

Asociación del índice triglicérido-glucosa con colesterol-no-HDL aumentado como indicador de riesgo cardiometabólico en estudios poblacionales

► Raúl Ignacio Coniglio

Licenciado en Bioquímica, Doctor en Bioquímica Clínica (UBA).

Ex Jefe Laboratorio Hospital Artémides Zatti de Viedma.

Ex Director Instituto Bioquímico Clínico Integral SRL – Viedma. Río Negro. Argentina.

Resumen

Se propone la asociación de dos indicadores para la detección de personas con riesgo cardiometabólico (RCM) en estudios poblacionales: triglicérido-glucosa (TyG) $>8,75$ y colesterol-no-HDL (C-no-HDL) ≥ 160 mg/dL, que se denominará indicador de RCM. La enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) y la diabetes tipo 2 (DT2) son muy frecuentes. TyG aumentado es un estimador de insulinoresistencia y síndrome metabólico (SM) y está relacionado con la detección precoz de riesgo para DT2. C-no-HDL ≥ 160 mg/dL ha sido recomendado informarlo en los estudios de laboratorio vinculados con el riesgo para ECVA, sus aumentos están relacionados con todas las lipoproteínas aterogénicas y es de mucho interés en hipertrigliceridemias y SM, por la presencia de lipoproteínas remanentes. En un estudio poblacional sobre 540 personas del sur argentino se halló un aumento significativo de RCM luego de los 20 años y luego de los 40 años de edad un tercio de la población lo tenía presente. El RCM se halló asociado con el índice de masa corporal (IMC), luego de ajustar para edad y género. Después de los 30 años, el RCM estaba presente en un tercio de las personas con $IMC \geq 27$ kg/m². En otro estudio realizado en personas con riesgo para DT2 con RCM presente, 65,8% tenían HOMA-IR (*homeostasis model assessment-insulin-resistance*) $>2,1$ y 61,8% SM. Se concluye que la asociación de TyG $>8,75$ y C-no-HDL ≥ 160 mg/dL (RCM) podría ser de interés para la detección de grupos poblacionales con alto riesgo cardiometabólico, en la prevención de ECVA y DT2.

Palabras clave: Índice triglicérido-glucosa; Colesterol-no-HDL; Indicador de riesgo cardiometabólico; Insulinoresistencia; Síndrome metabólico; Estudios poblacionales

Association of the triglyceride-glucose index with increased non-HDL-cholesterol as an indicator of cardiometabolic risk in population studies

Abstract

The association of two indicators was proposed for the detection of people with cardiometabolic risk (CMR) in population studies: triglyceride-glucose (TyG) >8.75 and non-HDL-cholesterol (Non-HDL-C) ≥ 160 mg/dL, which will

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

be called CMR indicator. Atherosclerotic cardiovascular disease (ACVD) and type 2 diabetes (T2D) are very common. Increased TyG is an estimator of insulin resistance and metabolic syndrome (MS) and is related to the early detection of risk for T2D. Non-HDL-C ≥ 160 mg/dL has been recommended to be reported in laboratory studies related to the risk for CVA and its increases are related to all atherogenic lipoproteins and it is of great interest in hypertriglyceridemia and MS, due to the presence of lipoproteins remnants. In a population study of 540 people from Southern Argentina, a significant increase in CMR was found after 20 years of age, and after 40 years of age; a third of the population had it. CMR was found to be associated with body mass index (BMI), after adjusting for age and gender. After age 30 years, CMR was present in a third of the people with a BMI ≥ 27 kg/m². In another study conducted in people at risk for T2D with CMR present, 65.8% had HOMA-IR (homeostasis model assessment-insulin-resistance) >2.1 and 61.8% MS. It is concluded that the association of TyG >8.75 and non-HDL-C ≥ 160 mg/dL (CMR) could be of interest for the detection of population groups with high cardiometabolic risk, in the prevention of ACVD and T2D.

Keywords: Triglyceride-glucose index; Non-HDL-cholesterol; Cardiometabolic risk indicator; Insulin-resistance; Metabolic syndrome; Population studies

Associação do índice triglicérido-glicose com colesterol-não-HDL aumentado como indicador de risco cardiometabólico em estudos populacionais

Resumo

A associação de dois índices é proposta para a detecção de pessoas com risco cardiometabólico (RCM) em estudos populacionais: triglicérido-glicose (TyG) $>8,75$ e colesterol-não-HDL (C-não-HDL) ≥ 160 mg/dL, que será denominado indicador de RCM. A doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) e o diabetes tipo 2 (DT2) são muito comuns. TyG aumentado é um estimador de resistência à insulina e síndrome metabólica (SM) e está relacionado com a detecção precoce de risco para DT2. C-não-HDL ≥ 160 mg/dL tem sido recomendado para relatá-lo em estudos laboratoriais vinculados com o risco de DCVA e seus aumentos estão relacionados com todas as lipoproteínas aterogênicas e é de grande interesse na hipertrigliceridemia e SM devido à presença de restos de lipoproteínas. Em um estudo populacional de 540 pessoas do sul da Argentina, foi encontrado um aumento significativo de RCM após os 20 anos de idade e, depois dos 40 anos, um terço da população o apresentava. A RCM foi associada ao índice de massa corporal (IMC), após ajustar para idade e gênero. Após os 30 anos, a RCM estava presente em um terço das pessoas com IMC ≥ 27 kg/m². Em outro estudo realizado em pessoas com risco para DT2 com RCM presente, 65,8% tinham HOMA-IR (homeostasis model assessment-insulin-resistance) $>2,1$ e 61,8% SM. Conclui-se que a associação de TyG $>8,75$ e C-não-HDL ≥ 160 mg/dL (RCM) poderia ser de interesse para a detecção de grupos populacionais com alto risco cardiometabólico, na prevenção de DCVA e DT2.

Palavras-chave: Índice de triglicérides-glicose; Colesterol não HDL; Indicador de risco cardiometabólico; Resistência à insulina; Síndrome metabólica; Estudos populacionais

ABREVIATURAS

CC	Circunferencia de la cintura
CETP	Proteína de transferencia de colesterol esterificado
C-HDL	Colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad (HDL)
C-no-HDL	Colesterol total menos C-HDL
DT2	Diabetes tipo 2
ECVA	Enfermedad cardiovascular aterosclerótica
ENT	Enfermedades crónicas no transmisibles
G	Glucosa
HOMA-IR	Homeostasis model assessment-insulin-resistance
HTA	Hipertensión arterial
IMC	Índice de masa corporal
IR	Insulinorresistencia
SM	Síndrome metabólico
RCM	Riesgo cardiometabólico
RR	Riesgo relativo
RRR	Riesgo relativo estandarizado
T	Triglicéridos
TyG	Índice de insulinorresistencia triglicérido-glucosa
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad

Introducción

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en el mundo y está en aumento en muchos países (1) (2). El 49,2% de las muertes se producen por enfermedad isquémica del corazón y son necesarios muchos esfuerzos para la vigilancia y control de esta enfermedad (3). No obstante, se ha informado que en EE.UU. su prevalencia disminuyó entre 1990 y 2016 y los factores de riesgo más importantes para enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) estuvieron relacionados con la dieta alimentaria, aumentos de la presión sistólica e índice de masa corporal (IMC), hipercolesterolemia, hiperglucemia, hábito de fumar y bajos niveles de actividad física. Estos autores también señalaron que la prevalencia de ECVA está inversamente asociada con el índice de nivel socioeconómico (4).

