29) do índice TyG. Além disso, notamos menores concentrações séricas de HDL no tercís 3 comparado ao tercís 1 de índice TyG. Por fim, foi observado um aumento na frequência de participantes com risco intermediário/alto de desenvolver eventos cardiovasculares em dez anos ao longo dos tercís de índice TyG (**Tabela 1**).

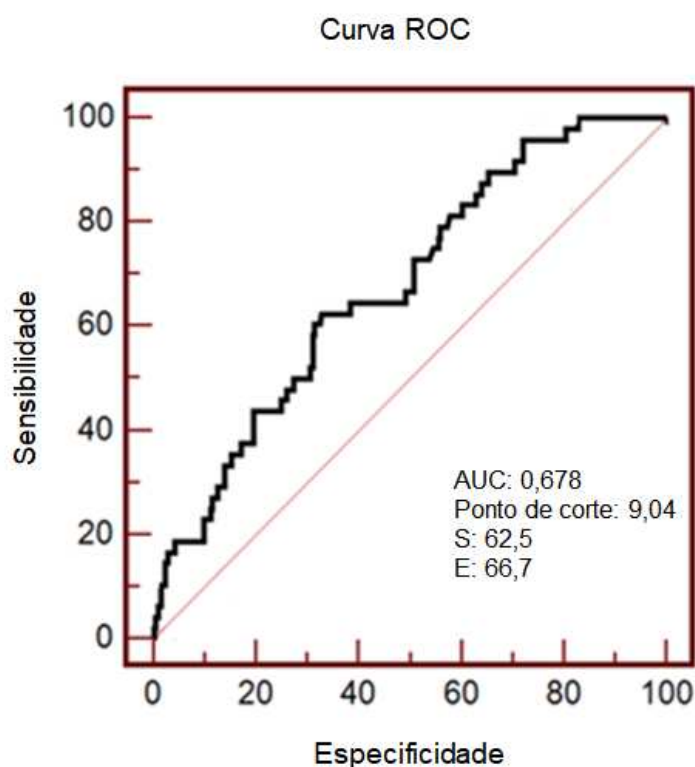
Tabela 1: Características demográficas, antropométricas, clínico-laboratoriais e de estilo de vida da amostra segundo tercís do índice TyG (n=264)

Variáveis	Tercís do índice TyG			Valor p
	T1 (mais baixo) (n = 86)	T2 (mais alto) (n = 89)	T3 (mais alto) (n = 89)	
Índice TyG	8,29 (8,11 – 8,45) ^a	8,82 (8,72 – 8,98) ^b	9,52 (9,35 – 9,79) ^c	< 0,001
Triglicerídeos (mg/dl)	91 (73,7 – 104) ^a	147 (127 – 179) ^b	259 (216,5 – 309,5) ^c	< 0,001
Glicose (mg/dl)	87 (81 – 95) ^a	91 (84 – 103,5) ^b	105 (90 – 154,5) ^c	< 0,001
Idade (anos)	41 (24,7 – 56,2)	44 (25 – 55,5)	49 (29,5 – 59)	0,088
IMC (kg/m ²)	28,0 (23,9 – 32,4)	28,9 (24,8 – 31,6)	28,4 (25,2 – 32,1)	0,783
Perímetro de cintura (cm)	95,4 ± 14,7	96,2 ± 14,9	98,8 ± 13,1	0,216
Relação cintura-quadril	0,92 ± 0,08 ^a	0,92 ± 0,09 ^{ab}	0,96 ± 0,08 ^b	0,005
Colesterol total (mg/dl)	196,8 ± 42,6 ^a	204,5 ± 41,4 ^{ab}	214,5 ± 46,5 ^b	0,032
Colesterol não HDL (mg/dl)	142 (115 – 165) ^a	156 (126 – 185) ^b	170 (142,5 – 200,5) ^b	< 0,001
HDL (mg/dl)	51 (41,5 – 63,5) ^a	46 (37,50 – 52,5) ^b	40 (33 – 51) ^c	< 0,001
LDL (mg/dl)	125,4 ± 36,6	129,3 ± 40,4	117,1 ± 39,5	0,118
VLDL (mg/dl)	18,2 (15,4 – 20,8) ^a	29,2 (24,75 – 35,5) ^b	53,0 (44,7 – 60,9) ^c	< 0,001
Ácido úrico (mg/dl)	3,9 (3,2 – 4,5) ^a	4,3 (3,62 – 5,7) ^{ab}	4,8 (3,9 – 6,3) ^b	0,001
ALT (mg/dl)	21 (15 – 29,5) ^a	22 (15 – 32,5) ^{ab}	26,5 (19,3 – 33,7) ^b	0,020
AST (mg/dl)	25 (20 – 33,5) ^a	27 (21,50 – 32) ^{ab}	30,5 (22,2 – 37,7) ^b	0,022
PAS (mmHg)	120 (110 – 130)	120 (110 – 130)	124,5 (120 – 140)	0,054
PAD (mmHg)	80 (70 – 80)	80 (70 – 90)	80 (80 – 90)	0,219
HOMA-IR	2 (1,11 – 2,8) ^a	2,1 (1,3 – 3,1) ^{ab}	3,0 (1,4 – 5,8) ^b	0,023
Síndrome Metabólica [%]	19 [15,3] ^a	43 [34,1] ^b	62 [50] ^c	<0,001
Tabagismo [%]	17 [20,2] ^a	28 [33,3] ^a	39 [46,4] ^b	0,002
Prática de AF [%]	47 [32,4]	56 [38,6]	42 [29]	0,148
Diabetes [%]	9 [17,6] ^a	10 [19,6] ^a	32 [62,7] ^b	< 0,001
Dislipidemia [%]	64 [30,9]	68 [32,9]	75 [36,2]	0,284
Hipertensão [%]	37 [35,2]	36 [34,3]	32 [30,5]	0,590
Esteatose hepática [%]	1 [5,6] ^a	10 [55,6] ^b	7 [38,9] ^b	0,028
SCORE DE FRAMINGHAM				
Baixo Risco [%]	79 [36,6]	72 [33,3]	65 [30,1]	0,005
Risco Intermediário/Alto [%]	7 [15,6]	17 [35,4]	24 [50]	

Os dados são média ± DP (desvio padrão), mediana (percentil 25 e 75) ou valor absoluto [%]. Valores-p baseados em U de Kruskal-Wallis e ANOVA para variáveis quantitativas e qui quadrado de Pearson para variáveis categóricas; post hoc de Bonferroni. Letras diferentes mostram presença de diferença. Valores em itálico indicam significância estatística. Índice TyG: Índice de triglicérideo-glicose; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; ALT: Aminotransferase de alanine; AST: Aminotransferase de aspartate; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HOMA-IR: *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*.

A análise da curva ROC indicou uma área sob a curva (AUC) de 0,678 (IC 95% = 0,618 – 0,734, $p < 0,001$). O ponto de corte do índice TyG para identificar o risco intermediário/alto pelo ERF foi de 9,04, com sensibilidade de 62,5%, especificidade de 66,7%, valor preditivo positivo de 29,4% e valor preditivo negativo igual a 88,9% (**Figura 1**).

Figura 1: Curva característica operacional do receptor (ROC) do índice TyG para prever o risco cardiovascular em dez anos avaliado pelo escore de Framingham em indivíduos com risco cardiometabólico (n=264).



AUC: área abaixo da curva; S: sensibilidade, E: especificidade

De fato, notamos que a razão de prevalência para a categoria de risco intermediário/alto, comparado à categoria baixo risco de desenvolver DCV nos próximos dez anos, aumentou de forma significativa nos tercís 2 e 3 em comparação

ao tercil 1 de índice TyG. Esses resultados foram independentes da idade, sexo, uso de medicamentos e do diagnóstico de diabetes (**Tabela 2**).

Tabela 2: Associações entre o índice TyG (variável independente) e o risco de desenvolver doenças cardiovasculares em dez anos avaliado pelo escore de Framingham (variável dependente) em indivíduos com risco cardiometabólico (n=264)

Tercis do índice TyG	Classificações do escore de risco de Framingham		
	Baixo Risco	Risco Intermediário/Alto	
		RP (IC95%)	
		Modelo 1	Modelo 2
1 (mais baixo)		1 (Ref)	
2	1 (Ref)	<i>2,34 (1,02 – 5,38)</i>	<i>3,00 (1,59 – 5,64)</i>
3 (mais alto)		<i>3,31 (1,50 – 7,29)</i>	<i>2,82 (1,47 – 5,39)</i>

Dados de razão de prevalência (IC95%) com base na regressão de Poisson com variância robusta. Valores em itálico mostram presença de significância estatística

Modelo 1: bruto

Modelo 2: ajustado por sexo, idade e uso de medicamentos (antidiabéticos, anti-hipertensivo, fibrato e estatina)

DISCUSSÃO

Embora o clampeamento euglicêmico hiperinsulinêmico, seja considerado padrão ouro na avaliação da RI (DE FRONZO R; TOBIN, J; ANDRES, 1979), este é de difícil realização prática clínica, uma vez que é um método invasivo, complexo e de alto custo (BONORA et al., 2000; DU et al., 2014).

