

Связь фактора роста фибробластов 21 с метаболическим фенотипом и жировыми депо у лиц молодого возраста с абдоминальным ожирением

Е.А. Железнова[✉], Ю.В. Жернакова, М.А. Шария, Н.В. Блинова, М.О. Азимова, Т.В. Шарф, В.П. Масенко, И.Е. Чазова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]katia.zheleznova@yandex.ru

Аннотация

Фактор роста фибробластов 21 (FGF21) – гормоноподобный белок, участвующий в регулировании энергетического баланса и гомеостаза глюкозы и липидов. Исследование ассоциации данного фактора с метаболическим фенотипом – метаболически здоровым (МЗАО) и метаболически нездоровым абдоминальным ожирением (АО) и разными жировыми депо (висцеральным, подкожным, эпикардиальным, периваскулярным) у лиц молодого возраста представляет несомненный научный и практический интерес.

Цель. Определить уровень FGF21 в сыворотке крови и сопоставить с распределением жировой ткани у лиц молодого возраста с АО.

Материалы и методы. В исследование включены 132 человека (средний возраст 37,59±6,35 года). Сформированы 3 группы: 0-я – 16 условно здоровых добровольцев; 1-я – 46 человек 40 лет [34; 43] с МЗАО; 2-я – 70 человек с метаболическим синдромом (МС) 40 лет [35; 44]. Всем исследуемым проведены измерение роста, массы тела, окружности талии, расчет индекса массы тела. Оценивались уровень FGF21 (ELISA KIT, BCM Diagnostics, Германия), липидный профиль, глюкоза, 2-часовой тест толерантности к глюкозе, инсулин, лептин, адипонектин, HOMA-IR. Выполнено суточное мониторирование артериального давления. Определены объемы подкожного, висцерального, периваскулярного, эпикардиального жира, отношение подкожного жира к висцеральному по данным компьютерной томографии. Дополнительно для субанализа, в зависимости от наличия АО и количества факторов риска (ФР), все пациенты (132 человека, средний возраст 37,59±6,35 года) были распределены на 6 групп: АО-0/ФР-0 (n=16); АО-1/ФР-0 (n=3); АО-1/ФР-1 (n=40); АО-1/ФР-2 (n=37); АО-1/ФР-3 (n=14); АО-1/ФР-4 (n=5). В каждой группе оценивался уровень FGF21.

Результаты. Уровень FGF21 был достоверно выше в группах лиц с МЗАО (294,4 пг/мл) и МС (245,7 пг/мл) в сравнении с контрольной группой (110,2 пг/мл); $p=0,04$ и $p=0,05$ соответственно. По результатам корреляционного анализа были выявлены достоверные слабые связи FGF21 с возрастом ($r=0,22$, $p\leq 0,05$), окружностью талии ($r=0,18$, $p\leq 0,05$), окружностью бедер ($r=0,26$, $p\leq 0,05$), индексом массы тела ($r=0,3$, $p\leq 0,01$). Выявлена связь FGF21 с висцеральным ($r=0,2$, $p\leq 0,05$) и подкожным ($r=0,2$, $p\leq 0,05$) жировыми депо. Зарегистрирована достоверная связь FGF21 с триглицеридами ($r=0,21$, $p\leq 0,05$) и лептином ($r=0,24$, $p\leq 0,05$). Уровень FGF21 $\geq 345,8$ пг/мл отражал увеличение риска МС у лиц молодого возраста в 3 раза (AuROC 0,74, чувствительность 78,6%, специфичность 75,0%, $p<0,0001$). Уровень FGF21 $\geq 294,4$ пг/мл был маркером риска МЗАО (AuROC 0,70, чувствительность 67,4%, специфичность 75,0%, $p<0,0001$). По результатам субанализа выявлено достоверное ($p<0,01$) повышение концентрации FGF21 в группах с увеличением количества компонентов МС.

Заключение. Уровень FGF21 увеличивается с ухудшением метаболического фенотипа, его повышение наблюдается задолго до формирования МС (у лиц с МЗАО). FGF21 у лиц молодого возраста ассоциирован с висцеральным и подкожным жировыми депо, с уровнем триглицеридов и лептином. Уровень FGF21 $\geq 345,8$ пг/мл может быть рассмотрен в качестве предиктора МС у лиц молодого возраста, однако требуются дальнейшие исследования.

Ключевые слова: фактор роста фибробластов 21, FGF21, ожирение, метаболический синдром, абдоминальное ожирение, висцеральное ожирение, жир, жировые депо, висцеральный жир, подкожный жир, периваскулярный жир, периаортальный жир, компьютерная томография, адипонектин, лептин, инсулин.

Для цитирования: Железнова Е.А., Жернакова Ю.В., Шария М.А. и др. Связь фактора роста фибробластов 21 с метаболическим фенотипом и жировыми депо у лиц молодого возраста с абдоминальным ожирением. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 23–30. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200560

Original Article

Association of fibroblast growth factor 21 with metabolic phenotype and fat depots in young adults with abdominal obesity

Ekaterina A. Zheleznova[✉], Juliya V. Zhernakova, Merab A. Shariya, Nataliia V. Blinova, Marina O. Azimova, Tatiana V. Sharf, Valerii P. Masenko, Irina E. Chazova

National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

[✉]katia.zheleznova@yandex.ru

Abstract

Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21) is a hormone-like protein involved in the regulation of energy balance and glucose and lipid homeostasis. The study of the association of this factor with the metabolic phenotype – metabolically healthy (MHAO) and metabolically unhealthy abdominal obesity (AO) and different fat depots (visceral, subcutaneous, epicardial, perivascular) in young people is of undoubted scientific and practical interest.

Aim. To determine serum FGF21 levels and match it with the distribution of adipose tissue in young people with AO.

Outcomes and methods. The study enrolled 132 people (mean age 37.59±6.35 years). 3 groups were formed: 0th – 16 conditionally healthy volunteers; 1st – 46 people of 40 years [34; 43] with MHAO; 2nd – 70 people of 40 years [35; 44] with metabolic syndrome (MS). All subjects underwent measurement of height, body weight, waist circumference, calculation of body mass index. The FGF21 levels (ELISA KIT, BCM Diagnostics, Germany), lipid profile, 2-hour glucose tolerance test, glucose, insulin, leptin, adiponectin levels and HOMA-IR were assessed. Daily monitoring of blood pressure was performed. The volumes of subcutaneous, visceral, perivascular, epicardial fat, as well as subcutaneous fat to visceral fat ratio were determined with computed tomography. Additionally, for subanalysis, all patients (132 people, mean age 37.59±6.35 years) were divided into 6 groups depending on the presence of AO and the number of risk factors (RF): AO-0/FR-0 (n=16); AO-1/FR-0 (n=3); AO-1/FR-1 (n=40); AO-1/FR-2 (n=37); AO-1/FR-3 (n=14); AO-1/FR-4 (n=5). In each group, FGF21 levels was assessed.

