

DOI: 10.26693/jmbs05.01.219

УДК [616.379-008.64:616.366-002]-036-078:57.083.3

Тимошенко Г. Ю.

ВПЛИВ ТРИВАЛОСТІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ НА АКТИВНІСТЬ ФАКТОРУ РОСТУ ФІБРОБЛАСТІВ 19 У ХВОРИХ ІЗ СУПУТНЬОЮ БІЛІАРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Харківський національний медичний університет, Україна

tymoshenko07@gmail.com

Незважаючи на успіхи сучасної медицини, розповсюдженість метаболічних порушень постійно зростає. Розвиток цукрового діабету 2 типу часто асоціюється з порушеннями діяльності гепатобіліарного апарату, у зв'язку з чим пошук нових діагностично-терапевтичних парадигм є не тільки національною, а й світовою стратегією. Особлива зацікавленість дослідників прикута до фактору росту фібробластів-19, який має регуляторні ефекти щодо гомеостазу вуглеводного обміну, а також ентєропечінкової регуляції гомеостазу жовчних кислот.

Метою дослідження було проаналізувати вплив тривалості цукрового діабету 2 типу на рівні фактору росту фібробластів-19, а також оцінити можливість впливу коморбідності цукрового діабету 2 типу та хронічний холецистит на активність даного маркера.

В ході дослідження обстежено 70 хворих на цукрового діабету 2 типу в КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня». Основну групу склали 37 хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та хронічний холецистит, другу групу – 33 хворих на ізольований цукрового діабету 2 типу. Хворі обох груп були розподілені на підгрупи згідно тривалості цукрового діабету 2 типу. Групи були співставлені за віком та гендером. Тривалість цукрового діабету 2 типу коливалась від 1 до 19 років. Визначення рівня фактору росту фібробластів-19 здійснене імуноферментним методом (набір реактивів «BioVendor», Чехія).

Отримані дані вказують на те, що наявність тривалого захворювання на цукрового діабету 2 типу супроводжується зниженням активності фактору росту фібробластів-19, особливо за наявності поєданого перебігу цукрового діабету 2 типу та хронічний холецистит, що може бути пов'язано з впливом метаболічних порушень на роботу кишківника, розвитком автономної нейропатії, результатом чого є порушення синтезу фактору росту фібробластів-19, особливо за умов присутності патології біліарного апарату. Крім того, даний ефект може бути обумовлений впливом порушень гомео-

стазу глюкози на рецептор фактору росту фібробластів, що викликає резистентність фактору росту фібробластів.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, біліарна патологія, фактор росту фібробластів 19.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом теми НДР кафедри внутрішньої медицини № 3 та ендокринології «Особливості формування кардіоваскулярних порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу в умовах поєданної патології та шляхи їх корекції», № держ. реєстрації 0115U000993

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) є однією з найбільш серйозних медико-соціальних проблем сучасності, її актуальність обумовлена низкою факторів, серед яких в першу чергу слід відзначити стрімке зростання поширеності ЦД, а також його ускладнень, що призводять до передчасної втрати працездатності та смертності [1, 2, 3]. Проблеми коморбідної патології на тлі ЦД з кожним роком стають більш актуальними та привертають увагу багатьох науковців та клініцистів, у зв'язку з неухильним ростом захворюваності та розвитком ускладнень [4, 5, 6, 7].

Спостерігається істотне зростання частоти ураження шлунково-кишкового тракту при ЦД 2 типу, особливо гепатобіліарної системи. Захворювання гепатобіліарної системи здатні ускладнювати перебіг ЦД і погіршувати прогноз [6, 8, 9]. Все частіше в літературі зустрічається поняття «діабетична холецистопатія», що говорить про частоту уражень жовчного міхура. Треба враховувати, що фактична розповсюдженість захворювань жовчного міхура та жовчовивідних шляхів на тлі ЦД значно більш висока. Виявлення цих захворювань відбувається не одразу. Довгий час ці патологічні стани можуть протікати безсимптомно, рецидивуючи з різним ступенем вираженості клінічних проявів, що ускладнює виявлення реальної тривалості захворювання [6, 10, 11].