O índice TyG por sua vez, é um método não invasivo, baseado apenas em valores de triglicerídeos e glicose plasmática, o que o torna um índice acessível e de fácil aplicabilidade, uma vez que estes exames são realizados rotineiramente na prática clínica, incluindo na atenção primária (SIMENTAL-MENDÍA; RODRÍGUEZ-MORÁN; GUERRERO-ROMERO, 2008b). Assim, o índice tem sido proposto para

identificar de forma indireta a RI em diversas etnias (SÁNCHEZ-IÑIGO et al., 2016; SIMENTAL-MENDÍA; RODRÍGUEZ-MORÁN; GUERRERO-ROMERO, 2008b; WON et al., 2020; ZHANG et al., 2017) incluindo na população brasileira (VASQUES et al., 2011b).

A RI é a base fisiopatológica de eventos cardiovasculares (ARONIS; MANTZOROS, 2012). O índice TyG está positivamente associado às DCV, tanto em indivíduos sob risco cardiovascular (DA SILVA et al., 2019; NAM et al., 2020) como naqueles indivíduos saudáveis (PARK et al., 2020). Nesse contexto, o presente estudo evidenciou que valores mais elevados do índice TyG estavam associados a fatores de risco cardiometabólico, tais como CT, colesterol não HDL, VLDL, ácido úrico, AST e tabagismo. Dados transversais recentes do Ensaio do Programa Nutricional Cardioprotetor Brasileiro também mostraram associação positiva do índice TyG com fatores de risco metabólicos e comportamentais (DA SILVA et al., 2019).

Ainda, em estudo anterior o índice TyG mais alto associou-se ao aumento do risco de estenosa arterial coronariana em indivíduos assintomáticos com diabetes tipo 2, particularmente quando eles apresentam fatores de risco para doença cardiovascular (LEE et al., 2016).

Em nosso estudo, o aumento dos valores do índice TyG foi significativamente associado a um risco aumentado de DCV em dez anos, e o ponto de corte estabelecido foi de 9,04, com uma sensibilidade igual 62,5% e uma especificidade igual a 66,7%. Até o presente momento, este é o primeiro estudo a investigar o ponto de corte do índice TyG e sua capacidade preditiva em relação ao risco cardiovascular em dez anos avaliado pelo ERF em indivíduos adultos e idosos com risco cardiometabólico. O *Framingham Heart Study* é uma coorte populacional

estabelecida em 1948, que identificou fatores de risco para DCV (DAWBBER; MEADORS; MOORE, 1951), possibilitando intervenções a fim de reduzir riscos e melhorar a saúde da população (CHEN; LEVY, 2016). Desde então, o ERF foi validado em diferentes populações para estimar o risco cardiovascular (BITTON; GAZIANO, 2010).

Um estudo anterior incluiu o índice TyG como uma das variáveis para cálculo do ERF e comparou o novo modelo (modelo índice TyG mais ERF) com o modelo tradicional (ERF apenas) na predição de eventos cardiovasculares a partir de um estudo de coorte (SÁNCHEZ-ÍÑIGO et al., 2016b). Os autores identificaram que a precisão preditiva de risco para DCV. foi aprimorada com a inclusão do índice TyG ao modelo de índice de Framingham + TyG, na qual a AUC das curvas ROC foram de 0,708 para o modelo de Framingham e 0.719 para o novo modelo ($p = 0,014$) (SÁNCHEZ-ÍÑIGO et al., 2016). Nossa proposta é diferente da realizada em tal estudo. Nós analisamos o índice TyG como preditor do risco cardiovascular em dez anos avaliado pelo ERF.

Ao analisarmos o ponto de corte do índice TyG, nossos resultados corroboram com outros estudos que encontraram associação entre o índice TyG com valor superior a 9 e sua predição em eventos cardiovasculares (LUO et al., 2019; WANG et al., 2020). Wang et al (2020) identificaram o valor de 9,323 (sensibilidade 46,0% e especificidade 63,6%), com a AUC de 0,560 para o índice TyG para prever eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) em pessoas com diabetes e síndrome coronariana aguda, (WANG et al., 2020). Em um estudo, realizado em pacientes com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) após intervenção coronária percutânea, a AUC do índice TyG para prever a ocorrência de eventos cardiovasculares adversos foi de 0,685.

Quando ajustado pela presença de diabetes (DM), a AUC do índice TyG na predição de eventos cardiovasculares adversos foi superior (0,699) em pacientes com DM quando comparado aqueles que não possuíam DM (0,678) (LUO et al., 2019). Ainda, nosso ponto de corte (TyG = 9,04) corrobora com estudo anterior na qual o índice TyG foi um preditor independente da progressão da calcificação da artéria coronária (CAC) em indivíduos com fatores de risco cardiovascular. Na qual a progressão da CAC foi elevada com o aumento do índice TyG (LEE; KANG, 2019).

Como limitação, este estudo teve um desenho transversal, o que não permite assegurar a temporalidade das associações observadas. Assim, estudos longitudinais em diferentes populações e faixas etárias são necessários para confirmar nossos achados em relação à acurácia do índice TyG na predição do risco cardiovascular em dez anos avaliado pelo ERF. Porém, existem alguns pontos fortes que devem ser levados em consideração. Segundo nossos conhecimentos esse é o primeiro estudo a avaliar a capacidade preditiva do índice TyG de acordo com o ERF em uma população com risco cardiovascular. Além disso o ponto de corte proposto apresentou boa sensibilidade e especificidade, o que é relevante no rastreamento de indivíduos com elevado risco cardiovascular.

CONCLUSÃO

Nossos resultados indicam boa capacidade preditiva do índice TyG para avaliar o risco cardiovascular em dez anos segundo o ERF, considerando-se o ponto de corte no valor de 9,04 para o índice TyG. Desse modo, seu uso para *screening* de risco cardiovascular parece promissor.

Conflito de interesses

Nenhum.

Agradecimentos

Agradecemos a todos os voluntários do PROCARDIO-UFV por sua participação e os profissionais envolvidos na pelo auxílio na coleta de dados. Nós também agradecemos à CAPES (Ministério da Educação, Brasil, código 001) pelo apoio financeiro. J Bressan e HHM Hermsdorff são bolsistas de produtividade em pesquisa do CNPq.

REFERÊNCIAS

ARONIS, K. N.; MANTZOROS, C. S. A brief history of insulin resistance: From the first insulin radioimmunoassay to selectively targeting protein kinase C pathways.

Metabolism: Clinical and Experimental, v. 61, n. 4, p. 445–449, 2012.

BITTON, A.; GAZIANO, T. The Framingham Heart Study's Impact on Global Risk Assessment. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 53, n. 1, p. 68–78, 2010.

BONORA, E. et al. Closely Mirrors the Glucose Clamp. **Diabetes Care**, v. 23, n. 1, p. 57–63, 2000.

CHEN, G.; LEVY, D. Contributions of the Framingham Heart Study to the Epidemiology of Coronary Heart Disease. p. 1–6, 2016.

DA SILVA, A. et al. Triglyceride-glucose index is associated with symptomatic coronary artery disease in patients in secondary care. **Cardiovascular Diabetology**, v. 18, n. 1, 2019.

DAWBER, T. R.; MEADORS, G. F.; MOORE, F. E. Epidemiological Disease : The

Approaches to Heart Framingham Study *. **American Journal of Public Health**, v. 41, p. 279–286, 1951.

DE ALMEIDA, A. P. et al. Personalized Nutrition Using PROCARDIO to Reduce Cardiometabolic Risk in the Academic Community: A Study Protocol with Preliminary Results. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 39, n. 7, p. 591–600, 2020.

DE FRONZO R, A.; TOBIN, J, D.; ANDRES, R. Glucose clamp technique : a method insulin secretion and resistance for quantifying. **Am J Physiol**, v. 237, p. E214–E223, 1979.

DIRETRIZES BRASILEIRAS DE OBESIDADE, 2016. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016. **VI Diretrizes Brasileiras de Obesidade**, p. 1–188, 2016.

