

DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.179

Предіабет і метаболічний синдром. Характеристика і маркери

Л.К. Соколова,
В.М. Пушкар'юв,
М.Д. Тронько

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Метаболічний стан, що передує розвитку цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) — предіабет, який характеризується резистентністю до інсуліну та первинною або вторинною дисфункцією β -клітин. У це поняття входять такі зміни вуглеводного обміну, як порушення глікемії натщесерце і порушення толерантності до глюкози. Біомаркерами предіабету є: рівні HbA1c та глікованого альбуміну; стан толерантності до глюкози; 1,5-ангідроглюцитол; фруктозамін. Нові маркери включають: адипонектин; фетуїн А; ліпопротеїн α ; тригліцериди (ТГ); рівні ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), низької щільності (ЛПНЩ) та дуже низької щільності; співвідношення ТГ/ЛПВЩ та ЛПНЩ/ЛПВЩ; загальний рівень холестерину; церамід; феритин; асоційовані з лектином серинові протеази; тромбоспондин 1; ацил-карнітини; мікроРНК; С-реактивний білок; фібриноген; інтерлейкін 18 (IL-18). Фактори ризику розвитку предіабету: близькі родичі з ЦД2; етнічна приналежність; серцево-судинні захворювання (ССЗ); гіпертонія; вміст холестерину ЛПВЩ та ТГ; у жінок синдром полікістозних яєчників; фізична неактивність; наявність сильного ожиріння; чорний акантоз та/або папіломи на шкірі. Метаболічний синдром (МС) — це сукупність факторів ризику, які визначають схильність до розвитку ЦД2 та ССЗ. Визначено 5 факторів ризику МС: високий рівень ТГ; низький вміст ЛПВЩ-С; високий артеріальний тиск та висока концентрація глюкози натщесерце або раніше виявлений ЦД2. Додатковими чинниками є гіпертонія; наднизький рівень ЛПВЩ-С; центральне ожиріння; високе співвідношення талії до стегна та мікроальбумінурія. Пізніше були запропоновані, як можливі додаткові чинники МС: гіперурикемія, мікровазкулярна ангіна та підвищений рівень інгібітора активатора плазміногену. Зважаючи на глобальність предіабету, високі показники прогресування ЦД2 та підвищений ризик мікро- і макроваскулярних ускладнень та смерті, зусилля, зосереджені на запобіганні прогресування діабету та його ускладнень мають вирішальне значення. Для профілактики та затримки діабету виявились ефективними активація способу життя і медикаментозна терапія.

Ключові слова: предіабет, метаболічний синдром, маркери предіабету.

Вступ

Глобальна епідемія ЦД2 залишається однією з найбільших проблем здоров'я сучасності. Діабетом хворіють більше 400 мільйонів людей у всьому світі і їх кількість, за прогнозами, перевищить 600 мільйонів через 20 років [1].

Колективні людські та економічні витрати на боротьбу з хворобою постійно зростають. Значні зусилля спрямовані на запобігання діабету, які, зокрема, зосереджуються на попередженні хвороби в групі найвищого ризику — в осіб із предіабетом. Очікується, що кількість людей, які страждають на предіабет, істотно

Огляди

зросте (понад 480 мільйонів людей до 2040 р.). Тому для зменшення ризику переходу до діабету та його ускладнень знадобляться ефективні методи діагностики предіабету.

Предіабет

Предіабет — це метаболічний стан, що характеризується резистентністю до інсуліну та первинною або вторинною дисфункцією β -клітин, що збільшує ризик ЦД2 [2]. Американська діабетична асоціація визначає предіабет як порушення толерантності до глюкози (IGT) або порушення рівня глюкози в крові натщесерце (IFG), або і те й інше [3]. Вважається, що високономальний рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) також є переддіабетним станом [4]. Фактори ризику предіабету включають: сімейний діабет, надмірна маса тіла (особливо абдомінальне ожиріння), вік понад 45 років, гестаційний діабет, надмірна вага в дітей, гіпертонія та фізична бездіяльність, належність до певних етнічних груп. Рівень глюкози вище норми, але нижче діагностичного порогу діабету, пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку ССЗ та смерті [2]. Отже, гальмування прогресії від предіабету до ЦД2 є важливою стратегією підтримки здоров'я населення.

Поширеність як ЦД2, так і предіабету в останні роки швидко зростає. Високий рівень предіабету підживлює розвиток глобальної пандемії діабету, тому оптимізація лікування діабету є світовим клінічним пріоритетом. Люди з комбінацією IFG та IGT мають підвищений ризик розвитку діабету порівняно з особами, які мають лише один із цих станів. Навіть помірно, але тривале підвищення рівня глюкози в плазмі крові, яке відповідає IFG або IGT, пов'язано з пошкодженням судинної системи. Предіабетична дисглікемія також збільшує ризик виникнення несприятливих серцево-судинних подій, таких як інфаркт міокарда, інсульт або серцево-судинна смерть. Крім того, як і інсулінорезистентність (IR), предіабет часто співіснує з іншими серцево-судинними факторами ризику, пов'язаними з метаболічним синдромом, такими як підвищення артеріального тиску та дисліпідемія. IR, яка виявляється рано в патогенезі дисглікемії і, ймовірно, присутня в більшості осіб із предіабетом, сама по собі є важливим прогностичним показником підвищеного ризику розвитку

діабету або ССЗ. Особи з предіабетом можуть страждати тими ж мікро-, макроваскулярними та несудинними ускладненнями, що й хворі на діабет, лише з меншою частотою захворюваності. Запобігання IR, що прогресує, та дисфункції β -клітин, пов'язаних із дисглікемією, є ключовим фактором для попередження або затримки трансформації предіабету в клінічний діабет 2-го типу [4, 5].

