

ALESSANDRA DA SILVA

**ÍNDICE TYG E ÍNDICE INFLAMATÓRIO DA DIETA EM INDIVÍDUOS  
NA PREVENÇÃO SECUNDÁRIA PARA DOENÇAS  
CARDIOVASCULARES: ESTUDO DICA-BR**

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*.

VIÇOSA  
MINAS GERAIS – BRASIL  
2019

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

T

S586i  
2019  
Silva, Alessandra, 1994-  
Índice TyG e índice inflamatório da dieta em indivíduos na  
prevenção secundária para doenças cardiovasculares : estudo DICA-BR  
/ Alessandra Silva. - Viçosa, MG, 2019.  
x, 108 f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Inclui anexos.

Orientador: Josefina Bressan.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.

Inclui bibliografia.

1. Dieta. 2. Triglicérides. 3. Glicose. 4. Resistência à insulina. 5.  
Sistema cardiovascular - Doenças. I. Universidade Federal de Viçosa.  
Departamento de Nutrição e Saúde. Programa de Pós-Graduação em  
Ciência da Nutrição. II. Título.

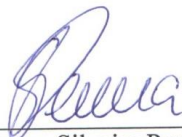
CDD 22. ed. 613.2

ALESSANDRA DA SILVA

**ÍNDICE TYG E ÍNDICE INFLAMATÓRIO DA DIETA EM INDIVÍDUOS  
NA PREVENÇÃO SECUNDÁRIA PARA DOENÇAS  
CARDIOVASCULARES: ESTUDO DICA-BR**

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*.

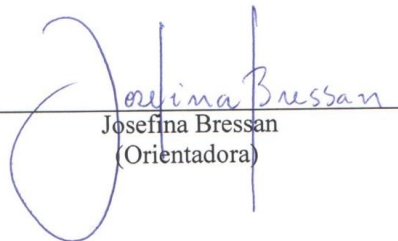
APROVADA: 21 de fevereiro de 2019.



Solange Silveira Pereira



Helen Hermana Miranda Hermsdorff



Josefina Bressan  
(Orientadora)

## DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho à educação brasileira, sendo esta a única capaz de transformar a sociedade.*

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por me conceder saúde para estudar. Agradeço aos meus pais, Amaro e Maria Célia, por estarem sempre presentes em minha vida e as minhas irmãs, Andréia e Adriana, pelo apoio e companheirismo. Agradeço pela existência de minha primeira sobrinha/afilhada Luísa que veio para nos alegrar e nos fazer mais unidos.

Ao meu namorado Iago, que desde o ensino médio me apoia em meus estudos e mesmo distante não mede esforços para continuarmos juntos. Agradeço também por ter me ajudado na organização das planilhas deste trabalho.

À minha orientadora, professora Josefina Bressan pela orientação, e ter me concedido a oportunidade de trabalhar com o DICA-Br. Agradeço também por você ser uma pessoa gentil e compreensiva. Tais características me fazem querer aprender e a buscar novos desafios.

Aos profissionais do DICA-Br, em especial a professora Bernardete Werber pela parceria e a Ângela Bersch-Ferreira pela disponibilidade em ajudar.

Ao Matheus que foi o primeiro aluno do PPGCN-UFV a trabalhar com os dados do DICA-Br e que serviu de base para meu trabalho. À Ana Paula que me auxiliou na interpretação e escrita do artigo de revisão. À Mariana De Santis pela disponibilidade em tirar dúvidas nas análises estatísticas. À Sônia, que me ajudou com correções e que contribuíram para a melhora da escrita dos artigos.

Aos voluntários do DICA-Br por permitirem a realização do projeto.

À minha coorientadora Helen Hermana, a qual prestou grande ajuda na interpretação dos dados.

Às amigas do LAMECC, Ana Luiza, Ana Paula, Arieta, Dani, Gabi, Jéssica, Larissa, Lílian, Mírian, Nathália, Sônia, Susi, Talitha e Yulliana.

Ao Nitin Shivappa e ao James Hébert pela parceria.

À UFV, ao DNS, ao PPGCN, aos professores e técnicos.

À CAPES pela concessão de minha bolsa de estudos.

À todas as pessoas que direta ou indiretamente lutam em prol da educação brasileira.

Muito Obrigada!

# SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS E TABELAS .....	vi
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....	viii
RESUMO .....	ix
ABSTRACT .....	x
1. INTRODUÇÃO .....	1
2. REVISÃO DE LITERATURA .....	4
2.1 Índice TyG e DCV .....	4
2.2 Índice Inflamatório da dieta e DCV .....	7
3. OBJETIVOS .....	14
3.1 Objetivos Gerais .....	14
3.2 Objetivos Específicos .....	14
4. METODOLOGIA .....	14
4.1 Objetivos do DICA-Br .....	15
4.2 Aspectos éticos .....	15
4.3 Cálculo amostral .....	15
4.4 Recrutamento, critérios de inclusão e de exclusão .....	16
4.5 Variáveis coletadas .....	17
4.6 Cálculo de índice TyG .....	20
4.7 Cálculo do IID .....	20
5. REFERÊNCIAS .....	26
6. RESULTADOS .....	32
6.1 Artigo de Revisão .....	32
6.2 Artigo Original 1 .....	55
6.3 Artigo Original 2 .....	77
7. CONCLUSÃO GERAL .....	97

ANEXO I - Parecer consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos do Hcor.....	98
ANEXO II - Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa.....	100
ANEXO III – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	101
ANEXO V – Ficha clínica da visita de 15 dias.....	107

## LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Tabela 1: Estudos que avaliaram a associação do índice TyG com as DCV (2013-2018);

Tabela 2: Estudos que avaliaram associações entre o IID e as DCV (2015-2018).

Tabela 3: Pontuações de acordo com o tipo e modelo do estudo

Quadro 1: Critérios de inclusão e de exclusão para inserção no DICA-Br.

Quadro 2: Parâmetros alimentares incluídos no Índice Inflamatório da Dieta, as pontuações do processo inflamatório, e os valores de entrada a partir do conjunto global de dados: Desenvolvimento do Estudo do Índice Inflamatório da Dieta, Columbia, SC, EUA, 2011-2012.

Figura 1: Exemplo do método utilizado para obter resultados de ponderação de artigos de pesquisa; Índice Inflamatório da Dieta, Desenvolvimento e Teste de Estudo, Columbia, SC, EUA, 2011-2012.

### **Artigo de Revisão**

Table 1: Characteristics of selected studies for systematic review and meta-analysis

Figure 1: Flow chart of the study search and selection for inclusion in the meta-analysis.

Figure 2. Forest plot of hazard ratio (HR) for type 2 diabetes mellitus associated with the higher TyG index values.

Figure 3. Forest plot of hazard ratio (HR) for type 2 diabetes mellitus associated with the second quartile range of TyG index values.

Figure 4. Forest plot of hazard ratio (HR) for type 2 diabetes mellitus associated with the third quartile range of TyG index values.

Figure 5. Forest plot of hazard ratio (HR) for type 2 diabetes mellitus associated with the fourth quartile range of TyG index values.

### **Artigo Original 1**

Tabela 1: Características sócio demográficas, antropométricas, clínicas e de consumo alimentar de pacientes em prevenção secundária para doenças cardiovasculares de acordo com os tercis de índice TyG.

Tabela 2: Associação entre o índice TyG e fatores de risco cardiovascular.

Tabela 3: Associação entre o índice TyG e o consumo de macronutrientes em pacientes cardiopatas.

Tabela 4: Associação entre o índice TyG nas diferentes fases da DAC.

Figura 1: Prevalência de pacientes com DAC nas fases A) Assintomática, B) Sintomática e C) Tratada de acordo com os tercís de índice TyG.

## **Artigo Original 2**

Tabela 1: Características dos participantes, de acordo com o número de eventos cardiovasculares.

Tabela 2: Características dos participantes, de acordo com os tercís de IID.

Tabela 3: Associações entre variáveis de risco cardiometabólico e o IID.

Tabela 4: Associações entre o número de CVD e os tercís de IID.

Figura 1: Associação entre o IID e o consumo de alimentos de acordo com os grupos da classificação *NOVA*.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AVC – Acidente vascular cerebral
- CAC – Calcificação da artéria coronária
- DAC – Doença arterial coronariana
- DAP – Doença arterial periférica
- DCV – Doença cardiovascular
- DICA-BR – Programa dieta cardioprotetora brasileira
- DMT2 – Diabetes *mellitus* tipo 2
- HCor – Hospital do coração
- HDL-C – Lipoproteína de alta densidade
- IEP – Instituto de ensino e pesquisa
- GLUT-4 – transportador de glicose tipo 4
- HR – Hazard ratio
- IID – Índice inflamatório da dieta
- IL-1 $\beta$  – Interleucina-1 $\beta$
- IL-4 – Interleucina-4
- IL-6 – Interleucina-6
- IL-10 – Interleucina-10
- IMC – Índice de massa corporal
- Índice TyG – Índice triglicéridos-glicose
- LDL-C – Lipoproteína de baixa densidade
- Ln – Logarítimo natural
- OR – Odds ratio
- PAS – Pressão arterial sistólica
- PAD – Pressão arterial diastólica
- PROADI-SUS – Programa de apoio ao desenvolvimento institucional do SUS
- RCE – Relação cintura-estatura
- RR – Risco relativo
- SUS – Sistema Único de Saúde
- TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

## RESUMO

SILVA, Alessandra, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2019. **Índice TyG e índice inflamatório da dieta em indivíduos na prevenção secundária para doenças cardiovasculares: Estudo DICA-BR.** Orientadora: Josefina Bressan.

O índice triglicérides-glicose (índice TyG) e o índice inflamatório da dieta (IID) foram propostos para mensurar a resistência à insulina (RI) e o potencial inflamatório da dieta, respectivamente. No entanto, associações desses índices com os eventos e fatores de risco cardiovasculares ainda é pouco explorada. O objetivo deste estudo foi investigar as associações entre o índice TyG e o IID com os eventos cardiovasculares e fatores de risco cardiometabólicos em pacientes cardiopatas. Para isso, foram avaliados os dados da linha de base do estudo multicêntrico “Programa dieta cardioprotetora brasileira (DICA-Br)”, no qual foram coletados dados antropométricos, clínicos, sociodemográficos e de consumo alimentar. O índice TyG foi calculado pela fórmula:  $\text{Ln}(\text{triglicérides em jejum} \times \text{glicemia em jejum}/2)$  e o IID foi calculado com base no consumo alimentar. Modelos de regressão foram utilizados para as associações. Participaram do estudo cerca de 2.330 pacientes, sendo 58,1% do sexo masculino, idade média de 63,2 anos, os quais 69,0%, 36,2% e 16,3% tinham doença arterial coronariana (DAC) nas fases tratada, sintomática e assintomática, respectivamente. A prevalência de DAC na fase sintomática foi 1,16 (IC 95%, 1,01-1,33) vezes maior nos pacientes classificados no tercil 3 de índice TyG ( $9,9 \pm 0,5$ ) em relação ao tercil 1 ( $8,3 \pm 0,3$ ) em modelo multinomial. Ainda, o consumo de carboidratos  $>65\%$  do VCT comparado a 45-65% reduziu a chance de estar no tercil 3 de índice TyG, ao passo que o consumo de lipídeos  $<25\%$  do VCT reduziu a chance de estar no tercil 3 de índice TyG. Por outro lado, um maior IID score (IID score 0,20 a 4,18) se associou à maior chance de 2 e  $\geq 3$  doenças cardiovasculares comparado a alimentação mais anti-inflamatória (IID score  $\leq -0,91$ ) e também com o consumo de alimentos processados, ultraprocessados e ingredientes culinários. Este estudo permitiu melhor compreender o perfil metabólico e de consumo de pacientes portadores de doenças cardiovasculares e norteia futuros trabalhos diante das necessidades de prevenção e tratamento desses pacientes.

## ABSTRACT

SILVA, Alessandra, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, February, 2019. **TyG index and dietary inflammatory index in individuals on the secondary prevention of cardiovascular diseases: DICA-BR study.** Adviser: Josefina Bressan.

The triglyceride-glucose index (TyG index) and the dietary inflammatory index (DII) were proposed to measure the insulin resistance (IR) and the inflammatory potential of the diet, respectively. However, associations of TyG index with the CVD prevalence and the DII with the number of the CVD is little explored yet. The aim of this study is to evaluate the association between the TyG index and DII with cardiovascular events and cardiovascular risk factors. For this, the baseline data from the multicenter study "Programa dieta cardioprotetora brasileira (DICA-Br)" were evaluated, which anthropometric, clinical, sociodemographic and food consumption data were collected. The TyG index was calculated using the formula:  $\text{Ln}(\text{fasting triglycerides} \times \text{fasting blood glucose} / 2)$  and DII was obtained based on food intake. Regression models were utilized for associations. This was a baseline analysis of the cohort study "Brazilian Cardioprotective Diet Program (DICA-Br)", which is a multicenter project with patients from secondary care prevention for CVD. Around 2,330 patients participated in the study, which 58.1% were males, 63.2 years mean of age, which 69.0%, 36.2%, and 16.3% had coronary artery disease (CAD) in the phases treated, symptomatic and asymptomatic patients, respectively. The CAD prevalence in the symptomatic phase was 1.16 (95% CI, 1.01-1.33) higher in those classified in the tertile 3 of TyG index ( $9.9 \pm 0.5$ ) compared to tertile 1 ( $8.3 \pm 0.3$ ) in a multiple model. Furthermore, carbohydrate consumption  $> 65\%$  of VCT compared to 45-65% reduced the chance of being on tertile 3 of TyG index, whereas lipid consumption  $<25\%$  of VCT reduced the chance of being in the tertile 3 of TyG index. On the other hand, a higher DII (DII 0.20 to 4.18) was associated with a greater chance of 2 and  $\geq 3$  cardiovascular diseases compared to more anti-inflammatory diet (DII  $\leq -0.91$ ) and also with the processed, ultra-processed and culinary ingredients foods intake. This study made it possible to better understand the metabolic and consumption profile of patients with cardiovascular diseases and orient future studies in face of the needs of prevention and treatment of these patients.

## 1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) compreendem as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) com a maior incidência de mortes prematuras, correspondendo a 30,5% de todas as causas de mortalidade mundial. Estima-se que 75% dos óbitos ocorrem em países em desenvolvimento e que 80% são decorrentes do infarto e do acidente vascular cerebral (AVC) (ISLAM et al., 2014; WHO., 2011; WHO, 2017). No Brasil, as DCV são responsáveis por 31,5% da mortalidade total, afetando diversos setores da sociedade (RIBEIRO et al., 2016).

Esse grupo de doenças compreende a doença arterial coronariana, a doença cerebrovascular, a doença cardíaca reumática, a doença cardíaca congênita, a falência cardíaca e a doença arterial periférica, as quais acometem o coração e os vasos sanguíneos (ISLAM et al., 2014; WHO, 2017). A doença arterial coronariana (DAC) está na gênese das demais doenças do aparelho circulatório, as quais tem como base a aterosclerose. A formação da placa aterosclerótica decorre do acúmulo de lipídeos, moléculas de adesão, cálcio e outros componentes nas artérias coronárias, levando a formação de trombos e conseqüente bloqueio do fluxo sanguíneo. A hipóxia tecidual oriunda desse processo caracteriza a morte tecidual, denominada como infarto do miocárdio (BHATIA, 2010).

O desenvolvimento das DCV é influenciado por características sociais como o gênero e a idade, clínicas como hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia, antropométricas, como relação cintura-estatura maior do que 0,5, excesso de peso e também por fatores comportamentais. Por sua vez, a inatividade física, o fumo, o uso abusivo de álcool e o consumo em excesso de alimentos com alta densidade calórica, açúcares simples, gorduras saturadas e *trans*, sódio entre outros conservantes e corantes são os principais fatores de risco comportamentais e para tanto modificáveis para estas doenças (WHO, 2018).

A aterosclerose possui relação direta com o processo de resistência à insulina e com a inflamação e ambos podem ser influenciados pela alimentação (BHATIA, 2010). A resistência à insulina é o processo chave que leva a alterações metabólicas e estudos mostram que ela pode estar presente de 1 a 2 décadas antes do diagnóstico do diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). Os métodos de avaliação da RI são dispendiosos e nesse sentido o índice TyG foi proposto em 2008 como substituto aos atuais métodos como o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico e o HOMA-IR (SIMENTAL-MENDÍA;

RODRÍGUEZ-MORÁN; GUERRERO-ROMERO, 2008). O índice TyG é calculado com apenas 2 parâmetros bioquímicos, os quais são dosados rotineiramente na prática clínica: os triglicerídeos e a glicemia em jejum.

O possível mecanismo que justifica o poder de reprodutibilidade do índice TyG é o fato de que tanto a glicemia quanto os triglicerídeos alterados podem estar relacionados a RI. A hiperglicemia pode ser decorrente do processo de falha, ausência ou diminuição da insulina. Por outro lado, o acúmulo de triglicerídeos intracelulares leva a uma diminuição na translocação do GLUT-4, reduzindo a captação de glicose (SÁNCHEZ-ÍÑIGO et al., 2016a; SIMENTAL-MENDÍA; RODRÍGUEZ-MORÁN; GUERRERO-ROMERO, 2008).

Por sua vez, a inflamação interliga a síndrome metabólica e as DCV, onde as citocinas pró-inflamatórias liberadas durante o processo de injúria tecidual desempenham diversas funções no organismo, como por exemplo, efeito pró-coagulante. O tecido adiposo é um dos principais locais de liberação de citocinas e estudos mostram que a alimentação pode induzir essa liberação. Nesse sentido, o consumo alimentar é um dos fatores diretamente associados tanto ao processo de RI quanto a inflamação.

Embora a transição nutricional tenha tido ápice nas décadas passadas, ela é uma das explicações do aumento da prevalência e mortes por DCNT atuais. Segundo dados da última pesquisa de orçamento familiar (POF 2008-2009) verificou-se na população brasileira o consumo acima do recomendado de açúcares, gordura saturada e sódio e o consumo abaixo do recomendado de fibras, legumes, frutas e hortaliças (IBGE, 2011a). O consumo de alimentos ultraprocessados, os quais são caracterizados pelos itens citados acima estão associados ao aumento da prevalência de sobrepeso e obesidade, os quais são fatores de risco centrais para o desenvolvimento das DCNT (CANELLA et al., 2014; LOUZADA et al., 2015).

Concomitante, estudos mostram que o consumo de frutas e hortaliças reduzem os níveis da inflamação, ao passo que uma recente meta-análise mostrou que o consumo de carnes processadas associa-se ao risco de mortalidade por DCV (YIP; LAM; FIELDING, 2018), assim como, uma alimentação pró-inflamatória (SHIVAPPA et al., 2018a). Canella et. al (2018) mostraram que o consumo de hortaliças no Brasil é insuficiente, sobretudo, naqueles com maior consumo de ultraprocessados. Ainda, uma recente revisão mostrou que aumentar do consumo de frutas e vegetais de <0,5

xícara/dia para > 1,5 xícara / dia poderia economizar \$ 1.568,0/pessoa por ano em custos de tratamento para DCV (ZHANG et al., 2017a).

Nesse contexto, o índice inflamatório da dieta (IID) avalia o potencial inflamatório da alimentação, com base em diversos aspectos principalmente na ação de alimentos e de nutrientes na liberação de citocinas. O IID destaca-se com relação a outros índices, pois baseia-se em literatura revisada por pares, com foco na inflamação. Além disso, é representativo em todo o mundo, facilitando as comparações quantitativas entre os estudos (SHIVAPPA et al., 2017a).

Tanto estudos transversais, quanto longitudinais mostram que o índice TyG (LAMBRINOUDAKI et al., 2018; LEE et al., 2018) e o IID (SHIVAPPA et al., 2018a; WIRTH et al., 2016) estão relacionados às DCV, no entanto, estudos associando o índice TyG com a DAC e com os fatores de risco cardiometabólicos e associado o IID com o número de DCV e com a classificação NOVA são escassos.

Diante do exposto, a presente dissertação visa revisar o índice TyG como preditor de DMT2 e, além disso, investigar a associação do índice TyG com os subtipos de DAC. Além disso, buscar melhor compreender a relação do IID com o número de DCV, assim como dos grupos alimentares associados a uma alimentação mais anti e pró-inflamatória.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Índice TyG e DCV

O índice TyG é uma ferramenta de avaliação da RI, tendo como principal vantagem ser de baixo custo comparado ao método padrão ouro de medida da RI, o *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico. Ainda, também é de menor custo comparado a ferramentas como o HOMA-IR, McAuley, QUICKI, EGIR, ISI-Matsuda e o teste de tolerância oral à glicose (BASTARD et al., 2012; GELONEZE; TAMBASCIA, 2006). A dosagem da insulina é um dos marcadores que eleva o preço de tais métodos, inviável de ser dosada na maioria dos países subdesenvolvidos e também em estudos epidemiológicos.

Além disso, o índice TyG mostra ter alta sensibilidade e especificidade comparado ao *clamp* (GUERRERO-ROMERO et al., 2010), pelo qual tem sido estudado em diferentes etnias para diagnóstico da RI (ABBASI; REAVEN, 2011; VASQUES et al., 2011).

De fato, a RI é o estado que antecede inúmeros distúrbios metabólicos, como o DMT2, a hipertensão arterial e também as DCV, estando associada ao processo de aterosclerose. Embora seja um dos componentes da síndrome metabólica, a RI é proposta como sendo a origem dos demais parâmetros que caracterizam a síndrome (FREEMAN; PENNINGS, 2018; YE, 2013).

Até a presente data, 3 estudos transversais e 5 coortes associam o índice TyG com desfechos cardiovasculares (**Tabela 1**). Os estudos transversais mostraram a existência de associação entre os maiores valores de índice TyG com a rigidez arterial (LAMBRINOUDAKI et al., 2018; LEE et al., 2018), com a aterosclerose subclínica (LAMBRINOUDAKI et al., 2018) e com a calcificação da artéria coronária (KIM et al., 2017) em adultos. Por sua vez, os estudos de coorte mostram que existe uma maior incidência de DCV (SÁNCHEZ-IÑIGO et al., 2016b), estenose da artéria coronária (LEE et al., 2016b) e AVC (SÁNCHEZ-IÑIGO et al., 2017) nos maiores valores de índice TyG. Ainda, um estudo mostrou associação entre o índice TyG e a incidência de aterosclerose carotídea (IRACE et al., 2013). Em contraste, um estudo não verificou associação entre o índice TyG e a mortalidade por DCV e por outras causas em adultos (VEGA et al., 2014).

**Tabela 1:** Estudos que avaliaram a associação do índice TyG com as DCV (2013-2018).

(Autores, ano) País	Objetivo do estudo	Desenho do estudo	Características dos participantes	Principais associações	Interpretação do resultado
LEE et al., 2018 Coréia do Sul	Investigar a relação entre o índice TyG e a rigidez arterial em adultos	Transversal	N: 3587 F/M: 1526/2061 Idade: 40-62 anos IMC: 19,17-27,73 kg/m <sup>2</sup>	<b>Homens:</b> 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) <b>Mulheres:</b> OR (Q4 vs. 1): 1,84 (1,15-2,96)	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 maior chance de ter rigidez arterial em modelo multivariado.
LAMBRINOUDAKI et al., 2018 Grécia	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	Transversal	N: 473 mulheres Idade: 41-83 anos IMC: 17,9-41,3 kg/m <sup>2</sup>	<b>Mulheres normopeso:</b> OR 3,12 (1,18-8,19)  <b>Mulheres com excesso de peso:</b> 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.
KIM et al., 2017 Coréia do Sul	Investigar a associação entre o índice TyG e a calcificação da artéria coronária (CAC) em adultos	Transversal	N: 5.217 (845 com CAC) Idade: 40-65 anos IMC: 19,3-27,8 kg/m <sup>2</sup>	OR (Q4 vs. 1): 1,95 (1,23-3,11)	Os indivíduos do quartil 4 de índice TyG tiveram significativamente 1,95 maior chance de CAC comparado aos do primeiro quartil em modelo multivariado.
SANCHEZ-INIGO et al., 2017 Espanha	Avaliar a incidência de AVC de acordo com o status de saúde metabólica e de obesidade em adultos	Coorte	N: 5014 F/M: 1946/3068 Idade: 33-68 anos IMC: 20,8 – 33,4 kg/m <sup>2</sup>	HR: *Grupo1: 1,00 Grupo 2: 1,07 (0,93-1,24) Grupo 3: <b>1,55 (1,36-1,77)</b> Grupo 4: <b>1,86 (1,57-2,21)</b>	A incidência de AVC foi significativamente maior nos indivíduos dos grupos 3 e 4, que foram aqueles classificados como metabolicamente não saudáveis

					em modelo multivariado.
LEE et al., 2016b Coréia do Sul	Investigar a associação entre a estenose da artéria coronária e o índice TyG em indivíduos assintomáticos diabéticos tipo 2	Coorte	N: 888 F/M: 365/523 Idade: 54-73 anos IMC: 20,1 – 33.4 kg/m <sup>2</sup>	OR (Tercil 3 vs. 1): 3,19 (1,37-7,42)	A incidência de estenose da artéria coronária foi 3,19 vezes maior nos indivíduos do tercil 3 de índice TyG comparados ao primeiro tercil.
SANCHEZ-INIGO et al., 2016b Espanha	Avaliar a relação do índice TyG com a incidência de DCV em adultos	Coorte	N: 5171 F/M: 1970/3201 Idade: 38.7 - 67.4 anos IMC: 22.2 - 33.3 kg/m <sup>2</sup>	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.
VEJA et al., 2014 EUA	Examinar o impacto do índice TyG no risco de mortalidade por DAC, DCV e todas as causas de mortalidade em adultos	Coorte	N: 39.447 homens Idade: 34-54 anos IMC: 22,4-32,8 kg/m <sup>2</sup>	HR: Mortalidade por DAC: 0,83 (0,69-1,00) Mortalidade por DCV: 0,89 (0,77-1,03) Mortalidade por todas as causas: 0,89 (0,82-0,97)	O índice TyG não foi capaz de prever a incidência de DAC, DCV e de mortalidade por todas as causas, em modelo multivariado.
IRACE et al., 2013 Itália	Avaliar se o índice TyG é preditor de aterosclerose carotídea em um primeiro grupo (G1) de 330 e em segundo grupo (G2) de 1432 indivíduos adultos	Coorte	G1: N: 330 G2: N: 1432	RR: G1: 1,44 (1,39-12,78) G2: 0,46 (1,01-2,50)	A incidência de aterosclerose carotídea associou-se ao índice TyG nos dois grupos estudados.

**Legenda:** \*Grupo 1: não obesos metabolicamente saudáveis; Grupo 2: obesos metabolicamente saudáveis; Grupo 3: não obesos metabolicamente não saudáveis; Grupo 4: obesos metabolicamente não saudáveis (o status de saúde metabólica baseou-se no índice TyG, que quando <8,73 para mulheres e <8,82 para homens significou metabolicamente saudável).

AVC: Acidente vascular cerebral; DAC: Doença arterial coronariana; DCV: Doença cardiovascular; IMC: Índice de massa corporal; N: número; HR: Hazard ratio; OR: Odds ratio; RR: Risco relativo;

## 2.2 Índice Inflamatório da dieta e DCV

O índice inflamatório da dieta consiste em uma ferramenta que avalia o potencial inflamatório da alimentação baseado em dados de consumo alimentar registrados em inquéritos alimentares. Inicialmente proposto por Cavicchia et al. (2014), o IID foi atualizado por Shivappa et al. (2014) e desde então tem sido estudado e associado a diferentes fatores de risco e doenças, em especial o câncer (SHIVAPPA et al., 2017b) e as DCV (SHIVAPPA et al., 2018a).