DU, T. et al. Clinical usefulness of lipid ratios, visceral adiposity indicators, and the triglycerides and glucose index as risk markers of insulin resistance. **Cardiovascular Diabetology**, v. 13, n. 1, 2014.

GUERRERO-ROMERO, F. et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 95, n. 7, p. 3347–3351, 2010.

IRACE, C. et al. Markers of insulin resistance and carotid atherosclerosis. A comparison of the homeostasis model assessment and triglyceride glucose index. **International Journal of Clinical Practice**, v. 67, n. 7, p. 665–672, 2013.

LEE, E. Y. et al. Triglyceride glucose index, a marker of insulin resistance, is associated with coronary artery stenosis in asymptomatic subjects with type 2 diabetes. **Lipids in Health and Disease**, v. 15, n. 1, 2016.

LEE, S. B.; KANG, S. Elevated TyG Index Predicts Progression of Coronary Artery

Calcification. **Diabetes Care**, p. 1–5, 2019.

LUO, E. et al. High triglyceride-glucose index is associated with poor prognosis in patients with acute ST-elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. **Cardiovascular diabetology**, v. 18, n. 1, p. 150, nov. 2019.

MATTHEWS, D. R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, n. 7, p. 412–419, 1985.

NAM, K. W. et al. High triglyceride-glucose index is associated with subclinical cerebral small vessel disease in a healthy population: A cross-sectional study. **Cardiovascular Diabetology**, v. 19, n. 1, p. 1–8, 2020.

NAVARRO-GONZÁLEZ, D. et al. Triglyceride-glucose index (TyG index) in comparison with fasting plasma glucose improved diabetes prediction in patients with normal fasting glucose: The Vascular-Metabolic CUN cohort. **Preventive Medicine**, v. 86, p. 99–105, 2016.

ORMAZABAL, V. et al. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. **Cardiovascular Diabetology**, p. 1–14, 2018.

PARK, G.-M. et al. Triglyceride glucose index is a useful marker for predicting subclinical coronary artery disease in the absence of traditional risk factors. **Lipids in health and disease**, v. 19, n. 1, p. 7, jan. 2020.

SÁNCHEZ-IÑIGO, L. et al. Association of triglycerides and new lipid markers with the incidence of hypertension in a Spanish cohort. **Journal of Hypertension**, v. 34, n. 7, p. 1257–1265, 2016.

SÁNCHEZ-GARCÍA, A. et al. Diagnostic Accuracy of the Triglyceride and Glucose Index for Insulin Resistance: A Systematic Review. **International Journal of Endocrinology**, v. 2020, 2020.

SÁNCHEZ-ÍÑIGO, L. et al. The TyG index may predict the development of cardiovascular events. **European journal of clinical investigation**, v. 46, p. 189–197, 2016a.

SBC. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 84, p. 1–27, 2005.

SBC. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV diretriz Brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 88, p. 1-19, 2007.

SBC. Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, n. 1, p. 1–51, 2010.

SIMENTAL-MENDÍA, L. E.; RODRÍGUEZ-MORÁN, M.; GUERRERO-ROMERO, F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v. 6, n. 4, p. 299–304, 2008a.

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.

WANG, L. et al. Triglyceride-glucose index predicts adverse cardiovascular events in patients with diabetes and acute coronary syndrome. **Cardiovascular Diabetology**, v. 19, n. 80, p. 1–11, 2020.

WEN, J. et al. Elevated triglyceride-glucose (TyG) index predicts incidence of Prediabetes: a prospective cohort study in China. **Lipids in Health and Disease**, v. 19, n. 1, p. 1–10, 2020.

WON, K. B. et al. Triglyceride glucose index is an independent predictor for the

progression of coronary artery calcification in the absence of heavy coronary artery calcification at baseline. **Cardiovascular Diabetology**, v. 19, n. 1, p. 1–8, 2020.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. 2000.

ZHANG, S. et al. The triglyceride and glucose index (TyG) is an effective biomarker to identify nonalcoholic fatty liver disease. **Lipids in Health and Disease**, v. 16, n. 1, p. 1–8, 2017.

5.3 Gordura da dieta e índice triglicérido-glicose em indivíduos com risco cardiometabólico: análise de substituição calórica (Artigo 3)

Susilane Pereira Araújo, Leidjaira Lopes Juvanhol, Alessandra de Silva, Josefina Bressan, Luiza Carla Vidigal Castro, Helen Hermana Miranda Hermsdorff

RESUMO

Introdução: a resistência à insulina (RI), importante fator de risco para doenças cardiovasculares, pode ser avaliada pelo Índice de Triglicérido-Glicose (TyG). O perfil de lipídios da dieta poderia modular a RI, mas pouco se sabe da sua relação com o TyG. **Objetivo:** analisar o efeito da substituição isocalórica dos macronutrientes e subtipos de gorduras na RI avaliada pelo índice TyG. **Métodos:** Trata-se de uma análise transversal com 264 indivíduos com risco cardiometabólico (idade $43,1 \pm 16,3$ anos). Dados demográficos, antropométricos, clínico-metabólicos, hábitos alimentares e do estilo de vida foram coletados. O índice TyG foi determinado mediante a fórmula $\ln [\text{triglicéridos em jejum (mg / dL)} \times \text{glicose plasmática em jejum (mg (dL) / 2)]$, e utilizou-se modelos multivariados de densidade nutrientes para a análise de substituição isocalórica da gordura da dieta. **Resultados:** A substituição para AGMI (em 5% da ingestão calórica total), reduziu a chance de ter TyG elevado em 62% em relação aos AGPI e AGS (OR: 0,38; IC95%: 0,15-0,97) e 63% (OR: 0,37; IC95%: 0,15-0,89) referente ao AG *trans*. Os alimentos que mais contribuíram com a ingestão de AGMI foram margarina (9,2%), óleo de soja (8,9%), acém bovino cozido (5,6%), carne bovina grelhada (4%) e azeite de oliva extra virgem (3,8%). **Conclusão:** A substituição de AGPI, AGS e *trans* por AGMI esteve inversamente associada à RI, avaliada pelo índice TyG em indivíduos com risco cardiometabólico.

Palavras-chave: Resistência à insulina. Doença cardiovascular. Consumo alimentar. Risco cardiovascular. Gordura monoinsaturada.

INTRODUÇÃO

A resistência à insulina (RI) é uma alteração metabólica relacionada a baixa sensibilidade deste hormônio aos tecidos periféricos e está envolvida na fisiopatologia das doenças cardiovasculares (DCV) (ORMAZABAL et al., 2018). O clampeamento euglicêmico hiperinsulinêmico avalia diretamente a RI, sendo considerado método padrão ouro (DE FRONZO R; TOBIN, J; ANDRES, 1979). No entanto, esse é um método complexo, invasivo e difícil aplicação tanto na prática clínica como em estudos epidemiológicos (BONORA et al., 2007; VASQUES et al., 2008).

Atualmente o índice triglicérido-glicose (TyG), produto do triglicérido e glicose plasmática tem sido proposto como um biomarcador substituto, simples e confiável da RI (DA SILVA et al., 2020; GUERRERO-ROMERO et al., 2010a; SIMENTAL-MENDÍA; RODRÍGUEZ-MORÁN; GUERRERO-ROMERO, 2008). Validado frente ao clampeamento euglicêmico hiperinsulinêmico (VASQUES et al., 2011a), o índice TyG mostrou identificar a RI melhor do que HOMA-IR, outro índice também substituto (MATTHEWS et al., 1985). Embora, o HOMA-IR seja muito utilizado, é substancialmente limitado por estimar a RI hepática e também pela necessidade da dosagem de insulina (IRACE et al., 2013a). O índice TyG por sua vez, identifica a RI periférica e os marcadores utilizados para seu cálculo são amplamente utilizados na prática clínica (IRACE et al., 2013a).

Entre os fatores de risco modificáveis para a RI, destaca-se a alimentação inadequada (MCKEOWN et al., 2004; SAHYOUN, N et al., 2006). Nesse contexto, a qualidade da gordura da dieta pode estar relacionada com o desenvolvimento da RI, independentemente do peso corporal (VESSBY, 2003). De fato, estudos têm demonstrado que dietas com alto conteúdo em gorduras diminuem a sensibilidade à insulina, em relação às dietas com alto conteúdo em carboidratos (SAHYOUN, N et al., 2006; SBC, 2019), com efeito mais deletério para alguns ácidos graxos (ex. AGS) sobre ação da insulina do que outros (MENSINK; ZOCK; KATAN, 2003).

