

Особенности формирования менопаузального метаболического синдрома при артериальной гипертензии

Л.А. Руюткина^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6762-5238>, larut@list.ru

Д.С. Руюткин¹, <https://orcid.org/0000-0003-3431-5943>, dr79@mail.ru

Л.В. Щербакова², <https://orcid.org/0000-0001-9270-9188>, 9584792@mail.ru

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

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1

Резюме

Введение. Концепция стадирования кардиометаболических заболеваний (КМЗ) при кластеризации компонентов метаболического синдрома (МС) тесно связана с инсулинорезистентностью (ИР), зависимой от статуса половых гормонов и возраста. Предполагается, что формирование менопаузального МС стартует в перименопаузе вследствие изменения функционального состояния оси «гипофиз – яичники». Однако механизмы, объясняющие половые различия ИР, особенно в период менопаузального перехода, не установлены.

Цель. Оценить взаимосвязи маркеров МС в когорте женщин 35–59 лет без нарушений углеводного обмена с различным функциональным состоянием яичников в зависимости от наличия артериальной гипертензии (АГ) и влияния возраст-ассоциированных факторов.

Материалы и методы. У 88 нормогликемических женщин 35–59 лет с различным функциональным состоянием оси «гипофиз – яичники» и разделенных на 2 группы в зависимости от наличия АГ определены: ИМТ, окружность талии (ОТ), уровни артериального давления (АД), триглицеридов (ТГ), ХС-ЛПВП, ФСГ и эстрадиола, гликемии натощак (ГН), индекс ТуГ. С помощью SPSS (версия 13) оценивали МЕ (25–75%), межгрупповые различия по критерию Манна – Уитни, проводили корреляционный анализ по Спирмену и частичный для нивелирования влияния возраста.

Результаты. Наибольший спектр значимых ассоциаций, независимых от возраста и в тандеме с ним, выявлен только в группе пациенток с АГ: у ОТ и ГН, усиливающих при уровнях ФСГ > 25 мЕд/л; у липидных параметров между собой и с ГН; ТуГ с уровнями ФСГ и эстрадиола, а также ТуГ со всеми параметрами с акцентом на ОТ и ХС-ЛПВП.

Выводы. В процессе формирования менопаузального МС при АГ значимые взаимосвязи традиционных маркеров КМЗ с индексом ТуГ, отражающим наличие ИР через взаимосвязи углеводного и липидного обменов, находятся под частичным влиянием уровней ФСГ и эстрадиола в тандеме с возраст-ассоциированными показателями: длительностью АГ и постменопаузы.

Ключевые слова: менопаузальный метаболический синдром, инсулинорезистентность, постменопауза, индекс ТуГ, артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, кардиометаболический риск

Для цитирования: Руюткина Л.А., Руюткин Д.С., Щербакова Л.В. Особенности формирования менопаузального метаболического синдрома при артериальной гипертензии. *Медицинский совет.* 2022;16(23):357–365. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-357-365>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of the formation of menopausal metabolic syndrome in arterial hypertension

Lyudmila A. Ruyatkina^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6762-5238>, larut@list.ru

Dmitriy S. Ruyatkin¹, <https://orcid.org/0000-0003-3431-5943>, dr79@mail.ru

Liliya V. Shcherbakova², <https://orcid.org/0000-0001-9270-9188>, 9584792@mail.ru

¹ Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia

² Research Institute of Therapy and Preventive Medicine; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia

Abstract

Introduction. The concept of staging of cardiometabolic diseases (CMD) in the clustering of metabolic syndrome (MS) components is closely related to insulin resistance (IR), which depends on the status of sex hormones and age. It is assumed that the formation of menopausal MS starts in perimenopause due to changes in the functional state of the pituitary-ovarian axis. However, mechanisms explaining sex differences in IR, especially during the menopausal transition, have not been established.

Aim. To evaluate the relationship of MS markers in a cohort of women aged 35–59 years without carbohydrate metabolism disorders with different functional state of the ovaries, depending on the presence of arterial hypertension (AH) and the influence of age-associated factors.

Materials and methods. In 88 normoglycemic women aged 35–59 years with different functional state of the pituitary-ovarian axis and divided into 2 groups depending on the presence of hypertension, the following were determined: BMI, waist circumference (WC), levels of blood pressure (BP), triglycerides (TG), HDL cholesterol, FSH and estradiol, fasting glucose (FG), TyG index. SPSS (version 13) assessed ME (25–75%); intergroup differences according to the Mann-Whitney test; Correlation analysis according to Spearman and partial correlation were performed to level the effect of age.

Results. The largest range of significant associations, independent of age and in tandem with it, was found only in the group of patients with hypertension: in OT and FG, which increase at FSH levels > 25 mU/l; lipid parameters among themselves and with FG; TyG with FSH and estradiol levels, and TyG with all parameters focusing on OT and HDL cholesterol.

Conclusions. In the process of the formation of menopausal MS in AH, significant relationships of traditional CMD markers with the TyG index, which reflects the presence of IR through the relationship of carbohydrate and lipid metabolism, are partially influenced by FSH and estradiol levels in tandem with age-associated indicators: the duration of AH and postmenopause.

Keywords: menopausal metabolic syndrome, insulin resistance, postmenopause, TyG index, arterial hypertension, obesity, diabetes mellitus, cardio-metabolic risk

For citation: Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S., Shcherbakova L.V. Features of the formation of menopausal metabolic syndrome in arterial hypertension. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(23):357–365. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-357-365>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Метаболический синдром (МС) по-прежнему лидирует как в медицинском, так и социальном плане, затрагивая около 25% населения в целом и, что более тревожно, около 40% взрослых во всем мире старше 40 лет [1]. В последние годы в концепции МС преобладает кардиометаболический подход, стартовавший консенсусным междисциплинарным документом в 2009 г. [2], включившим в понятие МС кластер как минимум трех из пяти факторов риска: повышенное артериальное давление (АД), дислипидемию (повышение уровня триглицеридов, ТГ, и снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛПВП), повышенный уровень глюкозы натощак (ГН) и центральное ожирение, которые в совокупности приводят к повышенному кардиометаболическому риску (КМР). Под ним понимают повышенную склонность к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ): инсульту, инфаркту миокарда и заболеваниям периферических артерий, а также обменным нарушениям, таким как сахарный диабет 2-го типа (СД2) [3]. По сути, концепция КМР акцентирует прогностическую роль МС с акцентом на инсулинорезистентность (ИР) [4].