En la Argentina, el 73,4% de las muertes se producen por las enfermedades crónicas no transmisibles (ENT) y, de ellas, 39,3% son por enfermedades cardiovasculares y 28,2% por cáncer, según la Cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de 2018 (5). Entre las ENT se encuentra la ECVA, que incluye enfermedad coronaria, *stroke*, angina de pecho, infarto agudo de miocardio fatal y no fatal.

En un análisis de los datos pertenecientes a esa encuesta (6), realizado sobre 11 450 individuos mayores de 30 años, utilizando la ecuación de Framingham para calcular el riesgo cardiovascular absoluto a 10 años (RC), se agruparon como RC óptimo (<5,9%), RC moderado (6,0-19,9%) y RC alto (>20%) y se informó que 60,6% de los individuos tenían moderado y alto riesgo cardiovascular, lo que mostró una alta frecuencia en esta población.

Entre las ENT también se encuentra la diabetes y su frecuencia pasó de 8,4% en 2005 a 12,7% en 2018, es decir, aumentó 51,1% (5). El 90% de los casos pertenecía a diabetes tipo 2 (DT2), por lo que es necesario detectar las personas con predisposición a la diabetes antes de la aparición de signos o síntomas clínicos. Se debe tener en cuenta que la presencia de diabetes se considera un equivalente a infarto de miocardio (7). La DT2 tiene una etiología multicausal, proveniente de la genética de la persona y también de la relación entre la persona y el medio ambiente. El estudio GWAS (*Large-scale genoma-wide association studies*) describió los genes involucrados y determinó que DT2 es una enfermedad poligénica influenciada por más de 400 variantes genómicas (8) (9). La detección de subfenotipos de DT2 puede ser útil para una medicina más personalizada; sin embargo, el índice de masa corporal (IMC) fue más eficiente para detectar grupos de riesgo que el *score* genético (8).

Respecto de la relación de la persona con el medio ambiente, entre los factores de riesgo para DT2 se han informado alimentación inadecuada, inactividad física,

influencias culturales, urbanización, tipos de costumbres, bajo nivel socioeconómico y bajo nivel de instrucción formal, entre otros.

La interacción de todas estas variables contribuye a generar un fenotipo con insulinoresistencia (IR), el cual se asocia, entre otras enfermedades, con el desarrollo de los diferentes componentes del síndrome metabólico (SM) (obesidad, adiposidad visceral, dislipemia, hipertensión arterial, inflamación crónica, estrés oxidativo, hiperglucemia) y está fuertemente asociado con el desarrollo de la DT2 (10) (11). La IR es el defecto metabólico más temprano en el desarrollo de la DT2 y ha sido reconocido que las personas que sufrirán DT2 tienen la presencia de IR varios años antes y que su detección y control puede prevenir o retardar la presencia de la enfermedad (12). Por otra parte, la IR también está asociada con otras enfermedades como el cáncer (13), el síndrome de ovario poliquístico (14), la enfermedad renal crónica (15) y desórdenes cerebrales (16) (17).

En este trabajo se propone la utilización conjunta de dos parámetros para la detección de personas con riesgo cardiometabólico (RCM) en estudios poblacionales; está compuesto por el índice triglicérido-glucosa (TyG) >8,75, un estimador indirecto de IR, SM, DT2 y ECVA, y el colesterol-no-HDL (C-no-HDL) \geq 160 mg/dL, un indicador de riesgo de ECVA.

Descripción de los componentes del indicador de riesgo cardiometabólico: TyG >8,75 y C-no-HDL \geq 160 mg/dL

TyG >8,75

TYG COMO ESTIMADOR DE LA PRESENCIA DE INSULINO-RESISTENCIA

El método de referencia para la medición de IR es el *clamp* euglucémico hiperinsulinémico (18) (19) pero es poco accesible por su complejidad y costo. Los mejores indicadores de IR están basados en una prueba de sobrecarga con 75 g de glucosa con dosajes de insulina a los 30, 60, 120 y 180 minutos, destacándose el índice de Matsuda y DeFronzo (20); sin embargo, esta prueba no es útil para estudios en poblaciones.

En estudios de poblaciones habitualmente se utiliza el HOMA-IR (*homeostasis model assesment-insulin-resistance*) como marcador de IR (21). Sin embargo, el HOMA-IR depende de la determinación de insulina plasmática, la cual presenta un elevado coeficiente de variación y no todos los laboratorios pueden determinarla, por lo que es necesario disponer de métodos accesibles y de más bajo costo, en estudios de población, para estimar la presencia de IR. En 2008 se propuso el índice TyG (22) en individuos aparentemente sanos y se informó muy buena sensibilidad y especificidad comparadas

con el *clamp* euglucémico-hiperinsulinémico (23) (24). Otros autores también analizaron la correlación entre TyG con el *clamp* y observaron una correlación $r=0,431$; $p<0,001$ (25). El TyG también ha sido estudiado en obesos adolescentes y fue comparado con el método de disposición de glucosa estimulada por insulina; se halló una correlación de $-0,419$ ($p<0,0001$) con un valor óptimo para el diagnóstico de IR de 8,52 (26).

En un estudio anterior realizado sobre 223 personas adultas con riesgo para DT2 se evaluó la capacidad discriminante de TyG para clasificar personas con $HOMA-IR>2,1$ vs. $HOMA-IR\leq 2,1$ y se halló un valor de corte de 8,75 con un área bajo la curva ROC (*receiver operating characteristic*) de 0,758 (IC 95%=0,696-0,821); el *Odds Ratio* de TyG $>8,75$ para $HOMA-IR >2,1$, ajustado para variables confusoras, fue 4,85 (IC 95% 2,73-8,61) y utilizando análisis discriminante se mostró que TyG $>8,75$ clasificó correctamente 69,2% de las personas con $HOMA-IR >2,1$ y 68,3% con $HOMA-IR\leq 2,1$ (27). Además, en ese trabajo, cuando se utilizó TyG multiplicado por la circunferencia de cintura (TyG-CC) o por el índice de masa corporal (TyG-IMC) se obtuvo mayor poder discriminante para detectar personas con $HOMA-IR >2,1$ (27).

Aunque en estudios poblacionales el índice TyG ha mostrado una asociación significativa con la presencia de IR, las evidencias para su uso clínico quedan inciertas. En una investigación bibliográfica (28) realizada sobre 15 estudios (69 922 personas) se analizó la exactitud diagnóstica del índice TyG respecto del *clamp* euglucémico-hiperinsulinémico y otros indicadores de IR y se observó que la definición de IR no estaba estandarizada, que existían heterogeneidad entre los diferentes estudios y diferentes valores de corte según las metodologías empleadas, con lo cual la utilidad del índice TyG a nivel clínico mostró una evidencia de moderada a baja calidad y que necesitaba de mayores estudios.

