

УДК 616.3+616-056.52+616-037+578.834.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.2.2024.600>

Степанов Ю.М. , Мосійчук Л.М. , Кленіна І.А. , Татарчук О.М. ,  
Петішко О.П. , Шевцова О.М. 

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

## Роль фактора росту фібробластів 21 в метаболічних процесах у пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту

For citation: Gastroenterologia. 2024;58(2):87-92. doi: 10.22141/2308-2097.58.2.2024.600

**Резюме. Актуальність.** Останнім часом зросла кількість пацієнтів із ожирінням та метаболічним синдромом. Проведення численних досліджень щодо пошуку нових регуляторів метаболічних процесів дозволило відкрити новий фактор росту фібробластів 21 (FGF21). **Мета:** вивчити взаємозв'язок FGF21 з показниками метаболічного синдрому у пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту. **Матеріали та методи.** Дослідження проведено у 80 пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту віком від 18 до 66 років, середній показник ( $39,04 \pm 1,03$ ) року. Серед обстежених було 56 чоловіків (70,0 %) та 24 жінки (30,0 %). Оцінку складу тіла проводили за допомогою апарата TANITA MC-780MA (Японія). У сироватці крові імуноферментним методом визначали рівень лептину, рівень FGF21, інсуліну, розраховували індекс НОМА-ІР. Визначення спектра ВЖК у сироватці крові пацієнтів проводили на газовому хроматографі з полум'яно-іонізаційним детектором Chromatek-Crystal 5000. **Результати.** У ході дослідження були встановлені позитивні кореляційні зв'язки рівня FGF21 з показниками біоімпедансного аналізу складу тіла: ІМТ ( $r = 0,24$ ;  $p = 0,004$ ), масою жиру ( $r = 0,26$ ;  $p = 0,01$ ) та кількістю вісцерального жиру ( $r = 0,29$ ;  $p = 0,01$ ). Крім того, встановлено зв'язок між вмістом FGF21 та даними лабораторних досліджень: інсуліном ( $r = 0,32$ ;  $p = 0,001$ ), НОМА-ІР ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,001$ ), лептином ( $r = 0,32$ ;  $p = 0,001$ ), коефіцієнтом співвідношення тригліцериди/ЛПВЩ ( $r = 0,48$ ;  $p = 0,0001$ ) та вмістом окремих ВЖК. Це вказує на те, що FGF21 впливає на розвиток ожиріння та метаболічних порушень. Визначено, що FGF21 асоційований з вісцеральним ожирінням у пацієнтів з хворобами органів травлення ( $OR = 1,28$   $p = 0,0022$ ). Рівень FGF21 більший за 1317,5 пг/мл (чутливість — 71,0 %, специфічність — 53,1 %) вказує на наявність вісцерального ожиріння у пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту. **Висновки.** У результаті комплексного дослідження отримані нові дані щодо ролі FGF21 як ключового регулятора метаболічних розладів, що підтверджено встановленими взаємозв'язками цього показника зі складовими порушень ліпідного та вуглеводного обміну, гормональною активністю жирової тканини у пацієнтів з патологією травної системи.

**Ключові слова:** ожиріння; метаболічний синдром; маркери; ліпідний обмін; вуглеводний обмін; вільні жирні кислоти

### Вступ

Останніми десятиліттями поширеність ожиріння та метаболічного синдрому зростає в усьому світі, набуваючи характеру епідемії [1, 2]. Кількість чоловіків із надмірною масою тіла та ожирінням за останні 40 років потроїлася, а кількість жінок — подвоїлася. З 1980 р. поширення морбідного ожиріння (діагностується при

індексі маси тіла (ІМТ)  $> 40$  кг/м<sup>2</sup>) у світі зросло майже удвічі [3]. Ожиріння є преморбідним станом для багатьох захворювань органів травлення — хронічних запальних захворювань кишечника, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки (МАСХП) [4]. Відомо, що прогресування метаболічних порушень сприяє розвитку

© 2024. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Кленіна Інна Анатоліївна, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, завідувачка науково-дослідного сектора, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», просп. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: inklenina@gmail.com; тел.: +380 (66) 731-33-03

For correspondence: Inna Klenina, PhD in Biological Sciences, Senior Research Fellow, Head of the Research Sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Slobozhanskii Avenue, 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: inklenina@gmail.com; phone: +380 (66) 731-33-03

Full list of authors information is available at the end of the article.

кардіоваскулярних та ендокринологічних захворювань, жирової хвороби печінки, які значно погіршують якість, скорочують тривалість життя та збільшують смертність у молодому віці [1, 5, 6].