За даними Американської діабетичної асоціації (American Diabetes Association, ADA) та Європейської асоціації з вивчення діабету (European Association for the Study of Diabetes, EASD), предіабет діагностується тоді, коли глюкоза в плазмі крові натщесерце становить 5,6-6,9 ммоль/л (IFG), концентрація глюкози в плазмі становить 7,8-11,1 ммоль/л через 2 години після 75 г перорального тесту на толерантність до глюкози (oral glucose tolerance test, OGTT) (IGT) та/або HbA1c 5,7-6,4% [6]. Обстеження та діагностика предіабету необхідні, оскільки він є станом високого ризику розвитку ЦД2. Метааналіз показав, що річний показник прогресування діабету в осіб із предіабетом становить 3,5-7,0%, проти 2% у нормоглікемічних осіб, причому найвищі показники в пацієнтів із комбінацією IFG та IGT, а найнижчі — в осіб з IFG. Підвищення рівня HbA1c також пов'язано з підвищеним ризиком розвитку діабету зі щорічними показниками захворюваності, що становлять приблизно 5% для хворих при HbA1c 5,7-6,0% та до 10% при HbA1c 6,1-6,4% [7, 8]. Додавання неглікемічних факторів ризику до діагностики предіабету помітно збільшує ризик діабету, наближаючись до 30% на рік [8].

Фактори ризику розвитку предіабету та діабету: близькі родичі з ЦД2, некавказька етнічна приналежність, наявність історії ССЗ, гіпертонія (артеріальний тиск >140/90 або використання антигіпертензивних препаратів), холестерин ЛПВЩ <35 мг/дл та/або концентрація тригліцеридів >250 мг/дл, жінки з синдромом полікістозних яєчників, фізична неактивність (<90 хв/тиждень аеробної активності), наявність сильного ожиріння, чорний акантоз та/або папіломи на шкірі.

У деяких людей ЦД2 розвивається як наслідок вродженої дисфункції β -клітин підшлункової залози. В інших, розвиток IR передуює дефектам β -клітин [9]. Ці дані підкреслюють,

що предіабет (як і ЦД2) не є єдиною хворобою, а швидше множинними захворюваннями з різною патологією та траєкторіями розвитку захворювання.

IFG. 1. У здорових людей концентрація глюкози в циркуляції підтримується у вузькому діапазоні завдяки здатності печінки регулювати напрямок потоку глюкози. Внаслідок IP печінки, зниження кліренсу печінкової глюкози, зниження ефективності глюкози — вироблення ендогенної глюкози (EGP) при розвитку IFG виходить за межі норми. Показано, що EGP, яке вимірюється швидкістю появи глюкози (Ra), на 8-25% вище в людей з IFG порівняно з нормальними глюкозотолерантними (NGT) контролями. Саме печінка, а не м'язи, відіграє ключову роль у патогенезі IFG [10].

2. В осіб з IFG специфічні порушення функції β-клітин спостерігаються узгоджено з дефектами печінки. Функція β-клітин може бути порушена в силу внутрішніх причин, а не набутих внаслідок IFG. Характер дисфункції β-клітин в IFG є специфічним для першої, а не другої фази секреції інсуліну [8].

3. Незважаючи на причетність інкретинових гормонів до формування IFG (але не IGT), наявні дані досить суперечливі. Так само не відрізняються концентрація глюкагону в плазмі [11], маса та функція жирової тканини, а інші патогенні особливості, такі як внутрішньом'язові ліпіди, не порівнювались між цими підтипами предіабету. Слід зазначити, що IFG більш характерна для чоловіків та осіб молодшого віку, тоді як IGT частіше буває в жінок та осіб старшого віку з незначними відмінностями у факторах ризику розвитку ССЗ [8].

IGT. 1. Хоч печінкового жиру в людей з IGT більше ніж при IFG, саме скелетні м'язи, а не печінка, залучені як осередок IP при ізольованому IGT. Показано, що швидкість утилізації глюкози (Rd) була на 42-48% нижчою при IGT проти NGT, лише за мінімальних порушень, виявлених в IFG. Через більший внесок м'язів (порівняно з печінкою) у чутливість до інсуліну організму, особи з IGT демонструють у середньому на 15-30% нижчу чутливість до інсуліну порівняно з особами з IFG [11].

2. На відміну від IFG, очевидно, що не внутрішньо притаманна, а надбана β-клітинна

дисфункція, має більше значення при IGT. Однак дисфункція β-клітин іноді спостерігалася в людей зі встановленим IGT, особливо коли співіснує значна IP для всього організму та скелетних м'язів. Механізм дисфункції β-клітин при IGT є специфічним для 2-ї, а не 1-ї фази секреції інсуліну [11, 12].

3. Останні тенденції в медичній практиці свідчать, що 2-годинний OGTT не є досить надійним і замінюється на HbA1c тест, навіть для діагностики та спостереження за діабетом. Оскільки рівень HbA1c є складовим чинником показників концентрації глюкози натщесерце і постпрандіальної концентрації глюкози, він не може розмежувати ні IFG від IGT, ані патології, властивої будь-якому з цих станів. У трьох європейських когортних дослідженнях [13] було показано, що альфа-гідроксибутанова кислота, лінолеїл-гліцерофосфохолін та олеїнова кислота є прогностичними для двогодинних значень глюкози і, отже, у майбутньому можуть мати суттєве значення, якщо патофізіологічні відмінності між IFG та IGT будуть зорієнтовані на прийняття рішень у клініці.

Підходи до профілактики діабету включають інтенсивну модифікацію способу життя або медикаментозну терапію із застосуванням препаратів, що знижують глюкозу [14] та препаратів проти ожиріння [15]. Зміни способу життя включали малокалорійну дієту з низьким вмістом жиру та фізичні вправи середньої інтенсивності ~150 хвилин на тиждень із метою зниження ваги на 5-7%. Результати показують, що захворюваність на діабет може бути знижена на 20-89% протягом 2,4-6,0 років у широкого кола етнічних груп. Попри успіх серед різних застосованих стратегій інтенсивна модифікація способу життя є найбільш доцільною. Хворим, які страждають на діабет, приймання метформіну рекомендується людям молодше 65 років з індексом маси тіла (ІМТ) >25 кг/м² [16].