TyG COMO ESTIMADOR DE PRESENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO

En 1988, Reaven señaló que la resistencia al consumo de glucosa mediado por insulina en el músculo esquelético podría ser la base fisiopatológica para explicar muchas de las alteraciones clínicas y metabólicas presentes y lo denominó síndrome X (29). Este conjunto de alteraciones metabólicas tuvo diferentes denominaciones hasta que fue adoptado el nombre de síndrome metabólico (SM) (30). Más tarde, un grupo de expertos lograron armonizar por consenso su definición con la presencia de tres o más de las siguientes alteraciones metabólicas (31): circunferencia de la cintura aumentada según las diferentes poblaciones o países (en europeos: varones ≥ 94 cm; mujeres ≥ 80 cm), $TG\geq 150$ mg/dL, $C-HDL < 40$ en varones y < 50 en mujeres, presión arterial elevada (sistólica ≥ 130 mmHg y/o diastólica ≥ 85 mmHg) o tratada, glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dL o en tratamiento.

El SM es muy frecuente en la población de este país; en 2806 empleados de comercios y empresas de la Argentina de 40 a 65 años (1603 varones y 1203 mujeres) (32) se halló presente en el 30% de la población total y fue más frecuente en varones (34%) que en mujeres (25%) ($p<0,001$); también se halló que las personas con un nivel de educación menor que secundaria tenían un 59% más de riesgo de tener SM que aquellas con 12 o más años de educación formal ($p<0,001$) (32). Otros estudios poblacionales en esta región han mostrado que el índice TyG tiene buen poder discriminante respecto de SM, sin diferencias significativas respecto del sexo y se sugirió un valor de corte de 8,8 para la detección de SM (33). En otro estudio se comparó el índice TyG con el índice de McAuley, indicador de IR, respecto de SM en 216 personas con riesgo para DT2. Se obtuvieron similares áreas bajo la curva ROC, con una correlación entre ambos índices ($r=0,802$, $p<0,001$) y una concordancia *Kappa* de 0,630 ($p<0,001$); la sensibilidad, especificidad, poder predictivo positivo y negativo mostraron su utilidad para estudios poblacionales, pero su aplicación en la clínica necesita más estudios (34).

TyG COMO ESTIMADOR PRECOZ DE RIESGO PARA DT2

Se ha informado que los valores elevados del índice TyG están relacionados con el desarrollo de DT2 independientemente del grado de obesidad; TyG estaría relacionado con la IR muscular, mientras que HOMA-IR con la IR hepática; las personas con TyG aumentado tenían mayor incidencia de diabetes (14,8%), mientras que aquellas con TyG disminuido no tenían incrementado el riesgo de DT2 (35) (36). Otros autores en un metaanálisis realizado para TyG sobre 70 380 personas adultas de ambos sexos informaron un riesgo relativo (RR) =3,12 (IC 95% 2,31-4,21) respecto de DT2; sin embargo, se verificó una alta heterogeneidad en los resultados, lo que sugería realizar más estudios para confirmar los resultados (37). Recientemente se ha mostrado que TyG precede y predice el desarrollo de DT2 en un estudio de seguimiento por 12 años sobre 4285 personas de 40 a 69 años de Corea, después de ajustar para la edad, género, IMC, CC, hábito de fumar, consumo de alcohol y actividad física (38).

TyG COMO PREDICTOR DE RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ATROSCLERÓTICA

TyG también se ha descrito como un marcador de aterosclerosis. Utilizando el *score* de calcio como marcador de aterosclerosis, el índice TyG estuvo más independientemente relacionado con la presencia de aterosclerosis arterial que el HOMA-IR (39). Un reciente metaanálisis sobre 5 731 294 personas mostró que el índice TyG estaba asociado independientemente con ECVA, *hazard ratio* (HR) =1,61, 95% intervalo de confianza (IC) 1,29-2,01, $I^2=80\%$, $p<0,001$ y que valores elevados de TyG estaban asociados con alto riesgo

de enfermedad arterial coronaria (EAC) y *stroke* (40). Sin embargo, aunque se observó una fuerte asociación independiente entre TyG y la incidencia de ECVA y EAC, también se observó una alta heterogeneidad en la muestra analizada ($I^2 > 75\%$), lo cual podría atribuirse a diferencias clínicas y metodológicas en las muestras estudiadas. Por otra parte, se ha informado que el TyG predice con menor fuerza la enfermedad cardiovascular que TG/C-HDL (41).

TyG COMO MARCADOR TEMPRANO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Ha sido investigada la asociación entre el índice TyG y el riesgo de hipertensión arterial (HTA) y en un estudio sobre 1777 personas se halló un mayor riesgo de hipertensión sistólica aislada entre las personas que tenían valores de TyG en el cuartil superior respecto del cuartil inferior, pero no se encontró asociación de este índice con la hipertensión diastólica aislada (42). Sin embargo, en otro estudio longitudinal en la China, con 9 años de seguimiento en 4686 personas, se mostró que el índice TyG podía predecir el desarrollo de la HTA (sistólica y diastólica) (43).

Colesterol-no-HDL ≥ 160 mg/dL

AUMENTOS DE C-NO-HDL COMO INDICADOR DE RIESGO PARA ECVA

Teniendo en cuenta las guías para el manejo del colesterol en sangre de los EE.UU. en 2018 (44) y también en Europa en 2019 (45), se ha recomendado informar el valor de C-no-HDL en todos los exámenes del laboratorio bioquímico cuando se investiga el riesgo para ECVA. En ese consenso se estableció que el C-no-HDL era un objetivo terapéutico secundario para la prevención de la ECVA, con las siguientes metas a alcanzar según el nivel de riesgo: riesgo moderado < 130 mg/dL, alto riesgo < 100 mg/dL y muy alto riesgo < 85 mg/dL.

El C-no-HDL incluye el colesterol transportado por todas las lipoproteínas aterogénicas [VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) y sus remanentes, IDL, LDL, Lp(a)] y en personas sin ayuno previo también incluye el colesterol transportado por los remanentes de quilomicrones (46). En los estados de IR, asociada frecuentemente con la hipertrigliceridemia, aumenta la presencia de remanentes de VLDL y por el tamaño de su partícula pueden ingresar en el subendotelio y asociarse con el inicio del proceso ateroesclerótico. Los remanentes de VLDL están más cargados de colesterol por acción de la proteína de transferencia de colesterol esterificado (CETP) que intercambia triglicéridos con el colesterol transportado por las HDL y LDL (47). En estos casos el aumento de C-no-HDL constituye un excelente marcador de riesgo.

En presencia de obesidad, SM, IR y DT2 es frecuente hallar la dislipemia aterogénica (48) (49) (50), que

incluye aumento de las LDL pequeñas y densas, disminuciones de la concentración de C-HDL y aumentos de TG. En estos casos los niveles séricos de C-LDL suelen estar dentro de los valores más frecuentes, por lo cual es muy útil calcular C-no-HDL, que incluye el colesterol de las lipoproteínas remanentes (51). En un trabajo anterior se mostró que el C-no-HDL ≥ 160 mg/dL y el HOMA-IR $> 2,1$ se asociaron significativamente con una actividad aumentada de CETP (52) y se señaló su utilidad como indicador indirecto de su actividad desde el laboratorio bioquímico clínico.