Фактор росту фібробластів 21 (FGF21) є відмінним представником сімейства FGF, який функціонує як гормоноподібний фактор [7], бере участь у численних метаболічних процесах, включно з метаболізмом глюкози та ліпідів, втратою ваги та енергетичним гомеостазом [8, 9], в основному регулюється харчовими стресами [10]. Недавнє дослідження показало, що FGF21 може гостро реагувати на пероральний тест на толерантність до глюкози. Ожиріння тісно пов'язане з гіперліпемією, і обидва є основними факторами ризику розвитку резистентності до інсуліну (ІР) та цукрового діабету 2 типу. Тоді як гострий вплив вільних жирних кислот (ВЖК) посилює секрецію інсуліну, індуковану та не індуковану глюкозою, хронічний вплив високих рівнів ВЖК пов'язаний із порушенням відповіді інсуліну, індукованої глюкозою. Гіперліпемія також призводить до накопичення неокиснених довголанцюгових жирних кислот і ектопічного відкладення ліпідів у печінці, м'язах і острівцях підшлункової залози, що ще більше погіршує загальний метаболізм [11].

Ендокринний FGF21 був відкритий як новий метаболічний регулятор з новими функціями, що відгалужується від канонічних гепарин-зв'язувальних FGF, які безпосередньо сприяють проліферації та росту клітин незалежно від корецептора. Адипоцитокіни, що виділяються жировою тканиною, відіграють важливу роль у накопиченні, споживанні їжі, витраті енергії, метаболізмі ліпідів і глюкози [12].

Лептин головним чином бере участь у регуляції споживання їжі, маси тіла та енергетичного гомеостазу через нейроендокринні функції. Сучасні дослідження показують, що лептин також впливає на чутливість до інсуліну та ліпідний обмін [13], посилює проліферацію та активацію Т-клітин, стимулює продукцію прозапальних цитокінів [14]. Відомо, що ІР запускає ліполіз вісцерального жиру та окиснення ВЖК печінкою, спричиняючи глікоконез і жирову інфільтрацію гепатоцитів [15]. ІР призводить також до атеросклеротичних змін артеріальних судин, у результаті чого змінюються їхні пружно-еластичні властивості [16].

Ранні дослідження показали, що FGF21 є датчиком стресу в печінці та, можливо, у кількох інших ендокринних і метаболічних тканинах. Печінковий FGF21 подає сигнали через ендокринні шляхи, щоб гасити епізоди метаболічних порушень, сприяючи метаболічному гомеостазу. Конвергенція досліджень на мишах і людях показує, що FGF21 сприяє катаболізму ліпідів, включно з ліполізом, окисненням жирних кислот, мітохондріальною окиснювальною активністю і термомогенним розсіюванням енергії, а не безпосередньо регулює інсулін і апетит. Біла та коричнева жирова тканина та певною мірою гіпоталамус, які містять трансмембранний рецепторний бінарний комплекс FGFR1 та корецептор KLB, вважаються основними тканинними та молекулярними мішенями для печінкового або фармакологічного FGF21. З іншого боку, зростаючий

обсяг робіт виявив, що ацинарні клітини підшлункової залози утворюють конститутивне місце високої продукції для FGF21, який потім діє в автокринному або паракринному режимі. Крім регуляції метаболізму макроелементів і фізіологічних витрат енергії, FGF21, імовірно, функціонує для запобігання розвитку жирової дистрофії підшлункової залози, стеатопанкреатиту, жирової дистрофії печінки та стеатогепатиту, тим самим запобігаючи розвитку прогресуючих патологій, як-от аденокарцинома проток підшлункової залози або гепатоцелюлярна карцинома [12].

**Мета дослідження:** вивчити взаємозв'язок FGF21 з показниками метаболічного синдрому у пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту.

## Матеріали та методи

Дослідження проведено у 80 пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту віком від 18 до 66 років, середній показник ( $39,04 \pm 1,03$ ) року. Серед обстежених було 56 чоловіків (70,0 %) та 24 жінки (30,0 %).

Це дослідження не суперечило положенням біоетики. Дослідження було схвалено комісією з медичної та біологічної етики ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Дослідження відповідало Гельсінській декларації, від усіх пацієнтів було отримано письмову інформовану згоду.

Оцінку складу тіла виконували за допомогою апарата TANITA MC-780MA (Японія).

У сироватці крові імуноферментним методом відповідними наборами реактивів фірми LDN Labor Diagnostika (Німеччина) визначали рівень лептину, тест-систем фірми Wuha Fine Test Biotech (Китай) — рівень FGF21, тест-систем фірми Monobind Inc (США) — рівень інсуліну. Оцінку інсулінорезистентності проводили за допомогою індексу HOMA-IR. Імуноферментний аналіз виконували за допомогою імуноферментного аналізатора Stat Fax 303 Plus (США), на якому проводили вимірювання оптичної щільності при довжині хвилі 450 нм. У сироватці крові пацієнтів визначали вміст загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) з використанням наборів реактивів Cormay (Польща) на аналізаторі Stat Fax 4500 (Awareness Technology, США). За формулою W.T. Friedewald розраховували холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) і коефіцієнт атерогенності (КА).