Маркери предіабету. Поточними (традиційними) біомаркерами предіабету є: 1. HbA1c (рівень ≥5,7<6,5; чутливість: 0,354; специфічність: 0,834), що показує хронічну гілікемію. 2. Глікований альбумін (GA) (рівень >13,35%; чутливість: 0,41; специфічність: 0,71). Поєднання GA з HbA1c може передбачити діабет із більшою чутливістю, ніж ці

Огляди

маркери окремо. 3. OGTT (чутливість: 0,811). 4. 1,5 ангідроглюцитол (1,5 АГ), діетичний моносахарид, концентрація якого в плазмі обернено корелює з глюкозою. 5. Фруктозамін — кетоамін, утворений глікозиляцією сироваткових білків. Застосовується як альтернативний маркер глікемії для скринінгу діабету і може бути корисним для діагностики предіабету [17].

Ці маркери мають обмеження, включаючи помірну чутливість та специфічність і є неточними в певних клінічних умовах. Тому триває пошук додаткових біомаркерів, хоча нові біомаркери також, ймовірно, матимуть певні недоліки. Поєднання кількох біомаркерів може більш точно визначити коло осіб, що мають високий ризик розвитку предіабету та подальшого прогресування до діабету.

Більшість методів скринінгу та профілактики ЦД2 стосуються осіб, які мають діабет і вже демонструють стійке зниження чутливості до інсуліну. Однак ці методи, вочевидь, не настільки ефективні, як методи, розроблені для боротьби з хворобою ще до настання цієї стадії. Отже, важливо розробити моделі траєкторії біомаркерів, які б могли доповнювати чинні індивідуальні методи оцінки ризиків. Наприклад, діагностичний потенціал 1-год глюкози в плазмі крові (1-год PG) ≥ 155 мг/дл вищий, ніж поточні порогові рівні IFG, 2-год PG або HbA_{1c} для діабету, виявляючи осіб високого ризику на стадії предіабету [18, 19].

Нові маркери включають: 1. Адипонектин, який проявляє інсулін-сенсibiliзуючі, протизапальні та антиатерогенні властивості. Нижчий рівень адипонектину пов'язаний зі збільшенням ІР та ожирінням, тоді як вищий рівень характерний для груп зі змінами способу життя в дослідженнях щодо профілактики діабету. Рівень адипонектину обернено пов'язаний із ризиком виникнення предіабету, незалежно від етнічних чи статевих відмінностей. 2. Фетуїн А — печінковий секреторний глікопротеїн, який сприяє індукованій ліпідами ІР через запальний TLR4 сигнальний шлях, у результаті чого утворюються прозапальні цитокіни. Корелює з підвищеним ризиком розвитку ЦД2 та супутніх ускладнень [20]. 3. Ліпопротеїн α , що синтезується в печінці — підклас ліпопротеїнів, який сприяє атерогенезу і має

зворотну залежність із поширеністю предіабету та ЦД2 [21]. 4. ТГ — пов'язані з дисфункцією β -клітин та зниженою секрецією інсуліну в осіб із предіабетом [22]. 5. ЛПВЩ. Низька концентрація ЛПВЩ-С, збільшення частки малих ЛПВЩ-3 та зниження частки ЛПВЩ-LpPLA2 може призвести до прогресування від предіабету до діабету [23]. Загальний рівень холестерину, рівень ЛПНЩ, ТГ, ліпопротеїнів дуже низької щільності, співвідношення ТГ/ЛПВЩ та співвідношення ЛПНЩ/ЛПВЩ були значно підвищені в осіб із предіабетом, порівняно з нормальними здоровими суб'єктами, тоді як ЛПВЩ мали значно нижчий показник при предіабеті порівняно зі здоровими особами [24]. 6. Церамід — ліпід, який позитивно корелює з предіабетом і ЦД2 [25]. 7. Феритин (внутрішньоклітинний білок, який зберігає і вивільняє залізо) та трансферин. Підвищений рівень феритину та трансферину в сироватці крові сильно корелює з підвищеним ризиком розвитку предіабету та діабету. Деякі властивості заліза сприяють ІР. 8. Асоційовані з лектином серинові протеази, що зв'язують маннозу, є важливими ферментами для відповіді вродженого імунітету та активації лектинового шляху системи комплементу [26], і позитивно корелюють із предіабетом, діабетом та ССЗ [27]. 9. Тромбоспондин 1 бере участь у формуванні мультипротеїнових комплексів, що модулюють клітинний фенотип (впливає на міграцію клітин ендотелію та гладкої мускулатури судин) — позитивно корелює з вищою поширеністю предіабету, посиленням ІР [27]. 10. Ацил-карнітини взаємодіють з NF- κ B, що сприяє запаленню та ІР. Підвищений рівень ацил-карнітину, асоціюється з предіабетом, запальними процесами та ІР [28]. 11. МікроРНК. Рівень багатьох мікроРНК підвищений у людей із предіабетом так, мікроРНК -192 та -193b, пов'язані з IGF та IGT, високим рівнем тригліцеридів та жировим індексом печінки. Інші мікроРНК відіграють важливу роль у продукції, секреції та регуляції інсуліну [29]. 12. С-реактивний білок — пов'язаний із предіабетом та ІР. 13. Фібриноген — асоціюється з предіабетом і, меншою мірою, з діабетом. 14. ІЛ-18, кількість якого зростає під час гіперглікемії. Збільшення ІЛ-18 корелює з прогресуванням від предіабету до діабету [17].

Патогенез. IP визначають як стан, що супроводжується зниженням утилізації глюкози тканинами організму під впливом інсуліну. Але оскільки біологічна дія інсуліну полягає в регуляції метаболічних реакцій і мітогенних процесів, поняття IP не зводиться до процесів, які властиві тільки метаболізму вуглеводів, а включає також зміни метаболізму жирів, білків, функції клітин ендотелію, експресії генів та ін. Найбільше клінічне значення має втрата чутливості до інсуліну м'язовою, жировою та печінковою тканинами.

