

· 综述 ·

甘油三酯-葡萄糖指数与胰岛素抵抗相关代谢性疾病的关系

乔晶¹ 刘乙君² 王彦²¹西安交通大学医学院附属红会医院风湿免疫内分泌科 710000; ²山西医科大学第一医院内分泌科, 太原 030000

通信作者: 王彦, Email: wyroad@126.com

【摘要】 胰岛素抵抗在 2 型糖尿病、冠状动脉粥样硬化、非酒精性脂肪性肝病、代谢综合征等代谢紊乱性疾病的发生发展中均起着重要作用。诸多研究已表明, 甘油三酯-葡萄糖 (triglyceride glucose, TyG) 指数可作为评估胰岛素抵抗的代谢指标, 与胰岛素抵抗及其相关代谢性疾病之间存在着不同程度的联系。因此, 本综述重点阐述 TyG 指数与上述胰岛素抵抗相关代谢性疾病的诊断、风险预测等方面的关系。

【关键词】 胰岛素抵抗; 甘油三酯-葡萄糖指数; 代谢性疾病

基金项目: 山西省重点研发计划项目 (201903D321024)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210206-02013

Relationship between triglyceride-glucose index and insulin resistance-related metabolic diseases

QiaoJing¹, LiuYijun², WangYan². ¹Department of Rheumatology, Immunology and Endocrinology, Xi'an Red Cross Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Xi'an 710000, China;

²Department of Endocrinology, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China

Corresponding author: Wangyan, Email: wyroad@126.com

【Abstract】 Insulin resistance plays an important role in the occurrence and development of metabolic disorders such as type 2 diabetes, coronary atherosclerosis, non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. Many studies have shown that triglyceride-glucose (triglyceride glucose, TyG) index can be used as a metabolic index to evaluate insulin resistance, and there is a different degree of relationship between insulin resistance and its related metabolic diseases. Hence, this review focuses on the roles of TyG index in the diagnosing and predicting of insulin resistance-related metabolic diseases mentioned above.

【Keywords】 Insulin resistance; Triglyceride-glucose index; Metabolic diseases

Fund program: Key Research and Development Project of Shanxi Province, China (201903D321024)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210206-02013

据《柳叶刀》发布的最新中国疾病负担结果显示, 我国居民健康负担最重的疾病已由 1990 年的传染病变为慢性非传染性疾病, 尤其是代谢性疾病的大幅度上升^[1]。其中, 胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 在这些代谢紊乱疾病包括 2 型糖尿病 (T2DM)、心血管疾病、肥胖、非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)、代谢综合征等的发病机制中均起着重要作用。多项研究证实, 甘油三酯-葡萄糖 (triglyceride-glucose, TyG) 指数可作为评估 IR 的指标^[2], 本文就 TyG 指数与胰岛素抵抗及其相关代谢性疾病之间的关系作一系统综述。

1 TyG 指数与胰岛素抵抗

高胰岛素-正血糖钳夹试验被认为是测定 IR 最准确的标准。然而, 这是一种复杂且耗时的方法, 在临床上的适用性有限。因此, 研究者在更快、更经济的角度上从生化检测中衍生出一些评估 IR 的简易指标。迄今为止, 已研究出多种 IR 评估指标, 其中稳态模型评估-胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 由于高胰岛素-正血糖钳夹试验的适用性、伦理性和经济性问题, 被定义为评估 IR 的检验金标准, 在临床上被广泛应用^[3]。然而, 在计算 HOMA-IR 时, 还需要测定空腹胰岛素水平, 这在大多数基层或初级医

疗机构中是难以实现的。近年来,由人体计量学(体重指数、腰围)和实验室参数[甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)等]计算而得的新指标,如内脏脂肪指数、TyG、TG/HDL-C,也成为衡量 IR 的指标。

2008 年, TyG 指数被首次报道可作为诊断健康人群 IR 的 HOMA-IR 替代指标^[4]。之后有研究将高胰岛素-正血糖钳夹试验和 HOMA-IR 作为参考,证实 TyG 指数与 IR 显著相关,是评估 IR 的可靠指标^[2]。TyG 指数是通过结合两种生化指标即血清甘油三酯和空腹血糖水平而得出,是一种非基于胰岛素的指标,与其他评估 IR 的指标相比成本要更低。大量研究表明,血糖和血脂异常均是 IR 相关代谢性疾病的危险因素,那么结合这两种指标而得出的 TyG 指数与胰岛素抵抗相关代谢性疾病也存在着某种联系。就适用性而言,葡萄糖和 TG 是在初级医疗保健机构下常规进行的生化检测,由于其简便、易操作性成为目前临床和流行病学研究中的一个热点。

