

Анализ формирования дисгликемии в обосновании ранней патогенетической терапии сахарного диабета

Л.А. Руюткина¹✉, ORCID: 0000-0002-6762-5238, larut@list.ru

Д.С. Руюткин¹, ORCID: 0000-0003-3431-5943, dr79@mail.ru

И.С. Исакова², ORCID: 0000-0002-1981-7294, tyutyunjon@mail.ru

¹ Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

² Многопрофильный медицинский центр «ЕвроМед Клиника»; 630001, Россия, Новосибирск, ул. Гоголя, д. 42

Резюме

Введение. Для контроля нарушений углеводного обмена (НУО), тесно связанных с влиянием на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), необходима их ранняя, патогенетически обоснованная и прогнозно-ориентированная терапия с расчетом на положительную метаболическую память. В основе выбора препаратов лежит анализ формирования дисгликемии – варианта предиабета. Для оценки основных звеньев патогенеза НУО, инсулинорезистентности (ИР) и секреторной способности β -клеток наиболее часто используют индексы гомеостатической модели HOMA и семейства TyG.

Цель. Оценить базовые патогенетические звенья при донозологических НУО в сравнении с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) на примере когорты женщин в постменопаузе: параметры ИР и секреторной способности β -клеток по данным индексов TyG и HOMA2.

Материалы и методы. Обследованные 94 постменопаузальные женщины 58,0 (53,0; 63,0) лет разделены на группы по анамнезу и уровням HbA1c (%). Группу 1 составили пациентки с СД2 (7,20; 6,60; 7,98) длительностью 4,0 года (2,0; 7,0); лица с двукратной нормогликемией натошак без анамнеза НУО были классифицированы по уровням HbA1c в группу 2 (предиабет) и 3 (без НУО) дважды: по критериям WHO – 6,15 (6,03; 6,30) и 5,45 (5,20; 5,80) – и ADA – 6,00 (5,80; 6,23) и 5,35 (5,05; 5,40). Определены индексы TyG, HOMA2-IR, HOMA2-%S и HOMA2-%B (с расчетом по С-пептиду).

Результаты и обсуждение. Проведенный анализ подтверждает вклад ИР/инсулинорезистентности в прогрессирование НУО с участием феномена липоглютокотоксичности на донозологическом этапе их формирования начиная с уровней HbA1c $\geq 5,7\%$. Неадекватный секреторный ответ β -клеток отражает раннее снижение их функциональных способностей еще на стадии предиабета. Это ограничивает эффективность классической ступенчатой схемы интенсификации сахароснижающей терапии при длительности СД2 менее 10 лет.

Выводы. Наряду со своевременной диагностикой дисгликемии для контроля кардиометаболического риска целесообразно раннее применение комбинаций препаратов по влиянию на ключевые звенья патогенеза НУО: инсулинорезистентность и дисфункцию β -клеток. В качестве сенситайзера к инсулину обоснован пиоглитазон, имеющий доказанное влияние на регресс ранних НУО и снижение риска сердечно-сосудистых событий. С целью устранения инкретиновой дисфункции, тесно связанной с адекватностью секреторных возможностей β -клеток потребностям нарушенного глюкозного гомеостаза, рационально сочетание с ингибитором дипептидилпептидазы-4.

Ключевые слова: дисгликемия, сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность, постменопауза, индекс TyG, индексы HOMA2, липоглютокотоксичность, сердечно-сосудистый риск, пиоглитазон, иДПП-4

Для цитирования: Руюткина Л.А., Руюткин Д.С., Исакова И.С. Анализ формирования дисгликемии в обосновании ранней патогенетической терапии сахарного диабета. *Медицинский совет.* 2021;(7):33–44. doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-33-44.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке компании Stada. Это никак не повлияло на мнение авторов.

Analysis of the formation of dysglycemia in the substantiation of early pathogenetic therapy of diabetes mellitus

Lyudmila A. Ruyatkina¹✉, ORCID: 0000-0002-6762-5238, larut@list.ru

Dmitriy S. Ruyatkin¹, ORCID: 0000-0003-3431-5943, dr79@mail.ru

Irina S. Iskhakova², ORCID: 0000-0002-1981-7294, tyutyunjon@mail.ru

¹ Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia

² Multidisciplinary Medical Center EuroMed Clinic; 42, Gogol St., Novosibirsk, 630001, Russia

Abstract

Introduction. To control carbohydrate metabolism disorders (CMD), which are closely related to the effect on the prognosis of cardiovascular diseases (CVD), their early, pathogenetically substantiated and prognosis-oriented therapy is required with a view to positive metabolic memory. The choice of drugs is based on the analysis of the formation of pre-nosological CMD – variants of prediabetes. The indices of the homeostatic model HOMA and the TyG family are most often used to assess the main links in the pathogenesis of CMD, IR and the secretory capacity of β -cells.

Objective: to assess the basic pathogenetic links in prenosological CMD in comparison with type 2 diabetes mellitus (DM2) using a cohort of postmenopausal women: parameters of IR and secretory capacity of β -cells according to the TyG and HOMA-2 indices.

Materials and methods. The examined 94 postmenopausal women 58.0 (53.0; 63.0) years old were divided into groups by history and HbA1c levels (%). Group 1 consisted of patients with T2DM (7.20; 6.60; 7.98) with a duration of 4.0 (2.0; 7.0) years; women with two-fold fasting normoglycemia without a history of CMD were classified according to their HbA1c levels into group 2 (prediabetes) and 3 (without CMD) twice: according to WHO criteria - 6.15 (6.03; 6.30) and 5.45 (5.20; 5.80); and ADA - 6.00 (5.80; 6.23) and 5.35 (5.05; 5.40), respectively. The indices TyG, HOMA2-IR, HOMA2-%S, and HOMA2-%B were determined (based on C-peptide calculations).

Results and discussion. The performed analysis confirms the contribution of IR/insulin sensitivity to the progression of CMD with the participation of the phenomenon of lipoglucotoxicity at the prenosological stage of their formation, starting with HbA1c $\geq 5.7\%$ levels. The inadequate secretory response of β -cells reflects an early decline in their functional abilities even at the stage of prediabetes. This limits the effectiveness of the classical stepwise scheme for intensifying glucose-lowering therapy with a T2DM duration of less than 10 years.

Conclusions. Along with the timely diagnosis of dysglycemia, to control the cardiometabolic risk, it is advisable to use drug combinations early in terms of their effect on the key links in the pathogenesis of CMD: insulin resistance and β -cell dysfunction. Pioglitazone has been substantiated as an insulin sensitizer, which has a proven effect on the regression of early CMD and a decrease in the risk of cardiovascular events. In order to eliminate incretin dysfunction, which is closely related to the adequacy of the secretory capabilities of β -cells to the needs of impaired glucose homeostasis, a rational combination with an inhibitor of dipeptidyl peptidase-4.

Keywords: dysglycemia, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, postmenopause, TyG index, HOMA2 indices, lipoglucotoxicity, cardiovascular risk, pioglitazone, iDPP-4

For citation: Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S., Iskhakova I.S. Analysis of the formation of dysglycemia in the substantiation of early pathogenetic therapy of diabetes mellitus. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2021;(7):33–44. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-33-44.

Conflict of interest: This article was prepared with the support of Stada. This did not affect the opinion of the authors in any way.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность сахарного диабета 2-го типа (СД2) у взрослого населения России, составившая по данным исследования NATION 5,4% [1], в сочетании с инертностью интенсификации сахароснижающей терапии определяет большую частоту развития сосудистых осложнений, раннюю инвалидизацию и смертность, прежде всего от сердечно-сосудистых причин. К проблеме достижения целевых уровней гликемического контроля СД2 особое внимание привлекла новая коронавирусная инфекция, обнаружившая влияние нарушений углеводного обмена (НУО) на тяжесть инфекции COVID-19 и риск ее летальных исходов [2]. Аналогичный прогноз при COVID-19 оказывают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и прежде всего артериальная гипертензия (АГ), тесная связь которых с различными вариантами дисгликемии, от предиабета до СД2, хорошо установлена. При этом среди пациентов с COVID-19 самый высокий риск смерти от всех причин имели лица с впервые диагностированным СД по сравнению с известным диабетом, гипергликемией (5,6–6,9 ммоль/л и/или HbA1c 5,7–6,4%) и нормальным уровнем глюкозы [3].

Предварительный анализ показал более высокую тяжесть заболевания у мужчин, чем у женщин в пременопаузе, в то время как у женщин в постменопаузе отличия от мужчин исчезали [4]. Менопауза, вследствие гипострогении резко увеличивая частоту метаболического синдрома (МС), представляющего собой совокупность факторов риска ССЗ и НУО, маркирует высокий кардиометаболический риск, тесно связанный с инсулинорезистентностью (ИР) [5]. ИР и связанная с ней компенсаторная гипер-

инсулинемия являются независимыми предикторами трех клинических синдромов: ССЗ, СД2 и АГ [6]. При этом диабетогенные процессы, связанные с хронической ИР, действуют в течение десятилетий до развития СД2 [7].

Таким образом, несомненна значимость ИР относительно прогноза НУО и кардиологического риска. В свою очередь, СД2, завершая формирования МС и трансформируя категорию сердечно-сосудистого риска в очень высокую, обосновывает необходимость ранней диагностики дисгликемии и адекватного стартового выбора медикаментозной терапии. В этом плане важен анализ формирования дисгликемии в контексте донозологических НУО – вариантов предиабета. Для оценки основных звеньев их патогенеза, ИР и секреторной способности β -клеток наиболее часто используют индексы гомеостатической модели НОМА и семейства TyG [8].

Цели: оценить базовые патогенетические звенья при донозологических НУО на примере когорты женщин в постменопаузе, параметры ИР и секреторной способности β -клеток по данным индексов TyG и HOMA-2 с расчетом по С-пептиду.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» 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), период постменопаузы.

Критерии исключения из исследования: СД2 с потребностью в инсулине, гликированный гемоглобин HbA1c > 9%, ранее диагностированные ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III и IV функционального класса (ФК), другие типы диабета и эндокринные заболевания, сопутствующие заболевания в стадии обострения, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 45 (по СКД-EPI) мл/мин/1,73 м².

Включены 94 женщины, средний возраст 58,0 (53,0; 63,0) лет с естественной менопаузой в сроки, определенные Международной ассоциацией по менопаузе (IMS), продолжительность постменопаузы 4,00 (2,00; 7,00) лет. 52 женщины имели СД2 длительностью 4,0 (2,0; 7,0) года и получали терапию препаратами метформина, сульфонилмочевины, ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (идППП-4) и их комбинациями. 42 женщины без анамнеза НУО имели нормогликемию натощак. Вся сопутствующая патология на момент проведения обследования была вне обострения. Никакую фоновую терапию, кроме гипотензивной при наличии АГ, обследуемые женщины не принимали.

