

MARCATORI DI RISCHIO

INDICE TRIGLICERDI-GLICEMIA, INSULINO-RESISTENZA E RISCHIO CARDIOMETABOLICO

Triglyceride-glucose index, insulin resistance and cardiometabolic risk

FRANCESCO BARATTA, ALESSANDRA COLANTONI, MARIA DEL BEN*Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari,
Sapienza, Università di Roma***SUMMARY**

The insulin resistance (IR) associates with a 3 times greater risk of developing cardiovascular events during lifetime, while the risk associated with the diagnosis of metabolic syndrome is doubled. The hyperinsulinemic euglycemic clamp (HEC) represents the gold standard diagnostic test for IR. However, HEC is very difficult to translate into clinical practice. Among the many scores proposed to diagnose IR, the triglyceridemia-glycemia (TyG) index showed, in the validation studies, a better agreement with the HEC than that showed by the homeostatic model assessment 1 (HOMA1), with good performance also in patients with type II diabetes mellitus receiving pharmacological treatment. Furthermore, TyG has shown a high predictive role for the development of both metabolic and cardiovascular complications. The purpose of this narrative review is to discuss the most recent evidence on the use of the TyG index as IR marker and as predictor of cardiometabolic events.

Key words: *Insulin resistance, metabolic syndrome, triglycerides-glycemia index, cardiovascular risk.*

**Sindrome metabolica
ed insulino-resistenza**

L'insulino resistenza (IR) è caratterizzata dall'incapacità di una determinata quantità di insulina (sia essa endogena od esogena) di aumentare l'uptake e l'utilizzo del glucosio con la stessa efficacia registrata nei soggetti con normale insulino sensibili-

tà (1). La definizione di IR è evoluta nel tempo. Fu dapprima identificata come una rara condizione di resistenza farmacologica all'insulina esogena, propria di quei pazienti diabetici insulino-dipendenti che richiedevano la somministrazione di almeno 200 UI al giorno di insulina per evitare l'instaurarsi della cheto-acidosi diabetica (2). Nel 1960 fu dimostrato per la prima volta che i livelli di insulina endogena, in risposta alla somministrazione di glucosio, risultavano aumentati nei pazienti diabetici insulino-indipendenti (3). Infine, furono Ka-

Indirizzo per la corrispondenza

Francesco Baratta

E-mail: francesco.baratta@uniroma1.it

ram e colleghi (4), nel 1964, ad evidenziare un aumentato fabbisogno di insulina basale nei pazienti diabetici, per il mantenimento dell'omeostasi glicemica. Tre anni più tardi, Bagdade et al. (5) posero in stretta correlazione l'entità del sovrappeso con i livelli di glicemia basale. Fu nel 1988, che Reaven identificò l'IR come una condizione correlata ad un aumentato rischio cardiovascolare, in conseguenza delle alterazioni metaboliche ad essa associate (6). Tuttavia, sarà egli stesso, molti anni più tardi, ad ammettere che, per la scarsa propensione della comunità scientifica di allora ad accettare la correlazione tra insulino-resistenza e malattie cardiovascolari, conio, nello stesso anno, la definizione di Sindrome X (7).

Con il nome di Sindrome X, Reaven identificava per primo un cluster di alterazioni metaboliche associate all'insulino-resistenza (IR), causa, a loro volta, dell'aumento del rischio cardiovascolare (CV) osservabile nei pazienti insulino-resistenti, anche in assenza di diabete (6). Successivamente, fu adottata la definizione di Sindrome Metabolica (MetS) per distinguere la condizione identificata da Reaven dalla Sindrome X cardiaca (8). Sarà l'Organizzazione Mondiale della Sanità a standardizzare, per la prima volta, nel 1998, la definizione di MetS, definita come la presenza di almeno due condizioni tra aumentata pressione arteriosa (PA), ipertrigliceridemia, ridotto colesterolo

lo HDL (HDL-C), obesità, e microalbuminuria in associazione con l'insulino-resistenza od il diabete (9). Negli anni sono stati effettuati numerosi tentativi per ottenere classificazioni più accurate, fino a giungere al più recente sviluppo dei criteri armonizzati per la diagnosi di MetS (10) (Tabella 1).

Ad oggi, la stretta correlazione tra insulino resistenza, sindrome metabolica e rischio cardiovascolare, differentemente da quanto accadeva quasi 40 fa, è ampiamente condivisa. Si stima che la presenza di una condizione di insulino-resistenza possa associarsi ad un rischio 3 volte maggiore di sviluppare eventi cardiovascolari nell'arco della vita (11), mentre il rischio associato alla diagnosi di sindrome metabolico sarebbe doppio (12).

La diagnosi di insulina-resistenza

L'insulino-resistenza e l'insulino sensibilità possono essere valutate mediante l'impiego di tests clinici più o meno complessi o mediante il calcolo di indici basati sulla misurazione di parametri di laboratorio di comune uso clinico (Tabella 2).

Clamp euglicemico iperinsulinemico (HEC)

Il gold standard diagnostico per la definizione del livello di insulino-sensibilità e la conseguente eventuale diagnosi di insulino-resistenza è rappresentato dal clamp

Tabella 1 - Criteri armonizzati per la diagnosi di Sindrome metabolica.

La diagnosi richiede 3 dei seguenti 5 fattori di rischio:	
↑ Circonferenza vita	Definizioni specifiche per etnie e regioni (Europei: ≥ 94 cm negli uomini e ≥ 80 cm nelle donne)
↑ Trigliceridemia (o in trattamento specifico)	≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L)
↓ Colesterolo HDL (o in trattamento specifico)	Uomini: < 40 mg/dL (1.0 mmol/L); Donne: < 50 mg/dL (1.3 mmol/L).
↑ Pressione arteriosa (o in trattamento specifico)	Sistolica ≥ 130 mmHg e/o diastolica ≥ 85 mmHg
↑ Glicemia (o in trattamento specifico)	≥ 100 mg/dL

Tabella 2 - Metodi di valutazione dell'insulino-resistenza.

