

TyG指数与IR在2型糖尿病认知障碍中的研究进展

刘艳梅¹, 刘 冀²

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院老年医学科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年12月17日; 录用日期: 2023年1月9日; 发布日期: 2023年1月17日

摘 要

胰岛素抵抗(IR)是2型糖尿病(T2DM)的特征, 是糖尿病慢性并发症的主要发病机理之一, 在并发症到来以前准确识别IR水平至关重要。IR发生机理尚未明确, 目前主要是脂质超载和炎症两种观点。甘油三酯-葡萄糖指数(TyG)是经济有效的评估IR的新型指标。近年来, 该指数在T2DM、糖尿病肾病、代谢综合征、动脉粥样硬化等多种临床常见疾病中的评估作用得到证实。本文主要针对TyG指数与IR在2型糖尿病相关认知障碍(TDADC)中的研究做一综述, 以期对认知障碍进展、并发症防治提供新依据, 为临床早期识别和干预提供新思路。

关键词

甘油三酯-葡萄糖乘积指数, 胰岛素抵抗, 2型糖尿病, 认知障碍

Research Progress of TyG Index and IR in Cognitive Impairment of Type 2 Diabetes Mellitus

Yanmei Liu¹, Ji Liu²

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Geriatrics, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Dec. 17th, 2022; accepted: Jan. 9th, 2023; published: Jan. 17th, 2023

Abstract

Insulin resistance (IR) is a characteristic of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and one of the main

pathogenesis of chronic diabetes complications. It is important to accurately identify IR levels before the onset of complications. The mechanism of IR is not yet clear, but lipid overload and inflammation are the two main ideas. Triglyceride-glucose index (TyG) is an economical and effective new index to evaluate IR. In recent years, the index has been proved to be useful in evaluating many common clinical diseases, such as T2DM, diabetic nephropathy, metabolic syndrome and atherosclerosis. This paper mainly reviews the studies on TyG index and IR in Type 2 diabetes-related cognitive impairment (TDACD), with a view to providing a new basis for the progression of cognitive impairment and the prevention and treatment of complications, as well as new ideas for early clinical identification and intervention.

Keywords

Triglyceride Glucose Index, Insulin Resistance, Type 2 Diabetes Mellitus, Cognitive Impairment

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病和认知功能障碍是在全世界流行的慢性疾病。2021年国际糖尿病联盟(IDF)数据显示,全球有5.37亿成年人患有糖尿病,目前,中国糖尿病患者人数已超过1.4亿。在糖尿病患者中,2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)占90%以上[1]。T2DM是一种以高血糖、胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR)和胰岛素分泌相对受损为特征的代谢性疾病。随着我国老龄化形势日益严峻以及糖尿病患病率的持续增长,人群研究证实T2DM可增加认知功能障碍发生的风险[2]。IR是T2DM的病理生理基础,也是T2DM患者认知功能障碍发生的重要机制[3]。多项研究表明,甘油三酯葡萄糖(TyG)指数可作为评估IR的指标,本文就TyG指数与IR及2型糖尿病相关功能障碍(TDACD)之间的关系作一系统综述。

2. TyG指数与IR

高胰岛素-正常血糖钳夹试验被认为是评估IR的金标准,但因其费用高、复杂且耗时的操作在临床上的适用性有限。稳态模型胰岛素抵抗(HOMA-IR)指数在临床上应用广泛,但在初级或基层医疗机构空腹胰岛素水平的测量较为困难。近年来,TyG指数作为一种通过实验室参数计算出的指标,已成为评价IR的新指标。TyG指数是由空腹血清甘油三酯(TG)和空腹血糖(FPG)组成的综合指标。计算公式为:TyG指数 = \ln [空腹甘油三酯(TG, mg/dL) × 空腹血糖(FBG, mg/dL)]/2。TyG指数最早于2008年由西门塔尔·门迪亚等人[4]在一项基于健康人群的横断面研究中首次提及,研究者发现TyG指数较HOMA-IR指数可以更好地识别IR(敏感性84.0%,特异性45.0%)。然而其较高的假阳性和低特异性限制了TyG指数在IR筛查中的广泛使用。2010年,Guerrero-Romero等[5]对99名受试者进行横断面研究,将TyG指数与高胰岛素-正常血糖钳夹试验进行比较,发现TyG指数是评估IR的最佳工具,在识别胰岛素敏感性方面具有较高的敏感性(96.5%)和特异性(85.0%)。根据Er LK等[6]在2019年的研究,TyG指数可以替代高胰岛素血症钳夹试验来识别IR,两者效果相似,而且TyG指数具有易获取、操作成本低、可行性高的特点。目前,TyG指数在多种疾病的预测和诊断中已经发现了明确的价值。既往研究发现TyG指数可能与代谢综合征[7]、非酒精性脂肪性肝病[8]、血管性认知功能障碍[9]等疾病的发生密切相关。血糖异常和血脂异常均是IR相关疾病的危险因素,那么结合这两个指标得出的TyG指数也与IR相关疾病存在着一

