

Цереброваскулярные заболевания и глюколипотоксичность

М.М. Танащян¹, К.В. Антонова¹, А.А. Раскуражев¹, О.В. Лагода¹, А.А. Шабалина¹, Т.И. Романцова²

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Введение. Резкое прогрессирование атеросклероза и, соответственно, рост риска развития инсульта и инфаркта миокарда связаны с наличием сахарного диабета (СД). Ведется поиск новых биомаркеров этих патологических состояний, в том числе доклинических форм, в первую очередь связанных с лежащей в основе метаболических нарушений инсулинорезистентностью (ИР). Одним из решающих факторов реализации ИР, развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний в условиях нарушения гомеостаза углеводов и липидов является возникновение глюкозотоксичности и липотоксичности. Суммарно негативные последствия изолированных глюкозо- и/или липотоксичности меньше эффектов одновременного наличия обоих нарушений — феномена глюколипотоксичности. Первоначально разработанный для оценки таких сочетанных изменений индекс триглицериды–глюкоза (ИТГ) представляет наибольший интерес для исследователей в качестве маркера или предиктора заболеваний, ассоциированных с ИР.

Цель работы: исследовать эффект глюколипотоксичности у больных с ишемическим инсультом, определить диагностическую ценность ИТГ.

Материалы и методы. В исследование были включены 251 человек: 1-я группа (n=145) — с острым ишемическим инсультом, 2-я группа (n = 120) — с каротидным атеросклерозом и хроническими цереброваскулярными заболеваниями, не имевшими в анамнезе инсульта и острой коронарной патологии. Группу контроля (n = 86) составили лица без атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Всем пациентам проводилось комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное исследование, в том числе биохимическое с вычислением ИТГ.

Результаты. Во всех подгруппах больных с острым инсультом, вне зависимости от подтипа ИИ, выявлена ИР, в большей степени выраженная у больных с СД 2-го типа (СД2). Медианные значения ИТГ при инсульте и СД2 составили 5 [4,8; 5,2] против 4,7 [4,6; 4,9] у больных с инсультом без СД2. У всех пациентов с каротидным атеросклерозом ИТГ был повышен, медиана составила 4,9 [4,7; 5,2], у лиц без атеросклероза ИТГ был статистически значимо ниже, медиана 4,6 [4,45; 4,7], p = 0,000.

По итогам построения ROC-кривых при оценке значения ИТГ в качестве предиктора значимого стеноза сонных артерий (от 60% сужения просвета) для больных с СД2 площадь под кривой составила 0,821, пороговое значение ИТГ — 5,3, в то время как для лиц без СД2 эти цифры составили 0,9153 и 4,71 соответственно.

Заключение. Новый метод оценки глюколипотоксичности с вычислением ИТГ играет важную диагностическую и предикторную роль в выявлении каротидного атеросклероза, ИР и метаболического синдрома у больных с цереброваскулярными заболеваниями. Это может позволить стратифицировать категорию больных, нуждающихся в исследовании состояния сосудистой стенки, а также мониторировать адекватность терапевтического вмешательства.

Ключевые слова: инсульт; атеросклероз; сахарный диабет; глюколипотоксичность (глюкозолипотоксичность); индекс триглицериды–глюкоза.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: kseniya.antonova@mail.ru. Антонова К.В.

Для цитирования: Танащян М.М., Антонова К.В., Раскуражев А.А., Лагода О.В., Шабалина А.А., Романцова Т.И. Цереброваскулярные заболевания и глюколипотоксичность. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(1): 17–24.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.2

Поступила 09.10.2019 / Принята в печать 16.12.2019

Cerebrovascular disorders and glucolipototoxicity

Marine M. Tanashyan¹, Kseniya V. Antonova¹, Anton A. Raskurazhev¹, Olga V. Lagoda¹, Alla A. Shabalina¹, Tatyana I. Romantsova²

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Introduction. Rapid progression of atherosclerosis and, consequently, an increase in the risk of stroke and myocardial infarction are associated with the presence of diabetes mellitus (DM). There is a search for new biomarkers of these pathological conditions, including their preclinical forms, primarily associated with insulin resistance (IR), which underlies these metabolic disorders. Development of the glucose and lipid toxicity is considered as one of the decisive factors in the development of IR and atherosclerotic cardiovascular disease in the presence of disturbances in carbohydrate and lipid metabolism. The negative consequences of isolated glucose- and/or lipid toxicity are less than the presence of both conditions simultaneously, known as glucolipototoxicity. The triglyceride glucose (TyG) index, initially developed to assess such combined changes, is of great interest to researchers as a marker or predictor of diseases associated with IR.

Aim: to investigate the effect of glucolipototoxicity in patients with ischaemic stroke and to determine the diagnostic value of the TyG index.

Materials and methods. The study included 251 people: group 1 ($n = 145$) — patients with acute ischaemic stroke and group 2 ($n = 120$) — patients with carotid atherosclerosis and chronic cardiovascular disease but without stroke or acute coronary disease in the medical history. The control group ($n = 86$) consisted of people without atherosclerosis or cardiovascular disease. All patients underwent comprehensive clinical, laboratory and imaging tests, including biochemical tests measuring the TyG index.

