

· 综 述 ·

甘油三酯葡萄糖指数与心血管疾病及代谢综合征相关性的研究进展

艾比班木·艾则孜,马依彤*

(新疆医科大学第一附属医院心脏中心冠心病科,乌鲁木齐 830054)

【摘 要】 甘油三酯葡萄糖指数已被提出可作为胰岛素抵抗的简易灵敏的替代指标,且已有研究表明其与罹患心血管疾病风险呈正相关,对心血管疾病患者的早期筛查、危险分层及预后判断有潜在能力。因此本文就甘油三酯葡萄糖指数对心血管疾病的临床应用价值及最新研究进展做一综述。

【关键词】 胰岛素抵抗;甘油三酯葡萄糖指数;心血管疾病

【中图分类号】 R541.4

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.04.068

Research progress on correlation of triglyceride glucose index with cardiovascular disease and metabolic syndrome

AIBIBANMU · Aizezi, MA Yi-Tong*

(Department of Coronary Heart disease, Heart Center, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China)

【Abstract】 Triglyceride glucose index has been proposed as a simple and sensitive alternative indicator of insulin resistance, and some studies have shown that it is positively correlated with the risk of cardiovascular disease, which has potential ability for early screening, risk stratification and prognosis judgment of patients with cardiovascular disease. Therefore, this article reviewed the clinical application value of triglyceride glucose index in cardiovascular diseases and the latest research progress.

【Key words】 insulin resistance; triglyceride glucose index; cardiovascular disease

This work was supported by the Open Project of Key Laboratory of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2020d04008).

Corresponding author: MA Yi-Tong, E-mail: ;myt-xj@163.com

心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)已成为患病率和病死率均高于肿瘤及其他慢性疾病的严重危害人类健康的慢性非感染性疾病,尤其动脉粥样硬化性心血管疾病(arteriosclerotic cardiovascular disease, ASCVD),其是造成我国居民死亡和疾病负担的首要病因^[1]。血脂代谢紊乱是 ASCVD 患者的发病基础,尽管以他汀类药物为基石、多种降脂药物(益适纯及 PCSK9 抑制剂)为辅助的优化药物降脂治疗策略广泛应用于 ASCVD 二级预防使患心血管疾病风险降低约 30%~50%^[2],但仍有残余心血管风险未得以控制。因此,寻求有效风险预测因子及干预措施,准确识别高危患者“前移”预防窗口,控制危险因素已成为防治心血管病的根本。2008 年 Simental-Mendía 等^[3]首次发现甘油三酯葡萄糖(triglyceride glucose, TyG)指数是代表体内胰岛素灵敏度的可靠且特异度指标,并与高胰岛素-正葡

萄糖钳夹技术和稳态模型胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)指数中的总糖代谢率相关,适用于实验室检测不便的经济欠发达地区。TyG 指数不仅对 2 型糖尿病的预测价值优于空腹血糖及糖化血红蛋白,还可预测健康人群 CVD 的发生发展,还是评估代谢性疾病风险的媒介^[4],与心血管传统危险因素相关。现结合最新研究对 TyG 指数预测 CVD 的潜在收益及意义进行阐述。

1 TyG 指数与心血管疾病的关系

1.1 TyG 指数与冠心病及其终点事件的相关性

IR 是代谢性炎症的主要核心,为多种代谢性疾病发病机制的中心环节^[5]。大量基础研究证明,在 IR 状态下胰岛素信号的传导异常导致内皮功能障碍,从而造成血管舒张塌陷及细胞炎症,促使携带大量低密度脂蛋白胆固醇在血管壁沉积。循环中的单

收稿日期: 2021-01-03; 接受日期: 2021-05-11

基金项目:新疆维吾尔自治区重点实验室开放课题(2020D04008)

通信作者: 马依彤, E-mail: myt-xj@163.com

核细胞通过其表面的清道夫受体,吞噬具有高亲和力的与氧化型低密度脂蛋白胆固醇(oxidized low-density lipoprotein cholesterol, Ox-LDL-C),分化为动脉组织的巨噬细胞,进而成为泡沫细胞,形成了动脉粥样硬化脂质条纹。IR进一步诱导氧化应激促使纤维帽变薄和斑块坏死,血液循环中的细胞成分和非细胞成分直接接触高度致血栓作用的脂质内核成分,形成级联瀑布反应而形成血栓,造成梗死相关冠状动脉内的狭窄甚至闭塞^[6]。