Діабетичний холецистопарез є одним з найпоширеніших та малосимптомних інвалідизуючих

ускладнень ЦД. Зниження скоротливої активності жовчного міхура змінює ентерогепатичну циркуляцію жовчних кислот (ЖК), що не тільки посилює морфологічні та функціональні порушення травного каналу та печінки у хворих на ЦД, але й збільшує небезпеку ризику розвитку жовчнокам'яної хвороби [6, 9]. В більшості випадків можна сформулювати етапність прогресування біліарної патології: «аномалія розвитку жовчного міхура – біліарні дисфункції – хронічний безкам'яний холецистит – біліарний сладж – жовчнокам'яна хвороба – холецистектомія – наслідки холецистектомії». Кожен з етапів супроводжується різними патогенетичними станами [9, 10, 11]. Тому увага клініцистів прикута до раннього виявлення та своєчасного лікування біліарної патології на тлі ЦД.

Розповсюдженість метаболічних порушень постійно зростає, у зв'язку з чим пошук нових діагностично-терапевтичних парадигм є не тільки національною, а й світовою стратегією. Особлива зацікавленість дослідників прикута до ФРФ-19, який має регуляторні ефекти щодо гомеостазу вуглеводного обміну, а також ентеропечінкової регуляції гомеостазу жовчних кислот (ЖК).

ФРФ-19 секретується переважно в тонкому кишківнику під час прийому їжі. ФРФ-19 проявляє високу спорідненість до β -Клото. Дія ФРФ-19 направлена на поліпшення функції печінки. Цей фактор регулює витрати енергії, синтез ЖК, метаболізм глюкози, глікогена та ліпідів. ФРФ-19 є регулятором негативного зворотного зв'язку метаболізму ЖК [12, 13, 14]. Ендогенні ЖК, які синтезуються в печінці та виділяються під час прийому їжі в дванадцятипалу кишку, здатні активувати FXR (farnesoid X receptor) та ядерний рецептор підсемеїства 1, групи H (NR1H4-nuclear receptor subfamily 1, group H, member 4), який діє в якості регулятора біосинтезу та циркуляції ЖК. У відповідь на поглинання ЖК посилюється утворення ФРФ-19, інгібітору холестерину 7 α -гідроксилази (CYP7A – cholesterol 7- α -hydroxylase or cytochrome P4507A1), завдяки чому обмежуються ферментативний та біосинтетичний шляхи утворення ЖК. Ці процеси можуть регулюватись FXR через гетеродімерні білки (SHP, shot heterodimer protein) у печінці. При цьому ФРФ-19 пригнічує CYP7A у печінці шляхом зв'язування з рецепторами FGFR4/ β -Клото комплексу CYP7A. Одночасно з пригніченням синтезу ЖК, FXR індукує експресію транспортерів, відповідальних за виведення ЖК з гепатоцитів та ентероцитів, а саме BS-EP (експортуюча помпа ЖК) та OST α/β (переносник органічних розчинних речовин). Такий ефект стимулює ентерогепатичну циркуляцію ЖК [12, 15, 16].

Однією з найважливіших функцій ФРФ-19 є регуляція метаболізму глюкози. ФРФ-19 може

збільшити синтез глікогену та впливати на утворення глікогену інсуліннезалежним шляхом. Крім того, ФРФ-19 регулює метаболізм глюкози в печінці за рахунок пригнічення глюконеогенезу.

Проте, не зважаючи на інтерес дослідників, дані щодо змін вмісту ФРФ-19 при ЦД 2 типу нечисленні, а результати суперечливі. Невизначеним залишається характер впливу тривалості метаболічних порушень на динаміку ФРФ-19 за наявності біліарної патології, що обумовлює актуальність наукового пошуку.

Мета дослідження – проаналізувати вплив тривалості ЦД 2 типу на рівні ФРФ-19, а також оцінити можливість впливу коморбідності ЦД 2 типу та ХХ на активність даного маркера.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 70 хворих на ЦД 2 типу в КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», що є клінічною базою кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології. Основну групу склали 37 хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХХ, другу групу – 33 хворих на ізольований ЦД 2 типу. Хворі обох груп були розподілені на підгрупи згідно тривалості ЦД 2 типу. До 1а підгрупи увійшли хворі за коморбідності ЦД 2 типу та ХХ тривалістю менше 5 років, 1б підгрупу склали хворі з ЦД 2 типу та ХХ більше 5 років. 2а підгрупа була сформована хворими на ізольований ЦД 2 типу тривалістю менше 5 років, до 2б підгрупи залучено хворих з ЦД 2 типу тривалістю більше 5 років.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 pp.), ICH GCP (1996 p.), Директиви ЄС № 609 (від 24.11.1986 p.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 p., № 944 від 14.12.2009 p., № 616 від 03.08.2012 p. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Діагноз ЦД верифікувався згідно класифікації порушень глікемії (ВОЗ, 1999 p.), рекомендаціям Американської діабетичної асоціації (ADA, 2016), а також згідно уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги: цукровий діабет 2 типу (наказ МОЗ України №1118 від 21.12.2012 p.) [17, 18]. Верифікація діагнозу ЦД 2 типу ґрунтувалась на визначенні показників вуглеводного обміну (використання показників короткострокового та довгострокового вуглеводних балансів – глікемічний профіль та глікозильований гемоглобін). Діагноз «Хронічний холецистит» - на основі клініко-анамнестичних та інструментальних даних шляхом ультразвукового дослідження та дуоденального зондування з урахуванням критеріїв,