Фізіологічне підвищення концентрації інсуліну в плазмі стимулює фосфорилування тирозинових залишків β -субодиниці рецептора інсуліну та IRS-1 у здорових осіб до 200% від базальних значень. У недіабетичних пацієнтів з ожирінням здатність інсуліну активувати в м'язах ці ранні сигнальні реакції знижується, тоді як у хворих на ЦД2 інсулін не має значного стимулювального впливу на рецептор інсуліну та IRS-1. Асоціація субодиниці p85 та активація PI3K з IRS-1 також значно знижується в осіб, які страждають на ожиріння без діабету та у хворих на ЦД2, порівняно з худими здоровими суб'єктами. Інсулін також не зміг посилити зв'язок PI3K з IRS-2 у м'язах, що вказує на комбінований дефект функції IRS-1 та IRS-2 при діабеті 2-го типу [30].

Основними факторами ризику IP вважаються дисліпідемія й ожиріння, запалення, стрес ендоплазматичного ретикулуму та оксидативний стрес [31]. Дещо осібно слід виділити ліподистрофію, яка тісно пов'язана з IP і ЦД2. За винятком ліподистрофії, всі ці умови провокують латентне запалення жирової тканини внаслідок її гіпертрофії та гіпоксії, інфільтрації макрофагами з їх подальшим переходом у запальний фенотип M1 і секрецією запальних цитокінів [32]. Ці цитокіни індукують в адипоцитах запальні сигнальні каскади за участю IKK/NF- κ B, JNK/AP-1, PKC та ін. [33]. Активовані протеїнкінази IKK, JNK, PKC, mTORC1, p70S6K фосфорилують IRS по декількох серинових залишках (Ser312), що призводить до інактивації субстрату, його деградації та, як наслідок, переривання передачі сигналу по інсуліновому каскаду [34-36]. Поряд із цитокінами, прозапальний ефект здійснюють також вільні жирні кислоти (FFA), рівень яких

підвищується при ожирінні. FFA зв'язуються з рецептором TLR4 на адипоцитах, що ініціює той же запальний каскад за участю NF- κ B, IKK і JNK. У результаті в адипоцитах посилюється фосфорилування IRS і гальмування або переривання інсулінового каскаду [34, 36]. Мітохондріальна дисфункція та утворення ROS, стрес ЕПР також пов'язані з IP. Крім того, у патогенезі IP беруть участь генетичні фактори — мутації в гені рецептора інсуліну, поліморфізм у гені IRS-1 та регуляторної субодиниці PI3K — p85 α , тощо [36, 37].

Метаболічний синдром

МС — одна з найбільш спірних проблем сучасної клінічної ендокринології. Синдром, який не має загальної назви, єдиних діагностичних критеріїв і уніфікованих порогових значень для окремих компонентів. До теперішнього часу не вироблено єдиної думки, розглядати МС як просту комбінацію окремих компонентів чи цілісний синдром, який об'єднує комплекс факторів ризику, які взаємно підсилюються. Не визначено також і головний патогенетичний механізм, хоча на цю роль претендують IP і центральне ожиріння [38, 39].

Значний прогрес у розумінні загальних порушень метаболізму, які призводять до ожиріння, діабету та ССЗ, зумовило виникнення концепції МС. Припускали, що синдром залежить від IP і призводить до нетолерантності до глюкози, гіпертонії та дисліпідемії. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) вперше визначила МС, як стан де присутні хоча б 3 з 5 факторів ризику: тригліцериди ≥ 150 мг/дл (або гіполіпідемічна терапія), ЛПВЩ-С < 40 мг/дл у чоловіків та < 50 мг/дл у жінок (або гіполіпідемічна терапія), систолічний артеріальний тиск ≥ 130 мм рт. ст. або діастолічний артеріальний тиск ≥ 85 мм рт. ст. (або лікування попередньо виявленої гіпертонії) та глюкоза натщесерце > 100 мг/дл, або раніше виявлений ЦД2. Додатковими чинниками були гіпертонія (артеріальний тиск $\geq 160/90$ мм рт. ст.), наднизький рівень ЛПВЩ-С (< 35 мг/дл для чоловіків та < 39 мг/дл для жінок), центральне ожиріння (за індексом маси тіла (ІМТ)) > 30 кг/м², співвідношення талії до стегна $> 0,90$ для чоловіків і $> 0,85$ для жінок) та мікроальбумінурія. Пізніше були запропоновані, як можливі додаткові чинники МС: гіперурикемія, мікроеваскулярна

Огляди

ангіна та підвищений рівень інгібітора активатора плазміногену (РАІ-1) [40].

Метаболічний синдром — найбільш частий прояв ІР. Однак поняття стану ІР набагато ширше. ІР зустрічається не тільки при ЦД2, але й при інших захворюваннях, що супроводжуються порушеннями обміну речовин. ІР зустрічається більш ніж у 25% практично здорових осіб без ожиріння, при цьому її ступінь вираженості порівняна з такою, що спостерігається у хворих на ЦД2.

Основні захворювання і стани, що супроводжуються ІР: 1. Фізіологічна ІР (пубертатний період, вагітність, дієта, багата жирами, нічний сон); 2. Метаболічна (ЦД2, ожиріння, декомпенсація ЦД 1-го типу, виражена недостатність харчування, надлишкове приймання алкоголю); 3. Ендокринна (тиреотоксикоз, гіпотиреоз, синдром Кушинга, акромегалія, феохромоцитома, синдром полікістозних яєчників, лікування глюкокортикоїдами, пероральними контрацептивами); 4. Неендокринна (есенціальна гіпертензія, цироз печінки, ревматоїдний артрит, травми, опіки, сепсис, хірургічні втручання) [41].

