

Кондратюк Марта Олексіївна,

кандидат медичних наук,

доцент кафедри внутрішньої медицини №2

ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»

marta_kondratjuk@ukr.net

<https://orcid.org/0000-0001-6707-4029>

м. Львів, Україна

Королюк Ольга Ярославівна,

кандидат медичних наук,

доцент кафедри внутрішньої медицини №2,

ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»

olga_korolyuk@ukr.net

<https://orcid.org/0000-0003-4236-2061>

м. Львів, Україна

Радченко Олена Мирославівна,

доктор медичних наук,

професор кафедри внутрішньої медицини №2,

ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»

olradchenko@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-1108-963X>

м. Львів, Україна

Індексовані показники інсулінорезистентності та інсуліночутливості за умов кардіоренального метаболічного синдрому

Вступ. Порушення секреції інсуліну та інсулінорезистентність (ІР) відіграють провідну роль не тільки у патогенезі цукрового діабету, а й у розвитку та прогресуванні метаболічного синдрому. Проте, характеристики ІР за умов кардіоренального метаболічного синдрому (КРМС) описані недостатньо.

Мета – охарактеризувати індексовані показники ІР та інсуліночутливості (ІЧ) за умов кардіоренального метаболічного синдрому (КРМС).

Матеріали та методи. З дотриманням Гельсінгської декларації прав людини обстежено 100 стаціонарних пацієнтів з гострими формами ішемічної хвороби серця, які залежно від стадії КРМС поділені на групи: Г0, Г1, Г2, Г3. Швидкість клубочкової фільтрації обраховано за MDRD (ШКФм) та Cockcroft-Gault (ШКФс). Оцінка вуглеводного метаболізму проведена за пероральним глюкозотолерантним тестом з паралельним визначенням інсуліну та С-протеїну. Обраховували низку індексів ІР: HOMA-IR; %Bcalc; %S; IR; QUICKI; McAuley; Gutt; Cederholm; Matsuda; Avignon; Shuster; DI DeFronzo; Drivsholm; Stumvoll early; Stumvoll late; Philips; Wareham. Результати опрацьовано статистично, представлені як $M \pm m$. Кореляційний аналіз проведено за Спірменом-Пірсоном (r), відмінності оцінені за t -критерієм, за рівень істотності прийнято $p < 0,05$.

Результати. За значеннями індексів інсулінорезистентності HOMA-IR та QUICKI, за умов різних стадій КРМС можна діагностувати ІР. За умов 1 стадії КРМС спостерігались зменшення чутливості печінки до інсуліну та печінкова інсулінорезистентність (за %S та McAuley) при невеликій активності секреції інсуліну як у ранній, так у пізній її стадіях. Друга стадія КРМС характеризувалась інсулінорезистентністю за HOMA-IR, IR зі зменшенням кількості функціонуючих бета-клітин (%Bcalc), які переактивовані з перевагою ранньої фази секреції за Stumvoll early. Для третьої стадії КРМС були притаманні достатня чутливість печінки до інсуліну та знижена чутливість периферійних тканин за Cederholm < 65 .

Висновки. Індексовані показники інсулінорезистентності та інсуліночутливості за умов кардіоренального метаболічного синдрому показали, що за умов різних стадій КРМС можна діагностувати ІР. По мірі прогресування кардіоренального метаболічного синдрому зростає інсулінорезистентність та зменшується чутливість периферійних тканин до інсуліну.

Ключові слова: кардіоренального метаболічного синдрому, інсулінорезистентність, індекси інсулінорезистентності, чутливість до інсуліну.

Kondratyuk Marta Oleksiivna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Internal Medicine No.2, State Non-Profit Enterprise «Danylo Halytsky Lviv National Medical University», marta_kondratjuk@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0001-6707-4029>, Lviv, Ukraine

Korolyuk Olga Yaroslavivna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Internal Medicine No.2, State Non-Profit Enterprise «Danylo Halytsky Lviv National Medical University», olga_korolyuk@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0003-4236-2061>, Lviv, Ukraine

Radchenko Olena Myroslavivna, Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Internal Medicine No.2, State Non-Profit Enterprise «Danylo Halytsky Lviv National Medical University», olradchenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1108-963X>, Lviv, Ukraine

Indexed indicators of insulin resistance and insulin sensitivity in cardiorenal metabolic syndrome

Introduction. Impaired insulin secretion and insulin resistance (IR) play a leading role in the pathogenesis of diabetes mellitus and in the development and progression of metabolic syndrome also. However, the characteristics of IR in the setting of cardiorenal metabolic syndrome (CRMs) are poorly described.