Современная трактовка ИР значительно изменилась со времен ее начальной формулировки: от сугубо эндокринологической в тесной связи с ожирением и нарушениями углеводного обмена (НУО) до междисциплинарного ведущего патогенетического звена КМР [5]. Предложена система стадирования кардиометаболических заболеваний (КМЗ) для определения уровня риска диабета, смертности от всех причин и ССЗ, валидированная с этой целью на основе больших национальных когорт CARDIA и NHANES III [6]. Это направление получило свое развитие на Консенсусной конференции AACE/ACE 2014 г. по ожирению: среди факторов риска, связанных с ИР, выделили традиционные маркеры

МС [2]: прежде всего окружность талии (ОТ), артериальную гипертензию (АГ), ХС-ЛПВП, ТГ, ГН; их отсутствие определили эквивалентным 0-й стадии КМЗ [7].

ИР рассматривают как биомаркер возрастного ухудшения здоровья и сокращения продолжительности жизни [8]. Остается неясным, является ли ИР следствием преклонного хронологического возраста и маркером старения, либо увеличением частоты дисфункции органов и тканей, участвующих в ее формировании [9]. ИР и зеркальное к ней понятие инсулинчувствительности, лежащие в основе взаимосвязи различных нозологий кластера КМЗ, имеют половые и расовые различия [10]. В последние годы рассмотрение гендерных и половых различий стало приоритетной темой в различных областях медицины [11]. Показано, что сердечно-сосудистый риск, связанный с МС, на протяжении всей жизни значительно зависит от пола и статуса половых гормонов [12].

По данным популяционных исследований МС у женщин в постменопаузе встречается вдвое чаще, достигая в ряде стран 46% [13], по некоторым данным – от 30 до 70% [14]. Акцентируя внимание на риске и исходах ССЗ при СД2 у женщин, L. Arnetz et al. в 2014 г. обосновывают необходимость разработки гендер-специфических рекомендаций в его лечении [15]. Позднее, в 2020 г., R. de Ritter et al., ссылаясь на крупномасштабные систематические обзоры с метаанализами, показали, что избыточный риск макрососудистых осложнений, связанных с диабетом, значительно выше у женщин, чем у мужчин [16].

Механизмы, объясняющие половые различия ИР, не установлены; в относительном риске КМЗ могут иметь особое значение половые особенности в антропометрии тела и характере накопления жировой ткани [16], особенно в период менопаузального перехода [14]. Поскольку во время менструального цикла общая чувствительность к инсулину у женщин не подвержена

серьезным изменениям [17], предполагается, что формирование менопаузального МС стартует в перименопаузе, и оно обусловлено изменением функционального состояния оси «гипофиз – яичники». В этот период резко меняются уровни эстрадиола и ФСГ [18]. Особое внимание привлекает эстрадиол (Е2) – один из основных гормонов, повышающих чувствительность к инсулину и снижающих резистентность к нему в периферических тканях [19].

Цель – оценить взаимосвязи маркеров кардиометаболических заболеваний, тесно связанных с ИР, в когорте женщин 35–59 лет без нарушений углеводного обмена с различным функциональным состоянием яичников в зависимости от наличия артериальной гипертензии и влияния возраст-ассоциированных факторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое поперечное сравнительное исследование амбулаторных пациенток с АГ и нормотензивных женщин в зависимости от возраста и функционального состояния оси «гипофиз – яичники». Критерии исключения: нарушения углеводного обмена (НУО) и другие эндокринные заболевания; ранее диагностированные ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность; указания в анамнезе на перенесенные острые сердечно-сосудистые осложнения; нарушения ритма и проводимости; менопаузальная гормональная терапия; сопутствующие заболевания в стадии обострения.

Группу 1 составили 30 условно здоровых женщин в возрасте 43,00 (40,00; 46,25) лет без наследственной отягощенности по ССЗ и НУО. В группу 2 вошли 58 женщин 50,00 (43,75; 53,00) лет с длительностью АГ 3,21 (1,00; 5,00) без регулярной антигипертензивной терапии с наследственной отягощенностью по ССЗ в 75%. Никакую фоновую терапию, кроме гипотензивной, при наличии АГ пациентки не принимали.

Обследованные женщины имели различное функциональное состояние яичников: в группе 1 менопауза была у 6 (20,0%) женщин, в группе 2 – у 32 (55,2%). Отметим, что в обеих группах часть женщин находилась в перименопаузе, включая позднюю пременопаузу и раннюю постменопаузу, что характеризуется повышением уровней ФСГ > 25 мЕд/л [20].

Определяли индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ). Показатели гликемии натощак (ГН) в капиллярной крови оценивались дважды глюкозооксидазным методом, в анализ включались средние показатели; параметры липидного спектра – ХС-ЛПВП и триглицериды (ТГ) определяли ферментативным калориметрическим методом на анализаторе IMMULITE 2000XPI. Инсулин, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и эстрадиол (Е2) определяли иммуоферментным методом также на анализаторе IMMULITE. Индексы НОМА2-IR и НОМА2-%В рассчитывали по инсулину с помощью НОМА2-calculator [21]. Индекс ТГ/глюкоза (ТyG-индекс) рассчитывали по формуле: $TyG\text{-индекс} = \ln [TГН \text{ (мг/дл)}$

$\times ГН \text{ (мг/дл)} / 2]$, где $\ln$ – логарифм, ТГ – триглицериды натощак, ГН – гликемия натощак [4].

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программ SPSS (версия 13). Проверка нормальности распределения проводилась с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. В связи с ненормальностью распределения непрерывных показателей данные представлены в виде Me (25; 75%), где Me – медиана, 25 и 75 – квартили 1-й и 3-й. Оценка значимости межгрупповых различий величин проводилась с помощью U-критерия Манна – Уитни (МУ). Для выявления зависимостей использовали корреляционный анализ (ранговая корреляция Спирмена). Для нивелирования влияния возраста применили частичную корреляцию (partial correlation). В процедурах статистического анализа критический уровень значимости для отклонения нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05. Статистический анализ частично проведен в рамках ГЗ №122031700094-5.

Этика

Исследование выполнено с соблюдением этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, и в соответствии с этическими нормами и правилами, предусмотренными бюллетенем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования Российской Федерации №3 от 2002 г. «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека». Проведение исследования одобрено комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении групп (табл. 1) у больных АГ женщин основные характеристики метаболического синдрома: антропометрические (ИМТ, ОТ), гемодинамические (САД и ДАД) и метаболические (липидные, ТГ, ХС-ЛПВП, ГН) значимо превышали таковые в группе контроля. Отметим, что повышение уровней тощаковой гликемии в группе 2 ($p = 0,011$) имело место в рамках референсных показателей при отсутствии НУО у обследованных женщин, что подтверждается сохранением инсулин-продуцирующей способности β -клеток по данным индекса НОМА2-%В (табл. 1); одновременно повышение уровней индексов НОМА2-IR и TyG отражает наличие ИР у пациенток с АГ.