Clamp euglicemico iperinsulinemico (HEC)	Il valore M è quel valore di destrosio infuso (espresso come grammi per kg di massa grassa al minuto) necessario per mantenere la glicemia costante
Modello omeostatico per l'identificazione dell'insulino resistenza (HOMA-IR)	$HOMA - IR = \frac{glicemia \left(\frac{mg}{dl}\right) * insulinemia \left(\frac{mU}{L}\right)}{405} = \frac{glicemia \left(\frac{mU}{L}\right) * insulinemia \left(\frac{mg}{dl}\right)}{22,5}$ $HOMA - \% \beta = \frac{20 * insulinemia \left(\frac{mU}{L}\right)}{glicemia \left(\frac{mU}{L}\right) - 3,5} = \frac{360 * insulinemia \left(\frac{mg}{dl}\right)}{glicemia \left(\frac{mg}{dl}\right) - 63}$
Indice quantitativo per l'insulino-sensibilità (QUICKI)	$QUICKI = \frac{1}{\log(insulina) + \log(glicemia)}$
MATSUDA Index	$MATSUDA = \frac{1000 \sqrt{G_0 * I_0 * G_{media} * I_{media}}}{1000}$
Rapporto trigliceridi/HDL-C	Trigliceridi/HDL-C
Indice trigliceridi-glicemia (TyG)	$TyG = \ln[(trigliceridi * glicemia)]/2$

euglicemico iperinsulinemico (HEC) (13). Il test ha inizio, dopo un periodo di digiuno notturno di almeno 12-14 ore, con la somministrazione di 5-120 μ IU/m²/min di insulina. La iniziale somministrazione di insulina, che deve essere controbilanciata dall'infusione di destrosio al 20% per mantenere i livelli di glicemia costanti, sopprime la produzione epatica di glucosio e ne aumenta l'uptake muscolare ed adipocitario. Lo stato di equilibrio è raggiunto quando l'infusione di destrosio, la glicemia e l'insulinemia si mantengono costanti (con un coefficiente di variazione inferiore al 5%) per almeno 30 minuti. A questo punto, assumendo la totale soppressione della produzione epatica di glucosio, la quantità di destrosio infusa (M) equivale a quella utilizzata (13). Quando, all'infusione costante di 40 μ IU/m²/min di insulina, l'M necessario per mantenere l'euglicemia è inferiore a 4,8 mg/kg_{FFM}/min (FFM = free fat mass - massa grassa) è possibile fare diagnosi di IR (14). Tuttavia, date le diffi-

coltà connesse alla realizzazione dell'HEC, seppur rimanga il gold standard per la diagnosi di IR e lo strumento diagnostico di elezione negli studi scientifici, quest'ultimo rappresenta una metodica molto difficile da traslare nella comune pratica clinica. Per questi motivi, sono stati prodotti molti sforzi per l'identificazione di score di rischio per la diagnosi di IR che prevedano l'utilizzo di parametri di facile e comune misurazione nell'usuale pratica clinica. Tra questi, quelli maggiormente validati sono: il modello omeostatico per l'identificazione dell'insulino resistenza (HOMA-IR), l'HOMA 2, l'indice quantitativo per l'insulino sensibilità (QUICKI), l'indice trigliceridi-glicemia (TyG Index), il rapporto triglicerici (Tg) - HDL (TG/HDL Ratio) ed il Matsuda Index (15).

Modello omeostatico per l'identificazione dell'insulino resistenza (HOMA-IR)

Il modello HOMA, principalmente conosciuto per il calcolo dell'insulino-sensibi-

$$HOMA - IR = \frac{\text{glicemia}_{\text{digiuno}} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right) * \text{insulinemia}_{\text{digiuno}} \left(\frac{\text{mU}}{\text{L}}\right)}{405} =$$

$$\frac{\text{glicemia}_{\text{digiuno}} \left(\frac{\text{mU}}{\text{L}}\right) * \text{insulinemia}_{\text{digiuno}} \left(\frac{\text{mU}}{\text{L}}\right)}{22,5}$$

$$HOMA - \% \beta = \frac{20 * \text{insulinemia}_{\text{digiuno}} \left(\frac{\text{mU}}{\text{L}}\right)}{\text{glicemia}_{\text{digiuno}} \left(\frac{\text{mU}}{\text{L}}\right) - 3,5} = \frac{360 * \text{insulinemia}_{\text{digiuno}} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right)}{\text{glicemia}_{\text{digiuno}} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right) - 63} .$$

lità e per la conseguente definizione dell'IR, in realtà prevede due formule distinte, per il calcolo dell'IR e per il calcolo della funzione delle cellule beta.

Il modello HOMA2 rappresenta invece un modello non-lineare aggiornato che tiene in considerazione i livelli di IR sia centrale che periferica e la glicosuria, garantendone l'applicabilità anche nelle condizioni di iperglicemia (16). Il modello, del quale sono disponibili alcuni calcolatori scaricabili gratuitamente (<https://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/>), restituisce i valori di insulino-sensibilità e la funzione percentuale delle beta-cellule.

Il modello HOMA, soprattutto quello lineare (HOMA1), presenta una serie di limitazioni, tra le quali, una riduzione dei livelli di accuratezza in presenza di intolleranza glucidica o, ancor di più, in presenza di diagnosi di diabete (17).

Indice quantitativo per l'insulino-sensibilità (QUICKI)

Il QUICKI è una formula matematica di derivazione empirica che utilizza la glicemia e l'insulinemia a digiuno per ottenere un indice di insulino-sensibilità.

$$QUICKI = \frac{1}{\log(\text{insulina}) + \log(\text{glicemia})}$$

Il QUICKI, poiché utilizza le stesse variabili di calcolo, non differisce di molto rispetto all'HOMA nell'accuratezza, quando posto a confronto con l'HEC (17). L'accu-

rezza del QUICKI è stata dimostrata in diversi setting (17-19); esso è stato proposto anche come un valido strumento di monitoraggio per valutare le variazioni di insulino-sensibilità dopo l'inizio del trattamento nei pazienti diabetici (20).

MATSUDA Index

L'indice di MATSUDA è, tra gli indici che prendono in considerazione i risultati del test di tolleranza al glucosio (OGTT), quello che avuto il maggior riscontro e la maggiore applicazione.

$$MATSUDA =$$

$$1000 \sqrt{G_0 * I_0 * G_{\text{media}} * I_{\text{media}}}$$

L'indice, per il suo calcolo, richiede una curva OGTT completa (0', 30', 60', 90', 120'). Il risultato, con valori compresi tra 0 e 12, restituisce un indicatore globale di insulino-sensibilità, combinando quella epatica e quella periferica (21). Il MATSUDA index, negli anni, è stato ampiamente utilizzato anche per lo studio dell'insulino-sensibilità nei bambini e negli adolescenti (22, 23).

Rapporto trigliceridi/HDL-C

Il rapporto Tg/HDL-C è, assieme al TyG index, un indice che stima l'insulino-sensibilità utilizzando parametri lipidici. Il rapporto Tg/HDL-C correla in maniera positiva con l'HOMA, con un andamento a L della curva. Le più forti correlazioni tra

Tg/HDL-C e HOMA si osservano nei pazienti diabetici (meno forte nei pazienti obesi), nelle donne, negli anziani e nelle popolazioni non caucasiche (24). Come intuitibile, un aumento del rapporto Tg/HDL-C è la conseguenza dell'effetto dell'IR sul metabolismo lipidico. Tuttavia, poiché tale aumento corrisponde ad un parallelo aumento della circolazione di lipoproteine ricche in trigliceridi, esso è a sua volta indice di un pattern metabolico che può portare al peggioramento dell'IR (25-27). Infine, poiché il rapporto utilizza come variabili i valori di trigliceridi ed HDL-C, esso ha dimostrato di correlare anche con il rischio cardiovascolare nei pazienti, diabetici e non, di diversa derivazione etnica (28, 29).

