

血清甘油三酯葡萄糖乘积指数与代谢性疾病的研究进展

廖丽萍¹ 周跟东² 张晓红²

(1. 安徽医科大学研究生院, 安徽 合肥 230061; 2. 安徽医科大学第三附属医院心血管内科, 安徽 合肥 230061)

【摘要】随着社会经济的发展和人们生活方式的改变,代谢性疾病的发病率逐年升高,严重威胁着人们的健康。经典的“土壤假说”认为,胰岛素抵抗是代谢性疾病发生和发展的共同病理生理学基础。最新研究显示,血清甘油三酯葡萄糖乘积指数可作为评价胰岛素抵抗简易且经济的指标。现就甘油三酯葡萄糖乘积指数与胰岛素抵抗及相关常见代谢性疾病的研究进展做一综述。

【关键词】胰岛素抵抗;甘油三酯葡萄糖乘积指数;糖尿病;心血管疾病;非酒精性脂肪性肝病

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.11.020

Serum Triglyceride and Glucose Index and Metabolic Disease

LIAO Liping¹, ZHOU Gendong², ZHANG Xiaohong²

(1. Anhui Medical University Graduate School, Hefei 230061, Anhui, China; 2. Department of Cardiology, The Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230061, Anhui, China)

【Abstract】 With the development of social economy and the change of people's lifestyle, the incidence of metabolic diseases is increasing year by year, which is a serious threat to people's health. The classical "soil hypothesis" holds that insulin resistance is the common pathophysiological basis for the occurrence and development of metabolic diseases. New research shows that the serum triglyceride and glucose index can be a simple and economical indicator of insulin resistance. This article reviews the research progress of triglyceride and glucose index, insulin resistance and related common metabolic diseases.

【Key words】 Insulin resistance; Triglyceride and glucose index; Diabetes mellitus; Cardiovascular diseases; Non-alcoholic fatty liver disease

随着时代的发展和社会模式的改变,肥胖、2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)、心血管疾病 (cardiovascular diseases, CVD) 和非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 等代谢性疾病发病率正逐年攀升。胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 被认为是这些代谢性疾病的共同发病基础^[1]。评价 IR 的金标准为高胰岛素-正葡萄糖钳夹试验,但由于此法操作复杂,价格昂贵,并未能在临床上使用。近年来,研究者也陆续提出各种直接或间接的方法来评价 IR,包括 QUICKI、HOMA-IR 和 Bennett ISI 指数等。其中 HOMA-IR 自 1985 年首次提出以来,是研究中评估 IR 应用最广泛的模型。相对于 QUICKI 和 Bennett ISI 指数, HOMA-IR 模型在数学计算上较为简单,但 HOMA-IR 模型中需直接测定血清胰岛素含量,因而该模型使用成本较高。最新的研究表明,血清甘油三酯葡萄糖乘积指数 (triglyceride and glucose index, TyG 指数),用 $\ln[\text{血清甘油三酯}(\text{mg/dL}) \times \text{空腹血糖}(\text{mg/dL})/2]$ 计算所得,可作为 IR 的标志物^[2]。其中血清

甘油三酯 (triglyceride, TG) 和葡萄糖是低成本的常规生化检测项目,因而该指数经济、简单,可广泛应用。有研究表明, TyG 指数与 CVD 等常见的代谢性疾病关系密切^[3]。现对 TyG 指数与相关代谢性疾病的研究进展做如下综述。

1 TyG 指数与 IR 及 T2DM

糖尿病是威胁全球人类健康的主要问题之一。国际糖尿病联合会的报告指出,全球糖尿病患病率为 8.8%,西太平洋地区为 9.5%。国际糖尿病联合会预测,到 2045 年,西太平洋地区糖尿病患病率为 10.3%。其中 T2DM 最多见,占糖尿病发病的 90%~95%^[4]。既往研究表明,肌肉和肝脏中的 β 细胞功能衰竭和 IR 是 T2DM 核心的病理生理缺陷^[5]。近期,一项意大利的研究显示, TyG 指数在评估 IR 方面与 HOMA-IR 存在高度相关性^[6]。另一项墨西哥的研究表明, TyG 指数与评价 IR 金标准高胰岛素-正葡萄糖钳夹试验显著相关^[7]。霍普心脏代谢研究小组在动物实验模型中也观察到,加入新型降糖药物(二肽基肽酶-4 抑制剂)处理后的大鼠组

与未处理的大鼠组相比,IR 作用在减弱,其 TyG 指数值也对应下降^[8]。以上研究均显示 TyG 指数在评价 IR 上有较高的敏感性和特异性。

确定高危人群是减轻糖尿病导致的严重社会经济负担的有效干预措施之一。空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)的升高和高 TG 水平已在预测 T2DM 的发病中得到验证^[9]。中国台湾高雄的一项研究显示, FPG、糖化血红蛋白和 TyG 指数均与 T2DM 发病相关。此外,该研究还进一步显示, TyG 指数有预测 T2DM 患者发生 CVD 风险的能力^[10]。一项韩国的研究显示,在 T2DM 基本风险模型中加入 TyG 指数或 FPG,可提高 T2DM 的预测能力。与 FPG 相比, TyG 指数还可用于糖尿病的危险分层,帮助临床医生及时识别早期血糖受损的患者。推荐在临床实践中将 TyG 指数作为鉴别 T2DM 高危人群的筛选工具^[11]。一项欧洲的研究也表明, TyG 指数在预测欧洲白人 T2DM 发病高危人群时优于 FPG 和 TG^[12]。而泰国和伊朗的研究显示,与 TyG 指数相比, FPG 似乎是一个更简易的识别 T2DM 的指标,但 TyG 指数可能有助于预测早期糖尿病风险^[13-14]。虽然国内外研究在 TyG 指数是否是识别 T2DM 最简易的指标上存在争议,但均提示 TyG 指数在糖尿病的早期风险评估和管理上存在一定的临床应用价值。

2 TyG 指数与高血压

高血压是以体循环动脉压升高为主要表现的心血管综合征。Han 等^[15]的研究表明, IR 是高血压发病的一个重要机制。IR 激活交感神经系统,增加血管内皮素的合成和释放,导致心输出量和外周血管阻力增加,血压升高。或是通过激活局部肾素-血管紧张素-醛固酮系统增加胰岛素信号通路的中间产物,使 PI3K 信号途径失活,促进血管平滑肌细胞的增殖和肥大,诱发高血压^[16]。在中国开展的一项全国性调查显示,约有 27.8% 的中国成年人患有高血压。与高血压相关的 CVD 仍是中国成年人的主要死因^[17]。因此,及时和准确地识别早期高血压对于降低高血压的患病率有重要意义。

一项以中国社区为基础的横断面研究指出,较高的 TyG 指数和高血压前期的高发病风险独立相关,并与腹型肥胖有协同作用。此外该研究还表明, TyG 指数在鉴别高血压前期发病风险方面优于单测量指标 FPG ($Z = 2.15$, $P = 0.032$) 和 TG ($Z = 6.10$, $P < 0.001$)^[18]。这与墨西哥的一项对儿童早期高血压的研究结果相似,均提示 TyG 指数可作为预测高血压早期发病的独立指标^[19]。随着研究的深入, Jian 等^[20]的研究显示,在中老年群体中, TyG 指数只与收缩期高

血压相关而与舒张压无关。最近,一项中国的横断面研究表明,虽然 TyG 指数与高血压发病相关,但在体重正常的人群中,代谢分数(METS-IR)较 TyG 指数在预测早期高血压方面精确度更高^[21]。现有的研究提示, TyG 指数在预测高血压发病方面有一定的临床应用价值,但在具体的适用条件上仍存在争议,还需更多的研究进一步补充说明。

3 TyG 指数与 NAFLD

NAFLD 是指除外酒精和其他明确的肝损害因素所致的,以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征。目前发病机制尚不清楚,近年来曾流行过“二重打击”假说,认为 IR 是第一个打击因子,可诱导活性氧的形成和线粒体功能障碍,是 NAFLD 的启动因子^[22]。但随着研究的深入,此假说已遭淘汰。随后,又提出“多重打击”的假设,认为 IR、脂肪组织分泌的激素、营养因子、肠道菌群以及遗传因子等均为打击因子^[23]。从“二重打击”到“多重打击”, IR 始终在 NAFLD 的发病中发挥重要作用。Younossi 等^[24]的研究表明, NAFLD 已成为全球慢性肝病的主要病因之一。因此,确定预测 NAFLD 的有效标志物具有重要的临床应用价值。

Zhang 等^[25]的研究提示 TyG 指数是筛选中国成年人中患 NAFLD 人群的可用指标。随后,韩国和日本也相继报道 TyG 指数与本国人群 NAFLD 发病相关^[26-27]。然而,上述均是横断面研究。一项来自中国的纵向研究显示, TyG 指数在识别 NAFLD 上的 AUC 大于传统的肝病评价指标(谷丙转氨酶、FPG 和 TG)^[28]。提示 TyG 指数较传统指标更能有效地预测 NAFLD 的发生。以上研究均表明 TyG 指数有预测 NAFLD 的作用,但都是小范围、小样本和单中心的研究,且混杂因素较少。因此还需更大规模和参杂更多混杂因素的多中心研究进一步验证。

4 TyG 指数与动脉粥样硬化及动脉粥样硬化性心血管疾病

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是由含胆固醇的低密度脂蛋白颗粒在动脉壁上积聚而引起的一种慢性炎症性疾病。IR 时机体所处的慢性低水平的炎症状态被认为是 AS 的发病机制之一。在对小鼠 IR 和 AS 的模型研究中显示, IR 在血管壁细胞中通过多种途径促进 AS。IR 可增加巨噬细胞的凋亡,降低血管平滑肌细胞的存活率,使粥样斑块中的纤维帽变薄,同时增加坏死核心的面积。此外, IR 使激活的炎症介质释放炎症因子并招募单核细胞和 T 淋巴细胞,进一步加速炎症坏死核的形成。最终导致斑块不稳定破裂,急性 CVD 发生^[29]。世界卫生组织的报告显示 CVD

仍是全球范围内的主要死亡原因。因此,早期识别和及时判断预后对预防不良心血管事件的发生有非常重要的作用。

Poon 等^[30]的研究表明,TyG 水平越高,主动脉粥样硬化率越高。这与 Lee 等^[31]的研究结果一致,并且 Lee 等的研究进一步指出,与 HOMA-IR 相比,TyG 指数与 AS 的相关性更强。一项来自韩国的研究表明,TyG 指数可作为韩国健康人群中预测亚临床动脉粥样硬化性心血管疾病的独立指标^[32]。随后,Mao 等^[33]的研究显示,TyG 指数是非 ST 段抬高急性冠脉综合征患者发生不良心血管事件的独立预测因子,并在识别疾病严重程度存在一定作用。另一项针对中国 ST 段抬高心肌梗死患者的研究同样表明,TyG 指数与 ST 段抬高心肌梗死患者发生不良心血管事件相关^[34]。目前的研究虽表明 TyG 指数与 CVD 相关,但确切的联系机制尚不明晰,需进一步研究证实,以便为早期明确疾病的危险分层提供思路。

5 展望

传统评价 IR 的方法操作复杂且价格昂贵,未能在临床上得到应用。TyG 指数的提出填补了临床上缺乏简易和经济地评价 IR 方法的空缺,有助于临床医生更精准和快速地诊断糖尿病和高血压等常见的代谢性疾病,预警高危患者,便于展开早期防治,减轻患者病情及经济负担,提高患者的生活质量。

参考文献

- [1] Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(5):816-823.
- [2] Toro-Huamanchumo CJ, Urrunaga-Pastor D, Guarnizo-Poma M, et al. Triglycerides and glucose index as an insulin resistance marker in a sample of healthy adults[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(1):272-277.
- [3] Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, et al. Comparison of two surrogate estimates of insulin resistance to predict cardiovascular disease in apparently healthy individuals[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2017, 27(4):366-373.
- [4] Aekplakorn W, Chariyalertsak S, Kessomboon P, et al. Prevalence of diabetes and relationship with socioeconomic status in the Thai population: national health examination survey, 2004-2014[J]. *Diabetes Res*, 2018, 2018:1654530.
- [5] DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes*, 2009, 58(4):773-795.
- [6] Calcaterra V, Montalbano C, de Silvestri A, et al. Triglyceride glucose index as a surrogate measure of insulin sensitivity in a caucasian pediatric population[J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2019, May 15. DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0024. Online ahead of print.
- [7] Rodríguez-Morán M, Simental-Mendía LE, Guerrero-Romero F. The triglyceride and glucose index is useful for recognising insulin resistance in children[J]. *Acta Paediatr*, 2017, 106(6):979-983.
- [8] Omolekulo TE, Michael OS, Olatunji LA. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition protects the liver of insulin-resistant female rats against triglyceride accumulation by suppressing uric acid[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 110:869-877.
- [9] Tirosh A, Shai I, Bitzur R, et al. Changes in triglyceride levels over time and risk of type 2 diabetes in young men[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(10):2032-2037.
- [10] Su WY, Chen SC, Huang YT, et al. Comparison of the effects of fasting glucose, hemoglobin A_{1c}, and triglyceride-glucose index on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus[J]. *Nutrients*, 2019, 11(11):2838.
- [11] Lee JW, Lim NK, Park HY. The product of fasting plasma glucose and triglycerides improves risk prediction of type 2 diabetes in middle-aged Koreans[J]. *BMC Endocr Disord*, 2018, 18(1):33.
- [12] Navarro-González D, Sánchez-Iñigo L, Pastrana-Delgado J, et al. Triglyceride-glucose index (TyG index) in comparison with fasting plasma glucose improved diabetes prediction in patients with normal fasting glucose: the Vascular-Metabolic CUN cohort[J]. *Prev Med*, 2016, 86:99-105.
- [13] Chamroonkiatdikun P, Ananchaisarp T, Wanichanon W. The triglyceride-glucose index, a predictor of type 2 diabetes development: a retrospective cohort study[J]. *Prim Care Diabetes*, 2020, 14(2):161-167.
- [14] Tohidi M, Baghbani-Oskouei A, Ahanchi NS, et al. Fasting plasma glucose is a stronger predictor of diabetes than triglyceride-glucose index, triglycerides/high-density lipoprotein cholesterol, and homeostasis model assessment of insulin resistance: Tehran Lipid and Glucose Study[J]. *Acta Diabetol*, 2018, 55:1067-1074.
- [15] Han T, Lan L, Qu R, et al. Temporal relationship between hyperuricemia and insulin resistance and its impact on future risk of hypertension[J]. *Hypertension*, 2017, 70(4):703-711.
- [16] 李莎, 熊峰. 胰岛素抵抗与心血管疾病研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(9):1307-1311.
- [17] Li Y, Yang L, Wang L, et al. Burden of hypertension in China: a nationally representative survey of 174 621 adults[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 227:516-523.
- [18] Xie H, Song J, Sun L, et al. Independent and combined effects of triglyceride-glucose index on prehypertension risk: a cross-sectional survey in China[J]. *Hum Hypertens*, 2020, 10:1038.
- [19] 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[J]. *Eur J Pediatr*, 2019, 178(7):1069-1074.
- [20] 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[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2017, 39(8):732-739.
- [21] Liu XZ, Fan J, Pan SJ. METS-IR, a novel simple insulin resistance indexes, is associated with hypertension in normal-weight Chinese adults[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2019, 21(8):1075-1081.
- [22] Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease[J]. *Nutrients*, 2013, 5(5):1544-1560.
- [23] Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)[J]. *Metabolism*, 2016, 65(8):1038-1048.
- [24] Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes[J]. *Hepatology*, 2016, 64(1):73-84.
- [25] Zhang S, Du T, Zhang J, et al. The triglyceride and glucose index (TyG) is an effective biomarker to identify nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1):15.
- [26] Kitae A, Hashimoto Y, Hamaguchi M, et al. The triglyceride and glucose index is a predictor of incident nonalcoholic fatty liver disease: a Population-Based Cohort Study[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 2019:5121574.

(下转第 1195 页)