

胰岛素抵抗及其新型评价指标与心血管疾病相关性研究进展

蒲高华¹, 邬文敏^{2*}, 沙永红¹

¹吉首大学医学院, 湖南 吉首

²湖南医药学院总医院心内二科, 湖南 怀化

收稿日期: 2024年8月29日; 录用日期: 2024年9月23日; 发布日期: 2024年10月8日

摘要

随着人们生活水平的不断提高, 心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)目前已经排在全球致死疾病中的首位, 对人类健康产生了严重威胁, 同时也是当前全世界经济负担最重的疾病。2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是各种CVD的独立危险因素, 包括冠心病, 心力衰竭(heart failure, HF), 中风, 外周动脉疾病(peripheral arterial disease, PAD)等。T2DM患者发生CVD的风险较高, 极易致使患者出现微血管病变或者大血管病变, 其中冠状动脉病变在血管病变中危害性最大。胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR)是T2DM和CVD的共同病理生理基础, 评估IR状态对CVD的防治大有裨益。目前评估IR的方法种类繁多, 葡萄糖钳夹技术(glucose clamp technique, GCT)、胰岛素稳态模型技术(homeostatic model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)等传统评价方式以其独特的优势使其在某些方面仍然不可替代, 但是这些传统评估方法也存在一定的局限性, 比如程序步骤相对繁琐复杂、可重复性差、对受试者依从性要求较高等使其不适用于大规模的、常规的临床评估。近年来涌现出诸多新型评估IR的方法, 可以通过简单的常规生化测试计算, 其在一定程度上弥补了传统IR评估方法的缺点且评估效能不亚于传统评价指标。本文主要阐述IR及其新型评价指标与CVD相关性研究进展。

关键词

胰岛素抵抗, 心血管疾病, 新型胰岛素评价指标

Research Progress of the Correlation between Insulin Resistance and Its Novel Evaluation Indicators with Cardiovascular Disease

Gaohua Pu¹, Wenmin Wu^{2*}, Yonghong Sha¹

*通讯作者。

文章引用: 蒲高华, 邬文敏, 沙永红. 胰岛素抵抗及其新型评价指标与心血管疾病相关性研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(10): 76-83. DOI: 10.12677/acm.2024.14102623

¹School of Medicine, Jishou University, Jishou Hunan²Ward 2, Department of Cardiovascular Medicine, Hunan University of Medicine General Hospital, Huaihua HunanReceived: Aug. 29th, 2024; accepted: Sep. 23rd, 2024; published: Oct. 8th, 2024

Abstract

With the continuous improvement of people's living standards, cardiovascular disease (CVD) has now ranked as the leading cause of death globally, posing a serious threat to human health and being the most economically burdensome disease worldwide. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is an independent risk factor for various cardiovascular diseases, including coronary heart disease, heart failure, stroke, and peripheral arterial disease. Patients with T2DM have a higher risk of developing cardiovascular diseases and are prone to microvascular and macrovascular complications, with coronary artery disease being the most harmful among vascular complications. Insulin resistance (IR) is the common pathophysiological basis of T2DM and CVD, and assessing IR status is beneficial for the prevention and treatment of CVD. Currently, there are many methods for evaluating IR, including the glucose clamp technique (GCT) and the homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), which have unique advantages and remain unreplaceable in some aspects, but these traditional assessment methods also have certain limitations, such as relatively complex procedural steps, poor reproducibility, and high requirements for the subjects' compliance, which make them unsuitable for large-scale, routine clinical assessment. In recent years, many novel methods for evaluating IR have emerged, which can be calculated through simple routine biochemical tests. To some extent, these new IR evaluation methods have made up for the shortcomings of traditional IR evaluation methods and have comparable evaluation efficacy to traditional indicators. This article mainly discusses the research progress of the correlation between IR and its novel evaluation indexes with cardiovascular diseases.