Indice trigliceridi-glicemia (TyG)

L'indice TyG è stato testato come indicatore di insulino-sensibilità, per la prima volta, da Simental-Mendía et al. (30), nel 2008, con il dichiarato intento di ricercare un nuovo marker indiretto di insulino-sensibilità che prevedesse l'utilizzo di parametri di laboratorio più facilmente ed economicamente misurabili rispetto all'insulinemia (30). La scelta cadde sull'utilizzo dei trigliceridi, in associazione con la glicemia, proprio per il rapporto bidirezionale di causa/effetto tra IR e trigliceridi (30). L'indice TyG viene calcolato come segue:

$$TyG = \ln[(trigliceridi * glicemia)]/2$$

L'indice TyG fu dapprima validato ponendolo a confronto con l'HOMA1 e successivamente con l'HEC, rispetto alla quale presentava un AUROC pari a 0,858 e una sensibilità del 96,5% e specificità dell'85,0% per un cutoff di 4,68 di indice TyG (31). AUROC, sensibilità e specificità variano di studio in studio, col variare della etnia dei pazienti e con le loro caratteristiche cliniche. Tuttavia, in buona parte degli studi, quando comparati con l'HEC, l'AUROC

dell'indice TyG si dimostra migliore di quella dell'HOMA1 (30, 32). Inoltre, l'indice TyG ha dimostrato una performance ottimale sia come indice di insulino-sensibilità in diversi setting che come predittore di complicanze cardiovascolari e di altra natura nei pazienti diabetici (33-37). Inoltre, l'indice TyG può essere utilizzato per monitorare l'insulino-sensibilità nei pazienti diabetici in trattamento (38).

Indice TyG ed alterazioni metaboliche

L'indice TyG ha dimostrato, confrontato con l'HOMA-IR, una maggiore capacità predittiva sulla diagnosi e lo sviluppo di sindrome metabolica in diverse etnie (32, 39, 40). Inoltre, in un recente studio (32), l'indice TyG, oltre a confermarsi come il migliore parametro nella predizione della diagnosi di steatosi epatica non alcolica (NAFLD) (AUROC 0,76), ha mostrato un elevato livello di associazione con diversi fattori di rischio cardiometabolici tra i quali le LDL piccole e dense, l'emoglobina glicosilata e la nefropatia espressa come aumentati livelli del rapporto albuminuria-creatininuria (ACR) (*Figura 1*).

Nella valutazione complessiva del rischio cardiometabolico, l'indice TyG ha mostrato buone performance anche nei bambini e negli adolescenti. Nei bambini, l'indice TyG correla fortemente con la quantità di massa grassa, sia totale che viscerale (41), con la circonferenza della vita, con i livelli di pressione arteriosa, sia sistolica che diastolica e con i valori di HDL (42). Nei bambini e negli adolescenti, oltre ad aumentare in caso di diabete, prediabete ed obesità, l'indice TyG aumenta sensibilmente in quelli che conducono una vita sedentaria e seguono una dieta sbilanciata. In questo caso, l'aumento dell'indice TyG è parallelo alla riduzione della concen-

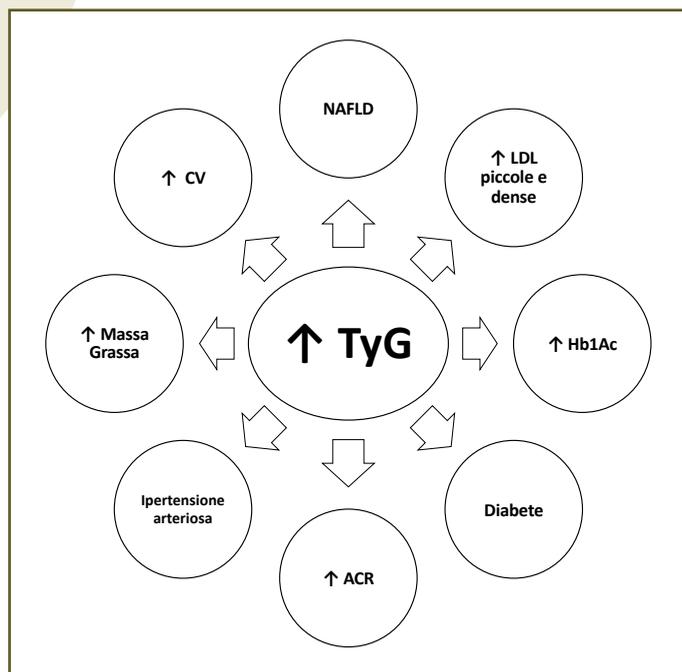


Figura 1 - Fattori di rischio cardiometabolici associati con l'aumento dell'indice TyG. TyG: *indice trigliceridemia-glicemia*; NAFLD: *steatosi epatica non alcolica*; LDL: *low-density lipoprotein*; Hb1Ac: *emoglobina glicosilata*; ACR: *rapporto albuminuria-creatininuria*; CV: *circonferenza vita*.

trazione nel plasma del HDL-C (43). In senso più generale, l'indice TyG sarebbe aumentato nei "pazienti metabolici" a prescindere dall'alterazione metabolica predominante, con un elevato livello di associazione sia negli uomini (AUROC=0,863) che nelle donne (AUROC=0,867) (44).

Riguardo al forte potere predittivo dell'indice TyG sull'incidenza di diabete, questo si conferma anche nei pazienti obesi apparentemente sani dal punto di vista metabolico (45).

Diversi studi hanno evidenziato la stretta associazione tra l'aumento dell'indice TyG e la diagnosi di NAFLD (46, 47), anche nelle fasce di età più giovani (48). Rivière e colleghi hanno proposto l'utilizzo combinato di TyG e le gamma-glutamyl-transferasi (GGT) come strumento predittivo

della diagnosi di steatoepatite non alcolica (NASH), al fine di individuare i pazienti meritevoli di biopsia epatica (46). Inoltre, il TyG si è dimostrato utile nello stratificare, nei pazienti diabetici, che per definizione sono ad elevato rischio di steatosi epatica, il rischio di andare incontro a diagnosi di NAFLD (49).