定的联系。

3. IR 与 TDACD

IR 是指胰岛素的正常分泌刺激靶器官或靶组织时葡萄糖的利用率降低, 或需要补偿性分泌超常量胰岛素来维持正常生理作用的一种状态。其主要机制是胰岛素信号通路受损敏感性降低。TDACD 通常被理解为脑细胞不能对胰岛素做出正常反应, 导致大脑神经生理和结构变化的情况。通过查阅国内外相关文献, 认为 IR 在 TDACD 的发生发展中起着重要作用, 其机制可能与以下因素有关:

3.1. 胰岛素样生长因子(Insulin-Like Growth Factor-1, IGF-1)抵抗

IGF-1 主要由肝脏合成, 结构上与胰岛素部分同源, 具有胰岛素样代谢和神经营养因子样神经营养作用。IGF 受体(IGF-IR)广泛分布于大脑中(尤其是中枢神经系统的海马和大脑皮质), 部分 IGF-IR 还分布在神经元相互连接的突触结构中, 提示其除发挥神经营养作用外, 还参与神经信号的传递。在 IR 存在的情况下, 血液中高于正常水平的胰岛素可引起高胰岛素血症, 高胰岛素血症可减少肝脏中 IGF-1 的合成, 促进游离 IGF-1 与 IGF-IR 结合, 进而激活信号转导通路, 调节神经细胞的分化和增殖[10]。既往研究发现低水平的 IGF-1 患 T2DM 的概率更大, 去除小鼠肝脏 IGF-1 基因构建 IR 模型, 外源性给予后又改善 IR, 提示 IGF-1 与 IR 存在一定的关系, 当发生 IR 时也将出现 IGF-1 抵抗。海马与记忆、认知功能密切相关, 通过老年生长激素/胰岛素样生长因子(GH-IGF)状态与记忆性能之间的关系研究表明具有高水平 IGF-1 的老年人工作、记忆能力更佳[11]。一项大鼠模型试验发现胰岛素通过交叉激活 IGF-IR 在神经元样细胞中发挥合成代谢作用, 另外, p-Akt 信号传导通路的降低与海马 CA1 区神经元对应激源的易感性有关。故改变 IGF-1 水平或能改善神经功能损伤、改善认知功能[12]。

3.2. β -淀粉样蛋白(A β)沉积与 Tau 蛋白异常磷酸化

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的病理特征是脑内老年斑(Senile plaques, SPs)和神经纤维缠结(Neurofibrillary tangles, NFTs)的积累。A β 是 SPs 的主要成分。与 AD 患者的病理特征相似, 糖尿病患者大脑中存在 A β 的沉积和 Tau 蛋白异常磷酸化[13]。A β 由淀粉样蛋白前体(APP)水解而来, 在生理状态下分解为可溶性前体蛋白(s APP), 在脑内胰岛素不足或存在 IR 时, 高胰岛素水平导致 β 分泌酶活性增强, APP 分泌和转运增加导致 A β 沉积[14]。胰岛素降解酶(IDE)是 A β 的主要降解酶, 胰岛素是 A β 与 IDE 结合的竞争性抑制剂, IDE 与胰岛素结合, 清除 A β 的能力下降, 进一步加剧 A β 沉积。Ho 等[15]在转基因 AD 动物模型的研究中发现, 高脂饮食诱导的 IR 状态可以通过 PKB/Akt 途径降低 IDE 的活性。A β 沉积引起神经退行性变甚至细胞凋亡, 导致认知功能障碍。

Tau 蛋白是大脑中常见的微管相关蛋白, 分布在中枢和外周神经系统神经细胞的轴突中, 其主要功能是与微管蛋白结合, 参与维持轴突微管稳定、细胞形态和神经细胞功能。中枢神经系统的 IR 可影响 PI3K/Akt 信号通路, PI3K 活性降低导致 GSK-3 β 异常激活, Tau 蛋白过度磷酸化[16]。异常磷酸化的 Tau 蛋白不能正常到达轴突, 聚合形成神经纤维连接(NFT), 导致神经细胞结构损伤或功能障碍, 甚至细胞凋亡[17]。由此可见, Tau 蛋白是维持认知功能的重要媒介[18]。

3.3. 氧化应激反应

氧化应激是指体内氧化和抗氧化失衡, 导致活性氧自由基(ROS)和活性氮自由基(RNS)产生过多或消除减少, 导致组织损伤。在生理条件下, 机体产生少量 ROS 参与代谢, 抑制自由基的反应体系使自由基的产生和清除保持平衡。病理因素下, ROS 产生过多, 抗氧化防御能力不足。当氧化能力超过抗氧化能力时, 就会发生氧化应激反应。氧化应激是糖毒性和脂毒性损伤胰岛 β 细胞的主要机制之一[19]。ROS

是 T2DM 患者氧化还原失衡的产物, ROS 通过修饰蛋白质(如促进蛋白质交叉偶联、聚合和肽链断裂等)直接损胰岛 β 细胞。自由基可通过线粒体氧化磷酸化途径、葡萄糖自氧化途径、NADPH 氧化酶、脂质过氧化物酶等途径在高糖刺激下产生。T2DM 患者自身存在氧化应激, 抗氧化能力较低, IR 可增加氧化应激、DNA 损伤和蛋白质氧化[20], 从而干扰胰岛素信号转导, 损害认知功能。

4. TyG 指数与 TDACD

TyG 指数是血糖与血脂的综合指标, 在 T2DM 中的发病机制与糖毒性和脂毒性均有关。高糖环境中过量的 ROS 对胰岛 β 细胞有毒性作用。以甘油三酯(TG)增高为特点的脂代谢紊乱, 通过干扰葡萄糖转运蛋白与胰岛素受体的连接而损害胰岛细胞功能[21]。TG 升高导致游离脂肪酸(FFAs)升高[22], 进入非脂肪组织合成 TG 并沉积, 放大 IR 为特征的代谢紊乱。增加的 FFAs 通过氧化应激反应损害神经发育, 导致认知功能障碍[23]。此外, 脂肪代谢紊乱可引起脑动脉粥样硬化、狭窄, 甚至脑缺血。海马、丘脑内侧核、大脑皮层等认知中枢对缺血敏感, 因此脂代谢紊乱可能导致认知能力减退。研究表明[24], TyG 指数升高与脑小血管病(CSVD)患病率较高相关, 而 CSVD 是血管性认知障碍(VCI)的重要亚型, 也是临床血管性痴呆的主要病因。与低 TyG 指数组相比, 高 TyG 指数组 VCI 比例更高, MoCA 评分更低。

5. 结语

糖尿病是全球关注的慢性代谢性疾病。糖尿病并发认知功能障碍的发病机制十分复杂, 其中 IR 起着重要作用。作为计算值, TyG 与多项代谢指标相关。目前, 认知能力下降的患者仍缺乏有效的治疗方法。应鼓励 TyG 指数作为 IR 的替代指标, 使其更加规范和广泛应用。应作为评价基层或基层医疗机构 IR 及糖尿病相关并发症的筛查监测指标, 以早期发现 IR, 延缓 TDACD 的发生。TyG 指数在代谢性或非代谢性疾病中的诊断及治疗仍需进一步探索。

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版) (上) [J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(8): 668-695.
- [2] 中华医学会内分泌学分会, 中国成人 2 型糖尿病降压治疗目标研究工作组. 2 型糖尿病患者认知功能障碍防治的中国专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2022, 38(6): 453-464.
- [3] Arnold, S.E., Arvanitakis, Z., Macauley-Rambach, S.L., et al. (2018) Brain Insulin Resistance in Type 2 Diabetes and Alzheimer Disease: Concepts and Conundrums. *Nature Reviews Neurology*, **14**, 168-181. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.185>
- [4] Simental-Mendía, L.E., Rodríguez-Morán, M. and Guerrero-Romero, F. (2008) The Product of Fasting Glucose and Triglycerides as Surrogate for Identifying Insulin Resistance in Apparently Healthy Subjects. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, **6**, 299-304. <https://doi.org/10.1089/met.2008.0034>
- [5] Guerrero-Romero, F., Simental-Mendía, L.E., González-Ortiz, M., et al. (2010) The Product of Triglycerides and Glucose, a Simple Measure of Insulin Sensitivity. Comparison with the Euglycemic-Hyperinsulinemic Clamp. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **95**, 3347-3351. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0288>
- [6] Lim, J., Kim, J., Koo, S.H. and Kwon, G.C. (2019) Comparison of Triglyceride Glucose Index, and Related Parameters to Predict Insulin Resistance in Korean Adults: An Analysis of the 2007-2010 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *PLOS ONE*, **14**, e0212963. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212963>
- [7] de Cuevillas, B., Alvarez-Alvarez, I., Riezu-Boj, J.I., Navas-Carretero, S. and Martinez, J.A. (2021) The Hypertriglyceridemic-Waist Phenotype as a Valuable and Integrative Mirror of Metabolic Syndrome Traits. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 21859. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01343-x>
- [8] Huanan, C., Sangsang, L., Amoah, A.N., et al. (2020) Relationship between Triglyceride Glucose Index and the Incidence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in the Elderly: A Retrospective Cohort Study in China. *BMJ Open*, **10**, e039804. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-039804>
- [9] Jiang, T., Zhou, Y., Zhang, D., et al. (2021) Association of Serum Interleukin-34 and Insulin Resistance with Cognitive

- Impairment in Patients with Cerebral Small Vessel Disease. *Current Neurovascular Research*, **18**, 446-455. <https://doi.org/10.2174/1567202618666211110113323>
- [10] Yan, Y., Hu, F., Wu, W., Ma, R. and Huang, H. (2017) Expression Characteristics of Proteins of IGF-1R, p-Akt, and Survivin in Papillary Thyroid Carcinoma Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Medicine*, **96**, e6393. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006393>
- [11] Arwert, L.I., Veltman, D.J., Deijen, J.B., *et al.* (2005) Memory Performance and the Growth Hormone/Insulin-Like Growth Factor Axis in Elderly: A Positron Emission Tomography Study. *Neuroendocrinology*, **81**, 31-40. <https://doi.org/10.1159/000084872>
- [12] Zhang, D., Jiang, S. and Meng, H. (2015) Role of the Insulin-Like Growth Factor Type 1 Receptor in the Pathogenesis of Diabetic Encephalopathy. *International Journal of Endocrinology*, **2015**, Article ID: 626019. <https://doi.org/10.1155/2015/626019>
- [13] Planel, E., Tatebayashi, Y., Miyasaka, T., *et al.* (2007) Insulin Dysfunction Induces *in Vivo* Tau Hyperphosphorylation through Distinct Mechanisms. *Journal of Neuroscience*, **27**, 13635-13648. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3949-07.2007>
- [14] Cantley, J. (2014) The Control of Insulin Secretion by Adipokines: Current Evidence for Adipocyte-Beta Cell Endocrine Signalling in Metabolic Homeostasis. *Mammalian Genome*, **25**, 442-454. <https://doi.org/10.1007/s00335-014-9538-7>
- [15] Ho, L., Qin, W., Pompl, P.N., *et al.* (2004) Diet-Induced Insulin Resistance Promotes Amyloidosis in a Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *The FASEB Journal*, **18**, 902-904. <https://doi.org/10.1096/fj.03-0978fje>
- [16] Correia, S.C., Santos, R.X., Carvalho, C., *et al.* (2012) Insulin Signaling, Glucose Metabolism and Mitochondria: Major Players in Alzheimer's Disease and Diabetes Interrelation. *Brain Research*, **1441**, 64-78. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.12.063>
- [17] Xie, L., Helmerhorst, E., Taddei, K., *et al.* (2002) Alzheimer's β -Amyloid Peptides Compete for Insulin Binding to the Insulin Receptor. *Journal of Neuroscience*, **22**, Article No. RC221. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-10-j0001.2002>
- [18] Peng, D., Pan, X., Cui, J., Ren, Y. and Zhang, J. (2013) Hyperphosphorylation of Tau Protein in Hippocampus of Central Insulin-Resistant Rats Is Associated with Cognitive Impairment. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **32**, 1417-1425. <https://doi.org/10.1159/000356579>
- [19] Poirout, V. and Robertson, R.P. (2008) Glucolipotoxicity: Fuel Excess and Beta-Cell Dysfunction. *Endocrine Reviews*, **29**, 351-366. <https://doi.org/10.1210/er.2007-0023>
- [20] Butterfield, D.A., Di Domenico, F. and Barone, E. (2014) Elevated Risk of Type 2 Diabetes for Development of Alzheimer Disease: A Key Role for Oxidative Stress in Brain. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1842**, 1693-1706. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2014.06.010>
- [21] Parhofer, K.G. (2015) Interaction between Glucose and Lipid Metabolism: More than Diabetic Dyslipidemia. *Diabetes & Metabolism Journal*, **39**, 353-362. <https://doi.org/10.4093/dmj.2015.39.5.353>
- [22] Briaud, I., Harmon, J.S., Kelpe, C.L., Segu, V.B.G. and Poirout, V. (2001) Lipotoxicity of the Pancreatic β -Cell Is Associated with Glucose-Dependent Esterification of Fatty Acids into Neutral Lipids. *Diabetes*, **50**, 315-21. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.2.315>
- [23] Tran, D.Q., Erika, K.T., Kim, M.H. and Belsham, D.D. (2016) Diet-Induced Cellular Neuroinflammation in the Hypothalamus: Mechanistic Insights from Investigation of Neurons and Microglia. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **438**, 18-26. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.05.015>
- [24] Nam, K.-W., Kwon, H.-M., Jeong, H.-Y., *et al.* (2020) High Triglyceride-Glucose Index Is Associated with Subclinical Cerebral Small Vessel Disease in a Healthy Population: A Cross-Sectional Study. *Cardiovascular Diabetology*, **19**, Article No. 53. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01031-6>