Keywords

Insulin Resistance, Cardiovascular Disease, New Evaluation Indicators for Insulin

Copyright © 2024 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. 胰岛素抵抗(IR)

1.1. 胰岛素抵抗或胰岛素敏感性下降的定义

IR 主要表现为机体胰岛素敏感性下降, 在机体中的生理作用减弱, 是靶组织对胰岛素的生理反应缺陷, 靶细胞对葡萄糖的摄取利用效能降低[1]。机体的葡萄糖来源主要包括两方面, 一为食物摄取吸收, 二为肝脏糖原的转化输出。而胰岛素的作用也主要包括两个方面: 促进机体靶组织摄取葡萄糖和抑制肝脏糖原的分解及糖异生, 当胰岛素不能有效地起到这两方面的作用时, 则称为 IR 或胰岛素敏感性下降[2]。IR 的发生机制尚不完全明了, 未达成统一共识, 目前认为主要可能与遗传介导的胰岛素信号传导受损、肥胖、支链氨基酸代谢异常等因素有关。IR 可诱导机体脂质及葡萄糖代谢异常、血管内皮功能障碍, 是 2 型糖尿病(T2DM)发生与发展的主要病理机制之一[3]; IR 亦是心血管疾病(CVD)的重要危险因素之

一,由其始动的血糖及脂质代谢异常、机体炎症反应的发生、血栓的形成,都与动脉粥样硬化密切相关,参与构成了 CVD 的基础事件[4]。

1.2. 胰岛素抵抗的评价方式

评估 IR 的金标准是葡萄糖钳夹技术(GCT),尽管 GCT 测定 IR 及胰岛 β 细胞功能已被认为最为精确,但由于其操作复杂、要求较高、耗时长且费用昂贵,一般仅用于实验室研究,临床常规工作中较少使用,不适宜大规模的临床推广或流行病学研究[5]。大规模流行病学研究评价 IR 的最常用指标是胰岛素稳态模型技术(HOMA-IR),通过计算 HOMA-IR,能够知道胰腺需要多少胰岛素才能控制血糖在正常水平,HOMA-IR 数值越高,IR 就越强,但当受试者已经出现 β 细胞功能受损即已经确诊糖尿病,此时胰岛细胞功能减退或衰竭,HOMA-IR 便无法体现真正的 IR 量化值[6]。因此寻找新型的临床易得的实验室指标来评估 IR 显得尤为重要,近年来已相继涌现出较多的新型 IR 评价指标,如胰岛素抵抗代谢评分(METS-IR)、甘油三酯葡萄糖指数(TyG)、甘油三酯与高密度脂蛋白胆固醇比值(TG/HDL-C)等,这些新型评价指标通过临床常规生化及物理测量结果计算即可得出,简单亦得,可重复性好,且评估效能可能并不亚于金标准 GCT,在一定程度上极为有力地弥补了传统 IR 评估方式的劣势,但其评估效能及稳定性还有待更多的试验去证明。

2. 新型胰岛素抵抗评价指标

2.1. TyG

血清甘油三酯葡萄糖乘积指数(triglyceride glucose index, TyG)由 SIMENTAL 等[7]于 2008 年第一次提及,是近年来新发现的 IR 评价指标,它采用 $\text{Ln}[\text{空腹甘油三酯}(\text{mg/dL}) \times \text{空腹血糖}(\text{mg/dL})/2]$ 公式计算,因其临床上容易获得,且可重复性强而备受研究者的关注。研究表明 TyG 指数对识别不同人群 IR 有较高的敏感性。Selvi 等人研究发现 T2DM 患者 TyG 与 HOMA-IR 呈正相关, TyG 可评估 T2DM 患者 IR 情况[8]。Carlos 等人进行了 TyG 与 HOMA-IR 之间的相关性研究,结果显示 TyG 的受试者操作特征曲线下面积为 0.74,敏感性为 75.7%,特异性为 67.4%, TyG 与 HOMA-IR 呈正相关[9]。TyG 目前已成为继 HOMA-IR 之后又一有效评估 IR 的简易指标,在各项研究中得到广泛使用,可作为一种新型葡萄糖钳夹实验的替代指标。TyG 指数操作方便、价格经济,可替代钳夹试验反映胰岛素抵抗水平。最新发现 TyG 指数与 CVD 发病关系密切,是评估冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)严重程度有价值的预测指标,尤其是对于 DM 前期患者[10][11],有望成为冠心病尤其是冠心病合并 DM 的新型筛查指标。

2.2. TG/HDL-C

作为诊断 IR 的理想指标,甘油三酯/高密度脂蛋白胆固醇(triglyceride/high density lipoprotein cholesterol ratio, TG/HDL-C)及其衍生指数比 HOMA-IR 可能更加简单有效。机体脂代谢与糖代谢密切相关,两者相互影响,尽管前期 T2DM 患者的总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-C)水平与健康人群相差不大,但另外两种脂蛋白水平则有所出入,甘油三酯(TG)高于正常人群,高密度脂蛋白(HDL-C)低于正常人群[12]。TG、HDL-C 两者均与 IR 有关, FIORENTINO 等人的试验研究发现,在 HDL-C 水平较低的受试者中,随着时间推移这些受试者的胰岛 β 细胞功能逐渐下降,而 HDL-C 正常水平或较高水平的受试者中则没有这种现象,这提示低水平 HDL-C 的人群罹患 T2DM 的风险增高[13]。而 TG/HDL-C 是两者的比值,是两种不同功能脂蛋白的比值,是基于血脂参数建立的代谢状态评价指标,较单独的 HDL-C 和 TG 可以更加全面地反映血脂代谢水平[14]。一项基于 1452 名多种族肥胖人群数据的临床研究评估了 TG/HDL-C 与 IR 的相关性,结果发现随着 TG/HDL-C 的升高,胰岛素敏感性逐渐降低,提示 TG/HDL-C 可以用于 IR 的

识别[15]。

2.3. METS-IR

胰岛素抵抗代谢评分(METS-IR)指数是由 Bello 等人开发的评估 IR 和筛查心脏代谢相关风险障碍的可靠指标,于 2018 年在欧洲内分泌学会首次被提出[16]。其计算公式为 $\ln [(2 \times \text{FPG (mg/dL)}) + \text{空腹 TG (mg/dL)}] \times \text{BMI (kg/m}^2) \div \ln [\text{HDL-C (mg/dL)}]$ 。METS-IR 是多指标组成的综合性 IR 评价指标,其与代谢综合征的病理生理学组分相关,已被评估为 IR 的替代指标,并被证明与 HOMA-IR 具有高度一致性,可用于预测 IR 及 T2DM 的发生风险[17]。在一项较大规模的墨西哥人群 RCT 试验中,结果显示 METS-IR、TG/HDL-C 及 TyG 三者均具有一定的预测 T2DM 的能力,但 METS-IR 相较于另外两者预测能力似乎更强[18]。METS-IR 与 CVD 的多种危险因素相关,如糖尿病、肥胖、高血压、高尿酸血症、非酒精性脂肪肝等[16] [19] [20]。METS-IR 问世时间较短,综合考虑指标多,它结合空腹血糖、血脂及肥胖,与 HOMA-IR 具有良好的相关性,能更好地评估胰岛素敏感性,旨在成为一种 DM 合并 CVD 的新型早期筛查及风险分层指标,发展与应用前景广泛。

3. 胰岛素抵抗与心血管疾病的相关性

3.1. 胰岛素抵抗与高血压的相关性

在临床工作中,经常遇到 T2DM 的患者同时合并有高血压,这两种疾病常合并出现于同一个体,可能是因为两者拥有共同的病理生理基础——IR。IR 在高血压的发展中起着至关重要的作用,其可导致高胰岛素血症,而已有研究证明在高血压患者中存在高胰岛素血症。IR 参与形成高血压的可能机制和其增加交感神经的兴奋性及肾小管对钠水的重吸收、降低钠钾 ATP 酶活性、降低钙离子 ATP 酶活性、增加钠氢泵的活性及刺激生长因子活性、导致内皮功能失调等因素相关。FAN 等人在血糖正常的受试者中,研究比较了 3 种新型 IR 评价指标(TyG、TG/HDL-C、METS-IR)与高血压前期的相关性,发现 TyG、TG/HDL-C 与高血压前期不相关,只有 METS-IR 与高血压前期相关[21]。BMI 是公认的高血压预测指标,而 METS-IR 的公式中包括 BMI,肥胖人群中的高血压患病率明显高于非肥胖人群,通过积极的控制体重可降低高血压的发生率[22]。在李婧等人报道的 2811 例受试者研究结果显示,不同性别、年龄层,高血压的高患病风险率的增加同时伴随着 METS-IR 的升高,且存在着性别交互作用,即 METS-IR 与高血压的相关性在女性患者中更强[23]。另一项新加坡的社区回顾性队列研究,以 3183 例无高血压的健康体检人群作为研究对象,在调整人口统计学和临床特征等可能的混杂因素影响后,发现高 TyG 指数四分位数与高血压发展之间存在显著的关联,TyG Q4 的风险是 TyG Q1 的 2 倍多[24]。期望这些新型 IR 评价指标能在早期识别高血压危险因素及风险分层,早发现、早防治,以及降低高血压的发病率和病死率,减少医疗负担方面发挥其重要作用。

3.2. 胰岛素抵抗与心力衰竭的相关性

心力衰竭(HF)简称心衰,以呼吸困难、活动力受限和体液潴留等为主要临床表现,常为各种心脏结构及功能障碍的终末期表现,是一种较为复杂的临床综合征。HF 患病率随年龄的增长而增加,我国 70 岁以上人群的心衰患病率超过 10%,由于其高死亡率和频繁住院率,医疗负担极为繁重。因此,早期识别高危人群以实施不同强度的个体化干预显得尤为重要。HF 病理机制极其复杂,IR 也参与其中:HF 患者普遍存在线粒体功能障碍,而 IR 和线粒体动力学失调存在联系,导致 ATP 合成减少,心肌细胞代谢受到抑制,使心脏重构[25];另一方面,HF 患者同时存在心肌胰岛素信号通路受损,该通路障碍使得心肌细胞对葡萄糖的摄取受到抑制,使血糖升高,进一步加重已存在的心肌损害[26]。IR 是代谢综合征的

组成部分,研究表明代谢综合征导致 HF 的发生风险增加 2 倍,并与不良心血管结局事件有关[27]。简立国等人进行的一项关于 METS-IR 与慢性心力衰竭(CHF)患者不良预后的相关性研究的结果显示, METS-IR 是预测 HF 患者全因死亡及再入院风险的潜在独立指标,与 CHF 患者不良心血管事件相关[28]。陈艳艳等人的研究结果显示,新型简化 IR 评价指标 METS-IR 及 TyG 与 T2DM 患者左心室亚临床收缩功能受损(GLS)密切相关,且 TyG 指数相比 METS-IR 预测 GLS 的能力更强,在预测 T2DM 患者左心室亚临床收缩功能受损风险具有良好的效能,对于早期识别 HF 患者大有裨益[29]。

3.3. 胰岛素抵抗与房颤的相关性

心房颤动(atrial fibrillation, AF)简称房颤,是临床上最常见的心律失常之一,以间断性或持续性的心房不规则颤动为特征,是一种严重的心房电活动紊乱,可致心功能平均下降 20%。在我国大于 60 岁人群中发生率为 1%,且随年龄增长而持续增加,大于 80 岁人群中可高达 7.5%。IR 作为代谢性疾病的早期血糖异常状态在房颤发病及发展中有重要作用,与新发房颤和缺血性卒中的风险增加独立相关,且 IR 累积的代谢负担与房颤发生风险呈正相关[30]。IR 增加房颤的发生风险可能与其参与心房重构和电生理失调有关,DM 患者的高血糖状态会损伤心脏传导系统中的细胞,影响钙离子通道的功能,使得心肌细胞更容易发生自律性节律异常;同时,DM 微血管病变导致肾脏损伤产生的微量白蛋白是动脉硬化的危险因素,增加左心房形成血栓的风险,激活 RASS 系统,导致心房肌纤维化,参与心房重构,从而促使房颤的发生和持续。相关流行病学研究表明,在一般人群中空腹胰岛素水平每升高 18 mg/dL,房颤发生风险增加 33%,说明 IR 与房颤风险之间存在显著的关联[31]。2022 年一项基于 HOMA-IR 评估亚洲非 DM 人群 IR 与新发房颤关系研究显示, HOMA-IR 水平(HOMA-IR 在 1.0~2.5 之间)与房颤发生的风险呈正相关[32]。IR 与房颤预后也同样存在关联,IR 可促进心房尤其是左心房电重构,IR 患者较无 IR 患者左房传导速度延迟,是肺静脉隔离术(PVI)后房颤复发的独立预测因子,严格控制 IR 可降低射频消融术后的房颤复发[33]。但改善 IR 是否能降低药物复律、电复律等非射频消融复率房颤的房颤复发率以及卒中等发生的风险,还需要更多的研究进一步证实。

3.4. 胰岛素抵抗与冠心病的相关性

冠状动脉粥样硬化性心脏病,简称冠心病,与 DM 同作为两种慢性代谢性疾病,具有许多相似的病理基础及生理机制,两者存在密切联系,甚至有人提出“共同土壤”理论,也就是说 IR 是联系 T2DM 和 CVD 的桥梁[34]。IR 参与冠心病形成的机制可能为:IR 患者易发生血管内皮细胞功能障碍,从而激活内源性凝血系统,血浆中纤溶酶原激活抑制剂-1(PAL-1)的水平增加,导致脂质沉积和血栓形成,最终造成动脉狭窄。Skals 等[35]的一项关于 IR 与 T2DM 患者冠状动脉硬化关系的研究结果显示 IR 遗传风险评分越高,发生冠状动脉疾病的风险越高,提示 IR 与冠心病密切相关。一项 Meta 分析比较了空腹血糖、空腹胰岛素或 IR 指数与 CVD 事件相关联的程度比较,结果显示,IR 指数增加一个标准差的冠心病发病风险相比于空腹血糖或空腹胰岛素浓度增加一个标准差的冠心病发病风险更高,这就意味着将 IR 指数作为冠心病风险预测参数更为有效[36]。METS-IR 指数是近年来最新提出的 IR 相关指标,其被证实不仅与 DM 的诊断相关,亦与冠心病存在相关性[37]。IR 可能不仅同冠心病的发生、发展密切相关,还与冠心病冠脉病变程度及斑块易损性所致的不良心血管事件有关。

3.4.1. 胰岛素抵抗与冠心病冠脉病变程度的相关性研究

冠心病作为一种以血管狭窄为特征的疾病,血管狭窄的程度在一定程度上决定了冠心病的严重程度,IR 作为 T2DM 及 CVD 的共同病理生理学机制,已被大量研究证明同冠心病存在紧密联系,现亦被文献研究证明同冠心病的冠脉狭窄程度存在相关性。我国一项多中心回顾性研究纳入了 713 例冠心病患者,

研究结果发现 IR 升高可识别冠脉多支血管病变的风险, 且与冠脉严重程度存在相关性[38]。国内的王华等学者应用 HOMA-IR 技术在受试者血糖水平正常的冠心病患者中评估 IR, 发现 IR 是冠心病冠脉病变程度的独立危险因素[39]。尽管 IR 已被证明是冠脉病变严重程度的独立危险因素, 但近期涌现出的一些新型 IR 评价指标是否与其相关还有待更多的试验去进一步验证。

3.4.2. 胰岛素抵抗与冠心病斑块易损性的相关性研究

动脉粥样硬化斑块根据其易损性主要分为稳定性斑块与不稳定性斑块, 不稳定性斑块主要包括胆固醇和微血管成分, 而钙化、低胆固醇及纤维成分则属于稳定斑块的主要成分。不稳定性斑块破裂和糜烂是引起冠脉血管不良事件的主要病理基础, 而 IR 在其发病过程中起着重要作用。IR 常常影响全身脂质代谢, 进而导致血脂异常(血浆 TG 水平升高、HDL-C 水平降低、LDL-C 水平升高), 同时异常胰岛素信号引起的内皮功能障碍, 参与动脉粥样硬化斑块的形成, 尤其是不稳定性斑块。朱蔚等[40]关于颈动脉粥样硬化斑块的研究发现, 稳定型颈动脉斑块患者组的糖调节受损的发生率要显著低于不稳定性斑块患者组, 提示 IR 能够引起粥样硬化斑块的不稳定。METS-IR 及 TyG 指数等 IR 新型评价指标罕有用于评估冠心病冠脉斑块的易损性, 通过借助 IUVS 技术, 以验证这些新型 IR 评价指标是否同斑块易损性存在相关性目前来说还需进一步研究。

4. 总结与展望

T2DM 与 CVD 之间有着密切联系, IR 是 T2DM 的重要环节之一, 也被认为是联系 DM 与 CVD 的桥梁。T2DM 与 CVD 之间的具体作用机制还需更多的研究验证, IR 可能在预测及预防 T2DM 患者的血管并发症方面有着重要意义。目前这些涌现出来的新型 IR 评价指标, 有些识别 IR 的能力已经得到了较为广泛认可, 使用这些经过简化的指标能够在控制成本及简约步骤的情况下早期识别具有 CVD 风险的 T2DM 人群。对 T2DM 患者而言, 合理控制血糖正常范围只是其最基本的要求, 而早期进行 CVD 风险分层有助于选择合适的治疗方案, 改善 DM 患者的预后。在临床上, 钠-葡萄糖协同运蛋白 2 抑制剂(SGLT-2)作为一种新型口服降糖药物在问世不久后就被广泛用于治疗 T2DM 合并 CVD 的患者, 其兼具心血管获益及肾脏保护作用, 使得心衰治疗“金三角”扩展至“新四联”。这些新型指标在识别 IR 的能力方面表现突出, 为早期识别 DM 患者的 CVD 风险及风险分层、制定治疗方案提供了便利。

近年来, 随着对 IR 研究的不断深入, 新型评价指标的不断涌现, 为更准确地评估 IR 提供了可能。同时, 进一步研究 IR 与 CVD 的关系, 有助于揭示 CVD 的发病机制, 为预防和治疗 CVD 提供新的思路和方法。针对一些指标也已经取得了诸多可靠的研究成果, 但在某些方面可能还需要进一步更深层次的挖掘。METS-IR 及 TyG 指数等 IR 新型评价指标, 尤其是 METS-IR, 问世时间较为短暂, 原本只是作为 IR 评价指标所被提及, 但是慢慢地发现其与越来越多的代谢综合征相关, 也是筛查心脏代谢相关风险障碍的可靠指标。尽管如此, METS-IR 在与冠心病相关性方面的研究还相对较少, 尤其是与冠脉病变程度的联系及冠脉斑块易损性的相关性还有待进一步的研究去证实, 需要更多的大规模、多中心的研究提供依据。未来, 需要开展更多的临床研究, 验证新型评价指标的有效性和可靠性, 并探索针对 IR 的有效治疗措施, 以降低 CVD 的发生风险, 为 DM 合并 CVD 的患者带来更多的福音。

参考文献

- [1] Lee, S., Park, S. and Choi, C.S. (2022) Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes & Metabolism Journal*, **46**, 15-37. <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0280>
- [2] Lewis, G.F., Carpentier, A.C., Pereira, S., Hahn, M. and Giacca, A. (2021) Direct and Indirect Control of Hepatic Glucose Production by Insulin. *Cell Metabolism*, **33**, 709-720. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.03.007>