Показатели оси «гипофиз – яичники» между группами не различались (табл. 1) при тенденции к повышению уровней ФСГ у пациенток с АГ, что объяснимо характеристикой групп по числу женщин в постменопаузе, указанной выше. Кроме того, группы различались между собой по возрасту, что определяет необходимость оценки его ассоциаций с параметрами функционального состояния оси «гипофиз – яичники». В группе 1 выявлена лишь тенденция к корреляции возраста с ФСГ ($r = 0,327$; $p = 0,078$) при отсутствии таковой с Е2 при наличии этих ассоциаций в группе 2: с ФСГ ($r = 0,517$; $p < 0,001$) и Е2 ($r = -0,325$; $p = 0,013$).

● **Таблица 1.** Сравнение клинико-метаболических и гормональных показателей в группах женщин 35–60 лет в зависимости от наличия АГ, Ме (25; 75%)

● **Table 1.** Comparison of clinical, metabolic and hormonal parameters in groups of women aged 35–60 depending on the presence of AH, Me (25; 75%)

Показатель	Группа 1, n = 30	Группа 2, n = 58	*p ₁₋₂
Возраст, лет	43,00 (40,00; 46,25)	50,00 (43,75; 53,00)	0,001
ИМТ, кг/м ²	25,30 (22,42; 27,39)	30,60 (26,33; 34,30)	<0,001
ОТ, см	76,50 (70,25; 83,25)	89,50 (79,00; 99,00)	<0,001
САД, мм рт. ст.	120,00 (120,00; 130,00)	142,50 (130,00; 160,00)	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	80,00 (70,00; 80,00)	90,00 (80,00; 100,00)	<0,001
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,00 (1,00; 1,025)	0,92 (0,835; 1,00)	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,75 (1,49; 2,13)	2,30 (2,00; 2,500)	<0,001
ГН, ммоль/л	3,60 (3,40; 4,33)	4,20 (3,60; 4,70)	0,011
Инсулин, мкЕд/мл	5,30 (3,80; 7,00)	7,30 (5,15; 12,28)	0,130
ФСГ, мЕд/л	9,10 (5,40; 49,33)	32,75 (6,85; 74,58)	0,066
Эстрадиол, пг/мл	131,00 (73,40; 442,75)	73,40 (73,40; 269,25)	0,171
Туб усл.ед.	8,58 (8,33; 8,80)	8,93 (8,66; 9,17)	<0,001
НОМА2-%В	143,24 (110,50; 168,38)	158,50 (114,60; 191,40)	0,336
НОМА2-IR	1,29 (0,59; 1,27)	2,14 (0,89; 2,72)	0,005

Возраст – некорректируемый показатель, тесно связанный с динамическим состоянием оси «гипофиз – яичники» и кластеризацией менопаузального МС. При этом остается неясным, является ли ИР следствием хронологического возраста и маркером старения либо обусловлена частотой дисфункции органов и тканей, участвующих в ее формировании [9]. Поэтому далее, наряду с корреляционным анализом по Спирмену, был проведен частичный (partial correlation) анализ для нивелирования влияния возраста и уточнения вклада возрастной характеристики во взаимосвязи изучаемых показателей в общей когорте обследованных женщин (группа «1 + 2») и отдельно по группам в зависимости от наличия АГ.

В группе «1 + 2» выявлены значимые корреляции возраста с рядом определяемых и расчетных показателей. Так, он коррелировал положительно с ОТ и ИМТ ($r = 0,456$ и $0,382$; $p < 0,001$); САД ($r = 0,374$; $p < 0,001$) и ДАД ($r = 0,306$; $p = 0,004$); ГН ($r = 0,309$; $p = 0,004$). Разнонаправленные ассоциации возраста с ТГ ($r = 0,236$; $p = 0,027$) и ХС-ЛПВП ($r = -0,289$; $p = 0,006$) были логически сопоставимы с его корреляционными связями с показателями оси «гипофиз – яичники». Подчеркнем, что сохранение ассоциаций возраста в группе «1 + 2» с ФСГ ($r = 0,543$; $p < 0,001$) и Е2 ($r = -0,336$; $p = 0,001$) объяснимо за счет пациенток с АГ вследствие преобладания в группе 2 женщин в постменопаузе при значимом отличии по возрасту.

Повышенное внимание при оценке КМР уделяется окружности талии (ОТ), поскольку увеличение этого показателя выше нормальных значений является маркером висцерального ожирения и, следовательно, развития ИР и других компонентов МС [22]. Предположение

об абдоминальном ожирении как ключевом медиаторе развития возрастной инсулинорезистентности [9] основывалось на исследованиях без учета пола.

Хотя большинство факторов риска ССЗ являются общими как для мужчин, так и для женщин, менопауза является уникальным дополнительным фактором риска для женщин [23]. При этом возрастной КМР у мужчин и женщин все же развивается в зависимости от пола в связи с изменениями уровней половых гормонов [12]. С. Strack et al. в 2022 г. на основании данных перекрестного обсервационного исследования сообщают, что различные модели распределения жира в организме, особенно абдоминальное ожирение, адипонектин и связанные с ним биомаркеры, могут способствовать половым различиям в КМР и распространенности МС [24].

Считают, что факторы сердечно-сосудистого риска сходны у женщин в поздней пременопаузе и в начале постменопаузы в зависимости от возраста и состава тела [25]. На основании данных SWAN (многоцентрового мультиэтнического продольного исследования женщин среднего возраста) показано, что накопление висцеральной жировой ткани тесно связано с изменением гормонального фона во время перименопаузы, критического периода для управления женским здоровьем [26].

В этой связи особое внимание привлекают корреляционные связи ОТ с ФСГ и Е2. Так, слабая, но значимая отрицательная ассоциация ОТ с уровнями Е2 только при наличии АГ ($r = -0,353$; $p = 0,007$), проявляющаяся и в обобщенной группе женщин ($r = -0,313$; $p = 0,003$), в условиях частичной корреляции исчезает (табл. 2). Аналогично ведут себя корреляции ИМТ с функциональным состоянием оси «гипофиз – яичники», значимые

● **Таблица 2.** Ассоциации показателей ОТ с клинико-биохимическими параметрами у пациенток с АГ (группа 2) и в объединенной группе женщин («1 + 2»)

● **Table 2.** Associations of WC indices with clinical and biochemical parameters in patients with AH (group 2) and in united group of women («1 + 2»)

Показатель	Корреляционный анализ по Спирмену				Частичный корреляционный анализ			
	Группа 2		«Группа 1+2»		Группа 2		Группа «1 + 2»	
	г	р	г	р	г	р	г	р
ИМТ	0,807	<0,001	0,840	<0,001	0,812	<0,001	0,826	<0,001
САД	0,144	0,281	0,425	<0,001	0,103	0,474	0,315	<0,001
ДАД	0,166	0,214	0,418	<0,001	0,176	0,216	0,418	0,004
ГН	0,416	0,001	0,444	<0,001	0,295	0,036	0,332	0,002
ТГ	0,303	0,021	0,392	<0,001	0,268	0,057	0,343	0,002
ХС-ЛПВП	-0,197	0,138	-0,305	0,004	-0,097	0,496	-0,148	0,187
ФСГ	0,143	0,283	0,149	0,166	-0,072	0,616	0,149	0,166
E2	-0,353	0,007	-0,313	0,003	-0,202	0,156	-0,122	0,276
TyG	0,458	<0,001	0,526	<0,001	0,336	0,026	0,424	<0,001

только в группе 2: положительные с ФСГ ($r = 0,260$; $p = 0,049$) и отрицательные с E2 ($r = -0,347$; $p = 0,008$), с их сохранением в общей когорте женщин с ФСГ ($r = 0,260$; $p = 0,014$) и E2 ($r = -0,348$; $p = 0,001$); при коррекции по возрасту эти связи также исчезают. В то же время ОТ, повышение которой маркирует МС, имеет сильные прямые ассоциации с ИМТ в группе «1 + 2» и пациенток с АГ (группа 2) как с учетом возраста ($r_{1+2} = 0,840$ и $r_2 = 0,807$; $p < 0,001$), так и при его нивелировании ($r_{1+2} = 0,826$ и $r_2 = 0,812$; $p < 0,001$) (табл. 2). Сохранение этих ассоциаций и в группе 1 при проведении корреляционного анализа по Спирмену ($r = 0,78$; $p < 0,001$), и partial correlation ($r = 0,83$; $p < 0,001$) определяется значением ИМТ как маркера ожирения, но не МС.

Логичны выявленные ассоциации ОТ с возраст-зависимыми характеристиками: длительностью постменопаузы (ДлПМ) в группах 2 и «1 + 2» ($r_2 = 0,314$; $p = 0,016$ и $r_{1+2} = 0,361$; $p = 0,001$) и длительностью АГ в группе «1 + 2» ($r = 0,600$; $p < 0,001$). ИМТ также коррелирует в группах 2 и «1 + 2» с длительностью АГ ($r_2 = 0,305$; $p = 0,020$ и $r_{1+2} = 0,548$; $p < 0,001$) и постменопаузы ($r_2 = 0,335$; $p = 0,010$ и $r_{1+2} = 0,382$; $p < 0,001$). Эти ассоциации отсутствуют в группе нормотензивных женщин, проявляясь лишь в общей когорте обследованных.

Таким образом, две характеристики массы тела, из которых только ОТ тесно связана с висцеральным накоплением жировой ткани, прямо и сильно коррелируют между собой независимо от возраста, а также с возраст-зависимыми параметрами, длительностью АГ и постменопаузы. В то же время их ассоциации с параметрами функционального состояния оси «гипофиз – яичники» значимы только в условиях традиционного, но не частичного корреляционного анализа. С одной стороны, это можно объяснить выраженной вариабельностью показателей ФСГ и E2 в период перименопаузы, а также индивидуальностью сроков наступления менопаузы [20].

С другой стороны, обращает внимание наличие этих ассоциаций только в группе женщин, имеющих АГ.

Проведенный далее корреляционный анализ антропометрических параметров с гемодинамическими и метаболическими показателями выявил у ИМТ и ОТ в группе «1 + 2» схожие ассоциации с уровнями САД и ДАД, более выраженные у ОТ ($r_{\text{сад}} = 0,425$ и $r_{\text{дад}} = 0,418$; $p < 0,001$), но также значимые у ИМТ ($r_{\text{сад}} = 0,289$; $p = 0,006$ и $r_{\text{дад}} = 0,333$; $p = 0,002$). Однако у ИМТ эти связи полностью исчезали при частичном корреляционном анализе, отражая явную зависимость от возраста, в то время как у ОТ они сохранялись в группе «1 + 2» с САД ($r = 0,315$; $p = 0,004$) и ДАД ($r = 0,332$; $p = 0,002$) (табл. 2). В обзорной работе J.L. Faulkner et al. 2019 г. показано, что увеличение именно висцерального ожирения у женщин в постменопаузе согласуется с гиперсимпатотонусом; симпатическая активация увеличивается с возрастом и у мужчин, и у женщин, но не у молодых женщин, отражая значение этих показателей по мере старения [12]. Ранее был сделан существенный акцент на гиперинсулинемии как важнейшем факторе активации симпатической нервной системы, которая способствует развитию ИР и всем метаболическим последствиям, объединяемым в МС [27].

В развитии данной концепции обсуждаются близкие взаимосвязи ИР, гиперинсулинемии и АГ с формированием при ожирении порочного круга метаболических и гемодинамических нарушений с включением в него механизмов увеличения частоты и выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий, мышечной ткани, включая кардиомиоциты, а также ткани печени с развитием стеатогепатоза и усугублением нарушений липидного обмена [28]. Подобный взгляд согласуется с упомянутым выше мнением об ИР как биомаркере возрастного ухудшения здоровья и сокращения продолжительности жизни [8], уточняя и детализируя его.

Современный анализ сложных патофизиологических механизмов развития АГ при ожирении изложен в обзоре Г.А. Чумаковой с соавт. 2021 г. и финализирован в obesity-центрической модели формирования артериальной гипертензии [29]. В нашей работе ассоциации ОТ с уровнями АД выявлены в условиях нивелирования возраста и только в группе пациенток с АГ. По параметрам инсулинемии группы не отличались, что при выявленном спектре различий по клинико-биохимическим маркерам МС определяет особый интерес к ассоциациям ОТ с тощаковой гликемией.

Так, выявлена прямая связь ОТ с ГН в группе 1 ($r = 0,380$; $p = 0,038$) и группе 2 ($r = 0,416$; $p = 0,002$) с ее усилением (табл. 2) в группе «1 + 2» ($r = 0,444$; $p < 0,001$), а также у пациенток с АГ и уровнями ФСГ > 25 мЕд/л ($r = 0,505$; $p = 0,005$). Одновременно ГН положительно коррелирует в группе 2 с ФСГ ($r = 0,279$; $p = 0,036$) и отрицательно с уровнями Е2 ($r = -0,333$; $p = 0,011$). Однако при нивелировании влияния возраста сохраняется только прямая связь ОТ с ГН как в общей группе женщин ($r = 0,348$; $p = 0,001$), так и в группах 1 и 2 ($r_1 = 0,391$ и $r_2 = 0,295$; $p = 0,036$); в этой ситуации ассоциации с уровнями ФСГ и Е2 уходят вследствие их указанной выше корреляции с возрастом. Также выявлены слабые, но значимые ассоциации ДлПМ с САД, но не с ДАД в группе «1 + 2» ($r = 0,244$; $p = 0,022$), а также с ГН в группах 2 ($r = 0,307$; $p = 0,020$) и «1 + 2» ($r = 0,353$; $p = 0,001$). Подчеркнем, что в исследование были включены женщины без нарушений углеводного обмена.

Свой вклад в подобную траекторию гликемии вносят уровни АД, что отражается в значимых корреляциях между ГН и САД ($r = 0,286$; $p = 0,007$) в группе «1 + 2» с их сохранением при нивелировании влияния возраста ($r = 0,219$; $p = 0,050$), принимая во внимание ассоциации возраста с САД ($r = 0,374$; $p < 0,001$) и ДАД ($r = 0,306$; $p = 0,004$). Кроме того, в тандеме возрастных факторов, ассоциированных у САД с тенденцией к повышению ГН по мере длительности постменопаузы, показатели АД коррелируют с ОТ, которая имеет прямые ассоциации с ГН с их усилением при наличии АГ при уровнях ФСГ > 25 мЕд/л. Полученные нами данные совпадают с мнением J.N.C. Fonseca et al. 2018 г. о менопаузальном статусе как независимом предикторе риска для повышения уровней глюкозы крови натощак и артериального давления [30]. При этом взаимосвязи между параметрами КМЗ у женщин в перименопаузе, как и влияние на них уровней ФСГ и Е2, остаются предметом исследований и дискуссии.

Среди характеристик дислипидемии в составе МС с акцентом на ИР особое внимание привлекают ТГ и ХС-ЛПВП [26]. К указанным выше их ассоциациям в группе «1 + 2» с возрастом, а возраста – с показателями оси «гипофиз – яичники» также выявлены связи ТГ и ХС-ЛПВП с длительностью АГ ($r_{\text{ТГ}} = 0,399$ и $r_{\text{ХС-ЛПВП}} = 0,481$; $p < 0,001$) и постменопаузы ($r_{\text{ТГ}} = 0,314$ и $r_{\text{ХС-ЛПВП}} = -0,334$; $p \leq 0,003$), а также с уровнями ФСГ ($r_{\text{ТГ}} = 0,235$; $p = 0,028$ и $r_{\text{ХС-ЛПВП}} = -0,251$; $p = 0,018$) и Е2 ($r_{\text{ТГ}} = -0,240$; $p = 0,024$ и $r_{\text{ХС-ЛПВП}} = 0,219$; $p = 0,040$). При отсутствии ассо-

циаций липидных параметров в группе 1, в группе 2 оставались значимыми связи ХС-ЛПВП с ДлПМ ($r = -0,289$; $p = 0,028$), ФСГ ($r = -0,293$; $p < 0,032$) и Е2 ($r = -0,00282$; $p = 0,032$); у ТГ только с Е2 ($r = -0,346$; $p = 0,008$); при коррекции по возрасту эти связи ослабевали до тенденции.

Уровни ТГ прямо и значимо коррелируют с ОТ в общей когорте женщин как при стандартном, так и частичном корреляционном анализе; при анализе по группам эта зависимость выявлена только в группе 2 с ослаблением при partial correlation до тенденции (табл. 2). Ассоциации ТГ и ХС-ЛПВП в группе «1 + 2» с уровнями САД ($r_{\text{ТГ}} = 0,302$ и $r_{\text{ХС-ЛПВП}} = -0,325$; $p \leq 0,004$) и ДАД ($r_{\text{ТГ}} = 0,282$ и $r_{\text{ХС-ЛПВП}} = -0,240$; $p \leq 0,024$) оставались значимыми при нивелировании влияния возраста, но отсутствовали в группе 2. Уровни ХС-ЛПВП коррелировали с ОТ только в группе «1 + 2» (табл. 2). Выявленные ассоциации у ТГ и ХС-ЛПВП в общей группе женщин с уровнями ГН ($r_{\text{ТГ}} = 0,353$ и $r_{\text{ХС-ЛПВП}} = -0,376$; $p \leq 0,001$) и между собой ($r_{\text{ТГ с ХС-ЛПВП}} = -0,564$; $p < 0,001$), практически аналогичные в группе 2 ($r_{\text{ТГ}} = 0,340$; $p = 0,009$ и $r_{\text{ХС-ЛПВП}} = -0,367$; $p = 0,005$); а также $r_{\text{ТГ с ХС-ЛПВП}} = -0,414$; $p \leq 0,001$), сохранялись значимыми при частичной корреляции и в общей группе и в группе 2 при отсутствии в группе 1.

Итак, возраст оказывает частичное влияние на принципиальные липидные дефиниции метаболического синдрома у пациенток с АГ. Отметим, что более стабильные ассоциации с маркерами метаболической дислипидемии, ТГ и ХС-ЛПВП обнаружены у Е2 только при наличии АГ. С этими результатами совместима описанная выше динамика корреляций ОТ с показателями функционального состояния оси «гипофиз – яичники» в зависимости от варианта корреляционного анализа. Так, эти ассоциации значимы только в группе 2 с их проявлением в общей когорте женщин с последующим исчезновением при нивелировании влияния возраста. При этом ОТ находится в центре значимых ассоциаций с другими компонентами МС, выявленных при проведении partial correlation в когорте женщин 35–59 лет.

Возрастной кардиометаболический риск развивается в зависимости от пола в связи с изменениями уровней половых гормонов [12]. Подчеркивая, что переход от пременопаузы к постменопаузе различается по продолжительности и симптоматике, С. Strack et al. считают, что оценка менопаузального статуса в эпидемиологических исследованиях не является тривиальной задачей, как и отсутствие стандартных маркеров менопаузального статуса [24].

Патогенетически параметры МС объединены инсулинорезистентностью, что определяет значение оценки ее параметров в зависимости от функционального состояния оси «гипофиз – яичники». При отсутствии различий между группами по инсулинемии (табл. 1) в качестве маркера ИР представляет интерес индекс TyG-логарифмическое отношение уровней ГН и ТГ [4], тем более что указанные выше отрицательные ассоциации Е2 с уровнями ГН и ТГ в группе 2 сохраняются в виде тенденции и при частичной корреляции ($r_{\text{ГН}} = -0,244$; $p = 0,084$ и $r_{\text{ТГ}} = -0,264$; $p = 0,061$).

Помимо значимого влияния возраста на индекс TyG в группе 2 ($r = 0,271$; $p = 0,039$) и в общей группе женщин ($r = 0,320$; $p = 0,002$) при отсутствии такового в группе 1, TyG также коррелирует с длительностью постменопаузы в группе 2 ($r = 0,303$; $p = 0,021$), что тесно связано с влиянием на него уровней $ФСГ$ ($r = 0,312$; $p = 0,017$) и $E2$ ($r = -0,393$; $p = 0,002$). Сохранение указанных связей TyG с $ДлПМ$ в группе «1 + 2» ($r = 0,338$; $p = 0,001$), при некотором ослаблении с $ФСГ$ ($r = 0,211$; $p = 0,049$) и $E2$ ($r = -0,262$; $p = 0,14$), а также усиление связи TyG с $E2$ ($r = -0,327$; $p = 0,019$) при частичной корреляции в группе 2 подчеркивает значение гормонального статуса оси «гипофиз – яичники» в формировании ИР именно при АГ. Последняя корреляция также отражает важность соотношения ГН и ТГ в оценке ИР с помощью индекса TyG , что при анализе указанных выше отдельных корреляций $E2$ с ГН и ТГ было только тенденцией.

В общей когорте женщин значимы связи TyG с длительностью АГ ($r = 0,413$; $p < 0,001$), ИМТ, САД ($r_{ИМТ} = 0,437$ и $r_{САД} = 0,389$; $p < 0,001$) и ДАД ($r = 0,301$; $p = 0,004$). Наиболее тесные связи в общей когорте женщин TyG образует с ОТ ($r = 0,525$; $p < 0,001$), отражая ее роль как клинического маркера ИР, и ХС-ЛПВП ($r = -0,557$; $p < 0,001$), подчеркивая значимость этого показателя в качестве биохимической характеристики МС. При частичной корреляции несколько ослабевают, но сохраняются в группе «1 + 2» связи TyG с параметрами МС, за исключением $ФСГ$ и $E2$. Так, TyG коррелирует с ОТ ($r = 0,424$; $p < 0,001$) и ХС-ЛПВП ($r = -0,488$; $p < 0,001$), уровнями САД ($r = 0,344$; $p = 0,002$) и ДАД ($r = 0,293$; $p = 0,008$). В группе 2 при некотором ослаблении прямой ассоциации TyG с ОТ при partial correlation ($r = 0,336$; $p = 0,016$), в отличие от анализа по Спирмену ($r = 0,458$; $p < 0,001$), отрицательные связи с уровнями ХС-ЛПВП практически не изменяются в зависимости от вида корреляционного анализа: по Спирмену ($r = -0,432$; $p = 0,002$) и partial correlation ($r = -0,436$; $p = 0,001$), т. е. корреляционные ассоциации индекса TyG , отражающего соотношение уровней ТГ и ГН, по сути, связывают все параметры МС между собой, акцентируя внимание на корреляциях с ОТ и ХС-ЛПВП.

Роль гипертриглицеридемии в нарушении регуляции метаболизма глюкозы и прогнозе СД 2-го типа признана, конкретные механизмы этой связи уточняются. Наиболее вероятным предполагали опосредованный характер этого влияния через повышенный уровень незэстерифицированных жирных кислот, однако при попытке ревизии концепции липотоксичности сочли более вероятным прямое воздействие повышенных ТГ на гомеостаз глюкозы как раннего и ключевого признака [31]. На основании проспективных исследований акцентируют тандемное влияние повышения уровней ТГ и снижения ХС-ЛПВП в развитии нарушений углеводного обмена [32].

С этим согласуются полученные нами данные о более высоких референсных уровнях гликемии у пациенток с АГ в отличие от нормотензивных женщин (табл. 1). ГП в обобщенной когорте женщин при нивелировании вли-

яния возраста значимо положительно коррелировала с показателями ТГ ($r = 0,297$; $p = 0,007$) и отрицательно – с ХС-ЛПВП ($r = -0,297$; $p = 0,012$). W. Yu et al. в 2022 г. подчеркивают, что у женщин в перименопаузе с низким уровнем ХС-ЛПВП риск сахарного диабета выше, чем у здоровых, в 2,2 раза. Также при анализе временной связи ТГ и ХС-ЛПВП с ИР авторы обнаружили двунаправленность этих отношений [26].

В эпидемиологических и рандомизированных клинических исследованиях показано, что эстрогены и эстрогеновые рецепторы (ER) участвуют в регуляции энергетического обмена через метаболизм глюкозы и липидов [33]. M. Li et al. в 2022 г., обобщая результаты различных исследований о меньшей частоте метаболических нарушений и ИР у женщин в перименопаузе, чем у мужчин, подчеркивают, что этот эффект значительно уменьшается при достижении постменопаузального периода [34]. Женские половые гормоны, в первую очередь эстрадиол, защищая от ИР за счет активации $ER-\alpha$ во многих тканях, являются детерминантами степени ожирения и распределения жировой ткани в дополнение к метаболизму глюкозы и чувствительности к инсулину. Авторы также рассматривают уровни ГН в тесной связи с показателями ТГ. Показано, что мужские и женские половые гормоны, а также сами половые хромосомы вмешиваются в контроль не только инсулин-глюкозного гомеостаза, но и артериального давления [12].

Метаболический синдром – гетерогенное явление с возрастными и половыми вариациями в кластерах компонентов, что может иметь важное значение для интерпретации связи между МС и риском смертности [35]. Независимо от возраста или пола АГ наиболее постоянно присутствует в комбинациях МС, наиболее сильно связанных со смертностью. Фактически повышенное АД в отсутствие других факторов риска было в значительной степени связано со смертностью у мужчин (ОР, 95% ДИ = 1,56, 1,33–1,84), женщин (ОР = 1,62, 1,44–1,81) и у молодых людей (ОР = 1,61, 1,45–1,79) [36].

В продолжение классической работы G.M. Reaven 2003 г. о тесной взаимосвязи эссенциальной гипертензии с ИР [37], позднее по итогам многофакторного регрессионного анализа продемонстрирована значимая взаимосвязь между возрастом и показателем ИР – SSPG (steady-state plasma glucose – при проведении теста на супрессию инсулина, тесно коррелирующего с результатами гиперинсулинемического эугликемического клэмпа) при прогнозировании систолического АД ($p = 0,023$) [38]. В стратифицированном анализе SSPG, но не возраст был независимым предиктором САД и ДАД в группе ≥ 52 лет при обратной ситуации в более молодой группе, т. е. взаимосвязь между ИР и АД может изменяться с возрастом, а не просто потому, что пожилая группа более резистентна к инсулину. Более того, исследования долгожителей позволяют заключить, что долголетию способствует здоровый метаболический профиль [39].

По результатам эпидемиологического исследования распространенность компонентов МС и их связь с впервые возникшим СД2 или АГ различались в зависимости от пола

и заболевания. Авторы обосновывают необходимость выделения специфических фенотипов преметаболического синдрома, что важно для прогнозирования и предотвращения развития СД2 и АГ [40]. С этим согласуются данные Study of Women's Health Across the Nation о рациональности использования маркеров МС с акцентом на параметры ИР в прогностических и профилактических схемах в перименопаузе [26].

