



**BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**HAFİF VE ORTA DÜZEY DİYABETİK NEFROPATİ TANILI**  
**HASTALARDA SODYUM GLUKOZ TRANSPORTER-2**  
**İNHİBİTÖRLERİNİN KEMİK MİNERAL METABOLİZMA**  
**BELİRTEÇLERİNE ETKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Tuğba İŞLEK**

**İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı**

**Tez Danışmanı:**

**Doç. Dr. Ömer Celal ELÇİOĞLU**

**İSTANBUL-ARALIK 2022**



**BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**HAFİF VE ORTA DÜZEY DİYABETİK NEFROPATİ TANILI**  
**HASTALARDA SODYUM GLUKOZ TRANSPORTER-2**  
**İNHİBİTÖRLERİNİN KEMİK MİNERAL METABOLİZMA**  
**BELİRTEÇLERİNE ETKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Tuğba İŞLEK**

**İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı**

**Tez Danışmanı:**

**Doç. Dr. Ömer Celal ELÇİOĞLU**

**İSTANBUL-ARALIK 2022**

**Bu tez, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Birimi tarafından 20210831 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Tuğba İŞLEK, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “Hafif ve orta düzey diyabetik nefropati tanılı hastalarda sodyum glukoz transporter-2 inhibitörlerinin kemik mineral metabolizma belirteçlerine etkisi” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

**Tez Danışmanı : Doç. Dr. Ömer Celal Elçioğlu .....**

**Jüri Üyeleri : Prof. Dr. Ertuğrul TAŞAN .....**  
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

**Dr. Öğr. Görevlisi Ayşe Serra ARTAN.....**  
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Teslim Tarihi : 16/12/2022**

**Savunma Tarihi : 16/12/2022**

## **BEYAN FORMU**

Uzmanlık tezi olarak sunduğum ‘‘Hafif ve orta düzeye diyabetik nefropati tanılı hastalarda sodyum glukoz transporter-2 inhibitörlerinin kemik mineral metabolizma belirteçlerine etkisi’’ başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Doç. Dr. Ömer Celal Elçioğlu’nun sorumluluğunda tamamladığımı, tezin planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynakçada eksiksiz gösterdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

**Dr. Tuğba IŐLEK**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesini aktaran, her konuda desteğini esirgemeyen, bizleri bilimsellik ve araştırmalara teşvik eden, asistan eğitim programlarımızı özenle hazırlayan, tezimi titizlikle inceleyip katkılarını sunan tez danışmanım sayın Doç. Dr. Ömer Celal ELÇİOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Bezmialem Vakıf Üniversitesinden mezun biri olarak öğrenciliğimden beri hayranlık duyduğum, özverili, disiplinli, her daim eğitimi ön planda tutan, asistanlığın meşakkatli yollarında bizleri motive eden sayın Prof. Dr. Mesut ŞEKER'e teşekkür ederim.

Hematolojinin yoğun servis ve poliklinik şartlarında temposunu asla düşürmeyen, hastalarla olan iletişimini örnek aldığım, sorunlarımızı rahatça anlatabildiğimiz hocamız sayın Prof. Dr. Güven ÇETİN'e teşekkür ederim.

İyi bir klinisyenin nasıl olması gerektiğini, hastalara yaklaşımın önemini en iyi anlatan nefrolojiyi bize sevdiren sayın Prof. Dr. Meltem GÜRSU'ya teşekkür ederim. Nefroloji anabilim dalı bünyesinde beraber çalışma fırsatı bulduğumuz engin teorik bilgilerini bizlerle paylaşan sayın Dr. Öğr. Görevlisi Ayşe Serra ARTAN'a ve Uzm. Dr. Şafak MİRİOĞLU'na teşekkür ederim.

Eğitim süresince bilgi birikimlerini ve klinik deneyimlerini aktaran, konsültasyonlar için her kapılarını çaldığımızda bizleri güler yüzle karşılayan sayın Prof. Dr. Özcan KARAMAN'a, Prof. Dr. Ertuğrul TAŞAN'a saygılarımı sunarım. Asistanlık eğitimime katkıda bulunan, doktorluğu ile bizlere örnek olan sayın Prof. Dr. Cumali KARATOPRAK, Prof. Dr. Hacı Mehmet TÜRK, Doç. Dr. Mehmet ZORLU'ya ve tüm değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Tez sürecinde desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Şahabettin Selek ve ekibine teşekkür ederim.

Fakültede başlayan dostluğumuzun asistanlıkta yan yana devam etmesini sağlayan, bu sürecin iyi ve kötü yanlarını beraber geçirdiğim canım eşkıdemlerim Kübra ÇINGAR ALPAY'a, Sevde SAĞLAM'a ve İrem ABDULHAYOĞLU ERİM'e teşekkür ederim. Arkadaştan öte kardeşlerim olarak gördüğüm, beraber geçirdiğimiz kaliteli zamanların her zaman devam edeceğini umduğum, asistanlık sürecinde verdikleri manevi destekler için Buse FAZLIOĞLU'na ve Ceren KALINBAÇOĞLU DOĞAN'a teşekkür ederim.

Tıp fakültesinin ilk yılından bu zamana kadar maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, 'bilgi güçtür' sözüyle bizi hep daha iyi olmaya teşvik eden canım anneme, babama aynı mesleği paylaşmaktan onur duyduğum ve örnek aldığım kardeşlerim Sevde, İrem ve Elif'e teşekkürlerimi iletiyorum.

**Dr. Tuğba İŞLEK**



# İÇİNDEKİLER

<b>BEYAN FORMU</b> .....	<b>II</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>III</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>V</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>VII</b>
<b>TABLolar LİSTESİ</b> .....	<b>VIII</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	<b>IX</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>X</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>XII</b>
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı .....	3
2.1.1.Tanımı ve Evreleri .....	3
2.1.2. Epidemiyolojisi .....	5
2.1.3.Etiyoloji ve Risk Faktörleri .....	6
2.1.4. Klinik Özellikler .....	7
2.1.5. Komplikasyonları .....	8
2.2. Kemik Mineral Metabolizması İle İlişkili Belirteçler .....	10
2.2.1. Osteoprotogerin .....	10
2.2.2. Sklerostin .....	11
2.2.3. Fibroblast Growth Faktör 23 .....	13
2.2.4. Hidroksiprolin .....	14
2.3. Diyabet Mellitus .....	15
2.3.1.Tanımı .....	15
2.3.2. Etiyolojisi .....	16
2.3.3. Patofizyolojisi .....	17
2.3.4. Komplikasyonları .....	17
2.3.5. Tip 2 DM Tedavisi .....	18
2.3.6. SGLT-2i etki mekanizması .....	22
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>26</b>
3.1. Etik Kurul Onayı .....	26
3.2. Araştırmanın Tipi .....	26

3.3. Hasta Seçimi .....	26
3.4. Biyokimyasal Analiz.....	27
3.5. İstatistiksel Analiz .....	29
<b>4.BULGULAR .....</b>	<b>30</b>
<b>5.TARTIŞMA .....</b>	<b>35</b>
<b>6.SONUÇ .....</b>	<b>39</b>
<b>7.KAYNAKÇA .....</b>	<b>40</b>



## KISALTMALAR

- ACEi:** Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü  
**AER:** Albüminin atılım hızı  
**ACR:** Albüminin kreatinine oranı  
**APG:** Açlık plazma glukozu  
**ARB:** Anjiotensin reseptör blokeri  
**ASKVH:** Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık  
**BAG:** Bozulmuş açlık glukozu  
**BGT:** Bozulmuş glukoz toleransı  
**CREDİT:** Chronic renal disease in Turkey  
**DKA:** Diyabetik ketoasidoz  
**DM:** Diyabetes mellitus  
**DPP4-i:** Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörler  
**EPO:** Eritropoetin  
**FGF-23:** Fibroblast growth faktör 23  
**GFH:** Glomeruler filtrasyon hızı  
**GLN:** Glinid  
**GLP-1A:** Glukagona benzer peptid 1 reseptör analogları  
**HHD:** Hiperosmolar hiperglisemik durum  
**HT:** Hipertansiyon  
**K:** Potasyum  
**KBH:** Kronik böbrek hasarı  
**KMY:** Kemik Mineral Yoğunluğu  
**KDİGO:** Kidney Disease Improving Global Outcome  
**Magnezyum:** Mg  
**MODY:** Maturity onset diabetes of young  
**Na:** Sodyum  
**OGTT:** Oral glukoz tolerans testi  
**OPG:** Osteoprotegerin  
**PG:** Plazma glukozu  
**PPAR-gama:** Peroxisome proliferator activated receptör-gama  
**PTH:** Parathormon  
**RANKL:** Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligandı  
**SCL:** Sklerostin  
**SGLT-2i:** Sodyum glukoz transporter 2 inhibitörü  
**SU:** Sulfonilüre  
**T2DM:** Tip 2 Diyabetes mellitus

## TABLULAR LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> KDİGO KBH Tanı Kriterleri .....	4
<b>Tablo 2:</b> KDİGO KBH GFH Evrelemesi .....	4
<b>Tablo 3:</b> KDİGO KBH Albuminüri Evrelemesi .....	5
<b>Tablo 4:</b> CREDİT, KBH prevelansı .....	5
<b>Tablo 5:</b> Sistemik hastalıklara ve primer böbrek hastalığına bağlı KBH nedenleri...	7
<b>Tablo 6:</b> DM ve glukoz metabolizması bozukları tanı kriterleri .....	15
<b>Tablo 7:</b> Diyabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması .....	16
<b>Tablo 8:</b> Demografik bilgiler .....	32
<b>Tablo 9:</b> Dapagliflozin ve kontrol grubunun 0. ve 3.ay biyokimyasal parametre sonuçları.....	33
<b>Tablo 10:</b> Dapagliflozin ve kontrol grubunun 0. ve 3.ay kemik metabolizma belirteç sonuçları.....	33
<b>Tablo 11:</b> Dapagliflozin 0.ay ve 3.ay biyokimyasal parametre sonuçları.....	34
<b>Tablo 12:</b> Dapagliflozin 0.ay, 1.ay ve 3.ay kemik metabolizma belirteç sonuçları.....	34

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Şekil 1:</b> Vasküler sistemde sklerostin .....	12
<b>Şekil 2:</b> FGF-23 sentezini ve sekresyonunu etkileyen faktörler .....	13
<b>Şekil 3:</b> Mineral metabolizması ve komplikasyonlarında Klotho eksikliğinin rolü...14	
<b>Şekil 4:</b> Yeni tanı tip 2 DM hastalarda tedavi algoritması .....	21
<b>Şekil 5:</b> Takip altında tip 2 DM hastalarda tedavi algoritması .....	22
<b>Şekil 6:</b> Glukozun geri emilimi .....	23
<b>Şekil 7:</b> SGLT-2 aracılı glukoz reabsorbsiyonu .....	24

# HAFİF VE ORTA DÜZEY DİYABETİK NEFROPATİ TANILI HASTALARDA SODYUM GLUKOZ TRANSPORTER-2 İNHİBİTÖRLERİNİN KEMİK MİNERAL METABOLİZMA BELİRTEÇLERİNE ETKİSİ

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Sodyum glukoz transporter 2 inhibitörleri proksimal tübülden glukoz geri emilimi inhibe ederken aynı zamanda natriürez ve osmotik diürezi sağlamaktadır. Renal tübüler etki mekanizması göz önüne alındığında dapagliflozinin kalsiyum ve fosfat metabolizmasını potansiyel olarak değiştirebileceği, serum magnezyum, fosfat ve parathormon düzeyinde küçük artışlar yaptığını öne sürülmüştür. Bu çalışma SGLT-2i'lerinden dapagliflozinin, evre 2-4 kronik böbrek hasarı (KBH) hastalarında kemik mineral metabolizması, vasküler olaylar ve inflamasyonda rol oynayan fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23), hidroksprolin, osteoprotegerin (OPG) ve sklerostin isimli belirteçlere olan etkisini araştırmayı amaçlamıştır.

**Materyal ve Metot:** Nefroloji polikliniğine ayaktan gelen 80 hasta randomize edilerek SGLT-2i tedavisi başlananlar (grup 1) ve mevcut antidiyabetik tedavisi devam edenler (grup 2) olarak 2 gruba ayrıldı. Yaş, cinsiyet, komorbit hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, kreatinin, üre, eGFH, sodyum, potasyum, kalsiyum, albumin, fosfor, magnezyum, tam idrar tahlili, hemogram, kemik metabolizma belirteçlerinden serum FGF-23, sklerostin, OPG, hidroksprolin düzeyi kaydedildi. 12 haftalık takip sonrası 2 grubun parametreleri ve grup 1'in başlangıç ve son değerleri karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Dapagliflozin grubunda başlangıç HbA1c ( $p=0,0001$ ) ve kreatinin ( $p=0,007$ ) değerleri anlamlı olarak daha yüksekti. Başlangıçta ürik asit seviyesi açısından bir fark yok iken üçüncü ayın sonunda dapagliflozin kolunda ürik asit düzeyi anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p=0,004$ ). Başlangıçta iki grupta FGF-23 ve sklerostin açısından fark yok iken üç ayın sonunda dapagliflozin kolunda bu iki değer anlamlı olarak daha düşük bulundu (sırasıyla  $p=0,009$  ve  $p=0,004$ ). OPG ve hidroksprolin düzeyleri açısından ise iki grup arasında fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0,09$  ve  $p=0,88$ ). Dapagliflozin grubunda tedavi öncesi ve üç ay sonra bakılan OPG,

FGF-23 ve sklerostin seviyelerinde anlamlı bir düşüş gözlemlendi (hepsinde  $p=0,0001$ ), hidroksiprolin düzeyindeki gerileme ise anlamlı bulunmadı ( $p=0,104$ ).

**Sonuç:** KBH morbidite ve mortalitesi yüksek, erken tanı oranı düşük, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir hastalıktır. Diyabetik nefropatiye bağlı KBH’de morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Birçok klinik çalışma ile kardiyovasküler sonuçları ve KBH progresyonu üzerinde oldukça olumlu etkileri gösterilmiş olan SGLT-2i’lerinin bu etkilerini hangi mekanizmalar ile gösterdiği tam olarak açıklanamamıştır. Yine KBH hastalarında kemik mineral bozuklukları oldukça önemli bir morbidite nedenidir ve SGLT-2i’lerinin bu soruna etkisi tam net değildir. Çalışmamızda KBH’de görülen inflamasyon, vasküler kalsifikasyon gibi durumların patogenezinde yer alan kemik belirteçlerinden FGF-23, sklerostin ve OPG seviyelerinin dapagliflozin tedavisi sonrası anlamlı olarak gerilediğini gözlemledik. Bu sonuç SGLT-2i’lerinin kardiyovasküler olumlu etkilerinin hangi mekanizmalarla meydana geldiği konusunda bir ipucu sağlayabilir ve bundan sonraki çalışmalar için bir dayanak noktası oluşturabilir.

**Anahtar kelimeler:** SGLT-2i, osteoprotegerin, FGF-23, sklerostin, hidroksiprolin

## SUMMARY

**Introduction and Aim:** Sodium glucose transporter 2 inhibitors promote natriuresis and osmotic diuresis while inhibiting glucose reabsorption from the proximal tubule. It has been suggested that dapagliflozin, due to its renal tubular mechanism of action, can alter calcium and phosphate metabolism, with minor increases in serum magnesium, phosphate, and parathormone. This study looked at how dapagliflozin affected the markers FGF-23, hydroxyproline, osteoprotegerin, and sclerostin, which are involved in bone mineral metabolism, vascular events, and inflammation in patients with stage 2-4 CKD.

**Materials and Methods:** Eighty outpatients from the nephrology outpatient clinic were randomly assigned to one of two groups. Those who began SGLT-2i treatment were classified as group 1, while those who continued their current diabetes treatment were classified as group 2. Age, gender, comorbid diseases, drugs used, creatinine, urea, eGFR, sodium, potassium, calcium, albumin, phosphorus, magnesium, hemogram, serum FGF-23, sclerostin, OPG, and hydroxyproline levels were all measured. After 12 weeks of follow-up, the parameters of the two groups, as well as the initial and final values of group 1, were compared.

**Results:** The baseline HbA1c ( $p=0.0001$ ) and creatinine ( $p=0.007$ ) levels in the dapagliflozin group were significantly higher. While there was no difference in uric acid levels at the start, uric acid levels were significantly lower in the dapagliflozin arm at the end of the third month ( $p=0.004$ ). While there was no difference in FGF-23 and sclerostin levels between the two groups at the start, these two values were significantly lower in the dapagliflozin arm at the end of three months ( $p=0.009$  and  $p=0.004$ , respectively). There was no difference in OPG and hydroxyproline levels between the two groups ( $p=0.09$  and  $p=0.88$ , respectively). The levels of OPG, FGF-23, and sclerostin in the dapagliflozin group were significantly lower before and three months after treatment ( $p=0.0001$  in all), but the decrease in hydroxyproline was not significant ( $p=0.104$ ).