Aunque la determinación del C-no-HDL es muy accesible y de bajo costo, es conveniente destacar que la apolipoproteína B (Apo B) es mejor marcador de riesgo aterogénico que el C-no-HDL y que se ha recomendado para utilizarla cuando los valores del C-LDL son menores de 70 mg/dL, en personas con moderada hipertrigliceridemia, obesidad, síndrome metabólico y DT2 (45). En un trabajo anterior fueron analizadas las ventajas para la clínica que posee la determinación de Apo B en el manejo del riesgo cardiovascular ateroesclerótico de un paciente (53). El C-no-HDL tiene muy buena correlación con la Apo B ($r=0,87$), aunque la concordancia *Kappa* fue de 0,47 y se han señalado algunas discordancias entre los valores de ambas variables respecto del objetivo terapéutico a alcanzar (54). En un metaanálisis realizado sobre 233 455 personas y 22 950 eventos cardiovasculares isquémicos fatales y no fatales se observó que aunque la Apo B fue el mejor marcador de riesgo y mostró un riesgo relativo estandarizado (RRR) de 1,43, IC 95% (1,35-1,51), el C-no-HDL le siguió en orden de méritos ya que mostró un RRR =1,34, IC 95% (1,24-1,44) y fue mejor marcador que el C-LDL, RRR =1,25, IC 95% (1,18-1,33) (55). La Apo B es un excelente marcador de riesgo aterogénico para utilizar en los casos clínicos, pero en estudios poblacionales no es accesible para todos los laboratorios, tiene elevado costo y, entonces, el cálculo de C-no-HDL resulta el parámetro de elección.

El objetivo de este trabajo fue determinar: a) la frecuencia del indicador de RCM en un grupo poblacional "aparentemente sano"; b) la frecuencia de RCM en personas con sobrepeso y obesidad según la edad; c) la utilidad del indicador de RCM para la detección de personas con alteraciones cardiometabólicas en un grupo poblacional con riesgo para DT2.

Materiales y Métodos

Descripción del grupo poblacional "aparentemente sano"

Este grupo poblacional es un estudio secundario de un trabajo prospectivo, multicéntrico, sobre factores de riesgo para la aterosclerosis realizado en las ciuda-

des de Viedma, Cipolletti y Comodoro Rivadavia entre 1988 y 1990 (56). Un total 540 individuos de 20 y más años fueron incorporados en campañas de educación para el control de la hipercolesterolemia, empleados de sanatorios, hospitales, comercios, empresas, bancos, reparticiones públicas, que fueron invitados a realizarse el estudio. Todos los individuos tenían de 12 a 14 horas de ayuno. Fueron excluidos del protocolo aquellos individuos que mostraban signos o síntomas de hipotiroidismo, nefropatías, hepatopatías, diabetes o mujeres embarazadas.

MÉTODOS BIOQUÍMICOS

Los analitos glucosa, colesterol total, triglicéridos y C-HDL fueron determinados utilizando métodos totalmente enzimáticos fabricados por Wiener Lab, Rosario, Argentina.

CONTROL DE CALIDAD

Cada grupo de trabajo tenía su propio laboratorio de procesamiento de muestras. Para hacer comparables los resultados fue necesario: utilizar la misma metodología; preparar un *pool* de sueros frescos; guardar el *pool* fraccionado a -20 °C; distribuir un suero control Lyotrol "N" Lote 01611 entre los laboratorios; calibrar el *pool* frente al suero control; intercambiar los *pools* de sueros entre los laboratorios. Para el control de calidad externo, todos los laboratorios estaban adheridos a un programa nacional de control de calidad de la Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires.

Todos los participantes dieron su consentimiento para realizarse el estudio. El estudio fue aprobado por los comités de ética de los respectivos laboratorios.

Descripción del grupo poblacional con riesgo para diabetes tipo 2

Los datos fueron obtenidos de un trabajo anterior (57). Fue un estudio de tipo observacional transversal sobre una muestra poblacional aleatorizada y estratificada según el nivel socioeconómico de los barrios de Viedma, capital de la Provincia de Río Negro, región Patagonia, Argentina. Se estudiaron 216 personas de 45 y más años de edad, 74 varones y 142 mujeres.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Cada sujeto fue consultado por el encuestador por: presencia de diabetes, infarto de miocardio, *by-pass* coronario o angioplastia, enfermedad cerebrovascular, aterosclerosis periférica, hipotiroidismo, enfermedades renales, medicación hipolipemiente, uso de anticonceptivos orales o corticoides. Los que respondieron negativamente a todas las preguntas pasaron al interrogatorio sobre criterios de inclusión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Para ser incluido debían tener riesgo para la DT2 según criterio de la *American Diabetes Association* (ADA) (58). El sujeto debía tener 45 años o más y responder afirmativamente por lo menos una de las siguientes preguntas: presencia de padres o hermanos con diabetes, obesidad o sobrepeso, historia previa de hiperglucemia, hipertensión arterial o con tratamiento, colesterol o triglicéridos altos en sangre, glucemia elevada durante el embarazo o por lo menos un hijo con un peso al nacer de 4,1 kg o más.

Todos los participantes firmaron el consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética del Instituto Bioquímico Clínico Integral de acuerdo con la Declaración de Helsinki. El instrumento de recolección de datos fue descrito en el trabajo anterior (57).

METODOLOGÍA CLÍNICA

Los sujetos fueron pesados y su talla se midió sin zapatos y con ropa liviana. Se utilizó el índice de masa corporal como medida antropométrica [peso (en kg) dividido por el cuadrado de la talla (en metros)]. La presión arterial fue medida en el brazo derecho, sentado, con reposo previo de 5 minutos con un esfigmomanómetro de mercurio previamente calibrado. Todas las mediciones del estudio fueron realizadas por un mismo profesional.

El SM fue determinado por la presencia de por lo menos tres de los siguientes parámetros: obesidad abdominal, (CC) hombres ≥ 102 cm, mujeres ≥ 88 cm; triglicéridos ≥ 150 mg/dL; C-HDL hombres < 40 mg/dL, mujeres < 50 mg/dL; presión arterial sistólica ≥ 130 mm Hg o diastólica ≥ 85 mm Hg o tratada; glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dL.

Una vez completados los datos personales y clínicos se extrajeron 10 mL de sangre para los análisis bioquímicos.

METODOLOGÍA BIOQUÍMICA

Glucosa, colesterol y triglicéridos se determinaron por métodos enzimáticos con colorimetría final según Trinder; C-HDL con un método directo homogéneo (Wiener-Lab, Argentina). Se utilizó un autoanalizador Technicon RA-1000 (Miles Inc, Tarrytown (NY), EE.UU.). La insulina se determinó por electroquimioluminiscencia (Roche) con un autoanalizador Elecsys 1010, (Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim, Alemania). Los coeficientes de variación intra e interensayos fueron: glucosa 0,9% y 1,2%, colesterol 1,3% y 2,4%, triglicéridos 1,3% y 1,8%, C-HDL 2,1% y 2,2%, insulina 1,5% y 4,9%, respectivamente.

