

甘油三酯葡萄糖乘积指数与糖尿病血管病变的研究进展

蔡薇 杨堰焯 刘昊凌

(哈尔滨医科大学附属第一医院内分泌科, 黑龙江 哈尔滨 150001)

【摘要】 胰岛素抵抗是 2 型糖尿病发病的重要原因之一, 是导致心血管疾病、代谢综合征和其他共病代谢改变的来源。因此, 胰岛素抵抗的早期诊断至关重要。血清甘油三酯葡萄糖乘积指数为一种新型胰岛素抵抗替代指标, 现就其在 2 型糖尿病及糖尿病血管病变的研究进展做一综述。

【关键词】 甘油三酯葡萄糖乘积指数; 胰岛素抵抗; 2 型糖尿病; 动脉粥样硬化性心血管疾病; 糖尿病微血管病变

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.03.014

Triglyceride-Glucose Index and Diabetic Vascular Disease

CAI Wei, YANG Yanzhuo, LIU Haoling

(Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China)

【Abstract】 Insulin resistance is one of the important causes of type 2 diabetes and it is the origin of the metabolic alterations that lead to the development of cardiovascular diseases, metabolic syndrome and other comorbidities. Therefore, the early diagnosis of insulin resistance is very important. The serum triglyceride-glucose index is a new index of insulin resistance, and its research progress in type 2 diabetes and diabetic vascular disease is reviewed in this article.

【Key words】 Triglyceride-glucose index; Insulin resistance; Type 2 diabetes; Atherosclerotic cardiovascular disease; Diabetic microangiopathy

目前, 流行病学报告显示全球有 5.37 亿人患有糖尿病, 预计到 2045 年这一数字将增加到 7.83 亿人^[1]。2 型糖尿病 (type 2 diabetes, T2DM) 及其糖尿病血管并发症给个人、社会和国家带来了巨大的经济负担。早期有效地识别糖尿病可降低早期发病率, 提高患者的生活质量。最近研究表明血清甘油三酯葡萄糖乘积指数 (triglyceride-glucose index, TyG 指数) 是一种新型的胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 替代指标^[2], 因其简单、经济、可重复性高, 在 T2DM 及其慢性并发症研究中受到广泛关注。现将 TyG 指数在 IR 和 T2DM 的发病风险预测以及 T2DM 患者血管病变的研究进展进行阐述。

1 TyG 指数与 T2DM 发病风险

既往研究^[3]表明, IR 和 β 细胞功能障碍是 T2DM 的病理生理学特征, 并且在 T2DM 诊断前已存在多年。最近的一项研究^[4]表明, 在中国成年人中, IR 与糖尿病发病风险的关系比 β 细胞功能障碍更密切。因此, 早期检测 IR 成为预防 T2DM 及并发症的重要工具之

一。葡萄糖钳夹技术是测定胰岛素敏感性的“金标准”^[5], 因其复杂、昂贵, 临床中难以使用, 继而在 1985 年提出以空腹血糖 (fasting blood glucose, FPG) 水平和胰岛素浓度为变量的稳态模型 IR 指数 (HOMA-IR) 来间接测量 IR^[6], 然而 HOMA-IR 的可重复性欠佳, 并且缺乏测量空腹胰岛素浓度的标准分析。TyG 指数, 用 $\text{Ln}[\text{血清甘油三酯 (TG) (mg/dL)} \times \text{FPG (mg/dL)} / 2]$ 计算所得, 作为一种标准化和易获得的 IR 指标, 易于应用在 T2DM 发病风险与 T2DM 的诊断研究中。

1.1 TyG 指数与 IR

通过高胰岛素-正葡萄糖钳夹技术的研究表明 TyG 指数与 IR 具有高度相关性。其中一项对墨西哥西部人群的研究^[2]显示: 无论性别、肥胖或糖尿病等, TyG 指数与钳夹技术测定的葡萄糖代谢率 (M) 显著相关。TyG 指数诊断的最佳值为 4.68, 具有较高的敏感性 (96.5%) 和特异性 (85.0%), 且 TyG (-0.681) 和 HOMA-IR (-0.765) 与 M 的相关系数相似, 表明 TyG 指数可在大规模研究中识别 IR 或检查糖尿病高危人

