

Возможности оценки инсулинорезистентности по мере кластеризации метаболического синдрома у женщин в постменопаузе

Л.А. РУЯТКИНА¹, Д.С. РУЯТКИН¹, И.С. ИСХАКОВА², Л.В. ЩЕРБАКОВА³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница №1»: 630047, Россия, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 6, к. 4

³ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»: 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1

Информация об авторах:

Руюткина Людмила Александровна – д.м.н., профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(913) 908-23-57; e-mail: larut@list.ru

Руюткин Дмитрий Сергеевич – к.м.н., доцент, Федеральное государственное

бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Исхакова Ирина Сергеевна – к.м.н., врач-эндокринолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница №1»

Щербакова Лилия Валерьевна – старший научный сотрудник Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

РЕЗЮМЕ

Формирование кластера МС, стартующего от инсулинорезистентности (ИР), висцерального ожирения, дислипидемии, артериальной гипертензии и нарушений углеводного обмена (НУО), на фоне эстрогенного дефицита определяет постменопаузу в качестве фактора риска сахарного диабета 2-го типа (СД2) и повышения сердечно-сосудистого риска. Для суррогатной оценки ИР предложен индекс ТyG (логарифмическое соотношение уровней триглицеридов и глюкозы плазмы натощак), отражая комплексный подход к метаболическим нарушениям.

Цель: оценить взаимосвязи индекса ТyG с HOMA2-IR и его информативность в прогнозировании риска СД2 у женщин в постменопаузе.

Материалы и методы: определены индексы ТyG и HOMA2-IR (по С-пептиду) у 94 постменопаузальных женщин 58,02 ± 5,88 лет, оцененных по критериям NCEP ATP III и разделенных на группы: 1-я – СД2, 2-я – предиабет, 3-я – без НУО (HbA1c 7,3 ± 1,0; 6,2 ± 0,2 и 5,5 ± 0,4% соответственно). С помощью SPSS (версия 17) оценивали ME (25–75%); межгрупповые различия по критерию Mann – Whitney; проводили корреляционный и ROC-анализы.

Результаты: ТyG коррелирует с HOMA2-IR в группе 2 (R = 0,61; p = 0,013) и 3 (R = 0,60; p = 0,001). В процессе ROC-анализа выявлена cut-off для ТyG, отражающая шанс наличия СД2 в группах 2 и 3: 7,5 (чувствительность 0,938 и специфичность 0,813) и 8,0 (чувствительность 0,894 и специфичность 0,810) соответственно.

Заключение: индекс ТyG позволяет прогнозировать развитие дислипидемии у женщин в постменопаузе с признаками МС через феномен липоглютоксичности.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, постменопауза, метаболический синдром, индекс ТyG, HOMA2-IR, липоглютоксичность, сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистый риск

Для цитирования: Руюткина Л.А., Руюткин Д.С., Исхакова И.С., Щербакова Л.В. Возможности оценки инсулинорезистентности по мере кластеризации метаболического синдрома у женщин в постменопаузе. *Медицинский совет*. 2019; 4: 88-93. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-88-93>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities to assess insulin resistance as the metabolic syndrome is clustered

IN WOMEN IN POSTMENOPAUSE

Lyudmila A. RUYATKINA¹, Dmitry S. RUYATKIN¹, Irina S. ISKHAKOVA², Liliya V. SCHERBAKOVA³

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Novosibirsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 630091, Russia, Novosibirsk, Krasny Prospekt, d. 52

² State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk Region «City Clinical Hospital No. 1»: 630047, Russia, Novosibirsk, Zalessky St., 6, bldg. 4

³ Research Institute of Therapy and Preventive Medicine - branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution «Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences»: 630089, Russia, Novosibirsk, Boris Bogatkov Street, 175/1

Author credentials:

Ruyatkina Lyudmila Aleksandrovna – Dr. of Sci. (Med), Professor, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Novosibirsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7(913) 908-23-57; e-mail: larut@list.ru

Ruyatkin Dmitry Sergeevich – Cand. of Sci. (Med), Associate Professor, Federal State

Budgetary Educational Institution of Higher Education «Novosibirsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Iskhakova Irina Sergeevna – Cand. of Sci. (Med), Endocrinologist of the State Budgetary Institution of Healthcare of the Novosibirsk Region «City Clinical Hospital No.1»

Shcherbakova Liliya Valeryevna – Senior Researcher of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, a branch of the Federal State Budget Scientific Institution «Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences»

ABSTRACT

The formation of the MS cluster starting from insulin resistance (IR), visceral obesity, dyslipidemia, arterial hypertension and carbohydrate metabolism disorders (CMD) against the background of estrogenic deficiency defines postmenopause as a risk factor for type 2 diabetes mellitus (DM2) and increased cardiovascular risk. The TyG index (logarithmic ratio of triglyceride and fasting plasma glucose levels) is proposed for surrogate evaluation of IR, reflecting an integrated approach to metabolic disorders.