представлених у клінічному протоколі надання медичної допомоги хворим на хронічний холецистит (наказ МОЗ України №271 від 13.06.2005 р.).

Критеріями виключення були кардіоваскулярна патологія (хронічна серцева недостатність більше 2А стадії, гостра серцева недостатність, гострий інфаркт міокарда), декомпесований перебіг ЦД (показники глікозильованого гемоглобіну не перевищували 8,5%), супутня клінічно-значима патологія з боку інших органів та систем, наявність гострих запальних та загострення хронічних запальних захворювань, онкологічна патологія, зловживання алкоголем в анамнезі. Визначення рівня ФРФ-19 здійснене імуноферментним методом (набір реактивів «BioVendor», Чехія).

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням пакету статистичних програм BioStat Professional 5.8.4, Statistica 6.0, «Microsoft Excel». Дані представлено у вигляді середніх величин та похибки середнього. Статистична значимість різних середніх визначалася за критерієм F-Фішера.

Результати дослідження та їх обговорення.

В ході обстеження основну групу складали 37 хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХХ (середній вік $57,63 \pm 1,29$ років). До другої групи було залучено 33 хворих на ізольований ЦД 2 типу (середній вік $55,46 \pm 1,19$ років). Групи були співставленні за віком та гендером. Тривалість ЦД 2 типу коливалась від 1 до 20 років. Дані наведені у таблиці 1.

Таблиця 1 – Клінічна характеристика хворих

Критерії	Хворі на ЦД 2 типу та ХХ, n = 37	Хворі на ЦД 2 типу, n = 33
Вік, роки	$57,63 \pm 1,29$	$55,46 \pm 1,19$ $p > 0,05$
Чоловіки/ жінки	17 / 20	16 / 17
Тривалість ЦД 2 типу, роки	$8,67 \pm 0,85$	$8,6 \pm 1,15$ $p > 0,05$

У хворих за коморбідності ЦД 2 типу та ХХ згідно тривалості останнього знайдено відмінності. Щодо хворих з ЦД 2 типу та ХХ тривалістю більше 5 років (16 підгрупа) концентрація ФРФ-19 була достовірно нижче на 11,7%, ніж у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХХ тривалістю менше 5 років (1а підгрупа) ($p < 0,05$). Результати наведено у таблиці 2.

Таблиця 2 – Концентрація ФРФ-19 сироватки крові у хворих на ЦД 2 типу різної тривалості з супутнім ХХ

Показник, одиниці вимірювання	ЦД 2 типу тривалістю менше 5 років із супутнім ХХ	ЦД 2 типу тривалістю більше 5 років із супутнім ХХ	ЦД 2 типу тривалістю до 5 років	ЦД 2 типу тривалістю більше 5 років
ФРФ-19, пг/мл	$68,87 \pm 3,93$	$58,73 \pm 2,84$ $p_{1та2} < 0,05$	$80,33 \pm 3,77$ $p_{1та3} < 0,05$	$66,72 \pm 2,1$ $p_{2та4} < 0,01$ $p_{3та4} < 0,05$

Подібні зміни виявлено у підгрупах хворих з ізольованим ЦД 2 типу. Концентрація ФРФ-19 у хворих з ЦД 2 типу тривалістю більше 5 років (2б підгрупа) достовірно знижувалась на 12% порівняно з хворими з тривалістю ЦД 2 типу менше 5 років (2а підгрупа) ($p < 0,05$). Подальший науковий пошук обумовив необхідність співставлення підгруп хворих з однаковим терміном ЦД 2 типу залежно від наявності супутнього ХХ. Так рівень ФРФ-19 у хворих 1а підгрупи, представленої хворими з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХХ тривалістю менше 5 років, був на 11,6% нижче при зіставленні з підгрупою 2а, до якої залучено хворих з ізольованим ЦД 2 типу подібної тривалості (менше 5 років) ($p < 0,05$). Знайдено зменшення концентрації ФРФ-19 у хворих за коморбідності ЦД 2 типу та ХХ тривалістю більше 5 років (1б група) на 11,3% порівняно з хворими на ізольований ЦД 2 типу тривалістю більше 5 років ($p < 0,05$).