群^[2]。在巴西人群中, TyG 指数在评估 IR 方面显示出比 HOMA-IR 更好的表现^[7]。此外, Rodríguez-Morán 等^[8]发现 TyG 指数也可用于识别青春期前和青春期儿童的 IR。然而由于 TG 水平受种族和类固醇激素的影响, 仍需进一步地评估不同人群中的 TyG 指数。另外一些研究^[9]通过 HOMA-IR 来评估 IR 发现, 当体重指数 (body mass index, BMI) 或腰围 (waist circumference, WC) 与 TyG 指数联合应用时曲线下面积显著增加, 其判别准确率高于 TyG 指数和其他 IR 代替指标, 然而为了准确地评估 IR 与 TyG-BMI 和 TyG-WC 的相关性, 需进一步通过葡萄糖钳夹试验进行验证。

1.2 TyG 指数与 T2DM 发病风险预测

一项韩国队列研究^[10]指出 TyG 指数预测 T2DM 的风险优于 HOMA-IR。在欧洲白人人群中, 多变量分析显示 TyG 指数增加一个标准差与 T2DM 风险增加 54% 相关。在相同的人群中, 他们还发现 TyG 指数比 FPG 或 TG 在预测未来糖尿病方面更有用^[11], 然而由于种族差异, TyG 指数预测 T2DM 风险是否优于 FPG 和餐后 2 h 血糖具有争议性。在对伊朗人群的研究中发现, FPG 和餐后 2 h 血糖比 TyG 指数、HOMA-IR 和 TG/高密度脂蛋白胆固醇能更可靠地预测 T2DM^[12]。尽管如此, 一项 TyG 指数独立预测 T2DM 风险的荟萃分析指出, 无论社会人口学和代谢危险因素如何, TyG 指数的增加都与 T2DM 的风险存在正相关且显著相关, 并提出 TyG 指数有可能成为识别 T2DM 风险的一种实用工具。然而, 由于在总体危险比和相对危险度分析中表现出高度的异质性, 还需更多的研究来证实这一结果^[13]。此外, 一项对中国人群的糖尿病前期预测研究^[14]表明, TyG 指数与 FPG 相比具有相似的预测价值, 而且女性和肥胖者中有优于 FPG 的趋势, 并且 TyG 指数是单纯糖耐量受损的一个较好的预测因子, 可早期识别单纯糖耐量受损的高危人群。另外 Zheng 等^[15]发现 TyG-WC 是预测糖尿病前期和糖尿病的最佳标志物。因此, TyG 指数在预测糖尿病前期和 T2DM 发病风险时仍具有价值。

1.3 TyG 指数与 T2DM 诊断

目前, 口服葡萄糖耐量试验是诊断糖尿病前期和糖尿病的金标准, 美国糖尿病学会已通过标准化糖化血红蛋白用于糖尿病前期和糖尿病的诊断。近期德国一项关于内脏脂肪指数、脂质蓄积指数和 TyG 指数来区分糖尿病前期和糖尿病的研究^[16]中显示, TyG 指数分界值最稳定, 曲线下面积最大为 0.762, 表明 TyG 指数对糖尿病前期和糖尿病具有一定的鉴别能力。然而, TyG 指数在 T2DM 诊断方面的价值未来需大量

的研究去探讨。

TyG 指数作为葡萄糖与血脂的综合体, 其在 T2DM 发病风险中的作用可能与葡萄糖毒性和脂毒性有关。一方面, 血液中 TG 的增加有助于抑制胰岛素的活性、炎症细胞因子的产生和肌肉的分解代谢, 而胰岛细胞中过量的 TG 会破坏 β 细胞功能^[17]。另一方面, 升高的葡萄糖浓度通过提高活性氧的水平对 β 细胞产生毒性作用^[18]。这些机制已在一项干预研究^[19]中得到证实, 研究结果表明通过降低 TG 和 FPG 水平, 改善了胰岛素的分泌能力和 IR 的状态。尽管提出了途径, 但还需更多的机制研究来揭示不同种族中 TyG 指数对糖尿病发生和发展的作用。