A alimentação tem a capacidade de mediar a liberação de marcadores tanto anti quanto pró-inflamatórios e com base no resultado de estudos desta natureza o IID foi criado (CAVICCHIA et al., 2009). Além da resposta inflamatória diante do nutriente isolado ou alimento ingerido, o IID leva em consideração o tipo de estudo realizado (com humanos, animais ou cultura celular), o modelo do estudo (experimental, coorte, caso-controle ou transversal), a quantidade de artigos com tais tipo e modelo de estudo e a média de ingestão diária global do nutriente ou alimento. Pontuações foram definidas pelos criadores do IID para cada critério citado acima e uma pontuação geral é dada para cada alimento ou nutriente. Sendo assim, para o cálculo do IID de determinado estudo, 45 parâmetros podem ser utilizados para seu cálculo: ácidos graxos monoinsaturados, poli-insaturados, saturados,  $\omega$ -3,  $\omega$ -6, totais e *trans*, açafraão, alecrim, álcool, alho, antocianidinas,  $\beta$ -caroteno, cafeína, carboidratos, cebola, chá verde-preto, colesterol, cúrcuma, energia (kcal), eugenol, ferro, fibras, flavonas, flavonóis, flavononas, flavan-3-ol, gengibre, isoflavonas, magnésio, orégano, pimenta, proteínas, selênio, vitaminas A, C, D, E, B1, B2, B3, B6, B9, B12 e zinco (SHIVAPPA et al., 2014).

Os valores de IID podem ser interpretados em mais anti-inflamatório (quando se aproxima de -8) ou mais pró-inflamatório (quando se aproxima de +8). Tais valores variam conforme a alimentação da população estudada.

A maioria dos estudos com o IID o associam com a prevalência e incidência de cânceres (SHIVAPPA et al., 2017b; WANG et al., 2018), com a depressão (PHILLIPS et al., 2018; WIRTH et al., 2017) e os com fatores de risco para DCV (MAZIDI et al., 2018; NIKNIAZ et al., 2018). Para o presente tópico foi identificado e interpretado os estudos que associaram o IID com os desfechos cardiovasculares (**Tabela 2**).

Até a presente data, 1 estudo transversal e 2 caso-controle mostraram associação entre uma alimentação mais pró-inflamatória e a chance de apresentar DCV (BODÉN et al., 2017; SHIVAPPA et al., 2018b; WIRTH et al., 2016). Além disso, 11 estudos de coorte associam positivamente o IID com as DCV (GARCIA-ARELLANO et al., 2015; NEUFCOURT et al., 2016; O'NEIL et al., 2015; RAMALLAL et al., 2015), e mortalidade por DCV (BONDONNO et al., 2017; DENG et al., 2017; HODGE et al., 2018; SHIVAPPA et al., 2016, 2017a, 2018c). Em contraste, um estudo não encontrou associação entre uma dieta mais pró-inflamatória e a mortalidade por DCV (VISSERS et al., 2016)(**Tabela 2**).

**Tabela 2:** Estudos que avaliaram associações entre o IID e as DCV (2015-2018).

(Autores, ano) País	Objetivo do estudo	Desenho e nome do estudo	Características dos participantes	Principais associações	Interpretação do resultado
<b>Estudo transversal e caso-controle</b>					
SHIVAPPA et al., 2018b Itália	Examinar a associação entre os escores de IID e o infarto agudo do miocárdio não fatal	Caso-controle	Casos de infarto: N: 760 Controle: N: 682 Idade grupo casos: < 79 anos	Associação entre os quartis de IID e os casos de infarto OR (Q3 vs. 1): 1,47 (1,01-2,12) OR (Q4 vs. 1): 1,60 (1,06-2,41)	Os indivíduos dos quartis 3 e 4 (+ pró-inflamatório) de IID tiveram maiores chances de infarto comparado ao quartil 1 (+anti-inflamatório) em modelo multivariado.
BODEN et al., 2017 Suécia	Examinar a associação entre o IID e o risco de primeiro infarto do miocárdio em homens e mulheres	Caso-controle	Casos de primeiro infarto N: 1389 Controle N: 5555	Associação entre o IID com o primeiro infarto: Homens: OR (Q4 vs. 1): 1,50 (1,14-1,99) Mulheres: OR (Q4 vs. 1): 0,83 (0,50-1,36)	Os homens do quartil 4 de IID (+ pró-inflamatório) tiveram maior chance de infarto do miocárdio comparado com os do primeiro quartil em modelo multivariado. Em mulheres essa associação não foi observada.
WIRTH et al., 2016 USA	Associar o IID com doenças do sistema circulatório:  Insuficiência cardíaca congestiva (ICC); infarto do miocárdio (IM); doença arterial coronariana (DAC); acidente vascular cerebral (AVC) e angina	Transversal  National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)	N: 15.693  Incidência de:  DCV total: 11% ICC: 2%; IM: 3% DAC: 3% AVC: 3% Angina: 2%	Associação do IID com: <b>Presença combinada de DCV:</b> OR (Q4 vs. 1): 1,30 (1,06-1,58) <b>ICC:</b> OR (Q4 vs. 1): 1,38 (1,09-1,74) <b>IM:</b> OR (Q4 vs. 1): 1,48 (1,12-1,97) <b>DAC:</b> OR (Q4 vs. 1): 0,96 (0,72-1,28) <b>AVC:</b> OR (Q4 vs. 1): 1,56 (1,21-2,01) <b>Angina:</b> OR (Q4 vs. 1): 0,83 (0,54-1,28)	A chance de presença combinada de DCV, assim como de ICC, IM e de AVC foi maior naqueles do quartil 4 de IID (+ pró-inflamatório) comparado ao quartil 1 (+ anti-inflamatório) em modelo multivariado.

**Estudos de coorte**

<p>SHIVAPPA et al., 2018c Alemanha</p>	<p>Examinar a associação entre o IID e mortalidade por todas as causas, doença arterial coronariana (DAC), DCV e incidência de DAC em homens.</p>	<p>Coorte (composta por 2 amostras, no qual a primeira teve os dados coletados nos anos de 1984-85 e a segunda nos anos de 1994-95)</p> <p>Mediana de seguimento da primeira amostra: 25,8 anos</p> <p>Mediana de seguimento da segunda amostra: 16,7 anos</p>	<p>N: 1297 Média de idade: 54,5 (5,8) Média de IMC: 27,8 (3,3)</p> <p>Número de óbitos: 551 Óbitos por DAC: 155 Óbitos por DCV: 244 Óbitos por câncer: 175 Incidência de DAC: 213</p>	<p>Associação entre o IID e:</p> <p><b>Mortalidade por todas as causas:</b> HR (Q4 vs. 1): 1,41 (1,04-1,90)</p> <p><b>Mortalidade por DAC:</b> HR (Q4 vs. 1): 1,25 (0,71-2,21)</p> <p><b>Mortalidade por DCV:</b> HR (Q4 vs. 1): 1,13 (0,79-1,62)</p> <p><b>Incidência de DAC:</b> HR (Q4 vs. 1): 1,83 (1,12-3,01)</p>	<p>O risco de mortalidade total e incidência de DAC foram maiores no quartil 4 de IID (+ pró-inflamatório) comparado ao quartil 1 (+ anti-inflamatório) em modelo multivariado.</p> <p>No entanto, essas associações não permaneceram significativas ao inserir a variável fumo no modelo.</p> <p>O fato de ser ex-fumante associou-se positivamente a mortalidade por todas as causas.</p>
<p>HODGE et al., 2018 Austrália</p>	<p>Examinar as associações entre o IID com a mortalidade total, por DCV e por DAC</p>	<p>Coorte Média de 19 anos de seguimento</p>	<p>N: 41,513</p>	<p>Associação entre o IID e</p> <p><b>Mortalidade total:</b> HR (Quartil 5 vs. 1) = 1,16 (1,08-1,24)</p> <p><b>Mortalidade por DAC:</b> HR (Quartil 5 vs. 1) = 1,24 (1,02-1,51)</p> <p><b>Mortalidade por DCV estratificada por idade:</b> <u>72 anos:</u> HR (Quartil 5 vs. 1) = 1,30 (1,10-1,53) <u>78 anos:</u> HR (Quartil 5 vs. 1) = 1,16 (1,01-1,33)</p>	<p>Existe associação positiva entre o IID (+ pró-inflamatório) com a mortalidade por todas as causas e por DAC. Além disso, associações positivas foram verificadas entre o IID com a mortalidade por DCV naqueles com 72 e 78 anos de idade.</p>

SHIVAPPA et al., 2017a EUA	Examinar a associação entre o IID e a mortalidade total e por DCV	Coorte NHANES III (1988-1994)	N: 12.366 Adultos	Associação do IID com: <b>Mortalidade total:</b> HR (tercil 3 vs. 1): 1,34 (1,19-1,51) <b>Mortalidade por DCV</b> HR (tercil 3 vs. 1): 1,46 (1,18-1,81)	O risco de mortalidade total e por DCV foi maior nos sujeitos do tercil 3 de IID (+ pró-inflamatório) comparado aos do tercil 1 em modelo multivariado.
DENG et al., 2017	Examinar a relação entre uma dita pró-inflamatória e o risco de mortalidade por todas as causas e DCV em sujeitos normoglicêmicos, pré-diabéticos e diabéticos	Coorte NHANES III (1988-1994)	N: 13,280 Idade: 20-90 anos  Diabéticos: 7% Pré-diabéticos: 20% Normoglicêmicos: 73%	Associação do IID com: <b>Mortalidade total em:</b> Normoglicemicos: HR (Tercil 3 vs. 1): 1,31 (1,12-1,54) Pré-diabéticos: HR (Tercil 3 vs. 1): 1,39 (1,13-1,72) Diabéticos: HR (Tercil 3 vs. 1): 1,02 (0,73-1,44) <b>Mortalidade por DCV:</b> Normoglicemicos: HR (Tercil 3 vs. 1): 1,52 (1,18-1,96) Pré-diabéticos: HR (Tercil 3 vs. 1): 1,44 (1,02-2,04) Diabéticos: HR (Tercil 3 vs. 1): 0,98 (0,57-1,67)	Indivíduos normoglicêmicos e pré-diabéticos mostraram maior risco de mortalidade por todas as causas e por DCV naqueles do último tercil de IID (+ pró-inflamatório) comparado ao tercil 1.
BODONNO et al., 2017 Austrália	1º: avaliar a associação dos escores de IID com a espessura da artéria íntima e da carótida comum; 2º: Explorar a relação do IID com a mortalidade relacionada à doença vascular aterosclerótica, AVC e doença cardíaca isquêmica.	Coorte  1º: 3 anos 2º: 15 anos	N: 1304 mulheres pós menopausa Idade: 72-77 anos IMC: 22,4-31,6 kg/m <sup>2</sup>	1º: Regressão linear entre o escore de IID e a espessura da artéria íntima e da carótida comum: Valor de $\beta$ : 0,013 (0,002-0,023); 2º: HR entre o IID e causas de mortalidade por: <b>doença vascular aterosclerótica após 15 anos:</b> HR (Q4 vs. 1): 2,02 (1,30-3,13)	1º: O escore de IID avaliado no baseline foi linearmente associado à média da espessura da artéria íntima e da carótida comum após 3 anos; 2º: Os participantes do quartil 4 (+ pró-inflamatório) de IID tiveram maior risco de mortalidade por doença vascular aterosclerótica e doença cardíaca isquêmica em 15 anos de seguimento.

				<b>doença cerebrovascular isquêmica:</b> HR (Q4 vs. 1): 1,76 (0,92-3,40) <b>doença cardíaca isquêmica:</b> HR (Q4 vs. 1): 2,51 (1,37-4,62)	
VISSERS et al., 2016 Austrália	Investigar a relação entre o IID com a DCV total e subtipos, doença cardíaca isquêmica, infarto do miocárdio, AVC e doença cerebrovascular	Coorte	N: 6.972 mulheres Média de idade: 52 (1) anos  Incidência de: DCV total: 4,4% Doença cardíaca isquêmica: 2% Infarto: 0,6% AVC: 0,7% Doença cerebrovascular: 1%	Associações de uma dieta pró-inflamatória com a incidência de: DCV total: HR 1,03 (0,76-1,42) Doença cardíaca isquêmica: HR 1,33 (0,86-2,06) Infarto do miocárdio: HR 1,59 (0,72-3,52) AVC: HR 0,57 (0,29-1,15) Doença cerebrovascular: HR 0,55 (0,24-1,26)	Não foram encontradas associações entre uma dieta pró-inflamatória e o risco de DCV total e subtipos de DCV em modelo multinominal. Uma positiva associação foi encontrada entre uma dieta pró-inflamatória e o risco de infarto, no entanto, após ajuste essa associação foi atenuada.
NEUFCOURT et al., 2016 França	Avaliar a associação entre o IID e a incidência de DCV total, infarto do miocárdio, AVC, angina e intervenções de revascularização	Coorte 13 anos de seguimento	N: 7,743 Media de idade: 51,9 (4,7) para homens e 47,1 (6,6) para mulheres  Incidência de: DCV total: 3,7% Infarto: 1,2% AVC: 0,7% Angina e revascularização: 1,6%	Associações entre o IID com a incidência de: DCV total: HR (Quartil 4 vs. Quartil 1): 1,15 (0,79-1,68) Infarto: HR (Quartil 4 vs. Quartil 1): 2,28 (1,09-4,75) AVC: HR (Quartil 4 vs. Quartil 1): 1,16 (0,53-2,51) Angina e revascularização HR (Quartil 4 vs. Quartil 1): 0,73 (0,41-1,30)	O risco de infarto do miocárdio foi maior no quartil 4 de IID (+pró-inflamatório) em comparação ao quartil 1. Associações não foram encontradas entre o IID e DCV total, AVC e angina e revascularização.

SHIVAPPA et al., 2016 EUA	Examinar a associação entre o IID e a mortalidade total, por DCV e subtipos: Doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular cerebral (AVC)	Coorte Média de seguimento de 20,7 anos	N: 37.525 mulheres pós-menopausa Idade: 55-69 anos  Mortalidade total: 47,4% Mortalidade por DCV: 17,4%	Associação do IID com: <b>Mortalidade total</b> HR (Q4 vs. 1): 1,08 (1,03-1,13) <b>Por DCV:</b> HR (Q4 vs. 1): 1,09 (1,01-1,18) <b>DAC</b> HR (Q4 vs. 1): 1,17 (1,05-1,30) <b>AVC</b> HR (Q4 vs. 1): 1,04 (0,88-1,22)	Uma dieta mais pró-inflamatória (maior IID) associou-se a maior mortalidade total, por DCV total e por DAC em modelo multinominal.
RAMALLAL et al., 2015 Espanha	Avaliar a associação entre o IID e a incidência de DCV	Coorte SUN (mediana de 8,9 anos de seguimento)	N: 18.794 Idade: 27 a 52 anos Incidência de DCV: 0,3%	Associação do IID com incidência de DCV: <b>Durante os 5 primeiro anos de seguimento:</b> HR (Q4 vs. 1) 3,45 (1,36-8,79) <b>Após exclusão daqueles com DCV no primeiro mês de seguimento:</b> HR (Q4 vs. 1) 1,98 (1,03-3,80)	O risco de DCV foi maior naqueles do quartil 4 de IID (+ pró-inflamatório) comparado ao quartil 1 em modelo multinominal.
O'NEIL et al., 2015 Austrália	Avaliar se o potencial inflamatório da alimentação prediz a incidência de DCV.	Coorte Seguimento 5 anos	N: 1.363 homens adultos  Incidência de DCV: 5,5%	Associação do IID com a incidência de DCV: OR 2,00 (1,01-3,96)	A incidência de DCV associou-se positivamente com um perfil alimentar pró-inflamatório em modelo multivariado.
GARCIA-ARELLANO et al., 2015 Espanha	Examinar a associação entre o IID e a incidência de DCV.	Coorte PREDIMED (4,8 anos de seguimento)	N: 7216 Média de idade: 67 anos Incidência de DCV: 3,8%	Associação entre o IID e a incidência de DCV: HR (Q4 vs. 1) 1,73 (1,15-2,60) Após excluir os casos de DCV em menos de 1 ano de seguimento: HR (Q4 vs. 1) 1,90 (1,20-3,01)	A incidência de DCV foi maior naqueles do quartil 4 de IID (+ pró-inflamatório), mesmo após excluir os casos incidente no primeiro ano de seguimento comparado ao quartil 1 em modelo multinominal.

Legenda: DCV: Doença cardiovascular; HR: Hazard ratio; OR: Odds ratio; Q: Quartil

### **3. OBJETIVOS**

#### *3.1 Objetivos Gerais*

Investigar as associações entre o índice TyG e o IID com os desfechos cardiovasculares e fatores de risco cardiometabólico em pacientes em atenção secundária em cardiologia.

#### *3.2 Objetivos Específicos*

- Avaliar a associação entre o índice TyG e os subtipos de DCV;
- Associar o índice TyG com os fatores de risco para DCV;
- Avaliar a associação entre o IID e o número de número de DCV.
- Associar o IID com o consumo alimentar agrupado de acordo com a classificação *NOVA*.

### **4. METODOLOGIA**

A presente dissertação foi conduzida por meio de análises dos dados coletados na linha de base do Estudo “Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor - DICA-Br”, um projeto multicêntrico coordenado por pesquisadores do Instituto de Ensino e Pesquisa (IEP) do Hospital do Coração (HCor) e financiado pelo Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS – PROADI-SUS do Ministério da Saúde.

Fazem parte do DICA-Br 34 centros colaboradores das cinco regiões do Brasil, no qual cada centro colaborador possui um investigador principal, responsável pela implementação e coordenação do estudo no local e pelo menos dois sub investigadores (WEBER et al., 2016).

#### *4.1 Objetivos do DICA-Br*

O objetivo principal do DICA-Br é investigar os efeitos do programa alimentar brasileiro cardioprotetor na prevenção secundária de eventos cardiovasculares como parada cardíaca, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, revascularização do miocárdio, amputações por doença arterial periférica, angina ou óbito. Os objetivos secundários foram avaliar a efetividade do estudo na redução de fatores de risco cardiovascular como colesterol total, LDL, glicemia, pressão arterial, IMC e perímetro da cintura aumentado (WEBER et al., 2016).

#### *4.2 Aspectos éticos*

O DICA-Br foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital do Coração (parecer nº 1.171.748) (ANEXO I) e por cada centro colaborador. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi assinado pelos pacientes que aceitaram participar do estudo (WEBER et al., 2016).

#### *4.3 Cálculo amostral*

O cálculo amostral levou em consideração erros do tipo I de 5%, poder de 80%, taxa de desfecho primário (evento cardiovascular) no grupo controle de 15% e diminuição do risco relativo no grupo intervenção de 30%, o que resultou num tamanho amostral de 2.468 participantes (WEBER et al., 2016). No entanto, fizeram parte do presente estudo aproximadamente 2330 participantes após exclusão de dados faltantes e *ourliers*.

#### 4.4 Recrutamento, critérios de inclusão e de exclusão

O recrutamento dos participantes foi realizado mediante parcerias com médicos/residentes, hospitais e centros de referências em tratamento da doença cardiovascular. Os mesmos foram responsáveis pela identificação dos possíveis participantes e informaram a localização e dados dos pacientes aos investigadores dos centros integrantes do estudo DICA-Br para que os pacientes fossem convidados a participar da pesquisa (WEBER et al., 2016).

**Quadro 1:** Critérios de inclusão e de exclusão para inserção no DICA-Br.

<b><u>Critérios de Inclusão</u></b>	<b><u>Critérios de Exclusão</u></b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Idade igual ou superior a 45 anos;</li><li>- Evidência atual ou nos últimos 10 anos de aterosclerose manifesta, seja ela doença arterial coronariana, doença cérebro vascular ou doença arterial periférica, devidamente confirmada por um médico.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Presença de condições neuro-cognitivas ou psiquiátricas que dificultem a coleta de dados clínicos confiáveis;</li><li>- Expectativa de vida inferior a seis meses;</li><li>- Gravidez ou lactação;</li><li>- Falência hepática com histórico de encefalopatia ou anasarca;</li><li>- Insuficiência renal com indicação de diálise;</li><li>- Insuficiência cardíaca congestiva;</li><li>- Transplante prévio de órgãos;</li><li>- Uso de cadeira de rodas;</li><li>- Quaisquer restrições para recebimento de dieta via oral.</li></ul>

Para a confirmação de doença, adotou-se os seguintes critério:

a) DAC /insuficiência coronariana (ICO), quando o paciente apresentasse um ou mais sintomas:

- DAC assintomática (história de angiografia coronariana ou angiotomografia coronariana com estenose aterosclerótica  $\geq 70\%$  do diâmetro de qualquer artéria coronária);
- DAC sintomática (história de angina: diagnóstico clínico, mesmo sem exames complementares; história de positividade a um teste de esforço);
- DAC tratada (realização prévia de angioplastia/stent/revascularização);

- Infarto (história de infarto do miocárdio ou síndrome coronariana aguda; história de anormalidade no movimento segmentar da parede cardíaca na ecocardiografia ou um defeito segmentar fixo em cintilografia).

b) Doença cérebro vascular: AVC; Ataque isquêmico transitório (AIT); Acidente vascular encefálico (AVE), quando o paciente apresentasse um ou mais dos seguintes sintomas:

- Diagnóstico clínico de AVC ou AIT;
- Evidência de AVC prévio na tomografia computadorizada ou na ressonância nuclear magnética.

c) Doença arterial periférica (DAP), quando o paciente apresentasse um ou mais dos seguintes sintomas:

- DAP assintomática (relação tornozelo/braço  $< 0,9$  de pressão arterial sistólica em qualquer perna em repouso; estudo angiográfico ou doppler demonstrando estenose  $> 70\%$  em uma artéria não cardíaca);
- DAP sintomática (claudicação intermitente);
- DAP tratada (cirurgia vascular para doença aterosclerótica);
- Amputação por causa arterial;
- Aneurisma de aorta.

#### 4.5 Variáveis coletadas

Na linha de base do DICA-Br foi realizada uma primeira consulta com o paciente, no qual foram obtidas informações quanto às características clínicas, uso de medicações, prática de atividade física, tabagismo, exames bioquímicos, antropometria e consumo alimentar. Após 15 dias da inclusão do participante no estudo, foram coletados novamente os dados relacionados ao uso de medicação e consumo alimentar. A razão desta espera foi o cumprimento de um intervalo de tempo após a alta hospitalar dos pacientes que estavam internados (WEBER et al., 2016).

Com exceção dos dados relativos ao consumo alimentar, os demais dados foram digitados em formulário eletrônico (eCRF®). Em relação às informações referentes ao consumo alimentar foi utilizado o programa computadorizado Nutri quanti®

(GALANTE, 2007). Por fim, ambos os programas permitiram a conversão dos dados em planilhas com formato compatível com versões do software Microsoft Excel® (WEBER et al., 2016).

a) Variáveis socioeconômicas

**Classe socioeconômica:** Foi utilizada a classificação da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa para definição da classe econômica do participante, onde, ele foi classificado de acordo com as seguintes classes: A1, A2, B1, B2, C1, C2, D e E, as quais levaram em consideração o grau de instrução do chefe de família e a posse em número de bens de consumo (televisão, rádio, automóvel, empregada mensalista, máquina de lavar, aparelho de DVD, geladeira, freezer e banheiro) (ABEP, 2012);

**Escolaridade:** Foi classificada de acordo com os anos de estudo nos seguintes níveis: analfabeto (nenhum ano de estudo); ensino fundamental 1 (completo ou incompleto); ensino médio (completo ou incompleto); e ensino superior (completo ou incompleto);

**Idade:** Foi considerado idosos aqueles indivíduos com 60 anos ou mais;

**Sexo:** Classificados como homem ou mulher.

**Região do Brasil:** Os participantes foram classificados de acordo com sua região de residência (Norte, Nordeste, Centro Oeste, Sul e Sudeste).

b) Variáveis comportamentais

**Tabagismo:** Fumante, ex-fumante ou nunca fumou;

**Atividade física:** Sedentário, insuficientemente ativo, ativo ou muito ativo (HASKELL et al., 2007).

**Consumo alimentar:** Avaliado por meio de 1 ou pela média de 2 R24H (quando aplicado após 15 dias da consulta inicial) para a coleta de informações sobre os alimentos, quantidades, horários, marca dos alimentos consumidos. Um álbum fotográfico para padronização de medidas caseiras e porções de alimentos foi utilizado. Nele, estavam ilustradas porções de alimentos e medidas caseiras relatadas pela população brasileira na Pesquisa de Orçamento Familiar (POF) do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2011b).

O programa computadorizado Nutri quanti® (GALANTE, 2007) o qual prioriza a utilização de tabelas de composição de alimentos brasileiras e americanas, sendo elas: Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (BRASIL, 2011); Table of Nutrient Retention (USDA, 2007); Tabela de Composição de Alimentos (PHILLIPI, 2001) e Tabela de Composição dos Alimentos (IBGE, 2011b) foi utilizada para cálculo dos macro e micronutrientes.

c) Variáveis antropométricas

**Peso:** Utilizou-se balança plataforma mecânica ou digital com precisão mínima de 100 gramas. A medida foi expressa em quilograma (kg);

**Estatura:** Utilizou-se estadiômetro acoplado a balança, estadiômetro portátil, fixo e tipo trena com precisão de 0,5 centímetros, afixados em paredes lisas e sem rodapés. A estatura foi expressa em metros (m);

**Perímetro da cintura:** Foi aferido utilizando fita métrica inelástica e flexível, de material resistente. A medida foi realizada na altura do ponto médio entre a borda inferior do arco costal e a crista ilíaca na linha axilar média (WHO, 2008).

d) Variáveis clínicas

**Uso de medicamentos:** Estatinas, anti-hipertensivos, anti-coagulantes, hipoglicemiantes e quaisquer outros medicamentos devidamente apresentando com receita médica.

**Pressão arterial:** A PAS e PAD foram avaliadas por profissionais de saúde treinados, com o paciente em posição confortável, após 5 minutos de repouso com o auxílio de um esfigmomanômetro mecânico ou digital calibrado. Foi classificado como hipertenso quando PAS  $\geq$  140 e PAD  $\geq$  90 mmHg (MALACHIAS et al., 2016) e uso de medicamentos para o controle da HAS (anti-hipertensivos);

**Exames bioquímicos clássicos de risco cardiovascular:** Triglicerídeos; colesterol total; lipoproteína de alta e baixa densidade (HDL e LDL, respectivamente); e glicemia de jejum. As amostras de sangue foram coletadas e manuseadas de acordo com

a prática de rotina de cada centro participante. Todos os participantes estavam em jejum de pelo menos 12 horas.

**Diagnóstico de doenças:** Laudo médico indicando a presença de pelo menos um desfecho cardiovascular: DAC na fase assintomática, sintomática ou tratada; DAP na fase assintomática, sintomática ou tratada; AVC, Infarto, aneurisma de aorta e amputação por causa arterial.

#### 4.6 Cálculo de índice TyG

O Índice TyG foi calculado pela seguinte fórmula:  $\text{Ln} [\text{Triglicerídeos de jejum (mg/dl)} \times \text{glicemia de jejum (mg/dl)} / 2]$  (GUERRERO-ROMERO et al., 2010; SIMENTAL-MENDÍA; RODRÍGUEZ-MORÁN; GUERRERO-ROMERO, 2008)

#### 4.7 Cálculo do IID

O cálculo do IID foi realizado pelo pesquisador Nitin Shivappa do Departamento de Epidemiologia e Bioestatística, Arnold School of Public Health, University of South Carolina, Columbia, SC 29208, USA.

Os itens listados a seguir são os passos utilizados para o cálculo do IID, conforme descrito por SHIVAPPA et al. (2014):

##### ✓ **Estratégia de revisão de literatura para construção do IID**

Para o processo de construção do IID, as bases PubMed® e Ovid® foram usadas para pesquisar os artigos publicados em inglês que preencheram os critérios de avaliação do papel dos alimentos e seus nutrientes, sobre os marcadores inflamatórios específicos: IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  e PCR. Várias variações para cada um destes termos foram utilizadas na pesquisa para diminuir a possibilidade de falta de artigos relevantes. Da mesma forma, as variações nos nomes dos componentes alimentares foram usadas para assegurar que nenhum artigo adequado deixasse de ser abordado. Para realização da busca os termos inflamatórios foram combinados usando a opção lógica booleana “ou”. Já os parâmetros alimentares foram combinados individualmente com a lista de termos inflamatórios usando a opção 'e'.

Por sua vez, a exclusão de artigos se deu por: não ter examinado uma ou mais relações entre os componentes alimentares e os marcadores inflamatórios; não ter usado o marcador inflamatório para estimular outros processos; terem utilizado uma combinação de parâmetros de alimentos como a exposição; administração intravenosa do parâmetro alimentar publicados após o ano de 2010; ter examinado exposições extremas, não fisiológicas (como a exposição crônica de álcool, abuso de álcool); ou terem utilizado um análogo do parâmetro alimentar. Sendo assim, um total de 1943 artigos foram utilizados.

Após confirmação de que as duas bases de dados produziram os mesmos resultados, uma busca no PubMed foi realizada em todos os artigos revisados por pares publicados em inglês a partir de janeiro de 2008 a dezembro de 2010 para atualizar a pontuação do processo inflamatório. Dessa forma a revisão anterior (artigos publicados em ou antes de 2007) foram então reavaliados para garantir uma lista completa de parâmetros aplicados a todo o conjunto de dados.

### **Algoritmo de pontuação**

Um dos três possíveis valores foi atribuído a cada artigo baseado no efeito do parâmetro alimentar sobre a inflamação: '1' foi atribuído se os efeitos eram pró-inflamatórios (aumentaram significativamente IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  ou PCR, ou diminuição de IL-4 ou IL-10); '-1' Se os efeitos eram anti-inflamatórios (diminuíram significativamente IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF ou a PCR, ou aumentaram IL-4 ou IL-10); e '0' se o parâmetro alimentar não produziu nenhuma mudança significativa no marcador inflamatório. Em alguns casos, num único estudo, os parâmetros alimentares mostraram ter efeitos diferenciais; ou seja, um parâmetro pode tanto diminuir e aumentar o potencial inflamatório, aumentando marcadores tanto pró e anti-inflamatórios ou aumentando um pro- (ou anti-) marcador inflamatório, enquanto diminui outro. Dessa forma, para lidar com estes resultados contraditórios o efeito médio foi computado, dando separadamente, '-1' para o artigo para obter um efeito anti-inflamatório e '1' para um efeito pró-inflamatória relatado no mesmo artigo.

### ✓ **Cálculo da pontuação bruta e global de cada parâmetro alimentar**

Os artigos foram primeiro classificados por características do estudo (Tabela 3). Usando estes valores ponderados, as frações dos efeitos pró- e anti-inflamatórios para cada um dos parâmetros alimentares foram calculados. O score (pontuação) bruto geral inflamatório para cada um dos parâmetros alimentares foi calculado: dividindo os valores pró e anti-inflamatórios pelo número total de artigos e em seguida subtraindo a fração anti-inflamatória da fração pró-inflamatória (Figura 1). Em adição, um ponto de corte de 236 (a mediana do número total de artigos de todos os parâmetros alimentares), foi escolhido para indicar uma forma otimizada e robusta para o cálculo. Todos os parâmetros alimentares com um número de artigos  $\geq 236$  foram atribuídos o valor total da pontuação. Constituintes alimentares com um número ponderado de artigos  $< 236$  foram ajustados da seguinte forma: o número de artigos de um determinado parâmetro alimentar foi dividido por 236 e em seguida, a fração foi multiplicada pela pontuação bruta do efeito inflamatório específico daquele parâmetro, o que resultou na pontuação global geral do efeito inflamatório específica do parâmetro alimentar (exemplo: para a gordura saturada:  $205/236 = 0,87$ ;  $0,87 \times 0,429 = 0,373$ ).

### ✓ **Cálculo do IID**

O cálculo do IID é baseado em dados de consumo alimentar, que são então ligados ao banco de dados mundial que fornece uma estimativa robusta de uma média e desvio padrão para cada parâmetro. Estes, então, tornam-se os multiplicadores para expressar a exposição relativa de um indivíduo para a "média global padrão" como um Z-Score. Isto é conseguido por meio da subtração do "média padrão" a partir da quantidade referida e dividindo este valor pelo seu desvio padrão (média e desvio padrão para todos os quarenta e cinco parâmetros são apresentados no Quadro 2). Para minimizar o efeito de "inclinação para a direita", esse valor é convertido para uma pontuação percentil. Para alcançar uma distribuição simétrica com valores centrados no 0 (zero) e delimitadas entre -1 (máximo anti-inflamatório) e 1 (máximo pró-inflamatória), cada percentil é dobrado e, em seguida, subtraído de '1'.

O valor do percentil para cada parâmetro alimentar é então multiplicado pela respectiva "pontuação global do efeito inflamatório específico do parâmetro alimentar" para obter a "pontuação do IID específica do parâmetro". Finalmente, todas as

"pontuações do IID específicas" são somadas para criar a "pontuação do IID global" para um indivíduo. Esse tipo de padronização do IID (percentis e scores) faz com que as diferenças das unidades de medidas dos alimentos, de acordo com cada local, sejam eliminadas, uma vez que a pontuação é a mesma independente se o parâmetro alimentar é expresso em ug ou mg.

**Tabela 3:** Pontuações de acordo com o tipo e modelo do estudo

Tipo de estudo	Modelo do estudo	Valor
Humano	Experimental	10
	Prospectivo (Coorte)	8
	Caso controle	7
	Transversal	6
Animal	Experimental	5
Cultura celular	Experimental	3

Adaptada de Shivappa et al. (2014).

Efeito	Modelo de Estudo	Número de artigos	Número ponderado de artigos	Fração
<b>Anti-inflamatório</b>	Clínico	0	0	$9 \div 205 = 0.044$
	Coorte	0	0	
	Caso controle	0	0	
	Transversal	$1 \times 6 =$	6	
	Animal	0	0	
	Celular	$1 \times 3 =$	3	
	<b>Total</b>	<b>2</b>	<b>9</b>	
<b>Pró-inflamatório</b>	Clínico	$3 \times 10 =$	30	$97 \div 205 = 0.473$
	Coorte	0	0	
	Caso controle	$1 \times 7 =$	7	
	Transversal	$4 \times 6 =$	24	
	Animal	$3 \times 5 =$	15	
	Celular	$7 \times 3 =$	21	
	<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>97</b>	
<b>Sem efeito/nulo</b>	Clínico	$3 \times 10 =$	30	
	Coorte	0	0	
	Caso controle	0	0	
	Transversal	$9 \times 6 =$	54	
	Animal	$3 \times 5 =$	15	
	Celular	0	0	
	<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>99</b>	
<b>Pontuação total</b>		<b>35</b>	<b>205</b>	
Score = $0,473 - 0,044 = 0,429$ } Passo 2				

Passo 1

**Figura 1:** Exemplo do método utilizado para obter resultados de ponderação de artigos de pesquisa; Índice Inflamatório da Dieta, Desenvolvimento e Teste de Estudo, Columbia, SC, EUA, 2011-2012. A gordura saturada teve um total de trinta e cinco artigos, o que resultou em 205 ponderadas. Na etapa 1, os artigos foram multiplicados por pesos atribuídos (ver Tabela 1 e Figura 2). Os pesos ponderados dos números de artigos anti-inflamatória e pró-inflamatória foram divididos pelo peso ponderado total. No passo 2, a fração anti-inflamatória foi subtraída da fração pró-inflamatória.

**Quadro 2:** Parâmetros alimentares incluídos no Índice Inflamatório da Dieta, as pontuações do processo inflamatório, e os valores de entrada a partir do conjunto global de dados; Desenvolvimento do Estudo do Índice Inflamatório da Dieta, Columbia, SC, EUA, 2011-2012.

Parâmetro alimentar	Número ponderado de artigos	Pontuação bruta do efeito inflamatório	Pontuação global do efeito inflamatório	Média da ingestão diária global (unidades/dia)	DP
Álcool (g)	417	-0,278	-0,278	13,98	3,72
Vitamina B12 (µg)	122	0,205	0,106	5,15	2,7
Vitamina B6 (mg)	227	-0,379	-0,365	1,47	0,74
B-Caroteno (µg)	401	-0,584	-0,584	3718	1720
Cafeína (g)	209	-0,124	-0,11	8,05	6,67
Carboidrato (g)	211	0,109	0,097	272,2	40
Colesterol (mg)	75	0,347	0,11	279,4	51,2
Energia (kcal)	245	0,18	0,18	2056	338
Eugenol (mg)	38	-0,868	-0,14	0,01	0,08
Gordura total (g)	443	0,298	0,298	71,4	19,4
Fibra (g)	261	-0,663	-0,663	18,8	4,9
Ácido fólico (µg)	217	-0,207	-0,19	273	70,7
Alho (g)	277	-0,412	-0,412	4,35	2,9
Gengibre (g)	182	-0,588	-0,453	59	63,2
Fe (mg)	619	0,032	0,032	13,35	3,17
Mg (mg)	351	-0,484	-0,484	310,1	139,4
Ácidos graxos monoinsaturados (g)	106	-0,019	-0,009	27	6,1
Niacina (mg)	58	-1	-0,246	25,9	11,77
Ácidos graxos ômega 3 (g)	2588	-0,436	-0,436	1,06	1,06
Ácidos graxos ômega 6 (g)	924	-0,159	-0,159	10,8	7,5
Cebola (g)	145	-0,49	-0,301	35,9	18,4
Proteína (g)	102	0,049	0,021	79,4	13,9
Ácidos graxos poliinsaturados (g)	4002	-0,337	-0,337	13,88	3,76
Riboflavina (mg)	22	-0,727	-0,068	1,7	0,79
Açafrão (g)	33	-1	-0,14	0,37	1,78
Gordura saturada (g)	205	0,429	0,373	28,6	8
Se (µg)	327	-0,191	-0,191	67	25,1
Tiamina (mg)	65	-0,354	-0,098	1,7	0,66

Gordura <i>trans</i> (g)	125	0,432	0,229	3,15	3,75
Curcuma (mg)	814	-0,785	-0,785	533,6	754,3
Vitamina A (RE)	663	-0,401	-0,401	983,9	518,6
Vitamina C (mg)	733	-0,424	-0,434	118,2	43,46
Vitamina D (µg)	996	-0,466	-0,466	6,26	2,21
Vitamina E (mg)	1495	-0,419	-0,419	8,73	1,49
Zn (mg)	1036	-0,313	-0,313	9,84	2,19
<b>Parâmetro alimentar</b>	<b>Número ponderado de artigos</b>	<b>Pontuação bruta do efeito inflamatório</b>	<b>Pontuação global do efeito inflamatório</b>	<b>Média da ingestão diária global (unidades/dia)</b>	<b>DP</b>
Chá verde/preto (g)	735	-0,536	-0,536	1,69	1,53
Flavano-3-ol (mg)	521	-0,415	-0,415	95,8	85,9
Flavonas (mg)	318	-0,616	-0,616	1,55	0,07
Flavonóis (mg)	887	-0,467	-0,467	17,7	6,79
Flavonóides (mg)	65	-0,908	-0,25	11,7	3,82
Antocianidinas (mg)	69	-0,449	-0,131	18,05	21,14
Isoflavonas (mg)	484	-0,593	-0,593	1,2	0,2
Pimenta (g)	78	-0,397	-0,131	10	7,07
Tomilho/orégano (mg)	24	-1	-0,102	0,33	0,99
Alecrim (mg)	9	-0,333	-0,013	1	15

RE, equivalentes de retinol.

## 5. REFERÊNCIAS

- ABBASI, F.; REAVEN, G. M. Comparison of two methods using plasma triglyceride concentration as a surrogate estimate of insulin action in nondiabetic subjects: triglycerides  $\times$  glucose versus triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol. **Metabolism**, v. 60, n. 12, p. 1673–1676, dez. 2011.
- ABEP. **Cr terios de Classifica o Econ mica do Brasil**. Dispon vel em: <<http://www.abep.org/>>.
- BASTARD, J.-P. et al. Evaluation of two new surrogate indices including parameters not using insulin to assess insulin sensitivity/resistance in non-diabetic postmenopausal women: A MONET group study. **Diabetes & Metabolism**, v. 38, n. 3, p. 258–263, jun. 2012.
- BHATIA, S. K. Coronary Artery Disease. In: **Biomaterials for Clinical Applications**. New York, NY: Springer New York, 2010. p. 23–49.
- BOD N, S. et al. Dietary inflammatory index and risk of first myocardial infarction; a prospective population-based study. **Nutrition Journal**, v. 16, n. 1, p. 21, 4 dez. 2017.
- BONDONNO, N. P. et al. Dietary inflammatory index in relation to sub-clinical atherosclerosis and atherosclerotic vascular disease mortality in older women. **British Journal of Nutrition**, v. 117, n. 11, p. 1577–1586, 2017.
- BRASIL. **TACO - Tabela Brasileira de Composi o de Alimentos**. Dispon vel em: <[http://www.cfn.org.br/wp-content/uploads/2017/03/taco\\_4\\_edicao\\_ampliada\\_e\\_revisada.pdf](http://www.cfn.org.br/wp-content/uploads/2017/03/taco_4_edicao_ampliada_e_revisada.pdf)>.
- CANELLA, D. S. et al. Ultra-Processed Food Products and Obesity in Brazilian Households (2008–2009). **PLoS ONE**, v. 9, n. 3, p. e92752, 25 mar. 2014.
- CAVICCHIA, P. P. et al. A New Dietary Inflammatory Index Predicts Interval Changes in Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein. **Journal of Nutrition**, v. 139, n. 12, p. 2365–2372, 2009.
- DENG, F. E. et al. Association between diet-related inflammation, all-cause, all-cancer, and cardiovascular disease mortality, with special focus on prediabetics: findings from NHANES III. **European Journal of Nutrition**, v. 56, n. 3, p. 1085–1093, 29 abr. 2017.
- FREEMAN, A. M.; PENNING, N. **Insulin Resistance**. [s.l: s.n.].
- GALANTE, A. P. **Desenvolvimento e valida o de um m todo computadorizado para avalia o do consumo alimentar, preenchido por indiv duos adultos**

**utilizando a Web.** [s.l: s.n.].

GARCIA-ARELLANO, A. et al. Dietary inflammatory index and incidence of cardiovascular disease in the PREDIMED study. **Nutrients**, v. 7, n. 6, p. 4124–4138, 29 maio 2015.

GELONEZE, B.; TAMBASCIA, M. A. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência insulínica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 208–215, abr. 2006.

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.

HASKELL, W. L. et al. Physical Activity and Public Health. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 39, n. 8, p. 1423–1434, ago. 2007.

HODGE, A. M. et al. Dietary inflammatory index or Mediterranean diet score as risk factors for total and cardiovascular mortality. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 28, n. 5, p. 461–469, maio 2018.

IBGE. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - Pesquisa de Orçamentos Familiares: 2008-2009. Análise do Consumo Alimentar Pessoal no Brasil.** [s.l: s.n.].

IBGE. **Tabela de Composição Nutricional dos Alimentos Consumidos no Brasil.** Disponível em: <<https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv50002.pdf>>.

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.

ISLAM, S. M. S. et al. Non Communicable Diseases (NCDs) in developing countries: A symposium report. **Globalization and Health**, v. 10, n. 1, 2014.

JANGHORBANI, M.; ALMASI, S. Z.; AMINI, M. The product of triglycerides and glucose in comparison with fasting plasma glucose did not improve diabetes prediction. **Acta Diabetologica**, v. 52, n. 4, p. 781–788, 2015.

KIM, B. et al. The cut-off values of surrogate measures for insulin resistance in the Korean population according to the Korean Genome and Epidemiology Study (KOGES). **PLOS ONE**, v. 13, n. 11, p. e0206994, 12 nov. 2018.

KIM, M. K. et al. Relationship between the triglyceride glucose index and coronary artery calcification in Korean adults. **Cardiovascular Diabetology**, v. 16, n. 1, p. 108,

23 dez. 2017.

LAMBRINOUDAKI, I. et al. The TyG Index as a Marker of Subclinical Atherosclerosis and Arterial Stiffness in Lean and Overweight Postmenopausal Women. **Heart, Lung and Circulation**, v. 27, n. 6, p. 716–724, jun. 2018.

LEE, D. Y. et al. Predictive value of triglyceride glucose index for the risk of incident diabetes: A 4-year retrospective longitudinal study. **PLoS ONE**, v. 11, n. 9, p. 1–14, 2016a.

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, p. 155, 2016b.

LEE, S. B. et al. Association between triglyceride glucose index and arterial stiffness in Korean adults. **Cardiovascular Diabetology**, v. 17, n. 1, p. 41, 21 dez. 2018.

LEE, S. H. et al. Predicting the development of diabetes using the product of triglycerides and glucose: The chungju metabolic disease cohort (CMC) study. **PLoS ONE**, v. 9, n. 2, 2014.

LOUZADA, M. L. DA C. et al. Ultra-processed foods and the nutritional dietary profile in Brazil. **Revista de Saúde Pública**, v. 49, 2015.

LOW, S. et al. The role of triglyceride glucose index in development of Type 2 diabetes mellitus. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 143, p. 43–49, 2018.

MAZIDI, M. et al. Dietary inflammatory index and cardiometabolic risk in US adults. **Atherosclerosis**, v. 276, p. 23–27, set. 2018.

NAVARRO-GONZÁLEZ, D. et al. TyG Index Change Is More Determinant for Forecasting Type 2 Diabetes Onset Than Weight Gain. **Medicine**, v. 95, n. 19, p. e3646, 2016a.

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, 2016b.

NEUFCOURT, L. et al. Prospective Association Between the Dietary Inflammatory Index and Cardiovascular Diseases in the SUPplémentation en VItamines et Minéraux AntioXydants (SU.VI.MAX) Cohort. **Journal of the American Heart Association**, v. 5, n. 3, 9 mar. 2016.

NIKNAZ, L. et al. The association between dietary inflammatory index and metabolic

syndrome components in Iranian adults. **Primary Care Diabetes**, v. 12, n. 5, p. 467–472, out. 2018.

O'NEIL, A. et al. Pro-inflammatory dietary intake as a risk factor for CVD in men: a 5-year longitudinal study. **British Journal of Nutrition**, v. 114, n. 12, p. 2074–2082, 9 dez. 2015.

PHILLIPS, C. M. et al. Dietary inflammatory index and mental health: A cross-sectional analysis of the relationship with depressive symptoms, anxiety and well-being in adults. **Clinical Nutrition**, v. 37, n. 5, p. 1485–1491, out. 2018.

RAMALLAL, R. et al. Dietary Inflammatory Index and Incidence of Cardiovascular Disease in the SUN Cohort. **PLOS ONE**, v. 10, n. 9, p. e0135221, 4 set. 2015.

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

SÁNCHEZ-ÍÑIGO, L. et al. Risk of incident ischemic stroke according to the metabolic health and obesity states in the Vascular-Metabolic CUN cohort. **International Journal of Stroke**, v. 12, n. 2, p. 187–191, 2017.

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.

SHIVAPPA, N. et al. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. **Public Health Nutrition**, v. 17, n. 08, p. 1689–1696, 14 ago. 2014.

SHIVAPPA, N. et al. Association between inflammatory potential of diet and mortality in the Iowa Women's Health study. **European journal of nutrition**, v. 55, n. 4, p. 1491–502, jun. 2016.

SHIVAPPA, N. et al. Inflammatory potential of diet and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in National Health and Nutrition Examination Survey III Study. **European Journal of Nutrition**, v. 56, n. 2, p. 683–692, 7 mar. 2017a.

SHIVAPPA, N. et al. Dietary Inflammatory Index and Colorectal Cancer Risk—A Meta-Analysis. **Nutrients**, v. 9, n. 9, p. 1043, 20 set. 2017b.

SHIVAPPA, N. et al. Dietary inflammatory index and cardiovascular risk and

mortality—a meta-analysis. **Nutrients**, v. 10, n. 2, p. 1–15, 2018a.

SHIVAPPA, N. et al. Dietary inflammatory index and acute myocardial infarction in a large Italian case–control study. **European Journal of Public Health**, v. 28, n. 1, p. 161–166, 1 fev. 2018b.

SHIVAPPA, N. et al. Association between dietary inflammatory index, and cause-specific mortality in the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. **European Journal of Public Health**, v. 28, n. 1, p. 167–172, 1 fev. 2018c.

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.

TOHIDI, M. et al. Fasting plasma glucose is a stronger predictor of diabetes than triglyceride–glucose index, triglycerides/high-density lipoprotein cholesterol, and homeostasis model assessment of insulin resistance: Tehran Lipid and Glucose Study. **Acta Diabetologica**, v. 55, n. 10, p. 1067–1074, 2018.

USDA. **USDA Table of Nutrient Retention Factors**. Disponível em: <<https://www.ars.usda.gov/ARSEUserFiles/80400525/Data/retn/retn06.pdf>>.

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. 8–10, 2011.

VEGA, G. L. et al. Triglyceride–to–High-Density-Lipoprotein-Cholesterol Ratio Is an Index of Heart Disease Mortality and of Incidence of Type 2 Diabetes Mellitus in Men. **Journal of Investigative Medicine**, v. 62, n. 2, p. 345–349, 2014.

VISSERS, L. E. T. et al. The relationship between the dietary inflammatory index and risk of total cardiovascular disease, ischemic heart disease and cerebrovascular disease: Findings from an Australian population-based prospective cohort study of women. **Atherosclerosis**, v. 253, p. 164–170, out. 2016.

WANG, X.-Y. et al. High dietary inflammatory index scores are associated with an elevated risk of hepatocellular carcinoma in a case–control study. **Food & Function**, v. 9, n. 11, p. 5832–5842, 2018.

WEBER, B. et al. The Brazilian Cardioprotective Nutritional Program to reduce events and risk factors in secondary prevention for cardiovascular disease: study protocol (The BALANCE Program Trial). **American Heart Journal**, v. 171, n. 1, p. 73–81.e2, 2016.

WHO. Global Atlas on Cardiovascular disease prevention and control. **Published by the World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation the World Heart Federation and the World Stroke Organization**, p. 155, 2011.

WHO. **Waist Circumference and Waist–Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation**. Disponível em:

<[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44583/9789241501491\\_eng.pdf?ua=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44583/9789241501491_eng.pdf?ua=1)>.

WHO. **Cardiovascular diseases (CVDs)**. Disponível em: <[http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))>.

WHO. **Noncommunicable diseases**.

WIRTH, M. D. et al. Association between previously diagnosed circulatory conditions and a dietary inflammatory index. **Nutrition Research**, v. 36, n. 3, p. 227–233, mar. 2016.

WIRTH, M. D. et al. The Dietary Inflammatory Index, shift work, and depression: Results from NHANES. **Health Psychology**, v. 36, n. 8, p. 760–769, ago. 2017.

YE, J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. **Frontiers of Medicine**, v. 7, n. 1, p. 14–24, 9 mar. 2013.

YIP, C. S. C.; LAM, W.; FIELDING, R. A summary of meat intakes and health burdens. **European journal of clinical nutrition**, v. 72, n. 1, p. 18–29, jan. 2018.

ZHANG, D. et al. Evidence of Dietary Improvement and Preventable Costs of Cardiovascular Disease. **American Journal of Cardiology**, v. 120, n. 9, p. 1681–1688, nov. 2017a.

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, p. 30, 2017b.

## 6. RESULTADOS

### 6.1 Artigo de Revisão

Submetido à *Diabetes Research and Clinical Practice* (Qualis A2)

**TyG index is a predictor of type 2 diabetes mellitus development in adults: A systematic review and meta-analysis of prospective studies**

Alessandra da Silva<sup>1</sup>; Ana Paula Silva Caldas<sup>1</sup>; Daniela Mayumi Usuda Prado Rocha<sup>1</sup>; Josefina Bressan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Nutrition and Health, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Minas Gerais, Brazil

**Corresponding author:** BRESSAN J. Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa, Avenida PH Rolfs s/n, 36570-900, Viçosa – MG, Brazil. E-mail: jbrm@ufv.br

## ABSTRACT

**Objective:** To investigate the TyG index as a tool for T2DM risk prediction, in adults.

**Methods:** PubMed, Cochrane, SCOPUS and Lilacs were searched to identify studies that evaluated the use of TyG index for T2DM prediction. The Hazard ratios (HRs) with 95% confidence intervals (CIs) were used to estimate the role of TyG in T2DM risk in a meta-analysis using a random-effects model.

**Results:** Six studies were included in the meta-analysis. In the first analysis, two studies showed that higher values of TyG index have a positive association with T2DM (HR = 1.82, 95% CI, 1.29-2.56;  $I^2 = 95\%$ ;  $p < 0.0001$ ). In addition, when the meta-analysis was conducted according to the quartiles of TyG, the quartile 2 (Q2) (HR = 1.48, 95% CI, 1.01-2.18), Q3 (HR = 3.16, 95% CI, 2.23-4.49), and Q4 (HR = 5.42, 95% CI, 3.81-7.70) showed a positive association with T2DM risk, that increases by increasing TyG index, with low heterogeneity ( $I^2 = 0.00\%$ ;  $p > 0.1$ , for all analysis) and no significant publication bias by visual observation of funnel plot. **Conclusions:** TyG index has a positive association with T2DM risk and may become a fundamental tool in the control and prevention of T2DM.

**Keywords:** insulin resistance; non-communicable chronic disease; screening; triglyceride-glucose index; type 2 diabetes mellitus.

## 1. INTRODUCTION

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is one of the non-communicable chronic diseases with a high incidence leading the morbidity and mortality in the world. The projections indicate an increase in the number of diabetics in the year 2045, corresponding to 963 million people [1]. Due to the socioeconomic impacts attributed to T2DM, with serious consequences for the subjects, families, communities, and overloading health systems, developing measures to prevent and control is one of the main challenges of the 21st century [2,3].

The insulin resistance (IR), a condition in which cells have reduced insulin responsiveness, is the genesis of the metabolic alterations that lead to the development of T2DM, cardiovascular diseases, metabolic syndrome, hepatic steatosis, Alzheimer's disease and pulmonary dysfunction [4,5]. Thus, the early diagnosis of IR is fundamental, since it allows the implementation of therapeutic strategies to prevent health complications that compromise the quality of life of the patients [6]. Given the IR role as a risk factor for T2DM, efforts have been directed to understand the mechanisms of its metabolic alterations and early identification of subjects with this condition [4]. However, current IR assessment methods are expensive and poorly applicable to clinical practice [7,8].

In this sense, the triglyceride-glucose index (TyG index) was developed in 2008 as a tool to identify IR in apparently healthy subjects. The TyG index highlight as a low-cost tool because it uses accessible and routine markers in clinical practice. In addition, it has been considered a sensitive and specific tool compared to the *euglycemic-hyperinsulinemic clamp* (the gold standard method to diagnose IR). The use of the latter is impracticable in clinical practice because it is an expensive method, which requires time, trained professionals, insulin evaluation among others [7].

According, longitudinal studies have recently shown that the TyG index is associated with the risk of T2DM development [9–17], and for this reason, we proposed a meta-analysis to clarify such findings. In this sense, the present review evaluated the TyG index as a tool for T2DM prediction. For this, prospective studies that evaluated the TyG index on prediction in the T2DM were searched.

## **2. METHODOLOGY**

### **2.1 Protocol and Registration**

We followed the Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) protocol [18] for conducting and reporting of the present meta-analysis. The review has been registered at the PROSPERO ([www.crd.york.ac.uk/prospero/](http://www.crd.york.ac.uk/prospero/)): registration number CRD42018114496.

### **2.2 Eligibility Criteria**

Prospective studies (cohort or longitudinal) evaluating the TyG index in the T2DM prediction in adults ( $\geq 18$  years) were required. Studies with children and adolescents were excluded due to metabolic differences. Case-control, clinical trials, cross-sectional studies, case/series reports, comments, reviews, letters, unpublished articles and expert opinions were not considered. The T2DM incidence was the outcome evaluated according to hazard ratios (HR) values.

### **2.3 Search Strategy**

Two investigators (AS and APSC) performed independently the search of original prospective studies that evaluate the predictive capacity of the TyG index in the T2DM incidence in adults. The following electronic bibliographic databases were used: PubMed/MEDLINE (PubMed, [www.pubmed.com](http://www.pubmed.com)), Cochrane ([www.cochrane.org](http://www.cochrane.org)), Scopus ([www.scopus.com](http://www.scopus.com)) and Lilacs ([www.lilacs.bvsalud.org](http://www.lilacs.bvsalud.org)). The search terms used

were “TyG index” OR “Triglyceride-glucose index”. The search strategy was not restricted by date, neither language. The literature search was conducted in November 28, 2018. Also, we perform the reverse search, including relevant articles cited in the manuscripts selected. Duplicates manuscripts were identified manually.

#### **2.4 Study Selection and Data Extraction**

The selection of the studies was performed according to the analysis of titles, abstracts, and full texts by two authors (AS and APSC) independently and the divergent decisions were settled by consensus. When the article was not available, an e-mail was sent to the author requesting the article to be sent.

For the meta-analysis, we included only those that used hazard ratio to evaluate the risk for T2DM development. In general, the hazard ratio is a preferred measure of effect in data meta-analysis, because it does not take into account only whether the outcome occurred or not, but also the time point at which the event occurred, throughout the course of the study [19].

From the eligible studies, two review authors (AS and APSC) independently extracted relevant information and the divergent decisions were settled by consensus: (i) name of the first author, year of publication; (ii) country of origin, study name; (iii) years or mean or median of years of follow-up period; (iv) participants characteristics at baseline (sample size, age, and body mass index - BMI); (v) number and percent of T2DM incidence; (vi) variables used in adjustment models; (vii) TyG index value associated with the T2DM incidence; (viii) multivariate RR or OR or HR with 95% CI values.

## **2.5 Statistical Analysis**

We extracted reported risk measure - hazard ratio (HR) - and 95% confidence interval (95% CI) for T2DM from multivariate-adjusted outcome data. The HR was log-transformed and we calculated the standard error (95% CI) for each study. Then, we calculated the risk effect for T2DM, according to TyG index cut-off values of each study. However, most of the studies presented adjusted HRs according to categories or quartiles of TyG index. Then, we also analyzed the risk of T2DM for each TyG index quartile (Q2, Q3, and Q4) reported.

The statistical analyses were performed using the software Review Manager® software, version 5.3. The inverse variance method and random effects model were used for all meta-analyses. We assessed heterogeneity by Q-test and  $I^2$  statistic. For the Cochran Q test, if  $p$  value was below 0.1, the analysis was considered significantly heterogeneous; and for the  $I^2$ , heterogeneity was classified in low, moderate and high according to the following cut-off values of 25%, 50% and 75% [20,21].

Potential publication bias was evaluated by visual inspection of a funnel plot, with  $p > 0.05$  implying no significant publication bias.

## **3. RESULTS**

### **3.1 Literature search**

We identified 176 studies after searched in all four databases. A total of 83 duplicates were removed resulting in 93 articles. Based on the titles and abstracts, 82 studies were excluded. The main cause for exclusion was the no prospective design from studies. Therefore, 11 studies were assessed for eligibility through full-text reading. From these, 9 studies met all the inclusion criteria for the systematic review. Finally, 3 studies not met the criteria for the meta-analysis, resulting in 6 studies.

### 3.2 Study characteristics

A total of nine prospective studies composed the systematic review, which seven studies were from Asian and two were from Caucasian populations. The size of the studies ranged from 1,488 to 7,643, and altogether 41,378 subjects of both genders were studied. The total T2DM incidence was 8.4 %, and the minimum mean of follow-up was 1.4 years. In addition, the TyG index value of at least 8.21 was associated with an increased risk of T2DM in adults (**Table 1**).

Three studies not entered in the meta-analysis. The reason for exclusion was that one study showed the data in relative risk [9], one study in odds ratio [10] measure and one study used the TyG index for metabolic status classification [12]. Below, we make a descriptive analysis of the three studies.

In South Korean, S. H. Lee et al. (2014) observed higher T2DM risk in the quartile 2 (RR 2.28, 95% CI 1.50-3.47), in the quartile 3 (RR 2.02, 95% CI 1.31-3.10) and in the quartile 4 (RR 4.09, CI 2.70-6.20) of TyG index compared to the quartile 1 in multivariate-adjusted model [9].

In Iranians with a family history (first-degree relatives) of T2DM, Janghorbani et al (2015) showed that the T2DM prevalence in the quartile 3 (OR 2.21, 95% CI 1.19-4.11) and in the quartile 4 (OR 3.36 95% CI 1.83-6.19) of TyG index was higher compared to the quartile 1 in multivariate-adjusted model [10].

On the other hand, Navarro-González et al. (2016a) identified an association between the metabolic state (according to TyG index value) with the T2DM incidence in Caucasians. In those classified with metabolically unhealthy state had higher TyG index values. The T2DM incidence was higher in those metabolically unhealthy non obese subjects (HR: 3.04, 95% CI 1.69-5.47) and in the metabolically unhealthy obese

subjects (HR: 4.04, 95% CI 2.14-7.63) compared to the metabolically healthy non obese subjects in multivariate-adjusted model [12].

### 3.3 T2DM risk and TyG index

Therefore, for the meta-analysis on the association between TyG index and T2DM risk, six studies were eligible [11,13–17] (**Figure 1**). Two studies established that higher TyG index could predict T2DM in Korean and Tehran populations [16,17]. The total sample included in the meta-analysis of the effect of TyG index on T2DM risk was 12,062 participants, and indicated that TyG index had a significantly positive association with T2DM risk (HR = 1.82, 95% CI, 1.29-2.56) (**Figure 2**). However, results for the heterogeneity analysis showed high evidence of heterogeneity ( $I^2 = 95\%$ ;  $p < 0.0001$ ) among the studies, and significant publication bias by visual observation of funnel plot, therefore caution is required when interpreting these data.

### 3.4 T2DM risk according to TyG index quartiles

Four studies reported the HRs for T2DM according to categories of quartiles of TyG index [11,13–15]. Individually, the studies have shown that TyG index from Q3 and Q4, but not Q2, was associated with higher risk of T2DM development[11,13–15]. Nevertheless, when taking to account all the results in a meta-analysis we observed a positive association between T2DM incidence with quartile 2 of TyG index (HR = 1.48, 95% CI, 1.01-2.18), quartile 3 of TyG index (HR = 3.16, 95% CI, 2.23-4.49) and with quartile 4 of TyG index (HR = 5.42, 95% CI, 3.81-7.70). No heterogeneity was found between the studies ( $I^2 = 0.00\%$ ;  $p > 0.1$ , for all analysis), also visual inspection of the funnel plot did not reveal significant publication bias (**Figures 3-5**). Therefore, we verified that the T2DM incidence is associated with TyG index values, and T2DM risk increased significantly with the TyG index increase.

#### 4. DISCUSSION

For knowledge, the present review is the first in the literature to evaluate the TyG index as a predictor of T2DM development. This systematic review identified 9 relevant prospective studies in Asian and Caucasian populations, which showed an association between the TyG index and the T2DM incidence. Also, we performed a meta-analysis with the studies that used HR as association measure, and after we evaluated the studies that reported the data in quartiles of TyG index.

In the meta-analysis, a positive association was found between TyG index and T2DM incidence, however, with high evidence of heterogeneity and significant publication bias [16,17]. On the other hand, when evaluated the studies that reported the data in quartile, each TyG index quartile [11,13–15] had a positive association with the T2DM incidence, without evidence of heterogeneity and publication bias. According, our data showed that the TyG index predicts the T2DM incidence and that the healthy subjects but classified with TyG index higher than 8.21, in the future they will be higher risk of T2DM development.

The impaired fasting glucose state characterized by altered fasting plasma glucose (110 mg/dl to 125 mg/dl) and 2-h plasma glucose ( $\geq 140$  mg/dl) indicates that strategies should be taken to prevent T2DM [24]. Yet, studies showed that individuals with normal fasting glucose could development T2DM in the future [14,15]. On the other hand, the triglycerides are related to IR, given that intramuscular lipids accumulation - one of the main storage sites of triglycerides - inhibits translocation of the glucose transporter type 4 (GLUT-4) to the cell membrane, reducing the uptake of glucose by skeletal muscle [25,26]. Together, the fasting glucose and triglycerides seems to be a useful measure for to predict T2DM development because the link with the IR state. As showed in this review, the TyG index is associated with the T2DM risk

development. The metabolic hypothesis to explain the capacity of the TyG index for to predict T2DM is that the TyG index is capable of evaluating of IR with higher accuracy, since to estimate it, are used markers related to the cause and consequence of glycemic homeostasis alteration. Thus, the TyG index reflected mainly the IR in the skeletal muscle [25]. Considering that IR precedes T2DM, possibly around 1 to 2 decades before the T2DM diagnosis, the early identification of this condition is fundamental for the planning of health actions towards T2DM prevention [3,27,28].

In addition, studies has been showed that the TyG index to predict the others non-communicable chronic disease occurrence, such as, hypertension [29,30] and cardiovascular diseases [29,31]. Currently, besides the fasting glucose, the abdominal or total fat are measures used for screening the NCD since that the overweight and obesity status are easy to evaluate and its associated with metabolic abnormalities. However, studies show that the distribution of body fat differs among ethnicities, reducing the reliability of the BMI or waist circumference, for example. Asians are susceptible to abdominal fat accumulation compared to Caucasians [32–34]. In fact, the cutoff point for BMI and waist circumference in Asians population is different from the adopted for Caucasians [35,36].

Regarding the genesis of T2DM, it may be due to genetic, clinical and lifestyle characteristics. The diet consists of an important modifiable risk factor, since excessive consumption of simple carbohydrates and fats are associated with a higher incidence of hyperglycemia and dyslipidemias, affecting both components of the TyG index [37]. However, only one of the evaluated studies had food consumption (calories) as an adjustment variable in the analysis of TyG index as a T2DM predictor. Besides, the most of the reviewed studies showed that the TyG index is associated with the T2DM

incidence regardless other risk factor, such as family history of diabetes, overweight or obesity, hyperglycemia, and hyperlipidemia.

The TyG index highlight mainly as a screening tool for IR evaluation and potentially for T2DM screening, since it uses simple and low-cost markers often used in clinical practice [7,8]. The *euglycemic-hyperinsulinemic clamp*, although it is the standard gold method for IR evaluation, is little used in clinical practice because of its high cost. Oral glucose tolerance test and the HOMA-IR index also present limitations related to the discomfort for its execution/cost for application and establishment of cut-off points valid for different ethnicities. In contrast, several studies with different populations around the world as showed in this review highlighted the TyG index as a useful tool for the IR assessment [38,39].

Our review presents limitations, for example, we found the statistical heterogeneity in the first analysis that may be caused by clinical (study population has hypertension and cardiovascular cases, another has participants with family history of diabetes) and methodological (two studies had proposed comparing tools that best predict the incidence of T2DM) differences between studies. Also, other unknown study characteristics could affect the heterogeneity.

## **5. CONCLUSION**

Prospective studies reviewed in this article, demonstrate a relationship between the TyG index increase and the T2DM incidence in adults, regardless of socio-demographic and metabolic risk factors. Therefore, the higher TyG index values were associated with the highest number of T2DM incidence.

TyG index highlights a low-cost and easy-access alternative, applicable on a large scale on low-and-middle-income countries for IR identification, and potentially

for T2DM prediction. Thus, the TyG index may become a fundamental tool in the control and prevention of T2DM.

## **6. CONFLICT OF INTEREST**

None.

## **7. CONTRIBUTION OF THE AUTHORS**

Conception and design of the study was realized by Silva A. and Caldas, A.P.S. Critical revisions, collection and analysis of data of the manuscript were realized by Silva A., Caldas, A.P.S., Rocha, D.M.U.P. and Bressan J.

## **8. ACKNOWLEDGMENTS**

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001. J Bressan is research productivity fellows of CNPq (Ministry of Science and Technology, Brazil).

## **9. REFERENCES**

- [1] Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;138:271–81. doi:10.1016/j.diabres.2018.02.023.
- [2] Bommer C, Heesemann E, Sagalova V, Manne-Goehler J, Atun R, Bärnighausen T, et al. The global economic burden of diabetes in adults aged 20–79 years: a cost-of-illness study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:423–30. doi:10.1016/S2213-8587(17)30097-9.
- [3] IDF. IDF DIABETES ATLAS Eighth edition 2017. <https://WwwIdfOrg/e-Library/Epidemiology-Research/Diabetes-Atlas/134-Idf-Diabetes-Atlas-8th-EditionHtml> 2017:https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research.

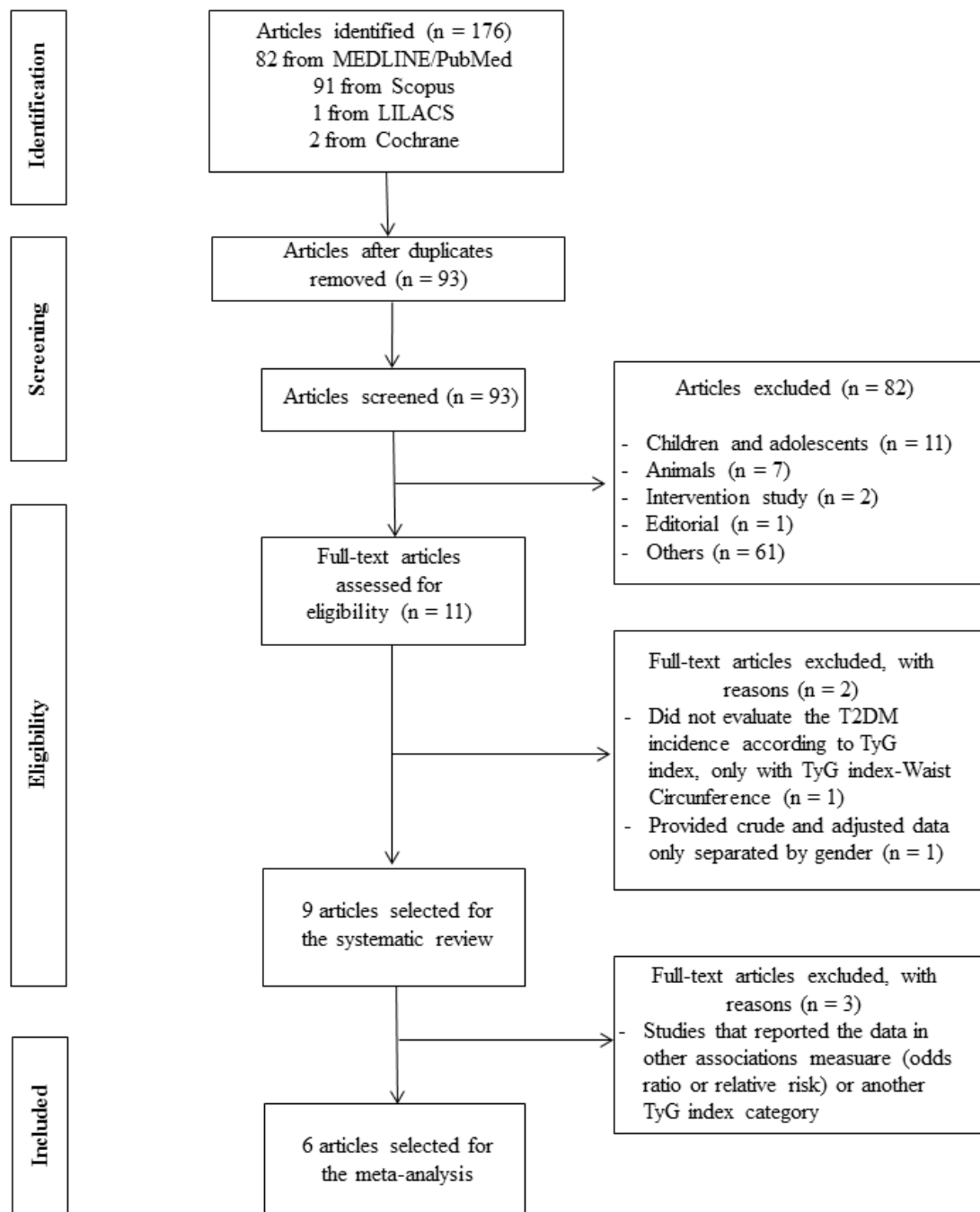
- [4] Onyango AN. Cellular Stresses and Stress Responses in the Pathogenesis of Insulin Resistance. *Oxid Med Cell Longev* 2018;2018:1–27. doi:10.1155/2018/4321714.
- [5] Shanik MH, Xu Y, Skrha J, Dankner R, Zick Y, Roth J. Insulin Resistance and Hyperinsulinemia: Is hyperinsulinemia the cart or the horse? *Diabetes Care* 2008;31:S262–8. doi:10.2337/dc08-s264.
- [6] Freeman AM, Pennings N. *Insulin Resistance*. 2018.
- [7] Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The Product of Fasting Glucose and Triglycerides As Surrogate for Identifying Insulin Resistance in Apparently Healthy Subjects. *Metab Syndr Relat Disord* 2008;6:299–304. doi:10.1089/met.2008.0034.
- [8] Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González SO, et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3347–51. doi:10.1210/jc.2010-0288.
- [9] Lee SH, Kwon HS, Park YM, Ha HS, Jeong SH, Yang HK, et al. Predicting the development of diabetes using the product of triglycerides and glucose: The chungju metabolic disease cohort (CMC) study. *PLoS One* 2014;9. doi:10.1371/journal.pone.0090430.
- [10] Janghorbani M, Almasi SZ, Amini M. The product of triglycerides and glucose in comparison with fasting plasma glucose did not improve diabetes prediction. *Acta Diabetol* 2015;52:781–8. doi:10.1007/s00592-014-0709-5.
- [11] Lee DY, Lee ES, Kim JH, Park SE, Park CY, Oh KW, et al. Predictive value of triglyceride glucose index for the risk of incident diabetes: A 4-year retrospective

- longitudinal study. *PLoS One* 2016;11:1–14. doi:10.1371/journal.pone.0163465.
- [12] Navarro-González D, Sánchez-Íñigo L, Fernández-Montero A, Pastrana-Delgado J, Martínez JA. TyG Index Change Is More Determinant for Forecasting Type 2 Diabetes Onset Than Weight Gain. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3646. doi:10.1097/MD.00000000000003646.
- [13] Navarro-González D, Sánchez-Íñigo L, Pastrana-Delgado J, Fernández-Montero A, Martínez JA. 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. *Prev Med (Baltim)* 2016;86:99–105. doi:10.1016/j.ypmed.2016.01.022.
- [14] Zhang M, Wang B, Liu Y, Sun X, Luo X, Wang C, 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. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16:30. doi:10.1186/s12933-017-0514-x.
- [15] Low S, Khoo KCJ, Irwan B, Sum CF, Subramaniam T, Lim SC, et al. The role of triglyceride glucose index in development of Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;143:43–9. doi:10.1016/j.diabres.2018.06.006.
- [16] Kim B, Choi HY, Kim W, Ahn C, Lee J, Kim JG, et al. The cut-off values of surrogate measures for insulin resistance in the Korean population according to the Korean Genome and Epidemiology Study (KOGES). *PLoS One* 2018;13:e0206994. doi:10.1371/journal.pone.0206994.
- [17] Tohidi M, Baghbani-Oskouei A, Ahanchi NS, Azizi F, Hadaegh F. Fasting plasma glucose is a stronger predictor of diabetes than triglyceride–glucose index, triglycerides/high-density lipoprotein cholesterol, and homeostasis model assessment of insulin resistance: Tehran Lipid and Glucose Study. *Acta Diabetol*

- 2018;55:1067–74. doi:10.1007/s00592-018-1195-y.
- [18] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement (Chinese edition). *J Chinese Integr Med* 2009;7:889–96. doi:10.3736/jcim20090918.
- [19] BRASIL. Methodological guideline: how to conduct a systematic review and meta-analysis of observational comparative studies of risk factors and prognosis 2014:132.  
[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_fatores\\_risco\\_prognostico.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_fatores_risco_prognostico.pdf).
- [20] Higgins JPT. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557–60. doi:10.1136/bmj.327.7414.557.
- [21] Higgins JPT, Green S, (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. 2011. doi:10.1088/0004-637X/699/2/L76.
- [22] Lee S-H, Yang HK, Ha H-S, Lee J-H, Kwon H-S, Park Y-M, et al. Changes in Metabolic Health Status Over Time and Risk of Developing Type 2 Diabetes. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1705. doi:10.1097/MD.0000000000001705.
- [23] Lee DY, Lee ES, Kim JH, Park SE, Park CY, Oh KW, et al. Predictive value of triglyceride glucose index for the risk of incident diabetes: A 4-year retrospective longitudinal study. *PLoS One* 2016;11:1–14. doi:10.1371/journal.pone.0163465.
- [24] who. GLOBAL REPORT ON DIABETES 2016:1–88.  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257\\_eng.pdf;jsessionid=22B1A855892A29E9ACDC9CBC452CC5EE?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf;jsessionid=22B1A855892A29E9ACDC9CBC452CC5EE?sequence=1).
- [25] Kelley DE, Goodpaster BH. Skeletal muscle triglyceride. An aspect of regional

- adiposity and insulin resistance. *Diabetes Care* 2001;24:933–41.
- [26] Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA, Boettcher M, Machann J, Stefan N, Thamer C, et al. ABDUL-GHANI, M. A. et al. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. *Diabetes*, v. 50, n. 1, p. 219–226, 2002. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. *Diabetes* 2002;50:219–26. doi:10.1210/jc.2002-020570.
- [27] American Diabetes Association. No Title 2018:<http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail>.
- [28] DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237:E214-23. doi:10.1152/ajpendo.1979.237.3.E214.
- [29] Sánchez-Íñigo L, Navarro-González D, Pastrana-Delgado J, Fernández-Montero A, Martínez JA. Association of triglycerides and new lipid markers with the incidence of hypertension in a Spanish cohort. *J Hypertens* 2016;34:1257–65. doi:10.1097/HJH.0000000000000941.
- [30] Zheng R, Mao Y. Triglyceride and glucose (TyG) index as a predictor of incident hypertension: a 9-year longitudinal population-based study. *Lipids Health Dis* 2017;16:175. doi:10.1186/s12944-017-0562-y.
- [31] Sánchez-Íñigo L, Navarro-González D, Fernández-Montero A, Pastrana-Delgado J, Martínez J. Risk of incident ischemic stroke according to the metabolic health and obesity states in the Vascular-Metabolic CUN cohort. *Int J Stroke* 2017;12:187–91. doi:10.1177/1747493016672083.
- [32] Chan JCN, Malik V, Jia W, Kadowaki T, Yajnik CS, Yoon K-H, et al. Diabetes in Asia. *JAMA* 2009;301:2129. doi:10.1001/jama.2009.726.
- [33] Deurenberg P, Deurenberg-Yap M, Guricci S. Asians are different from

- Caucasians and from each other in their body mass index/body fat per cent relationship. *Obes Rev* 2002;3:141–6.
- [34] Pan W-H, Yeh W-T. How to define obesity? Evidence-based multiple action points for public awareness, screening, and treatment: an extension of Asian-Pacific recommendations. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008;17:370–4.
- [35] Misra A, Wasir JS, Vikram NK. Waist circumference criteria for the diagnosis of abdominal obesity are not applicable uniformly to all populations and ethnic groups. *Nutrition* 2005;21:969–76. doi:10.1016/j.nut.2005.01.007.
- [36] WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004;363:157–63. doi:10.1016/S0140-6736(03)15268-3.
- [37] Anagnostis P, Paschou SA, Goulis DG, Athyros VG, Karagiannis A. Dietary management of dyslipidaemias. Is there any evidence for cardiovascular benefit? *Maturitas* 2018;108:45–52. doi:10.1016/j.maturitas.2017.11.011.
- [38] Vasques ACJ, Novaes FS, de Oliveira M da S, Matos Souza JR, Yamanaka A, Pareja JC, et al. TyG index performs better than HOMA in a Brazilian population: A hyperglycemic clamp validated study. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;93:8–10. doi:10.1016/j.diabres.2011.05.030.
- [39] Irace C, Carallo C, Scavelli FB, De Franceschi MS, Esposito T, Tripolino C, et al. Markers of insulin resistance and carotid atherosclerosis. A comparison of the homeostasis model assessment and triglyceride glucose index. *Int J Clin Pract* 2013;67:665–72. doi:10.1111/ijcp.12124.