Results. The FGF21 levels was significantly higher in the groups of persons with MHAO (294.4 pg/ml) and MS (245.7 pg/ml) compared with the control group (110.2 pg/ml); $p=0.04$ and $p=0.05$, respectively. According to the correlation analysis data, there was significant weak association of FGF21 with age ($r=0.22$, $p\leq 0.05$), waist circumference ($r=0.18$, $p\leq 0.05$), hip circumference ($r=0.26$, $p\leq 0.05$), body mass index ($r=0.3$, $p\leq 0.01$). FGF21 was found to be associated with visceral ($r=0.2$, $p\leq 0.05$) and subcutaneous ($r=0.2$, $p\leq 0.05$) fat depots. A significant association of FGF21 with triglycerides ($r=0.21$, $p\leq 0.05$) and leptin ($r=0.24$, $p\leq 0.05$) was registered. The FGF21 level ≥ 345.8 pg/ml reflected a 3-fold increase in the risk of MS in young people (AuROC 0.74, sensitivity 78.6%, specificity 75.0%, $p<0.0001$). The FGF21 levels ≥ 294.4 pg/ml was a risk marker for MHAO (AuROC 0.70, sensitivity 67.4%, specificity 75.0%, $p<0.0001$). According to the results of subanalysis, a significant ($p<0.01$) increase in the FGF21 concentration was revealed in the groups with an increase in the number of MS components.

Conclusions. The FGF21 levels increases with the worsening of the metabolic phenotype; its increase is seen long before the formation of MS (in persons with MHAO). FGF21 in young people is associated with visceral and subcutaneous fat depots, triglyceride levels and leptin. FGF21 ≥ 345.8 pg/ml can be considered a predictor of MS in young people, but further research is required.

Key words: fibroblast growth factor 21, FGF21, obesity, metabolic syndrome, abdominal obesity, visceral obesity, fat, fat depots, visceral fat, subcutaneous fat, perivascular fat, periaortic fat, computed tomography, adiponectin, leptin, insulin.

For citation: Zheleznova E.A., Zhernakova J.V., Shariia M.A. et al. Association of fibroblast growth factor 21 with metabolic phenotype and fat depots in young adults with abdominal obesity. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 23–30. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200560

Введение

Фактор роста фибробластов 21 (FGF21) – гормоноподобный белок, участвующий в регулировании энергетического баланса и гомеостаза глюкозы и липидов [1–4]. Он секретируется преимущественно печенью и, в меньшей степени, жировой тканью. Свои эффекты FGF21 реализует посредством гетеродимерного рецепторного комплекса, включающего рецептор 1 FGF (FGFR1) и β -klotho [3].

С момента обнаружения в 2000 г. интерес к данному фактору роста неуклонно растет. Уже более 10 лет интенсивные эксперименты *in vivo* и *ex vivo* направлены на изучение физиологических функций FGF21 у людей, а также его патофизиологической роли и фармакологических эффектов при метаболических заболеваниях человека [3].

Авторы многих исследований высказывают мнение, что FGF21 может влиять на патофизиологию метаболического синдрома (МС) и сахарного диабета 2-го типа (СД 2) [1]. Y. Wang и соавт. в метаанализе 11 исследований показали, что уровень FGF21 достоверно выше у лиц с СД 2 [2]. В проспективных исследованиях было показано, что FGF21 является независимым предиктором МС [5, 6]. FGF21 ассоциирован с индексом массы тела (ИМТ) [2, 4, 7–9], окружностью талии (ОТ) [7], жировыми депо [8], в частности с висцеральным жиром [4, 10], эпикардальным жиром [4, 9], печеночным жиром, интрамукулярным жиром [4], показателями липидного профиля (общим холестерином – ХС [2], триглицеридами – ТГ [2, 4, 9]) и с индексом инсулинорезистентности – ИР (НОМА-IR) [4].

Исследователи предположили, что повышенные уровни FGF21 в сыворотке могут отражать компенсаторную протективную реакцию при патологических состояниях [11]. По результатам метаанализа 28 исследований выявлено, что высокая концентрация FGF21 в плазме крови достоверно предсказывает заболеваемость ишемической болезнью сердца, риск МС, СД 2 и почечной недостаточности при СД 2. FGF21 также предсказывал смертность от всех причин и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [12]. Имеются данные о независимой связи сывороточного FGF21 с наличием острого инфаркта миокарда. При этом высокий уровень FGF21 был ассоциирован с увеличением частоты повторного инфаркта миокарда в течение 30 дней [13].

В настоящее время FGF21 рассматривают в качестве молекулы для лечения СД 2 за счет его влияния на жировую ткань и положительного гипогликемического и гиполипидемического эффекта [14–16]. Pengfei Xu и соавт. показали положительное влияние пегилированного FGF21 на уровень гликемии, ИР, показатели липидного профиля у мышей с СД [14]. Xianlong Yea и соавт. в исследовании на мышцах с диабетом показали преимущество аналога FGF21 в лечении СД в сравнении с лираглутидом и инсулином гларгином [17].

Абдоминальное ожирение (АО) является известным фактором риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний и главным фактором МС [18]. Предполагается, что ожирение является своего рода состоянием резистентности к FGF21 [19–21]. Парадоксальное увеличение FGF21 во время ожирения породило данную гипотезу [19]. Тем не менее данная теория вызывает значительные споры среди ученых [20–22].

В настоящее время отсутствуют исследования, оценивающие уровень FGF21 и его связь с различными жировыми депо (висцеральным, подкожным, эпикардальным, периваскулярным) у лиц молодого возраста на разных этапах метаболического континуума. В связи с этим изучение данного фактора в качестве маркера МС у лиц с метаболически

здоровым АО (МЗАО) и метаболически нездоровым ожирением представляет несомненный научный и практический интерес.

Цель исследования – определить уровень FGF21 в сыворотке крови и сопоставить с распределением жировой ткани у лиц молодого возраста с АО.

Материалы и методы

Работа проведена на базе ФГБУ «НМИЦ кардиологии» в период 2017–2020 гг. Последовательно в исследование были включены 116 лиц обоего пола в возрасте 18–45 лет с ОТ >94 см у мужчин и >80 у женщин. Обследуемые по результатам скрининга были распределены на 2 группы с учетом критериев МС (Российское медицинское общество по артериальной гипертонии, И.Е. Чазова и соавт., 2014): 1-я группа (n=46, медиана возраста 40 [34; 43]) – лица с АО и не более чем 1 дополнительным ФР МС; 2-я группа (n=70, медиана возраста 40 [35; 44]) – лица с МС. Из 16 условно здоровых лиц в возрасте 18–45 лет была сформирована контрольная группа – 0 (медиана возраста 32 [27; 35]). Дополнительно для субанализа, в зависимости от наличия АО и количества ФР, все пациенты (132 человека, средний возраст 37,59±6,35 года) были распределены на 6 групп: АО-0/ФР-0 (n=16); АО-1/ФР-0 (n=3); АО-1/ФР-1 (n=40); АО-1/ФР-2 (n=37); АО-1/ФР-3 (n=14); АО-1/ФР-4 (n=5). В каждой группе оценивался уровень FGF21.