2 TyG 指数与胰岛素抵抗相关代谢性疾病

2.1 TyG 指数与心血管疾病 众所周知,高甘油三酯、低密度脂蛋白-胆固醇升高、高血糖、胰岛素抵抗均是心血管疾病高发病率和死亡率的危险因素,与临床前心血管器官损害、冠状动脉病变及不良预后密切相关。多项研究证实,在不同的临床情况下, TyG 指数与冠状动脉粥样硬化有着密切关系^[5,6]。因此, TyG 指数对冠状动脉疾病的危险分层及预后评估有着临床意义。研究表明,较高的 TyG 指数与 ST 段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)中发生重大不良心脑血管事件的风险增加有关^[7]。在无症状人群中,冠状动脉钙化的进展风险增加与高 TyG 指数也有着很强的关联^[8]。

血脂参数在动脉粥样硬化形成中的作用是至关重要的,即使没有其他危险因素,仅血脂异常本身就足以导致动脉粥样硬化的发展。有两项韩国研究表明, TyG 指数与韩国成年人动脉僵硬和冠状动脉钙化有关^[9-10]。其中, Lee 等^[10]研究证实, TyG 指数与作为动脉僵硬指标的臂踝脉搏波传导速度(baPWV)之间有显著关联,且相关性强于 HOMA-IR。与之类似,另一项研究表明,在中国高血压人群中, TyG 指数与 baPWV 呈独立正相关,尤其

是男性^[11]。这些研究均提示, TyG 指数可以作为评估动脉血管病变的生物标志物,其促动脉粥样硬化的机制可能与 IR 介导的全身炎症、内皮功能障碍、氧化应激和血管重塑有关。

2.2 TyG 指数与 T2DM T2DM 是一种与多因素相关的代谢性疾病,包括遗传易感性、缺乏运动、不健康饮食模式和肥胖等。IR 和 β 细胞功能下降被认为是 T2DM 发生发展过程中的两个关键环节。胰岛具有较低的抗氧化能力,当长期置于高糖水平下,胰岛 β 细胞内活性氧含量升高,对 β 细胞有毒性作用,进一步导致 IR 和 T2DM。同时,血清 TG 过多可能导致肝脏、肌肉和心脏等非脂肪组织中脂肪酸的积累,从而导致异位脂质沉积,脂毒性被认为是发生胰岛素抵抗的另一种机制。当胰岛 β 细胞脂解增强,增多的脂肪酸不仅干扰糖代谢,还可降低葡萄糖诱导的胰岛素分泌,抑制胰岛素基因表达,促使 β 细胞受损甚至死亡。

目前已有研究证实 TyG 指数与 T2DM 之间存在多种联系,包括 2 型糖尿病及糖尿病前期风险预测、血糖控制等方面。da Silva 等^[12]对 TyG 指数作为成年人 T2DM 预测指标的多项队列研究进行荟萃分析,提示 TyG 指数可能成为预测 T2DM 发生风险的一种实用指标。TyG 指数还可评估 T2DM 患者长期血糖控制情况。研究表明 TyG 指数可作为超重或肥胖 T2DM 患者血糖控制的有效预测指标,与糖化血红蛋白密切相关^[13],但该项研究若推广仅限于体型超重或肥胖人群中。

近年来,国内外对于 TyG 指数与 T2DM 合并冠状动脉病变、心血管事件、微血管并发症等之间是否存在联系也做了不少研究。Wang 等^[6]在随访研究中发现, TyG 指数与 T2DM 患者发生心血管事件(MACE)风险呈正相关,调整混杂因素后, TyG 指数是 MACE 的预测因子,提示 TyG 指数可独立于已知的心血管危险因素预测 T2DM 患者未来发生心血管事件的风险。在 T2DM 患者中, TyG 指数作为胰岛素抵抗的评估指标可鉴别冠状动脉狭窄的高危患者, TyG 指数 ≥ 10 与冠状动脉狭窄的数目和严重程度独立相关^[14]。另一项中国台湾地区大型回顾性研究发现,在 T2DM 患者中较高的 TyG 指数主要与发生微量白蛋白尿和脑血管病风险有关^[15]。在糖尿

病中由于高血糖和 IR 可促进血管的脂毒性效应,致病机制包括高胰岛素血症、炎症或细胞异常等引起的血管通透性增加,这些可能解释了 TyG 指数与糖尿病部分血管并发症相关的机制。