**Conclusions:** CKD is a disease with a high morbidity and mortality rate, a low rate of early detection, and a negative impact on quality of life. Cardiovascular disease is the leading cause of morbidity and mortality in diabetic nephropathy-related CKD. The mechanisms by which SGLT-2i has shown these effects, which have been shown in many clinical studies to have very positive effects on cardiovascular outcomes and CKD progression, have not been fully explained. And also, bone mineral disorders are a major cause of morbidity in CKD patients, and the impact of SGLT-2i on this issue is unknown. In our study, we found that FGF-23, sclerostin, and OPG levels, which are bone markers involved in the pathogenesis of conditions like inflammation and vascular calcification in CKD, decreased significantly after dapagliflozin treatment. This finding could point to the mechanisms underlying SGLT-2i's cardiovascular benefits and serve as a foundation for future research.

**Key words:** SGLT-2i, osteoprotegerin, FGF-23, sclerostin, hydroxyproline

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

En az 3 ay süreyle glomeruler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> altında olması ve/veya böbrek hasar belirteçlerinin bulunması kronik böbrek hasarı (KBH) olarak tanımlanır [1]. KBH sık görülen, morbiditesi ve mortalitesi yüksek olan, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir hastalıktır. Dolayısıyla önemli bir halk sağlığı sorunudur. KBH'nin prevalansı ve insidansı coğrafi özelliklere, etnik kökene göre değişiklik göstermektedir. Düşük sosyoekonomik durum KBH progresyon riskini arttıran özelliklerden biridir. Yüksek ve orta gelirli toplumlarda KBH'nin başlıca nedenleri arasında diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), glomerulonefrit yer almaktadır [1].

DM tüm dünyada yaygın olarak görülen, kontrolsüz hiperglisemi durumunda makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar ile seyreden bir hastalıktır. KBH'nin de ülkemizdeki en sık sebeplerinden biridir. Son 10 yılda yapılan çalışmalar DM tanılı kişilerde KBH'nin önlenmesi ve tedavisi için yeni yaklaşımlar sağlamıştır [2]. DM ve KBH'si olan bireyler hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz gibi diyabetin akut komplikasyonları açısından risk altındayken, uzun dönem komplikasyonları olan retinopati, nöropati, diyaliz veya transplant ihtiyacı, aritmi, miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler komplikasyonlar açısından da izlenmelidir. Bu sebeple kapsamlı diyabet bakımı bu komplikasyonların düzenli olarak taranması ve yönetimini içerir [3]. KDİGO 2022 güncel kılavuzunda DM ve KBH tanılı hastalarda eGFH değeri uygun olması halinde birinci basamak tedavide metformin ve sodyum glukoz transporter 2 inhibitörlerinin (SGLT-2i) başlanması önerilmiştir. SGLT-2i'lerin renal ve kardiyovasküler olaylar üzerine olan etkilerini ortaya koyabilmek için pek çok çalışma yapılmıştır. 2017-2020 yılları arasında 4304 katılımcının yer aldığı DAPA-CKD ismi verilen çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü randomize çalışmada SGLT-2i'lerinden dapagliflozinin böbrek, kardiyovasküler mortalite üzerindeki etkilerini tip 2 DM olup olmamasına göre ve KBH'nin altta yatan nedenine

göre incelenmiştir. Dapagliflozinin diyabetik ve diyabeti olmayan KBH tanılı kişilerde majör böbrek ve kardiyovasküler olay risklerini ve tüm nedenlere bağlı ölümlü riskini azalttığı tespit edilmiştir [4].

SGLT-2i'lerin renal tübüler etki mekanizması göz önüne alındığında dapagliflozinin kalsiyum ve fosfat metabolizmasını potansiyel olarak değiştirebileceği öne sürülmüştür [5]. Yapılan ön klinik değerlendirmelerde dapagliflozin tedavisinin plaseboya kıyasla serum magnezyum (Mg), fosfat ve parathormon (PTH) düzeyinde küçük artışlar yaptığını, kalsiyum ve D vitamini düzeyinde değişiklik yapmadığını göstermiştir ancak bu değişikliklerin klinik önemi belirsizdir [6, 7]. Dapagliflozinin Mg ve fosfat artışı üzerindeki mekanizması bilinmemektedir. Yapılan randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada 50 haftalık dapagliflozin tedavisi ile plasebo kıyaslandığında kemik mineral dansite, kemik oluşumu ve rezorpsiyon belirteçlerinde herhangi bir değişiklik gösterilememiştir [5].

SGLT-2i'lerin kemik metabolizması üzerine olan etkilerinin olup olmadığını anlayabilmek için daha fazla klinik araştırma yapılması gerekmektedir. Kemik mineral belirteçleri olarak bilinen osteoprotegerin (OPG), sklerostin, fibroblast growth faktör-23 (FGF-23), hidroksiprolin gibi moleküllerin metabolik kemik hastalığı, vasküler kalsifikasyon, inflamasyon gibi olaylarda rol aldığı bilinmektedir.

Bu çalışma SGLT-2i'lerinden dapagliflozinin, evre 2-4 KBH hastalarında kemik mineral metabolizması, vasküler olaylar ve inflamasyonda rol oynayan FGF-23, hidroksiprolin, OPG ve sklerostin isimli belirteçlere olan etkisini araştırmayı amaçlamıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Kronik Böbrek Hastalığı**

#### **2.1.1. Tanımı ve Evreleri**

KBH glomeruler filtrasyon hızının (GFH) en az 3 ay süreyle 60 mL/dk nın altında olması ve/veya böbrek hasar belirteçlerinin (albüminüri, idrar sediment anormallikleri, görüntüleme ile saptanmış anormallikler, böbrek nakil öyküsü) eşlik etmesi durumu olarak tanımlanır. GFH, böbrek fonksiyonun en iyi göstergesi olarak kabul edilir çünkü yaygın yapısal böbrek hasarından sonra azalır [8]. GFH'da azalma ile birlikte böbreğin sıvı-elektrolit dengesini ayarlama, metabolik ve endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bir bozulma meydana gelir [9]. Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) 2012 yılında yayınlanan kılavuzda KBH tanımı ve kriterleri güncellenmiştir (Tablo 1). Bu kılavuzda KBH; böbrek fonksiyon göstergesi olan GFH kategorisine göre 5 evre, albuminüri kategorisine göre 3 evre olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 2 ve Tablo 3).

**Tablo 1:** KDİGO KBH Tanı Kriterleri [8]

Kronik böbrek hastalığı kriterleri (aşağıdakilerden birinin en az 3 ay varlığı)	
Böbrek hasar belirteçleri	Albuminüri İdrar sediment anormalliği Tübüler hasara bağlı elektrolit bozuklukları Histolojik anormallikler Görüntüleme ile saptanan yapısal anormallik Böbrek nakil öyküsü
GFH'de azalma	GFH < 60 mL/dk/1.73 m <sup>2</sup>

GFH: glomeruler filtrasyon hızı, KBH: kronik böbrek hasarı

**Tablo 2:** KDİGO KBH GFH Evrelemesi [8]

Evre	Tanım	GFH kategori (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )
1	Normal veya yüksek	≥90
2	Hafifçe azalmış	60-89
3a	Hafif ve orta derecede azalmış	45-59
3b	Orta ve ağır derecede azalmış	30-44
4	Ağır derecede azalmış	15-29
5	Son dönem böbrek yetmezliği	<15

GFH: glomeruler filtrasyon hızı, KBH:kronik böbrek hasarı

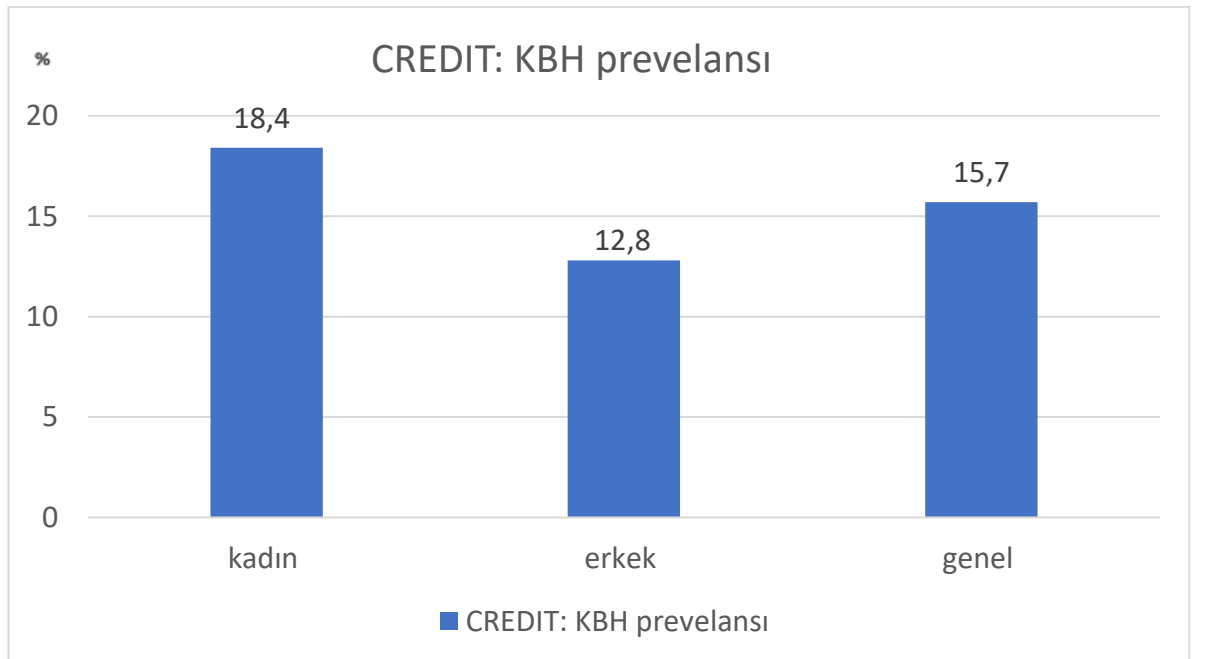
**Tablo 3:** KDİGO KBH Albuminüri Evrelemesi [8] **AER:** albümin atılım hızı, **ACR:** albümin kreatinin oranı

Kategori	Tanımlama	AER (mg/24 saat)	ACR (mg/gr)
1	Normal-hafif yüksek	< 30	<30
2	Orta dereceli yüksek	30-300	30-300
3	Ciddi yüksek	>300	>300

### 2.1.2. Epidemiyoloji

KBH morbidite ve mortalitesi yüksek, erken tanı oranı düşük, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir hastalıktır. Dünya ve ülkemizde sıklığı giderek artan önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Genel olarak KBH prevalansı %10-15 arasında değişmektedir. Türk Nefroloji Derneği tarafından yapılan CREDIT ismi verilen 10.748 kişinin dahil edildiği çalışmada 18 yaş üstü KBH prevalansı %15.7 olarak saptanmıştır. Cinsiyete göre bakıldığında kadınlarda %18.4, erkeklerde %12.8 KBH sıklığı görülmüştür (Tablo 4). Hastaların %5.43'ü Evre 1, %5.15'i Evre 2, %4.67'si Evre 3 KBH hastasıydı [10].

**Tablo 4:** CREDİT, KBH prevalansı



KBH: kronik böbrek hasarı, CREDİT: Chronic renal disease in Turkey

Bu sonuçlara göre KBH'nın ülkemizde yaklaşık 7 milyon kişiyi etkilediği ve bunlardan yaklaşık 2 milyon kişinin evre 3-5 kronik böbrek hasarı hastası olacağı tahmin edilmektedir.

### **2.1.3. Etiyolojisi ve Risk Faktörleri**

KBH birçok nedene bağlı olarak gelişebilir. Nedenler altta yatan sistemik hastalıkların varlığına/yokluğuna ve bilinen/varsayılan patolojik veya anatomik anormalliklere göre belirlenir (Tablo 5). Coğrafi bölgelere göre altta yatan nedenlerin sıklığı değişiklik göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde HT ve DM özellikle yaşlılarda KBH'nin en sık nedenleridir. Ülkemizde de KBH'nin en sık nedeni DM'dir, bunu HT ve glomeruler hastalıklar takip eder. Risk faktörleri arasında etnik köken, düşük doğum ağırlığı, ileri yaş, genetik, ailede KBH öyküsü olması, HT, DM, kardiyovasküler hastalık, dislipidemi, üriner enfeksiyonlar, proteinüri, otoimmün hastalıklar yer almaktadır.

**Tablo 5:** Sistemik hastalıklara ve primer böbrek hastalığına bağlı KBH nedenleri[8]

	<b>Böbreği etkileyen sistemik hastalıklar</b>	<b>Primer böbrek hastalıkları (sistemik hastalık olmaksızın)</b>
Glomeruler hastalıklar	Diyabet, sistemik otoimmün hastalıklar, ilaçlar, malignite, sistemik enfeksiyonlar	Difüz, fokal veya kresenterik GN, fokal ve segmental glomeruloskleroz, membranöz nefropati, minimal değişiklik hastalığı
Tubulointerstisyel hastalıklar	Sistemik enfeksiyonlar, sarkoidoz, ilaçlar, çevresel toksinler (aristolosik asit), neoplazi (myeloma)	Üriner sistem enfeksiyonları, taş, obstrüksiyon
Vasküler hastalıklar	Ateroskleroz, HT, kolesterol embolisi, istemi, trombotik mikroanjiopati, sistemik vaskülit, sistemik skleroz	ANCA-ilişkili vaskülit, fibromusküler displazi
Kistik ve konjenital hastalıklar	Polikistik böbrek hastalığı, Alport sendromu, Fabry hastalığı	Renal displazi, medüller kistik hastalık, podositopatiler

GN: glomerulonefrit, ANCA: anti nötrofil sitoplazmik antikor

#### **2.1.4. Klinik Özellikler**

Erken evre KBH’de genelde belirti veya bulgu olmaz. Evre 1-2 KBH olan kişilerde hastalık sinsi ve bulgu vermeden ilerler. GFH<60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> nin altına düşmeye başladıktan sonra semptomlar ortaya çıkmaya başlar. İlk olarak böbreğin glomerullerinden süzülen ultrafiltratın tubullere geçişi sırasında reabsorbsiyonu bozularak idrarı konsantre etme yeteneği azalır. Klinik olarak poliüri ve noktüri şeklinde görülür. Bu nedenle noktüri, KBH’in en erken bulgularından biri olarak sayılabilir. Anemi genellikle evre 3 KBH’da gelişmeye başlar. Bu evredeki hastalarda halsizlik, çabuk yorulma gibi bulgular anemiye bağlı olarak ortaya çıkabilir. Böbreğin endokrin işlevlerinden biri olan aktif d vitamini sentezi, böbrek fonksiyon bozukluğu

ilerledikçe azalır. Bu azalmayla birlikte kalsiyum-fosfat-PTH aksı da bozulmaya başlar. Hastalarda yaygın kemik ağrıları, kas krampları ve seğirmeler görülebilir. Tübüler disfonksiyon ilerledikçe bikarbonat emilimi azalır, kronik dönemde asidoz gelişebilir. KBH'nin ilerleyen evrelerinde (evre 4-5) üremik toksinlerin atılımı azalacağından bulantı, kusma, iştahsızlık, kaşıntı gibi üremik semptomlar belirginleşir. İdrar miktarında azalmayla birlikte elektrolit imbalansı, periferik ödem, kontrolsüz HT, hipervolemi bulguları ortaya çıkar[10].

### **2.1.5. Komplikasyonları ve Tedavisi**

Anemi, KBH'nin en sık komplikasyonlarından biridir. Gözlemsel verilere dayanarak, anemi artmış KBH progresyonu riski, kardiyovasküler olay ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyle ilişkilidir [11]. KBH ilerledikçe hemoglobin düşüşüne pek çok faktör katkıda bulunur ancak temel neden böbrek hasarı ile birlikte eritropoetin (EPO) üretimindeki azalmadır. İnflamatuvar sitokinler kemik iliğinde eritropoezi ve böbrekte EPO üretimini baskılar, karaciğerde ise hepsidin üretimini stimule eder. Bu da barsaktan demir emiliminin azalmasına ve demir mobilizasyonun olumsuz etkilenmesine neden olur. Biriken üremik toksinler ve oksidatif stres, eritrosit hücre iskeletinde değişikliği indükleyerek hücre ömrünü kısaltır ve hemolize neden olur. Hiperparatiroidizm de anemiye katkıda bulunabilir [12]. Güncel tedavide oral, intravenöz demir replasmanı, EPO replasmanı ve eritrosit süspansiyon replasmanı yer almaktadır. Hb<10 g/dL'nin altına inmesi durumunda subkutan EPO tedavisi önerilmektedir.