Aim: To assess the relationship between the TyG Index and HOMA2-IR and its informativeness in predicting the risk of DM2 in women in postmenopause.

Materials and methods: TyG and HOMA2-IR indices (C-peptide) were determined in 94 postmenopausal women 58.02 ± 5.88 years of age, evaluated according to NCEP ATP III criteria and divided into groups: 1st – DM2, 2nd – prediabetes, 3rd – without CMD (HbA1c 7.3 ± 1.0 ; 6.2 ± 0.2 and $5.5 \pm 0.4\%$, respectively). By means of SPSS (version 17) we evaluated ME (25-75%); intergroup differences by Mann-Whitney criteria; we performed correlation and ROC-analysis.

Results: TyG correlates with HOMA2IR in group 2 ($R = 0.61$; $p = 0.013$) and 3 ($R = 0.60$; $p = 0.001$). In the process of ROC-analysis cut-off for TyG was revealed, reflecting the chance of presence of DM2 in groups 2 and 3: 7.5 (sensitivity 0.938 and specificity 0.813) and 8.0 (sensitivity 0.894 and specificity 0.810), respectively.

Conclusion: TyG index allows predicting the development of dysglycemia in women in postmenopause with the signs of MS through the phenomenon of lipoglucotoxicity.

Keywords: insulin resistance, postmenopause, metabolic syndrome, TyG index, HOMA2-IR, lipoglucotoxicity, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular risk

For citing: Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S., Iskhakova I.S., Scherbakova L.V. Possibilities to assess insulin resistance as the metabolic syndrome is clustered in women in postmenopause. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 4: 88-93. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-88-93>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Высокий риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин с естественной менопаузой и нарушениями углеводного обмена (НУО) обуславливает активное изучение этой проблемы в настоящее время [1, 2]. Формирование висцерального ожирения, дислипидемии (ДЛП), инсулинорезистентности (ИР), артериальной гипертензии (АГ) и НУО на фоне эстрогенного дефицита определяет период постменопаузы в качестве фактора риска сахарного диабета 2-го типа (СД2) [3, 4]. При этом более раннее наступление менопаузы в ее естественные сроки является независимым маркером СД2 [5]. Одновременно кластер метаболических и гемодинамических расстройств в постменопаузе, по сути метаболический синдром (МС), служит основой значимого повышения сердечно-сосудистой заболеваемости [6–8]. По данным популяционных исследований, МС у женщин в постменопаузе встречается вдвое чаще, достигая в ряде стран 46% [9, 10].

Менопаузу рассматривают как независимый от возраста предиктор МС, тесно связанный с ИР [11]. Безусловно, она служит первым звеном патогенеза НУО с их прогрессированием в СД2. При этом гипергликемия является отдаленным следствием ИР [12], при которой

реализуется повреждающее действие ряда молекулярных метаболических нарушений, включая оксидативный и карбонильный стресс клеток-мишеней. Эндотелий сосудов не является классически инсулинзависимым, но служит первичной мишенью инсулина. Дисфункция эндотелия сосудов сопряжена с СД2 и его сердечно-сосудистыми осложнениями [13]. Таким образом, ранняя диагностика ИР имеет большое практическое значение и в плане раннего прогноза НУО, и кардиологического риска. СД2, завершая формирования МС, трансформирует категорию сердечно-сосудистого риска в очень высокую.

В качестве суррогатного показателя ИР широко использовался индекс HOMA-IR. Разработана математическая модель HOMA2-IR, преимуществом которой перед предшественником, отражающим только печеночную ИР, является оценка ее периферийного компонента [14]. Учитывая отсутствие стандартизации уровней инсулина вследствие выраженной вариабельности их нормальных значений, а также диагностическую и прогностическую роль ДЛП в кластере МС, для суррогатной характеристики ИР предложен индекс TyG (логарифмическое соотношение уровней триглицеридов, ТГ и глюкозы плазмы натощак, ГПН) [15–17].

Цель и задачи исследования: оценить взаимосвязи индекса TyG с $HOMA2-IR$, рассчитанного по уровням C -пептида, а также его информативность в прогнозировании риска $СД2$ в когорте женщин в постменопаузе.

Материалы и методы: исследование одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава РФ, протокол №19 от 18 декабря 2009 г.

Критерии включения: подписание информированного согласия; женщины без $СД2$ (контрольная группа), женщины с $СД2$ без потребности в инсулинотерапии (основная группа), естественная менопауза в сроки, определенные Международной ассоциацией по менопаузе (IMS). Критерии исключения: $СД2$ с потребностью в инсулине, гликированный гемоглобин $HbA1c > 9\%$, ранее диагностированные ИБС, ХСН III-IV ФК; другие эндокринные заболевания; сопутствующие заболевания в стадии обострения; $СКФ < 45$ (по $CKD-EPI$) мл/мин/1,73 кв².

