

甘油三酯葡萄糖指数在糖尿病患者中的研究进展

焦小雯 苏梦梦 石雨薇

(新疆医科大学第二附属医院 新疆乌鲁木齐 830000)

摘要: 甘油三酯葡萄糖指数是一项新的提示胰岛素抵抗指标, 在预测心脑血管疾病及其并发症等方面价值确切, 在糖尿病及糖尿病相关疾病的方面也取得了一定的进展, 现就甘油三酯葡萄糖指数在糖尿病中的研究进展做一综述如下。

关键词: 糖尿病; TyG 指数; 糖尿病并发症; 综述

Advances in the study of triglyceride glucose index in diabetic patients

JIAO Xiaowen, SU Meng SHI Yuwei

The second affiliated hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000

Abstract: As a new indicator of insulin resistance, triglyceride glucose index is of definite value in predicting cardiovascular and cerebrovascular diseases and their complications. Certain progress has also been made in diabetes and diabetes-related diseases. The research progress of triglyceride glucose index in diabetes is summarized as follows.

Key words: Diabetes mellitus; TyG index; Diabetes-related diseases; summary

近年来, 随着人们生活方式的改变, 代谢性疾病的患病率逐渐呈上升趋势, 比如肥胖、糖尿病等, 胰岛素抵抗被证明是发病过程的关键环节。目前已有相关的胰岛素抵抗指标用于临床, 但因其繁琐、价格昂贵等因素在实际应用中仍未广泛使用。甘油三酯葡萄糖 (triglyceride-glucose, TyG) 指数的出现可弥补上述指标的局限性, 现就 TyG 指数在糖尿病中的应用及研究进展予以如下综述。

1、TyG 指数的提出

我国是世界上糖尿病患者最多的国家^[1]。近年来我国成人糖尿病患病率已高达 11.9%^[2], 且发病人群趋向年轻化, 农村发病率高于城市。糖尿病可以导致视网膜、肾脏、神经和心脑血管系统的损伤, 是我国导致失明、肾衰竭、心脑血管事件的主要病因, 疾病负担沉重。因此, 预防糖尿病的发病是至关重要的。值得注意的是, 胰岛素抵抗形成了 2 型糖尿病 (type 2 diabetes, T2DM) 的关键病理生理途径, 并且在诊断前 10-20 年就已经存在^[3]。然而, 胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 的测量指标是昂贵的和复杂的^[4]。比如高胰岛素正血糖葡萄糖钳夹 (HEGC)^[5]。另外, 胰岛素抵抗的稳态模型评估 (HOMA-IR) 指数也在临床实践中应用, 使用空腹状态测量来评估胰岛素抵抗。然而, 血浆胰岛素或 c 肽检测是昂贵的, 而且它不能在所有实验室获得, 重复性较差。因此, 需要一个简单、可靠、可重复的指标来测量胰岛素抵抗, TyG 指数是空腹血糖(FPG)和甘油三酯(TG)水平的产物, 由于其敏感性、简单性和低成本, 正在成为一种有前途的胰岛素抵抗替代指标, 而且与 HOMA-IR 评估模型和 HEGC 金标准实验高度相关, 与 HOMA-IR^[6]和 HEGC 相比, 在确定胰岛素抵抗方面显示出良好的预测性能。

2、TyG 指数与糖尿病的关系

糖尿病是一组以胰岛素分泌缺陷、胰岛素作用缺陷或两者共同导致的以高血糖为特征的代谢性疾病。糖尿病的长期高血糖状态与不同器官的慢性损害、功能障碍和功能衰竭有关, 特别是视网膜、肾脏、神经、心脏和血管。TyG 指数在 T2DM 发生发展中的作用机制尚不清楚, 但有人提出的解释是, β 细胞易受毒性和脂氧化性的影响, 高葡萄糖水平会加剧活性氧对 β 细胞的损伤, 导致 IR 和 DM^[7]。胰岛中 TG 浓度的升高降低细胞膜上钠葡萄糖转运体活性, 导致组织细胞摄取葡萄糖的能力下降, 且过高的 TG 还会诱发细胞释放大量炎症因子, 使得胰岛 β 细胞减少胰岛素的分泌, 组织细胞产生 IR 及 DM^[8]。TyG 指数很可能阐明了胰岛素抵抗的双重维度, FPG 主要反映肝脏胰岛素抵抗, 而空腹 TG 主要反映脂肪细胞胰岛素抵抗。TyG 指数升高与 T2DM 发生密切相关。TyG 指数有以下两个优势: ①有助于识别那些本来会被假认为不是高风险的人。②可针对高 TyG 亚组 (尽管有正常或边缘性 FPG 和 TG) 进行预防工作, 这一亚组有可能实现生活方式的改变 (例如, 饮食控制和锻炼) 降低未来发病的风险。