Results. Insulin resistance was found in all patient subgroups after acute stroke (irrespective of the ischaemic stroke subtype), and it was greater in patients with Type 2 DM (T2DM). The median TyG index value in patients with stroke and T2DM was 5 [4.8; 5.2], compared with 4.7 [4.6; 4.9] in patients with stroke but without T2DM. The TyG index was elevated in all patients with carotid atherosclerosis (median 4.9 [4.7; 5.2]), TyG index was statistically lower in people without atherosclerosis (median 4.6 [4.45; 4.7], $p = 0.000$).

When the TyG indexes were evaluated using ROC curves as a predictor of significant carotid artery stenosis (lumen narrowing of 60% or greater), the area under the curve was 0.821 and the TyG threshold value was 5.3 for patients with T2DM, while these values were 0.9153 and 4.71 for people without T2DM, respectively.

Conclusion. The new method of glucolipotoxicity evaluation by calculating the TyG index has an important diagnostic and predictive role in identifying carotid atherosclerosis, IR and metabolic syndrome in patients with cerebrovascular disease. This may allow us to stratify the patient categories that require vascular wall investigations, as well as to monitor treatment adequacy.

Keywords: stroke; atherosclerosis, diabetes mellitus; glucolipotoxicity; triglyceride glucose index.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: kseniya.antonova@mail.ru. Antonova K.V.

For citation: Tanashyan M.M., Antonova K.V., Raskurazhev A.A., Lagoda O.V., Shabalina A.A., Romantsova T.I. [Cerebrovascular disorders and glucolipotoxicity]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(1): 17–24. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.2

Received 09.10.2019 / Accepted 16.12.2019

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания находятся на 1-м месте в структуре смертности населения в мире [1]. У больных с сахарным диабетом (СД) отмечается значительное повышение риска инсульта во всех возрастных категориях, в связи с чем он признается одним из основных факторов риска цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) [2].

Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов, за счет более быстрого развития атеросклеротического процесса. В последние годы в литературе появился новый термин «атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь», которая включает патологию коронарных артерий, ЦВЗ и атеросклеротические заболевания артерий нижних конечностей и является ведущей причиной смерти больных СД [3, 4].

Однако в отличие от общей популяции, где инфаркт миокарда чаще является причиной смерти, чем инсульт, у больных СД 2-го типа (СД2) 2-е место в структуре причин смерти занимают нарушения мозгового кровообращения (НМК) — 12,17%, тогда как инфаркт миокарда составляет 4,37% среди причин смерти и занимает 7-е место. Следует отметить, что в России НМК являются 2-й по частоте причиной смерти среди больных СД не только 2-го, но и 1-го типа [5].

Инсулинорезистентность (ИР), лежащая в основе патогенеза СД 2-го типа (СД2), является основой формирования факторов риска, приводящих к атеросклеротическим сосудистым событиям. Именно ИР объединяет дислипидемию с повышением уровня триглицеридов и снижением уровня липопротеидов высокой плотности, повышение концентрации ингибитора-1 активатора плазминогена, фибриногена, молекул межклеточной адгезии, маркеров воспа-

ления, диметиларгинина, тонуса симпатической нервной системы [6]. ИР определяют как наиболее распространенный фактор риска атеротромбоза. Показана роль ИР в развитии не только висцерального ожирения и системного воспаления, а также гипофибринолиза, дисфункции эндотелия и процессов атерогенеза сонных артерий [7]. В условиях ИР глюкоза перестает быть источником энергии в клетке, формируется её внутриклеточный дефицит в сочетании с повышением содержания глюкозы в крови. Для обеспечения энергетических потребностей происходит активация липолиза и повышение уровней свободных жирных кислот с развитием липотоксичности, которая ведет к дальнейшим метаболическим нарушениям и изменениям в органах-мишенях — печени, сердце, поджелудочной железе, мышцах и сосудах. При этом сумма негативных последствий сочетанных глюкозо- и липотоксичности—глюкозо-липотоксичности более выражена [8, 9].

В настоящее время подчеркивается необходимость выявления пациентов высокого риска инсульта для проведения оптимальной медикаментозной терапии и, при необходимости, хирургического лечения атеросклеротического стеноза сонных артерий в качестве первичной профилактики ишемического инсульта (ИИ) [10]. В клинической практике использование дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий для скрининга общей популяции и выявления асимптомных каротидных стенозов высоких градаций сопряжено с высокой стоимостью исследования [11]. Рутинное использование данного метода не включено в обязательные скрининговые программы для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска, даже больных СД [12, 13].

Ранее был разработан индекс суррогатной характеристики ИР, отражающий единство процессов глюко- и липотоксичности, — ИТГ (логарифмическое соотношение уровней триглицеридов и глюкозы плазмы натощак). Этот показатель коррелирует с ИР, измеренной как с помощью

клемп-метода независимо от пола, ожирения и СД, так и с моделью НОМА-ИР [14, 15]. ИТГ рассматривается в качестве лучшего маркера наличия метаболического синдрома и, соответственно, сердечно-сосудистых заболеваний [16–18].

