

Фенотип формирования метаболического синдрома в перименопаузальной когорте женщин без дисгликемии в зависимости от наличия артериальной гипертензии

Д.С. Руюткин¹, Л.А. Руюткина¹, Л.В. Щербакова²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

²Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Большая частота артериальной гипертензии (АГ) в популяции, ее тесная связь с менопаузой и нарушениями углеводного обмена с акцентом на прогностическую роль гликемии натощак (ГН) для сахарного диабета 2-го типа привлекает внимание к фенотипу формирования метаболического синдрома (МС) в перименопаузе в зависимости от наличия АГ без дисгликемии.

Цель исследования. Оценить ассоциации уровней артериального давления (АД) и ГН при формировании инсулинрезистентного менопаузального МС в когорте нормогликемических женщин 35–59 лет с АГ и нормотензивных.

Материалы и методы. В перименопаузальной когорте женщин 35–59 лет без дисгликемии ($n = 88$) 58 женщин имели АГ, 30 были нормотензивными. Определены: индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), уровни АД, триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), инсулина, фолликуло-стимулирующего гормона (ФСГ) и эстрадиола, ГН, индексы TyG и семейства НОМА2 (НОМА2-IR и НОМА2-%В). С помощью SPSS (версия 17) оценивали медиану (25; 75 %); межгрупповые различия по критерию Манна – Уитни; проводили корреляционные анализы: по Спирмену (R) и частичный (partial correlation – R_{pc}) для нивелирования влияния возраста.

Результаты. Выявлены значимые ассоциации уровней систолического АД (САД) и ГН, прямые и опосредованные через липидные (ТГ и ХС-ЛПВП) и антропометрические (ОТ) параметры МС, при этом большинство корреляционных связей были лишь частично возраст-зависимы. Среди указанных параметров, медиаторов инсулинорезистентности, наиболее выражены ассоциации САД и ГН с ОТ; именно ОТ стабильно коррелирует с индексами инсулинорезистентности, теснее с TyG. Корреляционные отношения уровней ТГ с ХС-ЛПВП ($R = -0.564$; $p < 0.001$) актуальны и при нивелировании влияния возраста ($R_{pc} = -0.477$; $p < 0.001$); с ними, а также с уровнями инсулина и длительностью постменопаузы коррелирует ГН. Уровни АД, особенно систолического, образуют корреляции с индексами инсулинорезистентности, более стабильные с неинсулиновым индексом TyG, в отличие от возраст-зависимых связей с НОМА2-IR.

Заключение. Обширность выявленных корреляционных связей уровней АД и ГН с маркерами и факторами формирования менопаузального МС, включая отношения АД с индексами НОМА2-IR и особенно TyG, отражает его инсулинрезистентную патогенетическую основу. Наряду с этим значимые стабильные корреляционные отношения длительности постменопаузы с ГН отражают высокий риск прогрессирования к дисгликемии в анализируемом фенотипе метаболического синдрома и позволяют рассматривать менопаузу как уникальный фактор, способствующий быстрой кластеризации МС у женщин, определяя интерес к уточнению его траекторий формирования.

Ключевые слова: менопаузальный метаболический синдром, перименопауза, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, индекс TyG, индексы семейства НОМА2, гликемия натощак.

Образец цитирования: Руюткин Д.С., Руюткина Л.А., Щербакова Л.В. Фенотип формирования метаболического синдрома в перименопаузальной когорте женщин без дисгликемии в зависимости от наличия артериальной гипертензии // Journal of Siberian Medical Sciences. 2023;7(3):37-53. DOI: 10.31549/2542-1174-2023-7-3-37-53

Поступила в редакцию 15.06.2023
Прошла рецензирование 25.06.2023
Принята к публикации 10.07.2023

Автор, ответственный за переписку
Руюткина Людмила Александровна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: larut@list.ru

Received 15.06.2023
Revised 25.06.2023
Accepted 10.07.2023

Corresponding author
Lyudmila A. Ruyatkina: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: larut@list.ru

The phenotype of the metabolic syndrome formation in the perimenopausal cohort of women without dysglycemia depending on the presence of arterial hypertension

D.S. Ruyatkin¹, L.A. Ruyatkina¹, L.V. Shcherbakova²

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. The high incidence of arterial hypertension (AH) in the population, its close association with menopause and disorders of carbohydrate metabolism with an emphasis on the predictive role of fasting glycemia (FG) for type 2 diabetes mellitus draws attention to the phenotype of the formation of metabolic syndrome (MS) in perimenopause depending on the presence of hypertension without dysglycemia.

Aim of the research. To evaluate the associations between blood pressure (BP) levels and FG during the formation of insulin resistant menopausal MS in a cohort of normoglycemic women aged 35–59 years with AH and normotensive.

Materials and methods. In the perimenopausal cohort of women aged 35–59 years without dysglycemia ($n = 88$), 58 women had hypertension, 30 were normotensive. The following were determined: body mass index (BMI), waist circumference (WC), levels of BP, triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), insulin, follicle-stimulating hormone (FSH) and estradiol, FG, TyG and HOMA2 family (HOMA2-IR and HOMA2-%B) indices. Using SPSS (version 17), we estimated the median (25; 75%); intergroup differences according to the Mann-Whitney test; then, the correlation analyses were carried out: according to Spearman (R) and partial (R_{pc}) to level the influence of age.

Results. Significant associations of systolic BP (SBP) and FG levels, direct and mediated through lipid (TG and HDL-C) and anthropometric (WC) parameters of MS, were revealed with most of the correlations being only partially age-dependent. Among these parameters, the mediators of insulin resistance, the associations of SBP and FG with WC are the most pronounced; it is WC that stably correlates with insulin resistance indices, more specifically with TyG. The correlations of TG levels with HDL-C ($R = -0.564$; $p < 0.001$) are also relevant when the influence of age is leveled ($R_{pc} = -0.477$; $p < 0.001$); with them, as well as with the levels of insulin and the duration of postmenopause, FG correlates. BP levels, especially systolic, form correlations with insulin resistance indices, more stable with non-insulin TyG index, in contrast to age-dependent relationships with HOMA2-IR.

Conclusion. The extensiveness of the revealed correlations between BP and FG levels with markers and factors for the formation of menopausal MS, including the relation of BP with HOMA2-IR indices and especially TyG, reflects its insulin resistant pathogenetic basis. Along with this, significant stable correlations of the duration of postmenopause with FG reflect a high risk of progression to dysglycemia in the analyzed phenotype of metabolic syndrome and allow us to consider menopause as a unique factor contributing to the rapid clustering of MS in women, determining the interest in clarifying its formation trajectories.

Keywords: menopausal metabolic syndrome, perimenopause, insulin resistance, arterial hypertension, TyG index, HOMA2 family indices, fasting glycemia.

Citation example: Ruyatkin D.S., Ruyatkina L.A., Shcherbakova L.V. The phenotype of the metabolic syndrome formation in the perimenopausal cohort of women without dysglycemia depending on the presence of arterial hypertension. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;7(3):37-53. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-7-3-37-53

ВВЕДЕНИЕ

Метаболический синдром (МС) представляет собой клиническое состояние, характеризующееся сочетанием основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и диабета 2-го типа (СД2): проатерогенной дислипидемии (ДЛП), повышенного артериального давления (АД), дисгликемии и абдоминального ожирения. Каждый фактор риска имеет независимое действие, но в совокупности они становятся

INTRODUCTION

Metabolic syndrome (MS) is a clinical condition characterized by a combination of major risk factors for cardiovascular disease (CVD) and type 2 diabetes mellitus (T2DM): proatherogenic dyslipidemia (DLP), high blood pressure (BP), dysglycemia, and abdominal obesity. Each risk factor has an independent effect, but together they become synergistic, doubling the risk of CVD and causing a 1.5-fold increase in all-cause mortality [1]. One of the main

синергетическими, удваивая риск развития ССЗ и вызывая увеличение смертности от всех причин в 1.5 раза [1]. Одним из основных звеньев патогенеза, ускоряющих этот путь, является инсулинорезистентность (ИР) [2].

Кластер МС, определяемый как совокупность трех и более компонентов, предполагает наличие разных его фенотипов, каждый из которых является фактором риска кардиометаболических заболеваний (КМЗ). Отдельные компоненты МС одинаковы у женщин и мужчин, однако существуют гендерные различия в том, как и когда эти компоненты проявляются, т.е. мужчины и женщины на протяжении всей жизни испытывают разные траектории кардиометаболического риска (КМР) [3]. Так, с возрастом у женщин отмечено более выраженное увеличение распространенности МС по сравнению с мужчинами [4] из-за резкого увеличения заболеваемости артериальной гипертензией (АГ) и СД2 после менопаузы с последующим их совместным вкладом в дисфункцию эндотелия, что способствует развитию ишемической болезни сердца (ИБС) [5].

Наличие уникального дополнительного фактора риска для женщин, менопаузы, определяет менопаузальный фенотип МС. Его формирование имеет свою траекторию, тесно связанную с изменением функционального состояния оси «гипофиз – яичники»: от пременопаузы к собственно менопаузе и постменопаузе. Пременопауза может наступать за 5–10 лет до менопаузы, физиологический возрастной диапазон которой определен как 45–55 лет при среднем возрасте 51.3 года [6]. Менопауза является потенциальным фактором риска развития ИР независимо от возраста, вероятно, из-за снижения уровня эстрогенов. При этом ИР и связанные с ней метаболические нарушения: ДЛП, нарастание массы тела (оцененное по индексу массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ)) и снижение толерантности к глюкозе – имеют тенденцию к резкому росту с наступлением менопаузы [7].

Одним из первых среди вариантов МС описан фенотип гипертриглицеридемического ожирения, или фенотип гипертриглицеридемической талии (увеличенная ОТ у мужчин и женщин в сочетании с уровнем триглицеридов (ТГ) > 1.77 ммоль/л), расцененный как интегративное зеркало признаков синдрома [8]. В то же время основным компонентом кластера считают АГ [9]; она тесно патофизиологически связана с МС через ИР и ожирение. АГ представляет собой ведущий фактор риска, ответственный за повышение сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости [10].

components of pathogenesis that accelerates this pathway is insulin resistance (IR) [2].

The MS cluster, defined as a combination of three or more components, suggests the presence of its different phenotypes, each of which is a risk factor for cardiometabolic diseases (CMD). The individual components of MS are the same in women and men, but there are gender differences in how and when these components appear, i.e. men and women experience different trajectories of cardiometabolic risk (CMR) throughout the life course [3]. Thus, with age, women showed a more significant increase in the prevalence of MS compared with men [4] due to a sharp increase in the incidence of arterial hypertension (AH) and T2DM after menopause, with their subsequent joint contribution to endothelial dysfunction, which supports the development of coronary artery disease (CAD) [5].

The presence of a unique additional risk factor for women, menopause, defines the menopausal MS phenotype. Its formation has its own trajectory, closely related to the change in the functional state of the pituitary-ovaries axis: from premenopause to menopause and postmenopause. Premenopause can occur 5–10 years before menopause, the physiological age range of which is defined as 45–55 years with an average age of 51.3 years [6]. Menopause is a potential risk factor for IR regardless of age, probably due to a decrease in estrogen levels. At the same time, IR and related metabolic disorders: DLP, body weight gain (assessed by body mass index (BMI) and waist circumference (WC)) and decreased glucose tolerance tend to rise dramatically with the onset of menopause [7].

One of the first variants of MS described the phenotype of hypertriglyceridemic obesity, or the hypertriglyceridemic-waist phenotype (increased WC in men and women in combination with a triglyceride (TG) level > 1.77 mmol/l), regarded as an integrative mirror of the signs of the syndrome [8]. At the same time, AH is considered to be the main component of the cluster [9]; from the standpoint of pathophysiology, it is closely associated with MS via IR and obesity. AH is a leading risk factor responsible for increased cardiovascular mortality and morbidity [10].

In this regard, the relationship between AH and carbohydrate metabolism disorders (CHMD) in perimenopause is of interest. A number of epidemiological studies have shown that the prevalence of T2DM in postmenopausal women, along with its significant increase in comparison with premenopausal women (19.4 and 12.1%, respectively; $p < 0.05$), was most strongly associated with BP levels (odds ratio

В этой связи представляет интерес взаимосвязь АГ с нарушениями углеводного обмена (НУО) в перименопаузе. В ряде эпидемиологических исследований показано, что распространенность СД2 в постменопаузе, наряду с ее значимым увеличением в сравнении с пременопаузой (соответственно 19.4 и 12.1 %; $p < 0.05$), наиболее сильно ассоциировалась с уровнями АД (отношение шансов (ОШ) = 1.521; 95% доверительный интервал (ДИ) = 1.234–1.875; $p < 0.001$) [11]. При этом влияние АГ на возникновение и выраженность МС и других факторов риска ССЗ у женщин в перименопаузе изучено мало [12]. Поскольку общий сердечно-сосудистый риск сосуществования АГ и СД2 представляет собой комбинированный или даже мультипликативный риск для каждого заболевания [13], не вызывает сомнений необходимость выделения специфических вариантов преметаболического синдрома с акцентом на параметры ИР в перименопаузе. Особое внимание привлекает фенотип формирования МС, изначально включающий АГ без НУО.

Для выявления инсулинорезистентности используют различные суррогатные индексы, коррелирующие с ее золотым стандартом – трудоемким эугликемическим клэмпом. В последнее время преимущество отдается неинсулиновым индексам, среди которых как альтернативный биомаркер ИР был идентифицирован индекс триглицериды-глюкоза (TyG). Представлены надежные статистические данные, свидетельствующие о том, что индекс TyG связан с развитием и прогнозом ССЗ [14] и метаболического синдрома [15].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить ассоциации уровней АД и гликемией натощак (ГН) при формировании инсулинорезистентного менопаузального метаболического синдрома в когорте женщин 35–59 лет без дисгликемии, с артериальной гипертензией и нормотензивных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В одноцентровое поперечное когортное исследование в рамках профилактического осмотра в медсанчасти аэропорта Толмачево включено 88 женщин 35–59 лет: из них 30 нормотензивных, 58 имели АГ. Критерии исключения: НУО и другие эндокринные заболевания; ранее диагностированные ИБС, хроническая сердечная недостаточность; указания в анамнезе на перенесенные острые сердечно-сосудистые осложнения;

(OR) = 1.521; 95% confidence interval (CI) = 1.234–1.875, $p < 0.001$) [11]. At the same time, the influence of AH on the occurrence and severity of MS and other risk factors for CVD in perimenopausal women have been little studied [12]. Since the total cardiovascular risk of AH and T2DM is a combined or even multiplicative risk for each disease [13], there is no doubt that it is necessary to identify specific variants of premetabolic syndrome with an emphasis on IR parameters in perimenopause. Particular attention is drawn to the MS formation phenotype which initially includes AH without CHMD.

Various surrogate indices are used to detect insulin resistance, correlating with its gold standard, the labor-intensive euglycemic clamp. Recently, preference has been given to non-insulin indices, among which the triglyceride-glucose (TyG) index has been identified as an alternative biomarker for IR. Reliable statistical data are presented indicating that the TyG index is associated with the development and prognosis of CVD [14] and metabolic syndrome [15].

AIM OF THE RESEARCH

To evaluate associations between BP levels and fasting glycemia (FG) during the formation of insulin resistant menopausal metabolic syndrome in a cohort of women aged 35–59 years without dysglycemia, with arterial hypertension and normotensive.

MATERIALS AND METHODS

A single-center cross-sectional cohort study included 88 women aged 35–59 years as part of a preventive examination at the medical unit of Tolmachevo Airport: 30 of them were normotensive, 58 had AH. Exclusion criteria: CHMD and other endocrine diseases; previously diagnosed CAD, chronic heart failure; cardiovascular complications in a history; heart rhythm and conduction disorders; menopause hormone therapy; exacerbation of concomitant diseases.

Thirty apparently healthy women without AH at the age of 43.00 (40.00; 46.25) years without hereditary taint of CVD and CHMD formed group 1. Group 2 included 58 women aged 50.00 (43.75; 53.00) years with AH duration of 3.21 (1.00; 5.00) years without regular antihypertensive therapy with hereditary taint of CVD of 75%. Patients with AH, except for antihypertensive therapy, did not received any other treatment.

The examined women had a different functional state of the ovaries: 43% were postmenopausal, its duration was 1.64 (0.00; 2.00) years; while in group 1, menopause was recorded in 6 (20.0%) women, in group 2 – in 32 (55.2%). Note that some

нарушения ритма и проводимости; менопаузальная гормональная терапия; сопутствующие заболевания в стадии обострения.

Тридцать условно здоровых женщин без АГ в возрасте 43.00 (40.00; 46.25) года без наследственной отягощенности по ССЗ и НУО составили группу 1. В группу 2 были включены 58 женщин в возрасте 50.00 (43.75; 53.00) года с длительностью АГ 3.21 (1.00; 5.00) года без регулярной антигипертензивной терапии с наследственной отягощенностью по ССЗ в 75 %. Пациентки с АГ, кроме гипотензивной терапии, никакого другого лечения не принимали.

Обследованные женщины имели различное функциональное состояние яичников: 43 % были в постменопаузе, ее длительность составила 1.64 (0.00; 2.00) года; при этом в группе 1 менопауза зафиксирована у 6 (20.0 %) женщин, в группе 2 – у 32 (55.2 %). Отметим, что часть женщин находилась в перименопаузе, включая позднюю пременопаузу и раннюю постменопаузу, что характеризуется повышением уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) > 25 мЕд/л [16].

Определяли ИМТ, ОТ. Показатели ГН в капиллярной крови оценивались дважды глюкозооксидазным методом, в анализ включались средние показатели; холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и ТГ определяли ферментативным колориметрическим методом, инсулин, ФСГ и эстрадиол (Е2) – иммуноферментным методом на анализаторе IMMULITE 2000XPi. Индексы HOMA2-IR и HOMA2-%B рассчитывали по инсулину с помощью HOMA2-calculator; индекс TyG рассчитывали по формуле: $TyG = \ln [TG \times FG / 2]$, где $\ln$ – логарифм; ТГ – триглицериды натощак (мг/дл); ГН – гликемия натощак (мг/дл) [17].

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета 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 (MW). Для выявления зависимостей использовали корреляционный (ранговая корреляция Спирмена) критерий. Для нивелирования влияния возраста применили частичную корреляцию (partial correlation). В процедурах статистического анализа критический уровень значи-

women were in perimenopause, including late premenopause and early postmenopause which is characterized by increased levels of follicle-stimulating hormone (FSH) > 25 mU/l [16].

BMI, WC were determined. FG parameters in capillary blood were evaluated twice using glucose oxidase method, the analysis included average parameters; high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and TG were determined by enzymatic colorimetric method, insulin, FSH and estradiol (E2) were determined by enzyme immunoassay using an IMMULITE 2000XPi immunoassay system. HOMA2-IR and HOMA2-%B indices were calculated by insulin using a HOMA2-calculator; the TyG index was calculated by the formula: $TyG = \ln [TG \times FG / 2]$, where $\ln$ is the logarithm; TG is fasting triglycerides (mg/dl); FG is fasting glycemia (mg/dl) [17].

Statistical data processing was performed using SPSS software (version 13). Testing for normality of the distribution was carried out using the Kolmogorov-Smirnov test. Due to the non-normality of the distribution of continuous indicators, the data are presented as Me (25; 75%), where Me is the median, 25 and 75 are the 1st and 3rd quartiles. Significance of intergroup differences was assessed using the Mann-Whitney U-test (MW). Correlation (Spearman's rank correlation) analysis was used to identify dependencies. To level the influence of age, a partial correlation was used. In the statistical analysis procedures, significance level for rejecting the null hypothesis (p) was taken equal to 0.05.

The study was performed in compliance with the ethical principles for scientific medical research involving humans, set forth in the Declaration of Helsinki of the World Medical Association, and in accordance with the ethical norms and rules provided for by Bulletin of the Supreme Attestation Commission of the Ministry of Education of the Russian Federation No. 3 of 2002 On the Procedure for Conducting Biomedical Research in Humans. The study was approved by the Ethics Committee of the Novosibirsk State Medical University.

RESULTS

A comparative analysis of two subgroups within the examined cohort (Table 1) reflects significant differences in most parameters. Thus, women of group 2 were older, in addition to the levels of BP forming the group they had higher anthropometric parameters, lipid and FG levels. At the same time, anthropometric and lipid characteristics in group 1 did not completely fit into the reference limits. The FG levels in both groups reflected normoglycemia

мости для отклонения нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0.05.

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

Сравнительный анализ двух подгрупп в рамках обследованной когорты (табл. 1) отражает значимые отличия большинства параметров. Так, женщины группы 2 были старше, кроме формирующих группу уровней АД имели более высокие антропометрические показатели, уровни липидов и ГН. При этом антропометрические и липидные характеристики в группе 1 полностью не укладывались в референсные пределы. Уровни ГН в обеих группах отражали нормогликемию при сравнимых показателях инсулинемии, а также индекса HOMA2-%B. Однако в группе 2 параметры гликемии были значимо

with comparable values of insulinemia, as well as HOMA2-%B. However, in group 2, glycemic parameters were significantly ($p = 0.011$) higher compared to women without AH, although they were within the reference values. Insulin resistance indices: insulin (HOMA2-IR) and non-insulin (TyG) also in the presence of AH were higher than those in group 1.

The functional state of the pituitary-ovaries axis was assessed by the levels of FSH and E2. Hormonal parameters in groups 1 and 2 (FSH – 9.10 (5.40; 49.33) and 32.75 (6.85; 74.58) mU/l, $p = 0.06$ and E2 – 280.76 (73.40; 442.75) and 73.40 (73.40; 269.25) pg/ml, $p > 0.05$, respectively) were comparable, which is explained by the age range with a large variability in FSH and estradiol levels depending on the period of the menopausal transition [18], i.e. the examined women were at different stages of the perimenopausal continuum, which determines the correlation analysis in the matrix of the generalized cohort (groups 1 + 2).

The Spearman analysis (R), as well as partial correlation (R_{pc}) to level the influence of age, revealed the presence of significant associations of systolic BP (SBP) and FG levels, both direct and indirect via lipid and anthropometric parameters while most of the correlations were only partly dependent on age (Fig. 1). Diastolic BP (DBP) levels, forming significant and SBP-like correlations with WC and BMI ($R = 0.418$; 0.333 ; $p < 0.002$, respectively), have no correlations with FG, insulin, and duration of postmeno-

Таблица 1. Сравнение клинико-метаболических и гормональных показателей в группах женщин 35–59 лет в зависимости от наличия артериальной гипертензии, Ме (25; 75 %)

Table 1. Comparison of clinical, metabolic and hormonal parameters in groups of women aged 35–59 depending on the presence of arterial hypertension, Me (25; 75%)

Показатель / Parameter	Группа 1 / Group 1 (n = 30)	Группа 2 / Group 2 (n = 58)	p_{1-2}
Возраст, лет / Age, years	43.00 (40.00; 46.25)	50.00 (43.75; 53.00)	0.001
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	25.30 (22.42; 27.39)	30.60 (26.33; 34.30)	<0.001
ОТ, см / WC, cm	76.50 (70.25; 83.25)	89.50 (79.00; 99.00)	<0.001
САД, мм рт. ст. / SBP, mm Hg	120.00 (120.00; 130.00)	142.50 (130.00; 160.00)	<0.001
ДАД, мм рт. ст. / DBP, mm Hg	80.00 (70.00; 80.00)	90.00 (80.00; 100.00)	<0.001
ХС-ЛПВП, ммоль/л HDL-C, mmol/l	1.00 (1.00; 1.03)	0.92 (0.84; 1.00)	<0.001
ТГ, ммоль/л TG, mmol/l	1.75 (1.49; 2.13)	2.30 (2.00; 2.500)	<0.001
ГН, ммоль/л FG, mmol/l	3.60 (3.40; 4.33)	4.20 (3.60; 4.70)	0.011
Инсулин, мкЕд/мл Insulin, μ U/ml	5.30 (3.80; 7.00)	7.30 (5.15; 12.28)	>0.05
TyG, усл. ед. / TyG, AU	8.58 (8.33; 8.80)	8.93 (8.66; 9.17)	<0.001
HOMA2-%B	143.24 (110.50; 168.38)	158.50 (114.60; 191.40)	>0.05
HOMA2-IR	1.29 (0.59; 1.27)	2.14 (0.89; 2.72)	0.005

П р и м е ч а н и е . ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; САД, ДАД – систолическое и диастолическое артериальное давление соответственно; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды; ГН – гликемия натощак; TyG – индекс триглицериды-глюкоза.

Note . BMI – body mass index; WC – waist circumference; SBP, DBP – systolic and diastolic blood pressure, respectively; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; TG – triglycerides; FG – fasting glucose; TyG – triglyceride-glucose index; AU – arbitrary units.

($p = 0.011$) выше по сравнению с женщинами без АГ, хотя и находились в пределах референсных значений. Индексы инсулинорезистентности: инсулиновый (НОМА2-IR) и неинсулиновый (TyG) – также при наличии АГ были выше соответствующих в группе 1.

Функциональное состояние оси «гипофиз – яичники» было оценено по уровням ФСГ и Е2. Гормональные показатели в группах 1 и 2 (ФСГ – 9.10 (5.40; 49.33) и 32.75 (6.85; 74.58) мЕд/л, $p = 0.06$ и Е2 – 280.76 (73.40; 442.75) и 73.40 (73.40; 269.25) пг/мл, $p > 0.05$ соответственно) были сравнимы, что объяснимо когортным возрастным диапазоном при большой вариабельности уровней ФСГ и эстрадиола в зависимости от периода менопаузального перехода [18], т.е. обследованные женщины находились на разных стадиях перименопаузального континуума, что определяет проведение корреляционного анализа в матрице обобщенной когорты (группы 1 + 2).

Проведенный анализ по Спирмену (R), а также partial correlation (R_{pc}) для нивелирования влияния возраста выявил наличие значимых ассоциаций уровней систолического АД (САД) и ГН как прямых, так и опосредованных через липидные и антропометрические параметры, при этом большинство корреляционных связей были лишь частично зависимы от возраста (рис. 1). Уровни диастолического АД (ДАД), образуя значимые и схожие с САД корреляции с ОТ и ИМТ (соответственно $R = 0.418$ и 0.333 ; $p < 0.002$), не имеют корреляций с уровнями ГН, инсулина и длительностью постменопаузы (ДлПМ); несколько слабее коррелируют с показателями ХС-ЛПВП ($R = -0.240$; $p < 0.02$) и ТГ ($R = 0.282$; $p < 0.01$). При нивелировании влияния возраста уровни САД и ДАД теряют связи с ИМТ и ХС-ЛПВП, сохраняя схожие отношения с ОТ ($R = 0.315$ и 0.332 ; $p \leq 0.004$) и ТГ ($R_{pc} = -0.299$ и 0.304 ; $p \leq 0.006$). При этом ОТ значимо коррелирует с метаболическими показателями: практически одинаково с уровнями инсулина и ГН (соответственно $R = 0.444$ и 0.448 ; $p \leq 0.001$), сохраняя связи и при partial correlation ($R_{pc} = 0.349$ и 0.363 ; $p \leq 0.001$), с ТГ и ХС-ЛПВП ($R = 0.392$ и -0.305 ; $p \leq 0.003$), причем связь с ХС-ЛПВП полностью возраст-зависима, в то время как с ТГ она сохраняется и при partial correlation ($R_{pc} = 0.342$; $p = 0.001$).

Представляют интерес корреляционные отношения индексов ИР с антропометрическими характеристиками: они сильнее для ОТ в сравнении с ИМТ, особенно с неинсулиновым индексом TyG в отличие от НОМА2-IR, и стабильнее при partial correlation (табл. 2). Отметим наличие зна-

pause (DPM); somewhat weaker correlation with HDL-C ($R = -0.240$; $p < 0.02$) and TG ($R = 0.282$; $p < 0.01$). When the influence of age is leveled, the values of SBP and DBP lose their relationship with BMI and HDL-C, maintaining similar associations with WC ($R = 0.315$ and 0.332 ; $p \leq 0.004$) and TG ($R_{pc} = -0.299$ and 0.304 ; $p \leq 0.006$). At the same time, WC significantly correlates with metabolic parameters: almost identically with insulin and FG ($R = 0.444$ and 0.448 ; $p \leq 0.001$, respectively), while maintaining relationships with partial correlation ($R_{pc} = 0.349$ and 0.363 ; $p \leq 0.001$), with TG and HDL-C ($R = 0.392$ and -0.305 ; $p \leq 0.003$), and the relationship with HDL-C is completely age-dependent, while with TG it is also preserved with partial correlation ($R_{pc} = 0.342$; $p = 0.001$).

Of interest are the correlations between IR indices and anthropometric characteristics: they are stronger for WC in comparison with BMI, especially with the non-insulin TyG index, in contrast to HOMA2-IR, and more stable with partial correlation (Table 2). We note the presence of a significant correlation between TG levels and HDL-C ($R = -0.564$; $p < 0.001$) which remains relevant even when the influence of age is leveled ($R_{pc} = -0.477$; $p < 0.001$), as well as only partially age-dependent correlations between FG and these lipid fractions (Fig. 1).

SBP and DBP levels being closely correlated with each other regardless of age ($R = 0.836$; $R_{pc} = 0.831$; $p < 0.001$), form associations with IR indices. However, with HOMA2-IR, they, like the levels of insulin, lose their significance in partial correlation (Fig. 1). Simultaneously, BP levels correlate with TyG, to a greater extent with SBP ($R = 0.389$ and $R_{pc} = 0.344$; $p < 0.001$), somewhat weaker with DBP ($R = 0.301$ and $R_{pc} = 0.293$; $p < 0.01$).

FG levels have significant positive correlations of average strength with insulin levels which are stable in partial correlation (Fig. 1); with SBP levels they are weak ($R = 0.289$; $p < 0.01$), but only partially age-dependent ($R_{pc} = 0.219$; $p = 0.05$), while for DBP these correlations are absent. Attention is drawn to the fact that FG correlates with almost the same strength with all other anthropometric (BMI and WC) and metabolic (TG and HDL-C) parameters in a manner similar to SBP levels. Some differences relate to the stability of these correlations depending on age: while maintaining correlations in partial correlation between FG and BMI and HDL-C, SBP loses these associations (Fig. 1). We also note the significant correlation between FG and duration of postmenopause in Spearman's correlation ($R = 0.354$; $p < 0.001$) and partial correlation ($R_{pc} = 0.314$; $p < 0.001$).

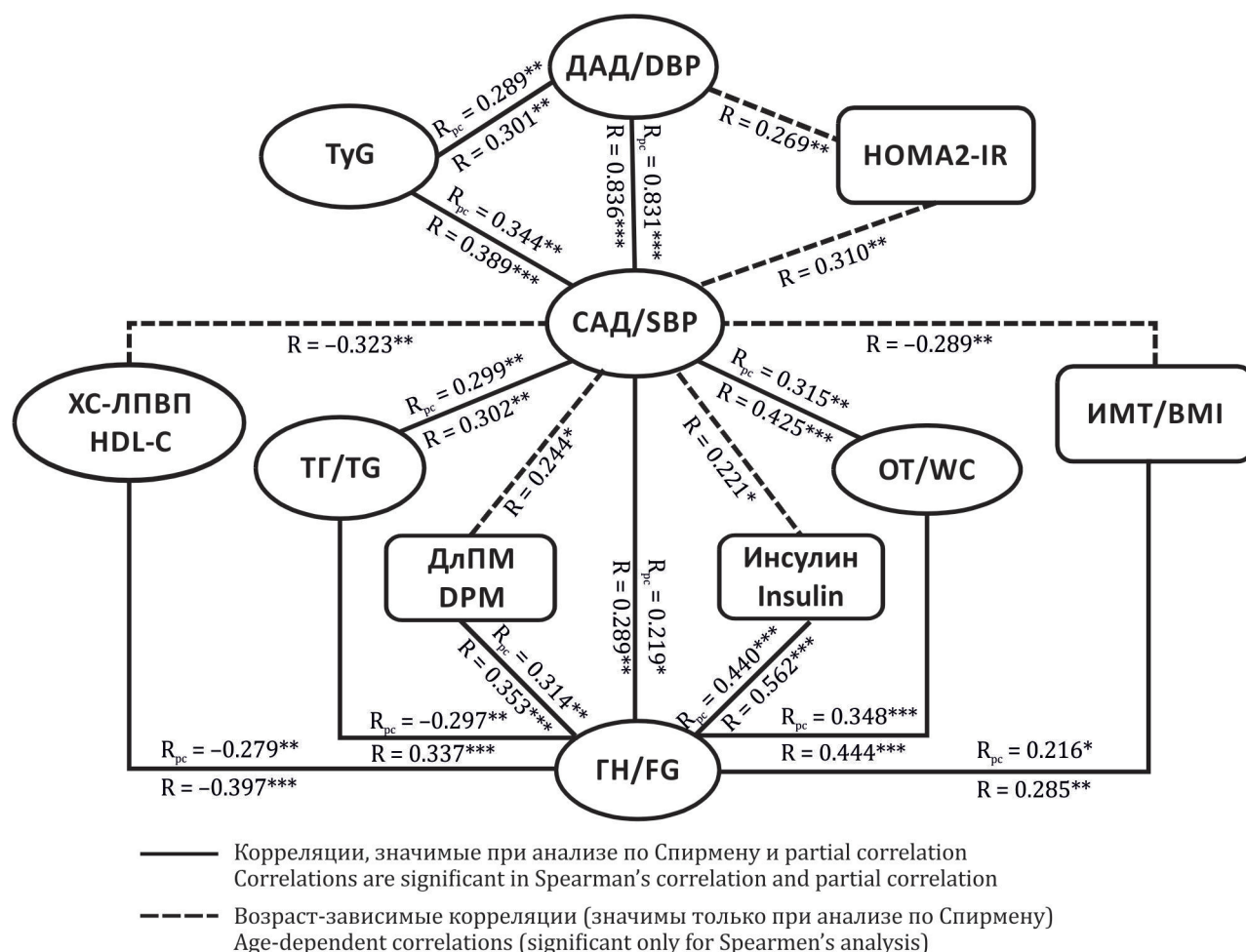


Рис. 1. Взаимосвязи уровней систолического артериального давления (САД) и гликемии натощак (ГН) с маркерами и факторами формирования менопаузального метаболического синдрома в когорте женщин нормотензивных и с артериальной гипертензией без дисгликемии (группы 1 + 2) (ДАД – диастолическое АД; ТyG – индекс триглицериды-глюкоза; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды; ДлПМ – длительность постменопаузы; ОТ – окружность талии; R – коэффициент корреляции по Спирмену; R_{pc} – partial correlation;

* значимость различий ≤ 0.05; ** значимость различий ≤ 0.01; *** значимость различий ≤ 0.001)

Fig. 1. Correlations between levels of systolic blood pressure (BP) and fasting glycemia with markers and factors for the formation of menopausal metabolic syndrome in a cohort of normotensive women and hypertensive ones without dysglycemia (groups 1 + 2) (DBP – diastolic BP; SBP – systolic BP; TyG – triglyceride-glucose index; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; TG – triglycerides; DPM – duration of postmenopause; WC – waist circumference; BMI – body mass index; FG – fasting glycemia; R – Spearman's correlation coefficient; R_{pc} – partial correlation;

* significant difference ≤ 0.05; ** significant difference ≤ 0.01; *** significant difference ≤ 0.001)

чимой корреляции уровней ТГ с ХС-ЛПВП ($R = -0.564$; $p < 0.001$), сохраняющей актуальность и при нивелировании влияния возраста ($R_{pc} = -0.477$; $p < 0.001$), а также лишь частично возраст-зависимые связи ГН с этими фракциями липидов (см. рис. 1).

Уровни САД и ДАД, тесно коррелируя между собой независимо от возраста ($R = 0.836$; $R_{pc} = 0.831$; $p < 0.001$), образуют ассоциации с индексами ИР. Однако с HOMA2-IR они, как и с уровнями инсулина, теряют значимость при partial correlation (см. рис. 1). Одновременно

DISCUSSION

FG levels in both groups indicated normoglycemia with comparable values of insulinemia, as well as HOMA2-%B, which showed the absence of insulin secretion disorders, confirming the normoglycemic status of the examined women. An analysis of the rest of descriptive statistics for both groups, which show that anthropometric and lipid parameters went beyond the reference limits in some apparently healthy women of group 1 (Table 1), does not exclude the premetabolic syndrome presence. This terminology is discussed with the aim of early identification of

Таблица 2. Корреляционные связи антропометрических характеристик с индексами инсулинорезистентности TyG и HOMA2-IR в когорте обследованных женщин**Table 2.** Correlations between anthropometric characteristics and TyG and HOMA2-IR insulin resistance indices in the cohort of examined women

Показатель / Parameter	По Спирмену / Spearman's correlation		Partial correlation	
	TyG	HOMA2-IR	TyG	HOMA2-IR
Окружность талии / Waist circumference	0.526**	0.507**	0.424**	0.370**
Индекс массы тела / Body mass index	0.437**	0.393**	0.373**	0.292*

* Значимость различий < 0.01.

Significant difference < 0.01.

** Значимость различий ≤ 0.001.

Significant difference ≤ 0.001.

уровни АД коррелируют с TyG, в большей степени с САД ($R = 0.389$ и $R_{pc} = 0.344$; $p < 0.001$), несколько слабее с ДАД ($R = 0.301$ и $R_{pc} = 0.293$; $p < 0.01$).

Уровни ГН образуют прямые значимые корреляции средней силы с уровнями инсулина, стабильные при partial correlation (см. рис. 1); с уровнями САД – слабые ($R = 0.289$; $p < 0.01$), но лишь частично возраст-зависимые ($R_{pc} = 0.219$; $p = 0.05$), в то время как с ДАД эти связи отсутствуют. Обращает внимание тот факт, что ГН коррелирует практически с одинаковой силой со всеми остальными антропометрическими (ИМТ и ОТ) и метаболическими (ТГ и ХС-ЛПВП) показателями аналогично уровням САД. Некоторые отличия касаются стабильности этих связей в зависимости от возраста: при сохранении корреляций в условиях partial correlation у ГН с ИМТ и ХС-ЛПВП САД эти связи теряет (см. рис. 1). Отметим также значимые отношения ГН с длительностью постменопаузы при анализе по Спирмену ($R = 0.354$; $p < 0.001$) и partial correlation ($R_{pc} = 0.314$; $p < 0.001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Уровни ГН в обеих группах свидетельствовали о нормогликемии при сравнимых показателях инсулинемии, а также индекса HOMA2-%B, что свидетельствовало об отсутствии нарушений секреции инсулина, подтверждая нормогликемический статус обследованных женщин. Анализ остальных описательных статистик обеих групп, которые показывают выход за референсные пределы антропометрических и липидных показателей у части условно здоровых женщин группы 1 (см. табл. 1), не исключает наличие преметаболического синдрома. Данная терминология обсуждается с целью ранней идентификации кардиометаболического риска [19], по сути в продолжение дискуссии по поводу так называемого

cardiometabolic risk [19], in fact, in continuation of the discussion about the so-called metabolically healthy obesity, the instability of which is defined as a transient phenotype [20].

Numerous studies have found an association between various indices of obesity and metabolic disorders. WC is considered the best indicator for predicting MS in comparison with others: for example, traditionally widely used BMI [21]. In our study, WC correlated with both FG and SBP levels (almost similarly with DBP) in the moderate strength range and was only partially age-dependent, in contrast to BMI: a weak correlation range with a leveling of association in partial correlation (Fig. 1). Abdominal fat accumulation, especially the mass of visceral adipose tissue, contributes to the worsening of the dyslipidemic and hypertensive profile found in women with impaired glucose tolerance [22].

It has been argued that the absolute increase in body weight in perimenopausal women is mainly due to aging, and not to menopause itself. However, the redistribution of body fat with an increase visceral fat apparently depends on menopause. It is abdominal obesity that is associated with IR and, consequently, the risk of diabetes and MS [6]. In addition, Genovesi et al. (2023) showed that overweight and high WC values are associated with increased SBP from childhood, and insulin resistance is considered as a mediator of the relationship between them [23].

Note that in our work, DBP levels have a smaller number of correlation relationships in contrast to SBP. With a strong and stable relationship of SBP and DBP levels regardless of age, as shown above, BP levels (slightly stronger than SBP compared to DBP) correlated with the TyG and HOMA2-IR indices, unidirectionally (Fig. 1) with anthropometric parameters (Table 2). However, correlations between BP levels and TyG were also significant when the influ-

здорового ожирения, нестабильность которого определяют как преходящий фенотип [20].

В многочисленных исследованиях была выявлена связь между различными индексами ожирения и метаболическими нарушениями. ОТ считают лучшим показателем для прогнозирования МС в сравнении с другими: например, традиционно и широко используемого ИМТ [21]. В нашем исследовании ОТ коррелировала как с ГН, так и с уровнями САД (практически аналогично и с ДАД) в диапазоне средней силы и была лишь частично возраст-зависима в отличие от ИМТ: диапазон корреляции слабой силы с нивелированием связи при partial correlation (см. рис. 1). Накопление абдоминального жира, особенно массы висцеральной жировой ткани, способствует ухудшению дислипидемического и гипертензивного профиля, выявляемого у женщин с нарушением толерантности к глюкозе [22].

Высказано мнение, что абсолютное увеличение массы тела у женщин в перименопаузе в основном связано со старением, а не с самой менопаузой. Однако перераспределение жира в организме в сторону увеличения висцерального, по-видимому, зависит от менопаузы. Именно абдоминальное ожирение увеличивает ИР и, следовательно, риск развития диабета и МС [6]. Кроме того, S. Genovesi et al. (2023) показали, что избыточный вес и высокие показатели ОТ ассоциируются с повышенным САД, начиная с детского возраста, а в качестве медиатора взаимосвязи между ними рассматривают инсулинорезистентность [23].

Отметим, что в нашей работе уровни ДАД образуют меньшее количество корреляционных отношений в отличие от САД. При сильной и устойчивой независимо от возраста связи уровней САД и ДАД между собой, как показано выше, уровни АД (несколько сильнее САД в сравнении с ДАД) коррелировали с индексами TyG и HOMA2-IR, однонаправленно (см. рис. 1) с антропометрическими параметрами (см. табл. 2). Однако корреляционные отношения уровней АД с TyG были значимы и при нивелировании влияния возраста, а с HOMA2-IR при partial correlation исчезали (см. рис. 1). Подчеркнем, что большее число ассоциаций с их большей стабильностью у САД в нашей когорте женщин согласуется с мнением о том, что именно систолическое АД имеет большую прогностическую ценность, чем диастолическое [13].

В настоящее время уже не вызывает сомнений тесная связь САД с ИР, оцененная с помощью различных индексов. Традиционно в когортных и эпидемиологических исследованиях использовали HOMA-IR, позже была предложена обнов-

ence of age was leveled, and they disappeared with HOMA2-IR in partial correlation (Fig. 1). We emphasize that a greater number of associations with their greater stability in SBP in our cohort of women is consistent with the opinion that it is systolic BP that has a greater prognostic value than diastolic [13].

At present, there is no doubt about the close relationship between SBP and IR assessed using various indices. Traditionally, HOMA-IR was used in cohort and epidemiological studies; later, an updated computer model of HOMA2-IR was proposed, the advantage of which is the assessment of not only hepatic but also peripheral glucose resistance [24]. Among a number of publications on a significant relationship between SBP and HOMA-IR, a cohort study by Ramesh et al. (2022) which included men and women with AH and normotensive patients (50 people in each group), draws attention to the fact that with a BMI < 25 kg/m², the elevated TG levels were recorded in patients with AH [25], which again refers us to the discussion about the relationship between BMI and metabolic health [26].

Studies using HOMA2-IR are rare but Lin et al. (2022) in a prospective study (1177 subjects, mean follow-up of 4.54 years) not only found a positive association between SBP and DBP and HOMA2-IR at baseline but also noted the effect of AH on IR progression over time [27]. In our work, correlations between SBP and DBP and HOMA2-IR were age-dependent, disappearing in partial correlation; similar correlations were found for SBP (but not DBP) with insulin levels. Of course, the nature of correlations depends on the studied cohort. In our study, the presence of signs of MS was assumed taking into account the perimenopausal period which is closely related to age; the duration of AH was low.

As shown above, the correlations of BP levels with the TyG index, in contrast to HOMA2-IR, were only partially age-dependent. The menopausal transition regardless of aging is associated with the adverse changes in body fat distribution, lipid profile, IR, and vascular remodeling. During perimenopause, fat deposition shifts in favor of the visceral depot, which, in addition to reducing the protective effect of estrogens, contributes to endothelial dysfunction, increased inflammation and increased vascular wall stiffness, which are markers and causes of CAD in women [1].

Postmenopausal women tend to have higher levels of LDL-C, triglycerides, and lower HDL compared to premenopausal women [28]. Note that these changes in the levels of TG and HDL-C are markers of MS; on their basis, the atherogenic index of plasma which is closely related to IR is calculated [29]. In

ленная компьютерная модель HOMA2-IR, преимуществом которой является оценка не только печеночного, но и периферийного компонента [24]. Среди ряда публикаций о значимой связи САД с HOMA-IR когортное исследование R. Ramesh et al. (2022), включившее мужчин и женщин с АГ и нормотензивных (по 50 чел. в каждой группе), привлекает внимание тем, что при ИМТ < 25 кг/м² у пациентов с АГ были зафиксированы повышенные уровни ТГ [25], что вновь отправляет нас к дискуссии о взаимосвязи ИМТ и метаболического здоровья [26].

Исследования с применением HOMA2-IR единичны, однако С.Н. Lin et al. (2022) в проспективном исследовании (1177 субъектов со средним периодом наблюдения 4.54 года) не только выявили положительную связь САД и ДАД с HOMA2-IR на исходном уровне, но также отметили влияние АГ на прогрессирование ИР с течением времени [27]. В нашей работе корреляционные связи САД и ДАД с HOMA2-IR носили возраст-зависимый характер, исчезая при partial correlation; аналогичные ассоциации выявлены у САД (но не ДАД) с уровнями инсулина. Безусловно, характер корреляций зависит от исследуемой когорты. В нашем исследовании предполагалось наличие признаков МС с учетом перименопаузального периода, тесно связанного с возрастом; длительность АГ была невысока.

Как показано выше, корреляционные отношения уровней АД с индексом TyG, в отличие от HOMA2-IR, были лишь частично зависимы от возраста. Менопаузальный переход, независимо от старения, связан с неблагоприятными изменениями в распределении жира в организме, профиле липидов, ИР и ремоделировании сосудов. В период перименопаузы отложение жира смещается в пользу висцерального депо, что, помимо снижения защитного действия эстрогенов, способствует дисфункции эндотелия, усилению воспаления и увеличению жесткости сосудистой стенки, которые являются маркерами и причинами ИБС у женщин [1].

У женщин в постменопаузе наблюдается тенденция к более высоким уровням ХС-ЛПНП, триглицеридов и снижению ЛПВП по сравнению с женщинами в пременопаузе [28]. Отметим, что указанные изменения уровней ТГ и ХС-ЛПВП являются маркерами МС; на их основе рассчитывается индекс атерогенности плазмы, тесно связанный с ИР [29]. У женщин в перименопаузе с низким уровнем ХС-ЛПВП риск сахарного диабета выше, чем у здоровых, в 2.2 раза [30]. Также при анализе временной связи ТГ и ХС-ЛПВП с ИР авторы обнаружили двунаправленность этих

перименопаузальных женщин с низкими уровнями HDL-C, риск диабета mellitus в 2.2 раза выше, чем у здоровых женщин [30]. Также, при анализе временной связи ТГ и HDL-C с ИР, авторы обнаружили двусторонние ассоциации между ними. Это подчеркивает, что у женщин триглицериды являются одним из самых важных факторов риска для Т2ДМ [1].

В нашем исследовании, помимо взаимных тесных корреляций, также имелись значимые и только частично возраст-зависимые отношения с уровнями глюкозы. Существует доказательство, что факторы риска являются более чем аддитивными. Считается, что одним из основных факторов, ускоряющих этот путь, является инсулинорезистентность, которая также имеет генетический компонент. Наличие высоких значений ВЧ, очевидно, способствует этому процессу [2], что согласуется с корреляциями ВЧ, найденными нами с метаболическими и гемодинамическими маркерами.

Корреляции между ФГ и инсулином (Fig. 1) объяснимы с точки зрения патофизиологии, поскольку ФГ являются маркерами адекватности базальной секреции инсулина и чувствительности к нему в печени и почках [31]. ФГ являются значительным фактором риска АГ, хотя возраст, пол, ВЧ, ИМТ и изменения массы тела могут влиять на предсказательную способность ФГ. Следует отметить увеличение уровня глюкозы натощак у группы пациентов с АГ, что мы обнаружили, хотя и в пределах референсных значений, и в отсутствие различий между группами по уровням инсулина и HOMA2-B, что отражает секреторную способность островкового аппарата. Анализ корреляции ФГ с ИР некорректен, поскольку ФГ включены в формулы для их расчета. В этой ситуации, корреляции ФГ с инсулином, умеренно сильные, стабильные, только частично возраст-зависимые, отражают высокую активность инсулин-секретирующих β -клеток. В свою очередь, влияние возраста, особенно косвенное, через упомянутую корреляцию ФГ с продолжительностью постменопаузы, которая сохраняется даже при уровне влияния возраста, позволяет нам предсказать начало дисгликемии с продолжительностью менопаузального континуума, когда не принимаются профилактические меры, т.е. изначально, продукция инсулина увеличивается для поддержания гомеостаза глюкозы, но со временем снижается [10].

Природа значимой прямой корреляции между СД и ФГ слабая, частично возраст-зависимая (Fig. 1). В то же время, внимание привлекается к почти зеркальной природе отношений как СД и ФГ с возрастом, антропометрическими и липидными параметрами; различие заключается только в более тесной связи между ФГ и инсулином и его большей стабильностью независимо от возраста (Fig. 1). Отметим, что все

отношений. Подчеркивается, что у женщин триглицериды представляют собой один из наиболее важных факторов риска развития СД2 [1].

Именно эти фракции липидов в нашем исследовании, кроме взаимных тесных корреляций, также образуют значимые и лишь частично возраст-зависимые связи с уровнями ГН. Есть свидетельства того, что факторы риска более чем аддитивны. Считается, что одним из основных факторов, ускоряющих этот путь, является резистентность к инсулину, которая имеет и генетический компонент. Наличие высоких значений ОТ, по-видимому, способствует этому процессу [2], что согласуется с выявленными нами корреляционными связями ОТ с метаболическими и гемодинамическими маркерами.

Корреляционные отношения ГН с инсулином (см. рис. 1) объяснимы патофизиологически, поскольку уровни ГН являются индикатором адекватности базальной секреции инсулина и чувствительности к инсулину печени и почек [31]. Показатели ГН считаются значительным фактором риска АГ, хотя возраст, пол, ОТ, ИМТ и изменения массы тела могут влиять на прогностическую способность уровней ГН. Отметим выявленное нами повышение показателей гликемии натощак в группе пациенток с АГ, хотя и в пределах референсных значений и при отсутствии различий между группами по уровням инсулина и HOMA2-B, отражающего секреторную способность инсулярного аппарата. Корреляционный анализ ГН с индексами ИР не корректен, так как показатели ГН входят в формулы их расчета. В этой ситуации корреляции ГН с инсулином, средней силы, стабильные, лишь частично подверженные влиянию возраста, отражают напряженную инсулинсекретирующую активность β -клеток. В свою очередь, некоторое влияние возраста, особенно косвенное, через отмеченную выше корреляцию уровней ГН с длительностью постменопаузы, сохраняющуюся и при нивелировании влияния возраста, позволяет предполагать прогноз появления дисгликемии по мере длительности менопаузального континуума без принятия профилактических мер, т.е. первоначально выработка инсулина увеличивается для поддержания гомеостаза глюкозы, но со временем она снижается [10].

Характер значимой прямой корреляции САД с ГН слабый, частично возраст-зависимый (см. рис. 1). При этом обращает внимание почти зеркальный характер связей как САД, так и ГН с возрастом, антропометрическими и липидными параметрами; отличие лишь в более тесной связи ГН с

these parameters (lipids, WC and age) are mediators of IR, among which the WC values somewhat stronger correlate (medium strong) with SBP and FG levels. However, associations of SBP with IR indices that are calculated using FG parameters, also reflect the relationship between SBP and FG based on IR. A closer and more stable correlations between SBP and TyG, but not with HOMA2-IR, along with stable and less age-dependent levels of TG and HDL-C, but not with insulin, indicate the leading role of lipotoxicity and glucotoxicity in the IR development. Meloni et al. (2023), when analyzing gender differences in cardiometabolic risk, emphasize that the extensiveness of the relationships between the MS components indicates the pathogenetic similarity of their development [1].

Our earlier analysis in a cohort of postmenopausal women with different levels of BP, with normoglycemia and early CHMD showed a significant contribution of IR/insulin sensitivity to their progression with the participation of the phenomenon of lipotoxicity and glucotoxicity even at the pre-sociological level of the developing of dysglycemia, assessed in accordance with the ADA criteria by the level of HbA1c $\geq 5.7\%$ [32]. Our findings in two cohort studies, including perimenopausal and postmenopausal women, are consistent with Jeong, Park (2022) that the components of metabolic syndrome are independent; however, visceral obesity and insulin resistance are at the center of the pathology [6].

BMI and WC increase in men and women with age but the trend changes between men and women aged 50–59 years. It is emphasized that middle age can be a critical window of opportunity for improvement of cardiometabolic health and use of early prevention strategies [3]. Cardiometabolic risk is a general term that includes various risk factors such as dyslipidemia, central obesity, AH, and dysglycemia. Diagnostic criteria for metabolic syndrome vary, and there is no universal tool for its detection [29]. However, insulin resistance is considered as the main pathophysiological link of MS, which unites all its components [2, 6, 15, 23], that substantiates the problem of insulin resistance assessment. Of the surrogate markers, non-insulin indices currently have priority, while the TyG index, pathogenetically reflecting the relationship between carbohydrate and metabolic metabolism, surpasses HOMA-IR in predicting metabolic syndrome [33].

CONCLUSION

An analysis was performed for a cohort of women aged 35–59 years without carbohydrate metabolism disorders who are at different stages of the peri-

уровнями инсулина и ее большей стабильностью независимо от возраста (см. рис. 1). Отметим, что все эти параметры (липидные, ОТ и возраст) являются медиаторами ИР, среди которых несколько более сильный характер (средне-сильный) с уровнями САД и ГН имеет ОТ. Вместе с тем ассоциации САД с индексами ИР, в расчет которых включены уровни ГН, также отражают связь между САД и ГН на основе ИР. Более тесный и стабильный характер связи САД с TyG, но не с HOMA2-IR, наряду со стабильными и менее зависимыми от возраста уровнями ТГ и ХС-ЛПВП, но не с инсулином, свидетельствует о ведущей роли липоглюкотоксичности в формировании ИР. A. Meloni et al. (2023) при анализе гендерных различий кардиометаболического риска подчеркивают, что обширность связей компонентов МС свидетельствует о патогенетической общности их формирования [1].

Проведенный нами ранее анализ в когорте постменопаузальных женщин с различными уровнями АД, с нормогликемией и ранними НУО показал существенный вклад ИР/инсулиночувствительности в их прогрессирование с участием феномена липоглюкотоксичности еще на доэнологическом уровне формирования дисгликемии, оцененной в соответствии с критериями ADA по уровню HbA1c $\geq 5.7\%$ [32]. Полученные нами данные в двух когортных исследованиях: с включением женщин в перименопаузе и постменопаузе – согласуются с мнением H.G. Jeong, H. Park (2022) о том, что компоненты метаболического синдрома являются независимыми; однако висцеральное ожирение и резистентность к инсулину находятся в центре патологии [6].

ИМТ и ОТ увеличиваются у мужчин и женщин с возрастом, но тенденция меняется между мужчинами и женщинами в возрасте 50–59 лет. Подчеркивается, что период среднего возраста может быть критическим окном возможностей для оптимизации кардиометаболического здоровья и инициирования стратегий ранней профилактики [3]. Кардиометаболический риск – это общий термин, который предполагает различные факторы риска, такие как дислипидемия, центральное ожирение, АГ и дисгликемия. Диагностические критерии метаболического синдрома различаются, и универсального инструмента для его обнаружения не существует [29]. Однако в качестве основного патофизиологического звена МС, объединяющего все его компоненты, рассматривают резистентность к инсулину [2, 6, 15, 23], что обосновывает проблему ее оценки. Из суррогатных маркеров в настоящее время приоритет имеют неинсулиновые

menopausal transition during the menopausal metabolic syndrome development. This cohort was contrasting in terms of such a hemodynamic sign presence as arterial hypertension. When divided into groups depending on its presence, on the one hand, higher values of age, anthropometric and metabolic parameters were revealed in AH patients including fasting glycemia at its individual reference values; on the other hand, deviations from the reference values of anthropometric and lipid parameters in normotensive women were found. This determined the correlation analysis in the matrix of the generalized cohort of women in two versions: Spearman's correlations and partial correlation to level the influence of age, in order to study the associations of BP levels and fasting glycemia in the developing phenotype of insulin-resistant menopausal metabolic syndrome, depending on the presence of arterial hypertension without dysglycemia. For the first time, the age-dependence of these associations was evaluated.

Significant associations of SBP and FG levels were revealed: direct – between themselves and mediated through lipid (TG and HDL-C) and anthropometric (WC) parameters of MS. There are differences in the stability of these relationships depending on age: while maintaining correlations with partial correlation in FG with HDL-C, WC, as well as with BMI, SBP loses these relationships. It should be noted that these lipid parameters, WC, and age are mediators of insulin resistance among which WC has a stronger (medium strong) relationship with SBP and FG levels. It is waist circumference, a marker of visceral adipose tissue accumulation, in contrast to BMI, an indicator of total body weight, that most closely and stably correlates with IR indices, somewhat more closely with TyG. Significant correlations of TG levels with HDL-C ($R = -0.564$; $p < 0.001$) which remain relevant even when the effect of age is leveled ($R_{pe} = -0.477$; $p < 0.001$), as well as only partially age-dependent associations of FG with these lipid fractions and insulin levels reflect the paths of close relationships between the metabolic parameters of the cluster.

The extensiveness of relationships emphasizing the pathogenetic similarity of MS development also includes associations of BP levels, especially SBP, with IR indices which are more stable with the non-insulin TyG index, in contrast to age-dependent ones with HOMA2-IR. Along with this, the significant stable correlations of the postmenopause duration with FG reflect a high risk of progression to dysglycemia in the analyzed MS phenotype and allow us to consider menopause as a unique factor, contributing to the rapid clustering of metabolic syndrome in women

индексы, при этом индекс TyG , патогенетически отражая взаимосвязь углеводного и метаболического обмена, превосходит НОМА-IR в прогнозировании метаболического синдрома [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведен анализ когорты женщин 35–59 лет без нарушений углеводного обмена, находящихся на разных стадиях перименопаузального перехода в процессе формирования менопаузального метаболического синдрома. Данная когорта была полярна по гемодинамическому признаку – артериальной гипертензии. При разделении на группы в зависимости от ее наличия выявлены, с одной стороны, более высокие возрастные, антропометрические и метаболические показатели у пациенток с АГ, в том числе гликемии натощак при ее индивидуальных референсных значениях, с другой – отклонения от референса антропометрических и липидных показателей у нормотензивных женщин. Это определило проведение корреляционного анализа в матрице обобщенной когорты женщин в двух вариантах: по Спирмену и partial correlation для нивелирования влияния возраста с целью изучения ассоциаций уровней АД и гликемии натощак при формировании фенотипа инсулинрезистентного менопаузального метаболического синдрома в зависимости от наличия артериальной гипертензии без дисгликемии. Впервые была оценена возраст-зависимость этих отношений.

Выявлены значимые ассоциации уровней САД и ГН: прямые между собой и опосредованные через липидные (ТГ и ХС-ЛПВП) и антропометрические (ОТ) параметры МС. Имеются отличия стабильности этих связей в зависимости от возраста: при сохранении корреляций при partial correlation у ГН с ХС-ЛПВП, ОТ, а также с ИМТ, САД эти связи теряет. Отметим, что указанные липидные параметры, ОТ и возраст являются медиаторами инсулинорезистентности, среди которых более яркий характер (средней силы) связи с уровнями САД и ГН имеет ОТ. Именно окружность талии, маркер накопления висцеральной жировой ткани, в отличие от ИМТ, показателя общей массы тела, наиболее тесно и стабильно коррелирует с индексами ИР, несколько теснее с TyG . Значимые корреляции уровней ТГ с ХС-ЛПВП ($R = -0.564$; $p < 0.001$), сохраняющие актуальность и при нивелировании влияния возраста ($R_{pc} = -0.477$; $p < 0.001$), а также лишь частично возраст-зависимые связи ГН с этими фракциями липидов и уровнями инсулина отражают пути тесных взаимосвязей метаболических параметров кластера.

which determining the interest in clarifying the trajectories of its formation. Their analysis in prospective studies is difficult given the cost and complexity of the dynamic assessment of hormonal parameters, which draws attention to cohort cross-sectional studies in different ethnic populations.

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

The authors contribution:

Ruyatkin D.S. – discussion of the idea, collection of material, participation in statistical analysis, search and analysis of literature data, participation in writing the article; *Ruyatkina L.A.* – discussion of the idea, participation in the collection of material and statistical analysis, analysis of literature data, writing the article; *Shcherbakova L.V.* – the idea of a variant of statistical analysis and participation in it.

Обширность связей, подчеркивающая патогенетическую общность формирования МС, включает также ассоциации уровней АД, особенно САД, с индексами ИР, более стабильные с неинсулиновым индексом TyG в отличие от возраст-зависимых с НОМА2-IR. Наряду с этим значимые стабильные корреляционные отношения длительности постменопаузы с ГН отражают высокий риск прогрессирования к дисгликемии в анализируемом фенотипе МС и позволяют рассматривать менопаузу как уникальный фактор, способствующий быстрой кластеризации метаболического синдрома у женщин, определяя интерес к уточнению его траекторий формирования. Их анализ в проспективных исследованиях затруднен с учетом стоимости и сложности динамической оценки гормональных параметров, что привлекает внимание к когортным поперечным исследованиям в разных этнических популяциях.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о вкладе авторов в написание статьи:

Рыткин Д.С. – обсуждение идеи, набор материала, участие в статистическом анализе, поиск и анализ литературных данных, участие в написании статьи; *Рыткина Л.А.* – обсуждение идеи, участие в наборе материала и статистическом анализе, анализ литературных данных, написание статьи; *Щербакова Л.В.* – идея варианта статистического анализа и участие в нем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Meloni A., Cadeddu C., Cugusi L. et al. Gender differences and cardiometabolic risk: the importance of the risk factors // *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(2):1588. DOI: 10.3390/ijms24021588.
2. Sherling D.H., Perumareddi P., Hennekens C.H. Metabolic syndrome: clinical and policy implications of the new silent killer // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2017;22(4):365-367. DOI: 10.1177/1074248416686187.
3. Roa-Díaz Z.M., Raguindin P.F., Bano A. et al. Menopause and cardiometabolic diseases: What we (don't) know and why it matters // *Maturitas.* 2021;152:48-56. DOI: 10.1016/j.maturitas.2021.06.01.
4. Assmann G., Guerra R., Fox G. et al. Harmonizing the definition of the metabolic syndrome: comparison of the criteria of the Adult Treatment Panel III and the International Diabetes Federation in United States American and European populations // *Am. J. Cardiol.* 2007;99(4):541-548. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.08.045.
5. Moreau K.L., Hildreth K.L., Meditz A.L. et al. Endothelial function is impaired across the stages of the menopause transition in healthy women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;97(12):4692-4700. DOI: 10.1210/jc.2012-2244.
6. Jeong H.G., Park H. Metabolic disorders in menopause // *Metabolites.* 2022;12(10):954. DOI: 10.3390/metabo12100954.
7. De Paoli M., Zakharia A., Werstuck G.H. The role of estrogen in insulin resistance: a review of clinical and preclinical data // *Am. J. Pathol.* 2021;191(9):1490-1498. DOI: 10.1016/j.ajpath.2021.05.011.
8. de Cuevillas B., Alvarez-Alvarez I., Riezu-Boj J.I. et al. The hypertriglyceridemic-waist phenotype as a valuable and integrative mirror of metabolic syndrome traits // *Sci. Rep.* 2021;11(1):21859. DOI: 10.1038/s41598-021-01343-x.
9. Alberti K.G.M.M., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation // *Diabet. Med.* 2006;23(5):469-80. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x.
10. Stanciu S., Rusu E., Miricescu D. et al. Links between metabolic syndrome and hypertension: the relationship with the current antidiabetic drugs // *Metabolites.* 2023;13(1):87. DOI: 10.3390/metabo13010087.
11. Li Q., Wang X., Ni Y. et al. Epidemiological characteristics and risk factors of T2DM in Chinese premenopausal and postmenopausal women // *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):155. DOI: 10.1186/s12944-019-1091-7.
12. Majnarić L.T., Martinović I., Šabanović Š. et al. The effect of hypertension duration and the age of onset on CV risk factors expression in perimenopausal women // *Int. J. Hypertens.* 2019;2019:9848125. DOI: 10.1155/2019/9848125.
13. Af Geijerstam P., Engvall J., Östgren C.J. et al. Home blood pressure compared with office blood pressure in relation to dysglycemia // *Am. J. Hypertens.* 2022;35(9):810-819. DOI: 10.1093/ajh/hpac082.
14. Tao L.C., Xu J.N., Wang T.T. et al. Triglyceride-glucose index as a marker in cardiovascular diseases: landscape and limitations // *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):68. DOI: 10.1186/s12933-022-01511-x.

REFERENCES

1. Meloni A., Cadeddu C., Cugusi L. et al. Gender differences and cardiometabolic risk: the importance of the risk factors. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(2):1588. DOI: 10.3390/ijms24021588.
2. Sherling D.H., Perumareddi P., Hennekens C.H. Metabolic syndrome: clinical and policy implications of the new silent killer. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2017;22(4):365-367. DOI: 10.1177/1074248416686187.
3. Roa-Díaz Z.M., Raguindin P.F., Bano A. et al. Menopause and cardiometabolic diseases: What we (don't) know and why it matters. *Maturitas.* 2021;152:48-56. DOI: 10.1016/j.maturitas.2021.06.01.
4. Assmann G., Guerra R., Fox G. et al. Harmonizing the definition of the metabolic syndrome: comparison of the criteria of the Adult Treatment Panel III and the International Diabetes Federation in United States American and European populations. *Am. J. Cardiol.* 2007;99(4):541-548. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.08.045.
5. Moreau K.L., Hildreth K.L., Meditz A.L. et al. Endothelial function is impaired across the stages of the menopause transition in healthy women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;97(12):4692-4700. DOI: 10.1210/jc.2012-2244.
6. Jeong H.G., Park H. Metabolic disorders in menopause. *Metabolites.* 2022;12(10):954. DOI: 10.3390/metabo12100954.
7. De Paoli M., Zakharia A., Werstuck G.H. The Role of estrogen in insulin resistance: a review of clinical and preclinical data. *Am. J. Pathol.* 2021;191(9):1490-1498. DOI: 10.1016/j.ajpath.2021.05.011.
8. de Cuevillas B., Alvarez-Alvarez I., Riezu-Boj J.I. et al. The hypertriglyceridemic-waist phenotype as a valuable and integrative mirror of metabolic syndrome traits. *Sci. Rep.* 2021;11(1):21859. DOI: 10.1038/s41598-021-01343-x.
9. Alberti K.G.M.M., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet. Med.* 2006;23(5):469-80. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x.
10. Stanciu S., Rusu E., Miricescu D. et al. Links between metabolic syndrome and hypertension: the relationship with the current antidiabetic drugs. *Metabolites.* 2023;13(1):87. DOI: 10.3390/metabo13010087.
11. Li Q., Wang X., Ni Y. et al. Epidemiological characteristics and risk factors of T2DM in Chinese premenopausal and postmenopausal women. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):155. DOI: 10.1186/s12944-019-1091-7.
12. Majnarić L.T., Martinović I., Šabanović Š. et al. The effect of hypertension duration and the age of onset on CV risk factors expression in perimenopausal women. *Int. J. Hypertens.* 2019;2019:9848125. DOI: 10.1155/2019/9848125.
13. Af Geijerstam P., Engvall J., Östgren C.J. et al. Home blood pressure compared with office blood pressure in relation to dysglycemia. *Am. J. Hypertens.* 2022;35(9):810-819. DOI: 10.1093/ajh/hpac082.
14. Tao L.C., Xu J.N., Wang T.T. et al. Triglyceride-glucose index as a marker in cardiovascular diseases: landscape and limitations. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):68. DOI: 10.1186/s12933-022-01511-x.

15. Khan S.H., Sobia F., Niazi N.K. et al. Metabolic clustering of risk factors: evaluation of Triglyceride-glucose index (TyG index) for evaluation of insulin resistance // *Diabetol. Metab. Syndr.* 2018;10:74. DOI: 10.1186/s13098-018-0376-8.
16. Менопауза и климактерическое состояние у женщин. Клинические рекомендации / Российское общество акушеров-гинекологов. 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/117_2 (дата обращения: 15.06.2023).
17. Руюткина Л.А., Руюткин Д.С., Исакова И.С. Возможности и варианты суррогатной оценки инсулинорезистентности // *Ожирение и метаболизм.* 2019;16(1):27-33. DOI: 10.14341/omet10082.
18. Karvonen-Gutierrez C., Kim C. Association of mid-life changes in body size, body composition and obesity status with the menopausal transition // *Healthcare (Basel).* 2016;4(3):42. DOI: 10.3390/healthcare4030042.
19. Gesteiro E., Megía A., Guadalupe-Grau A. et al. Early identification of metabolic syndrome risk: A review of reviews and proposal for defining pre-metabolic syndrome status // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2021;31(9):2557-2574. DOI: 10.1016/j.numecd.2021.05.022.
20. Blüher M. Metabolically healthy obesity // *Endocr. Rev.* 2020;41(3):bnaa004. DOI: 10.1210/endrev/bnaa004.
21. Chen Y.Y., Fang W.H., Wang C.C. et al. Characterization of cardiometabolic risks in different combination of anthropometric parameters and percentage body fat // *Sci. Rep.* 2019;9(1):14104. DOI: 10.1038/s41598-019-50606-1.
22. Hopkins J.L., Hopkins P.N., Brinton E.A. et al. Expression of metabolic syndrome in women with severe obesity // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2017;15(6):283-290. DOI: 10.1089/met.2016.0116.
23. Genovesi S., Montelisciani L., Giussani M. et al. Role of insulin resistance as a mediator of the relationship between body weight, waist circumference, and systolic blood pressure in a pediatric population // *Metabolites.* 2023;13(3):327. DOI: 10.3390/metabo13030327.
24. 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.
25. Ramesh R., Pandurangan V., Madhavan S. et al. Comparison of fasting insulin level, homeostatic model of insulin resistance, and lipid levels between patients with primary hypertension and normotensive subjects // *Rambam Maimonides Med. J.* 2022;13(2):e0009. DOI: 10.5041/RMMJ.10468.
26. Романцова Т.И., Островская Е.В. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость // *Альманах клинической медицины.* 2015;1(1):75-86. DOI: 10.18786/2072-0505-2015-1-75-86.
27. Lin C.H., Wei J.N., Fan K.C. et al. Different cutoffs of hypertension, risk of incident diabetes and progression of insulin resistance: a prospective cohort study // *J. Formos. Med. Assoc.* 2022;121(1):193-201. DOI: 10.1016/j.jfma.2021.02.022.
28. Sharma J., McAlister J., Aggarwal N.R. et al. Evaluation and management of blood lipids through a woman's life cycle // *Am. J. Prev. Cardiol.* 2022;10:100333. DOI: 10.1016/j.ajpc.2022.100333.
29. Liou B., Webb R.J., Amirabdollahian F. The association between the atherogenic index of plasma and cardio-
15. Khan S.H., Sobia F., Niazi N.K. et al. Metabolic clustering of risk factors: evaluation of Triglyceride-glucose index (TyG index) for evaluation of insulin resistance. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2018;10:74. DOI: 10.1186/s13098-018-0376-8.
16. Menopause and the climacteric in women. Clinical guidelines (2021). Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/117_2 (accessed 15.06.2023).
17. Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S., Iskhakova I.S. Opportunities and options for surrogate assessment of insulin resistance. *Obesity and Metabolism.* 2019;16(1):27-33. DOI: 10.14341/omet10082. (In Russ.)
18. Karvonen-Gutierrez C., Kim C. Association of mid-life changes in body size, body composition and obesity status with the menopausal transition. *Healthcare (Basel).* 2016;4(3):42. DOI: 10.3390/healthcare4030042.
19. Gesteiro E., Megía A., Guadalupe-Grau A. et al. Early identification of metabolic syndrome risk: A review of reviews and proposal for defining pre-metabolic syndrome status. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2021;31(9):2557-2574. DOI: 10.1016/j.numecd.2021.05.022.
20. Blüher M. Metabolically healthy obesity. *Endocr. Rev.* 2020;41(3):bnaa004. DOI: 10.1210/endrev/bnaa004.
21. Chen Y.Y., Fang W.H., Wang C.C. et al. Characterization of cardiometabolic risks in different combination of anthropometric parameters and percentage body fat. *Sci. Rep.* 2019;9(1):14104. DOI: 10.1038/s41598-019-50606-1.
22. Hopkins J.L., Hopkins P.N., Brinton E.A. et al. Expression of metabolic syndrome in women with severe obesity. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2017;15(6):283-290. DOI: 10.1089/met.2016.0116.
23. Genovesi S., Montelisciani L., Giussani M. et al. Role of insulin resistance as a mediator of the relationship between body weight, waist circumference, and systolic blood pressure in a pediatric population. *Metabolites.* 2023;13(3):327. DOI: 10.3390/metabo13030327.
24. 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.
25. Ramesh R., Pandurangan V., Madhavan S. et al. Comparison of fasting insulin level, homeostatic model of insulin resistance, and lipid levels between patients with primary hypertension and normotensive subjects. *Rambam Maimonides Med. J.* 2022;13(2):e0009. DOI: 10.5041/RMMJ.10468.
26. Romantsova T.I., Ostrovskaya E.V. Metabolically healthy obesity: definitions, protective factors, clinical relevance. *Almanac of Clinical Medicine.* 2015;1(1):75-86. DOI: 10.18786/2072-0505-2015-1-75-86. (In Russ.)
27. Lin C.H., Wei J.N., Fan K.C. et al. Different cutoffs of hypertension, risk of incident diabetes and progression of insulin resistance: a prospective cohort study. *J. Formos. Med. Assoc.* 2022;121(1):193-201. DOI: 10.1016/j.jfma.2021.02.022.
28. Sharma J., McAlister J., Aggarwal N.R. et al. Evaluation and management of blood lipids through a woman's life cycle. *Am. J. Prev. Cardiol.* 2022;10:100333. DOI: 10.1016/j.ajpc.2022.100333.
29. Liou B., Webb R.J., Amirabdollahian F. The association between the atherogenic index of plasma and cardio-

29. Lioy B., Webb R.J., Amirabdollahian F. The association between the atherogenic index of plasma and cardio-metabolic risk factors: a review // *Healthcare (Basel)*. 2023;11(7):966. DOI: 10.3390/healthcare11070966.
30. Yu W., Zhou G., Fan B. 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:e002653. DOI: 10.1136/bmjdr-2021-002653.
31. Lou Y., Zhang Y., Zhao P. et al. Association of fasting plasma glucose change trajectory and risk of hypertension: a cohort study in China // *Endocr. Connect*. 2022;11(1):e210464. DOI: 10.1530/EC-21-0464.
32. Рuyatkina Л.А., Рuyatkin Д.С., Исхакова 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.
33. Son D.H., Lee H.S., Lee Y.J. et al. Comparison of triglyceride-glucose index and HOMA-IR for predicting prevalence and incidence of metabolic syndrome // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*. 2022;32(3):596-604. DOI: 10.1016/j.numecd.2021.11.017.
- metabolic risk factors: a review. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(7):966. DOI: 10.3390/healthcare11070966.
30. Yu W., Zhou G., Fan B. 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:e002653. DOI: 10.1136/bmjdr-2021-002653.
31. Lou Y., Zhang Y., Zhao P. et al. Association of fasting plasma glucose change trajectory and risk of hypertension: a cohort study in China. *Endocr. Connect*. 2022;11(1):e210464. DOI: 10.1530/EC-21-0464.
32. 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. *Medical Council*. 2021;(7):33-44. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-7-33-44. (In Russ.)
33. Son D.H., Lee H.S., Lee Y.J. et al. Comparison of triglyceride-glucose index and HOMA-IR for predicting prevalence and incidence of metabolic syndrome. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*. 2022;32(3):596-604. DOI: 10.1016/j.numecd.2021.11.017.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рuyаткин Дмитрий Сергеевич – канд. мед. наук, доцент кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-3431-5943.

Рuyаткина Людмила Александровна – д-р мед. наук, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-6762-5238.

Щербакoва Лилия Валерьевна – старший научный сотрудник НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-9270-9188.

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry S. Ruyatkin – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Emergency Treatment with Endocrinology and Occupational Pathology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-3431-5943.

Lyudmila A. Ruyatkina – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Emergency Treatment with Endocrinology and Occupational Pathology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-6762-5238.

Lilia V. Shcherbakova – Senior Researcher, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-9270-9188.