Обследуемым женщинам определяли индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ). Показатели гликемии натощак (ГН) в капиллярной крови оценивались дважды глюкозооксидазным методом (в анализ включались средние показатели), уровни HbA1c на приборе DCA Vantage Siemens; параметры липидного спектра: ЛПНП, ЛПВП, триглицериды (ТГ) на анализаторе Beckman Coulter AU 480 наборами реактивов фирмы; уровни С-пептида на анализаторе IMMULITE 2000XPI. Индексы HOMA2-IR, HOMA2-%S и HOMA2-%B определяли с помощью HOMA2-calculator с расчетом по С-пептиду [9]. Индекс ТГ/глюкоза (TyG-индекс) рассчитывали по формуле:

$$\text{TyG-индекс} = \ln [\text{ТГН (мг/дл)} \times \text{ГН (мг/дл)} / 2],$$

где Ln – логарифм, ТГ – триглицериды натощак, ГН – гликемия натощак [10].

Когорту женщин с нормальными уровнями ГН (n = 42) реклассифицировали по результатам оценки HbA1c. В соот-

ветствии с критериями ВОЗ (WHO, 2011) была выделена группа с HbA1c 6,0–6,4% в контексте превышения его нормального/референсного диапазона с повышенным риском развития СД2 и его осложнений¹, расцененная как предиабет. Также был проведен индивидуальный анализ по критериям МС, предложенными NCEP ATP III. В результате в рамках сравнительного исследования пациентки составили следующие группы: 1-я – 52 женщины с СД2, из которых 48 имели 3 признака МС, 4 – только 2), 2-я – 16 женщин с предиабетом (6 имели по 3 признака МС, 8 – по 1–2, 2 не имели), 3-я – 26 женщин без НУО (из них 11 имели 1–3 признака МС). Для изучения донозологических НУО женщин с нормогликемией натощак повторно реклассифицировали по критериям ADA [11], в результате в группу 2 с предиабетом включили женщин с уровнями HbA1 ≥ 5,7%, но < 6,5% (n = 26, из них 8 имели 3 признака МС, 10 по 1–2), в группе 3 остались 16 женщин с нормогликемией натощак и HbA1c < 5,7% (из них 10 имели по 1–2 признака МС, только у одной была АГ с приемом антигипертензивной терапии).

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы SPSS Statistics 17. Были определены базовые статистики: медиана (Me), интерквартильный диапазон [25%; 75%]. Оценка значимости межгрупповых различий величин проводилась по U-критерию Манна – Уитни. Для выявления зависимостей использовали корреляционный анализ (ранговая корреляция Спирмена). Проведена стандартизация групп по возрасту с учетом их различий по данной характеристике (табл. 1). В процедурах статистического анализа критический уровень значимости для отклонения нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенная верификация состояния углеводного обмена у женщин в постменопаузе показала различную

¹ Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. World Health Organization. 2011. Available at: https://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf.

● **Таблица 1.** Характеристика групп исследования в зависимости от уровней HbA1c при классификации по критериям WHO и ADA, Me [25%; 75%]

● **Table 1.** Characteristics of study groups depending on the levels of HbA1c when classified by criteria WHO и ADA, Me [25%; 75%]

Показатель	Критерии WHO				Критерии ADA			
	А				Б			
	Группа 1 HbA1c ≥ 6,5% (n = 52)	Группа 2 HbA1c 6,0–6,4% (n = 16)	Группа 3 HbA1c < 6,0% (n = 26)	* – p1–3 ** – p1–2 *** – p2–3	Группа 1 HbA1c ≥ 6,5% (n = 52)	Группа 2 HbA1c 6,0–6,4% (n = 16)	Группа 3 HbA1c < 6,0% (n = 26)	* – p1–3 ** – p1–2 *** – p2–3
Возраст, лет	59,5 (54,0; 63,0)	63,5 (54,3; 64,8)	54,0 (51,5; 59,0)	0,005* 0,001***	59,5 (54,0; 63,0)	59,5 (53,8; 64,0)	53,0 (51,0; 56,0)	0,002* 0,005***
ИМТ, кг/м ²	32,3 (29,1; 37,9)	32,0 (23,7; 37,9)	25,3 (22,9; 28,5)	0,001* 0,017***	32,3 (29,1; 37,9)	27,6 (23,3; 33,9)	25,3 (23,4; 29,1)	< 0,001*
ОТ, см	100,0 (92,3; 115,8)	92,0 (75,3; 111,0)	82,0 (77,5; 88,5)	< 0,001*	100,0 (92,3; 115,8)	83,0 (79,0; 100,5)	84,0 (76,0; 94,0)	< 0,001*
Длительность постменопаузы, лет	8,0 (3,0; 13,0)	13,5 (2,8; 19,0)	3,0 (1,0; 6,5)	0,006* 0,004***	8,0 (3,0; 13,0)	10,0 (2,5; 16,5)	2,0 (1,0; 7,0)	0,004* 0,008***

Примечание. p – достоверность различий между группами. Приведены результаты для p < 0,05.

информативность его показателей: интегрального HbA1c и ГН. В когорте женщин с нормогликемией натощак ($n = 42$) уровни HbA1c в соответствии с критериями его оценки по WHO у 38,1% ($n = 16$) превышали референсные для лиц без НУО (табл. 1, А), а при использовании критериев ADA (табл. 1, Б) – у 61,9% ($n = 26$). В ситуации увеличения группы с предиабетом при включении в нее женщин с диапазоном HbA1c $\geq 5,7\%$, но $< 6,5\%$ нивелировано различие групп 2 и 3 по ИМТ ($p = 0,017$), выявленное на основании параметров WHO. При использовании разных критериев HbA1c группы 2 и 3 были сравнимы по уровням ГН.

В результате реклассификации донозологических НУО с учетом различных референсных показателей HbA1c произошло перераспределение частоты признаков МС по группам 2 (предиабет) и 3 (нормогликемия). Соответственно у женщин в группе без НУО (HbA1c $< 5,7\%$) имели место только отдельные признаки МС. Важно, что различные критерии МС имеют общий подход к его дефинициям, включающим нарушения метаболизма глюкозы, АГ, дислипидемию и ожирение. При этом у них имеются области несоответствий, особенно в отношении пороговых уровней для оценки отклонений и того, как их следует комбинировать для определения МС. Так, критерии IDF применимы при наличии СД2 [12], остальные используют донозологическую дисгликемию. Однако детализация состояния углеводного обмена по уровням HbA1c не включена даже в пересмотренные критерии МС [13]. Отметим, что H. Li et al., оценив когорту с ГН 5,6–6,9 ммоль/л и/или HbA1c 5,7–6,4% как пациентов с гипергликемией, по сути донозологической, выявили ее промежуточное влияние на смертность от COVID-19 в сравнении с нормогликемией и ранее диагностированным СД2 [3].

Ранние НУО имеют гендерные особенности: в отличие от мужчин, где дисгликемию маркирует преимущественно гипергликемия натощак, у женщин НУО чаще манифестируют прандиальным повышением [14]. Женщин в пременопаузе характеризуют повышенная чувствительность к инсулину и сниженная частота СД2 по сравнению с мужчинами того же возраста, но это преимущество исчезает после менопаузы с нарушением гомеостаза глюкозы, отчасти из-за снижения циркулирующего 17β -эстрадиола [15].

Старт НУО с прандиального повышения глюкозы крови подчеркивает значимость оценки HbA1c в диагностике предиабета. Соответственно, его повышение в данной ситуации отражает наличие нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), т. е. умеренную прандиальную гипергликемию. Этот подход соотносится с вкладом тощачовых и прандиальных уровней в показатели HbA1c: при его значениях $< 7,3\%$ преимущественный вклад вносит гликемия после еды [16]. Подобные взаимоотношения были выявлены в когорте пациентов с СД2 без оценки гендерных различий и не оценивались на донозологических НУО. При этом постулируется, в т. ч. на основании результатов Diabetes Prevention Program Research Group, что потеря прандиального контроля глюкозы происходит до ухудшения показателей ГН [17].

Мы выявили значимое влияние длительности постменопаузального периода на уровни HbA1c ($r = 0,419$;

$p = 0,007$) в когорте женщин с уровнями HbA1c $< 6,5\%$ ($n = 42$) со снижением силы этой корреляционной связи ($r = 0,292$; $p = 0,005$) в общей группе всех обследованных ($n = 94$) при ее отсутствии в подгруппе с предиабетом, классифицированной по критериям и WHO, и ADA. В этих результатах обращают на себя внимание эффекты эстрадиола, оказывающего многоплановое воздействие на регуляцию глюкозного метаболизма. Особо важна роль эстрадиола в подавлении инсулином печеночной продукции глюкозы, тесно связанной с гиперглюкагонемией [18]. Потеря этого эффекта вследствие снижения уровней эстрогенов реализуется в нарушенную гликемию натощак, отражающую формирование печеночной ИР [15]. Метаболические данные предполагают ее наличие за десять лет до постановки диагноза диабета. Кроме того, печеночная ИР является основным фактором дислипидемии на фоне ожирения, включая увеличение уровня ТГ в ЛПНП и низкий показатель ЛПВП, а также повышенный риск ССЗ [19]. В проведенном нами анализе параметров липидного спектра крови (ТГ, ЛПНП, ЛПВП) выявлены отличия между группами 1–2 и 1–3 при отсутствии таковых между группами 2–3 при классификации по WHO (табл. 2, А) и более высоких показателях ЛПНП в группе 3 в отличие от группы 2 при классификации по ADA (табл. 2, Б); при этом уровни ЛПНП превышали референсные во всех группах женщин независимо от состояния углеводного обмена.

Отметим, что при любой классификации женщин с нормогликемией натощак группа 3 отличалась от групп 1 и 2 меньшей длительностью постменопаузального периода ($p = 0,004$ – $0,008$). Вместе с указанными выше ее корреляционными связями с уровнями HbA1c эти данные отражают важность самого факта менопаузы в отношении риска ранних НУО, согласуясь с результатами популяционного перекрестного исследования женщин, определившего постменопаузу стабильным и значительным фактором риска СД2 [20].

Для уточнения механизмов прогрессирования НУО представляет интерес сравнительный анализ групп с различными характеристиками углеводного обмена по индексам HOMA и TyG. Отличия по индексу TyG при использовании критериев как WHO, так и ADA выявлены между группами 1–2 и 1–3 при отсутствии таковых между группами 2–3 (табл. 2, А, Б). Однако результаты проведенного нами ранее ROC-анализа свидетельствуют о возможности использования показателя TyG для прогнозирования СД2 у женщин с нормогликемией и НУО с признаками МС через феномен липоглютокотоксичности с учетом смыслового значения индекса [8].