Metabolik asidoz, yakın zamanda yapılan gözlemsel çalışmalarda KBH progresyonu ve mortalite ile ilişkili risk faktörü olarak tanımlanmıştır. GFH<40-50 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> altına düşünce renal amonyum atılımında azalma meydana gelir. Bununla birlikte titre edilebilen asit atılımı ve bikarbonat geri emilimi azalır. KBH'nin erken evrelerinde kompansatuvar olarak nefronlarda amonyum üretimi artar, ancak böbrek fonksiyonu kötüleştiğinde bu telafi edici artış yeterli olmaz ve metabolik asidoz gelişir. KBH'de metabolik asidoz gelişimi kolaylaştıran nedenler arasında; hiperkalemi, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitör (ACEi) veya anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) kullanımı, azalmış GFH, sigara, anemi, albumiüri, diüretik kullanmama sayılabilir. Kılavuzlar serum bikarbonat düzeyinin 22 mEq/L üzerinde tutmayı önermektedir. Sodyum bazlı alkali ajanlar tedavi kullanılmaktadır [13].

KBH'de artmış kardiyovasküler hastalık riski yapılan çalışmalarda vurgulanmıştır. Özellikle evre 4 ve 5 KBH hastalarında yüksek kardiyovasküler hastalık morbidite ve mortalite riski olduğu bilinmektedir. HT, dislipidemi, hiperürisemi, obezite, oksidatif stress ve hiperglisemi bu riskin artmasına katkı sağlayabilecek nedenler arasında sayılabilir. Erken evre KBH'de aterosklerotik süreç baskındır, böbrek fonksiyonu geriledikçe inflamatuvar faktörler ve kalsifikasyonlar damar duvarında dejenerasyona neden olmaktadır. Ayrıca hipervolemi ve anemi varlığında eksantrik, HT varlığında konsantrik sol ventrikül hipertrofisi meydana gelebilir, takibinde sistolik veya diyastolik disfonksiyon gelişebilir. Sonuç olarak kardiyovasküler olay riski düşük GFH'lı hastalarda normal popülasyona göre daha yüksektir. Diyaliz öncesi ve sonrası dönemde risk faktörleri belirlenip kontrol altına alınmalıdır [14].

KBH'de mineral ve kemik bozukluklarında rol oynayan temel bileşenler kalsiyum, fosfor, PTH; FGF-23 ve vitamin D hormonal sistemdir. KBH'de bu bileşenlerde meydana gelen değişiklikler azalmış kemik kütlesi, artmış kırılabilirlik ve kırık, vasküler ve valvüler kalsifikasyonlar gibi kemik ve vasküler sistemde önemli klinik sonuçlara neden olmaktadır. FGF-23'teki artış, Klotho'daki azalma muhtemelen KBH'de mineral ve kemik bozuklukları patogenezinde en erken bulgulardan biridir. Bu değişiklikler böbrekte 1-alfa hidroksilazın azalmasına ve düşük aktif D vitamini (kalsitriol) üretimiyle barsaklardan kalsiyum emiliminin azalmasıyla sonuçlanır. Serum kalsiyum düzeyinde azalma ise PTH salınımı için uyarıcı bir faktördür. PTH seviyesindeki artış kemik turnover ve rezorpsiyonunu destekler, 1-alfa hidroksilaz üretimini stimüle eder. Tüm bu mekanizmalar serum kalsiyum düzeyini normal aralıkta tutabilmek için kompansatuar olarak meydana gelir. FGF-23 ve PTH'nin renal fosfat atılımı ile ilgili olarak sinerjistik etkileri olmasına rağmen, kalsitriol sentezi üzerinde zıt etkileri vardır. Fosfatürik hormon olarak da bilinen osteosit ve osteoklastlardan salgılanan FGF-23, 1-alfa hidroksilazı inhibe ederek kalsitriol sentezini azaltır. Böbrek fonksiyonu giderek azaldığında bu mekanizmalar mineral metabolizmasını yeterince kontrol edemez ve FGF-23 ile PTH'daki artışlara rağmen serum fosfatı artar, kalsitriol düzeyi azalır. İlerleyen evrelerde bu durum daha da kötüleşir, kalsiyum ve kalsitriolün azalması, fosforun artması sonucunda paratiroid bezi proliferatif uyarıya maruz kalır ve kalıcı hiperparatiroidizm tablosu ortaya çıkar [15]. Tedavide hipokalsemi, hiperfosfatemi, sekonder hiperparatiroidizm bulgularının

düzeltilmesi amaçlanmalıdır. Hiperfosfatemi tedavisinde diyetle alınan fosforun kısıtlanması, fosfat bağlayıcı bileşenlerin (kalsiyum asetat, kalsiyum karbonat) kullanılması önerilmektedir. Hipokalsemi tedavisinde öncelikle 25-OH-D vitamin düzeyi düşük ise replase edilmelidir. Yine kalsiyum içerikli fosfor bağlayıcı ajanlar serum kalsiyum düzeyini yükseltmede yardımcıdır. Sekonder hiperparatiroidizm tedavisinde PTH düşürücü olarak kalsitriol, D vitamini analogları ve kalsimimetikler kullanılabilir. Tedaviye düşük dozda başlanıp, hiperkalsemi açısından izlem önerilir. Kalsimimetikler (Sinakalset) diyalize giren hastalarda kullanılmakta olup, bulantı kusma, ishal, kas ağrısı, iştahsızlık gibi yan etkilere neden olabilmektedir [16]. Evre 5 KBH'de PTH seviyesinin normalin 2-9 kat aralığında tutulması önerilmektedir. Uzun süreli medikal tedaviye rağmen kontrol altına alınamayan dirençli hiperkalsemi, hiperfosfatemi ile birlikte PTH düzeyi 800 pg/ml den yüksek olması durumunda, kalsifilaksi, kırıklar, kemik ağrıları, kaşıntı durumunda cerrahi tedavi önerilmektedir [17]. KDIGO kılavuzuna göre evre 3-5 KBH hastalarının osteoporoz riski açısından değerlendirilmesi kemik mineral yoğunluğu ölçümü ile taranması önerilmektedir.

## **2.2. Kemik mineral metabolizması ile ilgili belirteçler**

### **2.2.1. Osteoprotegerin (OPG)**

OPG çözünebilir, tümör nekroz faktör reseptör süper ailesinin bir üyesidir. Latince de os-kemik, protogere-korumak anlamına gelmektedir. Kemikteki koruyucu etkilerinden dolayı bu ismi almıştır. Kemik döngüsünde önemli bir role sahiptir. Osteoblastlar ve osteositler tarafından salgılanan OPG, reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligandına (RANKL) bağlanarak RANK-RANKL birleşmesini önler. Bu mekanizma ile olgun osteoklastların aktivitesini azaltarak osteoklastogenezi inhibe eder. Böylelikle kemik rezorpsiyonu baskılanır. Kemik yıkımı ve yeniden yapımı arasındaki dengede OPG önemli rol oynar. OPG salınımı etkileyen pek çok faktör vardır. İnterlökinler (IL-1, IL-6) ve TNF-alfa gibi çeşitli sitokinler OPG seviyesini arttırırken, PTH, 25-OH-D vitamini ve prostoglandin E2 ise OPG ekspresyonunu inhibe eder [18].

Son yıllarda anjiogenez ve osteogenez arasındaki ilişki araştırılmış, kemik düzenleyici proteinlerin vasküler olaylarda etkinliğini tartışılmıştır. Bu konuyla ilgili olarak da OPG'nin vasküler kalsifikasyona aracılık edebileceği gösterilmiştir.

Vasküler kalsifikasyon, kardiyovasküler olay ve tüm nedenlere bağlı mortalite için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Buna rağmen vasküler kalsifikasyon ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkinin hücresel düzeyde mekanizması aydınlatılmamıştır, ancak artan kanıtlar RANK/RANKL/OPG triadının vasküler kalsifikasyonda önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir [19].

OPG'in inflamasyon üzerindeki rolü de pek çok çalışma ile ortaya konulmuştur. İn vitro çalışmalar OPG'nin inflamatuvar hücre kemotaksisinde önemli bir rol oynadığını doğrulamıştır. Vasküler düz kas ve endotel hücrelerinde apoptoz ve matris metalloproteinaz salınımını uyararak değişikliğe neden olmaktadır. Bu nedenle OPG'nin inflamatuvar süreçle ilişkili olarak endotel disfonksiyonun belirteci olabileceği vurgulanmıştır [19].

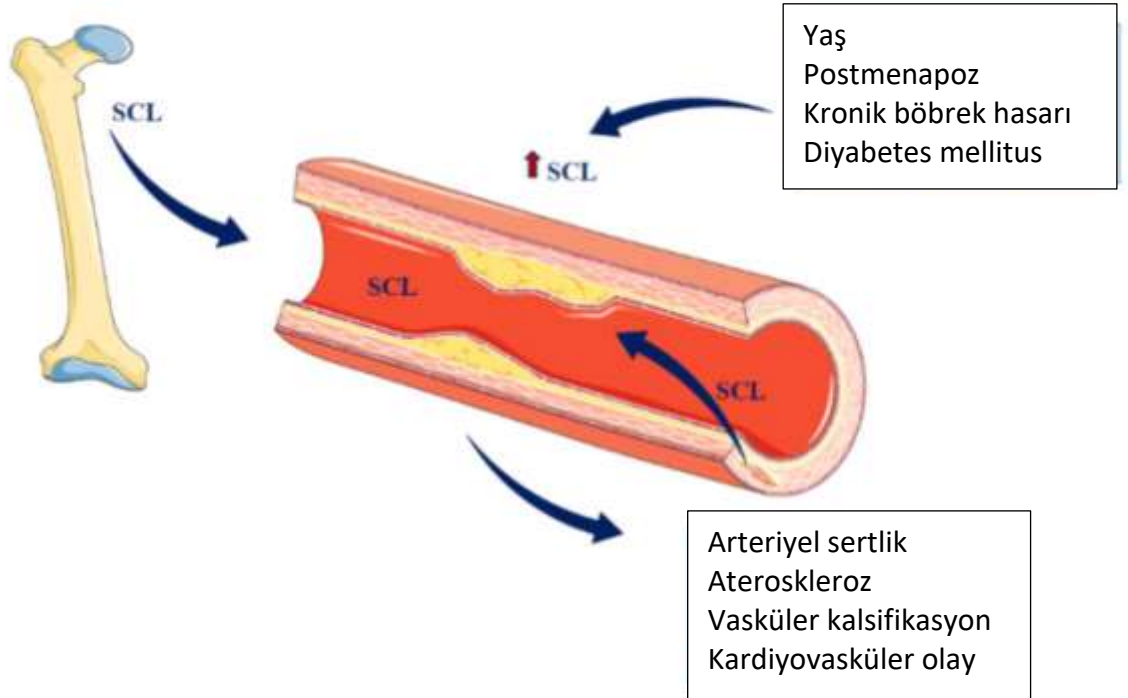
### **2.2.2. Sklerostin (SCL)**

Sklerostin büyük bir kısmı osteositlerden, daha az kısmı ise osteoklast prekürsörleri, renal, vasküler hücreler gibi diğer tip hücrelerden üretilen bir glikoproteindir. Normalde Wnt/beta katenin yolağının aktivasyonu, osteoblastların farklılaşmasını uyarır ve bu yolağın aktivasyonu OPG/RANKL birleşmesini arttırarak apoptozu ve osteoklastogenezi inhibe eder [20, 21]. Sklerostin ise osteoblastlardaki Wnt yolağını inhibe ederek osteoblast aktivitesini baskılar, kemik yapımını azaltır. Sağlıklı kişilerde osteositler, sklerostin sekresyonunun kontrolü ile osteoliz ve osteogenez arasında bir denge sağlar. Bazı yapılan gözlemsel çalışmalarda serum fosfat, FGF-23 ve sklerostin arasında anlamlı pozitif bir ilişki, PTH ile ise negatif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Normal böbrek fonksiyonuna sahip olan kişilerle karşılaştırıldığında, son dönem böbrek hasarı olan hastalarda GFH düştükçe serum sklerostin düzeyi kademeli olarak artmaya başlar [22]. 2010 yılında yapılan KBH tanılı diyalize girmeyen 90 katılımcının yer aldığı bir kohort çalışmasında serum sklerostin ve renal fonksiyon arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışmada, sklerostin seviyesinin evre 3 KBH'dan itibaren yükselmeye başladığı, GFH ile arasında negatif bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Yaş, serum fosfat seviyesi, vücut kitle indeksi ile ise pozitif korelasyon bulunmuştur [23].

Hem KBH hem böbrek fonksiyonu normal olan kişilerde sklerostinin kardiyovasküler risk ve genel mortalite üzerine olan etkisini araştıran birkaç çalışma

vardır. Akut iskemik inme kliniği ile gelen hastalarda serum sklerostin seviyesinin daha yüksek olduğu gösterilmiş ve bunun iskemik inmede bağımsız bir prediktör faktör olabileceği düşünülmüştür [24]. Başka bir çalışmada tip 2 DM tanılı postmenapozal kadınlarda sklerostin ve intima media kalınlığı arasında negatif bir ilişki olduğu saptanmıştır [25].

Sklerostinin vasküler hastalıkların patofizyolojisindeki rolü Wnt sinyal yolağı mekanizmasıyla aydınlatılmaya çalışılmıştır. Wnt sinyal yolağının ateroskleroz ve vasküler yaşlanma ilgili süreçlerde katkısı olduğu bilinmektedir. Endotel disfonksiyonunda, vasküler düz kas hücrelerin göçünde, intimal kalınlaşmada rol oynar. Ayrıca iltihaplanma süreçlerine, monositlerin göçüne, vasküler kalsifikasyonun progresyonuna müdahale eder. Wnt yolağın negatif düzenleyici olarak da sklerostinin artan düzeyleri bu kaskadın bozulmasına neden olur. Bu konuyla ilgili yapılan çalışmalar sklerostinin vasküler hastalıklarda yeni bir belirteç olarak kullanılmasını gündeme getirmiştir. İlerleyen yaş ile birlikte sklerostin düzeyinin arttığı ve aterosklerotik süreci hızlandırdığı bilinmekle birlikte kardiyovasküler hastalık riskini artıran bazı durumlarda (DM, KBH) da sklerostin seviyesinin yüksek kaldığı saptanmıştır [26]. (Şekil 1)



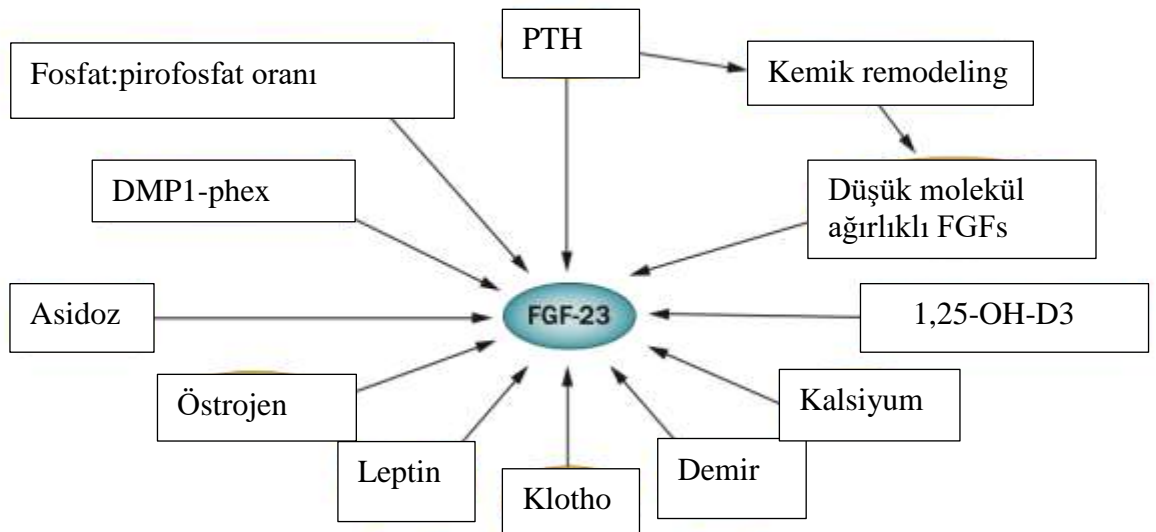
**Şekil 1:** Vasküler sistemde sklerostin [26] SCL: sklerostin

### 2.2.3. Fibroblast Growth Faktör 23 (FGF-23)

FGF-23 fosfatürük hormon olarak da bilinen, Klotho isimli koreseptöre sahip olan, osteosit ve osteoblastlardan tarafından üretilen, böbrekte fosfat atılımı indükleyen ve 1,25-OH-D vitamini sentezini inhibe eden bir moleküldür.

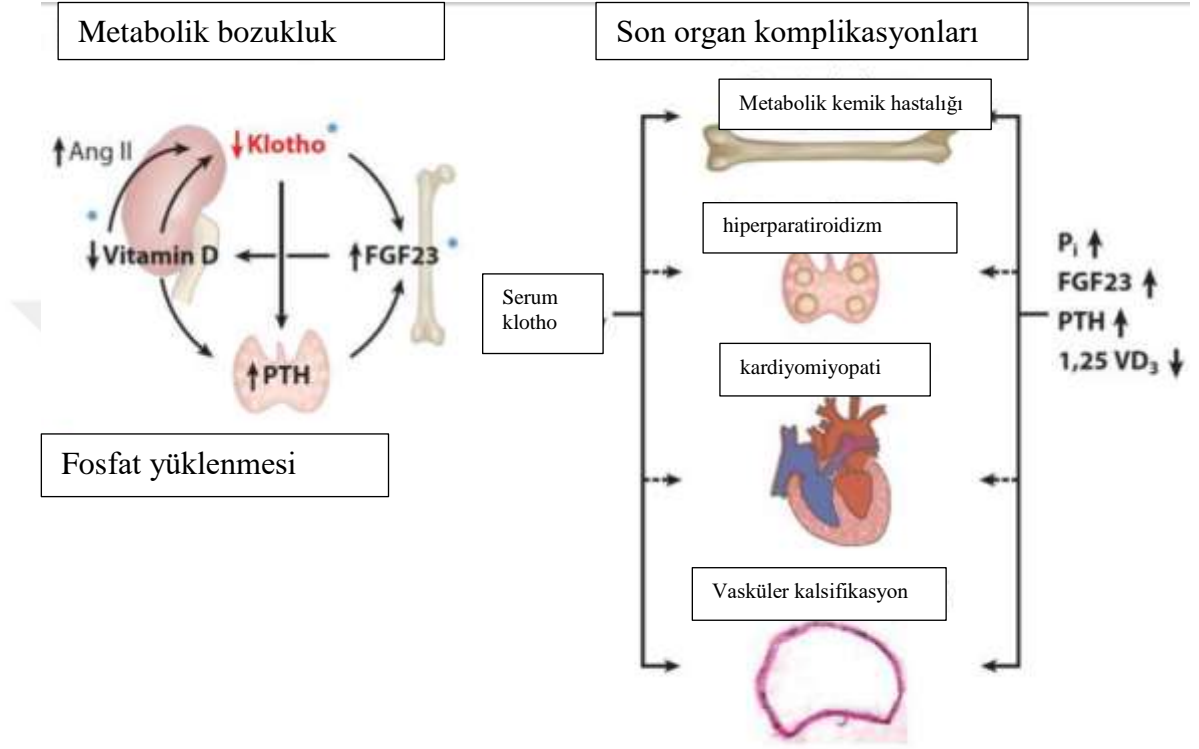
KBH erken evrelerinde (evre 1 ve 2) üriner Klotho'nun eGFH ile orantılı olarak kademeli azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur [27]. Bu da plazma Klotho'nun böbrek hastalığında erken ve spesifik bir belirteç olarak kullanılabilceği, KBH'nin progresyonunu öngörmeye prognostik bir değer taşıyabileceğini göstermektedir. Düşük Klotho başlangıçta FGF-23 direncini arttırarak, fosfat homostazisini sağlamak için FGF-23 düzeylerinde kompensatuar bir artışa neden olur. Artan FGF-23 aktif D vitamini düzeyi düşürür bunu da PTH artışı izler. Aslında Klotho'da azalmalar, FGF-23'teki artışlar ve D vitamini seviyesindeki düşüşler KBH sürecinde hiperfosfatemiden önce gerçekleşir. Yani serum PTH düzeyi aktif D vitaminindeki azalmaya sekonder olarak serum fosfat düzeyi artmadan yükselir. PTH'deki artışlar ise FGF-23 düzeylerini daha da arttırabilir [27].

FGF-23 sentezini regüle eden pek çok faktör vardır. PTH ve 1,25-OH-D vitaminin yanında metabolik asidoz, intravenöz demir alımı, östrojen, leptin de FGF-23 transkripsiyonunu arttırır [28]. (Şekil 2)



Şekil 2: FGF-23 sentezini ve sekresyonunu etkileyen faktörler [28]

Fosfat regülasyonunda rol oynayan hormonlardaki değişiklikler kısır döngüye sebep olur. Klotho eksikliği, FGF-23'teki artış, düşük aktif D vitamini, yüksek fosfat seviyeleri KBH'de kemik mineral bozukluklarının temelini oluşturur. Tüm bu sonuçlar KBH progresyonuna ve böbrek dışı komplikasyonların gelişmesine katkıda bulunur [28]. (Şekil 3)



**Şekil 3:** Mineral metabolizması ve komplikasyonlarında Klotho eksikliğinin rolü [28]

**FGF-23:** fibroblast growth factor 23, **PTH:** parathormon, **Ang II:** anjiotensin II

#### 2.2.4. Hidroksiprolin

Hidroksiprolin temel olarak kollajen yapısında bulunan bir iminoasittir. Kollajen molekülünün üçlü sarmal yapısının stabilizasyonu sağlar. Hidroksiprolinin çoğu kemik kollajenin yıkımı sırasında oluştuğundan ve idrarla atıldığından kemik rezorbsiyonunun belirteci olarak kabul edilir [29]. Oksidatif stres ve hipoksiye yanıt olarak, kollajen yıkımında artış ve buna bağlı hidroksiprolin oluşumunda artış, bu iminoasidin antioksidan olarak önemli bir rol oynadığını gösterebilir [30]. Bu durum

hidroksiprolinin hücre içi ortamı düzenleyebildiğine [31, 32] ve hücrede anti-oksidatif enzimlerin ekspresyonunu uyarabildiğine dair ortaya çıkan kanıtlarla desteklenmektedir [33]. Halen serbest hidroksiprolinin hücrelerde fizyolojik veya patolojik işlevleri hakkında çok az şey bilinmektedir.

### 2.3. Diyabetes Mellitus

#### 2.3.1. Tanımı

İnsülin eksikliği veya insülin direnci ile karakterize olan hiperglisemi ile seyreden kontrol altına alınamadığında uç organ hasarı gibi makro ve mikrovasküler komplikasyonlara neden olabilen kronik bir hastalıktır. Farklı iki ölçümde serum açlık plazma glukoz düzeyi, rastgele plazma glukoz düzeyi ya da HbA1c düzeyine bakılarak tanı konulabilir. Güncel kılavuzlara göre DM tanı kriterleri ve glukoz metabolizmasındaki diğer bozukluklar tablo 6 da özetlenmiştir.

**Tablo 6:** DM ve glukoz metabolizması bozukları tanı kriterleri[34]

	Aşkar DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT
APG	$\geq 125$ mg/dl	100-125 mg/dl	$< 100$ mg/dl	100-125 mg/dl
OGTT 2.st PG	$\geq 200$ mg/dl	$< 140$ mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl
Rastgele PG	$\geq 200$ mg/dl ve DM semptomları	-	-	-
HbA1c	$\geq \% 6,5$	-	-	-

OGTT: oral glukoz tolerans testi, APG: açlık plazma glukozu, PG:plazma glukoz, BAG: bozulmuş açlık glukozu, BGT: bozulmuş glukoz toleransı

Klinik semptomlar arasında poliüri, polidipsi, polifaji, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu, nokturi, tekrarlayan enfeksiyonlar yer almaktadır.

### 2.3.2. Etyoloji

Klinik olarak 4 tip sınıflama mevcuttur. Tip 1 DM, Tip 2 DM, gestasyonel DM primer, diğer spesifik diyabet tipleri ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir (tablo 7). Hastaların yaklaşık %90'ı Tip 2 DM tanılıdır. Genetik mimari, sedanter yaşam, obezite, yüksek enerji içerikli diyetler, nüfusun yaşlanması küresel anlamda Tip 2 DM insidansında artışa sebep olmuştur. 2013 yılında 'The Global Burden of Disease' isimli çalışmada diyabet azalan yaşam beklentisinin dokuzuncu nedeni olarak tanımlanmıştır [35].

**Tablo 7:** Diyabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması[34]

I.	Tip 1 DM
II.	Tip 2 DM
III.	Gestasyonel DM
IV.	Diğer spesifik diyabet tipleri; a. Beta hücre fonksiyonlarının genetik defekti (MODY 1,2,3..) b. İnsülin etkisindeki genetik defektler (Leprechausim, lipoatrofik diyabet.) c. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları (Kistik fibroz, pankreatit...) d. Endokrinopatiler (Akromegali, Cushing, Feokromastoma...) e. İlaçlar (antiviral ilaçlar, tiyazid grubu diüretikler, antipsikotikler) f. Enfeksiyonlar (konjenital rubella, sitomegalovirus, koksaki B)

### **2.3.3. Patofizyoloji**

Son yıllarda artan tip 2 DM vakalarıyla birçok risk faktörü tanımlanmış, klinik belirtilere ve komplikasyonlara sebep olan mekanizmalar aydınlatılmaya çalışılmıştır. Pek çok genetik ve çevresel faktörler inflamasyonu, otoimmunitiyi ve metabolik stresi etkiler. Bu durumun pankreas beta hücresinin yapısal ve/veya fonksiyonel kaybına neden olarak hiperglisemiye yol açabileceği gösterilmiştir [36].

Pankreasın beta hücrelerinden salınan insülin ile karaciğerden glukoz çıkışı azalır, iskelet kası ve yağ dokuda ise glukoz alımı artar. Pankreas beta hücre disfonksiyonunda ya da karaciğer, iskelet kası, yağ dokuda insülin direnci olması durumunda dolaşan kanda glukoz seviyesinde artış ve hiperglisemi meydana gelir.[35] Tip 2 DM'de hücre-reseptör düzeyindeki defekte bağlı olarak insülin kullanımında bozukluk vardır. Periferik dokularda hücre içine glukoz alımı azalmıştır. Buna karşılık pankreastan yeteri kadar insülin salınımı olmaz. Karaciğerde ise glukoz yapımı aşırı artar. Bu artıştan insülin sekresyon bozukluğu sorumludur [34].

### **2.3.4. Komplikasyonları**

Diyabetin komplikasyonları akut ve kronik olarak sınıflandırılır. Akut komplikasyonlar mortaliteye neden olabildiği için acil tanı konulup ivedilikle tedavi başlanması gerekmektedir. Diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD), laktik asidoz ve hipoglisemi akut komplikasyonlar olarak bilinir. DKA ve HHD, insülin eksikliği ve hiperglisemi tablosu sonucu ortaya çıkan patofizyolojisi birbirine benzer iki önemli metabolik bozukluktur. DKA'da ana sebep insülin eksikliği iken HHD'de dehidratasyondur. DKA'da insülin eksikliğine sekonder lipoliz baskılanamaz ve keton cisimleri oluşur. HHD'de ise hiperglisemiye sekonder osmotik diürez ve dehidratasyon gelişir, takibinde asidoz ortaya çıkar. HHD'de az miktarda da olsa insülin olduğundan lipoliz baskılanır ve keton cisimleri oluşmaz. Laktik asidoz daha nadir görülen, diğer komorbid durumların eşlik ettiği (iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, KBH, serebral olaylar) mortalitesi yüksek bir akut komplikasyondur. Doku oksijenasyonunun ve dağılımının bozulduğu anyon açıklı bir metabolik asidoz tablosudur. Hipoglisemi ise verilen antidiyabetik tedavinin görece fazlalığı sonucu

ortaya çıkan hızla müdahale edilmesi gereken hayati önem taşıyan bir komplikasyondur [34].

Kronik komplikasyonlar; makrovasküler ve mikrovasküler olarak sınıflandırılır. Kardiyovasküler hastalık diyabette en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Diyabet tanılı olmayan hastalara göre bu risk 2-4 kat daha yüksektir. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) grubu içinde akut koroner sendrom, miyokard infarktüsü, stabil/unstabil anjina, inme, geçici iskemik atak, periferik arter hastalığı yer almaktadır. DM tanılı hastalarda kardiyovasküler hastalık riski açısından yapılan taramalar ASKVH gelişiminin önlenmesi, erken müdahalesi açısından önem arz etmektedir.

Retinopati, bir mikrovasküler komplikasyon olup diyabetin süresi ve glisemi ile ilişkilidir. Bu nedenle tip 2 DM tanısı anında hastalar retinopati açısından taranmalıdır. Tanı bulguları normalse yılda 1 kez, ileri retinopati bulguları varsa 3-6 ayda bir aralıklarla kontrol önerilmektedir. Glisemik kontrolün hedef aralıkta tutulması retinopati progresyonunu yavaşlatır. Buna ilave olarak optimal kan basıncı düzeyi ve serum lipid düzeylerinin de retinopati riskini azalttığı ve ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir.

Nefropati tip 2 DM tanılı hastalarda tanı anında taranması gereken morbidite ve mortaliteye neden olabilen önemli bir mikrovasküler komplikasyondur. İdrar albümin/kreatinin oranı ile birlikte eGFH hesaplanması tarama testi olarak kullanılır. Uygun glisemik kontrolün sağlanması KBH tablosunun önlenmesinde veya geciktirilmesinde etkili olduğu vurgulanmıştır. Diyabet tedavisinde kullanılan SGLT2-i ve GLP-1 RA grubu ilaçların nefropati progresyonunu azalttığı için tedavide kullanımı önerilmektedir [34].

### **2.3.5. Tip 2 DM Tedavisi**

Tip 2 DM tedavisinde güncel yaklaşımlar glisemik kontrol hedefinin hastanın klinik özellikleri ve komorbidite durumlarına göre belirlenmesi, tedavinin hasta özelliklerine göre bireyselleştirilmesini önermektedir. Bu yaklaşım ile basamak tedavisi yerine kombinasyon seçeneklerin daha erken başlanması tercih edilmektedir. Yaşam tarzı, alışkanlıklar, KBH, ASKVH, yağlı karaciğer hastalığı, hipoglisemi riski,

diyabetik komplikasyonların varlığı, tedavi maliyeti ve hasta tercihi gibi durumlar tip 2 DM tedavi seçiminde dikkate alınması gerek hususlardandır.

Yaşam beklentisi uzun hipoglisemi riski düşük olan hastalarda mikrovasküler komplikasyon riskini azaltmak için glisemik kontrolde hedef HbA1c değeri  $<7\%$  altında olması önerilir. İleri yaş, yaşam beklentisi kısa, hipoglisemi riski yüksek olan hastalarda ise hedef HbA1c değerleri  $7.5-8.5\%$  arasında olacak şekilde daha esnek tutulmalıdır.

İnsülin dışı antihiperglisemik tedaviler arasında; biguanidler, insülin sekretegoları, tiazolidindionlar, dipeptidil peptidaz-4 inhibitörler (DPP4-i), glukagona benzer peptid 1 reseptör analogları (GLP-1A), SGLT2-i ve alfa glukozidaz inhibitörler yer almaktadır.

Biguanid grubunda yer alan metformin, tip 2 DM tedavisinden halen birinci basamak tedavi olarak kullanılır. Etki mekanizması tam olarak aydınlatılamasa da karaciğerde artmış olan glukoneogenezi inhibe eder, barsaktan glukoz absorpsiyonunu azaltır. Hipoglisemi riski düşük, kilo açısından etkisi nötrdür [34].

İnsülin sekretegolarından sulfonilüre (SU) ve glinid (GLN) grubu ilaçlar, pankreas beta hücrelerindeki ATP bağımlı potasyum kanallarını kapatıp hücre depolarizasyonunu değiştirerek hücre dışında bulunan kalsiyumun hücre içine girişini sağlar. Bu mekanizma ile insülin salınımını stimule eder. Glinidler kısa etkili olup postprandiyal hiperglisemiyi azaltırlar. Bu nedenle yemeklerle birlikte alınması önerilir[37].

Tiazolidindion grubu ilaçlar insülin duyarlılığını arttırırlar. Hücresel düzeyde nükleer transkripsiyon faktörü olan peroxisome proliferator activated receptör-gama (PPAR-gama)'ya bağlanırlar. PPAR-gama çoğunlukla pankreas beta hücrelerinde, yağ dokusunda, santral sinir sisteminde bulunur [38]. PPAR-gama aktivasyonu ile periferik dokularda insülin direnci azalır. Ülkemizde kullanılan pioglitazonun PROactive çalışmasında sekonder kardiyovasküler olay ve inme riskini azalttığı gösterilmiş [34].

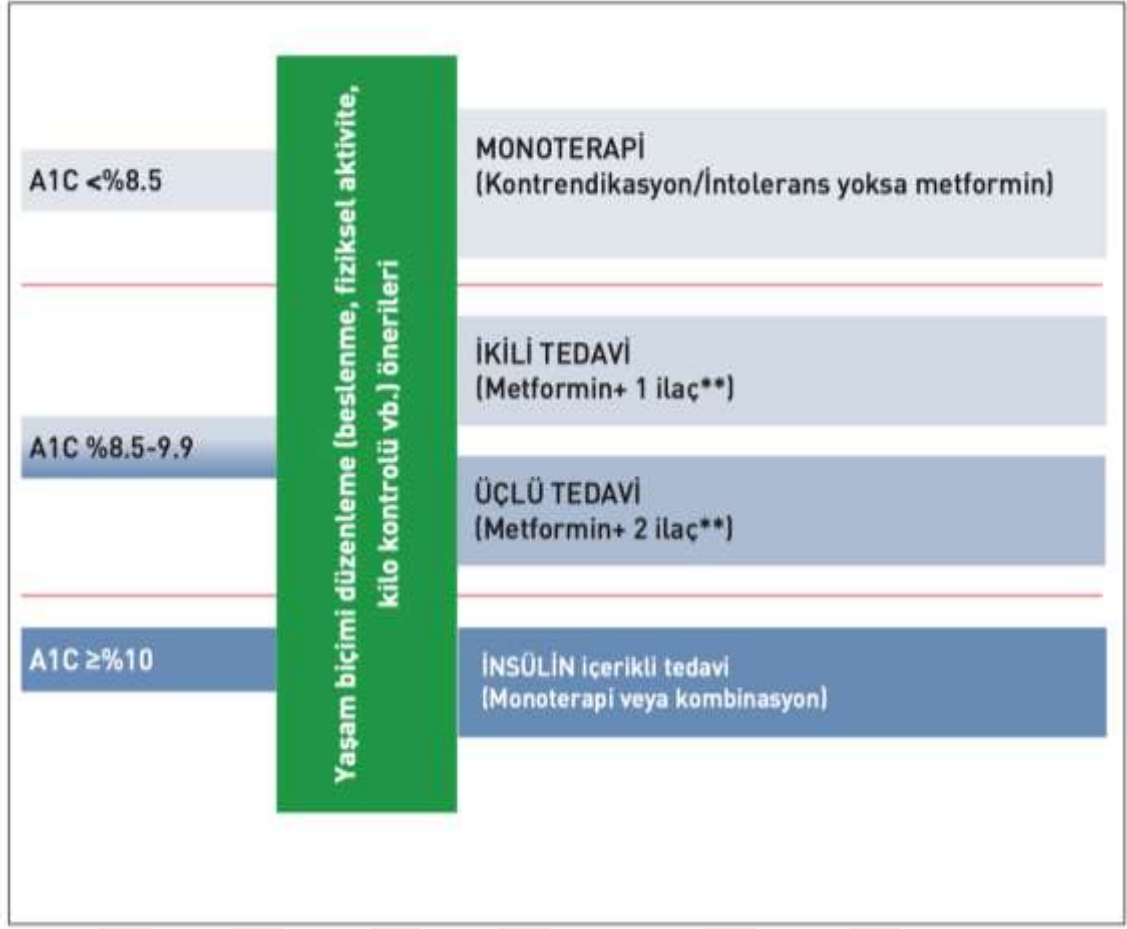
İnkretin bazlı ajanlar GLP-1A ve DPP4-i olarak bilinir. İnce barsaktan üretilen glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), pankreas beta hücreleri, mide mukozası, kalp, cilt,

hipotalamus gibi çeşitli dokulardaki GLP-1 reseptörlerine bağlanır. Esas etkisi glukoz bağımlı olarak pankreas hücrelerinden insülin salınımını uyarmaktır [39]. Glukoz bağımlı etki gösterdikleri için hipoglisemi riski düşüktür. GLP-1A'ları GLP-1 reseptörlerine bağlanarak agonist etki gösterirken, DPP4-i'leri endojen inkretinlerin yemek sonrası yıkımlarını engelleyerek GLP-1 düzeylerini arttırmaları. GLP-1A'larının, mide boşalmasını yavaşlattığı, postprandiyal glukagon sekresyonunu inhibe ettiği ve iştahı azalttığı gösterilmiştir. Bu gruptaki ilaçların çoğu subkutan olarak kullanılır. DPP4-i'leri ise oral yoldan alınan, kilo açısından nötr etkili ilaçlardır [34].

Alfa glukozidaz inhibitörleri, oral olarak kullanılan barsak alfa glukozidaz enzimini inhibe ederek karbonhidratların sindirimini yavaşlatan ajanlardır. Tokluk kan şekeri regülasyonu üzerine etkilidir. Gastrointestinal sistem yan etkileri olması, her öğünden önce alınması gerektiği için hasta uyumu düşük olması sebebiyle güncel tedavi yaklaşımlarında kullanımını azdır.

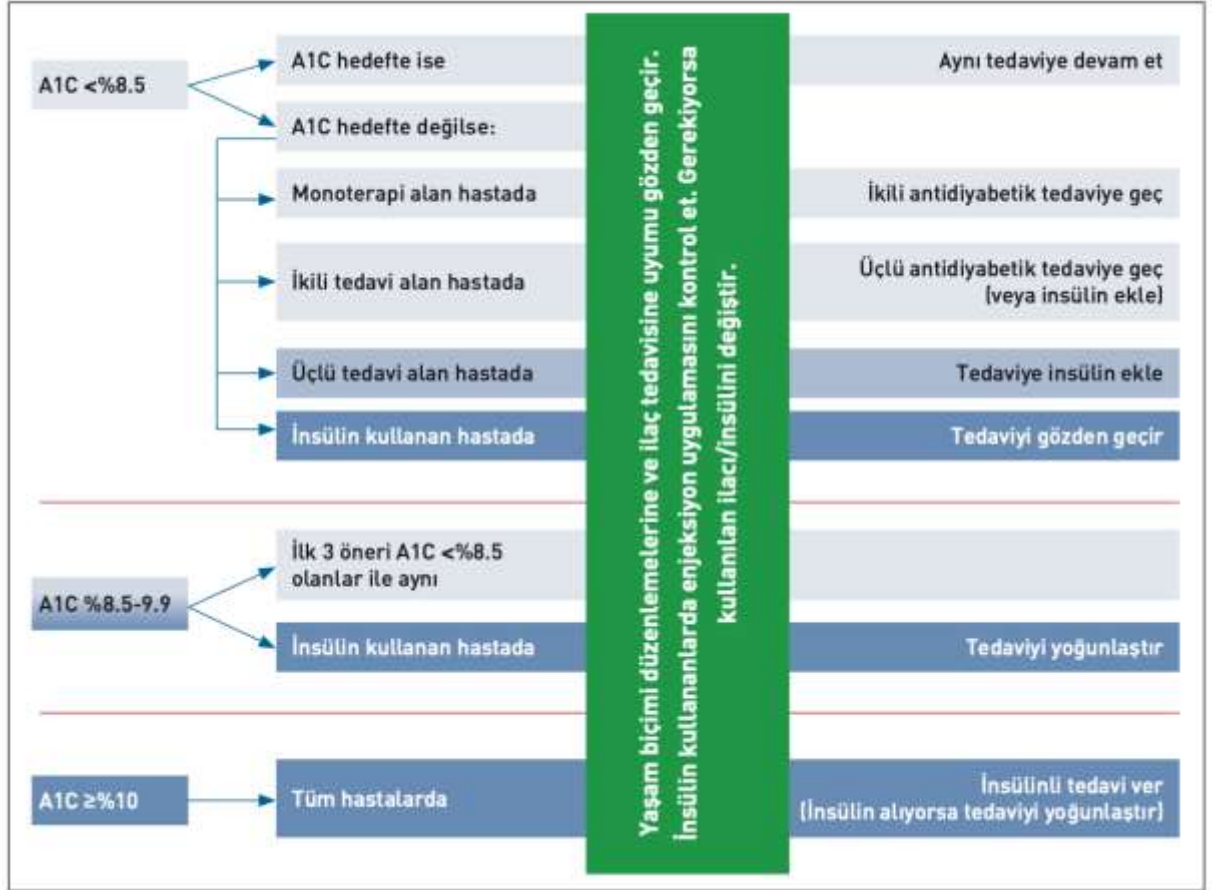
SGLT-2i bir sonraki bölümde daha detaylı anlatılacaktır.

Yeni tanı almış tip 2 DM hastalarında tedavi algoritması şekil 4'te özetlenmiştir. HbA1c değeri < %8.5 altında ise monoterapi ile başlangıç tedavisi önerilir, mümkünse ilk tercih metformin olmalıdır. HbA1c değeri %8.5-9.9 aralığında ise ikili veya üçlü kombinasyon tedavileri gündeme gelir. Hastanın klinik özellikleri, komorbid durumları, tedavi maliyeti gibi özellikler dikkate alınarak ikinci veya üçüncü oral antidiyabetik ilaç seçimi yapılmalıdır. HbA1c > %10 üzeri ise insülin içerikli ajanlar ile tedavi düzenlenmelidir. Tüm aşamalarda yaşam tarzı değişikliği, beslenme alışkanlıkları ve fiziksel aktivite yönünden hastalara önerilerde bulunmalıdır. Eğer hastada insülin endikasyonu varsa (ağır hiperglisemik semptomlar, hiperglisemik aciller, majör cerrahi operasyonlar, gebelik ve laktasyon, ileri evre karaciğer ve böbrek yetersizliği, pankreas yetersizliği) HbA1c'ye bakılmadan insülin tedavisi başlanmalıdır. Üç ay sonra HbA1c kontrolü ile tedavi yanıtı gözden geçirilmelidir.



**Şekil 4:** Yeni tanı tip 2 DM hastalarda tedavi algoritması[34]

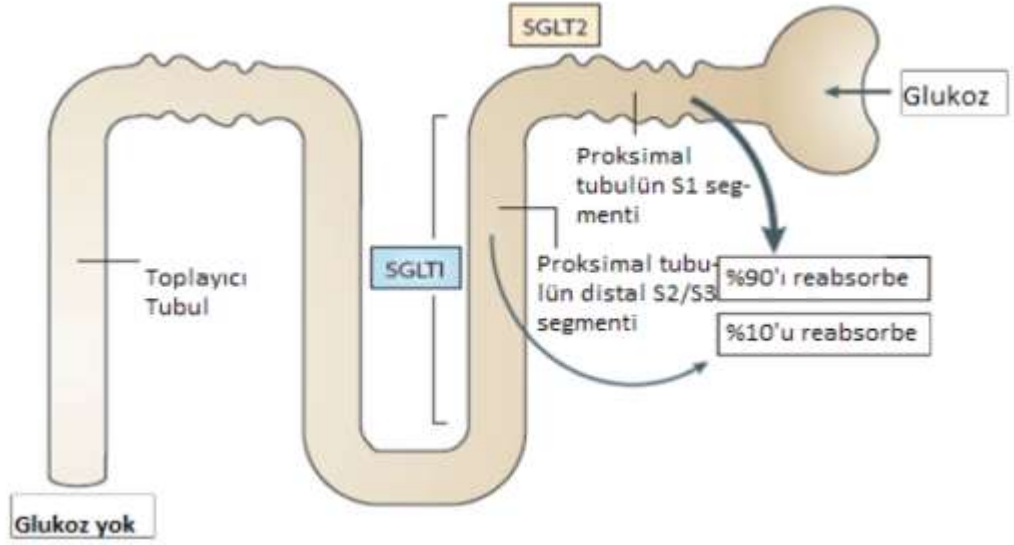
Takip altındaki tip 2 DM hastaların tedavi algoritması şekil 5’te özetlenmiştir. HbA1c değeri hedefte ise mevcut tedavinin devamı önerilmektedir. Eğer glisemik regülasyon sağlanamamışsa yeni bir oral antidiyabetik ilaç veya insülin eklenmelidir. İnsülin kullanan hastalarda tedavi yoğunlaştırılmalıdır. Her basamakta yaşam tarzı değişikliği, fiziksel aktivite ve beslenme alışkanlıkları ile ilgili önerilerde bulunulmalıdır.



**Şekil 5:** Takip altında tip 2 DM hastalarda tedavi algoritması[34]

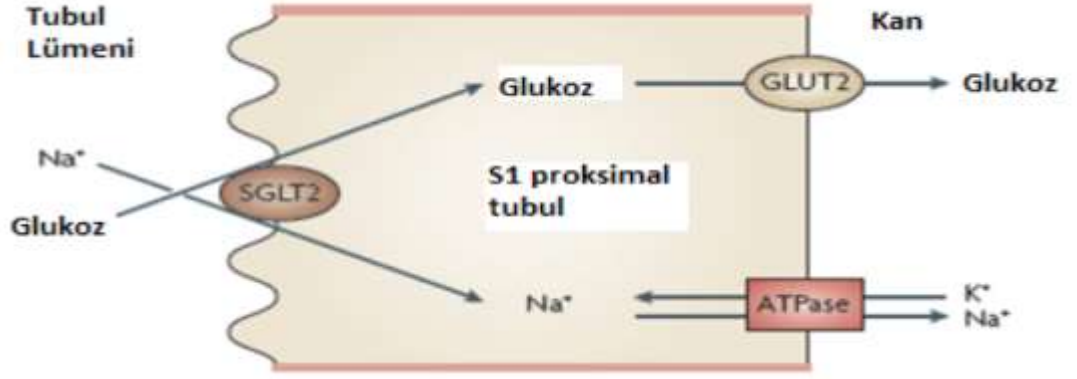
### 2.3.6. Sodyum Glukoz Kotransporter-2 inhibitörleri etki mekanizması

Böbrek proksimal tübülde bulunan sodyum glukoz kotransporter 1 ve 2 sayesinde filtre edilen glukozun yaklaşık %90 dan fazlası reabsorbe edilir (şekil 6). Diyabetin erken evrelerinde tübüler büyüme, özellikle proksimal tübülde hipertrofi ve hiperplazi ile karakterize tipik bir özelliktir [40]. Yapılan çalışmalarda proksimal tübül büyümesi ile SGLT-2 ekspresyon artışının ilişkilendirilebileceği belirtilmiştir. Bu adaptasyon mekanizmasıyla artan hiperglisemiye karşı daha fazla tübüler glukoz reabsorbsiyonu meydana gelir ve filtrelenmiş glukoz kan dolaşımına verilir [41].



**Şekil 6:** Glukozun geri emilimi[42]

Proksimal tübülün epitel hücreleri S1 ve S2 segmentinde apikal membran üzerinde SGLT-2, bazolateral membran üzerinde GLUT-2 eksprese eder (Şekil 7). S3 segmentindeki hücreler ise apikal membran üzerinde SGLT1 ve bazolateral membran üzerinde GLUT-2 eksprese eder. Apikal membran boyunca glukozun tübül içine alımı S1/S2 segmentlerinde SGLT2 aracılığıyla, S3 segmentinde ise SGLT-1 aracılığıyla gerçekleşir. Artan glukoz bazolateral membrandan GLUT-2 yoluyla pasif olarak plazmaya geçer. Bazolateral membranda bulunan  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  pompası ile hücre dışına 2 sodyum atılırken, hücre içine 3 potasyum pompalanır, böylece apikal membran boyunca sodyum gradyanı korunmuş olur [43]. Yani SGLT-1 ve SGLT-2 ile glukoz reabsorbsiyonu,  $\text{Na}^+$  geri emilimi ile de ilişkilidir. Bu nedenle diyabetin neden olduğu tübüler büyüme ve SGLT-2 ekspresyon artışı glukoz geri emilimini arttırmakla birlikte proksimal tübülden sodyum ve suyun da geri emilimini arttırır [41].



**Şekil 7:** SGLT-2 aracılı glukoz reabsorpsiyonu [42]

SGLT-2i'leri glomeruler kapiller basıncı ve hiperfiltrasyonu azaltarak, filtrasyon bariyeri üzerindeki fiziksel stresi, albüminüriyi ve tübüler reabsorpsiyon için gerekli olan oksijen talebini azaltır. Bu durum uzun vadede tübüler fonksiyonu ve GFH'yi koruyabilen kortikal oksijenasyonu iyileştirir [44].

SGLT-2 inhibisyonu ile proksimal tübülden glukoz geri emilimi engellenir, idrarla glukoz atılımı ve aynı zamanda natriürez ile osmotik diürez sağlanmış olur. Kardiyorenal faydaların ana mekanizmalarından biri natriürez ve osmotik diürez olarak kabul edilir. Yapılan çalışmalar SGLT-2i'lerinin, vücut ağırlığını, sistolik ve diyastolik kan basıncını azalttığını göstermiştir. İnsülin bağımsız plazma glukoz seviyesini düşürdükleri için glukotoksisteyi azaltarak pankreas beta hücre fonksiyonunu iyileştirirler. Hipoglisemi riski düşük olduğu bilinmekle birlikte insülin veya insülin sekretegolarıyla kombine verilmesi halinde hipoglisemi riski artabilir [45].

SGLT-2i'leri olarak dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin, ipragliflozin, luseogliflozin, tofogliflozin isimli preparatlar bulunmaktadır, bunlardan sadece dapagliflozin ve empagliflozin Türkiye'de kullanılmaktadır. Empagliflozin EMPA-REG çalışması ile, canagliflozin CANVAS çalışmasıyla ilaç etkinlik ve güvenliği araştırılmıştır. EMPA-REG çalışmasında yüksek kardiyovasküler riski olan, GFH>30 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> üzerinde olan tip 2 DM tanılı hastalar 192 hafta boyunca empagliflozin tedavisi ile izlenmiş. Plaseboyla kıyaslandığında empagliflozin alan grupta herhangi bir sebepten ötürü kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm ve kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış riski anlamlı derecede düşük saptanmıştır [46]. Yine plaseboyla

karşılaştırıldığında empagliflozinin makroalbüminüri ilerlemesini yavaşlattığı, renal replasman tedavi insidansının azalttığı belirlenmiştir. Uzun vadeli takip sırasında SGLT-2 ile tedavi edilen grupta GFH'nin sabit kaldığı plaseboda ise ilerleyici GFH düşüşü tespit edilmiştir [41].

Benzer bir çalışma olan CANVAS programında 188 hafta boyunca kardiyovasküler riski yüksek olan,  $GFH > 30 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$  üzerinde olan tip 2 DM hastaları canagliflozin tedavisi ile takip edilmiştir. Canagliflozinin albüminüri progresyonunu yavaşlattığı gözlenmiştir. Her iki çalışmanın böbrek üzerine iyileştirici özelliklerine ek olarak kalp yetmezliği insidansında %35 azalma olduğu vurgulanmıştır [41].

SGLT-2i'lerin renal ve kardiyovasküler olaylar üzerine olan etkilerini ortaya koyabilmek için yapılan 2017-2020 yılları arasında 4304 katılımcının yer aldığı DAPA-CKD ismi verilen çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü randomize çalışmada SGLT-2i'lerinden dapagliflozinin böbrek, kardiyovasküler mortalite üzerindeki etkilerini tip 2 DM olup olmamasına göre ve KBH'nin altta yatan nedenine göre incelenmiştir. Dapagliflozinin diyabetik ve diyabeti olmayan kronik böbrek hastalığı tanımlı kişilerde majör böbrek ve kardiyovasküler olay risklerini ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskini azalttığı tespit edilmiştir [4].

Yakın zamanda yapılan EMPA-KIDNEY isimli çalışmada KBH olan hastalarda empagliflozin tedavi etkinliği araştırılmıştır. Çalışmaya eGFH değeri 20 ila 45  $\text{ml/dk/1.73 m}^2$  arasında olan yada üriner albümin/kreatinin oranı  $> 200$  ve eGFH 45 ila 90  $\text{ml/dk/1.73 m}^2$  arası olan hastalar dahil edilmiş. Hastalar empagliflozin (10 mg) grup ve plasebo olarak rastgele ayrılmış ve toplamda 6609 hasta randomize edilmiş. 2 yıllık takip sırasında empagliflozin grupta %13,1 ve plasebo grubunda %16,9 oranında böbrek hasarının progresyonu yada kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm saptanmış. Hastaneye yatış oranı empagliflozin grubunda daha düşük bulunmuş ancak kalp yetmezliği bağlı hastaneye yatış veya kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm veya herhangi bir nedene bağlı ölüm nedeniyle hastaneye yatış oranında iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır [47].

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Etik Kurul Onayı**

“Hafif ve orta düzeydeki diyabetik nefropatili hastalarda sodyum glukoz transporter 2 inhibitörlerinin kemik mineral metabolizması belirteçlerine etkisi” konulu bu çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 28.07.2021 tarih ve E.24878 no’lu kararıyla (2011-KAEK-42) ile uygun bulunmuştur. Çalışmamızın bütçe desteğine üniversitemiz Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 09.09.2021 tarihinde onay verilmiştir.

#### **3.2. Araştırmanın Tipi**

Bu çalışma prospektif randomize kontrollü bir çalışmadır.

#### **3.3. Hasta Seçimi**

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Nefroloji Bölümü polikliniğine başvuran çalışma kriterlerine uygun olan hastalar dahil edilmiştir. Tüm katılımcılar çalışmanın içeriği hakkında detaylı olarak bilgilendirilip, gönüllü onay formu ile çalışmaya dahil edilmiştir.

Dahil edilme kriterleri;

- Tip 2 DM tanılı
- eGFH 20 ila 90 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> arasında olan
- 40 yaş üstü
- 25(OH)D vitamin düzeyi>20 üzeri olan
- SGLT-2i tedavi endikasyonu olan hastalar

Dışlama kriterleri;

- Hastanın çalışmaya istekli olmaması, onam formu imzalamaması
- Osteoporoz tanılı hasta
- Bifosfanat, kalsitonin veya kortikosteroid kullanan hasta
- Gebelik
- Yakın zamanda diüretik/ilaç değişikliği yapılan hasta

Çalışmada 2 grup yer almaktadır. Dapagliflozin başlanma endikasyonu olan ilk grup hastamıza tedavi başlanmasını takiben 0.ay (tedavi başlanmadan) 1.ay ve 3.ayda rutin tetkiklerden üre, kreatinin, eGFR, sodyum, potasyum, kalsiyum, albumin, fosfor, magnezyum, tam idrar tahlili, hemogram bakıldı, kemik metabolizma belirteçlerinden serum FGF-23, sklerostin, OPG, hidroksiprolin düzeyi bakıldı. İkinci grup hastamız dapagliflozin kullanmayan mevcut oral antidiyabetik tedavisine devam eden kontrol grup olarak kabul edildi. Çalışmaya dahil edildikten sonra 0.ay ve 3.ayda rutin tetkiklerden kreatinin, üre, eGFR, sodyum, potasyum, kalsiyum, albümin, fosfor, magnezyum, tam idrar tahlili, hemogram bakıldı, kemik metabolizma belirteçlerinden serum FGF-23, sklerostin, OPG, hidroksiprolin düzeyi bakıldı.

### **3.4. Biyokimyasal Analizler**

Katılımcılardan 8-10 saatlik açlığın ardından sabah saatlerinde venöz kan örneği alınıp, alınan örnekler aynı gün, bekletilmeden labaratuara gönderilerek aşağıda belirtilen rutin biyokimyasal analizler yapıldı. Çalışma dahilinde rutin kan alma işlemi sırasında alınan venöz kan örneğinden, 5 mililitre (ml) lik miktarda örnek jelsiz tüpe konarak ayırıldı. Ayrılan bu örnekler plazma ve serumu birbirinden ayırmak için 10 dakika boyunca 4000 rpm'de santrifüj edildi. Serum örnekleri analiz zamanına kadar -80°C'de depolanarak muhafaza edildi. Katılımcıların sabah ilk orta akım idrarından; protein ve kreatinin bakılması, tam idrar tetkik yapılması planlanarak spot idrar örneği alındı.

Hemogram, Abbott Diagnostik CELL-DYN Ruby Hematoloji Analizörü ile MAPSS (Multi Angle Polarized Scatter Separation) - Lazer Optik metoduyla analiz edildi.

Biyokimyasal testler Abbott Diagnostik Architect c16000 Klinik Biyokimya Analizörü ile gerçekleştirildi:

- Glukoz (Heksokinaz/G-6-PDH - Kolorimetrik – Fotometrik yöntem)
- Üre (Üreaz - Kinetik – Fotometrik yöntem)
- Kreatinin (Alkaline pikrat - Kinetik – Fotometrik yöntem)
- Albumin (BCG (Brom Cresol Green) - Kolorimetrik – Fotometrik yöntem )
- Kalsiyum (Arsenazo III - Kolorimetrik – Fotometrik Yöntem)
- Fosfor (Fosfomolibdat – Fotometrik Yöntem)
- Magnezyum (Enzimatik – Fotometrik Yöntem )
- Sodyum, Potasyum (İyon Seçici Elektrot ISE / İndirekt (Seyreltilmiş) – Potentiometrik Yöntem)
- Ürik asit (Ürikaz - Kolorimetrik – Fotometrik Yöntem)
- Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C) (Kolorimetrik – Fotometrik Yöntem)
- Trigliserid (TG) (Gliserol Fosfat Oksidaz - Kolorimetrik – Fotometrik Yöntem)
- Spot idrarda protein (Benzetonyum Klorür / Turbidimetrik yöntem)
- Spot idrarda kreatinin (Alkaline pikrat - Kinetik – Fotometrik Yöntem)
- Spot İdrar Protein ÷ Spot İdrar Kreatinin (mgH/mg ) formülüyle hesaplandı.

□ eGFR (tahmini glomerüler filtrasyon hızı) CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formülü ( $eGFR = 141 \times \min(\text{Scr} / \kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr} / \kappa, 1) - 1.209 \times 0.993^{\text{Yaş}} \times 1.018$  [kadınsa]  $\times 1.159$  [siyah ırk ise] ) hesaplanarak tespit edildi [48]

PTH ve Ferritin Abbott Diagnostik i2000SR İmmunoassay Analizörü ile, CMIA (Kemilüminesan Mikropartikül İmmuno Assay) yöntemi ile analiz edildi.

Abbott Diagnostik Architect c4000 Klinik Biyokimya Analizörü ile İmmunoturbidimetrik Yöntem kullanılarak C reaktif protein (CRP) bakıldı.

Tüm katılımcıların muayeneleri tamamlandıktan ve venöz kan örnekleri alınıp laboratuarda analiz edildikten sonra; çalışmanın başından itibaren -80 derecede muhafaza edilen serum örnekleri aynı anda çözüldü.

Ticari olarak temin edilen OPG (BT-LAB, katalog no:E1558Hu), sklerostin (BT-LAB, katalog no:E3068Hu), FGF-23 (BT-LAB, katalog no:E0059Hu) ve hidroksiprolin (BT-LAB, katalog no:E1900Hu) kitleri ELİSA (Enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile çalışıldı.

### 3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 25.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotları (Frekans, Yüzde, Ortalama, Standart sapma) kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare bağımsızlık testi, niceliksel verilerin, kategorik verilerle karşılaştırılmasında gözlem sayısı parametrik analiz uygulamaya yeterli olduğu ve veriler normal dağıldığı (Normal dağılım; Histogram eğrisi, varyasyon katsayısı, çarpıklık (skewness ve basıklık (kurtosis), Kolmogorow-Smirnov ve Shapiro -Wilk testleri kullanılarak değerlendirildi) için, parametrelerin iki gruplu durumlarda gruplar arası karşılaştırmalarda parametrik testler (bağımsız örneklem t testi) kullanıldı. Tek gruplu durumda da eşleştirilmiş iki örneklem t testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi. Sonuçlar tablolaştırılarak bulgular bölümünde yorumlandı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların 41'ine dapagliflozin tedavisi başlandı (grup 1), 39'u ise kontrol grubu (grup 2) olarak kabul edildi. SGLT2-i verilmeyen gruptaki hastaların çoğunluğunda kan şekeri regüleydi ve sağlık uygulama tebliğine göre tedavi endikasyonu bulunmadığı için ilaç verilmemişti. Hastalardan bir kısmı ise ilacı kullanmak istememişti. Her iki grubun yaş ortalaması sırasıyla  $65,9 \pm 9,2$  ve  $67 \pm 9,2$  idi. Dahil edilen hastaların %60'ı kadın ve %40'ı erkekti. Ortalama diyabet tanı süreleri iki grup için sırasıyla  $13,7 \pm 10,0$  yıl ve  $13,2 \pm 8,1$  yıl olarak saptandı. Grup 1'de 15 hastada diyabetik retinopati (DRP) olduğu, 9 hastada ise olmadığı saptandı, 17 hastada ise DRP açısından bir bilgiye ulaşılamadı. Grup 2'de ise 11 hastada DRP mevcuttu, 19 hastanın göz muayenesi bilgilerine erişilemedi, 9 hastada DRP saptanmadı. Seksen hastanın %16,2'sinde evre 2 KBH, % 68,7'sinde evre 3 KBH, %12,5'inde evre 4 KBH vardı. Hipertansiyon tanılı hasta sayısı grup 1'de 40 kişi, grup 2'de 37 kişi olarak toplamda %96,2 oranında tespit edildi. İki grubun demografik verileri, ek hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar ile ilgili karşılaştırmalı bilgileri tablo 8'de özetlenmiştir.

Hastalarımızın geniş biyokimyasal parametreleri (glukoz, HbA1c, üre, kreatinin, eGFH, kalsiyum, Mg, fosfor, sodyum, potasyum, bikarbonat, PTH, lökosit, hemoglobin, idrar dansitesi, idrar pH, spot idrarda proteinin/kreatinin oranı) ve kemik metabolizma belirteçleri grup 1'de 0-1 ve 3.ay olarak, grup 2'de 0 ve 3.ay olarak kaydedildi. Her 2 grubun serum biyokimya ve idrar parametreleri açısından karşılaştırmalı sonuçları tablo 9'da gösterilmiştir. Kemik mineral belirteçlerinin karşılaştırmalı sonuçları ise tablo 10'da gösterilmiştir.

Her iki grup 3 ay takip sonrası aynı parametreler açısından tekrar kıyaslandı ve sonuçlar tekrar tablo 9 ve tablo 10'da gösterildi. Başlangıç zamanında glukoz, HbA1c, kreatinin ve potasyum düzeylerinde görülen anlamlı fark, 3.ayda bakılan sonuçlarda saptanmadı. Ürik asit seviyesinde ilaç ve kontrol grubu arasında 0.ayda fark

görülmezken, 3. aydaki değerler arasında anlamlı fark olduğu görüldü ( $p=0,004$ ). Kalsiyum, fosfor, Mg, sodyum, bikarbonat, PTH değerlerinde 0.ayda olduğu gibi 3.ayda da anlamlı fark yoktu. İdrar dansiteleri arasında anlamlı fark bulundu ( $p=0,01$ ), ancak idrar pH ve spot idrar protein/kreatin oranının anlamlı fark bulunamadı (tablo 9). FGF-23 ve sklerostin düzeylerinde 3. ayda anlamlı fark olduğu belirlenirken (sırasıyla  $p=0,009$  ve  $p=0,004$ ) OPG ve hidroksiprolin düzeylerinde fark olmadığı görüldü (sırasıyla  $p=0,092$  ve  $p=0,088$ ) (tablo 10).

Grup 1’de 0-1 ve 3. ay olarak bakılan parametreler kendi içinde karşılaştırıldı; Başlangıçta bakılan serum glukoz ve HbA1c değerleri 3. ay ile karşılaştırıldığında gerileme görülmesine rağmen anlamlı fark saptanmadı. Tedavi sonrası kreatininde hafif artış ve eGFH’da azalma istatistiksel olarak anlamlı sonuçlandı (sırasıyla  $p=0,001$  ve  $p=0,009$ ). Aynı şekilde magnezyum ve fosfor değerindeki artış başlangıç ve 3. ay kıyaslandığında anlamlı olarak belirlendi (sırasıyla  $p=0,0001$  ve  $p=0,005$ ). Diğer elektrolitlerden kalsiyum, sodyum, potasyum ve klorda anlamlı fark saptanmadı. Tedavi öncesi ve sonrası hemoglobin değerleri ( $p=0,002$ ) ve idrar dansitesi ( $p=0,0001$ ) arasında anlamlı fark görüldü. Grup 1 kendi içindeki karşılaştırmalı sonuçları tablo 11’de özetlenmiştir. Tedavi öncesi ve 3 ay sonrası bakılan OPG, FGF-23 ve sklerostin seviyelerinde anlamlı bir düşüş gözlemlendi (hepsinde  $p=0,0001$ ), hidroksiprolin düzeyindeki gerileme ise anlamlı bulunmadı ( $p=0,104$ ) (Tablo 12).

**Tablo 8:** Demografik bilgiler

	Dapagliflozin (n=41)	Kontrol (n=39)	P değeri
Yaş	65,9 ± 9,2	67,9 ± 9,2	0,34
Cinsiyet			
Kadın	25 (60,9 %)	23 (58,9%)	
Erkek	16 (39,02 %)	16 (41,02 %)	
Diyabet Süresi (yıl)	13,7 ± 10,0	13,2 ± 8,1	0,82
eGFH			
Evre 2 (60-89 ml/dk/1.73m <sup>2</sup> )	9 (22 %)	4 (10,5 %)	
Evre 3 (30-59 ml/dk/1.73m <sup>2</sup> )	30 (73,2%)	25 (64,1%)	
Evre 4 (<30 ml/dk/1.73m <sup>2</sup> )	1 (2,4%)	9 (23,7 %)	
Diyabetik Retinopati	15 (62,5 %)	11 (55 %)	0,76
İskemik Kalp Hastalığı	13 (32,5 %)	9 (23,1 %)	0,45
Hipertansiyon	40 (97,6 %)	37 (94,9 %)	0,61
İlaçlar			
Raas Blokeri	35 (85,3 %)	32 (82,0 %)	1,00
Diüretikler	17 (41,4 %)	25 (64,1 %)	0,59
Diğer Antihipertansifler			
Beta Bloker	21 (51,2 %)	16 (41,0 %)	0,38
Alfa Bloker	5 (12,1 %)	4 (10,3 %)	1,00
Dihidropiridin	15 (36,5 %)	17 (43,5 %)	0,64
Non-dihidropiridin	0 (0 %)	1 (2,6 %)	0,48
Statin	19 (46,3 %)	13 (33,3 %)	0,26
Linagliptin	19 (46,3 %)	15 (38,5 %)	0,50
Vildagliptin	5 (12,2%)	3 (7,7%)	0,71
Metformin	24 (58,5 %)	21 (53,8 %)	0,82
Sülfonilüre	3 (7,3 %)	3 (7,7 %)	1,00
İnsülin Glarjin	16 (39%)	11 (28,2%)	0,35
İnsülin Aspart	8 (19,5%)	3 (7,7%)	0,19

Raas: renin anjiyotensin aldosteron sistem, eGFH: glomeruler filtrasyon hızı

**Tablo 9:** Dapagliflozin ve kontrol grubunun 0. ve 3.ay biyokimyasal parametre sonuçları

	Dapagliflozin 0.ay (n=41)	Kontrol 0.ay (n=39)	P değeri	Dapagliflozin 3.ay (n=41)	Kontrol 3.ay (n=39)	P değeri
Glukoz (mg/dL)	152,5 ± 51,1	129,2 ± 33,7	0,02	149,3 ± 63,1	138,0 ± 53,2	0,39
HbA1c (%)	7,4 ± 0,69	6,6 ± 0,79	0,00	7,2 ± 1,35	6,9 ± 1,04	0,32
Kreatinin (mg/dL)	1,29 ± 0,31	1,49 ± 0,37	0,01	1,39 ± 0,36	1,51 ± 0,44	0,17
eGFH (ml/dk/1.73m <sup>2</sup> )	51,2 ± 15,6	44,6 ± 16,9	0,07	47,4 ± 16,7	44,3 ± 18,8	0,43
Ürik asit (mg/dL)	6,46 ± 1,45	6,9 ± 1,55	0,18	6,14 ± 1,18	7,0 ± 1,57	0,004
Kalsiyum (mg/dL)	9,6 ± 0,42	9,5 ± 0,39	0,49	9,6 ± 0,40	9,5 ± 0,36	0,20
Magnezyum (mg/dL)	1,74 ± 0,29	1,77 ± 0,20	0,69	1,92 ± 0,28	1,82 ± 0,21	0,94
Fosfor (mg/dL)	3,60 ± 0,61	3,55 ± 0,66	0,73	3,89 ± 0,50	3,69 ± 0,74	0,19
Sodyum (mmol/L)	139,3 ± 2,8	139,6 ± 2,5	0,51	139,5 ± 2,2	139,5 ± 2,3	0,96
Potasyum (mmol/L)	4,89 ± 0,4	4,63 ± 0,4	0,007	4,73 ± 0,4	4,69 ± 0,5	0,61
Bikarbonat (mmol/L)	26,8 ± 2,45	26,4 ± 2,8	0,49	26,1 ± 2,68	27,1 ± 3,3	0,13
PTH (pg/mL)	73,2 ± 39,4	81,6 ± 40,7	0,39	101,1 ± 117,4	92,6 ± 50,5	0,74
Lökosit (10 <sup>3</sup> /uL)	10,3 ± 13,0	7,7 ± 1,47	0,22	8,5 ± 2,4	7,8 ± 1,5	0,43
Hemogloblin (g/dL)	12,5 ± 1,45	12,6 ± 1,65	0,71	13,02 ± 1,61	12,6 ± 1,75	0,11
İdrar dansitesi	1,012 ± 0,006	1,013 ± 0,005	0,39	1,018 ± 0,007	1,014 ± 0,006	0,01
İdrar PH	6,00 ± 0,1	6,08 ± 0,3	0,11	6,01 ± 0,0	6,02 ± 0,2	0,74
Spot idrar prokrea oranı	0,65 ± 1,28	0,93 ± 2,33	0,50	0,41 ± 0,61	0,84 ± 2,30	0,23

eGFH: glomeruler filtrasyon hızı, PTH: parathormon

**Tablo 10:** Dapagliflozin ve kontrol grubunun 0. ve 3.ay kemik metabolizma belirteç sonuçları

	Dapagliflozin 0.ay (n=41)	Kontrol 0.ay (n=39)	P değeri	Dapagliflozin 3.ay (n=41)	Kontrol 3.ay (n=39)	P değeri
OPG	2,21 ± 0,80	1,85 ± 0,66	0,034	1,63 ± 0,80	2,02 ± 1,20	0,092
FGF-23	263,6 ± 96,1	254,0 ± 91,4	0,682	135,6 ± 56,0	182,3 ± 96,4	0,009
Sklerostin	29,5 ± 12,2	29,7 ± 10,4	0,927	23,7 ± 13,8	32,8 ± 13,8	0,004
Hidroksiprolin	590,4 ± 246,8	552,9 ± 221,4	0,477	512,2 ± 250,4	608,1 ± 255,5	0,088

OPG: osteoprotegerin, FGF-23: fibroblast growth factor 23

**Tablo 11:** Dapagliflozin 0.ay ve 3.ay biyokimyasal parametre sonuçları

	Dapagliflozin 0.ay (n=41)	Dapagliflozin 3.ay (n=41)	P değeri
Glukoz (mg/dL)	152,5 ± 51,1	149,5 ± 63,9	0,760
HbA1c (%)	7,46 ± 0,6	7,25 ± 1,3	0,254
Kreatinin (mg/dL)	1,29 ± 0,31	1,39 ± 0,36	0,001
eGFH (ml/dk/1.73m <sup>2</sup> )	51,2 ± 15,6	47,4 ± 16,7	0,009
Ürik asit (mg/dL)	6,46 ± 1,4	6,14 ± 1,18	0,209
Kalsiyum (mg/dL)	9,6 ± 0,42	9,6 ± 0,40	0,885
Magnezyum (mg/dL)	1,74 ± 0,30	1,92 ± 0,28	0,0001
Fosfor (mg/dL)	3,60 ± 0,61	3,89 ± 0,50	0,005
PTH (pg/mL)	73,2 ± 39,4	101,1 ± 117,4	0,163
Sodyum (mmol/L)	139,3 ± 2,8	139,5 ± 2,2	0,504
Potasyum (mmol/L)	4,89 ± 0,4	4,73 ± 0,4	0,060
Klor (mmol/L)	101,4 ± 3,28	102,6 ± 3,75	0,051
Bikarbonat (mmol/L)	26,8 ± 2,45	26,1 ± 2,68	0,188
Hemoglobin (g/dL)	12,5 ± 1,45	13,02 ± 1,61	0,002
İdrar dansitesi	1,012 ± 0,006	1,018 ± 0,007	0,0001
Spot idrar pro/krea oranı	0,65 ± 1,28	0,41 ± 0,61	0,093

**Tablo 12:** Dapagliflozin 0.ay, 1.ay ve 3.ay kemik metabolizma belirteç sonuçları

	Dapagliflozin 0.ay (n=41)	Dapagliflozin 3.ay (n=41)	P değeri	Dapagliflozin 0.ay (n=41)	Dapagliflozin 1.ay (n=41)	P değeri	Dapagliflozin 1.ay (n=41)	Dapagliflozin 3.ay (n=41)	P değeri
OPG	2,21 ± 0,80	1,63 ± 0,80	0,0001	2,21 ± 0,80	1,87 ± 0,83	0,018	1,87 ± 0,83	1,63 ± 0,80	0,031
FGF-23	263,6 ± 96,1	135,6 ± 56,0	0,0001	263,6 ± 96,1	197,0 ± 110,1	0,0001	197,0 ± 110,1	135,6 ± 56,0	0,0001
Sklerostin	29,5 ± 12,2	23,7 ± 13,8	0,0001	29,5 ± 12,2	31,4 ± 9,9	0,201	31,4 ± 9,9	23,7 ± 13,8	0,0001
Hidroksiprolin	590,4 ± 246,8	512,2 ± 250,4	0,104	590,4 ± 246,8	641,9 ± 212,8	0,158	641,9 ± 212,8	512,2 ± 250,4	0,0001

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda bir SGLT2-i olan dapagliflozin tedavisi ile evre 2-4 KBH'si olan diyabetik nefropatili hastalarda kardivasküler morbidite ve mortalite ile yakın ilişkili olduğu bilinen kemik kökenli biyobelirteçlerden OPG, sklerostin ve FGF-23 plazma seviyesinin üç ayın sonunda anlamlı şekilde düştüğünü göstermiş bulunmaktayız.

SGLT-2i'lerin kemik sağlığı üzerine olan etkilerini araştıran pek çok çalışma vardır. Tedavi ile kemik kırığı riski arasında ilişkinin olup olmadığı konusunda henüz fikir birliği sağlanamamıştır. SGLT-2i'leri proksimal tübülden sodyum ve glukoz geri emilimini azaltarak üriner glukoz atılımı sağlarken kalsiyum ve fosfat homeostazını değiştirebileceği öne sürülmüştür [49]. SGLT-2i'leri böbrek proksimal tübül apikal membranında yer alan SGLT-2 üzerine etki ederek kemik sağlığı için gerekli olan kalsiyum dengesini bozar, fosfat geri emilimini teşvik eder [50]. Artan fosfat seviyesinin kemik mineral metabolizmasında rol alan FGF-23, PTH ve 1,25(OH)D vitamini düzeyini değiştirerek kemik sağlığını olumsuz etkileyebileceği ve kırık oluşumuna neden olabileceği kanısını destekler [51, 52]. Azalan intravasküler volüm ile ortaya çıkan ortostatik ve postural hipotansiyonun hastalarda düşme riskini artırarak kemik kırıklarına yol açabileceği belirtilmiş [49]. Ruapeng ve arkadaşları tarafından yapılan meta analizde 8286 hastanın yer aldığı ve tip 2 DM tanılı hastalarda kırık riskinde artış olmadığı gözlemlenmiştir [53]. 2018 yılında Kohler ve arkadaşları empagliflozin ile tedavi edilen diyabetik hastalarda kırık riskini analiz etmiş ve empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg ve plasebo gruplarında sırasıyla %2.8, %2.5 ve %2.9 hastalarda kemik kırıkları rapor etmişlerdir [54]. Bizim çalışmamızda DM tanılı, KBH olan hastalar 2 gruba ayrılıp, bir gruba SGLT-2i'lerinden dapagliflozin başlandı, diğer grup ise mevcut diyabet tedavisi ile takip edildi. 3 aylık klinik izlem sonrası bakılan kalsiyum, fosfor ve PTH seviyelerinde (sırasıyla p=0,20, p=0,19 ve p=0,74) anlamlı değişiklik gözlemedik.

Dapagliflozinin kemik yapımı ve yıkımı belirteçlerine olan etkisini inceleyen başka bir çalışmada Lunggren ve arkadaşları 180 katılımcıyı dahil ederek 50 haftalık bir süreçte takip etmişler. Plasebo grubu ile kıyaslandığında dapagliflozin tedavisi ile takip edilen hastalarda kemik oluşumu ve rezorbsiyon belirteçleri ve kemik mineral dansitesi ile ilgili önemli bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu çalışmada kemik belirteçleri olarak prokollajen tip1 N-terminal peptid ve C-terminal telopeptid kullanılmıştır [5]. Biz ise kemik mineral belirteçlerinden FGF-23, osteoprotegerin, sklerostin ve hidroksiprolin düzeylerine baktık. İnflamasyon ve vasküler kalsifikasyon patogenezinde de rolü olan bu belirteçleri 3.ayın sonunda dapagliflozin ve kontrol grubu ile kıyasladığımızda FGF-23 ve sklerostin ( $p=0,009$  ve  $p=0,004$ ) seviyelerinde anlamlı fark saptarken, OPG ve hidroksiprolin seviyelerinde anlamlı fark görmedik.

Masajtis-Zagajewska ve ark. empagliflozinin evre 3 KBH diyabetik ve non-diyabetik hastalarda kemik mineral metabolizma belirteçleri üzerine etkisini araştırmışlardır. 42 hastanın dahil edildiği çalışmada başlangıçta ve empagliflozin tedavisinden 7 gün sonra serum kalsiyum, fosfat, PTH, kemiğe özgü alkalin fosfataz, FGF-23, plazma kalsitriol, idrar kalsiyum, fosfat ve albümin değerlerine bakılmıştır. Bizim çalışmamızda da bakılan parametrelerden PTH düzeyinde empagliflozin öncesi ve sonrası, diyabetik ve non-diyabetik gruplar arasında farklılık görülmemiş. Serum FGF-23 konsantrasyonu empagliflozinle tedaviden sonra diyabetik hasta grubunda başlangıca göre daha yüksek saptanmış. Diyabetik grupta tedaviden sonra fosfor seviyesinde önemli bir artış saptanırken non-diyabetik grupta belirgin bir değişiklik gözlenmemiş [55]. Başka bir çalışmada Jong ve arkadaşları dapagliflozinin fosfat homeostazisinde rol alan belirteçler üzerine olan etkisini incelemişlerdir. 31 hastanın yer aldığı çalışmada plaseboya kıyasla 6 haftalık dapagliflozin ile tedavi sonrası serum kalsiyum, fosfor, FGF-23, PTH, 25(OH) D vitamini, 1,25 (OH) D vitamini değişiklikleri değerlendirilmiştir. Dapagliflozinin serum fosfor, PTH ve FGF-23 seviyesini arttırdığını tespit etmişlerdir [56]. Bizim çalışmamızda dahil edilen evre 2-4 KBH ve DM hastaların 41'ine dapagliflozin tedavisi başlanıp, 39'u ise mevcut tedavisi ile devam eden kontrol grubu olarak kabul edilmişti. 12 haftalık takip sonrası dapagliflozin grubunu kendi içinde kıyasladığımızda serum fosfor ve Mg seviyesinde anlamlı artış saptarken ( $p=0,000$  ve  $p=0,005$ ), FGF-23 değerinde Jong ve arkadaşlarının çalışması aksine anlamlı azalma saptadık ( $p=0,000$ ).

List ve arkadaşları dapagliflozinin ilaç etkinliği ve güvenilirliğini incelediği çalışmada 389 hasta dapagliflozin (2.5, 5, 10, 20 veya 50 mg), metformin (750 mg), plasebo grubu olarak rastgele dağıtılmıştır. 12 haftalık süreçte takip edilen hastalarda dapagliflozin grubunda olanların plaseboya kıyasla HbA1c düzeyinde belirgin düşüş saptanmış. Dapagliflozin grubunda serum fosfat seviyesinin doz bağımlı olarak arttığı görülmüştür [7]. Bizim çalışmamızda dapagliflozin grubundaki hastalara aynı doz tedavi verilmiş olup fosfor düzeyinde başlangıca göre artış tespit edildi.

Jiang ve ark. OPG'nin KBH'ye bağlı kemik mineral bozukluğunun erken tanısında bir biyobelirteç olarak kullanabilirliğini araştırmışlardır. Evre 1-5 arası olan 60 hastanın yer aldığı çalışmada serum kalsiyum, fosfor, ALP, OPG, osteokalsin sonuçları karşılaştırılmıştır. Ölçülen tüm kemik mineral belirteçleri arasından OPG seviyesindeki değişiklik evre 3'te saptanıp GFH ile korelasyon katsayısı en yüksek olarak bulunmuştur [57]. Bizim dahil ettiğimiz tüm hastalar diyabet tanılıydı. Evre 2-4 KBH tanılı hasta sayısı 78, %68,7'sinin evre 3 böbrek hasarı mevcuttu. 2 grubun OPG seviyesini başlangıç ve 3.ay sonuçları ile kıyasladığımızda anlamlı fark oluşmamışken, dapagliflozin grubunu ayrı olarak analiz ettiğimizde başlangıçtan sonraki 3 aylık tedavi sürecinde anlamlı bir gerileme olduğunu gördük (p=0,0001).

KBH'de serum sklerostin seviyesinin normal popülasyona göre yüksek olduğu, ilerleyen evrelerde düzeyinin arttığı belirtilmiştir [58]. Bu artışın renal klirensteki azalmaya bağlı olabileceği söylene de yapılan bazı çalışmalarda bu ihtimal desteklenmemektedir [59]. Vasküler kalsifikasyon ve serum sklerostin arasındaki ilişkiyi inceleyen pek çok çalışma vardır. Bilindiği gibi vasküler kalsifikasyon KBH'da sıklıkla görülen ve insidansı KBH evresine göre artan bir durumdur [60]. Bu durum kardiyovasküler olaylar ile ilişkili olup KBH'da kötü prognoz göstergesidir. Yapılan çalışmalar artan sklerostin düzeyinin tip 2 diyabette aort kalsifikasyonu, anormal intima-media kalınlığı ve karotis plakları ile pozitif ilişkisi olabileceğini düşündürmektedir [61]. Morena ve ark, 241 diyalize girmeyen KBH tanılı hastaların dahil edildiği çalışmada OPG ve sklerostinin koroner arter kalsifikasyonu ile ilişkisini incelemişlerdir. Dahil edilen hastaların ortalama eGFH değeri 35,1 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> idi, ek özelliklerinde DM, HT, koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalık öyküsü olanlar vardı. Böbrek fonksiyonlarında gerileme ile OPG ve sklerostinde anlamlı artış ilişkilendirilmişti. Her iki belirtecin koroner arter kalsifikasyonu ile güçlü ve bağımsız

bir ilişki olduğunu saptamışlar. Sadece GFH, OPG, sklerostin ve koroner arter kalsifikasyonuna bakıldığında renal fonksiyonda düşüşün, artmış OPG ( $p<0,0001$ ) ve sklerostin ( $p<0,0001$ ) açık ilişkisi olduğu kanıtlanmış ve koroner kalsifikasyonla ilişkili (OPG için  $p<0,0001$ , sklerostin için  $p=0,0005$ ) olduğu belirtilmiş [62]. Biz çalışmamızda diyabet tanılı hafif ve orta düzey böbrek hasarı olan hastalarda dapagliflozinin kemik mineral markerlarından FGF-23, OPG, sklerostin ve hidroksiprolin üzerine olan etkisini araştırdık. Randomize olarak 2 gruba ayırdığımız hastaların 12 haftalık izlem sonrasında belirtilen markerların serum düzeylerini kıyasladık. 3 ay sonunda dapagliflozin tedavisi verilen grup ile kontrol grubun sklerostin düzeyleri arasında anlamlı fark saptadık ( $p=0,004$ ), OPG seviyesinde ise anlamlı fark gözlemedik ( $p=0,09$ ). Ancak dapagliflozin grubunu kendi içinde kıyasladığımızda OPG, sklerostin ve FGF-23 değerlerinde başlangıca göre anlamlı bir düşüş saptadık. Bu durum dapagliflozin tedavisinin vasküler kalsifikasyon patogenezinde önemli yeri olan bu belirteçleri azaltmasıyla vasküler kalsifikasyonda koruyucu bir etkisi olabileceğine dair olumlu bir sonuç şeklinde yorumlanabilir.

## 6. SONUÇ

KBH morbidite ve mortalitesi yüksek, erken tanı oranı düşük, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir hastalıktır. Dünya ve ülkemizde sıklığı giderek artan önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Etiyolojide yer alan en önemli nedenlerden biri DM'dir. Kontrolsüz hiperglisemi, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarla seyrettiği için diyabet tedavisinde kullanılan ajanların komplikasyonları önlemede, ilerlemesini yavaşlatmadaki rolü önem taşımaktadır. SGLT-2i'lerinin renal ve kardiyovasküler koruyucu özelliklerinin kanıtlanması ile günümüzde kullanımı yaygınlaşmıştır. KBH'nin ilerleyen dönemlerinde artan inflamasyon, vasküler-valvüler kalsifikasyon kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskini arttırmaktadır. İnflamasyon ve vasküler kalsifikasyon patogenezinde rolü olan kemik mineral belirteçlerin bir kısmının eGFH'deki gerilemeyle birlikte arttığı bilinmektedir. Bunlardan FGF-23, sklerostin, OPG ve hidroksprolin düzeylerinde azalma inflamasyonda gerileme sağlarken, vasküler kalsifikasyon oluşumunu da önlemede yararlı olacağını düşünmekteyiz. Dapaglifozin tedavisi sonrası bu belirteç seviyelerinde gördüğümüz anlamlı azalmanın, KBH'nin ileri evrelerinde ortaya çıkan bu komplikasyonların önemli ölçüde önüne geçebileceği göstermektedir.

## 7. KAYNAKÇA

1. Webster, A.C., E.V. Nagler, R.L. Morton, and P. Masson, Chronic Kidney Disease. *Lancet*, 2017. **389**(10075): p. 1238-1252.
2. de Boer, I.H., M.L. Caramori, J.C.N. Chan, H.J.L. Heerspink, C. Hurst, K. Khunti, A. Liew, E.D. Michos, S.D. Navaneethan, W.A. Olowu, T. Sadosky, N. Tandon, K.R. Tuttle, C. Wanner, K.G. Wilkens, S. Zoungas, L. Lytvy, J.C. Craig, D.J. Tunnicliffe, M. Howell, M. Tonelli, M. Cheung, A. Earley, and P. Rossing, Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment. *Kidney Int*, 2020. **98**(4): p. 839-848.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work, G., KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*, 2022. **102**(5S): p. S1-S127.
4. Wheeler, D.C., B.V. Stefansson, N. Jongs, G.M. Chertow, T. Greene, F.F. Hou, J.J.V. McMurray, R. Correa-Rotter, P. Rossing, R.D. Toto, C.D. Sjoström, A.M. Langkilde, H.J.L. Heerspink, D.-C.T. Committees, and Investigators, Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021. **9**(1): p. 22-31.
5. Ljunggren, O., J. Bolinder, L. Johansson, J. Wilding, A.M. Langkilde, C.D. Sjoström, J. Sugg, and S. Parikh, Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes Obes Metab*, 2012. **14**(11): p. 990-9.
6. Nauck, M.A., S. Del Prato, J.J. Meier, S. Duran-Garcia, K. Rohwedder, M. Elze, and S.J. Parikh, Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care*, 2011. **34**(9): p. 2015-22.
7. List, J.F., V. Woo, E. Morales, W. Tang, and F.T. Fiedorek, Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2009. **32**(4): p. 650-7.
8. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, volume 3 | issue 1 | JANUARY 2013
9. Kronik Böbrek Yetmezliği, pdf Ahmet Uğur YALÇIN, Tekin AKPOLAT, nefroloji.org.tr.
10. Türk Nefroloji Derneği, Temel Nefroloji, 2019, Prof. Dr. Yavuz Yeniçerioglu ,Doç. Dr. Özkan Güngör ,Prof. Dr. Mustafa Arıcı

11. Hanna, R.M., E. Streja, and K. Kalantar-Zadeh, Burden of Anemia in Chronic Kidney Disease: Beyond Erythropoietin. *Adv Ther*, 2021. **38**(1): p. 52-75.
12. Altemose, K.E., J. Kumar, A.A. Portale, B.A. Warady, S.L. Furth, J.J. Fadrowski, and M.A. Atkinson, Vitamin D insufficiency, hemoglobin, and anemia in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*, 2018. **33**(11): p. 2131-2136.
13. Raphael, K.L., Metabolic Acidosis in CKD: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*, 2019. **74**(2): p. 263-275.
14. Romagnani, P., G. Remuzzi, R. Glassock, A. Levin, K.J. Jager, M. Tonelli, Z. Massy, C. Wanner, and H.J. Anders, Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*, 2017. **3**: p. 17088.
15. Cannata-Andia, J.B., B. Martin-Carro, J. Martin-Virgala, J. Rodriguez-Carrio, J.J. Bande-Fernandez, C. Alonso-Montes, and N. Carrillo-Lopez, Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders: Pathogenesis and Management. *Calcif Tissue Int*, 2021. **108**(4): p. 410-422.
16. Kronik böbrek hastalığında kemik-mineral metabolizması bozuklukları (renal osteodistrofi) ve tedavi yaklaşımı Turgut Kültür, Aydın Çifci, Dr.Ahmet İnanır, Dergipark, 2016
17. Kronik Böbrek Hastalıklı Hastalarda Sekonder Hiperparatiroidizm: Tanı, Medikal ve Cerrahi Tedavi Mehmet Uludağ, Derleme, Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni, Cilt:50 Sayı:4, 2016.
18. Barbu, C.G., A.L. Arsene, S. Florea, A. Albu, A. Sirbu, S. Martin, A.C. Nicolae, G.T.A. Burcea-Dragomiroiu, D.E. Popa, B.S. Velescu, I.B. Dumitrescu, N. Mitrea, D. Draganescu, D. Lupuliasa, D.A. Spandidos, A.M. Tsatsakis, C.M. Dragoi, and S. Fica, Cardiovascular risk assessment in osteoporotic patients using osteoprotegerin as a reliable predictive biochemical marker. *Mol Med Rep*, 2017. **16**(5): p. 6059-6067.
19. Rochette, L., A. Meloux, E. Rigal, M. Zeller, Y. Cottin, and C. Vergely, The Role of Osteoprotegerin and Its Ligands in Vascular Function. *Int J Mol Sci*, 2019. **20**(3).
20. Evenepoel, P., P. D'Haese, and V. Brandenburg, Sclerostin and DKK1: new players in renal bone and vascular disease. *Kidney Int*, 2015. **88**(2): p. 235-40.
21. Wijenayaka, A.R., M. Kogawa, H.P. Lim, L.F. Bonewald, D.M. Findlay, and G.J. Atkins, Sclerostin stimulates osteocyte support of osteoclast activity by a RANKL-dependent pathway. *PLoS One*, 2011. **6**(10): p. e25900.
22. Figurek, A., M. Rroji, and G. Spasovski, Sclerostin: a new biomarker of CKD-MBD. *Int Urol Nephrol*, 2020. **52**(1): p. 107-113.
23. Pelletier, S., L. Dubourg, M.C. Carlier, A. Hadj-Aissa, and D. Fouque, The relation between renal function and serum sclerostin in adult patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013. **8**(5): p. 819-23.
24. He, X.W., E. Wang, Y.Y. Bao, F. Wang, M. Zhu, X.F. Hu, and X.P. Jin, High serum levels of sclerostin and Dickkopf-1 are associated with acute ischaemic stroke. *Atherosclerosis*, 2016. **253**: p. 22-28.
25. Gaudio, A., F. Privitera, I. Pulvirenti, E. Canzonieri, R. Rapisarda, and C.E. Fiore, The relationship between inhibitors of the Wnt signalling pathway (sclerostin and Dickkopf-1) and carotid intima-media thickness in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res*, 2014. **11**(1): p. 48-52.

26. Catalano, A., F. Bellone, N. Morabito, and F. Corica, Sclerostin and Vascular Pathophysiology. *Int J Mol Sci*, 2020. **21**(13).
27. Hu, M.C., K. Shiizaki, M. Kuro-o, and O.W. Moe, Fibroblast growth factor 23 and Klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. *Annu Rev Physiol*, 2013. **75**: p. 503-33.
28. Silver, J. and T. Naveh-Many, FGF-23 and secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*, 2013. **9**(11): p. 641-9.
29. Woitge, H.W. and M.J. Seibel, Markers of Bone and Cartilage Turnover. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2017. **125**(7): p. 454-469.
30. Wu, Z., Y. Hou, Z. Dai, C.A. Hu, and G. Wu, Metabolism, Nutrition, and Redox Signaling of Hydroxyproline. *Antioxid Redox Signal*, 2019. **30**(4): p. 674-682.
31. Phang, J.M., S.P. Donald, J. Pandhare, and Y. Liu, The metabolism of proline, a stress substrate, modulates carcinogenic pathways. *Amino Acids*, 2008. **35**(4): p. 681-90.
32. Phang, J.M., W. Liu, and O. Zabirnyk, Proline metabolism and microenvironmental stress. *Annu Rev Nutr*, 2010. **30**: p. 441-63.
33. Wu, G., F.W. Bazer, R.C. Burghardt, G.A. Johnson, S.W. Kim, D.A. Knabe, P. Li, X. Li, J.R. McKnight, M.C. Satterfield, and T.E. Spencer, Proline and hydroxyproline metabolism: implications for animal and human nutrition. *Amino Acids*, 2011. **40**(4): p. 1053-63.
34. TEMD Diyabet Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2020
35. Zheng, Y., S.H. Ley, and F.B. Hu, Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*, 2018. **14**(2): p. 88-98.
36. Skyler, J.S., G.L. Bakris, E. Bonifacio, T. Darsow, R.H. Eckel, L. Groop, P.H. Groop, Y. Handelsman, R.A. Insel, C. Mathieu, A.T. McElvaine, J.P. Palmer, A. Pugliese, D.A. Schatz, J.M. Sosenko, J.P. Wilding, and R.E. Ratner, Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*, 2017. **66**(2): p. 241-255.
37. Sulfonylureas and meglitinides in the treatment of type 2 diabetes mellitus, Deborah J Wexler, MD, MSc, Uptodate, 2021.
38. Thiazolidinediones in the treatment of type 2 diabetes mellitus, Silvio E Inzucchi, MD, Beatrice Lupsa, MD, Uptodate, 2022.
39. Lee, Y.S. and H.S. Jun, Anti-diabetic actions of glucagon-like peptide-1 on pancreatic beta-cells. *Metabolism*, 2014. **63**(1): p. 9-19.
40. Vallon, V., The proximal tubule in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2011. **300**(5): p. R1009-22.
41. Nespoux, J. and V. Vallon, SGLT2 inhibition and kidney protection. *Clin Sci (Lond)*, 2018. **132**(12): p. 1329-1339.
42. Chao, E.C. and R.R. Henry, SGLT2 inhibition--a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov*, 2010. **9**(7): p. 551-9.
43. Ghezzi, C., D.D.F. Loo, and E.M. Wright, Physiology of renal glucose handling via SGLT1, SGLT2 and GLUT2. *Diabetologia*, 2018. **61**(10): p. 2087-2097.
44. Vallon, V. and S. Verma, Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function. *Annu Rev Physiol*, 2021. **83**: p. 503-528.

45. Saisho, Y., SGLT2 Inhibitors: the Star in the Treatment of Type 2 Diabetes? *Diseases*, 2020. **8**(2).
46. Zinman, B., C. Wanner, J.M. Lachin, D. Fitchett, E. Bluhmki, S. Hantel, M. Mattheus, T. Devins, O.E. Johansen, H.J. Woerle, U.C. Broedl, S.E. Inzucchi, and E.-R.O. Investigators, Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2015. **373**(22): p. 2117-28.
47. Group, E.-K.C., W.G. Herrington, N. Staplin, C. Wanner, J.B. Green, S.J. Hauske, J.R. Emberson, D. Preiss, P. Judge, K.J. Mayne, S.Y.A. Ng, E. Sammons, D. Zhu, M. Hill, W. Stevens, K. Wallendszus, S. Brenner, A.K. Cheung, Z.H. Liu, J. Li, L.S. Hooi, W. Liu, T. Kadowaki, M. Nangaku, A. Levin, D. Cherney, A.P. Maggioni, R. Pontremoli, R. Deo, S. Goto, X. Rossello, K.R. Tuttle, D. Steubl, M. Petrini, D. Massey, J. Eilbracht, M. Brueckmann, M.J. Landray, C. Baigent, and R. Haynes, Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*, 2022.
48. Levey, A.S., L.A. Stevens, C.H. Schmid, Y.L. Zhang, A.F. Castro, 3rd, H.I. Feldman, J.W. Kusek, P. Eggers, F. Van Lente, T. Greene, J. Coresh, and E.P.I. Ckd, A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, 2009. **150**(9): p. 604-12.
49. DeFronzo, R.A., L. Norton, and M. Abdul-Ghani, Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol*, 2017. **13**(1): p. 11-26.
50. Li, X., T. Li, Y. Cheng, Y. Lu, M. Xue, L. Xu, X. Liu, X. Yu, B. Sun, and L. Chen, Effects of SGLT2 inhibitors on fractures and bone mineral density in type 2 diabetes: An updated meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*, 2019. **35**(7): p. e3170.
51. Blau, J.E. and S.I. Taylor, Adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone health. *Nat Rev Nephrol*, 2018. **14**(8): p. 473-474.
52. Taylor, S.I., J.E. Blau, and K.I. Rother, Possible adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015. **3**(1): p. 8-10.
53. Ruanpeng, D., P. Ungprasert, J. Sangtian, and T. Harindhanavudhi, Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*, 2017. **33**(6).
54. Kohler, S., S. Kaspers, A. Salsali, C. Zeller, and H.J. Woerle, Analysis of Fractures in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Empagliflozin in Pooled Data From Placebo-Controlled Trials and a Head-to-Head Study Versus Glimepiride. *Diabetes Care*, 2018. **41**(8): p. 1809-1816.
55. Masajtis-Zagajewska, A., T. Holub, K. Peczek, A. Makowka, and M. Nowicki, Different Effects of Empagliflozin on Markers of Mineral-Bone Metabolism in Diabetic and Non-Diabetic Patients with Stage 3 Chronic Kidney Disease. *Medicina (Kaunas)*, 2021. **57**(12).
56. de Jong, M.A., S.I. Petrykiv, G.D. Laverman, A.E. van Herwaarden, D. de Zeeuw, S.J.L. Bakker, H.J.L. Heerspink, and M.H. de Borst, Effects of Dapagliflozin on Circulating Markers of Phosphate Homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019. **14**(1): p. 66-73.
57. Jiang, J.Q., S. Lin, P.C. Xu, Z.F. Zheng, and J.Y. Jia, Serum osteoprotegerin measurement for early diagnosis of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Nephrology (Carlton)*, 2011. **16**(6): p. 588-94.

58. Zeng, C., C. Guo, J. Cai, C. Tang, and Z. Dong, Serum sclerostin in vascular calcification and clinical outcome in chronic kidney disease. *Diab Vasc Dis Res*, 2018. **15**(2): p. 99-105.
59. Cejka, D., R. Marculescu, N. Kozakowski, M. Plischke, T. Reiter, A. Gessl, and M. Haas, Renal elimination of sclerostin increases with declining kidney function. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. **99**(1): p. 248-55.
60. Budoff, M.J., D.J. Rader, M.P. Reilly, E.R. Mohler, 3rd, J. Lash, W. Yang, L. Rosen, M. Glenn, V. Teal, H.I. Feldman, and C.S. Investigators, Relationship of estimated GFR and coronary artery calcification in the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis*, 2011. **58**(4): p. 519-26.
61. Morales-Santana, S., B. Garcia-Fontana, A. Garcia-Martin, P. Rozas-Moreno, J.A. Garcia-Salcedo, R. Reyes-Garcia, and M. Munoz-Torres, Atherosclerotic disease in type 2 diabetes is associated with an increase in sclerostin levels. *Diabetes Care*, 2013. **36**(6): p. 1667-74.
62. Morena, M., I. Jaussent, A.M. Dupuy, A.S. Bargnoux, N. Kuster, L. Chenine, H. Leray-Moragues, K. Klouche, H. Vernhet, B. Canaud, and J.P. Cristol, Osteoprotegerin and sclerostin in chronic kidney disease prior to dialysis: potential partners in vascular calcifications. *Nephrol Dial Transplant*, 2015. **30**(8): p. 1345-56.