Una recente metanalisi ha riassunto i vari studi che hanno valutato l'indice TyG come fattore predittivo della diagnosi di NAFLD/MAFLD. Dalla valutazione complessiva di 20 studi, per un totale di oltre 160.000 diagnosi di NAFLD/MAFLD, è risultata un'AUC di 0,75 con una sensibilità del 73% ed una specificità del 67% (50). Inoltre, i dati dal registro NHANES (National Health and Nutrition Examination Surveys) dimostrano il possibile utilizzo dell'indice TyG per valutare il livello di rischio metabolico dei pazienti con NAFLD e per monitorare l'andamento clinico (51). In maniera molto interessante, recentemente, Nadasdi et al. hanno dimostrato che l'HOMA2-IR e l'indice TyG si comportano in maniera diversa a seconda del genotipo PNPLA3 dei pazienti con NAFLD (52). Infatti, mentre l'HOMA-IR2 correla con la quantità di grasso accumulato a livello epatico anche nei pazienti con polimorfismo GG (omozigote mutato) della PNPLA3, in questo sottogruppo di pazienti l'associazione tra indice TyG e quantità di grasso epatico è meno evidente rispetto a quanto si osserva nei pazienti wild type per il polimorfismo. Secondo gli autori, questa sarebbe un'ulteriore prova del fatto che i due indici riflettano due aspetti diversi del concetto di IR. L'HOMA riflette soprattutto l'IR epatica mentre l'indice TyG, utilizzando variabili che sono la conseguenza delle alterazioni metaboliche connesse all'IR, rappresenterebbe una stima "più globale" dell'IR, essendo influenzato anche dall'IR periferica (52). Infine, nel contesto della

NAFLD, elevati livelli di TyG assocerebbero più frequentemente a stadi avanzati di fibrosi epatica (53).

Alcuni studi, con risultati spesso discordanti, hanno esaminato la relazione tra aumento dei valori di TyG e la diagnosi di ipertensione arteriosa (54, 55). Uno studio, condotto su più di 16.000 cinesi, ha dimostrato che l'indice TyG aumentato correlerebbe con la diagnosi di ipertensione diastolica, sia isolata che sisto-diastolica, mentre nei pazienti con ipertensione arteriosa sistolica isolata non si registrerebbe un aumento dell'indice (55). Al contrario, in un altro studio cinese, condotto su paziente adulti ed anziani, l'indice TyG assocerebbe meglio con l'ipertensione sistolica isolata piuttosto che con le forme miste e diastoliche isolate (54). Infine, un recente studio, sempre condotto sulla popolazione asiatica, ha invece dimostrato l'associazione dell'indice TyG con la diagnosi di tutti i fenotipi di ipertensione arteriosa e con il loro sviluppo nel tempo nei pazienti inizialmente normotesi (56). L'associazione tra TyG e ipertensione arteriosa si osserverebbe anche nei bambini e negli adolescenti (57). Tra i pazienti con ipertensione arteriosa, invece, la presenza di un elevato TyG si assocerebbe con la diagnosi di insufficienza renale (58).

Indice TyG ed eventi cardiovascolari

Il rapporto tra rischio cardiovascolare e l'indice TyG è stato ampiamente studiato (Figura 2).

Diversi studi hanno dimostrato la correlazione tra aterosclerosi subclinica ed aumentato indice TyG. L'indice TyG predice un progressivo peggioramento della stiffness arteriosa nel tempo, sia essa valutata puntualmente (59) o come traiettoria nel tempo (60). Nei pazienti con ictus ischemico, invece, l'indice TyG aumentato

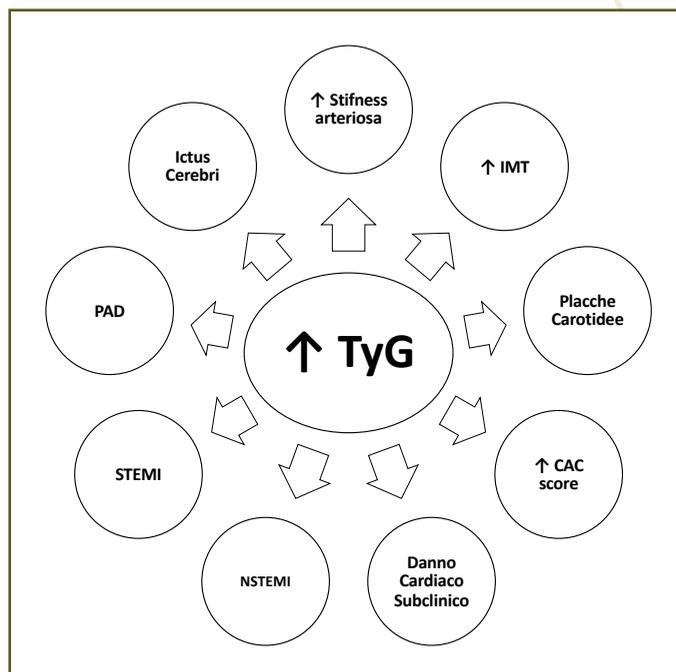


Figura 2 - Alterazioni cardiovascolari precliniche e malattie cardiovascolari associate con un l'aumento del TyG. TyG: indice trigliceridemia-glicemia; CAC: calcio coronarico; STEMI: infarto del miocardio con elevazione del tratto ST; NSTEMI: infarto del miocardio non STEMI; PAD: arteriopatia obliterante degli arti inferiori.

si associa con l'incremento dello spessore medio-intimale (IMT) (61). In uno studio condotto su popolazione asiatica non diabetica, tale associazione è risultata essere sesso-specifica, essendo stata osservata nelle donne e non negli uomini (62). A tale evidenza, tuttavia, non corrisponde una parallela e generalizzata differenza di genere quando l'outcome prescelto è la comparsa di eventi cardiovascolari (63). Tuttavia, in specifici sottogruppi di pazienti ed a seconda delle patologie concomitanti o delle etnie di origine, a volte si osserva un maggior poter predittivo dell'indice TyG negli uomini (63), altre volte nelle donne (64).

Per quanto riguarda la patologia carotidea, in una popolazione cinese ad alto rischio per stroke, l'elevato TyG è risultato essere associato alla presenza di placca

(65). Dati prospettici sull'incidenza di placca carotidea nei pazienti cinesi, mostrano che, in tre anni di follow-up, i soggetti collocati nel quartile più alto di TyG presentano, dopo correzione per fattori confondenti, un'incidenza doppia rispetto quella osservata nei pazienti nel primo quartile (66).