При классификации по WHO показатели HOMA2-IR (табл. 2, А) у пациенток с СД2 значимо превышали аналогичные только в группе 3 ($p = 0,025$) с зеркальным отражением различий по HOMA2-%S. Использование критериев ADA (табл. 2, Б), отличающихся от соответствующих критериев WHO диапазоном всего в 0,3% (HbA1c $\geq 5,7\%$, но $< 6,5\%$), при аналогичных результатах по HOMA2-%S позволило выявить повышение уровней HOMA2-IR в группе 1 не только при сравнении групп 1–3, но также 2–3 ($p = 0,006$), подтверждая раннее появление ИР в ситуации постменопаузы

● **Таблица 2.** Метаболические параметры у постменопаузальных женщин с различным состоянием углеводного обмена от уровней HbA1c при классификации по критериям WHO и ADA, Me [25%; 75%]

● **Table 2.** Metabolic parameters in postmenopausal women with different states of carbohydrate metabolism from HbA1c levels when classified by criteria WHO и ADA, Me [25%; 75%]

Показатель	Критерии WHO				Критерии ADA			
	А				Б			
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	* – p1-3 ** – p1-2 *** – p2-3	Группа 1	Группа 2	Группа 3	* – p1-3 ** – p1-2 *** – p2-3
	HbA1c ≥ 6,5% (n = 52)	HbA1c 6,0–6,4% (n = 16)	HbA1c < 6,0% (n = 26)		HbA1c ≥ 6,5% (n = 52)	HbA1c 6,0–6,4% (n = 16)	HbA1c < 6,0% (n = 26)	
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**	1,09 (0,938; 1,29)	1,58 (1,14; 1,72)	1,57 (1,51; 1,84)	< 0,001* < 0,001**
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**	3,63 (2,38; 4,17)	3,71 (3,09; 4,89)	4,60 (3,90; 5,15)	0,001* < 0,041***
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**	2,06 (1,56; 2,84)	1,21 (1,09; 1,53)	1,29 (1,11; 1,59)	< 0,001* < 0,001**
ГН, ммоль/л	6,40 (5,70; 7,45)	5,45 (4,78; 5,75)	5,10 (4,83; 5,40)	< 0,001* < 0,001**	6,40 (5,70; 7,45)	5,40 (4,85; 5,65)	5,05 (4,68; 5,20)	< 0,007* < 0,002**
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***	7,20 (6,60; 7,98)	6,00 (5,80; 6,23)	5,35 (5,05; 5,40)	< 0,002* < 0,002** < 0,006***
С-пептид, нг/мл	2,55 (1,34; 3,68)	2,22 (1,51; 3,02)	1,81 (1,19; 2,72)	–	2,55 (1,34; 3,68)	2,04 (1,56; 3,10)	1,67 (0,950; 2,38)	0,020*
НОМА2-%В	91,4 (54,6; 124,6)	117,5 (98,6; 135,3)	115,8 (89,4; 148,5)	0,043*	91,4 (54,6; 124,6)	117,5 (98,2; 148,3)	113,8 (86,8; 131,1)	0,003**
НОМА2-%S	50,9 (35,4; 94,1)	58,4 (42,0; 92,1)	75,3 (50,7; 114,0)	0,024*	50,9 (35,4; 94,1)	64,8 (44,0; 88,68)	83,9 (57,2; 156,2)	0,006*
НОМА2-IR	1,95 (1,08; 2,83)	1,75 (1,10; 2,35)	1,35 (0,875; 1,96)	0,025*	1,95 (1,08; 2,83)	1,55 (1,10; 2,25)	1,20 (0,625; 1,73)	0,006* 0,006***
ТyG-индекс	8,42 (8,18; 8,76)	7,75 (7,59; 7,97)	7,69 (7,51; 7,95)	0,0003* 0,0001**	8,42 (8,18; 8,76)	7,73 (7,57; 7,94)	7,76 (7,46; 7,96)	0,0006* 0,0006**

Примечание. p – достоверность различий между группами. Приведены результаты для p < 0,05.

с последующим изменением чувствительности к инсулину, которую маркирует индекс НОМА2-%S.

Обращает на себя внимание трансформация корреляционных отношений индексов TyG и НОМА2-IR, значимых как в группе с СД2 ($r = 0,346$; $p = 0,001$), так и в объединенной группе без диагностированного диабета ($n = 42$; $r = 0,603$; $p < 0,001$). В последнем случае наибольший вклад в степень этой взаимосвязи внесли аналогичные корреляции в подгруппе предиабета с классификацией по WHO ($n = 16$; $r = 0,607$; $p = 0,013$), которые также были значимы при реклассификации по критериям ADA, но меньшей силы ($n = 26$; $r = 0,436$; $p = 0,026$). Данные результаты отражают значение липоглютокотоксичности в генезе ИР [10] именно на донозологическом этапе формирования НУО начиная с уровней HbA1c ≥ 5,7%.

Проведенный анализ разных параметров углеводного обмена (ГН и HbA1c) для верификации предиабета отражает необходимость дифференцированного подхода к оценке ИР с учетом гендерных отличий. Так, опубликованы данные об отсутствии ИР у женщин в пре- и постменопаузе на основе анализа только ГН и НОМА-IR [21]. В отличие от упрощенного подхода к оценке ИР по НОМА-IR, предполагающего линейную зависимость в обратной связи «глюкоза – инсулин», вторая версия модели (НОМА2-IR) установила нелинейную зависимость,

которая лучше отражает реальное физиологическое взаимодействие между глюкозой плазмы и инсулином и, соответственно, не только печеночную ИР к глюкозе (в отличие от НОМА-IR), а также периферическую ИР и потерю глюкозы почками [22].

Полученные нами результаты в когорте женщин с нормогликемией натощак при уровнях HbA1c выше референсных значений, но не достигающих диагностических для СД2, с учетом указанных отличий информативности двух моделей НОМА позволяют предположить, что у постменопаузальных женщин при донозологических НУО преимущественным в ИР является периферический компонент. Это согласуется с мнением о более низкой физической активности [14] и данными метаанализов о проблемах снижения общей и жировой массы тела у женщин в постменопаузе даже в результате высокоинтенсивных тренировок [23]. Кроме того, вследствие выраженной вариабельности нормальных значений инсулинемии предпочтительнее использовать индексы математической модели НОМА-2 с расчетом по С-пептиду [8].

Секреторная функция β-клеток была оценена с использованием гомеостатической модели НОМА2-%В. Отметим, что в отличие от индекса НОМА-В с расчетом по инсулинемии натощак, ограничением информативности которого является влияние ожирения и возрастной

ИР [24], рассчитанный по уровням С-пептида, HOMA2-%В позволяет оценивать реальные секреторные возможности β -клеток. Их снижение при классификации по критериям WHO (табл. 2, А) в группе 1 было значимым в сравнении с группой 3 ($p = 0,043$). При использовании критериев ADA (табл. 2, Б) это снижение также отличалось от группы 2 ($p = 0,003$) с одновременным повышением уровней С-пептида у пациенток с СД2 в отличие от нормогликемии ($p = 0,020$), что указывает на их стимулированный характер с помощью применяемых сахароснижающих препаратов (сульфамочевина, иДПП-4).

Заслуживают внимания корреляционные отношения уровней С-пептида с показателями ИР, среди которых в данной ситуации можно использовать только TyG, поскольку для его расчета не используют параметры функционального состояния β -клеток. При одностороннем повышении показателей TyG и С-пептида по мере появления и прогрессирования НУО их взаимосвязи прямые, трансформирующиеся нелинейно от группы 2 по критериям ADA ($n = 26$; $r = 0,397$, $p < 0,001$), наиболее сильные в группе 2 по критериям WHO ($n = 16$; $r = 0,588$, $p = 0,017$), ослабевая в общей группе обследованных женщин ($n = 94$; $r = 0,291$, $p = 0,006$) вследствие отсутствия таковой зависимости в группе 1. Представляют интерес также выявленные корреляционные связи TyG с HOMA2-%В: они были значимы только в обобщенной группе женщин с нормогликемией ($n = 42$; $r = 0,306$; $p = 0,049$). Проведенный анализ подтверждает истощение функциональных возможностей инсулярного аппарата у женщин с СД2, в нашем исследовании при его длительности 4,0 (2,0; 7,0) года (корреляционные связи HbA1c и HOMA2-%В имели слабый, однако значимый обратный характер: $r = -0,298$; $p = 0,044$) на фоне применения монотерапии метформином или его комбинации преимущественно с препаратами сульфамочевины (иДПП-4 принимали только 7 женщин из 52).

Использованные нами классификации донозологических НУО на основании уровней HbA1c при нормогликемии натощак привлекают внимание к патогенетическим звеньям наиболее ранних отклонений, а именно к первичной роли и характеру ИР, оцененной с помощью различных индексов. Выявленные корреляции TyG с HOMA2-IR, отражающем ИР, и обратным к нему по смыслу HOMA2-%S, свидетельствующем об инсулиночувствительности, наиболее сильные в общей группе (2 + 3) без СД2 ($n = 42$; соответственно $r = 0,603$ и $-0,608$; $p < 0,001$) преимущественно за счет женщин с HbA1c $\geq 6,0\%$ (соответственно $n = 16$; $r = 0,607$ и $-0,609$; $p < 0,013$), исчезающих в группе СД2 при сохранении в объединенной группе всех обследованных ($n = 94$; $r = 0,346$ и $-0,349$; $p = 0,001$). Эти данные маркируют тощачовый дисметаболизм в контексте соотношения гликемии и триглицеридемии в патогенезе ИР при более высоких показателях HbA1c для верификации предиабета по критериям WHO. Снижение чувствительности к инсулину при ее оценке по классификации по ADA (табл. 2, Б) при сравнении групп с нормогликемией и СД2 более выражено ($p = 0,006$) в сравнении с критериями WHO ($p = 0,024$) (табл. 2, А). Полученные данные позволяют предположить различный вклад фак-

торов ИР/инсулиночувствительности при прогрессировании донозологических НУО.

Ранняя секреция инсулина имеет особое значение: ее нарушение рассматривают как критическое метаболическое событие у пациентов с СД2 и у лиц с донозологическими НУО, предшествующими клинически явному диабету. Предполагается, что это изменение не просто маркер для риска развития диабета, а важный патогенетический механизм, вызывающий чрезмерную прандиальную гипергликемию [25].

На пути от тощачовой нормогликемии к диабету показатели функции β -клеток и чувствительности к инсулину снижаются постепенно. Так, по результатам Quebec Family Study ($n = 668$) у лиц с референсными уровнями глюкозы натощак отличались показатели гомеостаза глюкозы и липидного спектра крови. Выявленные различия инсулин-глюкозных индексов и факторов риска ССЗ в нижнем, среднем и высоком тертилях, независимо от возраста, пола и ожирения, позволяют предположить наличие в верхнем диапазоне нормы глюкозы нарушения ее гомеостаза, предрасполагающие к СД2 [26]. Считаем, что эти данные отражают, с одной стороны, необходимость оценки звеньев патогенеза самых ранних НУО (ADA по HbA1c), с другой – обосновывают концепцию ранней комбинированной терапии при старте СД2.

