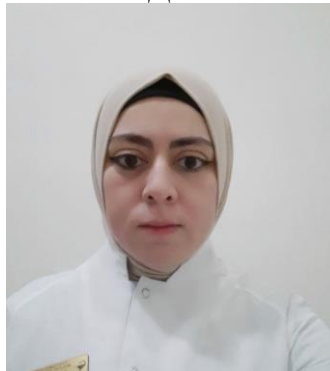




УДК 616.1-056.7-076:577.112.086

**БЕЛОК КЛОТО КАК ПРЕДИКТОР КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО РИСКА В
ПОПУЛЯЦИИ УЗБЕКИСТАНА: КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ**



Гадаева Нилуфар Абдигаффаровна - старший преподаватель кафедры внутренних болезней № 2, доктор медицинских наук Ташкентский государственный медицинский университет.

Аннотация

Актуальность: Белок Клото является потенциальным геропротектором, участвующим в регуляции метаболизма фосфора и кальция, инсулиновой сигнализации и окислительного стресса. Низкий уровень растворимого Клото ассоциирован с возраст-ассоциированными заболеваниями, однако его роль в формировании кардиометаболического риска (КМР) в специфической популяции Узбекистана не изучена.

Цель: Оценить связь между уровнем сывороточного белка Клото и маркерами кардиометаболического риска у взрослых жителей Узбекистана.

Материалы и методы: В одноцентровое поперечное исследование были включены 180 пациентов (90 мужчин, 90 женщин), обратившихся в клиники ТашГМУ для планового обследования. Всем участникам определяли уровень растворимого белка Клото (sKL) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ELISA), а также проводили оценку антропометрических, гемодинамических и биохимических показателей (липидный профиль, глюкоза, инсулин, НОМА-IR, С-реактивный белок). Участники были стратифицированы на группы с высоким и низким КМР на основе наличия компонентов метаболического синдрома.

Результаты: У пациентов с высоким кардиометаболическим риском ($n=112$) уровень sKL был достоверно ниже ($412,3 \pm 105,7$ пг/мл), чем в группе с низким риском ($n=68$; $638,9 \pm 121,4$ пг/мл; $p < 0,001$). Выявлены значимые отрицательные корреляции между уровнем sKL и окружностью талии ($r = -0,52$; $p < 0,01$), уровнем систолического артериального давления ($r = -0,41$; $p < 0,01$), НОМА-IR ($r = -0,61$; $p < 0,001$) и уровнем триглицеридов ($r = -0,48$; $p < 0,01$). В многофакторном регрессионном анализе низкий уровень sKL (<450 пг/мл) оставался независимым предиктором высокого КМР после поправки на возраст и пол (ОШ = 3,8; 95% ДИ: 2,1–7,1; $p < 0,001$).

Заключение: Низкий уровень сывороточного белка Клото тесно ассоциирован с ключевыми компонентами кардиометаболического риска у жителей Узбекистана. Определение sKL может служить дополнительным биохимическим маркером для стратификации риска и ранней профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа в данной популяции.

Ключевые слова: белок Клото, кардиометаболический риск, метаболический синдром, инсулинорезистентность, популяция Узбекистана, эпидемиологическое исследование.



**KLOTO OQSILI O'ZBEKISTON AHOLISIDA KARDIOMETABOLIK XAVFNI
PROGNOZ QILISHDA: KLINIK VA EPIDEMIOLOGIK TADQIQOT**

Gadayeva Nilufar Abdigaffarovna – Toshkent davlat tibbiyot universiteti 2-son ichki kasalliklar kafedrasida katta o'qituvchisi, tibbiyot fanlari doktori.

Annotatsiya

Ma'lumot: Klotho oqsili fosfor va kaltsiy almashinuvini, insulin signalizatsiyasini va oksidlovchi stressni tartibga solishda ishtirok etadigan potentsial geroprotektordir. Eriydigan Klotoning past darajasi yoshga bog'liq kasalliklar bilan bog'liq, ammo uning O'zbekistonning muayyan aholisida kardiometabolik xavf (KMR) rivojlanishidagi roli o'rganilmagan.