The aim is to characterize indexes of IR and insulin sensitivity (IS) in patients with CRMs.

Materials and methods. In accordance with the Helsinki Declaration, 100 patients with acute forms of coronary heart disease were examined. They were divided into groups: G0, G1, G2, G3 depending on the stage of CRMs. Glomerular filtration rate was calculated according to MDRD (GFR_M) and Cockcroft-Gault (GFR_C). Carbohydrate metabolism was assessed by oral glucose tolerance test with parallel determination of insulin and C-protein. A number of indices were calculated: HOMA-IR; %Bcalc; %S; IR; QUICKI; McAuley; Gutt; Cederholm; Matsuda; Avignon; Shuster; DI DeFronzo; Drivsholm; Stumvoll early; Stumvoll late; Philips; Wareham. The results were statistically processed and presented as $M \pm m$. Correlation analysis was performed using the Spearman-Pearson tests, with a significance level of $p < 0.05$.

Results. IR can be diagnosed in different stages of CRMs due to the values of the HOMA-IR and QUICKI insulin resistance indices. The decrease of liver sensitivity to insulin and insulin resistance (%S and McAuley) with low insulin secretion in both the early and late stages were observed in patients with 1 stage of CRMs. The 2d stage of CRMs was characterized by insulin resistance according to HOMA-IR and IR with a decrease in the number of functioning beta-cells (%Bcalc). These cells are overactivated with a predominance of the early phase of secretion (Stumvoll early). The 3d stage of CRMs was characterized by sufficient hepatic sensitivity to insulin and reduced peripheral tissues sensitivity (Cederholm < 65).

Conclusions. Insulin resistance and insulin sensitivity indices in cardiorenal metabolic syndrome have shown that IR can be diagnosed in all stages of CRMs. Insulin resistance increases and peripheral tissue sensitivity to insulin decreases according cardiorenal metabolic syndrome progression.

Key words: cardiorenal metabolic syndrome, insulin resistance, insulin resistance indices, insulin sensitivity.

Вступ. Інсулін, пептидний гормон з 51 амінокислотами, є провідним гормоном енергетичного обміну через вплив на вуглеводний, жировий та білковий метаболізм [1], що секретується бета-клітинами острівців підшлункової залози. Порушення функції бета-клітин асоціюється з гіперглікемією та призводить до розвитку ЦД [2]. Інсулінорезистентність (ІР) визначається як зменшення максимального ефекту інсуліну, а інсуліночутливість (ІЧ) – як концентрація інсуліну, необхідна для половинної відповіді [3]. ІЧ може бути зумовлена усуненням глікози з м'язів чи жирової тканини або пригніченням гліко-неогенезу у печінці. У скелетних м'язах, які є кінцевою точкою дії інсуліну, він посилює утилізацію глікози та її депонування через збільшення глікозного транспорту та синтез глікогену. У печінці інсулін також активує синтез глікогену, збільшує експресію адипогенних генів та пригнічує гліко-неогенез через зменшення експресії його генів. У білій жировій тканині інсулін пригнічує ліполіз та активує транспорт глікози та адипогенез [3]. Порушення секреції інсуліну та ІР відіграють провідну роль не тільки у патогенезі цукрового діабету (ЦД), а й у розвитку та прогресуванні метаболічного синдрому, проте, характеристики ІР та ІЧ за умов кардіоренального метаболічного синдрому (КРМС) описані недостатньо [4], що зумовило актуальність та доцільність нашої роботи.

Мета – охарактеризувати індексовані показники інсулінорезистентності та інсуліночутливості за умов кардіоренального метаболічного синдрому у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС).

Матеріали та методи. Дослідження проведено з дотриманням Гельсінгської декларації прав людини під контролем комісії з біоетики ДНП «ЛНМУ» (протокол №2 від 21.2.22) з інформованою згодою пацієнтів, обстеження та лікування яких відповідали наказу МОЗ України №1957 від 15.9.21. Обстежено 100 стаціонарних пацієнтів з гострими формами ІХС, які залежно від стадії хронічної хвороби нирок і, відповідно, КРМС [5] поділені на групи: G0, G1, G2, G3 (табл. 1). Креатинін визначали ензиматичним методом, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) – за MDRD (ШКФм) та Cockcroft-Gault (ШКФс). Оцінка вуглеводного метаболізму проведена за пероральним глікозотолерантним тестом з паралельним визначенням інсуліну та С-протеїну.

Обраховували низку індексів інсулінорезистентності (ІР) та інсуліночутливості (ІЧ) [3]: 1) HOMA-IR; $> 2,5$ як прояв печінкової ІР; 2) %Bcalc як відсоток функціонуючих бета-клітин; 3) %S як відсоток ІЧ; 4) IR – версія 2.2 індексу HOMA; 5) QUICKI; норма $\geq 0,375$; $0,37-0,35$ – пограничне значення; $0,32-0,34$ – помірна ІР; $0,29-0,31$ – виражена ІР; 6) McAuley, $< 5,8$ свідчить про ІР; 7) Gutt для оцінки чутливості до інсуліну, при ЦД 2 типу (ЦД2) 4-42, ожирінні 35-81; 8) Cederholm, норма 65-93; < 65 – зменшення ІЧ, > 93 – порушення толерантності до глікози та ЦД2; 9) Matsuda; норма $> 4,3$; 10) Avignon вказує одночасно на толерантність до глікози та ІЧ; норми нема, вищі рівні – краща ІЧ, зниження – ІР; 11) Shuster для диференціації гіперінсу-

лінемії внаслідок порушення печінкового кліренсу інсуліну (<0,1) від істинної гіперсекреції; 12) розподільний DeFronzo як відношення продуктивної функції бета-клітин до використання інсуліну/ГЧ; знижується при ожирінні та ЦД2; 13) Drivsholm; 14) Stumvoll early (ранній); норми немає, вищий свідчить про кращу ГЧ, нижчий про ІР; 15) Stumvoll late (пізній); вищий – краща ГЧ, нижчий – ІР; 16) Philips як аналог інсуліногенного індексу вказує на ранню секрецію інсуліну бета-клітинами; 17) Wareham як аналог інсуліногенного індексу – показник того, як підшлункова залоза секретує інсулін у відповідь на зростання глюкози.

Статистичну обробку проводили за допомогою програми «Statistica 6.0», величини представлені як середнє арифметичне з похибкою ($M \pm m$), кореляційний аналіз проведено за Спірменом-Пірсоном (r), від-

мінності оцінені за t -критерієм, за рівень істотності прийнято $p < 0,05$.

Результати. За значеннями індексів HOMA-IR та QUICKI, в усіх групах з різними стадіями КРМс можна діагностувати ІР, хоча найвище середнє значення спостерігалось за умов 1 стадії КРМс (табл. 2). Важливо, що пацієнти Г0 з нормальною масою тіла за ІМТ, відсутністю гіперглікемії натще та нормальним функціональним станом нирок, мали певні ознаки метаболічного синдрому, що проявлялось у надмірних значеннях відношень обводів талії та стегон та обводу талії до зросту (табл. 1). Ймовірно, саме тим можна пояснити наявність ІР у них.

Крім ІР, пацієнти Г0 характеризувались максимальними значеннями індексів периферійної ГЧ Gutt, Matsuda та Avignon на фоні мінімальних значень індек-

Таблиця 1

Порівняльна характеристика обстежених пацієнтів

Показник	Г0 (контр), n=6	Г1, n=43	Г2, n=43	Г3, n=8
Креатинін	64,50±4,14 ^{1,2}	69,35±1,25 ^{3,4}	75,88±1,39 ^{1,3,5}	96,62±3,44 ^{2,4,5}
ШКФ _{MDRD}	105,87±3,73 ^{6,7}	105,40±1,71 ^{8,9}	74,94±1,28 ^{6,8,10}	52,72±2,03 ^{7,9,10}
ШКФ _C	113,89±14,87 ¹¹	140,91±5,59 ^{12,13}	84,08±2,54 ^{12,14}	53,94±6,55 ^{11,13,14}
Протеїнурія	0,028±0,010	0,043±0,011	0,058±0,038	0,033±0,009
Вік	63,83±3,99	63,65±1,64	61,98±1,47	62,50±3,37
Чоловіки	3/50,0±20,4	21/48,8±7,6	27/62,8±7,4	5/62,5±17,1
Жінки	3/50,0±20,4	22/51,2±7,6	16/37,2±7,4	3/37,5±17,1
ІМТ	24,16±0,62 ^{15,16,17}	32,60±0,8515 ^{1,18}	30,25±0,69 ^{16,18}	29,74±2,00 ¹⁷
ОТ/ОС	0,96±0,03	0,97±0,01 ¹⁹	0,92±0,01 ¹⁹	0,94±0,02
ОТ/зріст	0,59±0,03	0,63±0,01	0,62±0,01	0,65±0,02

Примітка: ¹⁻¹⁹ – $p < 0,05$; ОТ – обвід талії, ОС – обвід стегон, ІМТ – індекс маси тіла.

Таблиця 2

Індекси вуглеводного метаболізму при різних стадіях кардіоренального метаболічного синдрому

Показник	Г0	Г1	Г2	Г3
Інсулінорезистентність				
HOMA-IR	3,43±0,93	5,47±0,61 ^{1,2}	3,09±0,27 ¹	2,60±0,35 ²
%B calc	130,90±13,95	152,17±9,03 ³	125,32±7,87 ³	147,70±13,85
IR	1,78±0,41	2,73±0,25 ^{4,5}	1,66±0,12 ⁴	1,54±0,17 ⁵
Чутливість печінки до інсуліну				
%S	74,12±16,71	48,40±3,59 ^{6,7}	79,09±7,88 ⁶	69,89±6,88 ⁷
QUICKI	0,33±0,02	0,31±0,004	0,33±0,005	0,33±0,006
McAuley	5,85±0,51	5,50±0,20 ⁸	6,42±0,26 ⁸	6,65±0,71
Чутливість периферійних тканин до інсуліну				
Cederholm	50,77±9,58	49,88±2,44	50,35±1,24	52,73±4,71
Gutt	78,78±17,78	72,07±4,25	68,31±2,50	73,48±6,26
Matsuda	5,91±1,89	3,90±0,29 ^{9,10}	5,74±0,49 ⁹	5,44±0,69 ¹⁰
Avignon	2,70±1,07	2,10±0,49	2,15±0,22	2,48±0,56
Сумарна секреція інсуліну				
Shuster	0,14±0,04 ^{11,12}	0,15±0,02 ^{13,14}	0,26±0,03 ^{11,13}	0,30±0,05 ^{12,14}
DI deFronzo	83,97±14,96 ¹⁵	109,42±43,51	150,48±19,84 ¹⁵	124,84±16,20
Drivsholm	2,66±0,49	2,29±0,13 ¹⁶	2,83±0,22 ^{16,17}	2,13±0,18 ¹⁷
Рання фаза секреції інсуліну				
Philips	139,79±24,30	177,60±22,15	288,25±99,24	216,57±76,68
Wareham	6,79±1,74	6,12±0,63	5,81±0,60	6,36±1,39
Stumvoll early	1421,62±186,76	1617,53±98,74 ¹⁸	1226,72±83,77 ¹⁸	1282,77±173,44
Пізня фаза секреції інсуліну				
Stumvoll late	367,43±35,41	416,04±22,92 ¹⁹	322,79±18,43 ¹⁹	333,44±37,42

Примітка: ¹⁻¹⁹ – $p < 0,05$

сів сумарної секреції інсуліну Shuster ($p_{G0-2, G0-3} < 0,05$) та DI deFronzo ($p_{G0-2} < 0,05$) і показників ранньої фази секреції Philips.

Незважаючи на те, що пацієнти G0 та G1 за цифровими даними розрізнялись, істотних розбіжностей між ними за жодним індексом не було. Відсоток функціонуючих бета-клітин острівців підшлункової залози у G1 був найвищим, що може вказувати на те, що IP не зумовлена зміною секреції інсуліну, а іншими механізмами. Дійсно, на відміну від інших груп, пацієнти 1 стадії КРМс (G1) характеризувались мінімальною чутливістю печінки до інсуліну за %S та печінковою IP за індексом McAuley ($< 5,8$). З індексів, які характеризують чутливість периферійних тканин до інсуліну, істотна відмінність була зафіксована лише за індексом Matsuda, яке у G1 не досягало норми ($\geq 4,3$). За значеннями обох індексів Stumvoll, секреція інсуліну була достатня як у ранній, так і у пізній фазах. Тобто, за умов 1 стадії КРМс з нормальною ШКФ та протеїнурією спостерігались зменшення чутливості печінки до інсуліну та печінкова IP при невеликій активності секреції інсуліну як у ранній, так у пізній її стадіях.

У пацієнтів з 2 стадією КРМс (G2) діагностовано найнижчий відсоток функціонуючих бета-клітин острівців підшлункової залози за %B calc, компенсаторним механізмом чого можна вважати найвищий рівень чутливості печінки до інсуліну за %S та індексом McAuley та збільшенням чутливості периферійних тканин до інсуліну за індексом Matsuda (усі $p_{G1-2} < 0,05$). Незважаючи на зменшення кількості функціонуючих бета-клітин острівців підшлункової залози, можна думати, що вони функціонують надмірно за індексами сумарної секреції інсуліну (Shuster, DI deFronzo, Drivsholm, усі $p_{G1-2} < 0,05$) з перевагою ранньої фази секреції за Philips та з IP за обома індексами Stumvoll. Таким чином, зниження фільтраційної здатності нирок у 2 стадії КРМс характеризувалось IP зі зменшенням кількості функціонуючих бета-клітин острівців підшлункової залози, які переактивовані з перевагою ранньої фази секреції, що може призвести у майбутньому до виснаження.

Пацієнти з 3 стадією КРМс (G3) достовірно не відрізнялись від осіб G2 за значеннями усіх індексів. Числове вираження індексів IP було мінімальним, зберігалась достатня чутливість печінки до інсуліну, однак чутливість периферійних тканин була зниженою (індекс Cederholm < 65).

Обговорення. Дослідження за участю майже 3900 пацієнтів показало, що індекси IP тісно пов'язані з функцією нирок у пацієнтів старших за 45 років [6, 7]. За нашими результатами, за умов усіх стадій КРМс можна діагностувати IP. За даними літератури, вона найкраще діагностується за індексами НОМА та McAuley [8, 9]. За умов 1 стадії КРМс ми спостерігали зменшення чутливості печінки до інсуліну та печінкову IP при

невеликій активності секреції інсуліну як у ранній, так у пізній стадіях за обома індексами Stumvoll. За мета-аналізом Renklint R. з співавт. (2024), індекс Stumvoll може вважатись сурогатним методом доведеного глюкозотолерантного тесту та гіперглікемічного клемп-тесту [10, 2]. Ймовірно, що у цій стадії на провідне місце виходить стеатотична хвороба печінки, асоційована з метаболічною дисфункцією. Дійсно, розподільний індекс deFronzo, індекс НОМА та площа під кривою глюкози обернено корелювали з гама-глутамілтранспептидазою незалежно від ІМТ та значень індексів НОМА та Matsuda, а індекс de Pitica – з індексом НОМА [11].

На 2 стадії КРМс (G2) ми виявили IP зі зменшенням кількості функціонуючих бета-клітин, які переактивовані з перевагою ранньої фази секреції, а для 3 стадії (G3) були притаманні достатня чутливість печінки до інсуліну та знижена ІЧ периферійних тканин. За даними літератури, глюкоза викликає двофазову секрецію інсуліну з раннім швидким піком (1 фаза) та пролонгованим ступеневим другим піком (2 фаза) [3, 12, 1], патофізіологічна дія яких різняться [2, 13]. Перша фаза секреції інсуліну є провідною, оскільки під час неї пригнічуються печінкова продукція глюкози та ліполіз, клітини-мішені готуються до дії інсуліну та збільшується проникність ендотелію для інсуліну, а значення другої фази секреції полягає у збільшенні утилізації глюкози у периферійних тканинах [12, 13]. Пригнічення ранньої секреції інсуліну лежить в основі розвитку ЦД2 [2, 3, 12]. Науковці вважають, що така фазовість секреції може бути зумовлена гетерогенністю бета-клітин та кальцієвих (Ca^{2+}) сигнальних шляхів у них та взаємодією альфа, бета та дельта-клітин острівців [12].

Маркери IP корелюють з кардіометаболічними та антропометричними параметрами [8, 9]. Відношення між потребою в інсуліну та його секрецією змінюються впродовж життя людини, залишаючись збалансованими у дитинстві та дорослому віці і у дисбалансі під час підліткового віку [1]. Ймовірно, цей дисбаланс знову з'являється і у літньому віці пацієнтів, значно збільшуючи у них ймовірність виникнення ЦД2, що реєструється по усьому світі [14].

Висновки. За значеннями індексів інсулінорезистентності НОМА-IR та QUICKI, за умов різних стадій КРМс можна діагностувати IP. За умов 1 стадії КРМс спостерігались зменшення чутливості печінки до інсуліну та печінкова інсулінорезистентність при невеликій активності секреції інсуліну як у ранній, так у пізній її стадіях. Друга стадія КРМс характеризувалась інсулінорезистентністю зі зменшенням кількості функціонуючих бета-клітин, які переактивовані з перевагою ранньої фази секреції. Для третьої стадії КРМс були притаманні достатня чутливість печінки до інсуліну та знижена чутливість периферійних тканин.

Інформація про конфлікт інтересів: конфлікту немає.

Інформація про фінансування: здійснено власним коштом без жодних винагород, здатних вплинути на результати.

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:

Кондратюк М.О. – обробка матеріалу, написання тексту, підготовка до друку;

Королюк О.Я. – набір клінічного матеріалу;

Радченко О.М. – ідея, мета, аналіз, редагування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Zhang Y, Tam CHT, Lau ESH, Ng NYH, Yang A, Fan B, et al. The relationship of changes in insulin demand and insulin adequacy over the life course *Diabetologia*. 2025;68(3):526-536. doi: 10.1007/s00125-024-06328-9
2. Bisht S, Singh MF. The triggering pathway, the metabolic amplifying pathway, and cellular transduction in regulation of glucose-dependent biphasic insulin secretion *Arch Physiol Biochem*. 2024;130(6):854-865. doi: 10.1080/13813455.2023.2299920
3. Park YS, Gautier J-F, Chon S. Assessment of insulin secretion and insulin resistance in human. *Diabetes Metab J*. 2021;45:641-654 <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0220>
4. Kondratiuk M, Radchenko O, Strilchuk L, Guta R, Stadnik S, Komaritsia O. Cardiovascular-renal-metabolic syndrome in patients with chronic heart failure. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis*. 2025; 32(2):187–193. <https://doi.org/10.46389/rjd-2025-18564>
5. Vaidya SR, Aeddula NR. Chronic Kidney Disease. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. PMID: 30571025
6. Albareda M, Rodriguez-Espinosa J, Murugo M, de Leiva A, Corcoy R. Assessment of insulin sensitivity and beta-cell function from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance test. *Diabetologia*. 2000;43:1507-1511
7. Liu S, Sun H, Liu J, Wang G. Assessing the relationship between six surrogate insulin resistance indexes and the incidence of rapid kidney function decline and the progression to chronic kidney disease among middle-aged and older adults in China: Results from the China health and retirement longitudinal study *Diabetes Res Clin Pract*. 2024;212:111705. doi: 10.1016/j.diabres.2024.111705
8. Cybulska AM, Schneider-Matyka D, Wieder-Huszla S, Panczyk M, Jurczak A, Grochans E. Diagnostic markers of insulin resistance to discriminate between prediabetes and diabetes in menopausal women *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(6):2453-2468. doi: 10.26355/eurrev_202303_31779
9. Hosseinkhani S, Forouzanfar K, Hadizadeh N, Razi F, Darzi S, Bandarian F. Insight into the Predictive Power of Surrogate Diagnostic Indices for Identifying Individuals with Metabolic Syndrome *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2024;24(11):1291-1302
10. Renklint R, Chninou Y, Heni M, Fritsche A, Haering HU, Wagner R, Otten J. Surrogate measures of first-phase insulin secretion versus reference methods intravenous glucose tolerance test and hyperglycemic clamp: a systematic review and meta-analyses *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2024;12(4):e004256. doi: 10.1136/bmjdr-2024-004256
11. Minato-Inokawa S, Tsuboi-Kaji A, Honda M, Takeuchi M, Kitaoka K, Kurata M, Wu B, Kazumi T, Fukuo K. The different associations of serum gamma-glutamyl transferase and alanine aminotransferase with insulin secretion, beta-cell function, and insulin resistance in non-obese Japanese *Sci Rep*. 2024;14(1):19234. doi: 10.1038/s41598-024-70396-5
12. Peng X, Wang K, Chen L. Biphasic glucose-stimulated insulin secretion over decades: a journey from measurements and modeling to mechanistic insights *Life Metab*. 2024;4(1):loae038. doi: 10.1093/lifemeta/loae038
13. Suba K, Patel Y, Martin-Alonso A, Hansen B, Xu X, Roberts A, et al. Intra-islet glucagon signalling regulates beta-cell connectivity, first-phase insulin secretion and glucose homeostasis *Mol Metab*. 2024;85:101947. doi: 10.1016/j.molmet.2024.101947
14. Niu ZJ, Cui Y, Wei T, Dou M, Zheng BX, Deng G, et al. The effect of insulin resistance in the association between obesity and hypertension incidence among Chinese middle-aged and older adults: data from China health and retirement longitudinal study (CHARLS) *Front Public Health*. 2024;12:1320918. doi: 10.3389/fpubh.2024.1320918

Дата першого надходження рукопису до видання: 26.08.2025

Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 25.09.2025

Дата публікації: 28.11.2025