Прогрессирующее течение СД2, при котором с гипергликемией тесно связаны риски инфаркта миокарда, инсульта, микрососудистых осложнений и смертности, в первую очередь характеризуется снижением функции β -клеток и усилением ИР. Клинически этот процесс проявляется ухудшением многих параметров, включая A1C, уровень ГН и глюкозы после приема пищи [27]. В норме гомеостаз глюкозы натощак и после нагрузки в значительной степени независимы, их нарушение поддерживается различными специфическими дефектами β -клеток. Данные RISK STUDY показывают, что нарушение контроля ГН связано с изолированным и прогрессирующим (приближающимся к 60%) снижением чувствительности β -клеток к значениям ГН в пределах референсного диапазона [28]. По мере прогрессирования НТГ до диабета проявляется тесная корреляция между уровнями глюкозы и потерей индуцированной глюкозой секреции инсулина в первой фазе [29].

Принципиально важно вмешаться как можно раньше. Нарушения липидного обмена в контексте повышенных уровней свободных жирных кислот (СЖК) вносят существенный вклад в дисфункцию β -клеток, отражая феномен липотоксичности. Одновременное воздействие высокого уровня глюкозы может вызывать синергетическую липоглютокотоксичность, при этом повышенные уровни СЖК подавляют стимулирующий эффект гипергликемии на функцию β -клеток, способствуя их дисфункции и последующей гибели через феномены стресса эндоплазматического ретикула, окислительного стресса и дисфункции митохондрий, нарушения аутофагии и воспаления в островках Лангерганса [30], замыкая порочный круг стресса β -клеток с их прогрессирующей дисфункцией и гибелью [31].

В начале естественного течения диабета имеется обратимый компонент дисфункции β -клеток, коррекция

которого может привести к улучшению их секреторной способности. Снижение метаболической нагрузки, вызванное липотоксичностью, глюкотоксичностью или ожирением, приводит к улучшению секреции эндогенного инсулина [32]. На основании экспериментальных данных сформулирована концепция, согласно которой глюкотоксичность может сначала появляться вследствие дисфункции α -клеток, до появления дефицита секреции инсулина (гиперглюкагонемия), приводя к чрезмерному производству глюкозы, что подавляет способность β -клеток поддерживать ее гомеостаз [33].

Понимание механизмов прогрессирования СД2 поможет обосновать подходы к лечению, способствующие достижению и поддержанию хорошего гликемического контроля. Наличие тесной взаимосвязи ИР с дисфункцией β - и α -клеток предполагает необходимость комбинированной антигипергликемической терапии для влияния на различные звенья патогенеза уже в дебюте СД2. В настоящее время практически во всех алгоритмах стартовой терапии предполагается с монотерапии метформином при отсутствии противопоказаний. Однако возможность его взаимодействия с препаратами других групп с учетом сердечно-сосудистого статуса пациента уже не вызывает сомнений и допускается [34]. Поскольку НУО с их прогрессированием до гипергликемии являются отдаленным следствием ИР, также тесно ассоциированной с развитием ССЗ [35], то именно ее коррекция лежит в основе как терапии, так и профилактики СД2.

На основе базы данных (NHANES) 1999–2014 ($n = 19\,420$) показано, что повышенный индекс TyG отражает более тяжелую ИР и нелинейно связан со смертностью от всех причин и ССЗ [36]. В крупных популяционных проспективных исследованиях последних лет показана тесная связь индекса TyG как маркера ИР не только с риском СД2 [37], но и ССЗ [38, 39] независимо от гендерных различий. Обнаруженные взаимосвязи TyG аргументируют необходимость выбора препаратов для коррекции ИР на старте терапии СД2 с учетом их влияния на сердечно-сосудистый риск.

A. Di Pino et al. в обзорной программной статье представляют доказательства вклада ИР у пациентов с СД2 в остаточный риск ССЗ, несмотря на эффективное лечение установленных классических факторов риска (дислипидемии, гипертензии, прокоагулянтного состояния) [40]. Молекулярная этиология ИР напрямую способствует развитию атеросклеротического ССЗ, подавляя выработку оксида азота (эндотелиальная дисфункция) и стимулируя путь митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) инсулинового рецептора. Показано, что агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы НГЛТ-2 уменьшают сердечно-сосудистые события у пациентов с СД2 и высоким риском ССЗ, но их положительное влияние на сердечно-сосудистую систему, по-видимому, опосредовано другими механизмами, помимо улучшения ИР. В этой ситуации A. Di Pino et al. привлекают внимание к тиазолидиндионам как единственным противодиабетическим препаратам, действительно повышающим чувствительность к инсулину. S. Del Prato et al. также считают, что препарат этого класса

пиоглитазон является мощным сенситайзером к инсулину [41]. Показано, что он снижает частоту сердечно-сосудистых событий и замедляет атеросклеротический процесс у пациентов с высоким риском СД2 [40].

Возможности пиоглитазона представлены в аналитических публикациях на основании данных плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ). Так, в АСТ NOW среди лиц с НТГ ($n = 441$) с длительностью в среднем 2,4 года пиоглитазон продемонстрировал снижение развития СД2 на 72% (ОР 0,28; 95% ДИ 0,15–0,49; $p < 0,0001$) [42]. Динамика различных индексов глюкозного гомеостаза показала, что основным механизмом, с помощью которого пиоглитазон улучшает толерантность к глюкозе и предотвращает диабет, являются сохранение/улучшение функции β -клеток (ОР 0,26; 95% ДИ 0,19–0,37; $p < 0,0001$) и повышение чувствительности к инсулину (ОР 0,61; 95% ДИ 0,54–0,80; $p < 0,0001$).

Особое значение имеет снижение риска сердечно-сосудистых событий. В исследовании PROactive ($n = 5\,238$ пациентов с СД2 с предшествующим сердечно-сосудистым событием) длительностью 34,5 мес. конечная точка 3-MACE (сердечно-сосудистая смертность, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) достоверно снизилась на 16% на фоне терапии пиоглитазоном [43]. Метаанализ 19 РКИ [44] показал, что пиоглитазон связан со значительно более низким риском смерти, инфаркта миокарда или инсульта среди разнообразной популяции пациентов с диабетом. Препарат уменьшал объем коронарных атеросклеротических бляшек в исследовании PERISCOPE [45] и толщину комплекса интимомедии сонных артерий в CHICAGO [46]. H. Strongman et al. на основе когортного анализа обобщенной базы данных Финляндии, Швеции и Великобритании, включившей 2 группы пациентов с СД2 ($n = 31\,133$ в каждой), получавших и не получавших пиоглитазон, показали, что препарат значительно снизил риск сердечно-сосудистой (ОР 0,58; 95% ДИ 0,52–0,63) и общей смерти (ОР 0,63; 95% ДИ 0,58–0,68) [47].

В исследовании IRIS [48] пиоглитазон показал эффективность в качестве вторичной профилактики недавнего (≤ 6 мес.) инсульта или транзиторной ишемической атаки у инсулинорезистентных лиц без СД2 ($n = 3\,876$), принимавших пиоглитазон или плацебо в течение 4,8 лет. У лечившихся пиоглитазоном на фоне снижения HOMA-IR на 24% ($p < 0,0001$) наблюдалось достоверное снижение также на 24% повторного инсульта и других сердечно-сосудистых событий. В метаанализе 9 РКИ ($n = 12\,026$), наряду со снижением дебютов СД2 у лиц с ИР и предиабетом, показано значимое снижение MACE у лиц этих трех групп [49].

Улучшение углеводного обмена не может объяснить уменьшение частоты инсульта и инфаркта миокарда, поскольку снижение HbA1c было довольно умеренным в исследовании PROactive, а пациенты в исследовании IRIS не имели СД [40]. В то же время накопился большой объем данных о механизмах благоприятного воздействия пиоглитазона, агониста ядерного рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR- γ), на атеросклеротические

заболевания. Среди них: коррекция различных звеньев ИР, включая диабетическую дислипидемию и улучшение чувствительности к инсулину, ингибирование пути MAPK, что приводит к улучшению функции эндотелия и усилению образования оксида азота, подавление оксидативного стресса и различных воспалительных путей, включая цитокиновые, модулирование иммунных реакций и др. [40, 50].

Использование тиазолидиндионов частично ограничено остороженностью в отношении риска развития сердечной недостаточности (СН), особенно у предрасположенных пациентов с диастолической дисфункцией. В исследовании PROactive наблюдалась повышенная частота репортирования СН, но без увеличения частоты сердечно-сосудистых событий [43, 44], что не согласуется с признанным фактом неблагоприятного прогноза СН: 5-летняя выживаемость составляет 12,5% [40]. Подобное противоречие позволяет предположить, что СН, отмеченная в PROactive, во многих случаях таковой не являлась, будучи периферическими отеками иного генеза. Также отметим, что в это РКИ включались пациенты с длительным стажем СД и высоким сердечно-сосудистым риском. Позднее G.D. Clarke et al. представили доказательства улучшения диастолической и систолической функций левого желудочка (ЛЖ), а также снижения артериального давления при снижении частоты сердечных сокращений в результате 6 мес. лечения пиоглитазоном у пациентов с СД2 без клинически очевидного ССЗ [51]. При этом авторы показали, что диастолическая дисфункция ЛЖ при СД2 тесно коррелирует с инсулинорезистентностью миокарда и что и то и другое улучшается пиоглитазоном.

Пристальное внимание привлекло повышение массы тела при лечении тиазолидиндионами. Анализ ситуации показал, что увеличение массы тела выявлено не во всех исследованиях, а при его наличии составляет в среднем от 0,9 до 1,07%, варьируется в зависимости от расовой и этнической принадлежности, а соблюдение правильной диеты ослабляет этот эффект [52]. Считается, что пиоглитазон увеличивает массу тела за счет задержки воды и перераспределения жировой ткани из висцеральных депо в подкожные, способствуя повышению чувствительности к инсулину, улучшению функции β -клеток, снижению уровня ТГ и трансаминаз и замедлению атерогенеза [53].

Функциональное состояние β -клеток, нарушение которого является ранним и ключевым патогенетическим звеном НУО и их прогрессирования, тесно взаимосвязано с дисфункцией α -клеток. Эти комбинированные дефекты островков превращают СД2 в расстройство, при котором наблюдается нарушение регуляции глюкозы как при гипер-, так и при гипогликемии. Следовательно, дисфункция островков является важной целью для коррекции дисгликемии при СД2, привлекая внимание к возможностям инкретинов с их влиянием на секрецию не только инсулина, но и глюкагона [54].