Критерии исключения из исследования:

- тяжелые структурные приобретенные и врожденные поражения сердца;
- онкологические заболевания;
- СД 1 и 2-го типа;
- установленный диагноз вторичной артериальной гипертензии – АГ (реноваскулярная, феохромоцитома, болезнь Иценко–Кушинга, тиреотоксикоз и др.);
- тяжелые нарушения функции печени (повышение уровня трансаминаз в 2 раза и более нормы);
- клинически значимые нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,75, креатинин крови >130 мкмоль/л, протеинурия);
- беременность и период лактации;
- нарушения ритма сердца (постоянная форма мерцательной аритмии, брадикардия);
- хроническая обструктивная болезнь легких III–IV стадии;
- острая и хроническая сердечная недостаточность (I–IV функциональный класс по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации);
- нестабильность массы тела (изменение более чем на 5 кг в течение последних 6 мес или участие в программах по ее снижению);
- воспалительные заболевания (острые или обострение хронических воспалительных заболеваний);
- любые клинические состояния, которые, по мнению врача, могут помешать участию пациента в исследовании.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (протокол №232 от 25.12.2017). Все обследуемые подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Антропометрические измерения и лабораторная диагностика

Исследование пациентов проводилось в утренние часы натощак. Измерения роста проводились с помощью ростомера с точностью до 1 см. Масса тела пациента определялась с точностью до 100 г при помощи напольных элек-

тронных медицинских весов. Обследуемый находился без обуви и верхней одежды. ОТ определялась с точностью до 0,1 см на уровне середины расстояния между нижним краем ребер и вершиной гребня подвздошной кости. Окружность бедер (ОБ) определялась с точностью до 0,1 см по самой выступающей части ягодиц. Соотношение ОТ/ОБ рассчитывалось делением данных показателей.

Забор крови осуществлялся из вены локтевого сгиба, после 12 ч голодания. Проводились оценка липидного профиля (общего ХС, ХС липопротеидов низкой плотности – ЛПНП), липопротеидов высокой плотности – ЛПВП, ТГ), метаболических показателей (глюкоза, инсулин, лептин, адипонектин), расчет индекса НОМА-IR. Параметр НОМА-IR был рассчитан с использованием формулы: $\text{НОМА-IR} = \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5$. Наличие ИР определялось при превышении уровня НОМА-IR более 2,5. Двухчасовой тест толерантности к глюкозе проводился по стандартной методике с забором крови из пальца.

Лабораторные методы были строго стандартизованы и выполнены в клинической и иммунобиохимической лабораториях ФГБУ «НМИЦ кардиологии».

Всем обследуемым иммуноферментным методом на базе иммунобиохимической лаборатории ФГБУ «НМИЦ кардиологии» проводилось определение лептина, адипонектина, FGF21.

Забор крови производился с помощью венопункции с применением вакуумных систем, пробирки с этилендиаминтетраацетатом. Полученные образцы крови центрифугировали в течение 15 мин при 2500 оборотах в минуту при температуре +8°C. Полученная сыворотка распределялась в эппендорфы по 0,5 мл. В последующем образцы замораживались при температуре -70°C и хранились до одномоментного выполнения исследования. В состоянии заморозки материал хранился не более 1,5 года.

Уровень лептина определялся количественно иммуноферментным методом в образцах сыворотки при помощи тест-системы Leptin ELISA (DBC, Cat749-2310, Lot181080, Exp2019-05). Учет результатов осуществлялся на микропланшетном ридере Luminometer Photometer LMA01 фирмы Beckman Coulter (450 нм). Обработка данных проводилась с помощью алгоритма 4PL на сайте elisaanalysis.com.

Уровень адипонектина определялся количественно иммуноферментным методом в образцах сыворотки при помощи тест-системы Adiponectin ELISA (Mediagnost, Cat E09, Lot 020517/1, Exp.2019-06-02). Учет результатов осуществлялся на микропланшетном ридере Luminometer Photometer LMA01 фирмы Beckman Coulter (450 нм). Обработка данных проводилась с помощью алгоритма 4PL на сайте elisaanalysis.com.

Уровень FGF21 определялся количественно иммуноферментным методом в образцах сыворотки при помощи тест-системы Human fibroblast growth factor 21 (fgf-21) ELISA KIT (BCM Diagnostics, Германия). Учет результатов осуществлялся на микропланшетном ридере Luminometer Photometer LMA01 фирмы Beckman Coulter (450 нм). Обработка данных проводилась с помощью алгоритма 4PL на сайте elisaanalysis.com.

Инструментальная диагностика

Все исследования проводились в течение 24 ч после забора крови. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проведено всем включенным в исследование (BPLab). Диагноз АГ устанавливался с учетом результатов амбулаторного измерения артериального давления (АД), СМАД. При изолированной систолической и диастолической гипертензии для постановки диагноза АГ учитывались данные центрального артериального давления по результатам SphygmoCor (AtCor Medical Pty. Ltd., Австралия).

Определение объема жира

Определение объема жировой ткани методом мультиспиральной компьютерной томографии проводилось всем больным, включенным в исследование, на компьютерном томографе с 320 рядами детекторов (Aquilion One Vision Edition, Toshiba, Япония; сила тока на трубе – 200–300 мА, напряжение тока – 120 кВ). Исследование выполнялось при проспективной кардиосинхронизации согласно стандартному протоколу. Изображения грудной полости на мультиспиральной компьютерной томографии были восстановлены как 5-миллиметровые неперекрывающиеся срезы. Объем периаортального жира измерялся методом полуавтоматической сегментации, требующим ручного определения границ ткани [23]. Ширина окна по шкале Хаунсфилда (Hounsfield) для оценки жировой ткани принималась от -150 до -30 единиц Hounsfield – HU (оконный центр -90 HU). Грудной отдел аорты определялся от окончания дуги аорты и до места вхождения аорты в диафрагму. Отдельно в каждом срезе контуры мягких тканей, непосредственно прилегающих к грудной аорте на расстоянии 1,5–2 см, отслеживались вручную. В дальнейшем происходила суммация по срезам с предоставлением результата в миллилитрах. Объем эпикардального жира [24] измерялся методом полуавтоматической сегментации, требующим ручного определения границ ткани. Ширина окна по шкале Хаунсфилда для оценки жировой ткани принималась от -150 до -30 HU (оконный центр -90 HU). Верхней границей сердца для определения эпикардального жира принимался корень аорты, нижней – верхушка сердца. Отдельно в каждом срезе вручную отслеживались контуры париетального листка перикарда. В дальнейшем происходила суммация по срезам с предоставлением результата в миллилитрах. Объем висцерального и подкожного жира измерялся по стандартному протоколу в срезе толщиной 8 мм на уровне I–II поясничного позвонка при помощи автоматизированного приложения Fat Measure. Ширина окна по шкале Хаунсфилда для оценки жировой ткани принималась от -150 до -30 HU (оконный центр -90 HU). Мышечный слой передней брюшной стенки, отделяющий висцеральную и подкожную жировую ткань, отслеживался вручную. Результат был представлен в квадратных сантиметрах. Соотношение подкожного жира к висцеральному рассчитывалось делением данных показателей.