Визначення спектра ВЖК у сироватці крові пацієнтів проводили на газовому хроматографі з полум'яно-іонізаційним детектором Chromatek-Crystal 5000. Ідентифікацію жирних кислот проводили шляхом порівняння з відповідним стандартом метилових ефірів жирних кислот фірми Rastek (США). Окремо розраховували індекс атерогенності ВЖК (ІАВЖК) сироватки крові.

Контрольну групу для оцінки результатів лабораторних досліджень становили 16 практично здорових осіб.

Усі засоби вимірювальної техніки, які використовувались при виконанні роботи, пройшли метрологічну перевірку в установленому порядку.

Статистичне опрацювання результатів здійснювали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 10.0. Кількісні дані наведені у вигляді Me (Q25; Q75), де Me — медіана, нижній (Q25) та верхній (Q75) квартилі. Відповідність виду розподілу ознак закону нормального розподілу перевіряли за допомогою методу Шапіро — Уїлка. Порівняння кількісних змінних здійснювали за допомогою U-критерію Манна — Уїтні або критерію Краскела — Уолліса. Різниця середніх значень показників вважалася вірогідною при  $p < 0,05$ . Вираженість взаємозв'язків між змінними оцінювали за допомогою значущих коефіцієнтів кореляції Спірмена ( $r$ ).

## Результати

За результатами оцінки складу тіла у 31 пацієнта було діагностовано вісцеральне ожиріння — медіанне значення становило 15 (13; 18) умовних одиниць, 49 хворих мали безпечний рівень вісцерального жиру — 11 (7; 13) умовних одиниць.

У ході роботи було визначено, що у хворих з вісцеральним ожирінням вміст FGF21 становив 1374 (1307; 1456) пг/мл та був вірогідно підвищений як щодо рівня в контрольній групі — 1101 (1011; 1153) пг/мл ( $p < 0,01$ ), так і порівняно з пацієнтами з безпечним рівнем вісцерального жиру (ВЖ) — 1314 (1231; 1356) пг/мл ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

За результатами кореляційного аналізу у пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту встановлений зв'язок між рівнем FGF21 та кількістю вісцерального жиру за даними біоімпедансного аналізу складу тіла ( $r = 0,26$ ;  $p = 0,0197$ ) (рис. 2).

З огляду на те, що найбільшу кількість обстежених становили хворі на ГЕРХ, МАСХП та їх поєднання, оцінку вмісту FGF21 було проведено саме у цієї категорії пацієнтів (рис. 3).

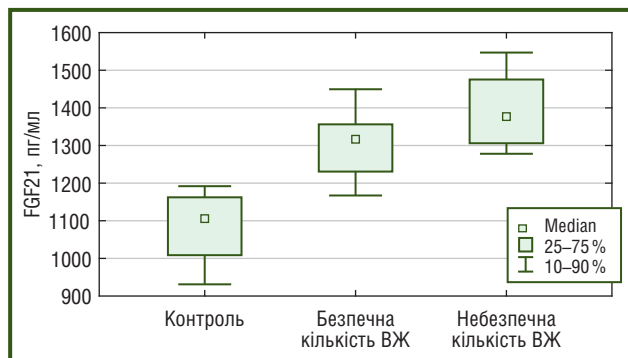
Як видно з рис. 3, найвищі значення FGF21 спостерігали в групі пацієнтів з МАСХП — 1450 (1417; 1491) пг/мл, що вірогідно перевищувало рівень цього показника як в групі хворих на ГЕРХ — 1314 (1290; 1393) пг/мл ( $p < 0,05$ ), так і в групі пацієнтів з поєднаним перебігом МАСХП та ГЕРХ — 1324 (1242; 1371) пг/мл ( $p < 0,05$ ).

Рівень FGF21 не залежав від статі: у чоловіків цей показник становив 1331 (1280; 1419) пг/мл, у жінок — 1318 (1236; 1366) пг/мл ( $p = 0,431$ ) (рис. 4).

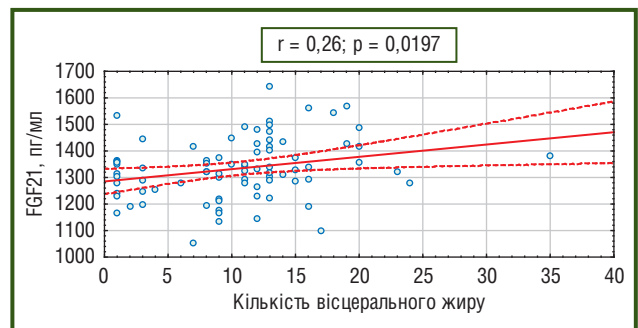
Водночас встановлено, що підвищення вмісту FGF21 асоціюється зі збільшенням віку хворих, що підтверджено прямим кореляційним зв'язком між цими показниками (рис. 5).