2 TyG 指数与 T2DM 患者的大血管病变

动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 是糖尿病患者致残和致死的主要原因, 也是造成糖尿病直接和间接成本的最大原因^[20]。IR 是导致 ASCVD 的主要潜在危险因素, 可能的机制^[21]有: (1) IR 的基本分子病因, 可通过抑制一氧化氮的产生 (内皮功能障碍) 和刺激 MAPK 通路直接导致 ASCVD 的发展。此外, IR 的炎症和促凝血特性也可能导致动脉粥样硬化的加速。(2) IR 引起代偿性高胰岛素血症, 慢性高胰岛素血症会增加低密度脂蛋白胆固醇的合成、血管平滑肌细胞的生长和增殖、低密度脂蛋白胆固醇向动脉平滑肌细胞的运输, 以及激活与炎症相关的基因。(3) IR 与一系列心脏代谢异常之间的关联, 如血脂异常、高血糖、高血压和肥胖等。虽然无证据表明 TG 直接发挥致 ASCVD 的作用, 但富含 TG 的脂蛋白在内皮下空间或内皮表面脂解过程中释放的游离脂肪酸可对内皮细胞和单核细胞衍生的巨噬细胞产生促炎作用。此外, 富含 TG 的脂蛋白代谢异常还可通过影响其他类型的脂蛋白导致动脉粥样硬化^[22]。有研究^[22]表明, 高 TG 血症有利于形成小而致密的低密度脂蛋白, 可能增加动脉粥样硬化性, 以及使小而密的高密度脂蛋白颗粒脂质组和蛋白质组受到干扰, 导致血管保护功能减弱。而高血糖可直接或间接地与加速动脉粥样硬化过程有关^[23]。因而, TyG 指数作为结合血糖与血脂的新型 IR 指标, 在健康人群和 T2DM 患者的 ASCVD 研究中受到广泛关注。

一项招募了 4 319 例韩国健康成年人的横断面研究^[24]表明, 与 HOMA-IR 相比, TyG 指数与冠状动脉钙化的存在更独立相关。此外, Irace 等^[25]发现, TyG 指数与颈动脉粥样硬化的相关性比 HOMA-IR 更好。另一项 TyG 指数与 ASCVD 队列研究的荟萃分析^[26]显示, 在基线无 ASCVD 的人群中, 较高的 TyG 指数可能

与较高的 ASCVD、冠状动脉疾病和卒中的发生率独立相关。T2DM 的 ASCVD 研究中 TyG 指数也有类似效果, Lee 等^[27]研究显示 TyG 指数与 T2DM 无症状受试者的冠状动脉狭窄相关, 与有心血管危险因素的受试者显著相关。另一项中国的研究^[28]指出, TyG 指数可预测 T2DM 患者初发稳定性冠状动脉疾病的不良心血管事件的预后。然而, 比较 FPG、糖化血红蛋白和 TyG 指数对 T2DM 患者的 ASCVD 影响发现, 尽管 FPG 和 TyG 指数都与心血管事件的发生率有关, 但 FPG 对心血管事件的预测能力强于 TyG 指数^[29]。因此, 需进一步探讨 TyG 指数对预测 T2DM 患者的 ASCVD 事件的价值。

3 TyG 指数与 T2DM 患者的微血管病变

3.1 TyG 指数与糖尿病肾病

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是终末期肾衰竭的最重要原因, 增加了 T2DM 患者的心血管发病率和死亡率^[30]。近期研究^[31-32]发现 TyG 指数与 T2DM 患者的 DN 独立相关, 是比 HOMA2-IR 更好地识别 DN 的标志物。一项针对 T2DM 患者中新诊断的 DN (经活检证实) 的研究^[33]表明, TyG 指数与 DN 之间存在非线性关系, TyG 指数 > 9.07 可能是识别 DN 高危个体的预后阈值。TyG 指数和 DN 风险关联的机制可能与 TyG 指数作为 IR 的标志物有关: (1) IR 与肾小球毛细血管静水压升高相关, 导致肾血管通透性增加, 最终导致肾小球超滤^[34]。(2) IR 与 DN 联系起来的机制可能是炎症、氧化应激^[35]、代谢性酸中毒^[36]和脂毒增加^[37], 从而导致微血管病变的发展。此外, 一项中国普通人群的研究^[38]显示, TyG 指数可作为优化预防肾小球滤过率降低的风险指标, 同时研究还表明控制血糖和血脂对于防止肾损害的发展和进展的重要性。因此, TyG 指数有助于确定需进一步强化干预的肾损害高危人群。