3、TyG 指数预测糖尿病

墨西哥 Campos Muñiz C 等人的研究表明, 发生 T2DM 的患者的 TyG 指数明显高于未发生者, 女性中截止点为 9.45 (AUC=0.934, 95%CI: 0.924-0.924), 男性中截止点为 9.12 (AUC=0.824, 95% CI: 0.824-0.873), 提示 TyG 指数是预测 T2DM

的良好指标^[9]。一项针对我国 40-75 岁的人群研究中得到 TyG 指数与老年人 T2DM 患病密切相关, 可用于识别老年 T2DM 患者, 尤其是对于肥胖的中老年人。另外一项针对亚洲及非亚洲女性的荟萃分析在调整了包括年龄、体重指数和糖尿病家族史等混杂因素后发现, 较高的 TyG 指数是女性妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 风险的独立预测因素, 但预测的最佳临界值仍有待于确定, 而且在非亚洲女性组并没有显著相关性, 出现以上差异的原因可能是饮食与营养状况的潜在差异, 总之, 这项研究表明, 较高的 TyG 指数可能是随后 GDM 发生风险的独立预测因子。Yoon JS 等人在关于儿童青少年的横断面研究中发现, TyG 指数与 T2DM 胰岛素抵抗显著相关, 在预测儿童青少年 T2DM 方面优于 HOMA-IR^[10]。Gesteiro E 等人在关于新生儿 TyG 指数与 IR 的研究中表明 TyG 值不受性别和葡萄糖激发试验的影响, 提示 TyG 指数不仅与 IR 明显相关, 而且能够筛查出未来 T2DM 与代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 的候选者, 可给予其早期的随访或充分的预防和治疗。综上所述, TyG 指数对于不同年龄段的糖尿病发病均有一定的预测价值, 是预测 T2DM 的良好指标。

4、对糖尿病血管病变预测价值

4.1 与糖尿病肾病 (Diabetic nephropathy, DN): 肾脏疾病是糖尿病病程中最重要的并发症之一, 与死亡风险增加有关。糖尿病相关的慢性肾病 (chronic kidney disease, CKD) 患病率已超过肾小球肾炎相关性肾病, 成为我国 CKD 的主要病因。Duan S 等人的研究发现 TyG 指数的增加与 T2DM 患者 CKD 进展风险相关, 这种相关性在肾功能正常的 T2DM 患者中更为显著。与 TyG 指数 ≤ 9.17 的患者相比, TyG 指数 > 9.17 的患者肾脏预后较差, 因此, TyG 指数被确定为一个独立的危险因素。近期一项针对我国人群的关于 TyG 指数与 DN 的相关性研究同样显示^[11]。TyG 指数是 DN 的独立危险因素, 是优于 HOMA-IR 识别糖尿病肾病的指标。并且已经在 T2DM 患者中新诊断的 DN (经活检证实) 的患者中证实^[12], 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, 而与 DN、心血管疾病或外周动脉闭塞性疾病无关。与 Feldman EL 研究结果一致^[13]。出现上述差异的原因可能由于 IR 与蛋白尿的关系不一致, 因为在不同的报道中 IR 与蛋白尿呈正相关或负相关^[14]。也有一些研究证实, IR 只与蛋白尿的发展有关, 而与级别无关。

