مجله علوم پزشکی رازی دوره ۲۷، شماره ۲، اردیبهشت ۱۳۹۹ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله مروری

پروتئین کلوتو (Klotho) به عنوان بیومارکر تشخیصی در بیماری‌های مزمن کلیوی

پریناز زیور پور: موسسه آموزش عالی ربع رشید، تبریز، ایران

فلور زرگری: گروه علوم پزشکی، واحد مرند، دانشگاه آزاد اسلامی، مرند، ایران (*نویسنده مسئول) felorzargari@marandiau.ac.ir

چکیده

بیماری مزمن کلیوی (Chronic Kidney Disease یا CKD) با شیوع ۱۶٪-۸٪ خود، یک مشکل بهداشت عمومی در سراسر جهان است. این بیماری عملکرد و ساختار کلیه‌ها را در طی زمان به طور غیرقابل برگشت مختل می‌سازد و در مراحل پیشرفته خود (End Stage Renal Disease یا ESRD) بار مالی زیادی را به سیستم درمانی جوامع تحمیل می‌کند. از عوارض جانبی حائز اهمیت آن، می‌توان به بیماری‌های قلبی-عروقی (Cardiovascular Disease یا CVD) اشاره نمود که مهم‌ترین عامل مرگ و میر در بیماران مبتلا به CKD است. بنابراین، تشخیص سریع و زودهنگام این بیماری به علت روند سریع و در عین حال مخفی آن در مراحل ابتدایی‌تر خود جهت پیشگیری از عوارض جانبی و صرفه جویی در منابع مالی امری بسیار ضروری است. شواهد به دست آمده از مطالعات مختلف در طی سال‌های اخیر نشان می‌دهد که پیشرفت CKD به طور قابل ملاحظه‌ای با کاهش سطح پروتئین ضد پیری به نام Klotho همراه است. در شرایط فیزیولوژیکی طبیعی بدن، منبع تولید عمده این پروتئین سلول‌های بافت کلیوی است. از این رو، کمبود Klotho نه تنها یک بیومارکر زودرس در تشخیص CKD است؛ بلکه عامل پاتوژنی مهم در روند پیشرفت و بروز عوارض بعدی آن نیز می‌باشد. این مطالعه با هدف معرفی پروتئین Klotho به عنوان بیومارکر تشخیصی زودهنگام و نیز بیان استراتژی‌های درمانی جدید و موثر آن برای بیماران مبتلا به CKD صورت پذیرفته است.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت کننده: حامی مالی نداشته است.

کلیدواژه‌ها

بیماری مزمن کلیوی،

بیماری قلبی-عروقی،

Klotho،

پروتئین ضد پیری

تاریخ دریافت: ۹۸/۰۶/۰۹

تاریخ پذیرش: ۹۸/۱۱/۱۲

شیوه استناد به این مقاله:

Zivarpour P, Zargari F. Klotho protein as a diagnostic biomarker in chronic kidney disease. Razi J Med Sci. 2020;27(2):91-102.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

Razi Journal of Medical Sciences.2020;27(2):91-102. http://rjms.iums.ac.ir

Review Article

Klotho protein as a diagnostic biomarker in chronic kidney disease

Parinaz Zivarpour, Higher Education Institute of Rab-Rashid, Tabriz, Iran
Felor Zargari, Department of Medical Sciences, Marand Branch, Islamic Azad University, Marand, Iran (*Corresponding author) zargarifkb@gmail.com, felorzargari@marandiau.ac.ir

Abstract

Chronic Kidney Disease (CKD) is a worldwide public health problem with prevalence of 8 -16%. It disrupts the function and structure of the kidneys over time irreversibly, and in its advanced stages (End Stage Renal Disease-ESRD) imposes a huge financial burden on the health system of communities. Cardiovascular Disease (CVD) is one of the significant external complications, which is the most important cause of mortality in patients with CKD. Therefore, quick and early diagnosis of this disease due to its rapid and yet latent process in its earliest stages is essential to prevent side effects and avoid waste of funds. Evidence from various studies in recent years indicates that CKD progression is significantly associated with decreased levels of anti-aging protein, Klotho. Under normal physiological conditions, the major source of this protein is kidney tissue cells. Thus, Klotho deficiency is not only an early biomarker in the diagnosis of CKD, but also an important pathogenic factor in the progression and appearance of its adverse effects. This study aimed to introduce Klotho protein as an early diagnostic biomarker and to present new, effective therapeutic strategies for patients with CKD.

Conflicts of interest: None
Funding: None

Keywords
Chronic kidney disease,
Cardiovascular disease,
Klotho,
Anti-aging protein

Received: 31/08/2019
Accepted: 01/02/2020

Cite this article as:
Zivarpour P, Zargari F. Klotho protein as a diagnostic biomarker in chronic kidney disease. Razi J Med Sci. 2020;27(2):91-102.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

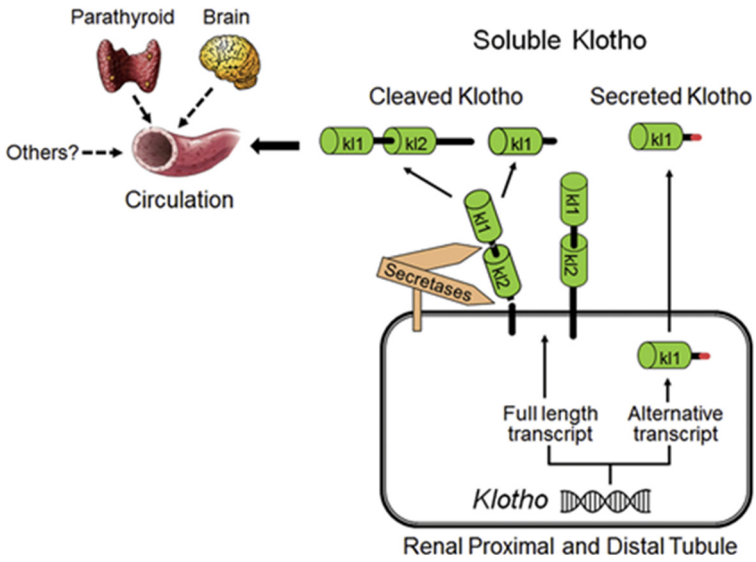
مقدمه

بیماری مزمن کلیوی (Chronic Kidney Disease یا CKD) یک بیماری سیستمیک پیشرفته است که به طور غیرقابل برگشتی، عملکرد و ساختار کلیه را با گذر زمان تغییر می‌دهد. با پیشرفت این بیماری اثرات منفی سیستمیکی متعددی بر اندام‌های مختلف از جمله سیستم قلبی- عروقی نمایان می‌شود که منجر به بیماری‌های قلبی- عروقی شده و خطر مرگ و میر را افزایش می‌دهد (۱-۴).

در ۳ دهه گذشته، مطالعات زیادی برای تشخیص عوامل خطرساز و مکانیزم پاتوفیزیولوژیک این بیماری بر روی حیوانات و انسان ها صورت پذیرفته است. عوامل متعددی از جمله انواع مختلف سیتوکین‌ها، فاکتورهای رشد و ترکیبات وازواکتیو در فرآیند این بیماری دخیل هستند (۱، ۵، ۶). اخیراً، بیشتر شواهد نشان داده است که توسعه و پیشرفت CKD به طور قابل توجهی با کاهش در Klotho، پروتئین ضد پیری، مرتبط است (۷-۱۰).

ژن Klotho برای اولین بار در سال ۱۹۹۷ با بررسی موش‌هایی که به علت فقدان ژن این پروتئین دچار اختلال عملکردی در ارگان‌های متعدد شده بودند و از این رو طول عمر کوتاه‌تری نسبت به موش های سالم داشتند، کشف گردید. Klotho به میزان بالایی در کلیه و مغز و در سطوح پایین‌تر در ارگان‌هایی نظیر غدد پاراتیروئید بیان می‌شود (۱۱). دومن کربوکسیل داخل سلولی آن از توالی کوچکی در حدود ۱۰ اسیدآمینه تشکیل شده است که فاقد عملکرد بیولوژیکی می باشد (۱۲) . دومن خارج سلولی Klotho غشایی شامل دو توالی تکراری ۴۴۰ آمینو اسیدی به نام KL1 و KL2 بوده که توسط سکراتازها می‌تواند جدا شده و به جریان خون وارد شود (شکل ۱) (۱۱-۱۵).

فرم دیگر پروتئین Klotho در جریان خون قطعه KL1 آن است که فرم ترشحی بوده و طی فرآیند اتصال جایگزینی رونوشت تولید می‌شود (۱۱) (شکل ۱). کلوتو محلول فرم مهم عملکردی در جریان خون است که علاوه بر آن در مایع مغزی نخاعی (۱۱و ۱۶) و ادرار



شکل ۱- منبع کلوتو محلول. کلیه منبع اصلی Klotho گردشی تحت شرایط فیزیولوژیکی است. لوله های پروگزیمال و دیستال هر دو، پروتئین غشایی Klotho کلیوی را بیان می کنند. همچنین فرم Klotho ترشحی را از طریق جایگزینی رونوشت تولید می کنند. Klotho ترشحی فقط دارای دومن Kl1 بوده و به طور مستقیم به گردش خون وارد می شود. اما عملکرد بیولوژیکی آن هنوز مشخص نیست. دومن خارج سلولی Klotho غشایی حاوی تکرارهای Kl1و Kl2 است و توسط سکراتازها از دومن Kl1 بریده شده و بصورت فرم محلول وارد جریان خون می شود. هر دو قطعه Klotho بریده داده شده در گردش خون موجود است. چندین ارگان خارج کلیوی شامل غده پاراتیروئید و مغز این پروتئین را نیز بیان می کنند که در طی CKD / ESRD برای حفظ Klotho گردشی نیز مشارکت دارند (۱۱).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

پستانداران نیز یافت می شود (۱۱و ۱۷) .در شرایط فیزیولوژیکی، کلیه یک ارگان مهم در حفظ سطح Klotho محلول به شمار می‌آید (۹، ۱۱، ۱۴). اما در شرایط پاتولوژیکی مانند بیماری های مزمن کلیوی (CKD) و مراحل نهایی بیماری کلیوی (End Stage Renal Disease یا ESRD) ارگان‌های دیگری در پایداری سطح این پروتئین شرکت دارند (۱۱) . بیان ژن Klotho در بافت‌ها و سلول‌های مختلفی به ویژه در کلیه‌ها رخ می‌دهد. در توبول های پیچ خورده دیستال کلیوی و نیز شبکه کروئیدی مغز سطح بیان این ژن بسیار بالاست. علاوه بر آن در توبول های پیچ خورده پروگزیمال کلیوی، غده تیروئید، پاراتیروئید، هیپوفیز، مثانه، ماهیچه‌های اسکلتی، کولون، گوش داخلی، سلول‌های اپی تلیال سینه و ارگان های جنسی و جفت نیز بیان می شود (۱۲و ۱۸).

شیوع CKD به عنوان یک مسئله بهداشت جهانی با میزان آگاهی پایین حدود ۱۶- ۸٪ است (۱۹) . علت اصلی مرگ و میر در بیماران CKD بیماری های قلبی- عروقی (Cardiovascular Disease یا CVD) است که باعث تحمیل بار مالی زیادی بر جامعه می شود. در سال های اخیر به علت کاهش عملکرد کلیه، ریسک فاکتورهایی مانند اختلالات متابولیسمی کلسیم- فسفر، استرس های اکسیداتیو ، کم خونی و در نهایت خطرات بیماری های قلبی- عروقی به صورت چشم گیری افزایش یافته است. این شاخص های غیر طبیعی به دلیل اینکه در مراحل اولیه CKD تشخیص داده می شوند و پیشرفت CKD و نتایج نامطلوب آن را پیش بینی می کنند، می‌توانند به عنوان بیومارکر تشخیصی زود هنگام مدنظر قرار گیرند. از این رو شناسایی CKD در مراحل اولیه در راستای پیشگیری از پیشرفت آن و متعاقباً کاهش عوارض قلبی- عروقی آن ضروری دارد. در سال‌های اخیر، شواهد به دست آمده نشان می دهد که α-Klotho محلول سرمی می‌تواند به عنوان بیومارکر زودرس برای تشخیص CKD بکار رود. سطح سرمی α-Klotho در مراحل اولیه CKD کاهش می یابد (۱۸).

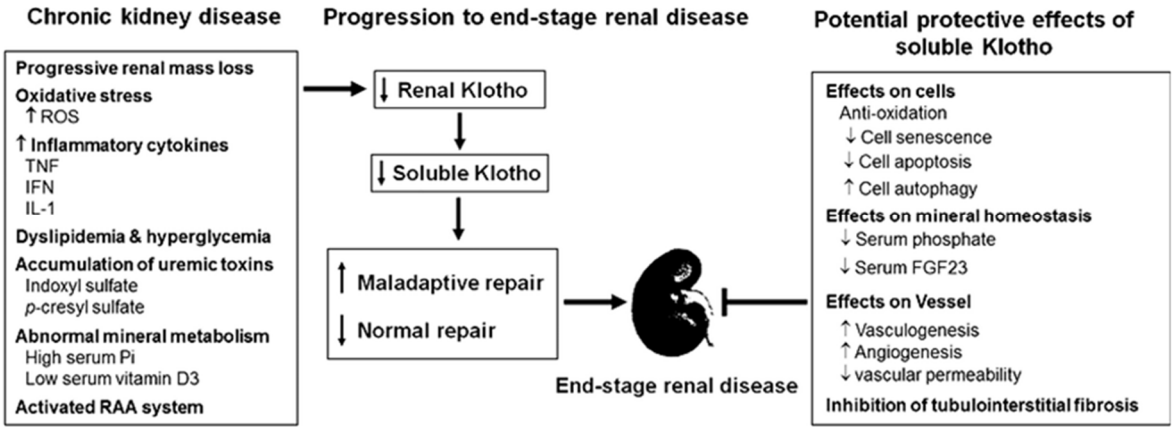
CKD با تشدید اختلال عملکردی کلیه به همراه خطر بالای (End Stage Renal Disease یا ESRD) مشخص می شود. خطر ابتلا به CKD با بالارفتن سن افزایش می یابد و این بیماری به عنوان یک وضعیت پیری زودرس تلقی می شود. بیمارهای قلبی و عروقی عامل اصلی مرگ و میر در بیماران مبتلا به CKD و ESRD است. موش های دچار کمبود Klotho و افراد مبتلا به CKD تا حدی دارای فنوتیپ های مشابهی هستند؛ بنابراین می توان گفت کمبود Klotho نقش پاتوژنی بالقوه ای را در پیشرفت CKD از خود نمایان کند (۱). از آنجا که کلیه اصلی ترین منبع برای Klotho گردشی محسوب می‌شود، بیان پایین کلیوی و سطح کم گردشی آن در بیماران مبتلا به CKD و ESRDدور از انتظار نیست (۹و ۱۱) . مطالعات نشان می دهد کمبود کلیوی این پروتئین در مراحل ابتدایی‌تر CKD احتمالاً بیشتر به دلیل سرکوب بیان ژن آن است (۱۱و ۲۰) .

عوامل متعددی در کاهش سطح بیان ژن کلیوی Klotho دخیل هستند؛ از جمله سطح سرمی بالای فسفات، هایپرمتیلاسیون و هایپر دآسیلاسیون در پروموتور ژن آن که توسط سایتوکین های التهابی، سمیت اوره و ایندوکسیل سولفات القاء می شوند اشاره نمود (۱۱) (شکل ۲).

علاوه بر این، در بیماران دیالیزی که هنوز Klotho در جریان خون آن ها قابل تشخیص است نشان می‌دهد که بیان کلیوی آن به طور کامل سرکوب نشده است و احتمالاً از منابعی غیر از کلیه نیز تولید می گردد؛ اگر چه منشاء قطعی تولید آن تا به امروز مشخص نشده است (۱۱و ۲۱) (شکل ۱).

کمبود Klotho نه تنها یک بیومارکر تشخیصی زود هنگام برای CKD است، بلکه یک میانجی پاتوژنی برای پیشرفت CKD (شکل ۲) و عوارض خارج کلیوی آن نیز می باشد (۱۱). کمبود Klotho با اختلال در عملکرد سلول های بنیادی و از بین رفتن آن ها همراه است؛ همان روالی که در طی فرآیند پیری به صورت طبیعی در بدن رخ می دهد(۱۱ و ۲۲). علاوه بر این، کمبود Klotho در CKD تحت تاثیر عواملی مانند استرس اکسیداتیو، سمیت اوره مانند اندوکسیل سولفات و فسفات بالا موجب فرسودگی سلول های عروقی می شود (شکل ۲). کمبود این پروتئین در بیماری های کلیوی متعدد باعث تشدید فیبروز کلیوی شده و همچنین در ادامه منجر به نقص عملکردی اندوتلیال و اختلال در رگزایی می شود. پروتئین Klotho با مهار

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]



شکل ۲- مکانیزم های بالقوه کاهش غلظت Klotho در CKD و اثرات مفید Klotho محلول در جلوگیری از CKD. پنل چپ: از دست دادن بافت کلیوی، تولید بیش از حد گونه های فعال اکسیژن(ROS) و همچنین سیتوکین های پیش التهابی از جمله فاکتور نکروز تومور (TNF)، اینترفرون (IFN) و اینترلوکین ۱(IL-1)، دیس لیپیدمی و هیپرگلیسمی و افزایش سمیت اورمیک توسط ایندوکسیل سولفات و cresyl سولفات ممکن است در کاهش کلیوی Klotho نقش داشته باشند. علاوه بر این، فسفات و FGF23 سرمی بالا و همچنین سطح پایین Vit.D3-۱،۲۵ سرمی بیان Klotho را متوقف می کند. سطح پایین Vit.D3-۱،۲۵ سرمی نه تنها بیان Klotho را کاهش می دهد بلکه باعث تحریک سیستم رنین-آلدوسترون-آنژیوتانسین (RAA) می شود که بیشتر تولید Klotho را سرکوب می کند. پانل مرکزی: کاهش بیان Klotho در کلیه ها منجر به کمبود Klotho اندوکرین در CKD می شود. سطح پایین Klothoمحلول، از طریق اختلال در روند بازیابی طبیعی کلیه پیشرفت CKD به ESRD را افزایش می دهد. پانل سمت راست: تاثیر Klotho محلول در جلوگیری از پیشرفت CKD از طریق عملکردهای متعدد بیولوژیکی: (۱) حفاظت سلولی از طریق عملکرد آنتی اکسیدانی، کاهش پیری و حساسیت سلولی، کاهش آپوپتوز و افزایش اتوفاژی، از این رو بازسازی توبول های کلیه تسریع می گردد؛ (۲) کاهش سطح سرمی فسفات وFGF23 ؛ (۳) حفاظت از تشکیل و عملکرد مویرگ های اطراف توبول ها؛ و (۴) مهار فیبروز داخلی توبول‌ها (۱۱).

عوامل التهابی اندوتلیال از عروق محافظت می‌کند. کمبود آن به طور مستقیم و غیر مستقیم روند کاردیومیوپاتی اورمیک را تشدید می‌کند که می‌توانست توسط Klotho محلول کنترل شود. بنابراین، پروتئین Klothoمحلول، احتمالاً به عنوان فاکتور جدید برای درمان بیماران مبتلا به CKD باشد (۱۱). شناسایی بیومارکر تشخیصی و پیش آگهی دهنده مناسب برای CKDکه از هر دو جهت ارزش تشخیصی و ارزش درمانی دارای حساسیت بالایی باشد بسیار حائز اهمیت است. Klotho یک بیومارکر ارزشمند تشخیصی و فاکتور درمانی موثر برای CKD است (۱).

CKD وضعیتی از کمبود Klotho

کلیه منبع اصلی تولید α-Klotho

در مقایسه با توزیع گستردهα-Klotho- mRNA در بسیاری از اندام ها و بافت ها، بیان پروتئین α-Klotho تنها به چند بافت از جمله کلیه، مغز، قلب، غده پاراتیروئید و بیضه محدود می شود (۲۰) . پروتئین α-Klotho در سلول های اندوتلیال عروقی و سلول های عضلانی صاف در انسان ها و جوندگان نیز دیده می‌شود (۲۰، ۲۳، ۲۴). در میان بافت هایی که پروتئین α-Klotho را بیان می کنند، کلیه دارای بالاترین سطح از بیان آن است. در کلیه پستانداران، α-Klotho به طورگسترده در لوله های پیچ خورده دیستال بیان می شود، اما در لوله های پیچ خورده پروگزیمال نیز سطوح پایین تری از بیان آن مشاهده می شود (۲۰).

از آنجایی که کلیه بالاترین سطح بیان این پروتئین را دارد، بنابراین در شرایط فیزیولوژیکی α-Klotho گردشی در سرم به طور عمده از کلیه حاصل می شود. با این حال، تحت شرایط پاتولوژیک کلیوی مانند ESRD، سطح α-Klotho گردشی بسیار کم بوده و یا اصلاً وجود ندارد. این نتایج نشان می دهد که احتمالاً α-Klotho از منبعی غیر از کلیه تامین می شود. ایجاد منابع خارجی تولید α-Klotho و مشخص نمودن اینکه چگونه می توان آن را در زمانی که تولید ناکافی دارد در بدن جایگزین نمود، از اهمیت بالایی برخوردار باشد.

کمبود کلیوی α-Klotho در CKD

با شناخت کلیه به عنوان منبع اصلی α-Klotho

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

گردشی (شکل ۱)، مرحله بعدی پی بردن به چگونگی و علت کاهش α-Klotho در طی بیماری کلیوی است. به عنوان یک اصل کلی، اگر اندامی که منشاء تولید یک ماده درون ریز است دچار بیماری باشد، منطقی است که کمبود درون ریز آن ماده ناشی از اختلال منبع آن است. بنابراین، کاهش پروتئین α-Klotho در کلیه ی دچار آسیب امری طبیعی است (۲۰).

کاهش چشمگیر رونوشت کلیوی α-Klotho و پروتئین حاصل از آن در کلیه آسیب دیده، ناشی از علل متعدد برخاسته از بیماری‌های گلومرولی و توبولو اینترستیشیال، نفروپاتی انسدادی، نفروپاتی دیابتی، آسیب های ایسکمیک، نفرورکتومی، استرس اکسیداتیو، پس زدگی مزمن آلوگرافت و قرار گرفتن در معرض سیس پلاتین، آنژیوتانسین II (Ang II) و مهارکننده های کالسینورین در انسان و جوندگان می باشد (۲۰و ۲۵). به نظر می رسد کمبود کلیوی α-Klotho در مراحل اولیه CKD علاوه بر از بین رفتن توبول‌های کلیوی، احتمالاً بیشتر به دلیل سرکوب بیان ژن آن می‌باشد. در بیماران مبتلا به CKD با کاهش بیان کلی α-Klotho -mRNA در کلیه های این افراد مواجه هستیم که با برآورد سرعت فیلتراسیون گلومرولی (eGFR) همبستگی مثبتی را نشان می دهد. همان طور که قبلاً مطرح شد چندین واسطه در کاهش بیان α-Klotho شرکت دارند از جمله فسفات سرم، هایپرمتیلاسیون و هایپر دآسیلاسیون در پروموتر ژن آن در اثر سیتوکین های التهابی و سمیت اوره، اندوکسیل سولفات (شکل ۲) (۱۱، ۲۰، ۲۶، ۲۷). اگر این مشاهدات درست باشد، با اعمال تغییرات در این عوامل فرصتی را برای فعال کردن مجدد بیان α-Klotho فراهم می شود و در نتیجه می توان کمبود فرم گردشی و کلیوی آن را در مراحل اولیه CKD بهبود بخشید.

کمبود α-Klotho گردشی در در CKD

بیان و رونویسی α-Klotho در کلیه های بیمار انسان و حیوانات به وضوح کاهش می یابد. با این حال، هنوز ارتباط بین بیان α-Klotho کلیوی و سطح آن در سرم و / یا ادرار به صورت قطعی تایید نشده است (۲۰). در بیماران مبتلا به CKD، سطح α-Klotho ادرار به میزان قابل توجهی در مراحل اولیه آن کاهش می یابد و با پیشرفت CKD این روند کاهشی ادامه خواهد داشت، در حالی که کاهش سرمی α کلوتو در مرحله دوم CKD شروع می شود (۲۰، ۲۸، ۲۹). علاوه بر این، دفع ادراری α-Klotho این بیماران به طور قابل توجهی کاهش می یابد و این میزان کاهش ادراری به طور مستقیم با کاهش میزان فیلتراسیون گلومرولی (eGFR) ارتباط دارد. این مشاهدات نشان می دهد که α-Klotho محلول در ادرار می تواند یک بیومارکر خوبی برای تشخیص زود هنگام CKD باشد. شواهد نشان می‌دهد که در بیماران مبتلا به CKD و ESRD سطح گردشی α-Klotho کاهش می یابد، بنابراین شناسایی مکانیسم های کاهش α-Klotho و پیامدهای بالینی آن در بیماران CKD / ESRD اهمیت اساسی دارد(۲۰و ۲۹).

کمبود α-Klotho عامل مساعد کننده پیشرفت CKD

کمبود α-Klotho نه تنها یک بیومارکر زودرس در تشخیص CKD است؛ بلکه به عنوان یک عامل پاتوژنی برای پیشرفت CKD و عوارض بعدی آن نیز به شمار می آید. α-Klotho یک پروتئین چند وجهی است. اشکال مختلف α-Klotho ممکن است در عملکردهای مختلف بیولوژیکی دخالت داشته باشند. α-Klotho غشایی برای تأمین هموستاز مواد معدنی مشارکت دارد، در حالی که پروتئین α-Klotho محلول نقش مهم و سیستمیک در حفاظت سلولی، انژیوژنز و عملکرد ضد فیبروزی دارد (۲۰).

افزایش فرسایش سلولی و کاهش قابلیت بازسازی آن

سلول های بنیادی در بسیاری از بافت‌های پستانداران در حفظ هموستاز بافتی مشارکت می‌کنند و در بازسازی بافت نقش دارند. اختلال در عملکرد و کاهش سلول‌های بنیادی و پیش ساز باعث پیری و بیماری‌های مرتبط آن از جمله بیماری کلیوی می شود. کمبود α-Klotho با اختلال عملکردی و کاهش میزان سلول های بنیادی همراه است که بخشی از روند پیری طبیعی را شامل می شود. کمبود این پروتئین در بیماران مبتلا به CKD می تواند فرسودگی سلول های توبول های کلیوی و عروق را که در اثر استرس اکسیداتیو، سمیت اوره ای و فسفات بالا پدید می آید، افزایش دهد (۲۰).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

اختلال عملکردی اندوتلیال

α-Klotho باعث کاهش فرسودگی سلول و آپوپتوزیس ناشی از استرس اکسیداتیو در سلول‌های اندوتلیال می شود و همچنین بیان مولکول چسبندگی بین سلولی (Intercellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1)) و مولکول چسبندگی سلول های عروقی (Vascular cell adhesion protein 1 (VCAM-1) ناشی از فاکتور TNF-β را سرکوب می کند و فعالیت NF-kappaB را کاهش می دهد. بنابراین پروتئین α-Klotho از طریق مهار فرآیند التهاب از آندوتلیوم عروقی محافظت می کند (۲۰).

پیشگیری از فیبروز کلیوی

فیبروز کلیوی علاوه بر اینکه شاخص بافتی برای CKD است؛ به عنوان یک عامل پاتوژنی برای پیشرفت CKD نیز به شمار می آید. فیبروز کلیوی ناشی از انسداد یک طرفه میزنای (UUO : Unilateral Ureteral Obstruction) با افزایش TGF-β و فیبرونکتین وکاهش α-Klotho - mRNA و پروتئین حاصل از آن همراه است. α-Klotho محلول فیبروز کلیوی ناشی از UUO را کاهش می‌دهد و بیان ژن های مورد هدف فاکتورهای فیبروزی و TGF-β1 را سرکوب می کند. اما بیان TGF-β1 را در کلیه مبتلا شده به UUO را نمی‌تواند کاهش دهد، بنابراین α-Klotho به طور عمده از طریق مهارعوامل پایین دست مسیر سیگنالینگ TGF-β1 ، فیبروز کلیوی را کاهش می‌دهد (۲۰).

کمبود α-Klotho به عنوان یک بیومارکر CKD

CKD یک مشکل جهانی بهداشت عمومی است که بیش از ۲۰ میلیون نفر را فقط در ایالات متحده تحت تاثیر قرار داده است. تشخیص دقیق و زود هنگام CKD در مراحل اولیه آن به راحتی امکان پذیر نمی باشد و هیچ بیومارکر اختصاصی، حساس و قابل اطمینانی وجود ندارد که به راحتی بتوان آن را برای تشخیص ابتلا به CKD، پیشرفت و عوارض متعاقب آن مورد سنجش قرار داد. بررسی های زیادی برای شناسایی بیومارکرهایی با حساسیت بالا (ارزش تشخیصی) و اختصاصیت بالا (ارزش اثر درمان) برای پیش بینی روند آغاز ابتلا به CKD و یا پیشرفت آن صورت پذیرفته است. بیومارکر ایده آل CKD باید قادر به پیش بینی شروع و پیشرفت CKD، مشخص کردن شدت و مرحله آن، اطمینان از قابلیت تشخیصی در چندین گونه مشابه (به ویژه انسان) و امکان دسترسی در مایعات یا بافت های بدن را دارا باشد (۲۰و ۳۰). کمبود کلیوی Klotho به شدت با اختلالات یونی، بیماری های قلبی عروقی، التهاب، فیبروز کلیوی و اختلالات معدنی استخوانی مرتبط است که همه ی آن ها از ویژگی های CKD هستند. کاهش سطح سرمی Klotho در مراحل خفیف بیماران مبتلا به CKD (مراحل ≥ ۲) آغاز می‌شود و مقدم بر افزایش سطح سرمی FGF23، PTH و Pi است. درحالی که کاهشKlotho ادراری حتی در مراحل ابتدایی تر آن رخ می دهد (۲۸). علاوه بر این، اطلاعات نشان می دهد که کمبود Klotho در CKD می تواند حساسیت سلول های کلیوی و عروقی را تحت تاثیر استرس اکسیداتیو افزایش دهد (۳۱-۳۳). این یافته ها نشان می دهد که کمبود Klotho با پیشرفت CKD و عوارض جانبی آن ارتباط نزدیکی دارد. بنابراین، کمبود شکل محلول این پروتئین دارای پتانسیل تشخیصی برای اختلالات عملکردی کلیوی بوده و به عنوان بیومارکر حساس و زود هنگام CKD عمل می کند (۳۴و ۳۵).

α-Klotho شاخصی از پیامدهای ناخواسته در CKD انسانی

بر اساس مطالعه انجام شده توسط کراجیسنیک در سال ۲۰۱۰، CKD را می توان انعکاسی از کمبود α-Klotho در بافت های متعدد دانست. همزمان با کاهش eGFR در طی مراحل مختلف CKD، سطح mRNA - α-Klothoدر غده پاراتیروئید نیز کاهش می یابد (۲۰و ۳۶) . همچنین، بیان α-Klotho -mRNA در بافت کلیه به میزان قابل توجهی کاهش داشته و با eGFR در بیماران مبتلا به CKD رابطه مثبت و معنی داری دارد (۲۰). طی نتایج حاصل از مطالعه ساکان در سال ۲۰۱۴، α-Klotho -mRNA کلیوی را می توان به عنوان تنها عامل دخیل مستقل در سطح سرمی α-Klotho در تمام رده های بیماران مبتلا به CKD بیان کرد . بر اساس این مطالعه سطح α-Klotho کلیوی به طور معنی داری با کلسیم سرم، فسفر سرم، ویتامین D3، FGF23 و PTH ارتباط دارد (۲۰و ۳۷). سطح سرمی این فاکتور در هر مرحله از CKD به طور مداوم

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

کاهش می یابد. طبق مطالعات بارکر و روتوندی در سال ۲۰۱۵ ، در سرم افراد مبتلا به مراحل اولیه CKD (به عنوان مثال، مرحله ۲) تداوم کاهش α-Klotho ممکن است ناشی از افزایش سطح FGF23، PTH و هیپر فسفاتمی باشد (۲۰، ۲۸، ۳۸).

α-Klotho به عنوان استراتژی درمانی جدید و موثر در CKD

کلیه به عنوان جایگاه اصلی تولید α-Klotho درحفظ سطح گردشی آن مشارکت می‌کند (۹، ۱۱، ۲۰). کاهش تعداد سلول های تولید کننده α-Klotho منجر به کمبود آن شده که به دنبال آن تسریع در روند پیری در بدن اتفاق می افتد و کلیه را بیشتر در معرض ناراحتی‌های مختلف کلیوی قرار می‌دهد. از سوی دیگر، افزایش α-Klotho از طریق دستکاری های ژنتیکی، انتقال به واسطه عوامل ویروسی و یا مدیریت Klotho اگزوژنز موجب بهبود عوارض متعدد کلیوی و غیرکلیوی در هر دو اختلال عملکردی حاد و مزمن کلیوی می‌شود. از این رو، کمبود α-Klotho نه تنها می تواند عامل پاتوژنیکی برای تسریع روند پیشرفت CKD باشد بلکه یک عامل اصلی در بروز عوارض مزمن آن مانند هیپرپاراتیروئیدی ثانویه و بیماری های قلبی- عروقی در بیماران CKD است. تصور می شود درمان هایی که باعث تحریک و تولید مجدد α-Klotho اندوژنز شود و یا تجویز α-Klotho اگزوژنز ، همه ی این روش ها ممکن است یک استراتژی درمانی جدید برای CKD باشد. برای مثال بر اساس نتایج حاصل از مطالعات متعدد می توان به روش های زیر در جهت تحریک مجدد بیان و تولید α-Klotho اشاره کرد (۱۱و ۲۰) :

مکانیسم فعال سازی مجدد بیان α-Klotho اندوژنی وابسته به تغییرات اپی ژنتیکی

دمتیلاسیون (Demethylation)

با متیلاسیون پروموتور ژن Klotho فعالیت آن در حدود ۴۰-۳۰٪ کاهش می‌یابد، در حالی که دمتیلاسیون DNA آن، بیان Klotho را ۱,۵ تا ۳,۰ برابر افزایش می دهد. آزمایش های حیوانی به وضوح نشان می دهد که دمتیلاسیون پروموتور ژن کلوتو به طور قابل توجهی کمبود کلیوی آن راجبران کرده و فیبروز کلیوی را کاهش می دهد. بنابراین، هایپرمتیلاسیون احتمالاً جزو یکی از مکانیسم‌های مهار بیان ژن Klotho در بیماران CKD باشد (۱۱و ۲۰).

داستیلاسیون (Deacetylation)

هایپراستیلاسیون هیستون در پروموتور کلوتو نیز به عنوان یکی از مکانیسم های مهار Klotho در انواع بسیاری از سلول های سرطانی مطرح شده است. مشاهده شده است که تاثیر استیلاسیون هیستون پروموتور ژن Klotho بر روی تنظیم بیان آن در پیشرفت انواع مختلف سرطان دخالت دارد، اما نقش آن در کاهش Klotho کلیوی و تاثیر درمان طی مهار استیلاسیون در راستای افزایش این پروتئین در افراد مبتلا به بیماری کلیوی ارزشمند بوده و نیازمند تأیید است (۱۱و ۲۰).

مکانیسم فعال سازی مجدد بیان α-Klotho اندوژنی مستقل از تغییرات اپی ژنتیکی

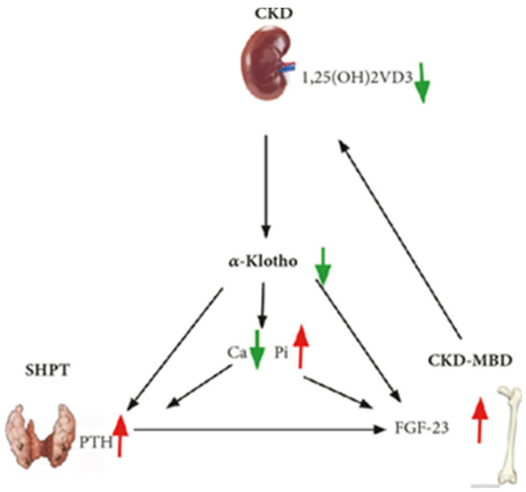
تا به امروز در اثر استفاده از برخی ترکیبات دارویی حاوی مشتقات فعال ویتامین D3 (Cholecalciferol) (۲۴) ، آنتاگونیست گیرنده نوع I آنژیوتانسین II (۳۹)، مهارکننده های آنزیم هیدروکسی متیل‌گلوتاریل کوآنزیم آ ردوکتاز (HMG-CoA) مانند استاتین (۲۰) و آگونیست های گیرنده های گامای فعال کننده تکثیر پروکسی زوم ها (PPAR-γ) (۴۰ و ۴۱) افزایش بیان Klotho را در شرایط آزمایشگاهی و محیط زنده مشاهده شده است.

فعال سازی مجدد تولید Klotho از طریق دمتیلاسیون و داستیلاسیون پروموتور ژن آن در کنار سایر مکاسیم های شناخته شده تاکنون ممکن است یک روش و استراتژی آسان و مفیدی برای بازگرداندن تولید Klotho کلیوی و افزایش سطح آن در گردش خون برای بیماران مبتلا به CKD اولیه را فراهم کند. سطح بالای Klotho در کلیه و گردش خون بی تردید به حفظ تعادل متابولیسم مواد معدنی، جلوگیری از پیشرفت CKD و حفاظت از قلب وعروق کمک می کند (۱۱).

Delivery of Klotho cDNA (Complementary DNA)

تحقیقات نشان داده است که Delivery ژن Klotho

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]



شکل۳- شماتیک ارتباط متقابل بین klotho، بیماری مزمن کلیوی، هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه و بیماری‌های متابولیک استخوان (۱۸)

از طریق حامل ویروسی به طور موثری موجب بهبود بسیاری از فنوتیپ های ظاهر شده در موش‌های دچار کمبود Klotho از جمله کند شدن پیشرفت افزایش فشار خون و آسیب کلیه، بهبود عملکرد در آسیب حاد کلیوی (AKI یا Acute kidney injury)، بهبود آسیب کلیوی ناشی از آنژیوتانسین II، بهبود عملکرد اندوتلیال و پیشگیری از کاردیومیوپاتی اورمیک می شود. اگر چه ژن درمانی در مطالعات حیوانی موثر است اما وضعیت ایمنی آن همچنان درحال بررسی است و برای کاربردهای بالینی در انسان فعلا میسر نیست (۱۱و ۲۰).

تجویز پروتئین محلول Klotho

گزینه مناسب برای افزایش Klotho گردش خون، تجویز پروتئین Klotho محلول است (برش کامل دومین خارج سلولی Klotho غشایی) که روشی مستقیم، ایمن تر و راحت تر برای جبران کمبود Klotho اندوکرین نسبت به حامل‌های ویروسی است. بررسی‌های انجام شده نشان می دهد که تجویز یک واحد پروتئین کلوتو محلول بلافاصله پس از آسیب کلیوی آن را به طور موثری بهبود بخشیده و عملکرد کلیه را حفظ می‌کند (۱۱و ۲۰).

بحث و نتیجه‌گیری

کلیه ارگان اصلی تولید Klotho است. CKD با کاهش این پروتئین همراه بوده و بیماران مبتلا به آن از عوارض جانبی ناشی از آن به خصوص بیماری های قلبی و عروقی متحمل رنج زیادی هستند. کلیه یک عضو اصلی برای حفظ کلوتو محلول است که این عملکرد از طریق دو روش انجام می شود . اول اینکه α-Klotho متصل به غشای سلول های اپیتلیال توبول های کلیوی بریده شده و به گردش خون آزاد شود. در روش دوم برای حذف α-Klotho محلول اضافی و غیر ضروری از گردش خون از طریق ترنسیتوز توبول های پروگزیمال کلیه وارد لومن ادراری به منظور نقش بیولوژیکی آن انجام می شود (۱۸و ۲۰).

با کاهش عملکرد کلیه، سطح α-Klotho کاهش یافته و FGF23 افزایش می یابد. اما هنوز معلوم نیست در ابتدا کدام یک از این تغییرات رخ می دهد؟ در مراحل اولیه، این تغییرات می تواند به نگه داشتن هموستاز معدنی کمک کنند. با تشدید اختلال عملکرد کلیه، فیدبک مهاری FGF23 افزایش یافته بر روی فسفات سرم و تولید PTH به دلیل تشدید روند کاهش α-Klotho متوقف می شود. متعاقباً هیپرفسفاتمی و هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه رخ می دهد. با مختل شدن عملکرد کلیه، به دلیل تولید ویتامین D3 در کلیه میزان آن کاهش می یابد. همچنین با افزایش FGF23 که منجر به کاهش کلسیم سرم می شود تولید ویتامین D3 سرکوب می شود. کمبود کلسیم و هیپرفسفاتمی روند هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه را بیشتر تشدید می‌کند و سطوح PTH و FGF23 را افزایش می‌دهد. تغییرات فوق یک چرخه معیوبی را تشکیل می دهند و با همکاری هم به تشدید عوارض CKD مانند بیماری‌های

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

جدول ۱- استراتژی های بالقوه افزایش Klotho برای درمان CKD در انسان.

افزایش اپی ژنتیکی Klotho اندوژنی	دمتیلاسیون پروموتور ژن Klotho
	داستیلاسیون پروموتور ژن Klotho
افزایش غیر اپی ژنتیکی Klotho اندوژنی	آگونیست PPAR-γ
	آنتاگونیست گیرنده نوع I آنژیوتانسین II
	استاتین
	مشتقات فعال ویتامین D
Delivery کردن ژن Klotho در محیط زنده	حامل ویروسی Klotho cDNA
	Klotho cDNA
تجویز پروتئین محلول Klotho اگزوژنی	پروتئین Klotho تغییریافته

متابولیک استخوان، هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه و کلسیفیکاسیون عروقی کمک می کنند (شکل ۳) (۱۸).

در نفرولوژی بالینی بر اساس مطالعات پری کلینیکال چند نقش ارزشمند برای Klotho مطرح شده است: Klotho می تواند مارکرحساس برای تشخیص زودرس CKD و فاکتور پیش آگهی دهنده قابل اعتماد برای پیش بینی پیشرفت CKD، ESRD و بیماری های قلبی- عروقی مرتبط با CKD باشد، اگرچه انتخاب Klotho سرم یا ادرار به عنوان بیومارکر نیازمند ارزیابی‌های بیشتر است. همچنین Klotho می تواند یک عامل پیشگیری کننده از آسیب های حاد کلیوی به ویژه در افراد مبتلا به CKD که ریسک بالایی برای ظهور این عوارض را دارند باشد.Klotho تاثیرات درمانی امیدوار کننده ای برای پیشرفت CKD و تبدیل AKI به CKD نشان می دهد. همچنین می تواند ابتلا به بیمارهای قلبی- عروقی را کاهش دهد. با این حال، هنوز باید اثربخشی و ایمنی روش های درمانی با Klotho در مراحل مختلف CKD در انسان تایید شود (جدول ۱).

مکانیزم های مولکولی حفاظتی Klotho بر کلیه و قلب در حال مشخص شدن است، اما اینکه اثر Klotho بر روی کلیه و قلب از یک مسیر ارگانی اختصاصی است و یا مشابه مسیرهای سیگنالینگ مشترک است، هنوز شناخته نشده است. بدیهی است، درک بهتر مکانیزم‌های مولکولی Klotho در بیماری کلیوی و جلوگیری از بیماری های قلبی- عروقی در توسعه و اجرای استراتژی های درمانی جدید بسیار کمک کننده خواهد بود.

References

1. Zou D, Wu W, He Y, Ma S, Gao J. The role of klotho in chronic kidney disease. BMC Nephrol. 2018;19(1):285.
2. Hu MC, Shi M, Gillings N, Flores B, Takahashi M, Kuro-o M, et al. Recombinant α-Klotho may be prophylactic and therapeutic for acute to chronic kidney disease progression and uremic cardiomyopathy. Kidney Int. 2017;91(5):1104-14.
3. Lu X, Hu MC. Klotho/FGF23 axis in chronic kidney disease and cardiovascular disease. Kidney Dis (Basel). 2017;3(1):15-23.
4. Stenvinkel P, Larsson TE. Chronic kidney disease: a clinical model of premature aging. Am J Kidney Dis. 2013;62(2):339-51.
5. Zoja C, Abbate M, Remuzzi G. Progression of chronic kidney disease: insights from animal models. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2006;15(3):250-7.
6. Cortinovis M, Ruggenenti P, Remuzzi G. Progression, remission and regression of chronic renal diseases. Nephron. 2016;134(1):20-4.
7. Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. Klotho and chronic kidney disease. Phosphate and Vitamin D in Chronic Kidney Disease. 180: Karger Publishers; 2013. p. 47-63.
8. Giachelli CM. The emerging role of phosphate in vascular calcification. Kidney Int. 2009;75(9):890-7.
9. Lindberg K, Amin R, Moe OW, Hu MC, Erben RG, Wernerson AÖ, et al. The kidney is the principal organ mediating klotho effects. J Am Soc Nephrol. 2014;25(10):2169-75.
10. Hu MC, Shi M, Zhang J, Quiñones H, Griffith C, Kuro-o M, et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2011;22(1):124-36.
11. Neyra JA, Hu MCJB. Potential application of klotho in human chronic kidney disease. Bone. 2017;100:41-9.
12. Kim JH, Hwang KH, Park KS, Kong ID, Cha SK. Biological role of anti-aging protein Klotho. J Lifestyle Med. 2015;5(1):1.
13. Chen CD ,Tung TY, Liang J, Zeldich E, Tucker Zhou TB, Turk BE, et al. Identification of cleavage

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

kidney. Biochem Biophys Res Commun. 2001;280(4):1015-20.
27. Asai O, Nakatani K, Tanaka T, Sakan H, Imura A, Yoshimoto S, et al. Decreased renal α-Klotho expression in early diabetic nephropathy in humans and mice and its possible role in urinary calcium excretion. Kidney Int. 2012;81(6):539-47.
28. Barker SL, Pastor J, Carranza D, Quiñones H, Griffith C, Goetz R, et al. The demonstration of αKlotho deficiency in human chronic kidney disease with a novel synthetic antibody. Nephrol Dial Transpl. 2014;30(2):223-33.
29. Hu MC. Klotho connects intermedin1–53 to suppression of vascular calcification in chronic kidney disease. Kidney Int. 2016;89(3):534-7.
30. Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. The emerging role of Klotho in clinical nephrology. Nephrol Dial Transpl. 2012;27(7):2650-7.
31. Verbeke F, Van Biesen W, Vanholder R. The role of collagen metabolism in CKD-associated arterial senescence: underestimated and underappreciated. Oxford University Press; 2011.
32. Small DM, Bennett NC, Roy S, Gabrielli BG, Johnson DW, Gobe GC. Oxidative stress and cell senescence combine to cause maximal renal tubular epithelial cell dysfunction and loss in an in vitro model of kidney disease. Nephron Exp Nephrol. 2012;122(3-4):123-30.
33. Shimada T, Takeshita Y, Murohara T, Sasaki K-i, Egami K, Shintani S, et al. Angiogenesis and vasculogenesis are impaired in the precocious-aging klotho mouse. Circulation. 2004;110(9):1148-55.
34. Pavik I, Jaeger P, Ebner L, Wagner CA, Petzold K ,Spichtig D, et al. Secreted Klotho and FGF23 in chronic kidney disease Stage 1 to 5: a sequence suggested from a cross-sectional study. Nephrol Dial Transpl. 2012;28(2):352-9.
35. Cano FJ, Freundlich M, Ceballos ML, Rojo AP, Azocar MA, Delgado IO, et al. Longitudinal FGF23 and Klotho axis characterization in children treated with chronic peritoneal dialysis. Clin Kidney J. 2014;7(5):457-63.
36. Krajisnik T, Olauson H, Mirza MA, Hellman P, Åkerström G, Westin G, et al. Parathyroid Klotho and FGF-receptor 1 expression decline with renal function in hyperparathyroid patients with chronic kidney disease and kidney transplant recipients. Kidney Int. 2010;78(10):1024-32.
37. Sakan H, Nakatani K, Asai O, Imura A, Tanaka T, Yoshimoto S, et al. Reduced renal α-Klotho expression in CKD patients and its effect on renal phosphate handling and vitamin D metabolism. PloS One. 2014;9(1):e86301.
38. Rotondi S, Pasquali M, Tartaglione L, Muci ML, Mandanici G, Leonangeli C, et al. Soluble α-Klotho serum levels in chronic kidney disease. INT J Endocrinol. 2015;2015.
39. Karalliedde J, Maltese G, Hill B, Viberti G, sites leading to the shed form of the anti-aging protein klotho. Biochemistry. 2014;53(34):5579-87.
14. Hu MC, Shi M, Zhang J, Addo T, Cho HJ, Barker SL, et al. Renal production, uptake, and handling of circulating αKlotho. J Am Soc Nephrol. 2016;27(1):79-90.
15. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. Nature. 1997;390(6655):45.
16. Kunert SK, Hartmann H, Haffner D, Leifheit-Nestler M. Klotho and fibroblast growth factor 23 in cerebrospinal fluid in children. J Bone Miner Metab. 2017;35(2):215-26.
17. Akimoto T, Yoshizawa H, Watanabe Y, Numata A, Yamazaki T, Takeshima E, et al. Characteristics of urinary and serum soluble Klotho protein in patients with different degrees of chronic kidney disease. BMC Nephrol. 2012;13(1):155.
18. Wang Q, Su W, Shen Z, Wang RJBri. Correlation between soluble α-Klotho and renal function in patients with chronic kidney disease: A review and meta-analysis. Biomed Res Int. 2018;2018.
19. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. The Lancet. 2013;382(9888):260-72.
20. Neyra J, Hu MC. αKlotho and chronic kidney disease. Vitamins & Hormones. 101: Elsevier; 2016. p. 257-310.
21. Lau WL, Leaf EM, Hu MC, Takeno MM, Kuro-o M, Moe OW, et al. Vitamin D receptor agonists increase klotho and osteopontin while decreasing aortic calcification in mice with chronic kidney disease fed a high phosphate diet. Kidney Int. 2012;82(12):1261-70.
22. Liu H, Fergusson MM, Castilho RM, Liu J, Cao L, Chen J, et al. Augmented Wnt signaling in a mammalian model of accelerated aging. Science. 2007;317(5839):803-6.
23. Fang Y, Ginsberg C, Sugatani T, Monier-Faugere MC, Malluche H, Hruska KA. Early chronic kidney disease–mineral bone disorder stimulates vascular calcification. Kidney Int. 2014;85(1):142-50.
24. Ritter CS, Zhang S, Delmez J, Finch JL, Slatopolsky E. Differential expression and regulation of Klotho by paricalcitol in the kidney, parathyroid, and aorta of uremic rats. Kidney Int. 2015;87(6):1141-52.
25. Shi M, Flores B, Gillings N, Bian A, Cho H, Yan S, et al. aKlotho mitigates progression of AKI to CKD through activation of autophagy. J Am Soc Nephrol. 2016;27(8):2331-45.
26. Koh N, Fujimori T, Nishiguchi S, Tamori A, Shiomi S, Nakatani T, et al. Severely reduced production of klotho in human chronic renal failure

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

Gnudi L. Effect of renin-angiotensin system blockade on soluble Klotho in patients with type 2 diabetes , systolic hypertension, and albuminuria. J Am Soc Nephrol. 2013;8(11):1899-905.

40. Chen LJ, Cheng MF, Ku PM, Lin JW. Rosiglitazone increases cerebral klotho expression to reverse baroreflex in type 1-like diabetic rats. Biomed Res Int. 2014;2014.

41. Lin W, Zhang Q, Liu L, Yin S, Liu Z, Cao W. Klotho restoration via acetylation of peroxisome proliferation–activated receptor γ reduces the progression of chronic kidney disease. Kidney Int. 2017;92(3):669-79.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]