Досі не існує стандартизованого аналізу для визначення інсуліну плазми, який необхідно використовувати для визначення чутливості до інсуліну. «Золотим стандартом» методології вимірювання чутливості організму до інсуліну є еуглікемічно-гіперінсулінемічний клемп. За допомогою пероральних тестів на толерантність до глюкози було розроблено кілька сурогатних показників чутливості/резистентності до інсуліну, таких як індекс Matsuda та НОМА-ІР. Показано, що ці тести помірно збігаються із «золотим стандартом» при ожирінні, але не завжди в осіб, що не страждають ожирінням, дітей та підлітків [42], тому їх клінічна корисність на цей момент не доведена [43].

Висока поширеність МС є особливо тривожною, враховуючи, що цей стан визначає також схильність до низки серйозних поза діабетом та ССЗ, включаючи безалкогольне жирове захворювання печінки (NAFLD), безалкогольний стеатогепатит (NASH), синдром полікістозних яєчників (PCOS), обструктивне апное уві сні (OSA), рак та багато інших хвороб. Отже, рання ідентифікація МС та інтервенція є необхідними. Модифікація способу життя — це

фундаментальний спосіб лікування МС. Зокрема, здорова дієта з низьким вмістом калорій і низьким вмістом жиру та помірні фізичні навантаження не менше 150 хв на тиждень, що приводить до зниження ваги на 7%. Ожиріння, гіпертонія та дисліпідемія можуть також лікуватися фармакологічно [40].

Існує багато різних факторів, які сприяють розвитку МС. Однак вважається, що резистентність до інсуліну відіграє центральну роль у по'єднанні різних компонентів МС та посиленні розвитку синдрому. Підвищений рівень FFA та аномальні профілі адипокіну також можуть спричиняти ІР і проявлятися як МС [44].

Закінчення

Метаболічний стан, що передуює розвитку ЦД2 — предіабет, який характеризується резистентністю до інсуліну та первинною або вторинною дисфункцією β -клітин. У це поняття входять такі зміни вуглеводного обміну, як порушення глікемії натщесерце і порушення толерантності до глюкози.

Біомаркерами предіабету є: рівні HbA1c та глікованого альбуміну; стан толерантності до глюкози; 1,5 ангідроглюцитол; фруктозамін. Нові маркери включають: адипонектин; фетуїн А; ліпопротеїн α ; ТГ; рівні ЛПВЩ, ЛПНЩ та дуже низької щільності; співвідношення ТГ/ЛПВЩ та ЛПНЩ/ЛПВЩ; загальний рівень холестерину; церамід; феритин; асоційовані з лектином серинові протеази; тромбоспондин 1; ацил-карнітини; мікроРНК; С-реактивний білок; фібриноген; IL-18.

Фактори ризику розвитку предіабету: близькі родичі з ЦД2; етнічна приналежність; ССЗ; гіпертонія; вміст холестерину ЛПВЩ та ТГ; у жінок синдром полікістозних яєчників; фізична неактивність; наявність сильного ожиріння; чорний акантоз та/або папіломи на шкірі.

МС — це сукупність факторів ризику, які визначають схильність до розвитку ЦД2 та ССЗ. Визначено 5 факторів ризику МС: високий рівень ТГ; низький вміст ЛПВЩ-С; високий артеріальний тиск та висока концентрація глюкози натщесерце або раніше виявлений ЦД2. Додатковими чинниками є гіпертонія; наднизький рівень ЛПВЩ-С; центральне ожиріння; високе співвідношення талії до стегна та мікроальбумінурія. Пізніше були запропоновані, як можливі додаткові чинники МС: гіперурикемія, мікроваскулярна ангіна

та підвищений рівень інгібітору активатора плазміногену.

Зважаючи на глобальність предіабету, високі показники прогресування ЦД2 та підвищений ризик як мікро-, так і макроваскулярних ускладнень та смерті, зусилля, зосереджені на запобіганні прогресування діабету та його ускладнень мають вирішальне значення. Для профілактики та затримки діабету виявились ефективними активація способу життя і медикаментозна терапія.