Так, отмечено повышение ИТГ при каротидном атеросклерозе у женщин без ожирения в постменопаузе [19]. Достаточно революционные результаты продемонстрировали W.Y. Su и соавт. [20], показав, что ИТГ и уровень глюкозы натощак являются не просто важными параметрами, но и более значимыми для сердечно-сосудистых событий прогностическими факторами, чем гликированный гемоглобин (HbA1c) и триглицериды.

Все возрастающий глобальный интерес к более объективной оценке глюколипотоксичности в генезе атеросклеротических заболеваний, поиск путей решения проблемы стратификации групп наибольшего риска инсульта в сочетании с широкой доступностью данного метода в рутинной клинической практике побудили нас оценить предикторную значимость ИТГ у больных с ЦВЗ.

Цель работы: исследовать эффект глюколипотоксичности у больных с ИИ, определить диагностическую ценность ИТГ.

Материал и методы

Всего обследовали 251 человека, которые были разделены на 3 группы:

- 1-я группа — 145 пациентов с острым ИИ, из которых у 87 был СД2;
- 2-я группа — 120 пациентов с хроническими ЦВЗ и атеросклерозом внутренних сонных артерий (ВСА), не имевших в анамнезе острые НМК и острую коронарную патологию;
- 3-я группа (контроль) — 86 человек без атеросклероза и известных сердечно-сосудистых заболеваний.

Медианные значения возраста в 1-й группе составили 62 [53; 70] года; в группе было 76 мужчин. Индекс массы тела (ИМТ) был выше у больных СД2: 32,7 [29; 36] кг/м² против 29 [27; 31] кг/м² у больных с ИИ без СД ($p = 0,0015$). В 1-й группе не было статистически значимых отличий по частоте выявления курения, ИБС и нарушений сердечного ритма в зависимости от наличия СД.

У больных 2-й группы медиана возраста составила 63 [56; 70] года, в группе было 50 (41,7%) мужчин, СД2 зарегистрирован у 64 (53,3%) больных. Здесь также не выявлено статистически значимых отличий внутри группы по частоте курения в зависимости от наличия СД.

В группе контроля медиана возраста составила 61,5 [55; 70] года, в группе было 36 (41,9%) мужчин, 10 (11,6%) человек — с СД2.

У всех пациентов определяли уровень гликемии и липидный спектр, у больных СД2 — также уровень HbA1c. Пробы венозной крови натощак брали не менее чем через 12 ч после последнего приема пищи.

ИТГ вычисляли по формуле:

$\ln[(\text{триглицериды натощак (ммоль/л)} \times 88,495575) \times (\text{глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)} \times 18,018018)]/2$.

Нормальным считалось значение ИТГ <4,5; исходно пороговым значением был выбран уровень ИТГ от 4,5; значения: $\geq 4,5$ соответствовали ИР [21].

Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий головы. Нейровизуализационные исследования (МРТ/КТ головного мозга) назначались всем больным с острыми ишемическими НМК, в том числе для верификации ИИ.

Статистическая обработка полученных результатов была произведена с использованием статистического пакета STATISTICA («StatSoft»). Распределения количественных признаков приведены в виде медиан и 1-го и 3-го квартилей (Me [Q1; Q3]), процентных соотношений. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку выполнен с использованием критерия Манна–Уитни. С целью анализа диагностической значимости показателей ИТГ при выявлении каротидного атеросклероза для разных категорий лиц были построены ROC-кривые с оценкой площади под кривой. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

Развитие ИИ у больных СД2 произошло на фоне повышения HbA1c до 7,8% [6,8; 9,6] и сопровождалось повышением уровня гликемии до 9,1 ммоль/л. При этом значения ИТГ были повышены в обеих подгруппах больных с ИИ, но в большей степени у пациентов с СД2 (табл. 1). У больных СД2 статистически значимо чаще диагностирован атеросклероз ВСА с наличием стеноза от 60%.

У лиц группы контроля значения ИТГ в целом не были изменены, медиана составила 4,6 (табл. 2). При этом у большинства — 81 (94,2%) лиц без атеросклероза значения ИТГ составили менее 5, из них результат менее 4,5 отмечен у 25 (29,1%) человек, а повышение от 5 отмечено лишь у 5 (5,8%) обследованных.

Среди больных 2-й группы чаще всего регистрировалось наличие атеросклеротической бляшки со стенозированием ВСА менее 60% (в 61% случаев), в 21% случаев зарегистрировано наличие атеросклеротического стеноза ВСА выше 60%. У всех 120 лиц с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий значения ИТГ были выше 4,5, медиана составила 4,9 (табл. 2).

Для оценки прогностической роли ИТГ в выявлении значимого стеноза ВСА (от 60% просвета сосуда) для 2-й и 3-й групп был проведен ROC-анализ (рисунок, табл. 3). В данный анализ не были включены больные с ИИ, поскольку уровень гликемии может быть ассоциирован с наличием острого сосудистого события.

В целом по итогам построения ROC-кривых уровень ИТГ в 4,84 определен как отрезная точка при выявлении значимого стеноза ВСА (чувствительность 92%, специфичность 64,6%).

