

ISSN 2786-6661eISSN 2786-667X
UDC: 378.6:61:001.891](477.411)(050)

Міністерство охорони здоров'я України
Національний медичний університет
імені О.О.Богомольця

НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ
ВИДАННЯ

УКРАЇНСЬКИЙ
НАУКОВО-МЕДИЧНИЙ
МОЛОДІЖНИЙ
ЖУРНАЛ

Видання індексується
в Google Scholar, Index Copernicus,
WorldCat OCLC

ISSN 2786-6661eISSN 2786-667X

Ministry of Health of Ukraine
Bogomolets National Medical
University

THEORETICAL AND PRACTICAL
EDITION

UKRAINIAN
SCIENTIFIC
MEDICAL YOUTH
JOURNAL

Journal's indexing:
Google Scholar, Index Copernicus,
WorldCat OCLC

Засновник – Національний медичний університет
імені О.О.Богомольця МОЗ України
Періодичність виходу 4 рази на рік.

Журнал внесено до переліку фахових видань.
Галузі наук: медичні, фармацевтичні.
(наказ МОН України 09.03.2016 №241)

Реєстраційне свідоцтво КВ № 17028-5798ПР.
Рекомендовано Вченою Радою НМУ
імені О.О.Богомольця
(протокол №2 від 29.02.2024р.)

Усі права стосовно опублікованих статей
залишено за редакцією.

Відповідальність за добір та викладення фактів
у статтях несуть автори,

а за зміст рекламних матеріалів – рекламодавці.

Передрук можливий за згоди редакції
та з посиланням на джерело.

До друку приймаються наукові матеріали,
які відповідають вимогам до публікації
в даному виданні.

Founder – Bogomolets National Medical University
Ministry of Health of Ukraine

Publication frequency – 4 times a year.

**The Journal is included in the list of
professional publications in Medical
and pharmaceutical Sciences**

(order MES Ukraine 09.03.2016 № 241)

Registration Certificate KB № 17028-5798ПР.
Recommended by the Academic Council
of the Bogomolets National Medical University, Kyiv
(protocol №2 of 29.02.2024)

All rights concerning published articles are reserved
to the editorial board.

Responsibility for selection and presentation
of the facts in the articles is held by authors,
and of the content of advertising material –
by advertisers.

Reprint is possible with consent
of the editorial board and reference.

Research materials accepted
for publishing must meet
the publication requirements of this edition.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Голова редакційної колегії:	Юрій Кучин
Головний редактор:	Сергій Земсков
Заступник головного редактора:	Павло Чернишов
Відповідальний секретар:	Анастасія Гринзовська
Редактор по науковій етиці:	Любов Петелицька
Редактор статистичних даних:	Віталій Гурьянов
Редактор контенту для соціальних мереж:	Анатолій Гринзовський
Літературний редактор:	Людмила Наумова
Секційні редактори:	
Стоматологія –	Ірина Логвиненко
Медицина –	Володимир Мельник
Фармація, промислова фармація –	Ірина Ніженковська
Педіатрія –	Олександр Волосовець
Громадське здоров'я –	Анна Благая

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Члени редакційної колегії:

Андрій Копчак, Владислав Маланчук, Денис Варивончик, Євгенія Бурлака, Жанна Полова, Ірина Журавель, Леся Беш, Микола Хайтович, Назарій Кобиляк, Олег Міщенко, Олег Яременко, Сергій Гичка, Сергій Омельчук, Юрій Захараш, Andreas Neff (Marburg, Germany), Andrew Yule Finlay (Cardiff, UK), Anthony Graeme Perks (Nottingham, United Kingdom), Branka Marinović (Zagreb, Croatia), Francesca Sampogna (Rome, Italy), Francoise Poot (Brussels, Belgium), George-Sorin Tiplica (Bucharest, Romania), Hryhoriy Lapshyn (Lubeck, Germany), Irina Nakashidze (Batumi, Georgia), Jacek Szepietowski (Wroclaw, Poland), John Quinn (Prague, Czech Republic), Lidia Rudnicka (Warsaw, Poland), Lucia Thomas-Aragones (Zaragoza, Spain), Miloš Nikolić (Belgrade, Serbia), Piotr Donizy (Wroclaw, Poland), Ryszard Kurzawa (Rabka-Zdroj, Poland), Sam Salek (Hatfield, UK), Servando Eugenio Marron (Zaragoza, Spain), Ulrich Friedrich Wellner (Lubeck, Germany)

