

Association Between Triglyceride-glucose Related Indices and Bone Health: A Review Study

Shahrzad Mohseni¹, Mahnaz Pejman Sani^{*1}

1. Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Osteoporosis is a metabolic bone disorder characterized by reduced bone mineral density and an increased risk of fractures. It has significant health impacts and is associated with socioeconomic consequences. Triglyceride-glucose indices [TyG, TyG-body mass index (BMI), TyG-waist circumference (WC), and TyG-waist to height ratio (WHTR)] are recognized as surrogate and cost-effective markers for assessing insulin resistance and can be effective in evaluating bone health and predicting the risk of osteoporosis and fractures. However, according to existing evidence, the relationship between these indices and bone health can be influenced by various factors such as gender, age, obesity, and metabolic disorders. There is also evidence of a nonlinear association between these indices and bone density, where their positive effect diminishes or reverses after reaching a certain threshold. These indices can serve as alternative and affordable markers for assessing bone health and early identification of individuals at risk of osteoporosis and bone fractures. Nonetheless, further longitudinal research is needed to confirm these findings across different populations and to determine the underlying mechanisms. The aim of this review study was to examine the existing evidence regarding the relationship between triglyceride-glucose indices and bone health.

Keywords: Bone mineral density, Osteoporosis, Fracture, Triglyceride-glucose Index

Please cite this article as:

Mohseni Sh, Pejman Sani M. Association between triglyceride-glucose related indices and bone health: A review study. *ijdd*. 2025; 25(4):299-307.

***Corresponding Author:** Mahnaz Pejman Sani; **Email:** mpsani@sina.tums.ac.ir

Endocrinology and Metabolism Research Center, Fifth Floor, Shariati Hospital, North Kargar Ave., Tehran-Iran. Tel: +9821-88220038

ارتباط بین شاخص‌های مرتبط با تری‌گلیسیرید-گلوکز و سلامت استخوان: مطالعه مروری

شهرزاد محسنی^۱، مهناز پژمان ثانی^{۱*}

۱- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

چکیده

پوکی استخوان یک بیماری متابولیک استخوان است که با کاهش تراکم معدنی استخوان و افزایش خطر شکستگی همراه است و تأثیرات قابل توجه بر سلامت داشته و با پیامدهای اقتصادی-اجتماعی همراه است. شاخص‌های تری‌گلیسیرید-گلوکز [تری‌گلیسیرید-گلوکز (TyG)، تری‌گلیسیرید-گلوکز-نمایه توده بدنی (TyG-BMI)، تری‌گلیسیرید-گلوکز-دور کمر (TyG-WC)، تری‌گلیسیرید-گلوکز-دور کمر به قد (TyG-WHtR)] به عنوان نشانگرهای جایگزین و کم‌هزینه برای ارزیابی مقاومت به انسولین شناخته شده و می‌توانند در ارزیابی سلامت استخوان و پیش‌بینی خطر پوکی استخوان و شکستگی مؤثر باشند. هر چند طبق شواهد موجود ارتباط این شاخص‌ها با سلامت استخوان می‌تواند تحت تأثیر عوامل مختلفی نظیر جنسیت، سن، چاقی و مشکلات متابولیک تغییر کند. همچنین شواهدی از ارتباط غیرخطی بین این شاخص‌ها و تراکم استخوان وجود دارد که پس از رسیدن به آستانه‌ای خاص تأثیر مثبت آنها کم‌رنگ یا معکوس می‌شود. این شاخص‌ها می‌توانند به عنوان نشانگرهای جایگزین و مقرون به صرفه برای ارزیابی سلامت استخوان و شناسایی زودهنگام افراد در معرض خطر پوکی استخوان و شکستگی استخوان باشند. با این وجود همچنان نیاز به تحقیقات طولی بیشتر برای تأیید این نتایج در جمعیت‌های مختلف و تعیین سازکارهای مؤثر وجود دارد. هدف از این مطالعه مروری، بررسی نتایج شواهد موجود بین شاخص‌های تری‌گلیسیرید-گلوکز و سلامت استخوان بود.

واژگان کلیدی: تراکم معدنی استخوان، پوکی استخوان، شکستگی، شاخص تری‌گلیسیرید-گلوکز

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۱/۲۳

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۳/۰۹

به این مقاله، به صورت زیر استناد کنید:

Mohseni Sh, Pejman Sani M. Association between triglyceride-glucose related indices and bone health: A review study. *ijdl*. 2025; 25(4):299-307.

* نویسنده مسئول: مهناز پژمان ثانی، آدرس: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان شریعتی، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم.

تلفن: ۰۲۱-۸۸۲۲۰۰۳۸، پست الکترونیک: mpsani@sina.tums.ac.ir

مقدمه

پوکی استخوان یک اختلال متابولیک استخوان است که با کاهش تراکم معدنی استخوان^۱ (BMD) و تخریب ریزساختار استخوانی مشخص می‌شود و منجر به افزایش شکنندگی استخوان و در نتیجه شکستگی می‌گردد. براساس معیارهای سازمان جهانی بهداشت^۲ (WHO)، پوکی استخوان به عنوان تراکم معدنی استخوان که به میزان ۲/۵ انحراف معیار یا بیشتر ($T\text{-score} \leq -2.5$) از میانگین تراکم استخوان در افراد جوان و سالم جامعه کمتر است، تعریف می‌گردد [۱]. شیوع جهانی پوکی استخوان ۱۸/۳٪ است (۲۳/۱٪ در زنان و ۱۱/۷٪ در مردان) و در کشورهای در حال توسعه شایع‌تر است. با افزایش سن جمعیت جهانی، شیوع پوکی استخوان و عوارض مرتبط با آن در حال افزایش است، که این نه تنها منجر به افزایش قابل توجه هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی می‌شود، بلکه ضرورت مقابله با پوکی استخوان را نیز برجسته می‌کند. در یک مطالعه فراتحلیل در جمعیت عمومی بالای ۵۰ سال ایرانی نشان داده شد که شیوع پوکی استخوان در مردان ۲۵٪ و در زنان تا ۳۸٪ است، که این میزان بالاتر از شیوع جهانی است [۲]. با این حال، پوکی استخوان به عنوان یک بیماری بدون علامت و نهفته، اغلب تا زمان وقوع شکستگی‌ها، علائم بالینی یا نشانگرهای زیستی واضحی از خود نشان نمی‌دهد [۳]. بنابراین، شناسایی زودهنگام و مدیریت عوامل خطر قابل اصلاح برای کاهش شیوع پوکی استخوان بسیار حیاتی است.

سنجش تراکم معدنی استخوان، روش اصلی برای تشخیص پوکی استخوان است، که سطوح پایین‌تر تراکم معدنی استخوان با خطر بالاتر پوکی استخوان مرتبط است [۴]. سطوح بالای تری‌گلیسیرید^۳ (TG) سرمی به‌طور منفی با تراکم معدنی استخوان همبستگی دارد، و سطوح بالای گلوکز و محصولات پیشرفته گلیکاسیون^۴ (AGEs) باعث افزایش بیان اسکروستین می‌شوند، که یک تنظیم‌کننده منفی تشکیل استخوان است [۵]. سیگنال‌دهی انسولین نقش حیاتی در تنظیم متابولیسم مغز استخوان دارد که این موضوع ارتباطی بین مقاومت به انسولین^۵ (IR) و سلامت استخوان را نشان می‌دهد [۶]. شاخص تری‌گلیسیرید-گلوکز^۶ (TyG)، که از گلوکز پلاسمای ناشتا^۷

(FPG) و TG به‌دست می‌آید، به عنوان یک نشانگر قابل اعتماد برای بررسی مقاومت به انسولین در نظر گرفته می‌شود. از سوی دیگر، چاقی ارتباط مهمی با پوکی استخوان دارد و با ترکیب شاخص TyG با معیارهای چاقی مانند نمایه توده بدنی^۸ (BMI)، دور کمر^۹ (WC) و نسبت دور کمر به قد^{۱۰} (WHtR) شاخص‌های TyG-BMI، TyG-WC و TyG-WHtR ایجاد می‌گردد، که پیش‌بینی‌کننده‌های خوبی برای مقاومت به انسولین هستند [۷، ۸]. رابطه بین مقاومت به انسولین و تراکم مواد معدنی استخوان موضوعی بحث‌برانگیز است. برخی مطالعات کاهش تراکم معدنی استخوان را با مقاومت به انسولین مرتبط دانسته‌اند [۹]، درحالی‌که برخی تحقیقات دیگر این موضوع را رد کرده و پیشنهاد داده‌اند که مقاومت به انسولین مزمن ممکن است باعث افزایش تراکم معدنی استخوان شود [۱۰]. علاوه بر این، به‌نظر می‌رسد تأثیر مقاومت به انسولین بر تراکم استخوان در میان جنسیت‌ها و نواحی مختلف استخوان متفاوت باشد. اخیراً، ارتباط بالقوه بین اختلالات متابولیسم گلوکز یا لیپید و متابولیسم استخوان توجه فزاینده‌ای را به خود جلب کرده است. شاخص‌های مختلفی در گذشته برای پیش‌بینی خطر پوکی استخوان پیشنهاد شده‌اند، مانند TG، کلسترول کل^{۱۱} (TC) و لیپوپروتئین کلسترول با چگالی بالا^{۱۲} (HDL-C) [۱۱]. با این حال، مطالعات موجود عملکرد پیش‌بینی محدود TG یا HDL-C را گزارش کرده‌اند و روابط متناقضی بین TG یا HDL-C و خطر پوکی استخوان مشاهده شده است [۱۲]. در نتیجه، شاخص‌های ترکیبی مبتنی بر مؤلفه‌های گلوکز یا لیپید توسعه یافته‌اند. در این مطالعه مروری، یافته‌های اخیر در مورد ارتباط TyG و شاخص‌های مرتبط با TyG با پیامدهای سلامت استخوان مورد بررسی قرار گرفت.

نحوه محاسبه شاخص TyG و شاخص‌های مرتبط با آن (TyG-WHtR و TyG-BMI، TyG-WC)

شاخص TyG و شاخص‌های مرتبط با آن به‌صورت:

- $TyG = \text{logarithm} [\text{fasting TG (mg/dL)} \times \text{FPG (mg/dL)} / 2]$
- $TyG\text{-BMI} = TyG \times \text{BMI (kg/m}^2\text{)}$
- $TyG\text{-WC} = TyG \times \text{waist circumference (cm)}$
- $TyG\text{-WHtR} = TyG \times \text{waist-to-height ratio}$

محاسبه می‌گردند. نشان داده شده است که شاخص TyG

⁸ Body mass index

⁹ Waist circumference

¹⁰ Waist to height ratio

¹¹ Total cholesterol

¹² High density lipoprotein- cholesterol

¹ Bone mineral density

² World health organization

³ Triglyceride

⁴ Advanced glycation end products

⁵ Insulin resistance

⁶ Triglyceride-glucose index

⁷ Fasting plasma glucose

کاهش می‌یابد [۱۶]. این بدین معنا است که شواهدی از یک اثر آستانه‌ای وجود دارد که در آن، پس از یک مقدار مشخص شاخص‌های مرتبط با TyG، اثر مثبت آنها بر تراکم معدنی استخوان ممکن است کاهش یابد یا حتی معکوس شود [۱۶].

ارتباط شاخص‌های TyG و پوکی استخوان

درحالی‌که برخی تحقیقات نشان می‌دهند که شاخص‌های TyG بالاتر، به‌عنوان شاخصی از مقاومت به انسولین، با افزایش خطر پوکی استخوان مرتبط هستند [۲۱، ۱۶]، برخی دیگر رابطه معنادار یا حتی اثر محافظتی بالقوه‌ای را در جمعیت‌های خاص گزارش نمی‌کنند [۲۲]. در یک مطالعه، ارتباط معنی‌داری بین شاخص TyG به تنهایی و پوکی استخوان وجود نداشت، اما شاخص‌های مرتبط با TyG مانند TyG-BMI و TyG-WC با خطر پوکی استخوان ارتباط نشان دادند. به‌طور خاص، TyG-BMI بالاتر با کاهش خطر پوکی استخوان همبستگی داشت، درحالی‌که بالاترین چارک TyG-WC خطر پوکی استخوان را افزایش می‌داد. این نشان دهنده تأثیرات متفاوت احتمالی شاخص‌های مختلف مرتبط با TyG بر سلامت استخوان بسته به جمعیت مورد مطالعه و معیار خاص مورد استفاده است [۲۰]. از سوی دیگر تجزیه و تحلیل‌های مقطعی بزرگ همچنین گزارش می‌دهند که TyG و شاخص‌های مرتبط با آن با خطر پوکی استخوان همبستگی منفی دارند، که نشان دهنده یک رابطه غیرخطی بین مقاومت به انسولین و تراکم استخوان است. این یافته‌ها از کاربرد بالقوه شاخص‌های مرتبط با TyG به‌عنوان نشانگرهای زیستی برای تشخیص و راهبردهای پیشگیری از پوکی استخوان، که اختلال عملکرد وابسته به سوخت‌وساز را به سلامت استخوان مرتبط می‌کنند، پشتیبانی می‌کنند [۱۷]. این یافته‌ها، نقش نوظهور شاخص‌های TyG را به‌عنوان نشانگرهای زیستی امیدوارکننده برای ارزیابی خطر پوکی استخوان برجسته می‌کند، اما همچنان بر نیاز به تحقیقات بیشتر برای روشن شدن این روابط در جمعیت‌های مختلف و تعیین سازکارهای اساسی تأکید دارد.

ارتباط شاخص‌های TyG و خطر شکستگی استخوان

طبق برخی شواهد موجود، شاخص‌های TyG به‌طور قابل توجهی با افزایش خطر شکستگی، به‌ویژه شکستگی‌های ناشی از شکنندگی^۴ در جمعیت‌های دارای مشکلات متابولیکی مانند

به‌عنوان یک جایگزین ساده و مقرون به صرفه، دقتی مشابه با تکنیک گیره هیپر انسولینمی-یوگلیسمیک^۱ (HECT) و مدل ارزیابی هومئوستاتیک مقاومت به انسولین^۲ (HOMA-IR) در ارزیابی مقاومت به انسولین دارد و بنابراین به‌طور مکرر در مطالعات بالینی و اپیدمیولوژیک استفاده می‌شود [۱۴، ۱۳].

ارتباط شاخص‌های TyG با تراکم معدنی استخوان

تراکم معدنی استخوان یکی از شاخص‌های استاندارد برای بررسی سلامت استخوان است که تحت تأثیر عوامل مختلفی از جمله سن، جنس، هورمون‌ها، رژیم غذایی و بیماری‌های متابولیک قرار دارد و برای ارزیابی خطر شکستگی استخوان به‌کار می‌رود [۱۵]. مطالعات مختلف به بررسی شاخص‌های TyG و تراکم استخوان پرداخته‌اند، هر چند نتایج متناقض هستند. برخی مطالعات بزرگ مقطعی و هم‌گروهی نشان داده‌اند که سطوح بالاتر شاخص‌های TyG پس از تعدیل عوامل مخدوش‌کننده، به‌طور قابل توجهی با تراکم معدنی استخوان بالاتر در نقاط کلیدی استخوانی مرتبط هستند [۱۷، ۱۶]. این یافته در بین جمعیت‌های ایالات متحده و چین ثابت است. در یک مطالعه ملی در ایالات متحده، همبستگی‌های مثبت معناداری را بین TyG، TyG-BMI، TyG-WC و TyG-WHtR و تراکم معدنی استخوان کل بدن نشان داده شد. قدرت این ارتباط برای TyG-BMI بالاترین بود و پس از آن TyG-WC و TyG-WHtR قرار داشتند [۱۷]. هر چند برخی دیگر، ارتباط منفی یا عدم ارتباط را در برخی جمعیت‌ها مطرح کرده‌اند [۱۹، ۱۸]. نتایج متفاوت مطالعات ممکن است به دلیل جنسیت، نژاد، سن و سایر عوامل متابولیک باشد، و برخی مطالعات به ارتباطات محافظتی قوی‌تری در زنان و افراد جوان‌تر (زیر ۷۰ سال) و غیردیابتی اشاره می‌کنند [۲۰، ۱۷].