Статистический анализ

Для выявления статистически значимых различий между группами по категориальным признакам анализировались соответствующие таблицы сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Непрерывные показатели представлены с помощью среднего и стандартного отклонения в случае, если во всех трех группах гипотеза о нормальном распределении не была отвергнута, и с помощью медианы и интерквартильного размаха в случае, если хотя бы в одной группе гипотеза о нормальном распределении была отвергнута. Гипотеза о нормальном распределении показателя проверялась с использованием критерия Шапиро–Уилка на уровне значимости 0,01. Группы сравнивались между собой на наличие статистически значимых различий с использованием критерия Краскела–Уоллиса для непараметрического случая и с использованием однофакторного дисперсионного анализа для случая нормального распределения у показателя. В случае если были выявлены статистически значимые различия между группами, применялись апостериорные критерии для парных сравнений показателей между группами: критерий Тьюки для параметрического случая и критерий Данна для непараметрического. Для выявления корреляционной связи между показателями использовался коэффициент корреляции Спирмена. Уровень значимости проверяемых гипотез принимался равным 0,05.

Таблица 1. Клиническая характеристика групп				
Параметр	Здоровые добровольцы	Метаболически здоровые с АО	Лица с МС	<i>p</i>
n	16	46	70	
Возраст	32 [27; 35]	40 [34; 43]	40 [35; 44]	$p_1=0,01$ $p_2=0,74$ $p_3<0,01$
Мужчины, n (%)	7 (43,8)	17 (37,0)	57 (81,4)	$p<0,01$
Курение, n (%)	4 (25,0)	23 (50,0)	30 (42,9)	$p=0,22$
ОТ, см	75,7±12,1	100,0±12,2	109,6±12,6	$p_1<0,01$ $p_2<0,01$ $p_3<0,01$
ОБ, см	95,5±7,4	110,3±11,6	112,5±9,2	$p_1<0,01$ $p_2=0,45$ $p_3<0,01$
Отношение ОТ/ОБ	0,79±0,08	0,91±0,10	0,98±0,10	$p_1<0,01$ $p_2<0,01$ $p_3<0,01$
ИМТ	23,4±3,4	31,2±4,8	32,7±5,0	$p_1<0,01$ $p_2=0,18$ $p_3<0,01$
Наличие АГ, n (%)	0 (0,0)	8 (17,4)	55 (78,6)	$p<0,01$
САД, мм рт. ст.	115,9±9,7	117,2±10,5	133,9±15,3	$p_1=0,96$ $p_2<0,01$ $p_3<0,01$
ДАД, мм рт. ст.	71,5±5,5	73,5±10,4	84,6±10,6	$p_1=0,73$ $p_2<0,01$ $p_3<0,01$
Повышение уровня ТГ, n (%)	0 (0)	4 (8,7)	40 (57,1)	$p<0,01$
ТГ, ммоль/л	0,69 [0,58; 0,92]	1,21 [0,94; 1,48]	1,98 [1,32; 2,56]	$p_1=0,04$ $p_2<0,01$ $p_3<0,01$
Снижение уровня ЛПВП, n (%)	0 (0,0)	11 (23,9)	33 (47,1)	$p<0,01$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,6 [1,5; 1,8]	1,3 [1,1; 1,5]	1,0 [0,9; 1,2]	$p_1=0,01$ $p_2<0,01$ $p_3<0,01$
Повышение уровня ЛПНП, n (%)	0 (0)	18 (39,1)	53 (75,7)	$p<0,01$
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,2±0,7	3,0±0,7	3,62±1,0	$p_1<0,01$ $p_2<0,01$ $p_3<0,01$
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (5,7)	$p=0,16$
Гипергликемия натощак, n (%)	0 (0,0)	3 (6,5)	14 (20,0)	$p=0,03$
Глюкоза плазмы крови, ммоль/л	5,06±0,60	5,24±0,43	5,53±0,61	$p_1=0,85$ $p_2=0,02$ $p_3=0,04$

Примечание. Показатели давления представлены по результатам СМАД. Здесь и далее в табл. 2, 3: p_1 – значимость различий между группами 0 и 1; p_2 – значимость различий между группами 1 и 2; p_3 – значимость различий между группами 0 и 2.

Статистическая значимость влияния фактора FGF21 на бинарную целевую переменную осуществлялась с помощью критерия χ^2 Пирсона. При анализе чувствительности и специфичности использованы стандартный анализ ROC-кривых, поиск порогового значения диагностического показателя. Результат представлен в виде отношений шансов, AuROC, чувствительности, специфичности, уровня статистической значимости p .

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11.

Результаты

Всего в исследование включены 132 человека (средний возраст 37,59±6,35 года); табл. 1. Доля мужчин составила 61,4% (n=81), доля женщин – 38,6% (n=51) соответственно. 53,0% (n=70) имели МС. У 34,8% (n=46) наблюдалось МЗАО. Условно здоровыми добровольцами без АО были 12,1% (n=16). Группы МС (40 лет [35; 44]) и МЗАО (40 лет [34; 43]) были сопоставимы по возрасту ($p=0,74$). Контрольная

группа была достоверно моложе лиц с АО (32 [27; 35]). Отличий по доле курящих среди групп не было.

Показатели ОТ, соотношения ОТ/ОБ достоверно отличались между группами ($p<0,01$). Максимальные значения ОТ (109,6±12,6) и ОТ/ОБ (112,5±9,2) были в группе МС. В группе МЗАО ОТ и ОТ/ОБ составили 100,0±12,2 и 0,91±0,10 см соответственно. Показатели ОБ ($p=0,45$) и ИМТ ($p=0,18$) достоверно не отличались между группами МС и МЗАО.