4.2 与糖尿病视网膜病变 (Diabetes retinopathy, DR): 糖尿病视网膜病变是普遍存在的糖尿病微血管并发症, 常导致失明。一项基于美国人群的队列研究首次阐明在糖尿病参与者中, TyG 指数与 DR 风险存在 U 性关系, 当 TyG 指数约为 9.18 时, DR 风险触底。该项发现表明 TyG 指数是糖尿病视网膜病变风险的一个可靠指标, 有助于识别和监测有糖尿病视网膜病变风险的糖尿病患者。在 Neelam K 等人的研究中表明, TyG 指数仅在 HbA1c $< 7\%$ 的亚组中与 DR 患病率相关, 而在 HbA1c $\geq 7\%$ 亚组中无关, 提示在血糖控制好的亚组中有改变作用^[15]。TyG 指数引起糖尿病视网膜病变的发病机制可能是脂肪细胞的肥大或数量的增加导致组织细胞分泌的激素和脂肪因子的表达增强或减弱, 从而影响不同水平的胰岛素的作用, 并进一步诱导或加剧胰岛素抵抗的存在。因此, 将 TyG 指数作

为血糖控制良好的患者的二级治疗靶点是有益的。然而，另一项研究发现 TyG 指数的升高与糖尿病视网膜病变无关，出现这种差异的原因可能是由于研究方法、样本量差异以及统计学方法的不同。

4.3 与脑血管疾病(cerebrovascular disease,CVA): 血管并发症是糖尿病病人发病和死亡的主要原因,Hsuan Chiu 等人的研究中发现,脑血管疾病的发病随着 TyG 指数四分位数的增加而增加。这项结果可以用胰岛素抵抗引起内皮功能障碍、止血过程的改变和炎症有关解释^[6]。

5、糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy,DPN):

DPN 是与慢性高血糖相关的神经内分泌紊乱性疾病,影响糖尿病患者身体大约一半的神经纤维。徐芳等人的研究发现 TyG 指数与 DPN 的患病风险有关, T2DM 患者 TyG 指数每增高 1, DPN 的患病几率约增高 2.853 倍, TyG 指数在预测 DPN 方便较单独的血糖、血脂有更高的价值。该项结果与 Sangeetha Srinivasan 等人的研究结论相矛盾^[7], 出现该结果的原因可能是糖尿病神经病变不仅是高甘油三酯血症和高血糖引起。

6、心脏自主神经病变(Cardiac autonomic neuropathy, CAN):

CAN 是糖尿病患者中经常被忽视的一种并发症, 据估计, 在新诊断的 T2DM 患者中患病率约为 8%, 在有慢性病史的患者中约超过 50%。研究报告显示, CAN 患者组和非 CAN 患者组的 TyG 指数有显著性差异^[8]。虽然关于 IR 在糖尿病神经病变中的作用的病理生理学是复杂的, 但线粒体功能障碍已被认为在 IR 的病理学中起着关键作用。其中一项实验研究还表明, 糖尿病神经病变的主要机制是由于有神经营养作用的胰岛素缺乏。针对 T2DM 患者的神经相关功能障碍的筛查参数研究较少, 关于自主神经病变的文献资料也很有限, 可见, 关于使用 TyG 指数预测糖尿病神经病变还需大量研究探讨。

7、对糖尿病患者认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)

随着人们对糖尿病患者生活质量的关注, 糖尿病患者的认知功能障碍也受到人们的重视。据报道, TyG 指数对识别痴呆症很敏感, 最近一项关于 60-90 岁人群认知功能的研究表明, TyG 指数与老年人的 MCI 独立相关^[9]。另一项针对 60 岁及以上老年人的横断面研究表明, TyG 指数是老年 T2DM 患者认知功能障碍和严重脑血管疾病的独立危险因素。痴呆是血管性认知障碍的进行性结果, 而 TyG 指数对于心血管疾病和代谢性疾病又有较好的敏感性。尽管如此, 也有研究表明 IR 与认知功能无关, 一项使用 HOMA2-IR 计算胰岛素抵抗指数的研究表明, HOMA2-IR 与 T2DM 患者的认知表现无明显关联。有学者认为可能是大脑的 IR 与外周肝脏、骨骼肌的 IR 不同^[10]。因此, 关于 TyG 指数与大脑 IR 之间的关系仍有待进一步探讨。

小结

TyG 指数在糖尿病及其并发症、心血管疾病等方面研究较多, 涉及的疾病主要与肥胖和胰岛素抵抗有关, 在预测糖尿病方面价值确切, 但在其微血管并发症及认知功能的预测中存在争议, 需要大宗调查研究验证。值得注意的是, TyG 指数本身在不同人群种族中差异较大, 可能需要考虑其适用人群范围。