ÍNDICES UTILIZADOS PARA EL INDICADOR DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO (RCM)

El índice de IR denominado TyG (22) fue calculado como sigue:

$$\text{TyG} = \ln [\text{triglicéridos (mg/dL)} * \text{glucosa (mg/dL)} / 2]$$

En este estudio se utilizó el valor de corte 8,75 que fue el valor de corte para la detección de HOMA-IR >2,1 hallado en un trabajo anterior (27).

C-no-HDL fue calculado como la diferencia de las concentraciones de colesterol total y C-HDL. Se utilizó el C-no-HDL ≥ 160 mg/dL como indicador de riesgo para la aterosclerosis coronaria, cuyo valor de corte corresponde al percentil 50 de la muestra poblacional analizada en personas “aparentemente sanas” (56). Se llamó indicador de RCM a la utilización conjunta de los índices TyG >8,75 y C-no-HDL ≥ 160 mg/dL.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos fueron analizados utilizando el *software* SPSS versión 23 para Windows.

Resultados

En la Figura 1 se muestra la distribución de los datos de C-no-HDL respecto de TyG en 540 personas de 20 años y más de edad “aparentemente sanas”. Se halló una correlación muy significativa entre TyG y C-no-HDL, $r = 0,377$, $p < 0,001$, recta de regresión C-no-HDL = $33,64 * \text{TyG} - 122,57$.

Se definió como indicador de RCM la utilización conjunta de los índices TyG >8,75 y C-no-HDL ≥ 160 mg/dL. Se analizó la distribución de RCM según la edad de las personas en la muestra de la población “aparentemente sana”. En la Figura 2 se muestra la frecuencia de RCM en 540 personas de 20 y más años según diferentes tramos de la edad: 20 a 29 años, $n = 48$; 30 a 39 años, $n = 192$;

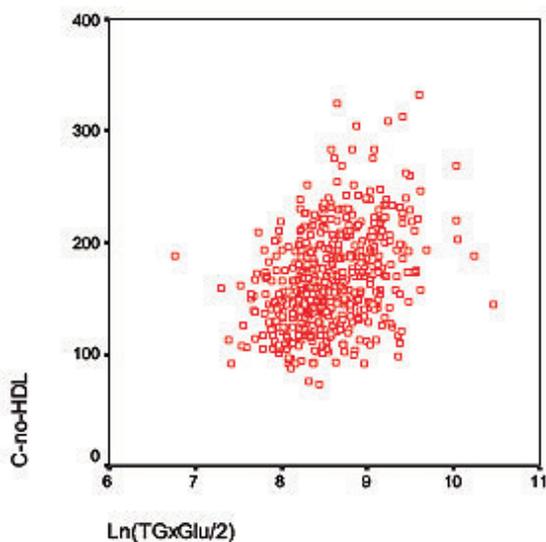


Figura 1. Distribución de valores de C-no-HDL respecto de TyG en 540 personas de 20 y más años de edad “aparentemente sanas”

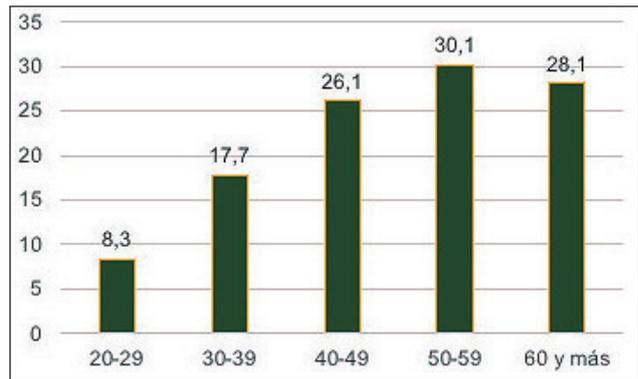


Figura 2. Frecuencia (%) de RCM (TyG >8,75 y C-no-HDL ≥ 160 mg/dL) en 540 personas “aparentemente sanas” según diferentes tramos de edades

40 a 49 años, $n = 153$; 50 a 59 años, $n = 83$; 60 y más años, $n = 64$. Se observa que el incremento de RCM es significativo entre los 20-29 y los 30-39 años ($p = 0,013$) pero luego de estas edades no se observan cambios significativos y un tercio de la población analizada lo tenía presente.

Se realizó un estudio de regresión logística múltiple con el que se analizó el RCM respecto del IMC, ajustando por edad y género. Se utilizó el RCM (TyG >8,75 y C-no-HDL ≥ 160 mg/dL) como variable dependiente y como variables independientes: IMC, el género (masculino=1; femenino=2) y la edad. Los resultados se muestran en la Tabla I. Se observa que el RCM estuvo muy significativamente relacionado con el IMC, aunque también aportan en forma significativa a su presencia la edad de las personas y el género masculino.

Se estudió la frecuencia de RCM en las personas con IMC ≥ 27 kg/m², teniendo en cuenta los diferentes tramos de edades (20-29 años, $n = 5$; 30-39 años, $n = 54$; 40-49 años, $n = 61$; 50-59 años, $n = 46$; 60 y más años, $n = 36$) y en la Figura 3 se muestran los resultados. Se observa que RCM estaba presente en un tercio de las personas con IMC ≥ 27 kg/m², pero los resultados también señalaron que es muy frecuente hallar personas con sobrepeso u obesidad sin presencia de este indicador de RCM.

Teniendo en cuenta que la IR, en algunas personas con sobrepeso u obesidad, se asocia con el desarrollo futuro de la DT2 y con los factores de riesgo cardiovascular, es necesario identificarlas con suficiente anticipación para iniciar cambios en el estilo de vida y prevenir la aparición de signos o síntomas clínicos de la DT2 y/o ECV (59).

Habida cuenta de estos antecedentes, se realizó un estudio secundario con datos provenientes de un trabajo anterior, descripto más arriba (57). Se determinó la frecuencia del indicador RCM en 216 personas de 45 y más años de edad con riesgo para DT2, 74 varones y 142 mujeres y se halló que estaba presente en el 35,2% de ellas ($n = 76$), sin diferencias significativas respecto del género.

En el grupo que tenía presente el indicador RCM ($n = 76$) se analizó su relación con el índice de HOMA-IR

Tabla 1. Análisis de regresión logística múltiple en 540 personas utilizando como variable dependiente el riesgo cardiometabólico (TyG >8,75 y C-no-HDL ≥160 mg/dL) respecto del índice de masa corporal y ajustando para género y edad

	B	E.T.	Wald	GL	Sig	Exp(B)	I.C 95% Exp (B)	
							Inferior	Superior
Género	0,452	0,218	4,290	1	0,038	0,636	0,415	0,976
Edad	0,023	0,008	7,472	1	0,006	1,023	1,007	1,040
IMC	0,087	0,026	11,124	1	0,000	1,091	1,037	1,148
Constante	3,907	0,817	22,865	1	0,000	0,020		

B = Coeficiente de la variable independiente. E.T.= Error típico de B. Wald = Estadístico de la regresión logística. GL = grados de libertad Sig = Significación estadística (es significativo menor de 0.05). Exp (B) = Exponencial de B; razón de ventajas; odds ratio. I.C. 95% Exp (B) = Intervalo de confianza del 95% del odds ratio