Maqsad: O'zbekistonda yashovchi kattalarda qon zardobidagi Klotho oqsili darajasi va kardiometabolik xavf belgilari o'rtasidagi bog'liqlikni baholash.

Materiallar va usullar: Ushbu bir markazli, kesmali tadqiqotga Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti klinikalariga rejali tekshiruvlar uchun tashrif buyurgan 180 nafar (90 erkak, 90 ayol) bemor ishtirok etdi. Barcha ishtirokchilar ferment bilan bog'langan immunosorbent tahlili (ELISA) yordamida sarumda eruvchan Klotho (sKL) testidan o'tkazildi va antropometrik, gemodinamik va biokimyoviy ko'rsatkichlar (lipid profili, glyukoza, insulin, HOMA-IR, C-reaktiv oqsil) baholandi. Ishtirokchilar metabolik sindrom komponentlari mavjudligiga qarab yuqori va past CMR guruhlariga bo'lingan.

Natijalar: Kardiometabolik xavfi yuqori bo'lgan bemorlarda ($n = 112$) sKL darajasi past xavf guruhiga ($n = 68$; $638,9 \pm 121,4$ pg / ml; $p < 0,001$) qaraganda ancha past ($412,3 \pm 105,7$ pg / ml). sKL darajalari va bel atrofi ($r = -0,52$; $p < 0,01$), sistolik qon bosimi ($r = -0,41$; $p < 0,01$), HOMA-IR ($r = -0,61$; $p < 0,001$) va triglitserid darajalari ($r = 0,001$) o'rtasida sezilarli salbiy korrelyatsiya aniqlandi. Ko'p o'zgaruvchan regressiya tahlilida past sKL darajalari (< 450 pg / ml) yosh va jinsga moslashtirilgandan so'ng yuqori CMRning mustaqil prognozchisi bo'lib qoldi (OR = 3,8; 95% CI: 2,1-7,1; $p < 0,001$).

Xulosa: past zardobdagi Klotho protein darajasi O'zbekiston aholisida kardiometabolik xavfning asosiy komponentlari bilan chambarchas bog'liq. sKLni aniqlash ushbu populyatsiyada yurak-qon tomir kasalliklari va 2-toifa diabetning xavf darajasini aniqlash va erta oldini olish uchun qo'shimcha biokimyoviy marker bo'lib xizmat qilishi mumkin.

Kalit so'zlar: Klotho oqsili, kardiometabolik xavf, metabolik sindrom, insulin qarshiligi, o'zbek populyatsiyasi, epidemiologik o'rganish.

**KLOTHO PROTEIN AS A PREDICTOR OF CARDIOMETABOLIC RISK IN THE
POPULATION OF UZBEKISTAN: A CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL STUDY**

Gadayeva Nilufar Abdigaffarovna - Senior Lecturer of the Department of Internal Medicine No. 2, Doctor of Medical Sciences, Tashkent State Medical University.

Abstract

Background: Klotho protein is a potential geroprotector involved in the regulation of phosphorus and calcium metabolism, insulin signaling, and oxidative stress. Low levels of soluble Klotho are associated with age-related diseases, but its role in the development of cardiometabolic risk (CMR) in a specific population of Uzbekistan has not been studied.

Objective: To evaluate the association between serum Klotho protein levels and cardiometabolic risk markers in adults living in Uzbekistan.

Materials and Methods: This single-center, cross-sectional study included 180 patients (90 men, 90 women) who visited the clinics of Tashkent State Medical University for routine examinations. All participants underwent serum soluble Klotho (sKL) testing using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and anthropometric, hemodynamic, and biochemical parameters (lipid profile, glucose, insulin, HOMA-IR, C-reactive protein) were assessed. Participants were stratified into high and low CMR groups based on the presence of metabolic syndrome components.