- [3] Nakamura, K., Miyoshi, T., Yoshida, M., Akagi, S., Saito, Y., Ejiri, K., *et al.* (2022) Pathophysiology and Treatment of Diabetic Cardiomyopathy and Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 3587. <https://doi.org/10.3390/ijms23073587>
- [4] Adeva-Andany, M.M., Ameneiros-Rodríguez, E., Fernández-Fernández, C., Domínguez-Montero, A. and Funcasta-Calderón, R. (2019) Insulin Resistance Is Associated with Subclinical Vascular Disease in Humans. *World Journal of Diabetes*, **10**, 63-77. <https://doi.org/10.4239/wjd.v10.i2.63>
- [5] Park, S.Y., Gautier, J. and Chon, S. (2021) Assessment of Insulin Secretion and Insulin Resistance in Human. *Diabetes & Metabolism Journal*, **45**, 641-654. <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0220>
- [6] Ntyintyane, L., Panz, V., Raal, F. and Gill, G. (2010) Comparison between Surrogate Indices of Insulin Sensitivity and Resistance, and the Hyperinsulinaemic Euglycaemic Glucose Clamp in Urban South African Blacks with and without Coronary Artery Disease. *Diabetes and Vascular Disease Research*, **7**, 151-157. <https://doi.org/10.1177/1479164109360271>
- [7] 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>
- [8] Selvi, N.M.K., Nandhini, S., Sakthivadivel, V., Lokesh, S., Srinivasan, A.R. and Sumathi, S. (2021) Association of Triglyceride-glucose Index (TyG Index) with HbA_{1c} and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus. *Maedica—A Journal of Clinical Medicine*, **16**, 375-384. <https://doi.org/10.26574/maedica.2021.16.3.375>
- [9] Locateli, J.C., Lopes, W.A., Simões, C.F., de Oliveira, G.H., Oltramari, K., Bim, R.H., *et al.* (2019) Triglyceride/Glucose Index Is a Reliable Alternative Marker for Insulin Resistance in South American Overweight and Obese Children and Adolescents. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, **32**, 1163-1170. <https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0037>
- [10] Wang, Y., Yang, W. and Jiang, X. (2021) Association between Triglyceride-Glucose Index and Hypertension: A Meta-Analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **8**, Article 644035. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.644035>
- [11] Toro-Huamanchumo, C.J., Urrunaga-Pastor, D., Guarnizo-Poma, M., Lazaro-Alcantara, H., Paico-Palacios, S., Pantoja-Torres, B., *et al.* (2019) Triglycerides and Glucose Index as an Insulin Resistance Marker in a Sample of Healthy Adults. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, **13**, 272-277. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.09.010>
- [12] 刘少博, 从祥丰, 徐婷玲, 周脉耕, 王文娟, 马吉祥, 陈波, 李剑虹. 中国 8 省市成人血脂与糖尿病前期及糖尿病发病关系的前瞻性队列研究[J]. 中国健康教育, 2020, 36(5): 392-396.
- [13] Fiorentino, T.V., Succurro, E., Marini, M.A., Pedace, E., Andreozzi, F., Perticone, M., *et al.* (2020) HDL Cholesterol Is an Independent Predictor of β -Cell Function Decline and Incident Type 2 Diabetes: A Longitudinal Study. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **36**, e3289. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3289>
- [14] Zhou, Y., Yang, G., Qu, C., Chen, J., Qian, Y., Yuan, L., *et al.* (2022) Predictive Performance of Lipid Parameters in Identifying Undiagnosed Diabetes and Prediabetes: A Cross-Sectional Study in Eastern China. *BMC Endocrine Disorders*, **22**, Article No. 76. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-00984-x>
- [15] Giannini, C., Santoro, N., Caprio, S., Kim, G., Lartaud, D., Shaw, M., *et al.* (2011) The Triglyceride-to-HDL Cholesterol Ratio. *Diabetes Care*, **34**, 1869-1874. <https://doi.org/10.2337/dc10-2234>
- [16] Bello-Chavolla, O.Y., Almeda-Valdes, P., Gomez-Velasco, D., Viveros-Ruiz, T., Cruz-Bautista, I., Romo-Romo, A., *et al.* (2018) METS-IR, a Novel Score to Evaluate Insulin Sensitivity, Is Predictive of Visceral Adiposity and Incident Type 2 Diabetes. *European Journal of Endocrinology*, **178**, 533-544. <https://doi.org/10.1530/eje-17-0883>
- [17] Wang, W., Hu, M., Liu, H., Zhang, X., Li, H., Zhou, F., *et al.* (2021) Global Burden of Disease Study 2019 Suggests That Metabolic Risk Factors Are the Leading Drivers of the Burden of Ischemic Heart Disease. *Cell Metabolism*, **33**, 1943-1956.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.08.005>
- [18] Liu, X.Z., Fan, J. and Pan, S.J. (2019) METS-IR, a Novel Simple Insulin Resistance Indexes, Is Associated with Hypertension in Normal-Weight Chinese Adults. *The Journal of Clinical Hypertension*, **21**, 1075-1081. <https://doi.org/10.1111/jch.13591>
- [19] Cai, X., Gao, J., Hu, J., Wen, W., Zhu, Q., Wang, M., *et al.* (2022) Dose-Response Associations of Metabolic Score for Insulin Resistance Index with Nonalcoholic Fatty Liver Disease among a Nonobese Chinese Population: Retrospective Evidence from a Population-Based Cohort Study. *Disease Markers*, **2022**, 1-10. <https://doi.org/10.1155/2022/4930355>
- [20] Han, K., Gu, J., Wang, Z., Liu, J., Zou, S., Yang, C., *et al.* (2022) Association between METS-IR and Prehypertension or Hypertension among Normoglycemia Subjects in Japan: A Retrospective Study. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 851338. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.851338>
- [21] Fan, J., Gao, S.T., Wang, L.J., Qian, Z.L., Zhou, Z.Q. and Liu, X.Z. (2019) Association of Three Simple Insulin Resistance Indexes with Prehypertension in Normoglycemic Subjects. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, **17**, 374-379. <https://doi.org/10.1089/met.2019.0029>

- [22] Nurdiantami, Y., Watanabe, K., Tanaka, E., Pradono, J. and Anme, T. (2018) Association of General and Central Obesity with Hypertension. *Clinical Nutrition*, **37**, 1259-1263. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.05.012>
- [23] 李婧, 李小凤, 余湘尤, 刘玲娇. 胰岛素抵抗代谢评分与高血压的相关性研究[J]. 重庆医学, 2023, 52(15): 2310-2314.
- [24] Khoo, J., Low, S., Irwan, B., Tang, J., Sum, C.F., Subramaniam, T., *et al.* (2023) The Role of Triglyceride-Glucose Index in the Prediction of the Development of Hypertension: Findings from a Community Cohort in Singapore. *Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies*, **38**, 62-67. <https://doi.org/10.15605/jafes.038.01.09>
- [25] Saotome, M., Ikoma, T., Hasan, P. and Maekawa, Y. (2019) Cardiac Insulin Resistance in Heart Failure: The Role of Mitochondrial Dynamics. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 3552. <https://doi.org/10.3390/ijms20143552>
- [26] Velez, M., Kohli, S. and Sabbah, H.N. (2013) Animal Models of Insulin Resistance and Heart Failure. *Heart Failure Reviews*, **19**, 1-13. <https://doi.org/10.1007/s10741-013-9387-6>
- [27] Gudenkauf, B., Shaya, G., Mukherjee, M., Michos, E.D., Madrazo, J., Mathews, L., *et al.* (2024) Insulin Resistance Is Associated with Subclinical Myocardial Dysfunction and Reduced Functional Capacity in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Journal of Cardiology*, **83**, 100-104. <https://doi.org/10.1016/j.jicc.2023.06.008>
- [28] 阴秋果, 秦欣童, 张议丹, 姜鹏, 郭平, 贾兴泰, 简立国. 胰岛素抵抗代谢评分与慢性心力衰竭患者不良预后的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2024, 27(18): 2179-2185.
- [29] 陈艳艳, 付建芳, 张颖, 等. 新型简化胰岛素抵抗评价指标对 T2DM 患者左心室亚临床收缩功能受损的预测价值[J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(2): 137-143.
- [30] Ahn, H., Han, K., Choi, E., Jung, J., Kwon, S., Lee, S., *et al.* (2021) Cumulative Burden of Metabolic Syndrome and Its Components on the Risk of Atrial Fibrillation: A Nationwide Population-Based Study. *Cardiovascular Diabetology*, **20**, Article No. 20. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01215-8>
- [31] Latini, R., Staszewsky, L., Sun, J., Bethel, M.A., Disertori, M., Haffner, S.M., *et al.* (2013) Incidence of Atrial Fibrillation in a Population with Impaired Glucose Tolerance: The Contribution of Glucose Metabolism and Other Risk Factors. a Post Hoc Analysis of the Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research Trial. *American Heart Journal*, **166**, 935-940.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.08.012>
- [32] Lee, Y., Cha, S.J., Park, J., Shin, J., Lim, Y., Park, H., *et al.* (2020) Association between Insulin Resistance and Risk of Atrial Fibrillation in Non-Diabetics. *European Journal of Preventive Cardiology*, **27**, 1934-1941. <https://doi.org/10.1177/2047487320908706>
- [33] Hijioka, N., Kamioka, M., Matsumoto, Y., Nodera, M., Yamada, S., Kaneshiro, T., *et al.* (2019) Clinical Impact of Insulin Resistance on Pulmonary Vein Isolation Outcome in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, **30**, 479-486. <https://doi.org/10.1111/jce.13827>
- [34] Song, J., Xia, X., Lu, Y., Wan, J., Chen, H. and Yin, J. (2022) Relationship among Insulin Therapy, Insulin Resistance, and Severe Coronary Artery Disease in Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Interventional Cardiology*, **2022**, 1-6. <https://doi.org/10.1155/2022/2450024>
- [35] Skals, R., Krogager, M.L., Appel, E.V.R., Schnurr, T.M., Have, C.T., Gislason, G., *et al.* (2021) Insulin Resistance Genetic Risk Score and Burden of Coronary Artery Disease in Patients Referred for Coronary Angiography. *PLOS ONE*, **16**, e0252855. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252855>
- [36] Gast, K.B., Tjeerdema, N., Stijnen, T., Smit, J.W.A. and Dekkers, O.M. (2012) Insulin Resistance and Risk of Incident Cardiovascular Events in Adults without Diabetes: Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **7**, e52036. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052036>
- [37] Wu, Z., Cui, H., Li, W., Zhang, Y., Liu, L., Liu, Z., *et al.* (2022) Comparison of Three Non-Insulin-Based Insulin Resistance Indexes in Predicting the Presence and Severity of Coronary Artery Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article 918359. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.918359>
- [38] Su, J., Li, Z., Huang, M., Wang, Y., Yang, T., Ma, M., *et al.* (2022) Triglyceride Glucose Index for the Detection of the Severity of Coronary Artery Disease in Different Glucose Metabolic States in Patients with Coronary Heart Disease: A RCSCD-TCM Study in China. *Cardiovascular Diabetology*, **21**, Article No. 96. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01523-7>
- [39] 王华, 陆玮新, 刘凤静, 冯波. 糖耐量正常的冠心病患者胰岛素抵抗与冠脉病变程度的关系[J]. 同济大学学报(医学版), 2011, 32(6): 44-47.
- [40] 朱蔚, 丁美萍, 王浩初, 彭晓慧. 糖调节受损与脑梗死患者颈动脉粥样硬化不稳定斑块的相关性研究[J]. 中国老年学杂志, 2008(20): 2015-2017.