Аналіз взаємозв'язків між тривалістю ЦД 2 типу та активністю ФРФ-19 підтверджує отримані результати. Знайдено негативний кореляційний зв'язок між ФРФ-19 та тривалістю ЦД 2 типу у хворих з супутнім ХХ ($R = -0,27$; $p < 0,05$). Зв'язок подібної спрямованості виявлено у хворих з ізольованим ЦД 2 типу між терміном захворювання на ЦД 2 типу та концентрацією ФРФ-19 ($R = -0,32$; $p < 0,05$). Отримані результати узгоджуються з даними інших дослідників щодо зниження активності ФРФ-19 за наявності метаболічних порушень [12, 13, 15, 16].

Виявлені дані вказують на те, що наявність тривалого захворювання на ЦД 2 типу супроводжується зниженням активності ФРФ-19, що може бути пов'язано з впливом метаболічних порушень на роботу кишківника, розвитком автономної нейропатії, результатом чого є порушення синтезу ФРФ-19 [12]. Крім того, даний ефект може бути обумовлений впливом порушень гомеостазу глюкози на рецептор ФРФ, що викликає ФРФ-резистентність [15].

Виявлені наднизькі рівні ФРФ-19 у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХХ незалежно від тривалості останнього свідчать на користь впливу коморбідності біліарної патології на активність ФРФ-19, адже є відомості, опубліковані групою закордонних колег щодо можливості синтезу ФРФ-19 жовчним міхуром [12].

Висновки

1. У хворих з ЦД 2 типу за умов його терміну більше 5 років спостерігається зниження концентрації ФРФ-19 порівняно з хворими, у яких тривалість ЦД 2 типу не перевищувала 5 років.
2. Наявність коморбідності ЦД 2 типу та ХХ характеризується значно більш низькою активністю ФРФ-19, що вказує на нашарування негативного

впливу тривалого терміну метаболічних порушень й присутності патології біліарного апарату.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується проведення аналізу вікових та гендерних особливостей динаміки ФРФ-19 у хворих на ЦД 2 типу та за коморбідності ЦД 2 типу та ХХ.