Все обследуемые группы достоверно отличались по частоте дополнительных ФР ($p<0,01$), 72,9% лиц с МС имели 2 дополнительных ФР, 20% обследуемых имели 3 дополнительных ФР. И только у 5 (7,1%) человек из группы МС количество дополнительных ФР достигло 4 ($p<0,01$). Самым распространенным дополнительным ФР в группе МС была АГ (78,6%), на втором месте – повышение уровня ЛПНП (75,7%). Самыми редкими в группе МС были гипергликемия натощак (20,0%) и нарушение толерантности к глюкозе (5,7%). Большинство лиц в группе МЗАО (95,6%) имели 1 дополнительный ФР. Самым часто встречающимся ФР

Таблица 2. Характеристика гормонов у лиц с АО в зависимости от наличия МС

Параметр	Здоровые добровольцы	Метаболически здоровые с АО	Лица с МС	<i>p</i>
FGF21, пг/мл	110,2 [62,2; 221,9]	294,4 [110,0; 583,5]	245,7 [129,2; 474,8]	$p_1=0,05$ $p_2=0,99$ $p_3=0,04$
Инсулин, мкЕд/мл	4,79±2,05	10,91±7,18	13,32±9,79	$p_1<0,01$ $p_2=0,23$ $p_3<0,01$
Адипонектин, мкг/мл	10,4 [6,5; 13,3]	7,3 [3,5; 10,4]	4,6 [3,0; 8,0]	$p_1=0,21$ $p_2=0,29$ $p_3=0,01$
Лептин, нг/мл	9,2 [4,0; 12,2]	27,4 [13,1; 39,4]	14,3 [9,7; 24,8]	$p_1<0,01$ $p_2=0,06$ $p_3=0,02$
Индекс НОМА-IR	1,09±0,50	2,58±1,81	3,40±2,80	$p_1<0,01$ $p_2=0,08$ $p_3<0,01$
ИР, n (%)	0 (0,0)	11 (23,9)	33 (47,1)	$p<0,01$

Таблица 3. Распределение жировой ткани у лиц с АО в зависимости от наличия МС

Параметр	Здоровые добровольцы	Метаболически здоровые с АО	Лица с МС	<i>p</i>
Эпикардиальный жир, см ³	41,7 [28,5; 53,0]	87,3 [65,1; 117,4]	114,4 [72,4; 160,2]	$p_1<0,01$ $p_2<0,01$ $p_3<0,01$
Периаортальный жир, см ³	6,5 [4,7; 9,7]	13,7 [8,3; 23,8]	20,5 [13,6; 30,1]	$p_1<0,01$ $p_2<0,01$ $p_3<0,01$
Висцеральный жир, см ²	50,3 [34,6; 79,3]	124,5 [82,9; 197,4]	208,8 [144,8; 250,7]	$p_1<0,01$ $p_2=0,02$ $p_3<0,01$
Подкожный жир, см ²	129,7±58,5	297,7±89,0	300,1±99,2	$p_1<0,01$ $p_2=0,99$ $p_3<0,01$
Отношение подкожного жира к висцеральному	2,2 [1,3; 3,5]	2,4 [1,6; 3,5]	1,4 [1,0; 2,1]	$p_1=1,0$ $p_2<0,01$ $p_3=0,06$

было повышение уровня ЛПНП (39,1%) или снижение уровня ЛПВП (23,9%). АГ выявлялась в 17,4%, гипергликемия натощак – в 6,5% случаев.

Уровни систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) у лиц с МС (133,9±15,3 мм рт. ст. и 84,6±10,6 мм рт. ст. соответственно) были достоверно ($p<0,01$) выше показателей в группе МЗАО (117,2±10,5 мм рт. ст. и 73,5±10,4 мм рт. ст. соответственно). Группа МЗАО по уровню САД и ДАД от здоровых добровольцев не отличалась.

Показатели ЛПНП и ТГ достоверно увеличивались от группы к группе и уже в группе МЗАО были достоверно выше (3,0±0,7 ммоль/л и 1,21 [0,94; 1,48] ммоль/л соответственно), чем у здоровых добровольцев, максимальное значение наблюдалось у лиц с МС (3,62±1,0 ммоль/л и 1,98 [1,32; 2,56] ммоль/л соответственно). Среди обследуемых групп минимальный уровень ЛПВП наблюдался у лиц с МС – 1,0 [0,9; 1,2] ммоль/л. Уровень ЛПВП достоверно отличался между всеми группами ($p\leq 0,01$).

Уровень глюкозы плазмы крови не отличался между контрольной группой и лицами с МЗАО (5,24±0,43 ммоль/л). Выявлено достоверное отличие по уровню глюкозы плазмы натощак между группами МС (5,53±0,61 ммоль/л) и МЗАО ($p=0,02$), МС и контрольной группой ($p=0,04$).

Результаты концентрации гормонов в плазме представлены в табл. 2. Уровень FGF21 был достоверно выше в группе МС (245,7 пг/мл) и МЗАО (294,4 пг/мл) в сравнении с контрольной группой (110,2 пг/мл); $p=0,05$ и $p=0,04$ соответственно. Концентрация инсулина и лептина в плазме крови у лиц с МЗАО и МС была достоверно больше ($p_1<0,01$), чем у здоровых добровольцев. Однако между группами МЗАО и МС различий по уровню FGF21, инсулина и лептина выявлено не было. Уровень адипонектина у лиц с МЗАО был сопоставим с уровнем у здоровых добровольцев,

хотя и имел явную тенденцию к снижению. В то же время разница по адипонектину между лицами с МЗАО и МС была статистически значимой ($p=0,01$). Индекс НОМА-IR значимо отличался между контрольной группой, группой МЗАО ($p<0,01$) и МС ($p<0,01$). Доля лиц с ИР достоверно отличалась между всеми исследуемыми группами ($p<0,01$). Почти 1/4 (23,9%) обследованных в группе МЗАО имели ИР. В группе МС ИР имели уже почти 1/2 (47,1%) лиц.

Всем пациентам проводилась оценка распределения жира по данным компьютерной томографии (табл. 3). Объем висцерального, эпикардиального и периаортального жира достоверно отличался между исследуемыми группами. Максимальные значения наблюдались в группе МС, что соответствовало метаболическому фенотипу. В 1,5 раза объем периаортального жира и в 1,7 раза площадь висцерального жира при МС превышали аналогичные показатели в группе МЗАО. Было выявлено достоверное отличие ($p<0,01$) соотношения подкожного жира к висцеральному между группами МЗАО (2,4 [1,6; 3,5]) и МС (1,4 [1,0; 2,1]), тогда как у лиц с МЗАО это соотношение было сопоставимо со здоровыми лицами, что, по-видимому, и определяет их метаболическое благополучие. Уровень подкожного жира между группами МЗАО и МС достоверно не отличался.