Инкретиновая система, включая регулируемую секрецию ГПП-1 и локально экспрессируемую ДПП-4, присутствует в α - и β -клетках. Ингибиторы ДПП-4 (глиптины) были первыми препаратами, способными корректировать оба этих дефекта, предотвращая инактивацию ГПП-1 и глюко-

зозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП) и продлевая таким образом вызванное едой повышение их активных форм. Это приводит к клиническим преимуществам снижения гликемии без повышенного риска развития гипогликемии или увеличения веса. Также иДПП-4 значительно снижают вариабельность гликемии по сравнению с другими пероральными сахароснижающими препаратами; этот эффект не зависел от исходного уровня HbA1c и был значительно сильнее у пациентов, получавших начальную комбинированную терапию [55]. Обсуждается связь вариабельности гликемии с уязвимостью атеросклеротических бляшек коронарных сосудов и прогнозом ОКС [56].

Помимо участия в инкретиновых эффектах, иДПП-4 напрямую влияют на функцию и выживаемость β -клеток при СД2, уменьшая их апоптоз, улучшая ультраструктуру, увеличивая стимулируемую глюкозой секрецию инсулина. В метаанализе 52 РКИ из баз данных PubMed, EMBASE и Cochrane Library показано, что иДПП-4 в качестве монотерапии и при сочетании с другими препаратами при СД2 значительно улучшали функцию β -клеток, но не оказали существенного влияния на ИР [57]. Аналитический обзор данных РКИ из базы Cochrane CENTRAL показывает интерес к применению инкретиновой терапии на ранних стадиях заболевания [58]. Результаты 7-летнего популяционного когортного исследования Hoorn Meal Study ($n = 121$ без СД2) показали, что сниженный ответ ГПП-1 в рамках перорального глюкозотолерантного теста предшествует НУО, подтверждая гипотезу о роли снижения секреции ГПП-1 в этиологии СД2 [59]. При этом важно помнить, что иДПП-4, исправляя инкретиновый дефект при СД2, не только стимулируют секрецию эндогенного ГПП-1, но также увеличивают его инсулинотропную активность, стабилизируя ГИП [60].

5-летнее исследование VERIFY представило доказательства в поддержку стартовой комбинированной терапии с использованием препаратов с комплементарными дополнительными механизмами действия, позволив достичь оптимальных гликемических целей и изменить течение заболевания больше, чем один метформин, отсрочив неэффективность терапии [61].

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции иДПП-4 привлекают внимание не только своей безопасностью, но также способностью защищать β -клетки здорового человека от цитокин-индуцированной токсичности [62]. Последний эффект крайне важен, поскольку провоспалительные факторы значительно увеличивают экспрессию ДПП-4 в циркулирующих иммунных клетках. Сформулирована рабочая гипотеза о возможной роли ингибирования ДПП-4 с помощью глиптинов в противодействии вирулентности и иммунопатологии COVID-19 [63].

Различные иДПП-4 очень похожи по своим антигипергликемическим свойствам и профилю безопасности (вес, нейтральность, низкий риск гипогликемии). Непептидомиметики, к которым относится алоглиптин, высокоселективны в отношении ДПП-4 по сравнению с другими членами семейства ДПП-4-подобных протеаз, включая ДПП-2, ДПП-8 и ДПП-9, что снижает возможность нежелательных побочных эффектов. Отметим мини-

мальный метаболизм в печени через цитохром P450 и период полураспада 11–22 ч [41].

Кардиологическая безопасность алоглиптина у пациентов с самым высоким риском сердечно-сосудистых событий – перенесших острый коронарный синдром – продемонстрирована в исследовании EXAMINE. Особый интерес представляют результаты субанализа в отдельных группах пациентов. Так, риск сердечно-сосудистой смерти был ниже в следующих группах: у женщин (ОР 0,60; 95% ДИ 0,40–0,91); пациентов с СКФ > 60 мл/мин (ОР 0,67; 95% ДИ 0,46–0,98) и пациентов с длительностью СД2 < 5 лет (ОР 0,61; 95% ДИ 0,37–1,00) [64]. Эти данные также привлекают внимание к эффективности препарата на ранних стадиях СД2.

Анализ эффективности и безопасности комбинации пиоглиитазона с иДПП-4, оцененная в метаанализе баз данных MEDLINE, Embase и Cochrane CENTRAL, свидетельствует о лучшем гликемическом контроле по уровням как HbA1c, так и ГП в сравнении с монотерапией пиоглиитазоном при хорошей переносимости и отсутствии повышения риска гипогликемий и отекающего синдрома. Подчеркивается, что комбинированная терапия ингибиторами ДПП-4 и пиоглиитазоном может рассматриваться как наиболее предпочтительный вариант для пациентов с СД2, ИР и дислипидемией, способствующий улучшению функции β-клеток [65]. Своевременность такого подхода особенно важна в ситуации новой коронавирусной инфекции. Показано, что пациенты с донозологическими НУО и с бессимптомным/недиагностированным СД2 в равной степени вносили вклад в риск смерти от всех причин при инфекции COVID-19, имея при этом более высокий риск летального исхода по сравнению с пациентами не только без НУО, но и с СД2 в анамнезе [3].

Выводы

Понимание механизмов, лежащих в основе донозологических НУО, важно для обоснования терапевтических стратегий по снижению риска СД2 и ССЗ. Для выявления

дисгликемии у постменопаузальных женщин с двукратной нормогликемией натошак использована рубрикация по уровням HbA1c (WHO и ADA), его повышение в диапазоне между референсными значениями и СД2 расценено как предиабет. Проведена оценка основных звеньев патогенеза НУО, инсулинорезистентности и функциональных способностей β-клеток с помощью комплекса суррогатных индексов TyG и HOMA-2 с расчетом по C-пептиду.

Значимое различие по HOMA2-IR между группами без НУО и предиабетом подтверждает раннее появление ИР в ситуации постменопаузы с последующим изменением чувствительности к инсулину, которую маркирует индекс HOMA2-%S. Корреляционные отношения индексов TyG и HOMA2-IR отражают значение липоглютокотоксичности в генезе ИР на донозологическом этапе формирования НУО, начиная с уровней HbA1c ≥ 5,7%. Изменение корреляций параметров секреции инсулина, C-пептида и HOMA2-%B с индексом TyG показывает тесную связь снижения функциональных возможностей инсулярного аппарата с ИР по мере увеличения степени выраженности дисгликемии с неадекватным секреторным ответом β-клеток еще на стадии предиабета. Это ограничивает эффективность классической ступенчатой схемы интенсификации сахароснижающей терапии.

Полученные результаты подчеркивают актуальность раннего применения комбинаций препаратов при СД2 с комплементарными механизмами действия на ключевые звенья патогенеза НУО: инсулинорезистентность и дисфункцию β-клеток. В качестве сенситайзера к инсулину обоснован пиоглитазон, имеющий доказанное влияние на регресс дисгликемии, патогенетические звенья атеросклероза и снижение риска сердечно-сосудистых событий. С целью устранения инкретиновой дисфункции, тесно связанной с адекватностью секреторного ответа β-клеток потребностям нарушенного глюкозного гомеостаза, рационально сочетание с ингибитором дипептидазы-4.

Поступила / Received 24.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 12.03.2021

Принята в печать / Accepted 16.03.2021

Список литературы

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.П. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104–112. doi: 10.14341/DM2004116-17.
- Sardu C., D'Onofrio N., Balestrieri M.L., Barbieri M., Rizzo M.R., Messina V. et al. Outcomes in Patients with Hyperglycemia Affected by COVID-19: Can We Do More on Glycemic Control? *Diabetes Care*. 2020;43(7):1408–1415. doi: 10.2337/dc20-0723.
- Li H., Tian S., Chen T., Cui Z., Shi N., Zhong X. et al. Newly Diagnosed Diabetes Is Associated with a Higher Risk of Mortality than Known Diabetes in Hospitalized Patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(10):1897-1906. doi: 10.1111/dom.14099.
- Wang X.W., Hu H., Xu Z.Y., Zhang G.K., Yu Q.H., Yang H.L., Zheng J.H. Association of Menopausal Status with COVID-19 Outcomes: A Propensity Score Matching Analysis. *Biol Sex Differ*. 2021;12(1):16. doi: 10.1186/s13293-021-00363-6.
- Kirtikar U., Kajale N., Patwardhan V., Khadilkar V., Khadilkar A.V. Cardiometabolic Risk in Pre- and Post-Menopausal Women with Special Reference to Insulin Resistance: A Cross-Sectional Study. *J Midlife Health*. 2020;11(1):22–26. doi: 10.4103/jmhJMH.65_19.
- Reaven G.M. Insulin Resistance: the Link between Obesity and Cardiovascular Disease. *Med Clin North Am*. 2011;95(5):875–892. doi: 10.1016/j.mcna.2011.06.002.
- Malmström H., Walldius 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.
- Ряуткина Л.А., Ряуткин Д.С., Исакова И.С., Щербакова Л.В. Возможности оценки инсулинорезистентности по мере кластеризации метаболического синдрома у женщин в постменопаузе. *Медицинский совет*. 2019;4(8):88–93. doi: 10.21518/2079-701X-2019-4-88-93.
- Wallace T.M., Levy J.C., Matthews D.R. Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1487–1495. doi: 10.2337/diacare.27.6.1487.
- Ряуткина Л.А., Ряуткин Д.С., Исакова И.С. Возможности и варианты суррогатной оценки инсулинорезистентности. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(1):27–33. doi: 10.14341/omet10082.
- American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44 (1 Suppl):S15–S33. doi: 10.2337/dc21-S002.
- Gebremeskel G.G., Berhe K.K., Belay D.S., Kidanu B.H., Negash A.L., Gebreslasse K.T. et al. Magnitude of Metabolic Syndrome and Its Associated Factors among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Ayder Comprehensive Specialized Hospital, Tigray, Ethiopia: a cross sectional study. *BMC Res Notes*. 2019;12(1):603. doi: 10.1186/s13104-019-4609-1.
- Saif-Ali R., Kamaruddin N.A., Al-Habori M., Al-Dubai S.A., Wan Ngah W.Z. Relationship of Metabolic Syndrome Defined by IDF or Revised NCEP ATP III with Glycemic Control among Malaysians with Type 2 Diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:67. doi: 10.1186/s13098-020-00575-7.