Список використаної літератури

- Shaw JE. Prediabetes: lifestyle, pharmacotherapy or regulation? *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2019 Jul 10;10:2042018819863020.
- Naidoo P, Wing J, Rambiritch V. Effect of sitagliptin and metformin on prediabetes progression to type 2 diabetes – a randomized, double-blind, double-arm, multicenter clinical trial: protocol for the sitagliptin and metformin in prediabetes (SiMePreD) study. *JMIR Res Protoc.* 2016 Aug 4;5(3): e145.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2008. *Diabetes Care.* 2008 Jan;31 Suppl 1: S12-54.
- Hostalek U, Gwilt M, Hildemann S. Therapeutic use of metformin in prediabetes and diabetes prevention drugs. 2015 Jul;75(10):1071-94.
- Hostalek U, Zilahi Z. Observational study of the efficacy of prolonged-release metformin in people with prediabetes. *Curr Med Res Opin.* 2020 Mar;36(3):397-401.
- American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019 Jan;42(Suppl 1): S13-S28.
- Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KM, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care.* 2010 Jul;33(7):1665-73.
- Perreault L. Prediabetes. 2019 Mar 10. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.
- Faerch K, Witte DR, Tabak AG, Perreault L, Herder C, Brunner EJ, et al. Trajectories of cardiometabolic risk factors before diagnosis of three subtypes of type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the longitudinal Whitehall II cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013 Sep;1(1):43-51.
- Perreault L, Faerch K, Kerege AA, Bacon SD, Bergman BC. Hepatic glucose sensing is impaired, but can be normalized, in people with impaired fasting glucose. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jul;99(7): E1154-62.
- Faerch K, Vaag A, Holst JJ, Glümer C, Pedersen O, Borch-Johnsen K. Impaired fasting glycaemia vs impaired glucose tolerance: similar impairment of pancreatic alpha and beta cell function but differential roles of incretin hormones and insulin action. *Diabetologia.* 2008 May;51(5):853-61.
- Faerch K, Vaag A, Holst JJ, Hansen T, Jørgensen T, Borch-Johnsen K. Natural history of insulin sensitivity and insulin secretion in the progression from normal glucose tolerance to impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: the Inter99 study. *Diabetes Care.* 2009 Mar;32(3):439-44.
- Cobb J, Eckhart A, Motsinger-Reif A, Carr B, Groop L, Ferrannini E. alpha-hydroxybutyric acid is a selective metabolite biomarker of impaired glucose tolerance. *Diabetes Care.* 2016 Jun;39(6):988-95.
- Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, Chiasson JL, Feng H, Ge J, et al. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Nov;5(11):877-86.
- Bohula EA, Scirica BM, Inzucchi SE, McGuire DK, Keech AC, Smith SR, et al. Effect of lorcaserin on prevention and remission of type 2 diabetes in overweight and obese patients (CAMELLIA-TIMI 61): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018 Nov 24;392(10161):2269-79.
- American Diabetes Association. 3. Prevention or delay of type 2 diabetes: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019 Jan;42(Suppl 1): S29-S33.
- Dorcely B, Katz K, Jagannathan R, Chiang SS, Oluwadare B, Goldberg IJ, et al. Novel biomarkers for prediabetes, diabetes, and associated complications. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2017 Aug 14;10:345-61.
- Jagannathan R, Buyschaert M, Medina JL, Katz K, Musleh S, Dorcely B, et al. The 1-h post-load plasma glucose as a novel biomarker for diagnosing dysglycemia. *Acta Diabetol.* 2018 Jun;55(6):519-29.
- Vaishya S, Sarwade RD, Seshadri V. MicroRNA, proteins, and metabolites as novel biomarkers for prediabetes, diabetes, and related complications. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 Apr 23;9:180.
- Stefan N, Sun Q, Fritsche A, Machann J, Schick F, Gerst F, et al. Impact of the adipokine adiponectin and the hepatokine fetuinA on the development of type 2 diabetes: prospective cohort and cross-sectional phenotyping studies. *PLoS One.* 2014 Mar 18;9(3): e92238.
- Ding L, Song A, Dai M, Xu M, Sun W, Xu B, et al. Serum lipoprotein (a) concentrations are inversely associated with T2D, prediabetes, and insulin resistance in a middle-aged and elderly Chinese population. *J Lipid Res.* 2015 Apr;56(4):920-6.
- Shimodaira M, Niwa T, Nakajima K, Kobayashi M, Hanyu N, Nakayama T. Serum triglyceride levels correlated with the rate of change in insulin secretion over two years in prediabetic subjects. *Ann Nutr Metab.* 2014;64(1):38-43.
- Filippatos TD, Rizos EC, Tsimihodimos V, Gazi IF, Tselepis AD, Elisaf MS. Small highdensity lipoprotein (HDL) subclasses are increased with decreased activity of HDL-associated phospholipase A2 in subjects with prediabetes. *Lipids.* 2013 Jun;48(6):547-55.
- Kansal S, Kamble TK. Lipid profile in prediabetes. *J Assoc Physicians India.* 2016 Mar;64(3):18-21.
- GuaschFerré M, Hruba A, Toledo E, Clish CB, Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, et al. Metabolomics in prediabetes and diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Diabetes Care.* 2016 May;39(5):833-46.
- Dobó J, Schroeder V, Jenny L, Cervenak L, Závodszy P, Gál P. Multiple roles of complement MASP1 at the interface of innate immune response and coagulation. *Mol Immunol.* 2014 Oct;61(2):69-78.
- Von Toerne C, Huth C, de Las Heras Gala T, Kronenberg F, Herder C, Koenig W, et al. MASP1, THBS1, GPLD1 and ApoAIV are novel biomarkers associated with prediabetes: the KORA F4 study. *Diabetologia.* 2016 Sep;59(9):1882-92.
- Zhang X, Zhang C, Chen L, Han X, Ji L. Human serum acylcarnitine profiles in different glucose tolerance states. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Jun;104(3):376-82.
- Párrizas M, Brugnara L, Esteban Y, González-Franquesa A, Canivell S, Murillo S, et al. Circulating miR192 and miR193b are markers of prediabetes and are modulated by an exercise intervention. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Mar;100(3): E407-15.
- Cersosimo E, Triplitt C, Solis-Herrera C, Mandarino LJ, DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. 2018 Feb 27. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., eds. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.
- Ткачук ВА, Воротников АВ. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину. *Сахарный диабет.* 2014;17(2):29-40 (Tkachuk VA, Vorotnikov AV. Molecular mechanisms of insulin resistance development. *Diabetes mellitus.* 2014;17(2):29-40. Russian).
- Lackey DE, Olefsky JM. Regulation of metabolism by the innate immune system. *Nat Rev Endocrinol.* 2016 Jan;12(1):15-28.
- Stafeev IS, Menshikov MY, Tsokolaeva ZI, Shestakova MV, Parfyonova YV. Molecular mechanisms of latent inflammation in metabolic syndrome. possible role of sirtuins and peroxisome proliferator-activated receptor type γ . *Biochemistry (Mosc).* 2015 Oct;80(10):1217-26.
- Дедов ИИ, Ткачук ВА, Гусев НБ, Ширинский ВП, Воротников АВ, Кочегура ТН, и др. Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром: молекулярные механизмы, ключевые сигнальные пути и определение биомаркеров для новых

Огляди

- лекарственных средств. Сахарный диабет. 2018;21(5):364-75 (Dedov II, Tkachuk VA, Gusev NB, Shirinsky VP, Vorotnikov AV, Kochegura TN, et al. Type 2 diabetes and metabolic syndrome: identification of the molecular mechanisms, key signaling pathways and transcription factors aimed to reveal new therapeutical targets. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(5):364-75. Russian).
35. Пушкарев ВМ, Соколова ЛК, Пушкарев ВВ, Тронько НД. Роль АМРК и mTOR в развитии инсулинорезистентности и диабета 2 типа. Механизм действия метформина (обзор литературы). Проблемы эндокринной патологии. 2016;3:77-90 (Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Tronko ND. The role of ampk and mtor in the development of insulin resistance and type 2 diabetes. The mechanism of metformin action (literature review). *Probl Endocrin Pathol*. 2016;3:77-90. Russian).
 36. Тронько НД, Пушкарев ВМ, Соколова ЛК, Пушкарев ВВ, Ковзун ЕИ. Молекулярные механизмы патогенеза сахарного диабета и его осложнений. К.: Издательский дом Медкнига, 2018. 264 с. (Tronko ND, Pushkarev VM, Sokolova LC, Pushkarev VV, Kovzun EI. Molecular mechanisms of the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications. K.: Medkniga Publishing House, 2018. 264 p. Russian).
 37. Тронько НД, Ковзун ЕИ, Пушкарев ВВ, Соколова ЛК, Пушкарев ВМ. Рецепция и внутриклеточные механизмы действия инсулина (часть 2). Эндокринология. 2018;23(4):341-55 (Tronko ND, Kovzun EI, Pushkarev VV, Sokolova LK, Pushkarev VM. Reception and intracellular mechanisms of insulin action (part 2). *Endokrynologia*. 2018;23(4):341-55. Russian).
 38. Викулова ОК. Противоречия и консенсусы метаболического синдрома. По материалам IV Международного конгресса «Предиабет и метаболический синдром» 6-9 апреля 2011 г., Мадрид. Сахарный диабет. 2011;14(2):127-30 (Vikulova OK. Metabolic syndrome: contradictions and concensuses (based on the materials of IV International Congress «Prediabetes and Metabolic Syndrome», 6-9 April 2011, Madrid). *Diabetes Mellitus*. 2011;14(2):127-30. Russian).
 39. Williams SM, Eleftheriadou A, Alam U, Cuthbertson DJ, Wilding JPH. Cardiac autonomic neuropathy in obesity, the metabolic syndrome and prediabetes: a narrative review. *Diabetes Ther*. 2019 Dec;10(6):1995-2021.
 40. Lam DW, LeRoith D. Metabolic Syndrome. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.
 41. Майоров АЮ, Урбанова КА, Галстян ГР. Методы количественной оценки инсулинорезистентности. Ожирение и метаболизм. 2009;6(2):19-23 (Mayorov AY, Urbanova KA, Galstyan GR. Methods for quantitative assessment of insulin resistance. *Obesity and Metabolism*. 2009;6(2):19-23. Russian).
 42. Schwartz B, Jacobs DR Jr, Moran A, Steinberger J, Hong CP, Sinaiko AR. Measurement of insulin sensitivity in children: comparison between the euglycemic-hyperinsulinemic clamp and surrogate measures. *Diabetes Care*. 2008 Apr;31(4):783-8.
 43. Ighbariya A, Weiss R. Insulin resistance, prediabetes, metabolic syndrome: what should every pediatrician know? *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017 Dec 30;9(Suppl 2):49-57.
 44. Gallagher EJ, Leroith D, Karnieli E. The metabolic syndrome — from insulin resistance to obesity and diabetes. *Med Clin North Am*. 2011 Sep;95(5):855-73.

Prediabetes and metabolic syndrome. Characteristics and markers

L.K. Sokolova, V.M. Pushkarev, M.D. Tronko

SI «V.P. Komisarenko Institute of endocrinology and metabolism of NAMS of Ukraine»

Abstract. The metabolic state prior to the development of type 2 diabetes mellitus (T2DM) is prediabetes characterized by insulin resistance and primary or secondary β -cell dysfunction. This concept includes such changes in carbohydrate metabolism as impaired fasting

glycemia and impaired glucose tolerance. Biomarkers for prediabetes are: HbA1c and glycated albumin levels; a state of glucose tolerance; 1.5 anhydroglucitol; fructosamine. New markers include: adiponectin; fetuin A; lipoprotein α ; triglycerides (TG); high density lipoprotein (HDL), low density (LDL), and very low density levels; the ratio of TG/HDL and LDL/HDL; total cholesterol levels; ceramide; ferritin; lectin associated serine proteases; thrombospondin 1; acyl carnitines; microRNA; C-reactive protein; fibrinogen, IL-18. Risk factors for developing prediabetes: close relatives with T2DM; ethnicity; cardiovascular disease (CVD); hypertension; TG and HDL cholesterol content; in women — polycystic ovary syndrome; physical inactivity; the presence of severe obesity; acanthosis black and/or papillomas on the skin. Metabolic syndrome (MS) is a set of risk factors that determine the predisposition to the development of T2DM and CVD. Five risk factors for MS were identified: high TG level; low content of HDL-C; high blood pressure and high fasting glucose concentration or previously detected type 2 diabetes. Additional factors are hypertension; ultra-low level of HDL-C; central obesity; high waist-to-hip ratio and microalbuminuria. Later, they were proposed as possible additional factors of MS: hyperuricemia, microvascular angina and an increased level of plasminogen activator inhibitor. Given the global nature of prediabetes, high rates of T2DM progression, and an increased risk of micro- and macrovascular complications and death, efforts to prevent the progression of diabetes and its complications are critical. Lifestyle activation and drug therapy have proven effective in preventing and delaying diabetes.

Keywords: prediabetes, metabolic syndrome, markers of prediabetes.