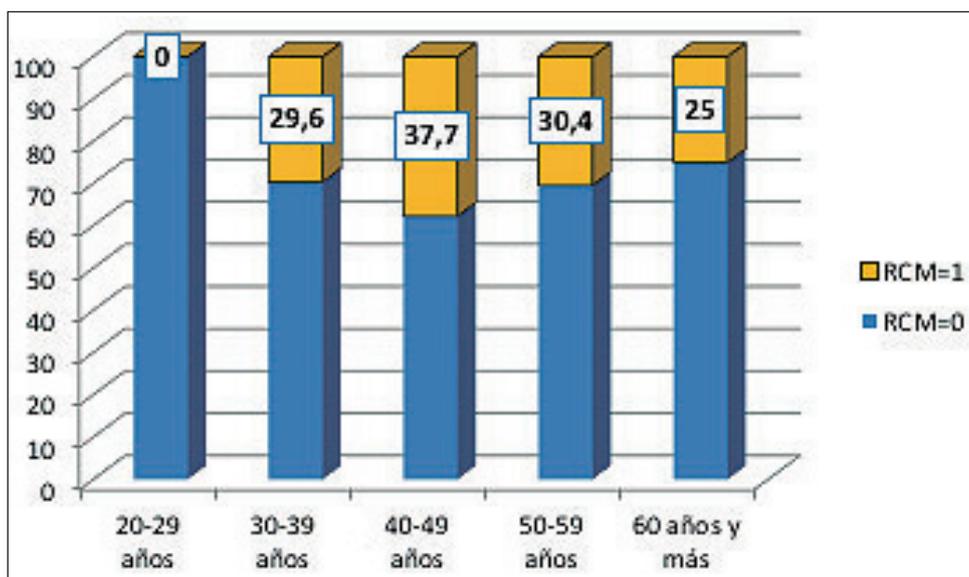


Figura 3. Frecuencia (%) de riesgo cardiometabólico en 202 personas con índice de masa corporal ≥27 kg/m² según diferentes tramos de edad

y se halló que el 65,8% tenía HOMA-IR >2,1 y el 34,2% HOMA-IR ≤2,1, $Chi^2=17,06$, $p<0,001$, resultados que se muestran en la Figura 4. En el mismo grupo (n=76) se estudió su asociación con la presencia de SM (Fig. 5), y se observa que el 61,8% lo tenían presente, mientras que el 38,2% no presentaba SM, $Chi^2 27,174$, $p<0,001$.

Discusión y Conclusiones

El indicador RCM que se propone para estudios poblacionales tiene la ventaja que utiliza los valores de glucosa, triglicéridos, colesterol total y colesterol transportado por HDL, todos determinables en el laboratorio bioquímico con bajo costo, accesibles y con trazabilidad analítica. RCM resulta de interés porque asocia un índice secundario de IR, TyG >8,75, con un indicador de riesgo cardiovascular aterosclerótico, C-no-HDL ≥160mg/dL, que utilizados en conjunto permiten detectar las personas con alto riesgo cardiometabólico desde el laboratorio bioquímico.

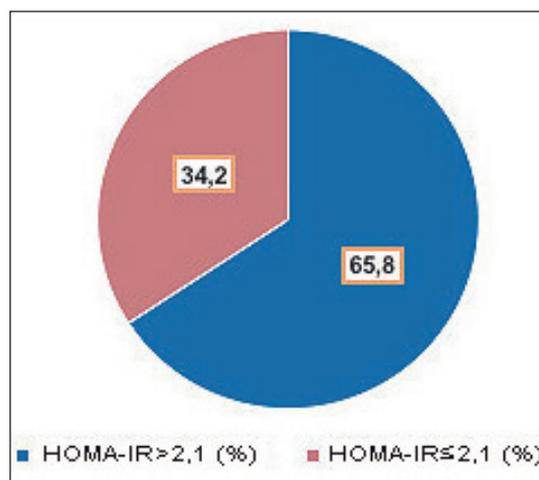


Figura 4. Frecuencia (%) del índice de insulinoresistencia HOMA-IR >2,1 en 76 personas con riesgo para diabetes tipo 2 y presencia del indicador riesgo cardiometabólico (TyG >8,75 y C-no-HDL ≥160 mg/dL)

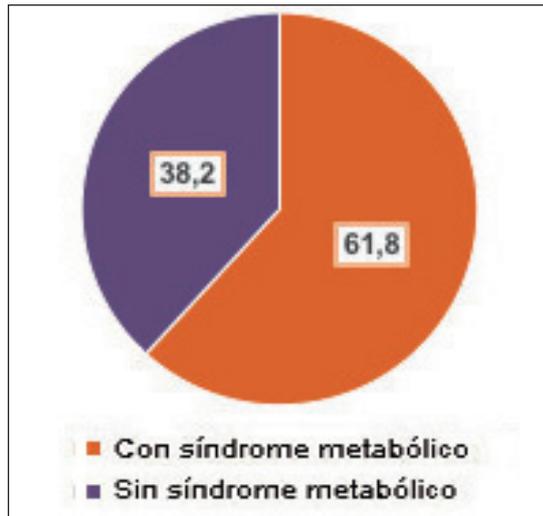


Figura 5. Frecuencia (%) del síndrome metabólico en 76 personas con riesgo para diabetes tipo 2 y presencia del indicador de riesgo cardiometabólico (TyG >8,75 y C-no-HDL \geq 160 mg/dL)

El indicador RCM mostró un aumento significativo al pasar de la década de 20-29 a 30-39 años, pero luego se mantuvo presente sin diferencias significativas según los diferentes tramos de edades.

La presencia del indicador RCM en un tercio de las personas de más de 30 años con sobrepeso u obesidad señala la alta frecuencia de personas “aparentemente sanas” que presentan riesgo para la DT2 y la ECVA.

Es destacable que en las personas indicadas en las Figuras 2 y 3, se midió IMC pero no fue determinada la CC, que hubiera expresado mejor la distribución de la grasa corporal y su asociación con el riesgo de ECV y enfermedad metabólica (60) (61) (62). Sin embargo, se ha informado una muy alta correlación entre IMC y CC, $r=0,90$, luego de ajustar para la edad, el sexo y la etnicidad (63). Además, es bien conocido que la obesidad está asociada con alto riesgo de incidencia de enfermedad coronaria (64) (65). Un metaanálisis con más de 300 000 adultos que incluían 18 000 eventos de enfermedad arterial coronaria demostró que el sobrepeso y la obesidad medidos con IMC estaban asociados con un elevado riesgo de enfermedad arterial coronaria (66). Es interesante destacar que, aunque la obesidad está asociada con la resistencia al consumo de glucosa mediado por insulina (67), sólo aproximadamente el 25% la tienen presente (68). También se ha informado que la correlación entre IR y IMC era $r=0,58$ ($p<0,001$) y que utilizando CC era $r=0,57$ ($p<0,001$). Por esto es que, según Reaven, para la detección de sujetos obesos con IR puede utilizarse cualquiera de los dos indicadores y quizás se exprese mejor con IMC (59). En ese mismo trabajo se mostró que esos valores de correlación habían sido corroborados por numerosos trabajos mi-

diendo el consumo de glucosa mediado por insulina. Con ello se demostró que la correlación, si bien muy significativa, no es muy alta (69). Es decir, pueden encontrarse sujetos sin obesidad con IR y sin IR y pueden hallarse sujetos obesos con y sin IR, aunque la IR y las anormalidades producidas por ésta están aumentadas en los sujetos con obesidad. Esta heterogeneidad observada en las personas obesas respecto de IR ha sido bien analizada en otros trabajos (69). Teniendo en cuenta que la IR, en algunas personas con sobrepeso u obesidad, se asocia con el desarrollo futuro de la DT2 y con los factores de riesgo cardiovascular, es necesario identificarlas con suficiente anticipación para iniciar cambios en el estilo de vida y prevenir la aparición de signos o síntomas clínicos de la DT2 y/o ECV (59).