Особливості побудови програм фізичної терапії для покращення мобільності в шийно-грудному відділі хребта <i>Кравченко Тамара, Антонова-Рафі Юлія</i>	134
Innovative features of the modern role of artificial intelligence in surgery <i>Bilodid Vladyslav, Welgan Katarzyna</i>	
Інноваційні особливості сучасної ролі штучного інтелекту в хірургії <i>Білодід Владислав, Welgan Katarzyna</i>	143
Methods of examination in physical therapy, and occupational therapy of people after stroke (clinical case) <i>Homola Alona</i>	
Методи обстеження у фізичній терапії, ерготерапії осіб після інсульту (клінічний випадок) <i>Гомола Альона</i>	151
Pilonidal disease: comparative analysis of leading professional organizations clinical guidelines <i>Byk Pavlo, Bilianskyi Leonid, Burka Anatolii</i>	
Пілонідальна хвороба: порівняльний аналіз клінічних настанов провідних фахових організацій <i>Бик Павло, Білянський Леонід, Бурка Анатолій</i>	162
Scientific substantiation of conceptual directions of development of the system of donation and transplantation <i>Kovtun Gavrylo, Kaniura Oleksandr</i>	
Наукове обґрунтування концептуальних напрямів розвитку системи донорства та трансплантації органів в регіонах України <i>Ковтун Гаврило, Канюра Олександр</i>	169
The current state of the problem of cervical screening <i>Shumilina Tetiana, Korchynska Oksana, Khashcha Ivan, Mitsoda Roman</i>	
Сучасний стан проблеми цервікального скринінгу <i>Шуміліна Тетяна, Корчинська Оксана, Хаща Іван, Міцода Роман</i>	175
The prognostic significance of fibroblast growth factor-23 in predicting complications of type 2 diabetes mellitus, especially when associated with obesity <i>Marchenko Anastasia, Pasiieshvili Lyudmila</i>	
Патогенетичне значення фактора зростання фібробластів-23 у прогнозуванні ускладнень цукрового діабету 2 типу, що перебігає в поєднанні з ожирінням <i>Марченко Анастасія, Пасієшвілі Людмила</i>	185

UDC: 616-018.2-092:616.379-008.64-056.25]-036-06
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(144\).2024.185-191](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(144).2024.185-191)

Received: December 07, 2023

Accepted: February 05, 2024

Патогенетичне значення фактора зростання фібробластів-23 у прогнозуванні ускладнень цукрового діабету 2 типу, що перебігає в поєднанні з ожирінням

Марченко Анастасія, Пасієшвілі Людмила

Кафедра загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб ХНМУ, м. Харків, Україна

Address for correspondence:

Marchenko Anastasia

E-mail: anastasijamarchello@gmail.com

Анотація: цукровий діабет 2 типу (ЦД 2 типу) розглядається як глобальна проблема охорони здоров'я з надзвичайно високим економічним тягарем не лише для сім'ї, а й країни загалом. У 90-95% хворих з ЦД 2 типу спостерігається різний ступінь ожиріння. Одним із напрямків формування ускладнень ЦД 2 типу розглядають ураження кістково-м'язового апарату, а саме, порушення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), тобто архітектоніки кістки, що проявляється розвитком вторинних остеопоротичних станів. Групу факторів зростання фібробластів (ФЗФ), яким притаманна регуляторна спрямованість дії на обмін речовин, розглядають як один з механізмів, що запускається при ЦД. Серед цієї групи регуляторних білків розглядають фактор зростання фібробластів 23 (ФЗФ-23). Тобто, у хворих на ЦД 2 типу з надлишковою вагою та ожирінням формуються умови до підвищення синтезу ФЗФ-23, який є одним з факторів порушення мінерального обміну. Тому, метою нашого дослідження стало дослідження вмісту та визначення ролі ФЗФ-23 в формуванні вторинного остеопорозу у хворих на ЦД 2 типу, що перебігає на тлі ожиріння. До роботи було залучено 103 хворих з цукровим діабетом 2 типу, який у 83 випадках перебігав на тлі підвищеної маси тіла або ожиріння (основна група). З метою визначення впливу ожиріння на зміни в показниках ФЗФ-23 була сформована група порівняння із 20 хворих на ЦД 2 типу та нормальною масою тіла (НМТ). Вік пацієнтів при коморбідності нозологій склав $43 \pm 4,6$ років, при ізольованому перебігу ЦД 2 типу – $44,1 \pm 2,1$ років. Анамнез захворювання ЦД в середньому по групах коливався від 1 до 13 років (в середньому $6,7 \pm 2,4$ роки). Контрольні показники ФЗФ-23 були отримані у сформованій групі з 20 практично здорових пацієнтів аналогічного віку та статі. Діагноз ЦД 2 типу було узгоджено при оцінці критеріїв уніфікованого протоколу надання медичної допомоги «Цукровий діабет» (Наказ МОЗ України від 21.12.2012 р. № 1118). Тобто всі обстежені хворі на ЦД 2 типу знаходилися в стадії субкомпенсації та мали середній ступінь тяжкості захворювання. Наявність та тяжкість ожиріння оцінювали згідно з критеріями International Diabetes Federation (IDF, 2005) на підставі розрахунку індексу маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле. При обстеженні 83 хворих на ЦД 2 типу з ожирінням визначено вірогідне підвищення у сироватці крові фактора зростання фібробластів-23 (ФЗФ-23), яке корелювало з остеопоротичними змінами при проведенні двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії. Тобто, показник ФЗФ-23 можна використовувати в якості маркера стану мінеральної щільності кісткової тканини та контролю лікувальних заходів.