References

1. Law DW, LeRoith D. The worldwide diabetes epidemic. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012; 19(2): 93–6. PMID: 22262000. DOI: 10.1097/MED.0b013e328350583a
2. *International Diabetes Federation.* IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels: IDF; 2017.
3. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018; 41 (Suppl1): S1-S2. doi: 10.2337/dc18-Sint01
4. Vdovychenko VI, Bychkov MA, Ostroglyad AV. Urazhennya travnogo kanalu u khvorykh na tsukrovyy diabet II typu [Digestive canal lesions in patients with type II diabetes]. *Simeyna medytsyna.* 2014; 6: 92–5. [Ukrainian]
5. Ametov AS, Prudnykova MA. *Sakharnyy dyabet 2-go typu. Problemy y reshenyya* [Type 2 diabetes mellitus. Problems and solutions]. M: GEOTAR-Medya; 2016. p. 131-62. [Russian]
6. Chhabra A., Grover S., Vilj A, Singh AP Gallbladder disease in type-2 Diabetes mellitus patients. *IJMDS.* 2013; 2(1): 7-15. doi: 10.18311/ijmnds/2013/19815
7. Edelman SV, Polonsky WH. Type 2 Diabetes in the Real World: The Elusive Nature of Glycemic Control. *Diabetes Care.* 2017; 40(11): 1425-32. PMID: 28801473. doi.org/10.2337/dc16-1974
8. Klymenteva GY, Kurnykova YA, Maslova YS, Merzlyakova OG. Problema komorbydnosti u bolnykh metabolycheskym syndromom y sakharnym dyabetom 2 typu [The problem of comorbidity in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes]. *Materyaly III nauchno-praktycheskoy konferentsyy endokrynologov UFO «Aktualnye problemy sovremennoy endokrynologyy», 13 yyunya 2013.* 2013: 47-9. [Russian]
9. Wang W, Li N. The association of gallstone disease and diabetes mellitus. A meta-analysis. *Saudi Med J.* 2014; 35(9): 1005-12. PMID: 25228184
10. Zvyagyntseva TD, Shargorod YY. Khronycheskyy beskamenenny kholestsystyt: klynyka, dyagnostyka y lechenye [Chronic stoneless cholecystitis: clinic, diagnosis and treatment]. *Skhidnoyevropeyskyy zhurnal vnutrishnoyi ta simeynoyi medytsyny.* 2015; 2: 13-9. [Russian] doi: 10.15407/internalmed2015.02.013
11. Fadyeyenko GD, Chernova VM. Zhelchnokamennaya bolezni: mekhanyzmy razvytyya, podkhody k terapii [Cholelithiasis: mechanisms of development, approaches to therapy]. *Suchasna gastroenterologiya.* 2015; 5(85): 110–6. [Russian]
12. Zhang F, Yu L, Lin X, Cheng P, He L, Li X, et al. Minireview: Roles of Fibroblast Growth Factors 19 and 21 in Metabolic Regulation and Chronic Diseases. *Mol Endocrinol.* 2015 Oct; 29(10): 1400–13. PMID: 26308386. PMCID: PMC4588730. doi: 10.1210/me.2015-1155
13. Wu X, Ge H, Baribault H, Gupte J, Weiszmann J, Lemon B, et al. Dual actions of fibroblast growth factor 19 on lipid metabolism. *J Lipid Res.* 2013; 54(2): 325–32. PMID: 23204296. PMCID: PMC3588862. doi: 10.1194/jlr.M027094
14. Zhang J, Li HT, Fang QC, Jia WP. Role of fibroblast growth factor 19 in maintaining nutrient homeostasis and disease. *Biomed Environ Sci.* 2014; 27(5): 319–24.
15. Appleby RN, Moghul I, Khan S, Yee M, Manousou P, Neal TD, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with dysregulated bile acid synthesis and diarrhea: A prospective observational study. *PLoS ONE.* 2019; 14(1): e0211348. PMID: 30682184. PMCID: PMC6347262. doi.org/10.1371/journal.pone.0211348
16. Cicione C, Degirolamo C, Moschetta A. Emerging role of fibroblast growth factors 15/19 and 21 as metabolic integrators in the liver. *Hepatology.* 2012; 56(6): 2404–11. PMID: 22753116. doi: 10.1002/hep.25929
17. *Nakaz № 1118 MOZ UA vid 21.12.2012.* Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi ta vtorynnoyi (spetsializovanoi) medychnoyi dopomogy: tsukrovyy diabet 2 typu [Unified Clinical Protocol for Primary and Secondary (Specialized) Medical Assistance: Type 2 Diabetes]. 115 p. [Ukrainian]
18. Standards of medical care in diabetes – 2016. American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2016; 39(suppl 1): S1–109. PMID: 26696680. doi.org/10.2337/dc16-S003

УДК [616.379-008.64:616.366-002]-036-078:57.083.3

ВЛИЯНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА НА АКТИВНОСТЬ ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ 19 У БОЛЬНЫХ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ БИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИИ

Тимошенко Г. Ю.

Резюме. Несмотря на успехи современной медицины, распространенность метаболических нарушений постоянно возрастает. Развитие сахарного диабета 2 типа часто ассоциируется с нарушением деятельности гепатобилиарного аппарата, в связи с чем поиск новых диагностико-терапевтических парадигм является не только национальной, но и мировой стратегией. Особенное внимание исследователей приковано к фактору роста фибробластов-19, который имеет регуляторные эффекты касательно гомеостаза углеводного обмена, а также энтеропеченочной регуляции гомеостаза желчных кислот.

Целью исследования было проанализировать влияние продолжительности сахарного диабета 2 типа на уровень фактору роста фибробластов-19, а также оценить возможность влияния коморбидности сахарного диабета 2 типа и хронического холецистита на активность данного маркера.