При разделении на подгруппы в зависимости от наличия СД2 было выявлено, что у больных с СД2 при оценке значения ИТГ в качестве предиктора значимого стеноза ВСА площадь под кривой составила 0,821 (чувствительность 73%, специфичность 84%), при этом пороговое значение

Таблица 1. Результаты лабораторных и инструментальных исследований больных с ИИ (1-я группа)

Table 1. The results of laboratory and imaging tests in patients with ischaemic stroke (Group 1)

Показатель / Parameter	ИИ+СД2 / Ischaemic stroke + T2DM (n=87)	ИИ без СД2 / Ischaemic stroke without T2DM (n=58)	p
Глюкоза плазмы, ммоль/л / Plasma glucose, mmol/liter	9,1 [7,1; 12]	5,6 [5,1; 6,1]	0,0000
Холестерин, ммоль/л / Cholesterol, mmol/liter	6,3 [5,6; 7,5]	6,6 [5,9; 7,1]	0,909233
Лipoproteины низкой плотности, ммоль/л / Low density lipoproteins, mmol/liter	2,8 [2,3; 3,6]	2,9 [2,3; 3,1]	0,894142
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/liter	1,5 [1,1; 2,3]	1,5 [1,1; 1,8]	0,501491
ИТГ / TyG index	5 [4,8; 5,2]	4,7 [4,6; 4,9]	0,000000
Атеросклероз, начальные изменения сосудистой стенки / Atherosclerosis, early vascular wall changes	5 (5,8%)	9 (15,5%)	0,0029
Атеросклероз, стеноз <60% / Atherosclerosis, stenosis <60%	41 (47,1%)	36 (62,4%)	
Атеросклероз, стеноз ипсилатеральной ВСА ≥60% / Atherosclerosis, ipsilateral ICA stenosis ≥60%	41 (47,1%)	13 (22,4%)	

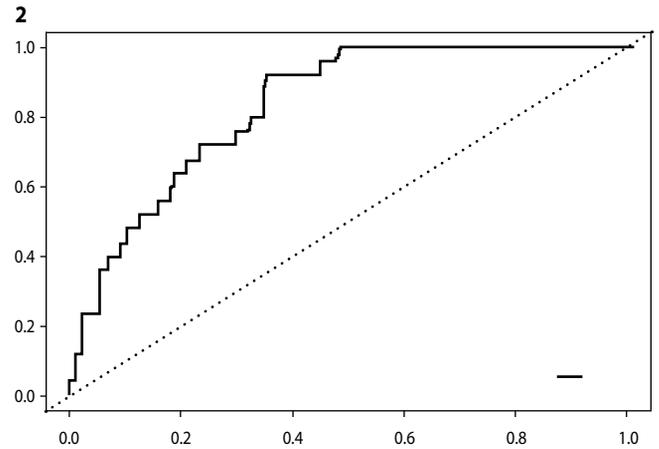
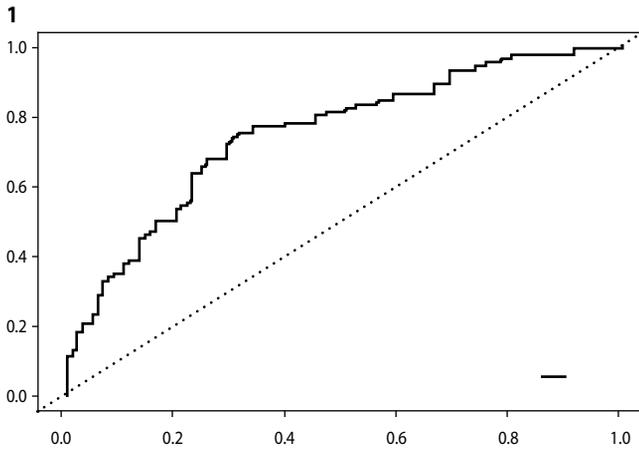
Примечание. Данные представлены в виде медианы [Q1; Q3] или n (%). p — уровень статистической значимости различий между пациентами с ИИ в зависимости от наличия СД2.
Note. The data are presented as a median [Q1; Q3] or n (%). p — statistical significance level of the differences between patients with ischaemic stroke, with and without T2DM.

Таблица 2. Результаты лабораторных и инструментальных исследований пациентов 2-й и контрольной групп