Fue muy interesante observar que las personas con riesgo para DT2 que tenían presente el indicador RCM tenían una elevada frecuencia de HOMA-IR $>2,1$ (65,8%) y SM (61,8%). Estos resultados sugieren la posible utilidad del indicador RCM para la evaluación del riesgo cardiometabólico en grupos poblacionales, teniendo en cuenta la elevada frecuencia de personas con obesidad, la elevada incidencia de la DT2 en la población, y la necesidad de disponer de tecnologías apropiadas y accesibles para la detección precoz de alteraciones metabólicas para disminuir el riesgo de enfermar o morir por una causa, en muchos casos evitable.

Aunque el RCM permitió identificar grupos poblacionales que tendrían mayor riesgo para la DT2 y ECVA, son necesarios más estudios, entre ellos, estudios de seguimiento, a doble ciego, en grandes grupos poblacionales para validar estas observaciones. Por otra parte, estos resultados deben tomarse con algunas precauciones porque el valor de corte utilizado para el índice TyG todavía no fue definido por consensos para personas adultas. Además, aunque C-no-HDL ha sido recomendado informarlo en todos los estudios de laboratorio para evaluar el riesgo para ECVA, tiene la desventaja que el cálculo de C-HDL presenta imprecisiones, sobre todo en presencia de hipertrigliceridemias, con lo cual aumenta el error total de C-no-HDL (46).

Se concluye que, desde el laboratorio bioquímico clínico, el indicador RCM (asociación de TyG $>8,75$ y C-no-HDL \geq 160 mg/dL) podría ser de interés para la detección de grupos poblacionales con alto riesgo cardiometabólico en la prevención de ECVA y DT2.

Fuentes de financiación

El presente trabajo fue realizado sin haberse recibido una financiación específica.

Conflictos de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses respecto del presente trabajo.

Correspondencia

Dr. RAÚL IGNACIO CONIGLIO
 Ceferino Namuncurá 75
 8500 VIEDMA
 Argentina
 Correo electrónico: raulconiglio@gmail.com

Referencias bibliográficas

- Mensah GA, Roth GA, Fuster V. The global burden of cardiovascular diseases and risk factors: 2020 and beyond. *J Am Coll Cardiol* 2018; 74: 2529-32.
- Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifar M, *et al.* Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396: 1204-22.
- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LA, *et al.* Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019. Update from the GBD Study. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 2982-3021.
- Roth GA, Johnson CO, Abate KH, Abd-Allah F, Ahmed M, Alam K, *et al.* The burden of cardiovascular diseases among US States, 1990-2016. *JAMA Cardiol* 2018; 3: 375-89.
- Cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Ministerio de Salud y Desarrollo Social- 2018. www.argentina.gob.ar/salud.
- Figuerola MI, Revollo GB, Bustamante MJ, Borsetti HM, Alfaro Gómez EL. Distribución del riesgo cardiovascular en la Argentina en 2018. *Rev Argent Cardiol* 2020; 88: 317-23.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
- Meigs JB. The genetic epidemiology of type 2 diabetes: opportunities for health translation. *Curr Diab Rep* 2019; 19 (8): 62.
- Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes *mellitus* and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol* 2020; 16 (7): 377-90.
- Dietrich S, Jacobs S, Zheng JS, Meidtner K, Schwingshackl L, Schulze MB. Gene-lifestyle interaction on risk of type 2 diabetes: a systematic review. *Obes Rev* 2019; 20: 1557-71.
- Tinajero MG, Malik VS. An update on the epidemiology of type 2 diabetes: a global perspective. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2021; 50: 337-55.
- De Fronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes *mellitus*. *Diabetes* 2009; 58: 773-95.
- Hernandez AV, Pasupuleti V, Benites-Zapata VA, Thota P, Deshpande A, Perez-Lopez FR. Insulin resistance and endometrial cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Canc* 2015; 51: 2747-58.
- Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovarysyndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev* 2012; 33: 981-1030.
- Spoto B, Pisano A, Zoccali C. Insulin resistance in chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Physiol Ren Physiol* 2016; 311: 1087-108.
- Kullmann S, Heni M, Hallschmid M, Fritsche A, Preissl H, Haring H-U. Brain insulin resistance at the crossroads of metabolic and cognitive disorders in humans. *Physiol Rev* 2016; 96: 1169-209.
- Athauda D, Foltynie T. Insulin resistance and Parkinson's disease: a new target for disease modification? *Prog Neurobiol* 2016; 145: 98-120.
- DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237: E214-23.
- Tam CS, Xie W, Johnson WD, Cefalu WT, Redman LM, Ravussin E. Defining insulin resistance from hyperinsulinemic-euglycemic clamps. *Diabetes Care* 2012; 35: 1605-10.
- Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999; 22: 1462-70.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
- Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morgan M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndrome Relat Disord* 2008; 6: 299-304.
- Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, Gonzalez-Ortiz M, Martinez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernandez-Gonzalez 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.
- Abbasi F, Reaven GM. 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* 2011; 60: 1673-6.
- Junqueira Vasques AC, Satake Novaes F, da Sau de Oliveira M, 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: e98-e100.
- Mohd Nor NS, Lee S, Bacha F, Tfayli H, Arslanian S. Triglyceride glucose index as a surrogate measure of insulin sensitivity in obese adolescents with normoglycemia,