Предиабет и метаболический синдром. Характеристика и маркеры

Л.К. Соколова, В.М. Пушкарев, Н.Д. Тронько

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. Метаболическое состояние, предшествующее развитию сахарного диабета 2-го типа (СД2) — предиабет, который характеризуется резистентностью к инсулину и первичной или вторичной дисфункцией β -клеток. В это понятие входят такие изменения углеводного обмена, как нарушение гликемии натощак и нарушение толерантности к глюкозе. Биомаркерами предиабета являются: уровни HbA1c и гликированного альбумина; состояние толерантности к глюкозе; 1,5 ангидроглюцитол; фруктозамин. Новые маркеры включают: адипонектин; фетуин А; липопротеин α ; триглицериды (ТГ); уровни липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), низкой плотности (ЛПНП) и очень низкой плотности; соотношение ТГ/ЛПВП и ЛПНП/ЛПВП; общий уровень холестерина; церамид; ферритин; ассоциированные с лектином сериновые протеазы; тромбоспондин 1; ацил-карнитины; микроРНК; С-реактивный белок; фибриноген, IL-18. Факторы риска развития предиабета: близкие родственники с СД2; этническая принадлежность; сердечно-сосу-

дистые заболевания (ССЗ); гипертония; содержание холестерина ЛПВП и ТГ; у женщин синдром поликистозных яичников; физическая неактивность; наличие сильного ожирения; черный акантоз и/или папилломы на коже. Метаболический синдром (МС) — это совокупность факторов риска, которые определяют предрасположенность к развитию СД2 и ССЗ. Определены 5 факторов риска МС: высокий уровень ТГ; низкое содержание ЛПВП-С; высокое артериальное давление и высокая концентрация глюкозы натощак или ранее обнаруженный СД2. Дополнительными факторами являются гипертония; сверхнизкий уровень ЛПВП-С; центральное ожирение; высокое соотношение талии к бедру и микроальбуминурия. Позже были предложены, как возможные дополнительные факторы МС: гиперурикемия, микроваскулярная ангина и повышенный уровень ингибитора активатора плазминогена. Учитывая глобальность предиабета, высокие показатели прогрессирования СД2 и повышенный риск микро- и макроваскулярных осложнений и смерти, усилия, сосредоточенные на предотвращении прогрессирования диабета и его осложнений имеют решающее значение. Для профилактики и задержки диабета оказались эффективными активация образа жизни и медикаментозная терапия.

Ключевые слова: предиабет, метаболический синдром, маркеры предиабета.

Для цитування: Соколова ЛК, Пушкарёв ВМ Тронько МД. Предиабет і метаболічний синдром. Характеристика і маркери. Ендокринологія. 2021;26(2):179-187. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.179.

Адреса для листування: Пушкарёв Володимир Михайлович, pushkarev.vm@gmail.com, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Соколова Любов Костянтинівна, д-р мед. наук, старш. науч. співроб., завідувач відділу діабетології, ORCID: 0000-0003-0011-0106; Пушкарёв Володимир Михайлович, д-р біол. наук, старш. науч. співроб., головний науч. співроб. відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, директор Інституту, ORCID: 0000-0001-7421-0981.

Особистий внесок: Соколова Л.К. — аналіз літературних джерел і написання тексту; Пушкарёв В.М. — аналіз літературних джерел і написання тексту; Тронько М.Д. — ідея роботи й консультація під час редагування статті.

Фінансування: стаття підготована в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 25.02.2021 р.; перероблена 12.05.2021 р.; прийнята до друку 02.07.2021 р.; надрукована 14.07.2021 р.

Для цитування: Соколова ЛК, Пушкарев ВМ, Тронько НД. Предиабет и метаболический синдром. Характеристика и маркеры.

Эндокринология. 2021;26(2):179-187. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.179.

Адрес для переписки: Пушкарев Владимир Михайлович, pushkarev.vm@gmail.com, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», ул. Вышгородская, 69, Киев 04114, Украина.

Сведения об авторах: Соколова Любовь Константиновна, д-р мед. наук, старш. науч. сотр., заведующая отделом диабетологии, ORCID: 0000-0003-0011-0106; Пушкарев Владимир Михайлович, д-р биол. наук, старш. науч. сотр., главный науч. сотр. отдела фундаментальных и прикладных проблем эндокринологии, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Тронько Николай Дмитриевич, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. НАН Украины, акад. НАМН Украины, заведующий отделом фундаментальных и прикладных проблем эндокринологии, директор Института, ORCID: 0000-0001-7421-0981.

Личный вклад: Соколова Л.К. — анализ литературных источников и написание текста; Пушкарев В.М. — анализ литературных источников и написание текста; Тронько Н.Д. — идея работы и консультация при редактировании статьи.

Финансирование: статья подготовлена в рамках бюджетного финансирования НАМН Украины по плану научно-исследовательских работ ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины».

Декларация по этике: авторы задекларировали отсутствие конфликта интересов и финансовых обязательств.

Статья: поступила в редакцию 25.02.2021 г.; переработана 12.05.2021 г.; принята к печати 02.07.2021 г.; напечатана 14.07.2021 г.

For citation: Tronko MD, Sokolova LK, Pushkarev VM. Prediabetes and metabolic syndrome. Characteristics and markers. Endokrynologia. 2021;26(2):179-187. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.179.

Correspondence address: Pushkarev Vladimir Mikhailovich, pushkarev.vm@gmail.com, State Institution «VP Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodskaya str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Sokolova Lyubov Konstantynivna, Dr.Sci. (Medicine), Senior Scientist, Head of Department of Diabetology, ORCID: 0000-0003-0011-0106; Pushkarev Volodymyr Mikhailovich, Dr. Sci. (Biology), Senior Scientist, Chief Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Cor. Member of the NAS of Ukraine, Acad. of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the Institute, ORCID: 0000-0001-7421-0981.

Personal contribution: Sokolova L.K. — analysis of literary sources and text writing; Pushkarev V.M. — analysis of literary sources and text writing; Tronko M.D. — idea of work and consultations when editing an article.

Funding: The article was prepared within the framework of budgetary funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine according to the plan of research work of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine».

Declaration of Ethics: The authors have declared no conflicts of interest or financial obligations.

Article: received 25 February 2021; revised 12 May 2021; accepted 02 July 2021; published 14 July 2021.