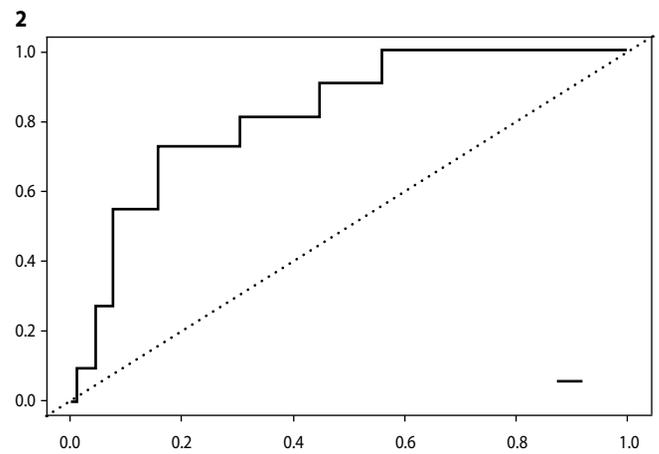
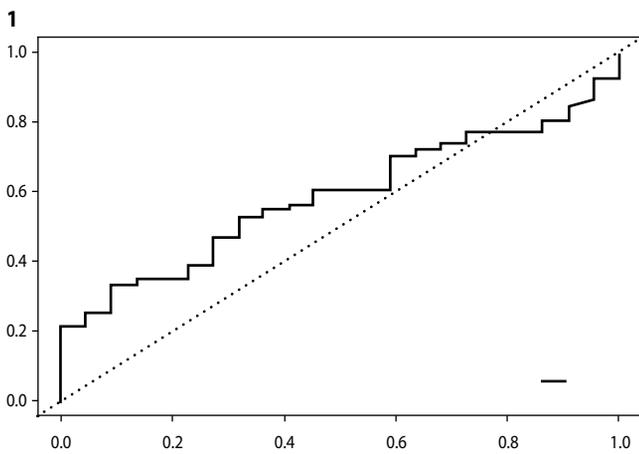
Table 2. The results of laboratory and imaging tests in patients in the second and control groups

Показатель / Parameter	2-я группа / Group 2	3-я группа / Group 3	p
Глюкоза плазмы, ммоль/л / Plasma glucose, mmol/liter	6,3 [5,5; 7,5]	5,5 [4,9; 6,2]	0,000
Холестерин, ммоль/л / Cholesterol, mmol/liter	6,3 [5,1; 7,1]	4,7 [3,9; 5,2]	0,00
Лipoproteины низкой плотности, ммоль/л / Low density lipoproteins, mmol/liter	2,5 [2,1; 3,42]	2,2 [0,9; 2,5]	
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/liter	1,9 [1,3; 2,9]	1,1 [0,9; 1,4]	0,0000
ИТГ / TyG index	4,9 [4,7; 5,2]	4,6 [4,45; 4,7]	0,0000
Атеросклероз, начальные изменения сосудистой стенки / Atherosclerosis, early vascular wall changes	22 (18%)	0	
Атеросклероз, стеноз <60% / Atherosclerosis, stenosis <60%	73 (61%)	0	
Атеросклероз, стеноз ипсилатеральной ВСА ≥60% / Atherosclerosis, ipsilateral ICA stenosis ≥60%	25 (21%)	0	

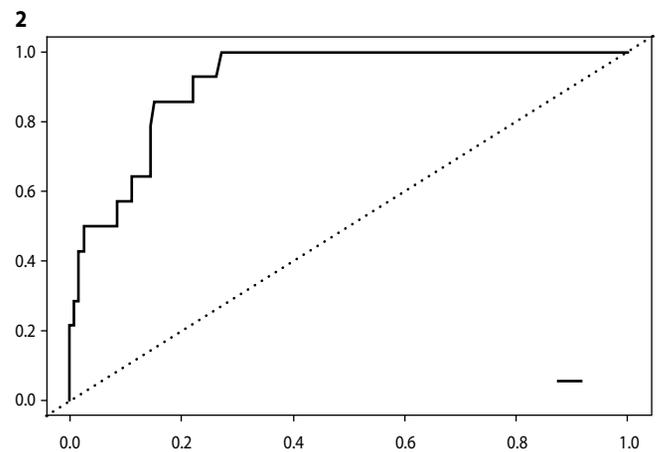
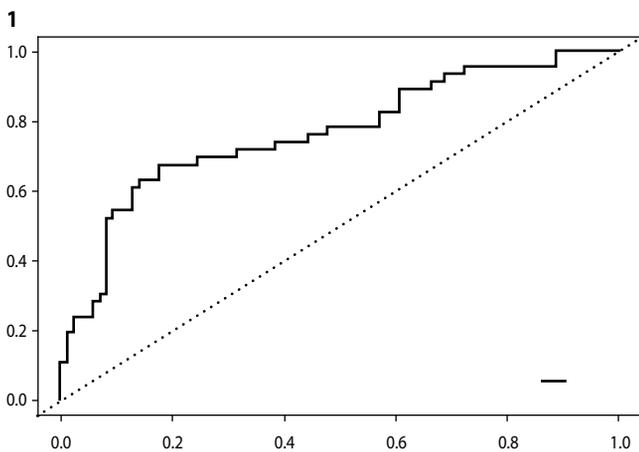
Примечание. Данные представлены в виде медианы [Q1; Q3] или n (%). p — уровень статистической значимости между группами.
Note. The data are presented as a median [Q1; Q3] or n (%). p — statistical significance level between the groups.



A



B



C

ROC-кривые для ИТГ как предиктора выявления атеросклеротического поражения ВСА.

A — все обследованные лица; B — пациенты с СД2; C — пациенты без СД2.

1 — наличие атеросклеротических бляшек; 2 — выявление значимого каротидного стеноза (от 60%). По осям абсцисс — 1-специфичность; по осям ординат — чувствительность

ROC curves for the TyG index as a predictor of ICA atherosclerosis.