Ключові слова: мінеральна щільність кісткової тканини, цукровий діабет, фактор зростання фібробластів-23, ожиріння, остеопороз.

Вступ

Формування цукрового діабету (ЦД) є результатом багатоспрямованої взаємообтяжучої взаємодії між генетичними проявами, довкіллям та способом життя. Поширеність цукрового діабету 2 типу швидко досягла рівня епідемії у всьому світі. Дане захворювання розглядається як глобальна проблема охорони здоров'я з надзвичайно високим економічним тягарем не лише для сім'ї, а й країни загалом (Zheng та ін., 2018). Тобто ЦД 2-го типу є гетерогенним та полігенним захворюванням, у патогенезі якого беруть участь кілька генетичних та зовнішньосередовищних компонентів. При цьому у 90-95% хворих з ЦД 2 типу спостерігається різний ступінь ожиріння (Ioffe та ін., 2017). За останні два десятиліття число хворих на ЦД 2 типу подвоїлося і очікується, що в наступні 20 років поширеність захворювання торкнеться всіх віків і різних популяцій людей, а кількість хворих зросте в 4 рази (Zimmet та ін., 2014). Мікро- та макросудинні ускладнення при ЦД є причиною смерті у 65% пацієнтів (Faselis та ін., 2020).

Одним із напрямків формування ускладнень ЦД 2 типу розглядають ураження кістково-м'язового апарату, а саме, порушення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), тобто архітектоніки кістки, що проявляється розвитком вторинних остеопоротичних станів (Ramli та ін., 2020). Таке залучення до патології кісткової тканини є наслідком змін в усіх видах обміну та біологічних модуляторів багатьох процесів. Серед таких багатофункціональних механізмів, що запускаються при ЦД, розглядають групу факторів зростання фібробластів (ФЗФ), яким притаманна регуляторна спрямованість дії на обмін речовин (Jurina та ін., 2023).

Серед цієї групи регуляторних білків розглядають фактор зростання фібробластів 23 (ФЗФ-23), який належить до типу-І сімейства трансмембранних білків, синтезується переважно за допомогою остеобластів/остеоцитів і гепатоцитів (Lee та ін. 2013). Іншим місцем

синтезу ФЗФ-23 є адипоцити, скелетні м'язи і клітини підшлункової залози, але вони стають джерелом синтезу і вивільнення ФЗФ-23 при патологічних станах (Туїбон та ін., 2016, Nielsen та ін., 2012). Тобто, у хворих на ЦД 2 типу з надлишковою вагою та ожирінням формуються умови до підвищення синтезу ФЗФ-23, який є одним з факторів порушення мінерального обміну (Marchelek-Mysliwiec та ін., 2020, Donate-Correa та ін., 2021, Guo та ін., 2022).

У фізіологічних умовах ФЗФ-23 опосередковує мінеральний обмін через пригнічення реабсорбції фосфатів із сечі та синтезу 25-дигідроксिवітаміну D3 (1,25 (ОН) 2D3) у нирках. Тобто, він регулює фосфатний гомеостаз інгібуючи натрійзалежний транспортер фосфату і, таким чином, реабсорбцію фосфату у проксимальному каналці, отже, збільшуючи екскрецію фосфату. Подібним чином ФЗФ-23 інгібує 1 α -гідроксилази і, таким чином, синтез 1,25-дигідроксивітаміну D, що призводить до зниження всмоктування фосфатів з кишечника. Вищий вміст ФЗФ-23 сприймається як один із найбільш ранніх маркерів захворювання нирок, досягаючи дуже високого рівня під час ESRD. Незважаючи на ці, мабуть, позитивні фізіологічні ефекти, з якими пов'язують підвищені концентрації ФЗФ-23, передбачається його участь у поразці серцево-судинної та кістково-м'язової систем (Frimodt-Møller та ін., 2018). Тобто, при патологічних станах ФЗФ-23 регулює мінеральний і ліпідний обміни, а також метаболізм глюкози в цільових органах (мозок, нирки, легені, серце, м'язи та жирова тканина), який опосередкований ізоформами рецептора ФЗФ (переважно FGFR1c і FGFR3c) і високим аф фі NITУ зв'язування як альфа і бета-кофактора Klotho білків (Lee та н., 2013). ФЗФ-23 відповідає за остеопенію/остеомаліцію, диференціювання клітин, накопичення позаклітинного матриксу, прискорюючи розвиток атеросклерозу і дисфункцію ендотелію (Pencina та ін., 2010, Fan та ін., 2022). Попередні дослідження також показали, що ФЗФ-23 може брати участь у регуляції

вмісту та розподілу жиру та тісно пов'язаний з ожирінням та резистентністю до інсуліну (Rausch та Föller, 2022).

Є дані про існування системи, яка утворена фактором зростання фібробластів ФЗФ-23 і білка Klotho (KL), і яка визнана одним із головних регуляторів мінерального обміну (Roig-Soriano та ін., 2023).

Але точні клітинні та молекулярні механізми, які опосередковують ці ефекти, мало вивчені.

Мета

Дослідити вміст та визначити роль ФЗФ-23 в формуванні вторинного остеопорозу у хворих на ЦД 2 типу, що перебігає на тлі ожиріння.

Матеріали і методи дослідження

До роботи залучили 103 хворих з цукровим діабетом 2 типу, який у 83 випадках перебігав на тлі підвищеної маси тіла або ожиріння (основна група). З метою визначення впливу ожиріння на зміни в показниках ФЗФ-23 була сформована група порівняння із 20 хворих на ЦД 2 типу та нормальною масою тіла (НМТ). Вік пацієнтів при коморбідності нозологій склав $43 \pm 4,6$ років, при ізольованому перебігу ЦД 2 типу – $44,1 \pm 2,1$ років. Анамнез захворювання ЦД в середньому по групах коливався від 1 до 13 років (в середньому $6,7 \pm 2,4$ роки).

Контрольні показники ФЗФ-23 були отримані у сформованій групі з 20 практично здорових пацієнтів аналогічного віку та статі.

Перед участю в роботі хворі підписали поінформовану згоду, рекомендовану етичним комітетом з питань біомедичних досліджень законодавства України про охорону здоров'я, Гельсенську декларацію 2000 року та директив Європейського товариства 86/609.

Діагноз ЦД 2 типу було узгоджено при оцінці критеріїв уніфікованого протоколу надання медичної допомоги «Цукровий діабет» (Наказ МОЗ України від 21.12.2012 р. № 1118). Тобто всі обстежені хворі на ЦД 2 типу знаходилися в стадії субкомпенсації та мали середній ступінь тяжкості захворювання.

Наявність ожиріння (ОЖ) та встановлення його ступеня доводили через використання класифікаційних критеріїв ВООЗ (1997) з підрахунком ІМТ за формулою Кетле: $ІМТ = \text{маса тіла, кг} / \text{зріст, м}^2$.

З урахуванням індексу Кетле пацієнти мали наступні зміни ІМТ: група пацієнтів з надлишковою вагою склала 14 осіб; ожиріння 1 ст. визначили у 23 випадках; 2 ст. ожиріння була притаманна 31 хворому на ЦД 2 типу та 3 ст. – 15 особам.

До роботи не залучали хворих з вперше встановленим ЦД 2 типу, хворобами травної та дихальної систем, онкохворих і пацієнтів з дифузними захворюваннями сполучної тканини.

Показники вуглеводного обміну оцінювали при дослідженні рівня глюкози (глюкозо-оксидантний метод) та вмісту глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) – фотометрично.

Активність ФЗФ-23 сироватки крові визначали методом ІФА з використанням комерційного набору Human EN3058 Human FGF23(Fibroblast Growth Factor 23) ELISA Kit фірми FineTest® (Китай).

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного пакету Statistica 10.0 та Excel 2010. Кількісні та порядкові зміни порівнювали за допомогою критерію Манна-Уїтні. Кореляційний зв'язок розраховували за допомогою рангових кореляцій Спірмена. У всіх процедурах статистичного аналізу рівень значущості p приймали рівним або менше 0,05 ($p < 0,05$).

Результати та їх обговорення

При дослідженні рівня глюкози у хворих з ЦД 2 типу та ожирінням середній показник по групі склав $8,28 \pm 0,97$ ммоль/л, вміст глікозильованого гемоглобіну – $9,59 \pm 1,68\%$. В групі порівняння означені показники дорівнювали $7,23 \pm 0,84$ ммоль/л та $9,02 \pm 1,32\%$ відповідно.

Оцінку структурно-функціонального стану кісткової тканини (СФСКТ) проводили при інтерпретації показників мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), отриманої при проведенні DEXA на апараті HOLOGIC Explorer QDR W Series Bone Densitometer (USA).

За рекомендацією ISCD (2019) визначення Z-показника рекомендовано для жінок до менопаузи та чоловіків до 50 років. Z-показник $-2,0$ або нижче визначається як «нижче очікуваного діапазону для віку», а Z-показник вище $-2,0$ «в межах очікуваного діапазону для віку» (Shuhart та ін., 2019).

Для зручності Z-показник $-2,0$ або нижче, умовно віднесли до групи «низька щільність кісткової тканини», а Z-показник вище $-2,0$ – «без змін».

При визначенні МЩКТ методом DEXA середнє значення Z-критерію для пацієнтів з ізольованим ЦД 2 типу склало $-0,67 \pm 0,21$ SD, а у пацієнтів з ЦД 2 типу та зміненою масою тіла – $-1,5 \pm 0,18$ SD. Згідно отриманих результатів «виражений остеопенічний синдром» був притаманний 31 хворому (37,3 %) основної групи; «початкові прояви остеопенічного синдрому» спостерігали у 33 осіб (39,7 %) та не змінену МЩКТ визначали у 19 випадках (23 %). В групі порівняння означені результати відповідали 4 (20%), 6 (30%) та 10 особам (50%).

Таким чином, у більшості хворих на ЦД 2 типу, що перебігає на тлі ожиріння, були визначені зміни у МЩКТ, тобто встановлені остеопоротичні стани.

При визначенні вмісту ФЗФ-23 в обох групах досліджених було доведено підвищення його активності, однак отримана величина мала більш високе значення при поєднанні ЦД 2 типу та ожиріння (табл.1).

Таблиця 1. Активність ФЗФ-23 (пг/мл) у сироватці крові хворих на ЦД 2 типу

Групи хворих	ФЗФ-23, пг/мл	P до показника контролю
Основна (n=96)	353,7 (270,6; 372,1)	< 0,001
Порівняння (n=20)	173,5 (139,8; 211,9)	< 0,001
Контрольна (n=20)	32,4 (21,7; 42,1)	

Тобто, у хворих на ЦД 2 типу та ожиріння активність показника ФЗФ-23 в цілому по групі у 11 разів перевищувала його вміст у контролі, та майже у 2 рази при його порівнянні з групою пацієнтів з нормальною вагою. Такі порушення в показниках ФЗФ можна пояснити додатковим залученням до процесу печінки (стеатогепатоз), підшлункової залози та саме жирової тканини.

Неоднорідність цифрових показників у обстежених хворих на ЦД 2 типу з ожирінням (коливання в межах $270,6 - 372,1$ пг/мл) була підставою до порівняння з інструментально встановленою МЩКТ. Тобто, активність ФЗФ-23 дослідили з урахуванням змін мінеральної щільності кісткової тканини. Так, при «початкових проявах остеопенічного синдрому» активність ФЗФ-23 перевищувала показник норми майже у 10 разів, а при «вираженому остеопенічному синдромі» – понад 11 разів (табл.2).

Таблиця 2. Зміни показника ФЗФ-23 з урахуванням порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих з ЦД 2 типу

Активність ФЗФ-23, пг/мл			
МЩКТ	Початкові прояви остеопенічного синдрому	Виражений остеопенічний синдром	без змін
Основна група* n=31/33/19	321,7 (289,9; 348,2)	361,1 (334,5; 372,1)	259,4 (270,1; 312,2)
Група порівняння* n=4/6/10	182,1 (169,8; 203,5)	209,4 (183,3; 211,9)	152,5 (139,8; 171,3)

Примітка: * – при порівнянні множинних незалежних вибірок за методом Краскела-Уоліса різниця між групами достовірна, $p < 0,05$.

Тобто, незважаючи на відсутність змін МЩКТ (за даними DEXA) у 19 осіб основної групи активність показника ФЗФ-23 вірогідно перевищувала контрольні величини, що може бути наслідком надлишкової ваги. При цьому даний регуляторний білок у пацієнтів з остеопенічним синдромом мав суттєву різницю при початкових та виражених змінах у кістках.

Отримані дані дають змогу констатувати, що ЦД 2 типу є одним з предикторів формування вторинного остеопорозу, а визначення ФЗФ-23 можна використовувати в якості маркера порушення складу кісткової тканини, а також контрольного показника при використанні лікувальних заходів.

Наші дані співпадають з результатами дослідження Xingxing He та співавт., які визначили підвищення вмісту ФЗФ-23 у китайських пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Причому автори підвищення даного глікопротеїну розглядали в якості показника ушкодження серцево-судинної системи (He та ін., 2017).

Низка авторів вивчали вміст ФЗФ-23 та протеїну Клото у пацієнтів з переддіабетом та цукровим діабетом, та визначили підвищення означених показників. Автори визнали, що порушення функції фактора росту фібробластів 23/осі протеїну Klotho є багатообіцяючим провісником серцево-судинного ризику (Berezin та ін., 2019).

Згідно даних щодо ролі фактора зростання фібробластів ФЗФ-23 і білка Klotho (KL), які визнані одними із головних регуляторів мінерального обміну (Silva та ін., 2019), отримані результати дослідження дозволяють зробити наступні висновки.

У хворих з ожирінням відбувається збільшення кількості та активності адипоцитів жирової тканини, підвищення функції гепатоцитів за наявності гепатозу, а також порушення метаболізму глюкози через залучення до патології підшлункової залози, що є тими факторами, які сприяють активації ФЗФ-23 і, таким чином, зміні співвідношення остеобластів / остеоцитів у бік останніх. Тобто, формування остеопоротичних станів у хворих на ЦД та ожиріння відбувається за умов залучення декількох органів – жирової тканини, печінки та підшлункової залози. Однак, визначити «вклад» кожного з них на даному етапі роботи встановити не можливо через комплексне залучення їх до патології.

Висновки

Перебіг ЦД 2 типу призводить до порушення мінеральної щільності кісткової тканини, наслідком чого є формування остеопоротичних станів.

У хворих з ЦД 2 типу та ожирінням зменшення мінеральної щільності кісткової тканини відбувається більш повільно, ніж при нормальному ІМТ у означених хворих.

Морфогенетичний білок ФЗФ-23, підвищення якого спостерігається у хворих на цукровий діабет 2 типу та ожиріння, відіграє суттєву роль в процесах ремодельовання кісткової тканини та його вміст можна використовувати в якості показника стану мінеральної щільності кісткової тканини.

Фінансування

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Автори засвідчують відсутність конфліктів інтересів.

Згода на публікацію

Марченко А.С. та Пасієшвілі Л. М. ознайомлені з текстом рукопису та згодні на його публікацію.

ORCID та внесок авторів

[0000-0002-5262-3731](https://orcid.org/0000-0002-5262-3731) (A,B,C,D) Marchenko

Anastasia

[0000-0001-7527-782X](https://orcid.org/0000-0001-7527-782X) (E,F) Pasiieshvili

Lyudmila

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of article

ЛІТЕРАТУРА:

Berezin, A. E., & Berezin, A. A. (2019). Impaired function of fibroblast growth factor 23 / Klotho protein axis in prediabetes and diabetes mellitus: Promising predictor of cardiovascular risk. *Diabetes & metabolic syndrome*, 13(4), 2549–2556. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.07.018>

Donate-Correa, J., Martín-Núñez, E., González-Luis, A., Ferri, C. M., Luis-Rodríguez, D., Tagua, V. G., Mora-Fernández, C., & Navarro-González, J. F. (2021). Pathophysiological Implications of Imbalances in Fibroblast Growth Factor 23 in the Development of Diabetes. *Journal of clinical medicine*, 10(12), 2583. <https://doi.org/10.3390/jcm10122583>

Fan, Y., Cui, C., Rosen, C. J., Sato, T., Xu, R., Li, P., Wei, X., Bi, R., Yuan, Q., & Zhou, C. (2022). Klotho in Osx+ mesenchymal progenitors exerts pro-osteogenic and anti-inflammatory effects during mandibular alveolar bone formation and repair. *Signal transduction and targeted therapy*, 7(1), 155. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00957-5>

Faselis, C., Katsimardou, A., Imprialos, K., Deligkaris, P., Kallistratos, M., & Dimitriadis, K. (2020). Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Current vascular pharmacology*, 18(2), 117–124. <https://doi.org/10.2174/1570161117666190502103733>

Frimodt-Møller, M., von Scholten, B. J., Reinhard, H., Jacobsen, P. K., Hansen, T. W., Persson, F. I., Parving, H. H., & Rossing, P. (2018). Growth differentiation factor-15 and fibroblast growth factor-23 are associated with mortality in type 2 diabetes – An observational follow-up study. *PloS one*, 13(4), e0196634. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196634>

Guo, J. Y., Chen, H. H., Lee, W. J., Chen, S. C., Lee, S. D., & Chen, C. Y. (2022). Fibroblast Growth Factor 19 and Fibroblast Growth Factor 21 Regulation in Obese Diabetics, and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease after Gastric Bypass. *Nutrients*, 14(3), 645. <https://doi.org/10.3390/nu14030645>

He, X., Hu, X., Ma, X., Su, H., Ying, L., Peng, J., Pan, X., Bao, Y., Zhou, J., & Jia, W. (2017). Elevated serum fibroblast growth factor 23 levels as an indicator of lower extremity atherosclerotic disease in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular diabetology*, 16(1), 77. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0559-x>

Ioffe, O. Y., Tsiura, Y. P., Kryvopustov, M. S., Stetsenko, O. P., & Tarasiuk, T. V. (2017). Прогнозування ремісії цукрового діабету 2-го типу у хворих із морбідним ожирінням після лапароскопічного шлункового шунтування. *Ендокринологія| Endocrinology*, 22(2), 97-101.

Jurina, A., Kasumović, D., Delimar, V., Filipec Kanižaj, T., Japjec, M., Dujmović, T., Vučić Lovrenčić, M., & Starešinić, M. (2023). Fibroblast growth factor 23 and its role in bone diseases. *Growth factors (Chur, Switzerland)*, 1–12. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/08977194.2023.2274579>

Lee, J. E., Gohda, T., Walker, W. H., Skupien, J., Smiles, A. M., Holak, R. R., Jeong, J., McDonnell, K. P., Krolewski, A. S., & Niewczas, M. A. (2013). Risk of ESRD and all cause mortality in type 2 diabetes according to circulating levels of FGF-23 and TNFR1. *PloS one*, 8(3), e58007. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058007>

Marchelek-Mysliwiec, M., Dziedziejko, V., Dolegowka, K., Pawlik, A., Safranow, K., Stepniewska, J., Wisniewska, M., Malyszko, J., & Ciechanowski, K. (2020). Association of FGF19, FGF21 and FGF23 with carbohydrate metabolism parameters and insulin resistance in patients with chronic kidney disease. *Journal of applied biomedicine*, 18(2-3), 61–69. <https://doi.org/10.32725/jab.2020.005>

Nielsen, S. E., Reinhard, H., Zdunek, D., Hess, G., Gutiérrez, O. M., Wolf, M., Parving, H. H., Jacobsen, P. K., & Rossing, P. (2012). Tubular markers are associated with decline in kidney function in proteinuric type 2 diabetic patients. *Diabetes research and clinical practice*, 97(1), 71–76. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.02.007>

Pencina, M. J., D'Agostino, R. B., & Vasan, R. S. (2010). Statistical methods for assessment of added usefulness of new biomarkers. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 48(12), 1703–1711. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2010.340>

Ramli, F. F., & Chin, K. Y. (2020). A Review of the Potential Application of Osteocyte-Related Biomarkers, Fibroblast Growth Factor-23, Sclerostin, and Dickkopf-1 in Predicting Osteoporosis and Fractures. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 10(3), 145. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10030145>

Rausch, S., & Föller, M. (2022). The regulation of FGF23 under physiological and pathophysiological conditions. *Pflügers Archiv : European journal of physiology*, 474(3), 281–292. <https://doi.org/10.1007/s00424-022-02668-w>

Roig-Soriano, J., Sánchez-de-Diego, C., Esandi-Jauregui, J., Verdés, S., Abraham, C. R., Bosch, A., Ventura, F., & Chillón, M. (2023). Differential toxicity profile of secreted and processed α -Klotho expression over mineral metabolism and bone microstructure. *Scientific reports*, 13(1), 4211. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-31117-6>

Shuhart, C. R., Yeap, S. S., Anderson, P. A., Jankowski, L. G., Lewiecki, E. M., Morse, L. R., Rosen, H. N., Weber, D. R., Zemel, B. S., & Shepherd, J. A. (2019). Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*, 22(4), 453–471. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2019.07.001>

Silva, A. P., Mendes, F., Carias, E., Gonçalves, R. B., Fragoso, A., Dias, C., Tavares, N., Café, H. M., Santos, N., Rato, F., Leão Neves, P., & Almeida, E. (2019). Plasmatic Klotho and FGF23 Levels as Biomarkers of CKD-Associated Cardiac Disease in Type 2 Diabetic Patients. *International journal of molecular sciences*, 20(7), 1536. <https://doi.org/10.3390/ijms20071536>

Tuñón, J., Fernández-Fernández, B., Carda, R., Pello, A. M., Cristóbal, C., Tarín, N., Aceña, Á., González-Casaus, M. L., Huelmos, A., Alonso, J., Lorenzo, Ó., González-Parra, E., Hernández-González, I., Mahillo-Fernández, I., López-Bescós, L., & Egido, J. (2016). Circulating fibroblast growth factor-23 plasma levels predict adverse cardiovascular outcomes in patients with diabetes mellitus with coronary artery disease. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 32(7), 685–693. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2787>

Zheng, Y., Ley, S. H., & Hu, F. B. (2018). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature reviews. Endocrinology*, 14(2), 88–98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>

Zimmet, P. Z., Magliano, D. J., Herman, W. H., & Shaw, J. E. (2014). Diabetes: a 21st century challenge. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 2(1), 56–64. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70112-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70112-8)

The prognostic significance of fibroblast growth factor-23 in predicting complications of type 2 diabetes mellitus, especially when associated with obesity

Marchenko Anastasia, Pasiieshvili Lyudmila

Department of general practice – family medicine and internal diseases, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Address for correspondence:

Marchenko Anastasia

E-mail: anastasijamarchello@gmail.com

Abstract: type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is considered a global health problem with an exceptionally high economic burden not only for families but also for countries overall. In 90-95% of T2DM cases, varying degrees of obesity are observed. One aspect contributing to complications in T2DM involves musculoskeletal system impairment, specifically alterations in bone mineral density (BMD), indicative of bone architecture disruption, leading to secondary osteoporotic conditions. Fibroblast growth factors (FGFs), known for their regulatory influence on metabolism, are identified as mechanisms activated in T2DM. Within this group, fibroblast growth factor 23 (FGF-23) is acknowledged. In individuals with T2DM and excess weight or obesity, conditions conducive to increased FGF-23 synthesis are established, contributing to disturbances in mineral metabolism. Therefore, our study aimed to investigate the content and role of FGF-23 in the development of secondary osteoporosis in T2DM patients with concurrent obesity. A total of 103 patients with type 2 diabetes were involved, with 83 cases featuring elevated body weight or obesity (main group). To assess the impact of obesity on FGF-23 changes, a comparison group of 20 T2DM patients with normal body weight (NBW) was formed. The average age of patients with comorbid conditions was 43 ± 4.6 years, and for those with isolated T2DM, it was 44.1 ± 2.1 years. The average duration of T2DM across groups ranged from 1 to 13 years (6.7 ± 2.4 years on average). Control FGF-23 values were obtained from a group of 20 practically healthy individuals of similar age and gender. The diagnosis of T2DM was confirmed according to the Unified Medical Assistance Protocol "Diabetes Mellitus" (Order of the Ministry of Health of Ukraine dated December 21, 2012, No. 1118). Thus, all examined T2DM patients were in the subcompensation stage with a moderate degree of disease severity. The presence and severity of obesity were assessed according to the International Diabetes Federation (IDF, 2005) criteria based on the body mass index (BMI) calculation using the Kettle formula. In the examination of 83 T2DM patients with obesity, a probable increase in fibroblast growth factor 23 (FGF-23) in serum was determined, correlating with osteoporotic changes in dual-energy X-ray absorptiometry. Therefore, FGF-23 can be utilized as a marker for bone mineral density status and control of treatment measures.

Keywords: [Bone Density](#), [Diabetes Mellitus](#), [Fibroblast Growth Factor-23](#), [Obesity](#), [Osteoporosis](#).



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).