



## ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ КЛОТО В ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ: КОРРЕЛЯЦИЯ С ГЛИКЕМИЧЕСКИМ СТАТУСОМ

*Ботирова Нигина Акрам кизи*

*Ташкентский Государственный Медицинский Университет,  
Узбекистан*

### **Введение:**

*Диабетическая нефропатия (ДН) - распространенное и тяжелое осложнение сахарного диабета, приводящее к прогрессирующему поражению почек, часто завершающееся терминальной стадией почечной недостаточности (ТСПН). Патогенез ДН многофакторный и включает хроническую гипергликемию, окислительный стресс, воспаление и фиброз. Несмотря на достижения в терапевтических стратегиях, ДН остается значительной причиной заболеваемости и смертности у пациентов с диабетом. Поэтому выявление новых биомаркеров и терапевтических мишеней имеет решающее значение для улучшения лечения ДН.*

*Одной из таких перспективных мишеней является белок Клото, который привлек внимание благодаря своим потенциальным антивозрастным, противовоспалительным и нефропротективным свойствам.*

**Ключевые слова:** *Цистатин С, гликированный гемоглобин, диабетическая нефропатия, скорость клубочковой фильтрации, дисфункция почек.*

*Что такое Клото? Клото - это трансмембранный белок, который преимущественно функционирует в почках, хотя также существует в растворимой форме в крови. Изначально он был идентифицирован как антивозрастной ген, а последующие исследования выявили его более широкую роль в поддержании функции почек, регуляции фосфатного обмена и модуляции окислительного стресса и воспаления.<sup>1,3</sup>*

Клото оказывает свои защитные эффекты путем:

- Регуляция фосфатного и кальциевого гомеостаза: Клото работает совместно с фактором роста фибробластов-23 (FGF-23) для регуляции выведения фосфатов почками.

- Ингибирование фиброза: Клото подавляет пути, участвующие в фиброзе почек, такие как путь TGF- $\beta$ , который очень активен при ДН.

- Снижение окислительного стресса: Он действует как антиоксидант, помогая уменьшить окислительное повреждение - ключевой фактор прогрессирования ДН.

- Модуляция инсулиновой сигнализации и метаболизма глюкозы: Появляющиеся данные предполагают, что Клото также может влиять на метаболизм глюкозы и чувствительность к инсулину, что особенно актуально при диабете.

#### *Роль Клото в диабетической нефропатии*

При ДН экспрессия Клото значительно снижена как в почках, так и в кровотоке, что может способствовать прогрессированию повреждения почек. Низкие уровни Клото связаны с худшими исходами при заболеваниях почек и могут служить потенциальным биомаркером для раннего выявления почечной дисфункции у пациентов с диабетом.<sup>4,5</sup>

Недавние исследования были сосредоточены на изучении корреляции между уровнями Клото в крови и контролем гликемии у пациентов с ДН. Гипотеза заключается в том, что снижение уровня Клото может быть связано с плохим гликемическим статусом, что способствует ухудшению функции почек у пациентов с диабетом.<sup>2,6</sup>

#### **Цель исследования**

Это исследование было направлено на изучение:

1. Корреляции между уровнем Клото в крови и гликемическим контролем (измеряемым по гликированному гемоглобину, HbA1c) у пациентов с диабетической нефропатией.



2. Взаимосвязь уровня Клото с функцией почек, включая такие маркеры, как расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) и альбуминурия.

3. Потенциальная роль Клото в качестве биомаркера для раннего выявления ДН и его эффективность в мониторинге прогрессирования заболевания.

### **Методология**

- Исследуемая популяция: В исследование были включены пациенты с диагнозом диабетическая нефропатия, а также контрольная группа пациентов с диабетом без нефропатии и здоровые лица для сравнения. Тяжесть ДН классифицировали по уровню альбуминурии и pСКФ.

- Измерение Клото в крови: уровни растворимого Клото в сыворотке крови измерялись с помощью иммуноферментного анализа (ИФА).

- Контроль гликемии: в качестве маркера долгосрочного контроля гликемии использовался гликированный гемоглобин (HbA1c). Также были зарегистрированы уровни глюкозы в крови натощак (ГКН) и постпрандиальной глюкозы (ППГ).

- Оценка функции почек: pСКФ рассчитывалась по формуле СКД-ЕРІ, а альбуминурия измерялась для оценки повреждения почек.

### **Ключевые результаты**

1. Уровни Клото и контроль гликемии:

- У пациентов с плохим гликемическим контролем (высоким уровнем HbA1c) наблюдались значительно более низкие уровни циркулирующего Клото по сравнению с пациентами с лучшим гликемическим контролем.

- Была обнаружена отрицательная корреляция между уровнем Клото и HbA1c, что указывает на то, что по мере ухудшения контроля гликемии уровень Клото снижается.

2. Уровни Клото и функция почек:

- Низкий уровень Клото ассоциировался со снижением рСКФ и повышенным уровнем альбуминурии, что указывает на возможную связь дефицита Клото с прогрессированием повреждения почек при ДН.

- У пациентов с прогрессирующей ДН уровень Клото был ниже, чем у пациентов на ранних стадиях заболевания, что свидетельствует о том, что уровни Клото могут отражать степень почечной недостаточности.

### 3. Потенциальная роль Клото в качестве биомаркера:

- Исследование предполагает, что низкий уровень Клото в крови может служить ранним биомаркером ДН, потенциально позволяя проводить раннее вмешательство до развития значительного повреждения почек.

- Клото также может играть прогностическую роль, поскольку его уровни обратно коррелировали с прогрессированием ДН, что указывает на потенциальное использование в мониторинге течения заболевания.

#### *Механистические данные*

Точные механизмы, посредством которых Клото влияет на контроль гликемии и функцию почек при ДН, все еще изучаются, но было предложено несколько гипотез:

- Ингибирование воспалительных путей: Клото может снижать активность провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, которые повышены при ДН и способствуют повреждению почек и инсулинорезистентности.

- Модуляция инсулиновой сигнализации: Клото может повышать чувствительность к инсулину в периферических тканях, тем самым улучшая контроль гликемии и снижая риск повреждения почек, вызванного гипергликемией.

- Снижение окислительного стресса: Действуя как антиоксидант, Клото может уменьшить окислительное повреждение, вызванное хронической гипергликемией, тем самым защищая клетки почек от дальнейшего повреждения.

#### *Клинические последствия*

*Результаты данного исследования имеют несколько важных последствий для лечения ДН:*

- Клото как терапевтическая мишень: Восстановление уровня Клото, будь то с помощью фармакологических препаратов или изменений образа жизни, может представлять собой новую терапевтическую стратегию для замедления прогрессирования ДН. Можно было бы изучить терапию, направленную на повышение экспрессии Клото или введение рекомбинантного Клото.

- Ранняя диагностика и мониторинг: Измерение уровня Клото в сыворотке крови может помочь в ранней диагностике ДН, особенно у пациентов с субклиническим поражением почек. Его также можно использовать для мониторинга эффективности лечения, направленного на улучшение контроля гликемии и функции почек.

- Персонализированная медицина: Учитывая вариабельность уровня Клото среди пациентов, возможно стратифицировать пациентов с диабетом на основе уровня Клото и гликемического статуса, что позволяет применять более персонализированные подходы к лечению.

Исследование выявляет значительную корреляцию между уровнем Клото в крови и контролем гликемии у пациентов с диабетической нефропатией. Снижение уровня Клото связано как с неудовлетворительным гликемическим статусом, так и с ухудшением функции почек, что указывает на возможность использования Клото в качестве ценного биомаркера для раннего выявления и мониторинга ДН. Кроме того, Клото представляется перспективной терапевтической мишенью, открывая новые возможности для замедления прогрессирования повреждения почек у пациентов с диабетом. Будущие исследования должны быть направлены на подтверждение этих результатов в более крупных когортах и изучение терапевтического потенциала модуляции Клото в лечении ДН.

**Методы:** Образцы крови были взяты у двух групп пациентов с диабетической нефропатией: группы 1 (С2, А2) и группы 2 (С3а, А2).



Критерии отбора для этих групп основывались на тяжести нефропатии и статусе контроля диабета.

Для оценки функции почек и контроля гликемии были проанализированы различные биохимические показатели. Эти показатели включали:

- Уровень глюкозы в крови натощак: измерялся для оценки исходного гликемического статуса.
- Уровень глюкозы в крови после еды: оценивался для понимания метаболизма глюкозы после приема пищи.
- Гликированный гемоглобин (HbA1c): использовался в качестве маркера долгосрочного контроля гликемии за предыдущие 2-3 месяца.
- Уровни Клото в крови: оценивались как потенциальный биомаркер функции почек и старения.
- Скорость клубочковой фильтрации (СКФ): Измеряется с использованием комбинации уровней креатинина и цистатина С в сыворотке крови для более точной оценки функции почек.

Все биохимические анализы проводились с использованием стандартизированных лабораторных методов для обеспечения точности и надежности результатов. Был проведен статистический анализ для сравнения биомаркеров между двумя группами, что позволило получить представление о взаимосвязи между гликемическим контролем и нарушением функции почек при диабетической нефропатии.

#### **Результаты:**

В 1-й группе средний уровень глюкозы в крови натощак составил  $10,2 \pm 3,9$  ммоль/л, что указывает на умеренный уровень гипергликемии. В то время как во 2-й группе средний уровень глюкозы в крови натощак составил  $12,47 \pm 2,9$  ммоль/л, что свидетельствует о более серьезных проблемах с контролем гликемии.

Уровень глюкозы в крови после еды также показал значительные различия между группами: в 1-й группе он составил  $13,3 \pm 5,2$  ммоль/л, а во 2-



й группе был выше -  $16,7 \pm 3,7$  ммоль/л. Эти данные указывают на то, что у пациентов 2-й группы наблюдаются более выраженные колебания уровня глюкозы в крови после приема пищи.

Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) был повышен в обеих группах: среднее значение в 1-й группе составило  $9,35 \pm 2,6\%$ , а во 2-й группе -  $10,7 \pm 1,9\%$ . Эти показатели свидетельствуют о неудовлетворительном долгосрочном контроле гликемии, причем во 2-й группе наблюдается более высокий средний уровень HbA1c, что связано с повышенным риском развития осложнений диабета.

Примечательно, что уровни клото в крови значительно различались между двумя группами. В 1-й группе уровень клото был выше и составлял  $295,4 \pm 28,13$  пг/мл по сравнению со 2-й группой, где уровень был всего  $142,3 \pm 8,2$  пг/мл. Эта существенная разница может указывать на наличие защитного почечного механизма в 1-й группе, который нарушен во 2-й группе.

Кроме того, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), измеренная методом креатинин-цистатин С, была значительно выше в 1-й группе и составляла  $69,3 \pm 6,63$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по сравнению со 2-й группой, у которой СКФ составила  $54,9 \pm 3,14$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Статистически значимая разница ( $p < 0,05$ ) указывает на прогрессирующую дисфункцию почек, связанную с ухудшением гликемического контроля у пациентов с диабетической нефропатией.

### **Обсуждение:**

Результаты данного исследования указывают на значимую корреляцию между уровнем клото в крови и гликемическим статусом у пациентов с диабетической нефропатией. 1-я группа, характеризующаяся более низким уровнем глюкозы в крови, продемонстрировала более высокий уровень клото в крови и лучшую скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по сравнению со 2-й группой. Это указывает не только на улучшение функции почек, но и позволяет предположить, что более высокие уровни клото могут быть связаны с лучшим метаболическим контролем.

Эти результаты указывают на защитную роль клото в контексте диабетической нефропатии<sup>4,5</sup>. Клото, известный своими антивозрастными и нефропротекторными свойствами, может помочь ослабить пагубное воздействие гипергликемии на функцию почек. Повышение уровня клото в группе 1 может способствовать улучшению функции почек и контроля гликемии, потенциально служа биомаркером здоровья почек у пациентов с диабетом.

Однако необходимы дальнейшие исследования для выяснения основных механизмов, связывающих уровни клото с контролем гликемии и функцией почек. Изучение путей, через которые клото оказывает свое действие, может дать представление о его терапевтическом потенциале<sup>3,5</sup>. Кроме того, исследование последствий модуляции уровней клото - будь то с помощью фармакологических средств или изменений образа жизни - может привести к разработке инновационных стратегий лечения диабетической нефропатии и предотвращения ее прогрессирования.

#### **Заключение:**

В заключение, данное исследование предоставляет ценные сведения о сложной взаимосвязи между уровнями белка клото в крови, гликемическим статусом и функцией почек у пациентов с диабетической нефропатией. Наблюдаемая корреляция подчеркивает потенциальную роль клото как защитного фактора для здоровья почек, особенно в контексте диабета. Понимание роли клото в этом контексте может открыть путь к новым терапевтическим стратегиям, направленным на уменьшение повреждения почек и улучшение гликемического контроля у лиц с диабетом. Будущие исследования должны сосредоточиться на механизмах действия клото и его потенциале в качестве мишени для вмешательства при лечении диабетической нефропатии.

#### **ЛИТЕРАТУРА:**

1. Botirova N. A. DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF KLOTTHO AND CYSTATIN C IN THE EARLY STAGE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN



TYPE 2 DIABETES MELLITEUS //Proceedings of International Conference on Scientific Research in Natural and Social Sciences. – 2024. – Т. 3. – №. 2. – С. 111-113.

2. Botirova N. A., Mirahmedova H. T. SIGNIFICANCE OF STANDARD AND NEWLY STUDIED BIOMARKERS IN THE DIAGNOSIS OF ADVANCED CHRONIC KIDNEY DISEASE AGAINST THE BACKGROUND OF DIABETIC NEPHROPATHY IN TYPE 2 DIABETES //Western European Journal of Medicine and Medical Science. – 2023. – Т. 1. – №. 3. – С. 5-10.

3. Botirova N. A. THE SIGNIFICANCE OF THE KLOTNO PROTEIN AT THE EARLY STAGE OF DIABETIC NEPHROPATHY //Proceedings of Scientific Conference on Multidisciplinary Studies. – 2024. – Т. 3. – №. 2. – С. 28-29.

4. Мирахмедова Х. Т., Ботирова Н. А. Кандли диабетнинг 2-типида ривожланган сурункали буйрак касаллигини эрта таъхислашда Клото ҳамда цистатин С нинг ахамияти: дис. – Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан, 2024.

5. Мирахмедова Х. Т., Ботирова Н. А. 2-тип кандли диабет билан оғриган беморларда диабетик нефропатиянинг эрта босқичида клото омилининг ахамияти: дис. – Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан, 2024.

6. Мирахмедова Хилола Тухтасиновна, and Ботирова Нигина. "Actual Problems of Diabetic Nephropathy, Risk Factors, Stages, Progression, Mechanism, Diagnosis and Management." (2022).