Серед виявлених кореляційних зв'язків слід виділити взаємозалежність рівня FGF21 з коефіцієнтом співвідношення тригліцериди/ЛПВЩ ( $r = 0,48$ ;  $p = 0,0001$ ), а також з умістом окремих ВЖК у сироватці крові, що наведено на рис. 6.

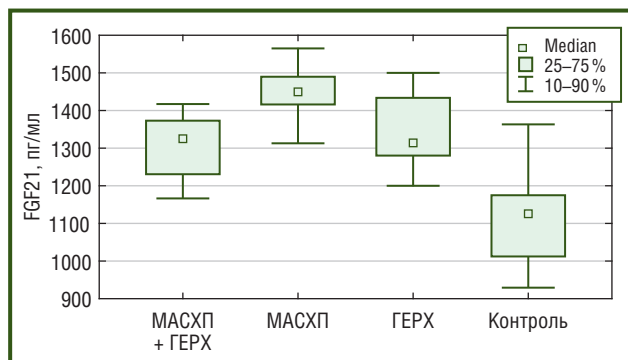
Визначено, що рівень FGF21 у сироватці крові асоціювався з підвищеним умістом ундецилової жирної кислоти, мононенасиченої пальмітинової жирної кислоти та насиченої жирної капронової кислоти. Це підтверджує той факт, що існує взаєморегуляція ВЖК з експресією та секрецією FGF21 у сироватці крові, яка відбувається у PPAR $\alpha$ -залежний спосіб. Цей механізм



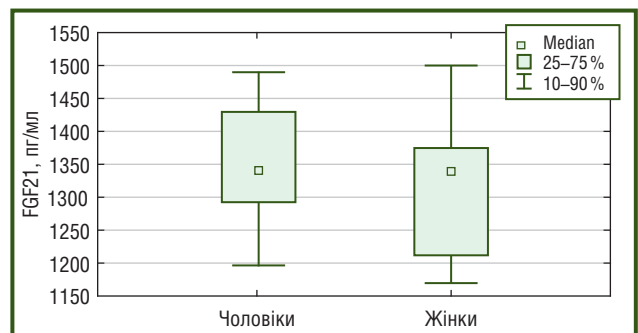
**Рисунок 1 — Вміст FGF21 у пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту залежно від рівня вісцерального жиру**



**Рисунок 2 — Кореляційний зв'язок між рівнем FGF21 та кількістю вісцерального жиру за даними біоімпедансного аналізу складу тіла у пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту**



**Рисунок 3 — Вміст сироваткового FGF21 залежно від нозології**



**Рисунок 4 — Рівень FGF21 у пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту залежно від статі**

може принаймні частково пояснити підвищений рівень FGF21 у пацієнтів з ожирінням, а також може сприяти анаболічному переключенню ліпідного метаболізму під час голодування.

Визначені прямі кореляційні зв'язки між умістом FGF21 та інсуліном ( $r = 0,32$ ;  $p = 0,001$ ) і HOMA-IR ( $r = 0,30$ ;  $p = 0,0103$ ) вказують на те, що FGF21 впливає на розвиток метаболічних порушень у вигляді інсуліно-резистентності (рис. 7).

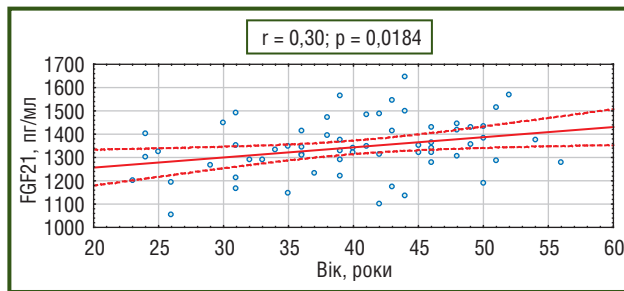
Поряд з цим визначена статистично значуща кореляція між рівнями FGF21 та лептину ( $r = 0,29$ ;  $p = 0,0195$ ) свідчить про функціональний зв'язок цього показника з гормональною активністю жирової тканини у пацієнтів з патологією органів травлення (рис. 8).

За допомогою логістичного регресійного аналізу встановлено, що FGF21 асоційований з вісцеральним ожирінням у пацієнтів з хворобами органів травлення (OR = 1,28;  $p = 0,0022$ ). Рівень FGF21 більший за 1317,5 пг/мл (чутливість — 71,0 %, специфічність — 53,1 %) вказує на наявність вісцерального ожиріння. З огляду на значення площі під ROC-кривою (AUC = 0,705;  $p < 0,01$ ) можна говорити про добру якість цього діагностичного критерію, що дозволяє використовувати рівень FGF21 для оцінки ризику розвитку вісцерального ожиріння у пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту.

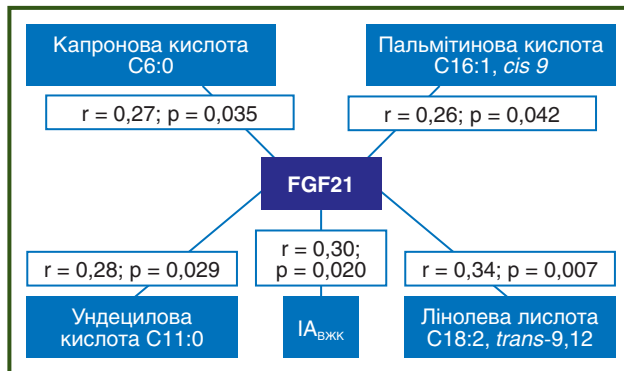
## Обговорення

Науковцями підтверджено, що FGF21 відіграє важливу роль у метаболізмі ліпідів і вуглеводів, а також у гомеостазі енергії, поживних речовин та пов'язаний із метаболічними ускладненнями у пацієнтів з ожирінням [17–19].

У роботах було показано, що рівні FGF21 у сироватці крові у людей із надмірною масою/ожирінням були значно вищими, ніж у худих осіб. Сироватковий FGF21 позитивно корелював із ожирінням, інсуліном натще та ТГ, але негативно корелював із холестерином та ЛПВЩ, після поправки на вік та індекс маси тіла [17, 20]. Результати нашої роботи збігаються з даними інших досліджень і вказують на вплив FGF21 на розвиток ожиріння та метаболічних порушень. У ході роботи було визначено рівень FGF21 у сироватці крові і встановлено, що розвиток ожиріння супроводжується вірогідним підвищенням рівня FGF21 у сироватці



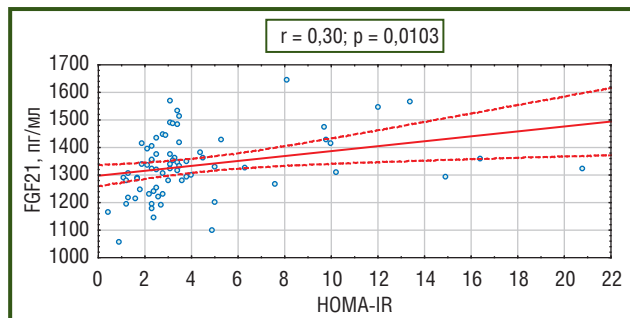
**Рисунок 5 — Кореляційний зв'язок між рівнем FGF21 та віком пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту**



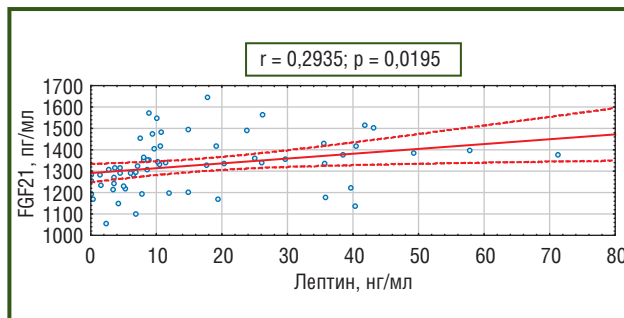
**Рисунок 6 — Кореляційні зв'язки рівня FGF21 з вільними жирними кислотами у сироватці крові пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту**

крові. Водночас нами були визначені найменші показники рівня FGF21 у хворих на ГЕРХ порівняно з групами пацієнтів з МАСХП та МАСХП + ГЕРХ, що підтверджує доцільність подальших досліджень для з'ясування цих змін.

За даними низки досліджень показано, що на рівень FGF21 у сироватці крові впливало кілька факторів, зокрема спосіб життя, вік і функція печінки [18]. Його вміст був суттєво пов'язаний зі способом життя, включно зі статусом куріння та частотою сніданку й споживання алкоголю. Багатофакторний регресійний аналіз показав, що вік, статус куріння, сніданок і частота вживання алкоголю були незалежними змінними для рівнів FGF21. Інші науковці показали, що підвищений ризик розвитку метаболічного синдрому, пов'язаний



**Рисунок 7 — Кореляційний зв'язок між рівнем FGF21 та індексом інсулінорезистентності HOMA-IR у пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту**



**Рисунок 8 — Кореляційний зв'язок між рівнями FGF21 та лептину у пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту**

заний із високим вмістом FGF21 у сироватці крові, перевищував вплив окремих компонентів метаболічного синдрому [17].

У ході роботи нами отримані позитивні кореляційні зв'язки сироваткового рівня FGF21 з такими показниками: індекс маси тіла ( $r = 0,24$ ;  $p = 0,004$ ), маса жиру ( $r = 0,26$ ;  $p = 0,01$ ), кількість вісцерального жиру ( $r = 0,29$ ;  $p = 0,01$ ), вміст інсуліну ( $r = 0,32$ ;  $p = 0,001$ ), індекс інсулінорезистентності HOMA-IR ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,001$ ), рівень лептину ( $r = 0,32$ ;  $p = 0,001$ ). Це вказує на те, що FGF21 впливає на розвиток ожиріння та метаболічних порушень, що узгоджується з даними інших авторів [20].

Дослідження показали, що у людей протягом 24 годин за фізіологічних умов рівень циркулюючих ВЖК узгоджується з рівнем FGF21 у сироватці крові. Існує сильний позитивний зв'язок між піковими концентраціями циркулюючих ВЖК і FGF21 як вдень, так і вночі. Помітно, що час піку циркулюючих ВЖК передує часу піку FGF21 приблизно на 3–4 години, що добре узгоджується зі спостереженнями *in vitro*, згідно з якими інкубація гепатоцитів людини з жирними кислотами протягом цього періоду індукує продукцію FGF21. Дослідження також підтверджує існування регуляції зворотного зв'язку між FGF21 і FFA, яка може пояснювати циркадний ритм обох факторів в організмі. FGF21 на сьогодні вважається потенційним діагностичним біомаркером і терапевтичним засобом для метаболічних захворювань, як-от ожиріння, цукровий діабет і жирова дистрофія печінки [21].

Результати, наведені в цьому дослідженні, підтверджують, що ВЖК пов'язані з FGF21 за патофізіологічних умов, у вигляді паралельного збільшення їх рівня у сироватці крові, а також встановлених прямих кореляційних зв'язків між FGF21 та збільшеним вмістом насичених жирних кислот, мононенасиченої пальмітинової кислоти та лінолевої жирною кислоти *trans*-конфігурації ( $r = 0,37$ ;  $p = 0,007$ ) у пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту.

У результаті комплексного дослідження отримані нові дані щодо ролі FGF21 як ключового регулятора метаболічних розладів, що підтверджено встановленими взаємозв'язками цього показника зі складовими порушень ліпідного та вуглеводного обміну, гормональною активністю жирової тканини у пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту.

## Висновки

1. FGF21 є ключовим регулятором метаболічних розладів у пацієнтів з патологією шлунково-кишкового тракту, про що свідчать встановлені взаємозв'язки рівня FGF21 з індексом маси тіла та масою жиру, кількістю вісцерального жиру за результатами біоімпедансного аналізу, а також вмістом інсуліну, лептину, коефіцієнтами інсулінорезистентності та співвідношенням тригліцериди/ЛПВЩ.

2. Виявлена асоціація FGF21 зі станом ліпідного обміну, а саме з посиленням синтезом *de novo* ВЖК. Цей факт підтверджено прямою кореляцією FGF21 з насиченими капроною та ундециловою жирними кислота-

ми, мононенасиченою пальмітиновою жирною кислотою, лінолевою кислотою *trans*-конфігурації та індексом атерогенності ВЖК.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

**Інформація про фінансування.** Робота виконувалася в рамках науково-дослідної роботи «Вивчити нутритивний статус хворих на захворювання шлунково-кишкового тракту та розробити програму корекції виявлених порушень» (номер держреєстрації 0121U111550). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у цьому дослідженні.

**Внесок авторів.** Степанов Ю.М. — концепція дослідження; Мосійчук Л.М. — дизайн дослідження, оформлення статті; Кленіна І.А. — написання статті, аналіз біохімічних досліджень; Татарчук О.М. — аналіз даних імуноферментного дослідження; Петішко О.П. — статистична обробка матеріалу, редагування статті; Шевцова О.М. — відбір хворих за результатами біоімпедансометрії.

## References

1. Sørensen TIA, Martinez AR, Jørgensen TSH. *Epidemiology of Obesity. Handb Exp Pharmacol.* 2022;274:3-27. doi: 10.1007/164\_2022\_581.
2. Li T, Cong L, Chen J, Deng H. *Association of Obesity with Coronary Artery Disease, Erosive Esophagitis and Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis.* *Iran J Public Health.* 2022 Aug;51(8):1690-1705. doi: 10.18502/ijph.v51i8.10250.
3. Chooi YC, Ding C, Magkos F. *The epidemiology of obesity. Metabolism.* 2019 Mar;92:6-10. doi: 10.1016/j.metabol.2018.09.005.
4. Golden A. *Obesity's Impact.* *Nurs Clin North Am.* 2021 Dec;56(4):xiii-xiv. doi: 10.1016/j.cnur.2021.08.004.
5. Horesh A, Tsur AM, Bardugo A, Twig G. *Adolescent and Childhood Obesity and Excess Morbidity and Mortality in Young Adulthood—a Systematic Review.* *Curr Obes Rep.* 2021 Sep;10(3):301-310. doi: 10.1007/s13679-021-00439-9.
6. Wiebe N, Stenvinkel P, Tonelli M. *Associations of Chronic Inflammation, Insulin Resistance, and Severe Obesity With Mortality, Myocardial Infarction, Cancer, and Chronic Pulmonary Disease.* *JAMA Netw Open.* 2019 Aug 2;2(8):e1910456. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.10456.
7. Li X, Zheng K, Gu W, et al. *Serum Fibroblast Growth Factor 21 Level After an Oral Fat Tolerance Test is Related to Postprandial Free Fatty Acid Level.* *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2023 Jun 1;16:1567-1576. doi: 10.2147/DMSO.S410457.
8. Geng L, Lam KSL, Xu A. *The therapeutic potential of FGF21 in metabolic diseases: from bench to clinic.* *Nat Rev Endocrinol.* 2020 Nov;16(11):654-667. doi: 10.1038/s41574-020-0386-0.
9. Demant M, Suppli MP, Foghsgaard S, et al. *Metabolic effects of 1-week binge drinking and fast food intake during Roskilde Festival in young healthy male adults.* *Eur J Endocrinol.* 2021 May 21;185(1):23-32. doi: 10.1530/EJE-21-0122.
10. Xu C, Markova M, Seebeck N, et al. *High-protein diet more effectively reduces hepatic fat than low-protein diet despite lower autophagy and FGF21 levels.* *Liver Int.* 2020 Dec;40(12):2982-2997. doi: 10.1111/liv.14596.
11. Hou X, Guan Y, Tang Y, et al. *A correlation study of the relationships between nonalcoholic fatty liver disease and serum triglyceride*

concentration after an oral fat tolerance test. *Lipids Health Dis.* 2021 May 25;20(1):54. doi: 10.1186/s12944-021-01483-z.

12. Lu W, Li X, Luo Y. FGF21 in obesity and cancer: New insights. *Cancer Lett.* 2021 Feb 28;499:5–13. doi: 10.1016/j.canlet.2020.11.026.

13. Ghadge AA, Khair AA. Leptin as a predictive marker for metabolic syndrome. *Cytokine.* 2019 Sep;121:154735. doi: 10.1016/j.cyt.2019.154735.

14. Zavala-Solares MR, Fonseca-Camarillo G, Valdovinos M, et al. Gene expression profiling of inflammatory cytokines in esophageal biopsies of different phenotypes of gastroesophageal reflux disease: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterol.* 2021 May 3;21(1):201. doi: 10.1186/s12876-021-01707-7.

15. Cariou B, Byrne CD, Looma R, Sanyal AJ. Nonalcoholic fatty liver disease as a metabolic disease in humans: A literature review. *Diabetes Obes Metab.* 2021 May;23(5):1069–1083. doi: 10.1111/dom.14322.

16. Kasper P, Martin A, Lang S, et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clin Res Cardiol.* 2021 Jul;110(7):921–937. doi: 10.1007/s00392-020-01709-7.

17. Zhang X, Yeung DC, Karpisek M, et al. Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the met-

abolic syndrome in humans. *Diabetes.* 2008 May;57(5):1246–1253. doi: 10.2337/db07-1476.

18. Nakanishi K, Ishibashi C, Ide S, et al. Serum FGF21 levels are altered by various factors including lifestyle behaviors in male subjects. *Sci Rep.* 2021 Nov 19;11(1):22632. doi: 10.1038/s41598-021-02075-8.

19. Gao RY, Hsu BG, Wu DA, Hou JS, Chen MC. Serum Fibroblast Growth Factor 21 Levels Are Positively Associated with Metabolic Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *Int J Endocrinol.* 2019 Sep 10;2019:5163245. doi: 10.1155/2019/5163245.

20. Keuper M, Häring HU, Staiger H. Circulating FGF21 Levels in Human Health and Metabolic Disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2020 Nov;128(11):752–770. doi: 10.1055/a-0879-2968.

21. Mai K, Bobbert T, Groth C, et al. Physiological modulation of circulating FGF21: relevance of free fatty acids and insulin. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010 Jul;299(1):E126–130. doi: 10.1152/ajpendo.00020.2010.

Отримано/Received 10.04.2024

Рецензовано/Revised 21.04.2024

Прийнято до друку/Accepted 30.04.2024 ■

#### Information about authors

Yuriy Stepanov, MD, DSc, PhD, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Director of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; https://orcid.org/0000-0002-6721-2468

Lidia Mosychuk, MD, DSc, PhD, Senior Research Fellow, Head of the Department of Gastrointestinal Diseases, Diet and Nutrition, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua, lidiya.gastro@gmail.com; phone: +380 (50) 575-17-92; https://orcid.org/0000-0001-9296-9473

Inna Klenina, PhD in Biological Sciences, Senior Research Fellow, Head of the Research Sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: inklenina@gmail.com; phone: +380 (66) 731-33-03; https://orcid.org/0000-0002-5878-179X

Oksana Tatarchuk, PhD in Biological Sciences, Senior Research Fellow at the Research Sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: om\_tat@ukr.net; phone: +380 (50) 936-33-42; https://orcid.org/0000-0002-0672-972X

Oksana Petishko, Research Fellow at the Department of Scientific-Organizational, Methodological Work and Information Technologies, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: petishko\_oksana@i.ua; https://orcid.org/0000-0002-4559-4055

Olena Shevtsova, Junior Research Fellow, Head of the Clinical Department of Gastrointestinal Diseases, Diet and Nutrition, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: elene.shevtsova@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-9752-5983

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

**Information about funding.** The work was performed as part of research work "To study the nutritional status of patients with diseases of the gastrointestinal tract and to develop a program for the correction of detected disorders" (state registration number 0121U111550). All patients signed an informed consent to participate in this study.

**Authors' contribution.** Stepanov Yu.M. — concept of research; Mosychuk L.M. — design of research; Klenina I.A. — analysis of biochemical research, writing an article; Tatarchuk O.M. — analysis of enzyme immunoassay data; Petishko O.P. — statistical processing of material, editing of the article; Shevtsova O.M. — selection of patients based on the results of bioimpedance measurement.

Yu.M. Stepanov, L.M. Mosychuk, I.A. Klenina, O.M. Tatarchuk, O.P. Petishko, O.M. Shevtsova

State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

### The role of fibroblast growth factor 21 in metabolic processes in patients with gastrointestinal diseases

**Abstract. Background.** Recently, the number of patients with obesity and metabolic syndrome has increased. Numerous studies to find new regulators of metabolic processes have led to the discovery of a new fibroblast growth factor 21 (FGF21). The purpose of the study was to determine the correlation between FGF21 and metabolic processes among patients with gastrointestinal pathology. **Materials and methods.** The study was conducted in 80 patients with gastrointestinal diseases aged 18 to 66 years, the average age was  $(39.04 \pm 1.03)$  years. Among the subjects, there were 56 men (70.0 %) and 24 women (30.0 %). Body composition was assessed using the Tanita MC-780MA apparatus (Japan). Serum leptin, FGF21, insulin levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay, and the HOMA-IR was calculated. Free fatty acids in the serum of patients were evaluated on Chromatec Crystal-5000, a gas chromatograph with a flame ionization detector. **Results.** The study found positive correlations between FGF21 levels and indicators of bioimpedance analysis: body mass index ( $r = 0.24$ ;  $p = 0.004$ ), fat mass ( $r = 0.26$ ;  $p = 0.01$ ) and visceral fat ( $r = 0.29$ ;

$p = 0.01$ ). In addition, a relationship was detected between FGF21 levels and laboratory data: insulin ( $r = 0.32$ ;  $p = 0.001$ ), HOMA-IR ( $r = 0.31$ ;  $p = 0.001$ ), leptin ( $r = 0.32$ ;  $p = 0.001$ ), triglyceride/high-density lipoprotein ratio ( $r = 0.48$ ;  $p = 0.0001$ ), and the content of certain free fatty acids. This indicates that FGF21 affects the development of obesity and metabolic disorders. It was found that FGF21 is associated with visceral obesity in patients with digestive diseases (odds ratio = 1.28,  $p = 0.0022$ ). FGF21 levels above 1,317.5 pg/mL (sensitivity of 71.0 %, specificity of 53.1 %) indicate the presence of visceral obesity in patients with gastrointestinal diseases. **Conclusions.** As a result of a comprehensive study, new data were obtained on the role of FGF21 as a key regulator of metabolic disorders, which is confirmed by the established relationships of this indicator with the components of lipid and carbohydrate metabolism disorders, cytokine imbalance, and hormonal activity of adipose tissue in patients with pathology of the digestive system.

**Keywords:** obesity; metabolic syndrome; markers; lipid metabolism; carbohydrate metabolism; free fatty acids