A — all study subjects; B — patients with T2DM; C — patients without T2DM.

1 — presence of atherosclerotic plaques; 2 — identification of significant carotid stenosis (60% or more). X axis — specificity, Y axis — 1-sensitivity

Таблица 3. ИТГ как предиктор наличия атеросклеротических бляшек и значимого стеноза ВСА (результаты построения ROC-кривых)
Table 3. TyG index as a predictor of atherosclerotic plaques and significant ICA stenosis (results of plotting ROC curves)

Модель / Model	Площадь под кривой / Area under the curve	Стандартная ошибка / Standard error	<i>p</i>	Пороговый уровень / Threshold value	Чувствительность / Sensitivity	Специфичность / Specificity
Наличие бляшек в ВСА для всех обследованных лиц / Presence of ICA plaques in all study subjects	0,759	0,033	<0,001	4,733	0,755	0,694
Стеноз ВСА $\geq 60\%$ для всех обследованных лиц / ICA stenosis $\geq 60\%$ in all study subjects	0,823	0,034	<0,001	4,84	0,920	0,646
Наличие бляшек в ВСА при СД2 / Presence of ICA plaques in the presence of T2DM	0,579	0,067	0,230	5,30	0,327	0,909
Стеноз ВСА $\geq 60\%$ при СД2 / ICA stenosis $\geq 60\%$ in the presence of T2DM	0,821	0,062	<0,001	5,33	0,727	0,841
Наличие бляшек в ВСА без СД2 / Presence of ICA plaques without T2DM	0,7671	0,045	<0,001	4,71	0,674	0,826
Стеноз ВСА $\geq 60\%$ без СД2 / ICA stenosis $\geq 60\%$ without T2DM	0,9153	0,028	<0,001	4,71	1	0,729

ИТГ было существенно выше и составило 5,3. У лиц без СД площадь под кривой 0,9153 была зарегистрирована для значимых стенозов ВСА, в качестве порогового значения определен уровень ИТГ 4,71.

Обсуждение

Гетерогенные ишемические НМК имеют общие гемостазиологические сдвиги, определяющие системные нарушения при этой патологии [22]. Развитие ИИ у обследованных больных произошло на фоне реализации основных факторов риска: артериальной гипертензии, дислипидемии и повышенной массы тела или ожирения, нередко в сочетании с кардиальной патологией. Нами отмечено более выраженное атеросклеротическое поражение ВСА у больных с СД2 и ИИ, которое сопровождалось повышением не только гликемических параметров, но и повышением ИТГ. Обращает на себя внимание, что ИТГ был повышен в обеих обследованных группах с ИИ. Выявленные высокие уровни ИТГ свидетельствуют о наличии ИР не только у пациентов с ИИ и сопутствующим СД2, но и у пациентов с ИИ без СД2.

В условиях развития острого НМК как сильнейшего стрессового фактора требуется мобилизация адаптационных механизмов, что приводит к проявлению ранее клинически незначимых нарушений функционирования органов и систем. Выявленное нами наличие ИР в остром периоде ИИ у больных без СД2 может свидетельствовать о существовавших ранее, в том числе клинически асимптомно, метаболических нарушениях. Указанное наблюдение подчеркивает значимость повышения ИТГ как потенциального фактора риска НМК вне зависимости от наличия нарушений углеводного обмена.

С учетом того, что развитие ИИ зачастую может сопровождаться преходящей реактивной гипергликемией, нами был проведен анализ прогностической ценности ИТГ у пациентов без острых сердечно-сосудистых событий в анамнезе. При оценке клинико-метаболических параметров больных с хроническими ЦВЗ и лиц контрольной группы выявлено значимое различие по таким известным маркерам сердечно-сосудистого риска, как ожирение, гипергликемия и дислипидемия. Следует особо подчеркнуть, что указанные параметры определяют высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, но не являются по отдельности достаточным основанием отбора больных для визуализации сонных артерий.

Отмечено, что среди лиц без клинических и инструментальных признаков атеросклероза питающих мозг сосудов почти 12% составили больные с СД2, что подтверждает разнородность популяции больных СД2 по степени выраженности макрососудистых изменений.

Значения ИТГ были значимо выше у лиц с церебральным атеросклерозом. Следует отметить, что пороговые уровни индекса ИТГ в отношении выявления значимого каротидного атеросклероза различались у обследованных в зависимости от наличия СД2: 5,3 при СД2 и 4,71 у лиц без СД2. Эти различия, с нашей точки зрения, могут быть объяснены тем, что для больных СД2 характерна вариабельность гликемии, в то время как у лиц, не страдающих СД2, уровень глюкозы крови физиологически поддерживается в более узком диапазоне. Подобное разграничение важно для рутинной клинической практики, поскольку на примере относительно несложно вычисляемого индекса (с использованием показателей биохимического анализа крови)

предоставляется возможность выделить пациентов группы риска, которым целесообразно проведение дополнительного инструментального обследования (в том числе ангиоэхографию).