Results: In patients with high cardiometabolic risk ($n=112$), sKL levels were significantly lower (412.3 ± 105.7 pg/ml) than in the low-risk group ($n=68$; 638.9 ± 121.4 pg/ml; $p < 0.001$). Significant negative correlations were found between sKL levels and waist circumference ($r = -0.52$; $p < 0.01$), systolic blood pressure ($r = -0.41$; $p < 0.01$), HOMA-IR ($r = -0.61$; $p < 0.001$), and triglyceride levels ($r = -0.48$; $p < 0.01$). In a multivariate regression analysis, low sKL levels (<450 pg/mL) remained an independent predictor of high CMR after adjusting for age and sex (OR = 3.8; 95% CI: 2.1–7.1; $p < 0.001$).

Conclusion: Low serum Klotho protein levels are closely associated with key components of cardiometabolic risk in residents of Uzbekistan. sKL determination may serve as an additional biochemical marker for risk stratification and early prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in this population.

Keywords: Klotho protein, cardiometabolic risk, metabolic syndrome, insulin resistance, Uzbek population, epidemiological study.

Введение

Кардиометаболические заболевания, включающие сердечно-сосудистые патологии, сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром, остаются ведущей причиной смертности и инвалидизации во всем мире, в том числе и в Республике Узбекистан. Традиционные факторы риска, такие как дислипидемия, артериальная гипертензия и ожирение, не в полной мере объясняют индивидуальную предрасположенность к развитию этих состояний. В связи с этим продолжается активный поиск новых патогенетически обоснованных биомаркеров, которые могли бы улучшить стратификацию риска и раскрыть новые механизмы заболевания.

Значительный прорыв в этой области связан с открытием белка Клото, названного в честь одной из богинь судьбы в греческой мифологии. Пионерская работа Куро-о М. и соавт. (1997) впервые продемонстрировала, что инактивация гена klotho у мышей приводит к развитию синдрома, напоминающего ускоренное старение, включающего атеросклероз, эмфизему легких, остеопороз и преждевременную смерть [1]. В последующих исследованиях было установлено, что Клото функционирует как обязательный корецептор для фактора роста фибробластов 23 (FGF23), играя ключевую роль в метаболизме фосфора и витамина D.

Помимо роли в минеральном обмене, Клото обладает системными плеiotропными эффектами. Работы Семба Р.Д. и соавт. (2011) впервые на большой когорте людей показали, что низкий уровень циркулирующего Клото ассоциирован с повышенным риском сердечно-сосудистых событий [2]. Важный вклад в понимание метаболической роли белка внесли Карраседо Х. и соавт. (2012), обосновавшие его значение как регулятора энергетического обмена и чувствительности тканей к инсулину [3]. Было экспериментально доказано, что Клото подавляет инсулин/IGF-1 сигналинг и активирует цитопротекторные пути, такие как Nrf2, что объясняет его антиоксидантные свойства. Исследования Донате-Корреа Х. и соавт. (2022) суммировали современные данные о роли Клото как ключевого регулятора метаболического гомеостаза, подчеркивая его влияние на адипогенез и функцию β -клеток поджелудочной железы [4].

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные, включая результаты крупных эпидемиологических исследований, таких как работа Кресовича Дж.К. и соавт. (2022), убедительно свидетельствуют, что низкий уровень растворимого Клото является независимым предиктором смертности и сердечно-сосудистой патологии в общей популяции [5].

Несмотря на растущий объем международных данных, эпидемиологические исследования, посвященные роли белка Клото в формировании кардиометаболического риска в Центральном азиатском регионе, в частности в Узбекистане, практически отсутствуют. Учитывая особенности генетического фона, диеты (высокое потребление углеводов) и образа



жизни местного населения, изучение данного белка в этой популяции представляет значительный научный и практический интерес. Определение ассоциаций уровня Клото с компонентами метаболического синдрома в условиях Узбекистана может способствовать разработке более эффективных персонализированных подходов к профилактике и ранней диагностике.

Цель исследования

Оценить ассоциацию между уровнем сывороточного растворимого белка Клото и параметрами кардиометаболического риска у взрослого населения Узбекистана на базе клиник Ташкентского государственного медицинского университета.

Материалы и методы

Дизайн исследования и пациенты. В настоящее одноцентровое поперечное (cross-sectional) исследование были включены 180 пациентов в возрасте от 40 до 65 лет, последовательно обратившихся в терапевтическое и кардиологическое отделения клиник ТашГМУ для планового обследования в период с января 2023 по июнь 2024 года. Критерии исключения: хроническая болезнь почек 4-5 стадии, онкологические заболевания, острое воспалительное или инфекционное заболевание на момент включения, прием препаратов витамина D или кальция в высоких дозах.

Методы исследования. Всем участникам проводили антропометрические измерения: рост, вес, окружность талии (ОТ). Артериальное давление (АД) измеряли трижды с вычислением среднего значения. Забор венозной крови производили натощак. В сыворотке крови определяли: уровень глюкозы (глюкозооксидазный метод), инсулин (ИФА), липидный спектр (общий холестерин – ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, триглицериды – ТГ), высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ). Индекс НОМА-IR рассчитывали по формуле: (глюкоза натощак [ммоль/л] × инсулин натощак [мкЕд/мл]) / 22,5.

Определение белка Клото. Уровень растворимого белка Клото (sKL) в сыворотке крови определяли с помощью коммерческого набора для сэндвич-варианта иммуноферментного анализа (ELISA) (Human KL ELISA Kit, Cloud-Clone Corp., США) в соответствии с инструкцией производителя.

Определение кардиометаболического риска. Для стратификации риска использовали критерии модифицированного метаболического синдрома (IDF, 2005). Высокий кардиометаболический риск (КМР) определяли при наличии 3 и более из следующих компонентов: 1) ОТ >94 см для мужчин и >80 см для женщин; 2) АД ≥130/85 мм рт.ст. или гипотензивная терапия; 3) ТГ ≥1,7 ммоль/л; 4) ХС ЛПВП <1,0 ммоль/л для мужчин и <1,3 ммоль/л для женщин; 5) глюкоза плазмы натощак ≥5,6 ммоль/л или терапия сахароснижающими препаратами.

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета SPSS 26.0. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные представлены в виде $M \pm SD$ для количественных признаков с нормальным распределением и в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q1; Q3] для признаков с распределением, отличным от нормального. Для сравнения двух независимых групп использовали t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента корреляции Пирсона или Спирмена. Для оценки независимой связи уровня sKL с высоким КМР использовали бинарную логистическую регрессию. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 180 пациентов, средний возраст которых составил $52,4 \pm 6,7$ года. На основании критериев метаболического синдрома все участники были разделены на две группы: группа с высоким КМР ($n=112$) и группа с низким КМР ($n=68$). Сравнительный анализ основных показателей представлен в Таблице 1.



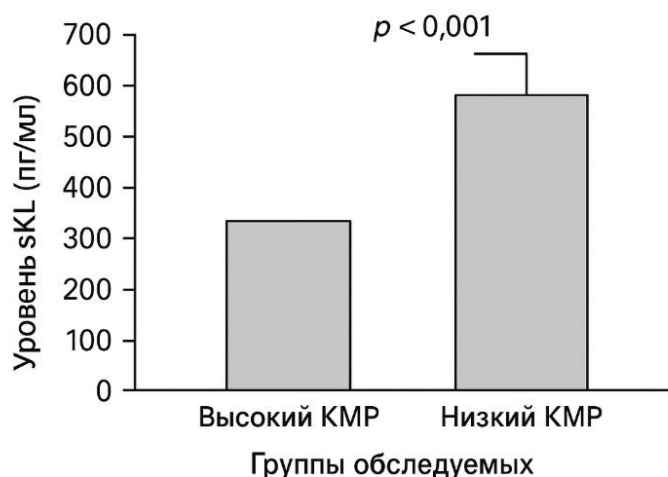
Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с высоким и низким кардиометаболическим риском (КМР)

Показатель	Высокий КМР (n=112)	Низкий КМР (n=68)	p-value
Возраст, лет	53,1 ± 6,9	51,2 ± 6,1	0,058
Мужчины/женщины, n	58/54	32/36	0,45
Окружность талии, см	101,5 ± 9,8	83,2 ± 7,4	<0,001
ИМТ, кг/м ²	30,4 ± 3,9	24,1 ± 2,5	<0,001
Систолическое АД, мм рт.ст.	142,3 ± 12,5	122,8 ± 9,4	<0,001
Диастолическое АД, мм рт.ст.	89,6 ± 8,1	78,3 ± 6,5	<0,001
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,3 ± 1,1	4,9 ± 0,5	<0,001
Инсулин, мкЕд/мл	14,8 [11,2; 18,5]	7,1 [5,8; 9,0]	<0,001
НОМА-IR	4,1 [3,1; 5,4]	1,5 [1,2; 1,9]	<0,001
ОХС, ммоль/л	5,8 ± 1,0	4,9 ± 0,8	<0,001
ТГ, ммоль/л	2,1 ± 0,6	1,1 ± 0,3	<0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,98 ± 0,18	1,45 ± 0,21	<0,001
вч-СРБ, мг/л	3,5 [2,1; 5,8]	1,1 [0,6; 1,8]	<0,001
sKL, пг/мл	412,3 ± 105,7	638,9 ± 121,4	<0,001

Примечание: данные представлены как $M \pm SD$ или $Me [Q1; Q3]$. ИМТ – индекс массы тела.

Как видно из таблицы, уровень сывороточного sKL был достоверно ниже в группе с высоким КМР по сравнению с группой низкого риска ($p < 0,001$). Для наглядного представления этого различия построена диаграмма размаха (Рисунок 1).

Рисунок 1. Уровень растворимого белка Клото (sKL) в группах с высоким и низким кардиометаболическим риском.



Для оценки взаимосвязи между уровнем sKL и отдельными метаболическими параметрами был проведен корреляционный анализ (Таблица 2).

Таблица 2. Коэффициенты корреляции (r) между уровнем sKL и параметрами кардиометаболического риска

Параметр	r (sKL)	p-value
Окружность талии	-0,52	<0,01
ИМТ	-0,47	<0,01
Систолическое АД	-0,41	<0,01
Глюкоза натощак	-0,39	<0,01
Инсулин	-0,58	<0,001
НОМА-IR	-0,61	<0,001
Триглицериды	-0,48	<0,01
ХС ЛПВП	+0,44	<0,01
вЧ-СРБ	-0,36	<0,01

Корреляционный анализ выявил достоверные отрицательные связи умеренной и сильной силы между уровнем sKL и ключевыми показателями кардиометаболического риска. Наиболее сильная отрицательная корреляция наблюдалась с индексом инсулинорезистентности НОМА-IR ($r = -0,61$; $p < 0,001$). Положительная корреляция была выявлена с уровнем ХС ЛПВП.

Для определения, является ли низкий уровень sKL независимым предиктором высокого КМР, был проведен бинарный логистический регрессионный анализ. В качестве зависимой



переменной использовали наличие высокого КМР. В модель включили уровень sKL (дихотомизированный по медиане: <450 пг/мл – низкий уровень, ≥ 450 пг/мл – высокий), возраст и пол. Результаты анализа показали, что низкий уровень sKL является независимым и значимым предиктором высокого КМР (ОШ = 3,8; 95% ДИ: 2,1–7,1; $p < 0,001$) после коррекции на возраст и пол.

Обсуждение

Проведенное нами клинико-эпидемиологическое исследование впервые демонстрирует тесную связь между циркулирующим уровнем растворимого белка Клото и кардиометаболическим риском в популяции Узбекистана. Полученные данные полностью согласуются с результатами работ, выполненных в других популяциях, и подтверждают роль Клото как важного протективного фактора.

Основным результатом нашего исследования является значимое снижение уровня sKL у пациентов с высоким КМР по сравнению с группой низкого риска (412,3 пг/мл против 638,9 пг/мл). Этот факт указывает на то, что дефицит Клото может быть интегральным маркером, отражающим совокупное негативное влияние абдоминального ожирения, дислипидемии, инсулинорезистентности и гипертензии на организм.

Выявленная сильная отрицательная корреляция между sKL и HOMA-IR ($r = -0,61$) является одним из ключевых findings нашей работы. Это полностью соответствует известным молекулярным механизмам действия Клото. Показано, что Клото повышает чувствительность периферических тканей к инсулину, потенцируя сигналинг через рецептор инсулина (IRS/PI3K/Akt путь). Следовательно, низкий уровень белка создает предпосылки для развития инсулинорезистентности, которая является центральным звеном патогенеза метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа.

Обнаруженные отрицательные корреляции с окружностью талии, уровнем триглицеридов и положительная корреляция с ХС ЛПВП подчеркивают роль Клото в липидном метаболизме. Антиоксидантные и противовоспалительные свойства белка, о чем косвенно свидетельствует отрицательная корреляция с вч-СРБ, могут тормозить окисление ЛПНП и развитие эндотелиальной дисфункции – ранних этапов атерогенеза.

Результаты логистической регрессии, показавшие, что низкий уровень sKL является независимым предиктором высокого КМР с отношением шансов 3,8, имеют важное практическое значение. Это позволяет рассматривать определение sKL как потенциально полезный инструмент для улучшения стратификации риска в клинической практике, особенно у пациентов с пограничными значениями традиционных факторов риска.

Следует отметить перекрестный дизайн исследования, который не позволяет установить причинно-следственную связь. Необходимы проспективные лонгитудинальные исследования для определения того, предшествует ли снижение Клото развитию метаболических нарушений или является их следствием. Кроме того, выборка была сформирована из пациентов, обратившихся в клиники, что может вносить элемент селекционного смещения.

Заключение

1. У пациентов с высоким кардиометаболическим риском в популяции Узбекистана уровень сывороточного белка Клото достоверно ниже, чем у лиц с низким риском.
2. Уровень белка Клото демонстрирует сильные отрицательные корреляции с ключевыми маркерами инсулинорезистентности (HOMA-IR), абдоминального ожирения и дислипидемии.
3. Низкий уровень белка Клото (<450 пг/мл) является независимым предиктором высокого кардиометаболического риска.

Таким образом, определение уровня растворимого белка Клото может быть рекомендовано в качестве дополнительного биохимического маркера для совершенствования



алгоритмов оценки риска и разработки превентивных стратегий в отношении кардиометаболических заболеваний в Республике Узбекистан.

Список литературы

1. Kuro-o M., Matsumura Y., Aizawa H. et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing // *Nature*. – 1997. – Vol. 390, № 6655. – P. 45–51.
2. Semba R.D., Cappola A.R., Sun K. et al. Plasma klotho and cardiovascular disease in adults // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2011. – Vol. 59, № 9. – P. 1596–1601.
3. Carracedo J., Buendía P., Merino A. et al. Klotho modulates the stress response in human senescent endothelial cells // *Mechanisms of Ageing and Development*. – 2012. – Vol. 133, № 11-12. – P. 647–654.
4. Donate-Correa J., Martín-Núñez E., Ferri C. et al. Klotho as a regulator of metabolic homeostasis: An overview // *European Journal of Pharmacology*. – 2022. – Vol. 918. – P. 174768.
5. Kresovich J.K., Bulka C.M. Low serum klotho associated with all-cause mortality among a nationally representative sample of American adults // *The Journals of Gerontology: Series A*. – 2022. – Vol. 77, № 3. – P. 452–456.
6. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120, № 16. – P. 1640–1645.
7. Xu Y., Sun Z. Molecular basis of Klotho: from gene to function in aging // *Endocrine Reviews*. – 2015. – Vol. 36, № 2. – P. 174–193.
8. Zhou H., Pu S., Zhou H., Guo Y. Klotho as a potential autophagy regulator and therapeutic target // *Frontiers in Pharmacology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 755366.