诸多研究证实 TyG 指数作为 CVD 的独立危险因素,是预测不良心血管事件风险的新型简易指标。Barzegar 等^[7]在一项前瞻性、纵向、观察性队列研究中纳入患者 7 521 例,平均随访 16.1 年,结果显示高水平 TyG 指数与罹患 CVD 和冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary heart disease, CHD)显著相关($HR=1.16, 95\%CI\ 1.07\sim1.25, P<0.001$; $HR=1.19, 95\%CI\ 1.10\sim1.29, P<0.001$)。Sánchez-Íñigo 等^[8]将 TyG 指数纳入 Framingham 模型,结果显示 TyG 指数可有效辨别 CVD 风险改善模型的能力,受试者工作特征曲线下面积分别为(0.708 和 0.719)。不仅如此, Won 等^[9]进一步在冠状动脉 CT 血管造影评估冠状动脉易损斑块进展中发现, TyG 指数与冠状动脉斑块体积及斑块负荷体积风险均显著相关($OR=1.65, 95\%CI\ 1.17\sim2.33, P=0.005$; $OR=1.78, 95\%CI\ 0.29\sim2.45, P<0.001$)。Thai 等^[10]对无症状冠心病患者行光学相干断层扫描技术进行斑块定量分析,结果显示 TyG 指数与冠状动脉病变血管支数及 Gensini 评分的相关性颇佳, TyG 指数 ≥ 10 是预测单支冠状动脉狭窄 $\geq 70\%$ 的最佳切点,其灵敏度为 57%,特异度为 75%,提示 TyG 指数与冠状动脉斑块破裂危险性高度相关,可作为冠状动脉病变程度的预警信号。另外,冠心病患者 TyG 指数水平不仅反映冠状动脉狭窄程度,还可预示主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)。Mao 等^[11]从冠状动脉造影结果分析发现, TyG 指数与非 ST 段抬高型心肌梗死患者冠状动脉病变程度的 SYNTAX 评分呈正相关($OR=6.06, 95\%CI\ 2.92\sim12.58, P<0.001$),与低 TyG 指数组相比,远期发生 MACE 风险在高 TyG 指数患者中显著增加(12.0%和 22.8%)。TyG 指数与左主干病变成正相关。Zhao 等^[12]对行冠状动脉介入治疗的急性心肌梗死患者分析发现, TyG 指数不仅与传统 CVD 危险因素之间存在相关性,还与术后支架内狭窄发生率和病死率有关, TyG 指数每增加一个单位,发生 MACE 风险增加 22.08%倍,提示 TyG 指数是心肌

梗死患者介入治疗后长期 MACE 独立预测因子。冠状动脉钙化被认为是预测 CVD 风险的替代指标,相关研究示冠状动脉钙化进展与 TyG 指数之间存在显著的相关性^[13],冠状动脉钙化评分随着 TyG 指数水平的增加而增加,提示 TyG 指数是冠状动脉钙化进展的重要预测因子。

另外,肝脂肪酶基因单核苷酸多态性的多效性关联的相关研究显示^[14],突变体 rs1800588 与 TyG 指数相关,其多态性位点为 514C/T,突变可导致高密度脂蛋白胆固醇水平降低,从而抑制胆固醇逆向转运过程,减少胆固醇排泄,升高动脉壁巨噬细胞内的胆固醇水平,促进泡沫细胞的形成及动脉粥样硬化的发展。有研究显示可溶性 N-乙酰马来酰亚胺敏感因子附着蛋白受体复合物中 syntaxin 1A 多态性 SNP rs4717806(A)等位基因表达与 TyG 指数相关,高 TyG 指数增加缺血性心脏病易感性,并影响 Stx-1A 表达与其级联作用,抑制胰岛素分泌及糖依赖性代谢,促进心肌细胞凋亡^[15]。所以, TyG 指数能为早期明确心血管疾病的危险分层提供新思路。

1.2 TyG 指数与高血压的相关性

高血压同样为 ASCVD 的罪魁祸首之一,一项我国多民族人群的研究中发现高血压前期[120~139/80~89 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)]患病率为 36.4%^[16],高血压前期患者患高血压及靶器官损害显著增加,高血压发病越早,心血管事件发生率越高。高血压主要是以炎症细胞激活为特征的慢性炎症过程,与内皮细胞功能障碍相关,而 IR 是高血压与糖尿病发病的“共同土壤”,IR 可通过激活局部肾素血管紧张素醛固酮系统而强烈激活诱导心肌血管紧张素 II 水平升高。血管紧张素 II 通过抑制胰岛素受体底物酪氨酸残基磷酸化,从而抑制磷脂酰肌醇-3-激酶信号途径,促进血管平滑肌增殖肥大;通过与 IRS-1/2 和 Grb2 蛋白结合,激活丝裂原活化蛋白激酶途径;还可通过降低一氧化氮合成,促进内皮缩血管肽-1 合成,从而导致血管收缩及内皮损伤,促使血管平滑肌细胞增生,诱导外周血管阻力升高^[17]。因此,早期识别高危人群是降低高血压患病率的重要手段。

新近的文献报道证实, TyG 指数也具备预测高血压能力。Xie 等^[18]对 3 115 例患者横断面研究发现,当 TyG 指数阈值 >8.9 时患高血压前期风险增加 84%。这与 Wang 等^[19]的研究结果一致,且该研究进一步指出高 TyG 指数患高血压前期风险是低 TyG 指数的 1.69 倍,患高血压风险是 2.53 倍; TyG 指数

越高,腰高比(3.5和6.51)和体脂百分比(3.88和7.09)风险会显著增加。Zheng等^[20]对2047例无高血压病史人群进行为期9年的前瞻性调查发现,TyG指数阈值>8.84,罹患高血压的发病率为40.2%,与低TyG组相比,高TyG指数组患者与高血压发生呈显著相关($HR=2.63, 95\%CI\ 2.31\sim 3.00; P<0.001$)。由此可见,TyG指数是评估高血压发生及预后的简便工具,可为制定合理的高血压二级预防策略提供参考。

1.3 TyG指数与周围血管动脉粥样硬化性疾病的相关性

周围血管动脉粥样硬化是以脂质和炎症细胞沉积为特征的病变,颈动脉、脑动脉、主动脉及下肢大动脉粥样硬化造成全因死亡、心肌梗死、脑卒中及截肢等血管慢性炎症疾病。

颈动脉粥样斑块形成是CVD的独立预测因子,因此Irace等^[21]验证得出TyG指数与颈动脉壁面剪切应力及血流速度呈负相关,TyG指数越高,促使颈动脉内膜-中膜厚度增厚而发展成为颈部血管斑块风险越大。脑动脉粥样斑块促使脑血管狭窄甚至闭塞,导致局灶性脑供血不足。Shi等^[22]为探讨TyG指数与缺血性卒中的相关性,得出TyG指数增加1个单位,缺血性中风风险升高22.8%,高TyG指数患者缺血性中风风险是正常TyG指数患者的1.776倍。动脉僵硬度被认为是心血管事件和死亡率的重要预测指标。Jian等^[23]研究发现TyG指数与颈动脉-股脉搏波速度>10 m/s、臂-踝脉搏波速度>1800 cm/s、踝臂指数<0.9正性相关。近年研究发现,TyG指数还可预测外周动脉粥样硬化性疾病患者的长期不良事件风险。一项对行经皮外周血管造影术患者的分析示TyG指数与泛大西洋学会联盟(TASC评分Ⅱ)C~D级显著相关^[24],TyG指数是外周动脉疾病严重程度及复杂性的独立预测指标。利用TyG指数预测血管僵硬度是一个有吸引力的策略,可有效评估未来心血管事件,实现更有效的一级预防的潜在工具。

2 TyG指数与代谢综合征的相关性

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是一组复杂的代谢紊乱症候群:腹部脂肪堆积、高甘油三酯、高胆固醇、高血压、高血糖及高尿酸等。相关研究表明,TyG指数可提高对代谢紊乱患者预测的灵敏度。Morales-Gurrola等^[25]指出TyG指数与传统危险因素(高血糖、高甘油三酯、低高密度脂蛋白胆固醇)呈线性正相关。2008年,Simental-Mendía等^[3]首次

发现TyG指数是代表体内胰岛素灵敏度的可靠且特异的指标。另一项针对健康的青年群体的研究发现^[26],TyG指数较胰岛素抵抗代谢评分、甘油三酯/高密度脂蛋白胆固醇百分比更能识别人群中代谢紊乱及具有高代谢疾病风险的个体,提示无论采用国际糖尿病联盟或美国胆固醇教育计划-成人治疗指南标准,TyG指数均有较强预测能力。同时,高尿酸血症是代谢综合征的高危因素之一。Shi等^[27]研究发现,TyG指数与血尿酸之间存在正向的剂量-反应关系,每当TyG指数增量一个标准差,可使血尿酸浓度升高12.528 $\mu\text{mol/L}$,患高尿酸血症风险增加54.1%,并能提升MS人群风险预测能力。由此可见,TyG指数可快速识别新发代谢紊乱的高危患者,可早期予以生活饮食指导干预。

3 总 结

综上,CVD的发展过程仍受代谢因素的影响,因此应考虑进行多重危险因素的管理,且代谢性CVD在中国人群发生率随年龄增加逐渐升高,建立CVD的综合管理模式迫在眉睫。TyG指数间接反映心血管系统的正常生理和病理过程,也提高了对ASCVD的临床预测、诊断预后和降低疾病发展的预测价值,并优化了心血管事件风险预测模型的效能,可为防止突发临床急性心血管事件风险提供指导。但至今TyG指数在充血性心力衰竭和心律失常等疾病中的适用性尚未研究,未来亟需进行更大规模的流行病学调查及大型临床研究,以阐释TyG指数在评估ASCVD预测风险中的重要作用价值,可经济、有效地开展CVD风险评估,推动我国心血管疾病防治体系建设。

【参考文献】

- [1] Wang Y, Liu J, Wang W, *et al.* Lifetime risk for cardiovascular disease in a Chinese population; the Chinese multi-provincial cohort study[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2015, 22(3): 380-388. DOI: 10.1177/204748731516563.
- [2] Deedwania P, Murphy SA, Scheen A, *et al.* Efficacy and safety of PCSK9 inhibition with evolocumab in reducing cardiovascular events in patients with metabolic syndrome receiving statin therapy[J]. *JAMA Cardiol*, 2021, 6(2): 139-147. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3151.
- [3] 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.
- [4] Steven S, Frenis K, Oelze M, *et al.* Vascular inflammation and

- oxidative stress; major triggers for cardiovascular disease[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019; 7092151.
- [5] Yarbeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, *et al.* Insulin resistance; review of the underlying molecular mechanisms[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 8152–8161. DOI: 10.1002/jcp.27603.
- [6] Di Pino A, DeFronzo R. Insulin resistance and atherosclerosis; implications for insulin sensitizing agents[J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(6): 1447–1467. DOI: 10.1210/er.2018-00141.
- [7] Barzegar N, Tohidi M, Hasheminia M, *et al.* The impact of triglyceride glucose index on incident cardiovascular events during 16 years of follow-up; tehran lipid and glucose study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1): 155. DOI: 10.1186/s12933-020-01121-5.
- [8] Sánchez-Íñigo L, Navarro-González D, Fernández-Montero A, *et al.* The TyG index may predict the development of cardiovascular events[J]. *Eur J Clin Invest*, 2016, 46(2): 189–197. DOI: 10.1111/eci.12583.
- [9] Won KB, Lee BK, Park HB, *et al.* Quantitative assessment of coronary plaque volume change related to triglyceride glucose index; the progression of atherosclerotic plaque determined by computed tomographic angiography imaging (PARADIGM) registry[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 18, 19(1): 113. DOI: 10.1186/s12933-020-01081-w.
- [10] Thai PV, Tien HA, Minh HV, *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.
- [11] Mao Q, Zhou D, Li YM, *et al.* The triglyceride-glucose index predicts coronary artery disease severity and cardiovascular outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome[J]. *Dis Markers*, 2019, 2019; 6891537. DOI: 10.1155/2019/6891537.
- [12] Zhao Q, Zhang TY, Cheng YJ, *et al.* Impacts of triglyceride-glucose index on prognosis of patients with type 2 diabetes mellitus and non-ST-segment elevation acute coronary syndrome; results from an observational cohort study in China[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1): 108. DOI: 10.1186/s12933-020-01086-5.
- [13] Park K, Ahn CW, Lee SB, *et al.* Elevated TyG index predicts progression of coronary artery calcification[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(8): 1569–1573. DOI: 10.2337/dc18-1920.
- [14] Andrés-Blasco I, Vinué Á, Herrero-Cervera A, *et al.* Hepatic lipase inactivation decreases atherosclerosis in insulin resistance by reducing LIGHT/lymphotoxin β -receptor pathway[J]. *Thromb Haemost*, 2016, 116; 379–393. DOI: 10.1160/TH15-10-0773.
- [15] Guerini FR, Ripamonti E, Costa AS, *et al.* The *syntaxin-1A* gene single nucleotide polymorphism rs4717806 associates with the risk of ischemic heart disease[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(24): e15846. DOI: 10.1097/MD.00000000000015846.
- [16] Xu T, Liu J, Zhu G, *et al.* Prevalence of prehypertension and associated risk factors among Chinese adults from a large scale multi-ethnic population survey[J]. *BMC Public Health*, 2016, 16; 775. DOI: 10.1186/s12889-016-3411-4.
- [17] Olsen MH, Angell SY, Asma S, *et al.* A call to action and a life course strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations; the Lancet commission on hypertension[J]. *Lancet*, 2016, 388(10060): 2665–2712. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31134-5.
- [18] Xie H, Song J, Sun LL, *et al.* Independent and combined effects of triglyceride glucose index on prehypertension risk; a cross-sectional survey in China[J]. *J Hum Hypertens*, 2021, 35(3): 207–214. DOI: 10.1038/s41371-020-0321-9.
- [19] Wang KY, He G, Zhang YH, *et al.* Association of triglyceride-glucose index and its interaction with obesity on hypertension risk in Chinese; a population based study[J]. *J Hum Hypertens*, 2021, 35(3): 232–239. DOI: 10.1038/s41371-020-0326-4.
- [20] Zheng RJ, Mao YS. Triglyceride and glucose (TyG) index as a predictor of incident hypertension; a 9-year longitudinal population-based study[J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1): 175. DOI: 10.1186/s12944-017-0562-y.
- [21] 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. DOI: 10.1111/ijcp.12124.
- [22] Shi W, Xing L, Jing L, *et al.* Value of triglyceride-glucose index for the estimation of ischemic stroke risk; Insights from a general population[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2020, 30(2): 245–253. DOI: 10.1016/j.numecd.2019.09.015.
- [23] 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. DOI: 10.1080/10641963.2017.1324477.
- [24] Duran Karaduman B, Ayhan H, Keleş T, *et al.* The triglyceride-glucose index predicts peripheral artery disease complexity[J]. *Turk J Med Sci*, 2020, 50(5): 1217–1222. DOI: 10.3906/sag-2006-180.
- [25] Morales-Gurrola G, Simental-Mendía LE, Castellanos-Juárez FX, *et al.* The triglycerides and glucose index is associated with cardiovascular risk factors in metabolically obese normal-weight subjects[J]. *J Endocrinol Invest*, 2020, 43(7): 995–1000. DOI: 10.1007/s40618-020-01184-x.
- [26] Liu XZ, Fan J, Pan JS, *et al.* 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. DOI: 10.1111/jch.13591.
- [27] Shi W, Xing L, Li J, *et al.* Usefulness of triglyceride-glucose index for estimating hyperuricemia risk; insights from a general population[J]. *Postgrad Med*, 2019, 131(5): 348–356. DOI: 10.1080/00325481.2019.1624581.