14. Kautzky-Willer A., Harreiter J., Abrahamian H., Weitgasser R., Fasching P., Hoppichler F., Lechleitner M. Sex and gender-specific aspects in prediabetes and diabetes mellitus-clinical recommendations (Update 2019). *Wien Klin Wochenschr.* 2019;131(1 Suppl.):221–228. (In German) doi: 10.1007/s00508-018-1421-1.
15. Yan H., Yang W., Zhou F., Li X., Pan Q., Shen Z. et al. Estrogen Improves Insulin Sensitivity and Suppresses Gluconeogenesis via the Transcription Factor Foxo1. *Diabetes.* 2019;68(2):291–304. doi: 10.2337/db18-0638.
16. Monnier L., Lapinski H., MD, Colette C. Contributions of Fasting and Postprandial Plasma Glucose Increments to the Overall Diurnal Hyperglycemia of Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care.* 2003;26(3):881–885. doi: 10.2337/diacare.26.3.881.
17. Monnier L., Colette C., Dunseath G.J., Owens D.R. The Loss of Postprandial Glycemic Control Precedes Stepwise Deterioration of Fasting With Worsening Diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(2):263–269. doi: 10.2337/dc06-1612.
18. Bian C., Bai B., Gao Q., Li S., Zhao Y. 17 β -Estradiol Regulates Glucose Metabolism and Insulin Secretion in Rat Islet β Cells Through GPER and Akt/mTOR/GLUT2 Pathway. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:531. doi: 10.3389/fendo.2019.00531.
19. Zhu L., Martinez M.N., Emfinger C.H., Palmisano B.T., Stafford J.M. Estrogen Signaling Prevents Diet-Induced Hepatic Insulin Resistance in Male Mice with Obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014;306(10):E1188–E1197. doi: 10.1152/ajpendo.00579.2013.
20. 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.
21. Thet L., Sein M., Latt T. Effect of Postmenopausal Status on Insulin Sensitivity in Myanmar Women. *Asian J Med Sci.* 2016;7(5):36–41. doi: 10.3126/ajms.v7i5.14750.
22. Exebio J.C., Ajabshir S., Zarini G.G., Vaccaro J., Huffman F.G. Use of Homeostatic Model Assessment Indexes for the Identification of Metabolic Syndrome and Insulin Resistance among Cuban-Americans: A Cross Sectional Study. *Br J Med Res.* 2014;4(29):4824–4833. doi: 10.9734/BJMR/2014/8988.
23. Dupuit M., Maillard F., Pereira B., Marquezi M.L., Lancha A.H. Jr., Boisseau N. Effect of High Intensity Interval Training on Body Composition in Women before and after Menopause: A Meta-Analysis. *Exp Physiol.* 2020;105(9):1470–1490. doi: 10.1113/EP088654.
24. Araki N., Takahashi H., Takamori A., Kitajima Y., Hyogo H., Sumida Y. et al. Decrease in Fasting Insulin Secretory Function Correlates with Significant Liver Fibrosis in Japanese Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients. *JGH Open.* 2020;4(5):929–936. doi: 10.1002/jgh3.12367.
25. Del Prato S. Loss of Early Insulin Secretion Leads to Postprandial Hyperglycaemia. *Diabetologia.* 2003;46(1 Suppl.):M2–M8. doi: 10.1007/s00125-002-0930-6.
26. Piché M.E., Arcand-Bossé J.F., Després J.P., Périusse L., Lemieux S., Weisnagel S.J. What Is a Normal Glucose Value? Differences in Indexes of Plasma Glucose Homeostasis in Subjects with Normal Fasting Glucose. *Diabetes Care.* 2004;27(10):2470–2477. doi: 10.2337/diacare.27.10.2470.
27. Fonseca V.A. Defining and Characterizing the Progression of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(2 Suppl.):S151–S156. doi: 10.2337/dc09-S301.
28. Mengozzi A., Tricó D., Nesti L., Petrie J., Højlund K., Mitrouk A. et al. Disruption of Fasting and Post-Load Glucose Homeostasis Are Largely Independent and Sustained by Distinct and Early Major Beta-Cell Function Defects: A Cross-Sectional and Longitudinal Analysis of the Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular risk (RISC) Study Cohort. *Metabolism.* 2020;105:154185. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154185.
29. Weir G.C. Glucolipotoxicity, β -Cells, and Diabetes: The Emperor Has No Clothes. *Diabetes.* 2020;69(3):273–278. doi: 10.2337/db19-0138.
30. Lytrivi M., Castell A.L., Poutout V., Cnop M. Recent Insights into Mechanisms of β -Cell Lipid- and Glucolipotoxicity in Type 2 Diabetes. *J Mol Biol.* 2020;432(5):1514–1534. doi: 10.1016/j.jmb.2019.09.016.
31. Cerf M.E. Developmental Programming and Glucolipotoxicity: Insights on Beta Cell Inflammation and Diabetes. *Metabolites.* 2020;10(11):444. doi: 10.3390/metabo10110444.
32. Marselli L., Piron A., Suleiman M., Colli M.L., Yi X., Khamis A. et al. Persistent or Transient Human β Cell Dysfunction Induced by Metabolic Stress: Specific Signatures and Shared Gene Expression with Type 2 Diabetes. *Cell reports.* 2020;33(9):108466. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108466.
33. Jamison R.A., Stark R., Dong J., Yonemitsu S., Zhang D., Shulman G.I., Kibbey R.G. Hyperglucagonemia Inhibits a Decline in Insulin Secretion and Causes Hyperglycemia in Chronically Glucose-Infused Rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011;301(6):E1174–E1183. doi: 10.1152/ajpendo.00175.2011.
34. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021;44(1 Suppl.):S111–S124. doi: 10.2337/dc21-S009.
35. Ormazabal V., Nair S., Elfeky O., Aguayo C., Salomon C., Zúñiga F.A. Association between Insulin Resistance and the Development of Cardiovascular Disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):122. doi: 10.1186/s12933-018-0762-4.
36. Liu X.C., He G.D., Lo K., Huang Y.Q., Feng Y.Q. The Triglyceride-Glucose Index, An Insulin Resistance Marker, Was Non-linear Associated With All-Cause and Cardiovascular Mortality in the General Population. *Front Cardiovasc Med.* 2021;7:628109. doi: 10.3389/fcvm.2020.628109.
37. Chen C.L., Liu L., Lo K., Huang J.Y., Yu Y.L., Huang Y.Q., Feng Y.Q. Association between Triglyceride Glucose Index and Risk of New-Onset Diabetes Among Chinese Adults: Findings from the China Health and Retirement Longitudinal Study. *Front Cardiovasc Med.* 2020;27(7):610322. doi: 10.3389/fcvm.2020.610322.
38. Hong S., Han K., Park C.Y. The Triglyceride Glucose Index Is a Simple and Low-Cost Marker Associated with Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Population-Based Study. *BMC Med.* 2020;18(1):361. doi: 10.1186/s12916-020-01824-2.
39. Park B., Lee Y.J., Lee H.S., Jung D.H. The Triglyceride-Glucose Index Predicts Ischemic Heart Disease Risk in Koreans: A Prospective Study Using National Health Insurance Service data. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):210. doi: 10.1186/s12933-020-01186-2.
40. Di Pino A., DeFronzo R.A. Insulin Resistance and Atherosclerosis: Implications for Insulin-Sensitizing Agents. *Endocr Rev.* 2019;40(6):1447–1467. doi: 10.1210/er.2018-00141.
41. Del Prato S., Chilton R. Practical Strategies for Improving Outcomes in T2DM: The Potential Role of Pioglitazone and DPP4 Inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(4):786–799. doi: 10.1111/dom.13169.
42. DeFronzo R.A., Tripathy D., Schwenke D.C., Banerji M., Bray G.A., Buchanan T.A. et al. Prevention of Diabetes with Pioglitazone in ACT NOW: Physiologic Correlates. *Diabetes.* 2013;62(11):3920–3926. doi: 10.2337/db13-0265.
43. Dormandy J.A., Charbonnel B., Eckland D.J., Erdmann E., Massi-Benedetti M., Moules I.K. et al. Secondary Prevention of Macrovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial in macroVascular Events): A Randomised Controlled Trial. *Lancet.* 2005;366(9493):1279–1289. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67528-9.
44. Lincoff A.M., Wolski K., Nicholls S.J., Nissen S.E. Pioglitazone and Risk of Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *JAMA.* 2007;298(10):1180–1188. doi: 10.1001/jama.298.10.1180.
45. Nissen S.E., Nicholls S.J., Wolski K., Nesto R., Kupfer S., Perez A. et al. Comparison of Pioglitazone vs Glimepiride on Progression of Coronary Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes: the PERISCOPE Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2008;299(13):1561–1573. doi: 10.1001/jama.299.13.1561.
46. Mazzone T., Meyer P.M., Feinstein S.B., Davidson M.H., Kondos G.T., D'Agostino R.B. Sr. et al. Effect of Pioglitazone Compared with Glimepiride on Carotid Intima-Media Thickness in Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. *JAMA.* 2006;296(21):2572–2581. doi: 10.1001/jama.296.21.joc60158.
47. Strongman H., Christopher S., Majak M., Williams R., Bahmanyar S., Linderet M. et al. Pioglitazone and Cause-Specific Risk of Mortality in Patients with Type 2 Diabetes: Extended Analysis from a European Multidatabase Cohort Study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2018;6(1):e000481. doi: 10.1136/bmjdr-2017-000481.
48. Kernan W.N., Viscoli C.M., Furie K.L., Young L.H., Inzucchi S.E., Gorman M. et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med.* 2016;374(14):1321–1331. doi: 10.1056/NEJMoa1506930.
49. Liao H.W., Saver J.L., Wu Y.L., Chen T.H., Lee M., Ovbiagele B. Pioglitazone and Cardiovascular Outcomes in Patients with Insulin Resistance, Pre-Diabetes and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ Open.* 2017;7(1):e013927. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013927.
50. Tian Y., Chen T., Wu Y., Yang L., Wang L., Fan X. et al. Pioglitazone Stabilizes Atherosclerotic Plaque by Regulating the Th17/Treg Balance in AMPK-Dependent Mechanisms. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):140. doi: 10.1186/s12933-017-0623-6.
51. Clarke G.D., Solis-Herrera C., Molina-Wilkins M., Martinez S., Merovci A., Cersosimo E. et al. Pioglitazone Improves Left Ventricular Diastolic Function in Subjects With Diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(11):1530–1536. doi: 10.2337/dc17-0078.
52. Aghamohammadzadeh N., Niafar M., Dalir Abolghasemi E., Najafipour F., Mohamadzadeh Gharebaghi S., Adabi K. et al. The Effect of Pioglitazone on Weight, Lipid Profile and Liver Enzymes in Type 2 Diabetic Patients. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2015;6(2):56–60. doi: 10.1177/2042018815574229.
53. DeFronzo R.A. Insulin Resistance, Lipotoxicity, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis: the Missing Links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia.* 2010;53(7):1270–1287. doi: 10.1007/s00125-010-1684-1.
54. Ahren B., Foley J.E. Improved Glucose Regulation in Type 2 Diabetic Patients with DPP-4 Inhibitors: Focus on Alpha and Beta Cell Function and Lipid Metabolism. *Diabetologia.* 2019;59(5):907–917. doi: 10.1007/s00125-016-3899-2.
55. Lee S., Lee H., Kim Y., Kim E. Effect of DPP-IV Inhibitors on Glycemic Variability in Patients with T2DM: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep.* 2019;9(1):13296. doi: 10.1038/s41598-019-49803-9.
56. Руткина Л.А., Руткин Д.С., Овсянникова А.К. Проблемы сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом при остром коронарном синдроме. *Медицинский совет.* 2016;4(4):100–109. doi: 10.21518/2079-701X-2016-4-100-109.
57. Lyu X., Zhu X., Zhao B., Du L., Chen D., Wang C. et al. Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Beta-Cell Function and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Sci Rep.* 2017;7:44865. doi: 10.1038/srep44865.
58. Hemmingsen B., Sonne D.P., Metzendorf M.I., Richter B. Dipeptidyl-Peptidase (DPP)-4 Inhibitors and Glucagon-Like Peptide (GLP)-1 Analogues