- prediabetes, and type 2 diabetes *mellitus*: comparison with the hyperinsulinemic-euglycemic clamp. *Pediatr Diabetes* 2016; 17: 458-65.
27. Coniglio RI, Vásquez LA, Ferraris R, Salgueiro AM, Otero JC, Malaspina MM, *et al.* Índices triglicérido-glucosa como estimadores de insulinoresistencia en personas con riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2020; 54: 257-66.
 28. Sánchez-García A, Rodríguez-Gutiérrez R, Mancillas-Adame L, González-Nava V, Díaz González-Colmenero A, Solís RC, *et al.* Diagnostic accuracy of the triglyceride and glucosa index for insulin resistance: a systematic review. *Int J Endocrinol* 2020; Mar 10; 2020: 4678526.
 29. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-607.
 30. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, *et al.* AHA/NHLBI SCIENTIFIC STATEMENT: Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-52.
 31. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome. *Circulation* 2009; 120: 1640-5.
 32. Coniglio RI, Nellem J, Gentili R, Sibechi N, Agusti E, Torres M. Síndrome metabólico en empleados de Argentina. *Medicina (B Aires)* 2009; 69: 246-52.
 33. Unger G, Benozzi SF, Perruzza F, Pennacchiotti GL. Triglycerides and glucose index: a useful indicator of insulin resistance. *Endocrinol Nutr* 2014; 61: 533-40.
 34. Coniglio RI. Insulinoresistencia: comparación entre los índices triglicéridos-glucosa y McAuley. Asociación con el síndrome metabólico. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2021; 55: 445-54.
 35. 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: e90430.
 36. Lee SH, Yang HK, Ha HS, Lee JH, Kwon HS, Park YM, *et al.* Changes in metabolic health status over time and risk of developing type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1705.
 37. da Silva A, Silva Caldas AP, Usuda Prado Rocha DM, Bressan J. Triglyceride-glucose index predicts independently type 2 diabetes *mellitus* risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Prim Care Diabetes* 2020; 14: 584-93.
 38. Park B, Lee HS, Lee Y-J. Triglyceride glucose (TyG) index as a predictor of incident type 2 diabetes among nonobese adults: a 12-year longitudinal study of the Korean Genome and Epidemiology Study cohort. *Transl Res* 2021; 228: 42-51.
 39. Kim MK, Ahn CW, Kang S, Nam JS, Kim KR, Park JS. Relationship between the triglyceride glucose index and coronary artery calcification in Korean adults. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16: 108-15.
 40. Ding X, Wang X, Wu J, Zhang M, Cui M. Triglyceride-glucose index and the incidence of atherosclerotic cardiovascular diseases: a meta-analysis of cohort studies. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20: 76.
 41. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Aizpurúa M, Dulbecco CA, Reaven GM. Comparison of two surrogate estimates of insulin resistance to predict cardiovascular disease in apparently healthy individuals. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017; 27: 366-73.
 42. Jian S, Su-Mei N, Xue C, Jie Z, Xue-Sen W. Association and interaction between triglyceride-glucose index and obesity on risk of hypertension in middle-aged and elderly adults. *Clin Exp Hypertens* 2017; 39: 732-9.
 43. Zheng R, Mao Y. Triglyceride and glucosa (TyG) index as a predictor of incident hypertension: a 9-year longitudinal population-based study. *Lipids Health Dis* 2017; 16: 175.
 44. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, *et al.* 2018.AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA. Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019; 139: e1082-e1143
 45. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, *et al.* 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111-88.
 46. Langlois MR, Chapman MJ, Cobbaert C, Mora S, Remaley AT, Ros E, *et al.* European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). Join Consensus Initiative. Quantifying atherogenic lipoproteins: current and future challenges in the era of personalized medicine and very low concentrations of LDL cholesterol. A consensus statement from EAS and EFLM. *Clin Chem* 2018; 64: 1006-33.
 47. Nordestgaard BG. Triglyceride rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics and biology. *Circ Res* 2016; 118: 547-63.
 48. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990; 82: 495-506.
 49. Reaven GM, Chen YD, Jeppesen J, Maheux P, Krauss RM. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. *J Clin Invest* 1993; 92: 141-6.
 50. Kathiresan S, Otvos JD, Sullivan LM, Keyes MJ, Schaefer EJ, Wilson PW, *et al.* Increased small low-density lipoprotein particle number: a prominent feature of the metabolic syndrome in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2006 Jan 3; 113 (1): 20-9.
 51. Khan SH, Asif N, Ijaz A, Manzoor SM, Niazi NK, Fazal N. Status of non-HDL-cholesterol and LDL-cholesterol among subjects with and without metabolic syndrome. *J Pak Med Assoc* 2018; 68: 554-8.
 52. Coniglio RI, Meroño T, Montiel H, Malaspina MM, Salgueiro AM, Otero JC, *et al.* HOMA-IR and non-HDL-C as predictors of high cholesteryl ester transfer protein

- activity in patients at risk for type 2 diabetes. *Clin Biochem* 2012; 45: 566-70.
53. Coniglio RI. Apolipoproteína B: sus ventajas en el manejo del riesgo cardiovascular ateroesclerótico. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2021; 55: 11-20.
 54. Sniderman AD, St-Perre AC, Cantin B, Dagenais GR, Després JP, Lamarche B. Concordance/discordance between plasma apolipoprotein B levels and the cholesterol indexes of atherosclerotic risk. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1173-7.
 55. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, de Graaf J, *et al.* A meta-analysis of low density lipoprotein cholesterol, no-high density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011; 4: 337-45.
 56. Coniglio RI, Dahinten E, Vidal J, Salgueiro AM, Otero JC, Vasquez LA, *et al.* Prevalencia de los factores de riesgo para la aterosclerosis coronaria en zonas urbanas de la Patagonia Argentina. *Medicina (B Aires)* 1992; 52: 320-32.
 57. Coniglio RI, Ferraris R, Prieto A, Vásquez LA, Garro S, Trípodí MA, *et al.* Relación entre síndrome metabólico e insulinoresistencia en adultos con riesgo para diabetes tipo 2. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2013; 47: 25-35.
 58. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes *mellitus*. *Diabetes Care* 2002; 25 (Suppl 1): S5-20.
 59. Reaven GM. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. *Med Clin North Am* 2011; 95: 875-92.
 60. Sahakyan KR, Somers VK, Rodriguez-Escudero JP, Hodge DO, Carter RE, Sochor O, *et al.* Normal-weight central obesity: implications for total and cardiovascular mortality. *Ann Intern Med* 2015; 163: 827-35.
 61. Piche ME, Poirier P, Lemieux I, Despres JP Overview of epidemiology and contribution of obesity and body fat distribution to cardiovascular disease: an update. *Prog Cardiovasc Dis* 2018; 61: 103-13.
 62. Neeland IJ, Ross R, Després JP, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I, *et al.* Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 715-25.
 63. Ford ES, Mokdad AH, Giles WH. Trends in waist circumference among U.S. adults. *Obes Res* 2003; 11: 1223-31.
 64. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67: 968-77.
 65. Folsom AR, Stevens J, Schreiner PJ, McGovern PG. Body mass index, waist/hip ratio, and coronary heart disease incidence in African Americans and whites. Atherosclerosis risk in communities study investigators. *Am J Epidemiol* 1998; 148 (12): 1187-94.
 66. Bogers RP, Bemelmans WJ, Hoogenveen RT, Boshuizen HC, Woodward M, Knekt P, *et al.*; BMI-CHD Collaboration Investigators. Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels: a meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300 000 persons. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1720-8.
 67. Olefsky JM, Reaven GM, Farquhar JW. Effects of weight reduction on obesity: studies of carbohydrate and lipid metabolism. *J Clin Invest* 1974; 53: 64-76.
 68. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Invest* 1997; 100: 1166-73.
 69. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Reaven G. Heterogeneity in the prevalence of risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes *mellitus* in obese individuals: effect of differences in insulin sensitivity. *Arch Intern Med* 2007; 167: 642-8.

Recibido: 23 de febrero de 2022

Aceptado: 24 de agosto de 2022