Для определения связи FGF21 с некоторыми антропометрическими, метаболическими параметрами и жировыми депо был проведен корреляционный анализ (табл. 4). По результатам анализа были выявлены достоверные слабые связи FGF21 с возрастом ($r=0,22$, $p\leq 0,05$) и такими антропометрическими показателями, как ОТ ($r=0,18$, $p\leq 0,05$), ОБ ($r=0,26$, $p\leq 0,05$), ИМТ ($r=0,3$, $p\leq 0,01$). Была выявлена достоверная связь FGF21 с висцеральным ($r=0,2$, $p\leq 0,05$) и подкожным ($r=0,2$, $p\leq 0,05$) жировыми депо. Связь с эпикардиальным, периаортальным жирами и отношением подкожного жира к

Параметр	FGF21
Возраст, лет	0,22*
Рост, см	-0,10
Масса тела, кг	0,16
ОТ, см	0,18*
ОБ, см	0,26**
ИМТ, кг/м ²	0,3**
САД, мм рт. ст.	0,05
ДАД, мм рт. ст.	0,16
Общее пульсовое АД	-0,16
Объем эпикардиального жира, см ³	0,04
Объем периаортального жира, см ³	0,11
Площадь висцерального жира, см ²	0,2*
Площадь подкожного жира, см ²	0,2*
Отношение подкожного жира к висцеральному	0,09
ТГ, ммоль/л	0,21*
ЛПВП, ммоль/л	-0,03
ЛПНП, ммоль/л	0,06
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	0,12
Инсулин, мкЕд/мл	0,15
Индекс HOMA-IR	0,14
Адипонектин, мкг/мл	0,00
Лептин, нг/мл	0,24**

*Статистически значимые коэффициенты корреляции со значением $p \leq 0,05$; **статистически значимые коэффициенты корреляции со значением $p \leq 0,01$.

висцеральному была недостоверна. Среди показателей липидного профиля зарегистрирована достоверная связь FGF21 с ТГ ($r=0,21$, $p \leq 0,05$). С большинством гормональных факторов связь не выявлена. Только лептин имел достоверную слабую связь с FGF21 ($r=0,24$, $p \leq 0,05$).

Был проведен дополнительный анализ оценки уровня FGF21 в зависимости от количества компонентов МС у обследуемых (табл. 5). Используя метод множественного сравнения, было выявлено достоверное повышение уровня FGF21 с увеличением количества компонентов в обследуемых группах ($p < 0,01$). Максимальный уровень FGF21 (581,3 пг/мл [355,8; 624,4]) наблюдался в группе лиц с 4 дополнительными ФР, минимальный уровень – в группе без АО и ФР (90,3 пг/мл [76,2; 110,2]). При попарном сравнении достоверные отличия выявлены между АО-0/ФР-0 и АО-1/ФР-2 ($p < 0,01$), АО-0/ФР-0 и АО-1/ФР-3 ($p = 0,01$).

Проведена оценка критического уровня FGF21 для причисления пациентов к группе МС с помощью ROC-анализа. Разделяющим значением FGF21 стал уровень $\geq 345,8$ пг/мл, который увеличивал риск наличия МС у пациента в 3,14 раза (AuROC 0,74, чувствительность 78,6%, специфичность 75,0%, $p < 0,0001$). Уровень FGF21 $\geq 294,4$ увеличивал риск причисления пациентов к группе МЗАО в 1,52 раза (AuROC 0,70, чувствительность 67,4%, специфичность 75,0%, $p < 0,0001$).

Показатель	АО-0/ФР-0 (n=16)	АО-1/ФР-0 (n=3)	АО-1/ФР-1 (n=40)	АО-1/ФР-2 (n=37)	АО-1/ФР-3 (n=14)	АО-1/ФР-4 (n=5)	p
FGF21, пг/мл	90,3 [76,2; 110,2]	227,5 [110,6; 309,7]	353,6 [124,8; 532,7]	355,8 [355,8; 480,1]	355,8 [228,3; 439,4]	581,3 [355,8; 624,4]	<0,01

Примечание: АО-0 – есть АО, АО-1 – нет АО, цифрами указано количество ФР.

Обсуждение

В нашем исследовании уровень FGF21 у лиц с АО был достоверно выше, чем в группе контроля ($p \leq 0,05$). Разницы между группами МС и МЗАО выявлено не было, что говорит о сопоставимости метаболического состояния у лиц с АО по показателю FGF21. Авторы сходятся во мнении, что ожирение, вероятно, представляет собой состояние резистентности к FGF21 [20, 21]. X. Zhang и соавт. отмечали более высокий уровень FGF21 при ожирении [25].

Однако в проведенном субанализе, в котором учитывалось количество ФР МС у всех обследуемых, был выявлен рост FGF21 от группы к группе, соответствовавший увеличению количества ФР ($p < 0,01$). Аналогичную закономерность выявили Y. Shen и соавт. В их исследовании уровень FGF21 также достоверно повышался с увеличением ФР [26]. C. Chen и соавт. ранее также описывали увеличение концентрации плазмы FGF21, связанное с ухудшением метаболического профиля [6].

Оценка связи FGF21 с жировыми депо также была целью нашего исследования. Ряд исследований сообщает о связи FGF21 с висцеральным жиром [4, 10], эпикардиальным жиром [4, 9], перикардиальным жиром [27]. Y. Lee и соавт. в своем исследовании выявили независимую достоверную связь перикардиального жира с данным параметром [27]. Мы выявили связь FGF21 с висцеральным ($p \leq 0,05$) и подкожным жировыми депо ($p \leq 0,05$). Однако достоверной связи с эпикардиальной и периваскулярной жировой тканью найдено не было. По данным литературы известно, что FGF21 связан с ИМТ [2, 4, 7–9] и ОТ [7]. В нашем исследовании мы также получили связь FGF21 не только с ОТ ($p \leq 0,05$) и ИМТ ($p \leq 0,01$), но и с ОБ ($p \leq 0,01$).

FGF21 является метаболическим регулятором углеводного и липидного обмена. В нашем исследовании среди показателей липидного профиля мы выявили достоверную связь FGF21 с ТГ ($r=0,317$, $p < 0,001$). Y.-S. Wang и соавт. в своем метаанализе 11 исследований выявили связь FGF21 также с общим ХС и ТГ [2]. Y. Lee и соавт. в более старшей возрастной группе (средний возраст 54,1 года) зарегистрировали связь с ЛПНП и ЛПВП [27].

Мы не выявили тесной взаимосвязи между уровнем FGF21 и концентрацией глюкозы плазмы натощак, инсулином и HOMA-IR. Вероятно, это связано с отсутствием прямого влияния FGF21 на метаболизм глюкозы. Аналогичные данные были получены и другими исследователями. В исследовании Y. Shafaei и соавт. не выявили связи FGF21 с глюкозой в контрольной группе и в группе с СД [28]. Y. Shen и соавт. в своем исследовании также не обнаружили связи с показателями глюкозного обмена (глюкоза, HOMA-IR, гликированный гемоглобин) [26]. Однако Y. Lee и соавт. выявили связь с инсулином и HOMA-IR [27].