Заключение

Новый метод оценки глюколипотоксичности с вычислением ИТГ играет диагностическую и предикторную роль в выявлении наличия ИР и метаболического синдрома

Список литературы

1. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2016. Geneva, World Health Organization; 2018. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. Khoury J.C., Kleindorfer D., Alwell K. et al. Diabetes mellitus: a risk factor for ischemic stroke in a large biracial population. *Stroke* 2013; 44: 1500–1504. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001318. PMID: 23619130.
3. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1): S86–S104. DOI: 10.2337/dc18-S009. PMID: 29222380.
4. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A., et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 177–232. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678. PMID: 30879355.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет* 2018; 21: 144–159.
6. Reaven G.M. Insulin resistance, the insulin resistance syndrome, and cardiovascular disease. *Panminerva Med* 2005; 47: 201–210. PMID: 16489319.
7. Conde S.V., Ribeiro M.J., Melo B.F. et al. Insulin resistance: a new consequence of altered carotid body chemoreflex? *J Physiol* 2017; 595: 31–41. DOI: 10.1113/JP271684. PMID: 27027507.
8. Рuyаткина Л.А., Рuyаткин Д.С., Землянухина С.А. «Болевые» точки диабетических ангиопатий: фокус на гипертриглицеридемию и возможности фенофибратов. *Фарматека* 2016; (5): 14–21.
9. Аметов А.С., Камынина Л.А., Ахмедова З.А. Глюкозо- и липотоксичность — взаимоотношающиеся факторы при сочетании сахарного диабета типа 2 и ожирения. *Эндокринология: новости, мнения, обучение* 2014; 4: 20–23.
10. Lim S., Mora-Pinzon M., Park T. et al. Medical therapy does not confer stroke prevention for all patients; identification of high-risk patients with asymptomatic carotid stenosis is still needed. *Int Angiol* 2019; 38: 375–380. DOI: 10.23736/S0392-9590.19.04143-9. PMID: 31345008.
11. LeFevre M.L.; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for asymptomatic carotid artery stenosis: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014; 161: 356–362. DOI: 10.7326/M14-1333. PMID: 25003392.
12. Helfre M., Grange C., Riche B. et al. Usefulness of a systematic screening of carotid atherosclerosis in asymptomatic people with type 2 diabetes for cardiovascular risk reclassification. *Ann Endocrinol (Paris)* 2017; 78: 14–19. DOI: 10.1016/j.ando.2016.12.001. PMID: 28185650.
13. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет* 2019; 22: 1–144. DOI: 10.14341/DM221S1.
14. Guerrero-Romero F., Simental-Mendía L.E., González-Ortiz M. et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3347–3351. DOI: 10.1210/jc.2010-0288. PMID: 20484475.
15. Simental-Mendía L.E., Rodríguez-Morán M., Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord* 2008; 6: 299–304. DOI: 10.1089/met.2008.0034. PMID: 19067533.
16. 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. PMID: 30323862.
17. Танашиян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2012; 112: 21–26.
18. Salazar J., Bermúdez V., Olivar L.C. et al. Insulin resistance indices and coronary risk in adults from Maracaibo city, Venezuela: A cross sectional study. *F1000Res* 2018; 7: 44. DOI: 10.12688/f1000research.13610.2. PMID: 30210784.
19. Lambrinoudaki I., Kazani M.V., Armeni E. et al. The TyG Index as a marker of subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in lean and overweight

у больных ЦВЗ, а также каротидного атеросклероза. Это может позволить стратифицировать категорию больных, нуждающихся в дополнительных исследованиях состояния сосудистой стенки, и в дальнейшем мониторировать адекватность терапевтического вмешательства.

Целесообразны дальнейшие масштабные исследования для идентификации лиц наибольшего риска каротидного атеросклероза и ИИ, ассоциированного с атеросклерозом, особенно у больных СД2.