از سوی دیگر مطالعات متعددی ارتباط غیرخطی را گزارش می‌کنند، به‌طوری که زمانی که شاخص‌های TyG یا شاخص‌های مرتبط از حد آستانه خاصی فراتر می‌روند، افزایش تراکم معدنی استخوان، کند یا ثابت می‌شود، که نشان‌دهنده اثر اشباع یا بازخورد منفی بالقوه در تنظیم غدد درون‌ریز است [۲۰، ۱۷، ۱۶]. به‌عنوان مثال در یک مطالعه مشاهده گردید که هنگامی که TyG-BMI، TyG-WHtR و TyG-WC از آستانه‌های^۳ خود فراتر روند، ضریب همبستگی به همان نسبت

¹ Hyperinsulinemic-euglycemic clamp technique

² Homeostatic model assessment of insulin resistance

³ Thresholds

⁴ Fragility fractures

زنان یائسه مبتلا به دیابت نوع دو و پوکی استخوان مرتبط بوده‌اند [۲۳]. همچنین تحقیقات بیشتر نشان داده است که شاخص TyG با شکستگی در جمعیت‌های عمومی غیر از بیماران دیابتی نیز مرتبط است و به‌عنوان یک نشانگر جایگزین مفید برای احتمال شکستگی عمل می‌کند. به‌نظر می‌رسد این رابطه پیچیده است و توسط تغییرات متابولیک ناشی از مقاومت به انسولین که بر بازسازی و استحکام استخوان تأثیر منفی می‌گذارند، واسطه‌گری می‌شود [۲۴، ۲۵]. در یک بررسی نظام‌مند که اطلاعات بیش از ۸۰۰،۰۰۰ نفر را ترکیب می‌کرد، ارتباط بین شاخص TyG و شکستگی استخوان را در جمعیت‌های مختلف تأیید کرد. درحالی‌که شاخص TyG در برخی زیرگروه‌ها ارتباط‌های متناقضی با تراکم معدنی استخوان نشان داد، اما به طور مداوم با خطر شکستگی بالاتر همبستگی داشت. این بررسی همچنین تأکید کرد که شاخص‌های مرتبط با TyG مانند TyG-BMI، TyG-WC و TyG-WHtR می‌توانند با ادغام عوامل چاقی، ارزش افزوده‌ای در طبقه‌بندی خطر شکستگی ایجاد کنند، زیرا این شاخص‌ها تأثیرات ترکیبی متابولیک و توزیع چربی بر استحکام استخوان را بهتر منعکس می‌کنند [۲۴]. علاوه بر این، یک مطالعه گذشته‌نگر بزرگ شامل بیماران مبتلا به شکستگی‌های ناشی از پوکی استخوان^۱ (OPFs) نشان داد که شاخص TyG رابطه‌ای غیرخطی با

¹ Osteoporotic fractures

نشانگرهای گردش استخوان^۲ (BTM) دارد، که نشان می‌دهد مقاومت به انسولین هم بر بازسازی استخوان و هم بر استعداد شکستگی تأثیر می‌گذارد. اگرچه این مطالعه به‌طور خاص بر شاخص TyG متمرکز بود، اما بر این احتمال بیولوژیکی تأکید کرد که شاخص‌های مشتق شده از TyG (شامل نمایه توده بدنی یا دور کمر) ممکن است پیش‌بینی خطر شکستگی را ارتقا دهد و اختلال تنظیم متابولیک زمینه‌ای را دقیق‌تر ثبت کنند. شواهد نوظهور همچنین نشان می‌دهد که این شاخص‌های مرتبط با TyG ممکن است شکستگی‌های ستون فقرات را فراتر از پوکی استخوان عمومی پیش‌بینی کنند، که به‌طور بالقوه با انعکاس چاقی مرکزی و سازکارهای مرتبط با مقاومت به انسولین که کیفیت استخوان را به‌طور نامحسوس‌تری نسبت به تراکم معدنی استخوان به تنهایی مختل می‌کنند، انجام می‌شود [۲۶]. در نهایت، این شاخص‌ها به‌عنوان نشانگرهای زیستی کاربردی و کم‌هزینه عمل می‌کنند، که اطلاعات مقاومت به انسولین و چاقی را ادغام می‌کنند و ابزارهای بالقوه‌ای را برای شناسایی زودهنگام خطر شکستگی در عمل بالینی فراهم می‌کنند. تحقیقات بیشتری برای تعیین دقت پیش‌بینی آنها در جمعیت‌های مختلف و انواع شکستگی مورد نیاز است.

یافته‌های پژوهش‌های اخیر پیرامون ارتباط شاخص‌های TyG و سلامت استخوان در جدول ۱ ارائه گردیده است.

² Bone turnover markers

جدول ۱- یافته‌های مطالعات اخیر پیرامون ارتباط شاخص‌های TyG با سلامت استخوان

نام نویسنده، سال انتشار	نوع مطالعه/جمعیت مورد مطالعه/کشور	شاخص‌های مورد بررسی	یافته‌ها
Jia و همکاران، ۲۰۲۵ [۲۰]	مقطعی/ ۴۳۷ فرد بیشتر/مساوی ۶۰ سال / چین	TyG-BMI، TyG-WC، TyG	TyG-BMI بالاتر با کاهش خطر پوکی استخوان به خصوص در زنان همبستگی داشت؛ TyG-WC بالاتر با افزایش خطر ارتباط داشت
Yousefiasl و همکاران، ۲۰۲۵ [۲۴]	فراتحلیل/ بیش از ۸۰۰/۰۰۰ نفر از جمعیت‌های مختلف/ ایران	TyG	شاخص‌های مرتبط با TyG به‌طور مستمر با خطر شکستگی بالاتر ارتباط داشتند
Tian و همکاران، ۲۰۲۴ [۱۶]	مقطعی/ اطلاعات NHANS / ۵۴۵۶ با میانگین سنی ۳۰ سال/ ایالات متحده	TyG، TyG-BMI، TyG-WC، TyG-WHtR	ارتباط مثبت معنا دار بین شاخص‌ها و تراکم معدنی استخوان کل بدن
Xu و همکاران، ۲۰۲۴ [۲۵]	مقطعی/ ۳۵۵۸ فرد بالای ۵۰ سال با شکستگی استخوانی/ چین	TyG	اثر آستانه‌ای و غیرخطی؛ پس از رسیدن شاخص به میزان مشخص، رابطه مثبت، کاهش یا معکوس می‌گردد.
Hung و همکاران، ۲۰۲۴ [۴۹]	مقطعی/ ۲۵۲۷ نفر / چین	TyG	رابطه غیرخطی معکوس بین نشانگرهای گردش استخوان و شاخص TyG
		TyG	ارتباط محافظتی در زنان و افراد زیر ۷۰ سال بین TyG و تراکم معدنی استخوان

تأکید بر تفاوت‌های جنسیتی و سنی در اثرات			
مقاومت به انسولین بر سلامت استخوان			
نتایج متناقض شامل ارتباط مثبت یا منفی شاخص			
TyG با تراکم معدنی استخوان	TyG	مقطعی/ بزرگسالان غیر دیابتی ایالات متحده	Zhan و همکاران، ۲۰۲۳ [۱۲]
احتمال تأثیر متغیرهای جمعیتی و متابولیک			
ارتباط مثبت شاخص TyG با شکستگی ناشی از	TyG	مقطعی/ ۲۲۰ زن یائسه مبتلا به دیابت نوع دو	Pan و همکاران، ۲۰۲۳ [۲۳]
شکستگی استخوان در زنان یائسه دیابتی			

سازکارهای احتمالی ارتباط شاخص‌های TyG با سلامت استخوان

سازکار دقیق ارتباط شاخص TyG و تراکم معدنی استخوان شناخته نشده است. برخی سازکارها می‌توانند در این ارتباط دخیل باشند. مقاومت به انسولین منجر به ترشح انسولین و شرایط افزایش انسولین می‌گردد که خود منجر به افزایش تراکم استخوان می‌گردد [۲۷]. از سوی دیگر، افزایش سطح سیتوکین‌های پیش‌التهابی از جمله اینترلوکین-۱۶ (IL-6)، اینترلوکین-۱ (IL-1) و عامل نکروز بافتی (TNF- α) اغلب در افراد مبتلا به مقاومت به انسولین مشاهده می‌شود [۲۸]. این واسطه‌ها از طریق تحریک آپشار سیگنالینگ RANK/RANKL/OPG و تسریع از دست دادن استخوان، تمایز و فعالیت استئوکلاست‌ها را افزایش می‌دهند [۲۹]. این سازکارها ممکن است دلیل ارتباط متناقض یا ناچیز مشاهده شده بین شاخص TyG و تراکم معدنی استخوان گزارش شده توسط مطالعات مختلف باشد.

شاخص‌های TyG-BMI، TyG-WC و TyG-WHtR علاوه بر داشتن بار متابولیکی ناشی از مقاومت به انسولین، شاخصی برای اندازه و توزیع چربی بدن هستند. به دلیل اثرات مکانیکی چاقی بر استخوان‌ها (فشار بیشتر بر استخوان‌ها)، رابطه بین این شاخص‌ها و سلامت استخوان ممکن است پیچیده و غیرخطی باشد.

شاخص TyG-BMI، که برای اولین بار توسط پروفیسور Er در سال ۲۰۱۶ معرفی شد [۳۰]، شاخصی است که ترکیبی از شاخص‌های چاقی مانند نمایه توده بدنی است، به عنوان جایگزین بهتر جهت بررسی مقاومت به انسولین و حتی نشانگر بهتر نسبت به HOMA-IR پیشنهاد شده است، زیرا چاقی ارتباط نزدیکی با مقاومت به انسولین دارد [۳۱]. با این

حال، تحقیقات در مورد ارتباط بین TyG-BMI و تراکم معدنی استخوان محدود است. اگرچه سازکار اساسی ارتباط مستقل بین TyG-BMI و تراکم معدنی استخوان مشخص نیست، اما ممکن است با چاقی، جزء اساسی TyG-BMI، مرتبط باشد. چاقی به‌طور کلی با تراکم معدنی استخوان بالاتر و کاهش خطر شکستگی مرتبط است [۳۲]. این می‌تواند به دلیل افزایش سطح سرمی فاکتور رشد شبه انسولین-۱ (IGF-1) در افراد چاق باشد. IGF-1 سرم به‌طور مستقیم رشد و تراکم استخوان را تنظیم می‌کند و رشد و بازسازی استخوان را تقویت می‌کند [۳۳، ۳۴].

شاخص TyG-WC، که شامل دور کمر می‌شود، ابزاری قابل اعتماد برای ارزیابی خطر مقاومت به انسولین مرتبط با چاقی شکمی است. دور کمر بالا، شاخص توزیع چربی بدن، به‌ویژه چربی احشایی، به آزادسازی سیتوکین‌های پیش‌التهابی و تغییر متابولیسم لیپید کمک می‌کند که هر دو حساسیت به انسولین را تضعیف کرده و خطر مقاومت به انسولین را افزایش می‌دهند [۳۵، ۳۶].

WHtR دور کمر را نسبت به قد اندازه‌گیری می‌کند و به عنوان یک شاخص مؤثر از چاقی مرکزی عمل می‌کند. در برخی مطالعات نشان داده شده است که TyG-WHtR رابطه مثبت معناداری با تراکم معدنی استخوان و رابطه منفی با پوکی استخوان دارند [۱۷، ۱۶]. از سوی دیگر، از نظر سلامت استخوان، برخی مطالعات قبلی نشان می‌دهند که چاقی مرکزی می‌تواند با ایجاد التهاب مزمن، و اختلال در متابولیسم بافت چربی که در مجموع خطر پوکی استخوان را افزایش می‌دهند، در از دست دادن استخوان نقش داشته باشد [۳۷].

از سوی دیگر اثر آستانه‌ای این شاخص‌ها می‌تواند ناشی از دو عامل باشد. از یک طرف، با پیشرفت مقاومت به انسولین، حساسیت به انسولین به‌طور قابل توجهی کاهش می‌یابد و در

¹ Interlukine-6

² Interlukin-1

³ Tumor necrosis factor- α

⁴ Insulin like growth factor-1

تعدیل عوامل مخدوش‌کننده شامل سن، جنسیت، رژیم غذایی، فعالیت بدنی، مصرف داروها (مثل داروهای ضد دیابت یا کورتون‌ها)، بیماری‌های زمینه‌ای (مانند دیابت، مشکلات کبدی)، و سبک زندگی که هم بر روی شاخص‌های TyG و هم بر سلامت استخوان اثر گذارند، تفسیر و تعمیم‌پذیری نتایج را نیز پیچیده می‌کند. در نهایت، جهت اعتبارسنجی این یافته‌ها و ادغام شاخص‌های TyG در ارزیابی‌های بالینی مطالعات طولی آینده‌نگر با جمعیت‌های همگن، برای ارزیابی تأثیر اصلاحات سوخت‌وساز، مانند مداخلات سبک زندگی و درمان‌های حساس‌کننده به انسولین، بر پیامدهای استخوانی ضروری هستند. از سوی دیگر، جمع‌آوری اطلاعات کامل‌تر- از جمله ارزیابی توده چربی منطقه‌ای و توزیع توده بدون چربی- برای تأیید ارتباط بین TyG، TyG-BMI، TyG-WC و TyG-WHtR با تراکم معدنی استخوان و خطر پوکی استخوان، بسیار حیاتی است.

تعارض منافع

هیچ کدام از نویسندگان این مطالعه، افراد و یا دستگاه‌ها تعارض منافی برای انتشار این مقاله ندارند.

سپاسگزاری

این مطالعه بدون دریافت منابع مالی و تأمین کنندگان بودجه انجام شد و با توجه به ماهیت مقاله، نیازی به کد اخلاق نداشت.

نتیجه انسولین بیشتری آزاد می‌شود [۳۸]. انسولین یک هورمون آنابولیک حیاتی در استئوبلاست‌ها است [۳۹]. عملکرد انسولین در استئوبلاست‌ها میتوز را تحریک می‌کند، آپوپتوز را مهار می‌کند و از اثرات مضر قند خون بالا بر تشکیل استخوان جلوگیری می‌کند [۴۰]. تحقیقات نشان داده است که تحریک گیرنده‌های انسولین، تکثیر و تمایز استئوبلاست‌ها را در موش‌های نابالغ افزایش می‌دهد [۴۱]. استئوبلاست‌های بالغ در محیط کشت نیز گیرنده‌های انسولین را بیان می‌کنند [۴۲]. استئوبلاست‌ها از طریق مسیرهای سیگنالینگ متعدد تحت تأثیر انسولین قرار می‌گیرند، بنابراین تکثیر را سرکوب نمی‌کنند [۴۳]. اثر قبل از مرگ سلولی را مسدود می‌کنند و ساخت‌وساز را افزایش می‌دهند [۴۴]. از سوی دیگر، دخالت چاقی در مقاومت به انسولین مانع از اتصال IGF-1 به گیرنده‌های انسولین روی استئوبلاست‌ها می‌شود و منجر به اختلال در سیگنالینگ انسولین می‌شود که بر بازسازی استخوان تأثیر منفی می‌گذارد [۴۵، ۴۶]. چاقی همچنین با از دست دادن پروتئین Dock 7 و خاموش شدن بیان Thy-1 مرتبط است که منجر به جذب بیشتر استخوان و افزایش سطح چربی‌زایی و منجر به اختلال در تشکیل استخوان می‌شود [۴۵، ۴۷، ۴۸].

به‌طور خلاصه، شاخص‌های مرتبط با TyG، می‌توانند ابزارهای بالقوه و کم هزینه را برای ارزیابی سلامت استخوان و پیش‌بینی خطر شکستگی در حیطه بالینی باشند. هر چند بسیاری از مطالعات به‌صورت مقطعی بوده‌اند که مانع از استنتاج‌های علیتی می‌شود. از سوی دیگر نتایج متناقض می‌تواند ناشی از ناهمگونی در روش‌های مطالعه، محل‌های اندازه‌گیری تراکم معدنی استخوان، تعاریف شکستگی‌ها و

References

1. WHO. Scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level. 2016. Available from: www.who.int/chp/topics/Osteoporosis.
2. Fahimfar N, Hesari E, Mansourzadeh MJ, Khalagi K, Sanjari M, Hajivalizadeh S, et al. Prevalence of osteoporosis in the Iranian population: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2024; 23(1):229-37.
3. Kuo TR, Chen CH. Bone biomarker for the clinical assessment of osteoporosis: recent developments and future perspectives. *Biomark Res*. 2017; 5:18.
4. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int*. 2014; 25(5):1439-43.
5. Cipriani C, Colangelo L, Santori R, Renella M, Mastrantonio M, Minisola S, Pepe J. The Interplay Between Bone and Glucose Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11:122.
6. Tencerova M, Okla M, Kassem M. Insulin Signaling in Bone Marrow Adipocytes. *Curr Osteoporos Rep*. 2019; 17(6):446-54.
7. Er LK, Wu S, Chou HH, Hsu LA, Teng MS, Sun YC, Ko YL. Triglyceride Glucose-Body Mass Index Is a Simple and Clinically Useful Surrogate Marker for Insulin Resistance in Nondiabetic Individuals. *PLoS One*. 2016; 11(3):e0149731.
8. Kim HS, Cho YK, Kim EH, Lee MJ, Jung CH, Park JY, et al. Triglyceride Glucose-Waist Circumference Is Superior to the Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance in Identifying Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Healthy Subjects. *J Clin Med*. 2021; 11(1).

9. Shin D, Kim S, Kim KH, Lee K, Park SM. Association between insulin resistance and bone mass in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(3):988-95.
10. Cherif R, Mahjoub F, Sahli H, Cheour E, Vico L, Sakly M, Attia N. Positive Association of Obesity and Insulin Resistance With Bone Mineral Density in Tunisian Postmenopausal Women. *J Clin Densitom.* 2018; 21(2):163-71.
11. Kim HJ, Jeong S, Oh YH, Park SJ, Cho Y, Park SM. Changes in high-density lipoprotein cholesterol with risk of Cardiovascular Disease among initially high-density lipoprotein-high participants. *Cardiovascular Diabetology.* 2023; 22(1):71.
12. Zhan H, Liu X, Piao S, Rong X, Guo J. Association between triglyceride-glucose index and bone mineral density in US adults: a cross sectional study. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research.* 2023; 18(1):810.
13. Luo P, Cao Y, Li P, Li W, Song Z, Fu Z, et al. TyG Index Performs Better Than HOMA-IR in Chinese Type 2 Diabetes Mellitus with a BMI < 35 kg/m²: A Hyperglycemic Clamp Validated Study. *Medicina (Kaunas).* 2022; 58(7).
14. Kang B, Yang Y, Lee EY, Yang HK, Kim HS, Lim SY, et al. Triglycerides/glucose index is a useful surrogate marker of insulin resistance among adolescents. *Int J Obes (Lond).* 2017; 41(5):789-92.
15. Fabiani R, Naldini G, Chiavarini M. Dietary Patterns in Relation to Low Bone Mineral Density and Fracture Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Advances in Nutrition.* 2019; 10(2):219-36.
16. Tian N, Chen S, Han H, Jin J, Li Z. Association between triglyceride glucose index and total bone mineral density: a cross-sectional study from NHANES 2011–2018. *Scientific Reports.* 2024; 14(1):4208.
17. Lai T, Su Z, Chen R, Luo G, Xu S, Fang H, et al. The association between different insulin resistance indexes and bone health in the elderly. *PLOS ONE.* 2025; 20(2):e0318356.
18. Hung YT, Yu TH, Alizargar J. Insulin Resistance and Bone Mineral Density: A Comprehensive Examination Using UK Biobank Data. *Healthcare (Basel).* 2024; 12(24).
19. Yoon JH, Hong AR, Choi W, Park JY, Kim HK, Kang H-C. Association of triglyceride-glucose index with bone mineral density in non-diabetic Koreans: KNHANES 2008–2011. *Calcified Tissue International.* 2021; 108(2):176-87.
20. Jia F, Lu Y, Wen H, Tu J, Ning X, Wang J, Li P. Correlations Between TyG-Related Indices and Bone Health: A Cross-Sectional Study of Osteoporosis in a Rural Chinese Population. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2025; 18:1445-58.
21. Zhuo M, Chen Z, Zhong ML, Lei F, Qin JJ, Liu S, et al. Association of insulin resistance with bone mineral density in a nationwide health check-up population in China. *Bone.* 2023; 170:116703.
22. Chen H, Hu J, Li J, Li Q, Lan L. Association between triglyceride-glucose index and femoral bone mineral density in community-dwelling, nondiabetic men and women: a NHANES analysis of 1,928 US individuals. *Menopause.* 2024; 31(7):626-33.
23. Pan J, Huang X, Wang Q, Sun J, Zhai Z, Mo J, et al. Triglyceride Glucose Index is Strongly Associated with a Fragility Fracture in Postmenopausal Elderly Females with Type 2 Diabetes Mellitus Combined with Osteoporosis: A 6-Year Follow-Up Study. *Clin Interv Aging.* 2023; 18:1841-9.
24. Yousefiasl M, Soltanattar A, Ezzatollahi Tanha A, Azami P, Alaei M, Alamdari AA, et al. Association of triglyceride-glucose index with bone mineral density and fracture: a systematic review. *Diabetology & Metabolic Syndrome.* 2025; 17(1):77.
25. Xu J, Guo SH, Xu MZ, Li C, Gong YQ, Lu K. The association between the triglyceride-glucose index and bone turnover markers in osteoporotic fractures patients aged 50 and above who are hospitalized for surgical intervention: a retrospective cross-sectional study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024; 15:1418271.
26. Liang J-q, Xu J, Cao Y, Wei Y-l, Lin G-j, Jin J, et al. Association between triglyceride-glucose index and lumbar bone mineral density among Chinese individuals with osteoporotic fractures: a cross sectional study. *Scientific Reports.* 2025; 15(1):15686.
27. Conte C, Epstein S, Napoli N. Insulin resistance and bone: a biological partnership. *Acta Diabetol.* 2018; 55(4):305-14.
28. Bhol NK, Bhanjdeo MM, Singh AK, Dash UC, Ojha RR, Majhi S, et al. The interplay between cytokines, inflammation, and antioxidants: mechanistic insights and therapeutic potentials of various antioxidants and anti-cytokine compounds. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2024; 178:117177.
29. Ponzetti M, Rucci N. Updates on Osteoimmunology: What's New on the Cross-Talk Between Bone and Immune System. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10:236.
30. Zoch ML, Abou DS, Clemens TL, Thorek DLJ, Riddle RC. In vivo radiometric analysis of glucose uptake and distribution in mouse bone. *Bone Research.* 2016; 4(1):16004.
31. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord.* 2008; 6(4): 299-304.
32. Palermo A, Tuccinardi D, Defeudis G, Watanabe M, D'Onofrio L, Lauria Pantano A, et al. BMI and BMD: The Potential Interplay between Obesity and Bone Fragility. *Int J Environ Res Public Health.* 2016; 13(6).
33. Yan J, Herzog JW, Tsang K, Brennan CA, Bower MA, Garrett WS, et al. Gut microbiota induce IGF-1 and promote bone formation and growth. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2016; 113(47):E7554-E63.
34. Zhao Q, Li Y, Zhang Q, Zhang M, Ban B. Association between serum insulin-like growth factor-1 and bone mineral density in patients with type 2 diabetes. *Frontiers in Endocrinology.* 2024; 15:1457050.
35. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature.* 2006; 444(7121):840-6.
36. Wahrenberg H, Hertel K, Leijonhufvud BM, Persson LG, Toft E, Arner P. Use of waist circumference to predict insulin resistance :retrospective study. *Bmj.* 2005; 330(7504):1363-4.

37. Sridharan K, Cherian KE, Kurian ME, Asha HS, Paul TV, Kapoor N. Utility of anthropometric indicators in predicting osteoporosis in ambulant community dwelling rural postmenopausal women from southern India. *Tropical Doctor*. 2020; 50(3):228-32.
38. Shanik MH, Xu Y, Skrha J, Dankner R, Zick Y, Roth J. Insulin resistance and hyperinsulinemia: is hyperinsulinemia the cart or the horse? *Diabetes Care*. 2008; 31 Suppl 2:S262-8.
39. Thrailkill KM, Lumpkin CK, Jr., Bunn RC, Kemp SF, Fowlkes JL. Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005; 289(5):E735-45.
40. Mieczkowska A, Mansur SA, Irwin N, Flatt PR, Chappard D, Mabilieu G. Alteration of the bone tissue material properties in type 1 diabetes mellitus: A Fourier transform infrared microspectroscopy study. *Bone*. 2015; 76:31-9.
41. Thrailkill KM, Liu L, Wahl EC, Bunn RC, Perrien DS, Cockrell GE, et al. Bone formation is impaired in a model of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2005; 54(10):2875-81.
42. Avnet S, Perut F, Salerno M, Sciacca L, Baldini N. Insulin receptor isoforms are differently expressed during human osteoblastogenesis. *Differentiation*. 2012; 83(5):242-8.
43. Uchida T, Nakamura T, Hashimoto N, Matsuda T, Kotani K, Sakaue H, et al. Deletion of Cdkn1b ameliorates hyperglycemia by maintaining compensatory hyperinsulinemia in diabetic mice. *Nature Medicine*. 2005; 11(2):175-82.
44. Ferron M, Wei J, Yoshizawa T, Del Fattore A, DePinho RA, Teti A, et al. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. *Cell*. 2010; 142(2):296-308.
45. Imerb N, Thonusin C, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Aging, obese-insulin resistance, and bone remodeling. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2020; 191:111335.
46. Rosen CJ, Motyl KJ. No Bones About It: Insulin Modulates Skeletal Remodeling. *Cell*. 2010; 142(2):198-200.
47. Barker TH, Hagood JS. Getting a grip on Thy-1 signaling. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2009; 1793(5):921-3.
48. Paine A, Woeller CF, Zhang H, de la Luz Garcia-Hernandez M, Huertas N, Xing L, et al. Thy1 is a positive regulator of osteoblast differentiation and modulates bone homeostasis in obese mice. *The FASEB Journal*. 2018; 32(6):3174-83.
49. Hung Y-T, Yu T-H, Alizargar J, editors. Insulin resistance and bone mineral density: A comprehensive examination using UK biobank data. *Healthcare*; 2024: MDPI.