- for Prevention or Delay of Type 2 Diabetes Mellitus and Its Associated Complications in People at Increased Risk for the Development of Type 2 Diabetes Mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5(5):CD012204. doi: 10.1002/14651858.CD012204.pub2.
59. Koopman A.D.M., Rutters F., Rauh S.P., Nijpels G., Holst J.J., Beulens J.W. et al. Incretin Responses to Oral Glucose and Mixed Meal Tests and Changes in Fasting Glucose Levels during 7 Years of Follow-Up: The Hoorn Meal Study. *PLoS ONE.* 2018;13(1):e0191114. doi: 10.1371/journal.pone.0191114.
 60. Godinho R., Mega C., Teixeira-de-Lemos E., Carvalho E., Teixeira F., Fernandes R., Reis R. The Place of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapeutics: A "Me Too" or "the Special One" Antidiabetic Class? *J Diabetes Res.* 2015;2015:806979. doi: 10.1155/2015/806979.
 61. Matthews D., Del Prato S., Mohan V., Mathieu C., Vencio S., Chan J.C.N. et al. Insights from VERIFY: Early Combination Therapy Provides Better Glycaemic Durability Than a Stepwise Approach in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* 2020;11(11):2465–2476. doi: 10.1007/s13300-020-00926-7.
 62. Bugliani M., Syed F., Paula F.M.M., Omar B.A., Suleiman M., Mossuto S. et al. DPP-4 Is Expressed in Human Pancreatic Beta Cells and Its Direct Inhibition Improves Beta Cell Function and Survival in Type 2 Diabetes. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;473:186–193. doi: 10.1016/j.mce.2018.01.019.
 63. Filardi T., Morano S. COVID-19: Is There a Link between the Course of Infection and Pharmacological Agents in Diabetes? *J Endocrinol Invest.* 2020;43(8):1053–1060. doi: 10.1007/s40618-020-01318-1.
 64. White W.B., Kupfer S., Zannad F., Mehta C.R., Wilson C.A., Lei K. et al. Cardiovascular Mortality in Patients with Type 2 Diabetes and Recent Acute Coronary Syndromes from the EXAMINE Trial. *Diabetes Care.* 2016;39(7):1267–1273. doi: 10.2337/dc16-0303.
 65. Wang B., Sun Y., Sang Y., Liu X., Liang J. Comparison of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Pioglitazone Combination Therapy versus Pioglitazone Monotherapy in Type 2 Diabetes: A System Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(46):e12633. doi: 10.1097/MD.00000000000012633.
 1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus in the Adult Population of Russia (NATION Study). *Sakharnyy diabetes = Diabetes Mellitus.* 2016;19(2):104–112. (In Russ.) doi: 10.14341/DM2004116-17.
 2. Sardu C., D'Onofrio N., Balestrieri M.L., Barbieri M., Rizzo M.R., Messina V. et al. Outcomes in Patients with Hyperglycemia Affected by COVID-19: Can We Do More on Glycemic Control? *Diabetes Care.* 2020;43(7):1408–1415. doi: 10.2337/dc20-0723.
 3. Li H., Tian S., Chen T., Cui Z., Shi N., Zhong X. et al. Newly Diagnosed Diabetes Is Associated with a Higher Risk of Mortality than Known Diabetes in Hospitalized Patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(10):18971906. doi: 10.1111/dom.14099.
 4. Wang X.W., Hu H., Xu Z.Y., Zhang G.K., Yu Q.H., Yang H.L., Zheng J.H. Association of Menopausal Status with COVID-19 Outcomes: A Propensity Score Matching Analysis. *Biol Sex Differ.* 2021;12(1):16. doi: 10.1186/s13293-021-00363-6.
 5. Kirtikar U., Kajale N., Patwardhan V., Khadilkar V., Khadilkar A.V. Cardiometabolic Risk in Pre- and Post-Menopausal Women with Special Reference to Insulin Resistance: A Cross-Sectional Study. *J Midlife Health.* 2020;11(1):22–26. doi: 10.4103/jmh.MH.65.19.
 6. Reaven G.M. Insulin Resistance: the Link between Obesity and Cardiovascular Disease. *Med Clin North Am.* 2011;95(5):875–892. doi: 10.1016/j.mcna.2011.06.002.
 7. Malmström H., Walldius 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.
 8. Ruyatkina L.A., Ruyatkina D.S., Iskhakova I.S., Scherbakova L.V. Possibilities to Assess Insulin Resistance as the Metabolic Syndrome Is Clustered in Women in Postmenopause. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;4(4):88–93. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-4-88-93.
 9. Wallace T.M., Levy J.C., Matthews D.R. Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1487–1495. doi: 10.2337/diacare.27.6.1487.
 10. Ruyatkina L.A., Ruyatkina D.S., Iskhakova I.S. Opportunities and Options for Surrogate Assessment of Insulin Resistance. *Ozhireniye i metabolism = Obesity and metabolism.* 2019;16(1):27–33. (In Russ.) doi: 10.14341/omet10082.
 11. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021;44 (1 Suppl.):S15–S33. doi: 10.2337/dc21-S002.
 12. Gebremeskel G.G., Berhe K.K., Belay D.S., Kidanu B.H., Negash A.L., Gebreselasse K.T. et al. Magnitude of Metabolic Syndrome and Its Associated Factors among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Ayder Comprehensive Specialized Hospital, Tigray, Ethiopia: a cross sectional study. *BMC Res Notes.* 2019;12(1):603. doi: 10.1186/s13104-019-4609-1.
 13. Saif-Ali R., Kamaruddin N.A., Al-Habori M., Al-Dubai S.A., Wan Ngah W.Z. Relationship of Metabolic Syndrome Defined by IDF or Revised NCEP ATP III with Glycemic Control among Malaysians with Type 2 Diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2020;12:67. doi: 10.1186/s13098-020-00575-7.
 14. Kautzky-Willer A., Harreiter J., Abrahamian H., Weitgasser R., Fasching P., Hoppichler F., Lechleitner M. Sex and gender-specific aspects in prediabetes and diabetes mellitus-clinical recommendations (Update 2019). *Wien Klin Wochenschr.* 2019;131(1 Suppl.):221–228. (In German) doi: 10.1007/s00508-018-1421-1.
 15. Yan H., Yang W., Zhou F., Li X., Pan Q., Shen Z. et al. Estrogen Improves Insulin Sensitivity and Suppresses Glucocorticogenesis via the Transcription Factor Foxo1. *Diabetes.* 2019;68(2):291–304. doi: 10.2337/db18-0638.
 16. Monnier L., Lapinski H., MD, Colette C. Contributions of Fasting and Postprandial Plasma Glucose Increments to the Overall Diurnal Hyperglycemia of Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care.* 2003;26(3):881–885. doi: 10.2337/diacare.26.3.881.
 17. Monnier L., Colette C., Dunseath G.J., Owens D.R. The Loss of Postprandial Glycemic Control Precedes Stepwise Deterioration of Fasting With Worsening Diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(2):263–269. doi: 10.2337/dc06-1612.
 18. Bian C., Bai B., Gao Q., Li S., Zhao Y. 17 β -Estradiol Regulates Glucose Metabolism and Insulin Secretion in Rat Islet β Cells Through GPER and Akt/mTOR/GLUT2 Pathway. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:531. doi: 10.3389/fendo.2019.00531.
 19. Zhu L., Martinez M.N., Emfinger C.H., Palmisano B.T., Stafford J.M. Estrogen Signaling Prevents Diet-Induced Hepatic Insulin Resistance in Male Mice with Obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014;306(10):E1188–E1197. doi: 10.1152/ajpendo.00579.2013.
 20. 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.
 21. Thet L., Sein M., Latt T. Effect of Postmenopausal Status on Insulin Sensitivity in Myanmar Women. *Asian J Med Sci.* 2016;7(5):36–41. doi: 10.3126/ajms.v7i5.14750.
 22. Exebio J.C., Ajabshir S., Zarini G.G., Vaccaro J., Huffman F.G. Use of Homeostatic Model Assessment Indexes for the Identification of Metabolic Syndrome and Insulin Resistance among Cuban-Americans: A Cross Sectional Study. *Br J Med Med Res.* 2014;4(29):4824–4833. doi: 10.9734/BJMMR/2014/8988.
 23. Dupuit M., Maillard F., Pereira B., Marquez M.L., Lancha A.H. Jr., Boisseau N. Effect of High Intensity Interval Training on Body Composition in Women before and after Menopause: A Meta-Analysis. *Exp Physiol.* 2020;105(9):1470–1490. doi: 10.1113/EP088654.
 24. Araki N., Takahashi H., Takamori A., Kitajima Y., Hyogo H., Sumidaet Y. et al. Decrease in Fasting Insulin Secretory Function Correlates with Significant Liver Fibrosis in Japanese Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients. *JGH Open.* 2020;4(5):929–936. doi: 10.1002/jgh3.12367.
 25. Del Prato S. Loss of Early Insulin Secretion Leads to Postprandial Hyperglycaemia. *Diabetologia.* 2003;46(1 Suppl.):M2–M8. doi: 10.1007/s00125-002-0930-6.
 26. Piché M.E., Arcand-Bossé J.F., Després J.P., Périusse L., Lemieux S., Weinsagel S.J. What Is a Normal Glucose Value? Differences in Indexes of Plasma Glucose Homeostasis in Subjects with Normal Fasting Glucose. *Diabetes Care.* 2004;27(10):2470–2477. doi: 10.2337/diacare.27.10.2470.
 27. Fonseca V.A. Defining and Characterizing the Progression of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(2 Suppl.):S151–S156. doi: 10.2337/dc09-S301.
 28. Mengozzi A., Tricó D., Nesti L., Petrie J., Højlund K., Mitakou A. et al. Disruption of Fasting and Post-Load Glucose Homeostasis Are Largely Independent and Sustained by Distinct and Early Major Beta-Cell Function Defects: A Cross-Sectional and Longitudinal Analysis of the Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular risk (RISC) Study Cohort. *Metabolism.* 2020;105:154185. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154185.
 29. Weir G.C. Glucolipotoxicity, β -Cells, and Diabetes: The Emperor Has No Clothes. *Diabetes.* 2020;69(3):273–278. doi: 10.2337/db19-0138.
 30. Lytrivi M., Castell A.L., Poitout V., Cnop M. Recent Insights into Mechanisms of β -Cell Lipo- and Glucolipotoxicity in Type 2 Diabetes. *J Mol Biol.* 2020;432(5):1514–1534. doi: 10.1016/j.jmb.2019.09.016.
 31. Cerf M.E. Developmental Programming and Glucolipotoxicity: Insights on Beta Cell Inflammation and Diabetes. *Metabolites.* 2020;10(11):444. doi: 10.3390/metabo10110444.
 32. Marselli L., Piron A., Suleiman M., Colli M.L., Yi X., Khamis A. et al. Persistent or Transient Human β Cell Dysfunction Induced by Metabolic Stress: Specific Signatures and Shared Gene Expression with Type 2 Diabetes. *Cell reports.* 2020;33(9):108466. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108466.
 33. Jamison R.A., Stark R., Dong J., Yonemitsu S., Zhang D., Shulman G.I., Kibbey R.G. Hyperglucagonemia Precedes a Decline in Insulin Secretion and Causes Hyperglycemia in Chronically Glucose-Infused Rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011;301(6):E1174–E1183. doi: 10.1152/ajpendo.00175.2011.
 34. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021;44(1 Suppl.):S111–S124. doi: 10.2337/dc21-S009.

35. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga F.A. Association between Insulin Resistance and the Development of Cardiovascular Disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):122. doi: 10.1186/s12933-018-0762-4.
36. Liu X.C., He G.D., Lo K., Huang Y.Q., Feng Y.Q. The Triglyceride-Glucose Index, An Insulin Resistance Marker, Was Non-linear Associated With All-Cause and Cardiovascular Mortality in the General Population. *Front Cardiovasc Med*. 2021;7:628109. doi: 10.3389/fcvm.2020.628109.
37. Chen C.L., Liu L., Lo K., Huang J.Y., Yu Y.L., Huang Y.Q., Feng Y.Q. Association between Triglyceride Glucose Index and Risk of New-Onset Diabetes Among Chinese Adults: Findings from the China Health and Retirement Longitudinal Study. *Front Cardiovasc Med*. 2020;27(7):610322. doi: 10.3389/fcvm.2020.610322.
38. Hong S., Han K., Park C.Y. The Triglyceride Glucose Index Is a Simple and Low-Cost Marker Associated with Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Population-Based Study. *BMC Med*. 2020;18(1):361. doi: 10.1186/s12916-020-01824-2.
39. Park B., Lee Y.J., Lee H.S., Jung D.H. The Triglyceride-Glucose Index Predicts Ischemic Heart Disease Risk in Koreans: A Prospective Study Using National Health Insurance Service data. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):210. doi: 10.1186/s12933-020-01186-2.
40. Di Pino A., DeFronzo R.A. Insulin Resistance and Atherosclerosis: Implications for Insulin-Sensitizing Agents. *Endocr Rev*. 2019;40(6):1447–1467. doi: 10.1210/er.2018-00141.
41. Del Prato S., Chilton R. Practical Strategies for Improving Outcomes in T2DM: The Potential Role of Pioglitazone and DPP4 Inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(4):786–799. doi: 10.1111/dom.13169.
42. DeFronzo R.A., Tripathy D., Schwenke D.C., Banerji M., Bray G.A., Buchanan T.A. et al. Prevention of Diabetes with Pioglitazone in ACT NOW: Physiologic Correlates. *Diabetes*. 2013;62(11):3920–3926. doi: 10.2337/db13-0265.
43. Dormandy J.A., Charbonnel B., Eckland DJ., Erdmann E., Massi-Benedetti M., Moules I.K. et al. Secondary Prevention of Macrovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): A Randomised Controlled Trial. *Lancet*. 2005;366(9493):1279–1289. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67528-9.
44. Lincoff A.M., Wolski K., Nicholls S.J., Nissen S.E. Pioglitazone and Risk of Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *JAMA*. 2007;298(10):1180–1188. doi: 10.1001/jama.298.10.1180.
45. Nissen S.E., Nicholls S.J., Wolski K., Nesto R., Kupfer S., Perez A. et al. Comparison of Pioglitazone vs Glimepiride on Progression of Coronary Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes: the PERISCOPE Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2008;299(13):1561–1573. doi: 10.1001/jama.299.13.1561.
46. Mazzone T., Meyer P.M., Feinstein S.B., Davidson M.H., Kondos G.T., D'Agostino R.B. Sr. et al. Effect of Pioglitazone Compared with Glimepiride on Carotid Intima-Media Thickness in Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. *JAMA*. 2006;296(21):2572–2581. doi: 10.1001/jama.296.21.joc60158.
47. Strongman H., Christopher S., Majak M., Williams R., Bahmanyar S., Linderet M. et al. Pioglitazone and Cause-Specific Risk of Mortality in Patients with Type 2 Diabetes: Extended Analysis from a European Multidatabase Cohort Study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2018;6(1):e000481. doi: 10.1136/bmjdr-2017-000481.
48. Kernan W.N., Viscoli C.M., Furie K.L., Young L.H., Inzucchi S.E., Gorman M. et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016;374(14):1321–1331. doi: 10.1056/NEJMoa1506930.
49. Liao H.W., Saver J.L., Wu Y.L., Chen T.H., Lee M., Ovbiagele B. Pioglitazone and Cardiovascular Outcomes in Patients with Insulin Resistance, Pre-Diabetes and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ Open*. 2017;7(1):e013927. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013927.
50. Tian Y., Chen T., Wu Y., Yang L., Wang L., Fan X. et al. Pioglitazone Stabilizes Atherosclerotic Plaque by Regulating the Th17/Treg Balance in AMPK-Dependent Mechanisms. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):140. doi: 10.1186/s12933-017-0623-6.
51. Clarke G.D., Solis-Herrera C., Molina-Wilkins M., Martinez S., Merovci A., Cersosimo E. et al. Pioglitazone Improves Left Ventricular Diastolic Function in Subjects With Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(11):1530–1536. doi: 10.2337/dc17-0078.
52. Aghamohammadzadeh N., Niafar M., Dalir-Abdolahinia E., Najafipour F., Mohamadzaheh Gharebaghi S., Adabi K. et al. The Effect of Pioglitazone on Weight, Lipid Profile and Liver Enzymes in Type 2 Diabetic Patients. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2015;6(2):56–60. doi: 10.1177/2042018815574229.
53. DeFronzo R.A. Insulin Resistance, Lipotoxicity, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis: the Missing Links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia*. 2010;53(7):1270–1287. doi: 10.1007/s00125-010-1684-1.
54. Åhrén B., Foley J.E. Improved Glucose Regulation in Type 2 Diabetic Patients with DPP-4 Inhibitors: Focus on Alpha and Beta Cell Function and Lipid Metabolism. *Diabetologia*. 2019;59(5):907–917. doi: 10.1007/s00125-016-3899-2.
55. Lee S., Lee H., Kim Y., Kim E. Effect of DPP-IV Inhibitors on Glycemic Variability in Patients with T2DM: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2019;9(1):13296. doi: 10.1038/s41598-019-49803-9.
56. Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S., Ovsyannikova A.K. Problems of Hypoglycemic Therapy in Diabetic Patients with Acute Coronary Syndrome. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;4(4):100–109. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-4-100-109.
57. Lyu X., Zhu X., Zhao B., Du L., Chen D., Wang C. et al. Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Beta-Cell Function and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Sci Rep*. 2017;7:44865. doi: 10.1038/srep44865.
58. Hemmingsen B., Sonne D.P., Metzendorf M.I., Richter B. Dipeptidyl-Peptidase (DPP)-4 Inhibitors and Glucagon-Like Peptide (GLP)-1 Analogues for Prevention or Delay of Type 2 Diabetes Mellitus and Its Associated Complications in People at Increased Risk for the Development of Type 2 Diabetes Mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5(5):CD012204. doi: 10.1002/14651858.CD012204.pub2.
59. Koopman A.D.M., Rutters F., Rauh S.P., Nijpels G., Holst J.J., Beulens J.W. et al. Incretin Responses to Oral Glucose and Mixed Meal Tests and Changes in Fasting Glucose Levels during 7 Years of Follow-Up: The Hoorn Meal Study. *PLoS ONE*. 2018;13(1):e0191114. doi: 10.1371/journal.pone.0191114.
60. Godinho R., Mega C., Teixeira-de-Lemos E., Carvalho E., Teixeira F., Fernandes R., Reis R. The Place of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapeutics: A "Me Too" or "the Special One" Antidiabetic Class? *J Diabetes Res*. 2015;2015:806979. doi: 10.1155/2015/806979.
61. Matthews D., Del Prato S., Mohan V., Mathieu C., Vencio S., Chan J.C.N. et al. Insights from VERIFY: Early Combination Therapy Provides Better Glycaemic Durability Than a Stepwise Approach in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther*. 2020;11(11):2465–2476. doi: 10.1007/s13300-020-00926-7.
62. Bugliani M., Syed F., Paula F.M.M., Omar B.A., Suleiman M., Mossuto S. et al. DPP-4 Is Expressed in Human Pancreatic Beta Cells and Its Direct Inhibition Improves Beta Cell Function and Survival in Type 2 Diabetes. *Mol Cell Endocrinol*. 2018;473:186–193. doi: 10.1016/j.mce.2018.01.019.
63. Filardi T., Morano S. COVID-19: Is There a Link between the Course of Infection and Pharmacological Agents in Diabetes? *J Endocrinol Invest*. 2020;43(8):1053–1060. doi: 10.1007/s40618-020-01318-1.
64. White W.B., Kupfer S., Zannad F., Mehta C.R., Wilson C.A., Lei K. et al. Cardiovascular Mortality in Patients with Type 2 Diabetes and Recent Acute Coronary Syndromes from the EXAMINE Trial. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1267–1273. doi: 10.2337/dc16-0303.
65. Wang B., Sun Y., Sang Y., Liu X., Liang J. Comparison of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Pioglitazone Combination Therapy versus Pioglitazone Monotherapy in Type 2 Diabetes: A System Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(46):e12633. doi: 10.1097/MD.00000000000012633.

Информация об авторах:

Рухаткина Людмила Александровна, д.м.н., профессор, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профессиональной патологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; larut@list.ru

Рухаткин Дмитрий Сергеевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профессиональной патологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; dr79@mail.ru

Исхакова Ирина Сергеевна, к.м.н., врач-эндокринолог, многопрофильный медицинский центр «ЕвроМед Клиника»; 630001, Россия, Новосибирск, ул. Гоголя, д. 42; tyutyunjon@mail.ru

Information about the authors:

Lyudmila A. Ruyatkina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Physicians, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia; larut@list.ru

Dmitriy S. Ruyatkin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology of the Faculty of Advanced Studies and Professional Retraining of Physicians, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia; dr79@mail.ru

Irina S. Iskhakova, Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, Multidisciplinary Medical Center EuroMed Clinic; 42, Gogol St., Novosibirsk, 630001, Russia; tyutyunjon@mail.ru