3.2 TyG 指数与糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病慢性微血管并发症, 据评估, 糖尿病患者中有 34.6% 受 DR 影响, 高血糖、血脂异常和高血压是 DR 终点 (增殖性糖尿病视网膜病变和糖尿病性黄斑水肿) 的重要危险因素^[39]。一项涉及 13 473 例参与者的研究^[40]表明, TG 水平与 DR 风险之间存在独立的正相关。TyG 指数在 DR 中的研究报道较少。一项横断面研究^[32]显示 DR 与较高的 TyG 指数 ($OR = 1.453$) 相关, 在第 4 个四分位数中, 有无 DR 的比例有显著差异。另外, 一项关于 omentin-1 (一种新型脂肪因子) 与 DR 的临床试验^[41]发现, omentin-1 是 DR 的最佳判别因子, TyG 指数作为 IR 的标志物与 omentin-1

呈显著负相关, 与 DR 严重程度呈正相关, 而 HOMA-IR 表现出较弱的相关性。由此可见, TyG 指数可作为 DR 患者 IR 的筛选标志物。

4 展望

TyG 指数作为一种 IR 替代指标, 其简单、经济和标准化, 有利于在临床工作中实施, 有助于早期筛查 T2DM 及糖尿病血管病变的高危人群。然而考虑到 TG 水平受种族和类固醇激素的影响, TyG 指数仍需在种族人群中进一步地研究。此外, 随着 TyG 指数联合肥胖参数 BMI 或 WC 的应用, 未来需大量研究来探讨其可行性, 以找到识别高危人群的最佳指标。

参考文献

- [1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021. <https://www.diabetesatlas.org>.
- [2] 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]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(7):3347-3351.
- [3] Mezza T, Cinti F, Cefalo CMA, et al. β -cell fate in human insulin resistance and type 2 diabetes: a perspective on islet plasticity [J]. *Diabetes*, 2019, 68(6):1121-1129.
- [4] Wang T, Lu J, Shi L, et al. Association of insulin resistance and β -cell dysfunction with incident diabetes among adults in China: a nationwide, population-based, prospective cohort study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8:115-124.
- [5] DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance [J]. *Am J Physiol*, 1979, 237(3):E214-E223.
- [6] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man [J]. *Diabetologia*, 1985, 28(7):412-419.
- [7] Vasques AC, Novaes FS, de Oliveira Mda S, et al. TyG index performs better than HOMA in a Brazilian population: a hyperglycemic clamp validated study [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 93(3):e98-e100.
- [8] 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.
- [9] Lee J, Kim B, Kim W, et al. Lipid indices as simple and clinically useful surrogate markers for insulin resistance in the U. S. population [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):2366.
- [10] Park HM, Lee HS, Lee YJ, et al. The triglyceride-glucose index is a more powerful surrogate marker for predicting the prevalence and incidence of type 2 diabetes mellitus than the homeostatic model assessment of insulin resistance [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2021, 180:109042.
- [11] Navarro-González D, Sánchez-Iñigo L, Fernández-Montero A, et al. TyG index change is more determinant for forecasting type 2 diabetes onset than weight gain [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(19):e3646.
- [12] 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(10):1067-1074.

- [13] da Silva A, Caldas APS, Rocha DMUP, et al. Triglyceride-glucose index predicts independently type 2 diabetes mellitus risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies[J]. *Prim Care Diabetes*, 2020, 14(6):584-593.
- [14] Wen J, Wang A, Liu G, et al. Elevated triglyceride-glucose(TyG) index predicts incidence of Prediabetes; a prospective cohort study in China[J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1):226.
- [15] Zheng S, Shi S, Ren X, et al. Triglyceride glucose-waist circumference, a novel and effective predictor of diabetes in first-degree relatives of type 2 diabetes patients: cross-sectional and prospective cohort study[J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1):260.
- [16] Ahn N, Baumeister SE, Amann U, et al. Visceral adiposity index (VAI), lipid accumulation product (LAP), and product of triglycerides and glucose (TyG) to discriminate prediabetes and diabetes[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):9693.
- [17] Unger RH. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. Genetic and clinical implications[J]. *Diabetes*, 1995, 44(8):863-870.
- [18] Robertson RP, Harmon J, Tran PO, et al. Beta-cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2004, 53(suppl 1):S119-S124.
- [19] Leon-Acuña A, Alcalá-Díaz JF, Delgado-Lista J, et al. Hepatic insulin resistance both in prediabetic and diabetic patients determines postprandial lipoprotein metabolism; from the CORDIOPREV study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15:68.
- [20] American Diabetes Association. 9. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2018[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(suppl 1):S86-S104.
- [21] di Pino A, DeFronzo RA. Insulin resistance and atherosclerosis: implications for insulin-sensitizing agents[J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(6):1447-1467.
- [22] Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—A consensus statement from the European Atherosclerosis Society[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(47):4791-4806.
- [23] Nahmias A, Stahel P, Xiao C, et al. Glycemia and atherosclerotic cardiovascular disease: exploring the gap between risk marker and risk factor[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7:100.
- [24] Kim MK, Ahn CW, Kang S, et al. Relationship between the triglyceride glucose index and coronary artery calcification in Korean adults[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1):108.
- [25] Irace C, Carallo C, Scavelli FB, et al. Markers of insulin resistance and carotid atherosclerosis. A comparison of the homeostasis model assessment and triglyceride glucose index[J]. *Int J Clin Pract*, 2013, 67(7):665-672.
- [26] Ding X, Wang X, Wu J, et al. Triglyceride-glucose index and the incidence of atherosclerotic cardiovascular diseases: a meta-analysis of cohort studies[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1):76.
- [27] Lee EY, Yang HK, Lee J, et al. Triglyceride glucose index, a marker of insulin resistance, is associated with coronary artery stenosis in asymptomatic subjects with type 2 diabetes[J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15(1):155.
- [28] Jin JL, Sun D, Cao YX, et al. Triglyceride glucose and haemoglobin glycation index for predicting outcomes in diabetes patients with new-onset, stable coronary artery disease: a nested case-control study[J]. *Ann Med*, 2018, 50(7):576-586.
- [29] Su WY, Chen SC, Huang YT, et al. Comparison of the effects of fasting glucose, hemoglobin A1c, and triglyceride-glucose index on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus[J]. *Nutrients*, 2019, 11(11):2838.
- [30] Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(2):302-308.
- [31] Liu L, Xia R, Song X, et al. Association between the triglyceride-glucose index and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study[J]. *J Diabetes Investig*, 2021, 12(4):557-565.
- [32] Srinivasan S, Singh P, Kulothungan V, et al. Relationship between triglyceride glucose index, retinopathy and nephropathy in Type 2 diabetes[J]. *Endocrinol Diabetes Metab*, 2020, 4(1):e00151.
- [33] Shang J, Yu D, Cai Y, et al. The triglyceride glucose index can predict newly diagnosed biopsy-proven diabetic nephropathy in type 2 diabetes: a nested case control study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(46):e17995.
- [34] Sasson AN, Cherney DZ. Renal hyperfiltration related to diabetes mellitus and obesity in human disease[J]. *World J Diabetes*, 2012, 3(1):1-6.
- [35] Miranda-Díaz AG, Pazarín-Villaseñor L, Yanowsky-Escatell FG, et al. Oxidative stress in diabetic nephropathy with early chronic kidney disease[J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016:7047238.
- [36] Marunaka Y. Roles of interstitial fluid pH in diabetes mellitus: glycolysis and mitochondrial function[J]. *World J Diabetes*, 2015, 6(1):125-135.
- [37] Opazo-Ríos L, Mas S, Marín-Royo G, et al. Lipotoxicity and diabetic nephropathy: novel mechanistic insights and therapeutic opportunities[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7):2632.
- [38] Shi W, Liu S, Jing L, et al. Estimate of reduced glomerular filtration rate by triglyceride-glucose index: insights from a general Chinese population[J]. *Postgrad Med*, 2019, 131(4):287-294.
- [39] Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(3):556-564.
- [40] Liu Y, Yang J, Tao L, et al. Risk factors of diabetic retinopathy and sight-threatening diabetic retinopathy: a cross-sectional study of 13 473 patients with type 2 diabetes mellitus in mainland China[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(9):e016280.
- [41] Yasir M, Senthilkumar GP, Jayashree K, et al. Association of serum omentin-1, apelin and chemerin concentrations with the presence and severity of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus patients[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2022, 128(2):313-320.

收稿日期:2021-09-10