В исследование включено 94 женщины, средний возраст 58,0 (53,0; 63,0) лет с естественной менопаузой с продолжительностью постменопаузального периода 7,00 (2,00; 7,00) лет. Терапия пациенток с $СД2$ проводилась препаратами метформина, сульфонилмочевины, глиптинами и их комбинациями. Вся сопутствующая патология на момент проведения обследования была вне обострения. Никакую фоновую терапию, кроме гипотензивной при наличии АГ, обследуемые женщины не принимали.

Определяли индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ). Показатели ГПН капиллярной крови оценивались глюкозооксидазным методом, уровни $HbA1c$ – на приборе Siemens DCA Vantage; параметры липидного спектра (ЛПНП, ЛПВП, ТГ) – на анализаторе Beckman Coulter AU-480 наборами реактивов фирмы; уровни C -пептида – на анализаторе IMMULITE 2000. Индекс $HOMA2-IR$ на основе уровней C -пептида определяли с помощью $HOMA2-calculator$ [14].

Индекс триглицериды/глюкоза (индекс TyG) рассчитывался по формуле:

$$\ln [ТГ \text{ натощак (мг/дл)} \times ГПН \text{ (мг/дл)} / 2],$$

где \ln – логарифм.

По результатам оценки $HbA1c$ проведена реклассификация женщин с нормогликемией, в соответствии с критериями ВОЗ (2011) была выделена группа с предиабетом. Также был проведен индивидуальный анализ по критериям МС, предложенным NCEP ATP III [18]. В результате в рамках сравнительного исследования в трех параллельных группах пациентки с $СД2$ составили группу 1 ($n = 52$, из них 48 имели три признака МС, 4 – только два), в группу 2 вошли 16 женщин с предиабетом (8 с МС, остальные имели 1–2 признака МС), в группу 3 включили 26 женщин без НУО (из них 8 имели 1–3 признака МС).

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программ SPSS (версия 17). Определяли базовые статистики: медиану (Me), интерквартильный диапазон (25; 75%). Оценка значимости межгрупповых различий величин проводилась с помощью U -критерия Mann – Whitney (MW). Для выявления зависимостей и прогности-

ческих факторов использовали корреляционный (ранговая корреляция Спирмена) и ROC-анализ. Проведена стандартизация групп по возрасту. В процедурах статистического анализа критический уровень значимости для отклонения нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При клиническом анализе по длительности АГ различий между группами не выявлено, в отличие от постменопаузального периода (табл. 1). Длительность $СД$, составившая 4,0 (2,0; 7,0) лет, коррелировали с продолжительностью постменопаузы и АГ ($r = 0,44$, $p = 0,001$ и $r = 0,30$, $p = 0,046$ соответственно), отражая возрастание полиморбидности по мере длительности постменопаузального периода. Его ассоциация с $HbA1c$ ($r = 0,42$, $p = 0,007$) подтверждает, что постменопауза в ее естественные сроки служит фактором риска $СД$. Полученные нами данные совпадают с результатами популяционного перекрестного исследования женщин, на основании которых Ren Y. с соавт. (2019) заключили, что постменопауза может быть стабильным и значительным фактором риска $СД2$ [19]. При этом различия антропометрических параметров, ИМТ и ОТ отражают кластеризацию параметров МС по мере усугубления НУО.

У пациенток с $СД2$ выявлена метаболическая липидная триада (табл. 2). В группе предиабета ТГ коррелировали с ИМТ ($r = 0,50$, $p = 0,047$), а в группе без НУО – с массой тела ($r = 0,45$, $p = 0,023$). Отрицательная корреляция $HbA1c$ и ЛПВП ($r = -0,48$, $p = 0,013$) подтверждает обсуждаемые тесные связи липидного и углеводного

● **Таблица 1.** Сравнение клинических показателей у постменопаузальных женщин с различным состоянием углеводного обмена, Me (25; 75%)

● **Table 1.** Comparison of clinical parameters in postmenopausal women with different carbohydrate metabolic conditions, Me (25; 75%)

Показатель	Группа 1 n = 52	Группа 2 n = 16	Группа 3 n = 26	* – p_{1-3} ** – p_{1-2} *** – p_{2-3}
Возраст, лет	59,5 (54,0; 63,0)	63,5 (54,3; 64,8)	54,0 (51,5; 59,0)	0,005* >0,05** >0,001***
ИМТ, кг/м ²	32,3 (29,1; 37,9)	32,0 (23,7; 37,9)	25,3 (22,9; 28,5)	0,001* >0,05** >0,017***
ОТ, см	100,0 (92,3; 115,8)	92,0 (75,3; 111,0)	82,0 (77,5; 88,5)	<0,001* >0,05** >0,05***
Длительность постменопаузы, лет	8,0 (3,0; 13,0)	13,5 (2,8; 19,0)	3,0 (1,0; 6,5)	0,006* >0,05** >0,004***
Длительность АГ, лет	10,0 (3,0; 20,3)	9,0 (5,0; 13,5)	5,0 (3,5; 8,8)	$p > 0,05$

Примечание. p – достоверность различий между группами.

обмена в постменопаузе. Высокодостоверные различия уровней HbA1c между группами 2 и 3 при отсутствии таковых у показателей ГПН подчеркивают необходимость использования интегральной оценки углеводного обмена у женщин в постменопаузе.

Параметры С-пептида группы были сравнимы. По индексу TyG группа 1 различалась с группами 2 и 3 (табл. 2), а по HOMA2-IR отличия выявлены только между группами 1 и 3. Складывается впечатление, что TyG более тонко улавливает различие между степенью НУО у женщин в постменопаузе. Наличие достаточно сильных корреляций TyG с HOMA2-IR в группе 2 ($r = 0,61$, $p = 0,013$), группе 3 ($r = 0,60$, $p = 0,001$), сохраняющихся в объединенной матрице трех групп ($r = 0,345$, $p < 0,0001$), отражает информативность индекса TyG как показателя ИР. Нарастание же степени дисгликемии в группе 1 при сравнимых уровнях С-пептида, а также различия указанного характера между группами по HOMA2-IR и TyG четко отражают, на наш взгляд, ограничения традиционного параметра ИР в ее характеристике при СД2. В данной ситуации HOMA2-IR скорее показывает неспособность β -клеток справляться с периферической ИР. При этом индекс TyG свидетельствует об усилении ИР, отражая ее сочетанный характер вследствие сформировавшегося кластера МС: гипергликемии, ДЛП, абдоминального ожирения в комбинации с АГ.

Проспективные клинические исследования позволяют уточнить диагностическую и прогностическую информативность индекса TyG. Так, по итогам Vascular-Metabolic CUN cohort показано, что индекс TyG является лучшим предиктором потенциального развития СД2 у пациентов с нормогликемией, чем ГПН или ТГ [20]. J.W. Lee с соавт. (2018) на основании данных KOGES считают, что индекс TyG следует рассматривать как инструмент скрининга для выявления людей с высоким риском развития СД2 [21].

Полученные результаты определили необходимость расчета с этой целью отрезных точек [22–24]. В процессе ROC-анализа нами выявлена точка отсечения (cut-off) для индекса инсулинорезистентности TyG (рис. 1, 2), отражающая шанс наличия СД2 в группах 2 и 3; она составляет 7,5 (чувствительность 0,938 и специфичность 0,813) и 8,0 (чувствительность 0,894 и специфичность 0,810) соответственно. Следовательно, показатели индекса TyG и выявленные точки отсечения позволяют предсказывать развитие НУО у женщин в постменопаузе с признаками МС через феномен липоглюкотоксичности.

Отметим, что наши данные близки к полученным Shin K.-A. (2017), однако сопоставимы и с остальными при условии использования формулы расчета TyG, значения по которой отличаются в 2 раза [22–24]. Этот факт отражает большую стандартизацию оценки ТГ и ГПН в сравнении с инсулинемией, соответственно, и большую пригодность для реальной клинической практики [15–17].

Полученные данные акцентируют внимание на концепции глюколипотоксичности как «перекрестке» метаболических нарушений. Эта концепция стартует от представления о генерализованном характере феномена липотоксичности, необходимым условием для которой является гипергликемия в условиях ИР: глюкоза перестает

● **Таблица 2.** Метаболические параметры у постменопаузальных женщин с различным состоянием углеводного обмена, Me (25; 75%)

● **Table 2.** Metabolic parameters in postmenopausal women with different carbohydrate metabolic conditions, Me (25; 75%)

Показатель	Группа 1 n = 52	Группа 2 n = 16	Группа 3 n = 26	* - P ₁₋₃ ** - P ₁₋₂ *** - P ₂₋₃
ЛПВП, ммоль/л	1,09 (0,938; 1,29)	1,56 (1,11; 1,76)	1,57 (1,48; 1,73)	<0,001* 0,009** >0,05***
ЛПНП, ммоль/л	3,63 (2,38; 4,17)	4,36 (3,20; 5,19)	4,23 (3,40; 4,91)	0,018* 0,033** >0,05***
ТГ, ммоль/л	2,06 (1,56; 2,84)	1,24 (1,18; 1,45)	1,28 (1,08; 1,58)	0,001* <0,001** >0,05***
ГПН, ммоль/л	6,40 (5,70; 7,45)	5,45 (4,78; 5,75)	5,1 (4,83; 5,40)	<0,001* <0,001** >0,05***
HbA1c, %	7,20 (6,60; 7,98)	6,15 (6,03; 6,30)	5,45 (5,20; 5,80)	<0,001* <0,001** <0,001***
С-пептид, нг/мл	2,55 (1,34; 3,68)	2,22 (1,51; 3,02)	1,81 (1,19; 2,72)	$p > 0,05$
HOMA2-IR	1,95 (1,08; 2,83)	1,75 (1,10; 2,35)	1,35 (0,875; 1,96)	0,025* >0,05** >0,05***
TyG-индекс	8,42 (8,18; 8,76)	7,75 (7,59; 7,97)	7,69 (7,51; 7,95)	0,0003* 0,0001**

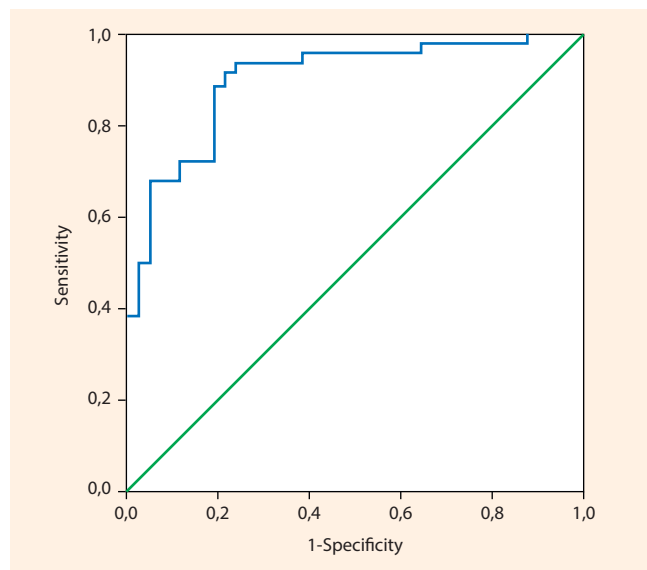
Примечание. p – достоверность различий между группами.

быть источником энергии, что сопровождается активацией липолиза и повышением уровней свободных жирных кислот (СЖК) с потенциалом токсичности и метаболических нарушений в органах-мишенях: печени, сердце, сосудах, поджелудочной железе, мышцах [25]. Соответственно, хорошо известная взаимосвязь между ИР, уровнем инсулина и толерантностью к глюкозе в значительной степени опосредована изменениями концентрации СЖК [26]. Установлено, что отрицательные последствия глюकोлипотоксичности превышают сумму последствий изолированных глюкозо- и липотоксичности [27].

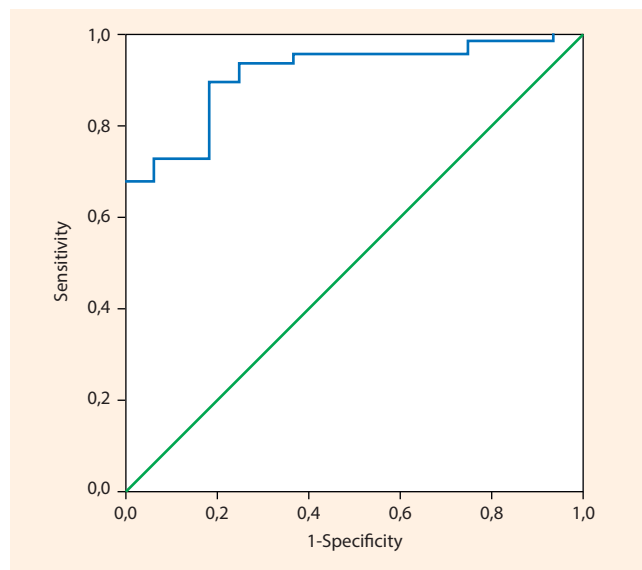
Индекс TyG показал аналогичную корреляцию с ИР, измеренную с помощью клэмп-теста, независимо от пола, наличия ожирения и СД, и классической моделью HOMA-IR для оценки ИР [28–30]. В нашем исследовании его достаточно тесные корреляции с модифицированным HOMA2-IR, более точно отражающим именно периферическую ИР, согласуются с данными указанных публикаций [29, 30].

Независимо от состояния углеводного обмена индекс TyG, по нашим данным, ассоциирован с повышением ИМТ ($r = 0,42$, $p = 0,036$) или/и ОТ ($r = 0,30$ – $0,62$, $p = 0,001$ – $0,038$), а также со снижением уровня ЛПВП ($r = -0,46$ – $(-0,52)$, $p = 0,001$ – $0,007$); у женщин с нормогликемией и предиабетом, кроме того, с увеличением уровня С-пептида

- **Рисунок 1.** ROC – кривая TyG для идентификации риска развития СД2 для женщин без нарушений углеводного обмена
- **Figure 1.** ROC – TyG curve to identify the risk of developing DM2 for women without carbohydrate metabolism disorders



- **Рисунок 2.** ROC – кривая TyG для идентификации риска развития СД2 для женщин с предиабетом
- **Figure 2.** ROC – TyG curve to identify the risk of developing DM2 for women with pre-diabetes



($r = 0,58-0,59$, $p = 0,002-0,017$). Именно ИР вместе с висцеральным ожирением отводят ключевую роль в инициации различных патогенетических механизмов: как апоптоза β -клеток с последующим развитием СД2, так и сосудистых поражений, среди которых подчеркивают значимость липотоксичности [31–34].

В аргументацию формирования СД2 у женщин в постменопаузе встраивается выявленная корреляционная связь возраста с уровнем HbA1c ($r = 0,42$, $p = 0,006$) в общей группе женщин без СД2. В группе пациенток с СД2 возраст коррелировал с его длительностью ($r = 0,38$, $p = 0,006$) и постменопаузой ($r = 0,77$, $p < 0,001$), которые имели также корреляционные отношения между собой ($r = 0,44$, $p = 0,001$), что вновь подтверждает взаимосвязи дебюта СД2 и постменопаузы как факта, когда еще выраженного дефицита эстрогенов нет.

С другой стороны, Е.К. Nameed (2019) на основе анализа исследований в Бразилии и Мексике считает, что индекс TyG, являясь многообещающим суррогатным маркером для оценки ИР, также может быть использован для выявления метаболически активного ожирения у лиц с нормальной массой тела и как предиктор субклинического атеросклероза, верифицированного по кальцификации коронарных артерий с помощью компьютерной томографии [34].

В рамках программы MONICA под эгидой ВОЗ с использованием критериев ATP III, рассматривая МС как ключевой фактор в развитии ССЗ, анализировали ОТ, ТГ, ЛПВП, АД и ГПН [9]. Распространенность МС у женщин в постменопаузе в сравнении с мужчинами составила 60,0% против 19,0% ($p < 0,0001$) с более высокой частотой гипертриглицеридемии ($p = 0,011$) и абдоминального ожирения ($p = 0,044$).

По нашим данным, индекс TyG коррелировал теснее и с большим числом параметров МС в сравнении с НОМА2-

ИР в общей исследованной когорте женщин. Так, нами выявлены корреляционные высокодостоверные ($p = 0,000$) связи TyG с ОТ ($r = 0,58$), ЛПВП ($r = -0,68$), длительностью АГ ($r = 0,47$), систолическим АД ($r = 0,38$). У показателей НОМА2-ИР аналогичные корреляции имели меньшую силу: с ОТ ($r = 0,49$; $p = 0,000$), ЛПВП ($r = -0,28$; $p = 0,010$); длительностью АГ ($r = 0,33$; $p = 0,002$), при отсутствии таковых с систолическим АД. Вызывает интерес сравнение корреляционных отношений показателей HbA1c, ГПН и С-пептида с индексами ИР. Они, соответственно, составили с TyG: $r = 0,69$, $p = 0,000$; $r = 0,63$, $p = 0,000$; $r = 0,29$, $p = 0,006$; аналогично с НОМА2-ИР: $r = 0,31$, $p = 0,004$; $r = 0,36$, $p = 0,001$; $r = 0,99$, $p = 0,000$. С учетом используемых для расчета этих индексов ИР показателей, НОМА2-ИР в большей степени связан с секрецией инсулина, в то время как TyG – практически со всеми маркерами МС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понимание механизмов, лежащих в основе ИР, важно для обоснования терапевтических стратегий по снижению риска сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний [35]. В настоящее время не вызывает сомнений более высокая распространенность метаболического синдрома и более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний у женщин после менопаузы. Однако эти изменения, а также их характер и степень тяжести остаются недостаточно изученными в различных расовых/этнических группах [36]. Кроме того, ограничена информация о влиянии менопаузы на риск развития СД2 среди женщин с различными типами метаболизма [19].

Полученные нами данные свидетельствуют о значимой информативности индекса TyG для суррогатной оценки инсулинорезистентности у женщин в постменопаузе

с компонентами метаболического синдрома на ранних стадиях его формирования. Предложены отрезные точки индекса TyG, являющегося по сути комплексным показателем ИР через феномен липоглютокотоксичности. В постменопаузе именно нарушения липидного обмена (гипертриглицеридемия, снижение уровней ЛПВП) вместе

с нарушенной толерантностью к глюкозе в тесной кооперации с накоплением абдоминальной жировой ткани и артериальной гипертензией составляют «стартовый» комплекс метаболического синдрома в прогнозе сердечно-сосудистого риска.



Поступила/Received 03.04.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Huang Y. Association between pre diabetes and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;355(i5953):1–11. doi: 10.1136/bmj.i5953.
- Tancredi M., Rosengren A., Svensson A.-M., Kosiborod M., Pivodic A., Gudbjörnsdóttir S. et al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:1720–1732. doi: 10.1056/NEJMoa1504347.
- Fernandez M.L., Murillo A.G. Postmenopausal Women Have Higher HDL and Decreased Incidence of Low HDL than Premenopausal Women with Metabolic Syndrome. *Healthcare (Basel)*. 2016;16,4(1):20–30. doi: 10.3390/healthcare4010020.
- Григорян О.Р., Анциферов М.Б., Дедов И.И. Климакс и диабет. Пособие для врачей. ГУ ЭНЦ РАМН, 2012. [Grigoryan O.R., Antsiferov M.B., Dedov I.I. Climax and Diabetes. Manual for doctors. The Endocrinology Research Center of The Russian Academy of Medical Sciences, 2012.] (In Russ.)
- Muka T., Aslanaj E., Avazverdi N., Jaspers L., Stringa N., Milic J. et al. Age at natural menopause and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Diabetologia*. 2017;60(10):1951–1960. doi: 10.1007/s00125-017-4346-8.
- Stachowiak G., Pertyński T., Pertyńska-Marczewska M. Metabolic disorders in menopause. *Prz Menopauzalny*. 2015;14(1):59–64. doi: 10.5114/pm.2015.50000.
- Zhu B., Zhang L., Cheng X.P., Wang L., Tian Y., Li X.X. et al. The association between metabolic syndrome and asymptomatic carotid artery stenosis in menopausal women: a cross-sectional study in a Chinese population. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;2(14):2183–2188. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S177265>.
- Dos Santos Mota M.P., Gomes Moura I.C., Marinho R.M., Sternick E.B., Almeida A.M. Evaluation of Cardiovascular Risk in Climacteric Women: A Cross-Sectional Study. *J Midlife Health*. 2018;9(3):123–129. doi: 10.4103/jmhJMh_67_18.
- Ebrahimpour P., Fakhrazadeh H., Heshmat R., Ghodsi M., Bandarian F., Larijani B. Metabolic syndrome and menopause: A population-based study. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2010;4(1):5–9. doi: 10.1016/j.dsx.2008.04.014.
- Patni R., Mahajan A. The Metabolic Syndrome and Menopause. *J Midlife Health*. 2018;9(3):111–112. doi: 10.4103/0976-7800.241951.
- Eshtiaghi R., Esteghamati A., Nakhjavani M. Menopause is an independent predictor of metabolic syndrome in Iranian women. *Maturitas*. 2010;65(3):262–266. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.11.004.
- Malmström H., Wallidus G., Carlsson S., Grill V., Jungner I., Gudbjörnsdóttir S. et al. Elevations of metabolic risk factors 20 years or more before diagnosis of type 2 diabetes: Experience from the AMORIS study. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(6):1419–1426. doi: 10.1111/dom.13241.
- Дедов И.И., Ткачук В.А., Гусев Н.Б., Ширинский В.П., Воронников А.В., Кочегурас Т.Н. с соавт. Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром: молекулярные механизмы, ключевые сигнальные пути и определение биомаркеров для новых лекарственных средств. *Сахарный диабет*. 2018;21(5):364–375. doi:10.14341/DM9730. [Dedov I.I., Tkachuk V.A., Gusev N.B., Shirinskiy V.P., Voronnikov A.V., Kocheguras T.N. et al. Type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: molecular mechanisms, key signaling pathways and identification of biomedical targets for new drugs. *Saharnyj diabet*. 2018;21(5):364–375. doi:10.14341/DM9730.] (In Russ.)
- Wallace T.M., Levy J.C., Matthews D.R. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1487–95. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.6.1487>.
- Майоров А.Ю., Урбанова К.А., Галстян Г.Р. Методы количественной оценки инсулинорезистентности. *Ожирение и метаболизм*. 2009;6(2):19–23. [Mayorov A.Yu., Urbanova K.A., Galstyan G.R. Methods of quantitative assessment of insulin resistance. *Ozhirenije i metabolizm*. 2009;6(2):19–23.] (In Russ.)
- Festa A., Williams K., Hanley A.J., Haffner S.M. Beta-cell dysfunction in subjects with impaired glucose tolerance and early type 2 diabetes: comparison of surrogate markers with first-phase insulin secretion from an intravenous glucose tolerance test. *Diabetes*. 2008;57(6):1638–44. doi: 10.2337/db07-0954.
- McLaughlin T., Abbasi F., Cheek K., Chu J., Lamendola C., Reaven G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med*. 2003;139(10):802–9. doi: 10.7326/0003-4819-139-10-200311180-00007.
- Executive summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486–2497.
- Ren Y., Zhang M., Liu Y., Sun X., Wang B., Zhao Y. et al. Association of menopause and type 2 diabetes mellitus. *Menopause*. 2019;26(3):325–330. doi: 10.1097/GME.0000000000001200.
- Navarro-González D., Sánchez-Íñigo L., Pastrana-Delgado J., Fernandez-Montero A., Martínez J.A. Triglyceride-glucose index (TyG index) in comparison with fasting plasma glucose improved diabetes prediction in patients with normal fasting glucose: The Vascular-Metabolic CUN cohort. *Prev Med*. 2016;86:99–105. doi: 10.1016/j.ypmed.2016.01.022.
- Kim B., Choi H.Y., Kim W., Ahn C., Lee J., Kim J.G. et al. The cut-off values of surrogate measures for insulin resistance in the Korean population according to the Korean Genome and Epidemiology Study (KOGES). *PLoS One*. 2018;13(11):1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206994>.
- Lee J.W., Lim N.K., Park H.Y. The product of fasting plasma glucose and triglycerides improves risk prediction of type 2 diabetes in middle-aged Koreans. *BMC Endocr Disord*. 2018;18(1):33. doi: 10.1186/s12902-018-0259-x.
- Salazar J., Bermúdez V., Calvo M., Olivar L.C., Luzardo E., Navarro C. et al. Optimal cutoff for the evaluation of insulin resistance through triglyceride-glucose index: A cross-sectional study in a Venezuelan population. Version 3. *F1000Res*. 2018;6:1337. doi: 10.12688/f1000research.12170.3.
- Shin K.A. Triglyceride and Glucose (TyG) Index is a Clinically Surrogate Marker for the Diagnosis of Metabolic Syndrome. *Biomedical Science Letters*. 2017;23(4):348–354. doi: 10.15616/BSL.2017.23.4.348.
- Рятыкина Л.А., Рятыкин Д.С., Землянухина С.А. «Болевые» точки диабетических ангиопатий: фокус на гипертриглицеридемию и возможности фенофибратов. *Фарматека*. 2016;(5):14–21. [Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S., Zemlyanukhina S.A. «Painful» points of diabetic angiopathies: focus on hypertriglyceridemia and phenofibrate possibilities. *Farmateka*. 2016;(5):14–21.] (In Russ.)
- Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595–607.
- Аметов А.С., Камынина Л.А., Ахмедова З.А. Глюкозо- и липотоксичность – взаимоотношающиеся факторы при сочетании сахарного диабета типа 2 и ожирения. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2014;4:20–23. [Ametov A.S., Kamynina L.A., Akhmedova Z.A. Glucos- and lipotoxicity are mutually aggravating factors in combination of type 2 diabetes mellitus and obesity. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2014;4:20–23.] (In Russ.)
- Maturu A., DeWitt P., Kern P.A., Rasouli N. The triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) ratio as a predictor of β -cell function in African American women. *Metabolism*. 2015;64(5):561–5. doi: 10.1016/j.metabol.2015.01.004.
- Du T., Yuan G., Zhang M., Zhou X., Sun X., Yuet X. Clinical usefulness of lipid ratios, visceral adiposity indicators, and the triglycerides and glucose index as risk markers of insulin resistance. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:146. doi: 10.1186/s12933-014-0146-3.
- Simental-Mendía L.E., Rodríguez-Morán 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(4):299–304. doi: 10.1089/met.2008.0034.
- Tan H.W., Zhao N.Q., Yu Y.R., Han L.N., Zhang X.X. Pancreatic β -cell Dysfunction and Apoptosis Induced by Elevated Free Fatty Acids Synergize with Hyperglycemia. *Medical Science Edition*. 2017;48(1):71–75.
- Tenenbaum A., Klempfner R., Fisman Z. Hypertriglyceridemia: a too long unfairly neglected major cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:159. doi: 10.1186/s12933-014-0159-y.
- Oh Y.S., Bae G.D., Baek D.J., Park E.Y., Jun H.S. Fatty Acid-Induced Lipotoxicity in Pancreatic Beta-Cells During Development of Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9(384):1–10. doi: 10.3389/fendo.2018.00384.
- Hameed E.K. TyG index a promising biomarker for glycemic control in type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(1):560–563. doi: 10.1016/j.dsx.2018.11.030.
- Højlund K. Metabolism and insulin signaling in common metabolic disorders and inherited insulin resistance. *Dan Med J*. 2014;61(7):B4890.
- Gurka M.J., Vishnu A., Santen R.J., DeBoer M.D. Progression of Metabolic Syndrome Severity During the Menopausal Transition. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003609. doi: 10.1161/JAHA.116.003609.