2.3 TyG 指数与 NAFLD NAFLD 已成为一种常见的慢性肝病,与 T2DM 和代谢综合征密切相关。NAFLD 的发展是一个涉及遗传和环境因素的复杂过程,糖脂代谢紊乱在 NAFLD 的发展过程中起着重要作用。TG 是由肝脏中产生的游离脂肪酸 (free fatty acids, FFAs) 合成的。当脂肪组织的储存能力受限时,会导致 FFAs 的外流增加及肝脏中脂肪的异位积累。即使不存在 T2DM,胰岛素抵抗也会增加 NAFLD 的发病风险,可能是肝脂肪变性的原因之一^[16]。作为 IR 的可靠指标, TyG 指数与 NAFLD 之间的关联性也已被很多研究证实。Zhang 等^[17]对 10 761 名 20 岁以上的人群进行了横断面研究,观察到 TyG 指数与 NAFLD 风险之间存在很强的正相关,诊断 NAFLD 的最佳截点为 8.5,且在人群中鉴别 NAFLD 的有效性明显优于谷丙转氨酶。另外该研究进行亚组分析表明,非肥胖受试者的 TyG 和 NAFLD 风险的关联明显强于肥胖受试者,体重指数可能是影响 TyG 指数识别具有 NAFLD 风险个体的重要因素。之后,Guo 等^[18]研究表明, TyG 指数与 NAFLD 肝脂肪变性的严重程度及肝纤维化风险呈正相关,且该指标优于 HOMA-IR。

2.4 TyG 指数与代谢综合征 代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 是一系列代谢异常成分的组成,如中心性肥胖、高 TG、高血压、高血糖和 NAFLD。世界卫生组织和国际糖尿病联盟使用这一综合征来评估个人患心血管疾病和 T2DM 的风险。虽然不同国家或组织对 MS 的定义提出了不同的标准,但已明确的是,肥胖和胰岛素抵抗是大多数 MS 的核心。其中,胰岛素抵抗被认为是 MS 发生脂肪堆积的主要触发机制。

据报道,人体测量方法如腰围、腰臀比 (WHR) 和体重指数等,都与 MS 密切相关,但这些研究大多集中在对适合于 MS 筛查的一种或几种人体测量学的分析上。一些研究表明,与单纯使用腰围或 TG 相比,结合腰围和 TG 对 T2DM 和脑血管疾病 (cerebrovascular disease, CVD) 的患病率研究更有临床意

义。近几年,相继衍生出新的指标在代谢综合征人群中进行研究,包括腰围-TG 指数 (WTI)、TG/HDL、TyG、改良后的 WTI 等。然而,它们是否有最佳的鉴别能力以识别有心脏代谢危险因素或代谢疾病的个体仍有争议。Li 等^[19]在中老年人群中探讨内脏脂肪指数 (visceral adiposity index, VAI)、脂质积聚产物 (lipid accumulation product, LAP) 和 TyG 指数 3 种新的临床标志物在中老年人 MS 诊断中的价值,其中, TyG 指数随 MS 组分的增加而增加,与 MS 呈显著正相关,提示 TyG 指数是鉴别 MS 的可靠指标。之后,一项中国大型横断面研究比较了 3 种指标即 TyG 指数、TG/HDL 和 Mets-IR 对 MS 的诊断准确性,结果表明, TyG 指数优于其他两种指标来鉴别代谢不健康个体,具有较高的敏感性和特异性^[20]。Liu 等^[21]通过比较 WTI、高 TG 腰围 (HW) 表型和 TyG 的受试者工作特征 (ROC) 曲线下面积 (AUC),发现 WTI、HW 表型和 TyG 对 MS 的预测能力在男性中基本相似,而在女性中, TyG 和 WTI 对 MS 风险分层的预测与 HW 表型相比具有相加性和更强的能力,而且 TyG 指数可能要优于 WTI。

综上所述, TyG 指数可作为 IR 的替代生化指标,与 T2DM 和心血管疾病、NAFLD、代谢综合征等胰岛素抵抗相关代谢性疾病的风险均有不同程度的联系。此外,研究者将 TyG 指数在其他领域也进行了相关探索。Ren 等^[22]采用回归模型研究了 TyG 指数与新型冠状病毒肺炎严重程度和死亡率的关系,表明 TyG 指数与 SARS-Cov-2 患者的严重程度和发病风险密切相关,可能作为判断患者预后不良的一个独立预测指标。一项纳入 6 个欧洲队列的大型研究通过建立 COX 回归模型,探讨 TyG 指数与 10 种常见肥胖相关癌症的相关性,结果表明 TyG 指数与消化系统癌症风险增加有关,并在很大程度上介导了体重指数的作用,提示 IR 在胃肠道肿瘤的发病机制中起着促进作用^[23]。因此,在此基础上,应鼓励将 TyG 指数作为 IR 的替代指标去进行更标准化、广泛化的研究, TyG 指数在诊断、预测及治疗代谢性或非代谢性疾病的潜在价值仍需进一步探索。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk

- factors in China and its provinces, 1990—2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017 [J]. *Lancet*, 2019, 394 (10204): 1145-1158. DOI: 10. 1016/S0140-6736 (19)30427-1.
- [2] Sánchez-García A, Rodríguez-Gutiérrez R, Mancillas-Adame L, et al. Diagnostic Accuracy of the Triglyceride and Glucose Index for Insulin Resistance: a Systematic Review [J]. *Int J Endocrinol*, 2020, 2020:4678526. DOI:10. 1155/2020/4678526.
- [3] Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27 (6): 1487-1495. DOI: 10. 2337/diacare. 27. 6. 1487.
- [4] 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 [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2008, 6 (4): 299-304. DOI: 10. 1089/met. 2008. 0034.
- [5] Won KB, Kim YS, Lee BK, et al. The relationship of insulin resistance estimated by triglyceride glucose index and coronary plaque characteristics [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97 (21): e10726. DOI: 10. 1097/MD. 00000000000010726.
- [6] Wang L, Cong HL, Zhang JX, et al. Triglyceride-glucose index predicts adverse cardiovascular events in patients with diabetes and acute coronary syndrome [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19 (1): 80. DOI: 10. 1186/s12933-020-01054-z.
- [7] 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 [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18 (1): 150. DOI: 10. 1186/s12933-019-0957-3.
- [8] Won KB, Park EJ, Han D, et al. Triglyceride glucose index is an independent predictor for the progression of coronary artery calcification in the absence of heavy coronary artery calcification at baseline [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19 (1): 34. DOI: 10. 1186/s12933-020-01008-5.
- [9] 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. DOI: 10. 1186/s12933-017-0589-4.
- [10] Lee SB, Ahn CW, Lee BK, et al. Association between triglyceride glucose index and arterial stiffness in Korean adults [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17 (1): 41. DOI: 10. 1186/s12933-018-0692-1.
- [11] Li M, Zhan A, Huang X, et al. Positive association between triglyceride glucose index and arterial stiffness in hypertensive patients: the China H-type Hypertension registry study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19 (1): 139. DOI: 10. 1186/s12933-020-01124-2.
- [12] 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. DOI: 10. 1016/j. pcd. 2020. 09. 001.
- [13] Babic N, Valjevac A, Zaciragic A, et al. The Triglyceride/HDL ratio and Triglyceride Glucose Index as predictors of glycemic control in patients with diabetes mellitus type 2 [J]. *Med Arch*, 2019, 73 (3): 163-168. DOI: 10. 5455/medarh. 2019. 73. 163-168.
- [14] Thai PV, Tien HA, Van Minh H, et al. Triglyceride glucose index for the detection of asymptomatic coronary artery stenosis in patients with type 2 diabetes [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19 (1): 137. DOI: 10. 1186/s12933-020-01108-2.
- [15] Chiu H, Tsai HJ, Huang JC, et al. Associations between Triglyceride-Glucose Index and Micro- and Macro-angiopathies in Type 2 Diabetes Mellitus [J]. *Nutrients*, 2020, 12 (2): 328. DOI: 10. 3390/nu12020328.
- [16] Watt MJ, Miotto PM, De Nardo W, et al. The liver as an endocrine Organ-Linking NAFLD and insulin resistance [J]. *Endocr Rev*, 2019, 40: 1367-1393. DOI: 10. 1210/er. 2019-00034.
- [17] 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. DOI: 10. 1186/s12944-017-0409-6.
- [18] 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 [J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19 (1): 218. DOI: 10. 1186/s12944-020-01393-6.
- [19] Li R, Li Q, Cui M, et al. Clinical surrogate markers for predicting metabolic syndrome in middle-aged and elderly Chinese [J]. *J Diabetes Investig*, 2018, 9 (2): 411-418. DOI: 10. 1111/jdi. 12708.
- [20] 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]. *J Diabetes Investig*, 2019, 10 (4): 1050-1058. DOI: 10. 1111/jdi. 12975.
- [21] Liu PJ, Lou HP, Zhu YN. Screening for metabolic syndrome using an integrated continuous index consisting of waist circumference and triglyceride: a preliminary cross-sectional study [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13: 2899-2907. DOI: 10. 2147/DMSO. S259770.
- [22] Ren H, Yang Y, Wang F, et al. Association of the insulin resistance marker TyG index with the severity and mortality of COVID-19 [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19 (1): 58. DOI: 10. 1186/s12933-020-01035-2.
- [23] Fritz J, Bjørge T, Nagel G, et al. The triglyceride-glucose index as a measure of insulin resistance and risk of obesity-related cancers [J]. *Int J Epidemiol*, 2020, 49 (1): 193-204. DOI: 10. 1093/ije/dy3053.