Выводы

Окружность талии в сравнении с ИМТ имеет больший спектр значимых и более тесных ассоциаций с компонентами метаболического синдрома в когорте женщин 35–59 лет как возраст-зависимыми, так и при нивелировании влияния возраста.

Антропометрические параметры, ОТ и ИМТ коррелируют с длительностью АГ и постменопаузы только в группе пациенток с АГ, проявляясь также в общей когорте обследованных при отсутствии этих связей у нормотензивных женщин.

У женщин без нарушений углеводного обмена уровни гликемии натощак имеют множественные ассоциативные связи с маркерами метаболического синдрома: ОТ, САД, ТГ, ХС-ЛПВП, в т. ч. в тандеме с возрастом и возраст-ассоциированными факторами: длительностью АГ и постменопаузального периода. Эти корреляции наиболее выражены при уровнях ФГС > 25 мЕд/л, маркирующих уже раннюю постменопаузу.

Принципиальные липидные дефиниции метаболического синдрома, ТГ и ХС-ЛПВП находились под значимым влиянием возраста, длительности АГ и постменопаузы в группе пациенток с АГ и в общей когорте женщин аналогично влиянию функционального состояния оси «гипофиз – яичники», в большей степени Е2. Также следует отметить, что влияние ослабевало до тенденции при нивелировании влияния возраста.

Выявленные стойкие значимые ассоциации ТГ и ХС-ЛПВП с уровнями ГН и между собой в общей группе женщин и пациенток с АГ, в т. ч. при нивелировании влияния возраста, свидетельствуют о тесной связи липидного и углеводного обменов при формировании менопаузального метаболического синдрома.

Корреляционные связи индекса TyG с уровнями ФГС и Е2, возрастом и длительностью постменопаузы отражают роль функционального состояния оси «гипофиз – яичники» в формировании инсулинорезистентности; у женщин с АГ ассоциации TyG с уровнями эстрадиола сохраняются и при нивелировании влияния возраста.

Индекс TyG (соотношение ТГ и ГН) значимо коррелирует со всеми параметрами кардиометаболического риска: гемодинамическими, антропометрическими и биохимическими, акцентируя внимание на связях с ОТ и уровнями ХС-ЛПВП при сохранении последних независимо от возраста в общей когорте обследованных женщин и пациенток с АГ.

Поступила / Received 08.11.2022
Поступила после рецензирования / Revised 22.11.2022
Принята в печать / Accepted 25.11.2022

Список литературы / References

- Hennekens C.H., Andreotti F. Leading Avoidable Cause of Premature Deaths Worldwide: Case for Obesity. *Am J Med.* 2013;126(2):97–98. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.06.018>.
- Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z., Cleeman J.I., Donato K.A. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640–1645. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>.
- Bodhini D., Mohan V. Mediators of insulin resistance & cardiometabolic risk: Newer insights. *Indian J Med Res.* 2018;148(2):127–129. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_969_18.
- Рятыкина Л.А., Рятыкин Д.С., Исхакова И.С. Возможности и варианты surrogate оценки инсулинорезистентности. *Ожирение и метаболизм.* 2019;1(1):27–33. <https://doi.org/10.14341/omet10082>.
Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S., Iskhakova I.S. Opportunities and options for surrogate assessment of insulin resistance. *Obesity and Metabolism.* 2019;1(1):27–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet10082>.
- Reaven G.M. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2004;33(2):283–303. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2004.03.002>.
- Guo F., Moellering D.R., Garvey W.T. The progression of cardiometabolic disease: validation of a new cardiometabolic disease staging system applicable to obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22(1):110–118. <https://doi.org/10.1002/oby.20585>.
- Garvey W.T., Garber A.J., Mechanick J.I., Bray G.A., Dagogo-Jack S., Einhorn D. et al. The AACE Obesity Scientific Committee. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. *Endocr Pract.* 2014;20(9):977–989. <https://doi.org/10.4158/EP14280.PS>.
- Krentz A.J., Viljoen A., Sinclair A. Insulin resistance: a risk marker for disease and disability in the older person. *Diabet Med.* 2013;30(5):535–548. <https://doi.org/10.1111/dme.12063>.
- Karakelides H., Irving B.A., Short K.R., O'Brien P., Nair K.S. Age, obesity, and sex effects on insulin sensitivity and skeletal muscle mitochondrial function. *Diabetes.* 2010;59(1):89–97. <https://doi.org/10.2337/db09-0591>.
- Fisher G., Tay J., Warren J.L., Garvey W.T., Yasar-Fisher C., Gower B.A. Sex and race contribute to variation in mitochondrial function and insulin sensitivity. *Physiol Rep.* 2021;9(19):e15049. <https://doi.org/10.14814/phy2.15049>.
- Rich-Edwards J.W., Kaiser U.B., Chen G.L., Manson J.E., Goldstein J.M. Sex and gender differences research design for basic, clinical, and population studies: essentials for investigators. *Endocr Rev.* 2018;39(4):424–439. <https://doi.org/10.1210/er.2017-00246>.
- Faulkner J.L., Belin de Chantemèle E.J. Sex hormones, aging and cardiometabolic syndrome. *Biol Sex Differ.* 2019;10(1):30. <https://doi.org/10.1186/s13293-019-0246-6>.
- Patni R., Mahajan A. The Metabolic Syndrome and Menopause. *J Midlife Health.* 2018;9(3):111–112. <https://doi.org/10.4103/0976-7800.241951>.
- Slopien R., Wender-Ozegowska E., Rogowicz-Frontczak A., Meczkalinski B., Zozulinska-Ziolkiewicz D., Jaremek J.D. et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. *Maturitas.* 2018;117:6–10. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.08.009>.
- Arnetz L., Ekberg N.R., Alvarsson M. Sex differences in type 2 diabetes: focus on disease course and outcomes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2014;7:409–420. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S51301>.
- de Ritter R., de Jong M., Vos R.C., van der Kallen C.J.H., Sep S.J.S., Woodward M. et al. Sex differences in the risk of vascular disease associated with diabetes. *Biol Sex Differ.* 2020;11(1):1. <https://doi.org/10.1186/s13293-019-0277-z>.
- Lundsgaard A.M., Kiens B. Gender differences in skeletal muscle substrate metabolism - molecular mechanisms and insulin sensitivity. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:195. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00195>.
- Park S.K., Harlow S.D., Zheng H., Karvonen-Gutierrez C., Thurston R.C., Ruppert K. et al. Association between changes in oestradiol and follicle-stimulating hormone levels during the menopausal transition and risk of diabetes. *Diabet Med.* 2017;34(4):531–538. <https://doi.org/10.1111/dme.13301>.
- Alemamy M. Estrogens and the regulation of glucose metabolism. *World J Diabetes.* 2021;12(10):1622–1654. <https://doi.org/10.4239/wjdv12.i10.1622>.

20. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Е.В., Ашрафян Л.А., Балан Е.В., Ермакова Е.И. и др. *Менопауза и климактерическое состояние у женщин. Клинические рекомендации*. М.; 2021. 86 с. Режим доступа: <https://geropharm.ru/uploads/file/menopauza-i-klimaktericheskoe-sostoyanie-u-ghenschiny-kr-2021.pdf>.
Adamyany L.V., Andreeva E.P., Artemchuk E.V., Ashrafyan L.A., Balan E.V., Ermakova E.Ya. et al. *Menopause and menopausal condition in women. Clinical recommendations*. Moscow; 2021. 86 p. (In Russ.) Available at: <https://geropharm.ru/uploads/file/menopauza-i-klimaktericheskoe-sostoyanie-u-ghenschiny-kr-2021.pdf>.
21. Wallace T.M., Levy J.C., Matthews D.R. Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1487–1495. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.6.1487>.
22. Руюткина Л.А., Руюткин Д.С. Ожирение: «перекрестки» мнений, знаний и возможностей. *Медицинский совет*. 2020;(7):108–120. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-7-108-120>.
Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S. Obesity: The Crossroads of Opinion, Knowledge, and Opportunity. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(7):108–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-7-108-120>.
23. Stevenson J.C., Tsiligiannis S., Panay N. Cardiovascular Risk in Perimenopausal Women. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;17(6):591–594. <https://doi.org/10.2174/1570161116666181002145340>.
24. Strack C., Behrens G., Sag S., Mohr M., Zeller J., Lahmann C. et al. Gender differences in cardiometabolic health and disease in a cross-sectional observational obesity study. *Biol Sex Differ*. 2022;13(1):8. <https://doi.org/10.1186/s13293-022-00416-4>.
25. Mandrup C.M., Egelund J., Nyberg M., Lundberg Slingsby M.H., Andersen C.B., Løgstrup S. et al. Effects of high-intensity training on cardiovascular risk factors in premenopausal and postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(4):384.e1–384.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.12.017>.
26. Yu W., Zhou G., Fan B., Gao C., Li C., Wei M. et al. Temporal sequence of blood lipids and insulin resistance in perimenopausal women: the study of women's health across the nation. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2022;10(2):e002653. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2021-002653>.
27. Конради А.О. Вегетативная нервная система при артериальной гипертензии и сердечной недостаточности: современное понимание патофизиологической роли и новые подходы к лечению. *Российский кардиологический журнал*. 2013;(4):52–63. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2013-4-52-63>.
Konradi A.O. Autonomic nervous system in arterial hypertension and heart failure: current understanding of its pathophysiological role and innovative treatment approaches. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;(4):52–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2013-4-52-63>.
28. Лавренова Е.А., Драпкина О.М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия. *Ожирение и метаболизм*. 2020;(1):48–55. <https://doi.org/10.14341/omet9759>.
Lavrenova E.A., Drapkina O.M. Insulin resistance in obesity: pathogenesis and effects. *Obesity and Metabolism*. 2020;(1):48–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet9759>.
29. Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А., Веселовская Н.Г. Индуцированная ожирением артериальная гипертензия. Основные патофизиологические механизмы развития. *Артериальная гипертензия*. 2021;(3):260–268. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2021-27-3-260-268>.
Chumakova G.A., Kuznetsova T.Y., Druzhilov M.A., Veselovskaya N.G. Obesity induced hypertension: The main pathophysiological mechanisms. *Arterial Hypertension (Russian Federation)*. 2021;(3):260–268. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2021-27-3-260-268>.
30. Fonseca J.N.C., Rocha T.P.O., Nogueira I.A.L., Melo J.B., Silva B.L., Lopes E.J. et al. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance by HOMA-IR in Menopause. *Int J Cardiovasc Sci*. 2018;31(3):201–208. <https://doi.org/10.5935/2359-4802.20180009>.
31. Seghieri M., Tricò D., Natali A. The impact of triglycerides on glucose tolerance: Lipotoxicity revisited. *Diabetes Metab*. 2017;43(4):314–322. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2017.04.010>.
32. Agarwal T., Lyngdoh T., Dudbridge F., Chandak G.R., Kinra S., Prabhakaran D. et al. Causal relationships between lipid and glycemic levels in an Indian population: A bidirectional Mendelian randomization approach. *PLoS ONE*. 2020;15(1):e0228269. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228269>.
33. Yin L., Luo M., Wang R., Ye J., Wang X. Mitochondria in Sex Hormone-Induced Disorder of Energy Metabolism in Males and Females. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:749451. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.749451>.
34. Li M., Chi X., Wang Y., Setrerrahmane S., Xie W., Xu H. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):216. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01073-0>.
35. Kuk J.L., Ardern C.I. Age and sex differences in the clustering of metabolic syndrome factors: association with mortality risk. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2457–2461. <https://doi.org/10.2337/dc10-0942>.
36. Yu W.W., Randhawa A.K., Blair S.N., Sui X., Kuk J.L. Age- and sex-specific all-cause mortality risk greatest in metabolic syndrome combinations with elevated blood pressure from 7 U.S. cohorts. *PLoS ONE*. 2019;14(6):e0218307. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218307>.
37. Reaven G.M. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2399–2403. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030087>.
38. Jung C.H., Jung S.H., Lee B., Rosenberg M., Reaven G.M., Kim S.H. Relationship among age, insulin resistance, and blood pressure. *J Am Soc Hypertens*. 2017;11(6):359–365.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2017.04.005>.
39. Revelas M., Thalamuthu A., Zettergren A., Oldmeadow C., Najjar J., Seidu N.M. et al. High polygenic risk score for exceptional longevity is associated with a healthy metabolic profile. *Geroscience*. 2022. <https://doi.org/10.1007/s11357-022-00643-y>.
40. Cho A.R., Kwon Y.J., Kim J.K. Pre-Metabolic Syndrome and Incidence of Type 2 Diabetes and Hypertension: From the Korean Genome and Epidemiology Study. *J Pers Med*. 2021;11(8):700. <https://doi.org/10.3390/jpm11080700>.

Информация об авторах:

Руюткина Людмила Александровна, д.м.н., профессор, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; larut@list.ru

Руюткин Дмитрий Сергеевич, к.м.н., доцент, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; dr79@mail.ru

Щербакова Лилия Валерьевна, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; 9584792@mail.ru

Information about the authors:

Lyudmila A. Ruyatkina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; larut@list.ru
Dmitriy S. Ruyatkin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; dr79@mail.ru

Liliya V. Shcherbakova, Senior Researcher, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; 9584792@mail.ru