No entanto até o presente momento, é escassa literatura que avalie a relação entre o perfil da gordura da dieta e a RI, avaliada pelo índice TyG (DA SILVA et al., 2019b; VIEIRA-RIBEIRO et al., 2019), enquanto a avaliação dessa relação frente a substituição direta de um ácido graxo por outro e a RI não tem sido reportada. Desse modo, o objetivo do presente estudo foi analisar a associação da

substituição isocalórica dos macronutrientes, com ênfase no perfil de gorduras da dieta, a com RI, avaliada pelo índice TyG, em indivíduos com risco cardiometabólico.

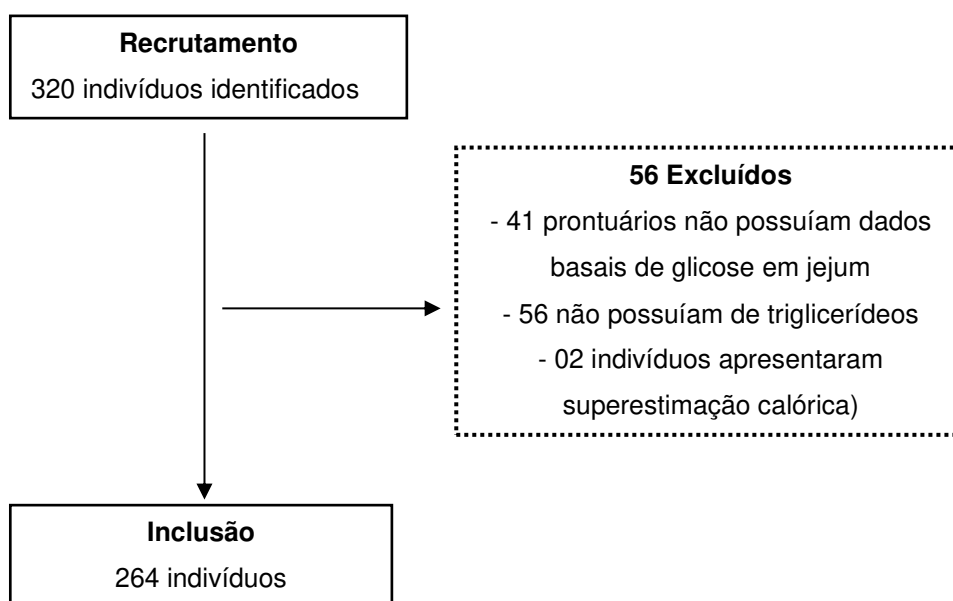
METODOLOGIA

Sujeitos

Trata-se de um estudo transversal em uma subamostra do Programa de Atenção à Saúde Cardiovascular da Universidade Federal de Viçosa - PROCARDIO-UFV (ReBEC, id: RBR-5n4y2g), que tem como objetivo melhora do quadro clínico-metabólico e da qualidade de vida em indivíduos com risco cardiovascular. Os critérios de inclusão e metodologia de intervenção nutricional foram descritos anteriormente (DE ALMEIDA et al., 2020).

A partir da amostra da na linha base (n = 320 indivíduos), referente à primeira consulta, cinquenta e quatro indivíduos foram excluídos por dados incompletos, dois por superestimação da ingestão calórica (> 4.000 kcal / dia) (WILLETT, 1998), resultando em amostra de 264 indivíduos para o presente estudo (**Figura 1**). Todos os participantes selecionados também apresentaram dados iniciais de glicemia e triglicerídeos, para sua cálculo do índice TyG.

Figura 1: Seleção da população do estudo



Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFV (Of. Ref. 066/2012/CEPH), em 27 de junho de 2012, de acordo com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde sobre pesquisa envolvendo seres humanos. Todos os participantes leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Índice TyG e marcadores do risco cardiometabólico

O índice TyG foi calculado de acordo com a fórmula: $\text{Ln} [\text{triglicerídeos em jejum (mg / dL)} \times \text{glicose plasmática em jejum (mg / dL)} / 2]$ (SIMENTAL-MENDÍA; RODRÍGUEZ-MORÁN; GUERRERO-ROMERO, 2008).

O peso, a estatura, perímetro da cintura foram aferidos de acordo com protocolo estabelecido no PROCARDIO-UFV (DE ALMEIDA et al., 2020), os quais estão de acordo com as Diretrizes Brasileiras de Obesidade (ABESO, 2016). O IMC foi calculado dividindo o peso pela altura ao quadrado, e estado nutricional classificado de acordo com os critérios da OMS para adultos (WHO, 2000) e para idosos (MUNDIAL et al., 2001).

Para avaliação clínico-laboratorial foram utilizados dados de triglicerídeos, glicemia em jejum, colesterol total (CT), HDL, LDL, colesterol não HDL, insulina, ácido úrico, alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST). Tais análises foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas da Divisão de Saúde da UFV, de acordo com protocolo padronizado pelo mesmo. O índice de Castelli I foi calculado mediante a fórmula: $\text{colesterol total/HDL}$.

Análise de consumo alimentar

O consumo alimentar foi avaliado com base nas informações de 264 recordatórios alimentares de 24 horas (R24h), considerando o dia anterior a primeira consulta. Os R24h foram aplicados de acordo com o método de cinco etapas para minimizar possíveis fontes de viés (CONWAY et al., 2003). Posteriormente, as porções foram quantificadas em gramas (g) ou mililitros (ml) com medidas domiciliares padrão (PINHEIRO et al., 2009). A ingestão calórica e

de macronutrientes foi estimada no software DietPRO®, versão 5.8, utilizando a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO, 2011).

Variáveis sociodemográficas e estilo de vida

As variáveis sociodemográficas e de estilo de vida foram coletadas mediante entrevista presencial e registradas em prontuários. Para presente estudo, foram coletadas as informações idade, sexo, história clínica (diabetes, hipertensão, dislipidemias), tabagismo (fumante e ex-fumante x nunca fumou), escolaridade (ensino médio incompleto x ensino médio completo), prática de atividade física (não prática x prática) e uso de medicamentos.

Análise Estatística

Os dados foram apresentados em média (desvio padrão), mediana (percentil 25 e 75) ou frequências absolutas e relativas. As comparações entre os grupos foram avaliadas pelos testes Mann Whitney ou Teste T de *Student* dependendo da normalidade para variáveis quantitativas; que foram testadas mediante o teste de Kolmogorov – Smirnov e, para as variáveis categóricas, utilizou-se o teste qui quadrado de *Pearson*.

As associações entre o índice TyG e os marcadores de risco cardiometabólico foram avaliadas por meio da regressão linear e regressão logística multinomial. O efeito da substituição isocalórica dos macronutrientes e subtipos de gorduras, foram estimados usando modelos multivariados de densidade nutrientes. Adotou-se a substituição isocalórica como 5% da ingestão calórica diária.

A contribuição relativa de cada alimento para a ingestão diária de AGMI, AGPI, AGS e gordura *trans* foi obtida pelo cálculo da razão entre o conteúdo nutricional de cada alimento individual e a quantidade total de nutrientes fornecida por todos os alimentos (BLOCK et al., 1985). Os alimentos foram classificados em ordem decrescente de acordo com suas médias de contribuição relativa para cada nutriente (BERGAMASCHI, 2012). Foram apresentados os alimentos que contribuíram com pelo menos 1% do consumo total (PEREIRA et al., 2019).

As análises foram realizadas utilizando o *Statistical Package for the Social Science* (SPSS, ® 22, Chicago, IL, EUA) e STATA ® 13.0. Adotou-se um nível de significância de 5% para todos os testes.

RESULTADOS

A amostra foi composta por 264 pacientes, com idade média de $43,1 \pm 16,3$ anos, IMC médio de $28,9 \pm 5,8$ kg/ m², dos quais 79,2% eram adultos e 54,9% eram mulheres. Ainda, 39,8% apresentavam obesidade, 19,4% diabetes, 78,7% dislipidemia, 39,9% hipertensão e 46,6% hipertrigliceridemia. Ainda, 62,1% faziam uso de bebida alcoólica e 32,4% eram fumantes.

Aqueles indivíduos com alto índice TyG ($\geq 8,83$) eram mais velhos e apresentavam maiores valores das variáveis associadas ao risco cardiometabólico em comparação com o grupo de baixo índice TyG ($< 8,83$). Além disso, notamos menor valor de mediana de HDL-c no grupo do TyG mais elevado comparado ao grupo do índice TyG mais baixo (**Tabela 1**).

Tabela 1: Características sociodemográficas, antropométricas e clínicas dos participantes do estudo, segundo valores de mediana de índice TyG (valor da mediana: 8,83)

Características	Índice TyG		Valor <i>p</i>
	Baixo (n = 132)	Elevado (n = 132)	
Índice TyG	8,46 (8,22 – 8,67)	9,63 (9,06 – 9,63)	< 0,001
Triglicérides (mg/dl)	103,5 (84 – 123)	225,5 (169 – 287)	< 0,001
Glicose (mg/dl)	88 (82 – 97,8)	97,7 (88 – 127,8)	< 0,001
Idade (anos)	44,5 (26 – 56,75)	47,5 (28 – 57)	0,368
IMC (kg/m ²)	28,3 (24,4 – 32,8)	28,3 (25,2 – 31,8)	0,955
Perímetro de cintura (cm)	96,5 ± 15,4	97,2 ± 13,13	0,688
Relação cintura-quadril	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,043
Colesterol total (mg/dl)	199,9 ± 42,6	210 ± 44,8	0,053
HDL (mg/dl)	49 (30 – 58)	41 (34 – 51)	< 0,001
LDL (mg/dl)	128,2 (38,5)	119,8 (39,2)	0,093
Colesterol Não HDL (mg/dl)	148,5 (39,8)	166,7 (41,8)	< 0,001
Insulina (mg/dl)	8,2 (5,6 – 12,5)	11,6 (6,8 – 17,5)	0,016
Ácido Úrico (mg/dl)	4 (3,3 – 4,8)	4,7 (3,8 – 6,10)	0,001
AST (mg/dl)	25 (20,5 – 33)	28 (22 – 37)	0,025
ALT (mg/dl)	22 (15 – 30)	25 (18 – 32,5)	0,067
Índice de Castelli I	4 (3,2 – 4,9)	4,6 (3,9 – 5,6)	< 0,001
Uso de agente antidiabético [%]	12 [27,9]	31 [72,1]	0,002
Uso de agente hipolipemiante [%]	44 [56,4]	34 [43,6]	0,151
Uso de agente anti-hipertensivo [%]	57 [52,8]	51 [47,2]	0,419
Uso de agente hipotrigliceridemiante [%]	3 [16,7]	15 [83,3]	0,004

Os dados são média (DP), mediana (percentil 25 e 75) ou frequências absoluta e relativas [%]. Valores de *p* baseados em Mann Whitney ou Teste T de *Student* dependendo da normalidade para variáveis quantitativas e Qui-quadrado de *Pearson* para variáveis categóricas. Valores em negrito indicam significância estatística.

Índice TyG: Índice de triglicérido-glicose; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; TG: Triglicérido; AST: Aminotransferase de aspartate; ALT: Aminotransferase de alanine; HOMA-IR: *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*

O consumo alimentar não se diferiu estatisticamente, segundo valores do índice TyG (**Tabela 2**).

Tabela 2: Características de consumo alimentar dos participantes do estudo, segundo índice TyG (valor da mediana: 8,83).

Ingestão diária	Índice TyG		Valor <i>p</i>
	Baixo (n = 132)	Elevado (n = 132)	
Ingestão calórica (Kcal)	1.681,7 (1366,7 – 1998,6)	1.606 (1277,8 – 1980,4)	0,201
Carboidrato (g)	228,6 (204,2 – 254,52)	221,9 (196,5 – 249,9)	0,246
Proteína (g)	77,2 (65,6 – 91,53)	78,8 (64,6 – 88,7)	0,819
Lipídeo (g)	57,1 (49 – 65,3)	29,6 (49,5 – 66,6)	0,415
AGMI (g)	19,3 (15,3 – 22,58)	18,9 (14,6 – 23,1)	0,990
AGPI (g)	11,7 (8,6 – 14,09)	12,7 (9,1 – 15,8)	0,131
AGS (g)	19,4 (13,3 – 23,24)	19,8 (15,3 – 23,8)	0,401
<i>Trans</i> (g)	0,76 (0,25 – 1,57)	0,71 (0,31 – 1,21)	0,550
Carboidrato (%)	55,6 (45,3 – 70,5)	56,2 (44 – 71,5)	0,673
Proteína (%)	19,5 (14,2 – 23,8)	19,7 (14,6 – 25,9)	0,435
Lipídeo (%)	31 (22,9 – 38,6)	34,6 (23,9 – 44,6)	0,122
AGMI (%)	10,5 (7,3 – 13,1)	11,5 (7,4 – 15,5)	0,222
AGPI (%)	6,6 (4,2 – 8,8)	7,6 (4,9 – 10,7)	0,060
AGS (%)	10,4 (6,8 – 14,4)	11,3 (7,6 – 16,3)	0,132
<i>Trans</i> (%)	0,36 (0,13 – 0,97)	0,36 (0,14 – 0,87)	0,859

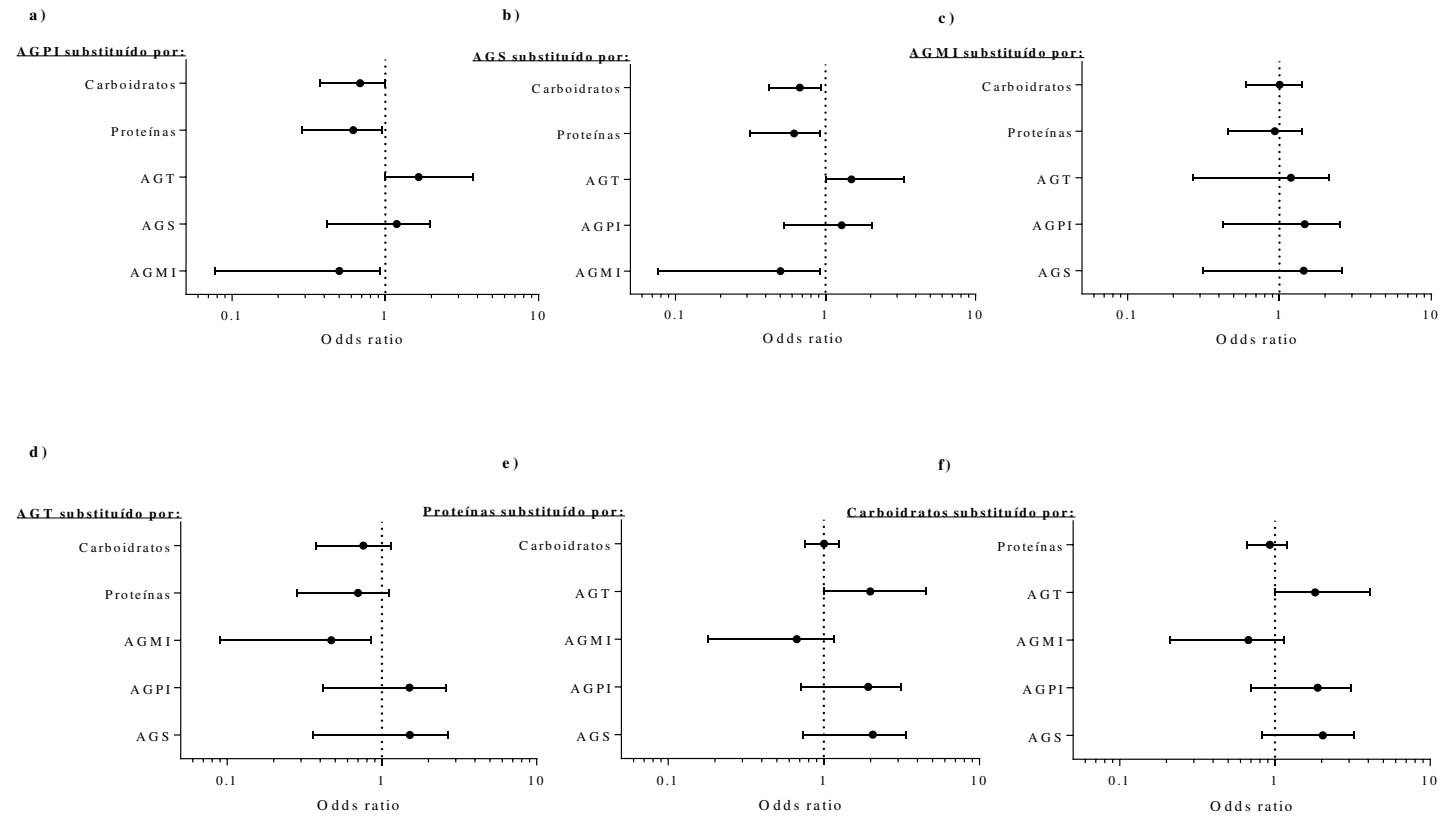
Os dados são mediana (percentil 25 e 75). Valores de *p* baseados em Mann-Whitney.

Índice TyG: Índice de triglicerídeo-glicose; AGMI ácidos graxos monoinsaturados; AGPI ácidos graxos poli-insaturados; AGS ácidos graxos saturados

Ao realizarmos a substituição isocalórica dos macronutrientes, a substituição de 5% do valor calórico diário dos AGPI, AGS e *trans* por valor equivalente de AGMI, reduz em 62% para AGPI e AGS (OR: 0,38; IC95%: 0,15-0,97, para ambos ácidos graxos) e 63% (OR: 0,37; IC95%: 0,15-0,89) para *trans*, a chance de ter TyG elevado. A substituição de 5% do valor calórico diário dos AGPI por valor equivalente de proteína, está associada a uma redução de 44% (OR: 0,56; IC95%: 0,32-0,97) dessa chance. Além disso, quando mesmo 5% dos AGS foi substituído por 5% de proteína e carboidratos, diminuiu-se 43% (OR: 0,57; IC95%: 0,34-0,94)

e 36% (OR: 0,64; IC95%: 0,44-0,94) respectivamente, chance de ter TyG elevado **(Figura 2)**.

Figura 2: Chance (odds ratio) de apresentar índice TyG elevado (>9,83, mediana), de acordo com a substituição isocalórica (5% do valor calórico diário) de a) ácidos graxos poli-insaturados (AGPI), b) ácidos graxos saturados (AGS), c) ácidos graxos monoinsaturados (AGMI), d) ácidos graxos trans (AGT), e) proteínas e f) carboidratos.



Dados expressos em odds ratio (95% CI) com base na regressão logística múltipla. Modelo ajustado por sexo, idade, escolaridade, tabagismo, atividade física, medicamentos (hipoglicemiante oral, insulina, estatina e fibrato) e ingestão calórica. AGMI ácidos graxos monoinsaturados; AGPI ácidos graxos poli-insaturados; AGS ácidos graxos saturados.

Por fim, do total de alimentos, 23 alimentos contribuíram para o consumo de AGMI, 14 para o consumo de AGPI, 24 para o consumo de AGS e 10 para gordura *trans*. A margarina contribuiu principalmente para o consumo de gordura *trans* (62,3%), AGMI (9,2%) e AGPI (9,0%). O óleo de soja, contribuiu principalmente para o consumo de AGPI (35,7%), AGMI (8,9%) e AGS (5,7%). Além disso, o acém bovino (5,6%) também contribuiu para o consumo de AGMI. O feijão carioca (3,3%) para o consumo de AGPI, a manteiga com sal (7,7%) e o leite integral (7,5%) contribuíram para o consumo de AGS; enquanto o pão de forma de trigo integral (11,4%) e biscoitos de chocolate (5,0%) contribuíram para o consumo de gordura *trans* (**Tabela suplementar 1**).

DISCUSSÃO

O presente estudo investigou o efeito da substituição isocalórica dos macronutrientes e subtipos de gorduras na RI avaliada pelo índice TyG em adultos com risco cardiometabólico. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo relacionado a essa temática.

A composição da dieta pode desempenhar um papel significativo na sensibilidade à insulina (MANN, 2006). O consumo da gordura da dieta tem sido estudada como variável modificável na saúde cardiovascular (ZONG et al., 2016), bem como parte de uma estratégia nutricional para reduzir a RI (RISÉRUS; WILLETT; HU, 2009). A qualidade da gordura da dieta afeta principalmente a composição dos AG da membrana celular e suas funções (STORLIEN et al., 1996), incluindo a sinalização da insulina e a translocação dos transportadores de glicose (GINSBERG et al., 1981), o que conseqüentemente afeta a sensibilidade desse hormônio nos tecidos.

Nosso estudo mostrou que um menor consumo de AGS, AGPI e *trans* para AGMI diminuiu a chance de adultos com risco cardiometabólico apresentarem alto índice TyG, o que reforça a importância na escolha da qualidade da gordura da dieta. O estudo de KANWU, realizado com 162 indivíduos saudáveis, comparou uma dieta isocalórica, rica em AGS e AGMI. Após 3 meses, os indivíduos que diminuíram os AGS e aumentaram os AGMI, aumentaram a sensibilidade a insulina avaliada pelo HOMA-IR (VESSBY et al., 2001).

Os AGMI apresentam uma relação favorável com a secreção de insulina pelas células beta pancreática (ROJO-MARTÍNEZ et al., 2006). Uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados demonstrou efeitos metabólicos benéficos de dietas enriquecidas com AGMI, como redução na glicose plasmática em jejum e triglicerídeos (QIAN et al., 2016).

Por sua vez, a substituição de uma dieta rica em AGS para uma dieta rica em gordura insaturada, possui um efeito cardioprotetor, ao reduzir o risco de desenvolvimento da aterosclerose (MORRISON et al., 2015). Os AGS prejudicam a sensibilidade à insulina, reduzindo a secreção de adiponectina e prejudicando as vias de sinalização da insulina necessária para a captação de glicose no tecido adiposo. Em pacientes com obesidade e diabetes tipo 2, o consumo de dietas ricas em AGS e *trans* por 6 semanas foi associado a hiperinsulinemia pós-prandial em comparação com a linha de base ou dietas ricas em AGMI (CHRISTIANSEN; SCHNIDER; PALMVIC, 1997).

Alguns AGPI, por sua vez, estão positivamente correlacionado com a RI, avaliada pelo HOMA-IR (KUSUNOKI et al., 2007). No entanto a relação w_6 e w_3 devem estar em equilíbrio, para a redução da DCV (SONG et al., 2018). Nosso estudo encontrou que a maior parte do consumo de AGPI advém do óleo de soja, o que talvez explique a sua substituição por AGMI. Estudos mostram que a obesidade central está positivamente associada aos w_6 e inversamente associada aos w_3 (GARAULET et al., 2001).

Curiosamente, encontramos em nossas análises que a substituição de AGS por carboidratos e proteínas totais, melhoram a sensibilidade à insulina, quando avaliada pelo índice TyG. No entanto, os efeitos dessas substituições devem ser interpretados com cautela, pois podem depender em parte da qualidade dos carboidratos (LI et al., 2015) e das proteínas (CHEN et al., 2020).

Embora, não tenha sido o foco de interesse das nossas análises, o presente estudo apresenta como limitação, o fato de não termos incluídos no modelo proposto a qualidade dos carboidratos e proteínas, realizando uma análise geral desses nutrientes.

CONCLUSÃO

A substituição isocalórica de AGPI, AGS e *trans* por AGMI reduziu a chance de ter RI avaliada pelo índice TyG elevado em indivíduos com risco cardiometabólico, demonstrando a importância do AGMI e seu papel cardioprotetor.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Agradecimentos

Agradecemos a todos os voluntários do PROCARDIO-UFV por sua participação e os profissionais envolvidos na pelo auxílio na coleta de dados. Nós também agradecemos à CAPES (Ministério da Educação, Brasil, código 001) pelo apoio financeiro. J Bressan e HHM Hermsdorff são bolsistas de produtividade em pesquisa do CNPq.

REFERÊNCIAS

BERGAMASCHI, D. P. Itens alimentares no consumo alimentar de crianças de 7 a 10 anos * Food items in the food intake of. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 15, n. 2, p. 324–335, 2012.

BLOCK, G. et al. Nutrient sources in the American diet: quantitative data from the NHANES II survey. II. Macronutrients and fats. **Health (San Francisco)**, v. 122, n. 1, 1985.

BONORA, E. et al. Insulin Resistance as Estimated by Homeostasis Model Assessment Predicts Incident Symptomatic Cardiovascular Disease in Caucasian Subjects From the General Population. **Diabetes Care**, v. 30, n. 2, p. 318–324, 2007.

CHEN, Z. et al. Associations of specific dietary protein with longitudinal insulin resistance, prediabetes and type 2 diabetes: The Rotterdam Study. **Clinical Nutrition**, v. 39, n. 1, p. 242–249, 2020.

CHRISTIANSEN, E.; SCHNIDER, S.; PALMVIG, B. Intake of a Diet High in Trans Monounsaturated Fatty Acids or Saturated Fatty Acids. **Diabetes Care**, v. 20, n. 5, p. 881–887, 1997.

CONWAY, J. M. et al. Effectiveness of the US Department of Agriculture 5-step multiple-pass method in assessing food intake in obese and nonobese women. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 77, n. 5, p. 1171–1178, 2003.

DA SILVA, A. et al. Triglyceride-glucose index is associated with symptomatic coronary artery disease in patients in secondary care. **Cardiovascular Diabetology**, v. 18, n. 1, 2019.

DA SILVA, A. et al. Triglyceride-glucose index predicts independently type 2 diabetes mellitus risk: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. **Primary Care Diabetes**, 2020.

DE ALMEIDA, A. P. et al. Personalized Nutrition Using PROCARDIO to Reduce Cardiometabolic Risk in the Academic Community: A Study Protocol with Preliminary Results. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 39, n. 7, p. 591–600, 2020.

DE FRONZO R, A.; TOBIN, J, D.; ANDRES, R. Glucose clamp technique : a method insulin secretion and resistance for quantifying. **Am J Physiol**, v. 237, p. E214–E223, 1979.

DIRETRIZES BRASILEIRAS DE OBESIDADE, 2016. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016. **VI Diretrizes Brasileiras de Obesidade**, p. 1–188, 2016.

GARAULET, M. et al. Site-specific differences in the fatty acid composition of

abdominal adipose tissue in an obese population from a mediterranean area: Relation with dietary fatty acids, plasma lipid profile, serum insulin, and central obesity. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 74, n. 5, p. 585–591, 2001.

GINSBERG, B. H. et al. Effect of the membrane lipid environment on the properties of insulin receptors. **Diabetes**, v. 30, n. 9, p. 773–780, 1981.

GUERRERO-ROMERO, F. et al. The Product of Triglycerides and Glucose, a Simple Measure of Insulin Sensitivity. Comparison with the Euglycemic-Hyperinsulinemic Clamp. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 95, n. July, p. 3347–3351, 2010.

IRACE, C. et al. Markers of insulin resistance and carotid atherosclerosis. A comparison of the homeostasis model assessment and triglyceride glucose index. **International Journal of Clinical Practice**, v. 67, n. 7, p. 665–672, 2013.

KUSUNOKI, M. et al. Relationship between serum concentrations of saturated fatty acids and unsaturated fatty acids and the homeostasis model insulin resistance index in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. **Journal of Medical Investigation**, v. 54, n. 3–4, p. 243–247, 2007.

LI, Y. et al. Saturated Fats Compared with Unsaturated Fats and Sources of Carbohydrates in Relation to Risk of Coronary Heart Disease A Prospective Cohort Study. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 66, n. 14, p. 1538–1548, 2015.

MANN, J. I. Nutrition recommendations for the treatment and prevention of type 2 diabetes and the metabolic syndrome: An evidenced-based review. **Nutrition Reviews**, v. 64, n. 9, p. 422–427, 2006.

MATTHEWS, D. R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man.

Diabetologia, v. 28, n. 7, p. 412–419, 1985.

MCKEOWN, N. M. et al. Carbohydrate Nutrition, Insulin Resistance, and the Prevalence of the Metabolic Syndrome in the Framingham Offspring Cohort.

Diabetes Care, v. 27, n. 2, p. 538–546, 2004.

MENSINK, R. P.; ZOCK, P. L.; KATAN, M. B. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins : a meta-analysis of 60 controlled trials. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 77, n. 5, p. 1146–1155, 2003.

MUNDIAL, O. et al. Encuesta Multicéntrica. Salud Bienestar y envejecimiento (SABE) en América Latina y el Caribe. **Screening**, p. 22, 2001.

ORMAZABAL, V. et al. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. **Cardiovascular Diabetology**, p. 1–14, 2018.

PEREIRA, G. A. et al. Dietary folate intake is negatively associated with excess body weight in brazilian graduates and postgraduates (CUME project). **Nutrients**, v. 11, n. 3, 2019.

PINHEIRO, A. B. V. et al. **Table for assessing food consumption homemade measures**, 2009.

QIAN, F. et al. Metabolic effects of monounsaturated fatty acid-enriched diets compared with carbohydrate or polyunsaturated fatty acid-enriched diets in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Diabetes Care**, v. 39, n. 8, p. 1448–1457, 2016.

RISÉRUS, U.; WILLETT, W. C.; HU, F. B. Dietary fats and prevention of type 2 diabetes Ulf. **Prog Lipid Res**, v. 48, n. 1, p. 44–51, 2009.

ROJO-MARTÍNEZ, G. et al. Dietary fatty acids and insulin secretion: A population-based study. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 60, n. 10, p. 1195–1200,

2006.

SAHYOUN, N, R. et al. Whole-grain intake, metabolic syndrome, and mortality in older adults. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 83, n. 6, p. 1439–1440, 2006.

SBC. Updated cardiovascular prevention guideline of the Brazilian society of cardiology – 2019. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 113, n. 4, p. 787–891, 2019.

SIMENTAL-MENDÍA, L. E.; RODRÍGUEZ-MORÁN, M.; GUERRERO-ROMERO, F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v. 6, n. 4, p. 299–304, 2008.

SONG, Z. et al. Lowering the n-6/n-3 PUFAs ratio inhibits the formation of THP-1 macrophage-derived foam cell. **Lipids in Health and Disease**, v. 17, n. 1, p. 1–8, 2018.

STORLIEN, L. H. et al. Skeletal muscle membrane lipids and insulin resistance. **Lipids**, v. 31, n. 3 SUPPL., p. 261–265, 1996.

TACO. Tabela Brasileira de Composição dos Alimentos. 2011.

VASQUES, A. et al. Análise crítica do uso dos índices HOMA na avaliação da RI e capacidade funcional das células beta pancreáticas. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 52, n. 1, p. 32–39, 2008.

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. 3, p. e98–e100, 2011.

VESSBY, B. et al. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU study. **Diabetologia**, v.

44, p. 312–319, 2001.

VESSBY, B. Dietary fat, fatty acid composition in plasma and the metabolic syndrome. **Current Opinion in Lipidology**, v. 14, n. 1, p. 15–19, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. 2000.

ZONG, G. et al. Intake of individual saturated fatty acids and risk of coronary heart disease in US men and women: Two prospective longitudinal cohort studies. **BMJ (Online)**, v. 355, 2016.

Tabela suplementar 1: Contribuição (%) dos alimentos para ingestão de ácido graxos da dieta em indivíduos com risco cardiometabólico, PROCARDIO-UFV.

Tipo de Gordura	Alimentos	%	
AGMI	Margarina, 80% de gordura	9,2	
	Óleo de soja	8,9	
	Acém bovino moído cozido	5,6	
	Carne bovina grelhada	4,0	
	Azeite de oliva extra virgem	3,8	
	Leite, integral, 3.25% gordura	3,3	
	Manteiga com sal	3,2	
	Queijo tipo minas frescal	2,7	
	Requeijão cremoso	2,3	
	Queijo, mussarela	2,1	
	Biscoito cream cracker	2,0	
	Pão francês de trigo	1,7	
	Costela de porco assada	1,7	
	Carne de boi, acém, assado	1,5	
	Linguiça de porco grelhada	1,4	
	Pernil de porco assado	1,4	
	Batata fritas, tradicional, sem sal	1,3	
	Carne de porco grelhada	1,3	
	Rosquinha (doughnuts)	1,2	
	Ovo de galinha frito	1,2	
	Costela bovina assada	1,2	
	Toucinho frito	1,1	
	Pão de lanche	1,0	
	AGPI	Óleo de soja	35,6
		Margarina, 80% de gordura	9,0
		Feijão carioca cozido	3,3
Molho de maionese		2,5	
Batata fritas, tradicional, sem sal		2,5	
Pão francês de trigo		2,1	
Biscoito cream cracker		2,0	
Couve manteiga refogada		1,3	
Ovo de galinha inteiro frito		1,4	
Pão de forma de trigo integral		1,3	
Barras de granola tradicional		1,2	
Semente de linhaça		1,2	
Leite, integral, 3.25% gordura		1,2	
Maionese tradicional com ovos		1,0	
AGS	Manteiga com sal	7,7	
	Leite integral	7,5	
	Óleo de soja	5,7	
	Acém bovino moído cozido	5,7	
	Queijo tipo minas frescal	5,3	
	Requeijão cremoso	4,8	
	Queijo, mussarela	4,2	
	Margarina, 80% de gordura	3,6	
	Carne bovina, grelhada	2,8	
	Biscoito cream cracker	1,9	
	Pão francês de trigo	1,9	
	Chocolate ao leite	1,6	
	Costela de porco assada	1,4	
	Batata fritas, tradicional, sem sal	1,4	
	Carne de boi, acém, assado	1,3	
	Arroz tipo 1 cozido	1,2	
	Costela bovina assada	1,2	
	Leite, fluido, 2% de gordura	1,2	
	Linguiça de porco grelhada	1,1	
	Bolo pronto de milho	1,1	
	Pernil de porco assado	1,1	

Tipo de Gordura	Alimentos	%
	Carne de porco grelhada	1,0
	iogurte sabor morango	1,0
	Batata frita tipo chips industrializada	1,0
AG Trans	Margarina, 80% de gordura	62,3
	Pão de forma de trigo integral	11,4
	Biscoitos de chocolate, massa resfriada (Pillsbury)	5,0
	Frango frito, Kentucky Fried Chicken, Extra empanado	2,7
	Biscoitos Archway estilo caseiros, aveia recheado com maçã	1,8
	Biscoito recheado com chocolate	1,7
	Biscoitos Archway estilo caseiros, biscoitos em pote Hermits	1,3
	Margarina, 48% de gordura	1,2
	Peito de frango sem pele grelhado	1,2
	Pão francês de trigo	1,1

AGMI ácidos graxos monoinsaturados; AGPI ácidos graxos poli-insaturados; AGS ácidos graxos saturados

6. CONCLUSÃO

Nossos resultados deste trabalho mostram que:

- O índice TyG está associado diretamente com a incidência de HAS e de DCV em adultos e idosos, independente de variáveis de confusão, podendo ser uma ferramenta útil e aplicável como biomarcador para identificar sujeitos com risco de desenvolver essas doenças crônicas.
- O índice TyG (ponto de corte de 9,04) apresentou boa capacidade preditiva de risco por DCV nos próximos dez anos avaliado pelo ERF, podendo ser utilizado para *screening* de risco metabólico e não para diagnóstico de DCV.
- A substituição isocalórica de AGPI, AGS e *trans* por AGMI reduziu a chance de ter RI avaliada pelo índice TyG elevado em indivíduos com risco cardiometabólico, demonstrando a importância do AGMI e seu papel cardioprotetor mediante sua relação inversa com a RI.

Em suma, este trabalho permitiu melhor compreender o índice TyG, na avaliação da RI. seu uso como preditor de eventos cardiovasculares e norteia futuros estudos nessa vertente, possibilitando estratégias de prevenção de eventos cardiovasculares.

7. FONTES DE FINANCIAMENTO

Os recursos físicos e humanos fazem parte do Departamento de Nutrição e Saúde, da Divisão de Saúde e da Universidade Federal de Viçosa. Agência Financiadora: CAPES (código 001).

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre Esclarecido



UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO E SAÚDE



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO (Em duplicata)

Convidamos você a participar, voluntariamente, do estudo titulado “Aplicação de diferentes estratégias de terapia nutricional no Programa de Atenção à Saúde Cardiovascular – PROCARDIO-UFV”, cujo objetivo é estudar qual estratégia de tratamento nutricional tem maior efeito na adesão e na melhora clínica do paciente participante do PROCARDIO.

Para participar do estudo, você deverá permitir o uso de seus dados do protocolo de atendimento PROCARDIO, a saber, medições de peso, altura e perímetros da cintura e quadril; medições da pressão arterial, dados bioquímicos resultantes de análises de sangue, urina ou fezes; dados sobre seus hábitos de vida e hábitos alimentares; para futura sistematização e análises desses dados. Em caso de que seja oferecida a você a participação em atividades como consultas telefônicas curtas (5-10 minutos) ou oficinas e grupos de discussão, você terá o direito de decidir se quer participar ou não de ditas atividades. Além disso, você não terá nenhum gasto por sua participação nesse estudo.

A decisão de participar desse estudo é completamente voluntária. Você poderá se recusar a participar ou sair do estudo a qualquer momento depois de dar o seu consentimento, e esta atitude não lhe trará prejuízos no futuro. Em qualquer momento, você poderá fazer perguntas sobre o estudo ou esclarecer dúvidas. Você poderá entrar em contato com Profa. Dra. Helen Hermana Miranda Hermsdorff ou a nutricionista Hatanne Carla Fialho e Moraes para esta finalidade através dos telefones 31-3899-1269 e 31-38991401, respectivamente.

Os resultados de todas as análises baseadas em dados do protocolo PROCARDIO serão apresentados, comunicados e/ou publicados, sempre preservando sua confidencialidade e privacidade. Para isso, cada paciente é identificado a partir de um código e, não por seu nome.

Ao assinar este documento, confirmo que me foi explicado o objetivo deste estudo, os procedimentos a que serei submetido, os riscos e os benefícios potenciais que eu possa experimentar, e os possíveis destinos dos resultados que serão obtidos neste estudo. As perguntas que foram feitas foram satisfatoriamente respondidas, li e compreendi este termo de consentimento, ficando em meu poder uma cópia do mesmo. Portanto, assino e dou meu consentimento para participar deste estudo.

Viçosa, _____ de _____ de 20____.

Voluntário: _____

Pesquisador:

RG: _____

RG: _____

Prof^a. Dra. Helen Hermana M. Hermsdorff

Coordenadora

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS-CEPH

Campus Universitário – Divisão de Saúde -Viçosa, MG - 36570-000 - Telefone: (31) 3899-3783

Of. Ref. Nº 066/2012/CEPH

Viçosa, 27 de junho de 2012

Prezada Professora:

Cientificamos Vossa Senhoria de que o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, em sua 3ª Reunião de 2012, realizada nesta data, analisou e aprovou, sob o aspecto ético, o projeto intitulado “*Aplicação de diferentes estratégias de terapia nutricional no programa de atenção à saúde cardiovascular PROCARDIO-UFV*”.

Atenciosamente,

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Patrícia Aurélio Del Nero'.
Professora Patrícia Aurélio Del Nero

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos-CEPH
Presidente

À Professora
Helen Hermans Mirand Hermsdorff
Departamento de Nutrição e Saúde - DNS

/ths.

ANEXO B – Recordatório 24h

RECORDATÓRIO 24 HORAS

Data: ___ / ___ / ___

	ALIMENTOS	MEDIDAS CASEIRAS
Desjejum Hora: Local:		
Colação Hora: Local:		
Almoço Hora: Local:		
Lanche Hora: Local:		
Jantar Hora: Local:		
Ceia Hora: Local:		

ANEXO C – Classificação do Escore de Framingham

Tabela V - Escores de risco de Framingham (ERF) para cálculo do risco absoluto de infarto e morte em 10 anos para homens e mulheres (Fase 2)

HOMENS						MULHERES					
Idade	Pontos					Idade	Pontos				
20-34	-9					20-34	-7				
35-39	-4					35-39	-3				
40-44	0					40-44	0				
45-49	3					45-49	3				
50-54	6					50-54	6				
55-59	8					55-59	8				
60-64	10					60-64	10				
65-69	11					65-69	12				
70-74	12					70-74	14				
75-79	13					75-79	16				

Colesterol	idade	idade	idade	idade	idade	Colesterol	idade	idade	idade	idade	idade
Total, mg/dL	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79	Total, mg/dL	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
< 160	0	0	0	0	0	< 160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0	160-199	4	3	2	1	1
200-239	7	5	3	1	0	200-239	8	6	4	2	1
240-279	9	6	4	2	1	240-279	11	8	5	3	2
≥280	11	8	5	3	1	≥280	13	10	7	4	2

Fumo	idade	idade	idade	idade	idade	Fumo	idade	idade	idade	idade	idade
	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79		20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Não	0	0	0	0	0	Não	0	0	0	0	0
Sim	8	5	3	1	1	Sim	9	7	4	2	1

HDL-colesterol (mg/dL)	Pontos	HDL-colesterol (mg/dL)	Pontos
≥ 60	-1	≥ 60	-1
50-59	0	50-59	0
40-49	1	40-49	1
< 40	2	< 40	2

PA (sistólica, mm Hg)	não tratada	tratada	PA (sistólica, mm Hg)	não tratada	tratada
< 120	0	0	< 120	0	0
120-129	0	1	120-129	1	3
130-139	1	2	130-139	2	4
140-159	1	2	140-159	3	5
≥ 160	2	3	≥ 160	4	6

Continuação da Tabela V - Escores de risco de Framingham (ERF) para cálculo do risco absoluto de infarto e morte em 10 anos para homens e mulheres (Fase 2) - Continuação.

Total de pontos	Risco absoluto em 10 anos (%)	Total de pontos	Risco absoluto em 10 anos (%)
<0	<1	<9	<1
0	1	9	1
1	1	10	1
2	1	11	1
3	1	12	1
4	1	13	2
5	2	14	2
6	2	15	3
7	3	16	4
8	4	17	5
9	5	18	6
10	6	19	8
11	8	20	11
12	10	21	14
13	12	22	17
14	16	23	22
15	20	24	27
16	25	≥25	≥30
≥17	≥30		