Уровень FGF21, по результатам нашего исследования, имеет достоверную связь с лептином ($p \leq 0,01$). В настоящее время механизм данной связи мало изучен, однако высказывается мнение о лептине как о регуляторе FGF21. M. Asrih и соавт. выявили связь лептин STAT3–FGF21, которая в перспективе может стать точкой приложения для лечения больных с МС и СД [29].

Мы выявили взаимосвязь FGF21 с возрастом ($p \leq 0,05$). Установлено, что с возрастом происходит увеличение уровня FGF21 независимо от массы тела [30]. У пожилых уровень FGF21 достоверно выше, чем у лиц среднего возраста [31]. Вероятно, эта реакция носит адаптивный харак-

тер и направлена на нормализацию метаболических реакций в процессе старения [30].

Имеются данные о возможности FGF21 прогнозировать риск развития СД 2. Y. Woo и соавт. в логистическом регрессионном анализе показали, что FGF21 был независимым предиктором возникновения СД 2 [32] и может быть рассмотрен как альтернатива тесту толерантности к глюкозе. Экспериментально подтверждено, что у пациентов с высокими уровнями FGF21 в крови при наличии традиционных ФР СД 2 выявляется через 5,4 года [6]. Повышение этого фактора в данной ситуации, вероятно, носит компенсаторный характер, направленный на преодоление ИР [33, 34]. В перспективном исследовании J. Fergeira и соавт. показали, что FGF-21 является предиктором развития СД 2 [35]. В группе лиц молодого возраста мы выявили критический уровень FGF21 для установления диагноза МС. Значение $FGF21 \geq 345,8$ пг/мл с 75% специфичностью и с 78,6% чувствительностью указывает на наличие МС у лиц молодого возраста.

Заключение

В настоящем исследовании мы показали, что уровень FGF21 увеличивается с ухудшением метаболического фенотипа. Полученные данные, вероятно, указывают на развитие резистентности к данному фактору роста у лиц молодого возраста с прогрессированием заболевания. Уровень FGF21 у лиц молодого возраста достоверно ассоциирован с антропометрическими параметрами ожирения (ОТ, ОБ, ИМТ) и с висцеральным и подкожным жировыми депо по данным компьютерной томографии. Выявлена связь FGF21 с уровнем ТГ и лептином. Зарегистрирован уровень $FGF21 \geq 345,8$ пг/мл в качестве критерия МС у лиц возрастной категории от 18 до 45 лет. Однако требуются дальнейшие исследования, уточняющие уровень FGF21 для других возрастных групп.

Ограничение исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Исследование было одномоментным. Здоровые добровольцы оказались достоверно моложе относительно других обследуемых групп. Присутствовало гендерное различие. В группе МС мужчин было больше.

При анализе концентрации FGF21 не учитывались особенности рациона у пациентов. По данным исследований, секреция FGF21 повышается при высокоуглеводном типе питания [36], при диетах с высоким содержанием фруктозы [37], при высококалорийном низкобелковом питании [38], что опосредовано перипрандиальной реакцией инсулина. Уровень FGF21 повышается в течение нескольких дней после переиздания, а также резко после углеводной нагрузки [39]. Не учитывался объем физической нагрузки. Физическая нагрузка умеренной и высокой интенсивности достоверно снижает уровень FGF21 [31].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

- Choi JR et al. Serum fibroblast growth factor 21 and new-onset metabolic syndrome: KoGES-ARIRANG study. *Yonsei Med J* 2018; 59 (2): 287–93. DOI: 10.3349/ymj.2018.59.2.287
- Wang YS et al. Increased serum/plasma fibroblast growth factor 21 in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J* 2019; 95 (1121). DOI: 10.1136/postgrad-medj-2018-136002
- Staiger H, Keuper M, Berti L et al. Fibroblast growth factor 21-metabolic role in mice and men. *Endocrine Rev* 2017; 38 (5): 468–88. DOI: 10.1210/er.2017-00016
- Hong ES et al. Plasma fibroblast growth factor 21 levels increase with ectopic fat accumulation and its receptor levels are decreased in the visceral fat of patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2019; 7 (1). DOI: 10.1136/bmjdr-2019-000776
- Bobbett T et al. Fibroblast growth factor 21 predicts the metabolic syndrome and type 2 diabetes in Caucasians. *Diabetes Care* 2013; 36 (1): 145–9. DOI: 10.2337/dc12-0703
- Chen C et al. High plasma level of fibroblast growth factor 21 is an independent predictor of type 2 diabetes: A 5.4-year population-based prospective study in Chinese subjects. *Diabetes Care* 2011; 34 (9): 2113–5. DOI: 10.2337/dc11-0294
- Zhang X et al. Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans. *Diabetes* 2008; 57 (5): 1246–53. DOI: 10.2337/db07-1476
- Tan BK, Hallschmid M, Adya R et al. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) in human cerebrospinal fluid: Relationship with plasma FGF21 and body adiposity. *Diabetes* 2011; 60 (11): 2758–62. DOI: 10.2337/db11-0672
- Akyildiz ZI et al. Epicardial fat, body mass index, and triglyceride are independent contributors of serum fibroblast growth factor 21 level in obese premenopausal women. *J Endocrinol Invest* 2015; 38 (3): 361–6. DOI: 10.1007/s40618-014-0185-3
- Giannini C et al. Circulating levels of FGF-21 in obese youth: Associations with liver fat content and markers of liver damage. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (7): 2993–3000. DOI: 10.1210/jc.2013-1250
- Domouzoglou EM et al. Fibroblast growth factors in cardiovascular disease: The emerging role of FGF21. *Am J Physiol Hear Circ Physiol* 2015; 309: 1029–38. DOI: 10.1152/ajpheart.00527.2015
- Lakhani I et al. Fibroblast growth factor 21 in cardio-metabolic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2018; 83: 11–7. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.01.017
- Zhang W, Chu S, Ding W, Wang F. Serum level of fibroblast growth factor 21 is independently associated with acute myocardial infarction. *PLoS One* 2015; 10 (6). DOI: 10.1371/journal.pone.0129791
- Xu P et al. Efficacy of a combination of high and low dosage of PEGylated FGF-21 in treatment of diabetes in db/db mice. *Biomed Pharmacother* 2016; 84: 97–105. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.09.019
- Geng L, Lam KSL, Xu A. The therapeutic potential of FGF21 in metabolic diseases: from bench to clinic. *Nat Rev Endocrinol Nat Res* 2020. DOI: 10.1038/s41574-020-0386-0
- Ritchie M, Hanouneh IA, Nouredin M et al. Fibroblast growth factor (FGF)-21 based therapies: A magic bullet for nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)? *Exp Opin Investig Drugs* 2020; 29 (2): 197–204. DOI: 10.1080/13543784.2020.1718104
- Ye X et al. Pharmacological efficacy of FGF21 analogue, liraglutide and insulin glargine in treatment of type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2017; 31 (4): 726–34. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2017.01.008
- Ross R et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2020; 16 (3): 177–89. DOI: 10.1038/s41574-019-0310-7
- Fisher FM et al. Obesity is a fibroblast growth factor 21 (FGF21)-resistant state. *Diabetes* 2010; 59 (11): 2781–9. DOI: 10.2337/db10-0193
- Hollstein T, Piaggi P. Metabolic Factors Determining the Susceptibility to Weight Gain: Current Evidence. *Curr Obesity Rep* 2020; 9: 121–35. DOI: 10.1007/s13679-020-00371-4
- Markan KR. Defining 'FGF21 Resistance' during obesity: Controversy, criteria and unresolved questions version 1; referees: 1 approved, 2 approved with reservations. *F1000Res* 2018; 7. DOI: 10.12688/f1000research.14117.1
- Tanajak P. Letter to the editor: Parameters, characteristics, and criteria for defining the term 'FGF21 resistance. *Endocrinology* 2017; 158 (5): 1523–4. DOI: 10.1210/en.2017-00056
- Britton KA et al. Prevalence, distribution, and risk factor correlates of high thoracic periaortic fat in the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc* 2012; 1 (6). DOI: 10.1161/JAHA.112.004200
- Sarin S et al. Clinical Significance of Epicardial Fat Measured Using Cardiac Multislice Computed Tomography. *Am J Cardiol* 2008; 102 (6): 767–71. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.04.058
- Zhang X et al. Erratum: Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans. *Diabetes* 2019; 68 (1): 235. DOI: 10.2337/db19-er01c
- Shen Y et al. Additive relationship between serum fibroblast growth factor 21 level and coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12 (1). DOI: 10.1186/1475-2840-12-124
- Lee Y et al. Serum FGF21 concentration is associated with hypertriglyceridaemia, hyperinsulinaemia and pericardial fat accumulation, independently of obesity, but not with current coronary artery status. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80 (1): 57–64. DOI: 10.1111/cen.12134
- Shafaei Y, Khoshnia M, Marjani A. Serum level of fibroblast growth factor 21 in type 2 diabetic patients with and without metabolic syndrome. *J Med Sci* 2015; 15 (2): 80–6. DOI: 10.3923/jms.2015.80.86
- Asrih M, Veyrat-Durebex C, Poher AL et al. Leptin as a potential regulator of FGF21. *Cell Physiol Biochem* 2016; 38 (3): 1218–25. DOI: 10.1159/000443070
- Hanks LJ, Gutiérrez OM, Bamman MM et al. Circulating levels of fibroblast growth factor-21 increase with age independently of body composition indices among healthy individuals. *J Clin Transl Endocrinol* 2015; 2 (2): 77–82. DOI: 10.1016/j.jcte.2015.02.001
- Matsui M et al. Relationship between physical activity and circulating fibroblast growth factor 21 in middle-aged and older adults. *Exp Gerontol* 2020; 141: 111081. DOI: 10.1016/j.exger.2020.111081
- Woo YC et al. Serum fibroblast growth factor 21 is a superior biomarker to other adipokines in predicting incident diabetes. *Clin Endocrinol* 2017; 86 (1): 37–43. DOI: 10.1111/cen.13229
- Li G et al. FGF21 deficiency is associated with childhood obesity, insulin resistance and hypoadiponectinaemia: The BCAMS Study. *Diabetes Metab* 2017; 43 (3): 253–60. DOI: 10.1016/j.diabet.2016.12.003

34. An SY et al. Serum fibroblast growth factor 21 was elevated in subjects with type 2 diabetes mellitus and was associated with the presence of carotid artery plaques. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 96 (2): 196–203. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.01.004
35. Ferreira JP et al. Circulating plasma proteins and new-onset diabetes in a population-based study: Proteomic and genomic insights from the STANISLAS cohort. *Eur J Endocrinol* 2020; 183 (3): 285–95. DOI: 10.1530/EJE-20-0246
36. Lundsgaard AM et al. Circulating FGF21 in humans is potently induced by short term overfeeding of carbohydrates. *Mol Metab* 2017; 6 (1): 22–9. DOI: 10.1016/j.molmet.2016.11.001
37. Dushay JR, Toschi E, Mitten EK et al. Fructose ingestion acutely stimulates circulating FGF21 levels in humans. *Mol Metab* 2015; 4 (1): 51–7. DOI: 10.1016/j.molmet.2014.09.008
38. Laeger T et al. FGF21 is an endocrine signal of protein restriction. *J Clin Invest* 2014; 124 (9): 3913–22. DOI: 10.1172/JCI74915
39. Søberg S et al. FGF21 Is a Sugar-Induced Hormone Associated with Sweet Intake and Preference in Humans. *Cell Metab* 2017; 25 (5): 1045–53.e6. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.04.009

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Железнова Екатерина Александровна – преподаватель каф. кардиологии с курсом интервенционных методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: katia.zheleznova@yandex.ru

Жернакова Юлия Валерьевна – д-р мед. наук, ученый секретарь Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: juli001@mail.ru

Шария Мераб Арчилович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. томографии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: mershar@yandex.ru

Блинова Наталия Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. гипертонии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: nat-cardio1@yandex.ru

Азимова Марина Олеговна – аспирант отд. гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: marinaazimovaa@gmail.com

Шарф Татьяна Васильевна – науч. сотр. лаб. иммунохимии НИИЭК ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: tsharf@rambler.ru

Масенко Валерий Павлович – гл. науч. сотр., рук. лаб. нейрогуморальной регуляции ССЗ Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: massenko@mail.ru

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе, рук. отд. гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: c34h@yandex.ru

Ekaterina A. Zheleznova – university lecturer, National Medical Research Center for Cardiology. E-mail: katia.zheleznova@yandex.ru

Juliya V. Zhernakova – D. Sci. (Med.), Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology. E-mail: juli001@mail.ru

Merab A. Shariia – D. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Cardiology. E-mail: mershar@yandex.ru

Nataliia V. Blinova – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Cardiology. E-mail: nat-cardio1@yandex.ru

Marina O. Azimova – Graduate Student, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology. E-mail: marinaazimovaa@gmail.com

Tatiana V. Sharf – Research Officer, National Medical Research Center for Cardiology. E-mail: tsharf@rambler.ru

Valerii P. Masenko – Leading Researcher Officer, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology. E-mail: massenko@mail.ru

Irina E. Chazova – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology. E-mail: c34h@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.12.2020