参考文献:

- [1]International Diabetes Federation.IDF diabetes atlas,10th edition. 2021[R/OL]. 2021.[2021 11 08]. <http://www.diabetesatlas.org>.
- [2]国家卫生健康委员会疾病预防控制局.中国居民营养与慢性病状况报告(2020年)[M].北京:人民卫生出版社,2021.
- [3]Lee SH, Kwon HS. Predicting the development of diabetes using the product of triglycerides and glucose: the Chungju Metabolic Disease Cohort (CMC) study. *PLoS One*. 2014 Feb 28;9(2):e90430.
- [4]Zhang M, Wang B, Liu Y, Sun X, Luo X, Wang C, et al. Cumulative increased risk of incident type 2 diabetes mellitus with increasing triglyceride glucose index in normal-weight people: The Rural Chinese Cohort Study. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16: 30.
- [5]DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237: E214-E223.
- [6]Simental-Mendia LE, Rodriguez-Moran 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.

[7]Kang B, Yang Y, Lee EY, et al. Triglycerides/glucose index is a useful surrogate marker of insulin resistance among adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2017; 41: 789-792.

[8]Roy A, Kamalanathan S, Sahoo J, Kar SS, Naik D, Narayanan N, Merugu C, Patel D. Comparison of islet cell function, insulin sensitivity, and incretin axis between Asian-Indians with either impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance, and normal healthy controls. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Jun;176:108846.

[9]Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Poutou V. Beta-cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53 Suppl 1: S119-24.

[10]Wang S, Shi J. Stronger association of triglyceride glucose index than the HOMA-IR with arterial stiffness in patients with type 2 diabetes: a real-world single-centre study. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 Apr 22;20(1):82.

[11]Unger RH. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. Genetic and clinical implications. *Diabetes* 1995;44: 863-70.

[12]Campos Muñiz C, León-García PE, Serrato Diaz A, Hernández-Pérez E. Diabetes mellitus prediction based on the triglyceride and glucose index. *Med Clin (Barc)*. 2023 Mar 24;160(6):231-236. English, Spanish .

[13]Yoon JS, Lee HJ, Jeong HR, Shim YS, Kang MJ, Hwang IT. Triglyceride glucose index is superior biomarker for predicting type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Endocr J*. 2022 May 30;69(5):559-565.

[14]Liu L, Xia R, Song X, Zhang B, He W, Zhou X, Li S, Yuan G. Association between the triglyceride-glucose index and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study. *J Diabetes Investig*. 2021 Apr;12(4):557-565.

[15]Srinivasan S, Singh P, Kulothungan V, Sharma T, Raman R. Relationship between triglyceride glucose index, retinopathy and nephropathy in Type 2 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2020 Aug 19;4(1):e00151.

[16]Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, Bril V, Russell JW, Viswanathan V. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Jun 13;5(1):41. doi: 10.1038/s41572-019-0092-1. PMID: 31197153.

[17]Neelam K . Association of Triglyceride Glucose Index with Prevalence and Incidence of Diabetic Retinopathy in a Singaporean Population. *Clin Ophthalmol*. 2023 Feb 2;17:445-454.

[18]Palella E, Cimino R. Laboratory Parameters of Hemostasis, Adhesion Molecules, and Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus: Correlation with Glycemic Control. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jan 1;17(1):300.

[19]Akbar M, Bhandari U, Habib A, Ahmad R. Potential Association of Triglyceride Glucose Index with Cardiac Autonomic Neuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *J Korean Med Sci*. 2017 Jul;32(7):1131-1138.

[20]Weyman-Vela Y, Simental-Mendia LE, Camacho-Luis A, Gamboa-Gómez CI, Guerrero-Romero F. The Triglycerides and Glucose Index Is Associated with Mild Cognitive Impairment in Older Adults. *Endocr Res*. 2022 Feb-May;47(2):89-93.

[21]Banks WA, Owen JB, Erickson MA. Insulin in the brain: there and back again. *Pharmacol Ther*. 2012 Oct;136(1):82-93.

作者简介: 焦小雯(1995-), 女, 甘肃人, 在读研究生, 主要从事全科医学相关研究。

通讯作者: 石雨薇(1969-), 女, 山东人, 主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 主要从事血液肿瘤及慢性