**Figure 1:** Flow chart of the study search and selection for inclusion in the meta-analysis.

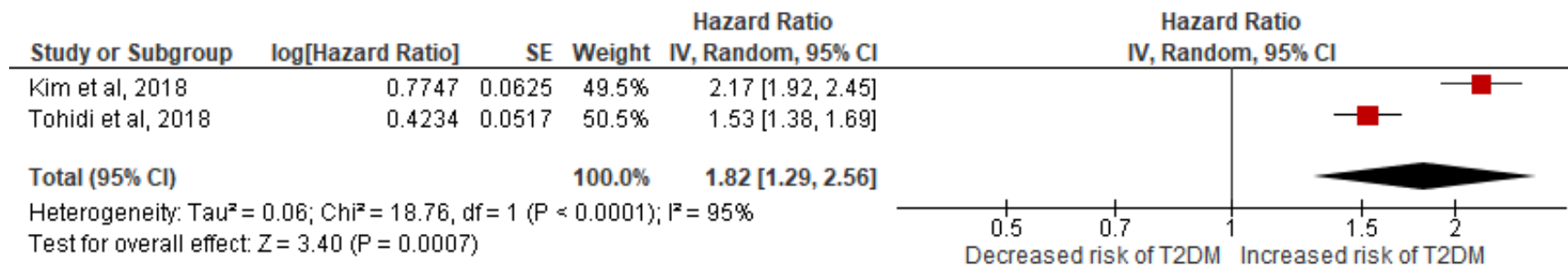
**Table 1:** Characteristics of selected studies for systematic review and meta-analysis

Author, Year	Study name, Country	follow-up (years)	Sample characteristics	T2DM incidence n (%) <sup>*</sup>	Adjustment	TyG index value associated with T2DM incidence	Multivariate Relative Risk (RR)/ Hazard Ratio (HR) (95% CI)
LEE et al. (2014)	CMC study, South Korea	Median: 4.6 (4-8.8)	N: 5354 F/M: 3335/2019 Age: 61.6 ± 9.3 y BMI: 24.2 ± 3.2 kg/m <sup>2</sup>	420 (7.84)	Gender, age, BMI, WC, SBP, HDL-C, family history of DM, smoking, alcohol consumption and education level.	8.40 (for Q2) 8.80 (for Q3) 9.40 (for Q4)	RR: Q2: 2.28 (1.50-3.47) Q3: 2.02 (1.31-3.10) Q4: 4.09 (2.70-6.20)
JANGHORBANI et al. (2015)	IDPS, Iran	Mean: 6.9 (3-10)	N: 1488 F/M: 1127/361 Age: 30 - 70 anos BMI: 28,9 kg/m <sup>2</sup>	195 (13.0)	Gender, age, BMI, WC, SBP, SBP, HbA1c, HDL-C, LDL-C and TC.	8.50 (for Q2) 8.84 (for Q3) 9.17 (for Q4)	OR: Q2: 1.72 (0.90-3.27) Q3: 2.21 (1.19-4.11) Q4: 3.36 (1.83-6.19)
LEE et al. (2016)	South Korea	Median: 4	N: 2900 F/M: 822/2078 Age: 44.3 ± 6.5 y BMI: 19.5 – 27.9 kg/m <sup>2</sup>	101 (3.48)	Gender, age, smoking, alcohol consumption, PA, SBP, HDL-C, LDL-C, HOMA-IR and ultrasensitive C reactive protein.	8.21 (for Q2) 8.57 (for Q3) 8.97 (for Q4)	HR: Q2: 2.61 (0.86-7.96) Q3: 4.06 (1.39-11.88) Q4: 5.65 (1.91-16.73)
NAVARRO-GONZÁLES et al. (2016a)	VMCUN cohort, Spain	Median: 10	N: 4939 F/M: 1923/3016 Age: 39.6 – 69.3 y BMI: 22 – 36.1 kg/m <sup>2</sup>	406 (8.22)	Gender, age, BMI, smoking, alcohol consumption, PA, SAH, CVD, antiaggregation therapy, HDL-C, LDL-C and TG.	8.10 (for MHNO) 8.30 (for MHO) 9.10 (for MUNO) 9.20 (for MUO)	HR: MHO: 2.26 (1.25-4.07) MUNO: 3.04 (1.69-5.47) MUO: 4.68 (2.19-10.01)

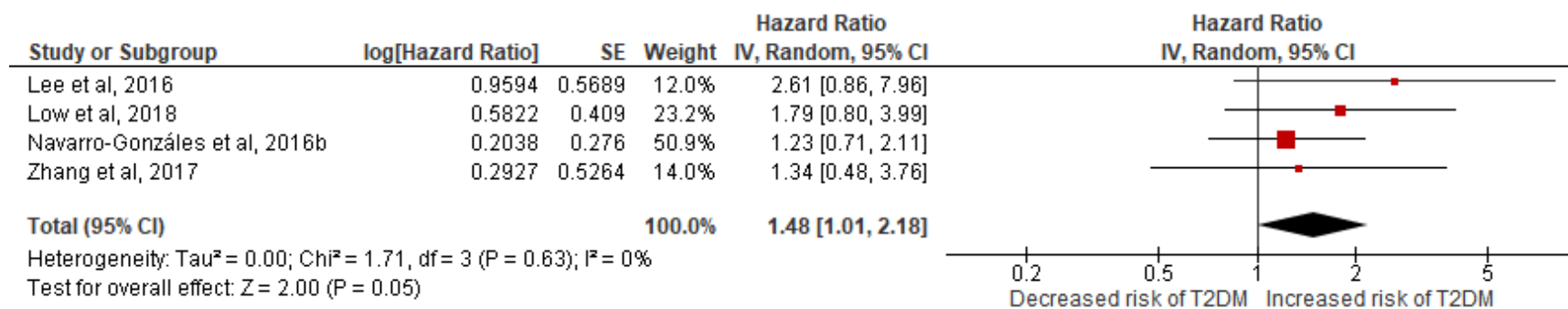
NAVARRO-GONZÁLES et al. (2016b)	VMCUN cohort, Spain	Median: 10	N: 4820 F/M: 1889/2931 Age: 39.6 – 69.3 y BMI: 20.9 - 32.7 kg/m <sup>2</sup>	332 (6.88)	Gender, age, BMI, smoking, alcohol consumption, PA, SAH, CVD, HDL-C and LDL-C.	7.95 (for Q2) 8.31 (for Q3) 8.67 (for Q4)	HR: Q2: 1.23 (0.71-2.11) Q3: 3.01 (1.87-4.85) Q4: 5.59 (3.51-8.91)
ZHANG et al. (2017)	The Rural Chinese Cohort Study, China	Median: 6	N: 5706 F/M: 3,195/2,511 Age: 36 - 62 y BMI: 18.5 - 23.9 kg/m <sup>2</sup>	96 (1.68)	Gender, age, family history of DM, WC, education level, marital status, smoking, alcohol consumption, PA, SBP, DBP, TC, HDL-C and LDL-C.	8.09 (for Q2) 8.40 (for Q3) 8.69 (for Q4)	HR: Q2: 1.34 (0.48-3.76) Q3: 4.29 (1.72-10.67) Q4: 5.88 (2.06-16.76)
LOW et al. (2018)(LOW et al., 2018)	Singapore	Mean: 1.4	N: 4,109 F/M: 2,584/1,525 Age: 46-66 y BMI: 18,3-28,6 kg/m <sup>2</sup>	117 (2.84)	Gender, age, ethnicity, BMI, WC, HDL-C, SBP, and coping with stress.	8.30 (for Q2) 8.60 (for Q3) 9.10 (for Q4)	HR: Q2: 1.79 (0.80-3.99) Q3: 2.54 (1.18-5.49) Q4: 4.68 (2.19-10.01)
KIM et al. (2018)	Ansung-Ansan cohort study, South Korea	10	N: 7,643 F/M: 4,040/3,603 Age: 42-60 y BMI: 21.3-27.5 kg/m <sup>2</sup>	1,306 (17.1)	Gender, age, BMI, smoking, hypertension, physical activity and energy intake	4.69**	HR: 2.17 (1.92-2.45)
TOHIDI et al (2018)	Tehran Lipid and Glucose Study, Iran	Median: 12	N: 4,419 F/M: 2,561/1,858 Age: 27-53 y BMI: 22,1-31,1 kg/m <sup>2</sup>	503 (11.38)	Gender, age, BMI, WC, SBP, HDL-C, education level, anti-hypertensive medications and family history of diabetes	Not valued	HR: 1.53 (1.38-1.69)

**Legend:** BMI: Body Mass Index; CMC: Chungju Metabolic Disease Cohort; CVD: Cardiovascular Disease; DBP: Diastolic Blood Pressure; F: Female; HDLc: cholesterol High Density Lipoprotein; HOMA-IR: Homeostatic Assessment Insulin Resistance; IDPS: Isfahan Diabetes Prevention Study; LDL-C: cholesterol Low Density Lipoprotein; M: male; MHO: Metabolically healthy obese; MHNO: Metabolically healthy non obese; MUNO: Metabolically unhealthy non obese; MUO: Metabolically unhealthy obese; PA: Physical Activity; Q2: quartile 2; Q3: quartile 3; Q4: quartile 4; SAH: Systemic Arterial Hypertension; SBP: Systolic Blood pressure; TC: Total Cholesterol; T2DM: Type 2 Diabetes *Mellitus*; VMCUN cohort: Vascular-Metabolic CUN cohort; WC: Waist Circumference.

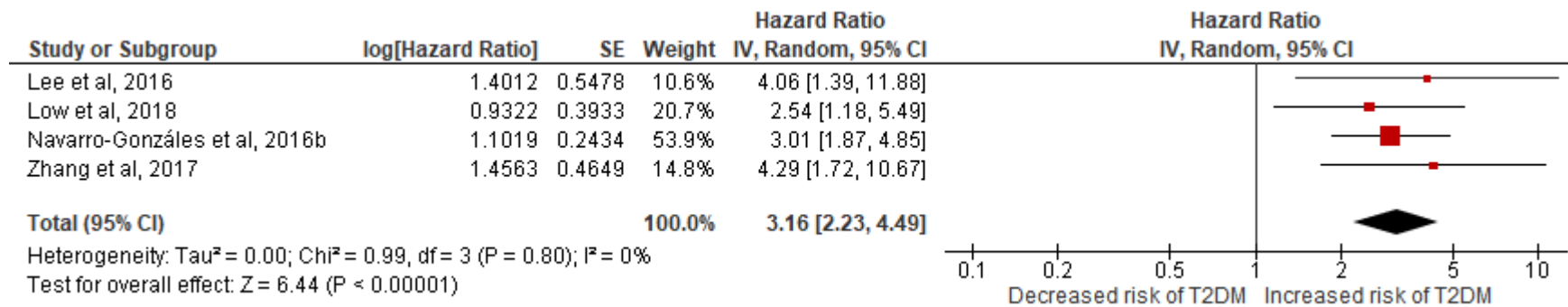
\* values are T2DM total incidence in the study population. \*\*Cut-off TyG index value.



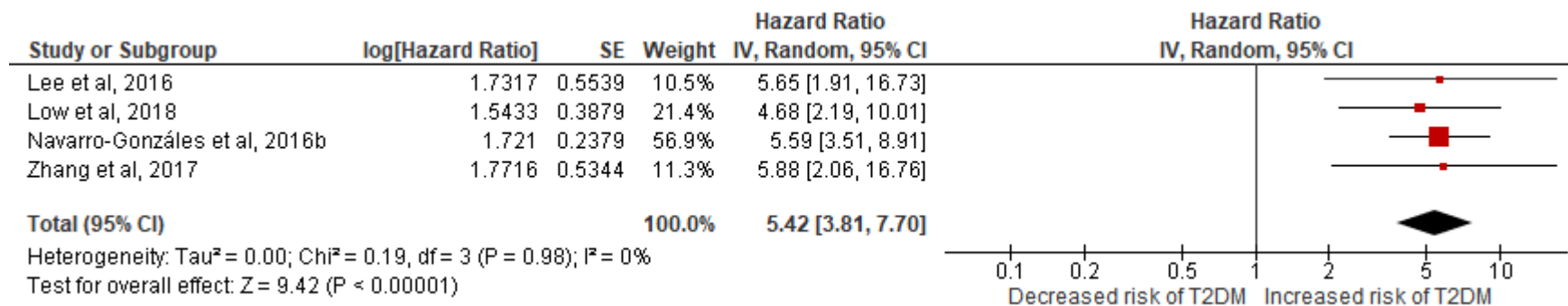
**Figure 2.** Forest plot of hazard ratio (HR) for type 2 diabetes mellitus associated with the higher TyG index values.



**Figure 3.** Forest plot of hazard ratio (HR) for type 2 diabetes mellitus associated with the second quartile range of TyG index values.



**Figure 4.** Forest plot of hazard ratio (HR) for type 2 diabetes mellitus associated with the third quartile range of TyG index values.



**Figure 5.** Forest plot of hazard ratio (HR) for type 2 diabetes mellitus associated with the fourth quartile range of TyG index values.

## 6.2 Artigo Original 1

A ser submetido à *International Journal of Cardiology* (Qualis A1)

### **O índice TyG está associado a doença arterial coronariana sintomática em pacientes em atenção secundária**

Alessandra da Silva<sup>1</sup>, Ana Paula Silva Caldas<sup>1</sup>, Helen Hermana Miranda Hermsdorff<sup>1</sup>,  
Ângela Cristina Bersh-Ferreira<sup>2</sup>, Camila Ragne Torreglosa<sup>2</sup>, Bernardete Weber<sup>3</sup>,  
Josefina Bressan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Minas Gerais, Brasil.

<sup>2</sup> Departamento de Nutrição, Escola de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

<sup>3</sup> Instituto de Pesquisa, Hospital do Coração (IP-HCor), São Paulo – SP, Brasil

Autor correspondente: BRESSAN J. Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa, Avenida PH Rolfs s/n, 36570-900, Viçosa – MG, Brasil. E-mail: jbrm@ufv.br

## RESUMO

**Introdução:** O índice TyG é uma ferramenta de avaliação da resistência à insulina, no entanto, pouco se sabe sobre sua associação com a doença arterial coronariana (DAC), a qual é a maior causa de morte de origem cardiovascular e, ainda, de quais fatores podem estar associados ao TyG.

**Objetivo:** Avaliar a associação entre o índice TyG e a prevalência DAC, bem como com os fatores de risco cardiovascular.

**Métodos:** Foram estudados 2.330 pacientes provenientes da atenção secundária em cardiologia, avaliados na linha de base do estudo brasileiro multicêntrico Programa Dieta Cardioprotetora (DICA-Br). Foram coletados dados antropométricos, clínicos, sociodemográficos e de consumo alimentar por profissionais capacitados. O índice TyG foi calculado pela fórmula:  $\text{Ln}(\text{triglicerídeos em jejum} \times \text{glicemia em jejum}/2)$ . Modelos de regressão foram utilizados para avaliar as associações.

**Resultados:** A prevalência de DAC sintomática foi 1,16 vezes maior nos pacientes classificados no último tercil do índice TyG ( $9,9 \pm 0,5$ ) comparado àqueles do primeiro tercil ( $8,3 \pm 0,3$ ). Os fatores de risco cardiometabólico se associaram ao TyG, com destaque para o consumo de carboidratos acima e o de lipídeos abaixo das recomendações que reduziram a chance de estar no último tercil de índice TyG.

**Conclusão:** O índice TyG se associou positivamente a maior prevalência de DAC sintomática, com os fatores de risco metabólicos e comportamentais, podendo ser usado como marcador consequente da aterosclerose.

**Palavras-chave:** doenças cardiovasculares; doença arterial coronariana; fatores de risco; atenção secundária; índice triglicerídeos-glicose.

## INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) compreendem as doenças crônicas não transmissíveis com a maior incidência de mortes prematuras [1]. O Brasil destaca-se comparado aos demais países latino-americanos pelas altas taxas de mortalidades por DCV. No mundo, a doença arterial coronariana (DAC) levou à morte de 7,4 milhões de pessoas em 2015, sendo uma das principais causas de morte de origem cardiovascular [2]. A DAC acontece quando as artérias coronárias estão bloqueadas, decorrente do processo de aterosclerose, impedindo o suprimento do músculo cardíaco [2,3]. É uma doença que se desenvolve lentamente e em muitos casos sem sintomas. A principal manifestação em sua fase sintomática é a angina, que consiste em dor no peito que irradia para ombros, braços e mandíbula [4,5].

O diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) é um dos fatores de risco para DAC e outras doenças do sistema circulatório por meio de mecanismos como aumento da chance de progressão e ruptura da placa aterosclerótica [6]. Ainda, a hipertensão arterial e as dislipidemias são condições que comumente coexistem com o T2DM, os quais são agressores do endotélio vascular [7,8]. Por outro lado, o consumo alimentar é um dos fatores de risco modificáveis para as doenças crônicas não transmissíveis e pode influenciar as variáveis do TyG.

Por sua vez, a resistência à insulina (RI) está na origem do desenvolvimento das DCNT exercendo papel chave no desenvolvimento do T2DM e também no processo de aterosclerose [9]. Nesse sentido, o índice triglicéridos-glicose (índice TyG) foi proposto como método substituto de avaliação da RI utilizando apenas dois parâmetros, a glicemia e os triglicéridos de jejum [10]. Estudos transversais mostram associação entre o índice TyG com a hipertensão arterial [11], com a rigidez arterial, e calcificação da artéria coronária [12–14]. Ainda, estudos longitudinais mostram associação do índice

TyG com a incidência de DCV [15], estenose da artéria coronária [16], AVC [17] e com a aterosclerose carotídea [18], no entanto, não associa-se a incidência de DAC [19].

Nesse sentido, os estudos avaliando a relação do índice TyG na prevalência de DAC e sobretudo associando-o aos fatores de risco são escassos e ainda não foi estudado em pacientes em atenção secundária, especialmente em brasileiros. Diante do exposto, a proposta deste estudo foi avaliar a associação entre o índice TyG e a DAC e com os fatores de risco para DCV.

## **MÉTODOS**

Os dados analisados neste trabalho são referentes à linha de base do estudo multicêntrico “Efeito do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor na redução de eventos e fatores de risco na prevenção secundária para doença cardiovascular: Um Ensaio Clínico Randomizado (DICA-Br)” registrado no ClinicalTrials.gov (NCT01620398), coordenado pelo Hospital do Coração (HCor) como parte do programa “*Hospitais de Excelência do Serviço do SUS (PROADI-SUS)*”, em parceria com Ministério da Saúde do Brasil.

### **Pacientes**

Foram incluídos pacientes adultos e idosos, de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 45 anos, acometidos por no mínimo uma DCV nos últimos 10 anos. Foram considerados portadores de DAC assintomática os pacientes com história de angiografia coronariana ou angiotomografia coronariana com estenose aterosclerótica  $\geq 70\%$  do diâmetro de qualquer artéria coronária. Foram considerados com DAC sintomática aqueles com história de angina: diagnóstico clínico, mesmo sem exames complementares; história de positividade a um teste de esforço e com DAC tratada aqueles que passaram por angioplastia/stent/revascularização.

Todos os critérios de elegibilidade estão relatados no protocolo do estudo [20]. Os pacientes forneceram consentimento por escrito antes de serem inseridos no estudo. Por se tratar de um estudo multicêntrico, cada centro submeteu o protocolo de estudo ao Comitê de Ética local individualmente, e o estudo só foi iniciado após aprovação em todos os centros [20]. O protocolo do estudo foi desenvolvido atendendo aos princípios éticos brasileiros e internacionais [21].

### **Coleta de dados**

As informações referentes às condições socioeconômicas (sexo, idade, renda, escolaridade), comportamentais (consumo alimentar, prática de atividade física e tabagismo), o histórico de doenças e ao uso de medicações foram obtidas por meio de questionários estruturados aplicados por entrevistadores capacitados. O peso, a estatura e o perímetro da cintura (ponto médio entre a borda inferior do arco costal e a crista ilíaca na linha axilar média) [22] foram aferidos por profissionais da área. O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado com o peso (kg) / altura (m<sup>2</sup>). A relação cintura-estatura foi calculada com o PC (cm) / altura (cm) [23]. O índice de adiposidade visceral (VAI) foi calculado pelas fórmulas: Homens =  $[WC / (39.69 + 1.88 \times BMI)] \times (TG / 1.03) \times (1.31 / HDL)$ ; mulheres =  $[WC / (36.58 + 1.89 \times BMI)] \times (TG / 0.81) \times (1.52 / HDL)$  [24]. A pressão arterial foi aferida seguindo as recomendações da American Heart Association [25].

A coleta de sangue foi realizada após jejum de 12-14 horas. Foram analisados marcadores de risco cardiovascular clássicos, tais como a glicemia, os triglicerídeos (TG), o colesterol total (TC) e a lipoproteína de alta densidade (HDL-C), os quais foram mensurados pelo método calorimétrico enzimático (Johnsons & Johnsons, Raritan, EUA, VITROS 5600). A lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) foi determinada pela

fórmula de Friedewald. O índice TyG foi calculado pela fórmula  $\text{Ln} [\text{fasting triglycerides (mg/dl)} \times \text{fasting glucose (mg/dl)} / 2]$  [10].

A avaliação da ingestão de calorias (kcal), carboidratos (g), lipídeos (g) e proteínas (g) foram obtidos por meio da média de consumo registrado em dois Recordatório Alimentar de 24h. A análise quantitativa dos alimentos foi feita por meio do *software* Nutri quanti®.

### **Análises estatísticas**

A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Kolmogorv-Smirnov. Os dados foram apresentados em mediana (intervalo interquartilico) ou média (desvio padrão). As comparações entre grupos foram avaliadas pelo teste de Kruskal-Wallis e U de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste de Qui-quadrado de tendência linear. Associações do índice TyG com os fatores de risco cardiovascular foram obtidos por meio de regressão linear ou regressão logística (consumo alimentar). Associações entre o índice TyG e os subtipos de DAC foram obtidas pela regressão de Poisson, ajustada por possíveis confundidores. As análises foram realizadas usando-se os softwares SPSS v. 23 para Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) e STATA® 13.0. Para todas as análises de dados, as diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando  $\alpha \leq 0,05$ .

## **RESULTADOS**

Participaram do estudo 2.330 pacientes em atenção secundária para DCV, com idade média de  $63,2 \pm 8,9$  anos e IMC médio de  $29,1 \pm 5,0$  kg/m<sup>2</sup>, com predomínio do sexo masculino (58,1 %).

A DCV mais prevalente foi a DAC tratada (69,0%), em seguida a DAC sintomática (36,2%) e a DAC assintomática (16,3%). As demais DCV, incluindo a doença arterial periférica e o AVC corresponderam, respectivamente, a 11,2 e 12,0% do total.

Quanto ao histórico de doenças, 90,3% portaram hipertensão arterial, 44,0% são diabéticos e 78,2% dislipidêmicos. Ainda, 65,1% dos pacientes incluídos possuem história familiar de DAC, 90,4%, 94,8% e 41,2% faz uso de medicamentos anticoagulantes, anti-hipertensivos e de hipoglicemiantes, respectivamente.

Os pacientes foram estratificados de acordo com os tercís do índice TyG. Comparando o último com o primeiro tercil de TyG, observaram-se valores maiores para peso, IMC, perímetro da cintura, relação cintura-estatura, índice de adiposidade visceral, pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), triglicerídeos, glicemia, colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e razão LDL-C/HDL-C. Em contrapartida, valores menores de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) e idade foram observados para o mesmo grupo de pacientes. Além disso, sedentários, dislipidêmicos, diabéticos e hipertensos foram mais frequentemente apresentados no tercil 3 de índice TyG. A ingestão de carboidratos foi maior nos tercís 1 e 2 em comparação ao 3, enquanto a ingestão de lipídeos foi maior no último tercil em relação ao primeiro (**Tabela 1**).

Ao avaliar a associação entre o índice TyG e os fatores de risco cardiometabólico, observamos que o peso, o IMC, o perímetro da cintura, a relação cintura-estatura, o índice de adiposidade visceral, a PAS, a PAD, o colesterol total, o LDL-C e a razão LDL-C/HDL-C estão positivamente associados ao índice TyG, assim como a presença de dislipidemia, diabetes, hipertensão, inatividade física e fumo. Por outro lado, o índice TyG apresentou associação inversa com a idade e com o HDL-C (**Tabela 2**). Tais resultados independem do sexo e do uso de medicamentos.

Ainda, o consumo alimentar também mostrou associação com o índice TyG. Curiosamente, o consumo acima de 65% do VCT de carboidratos reduz a chance de 47% de estar no maior tercil de índice TyG. Por outro lado, o consumo de lipídeos

abaixo de 25% do VCT está associado à diminuição de 27% de chance de estar no tercil 3, independentemente do sexo, idade e uso de medicamentos (**Tabela 3**).

Foi verificado que, dentre as DCV, a prevalência de DAC sintomática foi significativamente maior no terceiro tercil em comparação ao primeiro tercil de índice TyG (**Figura 1**). Para as demais DCV (doença arterial periférica, ACV e infarto), não foram encontradas diferenças entre os tercis de índice TyG (dados não mostrados).

De fato, o terceiro tercil de índice TyG apresentou associação significativa com a maior prevalência de DAC sintomática independente da influência de variáveis sociais (sexo, idade), de estilo de vida (tabagismo, atividade física), clínicas (dislipidemias, hipertensão, diabetes, história familiar de DAC, uso de hipoglicemiantes e pelas respectivas DCV) e de consumo alimentar (calorias, carboidratos e lipídeos) (**Tabela 4**).

## **DISCUSSÃO**

O presente estudo investigou a relação do índice TyG com as DCV e também com os fatores de risco cardiometabólico em portadores de DCV. Para conhecimento, este é o primeiro estudo que associa o índice TyG com a DAC na fase sintomática, independente de características sociais, clínicas e de consumo alimentar.

A maior prevalência de pacientes com DAC sintomática no maior tercil de índice TyG sugere o comprometimento metabólico apresentado pelos pacientes no estágio sintomático da doença e a provável explicação da associação do índice TyG com a DAC pode estar ligada a aterosclerose, que por sua vez relaciona-se com a RI e com as demais comorbidades apresentadas por esses pacientes como a presença de dislipidemias, diabetes, hipertensão, entre outras.

Os triglicerídeos e a glicemia estão entre os marcadores clássicos de avaliação do risco cardiometabólico, comumente utilizados na prática clínica. Quando alterados, ambos marcadores associam-se diretamente a RI, ao progresso da aterosclerose e esta por sua

vez é gênese das DCV, no entanto, poucos estudos tem explorado a relação entre o índice TyG e as DCV e de quais fatores podem estar influenciando-o. Estudos mostram que indivíduos classificados nos maiores quartis de índice TyG tiveram maior chance de apresentar rigidez arterial [12] e calcificação da artéria coronária [14] comparados aos do menor quartil. Corroborando com os nossos resultados, a rigidez arterial e a calcificação da artéria coronária são processos constituintes da formação e progressão da placa de ateroma [5] e tais estados associaram-se com o índice TyG. Ainda, estudos mostram associação entre os maiores valores de índice TyG com a incidência de DCV [15] e com subtipos de DCV como o AVC [17], assim como de fenômenos decorrentes da formação da placa de ateroma como a estenose da artéria coronária [16].

Além disso, observamos positiva associação entre o índice TyG e os fatores de risco para DCV. Nesse sentido, mostramos que medidas como perímetro da cintura, IMC, relação cintura-estatura, índice de adiposidade visceral, colesterol total, LDL-C, razão LDL-HDL, PAS, PAD e os hábitos de tabagismo, inatividade física, a presença de hipertensão arterial e de diabetes podem influenciar o índice TyG. De fato, trata-se de uma amostra de pacientes com perfil metabólico comprometido e espera-se que tais marcadores se associem positivamente com o índice TyG.

Por outro lado, os componentes da dieta também são consideráveis fatores de risco para as DCV e até a presente data, nenhum estudo avaliou a influência do consumo alimentar no índice TyG. Curiosamente, nós mostramos que o consumo de carboidratos acima de 65% do VCT comparado a atual recomendação de consumo que varia de 45 a 65% reduziu a chance de estar no tercil 3 de índice TyG, ao passo que o consumo de lipídeos <25% do VCT reduziu a chance de estar no último tercil de índice TyG, independente do sexo, da idade e do uso de medicamentos.

Ambos macronutrientes, quando consumidos em excesso estão associados ao aumento dos TG séricos [26], no entanto, nós verificamos que o consumo abaixo do recomendado de lipídeos e acima do recomendado de carboidratos reduzem as chances de estar classificado no maior tercil de índice TyG. Atuais evidências sugerem que além da quantidade, a qualidade dos lipídeos e carboidratos consumidos associa-se ao risco de desenvolver DCV. Uma meta-análise com alto grau de evidência demonstrou que a substituição parcial de ácidos graxos saturados por poli-insaturados, por mais de 2 anos, reduziu em 17% o risco de eventos cardiovasculares [27]. Além disso, a substituição de gorduras saturadas pelas insaturadas está associada à reduzida incidência de DCNT [28,29]. Por outro lado, a substituição das gorduras saturadas por carboidratos exacerbou a dislipidemia, a qual é fator de risco para as DCV [30].

Nós mostramos que o consumo >65% de carboidratos reduzem as chances de estar no maior tercil de índice TyG e uma recente coorte envolvendo 18 países, evidenciou que o consumo de carboidratos >65% do VCT associou-se a maior incidência de mortalidade total e por causas não cardiovasculares comparado ao consumo que variou entre 45-65% do VCT, no entanto, a qualidade do carboidrato ingerido também não foi abordada neste estudo [31]. A qualidade do carboidrato ingerido também está associada ao desenvolvimento de DCNT, como o alto consumo de açúcares de adição e de frutose [32], presente principalmente em alimentos industriais e também o baixo conteúdo de fibras [33]. Estudos mostram que o consumo de uma alimentação com grãos integrais associam-se a redução no risco de DCV, cânceres e de mortalidade total [34]. Em ensaio clínico randomizado com duração de 8 semanas foi verificado que o consumo de grão integrais por indivíduos sobrepeso reduziu significativamente a pressão arterial comparado a uma alimentação com grãos refinados [35]. Diante do perfil de pacientes incluídos nesse estudo, caracterizados pelo comprometimento metabólico e, portanto, de

risco, a alimentação está atrelada a comorbidades e estudos mostram que o brasileiro possui um consumo de hortaliças insuficiente, sobretudo, naqueles, como maior consumo de ultraprocessados. Ainda, tem sido observado consumo acima do recomendado de açúcares, gordura saturada e sódio e o consumo abaixo do recomendado de fibras, legumes, frutas e hortaliças [36]. Embora o consumo de carboidratos acima das recomendações diminui as chances de estar no último tercil de índice TyG, cautela é necessária ao interpretar esse resultado, uma vez que mostramos que a prevalência de DAC sintomática foi maior naqueles classificados no tercil 3 comparado ao primeiro tercil de índice TyG.

Esse estudo apresenta fortalezas, trata-se de estudo multicêntrico, no qual avaliamos um grande número de pacientes cardiopatas de todas as regiões do Brasil. Nós avaliamos pacientes, embora do mesmo país, com hábitos alimentares variados e contamos com um *software* para análise do consumo alimentar que priorizou o uso de tabelas de composição de alimentos nacional. No entanto, nosso estudo também apresenta limitações. Os pacientes foram categorizados como tendo mais de uma fase da DAC, mas nós conseguimos usar a presença das fases da doença como ajuste nas análises de regressão. Além disso, não avaliamos a qualidade dos carboidratos, das proteínas e dos lipídeos consumidos, fizemos análises gerais de tais macronutrientes.

## **CONCLUSÃO**

O índice TyG se associou positivamente com a maior prevalência de DAC na fase sintomática, independente de características sociais, clínicas e comportamentais. Além disso, verificamos que os fatores de risco metabólicos e comportamentais tem positiva associação com o índice TyG e que o consumo de carboidratos acima e o lipídeos abaixo da recomendação diminuem as chances de estar no maior tercil de índice TyG.

Com base nos achados deste trabalho, tem-se que o índice TyG, quando aumentado, está associado a DAC sintomática, podendo ser usado como complemento de triagem de pacientes cardiopatas e ainda possibilitar que medidas terapêuticas sejam providenciadas. Encorajamos estudos que avaliem a influência dos componentes da dieta no índice TyG, sobretudo a qualidade dos macronutrientes ingeridos para melhor entendimento das associações.

## REFERÊNCIAS

- [1] A.L.P. Ribeiro, B.B. Duncan, L.C.C. Brant, P.A. Lotufo, J.G. Mill, S.M. Barreto, Cardiovascular Health in Brazil Trends and Perspectives, *Circulation*. 133 (2016) 422–433. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008727.
- [2] who, Cardiovascular diseases (CVDs), (2017). [http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
- [3] S.D. Cagle, N. Cooperstein, Coronary Artery Disease: Diagnosis and Management, *Prim. Care - Clin. Off. Pract.* 45 (2018) 45–61. doi:10.1016/j.pop.2017.10.001.
- [4] S. Parment, Coronary Artery Disease, *JAMA*. 292 (2004) 2540. doi:10.1001/jama.292.20.2540.
- [5] S.K. Bhatia, Coronary Artery Disease, in: *Biomater. Clin. Appl.*, Springer New York, New York, NY, 2010: pp. 23–49. doi:10.1007/978-1-4419-6920-0\_2.
- [6] K. Yahagi, F.D. Kolodgie, C. Lutter, H. Mori, M.E. Romero, A. V Finn, R. Virmani, Pathology of Human Coronary and Carotid Artery Atherosclerosis and Vascular Calcification in Diabetes Mellitus, (2016) 191–204. doi:10.1161/ATVBAHA.116.306256.
- [7] F. Care, Introduction, *Diabetes Care*. 38 (2015) S1–S2. doi:10.2337/dc15-S001.
- [8] WHO., Global Atlas on Cardiovascular disease prevention and control, Publ. by

- World Heal. Organ. Collab. with World Hear. Fed. World Hear. Fed. World Stroke Organ. (2011) 155. doi:NLM classification: WG 120.
- [9] K.E. Bornfeldt, I. Tabas, Insulin Resistance, Hyperglycemia, and Atherosclerosis, *Cell Metab.* 14 (2011) 575–585. doi:10.1016/j.cmet.2011.07.015.
- [10] L.E. Simental-Mendía, M. Rodríguez-Morán, F. Guerrero-Romero, The Product of Fasting Glucose and Triglycerides As Surrogate for Identifying Insulin Resistance in Apparently Healthy Subjects, *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 6 (2008) 299–304. doi:10.1089/met.2008.0034.
- [11] S. Jian, N. Su-Mei, C. Xue, Z. Jie, W. Xue-sen, Association and interaction between triglyceride–glucose index and obesity on risk of hypertension in middle-aged and elderly adults, *Clin. Exp. Hypertens.* 39 (2017) 732–739. doi:10.1080/10641963.2017.1324477.
- [12] S.B. Lee, C.W. Ahn, B.K. Lee, S. Kang, J.S. Nam, J.H. You, M.J. Kim, M.K. Kim, J.S. Park, Association between triglyceride glucose index and arterial stiffness in Korean adults, *Cardiovasc. Diabetol.* 17 (2018) 41. doi:10.1186/s12933-018-0692-1.
- [13] I. Lambrinoudaki, M.V. Kazani, E. Armeni, G. Georgiopoulos, K. Tampakis, D. Rizos, A. Augoulea, G. Kaparos, A. Alexandrou, K. Stamatelopoulos, The TyG Index as a Marker of Subclinical Atherosclerosis and Arterial Stiffness in Lean and Overweight Postmenopausal Women, *Hear. Lung Circ.* 27 (2018) 716–724. doi:10.1016/j.hlc.2017.05.142.
- [14] M.K. Kim, C.W. Ahn, S. Kang, J.S. Nam, K.R. Kim, J.S. Park, Relationship between the triglyceride glucose index and coronary artery calcification in Korean adults, *Cardiovasc. Diabetol.* 16 (2017) 108. doi:10.1186/s12933-017-

0589-4.

- [15] L. Sánchez-Iñigo, D. Navarro-González, A. Fernández-Montero, J. Pastrana-Delgado, J.A. Martínez, The TyG index may predict the development of cardiovascular events, *Eur. J. Clin. Invest.* 46 (2016) 189–197. doi:10.1111/eci.12583.
- [16] E.Y. Lee, H.K. Yang, J. Lee, B. Kang, Y. Yang, S.-H. Lee, S.-H. Ko, Y.-B. Ahn, B.Y. Cha, K.-H. Yoon, J.H. Cho, Triglyceride glucose index, a marker of insulin resistance, is associated with coronary artery stenosis in asymptomatic subjects with type 2 diabetes, *Lipids Health Dis.* 15 (2016) 155. doi:10.1186/s12944-016-0324-2.
- [17] L. Sánchez-Iñigo, D. Navarro-González, A. Fernández-Montero, J. Pastrana-Delgado, J. Martínez, Risk of incident ischemic stroke according to the metabolic health and obesity states in the Vascular-Metabolic CUN cohort, *Int. J. Stroke.* 12 (2017) 187–191. doi:10.1177/1747493016672083.
- [18] C. Irace, C. Carallo, F.B. Scavelli, M.S. De Franceschi, T. Esposito, C. Tripolino, A. Gnasso, Markers of insulin resistance and carotid atherosclerosis. A comparison of the homeostasis model assessment and triglyceride glucose index, *Int. J. Clin. Pract.* 67 (2013) 665–672. doi:10.1111/ijcp.12124.
- [19] G.L. Vega, C.E. Barlow, S.M. Grundy, D. Leonard, L.F. DeFina, Triglyceride-to-High-Density-Lipoprotein-Cholesterol Ratio Is an Index of Heart Disease Mortality and of Incidence of Type 2 Diabetes Mellitus in Men, *J. Investig. Med.* 62 (2014) 345–349. doi:10.2310/JIM.0000000000000044.
- [20] B. Weber, Â.C. Bersch-Ferreira, C.R. Torreglosa, M.B. Ross-Fernandes, J.T. Da Silva, A.P. Galante, E. De Sousa Lara, R.P. Costa, R.M. Soares, A. Biasi Cavalcanti, O. Berwanger, The Brazilian Cardioprotective Nutritional Program to

- reduce events and risk factors in secondary prevention for cardiovascular disease: study protocol (The BALANCE Program Trial), *Am. Heart J.* 171 (2016) 73–81.e2. doi:10.1016/j.ahj.2015.08.010.
- [21] World Medical Association, World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects., *JAMA.* 310 (2013) 2191–4. doi:10.1001/jama.2013.281053.
- [22] Who, Waist Circumference and Waist–Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation, (2008).  
[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44583/9789241501491\\_eng.pdf?ua=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44583/9789241501491_eng.pdf?ua=1).
- [23] M. Ashwell, P. Gunn, S. Gibson, Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis, *Obes. Rev.* 13 (2012) 275–286.  
doi:10.1111/j.1467-789X.2011.00952.x.
- [24] A.N.C. Riscimanna, Visceral Adiposity Index, *Diabetes Care.* 33 (2010) 920–922. doi:10.2337/dc09-1825.
- [25] AHA, Understanding Blood Pressure Readings, (2018).  
<https://www.heart.org/en/health-topics/high-blood-pressure/understanding-blood-pressure-readings>.
- [26] SBC, ATUALIZAÇÃO DA DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIAS E PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE – 2017, (2017).  
[http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2017/02\\_DIRETRIZ\\_DE\\_DISLIPIDEMIAS.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2017/02_DIRETRIZ_DE_DISLIPIDEMIAS.pdf).
- [27] L. Hooper, N. Martin, A. Abdelhamid, D.S. G, Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease ( Review ) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE

- MAIN COMPARISON, (2015).  
doi:10.1002/14651858.CD011737.www.cochranelibrary.com.
- [28] F.M. Sacks, A.H. Lichtenstein, J.H.Y. Wu, L.J. Appel, M.A. Creager, P.M. Kris-Etherton, M. Miller, E.B. Rimm, L.L. Rudel, J.G. Robinson, N.J. Stone, L. V. Van Horn, Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association, *Circulation*. 136 (2017).  
doi:10.1161/CIR.0000000000000510.
- [29] H. Billingsley, S. Carbone, C. Lavie, Dietary Fats and Chronic Noncommunicable Diseases, *Nutrients*. 10 (2018) 1385.  
doi:10.3390/nu10101385.
- [30] P.W. Siri-Tarino, Q. Sun, F.B. Hu, R.M. Krauss, Saturated fat, carbohydrate, and cardiovascular disease, *Am. J. Clin. Nutr.* 91 (2010) 502–509.  
doi:10.3945/ajcn.2008.26285.
- [31] M. Dehghan, A. Mente, X. Zhang, S. Swaminathan, W. Li, V. Mohan, R. Iqbal, R. Kumar, Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents ( PURE ): a prospective cohort study, 390 (2017). doi:10.1016/S0140-6736(17)32252-3.
- [32] J.M. Rippe, T.J. Angelopoulos, Sugars , obesity , and cardiovascular disease : results from recent randomized control trials, *Eur. J. Nutr.* 55 (2016) 45–53.  
doi:10.1007/s00394-016-1257-2.
- [33] P. López-Jaramillo, J. Otero, P.A. Camacho, M. Baldeón, M. Fornasini, Reevaluating nutrition as a risk factor for cardio-metabolic diseases., *Colomb. Medica (Cali, Colomb.* 49 (2018) 175–181. doi:10.25100/cm.v49i2.3840.
- [34] D. Aune, N. Keum, E. Giovannucci, L.T. Fadnes, P. Boffetta, D.C. Greenwood, S. Tonstad, L.J. Vatten, E. Riboli, T. Norat, Whole grain consumption and risk of

cardiovascular disease , cancer , and all cause and cause specific mortality :  
systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies, (2016)  
1–14. doi:10.1136/bmj.i2716.

- [35] J.P. Kirwan, S.K. Malin, A.R. Scelsi, E.L. Kullman, S.D. Navaneethan, M.R. Pagadala, J.M. Haus, J. Filion, J. Godin, S. Kochhar, A.B. Ross, A Whole-Grain Diet Reduces Cardiovascular Risk Factors in Overweight and Obese Adults : A Randomized Controlled Trial 1 – 3, (2016).  
doi:10.3945/jn.116.230508.important.

- [36] IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - Pesquisa de Orçamentos Familiares: 2008-2009. Análise do Consumo Alimentar Pessoal no Brasil, 2011.  
doi:ISSN 0101-4234.

#### **CONFLITO DE INTERESSES**

Nenhum.

#### **CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES**

A concepção e o desenho do estudo foram realizados por ACBF, CRT e BW. A geração e coleta de dados foram realizadas por AS, ACBF, CRT, BW, APSC, MBF, HHMH e JB. A montagem e análise e/ou interpretação dos dados foram realizadas por AS, APSC, MBF, HHMH e JB. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

#### **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a todos os pacientes que participarem desse projeto, as pesquisadoras BW ACBF e CRT por aceitar a proposta deste trabalho e a todos os centros participantes.

#### **FINANCIAMENTO**

Este trabalho foi financiado pelo Hospital do Coração (HCor) como parte do Programa “Hospitais de Excelência a Serviço do SUS (PROADI-SUS)” em parceria com o Ministério da Saúde do Brasil.

Este estudo também foi financiado em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) - Código de financeiro 001. J Bressan e HHM Hermsdorff são bolsistas de produtividade em pesquisa do CNPq (Ministério da Ciência e Tecnologia, Brasil).

**Tabela 1:** Características sociodemográficas, antropométricas, clínicas e de consumo alimentar de pacientes em prevenção secundária para doenças cardiovasculares de acordo com os tercís de índice TyG.

Variáveis	Tercís de índice TyG			Valor de p
	1 (Menor) (n=777)	T2 (n=777)	3 (Maior) (n=776)	
Índice TyG	8,3 ± 0,3 <sup>a</sup>	8,9 ± 0,1 <sup>b</sup>	9,7 ± 0,5 <sup>c</sup>	<0,001
Sexo masculino [%]	468 [34,5]	424 [31,2]	466 [34,3]	0,942
Idade (anos)	63,7 ± 8,8 <sup>a</sup>	63,4 ± 8,8 <sup>a</sup>	62,4 ± 9,2 <sup>b</sup>	0,008
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,5 ± 4,6 <sup>a</sup>	29,4 ± 5,0 <sup>b</sup>	30,3 ± 4,9 <sup>c</sup>	<0,001
Perímetro da cintura (cm)	95,9 ± 11,9 <sup>a</sup>	100,2 ± 11,9 <sup>b</sup>	103,2 ± 11,6 <sup>c</sup>	<0,001
Relação cintura-estatura	0,6 ± 0,1 <sup>a</sup>	0,6 ± 0,1 <sup>b</sup>	0,6 ± 0,1 <sup>c</sup>	<0,001
VAI	1,4 ± 0,7 <sup>a</sup>	2,5 ± 0,9 <sup>b</sup>	5,1 ± 4,3 <sup>c</sup>	<0,001
PAS (mmHg)	129,0 ± 19,7 <sup>a</sup>	131,8 ± 19,4 <sup>b</sup>	131,4 ± 19,4 <sup>b</sup>	<0,010
PAD (mmHg)	77,9 ± 12,5 <sup>a</sup>	79,5 ± 12,4 <sup>b</sup>	80,4 ± 12,6 <sup>b</sup>	<0,001
Colesterol total (mg/dl)	155,1 ± 39,0 <sup>a</sup>	170,3 ± 43,3 <sup>b</sup>	185,3 ± 49,4 <sup>c</sup>	<0,001
HDL-C (mg/dl)	47,2 ± 14,3 <sup>a</sup>	43,0 ± 11,3 <sup>b</sup>	39,9 ± 9,8 <sup>c</sup>	<0,001
LDL-C (mg/dl)	89,3 ± 33,8 <sup>a</sup>	98,6 ± 38,8 <sup>b</sup>	97,5 ± 42,5 <sup>b</sup>	<0,001
Razão LDL-C/HDL-C	2,0 ± 0,9 <sup>a</sup>	2,4 ± 0,9 <sup>b</sup>	2,6 ± 1,2 <sup>b</sup>	<0,001
Triglicerídeos (mg/dl)	89,9 ± 21,7 <sup>a</sup>	145,0 ± 32,2 <sup>b</sup>	258,2 ± 154,2 <sup>c</sup>	<0,001
Glicemia (mg/dl)	95,8 ± 15,6 <sup>a</sup>	108,0 ± 24,5 <sup>b</sup>	151,7 ± 67,6 <sup>c</sup>	<0,001
Tabagismo [%]	475 [33,2]	453 [31,7]	501 [35,1]	0,146
Sedentários [%]	479 [32,2] <sup>a</sup>	493 [33,1] <sup>a</sup>	516 [34,7] <sup>b</sup>	0,010
Dislipidêmicos [%]	571 [31,4] <sup>a</sup>	589 [32,3] <sup>a</sup>	661 [36,3] <sup>b</sup>	<0,001
Diabéticos [%]	231 [22,5] <sup>a</sup>	291 [28,4] <sup>b</sup>	504 [49,1] <sup>c</sup>	<0,001
Hipertensos [%]	676 [32,1] <sup>a</sup>	709 [33,7] <sup>b</sup>	719 [34,2] <sup>b</sup>	<0,001
Uso de hipoglicemiantes [%]	205 [21,3] <sup>a</sup>	280 [29,1] <sup>b</sup>	476 [49,5] <sup>c</sup>	<0,001
História familiar de DAC [%]	489 [62,9]	510 [65,8]	517 [67,1]	0,089
Calorias (Kcal)	1437,5 ± 526,0	1401,2 ± 497,1	1429,3 ± 566,4	0,551
Carboidratos (g)	189,1 ± 39,1 <sup>a</sup>	188,5 ± 35,6 <sup>a</sup>	183,8 ± 39,1 <sup>b</sup>	0,033
Proteínas (g)	70,5 ± 22,6	69,60 ± 20,6	71,5 ± 22,5	0,329
Lipídeos (g)	43,6 ± 12,9 <sup>a</sup>	44,7 ± 11,9 <sup>ab</sup>	45,7 ± 12,8 <sup>b</sup>	0,002

Dados são apresentados em média ± DP ou números [%]. Valores de p mediante teste de Kruskal Wallis e U de Mann-Whitney para variáveis quantitativas e Qui-quadrado de Tendência linear para variáveis categóricas. Letras diferentes mostram presença de diferença e letras iguais mostram a ausência de diferenças.

HDL-C: lipoproteína de alta densidade, índice TyG: índice triglicérido-glicose; LDL-C: lipoproteína de baixa densidade; PAD: Pressão Arterial Diastólica; PAS: Pressão Arterial Sistólica; VAI: Visceral adiposity index.

**Tabela 2:** Associação entre o índice TyG e fatores de risco cardiovascular.

Fatores de risco para DCV	$\beta$	$p$	Fatores de risco para DCV	$\beta$	$p$
<b>Perímetro da cintura (cm)</b>			<b>Razão LDL-C/HDL-C</b>		
Modelo 1	0,014	<0,001	Modelo 1	0,133	<0,001
Modelo 2	0,011	<0,001	Modelo 2	0,146	<0,001
<b>Índice de Massa Corporal (kg/m<sup>2</sup>)</b>			<b>Tabagismo [%]</b>		
Modelo 1	0,030	<0,001	Modelo 1	0,533	<b>0,058</b>
Modelo 2	0,024	<0,001	Modelo 2	0,062	<b>0,034</b>
<b>Relação cintura-estatura</b>			<b>Inatividade Física [%]</b>		
Modelo 1	2,264	<0,001	Modelo 1	0,091	<b>0,002</b>
Modelo 2	1,810	<0,001	Modelo 2	0,089	<b>0,003</b>
<b>Índice de adiposidade visceral</b>			<b>História familiar de DAC [%]</b>		
Modelo 1	0,153	<0,001	Modelo 1	0,040	0,164
Modelo 2	0,142	<0,001	Modelo 2	0,037	0,185
<b>Colesterol total (mg/dl)</b>			<b>Dislipidemia [%]</b>		
Modelo 1	0,004	<0,001	Modelo 1	0,207	<0,001
Modelo 2	0,005	<0,001	Modelo 2	0,215	<0,001
<b>HDL-C (mg/dl)</b>			<b>Diabetes [%]</b>		
Modelo 1	-0,015	<0,001	Modelo 1	0,432	<0,001
Modelo 2	-0,015	<0,001	Modelo 2	0,434	<0,001
<b>LDL-C (mg/dl)</b>			<b>Hipertensão [%]</b>		
Modelo 1	0,001	<0,001	Modelo 1	0,213	<0,001
Modelo 2	0,001	<0,001	Modelo 2	0,217	<0,001
<b>Pressão arterial sistólica (mmHg)</b>			<b>Ingestão calórica (g)</b>		
Modelo 1	0,001	<0,010	Modelo 1	-7,470	0,766
Modelo 2	0,001	0,136	Modelo 2	0,00002	0,440
<b>Pressão arterial diastólica (mmHg)</b>					
Modelo 1	0,005	<0,001			
Modelo 2	0,004	<0,001			

Dados são apresentados como valor de  $\beta$  e  $p$  de tendência obtidos por regressão linear.

Modelo 1: Sem ajustes;

Modelo 2: Ajustes por sexo, idade, uso de hipoglicemiantes, anticoagulantes e anti-hipertensivos.

HDL: lipoproteína de alta densidade, LDL: lipoproteína de baixa densidade.

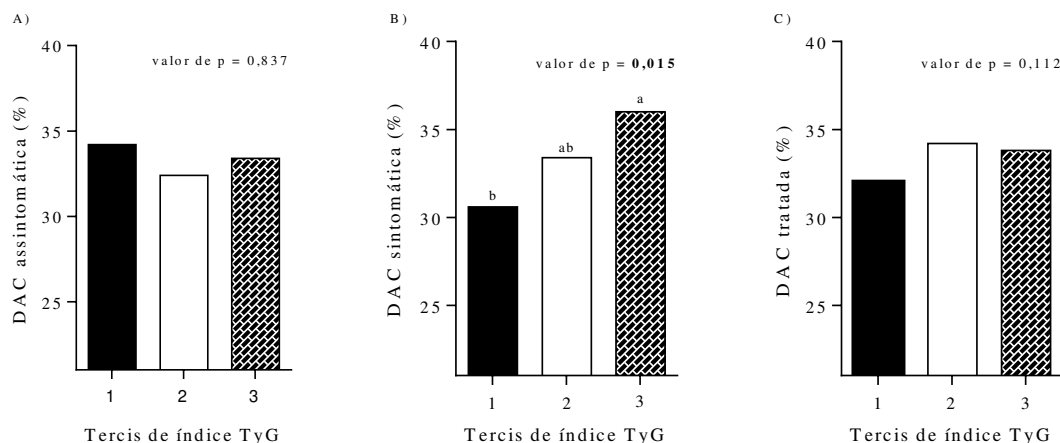
**Tabela 3:** Associação entre o índice TyG (variável dependente) e o consumo de macronutrientes em paciente cardiopatas.

Macronutrientes	Tercis de índice TyG			Tercis de índice TyG		
	1 (Menor)	2	3 (Maior)	1 (Menor)	2	3 (Maior)
<b>Carboidratos</b>	<b>OR (IC 95%)</b>			<b>OR (IC 95%)</b>		
45 - 65%			1,0			1,0
< 45%		0,9 (0,7-1,3)	1,1 (0,9-1,4)		0,9 (0,7-1,3)	1,1 (0,8-1,4)
> 65%		0,7 (0,5-1,1)	<b>0,5 (0,3-0,7)</b>		0,8 (0,5-1,1)	<b>0,5 (0,3-0,8)</b>
<b>Proteínas</b>						
15 - 20%			1,0			1,0
< 15%	<b>Modelo 1</b>	0,9 (0,7-1,3)	0,9 (0,7-1,3)	<b>Modelo 2</b>	1,0 (0,8-1,3)	1,0 (0,7-1,4)
> 20%		0,9 (0,8-1,2)	1,2 (0,9-1,4)		1,0 (0,8-1,3)	1,2 (0,9-1,5)
<b>Lipídeos</b>						
25 - 35%			1,0			1,0
< 25%		<b>0,8 (0,6-0,9)</b>	<b>0,6 (0,5-0,8)</b>		0,8 (0,6-1,0)	<b>0,7 (0,5-0,9)</b>
> 35%		0,8 (0,6-1,2)	0,9 (0,7-1,2)		0,8 (0,6-1,2)	0,8 (0,6-1,1)

Dados são apresentados como Odds Ratio (IC 95%) baseado em regressão logística.

Modelo 1: Sem ajustes;

Modelo 2: Ajustado por sexo, idade, uso de hipoglicemiantes, anticoagulantes e anti-hipertensivos.



**Figura 1:** Prevalência de pacientes com DAC nas fases A) Assintomática, B) Sintomática e C) Tratada de acordo com os tercís de índice TyG.

**Tabela 4:** Associação entre o índice TyG nas diferentes fases da DAC.

Doença Arterial Coronariana	Tercís de índice TyG			
	1(Menor)	2	3 (Maior)	
RP (IC 95%)				
<b>Assintomática</b> (n = 380)	Modelo 1	Ref.	0,94 (0,75-1,18)	0,97 (0,78-1,22)
	Modelo 2	Ref.	0,93 (0,74-1,17)	0,98 (0,79-1,23)
	Modelo 3	Ref.	0,93 (0,74-1,17)	0,98 (0,78-1,17)
<b>Sintomática</b> (n = 844)	Modelo 1	Ref.	1,09 (0,95-1,25)	<b>1,17 (1,03-1,34)</b>
	Modelo 2	Ref.	1,09 (0,95-1,25)	<b>1,17 (1,03-1,35)</b>
	Modelo 3	Ref.	1,08 (0,94-1,24)	<b>1,16 (1,01-1,33)</b>
<b>Tratada</b> (n = 1607)	Modelo 1	Ref.	1,07 (1,01-1,14)	1,05 (0,98-1,13)
	Modelo 2	Ref.	1,07 (1,01-1,15)	1,05 (0,98-1,12)
	Modelo 3	Ref.	1,05 (0,99-1,13)	1,03 (0,97-1,10)

Dados são apresentados como razão de prevalência (IC95%) baseado em regressão de Poisson.

Modelo 1: Não ajustado;

Modelo 2: Ajustado por sexo e idade;

Modelo 3: Ajustado por modelo 2, hipoglicemiantes, anti-hipertensivos, anticoagulantes, ingestão de carboidratos, lipídeos, AVC, doença arterial periférica e as respectivas doenças ajustadas uma pelas outras.

### 6.3 Artigo Original 2

A ser submetido à Nutrition (Qualis A2)

## **Dieta pró-inflamatória está associada ao maior número de doenças cardiovasculares e consumo de ultraprocessados em pacientes em atenção secundária**

Alessandra da Silva<sup>1</sup>, Matheus Brum Felício<sup>1</sup>, Ana Paula Silva Caldas<sup>1</sup>, Helen Hermana Miranda Hermsdorff<sup>1</sup>, Ângela Bersh-Ferreira<sup>2</sup>, Camila Ragne Torreglosa<sup>2</sup>, Nitin Shivappa<sup>3,4,5</sup>, James R. Hébert<sup>3,4,5</sup>, Bernardete Weber<sup>2</sup>, Josefina Bressan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Minas Gerais, Brasil.

<sup>2</sup>Hospital do Coração, São Paulo – SP, Brasil

<sup>3</sup>Cancer Prevention and Control Program, University of South Carolina, Columbia, SC 29208, USA; shivappa@mailbox.sc.edu (N.S.); jhebert@mailbox.sc.edu (J.R.H.)

<sup>4</sup>Department of Epidemiology and Biostatistics, Arnold School of Public Health, University of South Carolina, Columbia, SC 29208, USA

<sup>5</sup>Connecting Health Innovations LLC, Columbia, SC 29201, USA

Autor correspondente: BRESSAN J. Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa, Avenida PH Rolfs s/n, 36570-900, Viçosa – MG, Brasil. E-mail: jbrm@ufv.br

## RESUMO

**Objetivo:** O objetivo desse estudo foi avaliar a associação do IID com os fatores de risco cardiovascular, com o número de doenças cardiovasculares (DCV) e com o consumo alimentar proposto pela classificação *NOVA*.

**Métodos:** Este estudo incluiu 2.359 pacientes com DCV do estudo multicêntrico Programa Dieta Cardioprotetora (DICA-Br). Foram coletados dados sociodemográficos, antropométricos, clínicos e de consumo alimentar. Os dados de consumo alimentar ajustados por energia foram utilizados para calcular os escores de IID e para classificar os alimentos de acordo com a classificação *NOVA*. Os pacientes foram agrupados conforme a presença de 1, 2 ou  $\geq 3$  DCV. Modelos de regressão linear e logística multinominal foram utilizados para as análises.

**Resultados:** Os pacientes foram estratificados em 3 grupos baseado no IID e na quantidade de DCV. Um maior escore de IID associou-se positivamente a uma maior chance de presença de 2 (OR 1.27 IC 95% 1.01-1.61) e  $\geq 3$  (OR 1.39 IC 95% 1.07-1.79) DCV, com um perfil metabólico mais comprometido e também com o percentual de consumo de alimentos processados, ultraprocessados e ingredientes culinários.

**Conclusão:** Este estudo sugere que uma dieta mais pró-inflamatória está associada a um pior perfil metabólico e aumentada chance de possuir 2 ou  $\geq 3$  DCV. Além disso, uma alimentação com maior consumo de alimentos processados e ultraprocessados também é mais pró-inflamatória e abre caminhos para que políticas públicas sejam direcionadas para conscientizar as pessoas quanto à escolha de seus componentes da dieta.

**Palavras-chave:** atenção secundária; classificação *NOVA*; doenças cardiovasculares; índice inflamatório da dieta; nutrição.

## INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) correspondem aproximadamente a 31% da mortalidade no Brasil [1] e no mundo [2]. Além das consequências ocasionadas pela morbidade, as DCV geram impactos socioeconômicos como gastos com medicamentos, atendimentos médicos, previdência social, entre outros [3].

A presença de um evento cardiovascular por si só consiste em um dos fatores de risco para a ocorrência de novos eventos, diante do comprometimento metabólico que o paciente encontra-se [4]. Além disso, a alimentação não saudável, constituída de alimentos industrializados, com alto conteúdo de sódio, açúcares refinados, gorduras saturadas, e, pobre em fibras, antioxidantes e anti-inflamatórios são fatores de risco comportamentais para as DCV [5–7].

Nesse contexto, o índice inflamatório da dieta (IID) foi proposto para avaliar o potencial inflamatório da alimentação e estudos mostram que o consumo de alimentos classificados como pró-inflamatórios, como as carnes processadas associa-se ao maior risco de DCV e de mortalidade enquanto que alimentos classificados como anti-inflamatórios, como as verduras, as frutas, os grãos integrais, entre outros possuem associação inversa ao risco de ocorrência de DCV [8–10].

Por sua vez, a classificação *NOVA* (um nome, não um acrônimo) é uma recente proposta de agrupamento dos alimentos de acordo com a natureza, extensão e objetivo do processamento industrial [11,12], permitindo que o consumidor entenda a origem do alimento/preparação e o conscientize no momento de suas escolhas alimentares. Estudos mostram que o consumo de ultraprocessados estão associados à obesidade [13] e com o risco de câncer geral e de mama [14] e que o consumo de alimentos desse grupo é caracterizado pelo maior consumo de açúcares refinados, gorduras saturadas e sódio e inversamente associada ao consumo de fibras alimentares [15]. No entanto, são escassos

os trabalhos associando o IID com o número de DCV e, sobretudo, com os grupos de alimentos de acordo com seu grau de processamento.

Nossa hipótese é a de que os fatores de risco, a presença de um maior número de desfechos cardiovasculares, assim como o consumo de processados e de ultraprocessados estão associados a uma alimentação mais pró-inflamatória.

Diante do exposto, este estudo tem como objetivo primário associar o potencial inflamatório da alimentação com os fatores de risco cardiovasculares e com o número de desfechos cardiovasculares. E como objetivo secundário, nós avaliamos a associação do IID com o grau de processamento dos alimentos.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de um estudo transversal referente à linha de base do estudo multicêntrico Programa Dieta Cardioprotetora (DICA-Br), no qual foram estudados pacientes acometidos por DCV nos últimos dez anos. O protocolo do estudo, incluindo critérios de inclusão, exclusão, aspectos éticos e características dos participantes foram anteriormente descritos por WEBER et al. (2016). O estudo também foi devidamente registrado no ClinicalTrials.gov (NCT01620398).

As informações referentes ao gênero (sexo e idade), características antropométricas (peso, estatura e perímetro da cintura), clínicas (histórico de doenças, uso de medicações, pressão arterial sistólica - PAS e diastólica - PAD, colesterol total, lipoproteína de baixa densidade - LDL-C, lipoproteína de alta densidade - HDL-C, triglicérides e glicemia) e de consumo alimentar (alimentos, macronutrientes e micronutrientes) foram coletadas por profissionais capacitados durante a consulta inicial.

O perímetro da cintura foi aferido no ponto médio entre a borda inferior do arco costal e a crista ilíaca na linha axilar média [17]. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado pela fórmula: peso/(altura)<sup>2</sup>.

Para a coleta de sangue foi estabelecido um período de 12 a 14h em jejum. O LDL-C foi determinado pela fórmula de Friedewald e os demais parâmetros bioquímicos foram mensurados pelo método calorimétrico enzimático (Johnsons & Johnsons, Raritan, EUA, VITROS 5600). Com relação ao consumo alimentar, foi utilizado o valor médio de consumo registrado em dois Recordatórios Alimentares de 24h, os quais foram analisados no *software* Nutri quanti<sup>®</sup> (GALANTE, 2007).

Os pacientes foram agrupados de acordo com a presença de 1, 2 ou  $\geq 3$  DCV. Foram consideradas a doença arterial coronariana assintomática, sintomática e tratada, o infarto, a doença arterial periférica assintomática, sintomática e tratada, o aneurisma de aorta, a amputação por causa arterial e o acidente vascular cerebral.

Para o cálculo do IID, 29 parâmetros alimentares foram considerados de acordo com estabelecido por Shivappa et al. (2014). Um menor escore de IID indica um maior consumo de alimentos anti-inflamatórios, enquanto um maior escore de IID indica maior consumo de alimentos pró-inflamatórios. Os valores de IID variam de -8 (mais anti-inflamatório) a +8 (mais pró-inflamatório) [18].

Ainda, os alimentos foram classificados em *in natura* ou minimamente processados, ingredientes culinários, alimentos processados e alimentos ultraprocessados com base na classificação *NOVA* desenvolvida por Monteiro et al. (2016). Para preparações caseiras foram propostas receitas padronizadas e aplicada a classificação *NOVA* em seus ingredientes.

## **Análises estatísticas**

Os dados foram avaliados quanto à distribuição das variáveis pelo teste de Kolmogorv-Smirnov, sendo representados em mediana (intervalo interquartilico), em média (desvio padrão) ou em números absolutos (%). As comparações entre grupos foram avaliadas pelo teste de Kruskal-Wallis e U de Mann-Whitney e pelo teste de qui-quadrado de tendência linear. Associações entre o IID e os fatores de risco cardiometabólicos foram feitos por regressão linear multinominal e a associação entre o IID com o número de desfechos cardiovasculares e com a classificação *NOVA* foram realizadas pela regressão logística multivariada. As análises foram realizadas usando-se os softwares SPSS v. 23 para Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) e *STATA*® 13. Para todas as análises, as diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando  $\alpha \leq 0,05$ .

## **RESULTADOS**

Foram avaliados 2.359 pacientes em atenção secundária para DCV, sendo 58,5% do sexo masculino, 68,8% com excesso de peso ( $29,1 \pm 4,9$  kg/m<sup>2</sup>), 90,2% hipertensos, 44,3% diabéticos e 77,8% dislipidêmicos. Ao todo, 40,0%, 33,9% e 26,1% pacientes apresentaram diagnóstico de 1, 2 e  $\geq 3$  DCV, respectivamente. Além disso, a média de idade, IMC, perímetro da cintura, assim como, a prevalência de hipertensos, diabéticos, dislipidêmicos e de síndrome metabólica não diferiu quanto ao número de DCV (**Tabela 1**).

Ao estratificar os pacientes de acordo com os tercís de IID, observou-se que aqueles que possuíam maior escore, indicando uma dieta mais pró-inflamatória, apresentavam maior perímetro da cintura, PAS, PAD, colesterol total e HDL-c comparados àqueles com menor escore, indicando uma dieta mais anti-inflamatória. No entanto, mesmo com maiores valores de HDL-c no tercil de dieta mais pró-inflamatória, podemos observar

valores de média ainda abaixo das recomendações para esse marcador conforme os pontos de corte para cada sexo (dados não mostrados).

Além disso, observamos maior prevalência de doença arterial coronariana tratada e de doença arterial periférica assintomática, assim como de pacientes com 2 e  $\geq 3$  DCV no tercil mais pró-inflamatório comparado ao mais anti-inflamatório (**Tabela 2**).

De fato, associações positivas e significativas foram observadas entre o IID e os fatores de risco antropométricos e clínicos - exceto para glicemia e triglicerídeos-, independente do sexo, da idade, uso de medicamentos e presença de comorbidades como diabetes, dislipidemias ou hipertensão (**Tabela 3**). Ainda, quando comparados aos pacientes com score alimentar mais anti-inflamatório, aqueles com alimentação mais pró-inflamatória, apresentavam chance 1.27 e 1.39 vezes maior de possuir 2 e  $\geq 3$  DCV, respectivamente (**Tabela 4**).

Quanto à associação entre o IID e os grupos de alimentos da classificação *NOVA*, observamos associação negativa com o consumo de alimentos *in natura* ou minimamente processados e associação positiva com o consumo de processados, ultraprocessados e de ingredientes culinários (**Figura 1**).

## **DISCUSSÃO**

O presente estudo investigou a associação do IID com os fatores de risco cardiovascular, com o número de DCV e com o percentual de consumo alimentar por meio dos grupos de alimentos propostos pela classificação *NOVA* em pacientes cardiopatas em prevenção secundária. Nós encontramos que uma alimentação mais pró-inflamatória se associou a maior chance de possuir 2 ou  $\geq 3$  DCV em comparação a uma alimentação mais anti-inflamatória. A maior chance de ter 2 ou  $\geq 3$  DCV em razão de uma alimentação pró-inflamatória evidencia que a alimentação é capaz de estimular a liberação de marcadores inflamatórios, que por sua vez, relaciona-se ao processo de

agravamento das DCV. De fato, a alimentação é capaz de estimular à inflamação a depender do alimento ingerido, no entanto, os mecanismos pelos quais os nutrientes estimulam essa liberação ainda são pouco compreendidos [19–21]. O consumo de alimentos pró-inflamatórios, isto é, capazes de estimular a liberação de marcadores pró-inflamatórios podem vir a agravar o processo de aterosclerose, o qual é fator chave no desencadeamento das DCV.

Estudos tem mostrado associação entre uma alimentação mais pró-inflamatória e presença combinada [22] e separada de DCV, tais como insuficiência cardíaca congestiva, infarto e AVC [22–24]. Ainda, estudos de coorte associaram uma alimentação mais pró-inflamatória a maior incidência de DCV [25–27], mortalidade por DCV e mortalidade total [28–30] e também uma alimentação mais pró-inflamatória está relacionada a maior prevalência e incidência de cânceres [31,32].

Além disso, verificamos que o IID associou-se positivamente com as medidas clássicas de avaliação do risco cardiovascular, como IMC, o perímetro da cintura, PAS, PAD, colesterol total e LDL-C e também com o consumo de alimentos processados, ultraprocessados e de ingredientes culinários. Por outro lado, associou-se inversamente ao consumo de alimentos *in natura* ou minimamente processados. Por se tratar de pacientes cardiopatas, já esperávamos que estes apresentassem fatores de risco, no entanto, aqueles pertencentes ao tercil mais pró-inflamatório tiveram maior média de IMC, perímetro da cintura, colesterol total, PAS e PAD. De fato, além da quantidade, a qualidade dos alimentos consumidos associa-se ao ganho de peso, bem como com os demais fatores de risco cardiometabólicos. Nesse sentido, estudos associaram uma alimentação mais pró-inflamatória com os fatores clássicos de risco para DCV como obesidade, hipercolesterolemia, diabetes e hipertensão arterial [33–35].

Para conhecimento este é o primeiro estudo que relaciona o IID com percentual de consumo dos grupos de alimentos de acordo com a classificação *NOVA*. Estudos mostram que o consumo de alimentos ultraprocessados, caracterizados por serem mais calóricos, ricos em açúcares refinados, corantes, conservantes, entre outros está associado ao risco de desenvolver obesidade e DCNT [13,15,36,37]. Por outro lado, os alimentos do grupo *in natura* ou minimamente processados, que são aqueles que não foram acrescidos ou passaram por processamento industrial estão inversamente associados a uma alimentação mais pró-inflamatória [9].

A alimentação ocidental caracterizada pelo alto consumo de alimentos industrializados, carnes vermelhas, refrigerantes, produtos de confeitaria entre outros, os quais são ricos em gorduras saturadas, açúcares refinados, sódio e pobre em grãos integrais e alimentos naturais parecem ativar a resposta imune inata devido ao excesso de produção de citocinas pró-inflamatórias em relação à produção das anti-inflamatórias [38]. Por outro lado, a maior aderência à alimentação mediterrânea associa-se a diminuição de marcadores inflamatórios como a interleucina-6 e a proteína C reativa [39–41]. Esses resultados corroboram o papel da alimentação na prevenção e controle das DCV, uma vez que, os alimentos funcionam como veículos de nutrientes benéficos ou não para a saúde cardiovascular.

## **CONCLUSÃO**

Em conclusão uma dieta mais pró-inflamatória está associada a um pior perfil metabólico e aumentada chance de possuir 2 ou  $\geq 3$  DCV.

Além disso, os resultados desse trabalho evidenciam que uma alimentação com maior consumo de alimentos processados e ultraprocessados também é mais pró-inflamatória e abre caminhos para que políticas públicas sejam direcionadas para conscientizar as pessoas quanto à escolha de seus componentes da dieta.

## REFERÊNCIAS

- [1] Ribeiro ALP, Duncan BB, Brant LCC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular Health in Brazil Trends and Perspectives. *Circulation* 2016;133:422–33. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008727.
- [2] who. Cardiovascular diseases (CVDs) 2017. [http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
- [3] Siqueira A de SE, Siqueira-Filho AG de, Land MGP. Analysis of the Economic Impact of Cardiovascular Diseases in the Last Five Years in Brazil. *Arq Bras Cardiol* 2017. doi:10.5935/abc.20170068.
- [4] Shah SH, Bain JR, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Crosslin DR, Haynes C, et al. Association of a Peripheral Blood Metabolic Profile With Coronary Artery Disease and Risk of Subsequent Cardiovascular Events. *Circ Cardiovasc Genet* 2010;3:207–14. doi:10.1161/CIRCGENETICS.109.852814.
- [5] Ruiz-Núñez B, Dijck-Brouwer DAJ, Muskiet FAJ. The relation of saturated fatty acids with low-grade inflammation and cardiovascular disease. *J Nutr Biochem* 2016;36:1–20. doi:10.1016/j.jnutbio.2015.12.007.
- [6] Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Saturated fat, carbohydrate, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010;91:502–9. doi:10.3945/ajcn.2008.26285.
- [7] Santos S, Oliveira A, Lopes C. Systematic review of saturated fatty acids on inflammation and circulating levels of adipokines. *Nutr Res* 2013;33:687–95. doi:10.1016/j.nutres.2013.07.002.
- [8] Shivappa N, Godos J, Hébert JR, Wirth MD, Piuri G, Speciani AF, et al. Dietary inflammatory index and cardiovascular risk and mortality—a meta-analysis. *Nutrients* 2018;10:1–15. doi:10.3390/nu10020200.

- [9] Almeida-de-Souza J, Santos R, Lopes L, Abreu S, Moreira C, Padrão P, et al. Associations between fruit and vegetable variety and low-grade inflammation in Portuguese adolescents from LabMed Physical Activity Study. *Eur J Nutr* 2017. doi:10.1007/s00394-017-1479-y.
- [10] Chai W, Morimoto Y, Cooney R V, Franke AA, Shvetsov YB, Le Marchand L, et al. Dietary Red and Processed Meat Intake and Markers of Adiposity and Inflammation: The Multiethnic Cohort Study. *J Am Coll Nutr* 2017;36:378–85. doi:10.1080/07315724.2017.1318317.
- [11] Canella DS, Levy RB, Martins APB, Claro RM, Moubarac J-C, Baraldi LG, et al. Ultra-Processed Food Products and Obesity in Brazilian Households (2008–2009). *PLoS One* 2014;9:e92752. doi:10.1371/journal.pone.0092752.
- [12] Monteiro CA, Moubarac JC, Cannon G, Ng SW, Popkin B. Ultra-processed products are becoming dominant in the global food system. *Obes Rev* 2013;14:21–8. doi:10.1111/obr.12107.
- [13] Nardocci M, Leclerc B-S, Louzada M-L, Monteiro CA, Batal M, Moubarac J-C. Consumption of ultra-processed foods and obesity in Canada. *Can J Public Heal* 2018. doi:10.17269/s41997-018-0130-x.
- [14] Fiolet T, Srour B, Sellem L, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, et al. Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort. *BMJ* 2018:k322. doi:10.1136/bmj.k322.
- [15] Rauber F, da Costa Louzada ML, Steele E, Millett C, Monteiro CA, Levy RB. Ultra-Processed Food Consumption and Chronic Non-Communicable Diseases-Related Dietary Nutrient Profile in the UK (2008–2014). *Nutrients* 2018;10:587. doi:10.3390/nu10050587.
- [16] Weber B, Bersch-Ferreira ÂC, Torreglosa CR, Ross-Fernandes MB, Da Silva JT,

- Galante AP, et al. The Brazilian Cardioprotective Nutritional Program to reduce events and risk factors in secondary prevention for cardiovascular disease: study protocol (The BALANCE Program Trial). *Am Heart J* 2016;171:73–81.e2. doi:10.1016/j.ahj.2015.08.010.
- [17] Who. Waist Circumference and Waist–Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation 2008. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44583/9789241501491\\_eng.pdf?ua=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44583/9789241501491_eng.pdf?ua=1).
- [18] Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hébert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr* 2014;17:1689–96. doi:10.1017/S1368980013002115.
- [19] Rocha DMUP, Lopes LL, Silva A, de Oliveira LL, Bressan J, Hermsdorff HHM. Orange juice modulates proinflammatory cytokines after a high-fat saturated meal consumption. *Food Funct* 2017. doi:10.1039/C7FO01139C.
- [20] Hermsdorff HHM, Abete I. A legume-based hypocaloric diet reduces proinflammatory status and improves metabolic features in overweight / obese subjects 2011:61–9. doi:10.1007/s00394-010-0115-x.
- [21] Khan N, Khymenets O, Urpí-sardà M, Tulipani S, Garcia-aloy M, Monagas M, et al. Cocoa Polyphenols and Inflammatory Markers of Cardiovascular Disease. 2014. doi:10.3390/nu6020844.
- [22] Wirth MD, Shivappa N, Hurley TG, Hébert JR. Association between previously diagnosed circulatory conditions and a dietary inflammatory index. *Nutr Res* 2016;36:227–33. doi:10.1016/j.nutres.2015.11.016.
- [23] Bodén S, Wennberg M, Van Guelpen B, Johansson I, Lindahl B, Andersson J, et al. Dietary inflammatory index and risk of first myocardial infarction; a

- prospective population-based study. *Nutr J* 2017;16:21. doi:10.1186/s12937-017-0243-8.
- [24] Shivappa N, Tavani A, Hébert JR, Rosato V, La Vecchia C. Dietary inflammatory index and acute myocardial infarction in a large Italian case–control study. *Eur J Public Health* 2018;28:161–6. doi:10.1093/eurpub/ckx058.
- [25] O’Neil A, Shivappa N, Jacka FN, Kotowicz MA, Kibbey K, Hebert JR, et al. Pro-inflammatory dietary intake as a risk factor for CVD in men: a 5-year longitudinal study. *Br J Nutr* 2015;114:2074–82. doi:10.1017/S0007114515003815.
- [26] Garcia-Arellano A, Ramallal R, Ruiz-Canela M, Salas-Salvadó J, Corella D, Shivappa N, et al. Dietary inflammatory index and incidence of cardiovascular disease in the PREDIMED study. *Nutrients* 2015;7:4124–38. doi:10.3390/nu7064124.
- [27] Ramallal R, Toledo E, Martínez-González MA, Hernández-Hernández A, García-Arellano A, Shivappa N, et al. Dietary Inflammatory Index and Incidence of Cardiovascular Disease in the SUN Cohort. *PLoS One* 2015;10:e0135221. doi:10.1371/journal.pone.0135221.
- [28] Shivappa N, Blair CK, Prizment AE, Jacobs DR, Steck SE, Hébert JR. Association between inflammatory potential of diet and mortality in the Iowa Women’s Health study. *Eur J Nutr* 2016;55:1491–502. doi:10.1007/s00394-015-0967-1.
- [29] Shivappa N, Steck SE, Hussey JR, Ma Y, Hebert JR. Inflammatory potential of diet and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in National Health and Nutrition Examination Survey III Study. *Eur J Nutr* 2017;56:683–92. doi:10.1007/s00394-015-1112-x.

- [30] Deng FE, Shivappa N, Tang YF, Mann JR, Hebert JR. Association between diet-related inflammation, all-cause, all-cancer, and cardiovascular disease mortality, with special focus on prediabetics: findings from NHANES III. *Eur J Nutr* 2017;56:1085–93. doi:10.1007/s00394-016-1158-4.
- [31] Shivappa N, Godos J, Hébert J, Wirth M, Piuri G, Speciani A, et al. Dietary Inflammatory Index and Colorectal Cancer Risk—A Meta-Analysis. *Nutrients* 2017;9:1043. doi:10.3390/nu9091043.
- [32] Shivappa N, Hébert JR, Rosato V, Rossi M, Montella M, Serraino D, et al. Dietary inflammatory index and ovarian cancer risk in a large Italian case-control study. *Cancer Causes Control* 2016;27:897–906. doi:10.1007/s10552-016-0767-9.
- [33] Tyrovolas S, Koyanagi A, Kotsakis GA, Panagiotakos D, Shivappa N, Wirth MD, et al. Dietary inflammatory potential is linked to cardiovascular disease risk burden in the US adult population. *Int J Cardiol* 2017;240:409–13. doi:10.1016/j.ijcard.2017.04.104.
- [34] Phillips C, Shivappa N, Hébert J, Perry I. Dietary Inflammatory Index and Biomarkers of Lipoprotein Metabolism, Inflammation and Glucose Homeostasis in Adults. *Nutrients* 2018;10:1033. doi:10.3390/nu10081033.
- [35] Mazidi M, Shivappa N, Wirth MD, Hebert JR, Mikhailidis DP, Kengne AP, et al. Dietary inflammatory index and cardiometabolic risk in US adults. *Atherosclerosis* 2018;276:23–7. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.020.
- [36] Poti JM, Braga B, Qin B. Ultra-processed Food Intake and Obesity: What Really Matters for Health—Processing or Nutrient Content? *Curr Obes Rep* 2017;6:420–31. doi:10.1007/s13679-017-0285-4.
- [37] Bielemann RM, Motta JVS, Minten GC, Horta BL, Gigante DP. Consumption of

- ultra-processed foods and their impact on the diet of young adults. *Rev Saude Publica* 2015;49:1–10. doi:10.1590/S0034-8910.2015049005572.
- [38] Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. The Effects of Diet on Inflammation Emphasis on the Metabolic Syndrome 2006;48. doi:10.1016/j.jacc.2006.03.052.
- [39] Estruch R, Corella D, Fiol M, Vin E. Components of the mediterranean-type food pattern and serum inflammatory markers among patients at high risk for cardiovascular disease 2008:651–9. doi:10.1038/sj.ejcn.1602762.
- [40] Chiva-blanch G, Ros E, Martí A. The Effects of the Mediterranean Diet on Biomarkers of Vascular Wall Inflammation and Plaque Vulnerability in Subjects with High Risk for Cardiovascular Disease . A Randomized Trial 2014;9. doi:10.1371/journal.pone.0100084.
- [41] Schwingshackl L, Hoffmann G. Nutrition , Metabolism & Cardiovascular Diseases Mediterranean dietary pattern , in fl ammation and endothelial function : A systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:929–39. doi:10.1016/j.numecd.2014.03.003.

#### **CONFLITOS DE INTERESSE**

Nenhum.

#### **CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES**

A concepção e o desenho do estudo foram realizados por ACBF, CRT e BW. A geração e coleta de dados foram realizadas por AS, ACBF, CRT, BW, MBF, APSC, HHMH e JB. A montagem e análise e/ou interpretação dos dados foram realizadas por AS, MBF, HHMH e JB. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

#### **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a todos os pacientes por participarem desse projeto, as pesquisadoras BW ACBF e CRT e aos pesquisadores de todos os centros participantes.

## **FINANCIAMENTO**

Este trabalho foi financiado pelo Hospital do Coração (HCor) como parte do Programa “Hospitais de Excelência a Serviço do SUS (PROADI-SUS)” em parceria com o Ministério da Saúde do Brasil.

Este estudo também foi financiado em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) - Código de financeiro 001. J Bressan e HHM Hermsdorff são bolsistas de produtividade em pesquisa do CNPq (Ministério da Ciência e Tecnologia, Brasil).

**Tabela 1:** Características dos participantes, de acordo com o número de eventos cardiovasculares.

Características	Número de DCV			Valor de p
	1 (n = 944)	2 (n = 799)	≥3 (n = 616)	
Sexo masculino [%]	519 [37,6] <sup>a</sup>	468 [33,9] <sup>b</sup>	392 [28,4] <sup>c</sup>	<b>0,001</b>
Idade - anos	63 (8)	62 (9)	63 (8)	0,309
Índice de Massa Corporal - kg/m <sup>2</sup>	29,2 (5,0)	28,9 (4,7)	29,0 (5,1)	0,557
Perímetro da cintura - cm	99,8 (12,1)	99,6 (11,8)	99,9 (12,6)	0,985
Hipertensos [%]	850 [40,0]	708 [33,3]	567 [26,7]	0,273
Diabéticos [%]	415 [39,8]	344 [33,0]	284 [27,2]	0,464
Dislipidêmicos [%]	735 [40,1]	612 [33,4]	486 [26,5]	0,707
Síndrome metabólica [%]	586 [40,0]	473 [32,3]	406 [27,7]	0,114
DAC assintomática [%]	56 [14,3] <sup>a</sup>	111 [28,3] <sup>b</sup>	225 [57,4] <sup>c</sup>	<b>&lt;0,001</b>
DAC sintomática [%]	131 [15,3] <sup>a</sup>	264 [30,8] <sup>b</sup>	462 [53,9] <sup>c</sup>	<b>&lt;0,001</b>
DAC tratada [%]	439 [27,0] <sup>a</sup>	608 [37,4] <sup>b</sup>	579 [35,6] <sup>c</sup>	<b>&lt;0,001</b>
Infarto [%]	163 [13,8] <sup>a</sup>	482 [40,8] <sup>b</sup>	535 [45,3] <sup>c</sup>	<b>&lt;0,001</b>
DAP assintomática [%]	10 [10,3] <sup>a</sup>	19 [19,6] <sup>b</sup>	68 [70,1] <sup>c</sup>	<b>&lt;0,001</b>
DAP sintomática (%)	12 [7,9] <sup>a</sup>	39 [25,7] <sup>b</sup>	101 [66,4] <sup>c</sup>	<b>&lt;0,001</b>
DAP tratada [%]	5 [5,2] <sup>a</sup>	14 [14,4] <sup>b</sup>	78 [80,4] <sup>c</sup>	<b>&lt;0,001</b>
Aneurisma de aorta [%]	6 [12,2] <sup>a</sup>	6 [12,2] <sup>a</sup>	37 [75,5] <sup>b</sup>	<b>&lt;0,001</b>
Amputação por causa arterial [%]	2 [5,3] <sup>a</sup>	0 [0,0] <sup>a</sup>	36 [94,7] <sup>b</sup>	<b>&lt;0,001</b>
AVC [%]	120 [42,3]	55 [19,4]	109 [38,4]	<b>0,025</b>

Dados são apresentados em média (dp) ou números [%]. Valores de p mediante teste de Kruskal Wallis e U de Mann-Whitney para variáveis quantitativas e Qui-quadrado de Tendência linear para variáveis categóricas. Letras diferentes mostram presença de diferença e letras iguais mostram a ausência de diferenças.

AVC: Acidente vascular cerebral; DAC: Doença arterial coronariana; DAP: Doença arterial periférica; DCV: Doença cardiovascular

**Tabela 2:** Características dos participantes, de acordo com os tercís de IID.

Características	T1 (n=786)	T2 (n=787)	T3 (n=786)	Valor de p
	≤ - 0,91 (+ anti-inflamatório)	-0,92 a 0,19	0,20 a 4,18 (+ pró-inflamatório)	
Sexo masculino [%]	439 [31,8]	472 [34,2]	468 [33,9]	0,138
Idade - anos	63,7 (8,8) <sup>a</sup>	63,1 (8,9) <sup>a</sup>	62,5 (9,0) <sup>b</sup>	<b>0,016</b>
Índice de Massa Corporal - kg/m <sup>2</sup>	28,8 (4,9) <sup>a</sup>	29,0 (4,9) <sup>a</sup>	29,4 (4,9) <sup>b</sup>	<b>0,010</b>
Perímetro da cintura - cm	98,9 (12,0) <sup>a</sup>	99,5 (12,1) <sup>a</sup>	100,8 (102,1) <sup>b</sup>	<b>0,013</b>
PAS - mmHg	129,8 (20,0) <sup>a</sup>	130,2 (19,6) <sup>a</sup>	131,7 (19,1) <sup>b</sup>	<b>0,044</b>
PAD - mmHg	78,4 (12,3) <sup>a</sup>	79,1 (12,5) <sup>a</sup>	80,2 (12,5) <sup>b</sup>	<b>0,014</b>
Colesterol total - mg/dl	167,8 (45,0) <sup>a</sup>	170,0 (45,3) <sup>ab</sup>	174,1 (47,1) <sup>b</sup>	<b>0,026</b>
HDL-C - mg/dl	42,7 (12,8) <sup>a</sup>	42,2 (11,1) <sup>a</sup>	44,2 (13,2) <sup>b</sup>	<b>0,013</b>
LDL-C - mg/dl	93,0 (37,8)	95,3 (37,9)	97,7 (40,1)	0,067
Triglicerídeos - mg/dl	165,5 (116,9)	161,4 (92,3)	166,7 (135,3)	0,942
Glicemia - mg/dl	119,6 (50,6)	116,9 (44,3)	119,4 (52,0)	0,484
DAC assintomática [%]	119 [30,4]	137 [34,9]	136 [34,7]	0,249
DAC sintomática [%]	276 [32,2]	273 [31,9]	308 [35,9]	0,093
DAC tratada [%]	518 [31,9] <sup>a</sup>	551 [33,9] <sup>a</sup>	557 [34,3] <sup>b</sup>	<b>0,034</b>
Infarto [%]	390 [33,1]	397 [33,6]	393 [33,3]	0,880
DAP assintomática [%]	24 [24,7] <sup>a</sup>	28 [28,9] <sup>a</sup>	45 [46,4] <sup>b</sup>	<b>0,008</b>
DAP sintomática [%]	42 [27,6]	54 [35,5]	56 [36,8]	0,150
DAP tratada [%]	32 [33,0]	24 [24,7]	41 [42,3]	0,253
Aneurisma de aorta [%]	13 [26,5]	19 [38,8]	17 [34,7]	0,479
Amputação por causa arterial [%]	11 [28,9]	8 [21,1]	19 [50,0]	0,109
AVC [%]	91 [32,0]	92 [11,7]	101 [35,6]	0,438
Número de DCV [%]				
<b>1</b>	341 [36,1] <sup>a</sup>	315 [33,4] <sup>a</sup>	288 [30,5] <sup>b</sup>	
<b>2</b>	260 [32,5] <sup>a</sup>	256 [32,0] <sup>a</sup>	283 [35,4] <sup>b</sup>	<b>0,009</b>
<b>≥3</b>	186 [30,0] <sup>a</sup>	216 [35,1] <sup>b</sup>	215 [34,9] <sup>b</sup>	

Dados são apresentados em média (dp) ou números [%]. Valores de p mediante teste de Kruskal Wallis e U de Mann-Whitney para variáveis quantitativas e Qui-quadrado de Tendência linear para variáveis categóricas. Letras diferentes mostram presença de diferença e letras iguais mostram a ausência de diferenças.

AVC: Acidente Vascular Cerebral; DAC: Doença Arterial Coronariana; DAP: Doença Arterial Periférica; DCV: Doença Cardiovascular; HDL-C: High Density Lipoprotein Cholesterol; LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholesterol; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica

**Tabela 3:** Associações entre variáveis de risco cardiometabólico e o IID.

Variáveis	$\beta$	IC 95%
<b>Índice de Massa Corporal (kg/m<sup>2</sup>)</b>		
Modelo 1	0,24	<b>0,09-0,39</b>
Modelo 2	0,30	<b>0,15-0,45</b>
<b>Perímetro da cintura (cm)</b>		
Modelo 1	0,69	<b>0,31-1,07</b>
Modelo 2	0,82	<b>0,45-1,19</b>
<b>PAS (mmHg)</b>		
Modelo 1	0,64	<b>0,02-1,25</b>
Modelo 2	0,92	<b>0,32-1,52</b>
<b>PAD (mmHg)</b>		
Modelo 1	0,68	<b>0,29-1,07</b>
Modelo 2	0,72	<b>0,33-1,11</b>
<b>Colesterol total (mg/dl)</b>		
Modelo 1	2,42	<b>0,98-3,86</b>
Modelo 2	2,33	<b>0,94-3,73</b>
<b>HDL-C (mg/dl)</b>		
Modelo 1	0,75	<b>0,36-1,14</b>
Modelo 2	0,75	<b>0,37-1,12</b>
<b>LDL-C (mg/dl)</b>		
Modelo 1	1,81	<b>0,59-3,04</b>
Modelo 2	1,61	<b>0,42-2,81</b>
<b>Triglicerídeos (mg/dl)</b>		
Modelo 1	-0,01	-3,66-3,65
Modelo 2	0,94	-2,70-4,59
<b>Glicemia (mg/dl)</b>		
Modelo 1	-0,22	-1,77-1,32
Modelo 2	1,37	0,02-2,77

Dados são valores de  $\beta$ , IC 95%, segundo regressão linear

Modelo 1: Sem ajustes;

Modelo 2: Ajustado por sexo, idade, DM, HAS, DLP e uso de medicamentos.

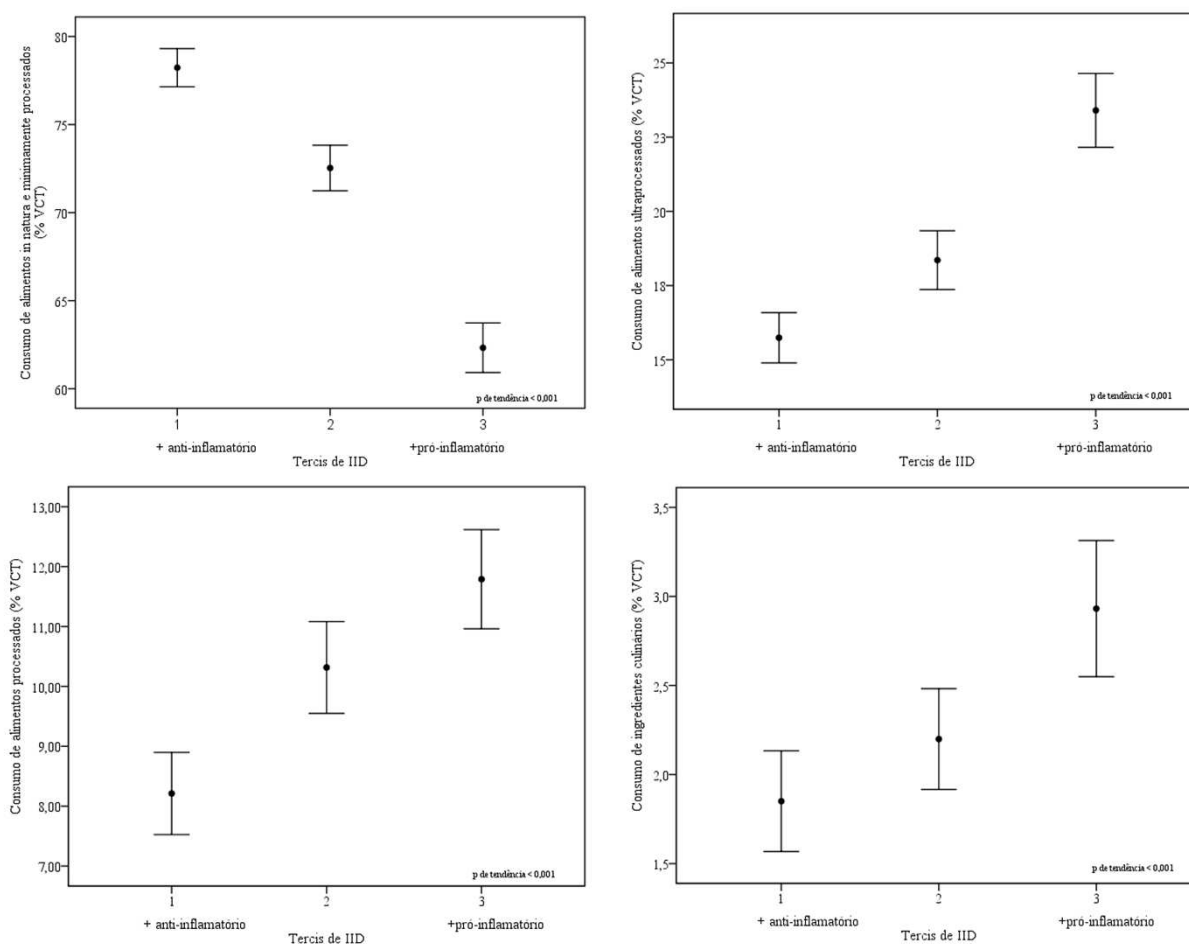
**Tabela 4:** Associações entre o número de DCV e os tercís de IID.

Número de doenças cardiovasculares	Tercís de IID		
	1 (+ anti-inflamatório)	2	3 (+ pró-inflamatório)
1			<i>Ref.</i>
2			
Modelo 1		1,06 (0,84-1,34)	<b>1,28 (1,02-1,62)</b>
Modelo 2	<i>Ref.</i>	1,05 (0,83-1,32)	<b>1,27 (1,01-1,61)</b>
≥ 3			
Modelo 1		1,26 (0,98-1,62)	<b>1,37 (1,07-1,76)</b>
Modelo 2		1,25 (0,97-1,61)	<b>1,39 (1,07-1,79)</b>

Dados são OR IC 95% mediante regressão logística multinomial;

Modelo 1: sem ajustes

Modelo 2: Ajustado por sexo, idade, diabetes, hipertensão, dislipidemias e uso de medicamentos.



**Figura 1:** Associação entre o IID e o % de consumo de alimentos de acordo com os grupos da classificação NOVA.

Valores de *p de tendência* mediante regressão logística multinomial, ajustada por sexo, idade, diabetes, hipertensão, dislipidemias e uso de medicamentos.

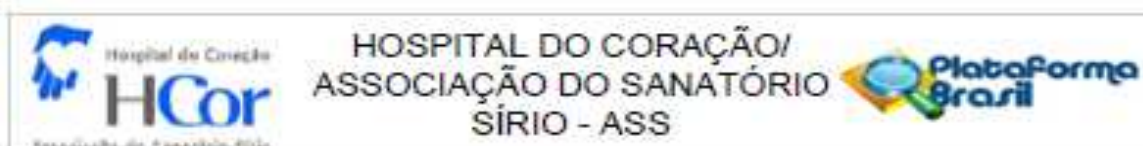
## **7. CONCLUSÃO GERAL**

Em conclusão os resultados deste trabalho mostram que a prevalência de pacientes com DAC na fase sintomática foi maior no último tercil de índice TyG em comparação àqueles do menor tercil. Além disso, que o índice TyG associou-se à medidas clássicas de risco cardiovascular, como medidas antropométricas, clínicas e comportamentais, incluindo o consumo alimentar.

Por sua vez, este estudo conclui que uma alimentação mais pró-inflamatória associou-se a maior chance de presença de desfechos cardiovasculares e que esse tipo de alimentação associa-se com um pior perfil metabólico e com o consumo de alimentos processados, ultraprocessados e ingredientes culinários.

Ademais, este estudo permitiu melhor compreender o perfil metabólico e de consumo de pacientes portadores de DCV oriundos de todas as regiões do Brasil e norteia futuros trabalhos diante das necessidades de prevenção e tratamento desses pacientes.

ANEXO I - Parecer consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos do Hcor



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Efeito do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor na redução de eventos e fatores de risco na prevenção secundária para doença cardiovascular: um ensaio clínico randomizado

**Pesquisador:** Bernardete Weber

**Área Temática:**

**Versão:** 25

**CAAE:** 03218512.0.1001.0060

**Instituição Proponente:** Hospital do Coração/ Associação do Sanatório Sírio

**Patrocinador Principal:** Hospital do Coração/ Associação do Sanatório Sírio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.171.748

**Data da Relatoria:** 14/07/2015

**Apresentação do Projeto:**

BRAZILIAN CARDIOPROTECTIVE DIET TRIAL - Efeito do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor na redução de eventos e fatores de risco na prevenção secundária para doença cardiovascular. Serão recrutados cerca de 2000 pacientes, em 40 centros distribuídos no Território Nacional, por recrutamento competitivo.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Primário:** avaliar a efetividade do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor (PABC) na redução de parada cardíaca, infarto agudo do miocárdio, AVC, revascularização do miocárdio, amputação por doença arterial periférica, angina ou óbito.

**Secundário:** avaliar a efetividade do plano alimentar na redução de fatores de risco (colesterol total, LDL, glicemia, pressão arterial, IMC, circunferência da cintura).

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Risco mínimo. A pesquisa não envolve riscos potenciais aos participantes, visto que as recomendações de dietoterapia para prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares são condutas consagradas pela comunidade científica. Por ser inédita e contar com regionalização da alimentação, a pesquisa pode contribuir com a definição de uma dieta brasileira cardioprotetora de fácil execução em nível nacional.

Endereço: Rua Abrão Dib, 50 - Tamoia

Bairro: Paraisópolis

CEP: 04.004-030

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3886-4688

Fax: (11)3886-4680

E-mail: etica.pesquisa@hcor.com.br

Continuação do Parecer: 1.171.748

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Referente ao estudo supramencionado submetemos para apreciação o protocolo versão 5 com a nova versão do TCLE (TCLEdieta\_Cardio\_7.2), ambos aprovados pelo CEP-HCor em 11/06/2015 e 19/01/2015, respectivamente. As versões desses documentos dizem respeito ao prolongamento do tempo de seguimento sem alteração nos objetivos do estudo ou dados coletados.

O novo TCLE será aplicado na consulta de 18 meses, nos pacientes que já participam do estudo, com o intuito de convidá-los a participar por mais 36 meses.

Alguns participantes consentem em participar do prolongamento do estudo, porém não estão dispostos em ir (se deslocar) até o centro colaborador para a coleta de dados. Por outro lado, não se opõem a receber ligações telefônicas periódicas a fim de coletar dados referentes à sua saúde. Isto é, eles consentem em nos passar as informações, porém não gostariam de se deslocar para a consulta, o que dificulta a obtenção da assinatura do TCLE. Desta forma, uma vez que não há inclusão da coleta de novos dados no contato telefônico, foi solicitado avaliação ética sobre a possibilidade de não-reconsentimento desses participantes que optam pelo acompanhamento exclusivo via telefone (à distância).

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

As alterações referidas na emenda não apresentam restrição ética.

**Recomendações:**

Sem recomendações.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sem pendências.

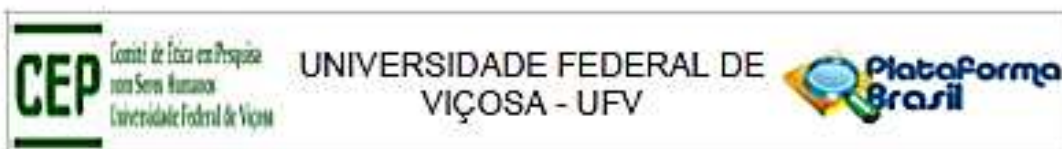
**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

ANEXO II - Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa



Continuação do Parecer: 1.023.026

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Termos apresentados de acordo com a Resolução 456/12.

**Recomendações:**

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado pedido de emenda.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

VICOSA, 13 de Abril de 2015

---

Assinado por:  
Patricia Aurélla Del Nero  
(Coordenador)

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, Edifício Arthur Bernardes, piso inferior  
Bairro: Campus Universitário CEP: 36.570-900  
UF: MG Município: VICOSA  
Telefone: (31)3899-2402 Fax: (31)3899-2402 E-mail: cep@ufv.br

## ANEXO III – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



### ESTUDO DIETA CARDIOPROTETORA TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### INTRODUÇÃO

Dados recentes da Organização Mundial de Saúde (OMS) demonstram que as doenças do coração representam a principal causa de morte no Brasil e no Mundo. Estudos demonstram que a alimentação adequada pode diminuir o risco para a maioria dos casos de doença do coração como, por exemplo, infarto e derrame.

O Brasil é um país tropical, muito rico em alimentos considerados saudáveis, como frutas, verduras, legumes e grãos. Elaborar um Programa Alimentar que valorize os alimentos brasileiros e respeite as diferenças culturais entre as regiões do Brasil pode ser fundamental para diminuir estas doenças.

Estudos de avaliação do efeito de uma dieta/orientação nutricional na prevenção de doenças cardiovasculares apresentam tempo de seguimento de pelo menos três anos. Isto é, para avaliar o efeito da dieta parece ser necessário acompanhar os pacientes sob orientação, por um período de pelo menos três anos.

#### OBJETIVOS

É por isso que estamos propondo aumentar o tempo de seguimento desta pesquisa que tinha, a princípio, um tempo de seguimento de 12 meses, para um seguimento de até 48 meses. Após este período, avaliaremos o efeito do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor, na redução de doenças cardíacas e também do colesterol, as gorduras no sangue, glicemia, o açúcar do sangue, a pressão alta e a obesidade.

Por verificarmos a necessidade de ampliar o tempo de acompanhamento, é que o(a) senhor(a) está sendo convidado(a) a continuar no estudo por mais um tempo, até novembro de 2017.

#### PROCEDIMENTOS DO ESTUDO / COMO É O ESTUDO?

##### COMO É O ESTUDO?

Se o(a) senhor(a) estiver no grupo A, o(a) senhor(a) continuará recebendo orientação do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor. A forma de acompanhamento será a seguinte:

- o Até 24 meses (dois anos), consultas a cada seis meses.
- o Após 24 meses (dois anos), o(a) senhor(a) passará a ter além de consultas individuais encontros em grupo com os outros participantes da pesquisa. Assim, o contato passará a ser a cada 4 meses.

Nas consultas será solicitado ao senhor que realize um exame de sangue, será medido seu peso, a circunferência da sua cintura, e também serão feitas perguntas sobre o que o(a) senhor(a) comeu no dia anterior à consulta. O objetivo dos encontros em grupo será de incentivar a troca de experiências entre os participantes e estimular a adesão à dieta. Além dessas visitas presenciais, o(a) senhor(a) também receberá ligações de pesquisadores do centro coordenador deste estudo, que fica em São Paulo/SP, e que tem objetivo de verificar como está sua saúde (por exemplo, se o(a) senhor(a) mudou a medicação) e esclarecer dúvidas da orientação nutricional. Essas ligações são realizadas nos meses em que o(a) senhor(a) não tem contato presencial com o pesquisador.

Se o(a) senhor(a) estiver no grupo B, o(a) senhor(a) continuará recebendo orientação da sua alimentação específica para suas necessidades. A forma de acompanhamento será a seguinte:

- o Até 48 meses, consultas a cada seis meses.

Nas consultas será solicitado ao senhor que realize um exame de sangue, será medido seu peso, a circunferência da sua cintura, e também serão feitas perguntas sobre o que o(a) senhor(a) comeu no dia anterior à consulta. Além dessas visitas presenciais, o(a) senhor(a) também receberá ligações de pesquisadores do centro coordenador deste estudo, que fica em São Paulo/SP, e que tem objetivo de verificar como está sua saúde (por exemplo, se o(a) senhor(a) mudou a medicação) e esclarecer dúvidas da orientação nutricional. Essas ligações são realizadas nos meses em que o(a) senhor(a) não tem contato presencial com o pesquisador.

#### **DESCONFORTOS E RISCOS**

Talvez o(a) senhor(a) sinta um pequeno desconforto no momento da coleta de sangue, devido a picada de agulha da seringa. Mas este desconforto é momentâneo. Também não sofrerá nenhum risco em participar do projeto, pois as orientações nutricionais de ambos os grupos (A e B) já são validadas por diversas sociedades médicas brasileiras e internacionais, o que estamos prevendo é apenas a forma de orientar, de abordar o tema com o paciente.

#### **BENEFÍCIOS**

Como benefícios, o senhor poderá ter seu colesterol, gordura e açúcar no sangue, peso e pressão do sangue reduzidos, e terá acesso aos resultados de todos os exames.

Sua participação é totalmente voluntária e o (a) senhor (a) pode desistir e retirar seu consentimento em qualquer momento durante o decorrer da pesquisa, sem que isso prejudique sua assistência pela equipe de saúde.

#### **EFEITOS ADVERSOS**

Não é previsto efeitos adversos ao estudo, visto que a composição da dieta já é validada. Estamos apenas comparando duas formas de orientação da dieta, a forma didática de se prescrever algo já consolidado. De qualquer forma, está garantido seu direito de indenização diante de eventuais danos decorrente da intervenção.

#### **OUTRAS INFORMAÇÕES**

O (a) senhor (a) não terá nenhum custo por participar da pesquisa. Os gastos com transporte, exames laboratoriais e lanche (nos dias dos exames de sangue), serão ressarcidos pela pesquisa.

Seus dados são secretos e sigilosos de acordo com as normas brasileiras durante todas as fases da pesquisa. Os resultados desta pesquisa poderão ser publicados em revistas científicas, mas a sua identidade será preservada.

A qualquer momento o(a) senhor(a) poderá esclarecer dúvidas através dos seguintes contatos:

- Dra Bernardete Weber – Investigadora Principal: fone (xx-11) 3053-6611 (ramal 1124).
- Dr Otávio Berwanger – Investigador Responsável: fone (xx-11) 3053-6611 (ramal 8201).
- Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital do Coração: fone (xx-11) 3686-4688. Para esclarecimentos sobre aspectos éticos do estudo. Rua Abrão Dib, 50 – Térreo – São Paulo, SP
- Contato por e-mail: [projetoicabr@gmail.com](mailto:projetoicabr@gmail.com)

**COMO PARTICIPAR?**

A participação neste estudo é inteiramente voluntária. Para isso o(a) senhor(a) deve assinar esse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O senhor receberá uma cópia deste termo, com todas as informações e contatos dos pesquisadores. O(a) senhor(a) poderá deixar de participar do estudo em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma, poderá retirar seu consentimento em qualquer momento.

Declaro que li o termo de consentimento livre e esclarecido para esse estudo e aceito participar voluntariamente desse estudo. Ainda, declaro que recebi todos os esclarecimentos necessários para compreender o estudo e tive tempo suficiente para decidir minha participação no estudo.

Nome do Paciente: \_\_\_\_\_

(ou representante legal)

Assinatura do Paciente: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

(ou representante legal)

Investigador: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_



**DIETA CARDIOPROTETORA BRASILEIRA**  
BRAZILIAN CARDIOPROTECTIVE DIET TRIAL

EFEITO DO PROGRAMA ALIMENTAR CARDIOPROTETOR NA REDUÇÃO DE EVENTOS  
E FATORES DE RISCO NA PREVENÇÃO SECUNDÁRIA PARA DOENÇA  
CARDIOVASCULAR: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

**FICHA CLÍNICA**  
**GRUPO INTERVENÇÃO**

Iniciais do paciente     

N° de Identificação                  
n° do centro      n° do paciente

## DADOS BASAIS

Identificação    
n° do centro

n° do paciente

Iniciais do paciente

### 5. Características clínicas

Hipertensão arterial  Sim  Não

Diabetes Mellitus  Sim  Não

Dislipidemia  Sim  Não

História familiar de DAC  Sim  Não

Fumante  Ex-fumante  Nunca fumou

Com que idade começou a fumar

Números de cigarros/dia

Com que idade parou de fumar

Frequência de exposição a outras pessoas fumando  Nunca  1-2x/sem  3-6x/sem  Diário

### 6. Fator Atividade Física

- Sedentário
- Atividade leve
- Atividade média
- Atividade alta

CRF preenchido por: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_



ANEXO V – Ficha clínica da visita de 15 dias



## VISITA CLÍNICA DE 15 DIAS

Identificação       Iniciais do paciente

n° do centro                      n° do paciente

DATA   /   /

Compareceu à visita?     Sim  Não

Se não, qual a razão?

- Óbito                                      Data do óbito \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
- Óbito Cardiovascular
- Desistência
- Esquecimento
- Internação

### 1. Medicação

#### Anticoagulantes

- AAS     Sim  Não
- Clopidogrel                                     Sim  Não
- Prasugrel                                       Sim  Não
- Ticagrelor                                       Sim  Não
- Warfarina                                       Sim  Não
- Outro anticoagulante                       Sim  Não

Especificar \_\_\_\_\_

Observações:

#### Anti hipertensivos

- Beta-bloqueadores                               Sim  Não
- Diurético tiazídico                               Sim  Não
- Inibidor de ECA                                 Sim  Não
- Bloq. receptor Angiotensina II             Sim  Não
- Bloqueador de Renina                         Sim  Não
- Antagonista de canais de cálcio            Sim  Não

**Antilipemiantes e estatina**                       Sim  Não

#### Hipoglicemiantes

- Metformina                                       Sim  Não
- Insulina                                          Sim  Não
- Outro hipoglicemiante oral                 Sim  Não

Especificar: \_\_\_\_\_

#### 2. Valor Energético Recomendado (Kcal)

Observações:

CRF preenchido por: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