Nella popolazione della National Health and Nutrition Examination Survey (NAH-NES) III, valori elevati di TyG si associano ad un elevato rischio di danno cardiaco subclinico, definito tramite lo score CIIS (cardiac infarction/injury), uno score composto che prende in analisi alcune variabili elettrocardiografiche (67). Un'ulteriore ricerca ha valutato l'associazione tra l'indice TyG e le calcificazioni coronariche (CAC), marcatore preclinico di malattia coronarica che, ad oggi, al di sopra di una determinata soglia (CAC score >100 unità Agaston), è considerato un modificatore di rischio cardiovascolare [68]. Lo studio ha dimostrato che un elevato indice TyG predice la progressione della CAC, sia essa intesa come la comparsa di calcificazione in pazienti che non ne erano precedentemente portatori che come un peggioramento di quelle già presenti all'inizio del follow-up (69).

Aldilà della correlazione tra l'indice TyG e le alterazioni cardiometaboliche predisponenti allo sviluppo di eventi cardiovascolari, vi sono anche numerose evidenze sulla correlazione diretta tra l'elevato TyG e l'aumentata incidenza di eventi cardiovascolari. Tali evidenze derivano da studi condotti su pazienti sia in prevenzione primaria che secondaria. Inoltre, nella prevenzione secondaria, il valore predittivo dell'indice TyG si conferma sia nei pazienti che hanno sofferto di un infarto miocardico con elevazione del tratto ST (STEMI) che in quelli che hanno affrontato un NSTEMI. Nei pazienti in prevenzione primaria, tanto il valore iniziale dell'indice TyG, quanto la sua

progressione ed il valore cumulativo di diversi indici TyG raccolti nel tempo predicono l'insorgenza di eventi CV (70-72). Secondo uno studio condotto sulla popolazione dello studio NANHES, il rischio di incidenza a 10 anni di un primo evento cardiovascolare maggiore, tra coloro che presentano un indice TyG più elevato, sarebbe più che raddoppiato (73). Uno studio condotto su 5.000 pazienti spagnoli ha dimostrato che mentre coloro che erano nel quarto quintile di valori TyG presentavano un aumento del rischio di sviluppare eventi cardiovascolari pari al 52%, tale rischio era più che raddoppiato (HR: 2,32) nei pazienti che si posizionavano al quinto quintile (74). Inoltre, in pazienti diabetici sottoposti a coronarografie per sindrome coronarica acuta, durante un periodo di osservazione di 3 anni, i valori dell'indice TyG erano in grado di predire la ricorrenza degli eventi, migliorando la performance degli indicatori di rischio per un nuovo MACE e permettendo una migliore stratificazione del rischio in questi pazienti (75, 76). Più nel dettaglio, nei pazienti con NSTEMI, l'indice TyG migliorerebbe la performance dello score GRACE nel predire l'outcome cardiovascolare (77). Tale capacità predittiva permane anche quando vengono presi in considerazione pazienti giovani con eventi CV precoci (78). L'associazione TyG-eventi coronarici è stata dimostrata anche tra i pazienti con STEMI sottoposti a rivascolarizzazione coronarica percutanea (PCI), nei quali vi è una associazione sia con la ricorrenza degli eventi (79) che con la mortalità intraospedaliera e ad un anno dalla procedura (80). Infine, è stata dimostrata anche una associazione tra elevati valori di indice TyG e la severità della malattia coronarica, in quanto i pazienti con un più elevato indice vanno incontro più frequentemente ad eventi coronarici multi-vasali piuttosto che mono-vaso (81).

Inoltre, è interessante notare come l'indice TyG sia utile per stratificare ulteriormente il rischio cardiovascolare anche tra i pazienti ad elevatissimo rischio, come quelli affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote con e senza concomitante insulino-resistenza (82).

Infine, l'indice TyG ha mostrato un'elevata associazione anche con eventi non coronarici, come lo scompenso cardiaco (83), lo stroke (84), la arteriopatia obliterante degli arti inferiori (PAD) (85) e l'insorgenza di fibrillazione atriale nei pazienti ospedalizzati (86).

Infatti, in uno studio di follow up di lunga durata (23 anni), condotto su più di 12.000 pazienti, l'indice TyG, e la sua traiettoria nel tempo, si sono dimostrati in grado di predire anche l'insorgenza di una patologia considerata ad elevato burden aterosclerotico come la PAD (85). Inoltre, nei pazienti affetti da PAD, l'indice TyG si è dimostrato un importante predittore di ischemia critica dell'arto, la manifestazione più avanzata di questa patologia (87).

L'associazione tra l'elevato indice TyG e l'aumentata incidenza di scompenso cardiaco è stata dimostrata con uno studio di randomizzazione mendeliana che ha stabilito un nesso causale tra TyG index e sviluppo di scompenso cardiaco (83). Infine, nei pazienti con scompenso cardiaco acuto, l'indice TyG predice un aumentato rischio di outcome sfavorevole, sia esso inteso

come mortalità cardiovascolare (HR 2,31), mortalità per tutte le cause (HR 2,09) o sviluppo di eventi CV maggiori (HR 1,83) (88).

In conclusione, come sintesi di tutte le evidenze finora descritte, vi è un'analisi sui dati prospettici del Malmö Diet and Cancer Study-Cardiovascular Cohort (MDCS-CV) and the Malmö Preventive Project (MPP) che ha dimostrato che, durante periodo d'osservazione di circa due decenni, avere un indice TyG aumentato si associa allo sviluppo di una aumentata stiffness arteriosa e all'aumentata incidenza di diabete, di eventi coronarici, di stroke e di mortalità cardiovascolare e per tutte le cause (89).

Conclusioni

L'indice TyG rappresenta un valido marcatore di insulino-resistenza, applicabile anche nei pazienti con diabete mellito di tipo II. Inoltre, il TyG index rappresenta un valido marcatore di rischio metabolico. Tuttavia, occorre sottolineare che, soprattutto per quanto riguarda le evidenze sull'associazione tra TyG ed eventi cardiovascolari, la maggior parte degli studi siano stati condotti su pazienti asiatici. Per questo motivo sono necessari ulteriori studi prospettici condotti su popolazioni caucasiche per rafforzare le evidenze sull'associazione tra un aumentato indice TyG e l'incidenza di eventi cardiovascolari, anche in questa specifica popolazione.

RIASSUNTO

L'insulino-resistenza (IR) si associa ad un rischio 3 volte maggiore di sviluppare eventi cardiovascolari nell'arco della vita, mentre il rischio associato alla diagnosi di sindrome metabolica è doppio rispetto a quello dei pazienti non affetti. Il clamp euglicemico iperinsulinemico (HEC), pur rappresentando il gold standard diagnostico per l'IR, rappresenta una metodica molto difficile da traslare nella comune pratica clinica. Tra i vari score proposti per investigare la presenza di IR, l'indice trigliceridemia-glicemia (TyG) ha mostrato, negli studi di validazione, una migliore concordanza con l'HEC rispetto a quella mostrata dal modello omeostatico per l'identificazione dell'insulino resistenza 1 (HOMA1), con performance convincenti anche nei pazienti con diabete mellito di tipo II in trattamento farmacologico.

Inoltre, il TyG ha mostrato un elevato potere predittivo sia nei confronti dello sviluppo di complicanze metaboliche che cardiovascolari. Scopo della presente rassegna narrativa è quello di revisionare le più recenti evidenze sull'utilizzo del TyG index come marcatore di IR e come predittore di eventi cardio-metabolici.

Parole chiave: *Insulino-resistenza, sindrome metabolica, indice trigliceridi-glicemia, rischio cardiovascolare.*

Bibliografia

1. Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001; 109 (Suppl. 2): S135-148. doi: 10.1055/s-2001-18576.
2. Soeldner JS, Steinke J. Insulin Resistance. *Med Clin North Am*. 1965; 49: 939-946. doi: 10.1016/s0025-7125(16)33287-4.
3. Yalow RS, Berson SA. Plasma insulin concentrations in nondiabetic and early diabetic subjects. Determinations by a new sensitive immuno-assay technic. *Diabetes*. 1960; 9: 254-260. doi: 10.2337/diab.9.4.254.
4. Karam JH, Grodsky GM, Forsham PH. Excessive insulin response to glucose in obese subjects as measured by immunochemical assay. *Diabetes*. 1963; 12: 197-204. doi: 10.2337/diab.12.3.197.
5. Bagdade JD, Bierman EL, Porte D. The significance of basal insulin levels in the evaluation of the insulin response to glucose in diabetic and nondiabetic subjects. *J Clin Invest*. 1967; 46: 1549-1557. doi: 10.1172/JCI105646.
6. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37: 1595-1607. doi: 10.2337/diab.37.12.1595.
7. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004; 33: 283-303. doi: 10.1016/j.ecl.2004.03.002.
8. Cheng TO. Cardiac syndrome X versus metabolic syndrome X. *Int J Cardiol*. 2007; 119: 137-138. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.06.062.
9. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998; 15: 539-553. doi: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S.
10. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120: 1640-1645. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
11. Eddy D, Schlessinger L, Kahn R, et al. Relationship of insulin resistance and related metabolic variables to coronary artery disease: a mathematical analysis. *Diabetes Care*. 2009; 32: 361-366. doi: 10.2337/dc08-0854.
12. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56: 1113-1132. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.034.
13. Park SY, Gautier JF, Chon S. Assessment of Insulin Secretion and Insulin Resistance in Human. *Diabetes Metab J*. 2021; 45: 641-654. doi: 10.4093/dmj.2021.0220.
14. Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocr Rev*. 1985; 6: 45-86 doi: 10.1210/edrv-6-1-45.
15. Tahapary DL, Pratisthita LB, Fitri NA, et al. Challenges in the diagnosis of insulin resistance: Focusing on the role of HOMA-IR and Tryglyceride/glucose index. *Diabetes Metab Syndr*. 2022; 16: 102581. doi: 10.1016/j.dsx.2022.102581.
16. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care*. 1998; 21: 2191-2192. doi: 10.2337/diacare.21.12.2191.
17. Gutch M, Kumar S, Razi SM, et al. Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015; 19: 160-164. doi: 10.4103/2230-8210.146874.
18. Chen H, Sullivan G, Yue LQ, et al. QUICKI is a useful index of insulin sensitivity in subjects with hypertension. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003; 284: E804-812. doi: 10.1152/ajpendo.00330.2002.
19. Paracha AI, Haroon ZH, Aamir M, et al. Diagnostic Accuracy of Markers of Insulin Resistance (HOMA-IR) and Insulin Sensitivity (QUICKI) in Gestational Diabetes. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2021; 31: 1015-1019. doi: 10.29271/jcpsp.2021.09.1015.

20. Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, et al. QUICKI is useful for following improvements in insulin sensitivity after therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 2906-2908. doi: 10.1210/jcem.87.6.8592.
21. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care.* 1999; 22: 1462-1470. doi: 10.2337/diacare.22.9.1462.
22. Hernández MJG, Klünder M, Nieto NG, et al. Pediatric visceral adiposity index adaptation correlates with Homa-1r, matsuda, and transaminases. *Endocr Pract.* 2018; 24: 294-301: doi: 10.4158/EP-2017-0086.
23. Dikaiakou E, Vlachopapadopoulou EA, Paschou SA, et al. Triglycerides-glucose (TyG) index is a sensitive marker of insulin resistance in Greek children and adolescents. *Endocrine.* 2020, 70: 58-64. doi: 10.1007/s12020-020-02374-6.
24. Gong R, Luo G, Wang M, et al. Associations between TG/HDL ratio and insulin resistance in the US population: a cross-sectional study. *Endocr Connect.* 2021; 10: 1502-1512. doi: 10.1530/EC-21-0414.
25. Yeh WC, Tsao YC, Li WC, et al. Elevated triglyceride-to-HDL cholesterol ratio is an indicator for insulin resistance in middle-aged and elderly Taiwanese population: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis.* 2019; 18: 176. doi: 10.1186/s12944-019-1123-3.
26. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Cokkinos DV. Pathophysiology of dyslipidaemia in the metabolic syndrome. *Postgrad Med J.* 2005; 81: 358-366. doi: 10.1136/pgmj.2004.025601.
27. Haluzík M, Parížková J, Haluzík MM. Adiponectin and its role in the obesity-induced insulin resistance and related complications. *Physiol Res.* 2004; 53: 123-129.
28. Shao QY, Ma XT, Yang ZQ, et al. Prognostic significance of multiple triglycerides-derived metabolic indices in patients with acute coronary syndrome. *J Geriatr Cardiol.* 2022; 19: 456-468. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2022.06.001.
29. Sultani R, Tong DC, Peverelle M, et al. Elevated Triglycerides to High-Density Lipoprotein Cholesterol (TG/HDL-C) Ratio Predicts Long-Term Mortality in High-Risk Patients. *Heart Lung Circ.* 2020; 29: 414-421. doi: 10.1016/j.hlc.2019.03.019.
30. 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.
31. Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, 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: 3347-3351. doi: 10.1210/jc.2010-0288.
32. Khan SH, Sobia F, Niazi NK, et al. Metabolic clustering of risk factors: evaluation of Triglyceride-glucose index (TyG index) for evaluation of insulin resistance. *Diabetol Metab Syndr.* 2018; 10: 74. doi: 10.1186/s13098-018-0376-8.
33. Zhou Y, Lu Q, Zhang M, et al. The U-Shape Relationship between Triglyceride-Glucose Index and the Risk of Diabetic Retinopathy among the US Population. *J Pers Med.* 2023; 13. doi: 10.3390/jpm13030495.
34. Duan S, Zhou M, Lu F, et al. Triglyceride-glucose index is associated with the risk of chronic kidney disease progression in type 2 diabetes. *Endocrine.* 2023. doi: 10.1007/s12020-023-03357-z.
35. Xiong S, Chen Q, Long Y, et al. Association of the triglyceride-glucose index with coronary artery disease complexity in patients with acute coronary syndrome. *Cardiovasc Diabetol.* 2023; 22: 56. doi: 10.1186/s12933-023-01780-0.
36. Yang Y, Huang X, Wang Y, et al. The impact of triglyceride-glucose index on ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2023; 22: 2. doi: 10.1186/s12933-022-01732-0.
37. Okamura T, Hashimoto Y, Hamaguchi M, et al. Triglyceride-glucose index is a predictor of incident chronic kidney disease: a population-based longitudinal study. *Clin Exp Nephrol.* 2019; 23: 948-955. doi: 10.1007/s10157-019-01729-2.
38. Selvi NMK, Nandhini S, Sakthivadivel V, et al. Association of Triglyceride-Glucose Index (TyG index) with HbA1c and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus. *Maedica (Bucur).* 2021; 16: 375-381. doi: 10.26574/maedica.2021.16.3.375.
39. Son DH, Lee HS, Lee YJ, et al. Comparison of triglyceride-glucose index and HOMA-IR for predicting prevalence and incidence of metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022; 32: 596-604. doi: 10.1016/j.numecd.2021.11.017.
40. Primo D, Izaola O, de Luis DA. TyG index cutoff point is an accurate marker for predicting the prevalence of metabolic syndrome in obese Caucasian subjects. *Ann Nutr Metab.* 2022. doi: 10.1159/000526988.
41. Vieira-Ribeiro SA, Fonseca PCA, Andreoli CS, et al. The TyG index cutoff point and its association with body adiposity and lifestyle in children. *J Pediatr (Rio J).* 2019; 95: 217-223. doi: 10.1016/j.jped.2017.12.012.
42. Yoon JS, Shim YS, Lee HS, et al. A population-based study of TyG index distribution and its relationship to cardiometabolic risk factors in

- children and adolescents. *Sci Rep.* 2021; 11: 23660. doi: 10.1038/s41598-021-03138-6.
43. Brito ADM, Hermsdorff HHM, Figueiras MS, et al. Predictive capacity of triglyceride-glucose (TyG) index for insulin resistance and cardiometabolic risk in children and adolescents: a systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2021; 61: 2783-2792. doi: 10.1080/10408398.2020.1788501.
 44. Zheng R, Du Z, Wang M, et al. A longitudinal epidemiological study on the triglyceride and glucose index and the incident nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis.* 2018; 17: 262. doi: 10.1186/s12944-018-0913-3.
 45. Yu X, Wang L, Zhang W, et al. Fasting triglycerides and glucose index is more suitable for the identification of metabolically unhealthy individuals in the Chinese adult population: A nationwide study. *J Diabetes Investig.* 2019; 10: 1050-1058. doi: 10.1111/jdi.12975.
 46. Rivière B, Jaussent A, Macioce V, et al. The triglycerides and glucose (TyG) index: A new marker associated with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in obese patients. *Diabetes Metab.* 2022; 48: 101345. doi: 10.1016/j.diabet.2022.101345.
 47. Sheng G, Lu S, Xie Q, et al. The usefulness of obesity and lipid-related indices to predict the presence of Non-alcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis.* 2021; 20: 134. doi: 10.1186/s12944-021-01561-2.
 48. Ye X, Li J, Wang H, et al. Pentraxin 3 and the TyG Index as Two Novel Markers to Diagnose NAFLD in Children. *Dis Markers.* 2021; 2021: 8833287. doi: 10.1155/2021/8833287.
 49. Li W, Wang Y, He F, Liu, et al. Association between triglyceride-glucose index and nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord.* 2022; 22: 261. doi: 10.1186/s12902-022-01172-7.
 50. Wang J, Yan S, Cui Y, et al. The Diagnostic and Prognostic Value of the Triglyceride-Glucose Index in Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022; 14. doi: 10.3390/nu14234969.
 51. Xue Y, Xu J, Li M, et al. Potential screening indicators for early diagnosis of NAFLD/MAFLD and liver fibrosis: Triglyceride glucose index-related parameters. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13: 951689. doi: 10.3389/fendo.2022.951689.
 52. Nadasdi Á, Gál V, Masszi T, et al. PNPLA3 rs738409 risk genotype decouples TyG index from HOMA2-IR and intrahepatic lipid content. *Cardiovasc Diabetol.* 2023; 22: 64. doi: 10.1186/s12933-023-01792-w.
 53. Guo W, Lu J, Qin P, et al. The triglyceride-glucose index is associated with the severity of hepatic steatosis and the presence of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study in Chinese adults. *Lipids Health Dis.* 2020; 19: 218. doi: 10.1186/s12944-020-01393-6.
 54. Jian S, Su-Mei N, Xue C, et al. Association and interaction between triglyceride-glucose index and obesity on risk of hypertension in middle-aged and elderly adults. *Clin Exp Hypertens.* 2017; 39: 732-739. doi: 10.1080/10641963.2017.1324477.
 55. Cai Q, Xing CY, Zhu J, et al. Associations between triglyceride-glucose index and different hypertension subtypes: A population-based study in China. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 901180. doi: 10.3389/fcvm.2022.901180.
 56. Kikuchi K, Kawamura-Konishi Y, Suzuki H. The reaction of *Aspergillus niger* catalase with methyl hydroperoxide. *Arch Biochem Biophys.* 1992; 296: 88-94. doi: 10.1016/0003-9861(92)90548-b.
 57. Simental-Mendía LE, Hernández-Ronquillo G, Gamboa-Gómez CI, et al. The triglycerides and glucose index is associated with elevated blood pressure in apparently healthy children and adolescents. *Eur J Pediatr.* 2019; 178: 1069-1074. doi: 10.1007/s00431-019-03392-x.
 58. Zhu Q, Chen Y, Cai X, et al. The non-linear relationship between triglyceride-glucose index and risk of chronic kidney disease in hypertensive patients with abnormal glucose metabolism: A cohort study. *Front Med (Lausanne).* 2022; 9: 1018083. doi: 10.3389/fmed.2022.1018083.
 59. Wu S, Xu L, Wu M, et al. Association between triglyceride-glucose index and risk of arterial stiffness: a cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20: 146. doi: 10.1186/s12933-021-01342-2.
 60. Yan Y, Wang D, Sun Y, et al. Triglyceride-glucose index trajectory and arterial stiffness: results from Hanzhong Adolescent Hypertension Cohort Study. *Cardiovasc Diabetol.* 2022; 21: 33. doi: 10.1186/s12933-022-01453-4.
 61. Miao M, Zhou G, Bao A, et al. Triglyceride-glucose index and common carotid artery intima-media thickness in patients with ischemic stroke. *Cardiovasc Diabetol.* 2022; 21: 43. doi: 10.1186/s12933-022-01472-1.
 62. Lu YW, Chang CC, Chou RH, et al. Gender difference in the association between TyG index and subclinical atherosclerosis: results from the I-Lan Longitudinal Aging Study. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20: 206. doi: 10.1186/s12933-021-01391-7.
 63. Yang K, Liu W. Triglyceride and Glucose Index and Sex Differences in Relation to Major Adverse Cardiovascular Events in Hypertensive Patients Without Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12: 761397. doi: 10.3389/fendo.2021.761397.

64. Tian X, Zuo Y, Chen S, et al. Triglyceride-glucose index is associated with the risk of myocardial infarction: an 11-year prospective study in the Kailuan cohort. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20: 19. doi: 10.1186/s12933-020-01210-5.
65. Tang X, Zhang L, Li Y, et al. Relationship between triglyceride-glucose index and carotid plaques in a high-stroke-risk population in south-east china: A population-based cross-sectional survey. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13: 1023867. doi: 10.3389/fendo.2022.1023867.
66. Zhang Y, Wu Z, Li X, et al. Association between the triglyceride-glucose index and carotid plaque incidence: a longitudinal study. *Cardiovasc Diabetol.* 2022; 21: 244. doi: 10.1186/s12933-022-01683-6.
67. Liu Y, Wu M, Xu J, et al. Association between Triglyceride and glyose (TyG) index and sub-clinical myocardial injury. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020; 30: 2072-2076. doi: 10.1016/j.numecd.2020.06.019.
68. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020; 41: 111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
69. Park K, Ahn CW, Lee SB, et al. Elevated TyG Index Predicts Progression of Coronary Artery Calcification. *Diabetes Care.* 2019; 42: 1569-1573. doi: 10.2337/dc18-1920.
70. Li H, Zuo Y, Qian F, et al. Triglyceride-glucose index variability and incident cardiovascular disease: a prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2022; 21: 105. doi: 10.1186/s12933-022-01541-5.
71. Cui H, Liu Q, Wu Y, Cao L. Cumulative triglyceride-glucose index is a risk for CVD: a prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2022; 21: 22. doi: 10.1186/s12933-022-01456-1.
72. Wang A, Tian X, Zuo Y, et al. Change in triglyceride-glucose index predicts the risk of cardiovascular disease in the general population: a prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20: 113. doi: 10.1186/s12933-021-01305-7.
73. Qu H, Long LZ, Chen L, et al. Triglyceride-glucose index and estimated 10-year risk of a first hard cardiovascular event. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 994329. doi: 10.3389/fcvm.2022.994329.
74. Sánchez-Íñigo L, Navarro-González D, Fernández-Montero A, et al. The TyG index may predict the development of cardiovascular events. *Eur J Clin Invest.* 2016; 46: 189-197. doi: 10.1111/eci.12583.
75. Wang L, Cong HL, Zhang JX, et al. Triglyceride-glucose index predicts adverse cardiovascular events in patients with diabetes and acute coronary syndrome. *Cardiovasc Diabetol.* 2020; 19: 80. doi: 10.1186/s12933-020-01054-z.
76. Zhang Y, Ding X, Hua B, et al. Predictive effect of triglyceride-glucose index on clinical events in patients with type 2 diabetes mellitus and acute myocardial infarction: results from an observational cohort study in China. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20: 43. doi: 10.1186/s12933-021-01236-3.
77. Pang S, Miao G, Zhou Y, et al. Addition of TyG index to the GRACE score improves prediction of adverse cardiovascular outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: A retrospective study. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 957626. doi: 10.3389/fcvm.2022.957626.
78. Wu Z, Liu L, Wang W, et al. Triglyceride-glucose index in the prediction of adverse cardiovascular events in patients with premature coronary artery disease: a retrospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2022; 21: 142. doi: 10.1186/s12933-022-01576-8.
79. Luo E, Wang D, Yan G, et al. High triglyceride-glucose index is associated with poor prognosis in patients with acute ST-elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Diabetol.* 2019; 18: 150. doi: 10.1186/s12933-019-0957-3.
80. Şaylık F, Çınar T, Selçuk M, Tanboğa İ. The predictive value of triglyceride-glucose index for in-hospital and one-year mortality in elderly non-diabetic patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Geriatr Cardiol.* 2022; 19: 610-617. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2022.08.006.
81. Wang X, Xu W, Song Q, et al. Association between the triglyceride-glucose index and severity of coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2022; 21: 168. doi: 10.1186/s12933-022-01606-5.
82. Wen J, Pan Q, Du LL, et al. Association of triglyceride-glucose index with atherosclerotic cardiovascular disease and mortality among familial hypercholesterolemia patients. *Diabetol Metab Syndr.* 2023; 15: 39. doi: 10.1186/s13098-023-01009-w.
83. Li X, Chan JSK, Guan B, et al. Triglyceride-glucose index and the risk of heart failure: Evidence from two large cohorts and a mendelian randomization analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2022; 21: 229. doi: 10.1186/s12933-022-01658-7.
84. Zhao Y, Sun H, Zhang W, et al. Elevated triglyceride-glucose index predicts risk of incident ischaemic stroke: The Rural Chinese cohort study. *Diabetes Metab.* 2021; 47: 101246. doi: 10.1016/j.diabet.2021.101246.
85. Gao JW, Hao QY, Gao M, et al. Triglyceride-glucose index in the development of peripheral artery disease: findings from the Atherosclerosis Risk in

- Communities (ARIC) Study. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20: 126. doi: 10.1186/s12933-021-01319-1.
86. Chen S, Mei Q, Guo L, et al. Association between triglyceride-glucose index and atrial fibrillation: A retrospective observational study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13: 1047927. doi: 10.3389/fendo.2022.1047927.
87. Pala AA, Urcun YS. Relationship of triglyceride-glucose index with chronic limb-threatening ischemia in lower extremity peripheral artery disease. *Vascular.* 2022; 30: 455-462. doi: 10.1177/17085381211018332.
88. Huang R, Wang Z, Chen J, et al. Prognostic value of triglyceride glucose (TyG) index in patients with acute decompensated heart failure. *Cardiovasc Diabetol.* 2022; 21: 88. doi: 10.1186/s12933-022-01507-7.
89. Muhammad IF, Bao X, Nilsson PM, Zaigham S. Triglyceride-glucose (TyG) index is a predictor of arterial stiffness, incidence of diabetes, cardiovascular disease, and all-cause and cardiovascular mortality: A longitudinal two-cohort analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 1035105. doi: 10.3389/fcvm.2022.1035105.