В ходе исследования обследовано 70 больных сахарного диабета 2 типа в «Областная клиническая больница». Основную группу составили 37 больных с сочетанным течением сахарного диабета 2 типа и хронического холецистита, вторую группу – 33 больных с изолированным сахарного диабета 2 типа. Больные обеих групп были разделены на подгруппы согласно продолжительности сахарного диабета 2 типа. Группы были сопоставлены по возрасту и гендеру. Продолжительность сахарного диабета 2 типа колебалась от 1 до 19 лет. Определение уровня фактору роста фибробластов-19 проведено иммуноферментным методом (набор реактивов «BioVendor», Чехия)

Полученные данные указывают на то, что наличие продолжительного заболевания сахарного диабета 2 типа сопровождается снижением активности фактору роста фибробластов-19, особенно при наличии сочетанного течения сахарного диабета 2 типа и ХХ, что может быть связано с влиянием метаболических нарушений на работу кишечника, развитием автономной нейропатии, результатом чего является нарушение синтеза фактору роста фибробластов-19, особенно при условии присутствия патологии билиарного аппарата. Кроме того, данный эффект может быть обусловлен влиянием нарушений гомеостаза глюкозы на рецептор фактору роста фибробластов, который вызывает резистентность фактору роста фибробластов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, билиарная патология, фактор роста фибробластов-19.

UDC [616.379-008.64:616.366-002]-036-078:57.083.3

The Influence of the Duration of Type 2 Diabetes Mellitus on the Activity of Fibroblast Growth Factor-19 in Patients with Concomitant Biliary Pathology

Tymoshenko G. Yu.

Abstract. The problems of comorbid pathology on the background of diabetes mellitus are becoming more topical every year and are attracting the attention of many scientists and clinicians, because of the steady increase in the incidence and complications rate.

Despite the advances of modern medicine, the prevalence of metabolic disorders is constantly increasing. The development of type 2 diabetes mellitus is often associated with disorders of the hepatobiliary system, and therefore finding of new diagnostic and therapeutic paradigms is not only a national but also a worldwide strategy. The particular interest of researchers is attracted to fibroblast growth factor, which has regulatory effects on carbohydrate metabolism homeostasis, as well as on enterohepatic regulation of bile acid homeostasis.

The purpose of the study was to analyze the effect of duration of type 2 diabetes mellitus on the level of fibroblast growth factor-19, and also to evaluate the influence of comorbid course of type 2 diabetes mellitus and chronic cholecystitis on the activity of this marker.

Material and methods. A total of 70 patients with type 2 diabetes mellitus were examined in the «Regional Clinical Hospital» (Kharkiv, Ukraine). The main group included 37 patients with a combination of type 2 diabetes mellitus and chronic cholecystitis (mean age 57.63 ± 1.29 years). The comparison group consisted of 33 patients without biliary pathology (mean age 55.46 ± 1.19 years). Groups were comparable in age and gender. The duration of type 2 diabetes ranged from 1 to 19 years. The determination of fibroblast growth factor-19 was performed by enzyme-linked immunosorbent assay (BioVendor reagent kit, Czech Republic). Statistical processing of the obtained data was performed by using the software package BioStat Professional 5.8.4, Statistica 6.0, Microsoft Excel. The data were presented as mean values and the error of the mean. Statistical significance of various mean values was determined by F-Fisher's criterion.

Results and discussion. The duration of type 2 diabetes mellitus is characterized by the decrease of fibroblast growth factor-19 activity, especially when there is a combined course of type 2 diabetes mellitus and chronic cholecystitis, which is suggestive of negative impact of the long existing metabolic disorders on the functioning of the intestine, the development of autonomic neuropathy, resulting in a violation of the synthesis of fibroblast growth factor-19, particularly in patients with biliary pathology. This effect may be due to the influence of glucose homeostasis disorders on the fibroblast growth factor receptor, which causes resistance to fibroblast growth factor.

Conclusion. There is a decrease of fibroblast growth factor-19 activity in patients with type 2 diabetes mellitus, if the disease is more than 5 years, compared with patients with type 2 diabetes mellitus not exceeding 5 years. The presence of comorbid of type 2 diabetes mellitus and chronic cholecystitis is characterized by the significant decrease of fibroblast growth factor-19 activity, what indicating the negative impact of the long existing metabolic disorders and the presence of the biliary pathology. Possible perspectives include the analysis of age and gender characteristics of the fibroblast growth factor-19 dynamics in patients with type 2 diabetes mellitus and in those with comorbid chronic cholecystitis.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, biliary pathology, fibroblast growth factor 19.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 24.07.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування