



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Research Article

M. I. Chaikovska, L. P. Martynyuk

doi: 10.31450/ukrjnd.2(58).2018.06

Fibroblast growth factor 23 and lipid metabolism association in chronic kidney disease

HSME «I. Horbachevsky Ternopil State Medical University», Ternopil, Ukraine

Citation:

Chaikovska MI, Martynyuk LP. Fibroblast growth factor 23 and lipid metabolism association in chronic kidney disease. Ukr J Nephrol Dial. 2018;2(58):34-40. [In Ukrainian]. doi: 10.31450/ukrjnd.2(58).2018.06

Abstract. Recent scientific studies have demonstrated the effect of fibroblast growth factor 23 (FGF-23) on the volume and distribution of body fat. The aim of our study was to investigate of lipid metabolism in patients with chronic kidney disease (CKD) and its relationship with FGF-23.

Methods. We conducted a single-center, cohort retrospective study involved 106 patients with CKD 1-5 stages. Among the patients were 47 women (44%) and 59 men (56%) aged (49.6 ± 13.9) years. All patients were determined the blood lipid spectrum: total cholesterol level (LDL), high density lipoproteins (HDL) and triglycerides (TG). The lipid profile was examined using a biochemical analyzer Cobas Integra 400 Plus. The C-terminal FGF-23 fragment was determined using a set of reagents for the enzyme immunoassay "Biomedica" (Austria). The glomerular filtration rate (GFR) was calculated using the CKD EPI formula (KDIGO 2012). All the statistical analyses were performed using Statistica 10.0.

Results. In patients with CKD, progressive decrease in the level of total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol and the increase in TG concurrent with the fall in GFR was detected ($p < 0.001$). The concentration of the C-terminal FGF-23 fragment progressively increased in parallel with the fall in GFR, reaching the highest values at CKD stage 5 ($p < 0.001$). A significant relationship was found between FGF-23 and total cholesterol ($r = -0.45$, $p < 0.05$), LDL ($r = -0.29$, $p < 0.05$), HDL ($r = -0.54$, $p < 0.05$), FGF-23 and TG ($r = 0.28$, $p < 0.05$).

Conclusions. CKD is characterized by a significant growth in TG levels, which increases with progression of renal dysfunction. The level of FGF-23 in CKD steadily increases in parallel with the decrease in GFR. The parameters of lipid metabolism, namely, total cholesterol, LDL, TG and HDL, have a reliable relationship with FGF-23 in CKD.

Key words: chronic kidney disease, mineral metabolism, fibroblast growth factor 23, lipid metabolism.

Conflict of interest statement: all the authors declared no competing interests.

© M. I. Chaikovska, L. P. Martynyuk, 2018. All rights reserved

Correspondence should be addressed to Mariyana Chaikovska mari.chaikovska@gmail.com

Article history:

Received 5 May 2018

Received in revised form 10 May 2018

Accepted 29 May 2018



© Чайковська М. І., Мартинюк Л. П., 2018

УДК 616.61 – 002.2 – 06:612.015.14/.31:577.161.2.011

М. І. Чайковська, Л. П. Мартинюк

Зв'язок фактора росту фібробластів 23 та ліпідного обміну у хворих на хронічну хворобу нирок

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України», Тернопіль, Україна

Резюме. Сучасні наукові дослідження демонструють вплив фактору росту фібробластів 23 (ФРФ-23) на об'єм та розподіл жиру в організмі. Метою роботи було вивчити ліпідний обмін у хворих із хронічною хворобою нирок (ХХН) шляхом оцінки сироваткової концентрації загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), та тригліцеридів (ТГ); дослідити зв'язок між ФРФ-23 та ліпідним обміном при ХХН.

Матеріали та методи. Нами проведено одноцентрове когортне ретроспективне дослідження, в якому взяли участь 106 осіб з ХХН I-V стадій. Серед обстежених пацієнтів було 47 жінок (44%) і 59 чоловіків (56%) віком (49,6±13,9) років. С-кінцевий фрагмент ФРФ-23 визначався за допомогою набору реактивів для імуноферментного аналізу «Biomedica» (Австрія). Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за формулою СКД EPI (KDIGO 2012).

Результати. У пацієнтів з ХХН виявлено прогресивне зниження рівня ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ і підвищення концентрації ТГ паралельно з падінням ШКФ ($p < 0,001$). Концентрація С-кінцевого фрагмента ФРФ-23 прогресивно зростала паралельно з падінням ШКФ, досягаючи найвищих значень на 5 стадії ХХН ($p < 0,001$). Виявлено достовірний зв'язок між ФРФ-23 і ЗХС ($r = -0,45$; $p < 0,05$), ЛПНЩ ($r = -0,29$; $p < 0,05$), ЛПВЩ ($r = -0,54$; $p < 0,05$), ФРФ-23 і ТГ ($r = 0,28$; $p < 0,05$).

Висновки. ХХН характеризується істотним зростанням рівня ТГ, що посилюється в міру прогресування ниркової дисфункції. Рівень ФРФ-23 при ХХН неухильно зростає паралельно зі зниженням ШКФ. Показники ліпідного обміну, а саме ЗХС, ЛПНЩ, ТГ і ЛПВЩ, володіють достовірним зв'язком з ФРФ-23 в умовах ХХН.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, мінеральний обмін, фактор росту фібробластів 23, ліпідний обмін.

Вступ. Хронічна хвороба нирок (ХХН) є міжнародною епідемією, що підвищує ризик передчасної смерті внаслідок серцево-судинних захворювань. При ХХН зростає рівень як серцево-судинних ускладнень атеросклеротичного походження, так і застійної серцевої недостатності [1, 2], великий вплив на розвиток якої має фактор росту фібробластів 23 (ФРФ-23) [3].

ФРФ-23 є фосфатуричним гормоном кісткового походження, що першим реагує на біохімічні зміни, які відбуваються в організмі при ХХН. Дані досліджень демонструють широкий спектр впливу ФРФ-23, що не обмежується нирками та парашитовидною залозою. Рецептори до ФРФ-23 присутні в серці, печінці, виличковій залозі та інших органах [4].

Нещодавні наукові роботи показали, що ФРФ-23 здатний впливати на об'єм та розподіл жиру в організмі [5-9]. Streicher et al. [5] дослідили, що у

мишей з відсутнім геном ФРФ-23 спостерігалися чіткі відмінності складу тіла (підвищений вміст неорганічних речовин та білків і знижений вміст жиру), в той час як маса і склад тіла у мишей подвійних мутантів за геном ФРФ-23 та рецепторами вітаміну Д були схожі з аналогічними показниками диких мишей. Це базове дослідження дозволяє припустити, що в основі впливу ФРФ-23 на накопичення та розподіл жиру лежить механізм, залежний від рецептора до вітаміну Д. Крім того, вітамін Д3 стимулює адипогенез, а також прямо посилює синтез та секрецію адипонектину та лептину [10].

Дослідження на тваринах продемонстрували стимулюючий ефект адипокінів, зокрема лептину, на експресію ФРФ-23 у кістках [11], що дозволяє припустити наявність зворотнього впливу жирової тканини на сироватковий рівень ФРФ-23. Ще одним адипокіном, що модулює секрецію ФРФ-23 остеоцитами, є адипонектин. У фізіологічних умовах він володіє захисним ефектом на нирки, знижуючи протеїнурію та послаблюючи хронічне запалення. Проте, при дієтичному навантаженні фосфором (що нагадує стан гіперфосфатемії при нирковій недостатності) підвищений рівень адипонектину спричиняє значне зростання концентрації ФРФ-23 у сироватці крові [12]. Іншим механізмом впливу білої жирової тканини на рівень фосфатуричного гормону ФРФ-

Чайковська Мар'яна Ігорівна
mari.chaikovska@gmail.com

23 є секреція нею ІЛ-6 та ФНП- α , які прямо чи опосередковано через вітамін Д стимулюють продукцію ФРФ-23 [13]. Відносний дисбаланс та підвищення концентрації лептину, адипонектину, ІЛ-6 та ФНП- α , разом з порушенням регуляції вітаміну Д3 та Клото створюють потужну стимуляцію надмірної продукції ФРФ23 при ХХН [14]. Таким чином, дані наукових досліджень демонструють вплив білої жирової тканини на мінеральний гомеостаз, а також зворотній зв'язок ендокринних факторів із жировою тканиною.

Незважаючи на численність наукових робіт, присвячених вивченню процесів ліпідного обміну при ХХН, залишаються невирішеними питання зв'язку мінерального метаболізму, а саме ФРФ-23, із показниками ліпидограми у хворих із ХХН.

Мета. Вивчити особливості ліпідного обміну у хворих із ХХН шляхом оцінки сироваткової концентрації загального холестерину (ЗХС), ЛПНГ, ЛПВГ, ТГ; дослідити стан мінеральної регуляції через визначення сироваткової концентрації с-кінцевого фрагменту ФРФ-23 та встановити зв'язок між ФРФ-23 та ліпідним обміном при ХХН.

Пацієнти та методи. Нами було проведено одностороннє когортне ретроспективне дослідження на базі нефрологічного відділення Тернопільської університетської лікарні, яке було затверджене етичною комісією при Тернопільському державному медичному університеті. Усі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критеріями включення були наявність ХХН, вік ≥ 18 років на момент початку дослідження, надання інформованої згоди на проведення дослідження; критеріями виключення – наявність нефротичного синдрому, церебрального та ендокринного ожиріння, автосомно-домінантного гіпофосфатемічного рахіту, системних захворювань сполучної тканини, хронічних запальних захворювань, активної інфекції, злоякісних захворювань, хронічних захворювань печінки, серцево-судинних ускладнень впродовж 12 тижнів до початку дослідження, застійної серцевої недостатності класу

III=IV за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації.

В рамках вказаного дослідження було обстежено 106 осіб, 47 жінок (44 %) та 59 чоловіків (56%), віком ($49,6 \pm 13,9$) років із ХХН I-V стадій, які перебували на стаціонарному обстеженні та лікуванні в нефрологічному відділенні Тернопільської університетської лікарні. Обстежених хворих було поділено на 5 груп за розрахованою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ): першу групу склали пацієнти із ШКФ ≥ 90 мл/(хв \cdot 1,73 м 2) (ХХН I, n = 9), другу групу – пацієнти із ШКФ 60-89 мл/(хв \cdot 1,73 м 2) (ХХН II, n = 6), третю – пацієнти із ШКФ 30-59 мл/(хв \cdot 1,73 м 2) (ХХН III, n=23), четверту – пацієнти із ШКФ 15-29 мл/(хв \cdot 1,73 м 2) (ХХН IV, n = 29), п'яту – хворі із ШКФ < 15 мл/(хв \cdot 1,73 м 2) (ХХН V, n = 39). Визначення рівня с-кінцевого фрагменту ФРФ-23 проводили пацієнтам із ХХН I-V стадій та контрольній групі, що включала 9 здорових осіб віком ($41,9 \pm 13,6$) років.

ШКФ розраховували за формулою СКД EPI (KDIGO 2012).

Лабораторні дослідження включали визначення сироваткового рівня ЗХ, ЛПНГ, ЛПВГ, ТГ за допомогою біохімічного аналізатора Cobas Integra 400 Plus. С-кінцевий фрагмент ФРФ-23 визначався за допомогою набору реактивів для імуноферментного аналізу «Biomedica» (Австрія) на апараті STAT FAX 303 Plus.

Статистична обробка отриманих даних виконувалася за допомогою програм Microsoft Excell 2010, Statistica 10.0. Дані, що не підпорядковувались нормальному закону розподілу, представлені як медіана (Me) та інтерквартильний розмах. Статистичну достовірність відмінностей між кількісними показниками оцінювали за показником Манна-Уїтні (U). Зв'язок між показниками визначали за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена (R).

Результати. Дослідження рівня ЗХС крові серед хворих із ХХН I-V стадій показало прогресивне зниження цього показника паралельно з падінням ШКФ ($p < 0,001$) (табл. 1) (рис. 1).

Таблиця 1

Лабораторна характеристика обстежених пацієнтів

Показник	Група пацієнтів				
	ХХН I, N = 9	ХХН II, N = 6	ХХН III, N = 23	ХХН IV, N = 29	ХХН V, N = 39
ШКФ, мл/(хв \cdot 1,73м 2)	114,6 (107,6 - 118,0)	73,0 (68,9 - 77,6)**	42,5 (32,3 - 47,5)***	23,4 (20,5 - 26,2)***	6,1 (4,6 - 8,6)***
ЗХС, ммоль/л	6 (5,93 - 6,16)	5,68 (5,51 - 5,93)*	5,58 (5,09 - 5,75)***	4,99 (4,77 - 5,4)***	4,95 (4,61 - 5,56)***
ХС ЛПНГ, ммоль/л	4,12 (3,97 - 4,19)	3,4 (3,3 - 4,01)*	3,24 (2,92 - 3,69)***	3,16 (2,93 - 3,3)***	3,27 (2,97 - 3,63)***

Продовження таблиці 1

ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,68 (1,55 – 1,82)	0,99 (0,96 – 1,05)**	1,24 (1,18 – 1,35)***	1,23 (1,15 – 1,29)***	1,06 (0,96 – 1,13)***
ТГ, ммоль/л	1,45 (1,39 – 1,49)	2,65 (2,58 – 2,7)**	1,62 (1,38 – 1,73)	1,36 (1,31 – 1,43)	1,87 (1,74 – 1,97)***
ФРФ-23, пмоль/л	0,75 (0,71 - 0,82)	0,81 (0,76 - 0,84)*	1,76 (1,69 - 1,81)***	1,83 (1,72 - 2,11)***	18,25 (14,15 - 20,30)***

Примітка: порівняно з групою хворих із ХНН I: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

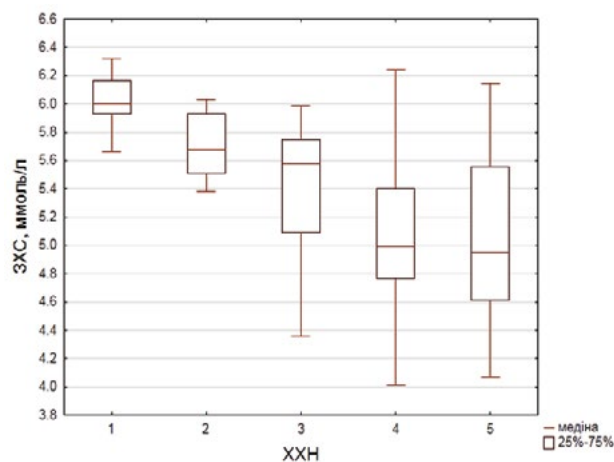


Рис 1. Зміни концентрації ЗХС у хворих на ХНН залежно від стадії.

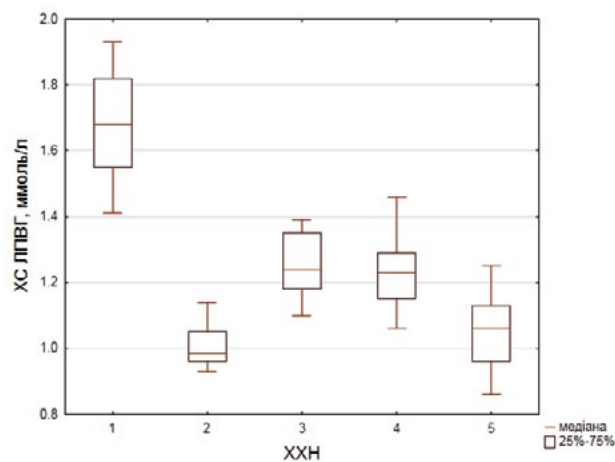


Рис 3. Зміни концентрації ХС ЛПВГ у хворих на ХНН залежно від стадії.

Схожа картина виявлена і при визначенні концентрації ЛПНГ, рівень яких прогресивно падав з прогресуванням ниркової недостатності до ХНН IV ($p < 0,001$), і несуттєво підвищувався при ХНН V, порівняно із ХНН IV (рис. 2).

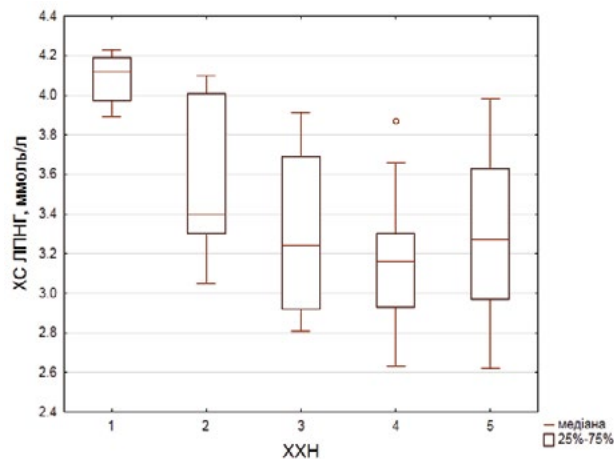


Рис 2. Зміни концентрації ХС ЛПНГ у хворих на ХНН залежно від стадії.

Рівень ЛПВГ зазнавав статистично достовірного зниження при ХНН II, порівняно із ХНН I ($p < 0,01$), і, після деякого підвищення на 3 стадії ХНН, продовжував падати, досягаючи мінімальних значень на термінальній стадії ниркової недостатності ($p < 0,001$) (рис. 3).

2 стадія ХНН характеризувалась також значним зростанням концентрації ТГ, порівняно із ХНН I ($p < 0,01$), рівень яких в подальшому достовірно знижувався до ХНН IV, досягаючи початкового. Проте на 5 стадії ХНН концентрація ТГ знову істотно зростала, порівняно із ХНН I ($p < 0,001$) (рис. 4).

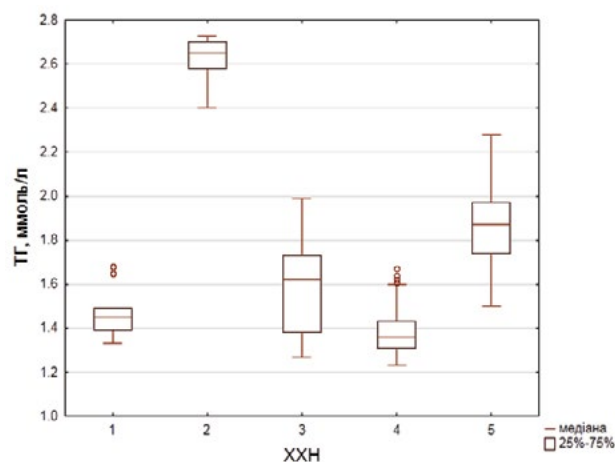


Рис 4. Зміни концентрації ТГ у хворих на ХНН залежно від стадії.

Таким чином, зниження ШКФ супроводжується розвитком глибоких змін ліпідного обміну, що прогресують в міру падіння ШКФ та досягають максимуму на термінальній стадії ХНН.

Концентрація С-кінцевого фрагменту ФРФ-23 прогресивно зростала паралельно з падінням ШКФ, досягаючи найвищих значень на 5 стадії ХХН ($p < 0,001$) (рис. 5).

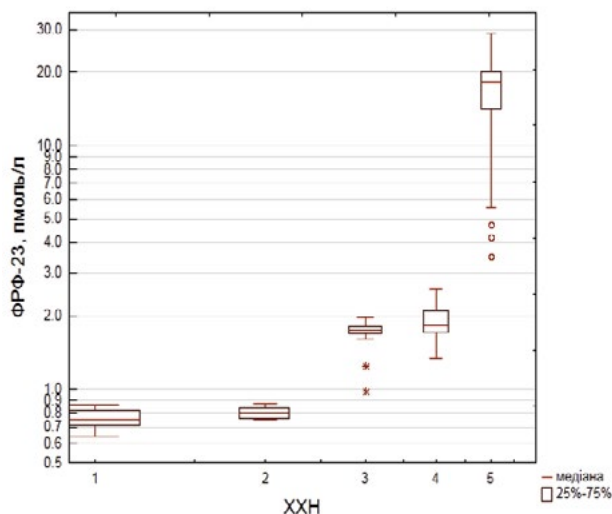


Рис. 5. Зміни концентрації ФРФ-23 у хворих на ХХН залежно від стадії.

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення зв'язку між ФРФ-23 та показниками ліпідного обміну. Виявлено достовірний негативний середньої сили зв'язок між ФРФ-23 та ЗХ ($r = -0,45$; $p < 0,05$) (рис. 6).

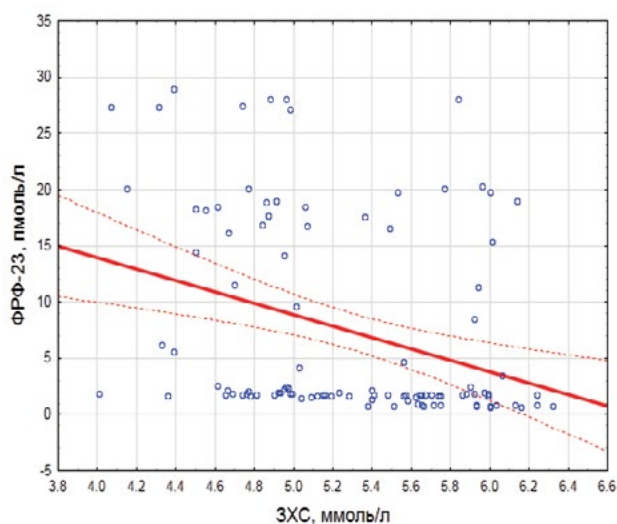


Рис. 6. Зв'язок між ФРФ-23 та ЗХ сироватки крові у хворих на ХХН.

Достовірний зв'язок виявлено і між ФРФ-23 та ЛПВГ ($r = -0,54$; $p < 0,05$) (рис. 7), ЛПНГ ($r = -0,29$; $p < 0,05$), та ТГ ($r = 0,28$; $p < 0,05$).

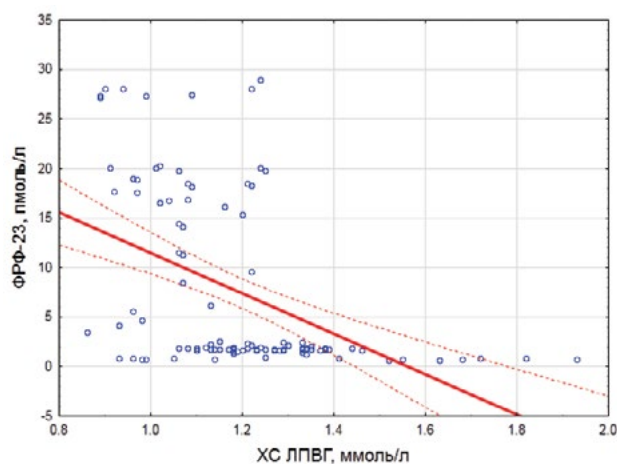


Рис 7. Зв'язок між ФРФ-23 та ХС ЛПВГ у хворих на ХХН.

Обговорення. Дисліпідемія з'являється вже на II стадії ХХН і є раннім ускладненням ХХН, що виникає внаслідок виснаження резервних можливостей організму підтримувати ліпідний гомеостаз в умовах зростання уремічної інтоксикації, активізації оксидативного стресу та запалення.

В умовах відсутності нефротичного синдрому ліпідні порушення при ХХН, що визначаються при рутинному лабораторному обстеженні, характеризуються зниженням антиатерогенних фракцій ліпопротеїнів та підвищенням деяких атерогенних фракцій ліпопротеїнів. Рівень загального холестерину та ХС ЛПНГ залишається нормальним або і знижується, що співзвучно з даними зарубіжних досліджень [15, 16]. Виявлена гіпохолестеринемія при ХХН є частиною синдрому білково-енергетичної недостатності, що виникає на ранніх стадіях ХХН та прогресує в міру падіння ШКФ і тісно пов'язана з персистуючим запаленням, що є одним з важливих факторів розвитку атеросклерозу. Характерною рисою ліпідного обміну при ХХН є прогресивне зниження рівня ЛПВГ та зростання концентрації ТГ. Таким чином, з боку ліпідного спектру крові на прискорений атерогенез у хворих із ХХН найбільший вплив справляє гіпертригліцеридемія, а також якісні зміни складу і властивостей ліпопротеїнів.

В основі таких біохімічних відхилень лежить зміна активності ферментів, що має місце при ХНН. Порушення дозрівання ЛПВЩ при ХНН відбувається в першу чергу через пригнічення лецитин-холестерин-ацилтрансферази та, меншою мірою, внаслідок підвищення плазматичного рівня холестерин-етер-транспортного білка. Пригнічення печінкової ліпази, ліпопротеїніліпази скелетних м'язів та жирової тканини, рецепторів до ЛПДНЩ та печінкового білка, пов'язаного з рецептором до ЛПНЩ колективно відповідають за гіпертригліцеридемію, що розвивається незважаючи на зниження тригліцерид-синтетичної здатності печінки [17]. Також відомо, що в умовах уремії та персистуючо-

го запалення ЛПВЩ захоплюють сироватковий амілоїд А і діють не як анти-, але як проатерогенні частинки [16], ще більше змінюючи внутрішнє середовище організму. Дисрегуляція метаболізму ліпідів сприяє атерогенезу та прогресуванню ураження нирок, а також погіршенню енергетичного метаболізму при ХНН.

Досліджено, що у пацієнтів із ХНН ВД спостерігається парадоксальний негативний зв'язок між рівнем загального холестерину та серцево-судинною смертністю, що вперше було виявлено Degoulet P et al. у 1982 р. та інтенсивно досліджувалось в подальшому [18, 19]. Жоден інший показник традиційного ліпідного профілю, за винятком холестерину не-ЛПВЩ, не міг правдоподібно прогнозувати серцево-судинні ускладнення [20].

Таким чином, зміни ліпідного спектру крові не здатні повністю пояснити механізмів розвитку серцево-судинних ускладнень при ХНН. Зворотня епідеміологія традиційних факторів ризику захворювань серцево-судинної системи, зокрема гіперліпемії, у пацієнтів із ХНН підводить до висновку до наявності інших факторів, властивих лише категорії пацієнтів із ХНН.

ФРФ-23 є одним із нещодавно відкритих факторів ризику розвитку серцево-судинних ускладнень та прогресування ХНН, що володіє широкими зв'язками з тканинами організму та множинними системними наслідками, що потребують детально дослідження.

Література (References)

1. Kottgen A, Russell SD, Loehr LR, Crainiceanu CM, Rosamond WD, Chang PP, et al. Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18 (4):1307-15. doi: 10.1681/ASN.2006101159.
2. Dhingra R, Gaziano JM, Djoussé L. Chronic kidney disease and the risk of heart failure in men. *Circ Heart Fail.* 2011;4(2):138-44. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.899070.
3. Scialla JJ, Xie H, Rahman M, Anderson AH, Isakova T, Ojo A, et al. Fibroblast Growth Factor-23 and Cardiovascular Events in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25(2):349-60. doi: 10.1681/ASN.2013050465.
4. Okada S, Yoshida T, Hong Z, Ishii G, Hatano M, Kuro-o M, et al. Impairment of B lymphopoiesis in precocious aging (klotho) mice. *Int Immunol.* 2000;12(6):861-71. doi: 10.1093/intimm/12.6.861.
5. Streicher C, Zeitz U, Andrukhova O, Rupperecht A, Pohl E, Larsson TE, et al. Long-term Fgf23 deficiency does not influence aging, glucose homeostasis, or fat metabolism in mice with a non-functioning vitamin D receptor. *Endocrinology.* 2012;153(4):1795-805. doi: 10.1210/en.2011-1878.
6. Mirza MA, Alsió J, Hammarstedt A, Erben RG, Micha elsson K, Tivesten A, et al. Circulating fibroblast growth Factor-23 is associated with fat mass and dyslipidemia in two independent cohorts of elderly individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(1):219-27. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.214619.
7. Gutierrez OM, Wolf M, Taylor EN. Fibroblast growth factor 23, cardiovascular disease risk factors, and phosphorus intake in the health professionals followup study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(12):2871-8. doi: 10.2215/CJN.02740311.
8. Ali FN, Falkner B, Gidding SS, Price HE, Keith SW, Langman CB. Fibroblast growth factor-23 in obese, normotensive adolescents is associated with adverse cardiac structure. *J Pediatr.* 2014;165(4): 738-43. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.06.027.
9. Grethen E, Hill KM, Jones R, Cacucci BM, Gupta CE, Acton A, et al. Serum leptin, parathyroid hormone, 1,25-dihydroxyvitamin D, fibroblast growth factor 23, bone alkaline phosphatase, and sclerostin relationships in obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):1655-62. doi: 10.1210/jc.2011-2280.
10. Abbas MA. Physiological functions of vitamin D in adipose tissue. *J Steroid Biochem Mol*

Виявлена кореляція між рівнем холестерину та ліпопротеїновими фракціями із концентрацією ФРФ-23, що спричиняє гіпертрофію міокарда навіть при відсутності артеріальної гіпертензії [21] та незалежно пов'язаний з підвищеною серцево-судинною смертністю [3], дозволяє пролити світло на механізми патофізіології складної мережі ускладнень при ХНН.

Висновки:

Порушення ліпідного обміну у хворих на ХНН характеризується вираженим зростанням рівня тригліцеридів, що посилюється у міру прогресування ниркової дисфункції.

Рівень ФРФ-23 при ХНН зростає односпрямовано зі зниженням ШКФ.

Має місце достовірний зв'язок ФРФ-23 із показниками ліпідного обміну, а саме ЗХС, ХС ЛПНГ, ТГ та ХС ЛПВГ в умовах ХНН.

Розкриття потенційних конфліктів інтересів: автори статті підтверджують, що вони не мають конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника. Представлена ідея задумана обома авторами.

Чайковська М. І. розробила теорію і виконала дослідження та обчислення.

Мартинюк Л. П. контролювала висновки цієї роботи. Обоє авторів обговорили результати та внесли свій внесок у остаточний рукопис.

- Biol. 2017;165(Pt B):369-381. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.08.004.
11. *Tsuji K, Maeda T, Kawane T, Matsunuma A, Horiuchi N.* Leptin stimulates fibroblast growth factor 23 expression in bone and suppresses renal 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ synthesis in leptin-deficient mice. *J Bone Miner Res.* 2010; 25(8):1711-23. doi: 10.1002/jbmr.65.
 12. *Rutkowski JM, Pastor J, Sun K, Park SK, Bobulescu IA, Chen CT, et al.* Adiponectin alters renal calcium and phosphate excretion through regulation of klotho expression. *Kidney Int.* 2017 Feb; 91(2): 324-337. doi: 10.1016/j.kint.2016.09.016.
 13. *Saini RK, Kaneko I, Jurutka PW, Forster R, Hsieh A, Hsieh JC, et al.* 1, 25-dihydroxyvitamin D(3) regulation of fibroblast growth factor-23 expression in bone cells: evidence for primary and secondary mechanisms modulated by leptin and interleukin-6. *Calcif Tissue Int.* 2013; 92(4):339-53. doi: 10.1007/s00223-012-9683-5.
 14. *Wagner CA, Imenez Silva PH, Rubio-Aliaga I.* And the fat lady sings about phosphate and calcium. *Kidney Int.* 2017;91(2):270-2. doi: 10.1016/j.kint.2016.11.009.
 15. *Krane V, Wanner C.* The metabolic burden of diabetes and dyslipidaemia in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17[Suppl 11]:23-7. doi: 10.1093/ndt/17.suppl_11.23.
 16. *Ritz E, Wanner C.* Lipid Abnormalities and Cardiovascular Risk in Renal Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(6):1065-70. doi: 10.1681/ASN.2007101128.
 17. *Vaziri ND.* Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006;290(2):F262-72. doi:10.1152/ajprenal.00099.2005.
 18. *Lowrie EG, Lew NL.* Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis.* 1990;15(5):458-82.
 19. *Park J, Ahmadi SF, Streja E, Molnar MZ, Flegal KM, Gillen D, et al.* Obesity paradox in endstage kidney disease patients. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;56(4):415-25. doi: 10.1016/j.pcad.2013.10.005.
 20. *Nishizawa Y, Shoji T, Kakiya R, Tsujimoto Y, Tabata T, Ishimura E, et al.* Non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) as a predictor of cardiovascular mortality in patients with endstage renal disease. *Kidney Int Suppl.* 2003;(84):S117-20. doi: 10.1046/j.1523-1755.63.s84.30.x
 21. *Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, et al.* FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest.* 2011;121(11):4393-408. doi: 10.1172/JCI46122.