References

1. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2016. Geneva, World Health Organization; 2018. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. Khoury J.C., Kleindorfer D., Alwell K. et al. Diabetes mellitus: a risk factor for ischemic stroke in a large biracial population. *Stroke* 2013; 44: 1500–1504. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001318. PMID: 23619130.
3. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1): S86–S104. DOI: 10.2337/dc18-S009. PMID: 29222380.
4. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A., et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 177–232. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678. PMID: 30879355.
5. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. [Diabetes mellitus in the Russian Federation: prevalence, incidence, mortality, carbohydrate metabolism parameters and structure of hypoglycemic therapy according to the Federal Register of Diabetes Mellitus, status 2017]. *Sakharny diabet* 2018; 21: 144–159. (In Russ.)
6. Reaven G.M. Insulin resistance, the insulin resistance syndrome, and cardiovascular disease. *Panminerva Med* 2005; 47: 201–210. PMID: 16489319.
7. Conde S.V., Ribeiro M.J., Melo B.F. et al. Insulin resistance: a new consequence of altered carotid body chemoreflex? *J Physiol* 2017; 595: 31–41. DOI: 10.1113/JP271684. PMID: 27027507.
8. Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S., Zemlyanukhina S.A. [«Pain» points of diabetic angiopathy: focus on hypertriglyceridemia and the possibility of fenofibrate]. *Farmateka* 2016; (5): 14–21. (In Russ.)
9. Ametov A.S., Kamynina L.A., Akhmedova Z.A. [Glucose and lipotoxicity are mutually aggravating factors in the combination of type 2 diabetes and obesity] *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye* 2014; 4: 20–23. (In Russ.)
10. Lim S., Mora-Pinzon M., Park T. et al. Medical therapy does not confer stroke prevention for all patients; identification of high-risk patients with asymptomatic carotid stenosis is still needed. *Int Angiol* 2019; 38: 375–380. DOI: 10.23736/S0392-9590.19.04143-9. PMID: 31345008.
11. LeFevre M.L.; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for asymptomatic carotid artery stenosis: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014; 161: 356–362. DOI: 10.7326/M14-1333. PMID: 25003392.
12. Helfre M., Grange C., Riche B. et al. Usefulness of a systematic screening of carotid atherosclerosis in asymptomatic people with type 2 diabetes for cardiovascular risk reclassification. *Ann Endocrinol (Paris)* 2017; 78: 14–19. DOI: 10.1016/j.ando.2016.12.001. PMID: 28185650.
13. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. et al. [Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes]. *Sakharny diabet* 2019; 22: 1–144. DOI: 10.14341/DM221S1. (In Russ.)
14. Guerrero-Romero F., Simental-Mendía L.E., González-Ortiz M. et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3347–3351. DOI: 10.1210/jc.2010-0288. PMID: 20484475.
15. Simental-Mendía L.E., Rodríguez-Morán M., Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord* 2008; 6: 299–304. DOI: 10.1089/met.2008.0034. PMID: 19067533.
16. 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. PMID: 30323862.
17. Tanashyan M.M., Lagoda O.V., Antonova K.V. [Chronic cerebrovascular disease on the background of metabolic syndrome: new approaches to treatment]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2012; 112: 21–26. (In Russ.)
18. Salazar J., Bermúdez V., Olivar L.C. et al. Insulin resistance indices and coronary risk in adults from Maracaibo city, Venezuela: A cross sectional study. *F1000Res* 2018; 7: 44. DOI: 10.12688/f1000research.13610.2. PMID: 30210784.
19. Lambrinoudaki I., Kazani M.V., Armeni E. et al. The TyG Index as a marker of subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in lean and overweight

- postmenopausal women. *Heart Lung Circ* 2018; 27: 716–724. DOI: 10.1016/j.hlc.2017.05.142. PMID: 28690023.
20. Su W.Y., Chen S.C., Huang Y.T. et al. Comparison of the effects of fasting glucose, hemoglobin a1c, and triglyceride-glucose index on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus. *Nutrients* 2019; 11: E2838. DOI: 10.3390/nu11112838. PMID: 31752391.
21. Руюткина Л.А., Руюткин Д.С., Исхакова И.С. Возможности и варианты суррогатной оценки инсулинорезистентности. *Ожирение и метаболизм* 2019; 16(1): 27–32. DOI: 10.14341/omet10082.
22. Танащян М.М. Гемостаз, гемореология и атромбогенная активность сосудистой стенки в ангионеврологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2007; 1(2): 29–33.

Информация об авторах

Танащян Маринэ Мовсесовна, д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. 1-м неврологическим отделением, зам. директора по научной работе ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Антонова Ксения Валентиновна, к.м.н., с.н.с. отдела трансляционных нейронаук ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Раскуражнев Антон Алексеевич, к.м.н., врач-невролог, н.с. 1-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Лагода Ольга Викторовна, к.м.н., врач-невролог, с.н.с. 1-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Шабалина Алла Анатольевна, к.м.н., зав. лаб. гемореологии, гемостаза и фармакокинетики ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-7682-6672

Романцова Татьяна Ивановна, д.м.н., проф., профессор каф. эндокринологии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

- postmenopausal women. *Heart Lung Circ* 2018; 27: 716–724. DOI: 10.1016/j.hlc.2017.05.142. PMID: 28690023.
20. Su W.Y., Chen S.C., Huang Y.T. et al. Comparison of the effects of fasting glucose, hemoglobin a1c, and triglyceride-glucose index on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus. *Nutrients* 2019; 11: E2838. DOI: 10.3390/nu11112838. PMID: 31752391.
21. Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S., Iskhakova I.S. [Opportunities and options for surrogate insulin resistance assessment]. *Ozhireniye i metabolizm* 2019; 16(1): 27–32. DOI: 10.14341/omet10082. (In Russ.)
22. Tanashyan M.M. [Hemostasis, hemorheology and atrombogenic activity of the vascular wall in angioneurology]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2007; 1(2): 29–33. (In Russ.)

Information about the authors

Marine M. Tanashyan, Dr. Sci. (Med.), Prof., Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy director of science, Head, 1st Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Kseniya V. Antonova, PhD (Med.), senior researcher, Department of translational neuroscience, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Anton A. Raskurazhev, PhD (Med.), neurologist, researcher, 1st Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Olga V. Lagoda, PhD (Med.), neurologist, senior researcher, 1st Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Alla A. Shabalina, PhD (Med.), Head, Laboratory of hemorheology, hemostasis and pharmacokinetics, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-7682-6672

Tatyana I. Romantsova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of endocrinology No. 1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia