



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BÖBREK NAKİLLİ HASTALARDA METABOLİK
SENDROM, FGF-23 VE SİSTEMİK
İNFLAMASYON ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. ONUR TANRIKULU

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. AYDIN ÜNAL

İSTANBUL 2024

I. BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Onur Tanrıkulu



II.ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgisi ve tecrübesi ile bize yol gösteren, akademik yaşamımda her zaman örnek alacağım anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Ali MERT'e,

Tez çalışmam sırasında değerli zamanını bana ayıran, yol gösteren, gerek klinik deneyimlerimde gerekse akademik hayatımda ufkumu genişleten, bilgi ve birikimini her daim bizimle paylaşan değerli tez hocam Sayın Prof. Dr. Aydın Ünal'a

İç Hastalıkları eğitimim boyunca verdikleri destek ve yardımları için bütün İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma, uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Uzakta olsalar da her daim desteklerini yanımda hissettiğim, sevgileri ile tüm meslek hayatım üstünde büyük etkileri olan sevgili aileme,

Her zaman desteğini hissettiğim, hayatımın her aşamasında zorlukları aşarken yanı başımda olan yol arkadaşım, sevgili eşim Nazlı Tanrıkulu'na,

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr.Onur Tanrıkulu

İstanbul, 2024

İÇİNDEKİLER

I.	BEYAN	1
II.	ÖNSÖZ	2
III.	İÇİNDEKİLER	3
IV.	KISALTMALAR	4-5
V.	TABLO LİSTESİ	6
VI.	ÖZET	7-9
VII.	ABSTRACT	10-11
VIII.	GİRİŞ VE AMAÇ	12-13
IX.	GENEL BİLGİLER	14-27
X.	HASTALAR VE YÖNTEM	28-30
XI.	BULGULAR	31-38
XII.	TARTIŞMA	39-47
XIII.	SONUÇLAR	48-49
XIV.	KAYNAKLAR	50-66
XV.	ÖZGEÇMİŞ	67

IV-KISALTMALAR

ABH: Akut böbrek hasarı

ADAM: Disintegrin ve metalloproteinaz

ADE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim

AGE: leri glikasyon son ürünü

AKŞ: Açlık kan şekeri

ARB: Anjiyotensin II reseptör blokleri

BAG: Bozulmuş açlık glukozu

BMD: Bone mineral density

CRP: C-reaktif protein

DKB: Diyastolik kan basıncı

DM: Diabetes mellitus

FGF-23: Fibroblast büyüme faktörü-23

FGFR: Fibroblast büyüme faktörü reseptörü

G3P: Gliserol-3-fosfat

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HOMA-IR: İnsülin direncinin homeostatik model değerlendirmesi (Homeostatic model assessment of insulin resistance)

HT: Hipertansiyon

IDF: Uluslararası diyabet federasyonu (International diabetes federation)

IGF-1: Insulin-like growth factor-1

IL-6: İnterlökin-6

KAH: Koroner arter hastalığı

KBH: Kronik böbrek hasarı

KDIGO: Böbrek hastalıkları: Küresel sonuçların iyileştirilmesi (Kidney disease: Improving global outcomes)

KDOQI: Böbrek hastalığı sonuçları kalite girişimi (Kidney disease outcomes quality initiative)

KVH: kardiyovasküler hastalık

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

MKB: Mineral ve kemik bozuklukları

MS: Metabolik sendrom

NCC: Sodyum-klorür ko-transporter

NHANES: Ulusal sağlık ve beslenme inceleme araştırması (National health and nutrition examination survey)

NO: Nitric oxide

ODPKBH: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı

OGTT: oral glukoz tolerans testi

PAI: Plazminojen aktivatör inhibitörü

PTH: Parathormon

RAAS: Renin anjiyotensin aldosteron sistemi

SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği

SGLT-2: Sodyum glukoz kotransporter-2

SKB: Sistolik kan basıncı

SNGFH: Tek nefron glomerüler filtrasyon hızı

TG: Trigliserid

TNF- α : Tümör nekroz faktörü-alfa

VKİ: Vücut kitle indeksi

WNK-4: Lizin eksikliği olan protein kinaz-4

1,25-dihidroksivitamin D3: 1,25(OH)₂

V. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Tahmini glomerüler filtrasyon hızına göre kronik böbrek hasarı sınıflaması

Tablo 2: Albüminüri miktarına göre kronik böbrek hastalığı sınıflaması

Tablo 3: Tüm hastaların demografik ve klinik bulguları

Tablo 4: Tüm hastaların biyokimyasal bulguları

Tablo 5: Tüm hasta grubunda ayrı ayrı MS ölçütlerine sahip hasta oranları

Tablo 6: MS olan ve olmayan hastaların SDBY nedenlerinin karşılaştırılması

Tablo 7: MS olan ve olmayan hastalar arasında MS bileşenlerinin karşılaştırılması

Tablo 8: MS olan ve olmayan hastalar arasında demografik ve klinik bulguların karşılaştırılması

Tablo 9: MS olan ve olmayan hastalar arasında biyokimyasal bulguların karşılaştırılması

Tablo 10: MS bileşenleri olan ve olmayan hastalar arasında idrarla günlük fosfat atılımı ve serum FGF-23 düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 11: Hipofosfatemik ve normofosfatemik hastaların biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması

VII. ÖZET

BÖBREK NAKİLLİ HASTALARDA METABOLİK SENDROM, FGF-23 VE SİSTEMİK İNFLAMASYON ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Onur Tanrıkulu

Amaç: Hem hayvan modelleri hem de epidemiyolojik çalışmalarda artmış fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23) düzeylerinin hipertansiyon (HT) gelişiminde rol oynayabileceği gösterilmiştir. Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda, abdominal obezite, tip 2 Diabetes mellitus (DM) ve metabolik sendrom (MS) ile yakından ilişkili olan bir durum olan insülin direnci ile artmış FGF-23 düzeyleri arasında bir ilişki olduğu ortaya konmuştur. İnsülin direnci olan KBH olan hastaların daha yüksek FGF-23 düzeylerine sahip olduğu ortaya konmuştur. MS’de, santral adipoz dokunun inflamasyonu, adipokin üretimine yol açar ve ardından adipokinlerin genel dolaşıma salgılanmasıyla genel inflamatuvar duruma katkıda bulunur. Bildiğimiz kadarıyla, böbrek nakli hastalarında MS ve onun bileşenleri ile FGF-23 arasında ilişkiyi değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı böbrek nakli hastalarında, fosfatürik bir hormon olan MS ve onun bileşenleri ile FGF-23 ve sistemik İnflamasyon arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Hastalar ve Yöntem: Bu kesitsel çalışmaya 70 böbrek nakli hastası alınmıştır. Hastaların rutin tetkiklerinin yanısıra serum FGF-23 ve 24 saatlik idrarda fosfor ve sodyum atılımları bakıldı. MS’yi tanımlamak için IDF 2009 ölçütleri kullanıldı; (1) abdominal obezite varlığı, (2) serum trigliserid (TG) düzeyinin ≥ 150 mg/dL olması veya hipertrigliseridemi için tedavi alıyor olmak, (3) Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeylerinin erkeklerde < 40 mg/dL veya kadınlarda < 50 mg/dL olması, (4) sistolik kan basıncının (SKB) ≥ 130 mmHg, diyastolik kan basıncı (DKB) ≥ 85 mmHg olması veya antihipertansif tedavi alıyor olmak, (5) açlık kan şekerinin (AKŞ) ≥ 100 mg/dL olması veya önceden teşhis edilmiş Tip 2 Diabetes mellitus tanısı olmak veya antidiyabetik tedavi almak. Abdominal obezite + 2 ölçüt veya abdominal obezite olmayan durumlarda kalan 4 ölçüt varlığı MS olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 44'ü (%62.9) erkek, 26'sı (%37.1) kadındı. Ortalama yaş 44.8 ± 13.5 yıldır. MS sıklığı oldukça yüksek saptandı; 34 hastada (%48.6) MS sahipti. Benzer olarak abdominal obezite de oldukça sık rastlanan bir antiteydi; 50 (%71.4) hasta abdominal obeziteye sahipti. Yetmiş hastanın ortalama serum kreatinin düzeyi 1.4 ± 0.7 mg/dl idi. Günlük idrarla albümin ve protein atılımları sırasıyla 25 (1.0-3379) mg ve 125 (43-4333). Günlük idrarla sodyum atılımı ortanca 135 (23-448) mmol idi. Serum FGF-23 düzeyi $91.8 (77.2-172.5)$ pg/ml saptandı.

MS olan ve olmayan hastalar arasında demografik ve klinik bulgular karşılaştırdığında, iki grup arasında cinsiyet ve nakilden sonraki takip süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p: >0.05$). MS'si olan hastalarda yaş (49.3 ± 12.4 yıla karşı 40.6 ± 13.3 yıl, $p: 0.007$), vücut kitle indeksi (30.0 ± 4.2 kg/m²'ye karşı 24.2 ± 4.2 kg/m², $p: 0.001$), bel çevresi (105.2 ± 11.0 cm'ye karşı 88.2 ± 13.8 , $p:0.001$), abdominal obezite varlığı [34 (%100) hastaya karşı 16 (%44.4) hasta, $p: <0.001$] ve diyastolik kan basıncı [80 (55-120) mmHg'ye karşı 70 (60-85) mmHg, $p: 0.033$] bu sendroma sahip olmayan hastalara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Öte yandan Sistolik kan basıncı da MS grubunda daha yüksekti ama p değeri istatistiksel anlamlılık sınırındaydı [130 (90-190) mmHg'ye karşı 120 (90-160) mmHg, $p: 0.050$].

MS olan ve olmayan hastalar arasında biyokimyasal bulgular karşılaştırdığında, MS olan hastalarda CRP [$5.2 (0.8-62.5)$ mg/l'ye karşı $1.5 (0.6-25.5)$ mg/l, $p: 0.001$], total kolesterol (210 ± 52 mg/dl'ye karşı 179 ± 51 mg/dl, $p: 0.015$), LDL (133 ± 44 mg/dl'ye karşı 110 ± 42 mg/dl, $p:0.032$) ve TG [$207 (74-624)$ mg/dl'ye karşı $129 (45-207)$ mg/dl, $p: <0.001$] düzeyleri MS olmayan hastalara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptandı. MS olan grupta HDL [$47 (27-88)$ mg/dl'ye karşı $52 (24-101)$ mg/dl, $p: 0.011$] ve serum albümin (4.4 ± 0.3 g/dl'ye karşı 4.6 ± 0.3 g/dl, $p: 0.016$) düzeyleri MS olmayan gruptan anlamlı olarak düşük bulundu.

Öte yandan 2 grup arasında serum serum kreatinin, kalsiyum, fosfor ve FGF-23 düzeyleri ile günlük idrarla sodyum, fosfor, albümin ve protein atılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p: >0.05$).

Abdominal obezitesi olan ve olmayan hastalar arasında idrarla günlük fosfat atılımı ve serum FGF-23 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p: >0.05).

Sonuç: MS olan böbrek nakli hastaları daha yüksek sistemik imnflamasyon yüküne sahiptir. Öte yandan bu hastalarda serum FGF-23 düzeyi ile MS ve onun bileşenleri arasında herhangi anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

Anahtar Kelimeler: böbrek nakli, FGF-23, metabolik sendrom, sistemik inflamasyon



ABSTRACT

RELATIONSHIP BETWEEN METABOLIC SYNDROME, FGF-23 AND SYSTEMIC INFLAMMATION IN KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS

Dr. Onur Tanrikulu

Aim: Both animal models and epidemiological studies have shown that increased fibroblast growth factor-23 (FGF-23) levels may play a role in the development of hypertension (HT). An association between insulin resistance and increased FGF-23 levels has been demonstrated in patients with chronic kidney disease (CKD), a condition closely associated with abdominal obesity, type 2 Diabetes mellitus (DM) and metabolic syndrome (MS). It has been demonstrated that patients with insulin-resistant CKD have higher FGF-23 levels. In MS, inflammation of central adipose tissue leads to adipokine production and subsequent secretion of adipokines into the general circulation, contributing to the overall inflammatory state. To our knowledge, there are no studies evaluating the relationship between MS and its components and FGF-23 in kidney transplant patients. The aim of this study was to evaluate the relationship between MS, a phosphaturic hormone, and its components, and FGF-23 and systemic Inflammation in kidney transplant patients.

Patients and Method: 70 kidney transplant patients were included in this cross-sectional study. In addition to the routine examinations of the patients, serum FGF-23 and 24-hour urine phosphorus and sodium excretions were measured. IDF 2009 criteria were used to define MS; (1) presence of abdominal obesity, (2) serum triglyceride (TG) level ≥ 150 mg/dL or being treated for hypertriglyceridemia, (3) high-density lipoprotein (HDL) cholesterol levels < 40 mg/dL in men or < 50 mg/dL in women mg/dL, (4) systolic blood pressure (SBP) ≥ 130 mmHg, diastolic blood pressure (DBP) ≥ 85 mmHg or being on antihypertensive treatment, (5) fasting blood sugar (FBG) ≥ 100 mg/dL or Having a previously diagnosed Type 2 Diabetes mellitus or receiving antidiabetic treatment. The presence of abdominal obesity + 2 criteria or the remaining 4 criteria in cases where there was no abdominal obesity was evaluated as MS.

Results: 44 (62.9%) of the patients were male and 26 (37.1%) were female. The mean age was 44.8 ± 13.5 years. The frequency of MS was found to be quite high; 34 patients (48.6%) had MS. Similarly, abdominal obesity was a very common entity; 50 (71.4%) patients had abdominal obesity. The mean serum creatinine level

of 70 patients was 1.4 ± 0.7 mg/dl. Daily urinary albumin and protein excretions are 25 (1.0-3379) mg and 125 (43-4333), respectively. The median daily urinary sodium excretion was 135 (23-448) mmol. Serum FGF-23 level was detected as 91.8 (77.2-172.5) pg/ml.

When demographic and clinical findings were compared between patients with and without MS, no statistically significant difference was observed between the two groups in terms of gender and follow-up period after transplantation ($p > 0.05$). In patients with MS, age (49.3 ± 12.4 years vs. 40.6 ± 13.3 years, $p = 0.007$), body mass index (30.0 ± 4.2 kg/m² vs. 24.2 ± 4.2 kg/m², $p = 0.001$), waist circumference (105.2 ± 11.0 cm versus 88.2 ± 13.8 , $p = 0.001$), presence of abdominal obesity [34 (100%) patients versus 16 (44.4%) patients, $p < 0.001$] and diastolic blood pressure [80 (55-120) mmHg versus 70 (60-85) mmHg, $p = 0.033$] was found to be significantly higher compared to patients without this syndrome. On the other hand, systolic blood pressure was also higher in the MS group, but the p value was at the limit of statistical significance [130 (90-190) mmHg vs. 120 (90-160) mmHg, $p = 0.050$].

When biochemical findings were compared between patients with and without MS, CRP [5.2 (0.8-62.5) mg/l versus 1.5 (0.6-25.5) mg/l, $p = 0.001$], total cholesterol (210 ± 52 mg/dl) in patients with MS. dl versus 179 ± 51 mg/dl, $p = 0.015$), LDL (133 ± 44 mg/dl versus 110 ± 42 mg/dl, $p = 0.032$) and TG [207 (74-624) mg/dl versus 129 (45-207) mg/dl, $p < 0.001$] levels were found to be significantly higher compared to patients without MS. HDL [47 (27-88) mg/dl vs. 52 (24-101) mg/dl, $p = 0.011$] and serum albumin (4.4 ± 0.3 g/dl vs. 4.6 ± 0.3 g/dl) in the MS group. , $p = 0.016$) levels were found to be significantly lower than the non-MS group.

On the other hand, no statistically significant difference was detected between the 2 groups in terms of serum creatinine, calcium, phosphorus and FGF-23 levels and daily urinary sodium, phosphorus, albumin and protein excretions ($p > 0.05$).

No statistically significant difference was detected between patients with and without abdominal obesity in terms of daily urinary phosphate excretion and serum FGF-23 levels ($p > 0.05$).

Conclusion: Kidney transplant patients with MS have a higher systemic inflammation burden. On the other hand, no significant relationship could be demonstrated between serum FGF-23 levels and MS and its components in these patients.

Key Words: kidney transplantation, FGF-23, metabolic syndrome, systemic inflammation

GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hasarı (KBH), etyolojiden bağımsız olarak böbrek fonksiyonlarının en az 3 ay süreyle azalması [tahmini glomerüler filtrasyon hızı (tGFH) $<60 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$] veya böbrek hasarının varlığı (hematüri, $\geq 30 \text{ mg/gün}$ idrarla albümin atılımı gibi) durumudur. Akut böbrek hasarı (ABH) ve KBH'nın ayırımında en az üç ay boyunca hasarın veya azalmış fonksiyonun devam etmesi gereklidir. $\text{tGFH} < 15 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ olması son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olarak adlandırılır (1). Tıbbi olarak renal replasman tedavisinin endike olacağı durum belirlendikten sonra, hastaya hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek naklinin avantaj ve dezavantajlarını göz önünde bulundurması tavsiye edilmelidir (2). SDBY tedavisinde, böbrek nakli tercih edilen tedavi yöntemidir. Başarılı bir böbrek nakli, idame diyaliziyle karşılaştırıldığında çoğu hasta için yaşam kalitesini ve sağkalımı artırır (3-4).

Obezite, özellikle abdominal obezite, insülinin periferik glukoz ve yağ asidi kullanımı üzerindeki etkilerine karşı dirençle ilişkilidir ve sıklıkla Tip 2 Diabetes mellitusa (DM) yol açar. İnsülin direnci, ilişkili hiperinsülinemi ve hiperglisemi ile adiposit sitokinleri (adipokinler) aynı zamanda vasküler endotel disfonksiyonuna, anormal lipid profiline, hipertansiyona (HT) ve vasküler inflamasyona yol açabilir ve bunların tümü aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişimini teşvik eder. Hem Tip 2 DM hem de KVH için metabolik risk faktörlerinin (abdominal obezite, hiperglisemi, dislipidemi ve HT) birlikte ortaya çıkması, bir metabolik sendromun (MS) varlığını akla getirmiştir (5-6).

MS, C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL-6) ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) düzeylerinde artış ile ilişkili proinflamatuvar ve protrombotik bir durum olarak kabul edilmiştir (7). İnflamatuvar ve protrombotik belirteçler, daha sonraki KVH ve Tip 2 DM riskinde artışla ilişkilidir (8). Ancak adipokinler ve inflamatuvar belirteçler, bir çalışmada MS ile KVH mortalite arasındaki ilişkinin yalnızca küçük bir kısmını açıklamıştır (9).

Fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23), serum fosfat konsantrasyonlarının kontrolünde anahtar rol oynayan, dolaşımdaki bir peptiddir (10). FGF-23, kalsitriole,

artan diyet fosfat yüküne, paratiroid hormona (PTH) ve kalsiyuma yanıt olarak kemik osteositleri ve osteoblastlar tarafından salgılanır ve FGF-23'ün birincil işlevi, renal fosfat geri emilimini azaltmak, kalsitriol üretimini azaltarak bağırsaktan fosfat emilimini azaltmak ve böylece normal serum fosfat konsantrasyonunu korumaktır (11).

FGF-23 ayrıca 1-alfa-hidroksilaz enziminin proksimal tubüler ekspresyonunu da inhibe ederek böbrekte kalsitriol sentezinin azalmasına yol açar ve böylece FGF-23, idrarla fosfat atılımını doğrudan artırır ve kalsitriol üretimini azaltarak dolaylı olarak bağırsaktan fosfat emilimini azaltır. Her iki hormonal etkinin net etkisi serum fosfat konsantrasyonunu düşürmektir (12).

Artmış FGF-23 seviyeleri, KBH-MKB'nin saptanabilen en erken biyobelirteçlerinden biri olabilir (13). FGF-23 ayrıca paratiroid bezin PTH salgısını da baskılar (14) .

Hem hayvan modelleri hem de epidemiyolojik çalışmalarda artmış FGF-23 düzeylerinin HT gelişiminde rol oynayabileceği gösterilmiştir (15,16). KBH olan hastalarda, abdominal obezite, tip 2 DM ve MS ile yakından ilişkili olan bir durum olan insülin direnci ile artmış FGF-23 düzeyleri arasında bir ilişki olduğu ortaya konulmuştur. İnsülin direnci olan KBH'lı hastaların daha yüksek FGF-23 düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir (17). MS'de, santral adipoz dokunun inflamasyonu, adipokin üretimine yol açar ve ardından adipokinlerin genel dolaşıma salgılanmasıyla genel inflamatuvar duruma katkıda bulunur (18).

Bu çalışmada, yukarıdaki bilgiler ışığında, böbrek nakli yapılan hastalarda, MS ve MS bileşenleri ile FGF-23 arasındaki ilişkinin araştırılması planlanmıştır

GENEL BİLGİLER

1.1 Kronik Böbrek Hastalığı

Böbrek hastalığı olan tüm hastalarda (akut veya kronik), serum kreatinininden glomerüler filtrasyon hızının (GFH) tahmin edilmesi yoluyla böbrek fonksiyonu değerlendirilmesi yapılmalıdır. Bu ölçüm klinik olarak böbrek hastalığının derecesini değerlendirmek, seyrini takip etmek ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için kullanılır. Spesifik bir teşhis elde etmek için de girişimde bulunulmalıdır. İlk adım, proteinüri, hematüri ve hücre silindirleri araştıran dikkatli bir idrar tahlilidir. Daha ileri değerlendirme, proteinürinin miktarının belirlenmesini, böbrek ultrasonografisi, bir nefroloğa sevk ve böbrek biyopsisini içerebilir. Nefroloji sevk özellikle böbrek fonksiyonunda hızlı bir düşüş, albümin-kreatinin oranının yükselmesi (>300 mg/g) veya idrarda eritrosit silindirleri olduğunda endikedir (19).

Böbrek hasarı, asemptomatik hematüriden diyaliz gerektiren böbrek yetmezliğine kadar değişen çeşitli klinik belirtilerle sonuçlanabilir. Pek çok hasta tamamen iyileşir ve daha sonra çok az sekel kalır veya hiç kalmaz (19).

Bireysel hastalıkların aktivitesindeki farklılıklara ek olarak, bu farklı belirtiler kısmen böbreğin hasara nasıl tepki verdiğine de bağlıdır. Böbrek, adaptif hiperfiltrasyon adı verilen bir süreç olan, hasar görmemiş nefronlardaki filtrasyon hızını artırarak hasara uyum sağlar. Sonuç olarak, hafif böbrek yetmezliği olan hastada sıklıkla normal veya normale yakın bir serum kreatinin konsantrasyonu bulunur. Ek homeostatik mekanizmalar (çoğunlukla böbrek tübüllerinde meydana gelir), özellikle hafif ila orta dereceli böbrek hastalığı olanlarda serum sodyum, potasyum, kalsiyum ve fosfor konsantrasyonlarının ve toplam vücut sıvısının normal aralıkta kalmasına izin verir (20).

Adaptif hiperfiltrasyon, başlangıçta faydalı olmasına rağmen, sonunda kalan nefronların glomerüllerinde proteinüri ve ilerleyici böbrek yetmezliği ile kendini gösteren hasara neden olur. Bu süreç, orijinal hastalığın aktif olmadığı veya iyileştiği hastalarda böbrek yetmezliğinin gelişmesinden sorumlu gibi görünmektedir (20).

İnsanlarda tek nefron glomerüler filtrasyon hızı (SNGFH) tahminleri, hiperfiltrasyonun ilgili bir patofizyolojik mekanizma olduğunu desteklemektedir (21).

Yüksek bir SNGFH, obezite, ailede SDBY öyküsü ve daha yüksek derecede glomerüloskleroz ve arterioskleroz dahil olmak üzere hastalık progresyonuna yönelik risk faktörleriyle ilişkilendirilmektedir. Bu, toplam GFH'yı korumak için kalan nefronlarda telafi olduğunu düşündürmektedir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü veya bir anjiyotensin II reseptör blokleri (ARB) ve sodyum glukoz kotransporter-2 (SGLT2) inhibitörleriyle tedavi gibi bu süreci önlemeye yardımcı olacak önlemlerin alınması, hastalık progresyonunu yavaşlatabilir ve kalan böbrek fonksiyonlarını koruyabilir (22).

KBH hastalarında fonksiyondaki kademeli düşüş başlangıçta asemptomatiktir. Ancak ilerlemiş böbrek yetmezliğinde hipervolemi, hiperkalemi, metabolik asidoz, hipertansiyon, anemi ve mineral ve kemik bozuklukları (KMB) dahil olmak üzere farklı belirti ve semptomlar gözlemlenebilir. Tüm bireylerde ilerleyici böbrek fonksiyonu kaybı görülmez. Bazı hastalarda yüksek bir hızda progresyon gösterirken, diğerleri nispeten stabil hastalık seyrine sahiptir (23).

KBH'nın bir ana aşamadan diğerine ilerleme hızı, altta yatan hastalığa, komorbid durumların varlığına veya yokluğuna, tedavilere, sosyoekonomik duruma, bireysel genetiğe, etnik kökene ve diğer faktörlere bağlı olarak değişir (24).

1.2 Tanım ve Sınıflandırma

KBH, böbrek hasarının varlığı (hematüri, ≥ 30 mg/gün idrarla albümin atılımı gibi) veya böbrek fonksiyonlarında azalma (tGFH < 60 mL/dak/1,73 m²) olarak tanımlanır. Hasarın veya azalmış fonksiyonun en az üç ay boyunca devam etmesi, KBH'yı ABH'dan ayırmak için gereklidir (25).

2013 yılında yayınlanan KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) kılavuzuna göre tGFH değerlerine göre 5, albüminüri değerlerine göre 3 sınıf mevcuttur (Tablo 1 ve 2'ye bakınız) (26).

Tablo 1: Tahmini glomerüler filtrasyon hızına göre kronik böbrek hasarı sınıflaması

Evre	tGFH (mL/dk/1.73 m ²)	Adlandırma
1	≥ 90	Normal veya yüksek
2	60-89	Hafif düşük
3a	45-59	Hafif-orta düşük
3b	30-44	Orta-ciddi düşük
4	15-29	Ciddi düşük
5	<15	SDBY (diyaliz ile tedavi ediliyorsa D eklenir)

tGFH: tahmini glomerüler filtrasyon hızı

Tablo 2: Albüminüri miktarına göre kronik böbrek hastalığı sınıflaması

Evre	Albüminüri (mg/gün)	Adlandırma
A1	<30	Normal veya hafif yüksek
A2	30-300	Orta derece artmış
A3	>300	Ciddi derecede artmış

1.3 Kardiyovasküler Hastalıklar, Son Dönem Böbrek Hastalığı ve Mortalite Arasındaki İlişki

Kronik böbrek hastalarında kardiyovasküler riskte önemli bir artış olduğuna dair çok sayıda kanıt vardır. Bu durum kısmen HT, DM ve MS gibi geleneksel risk faktörlerindeki artışla açıklanabilir. KBH tek başına KVH için bağımsız bir risk faktörüdür. KBH'lı hastalar arasında, özellikle KVH'ya bağlı ölüm riski, sonunda diyaliz gerektirme riskinden çok daha yüksektir. Bu yüzden KVH'nın önlenmesi ve yönetimi KBH'lı hastalar için kritik öneme sahiptir (27). Örnek olarak, artan kalsiyum alımı (genellikle hiperfosfatemiye tedavi etmek için verilir ve yüksek

kalsiyum-fosfor ürünüyle sonuçlanabilir) koroner arteriyel kalsifikasyonu arttırabilir. Tartışmalı olmasına rağmen bu, koroner ateroskleroz gelişimi ile ilişkili olabilir ve yüksek serum fosfor, kalsiyum ve PTH düzeylerinin varlığı ve/veya sonuçlarıyla ilişkilidir (28).

Bunlar ve diğer gözlemler, KBH'nın koroner arter hastalığı eşdeğeri olarak kabul edilmesi gerektiğini ve agresif risk faktörü azaltılmasının KBH hastalarının standart tedavisinin bir parçası olması gerektiğini ortaya koymuştur. KBH'lı hastalar ayrıca tüm nedenlere bağlı ölümlerin yanı sıra, SDBY gelişimi açısından da yüksek risk altındadır. Kardiyovasküler ve son dönemdeki kronik böbrek hastalığının rekabet eden riskleri, incelenen hasta gruplarına ve yaş, proteinüri ve böbrek hastalığının türü gibi faktörlere bağlı olarak değişir (29).

2.1 Kronik Böbrek Hastalıkları Genel Yönetimi

KBH olan hastanın genel yönetimi aşağıdaki konuları içerir;

- Böbrek hastalığının geri döndürülebilir nedenlerinin tedavisi
- Böbrek hastalığının ilerlemesini önlemek veya yavaşlatmak
- Böbrek yetmezliği komplikasyonlarının tedavisi
- tGFH düzeyine göre ilaç dozlarının ayarlanması
- Böbrek replasman tedavisinin gerekli olacağı hastanın belirlenmesi ve yeterli hazırlığı (30).

2.2 Kan Basıncı Kontrolü

HT, KBH olan hastaların yaklaşık yüzde 80 ila 85'inde mevcuttur (31). HT'nin tedavi edilmesi, proteinürik KBH'nın ilerlemesini yavaşlatabilir ve kardiyovasküler komplikasyon oranını azaltabilir. Kan basıncının düşürülmesi, proteinürik KBH olan hastalarda SDBY gelişme riskini azaltır, ancak proteinürik olmayan KBH olan

hastalarda bu durum söz konusu değildir (32). Bununla birlikte, proteinürisi olmayan KBH'lı hastalarda böbrek sonlanım noktaları üzerinde herhangi bir faydası olmamasına rağmen, kan basıncının daha yoğun düşürülmesi, bu hastalarında (proteinürisi olsun ya da olmasın) mortaliteyi azaltabilir. Agresif kan basıncı düşürmenin mortaliteye sağladığı fayda, hastalar uzun vadede takip edildiğinde en belirgindir (33).

KBH'lı hastalar sıklıkla hipervolemiktir ve hedef kan basıncına ulaşmak için diüretik tedaviye ihtiyaç duyarlar. İlerlemiş KBH ve dirençli ödemi olan hastalarda hem kıvrım diüretikleri hem de tiyazid diüretikleri gerekebilir (34).

2.3 Altta Yatan Nedeninin Tedavisi

KBH'nın sık rastalanan altta yatan nedenleri arasında diyabetik böbrek hastalığı, HT, glomerülonefritler, obstrüktif nedenler ve taş hastalığı, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPKBH), amiloidoz, obezite, viral enfeksiyonlar, hematolojik, kardiyak veya hepatik bozukluklar sayılabilir. KBH'nın altta yatan nedeninin tedavisi, progresyon hızını azaltabilir veya progresyonu durdurabilir (35).

2.4 Proteinürisi Olan Hastalar

Altta yatan hastalığın tedavisinden bağımsız olarak, KBH'lı proteinürik hastalarda proteinüriyi azaltmak için ADE inhibitörleri veya ARB'ler kullanılır. Ek olarak bu tür hastalar, SGLT2 inhibitörleriyle tedaviden de fayda görebilir (36).

2.5. Mineral ve Kemik Bozuklukları

Hiperfosfatemi, KBH'nın sık görülen bir komplikasyonudur. Glomerüler filtrasyona uğrayan fosfat yükünün azalması nedeniyle böbrek hastalığının erken dönemlerinde fosfat tutulmasına yönelik bir eğilim başlar. Her ne kadar bu problem başlangıçta hafif olsa da, hiperfosfatemi nispeten geç bir olay olduğundan, fosfat tutulumu sekonder hiperparatiroidizmin gelişimi ile yakından ilişkilidir (37).

Kalsiyum ve fosfat dengesi açısından bakıldığında, PTH'nın aşırı salgılanması başlangıçta uygundur. Çünkü PTH hem hiperfosfatemiye hem de hipokalsemiye

düzeltebilir. Sonuç olarak tGFR'sı >30 mL/dak/1.73 m² olan hastalarda genellikle fosfat dengesi ve normal serum fosfat konsantrasyonu korunur (38).

Diyetteki fosfat kısıtlaması ve oral fosfat bağlayıcılar, KBH'lı hastalarda sekonder hiperparatiroidizm gelişimini sınırlayabilir. Öte yandan kalsiyum bazlı fosfor bağlayıcılar ile artan kalsiyum alımı koroner arter kalsifikasyonunu arttırabilir. Bu, hastaları koroner ateroskleroza ve yüksek serum fosfor, kalsiyum ve PTH düzeylerinin varlığına ve/veya sonuçlarına yatkın hale getirebilir (39).

Kemik yapısındaki değişiklikler ilerleyici KBH'da neredeyse olmazsa olmaz bir bulgudur (40). Renal kemik hastalığının başlıca türleri arasında osteitis fibrosa, osteomalazi ve adinamik kemik hastalığı bulunur (41).

Hormonal anormallikler, ilerleyici KBH ile anormal mineral ve kemik metabolizmasının en erken belirteçlerinden biri olduğundan, bu tür hastalarda PTH seviyeleri değerlendirilmelidir. Diyaliz öncesi KBH hastalarında osteitis fibrozisin önlenmesi ve/veya tedavisi; diyetle fosfat kısıtlamasını, oral fosfat bağlayıcıların uygulanmasını ve PTH sekresyonunu baskılamak için kalsitriol (veya D vitamini analoglarının) uygulanmasını gerektirir (42).

D vitamininin en aktif metaboliti olan dolaşımdaki kalsitriol (1,25-dihidroksivitamin D), esas olarak böbrekte sentezlenir. tGFH <60 mL/dak/1,73 m² olduğunda dolaşımdaki kalsitriol seviyeleri düşmeye başlar ve tipik olarak SDBY hastalarında belirgin şekilde azalır (43).

Kalsimimetikler, paratiroid bezindeki kalsiyuma duyarlı reseptörün kalsiyuma duyarlılığını allosterik olarak artıran ajanlardır. Kalsiyum algılayan reseptör, paratiroid bezinin PTH sekresyonunu ve hiperplazisini düzenleyen temel faktördür. D vitamini reseptörünü hedef alan D vitamini analoglarıyla tamamlayıcı ve potansiyel olarak sinerjistik mekanizmalar yoluyla PTH salgılanmasını baskılama potansiyeli sunar. Henüz diyalize girmeyen KBH hastaları için onaylanmamış olsa da sinakalset, diyalize ihtiyaç duymayan KBH hastalarındaki sekonder hiperparatiroidizmin tedavisinde yeni ortaya çıkan bir seçenektir (44).

2.6 Dislipidemi

KBH olan hastalarda anormal lipit metabolizması yaygındır (45). KBH'daki birincil bulgu hipertrigliseridemidir ve total kolesterol konsantrasyonu genellikle normaldir. Tüm KBH hastaları dislipidemi açısından değerlendirilmeli ve potansiyel olarak tedavi edilmelidir (46).

Hâlihazırda statin kullanmayan, yaşı <50 olan hastalarda kardiyovasküler riski ve statin tedavisi ihtiyacını değerlendirmek amacıyla takip edilmelidir. Böbrek replasman tedavisinin yönteminde bir değişiklik varsa veya dislipideminin yeni ikincil nedenleri (nefrotik sendrom, hipotiroidizm, DM ve aşırı kilo gibi) hakkında endişe varsa, statin tedavisine uyumu değerlendirmek için takip edilmelidir (47).

Hiperkolesterolemili hastada ezetimibli veya ezetimibsiz bir statin, plazma kolesterol konsantrasyonunu etkili ve güvenli bir şekilde kabul edilebilir seviyelere veya yakın seviyelere düşürebilir. KBH'nın olumsuz kardiyovasküler prognoz ile ilişkili olduğu göz önüne alındığında, KBH'nın koroner kalp hastalığına eşdeğer olduğu kabul edilir (48).

Her ne kadar bazı çalışmalar statinlerle lipid düşürülmesinin proteinüriyi azaltabileceğini ve böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatabileceğini öne sürse de, daha sonraki büyük araştırmalar böbrek sonuçları üzerinde yararlı bir etki bulamamıştır (49). Bu nedenle statin tedavisi yalnızca böbreklerin korunması açısından faydalı değildir.

3.1 Böbrek Replasman Tedavisinin Hazırlanması ve Başlangıcı

Yeterli hazırlık morbiditeyi ve belki de mortaliteyi azaltabileceğinden, sonunda böbrek replasman tedavisine ihtiyaç duyabilecek hastaların belirlenmesi önemlidir. Erken teşhis, işleyen bir kronik erişim ile diyalizin en uygun zamanda başlatılmasını mümkün kılar ve aynı zamanda diyalize ihtiyaç duyulmadan önce böbrek nakli için aile üyelerinin toplanmasına ve değerlendirilmesine de izin verebilir. Ek olarak, SDBY'nin farkına varılması ile diyalize başlanması arasında

yeterli süre geçmemişse, bireyin yaşam boyu böbrek replasman tedavisinin gerekliliğini psikolojik olarak kabul etme durumu azalır (50).

3.2 Böbrek replasman tedavisi seçimi

Böbrek replasman tedavisinin eninde sonunda tıbbi olarak endikasyonu belirlendiğinde, hastaya hemodiyalizin, periton diyalizinin avantajlarını ve dezavantajlarını dikkate alması tavsiye edilmelidir. Böbrek replasman tedavisini almak istemeyen veya alamayan hastalar ile konservatif tedavi seçeneği de tartışılmalıdır. 2015 Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi [(Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)] kılavuzları, tGFH'sı <30 mL/dak/1,73 m² olan hastaların bu konularda eğitilmesi gerektiğini önermektedir (51) .

Böbrek nakli, SDBY için tercih edilen tedavi yöntemidir. Başarılı bir böbrek nakli, idame diyalizle karşılaştırıldığında çoğu hasta için yaşam kalitesini ve sağkalımı. Erken transplantasyonu kolaylaştırmak için erken eğitim ve bir böbrek nakli merkezine yönlendirmenin yanı sıra potansiyel canlı donörlerin belirlenmesi önerilmiştir (52).

Canlı donörden yapılan nakiller, mümkünse, minimum gecikmeyle gerçekleştirilmesi gibi ek bir avantaja sahiptir. Böylece preemtif (diyaliz öncesi) nakile olanak tanır. Bu tür hastaların, böbrek naklinden önce bir süre diyalize giren hastalarla karşılaştırıldığında greft sağkalımının daha iyi olduğu gösterilmiştir (53).

4.2 Metabolik Sendrom

Obezite, özellikle abdominal obezite, insülinin periferik glukoz ve yağ asidi kullanımı üzerindeki etkilerine karşı dirençle ilişkilidir ve sıklıkla Tip 2 DM'ye yol açar. İnsülin direnci, ilişkili hiperinsülinemi ve hiperglisemi ile adiposit sitokinleri (adipokinler) aynı zamanda vasküler endotel disfonksiyonuna, anormal lipid profiline, HT'ye ve vasküler inflamasyona yol açabilir ve bunların tümü aterosklerotik KVH gelişimini teşvik eder

Hem Tip 2 DM hem de KVH için metabolik risk faktörlerinin (abdominal obezite, hiperglisemi, dislipidemi ve HT) birlikte ortaya çıkması, bir MS'nin varlığını akla getirmiştir .

4.2 Tanım

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), MS kriterlerini 2006 yılında güncellemiştir. Abdominal (santral) obezite, farklı ırk/etnik köken grupları için belirlenen farklı bel çevresi eşikleri ile bu tanımda önemli bir unsurdur. İçinde Türklerin de olduğu Avrupalı beyaz toplumlarda abdominal obezite için eşik değer erkeklerde ≥ 94 cm ve kadınlarda ≥ 80 cm'dir (54) .

2009 yılında, MS'yi tanımlamak için kullanılan kriterleri uyumlu hale getirmek amacıyla IDF, çeşitli kuruluşlarla (Amerika Kalp Derneği, Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü, Dünya Kalp Federasyonu, Uluslararası Obezite Çalışmaları Birliği ve Uluslararası Ateroskleroz Derneği dahil) birlikte çalışmış ve tanı kriterleri belirlemiştir. Bu göre;

- Etnik kökene özel bel çevresinde artış (abdominal obezite)
- Trigliserid (TG) düzeyinin ≥ 150 mg/dL olması veya hipertrigliseridemi için tedavi alıyor olmak
- Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeylerinin erkeklerde < 40 mg/dL veya kadınlarda < 50 mg/dL olması
- Sistolik kan basıncının (SKB) ≥ 130 mmHg, diyastolik kan basıncı (DKB) ≥ 85 mmHg olması veya antihipertansif tedavi alıyor olmak
- Açlık kan şekerinin (AKŞ) ≥ 100 mg/dL olması veya önceden teşhis edilmiş Tip 2 DM tanısı olmak veya antidiyabetik tedavi almak

Abdominal obesite + 2 ölçüt veya abdominal obezite olmayan durumlarda kalan 4 ölçüt varlığı MS olarak değerlendirildi. (55)

MS'nin, CRP, IL-6 ve PAI-1 düzeylerinde artış ile ilişkili proinflamatuvar ve protrombotik bir durum olarak kabul edilmiştir. İnflamatuvar ve protrombotik belirteçler, daha sonraki KVH ve Tip 2 DM riskinde artışla ilişkilidir. Ancak adipokinler ve inflamatuvar belirteçler, bir çalışmada MS ile KVH mortalite arasındaki ilişkinin yalnızca küçük bir kısmını açıklamıştır .

Ek olarak, MS ve CRP düzeyleriyle ilişkili fenotip modellerini inceleyen bir çalışmada, yüksek CRP ile MS arasında nedensel bir ilişki gösterilmemiştir (56).

4.3 Epidemiyoloji

2001 Yetişkin Tedavi Paneli III (ATP III) kriterlerine göre tanımlanan MS'nin prevalansı, üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırmasına [National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)-III, 1988-1994) katılan 8800 Amerika Birleşik Devletleri yetişkininde değerlendirilmiş (57). Genel yaygınlık %22 olarak saptanmış ve yaşa bağlı bir artış gözlenmiş (20- 29 yaş, 60-69 yaş ve 70 yaş ve üstü için sırasıyla %6.7, %43.5 ve %42.0). Bu kohort içinde Meksikalı Amerikalılar yaşa göre düzeltilmiş en yüksek yaygınlığa sahip olarak bulunmuş (%31.9). Siyah Amerikalılar ve Meksikalı Amerikalılar arasında yaygınlık kadınlarda erkeklere göre daha yüksek saptanmış (sırasıyla %57 ve %26) (58).

MS giderek yaygınlaşmaktadır. NHANES 2011'den 2016'ya kadar olan veri tabanından alınan veriler kullanılarak, katılımcıların %34.7'sinin MS için ATP III kriterlerini karşıladığı bulunmuştur (59).

Artan vücut ağırlığı, MS için önemli bir risk faktörüdür. NHANES III'te, normal kiloluların % 5'inde, fazla kilolu olanların % 22'sinde ve obezitesi olanların % 60'ında MS'nin mevcut olduğu saptanmıştır (60).

Framingham Kalp Çalışması kohortunda, 16 yılda 2.25 kg veya daha fazla kilo artışının, MS gelişme riskinde % 21-%45'lik bir artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (61). Tek başına artmış bir bel çevresi, 5 yıl içinde MS gelişecek bireylerin % 46'sını tanımlamaktadır (62).

4.4 Metabolik Sendrom İçin Diğer Risk Faktörleri

Yaş, ırk ve artmış kiloya ek olarak, NHANES'te MS riskinin artmasıyla ilişkili diğer faktörler arasında postmenopozal durum, sigara kullanımı, düşük sosyoekonomik düzey, yüksek karbonhidratlı diyet, ve fiziksel hareketsizlik yer almaktadır (63).

Framingham Kalp Çalışmasında, alkolsüz içecek ve şekerle tatlandırılmış içecek tüketimi MS gelişme riskinin artmasıyla da ilişkilendirilmiştir (64). Atipik antipsikotik ilaçların, özellikle de klozapin kullanımı, MS riskini önemli ölçüde artırmaktadır (65). Ek olarak, zayıf kardiyorespiratuvar kondisyon, MS'nin bağımsız ve güçlü bir belirleyicisidir (66).

Endokrin Derneği klinik kılavuzları, en az bir risk faktörüne sahip bireylerin üç yıllık aralıklarla değerlendirilmesini önermektedir (67). Değerlendirme kan basıncının, bel çevresinin, açlık lipid profilinin ve açlık glikoz konsantrasyonunun ölçümünü içermelidir.

4.5 Tedavinin Hedefleri ve Mantığı:

MS'li bireyler için terapötik hedefler şunlardır;

- Kiloyu azaltarak ve fiziksel aktiviteyi artırarak altta yatan nedenlerin tedavi edilmesi
- Yaşam tarzı değişikliğine rağmen devam ediyorsa kardiyovasküler risk faktörlerinin tedavi edilmesi

Yaşam tarzı değişiklikleri mortaliteyi azaltabilir ve kardiyovasküler olay riskinin azalmasıyla ilişkilidir (68). Kardiyovasküler risk bileşenlerinin iyileştirilmesi (örneğin bel çevresi, yüksek trigliseridler, düşük HDL, hiperglisemi ölçümleri ve insülin duyarlılığı) ve dolayısıyla MS'nin tersine çevrilmesi muhtemelen klinik değişikliklere yol açmaktadır (69).

5.1 Fibroblast Büyüme Faktörü-23 (FGF-23)

FGF-23, serum fosfat konsantrasyonlarının kontrolünde anahtar rol oynayan, dolaşımdaki bir peptiddir . FGF-23, kalsitriole, artan diyet fosfat yüküne, PTH'ya ve kalsiyuma yanıt olarak kemik osteositleri ve osteoblastlar tarafından salgılanır. KBH'lı hastalarda artan FGF-23 konsantrasyonları aynı zamanda azalan klirensle ilgili olabilir (70). Bir hayvan modeli, böbreğin kendisinin FGF-23 metabolizmasında anahtar rol oynadığını öne sürmüştür (71). Bu çalışmada, eksojen rekombinant insan FGF-23'ünün yarı ömrünün, anefrik sıçanlarda önemli ölçüde uzadığı gösterilmiştir, ayrıca, sıçanların renal arter ve venindeki plazma FGF-23 ölçümleri, FGF-23'ün anlamlı derecede renal ekstraksiyonunu göstermiştir (72).

FGF-23'ün birincil işlevi, renal fosfat geri Emilimini azaltmak, kalsitriol üretimini azaltarak bağırsaktan fosfat Emilimini azaltmak ve böylece normal serum fosfat konsantrasyonunu korumaktır. FGF-23, renal proksimal tübüler hücrelerde FGF reseptörüne (FGFR) ve onun koruyucu reseptörü klothoya bağlanarak lümenal membran sodyum fosfat yardımcı taşıyıcısı Na/Pi IIa'nın (ve muhtemelen aynı zamanda Na/Pi IIc taşıyıcısının) inhibe olmasına neden olur (73).

Proksimal tübülde azalan yardımcı taşıyıcılar, fosfat geri Emiliminin azalmasına ve idrarla fosfat atılımının artmasına neden olur. FGF-23 ayrıca 1-alfa-hidroksilaz enziminin proksimal tübüler ekspresyonunu da inhibe ederek böbrekte kalsitriol sentezinin azalmasına yol açar . Böylece FGF-23, idrarla fosfat atılımını doğrudan artırır ve kalsitriol üretimini azaltarak dolaylı olarak bağırsaktan fosfat Emilimini azaltır. Her iki hormonal etkinin net etkisi serum fosfat konsantrasyonunu düşürmektir.

Artmış FGF-23 seviyeleri, KBH-MKB'nin saptanabilen en erken biyobelirteçlerinden biri olabilir . KBH hastalarında FGF-23 seviyeleri serum kalsiyum, fosfor veya PTH seviyelerindeki değişikliklerden önce artar (74). Ayrıca farklı deneysel KBH modelleri, PTH'dan önce FGF-23'te artış olduğunu göstermiştir (74). Bununla birlikte, genel olarak normal böbrek fonksiyonuna sahip binden fazla yetişkin üzerinde yapılan bir çalışmada, tGFH 126 mL/dak/1.73 m²'nin altına

düştüğünde PTH düzeylerinin artmaya başladığı, FGF-23 seviyelerinin ise yalnızca tGFH 102 mL/dak/1.73'ün altına düştüğünde artmaya başladığı gösterilmiştir (75).

Ayrıca bu çalışmada, plazma FGF-23'ün azalmış plazma 1,25-dihidroksivitamin D3 [1,25(OH)2D] konsantrasyonu ve azalmış renal kalsiyum atılımı ile ilişkili olduğunu ancak artmış renal fosfat atılımı ile ilişkili olmadığını gösterilmiştir. (75) Bu veriler, FGF-23'ün 1,25(OH)2D karşı düzenleyici hormonu olarak rolünün, en azından böbrek fonksiyonu normal olduğunda, fosfatürik hormon rolünden daha önemli olabileceğini düşündürmektedir (75).

Başka bir çalışmada, KBH ve D vitamini eksikliği olan hastalarda, PTH düzeylerinin FGF-23'e göre belirgin şekilde yükseldiğini saptanmıştır. Bu, D vitamini eksikliğine yanıt olarak PTH salgılanması uyarıldığında, FGF-23'ün daha düşük bir fosfatürik role sahip olabileceğini düşündürmektedir (76).

FGF-23 ayrıca paratiroid bezin PTH salgısını da baskılar . Bununla birlikte, KBH'lı hastalarda yüksek FGF-23 konsantrasyonlarına rağmen, yüksek PTH konsantrasyonlarının varlığı, paratiroid bezin yüksek FGF-23 konsantrasyonlarına karşı nispeten dirençli hale geldiğini göstermektedir. Bu, hiperplastik paratiroid bezinde FGFR-1 ve klotho proteininin belirgin şekilde azalmış ekspresyonu ile ilişkili olabilir (76).

Tek geçişli bir transmembran proteini olan klotho, esas olarak proksimal ve distal renal tubüllerin hücre yüzeyi membranında eksprese edilir ve FGF-23 reseptör aktivasyonu için gereklidir (77). Protein, büyük bir N-terminal hücre dışı alanı, bir transmembran alanı ve küçük bir hücre içi C-terminal alanından oluşur. Hücre dışı alan, metaloproteinazlar ADAM (Disintegrin ve Metalloproteinaz)-10 ve ADAM-17 tarafından bölünür ve çözünebilir klotho olarak dolaşıma salınır. Klothonun ana fonksiyonel formu dolaşımdadır ancak aynı zamanda idrarda ve beyin omurilik sıvısında da tespit edilir. Ayrıca osteositler de kemik oluşumu ve kemik kütlesinin güçlü bir düzenleyicisi olarak da rol oynayabilen klothoyu eksprese ederler (78).

Klotho hücre dışı alanı doğrudan FGF-23'e bağlanmaz ancak FGF-23'ün kendi reseptör kompleksine bağlanmasını tek başına FGFR'ye göre çok daha yüksek bir afiniteyle artırır (79). FGF-23'ün ko-reseptör klothosu ile bir geri bildirim ilişkisi

vardır. Dolayısıyla klotho eksikliği FGF-23 düzeylerini artırabilirken, yüksek FGF-23 düzeyleri düşük 1,25(OH)2D yoluyla klotho eksikliğini şiddetlendirebilir.

Klotho ekspresyonu, KBH'nın seyrinde erken dönemde ve daha sonra GFH'nin azalmasıyla birlikte giderek azalır (80). Klothodaki azalma geçici olarak FGF-23'teki artışla örtüşmektedir. Bu düşüşün FGF-23 konsantrasyonundaki ilerleyen artıştan kısmen sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, hiperplastik paratiroid bezlerinde klotho ekspresyonunun azalması, FGF-23'ün direncine ve bozulmuş paratiroid baskılamasına katkıda bulunabilir (81). Bir çalışmada, proteinürinin hem plazma fosfat hem de FGF-23 konsantrasyonlarının yükselmesine ve idrarla fosfat atılımının bozulmasına neden olduğu gösterilmiştir (82). Bu çalışmada FGF-23'ün azalan fosfatürik etkisi, renal klotho ekspresyonunun azalması ve proksimal tübül Na/Pi IIa kotransporter ekspresyonunun artmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Yüksek FGF-23 düzeyleri, KBH'lı ve nispeten korunmuş böbrek fonksiyonu olan hastalarda artmış SDBY riski ile ilişkilendirilmiştir (83).

Artmış FGF-23 düzeyleri aynı zamanda, KBH hastalarında artmış kardiyovasküler hastalık ve mortalite riskiyle de ilişkilidir (84). Klinik ve deneysel çalışmalar, FGF-23'ün sol ventrikül hipertrofisine neden olan doğrudan patojenik etkiye sahip olduğunu göstermiştir (85-88). FGF-23 aynı zamanda, bir serin/treonin-protein kinaz olan WNK-4 (Lizin Eksikliği Olan Protein Kinaz-4)'ün klotho bağımlı aktivasyonu yoluyla sodyum klorür ortak taşıyıcısının ve epitelyal kalsiyum kanalının apikal membran ekspresyonunu artırarak distal tübülde sodyum ve kalsiyum geri emilimini artırır (89). Bu etkiler muhtemelen renal sodyum tutulumuna, aşırı volüm yüklenmesine, HT'ye, kalp yetmezliğine ve kalp hipertrofisine yol açabilir. Ancak FGF-23'ün kardiyovasküler kalsifikasyonu artırıyor gibi görülememektedir (90).

HASTALAR VE YÖNTEM

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığının onayı ile yapılmıştır (Karar tarihi 24.11.2022 ve Karar numarası:1001). Çalışma için Bilimsel Araştırma Projelerinden FGF-23 ölçümü için destek alındı. Çalışma için İstanbul Medipol Üniversitesi Medipol Mega Hastanesinde 2014-2022 yılları arasında böbrek nakli yapılmış 210 hasta tarandı. Hastaları dahil etmek için aşağıdaki ölçütler kullanıldı;

1. 18 yaşından büyük olmak
2. Böbrek nakil alıcısı olmak
3. Hematolojik ve/veya onkolojik malignitesi olmamak
4. Aktif enfeksiyonu bulunmamak
5. Böbrek naklinden sonra en az 1 ay geçmiş olması
6. İlaç düzeyi, böbrek fonksiyon testleri ve hasta kliniğinin stabil halde olması

Yukarıdaki ölçütlere uyan ve çalışmaya gönüllü olan 70 hastaya çalışma hakkında detaylı bilgi verildi, bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı ve çalışmaya dahil edildi.

Hastalar organ nakli polikliniğine kontrole geldiklerinde, kan basıncı, kalp hızı, solunum sayısı ve vücut ısı gibi vital bulguları bakıldı. Ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Ardından rutin kan ve idrar tetkikleri yapıldı.

Hastalara ait demografik ve klinik (yaş, cinsiyet, böbrek naklinden sonra geçen süre, boy, kilo ve bel çevresi gibi) veriler elde edildi. Hastaların hâlihazırda kullanıyorsa, kullandıkları antihipertansif ve antidiyabetik ilaçları kaydedildi. Ayrıca kullandıkları immunsupresif ajanlar da kaydedildi.

Hastalardan kan örnekleri, sabah aç karna, oturur pozisyonda iken, bir kan alma hemşiresi tarafından alındı ve biyokimya bölümünde çalışıldı.

Açlık kan örneklerinde AKŞ ve HOMA-IR [İnsülin Direncinin Homeostatik Model Değerlendirmesi (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance)] bakıldı.

Hastalardan FGF-23 düzeyi için alınan kan örnekleri hasta isimleri ve numaraları ile etiketlenip -80 °C' de saklandı. Hasta alımı bittikten sonra +4 °C'de 1000 devirde 20 dakika santrifüje edilip süpernatant toplanıp ELISA yöntemi ile (CLOUD CLONE markasının SEA746HU FGF-23 human ELISA kiti ile) laboratuvarımızda ölçüldü. Serum FGF-23 düzeyleri pg/dl olarak kaydedildi.

Hastaların ayrıca 24 saatlik idrar örnekleri elde edildi ve bu 24 saatlik idrarda sodyum ve fosfat düzeyleri bakıldı.

Rutin bakılan spot idrar örneklerinde total protein, albümin ve kreatinin ölçümleri ve protein/kreatinin ve albümin/kreatinin oranları, sırasıyla proteinüriyi ve albüminüriyi değerlendirmek için kullanıldı.

MS, abdominal obezite varlığı ve takip eden ölçütlerden 2 veya daha fazlasının varlığı şeklinde tanımlandı;

- Triglisericid (TG) düzeyinin ≥ 150 mg/dL olması veya hipertriglisericidemi için tedavi alıyor olmak

- Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeylerinin erkeklerde < 40 mg/dL veya kadınlarda < 50 mg/dL olması veya bu anormallik için özgün tedavi alıyor olmak

- Sistolik kan basıncının (SKB) ≥ 130 mmHg veya diyastolik kan basıncının (DKB) ≥ 85 mmHg olması veya antihipertansif tedavi alıyor olmak

- Açlık kan şekerinin (AKŞ) ≥ 100 mg/dL olması veya önceden teşhis edilmiş Tip 2 DM tanısı olmak veya antidiyabetik tedavi almak.

Abdominal obezite ise etnik kökene özel bel çevresinde artış olarak tanımlandı. Bizim hasta grubu için Avrupalı bireyler için belirlenen ölçütler kullanıldı; erkeklerde 94 cm veya üstü ve kadınlarda 80 cm veya üstü .

İstatistiksel Analiz

Sayısal verilerin normallik analizi Shapiro-Wilkins testi kullanılarak değerlendirildi.

Parametrik sayısal veriler ortalama $\pm$ standart sapma, parametrik olmayan sayısal veriler ortanca (minimum-maksimum) ve kategorik veriler de sayı (yüzde) olarak gösterildi.

Sayısal verilerin dağılımları göz önünde bulundurularak gruplar arası karşılaştırmalarda Student t veya Mann Whitney U testleri kullanıldı. Kategorik değişkenler ise Ki-kare veya Fisher's exact testleri kullanılarak analiz edildi.

İstatistiksel analizler SPSS programının 22.0 versiyonu ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Tablo 3: Tüm hastaların demografik ve klinik bulguları

Yaş (yıl)	44.8 ± 13.5
Cinsiyet	
Erkek (%)	44 (62.9)
Kadın (%)	26 (37.1)
Nakilden sonra geçen süre (ay)	30 (1-90)
Son dönem böbrek yetmezliği nedeni	
Diabetes mellitus (%)	11 (15.7)
Hipertansiyon (%)	8 (11.4)
Kronik glomerülonefrit (%)	10 (14.3)
ODPKBH (%)	4 (5.7)
Amiloidoz (%)	3 (4.3)
Obstrüktif nefropati/ürolojik nedenler (%)	8 (11.4)
Diğer (%)	7 (10.0)
Nedeni bilinmeyen (%)	19 (27.1)
Metabolik sendrom varlığı (%)	34 (48.6)
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	27.0 ± 5.1
Bel çevresi (cm)	96.4 ± 15.1
Abdominal obezite varlığı (%)	50 (71.4)
Sistolik kan basıncı (mmHg)	120 (90-190)
Diastolik kan basıncı (mmHg)	70 (55-120)

ODPKBH: Otozomal dominant polisitik böbrek hastalığı

Çalışmaya 70 böbrek nakli hastası alındı. Hastaların 44'ü (%62.9) erkek, 26'sı (%37.1) kadındı. Ortalama yaş 44.8 ± 13.5 yıldı. En sık SDBY nedeni sırasıyla DM ve kronik glomerülonefritti. MS sıklığı oldukça yüksek saptandı; 70 hastanın 34'ü (%48.6) MS'ye sahipti. Benzer olarak abdominal obezite de oldukça sık rastlanan bir antiteydi; 50 (%71.4) hasta abdominal obeziteye sahipti. Ortalama serum kreatinin düzeyi 1.4 ± 0.7 mg/dl idi. Ortanca proteinüri ve albüminüri düzeyleri normal

aralıkta idi. Günlük idrarla sodyum atılımı ortalama 135 mmol idi ve stabil klinik ve böbrek fonksiyonlarına sahip hastalar çalışmaya alındığı için, bu hastaların günlük sodyum alımlarının 7.9 grama karşılık geldiğini gösteriyordu. FGF-23 düzeyi 91.8 (77.2-172.5) pg/ml saptandı.

Tüm hastalara ait demografik ve klinik bulgular Tablo 3'te, biyokimyasal bulgular da Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 5'de 70 hastada ayrı ayrı MS bileşenleri ölçütlerine sahip hasta oranları görülmektedir. Çalışmaya katılan 70 hastada MS ölçütlerinden en fazla mevcut olan %71.4 oranla ile abdominal obezite idi. En az görülen ölçüt ise 11 hasta (%15.7) ile yüksek DKB oldu.

Tablo 4: Tüm hastaların biyokimyasal bulguları

Kan beyaz küre sayısı (/mm ³)	8264 ± 2720
Hemoglobin (g/dL)	12.8 ± 1.6
Açlık kan glukozu (mg/dl)	99 (54-288)
Trigliserid (mg/dl)	160 (45-624)
Total kolesterol (mg/dl)	193.7 ± 53.7
Düşük dansiteli lipoprotein (mg/dl)	121 ± 44
Yüksek dansiteli lipoprotein (mg/dl)	50 (24-101)
Aspartat aminotransferaz (IU/l)	18 (11-65)
Alanin aminotransferaz (IU/l)	17 (6-76)
Üre (mg/dl)	35.5 (15-134)
Serum kreatinin (mg/dl)	1.4 ± 0.7
Serum sodyum (mmol/l)	138 ± 2
Serum potasyum (mmol/l)	4.3 (3.0-5.9)
Serum kalsiyum (mg/dl)	9.5 ± 0.7
Serum fosfat (mg/dl)	3.3 ± 0.7
Hipofosfatemi varlığı (%)	7 (10)
Serum albümin (g/dl)	4.5 ± 0.3
C-reaktif protein (mg/l)	2.5 (0.6-62.5)

Nakil öncesi parathormon (pg/ml)	311 (41-1113)
Nakil sonrası parathormon (pg/ml)	65 (26-405)
FGF-23 (pg/ml)	91.8 (77.2-172.5)
Proteinüri (mg/gün)	125 (43-4333)
Albüminüri (mg/gün)	25 (1-3379)
24 saatlik idrarda sodyum (mmol)	135 (23-448)
24 saatlik idrarda fosfat (mg)	588 (35-1785)

FGF-23: Fibroblast büyüme faktörü-23

Tablo 5: Tüm hasta grubunda MS bileşenleri ölçütlerine sahip hasta oranları

Abdominal obeziteye sahip hastalar (%)	50 (71.4)
TG yüksekliği ölçütüne sahip hastalar (%)	41 (58.6)
HDL düşüklüğü ölçütüne sahip hastalar (%)	20 (28.6)
Kan basıncı ölçütüne sahip hastalar (%)	46 (65.7)
Yüksek SKB ölçütüne sahip hastalar (%)	32 (45.7)
Yüksek DKB ölçütüne sahip hastalar (%)	11 (15.7)
Antihipertansif ilaç kullanan hastalar (%)	31 (44.3)
Yüksek AKŞ ölçütüne sahip hastalar (%)	36 (51.4)

MS: Metabolik sendrom, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, AKŞ: Açlık kan şekeri

MS'si olan ve olmayan hastaların SDBY nedenlerinin karşılaştırılması Tablo 6'da görülmektedir. İki grup arasında SDBY nedeni açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p: 0.539).

Tablo 6: MS olan ve olmayan hastaların SDBY nedenlerinin karşılaştırılması

SDBY nedeni	MS grubu n: 34	MS olmayan grup n: 36
Diabetes mellitus (%)	7 (20.6)	4 (11.1)
Hipertansiyon (%)	5 (14.7)	3 (8.3)
Kronik glomerülonefrit (%)	4 (11.8)	6 (16.7)
ODPKBH (%)	2 (5.9)	2 (5.6)

Amiloidoz (%)	-	3 (8.3)
Obstrüktif nefropati/ ürolojik nedenler (%)	4 (11.8)	4 (11.1)
Diğer (%)	2 (5.9)	5 (13.9)
Nedeni bilinmeyen (%)	10 (29.4)	9 (25.0)

MS: Metabolik sendrom, SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği, ODPKBH: Otozomal dominant polisitik böbrek hastalığı

Tablo 7’de MS’si olan ve olmayan hastalar arasında bu sendromun bileşenlerinin karşılaştırılması görülmektedir. Beklendildiği üzere, MS’nin tüm bileşenlerinin varlığı, bu sendroma sahip hasta grubunda olmayan hasta gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha sık saptandı ($p: <0.05$).

Tablo 7: MS olan ve olmayan hastalar arasında MS bileşenlerinin karşılaştırılması

	MS grubu n: 34	MS olmayan grup n: 36	P
HDL düşüklüğü ölçütü varlığı (%)	14 (41.2)	6 (16.7)	0.034
TG yüksekliği ölçütü varlığı (%)	29 (85.3)	12 (33.3)	<0.001
Kan basıncı ölçütü varlığı (%)	28 (82.4)	18 (50.0)	0.006
AKŞ ölçütü varlığı (%)	25 (73.5)	11 (30.6)	<0.001
Abdominal obezite varlığı (%)	34 (100)	16 (44.4)	<0.001

MS: Metabolik sendrom, TG: Trigliserid, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, AKŞ: Açlık kan şekeri

Tablo 8’de MS olan ve olmayan hastalar arasında demografik ve klinik bulguların karşılaştırılması görülmektedir. İki grup arasında cinsiyet ve nakilden sonraki takip süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p: >0.05$). MS’si olan hastalarda yaş, VKİ, bel çevresi, abdominal obezite varlığı ve DKB bu sendroma sahip olmayan hastalara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek

saptandı (sırasıyla p: 0.007, 0.001, 0.001, <0.001 ve 0.033). Öte yandan SKB de MS grubunda daha yüksekti ama p değeri istatistiksel anlamlılık sınırındaydı (p: 0.050).

Tablo 8: MS olan ve olmayan hastalar arasında demografik ve klinik bulguların karşılaştırılması

Parametre	MS grubu n: 34	MS olmayan grup n: 36	p
Yaş (yıl)	49.3 ± 12.4	40.6 ± 13.3	0.007
Cinsiyet			0.323
Erkek (%)	19 (55.9)	25 (69.4)	
Kadın (%)	15 (44.1)	11 (30.6)	
Nakilden sonra geçen süre (ay)	40 (1-88)	27 (1-90)	0.593
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	30.0 ± 4.2	24.2 ± 4.2	0.001
Bel çevresi (cm)	105.2 ± 11.0	88.2 ± 13.8	0.001
Abdominal obezite varlığı (%)	34 (100)	16 (44.4)	<0.001
Sistolik kan basıncı (mmHg)	130 (90-190)	120 (90-160)	0.050
Diastolik kan basıncı (mmHg)	80 (55-120)	70 (60-85)	0.033

MS: Metabolik sendrom

Tablo 9’da MS olan ve olmayan hastalar arasında biyokimyasal bulguların karşılaştırılması gösterilmiştir. MS olan hastalarda total kolesterol, LDL, TG, Alanin aminotransferez (ALT) ve CRP düzeyleri MS olmayan hastalara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla p: 0.015, 0.032, <0.001, 0.035 ve 0.001). Buna karşılık, MS olan grupta HDL ve serum albümin düzeyi MS olmayan gruptan anlamlı olarak düşük bulundu (p: 0.011 ve 0.016). Öte yandan 2 grup arasında serum kreatinin, kalsiyum, fosfor, FGF-23 düzeyleri ile proteinüri, albüminüri ve günlük idrarla sodyum ve fosfor atılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p: >0.05).

Tablo 9: MS olan ve olmayan hastalar arasında biyokimyasal bulguların karşılaştırılması

Parametre	MS grubu n: 34	MS olmayan grup n: 36	p
Serum kreatinin (mg/dl)	1.37 ± 0.88	1.4 ± 0.58	0.789
Serum sodyum (mmol/l)	138.1 ± 2.2	138.7 ± 2.4	0.299
Serum potasyum (mmol/l)	4.3 (3.5-5.1)	4.3 (3.0-5.9)	0.837
Serum kalsiyum (mg/dl)	9.5 ± 0.7	9.5 ± 0.7	0.654
Serum fosfor (mg/dl)	3.3 ± 0.6	3.2 ± 0.7	0.471
Hipofosfatemi varlığı (%)	2 (5.9)	5 (13.9)	0.430
Total kolesterol (mg/dl)	210 ± 52	179 ± 51	0.015
LDL (mg/dl)	133 ± 44	110 ± 42	0.032
HDL (mg/dl)	47 (27-88)	52 (24-101)	0.011
Trigliserid (mg/dl)	207 (74-624)	129 (45-207)	<0.001
Alanin aminotransferaz (IU/l)	21 (7-76)	16 (6-43)	0.035
Aspartat aminotransferaz (IU/l)	19 (12-65)	17 (11-38)	0.084
Serum albümin (g/dl)	4.4 ± 0.3	4.6 ± 0.3	0.016
C-reaktif protein (mg/l)	5.2 (0.8-62.5)	1.5 (0.6-25.5)	0.001
Nakil öncesi iPTH (pg/ml)	319 (41-1113)	303 (90-882)	0.443
Nakil sonrası iPTH (pg/ml)	65 (50-405)	65 (26-379)	0.880
Serum FGF-23 (pg/ml)	92.7 (79.2-151.7)	90.9 (77.2-172.5)	0.671
Proteinüri (mg/gün)	125 (43-4333)	127 (56-1349)	0.571
Albüminüri (mg/gün)	38 (1-3379)	24 (2-937)	0.948
24 saatlik idrarda sodyum (mmol)	144 (23-392)	134 (56-448)	0.734
24 saatlik idrarda fosfat (mg)	615 (35-1503)	550 (36-1785)	0.326

MS: Metabolik sendrom, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, iPTH:

intakt parathormon, FGF-23: Fibroblast büyüme faktörü-23

Tablo 10: MS bileşenleri olan ve olmayan hastalar arasında idrarla günlük fosfat atılımı ve serum FGF-23 düzeylerinin karşılaştırılması

	24 saatlik idrarda fosfor atılımı (mg)	FGF-23 (pg/ml)
Abdominal obezite		
Var	582 (35-1785)	90.9 (79.2-151.7)
Yok	594 (244-822)	92.7 (77.2-172.5)
p değeri	0.955	0.432
AKŞ ölçütü		
Var	582 (35-1503)	92.7 (77.2-151.7)
Yok	619 (113-1785)	90.9 (77.2-172.5)
p değeri	0.491	0.867
Kan basıncı ölçütü		
Var	617 (34-1785)	92.7 (77.2-151.7)
Yok	392 (36-840)	86.4 (79.2-172.5)
p değeri	0.013	0.267
TG yüksekliği ölçütü		
Var	594 (35-1503)	92.7 (77.2-172.5)
Yok	551 (36-1785)	90.9 (77.2-125.9)
p değeri	0.806	0.537
HDL düşüklüğü ölçütü		
Var	91.8 (77.2-172.5)	599 (35-1435)
Yok	572 (36-1785)	91.8 (77.2-172.5)
p değeri	0.574	0.983

MS: metabolik sendrom FGF-23: Fibroblast büyüme faktörü-23, AKŞ: açlık kan şekeri, TG: trigliserid

Tablo 10’da MS bileşenleri olan ve olmayan hastalar arasında idrarla günlük fosfat atılımı ve serum FGF-23 düzeylerinin karşılaştırılması görülmektedir. Aynı ayrı tüm MS bileşenleri için, gruplar arasında günlük idrarla atılan fosfat düzeyleri ve serum FGF-3 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0.05$).

Tablo 11: Hipofosfatemik ve normofosfatemik hastaların biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması

Parametre	Hipofosfatemik hastalar, n:7	Normofosfatemik hastalar, n:63	P
Serum kalsiyum (mg/dl)	9.7 $\pm$ 0.7	9.5 $\pm$ 0.7	0.490
Serum fosfor (mg/dl)	2.0 $\pm$ 0.4	3.4 $\pm$ 0.5	<0.001
Nakil öncesi iPTH (pg/ml)	524 (98-697)	303 (41-1113)	0.538
Nakil sonrası iPTH (pg/ml)	65 (64-65)	65(26-405)	0.931
Serum FGF-23 (pg/ml)	94 (77-103)	91 (79-172)	0.900
24 saatlik idrarda sodyum (mmol)	131 (87-284)	139 (23-448)	0.987
24 saatlik idrarda fosfat (mg)	708 (426-1785)	551 (35-1503)	0.201

Tablo 11’de hipofosfatemik ve normofosfatemik hastaların biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması görülmektedir. İki grup arasında serum fosfor düzeyi dışında diğer parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilen metabolik sendromun sıklığı farklı coğrafi ve etnik özelliklere, kullanılan tanımlamalara, popülasyonların yaş ve cinsiyet özelliklerine göre değişmekle birlikte, küresel bir artış göstermekte ve birçok ülkede erişkin popülasyonun %20 ile %30'unu etkileyen bir pandemi olarak değerlendirilmektedir. (91,92)

2010 yılında yapılan Metabolik Sendrom Derneği Türkiye Sağlık Çalışması (PURE TÜRKİYE; Prospective Urban Epidemiological Study)'nda 4057 birey çalışmaya dahil edilmiş, bel çevresi erkeklerde > 94 cm, kadınlarda ise > 80 cm kriter olarak alınmıştır; kadınlarda metabolik sendrom sıklığı %43.5, erkeklerde ise %41.4 olarak saptanmıştır, aynı çalışmada, yaş arttıkça metabolik sendrom sıklığının da artmasıyla, 60-64 yaşlarındaki bireylerde metabolik sendrom sıklığı %57.7 olarak saptanmıştır ve bu çalışmada bir başka özellik kadınların %63.6'sının, erkeklerin %34.5'inin obez olduğunun saptanmasıdır. (93,94)

Böbrek nakli olmuş, diyaliz alan hastalar ve KBH tanılı hastalarda MS sık görülmektedir. Hemodiyalize giren hastaların fiziksel aktivite durumları ve MS sıklığını değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmada; hastaların %50.9'unun MS kriterlerinin üç ve üçten fazlasını taşıdığı belirlendi. (95) Yapılan başka bir çalışmada ise Uluslar arası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından tanımlanan tanı kriterlerine göre değerlendirildiğinde hemodiyalize giren hastaların %29.9'unda MS tespit edilmiştir. (96) Johnson ve ark. yaptıkları çalışmada Dünya Sağlık Örgütü tanı kriterlerine göre MS sıklığını hemodiyaliz hastalarında %20 oranında bulduklarını bildirmişlerdir. (97)

Genel toplumla kıyaslandığında renal transplantasyonlu hastalarda MS prevalansının daha yüksek olduğu görülmektedir, bu konu ile ilgili yapılan çalışmada 87 böbrek nakli olmuş olan hastanın 39'unun metabolik sendromlu olduğunu belirtmiştir (98). Başka bir çalışmada ise böbrek nakli olmuş olan 107 hastanın 37'sinde MS bulmuştur (99).

Bizim çalışmamızda 70 böbrek nakilli hasta değerlendirilmiştir ve bu hastaların %48.5'inde MS tespit edilmiş. Bizim çalışmamızda da benzer olarak MS sıklığı oldukça yüksek bulunmuştur.

MS hiperglisemi, insülin direnci, DM, obezite, dislipidemi, karın bölgesi yağlanması (abdominal obezite), HT, koroner arter hastalığı gibi kardiyo-metabolik risk faktörleri ile karakterize metabolik bir bozukluk olup endotel disfonksiyonu, prooksidan, protrombotik ve enflamatuar süreçleri de kapsamaktadır. Prevalansı, obezite ve DM prevalansının da artışıyla paralel olarak tüm dünyada giderek artan MS'nin, düşük dereceli sistemik enflamasyonla, enflamatuar sinyal yollarının aktivasyonu, anormal sitokin üretimiyle ve artmış akut faz yanıtıyla karakterize olduğu bilinmektedir (100) .

MS gelişimine neden olan ve adipositlerdeki hiperplaziden ve hipertrofidan kaynaklanan yağ dokudaki genişleme, sitokin, adiponektin, visfatin, resistin gibi moleküllerin dolaşım ve doku düzeylerini değiştirerek enflamasyona neden olmaktadır. Körner ve ark. MS'ye eşlik eden enflamasyonun merkezi sinir sistemini etkileyerek besin alımını, enerji tüketimini, üremeyi ve nöroendokrin fonksiyonları etkilediği bildirilmiştir. (101)

Reilly ve Rader abdominal obezite ve doğal bağışıklığın, karaciğer, iskelet kası ve bağışıklık hücrelerinde leptin, adiponektin, resistin gibi adipokinleri ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve IL-6 gibi sitokinleri modüle ederek insülin direnci, kronik enflamasyon ve MS bileşenlerinin gelişiminde önemli rol oynadığı bildirmiştir, buna ek olarak, monosit/makrofaj ve adiposit türevi faktörlerin, aterosklerotik kardiyovasküler olayların gelişimini hızlandıran doğrudan aterosklerotik etkileri de olabilmektedir. (102)

Dezayee ve ark. CRP'nin, DM ve MS'nin belirteçleri arasında yer aldığı bildirilmiştir. (103) Sigdel ve ark. MS'nin değerlendirilmesinde serum CRP düzeyinin serum LDL kolesterol düzeyi ve bel çevresi ölçüsünden daha duyarlı olduğunu öne sürmüşlerdir. (104) Ridker ve ark. da serum CRP düzeyinin kardiyovasküler riskin belirlenmesinde LDL kolesterol düzeyinden daha güçlü bir belirteç olduğunu göstermişlerdir. (105)

Yine bir çalışmada ergenlerde MS ve serum CRP konsantrasyonu arasında ilişki olduğu ve metabolik bozuklukların gelişiminde enflamasyonun erken bir bulgu olabileceği rapor edilmiştir. (106) Yang ve ark. MS, yüksek serum CRP ve KBH arasında ilişki bulunduğu göstermişlerdir. (107) Pereira ve ark. da obez bireylerde diyetteki glisemik yükün azaltılmasının serum CRP düzeylerini düşürdüğünü, obezite, KVH ve DM'nin önlenmesine veya tedavisine katkı sağlandığı saptamışlardır. (108)

Bizim çalışmamızda da benzer olarak, MS olan böbrek nakilli hastaların anlamlı olarak daha yüksek serum CRP düzeylerine sahip olduğunu gösterdik. Bizim çalışmamızda, çalışmaya dahil edilen hastaların enfeksiyon ve malignite gibi inflamasyona neden olacak herhangi bir patolojileri yoktu. Yani bu hastaların hem klinik olarak hem de böbrek fonksiyonları açısından stabil hastalar olduğu düşünülürse, MS olan hastalardaki bu anlamlı CRP yüksekliği yukarıda bahsedilen bilgilerle örtüşmektedir. Daha da ötesi bu artmış inflamasyonun böbrek fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri de göz önüne alınırsa MS kontrolünün ne denli olduğu oldukça açıktır.

Fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23), serum fosfat konsantrasyonlarının kontrolünde anahtar rol oynayan, dolaşımdaki bir peptiddir (10). FGF-23, kalsitriole, artan diyet fosfat yüküne, paratiroid hormona (PTH) ve kalsiyuma yanıt olarak kemik osteositleri ve osteoblastlar tarafından salgılanır ve FGF-23'ün birincil işlevi, renal fosfat geri emilimini azaltmak, kalsitriol üretimini azaltarak bağırsaktan fosfat emilimini azaltmak ve böylece normal serum fosfat konsantrasyonunu korumaktır (11). FGF-23, renal proksimal tubüler hücrelerde FGF reseptörüne (FGFR) ve onun koruyucu reseptörü klothoya bağlanarak lümenal membran sodyum fosfat yardımcı taşıyıcısı Na/Pi IIa'nın (ve muhtemelen aynı zamanda Na/Pi IIc taşıyıcısının) inhibe olmasına neden olur (73).

Genel popülasyonda ve KBH'da yapılan çalışmalarda noninvaziv yöntemlerle ölçülen arteriyel sertlik değerlerinin sol ventrikül hipertrofisi, endotel disfonksiyonu gibi kardiyovasküler hastalık bulguları ile ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. (109,110) KBH'da arteriyel sertlik ile s-Klotho arasındaki ilişki ilk kez Kitagawa ve ark. tarafından araştırılmıştır ve s-Klotho düzeyleri KBH'da arteriyel sertlik için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (111). Artan FGF23 düzeylerinin sol ventrikül hipertrofisi ve arteriyel sertlik ile ilişkisi yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (112,113) FGF-23 NCC kanalı ekspresyonunu artırarak sodyum ve volüm tutucu etki göstermektedir (114). FGF-23 düzeyi yüksekliğinin renal sodyum retansiyonu, ventriküler hipertrofi ve hipertansiyon gibi komplikasyonlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (115). Klinik çalışmalarda yüksek FGF-23'ün sol ventriküler (LV) hipertrofisi ile ilişkili olduğu ve kalp yetmezliği olan azalmış veya korunmuş LV ejeksiyon fraksiyonu olan hastalarda kardiyovasküler mortalitenin güçlü bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (116 - 119).

Obez kişilerde daha yüksek aldosteron seviyeleri tanımlanmıştır. (120) Bir fare modelinde aldosteron uygulanması, osteoblastlar tarafından FGF23 transkripsiyonunu arttırdı ; bu nedenle, yağlanma ile birlikte daha yüksek FGF23, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi düzensizliği ile de ilişkili olabilir. (121)

FGF-23, sadece fosfatürik değil, aynı zamanda volüm ve KB homeostazında rol oynayan bir sodyum koruyucu hormondur (122). Hem aldosteron hem de FGF-23'ün dolaşımdaki konsantrasyonlarının arttığı KBH gibi durumlarda; aldosteronun, sodyum retansiyonu üzerindeki FGF-23'ün etkilerini arttırabileceği bildirilmiştir,aldosteron ve FGF-23, sodyum retansiyonu üzerinde sinerjistik etkilere sahiptir,yakın zamanda, deneysel çalışmalar FGF-23'ün renal distal tübüle doğrudan etki ederek apikal membran sodyum-klorür kanal (NCC) artışına yol açmak suretiyle sodyum retansiyonu, volüm genişlemesi, hipertansiyon ve kardiyak hipertrofiye neden olduğu gösterilmiştir (123) .

Öte yandan bizim çalışmamızda HT ve FGF-23 düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bunda böbrek nakilli hastalarda kalsinörin inhibitörleri ve kortikosteroidler gibi HT'ye neden olan immunsupresifleri kullanımı gibi birçok

faktörün HT gelişiminde etkili olması ve FGF-23'ün bu hasta grubunda HT üzerine etkisinin diğer faktörlere kıyasla daha düşük düzeyde kalması olabilir.

Obezite;pre-diyabet, diyabet ve buna bağlı komplikasyonların gelişimi açısından yüksek riskli bir durumdur (124). Gelişmiş ülkelerde yetişkinlerin üçte birinden fazlasında prediyabet olduğu ancak bu bireylerin çoğunun durumun farkında olmadığı gösterilmiştir (125). Gateva ve arkadaşları prediyabet hastalarında plazma klotho seviyesinde bir azalma bulmasına rağmen bu durum anlamlı değildi çünkü bu çalışmada artan FGF23, artan glikoz ile ilişkilendirilmiştir. (126) Kutlutürk ve arkadaşları bu çalışmanın aksine obez prediyabetli çocuklarda plazma insülin ve glukoz düzeylerinin arttığını, serum α -klotho ve FGF-23 düzeylerinin ise azaldığını göstermişlerdir ve insülin direncini düşük FGF-23 düzeyi ile ilişkilendirmişlerdir. (127)

FGF23'ün yağ dokusunda üretildiğine dair doğrudan bir kanıt olmamasına rağmen, FGF ailesinin diğer üyeleri (FGF- 19 ve 21) adipositler tarafından eksprese edilir ve enerji regülasyonunda rol oynayabilir (128,129). Ek olarak, obezitede yaygın olarak gözlenen daha yüksek paratiroid hormonu (PTH) seviyeleri, doğrudan PTH etkisi yoluyla ve/veya dolaylı olarak 1,25-dihidroksivitamin D'nin (1,25OH 2 D) düzenlenmesi yoluyla daha yüksek FGF23 seviyelerini destekleyebilir (130,131). Nispeten küçük iki çalışma, KBH olmayan bireylerde yağlanma ile daha yüksek FGF23 seviyeleri arasında bağımsız bir ilişki gözlemlemiştir (132,133). Bu çalışmalar, yağ dokusunun FGF23 düzeylerinde bir artışı teşvik edip edemeyeceği sorusunu gündeme getirmiştir.

Obezitede görülen yüksek leptin düzeylerinin, FGF-23 metabolizmasına etki ettiği gösterilmiştir (134). Bir dizi çalışma, leptinin kemik metabolizmasının düzenlenmesi üzerinde doğrudan etkisi olduğunu göstermiştir. (135-137) Leptin eksikliği olan (ob/ob) fareler üzerinde yapılan çalışmada, leptinin FGF-23 ekspresyonunu arttırdığı doğrudan kemik üzerinde etki gösterdiğine dair ilk kanıt sağlandı.(138) Leptin, kemiğin yeniden şekillenmesinin önemli bir düzenleyicisidir, ancak kemik üzerindeki etkisi karmaşıktır çünkü insanlarda serum leptin

konsantrasyonu ile BMD arasında hem pozitif hem de negatif ilişkiler rapor edilmiştir.(139,140)

Son zamanlarda insanlar üzerinde yapılan bir çalışmada FGF-23 ile yağ kitlesi ve dislipideminin ilişkilendirilmesi güçlenmiştir. FGF-23 ile HDL arasında negatif, trigliserid ile arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Ancak FGF-23 ile total kolesterol ve LDL arasında ilişki bulunmamıştır (141).

Tip 2 diyabetli hastalarda koroner arter hastalığı , kalp yetmezliği ve kardiyovasküler ölüm gelişme riski, tip 2 diyabeti olmayanlara kıyasla önemli ölçüde artmaktadır (142,143). Bu artan kardiyovasküler hastalık riskinin ardındaki mekanizma ve patofizyoloji, onlarca yıldır araştırmacıların ilgisini çekmektedir; ancak şu ana kadar yüksek risk altında olanları belirlemeye yönelik kesin bir sonuç veya yöntem keşfedilmedi. Tip 2 diyabet ve KAH olan hastalarda, FGF-23 bağımsız olarak olumsuz kardiyovasküler sonucu öngörmektedir ve ayrıca, akut koroner sendromu takiben artan FGF-23 konsantrasyonları, artmış KV ölüm ve kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye kaldırılma riski ile ilişkilidir (144,145). Ayrıca, tip 2 diyabetli ve böbrek fonksiyonu normal veya hafif derecede bozuk olan hastalar üzerinde yakın zamanda yapılan bir çalışma, FGF-23'ün hem majör olumsuz kardiyovasküler olaylar hem de tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde artışla ilişkili olduğunu gösterdi (146).

Son zamanlarda yapılan birçok çalışma, genel popülasyonla karşılaştırıldığında, Tip 2 DM'li hastalarda, böbrek fonksiyonları korunmuş olsa bile FGF-23 düzeylerinin yüksek olduğunu göstermiştir (147-149) . Obez adölesanlarda yapılan bir çalışmada ise FGF-23 düzeyleriyle açlık insülini arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır (150). Hu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; birinci derece akrabalarında diyabet öyküsü olan normoglisemik bireylerde serum insülin ve HOMA-IR artışının FGF-23 düzeylerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. (151)

Başka klinik çalışmalarda, sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında, serum α -Klotho protein düzeylerinin, BAG (bozulmuş açlık glikozu) olan, abdominal obez ve tip 2 diyabet olan hastalarda düştüğünü, buna karşılık FGF-23'ün önemli ölçüde artmış düzeylerde olduğunu ortaya koymuştur (152,153). Prediyabet ve tip 2 DM hastalarında FGF-23/ α -Klotho aksının bozulmasıyla erken dönemde kardiyovasküler riskin belirlenmesi sağlanarak önleyici tedaviler düzenlenebilir (154).

Tip 2 DM hastalarında yapılan başka bir çalışmada azalmış serum α -Klotho düzeylerinin HbA1c ile negatif korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur (155). Diyabetik nefropati veya koroner kalp hastalığına sahip olan veya olmayan tip 2 DM hastalarında α -Klotho'nun serum seviyelerinin sağlıklı kontrol hastalarına kıyasla daha düşük olduğu belirlenmiş, α -Klotho proteininin diyabet hastalarında diyabetik nefropati ve diyabetik koroner kalp hastalığını etkileyen fizyolojik süreçlerde yer aldığı düşünülmüştür (156). Bu süreçlerin, α -Klotho'nun insülin seviyelerini, IGF-1 (Insulin-like growth factor-1) sinyal yolağını ve NO (Nitric oxide) sentezini düzenlemedeki rolleriyle ilişkili olabileceği öngörülmüştür ve α -Klotho eksikliğinin insülin direncine neden olduğu gösterilmiştir (157). Ayrıca α -Klotho'nun azalmış ekspresyonu endojen vazodilatatör olan NO'nun sentezinde azalmaya neden olur (158). Bu durum endotelial hasar riskini artırarak ateroskleroza teşvik edebilir. Ek olarak, α -Klotho eksikliği vasküler geçirgenliği artıran, endotel hücrelerinde apoptozu indükleyen sürekli bir hücre içi kalsiyum akışına yol açar ve sonuç olarak bu faktörler geniş vasküler kalsifikasyona yol açar ve diyabetin gelişimini hızlandırır (159).

Yakın tarihli bir rapor, dolaşımdaki daha yüksek FGF-23 konsantrasyonunun, DM'li hastalarda yeni bir mortalite prediktörü olduğunu göstermiştir (160). Diyabetli hastalarda kronik inflamasyonun daha yüksek FGF-23 seviyelerine neden olabildiği düşünülmektedir (161,162).

Diyabette FGF-23 üzerine etki eden birçok durum bulunmaktadır. Diyabetteki proinflamatuvar sitokinlerdeki artış, eşlik eden böbrek fonksiyon kaybı, leptin artışı, ileri glikasyon son ürünlerindeki (AGE) artış ve gliserol-3 fosfattaki artış

dolaşımdaki FGF-23 düzeylerini artırmaktadır. İnsülin tedavisi ve SGLT-2 inhibitörleri ile tedavi ise FGF-23 düzeylerini azaltmaktadır. (163-167)

Öte yandan bizim çalışmamızda DM ve FGF-23 düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bunda böbrek nakilli hastalarda kalsinörin inhibitörleri ve kortikosteroidler gibi DM'ye neden olan immunsupresiflerin kullanımı ve çalışmaya alınan hastalarda abdominal obezite oranının metabolik sendromdan bağımsız bir şekilde yüksek olması gibi birçok faktörün DM ve FGF-23'ün bu hasta grubunda DM üzerine etkisinin diğer faktörlere kıyasla daha düşük düzeyde kalması olabilir. Ayrıca FGF-23 düzeyini etkileyen bir çok faktör var (pth,d-vit,kalsiyum,fosfor vb.) etkileyebilir.

Adipositler tarafından üretilen bir hormon olan leptin, obez hastalarda FGF-23'ü de etkileyebilir. Ob/ob farelerde leptin uygulamasının doğrudan FGF-23 ekspresyonunu indüklediği bulunmuştur (168). Öte yandan bizim çalışmamızda abdominal obezite ve FGF-23 düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bunda böbrek nakilli hastalarda kortikosteroidler gibi kilo artışına neden olan immunsupresif kullanımı, çalışmaya alınan böbrek nakilli hastalarda trigliserid düzeyinin yüksek olması ve hastalarda DM'in sık görülmesi gibi birçok faktörün abdominal obezite gelişiminde etkili olması ve FGF-23'ün bu hasta grubunda abdominal obezite üzerine etkisinin diğer faktörlere kıyasla daha düşük düzeyde kalması olabilir. Bizim çalışmamızda kontrol grubu yer almamakta fakat bir çalışmada 46 obez çocuk ve ergenden oluşan grup ile aynı sayıda aynı yaştaki sağlıklı kontroller çalışmaya alındı, her iki grupta da tiroid fonksiyonu ve insülin direnci araştırıldı. Obez bireylerde; oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapıldı ve HbA1c ve lipid fraksiyonları ölçüldü. Kemik mineral yoğunluğu ve hepatik steatoz araştırıldı ve obez çocuklarda ve ergenlerde mevcut olan insülin direnci serum FGF-23 konsantrasyonunun azalmasına neden olabilir sonucu ortaya çıktı. (169)

Hiperfosfatemi, KBH ve diyaliz hastalarında vasküler kalsifikasyon prevalansı ve progresyonu ile ilişkilidir (170). Fosfor, vasküler düz kas hücresinde apoptozis

ve osteokondrojenik farklılaşmayı uyarmakta ve endotel disfonksiyonu ve intimal kalsifikasyona yol açmaktadır (171) .

Serum fosfor düzeyleri, KBH’da mortalite ile anlamlı derecede ilişkilidir. (172,173) Fosfor dengesinin sağlanmasında, bilinen bileşenler olan PTH ve 1,25(OH)2D’nin yanı sıra FGF-23 ve klothonun da rolü bulunmaktadır. (174)

FGF-23’ün hem yüksekliğinin hem de düşüklüğünün ateroskleroz ve vasküler kalsifikasyon ile ilişkili bulunduğu çalışmalar vardır. Klotho, FGF-23’ün reseptöre duyarlılığını arttırmaktadır. Bu ikili idrar fosfor atılımını artırır ve 1 α -hidroksilaz aktivitesini baskılar. Klothonun artmış ekspresyonunun aortik kalsifikasyonu etkili bir şekilde azalttığı ve kardiyovasküler koruma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (175). KBH’da FGF-23 düzeyleri, fosfat konsantrasyonundan bağımsız olarak mortalite ile kuvvetli bir şekilde ilişkilidir. Ayrıca, sol ventrikül hipertrofisi, endotel fonksiyonu ve aterosklerozda rol oynadığı düşünülmektedir (176) . Öte yandan bizim çalışmamızda hipofosfatemik ve normofosfatemik hastaların biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması yapıldı. İki grup arasında serum fosfor düzeyi dışında diğer parametreler açısından ve FGF-23 düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı. Çünkü nakil sonrası böbrek fonksiyonları hastaların çoğunda normal olduğu için ve metabolik sendrom kriterlerinin FGF-23 düzeyine anlamlı etkisi bizim çalışmamızda bulunamadığından dolayı hastalarda FGF-23 düzeylerinde anlamlı değişiklik olmamış olabilir ve buna bağlı olarak fosfor düzeylerine etkisi minimal düzeyde olabilir.

Ülkemizde Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği’nin 2008’ de gerçekleştirdiği ülke genelini yansıtan 24 saatlik idrar analizinde (SALTürk-1 Çalışması) günlük tuz tüketim miktarının 18 g/gün olduğu saptanmıştır. (177) 2012’de yine Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneğince tekrarlanan “Türkiye’ de Tuz Tüketimi Çalışmasında (SALTürk 2)” günlük tuz tüketiminin biraz azalmakla beraber halen sağlığı olumsuz etkileyebilecek düzeyde olduğu saptanmıştır (15 g/gün) . (178) Bizim çalışmamızda ise günlük idrarla sodyum atılımı ortalanca 135 mmol idi ve stabil klinik ve böbrek fonksiyonlarına sahip hastalar çalışmaya alındığı için, bu hastaların günlük sodyum alımlarının 7.9 grama karşılık geldiğini gösteriyordu.

MS olan böbrek nakli hastaları daha yüksek sistemik inflamasyon yüküne sahiptir. Öte yandan bu hastalarda serum FGF-23 düzeyi ile MS ve onun bileşenleri arasında herhangi anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.



SONUÇLAR

1. Böbrek nakilli hastalarda MS sıklığı (%48.6) oldukça yüksek saptandı.
2. Böbrek nakilli hastalarda abdominal obezite oldukça sık rastlanan (%71.4) bir antiteydi
3. Günlük idrarla sodyum atılımı ortanca 135 mmol idi; bu hastaların günlük sodyum alımlarının 7.9 grama karşılık geldiğini gösteriyordu.
4. MS olan ve olmayan hastaların SDBY nedenleri ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu.
5. MS olan hastalarda yaş, VKİ, bel çevresi, abdominal obezite varlığı ve DKB anlamlı olarak daha yüksek saptandı.
6. SKB MS grubunda daha yüksekti ama p değeri istatistiksel anlamlılık sınırındaydı.
7. MS olan hastalarda lipid parametrelerinden total kolesterol, LDL ve TG düzeyleri daha yüksek, HDL düzeyi daha düşüktü.
8. MS olan hastalarda sistemik inflamasyon belirteci olan CRP düzeyleri daha yüksekti. Bu bulguyla uyumlu olarak serum albümin düzeyleri de daha düşüktü.
9. MS olan ve olmayan hastalar arasında böbrek fonksiyonları ve böbrek hasar bulguları açısından (serum kreatinin, proteinüri ve albüminüri) açısından anlamlı fark yoktu.
10. MS olan ve olmayan hastalar arasında serum fosfor, kalsiyum, iPTH ve FGF-23 düzeyleri ve idrarla fosfor atılımı gibi fosfor metabolizma göstergeleri açısından fark saptamadı.
11. MS bileşenlerine sahip olan ve olmayan hastalar arasında idrarla günlük fosfat atılımı ve serum FGF-23 düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu.
12. Hipofosfatemik ve normofosfatemik hastalar arasında serum fosfor düzeyi dışındaki parametreler açısından anlamlı fark saptanmadı.



Kaynaklar

- 1) Official Journal Of the international Society Of nephrology KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.
- 2) Hemodialysis Adequacy Peritoneal Dialysis Adequacy Vascular Access A Curriculum for CKD Risk Reduction and Care Kidney Learning System (KLS)™ 2006 Updates Clinical Practice Guidelines and Recommendations. Available from
- 3) Abecassis, M., Bartlett, S. T., Collins, A. J., Davis, C. L., Delmonico, F. L., Friedewald, J. J., et al. Kidney Transplantation as Primary Therapy for End-Stage Renal Disease. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2008; 3(2); 471–80 doi: 10.2215/CJN.05021107
- 4) Suthanthiran, M., & Strom, T. B. Renal Transplantation. New England Journal of Medicine 1994; 331(6); 365–76 doi: 10.1056/NEJM199408113310606
- 5) Revitalize GM. Banting lecture 1988. The role of insulin resistance in human diseases. Diabetes 1988; 37:1595.
- 6) International Diabetes Federation. Worldwide IDF consensus definition of metabolic syndrome, 2006.
- 7) Hu FB, Meigs JB, Li TY and others. Inflammatory markers and the risk of developing type 2 diabetes in women. Diabetes 2004; 53:693.
- 8) Langenberg C, Bergstrom J, Scheidt-Nave C, and others. Cardiovascular death and metabolic syndrome: role of adiposity-signaling hormones and inflammatory markers. Diabetes Care 2006; 29:1363.
- 9) Timpson NJ, Lawlor DA, Harbord RM, and others. C-reactive protein and its role in metabolic syndrome: a Mendelian randomization study. Lancet 2005; 366:1954.
- 10) Liu S, Quarles LD. How does fibroblast growth factor 23 work? J Am Soc Nephrol 2007; 18:1637.

- 11) Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, and others. Fibroblast growth factor-23 reduces hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease . J Am Soc Nephrol 2005; 16:2205.
- 12) Dhayat NA, Ackermann D, Pruijm M, and others. Fibroblast growth factor 23 and markers of mineral metabolism in individuals with preserved renal function. Kidney International 2016; 90:648.
- 13) Taal MW, Thurston V, McIntyre NJ, and others. Effect of vitamin D status on the relative increase in fibroblast growth factor 23 and parathyroid hormone in chronic kidney disease. Kidney International 2014; 86:407.
- 14) Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, and others. Klotho converts the canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF-23. Nature 2006; 444:770.
- 15) Andrukhova O, Slavic S, Smorodchenko A, et al. FGF23 regulates renal sodium handling and blood pressure. EMBO molecular medicine. 2014;6(6):744–759.
- 16) Fyfe-Johnson AL, Alonso A, Selvin E, et al. Serum fibroblast growth factor-23 and incident hypertension: the atherosclerosis risk in communities study. J Hypertens. 2016
- 17) Garland JS, Holden RM, Ross R, Adams MA, Nolan RL, Hopman WM, Morton AR. Insulin resistance is associated with Fibroblast Growth Factor-23 in stage 3-5 chronic kidney disease patients. J Diabetes Complications. 2014;28(1):61-5.
- 18) Elks CM, Francis J. Central adiposity, systemic inflammation, and the metabolic syndrome. Curr Hypertens Rep. 2010;12(2):99-104.
- 19) Tangri N, Grams ME, Levey AS, et al. Multinational Assessment of Accuracy of Equations for Predicting Risk of Kidney Failure: A Meta-analysis. JAMA 2016; 315:164.
- 20) Abboud H, Henrich WL. Clinical application. Stage IV chronic kidney disease. N Engl J Med 2010; 362:56.
- 21) Denic A, Mathew J, Lerman LO, and others. Single Nephron Glomerular Filtration Rate in Healthy Adults. N Engl J Med 2017; 376:2349.
- 22) Perkovic V, Jardine MJ, Neal B and others. Canagliflozin and Kidney Results in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med 2019; 380:2295.

- 23) Sarnak MJ, Greene T, Wang X, and others. Effect of lower target blood pressure on kidney disease progression: Long-term follow-up of dietary modification in kidney disease. . *Ann Stajyer Med* 2005; 142:342.
- 24) Hallan SI, Coresh J, Astor BC, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2275.
- 25) Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139:244.
- 26) Snyder JJ, Collins AJ. KBH'de The relationship between preventive health services and atherosclerotic heart disease and mortality. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:1614.
- 27) Official Journal of The International Society of Nephrology KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for The Evaluation And Management of Chronic Kidney Disease. Available From: url: www.publicationethics.org
- 28) Stefanski A, Schmidt KG, Waldherr R, Ritz E. Early increase in blood pressure and diastolic left ventricular dysfunction in patients with glomerulonephritis. *Kidney International* 1996; 50:1321.
- 29) Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342:1478.
- 30) Schieppati A, Pisoni R, Remuzzi G. Pathophysiology and management of chronic kidney disease. In: *Primer on Kidney Diseases*, Greenberg A (Ed), Elsevier Saunders, Philadelphia 2005. p.444.
- 31) Stefanski A, Schmidt KG, Waldherr R, Ritz E. Early increase in blood pressure and diastolic left ventricular malfunction in patients with glomerulonephritis. *Kidney Int* 1996; 50:1321.
- 32) Delmez JA, Slatopolsky E. Hyperphosphatemia: consequences and treatment in patients with chronic kidney disease . *Am J Kidney Dis* 1992; 19:303.
- 33) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Ninomiya T, Perkovic V, et al. Blood pressure lowering and major cardiovascular

- events in people with and without chronic kidney disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2013; 347:f5680.
- 34) Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139:244.
- 35) KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Suppl* 2013; 3:1.
- 36) Sarafidis PA, Khosla N, Bakris GL. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *Am J Kidney Dis* 2007; 49:12.
- 37) Isakova T, Cai X, Lee J, et al. Longitudinal Evolution of Markers of Mineral Metabolism in Patients With CKD: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2020; 75:235.
- 38) Hruska KA, Teitelbaum SL. Kidney osteodystrophy . *N Engl J Med* 1995; 333:166.
- 39) Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:695.
- 40) Appel G. Lipid abnormalities in kidney disease. *Kidney International* 1991; 39:169.
- 41) Moe S, Drüeke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69:1945.
- 42) Wilson L, Felsenfeld A, Drezner MK, Llach F. Altered divalent ion metabolism in early renal failure: role of 1,25(OH)₂D. *Kidney Int* 1985; 27:565.
- 43) Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71:31.
- 44) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis,

evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; :S1.

- 45) Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for the development of cardiovascular disease: A statement from the American Heart Association Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Councils on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108:2154.
- 46) Appel G. Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney Int* 1991; 39:169.
- 47) Atthobari J, Brantsma AH, Gansevoort RT, and others. Effect of statins on urinary albumin excretion and glomerular filtration rate: results from both a randomized clinical trial and an observational cohort study. *Nephrol Quad Transplantation* 2006; 21:3106.
- 48) National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Competency: 2015 update. *Am J Böbrek Dis* 2015; 66:884.
- 49) Gómez CG, Valido P, Celadilla O, et al. Validity of a standard information protocol provided to end-stage renal disease patients and its effect on treatment selection. *Perit Dial Int* 1999; 19:471.
- 50) Abecassis M, Bartlett ST, Collins AJ, and others. Kidney transplantation as primary treatment for end-stage renal disease: National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQITM) conference. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:471.
- 51) Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Effect of long-term use or non-use of dialysis on subsequent survival of kidney transplantations from living donors. *N Engl J Med* 2001; 344:726.
- 52) Koh KK, Han SH, Quon MJ. Inflammatory markers and metabolic syndrome: insights from therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1978.
- 53) Revitalize GM. Banting lecture 1988. The role of insulin resistance in human diseases. *Diabetes* 1988; 37:1595.
- 54) International Diabetes Federation. Worldwide IDF consensus definition of metabolic syndrome, 2006.
- 55) Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, metabolic syndrome, and risk of cardiovascular events: 8-year follow-up of 14,719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107:391.

- 56) Hu FB, Meigs JB, Li TY and others. Inflammatory markers and the risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes* 2004; 53:693.
- 57) Langenberg C, Bergstrom J, Scheidt-Nave C, and others. Cardiovascular death and metabolic syndrome: role of adiposity-signaling hormones and inflammatory markers. *Diabetes Care* 2006; 29:1363.
- 58) Timpson NJ, Lawlor DA, Harbord RM, and others. C-reactive protein and its role in metabolic syndrome: a Mendelian randomization study. *Lancet* 2005; 366:1954.
- 59) Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287:356.
- 60) Hirode G, Wong RJ. Trends in Metabolic Syndrome Prevalence in the United States, 2011-2016. *JAMA* 2020; 323:2526.
- 61) Park YW, Zhu S, Palaniappan L, and others. Metabolic syndrome: Prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Stajyer Med* 2003; 163:427.
- 62) Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1999; 159:1104.
- 63) Palaniappan L, Carnethon MR, Wang Y, and others. Determinants of metabolic syndrome in adults: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2004; 27:788.
- 64) Gennuso KP, Gangnon RE, Thraen-Borowski KM, Colbert LH. Dose-response relationships between sedentary behavior and metabolic syndrome and its components. *Diabetologia* 2015; 58:485.
- 65) Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, and others. Soft drink consumption and cardiometabolic risk factors and risk of developing metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. *Circulation* 2007; 116:480.
- 66) Lamberti JS, Olson D, Crilly JF, and others. Prevalence of metabolic syndrome in patients taking clozapine. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1273.
- 67) International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome.

- 68) LaMonte MJ, Barlow CE, Jurca R, and others. Cardiorespiratory fitness is inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: a prospective study of men and women. *Circulation* 2005; 112:505.
- 69) Rosenzweig JL, Ferrannini E, Grundy SM, and others. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: Endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3671.
- 70) Liu S, Quarles LD. How does fibroblast growth factor 23 work? *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1637.
- 71) Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, and others. Fibroblast growth factor-23 reduces hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2205.
- 72) Mace ML, Gravesen E, Hofman-Bang J, and others. Key role of the kidney in the regulation of fibroblast growth factor 23. *Kidney Int* 2015; 88:1304.
- 73) Miyamoto K, Ito M, Tatsumi S, and others. New aspect of renal phosphate reabsorption: type IIc sodium-dependent phosphate transporter. *Am J Nephrol* 2007; 27:503.
- 74) Saito H, Kusano K, Kinoshita M, and others. Human fibroblast growth factor-23 mutants suppress Na⁺-dependent phosphate cotransport activity and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ production. *J Biol Chem* 2003; 278:2206.
- 75) Isakova T, Wahl P, Vargas GS, and others. Fibroblast growth factor 23 increases before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney International* 2011; 79:1370.
- 76) Dhayat NA, Ackermann D, Pruijm M, and others. Fibroblast growth factor 23 and markers of mineral metabolism in individuals with preserved renal function. *Kidney International* 2016; 90:648.
- 77) Taal MW, Thurston V, McIntyre NJ, and others. Effect of vitamin D status on the relative increase in fibroblast growth factor 23 and parathyroid hormone in chronic kidney disease. *Kidney International* 2014; 86:407.
- 78) Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, and others. Parathyroid is the target organ for FGF-23 in rats. *J Clin Invest* 2007; 117:4003.

- 79) Komaba H, Goto S, Fujii H, and others. Suppressed expression of Klotho and FGF receptor 1 in hyperplastic parathyroid glands from uremic patients. *Kidney International* 2010; 77:232.
- 80) Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, and others. Klotho converts the canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF-23. *Nature* 2006; 444:770.
- 81) Komaba H, Kaludjerovic J, Hu DZ, and others. Klotho expression in osteocytes regulates bone metabolism and controls bone formation. *Kidney International* 2017; 92:599.
- 82) As a regulator of fibroblast growth factor signaling and phosphate/calcium metabolism Kuro-o M. Klotho. *Curr Opin Nephrol Hipertens* 2006; 15:437.
- 83) Asai O, Nakatani K, Tanaka T, and others. Decreased renal α -Klotho expression in early diabetic nephropathy in humans and mice and its possible role in urinary calcium excretion. *Kidney International* 2012; 81:539.
- 84) Hu MC, Shi M, Zhang J, and others. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:124.
- 85) Scialla JJ, Xie H, Rahman M, and others. Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular events in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25:349.
- 86) Faul C, Amaral AP, Oskoue B, and others. FGF-23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Investment* 2011; 121:4393.
- 87) Isakova T, Xie H, Yang W, et al. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2011; 305:2432.
- 88) Scialla JJ, Xie H, Rahman M, et al. Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular events in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25:349.
- 89) Mehta R, Cai X, Lee J, et al. Association of Fibroblast Growth Factor 23 With Atrial Fibrillation in Chronic Kidney Disease, From the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *JAMA Cardiol* 2016; 1:548.
- 90) Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 359:584.

- 91) Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 629-36.
- 92) Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12: 295- 300
- 93) Mehmet Ali Nahit Şendur, Gülay Sain Güven , Metabolik Sendroma Güncel Bakış, *İç Hastalıkları Dergisi* 2011; 18: 125-131.
- 94) Oğuz A, Altuntaş Y, Karsidağ K, Güleç S, Temizhan A, Akalın AA, et al. The prevalence of metabolic syndrome in Turkey. *Obesity Reviews* 2010; 11: 486.
- 95) Thomas G, Sehgal R, Kashyap S, Srinivas TR, Kirwan JP, Navaneethan SD. Metabolic Syndrome and Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(10): 2364-2373.
- 96) Borazan A, Binici DN, Öztürk Y. Periton diyalizi hastalarında NCEPATP III ve IDF'ye göre metabolik sendrom sıklığı. *Genel Tıp Derg* 2011;21(3): 89-94.
- 97) Johnson DW, Armstrong K, Campbell SB, Mudge DW, Hawley CM, Coombes JS, Prins JB, Isbel NM. Metabolic syndrome in severe chronic kidney disease: Prevalence, predictors, prognostic significance and effects of risk factor modification. *Nephrology (Carlton)* 2007;12:391– 398
- 98) Teixeira AP, Fernandes NM, Mata GF Chaoubah A, Paula RB, Bastos MG. Prevalence of metabolic syndrome and its associated factors in renal transplant recipients. *J Bras Nefrol*, 34: 16–21, 2012.
- 99) Fabbian F, Bergami M, Molino C Alfredo De Giorgi AD, Pala M, Longhini C, Portaluppi F. Risk factors for metabolic syndrome instable Italian renal transplant patients. *Clin Exp Nephrol*, 15: 560–66, 2011.
- 100) Andrukhova O, Slavic S, Smorodchenko A, Zeitz U, Shalhoub V, Lanske B et al. FGF-23 regulates renal sodium handling and blood pressure. *EMBO Mol Med*. 2014 Jun;6(6):744-59
- 101) Körner, A., Kratzsch, J., Gausche, R., Schaab, M., Erbs, S., Kiess, W. (2007). New predictors of the metabolic syndrome in children-role of adipocytokines. *Pediatric Research*, 61(6), 640-645.
- 102) Reilly, M. P., Rader, D. J. (2003). The metabolic syndrome: more than the sum of its parts. *Circulation*, 108(13), 1546-1551.

- 103) Dezaee, Z. M. I., Al-Nimer, M. S. M. (2016). Saliva C-reactive protein as a biomarker of metabolic syndrome in diabetic patients. *Indian Journal of Dental Research*, 27(4), 388.
- 104) Sigdel, M., Kumar, A., Gyawali, P., Shrestha, R., Tuladhar, E. T., Jha, B. (2014). Association of high sensitivity C-reactive protein with the components of metabolic syndrome in diabetic and non-diabetic individuals. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8(6), CC11-3.
- 105) Ridker, P. M., Rifai, N., Rose, L., Buring, J. E., Cook, N. R. (2002). Comparison of C-reactive protein and lowdensity lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *New England Journal of Medicine*, 347(20), 1557-1565.
- 106) Da Cruz, L. L., Cardoso, L. D., Pala, D., De Paula, H., Lamounier, J. A., Silva, C. A. M., De Freitas, R. N. (2013). Metabolic syndrome components can predict C reactive protein concentration in adolescents. *Nutricion hospitalaria*, 28(5), 1580-1586.
- 107) Yang, T., Chou, Y. C., Chu, C. H., Lin, S. H., Hsieh, P. C., Hsu, C. H., Sun, C. A. (2014). Metabolic syndrome and C-reactive protein concentration as independent correlates of chronic kidney disease. *Endocrine Research*, 39(3), 94-98.
- 108) Singh S, Grabner A, Yanucil C, Schramm K, Czaya B, Krick S, et al. Fibroblast growth factor 23 directly targets hepatocytes to promote inflammation in chronic kidney disease. *Kidney international*. 2016;90(5):985-96.
- 109) Covic A, Florea L, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. Arterial stiffness in renal patients: An update. *AJKD* 2005; 45(6): 965–77.
- 110) DeLoach SS, Townsend RR: Vascular stiffness: Its measurement and significance for epidemiologic and outcome studies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 (1): 184-92.
- 111) Kitagawa M, Sugiyama H, Morinaga H, Inoue T, Takiue K, Ogawa A, Yamanari T, Kikumoto Y, Uchida HA, Kitamura S, Maeshima Y, Nakamura K, Ito H, Makino H. A decreased level of serum soluble Klotho is an independent biomarker associated with arterial stiffness in patients with chronic kidney disease. *PLoS One* 2013; 8: e56695.
- 112) Mirza MA, Larsson A, Lind L, Larsson TE. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community. *Atherosclerosis* 2009; 205:385-90.

- 113) Faul C, Amaral AP, Oskoueï B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, Gutiérrez OM, Aguilón-Prada R, Lincoln J, Hare JM, Mundel P, Morales A, Scialla J, Fischer M, Soliman EZ, Chen J, Go AS, Rosas SE, Nessel L, Townsend RR, Feldman HI, St John Sutton M, Ojo A, Gadegbeku C, Di Marco GS, Reuter S, Kentrup D, Tiemann K, Brand M, Hill JA, Moe OW, Kuro-O M, Kusek JW, Keane MG, Wolf M. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest*. 2011;121:4393-408.
- 114) Bazua-Valenti S, Gamba G. Revisiting the NaCl cotransporter Regulation by With No-lysine Kinases. *Am J Physiol Cell Physiol* 2015; 308:C779–C791. doi: 10.1152/ajpcell.00065.2015
- 115) David V, Dai B, Martin A, Huang J, Han X, Quarles LD. Calcium regulates FGF-23 expression in bone. *Endocrinology*. 2015;154(12):4469-82.
- 116) Faul C, Amaral AP, Oskoueï B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, Gutiérrez OM, Aguilón-Prada R, Lincoln J, Hare JM. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Research*. 2011; 121:4393–4408. doi: 10.1172/JCI46122.
- 117) Gruson D, Lepoutre T, Ketelslegers JM, Cumps J, Ahn SA, Rousseau MF. C-terminal FGF23 is a strong predictor of survival in systolic heart failure. *Peptides*. 2012;37:258–262. doi: 10.1016/j.peptides.2012.08.003.
- 118) Ilichke M, Neuhold S, Adlbrecht C, Bielez B, Shayganfar S, Bieglmayer C, Szekeres T, Horl WH, Strunk G, Vavken P, Pacher R, Hulsmann M. Inorganic phosphate and FGF-23 predict outcome in stable systolic heart failure. *Eur J Clin Invest*. 2012;42:649–656. doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02631.x
- 119) Roy C, Lejeune S, Slimani A, de Meester C, Ahn As SA, Rousseau MF, Mihaela A, Ginion A, Ferracin B, Pasquet A, Vancraeynest D, Beauloye C, Vanoverschelde J-L, Horman S, Gruson D, Gerber BL, Pouleur A-C. Fibroblast growth factor 23: a biomarker of fibrosis and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2020;7:2494–2507. doi: 10.1002/ehf2.12816.
- 120) Engeli S, Negrel R, Sharma AM. Physiology and pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system. *Hypertension*. 2000;35(6):1270–1277.
- 121) Zhang B, Umbach AT, Chen H, Yan J, Fakhri H, Fajol A, Salker MS, Spichtig D, Daryadel A, Wagner CA, Föller M, Lang F. Up-regulation of FGF23 release by aldosterone. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;470(2):384–390.

- 122) Matsunuma A, Kawane T, Maeda T, Hamada S, Horiuchi N. Leptin corrects increased gene expression of renal 25-hydroxyvitamin D3-1 alpha-hydroxylase and -24-hydroxylase in leptindeficient, ob/ob mice. *Endocrinology*. 2004 Mar; 145(3):1367-75
- 123) Tuñón J, Fernández-Fernández B, Carda R, Pello AM, Cristóbal C, Tarín N, et al. Circulating fibroblast growth factor-23 plasma levels predict adverse cardiovascular outcomes in patients with diabetes mellitus with coronary artery disease. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;**32**:685–693. doi: 10.1002/dmrr.2787
- 124) Boles A, Kandimalla R, Reddy PH. Dynamics of diabetes and obesity: Epidemiological perspective. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017;**1863**(5):1026-1036.
- 125) Mainous AG, Tanner RJ, Baker R, Zayas CE, Harle CA. Prevalence of prediabetes in England from 2003 to 2011: Population-based, cross-sectional study. *BMJ Open*. 2014;**4**(6):e005002.
- 126) Gateva A, Assyov Y, Tsakova A, Kamenov Z. Prediabetes is characterized by higher fgf23 levels and higher prevalence of vitamin d deficiency compared to normal glucose tolerance subjects. *Horm Metab Res*. 2019;**51**(2):106-111.
- 127) Kutluturk Y, Akinci A, Ozerol IH, Yologlu S. The relationship between serum FGF-23 concentration and insulin resistance, prediabetes and dyslipidemia in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;**32**(7):707-714.
- 128) Woo YC, Xu A, Wang Y, Lam KS. Fibroblast growth factor 21 as an emerging metabolic regulator: clinical perspectives. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;**78**(4):489–496.
- 129) Owen BM, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA. Tissue-specific actions of the metabolic hormones FGF15/19 and FGF21. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;**26**(1):22–29.
- 130) Kaneko I, Saini RK, Griffin KP, Whitfield GK, Haussler MR, Jurutka PW. FGF23 gene regulation by 1,25-dihydroxyvitamin D: opposing effects in adipocytes and osteocytes. *J Endocrinol*. 2015;**226**(3):155–166.
- 131) Rhee Y, Bivi N, Farrow E, Lezcano V, Plotkin LI, White KE, Bellido T. Parathyroid hormone receptor signaling in osteocytes increases the expression of fibroblast growth factor-23 in vitro and in vivo. *Bone*. 2011;**49**(4):636–643.

- 132) Mirza MA, Alsiö J, Hammarstedt A, Erben RG, Michaëlsson K, Tivesten A, Marsell R, Orwoll E, Karlsson MK, Ljunggren O, Mellström D, Lind L, Ohlsson C, Larsson TE. 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):219–227.
- 133) Holecki M, Chudek J, Wiecek A, Titz-Bober M, Dulawa J The serum level of fibroblast growth factor-23 and calcium-phosphate homeostasis in obese perimenopausal women. *Int J Endocrinol* 2011;**2011**:707126.
- 134) Lattanzio MR, Weir MR. Does blockade of the Renin-Angiotensin-aldosterone system slow progression of all forms of kidney disease? *Curr Hypertens Rep.* 2010 Oct; 12(5):369-77
- 135) Steppan CM, Crawford DT, Chidsey-Frink KL, Ke H, Swick AG. Leptinob/ob farelerinde güçlü bir kemik büyümesi uyarıcısı. *Regul Pept.*2000;92:73–78.
- 136) Hamrick MW, Della-Fera MA, Choi YH, Pennington C, Hartzell D, Baile CA. Leptin tedavisi kemik iliği adipositlerinin kaybına neden olur ve leptin eksikliği olan ob/ob farelerde kemik oluşumunu artırır. *J Kemik Madenci Arş.* 2005;20:994–1001.
- 137) Martin A, de Vittoris R, David V, ve diğerleri. Leptin her ikisini de modüle eder Kullanılmayan kemiğin emilimi ve oluşumu önlenirken kuyruğu asılı dişi sıçanlarda kayıp. *Endokrinoloji.* 2005;146:3652–3659
- 138) Kiyomi Tsuji, Toyonobu Maeda, Tetsuya Kawane, Ayako Matsunuma ve Noboru Horiuchi Ohu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Biyokimya Bölümü, Oral Fonksiyon ve Moleküler Biyoloji Bölümü, Koriyama 963-8611, Japonya
- 139) Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol.* 1974;**34**:29–34. doi: 10.1016/0002-9149(74)90089-7.
- 140) Taylor KS, Heneghan CJ, Farmer AJ, Fuller AM, Adler AI, Aronson JK, et al. All-cause and cardiovascular mortality in middle-aged people with type 2 diabetes compared with people without diabetes in a large U.K. primary care database. *Diabetes Care.* 2013;**36**:2366–2371. doi: 10.2337/dc12-1513.
- 141) Bergmark BA, Udell JA, Morrow DA, Cannon CP, Steen DL, Jarolim P, et al. Association of fibroblast growth factor 23 with recurrent cardiovascular events in patients after an acute coronary syndrome A

secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2018;**3**:473–480. doi: 10.1001/jamacardio.2018.0653.

- 142) Yeung SMH, Binnenmars SH, Gant CM, Navis G, Gansevoort RT, Bakker SJL, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality in patients with type 2 diabetes and normal or mildly impaired kidney function. *Diabetes Care.* 2019;**42**:2151–2153. doi: 10.2337/dc19-0528.
- 143) Pasco JA, Henry MJ, Kotowicz MA, et al. Serum leptin levels are associated with bone mass in non-obese women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;**86**:1884–1887
- 144) Kontogianni MD, Dafni UG, Routsias JG, Skopouli FN. Blood leptin or adiponectin as possible mediators of the relationship between fat mass and BMD in perimenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2004;**19**:546–551
- 145) Andrukhova O, Slavic S, Smorodchenko A, Zeitz U, Shalhoub V, Lanske B et al. FGF-23 regulates renal sodium handling and blood pressure. *EMBO Mol Med.* 2014 Jun;**6**(6):744-59
- 146) Mirza MA, Alsiö J, Hammarstedt A, Erben RG, Michaëlsson 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 Jan; **31**(1):219-27
- 147) Wahl P., Xie H., Scialla J., Anderson CAM, Bellovich K., Brecklin C. and others. (2012) Earlier onset and greater severity of impaired mineral metabolism in diabetic patients with chronic kidney disease. *Diabetes Care* **35** , 994–1001 10.2337/dc11-2235
- 148) Winther K, Nybo M, Vind B, Pedersen SM, Højlund K, Rasmussen LM. Acute hyperinsulinemia is followed by increased serum concentrations of fibroblast growth factor 23 in type 2 diabetes patients. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation.* 2012;**72**(2):108-13.
- 149) Wahl P, Xie H, Scialla J, Anderson CA, Bellovich K, Brecklin C, et al. Earlier onset and greater severity of disordered mineral metabolism in diabetic patients with chronic kidney disease. *Diabetes care.* 2012;**35**(5):994-1001.
- 150) 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. *The Journal of pediatrics.* 2014;**165**(4):738-43. e1.

- 151) Hu X, Ma X, Luo Y, Xu Y, Xiong Q, Pan X, et al. Elevation in fibroblast growth factor 23 and its value for identifying subclinical atherosclerosis in first-degree relatives of patients with diabetes. *Scientific reports*. 2016;6:34696.
- 152) Zhang L, Liu T. Clinical implication of alterations in serum Klotho levels in patients with type 2 diabetes mellitus and its associated complications. *Journal of diabetes and its complications*. 2018;32(10):922-30
- 153) Zaheer S, De Boer IH, Allison M, Brown JM, Psaty BM, Robinson-Cohen C, et al. Fibroblast growth factor 23, mineral metabolism, and adiposity in normal kidney function. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017;102(4):1387-95.
- 154) Berezin AE, Berezin AA. Impaired function of fibroblast growth factor 23/Klotho protein axis in prediabetes and diabetes mellitus: Promising predictor of cardiovascular risk. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2019;13(4):2549-56.
- 155) Zhang L, Liu T. Clinical implication of alterations in serum Klotho levels in patients with type 2 diabetes mellitus and its associated complications. *Journal of diabetes and its complications*. 2018;32(10):922-30.
- 156) Liu J-J, Liu S, Morgenthaler NG, Wong MD, Tavintharan S, Sum CF, et al. Association of plasma soluble α -klotho with pro-endothelin-1 in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2014;233(2):415-8.
- 157) Gu H, Jiang W, You N, Huang X, Li Y, Peng X, et al. Soluble Klotho Improves Hepatic Glucose and Lipid Homeostasis in Type 2 Diabetes. *Molecular Therapy-Methods & Clinical Development*. 2020;18:811-23.
- 158) Saito Y, Yamagishi T, Nakamura T, Ohyama Y, Aizawa H, Suga T, et al. Klotho protein protects against endothelial dysfunction. *Biochemical and biophysical research communications*. 1998;248(2):324-9
- 159) Nie F, Wu D, Du H, Yang X, Yang M, Pang X, et al. Serum klotho protein levels and their correlations with the progression of type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2017;31(3):594-8
- 160) Bao BY, Ting HJ, Hsu JW, Lee YF. Protective role of $1\alpha, 25$ -dihydroxyvitamin D3 against oxidative stress in nonmalignant human prostate epithelial cells. *International journal of cancer*. 2008;122(12):2699-706

- 161) Ito N, Wijenayaka AR, Prideaux M, Kogawa M, Ormsby RT, Evdokiou A, et al. Regulation of FGF23 expression in IDG-SW3 osteocytes and human bone by pro-inflammatory stimuli. *Molecular and cellular endocrinology*. 2015;399:208-18.
- 162) Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature reviews immunology*. 2011;11(2):98-107.
- 163) Simic P, Kim W, Zhou W, Pierce KA, Chang W, Sykes DB, et al. Glycerol-3-phosphate is an FGF23 regulator derived from the injured kidney. *J Clin Invest*. 2020;130:1513–26 Elegant study that discovers the role of G3P as a regulator of FGF23 production in kidney damage.
- 164) Swierczynski J, Zabrocka L, Goyke E, Raczynska S, Adamonis W, Sledzinski Z. Enhanced glycerol 3-phosphate dehydrogenase activity in adipose tissue of obese humans. *Mol Cell Biochem*. 2003;254:55–9.
- 165) Bär L, Wächter K, Wege N, Navarrete Santos A, Simm A, Föller M. Advanced glycation end products stimulate gene expression of fibroblast growth factor 23. *Mol Nutr Food Res*. 2017;61:1601019.
- 166) David V, Martin A, Isakova T, Spaulding C, Qi L, Ramirez V, et al. Inflammation and functional iron deficiency regulate fibroblast growth factor 23 production. *Kidney Int*. 2016;89:135–46
- 167) Vinke JSJ, Heerspink HJL, de Borst MH. Effects of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on mineral metabolism in type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019;28:321–7 Overview of the literature on effects of SGLT2 inhibitors on mineral metabolism and bone outcomes.
- 168) Tsuji K., Maeda T., Kawane T., Matsunuma A. and Horiuchi N. (2010) Leptin stimulates fibroblast growth factor 23 expression in bone and suppresses renal 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 synthesis in leptin-deficient ob/ob. Mice . *J. Bone Miner. Res*. 25 , 1711–1723 10.1002/jbmr.65
- 169) Yesim Kutluturk , Aysehan Akinci , Ibrahim Halil Ozerol and Saim Yologlu From the journal *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* <https://doi.org/10.1515/jpem-2018-0507>
- 170) Evenepoel P, Viaene L, Meijers B. PTH, FGF-23, and calcium: it takes three to tango? *Kidney Int* 2011; 80:1377
- 171) Tebben PJ, Kalli KR, Cliby WA, Hartmann LC, Grande JP, Singh RJ, Kumar R. Elevated fibroblast growth factor 23 in women with malignant ovarian tumors. *Mayo Clin Proc* 2005; 80:745–51

- 172) Evenepoel P, Viaene L, Meijers B. PTH, FGF23, and calcium: it takes three to tango? *Kidney Int* 2011; 80:1377
- 173) Singh RJ, Kumar R. Fibroblast growth factor 23 concentrations in humoral hypercalcemia of malignancy and hyperparathyroidism. *Mayo Clin Pro* 2003; 78:826–9
- 174) Wolf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012 Oct;82(7):737-47.
- 175) Shoji T, Emoto M, Shinohara K, Kakiya R, Tsujimoto Y, Kishimoto H, et al: Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in endstage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2117-24.
- 176) Seyahi N, Cebi D, Altıparmak MR, Akman C, Ataman R, Pekmezci S, Serdengeçti K. Progression of coronary artery calcification in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2101–2107
- 177) Türk Toplumunda Tuz Tüketimi ve Kan Basıncı Çalışması, Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği, 2008.
- 178) Türk Toplumunda Tuz Tüketimi ve Kan Basıncı Çalışması, Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği, 2012.

ÖZGEÇMİŞ

I-Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Onur Tanrıkulu

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Evli

Askerlik durumu: Tamamlamadı

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi (2013-2019)

İMKB Anadolu Öğretmen Lisesi (2009-2013)

III- Mesleki Deneyimi

Muş Korkut İlçe Devlet Hastanesi

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

IV- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde katıldığı kurs ve kongreler:

21. Çapa Gastroenterohepatoloji Günleri 2022

Ulusal Akciğer Kanseri Kongresi 2021

15. Ulusal İç Hastalıkları Güncelleme Kursu 2023