·综述·

甘油三酯葡萄糖指数与心血管疾病相关性的研究进展

陈芷倩[1,2,3],龚开政[1],赵培[1*]

(扬州大学附属医院:[1]心血管内科,[2]全科医学科,江苏 扬州 225000;[3]大连医科大学研究生院,辽宁 大连 116000)

【摘 要】 胰岛素抵抗是心血管疾病的危险因素之一,目前用于评价胰岛素抵抗的传统方法大多较为复杂且价格昂贵,临床应用较为局限。甘油三酯葡萄糖指数是一种新兴反映胰岛素抵抗水平的指标,被大量实验证实与心血管疾病相关。本文就胰岛素抵抗在心血管疾病中的作用机制以及甘油三酯葡萄糖指数与心血管疾病相关性的研究进展展开综述,旨在为早期发现和预防心血管疾病提供有力的指导。

【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 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2024.04.066

Research progress in correlation between triglyceride glucose index and cardiovascular disease

Chen Zhiqian[1,2,3], Gong Kaizheng[1], Zhao Pei[1*]

([1]Department of Cardiology, [2]General Practice, Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou 225000, Jiangsu Province, China; [3]Graduate School of Dalian Medical University, Dalian 116000, Liaoning Province, China

【Abstract】 Insulin resistance (IR) is one of the risk factors of cardiovascular disease. Most of the conventional methods used to evaluate IR are complex and expensive, and their clinical application is limited. The triglyceride glucose index is emerging as an IR index and has been shown to be associated with cardiovascular disease in numerous studies. This article reviews the IR mechanisms in cardiovascular disease and the progress in research of the triglyceride glucose index and cardiovascular disease in order to provide a useful guide for early detection and prevention of cardiovascular disease.

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

This work was supported by National Natural Science Foundation of China (81970225).

Corresponding author: Zhao Pei, E-mail: zhaopei@yzu.edu.cn

随着社会经济的高速发展,人口老龄化进程加速,居民不良生活方式增多,心血管疾病(cardiovascular disease,CVD)的发病年龄趋于年轻化,其对居民健康的影响显著增加[1],对临床上识别和干预CVD提出了更高的要求。胰岛素抵抗(insulin resistance,IR)是代谢综合征的一个重要表现,是指机体在正常水平分泌胰岛素时,靶组织或靶细胞对葡萄糖摄取及利用效率下降,机体分泌过多的胰岛素以维持血糖的稳定。大量研究证实IR与CVD的发生发展有密切关系[2],与传统评价IR的替代指标高胰岛素-正葡萄糖钳夹技术[3]和稳态模型IR[4](homeostasis model assessment-insulin resistance,HOMA-IR)指数相比,于2008年首次提出的甘油三酯葡萄糖(triglyceride glucose,TyG)指数,更方便、经济且有效,只需通过检测患者空腹血糖、空腹甘油三酯就可以获得[5]。研究表明TyG指数与IR有很强的关联性,可以用于预测CVD的发生发展、严重程度及预后[6,7]。现就IR在CVD中的作用机制及目前TyG指数与CVD的研究进展进行综述。

1 IR与CVD

1.1 IR与高血压病

IR导致高胰岛素血症,体内血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ,Ang Ⅱ)与胰岛素激活相同的信号转导通路,其中胰岛素通过酪氨酸磷酸化激活磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase,PI3K)

收稿日期:2023-06-17;接受日期:2023-09-26

基金项目:国家自然科学基金(81970225)

通信作者:赵培,E-mail:zhaopei@yzu.edu.cn

通路,而 Ang Ⅱ激活丝裂原活化蛋白(mitogen activited protein,MAP)激酶通路,MAP 激酶通路的激活使 PI3K 通路失活,加重氧化应激,使血管重构;另一方面,Ang Ⅱ刺激促纤维化细胞因子 β 生成,损伤肾小球,升高血压[8]。

1.2 IR 与动脉粥样硬化

IR 使血管内皮细胞功能障碍,激活内源性凝血系统,使大量胆固醇沉积于血管壁,单核细胞吞噬胆固醇分化为巨噬细胞,转化为泡沫细胞,形成动脉粥样硬化脂质条纹,氧化反应使斑块坏死,形成血栓,最终造成动脉狭窄[9]。

1.3 IR 与心力衰竭

IR 与线粒体动力学失调相关,线粒体形态的改变(拉长或碎片化)与 CVD 的病理生理学和代谢不足相关,心力衰竭患者的线粒体功能障碍,导致三磷酸腺苷合成减少,心脏重构[10];除此以外,心力衰竭时心肌胰岛素信号通路受损,而心脏糖脂代谢物都受到胰岛素信号控制,该通路障碍抑制心肌细胞对葡萄糖的摄取,使血糖升高,进一步加重已存在的心肌损害[11]。

1.4 IR 与心房颤动

IR 通过引起心房结构重构、心房电重构、心房自主神经重构诱发心房颤动[12],其同样可以通过氧化应激及炎症反应引起其他类型心律失常[13]。2011 年美国 Framingham 心脏研究所[14]和 2017 年 Garg 团队[15]的研究均提示 IR 与心房颤动事件没有显著关联。然而 2020 年一项评估亚洲非糖尿病人群 IR 与新发心房颤动关系研究显示 HOMA-IR 水平在 1.0~2.5 之间时,随着 HOMA-IR 水平的升高,心房颤动发生风险增加[16]。出现相反结论可能的原因:(1)不同实验纳入人群及选择评价 IR 的指标有所差异;(2)研究样本量及随访时间差异较大,且种族间也可能因心房颤动发生率的差异而造成实验结果不同;(3)大多数研究中心房颤动的初级评价方法为一次性心电图,普通人群中心房颤动的患病率受影响。

2 TyG 指数与 CVD

2.1 TyG 指数与高血压病

TyG 指数具备预测高血压病发生的能力[7],近期研究表明,在非糖尿病高血压人群中,TyG 指数与不良心血管事件发生风险显著相关,TyG 指数每增加一个单位,不良心血管事件发生风险增加 40%[17]。纵向研究发现,TyG 指数与轻度的高血压进展(即血压由正常进展至高血压病 1 期)相关[18],这意味着 TyG 指数在评估高血压病的进展和预后方面也有重要意义。

2.2 TyG 指数与冠心病

TyG 指数是冠状动脉钙化和冠心病发生发展及不良结局的预测因子[7],韩国的前瞻性研究观察了无症状冠状动脉钙化(coronary artery calcification,CAC)的成年人,其中有 30.6% 的人在中位随访 3.3 年中发生了进展,发生率与 TyG 指数呈正相关,多元 logistic 回归分析显示 TyG 指数是 CAC 进展的独立预测因子[19]。我国的研究表明 TyG 指数升高是多血管冠状动脉疾病(multivessel coronary disease,MVCD)的独立危险因素,可以替代 CAC 评分预测急性冠状动脉综合征患者 MVCD 严重程度和预后[20]。由此可见,TyG 指数有助于早期识别冠心病患者,为临床早发现、早干预提供依据。

2.3 TyG 指数与心力衰竭

TyG 指数与心力衰竭发生率相关,在既往没有心力衰竭病史的人群中进行前瞻性研究,发现最高四分位数 TyG 指数组患心力衰竭的风险是最低四分位数组的 1.24 倍,TyG 指数与心力衰竭发生呈非线性关系,当 TyG 指数大于 8.55 后,随着 TyG 指数升高,心力衰竭发生风险逐渐增加[21];另一项研究观察基线 TyG 指数和累计平均 TyG 指数,发现基线较高且长期 TyG 指数较高的受试者心力衰竭发病率更高[22],因此长期监测 TyG 指数具有重要意义;一项纳入了 30 项试验的 mate 分析表明无论在 2 型糖尿病或冠心病患者中,TyG 指数越高,心力衰竭发病率越高[23]。

较高的 TyG 指数与心力衰竭较差的结局相关,TyG 指数与心力衰竭不良预后标志物——N 末端-脑钠肽前体呈正相关,较高的 TyG 指数与急性心力衰竭患者较高的院内死亡率相关,与 N 末端-脑钠肽前体相比,TyG 指数预测急性心力衰竭患者院内死亡率的受试者工作特征曲线下面积更大(曲线下面积 = 0.688)[24];Huang 等[25]的研究也提示 TyG 指数可以预测急性心力衰竭患者的不良预后,有助于急性心力衰竭患者的风险分层,TyG 指数联合心力衰竭院内死亡率评分可以进一步提高对院内死亡的预测能力[26]。TyG 指数可以作为早期发现心力衰竭高风险个体和风险分层的简单且具有成本效益的指标。

2.4 TyG 指数与心房颤动

通过对没有已知 CVD 的受试者进行中位随访时间为 24.26 年的随访,发现最低三分位数组与最高三分位数组患者心房颤动发生率均高于中等 TyG

指数组,限制性立方样条曲线证实 TyG 指数与心房颤动发生率呈 U 型曲线关系,经过灵敏性分析,这样的关系仍然存在[27]。在心房颤动射频消融术人群中研究表明患者晚期心房颤动复发与术前平均 TyG 指数相关,导管射频消融术前高 TyG 指数是术后晚期心房颤动复发的独立危险因素[28];除此之外,TyG 指数升高还是肥厚型梗阻性心肌病患者室间隔肌切除术、急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗术后新发心房颤动的独立危险因素[29,30]。在 2 型糖尿病人群中,将 TyG 指数添加至常规心血管危险因素中能改善心房颤动的检出[31]。

然而,关于 TyG 指数与心房颤动的研究出现了不同的结论。瑞士双队列研究发现,TyG 指数与心房颤动发生没有显著的相关性,我们认为上述在肥厚型梗阻性心肌病行室间隔肌切除术和心肌梗死行经皮冠状动脉介入治疗术的患者中发现的 TyG 指数升高与术后新发心房颤动相关是由于研究的人群本身是心房颤动高风险群体造成的,术前合并症在观察到的关联中起重要作用[32];另一项研究对心房颤动患者既往有无糖尿病进行亚组分析,发现非糖尿病患者 TyG 指数升高与心房颤动相关,而糖尿病患者 TyG 指数与心房颤动之间没有显著关系,这可能是由于已知的心房颤动危险因素之间的相关性掩盖了特定风险因素对心房颤动事件的贡献[33]。

2.5 TyG 指数与心血管代谢疾病

除了传统心血管疾病,TyG 指数还可以有效评估心血管代谢疾病。TyG 指数既可以反映外周动脉粥样硬化程度[7],也可以反映周围血管靶器官损害程度[34];代谢综合征是指肥胖、糖耐量受损、血脂异常和高尿酸血症等一系列心脏代谢危险因素同时发生,TyG 指数与这些危险因素呈正相关[7],最新研究表明 TyG 指数及其与身体参数构成的联合指标能较好地预测老年人代谢综合征[35]。

3 总结与展望

综上,TyG 指数作为 IR 的替代指标,与 CVD 的发生发展密切相关,较其他传统的指标更易操作,更经济适用,可用于大规模筛查,但也存在一些待商榷的问题:(1)TyG 指数中的空腹甘油三酯易因吸烟及饮酒升高,男性患者空腹甘油三酯指数易高于女性,导致 TyG 指数高于女性;(2)TyG 指数与心房颤动的关系有待大量研究进一步明确;(3)TyG 指数与 CVD 的研究目前主要集中于高血压病、冠心病、心力衰竭及心房颤动,缺乏其在不稳定性心绞痛、心肌病及其他类型心律失常方面的研究;(4)TyG 指数在不同的 CVD 中特异性尚不明确。因此,需进行更多研究验证 TyG 指数在 CVD 中的应用价值。

【参考文献】

[1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要[J]. 心脑血管病防治, 2022, 22(4): 20-36, 40. DOI: 10.3969/j.issn.1009-816x.2022.04.002.

[2] Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, *et al*. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease[J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 17(1): 122. DOI: 10.1186/s12933-018-0762-4.

[3] Defronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance[J]. Am J Physiolm, 1979, 237(3): E214-E223. DOI: 10.1152/ajpendo.

[4] 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. DOI: 10.1007/BF00280883.

[5] 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.

[6] Liu X, Tan Z, Huang Y, *et al*. Relationship between the triglyceride-glucose index and risk of cardiovascular diseases and mortality in the general population: a systematic review and meta-analysis[J]. Cardiovasc Diabetol, 2022, 21(1): 124. DOI: 10.1186/s12933-022-01546-0.

[7] 艾比班木·艾则孜, 马依彤. 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[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2022, 21(4): 317-320. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.04.068.

[8] 周亦秋, 杨国君. RAS 与胰岛素抵抗——代谢综合征新的治疗靶点[J]. 心血管病学进展, 2006, 27(6): 753-755. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2006.06.023.

[9] Di Pino A, DeFronzo RA. Insulin resistance and atherosclerosis: implications for insulin-sensitizing agents[J]. Endocr Rev, 2019, 40(6): 1447-1467. DOI: 10.1210/er.2018-00141.

[10] Saotome M, Ikoma T, Hasan P, *et al*. Cardiac insulin resistance in heart failure: the role of mitochondrial dynamics[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(14): 3552. DOI: 10.3390/ijms20143552.

[11] Velez M, Kohli S, Sabbah HN. Animal models of insulin resistance and heart failure[J]. Heart Fail Rev, 2014, 19(1): 1-13. DOI: 10.1007/s10741-013-9387-6.

[12] Lee Y, Cha SJ, Park JH, *et al*. Association between insulin resistance and risk of atrial fibrillation in non-diabetics[J]. Eur J Prev Cardiol, 2020, 27(18): 1934-1941. DOI: 10.1177/2047487320908706.

[13] Chan YH, Chang GJ, Lai YJ, *et al*. Atrial fibrillation and its arrhythmogenesis associated with insulin resistance[J]. Cardiovasc

Diabetol, 2019, 18(1): 125. DOI: 10.1186/s12933-019-0928-8.

[14] Fontes JD, Lyass A, Massaro JM, *et al*. Insulin resistance and atrial fibrillation (from the Framingham Heart Study)[J]. Am J Cardiol, 2012, 109(1): 87-90. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.08.008.

[15] Garg PK, Biggs ML, Kaplan R, *et al*. Fasting and post-glucose load measures of insulin resistance and risk of incident atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2018, 28(7): 716-721. DOI: 10.1016/j.numecd.2018.02.016.

[16] Lee Y, Cha SJ, Park JH, *et al*. Association between insulin resistance and risk of atrial fibrillation in non-diabetics[J]. Eur J Prev Cardiol, 2020, 27(18): 1934-1941. DOI: 10.1177/2047487320908706.

[17] Yang K, Liu W. Triglyceride and glucose index and sex differences in relation to major adverse cardiovascular events in hypertensive patients without diabetes[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 761397. DOI: 10.3389/fendo.2021.761397.

[18] Shan S, Li S, Lu K, *et al*. Associations of the triglyceride and glucose index with hypertension stages, phenotypes, and their progressions among middle-aged and older Chinese[J]. Int J Public Health, 2023, 68:1605648. DOI: 10.3389/ijph.2023.1605648.

[19] 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.

[20] Wang J, Huang X, Fu C, *et al*. Association between triglyceride glucose index, coronary artery calcification and multivessel coronary disease in Chinese patients with acute coronary syndrome[J]. Cardiovasc Diabetol, 2022, 21(1): 187. DOI: 10.1186/s12933-022-01615-4.

[21] Xu L, Wu M, Chen S, *et al*. Triglyceride-glucose index associates with incident heart failure: a cohort study[J]. Diabetes Metab, 2022, 48(6): 101365. DOI: 10.1016/j.diabet.2022.101365.

[22] Huang R, Lin Y, Ye X, *et al*. Triglyceride-glucose index in the development of heart failure and left ventricular dysfunction: analysis of the ARIC study[J]. Eur J Prev Cardiol, 2022, 29(11): 1531-1541. DOI: 10.1093/eurjpc/zwac058.

[23] Khalaji A, Behnoush AH, Khanmohammadi S, *et al*. Triglyceride-glucose index and heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. Cardiovasc Diabetol, 2023, 22(1): 244. DOI: 10.1186/s12933-023-01973-7.

[24] Cheng HJ, Huang WJ, Huang XH, *et al*. The triglyceride glucose index predicts short-term mortality in non-diabetic patients with acute heart failure[J]. Adv Clin Exp Med, 2024, 33(2): 103-110. DOI: 10.17219/acem/166043.

[25] Huang R, Wang Z, Chen J, *et al*. Prognostic value of triglyceride glucose (TyG) index in patients with acute decompensated heart failure[J]. Cardiovasc Diabetol, 2022, 21(1): 88. DOI: 10.1186/s12933-022-01507-7.

[26] Han S, Wang C, Tong F, *et al*. Triglyceride glucose index and its combination with the get with the guidelines — heart failure score in predicting the prognosis in patients with heart failure[J]. Front Nutr, 2022, 9: 950338. DOI: 10.3389/fnut.2022.950338.

[27] Liu X, Abudukeremu A, Jiang Y, *et al*. U-shaped association between the triglyceride-glucose index and atrial fibrillation incidence in a general population without known cardiovascular disease[J]. Cardiovasc Diabetol, 2023, 22(1): 118. DOI: 10.1186/s12933-023-01777-9.

[28] Tang Q, Guo XG, Sun Q, *et al*. The pre-ablation triglyceride-glucose index predicts late recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency ablation in non-diabetic adults[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2022, 22(1): 219. DOI: 10.1186/s12872-022-02657-y.

[29] Wei Z, Zhu E, Ren C, *et al*. Triglyceride-glucose index independently predicts new-onset atrial fibrillation after septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy beyond the traditional risk factors[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 692511. DOI: 10.3389/fcvm.2021.692511.

[30] Ling Y, Fu C, Fan Q, *et al*. Triglyceride-glucose index and new-onset atrial fibrillation in ST-segment elevation myocardial infarction patients after percutaneous coronary intervention[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 838761. DOI: 10.3389/fcvm.2022.838761.

[31] Shi W, Qin M, Wu S, *et al*. Usefulness of triglyceride-glucose index for detecting prevalent atrial fibrillation in a type 2 diabetic population[J]. Postgrad Med, 2022, 134(8): 820-828. DOI: 10.1080/00325481.2022.2124088.

[32] Muhammad IF, Bao X, Nilsson PM, *et al*. Triglyceride-glucose (TyG) index is a predictor of arterial stiffness, incidence of diabetes, cardiovascular disease, and all-cause and cardiovascular mortality: a longitudinal two-cohort analysis[J]. Front Cardiovasc Med, 2023, 9: 1035105. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1035105.

[33] Chen SN, Mei Q, Guo L, *et al*. Association between triglyceride-glucose index and atrial fibrillation: a retrospective observational study[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 1047927. DOI: 10.3389/fendo.2022.1047927.

[34] Ji W, Gao L, Sun P, *et al*. Association of the triglyceride-glucose index and vascular target organ damage in a Beijing community-based population[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 948402. DOI: 10.3389/fcvm.2022.948402.

[35] Li Y, Gui J, Liu H, *et al*. Predicting metabolic syndrome by obesity- and lipid-related indices in mid-aged and elderly Chinese: a population-based cross-sectional study[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1201132. DOI: 10.3389/fendo.2023.1201132.

(编辑：温玲玲)