



Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalarında Arteriyel Sertlik ile s-Klotho ve FGF23 Düzeyleri Arasındaki İlişki

Relationship Between Arterial Stiffness and s-Klotho, FGF23 Levels in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Patients

Ayça İNCİ¹, Funda SARI², Metin SARIKAYA¹, Necat YILMAZ³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Ayça İNCİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Antalya Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı,
Antalya, Türkiye

E-posta: aycainci2004@hotmail.com

ÖZ

Amaç: Bu kesitsel çalışmada; Otozomal Dominant Polikistik Böbrek hastalarında soluble Klotho, FGF23 düzeyleri ile arteriyel sertlik arasındaki ilişki incelenmiştir.

Gereç ve Yöntemler: Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı (ODPBH) tanısı olan 74 hasta (ortalama yaş:50,92±15,70 yıl) ve 32 sağlıklı kontrol (ortalama yaş:49,53±7,32 yıl) çalışmaya alınmıştır. Kan örnekleri soluble Klotho, FGF23, serum kreatinin, Kalsiyum, Fosfor ve Parathormon ölçümleri için toplanmıştır. Brakial arter nabız dalga hızı ve kan basıncı aynı monitör kullanılarak ölçülmüştür.

Bulgular: Soluble Klotho, FGF23 ve Parathormon düzeyleri hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır (p<0,001). Aynı zamanda hasta grubunda sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı (p<0,001) ve brakial arter nabız dalga hızı anlamlı yüksek saptanmıştır (p=0,022). Soluble Klotho ve brakial arter nabız dalga hızı (r = 0,210, p=0,036) düzeyleri, FGF23 ve brakial arter nabız dalga hızı (r=0,245, p=0,014) düzeyleri arasında pozitif korrelasyon saptanmıştır.

Sonuç: Otozomal Dominant Polikistik Böbrek hastalarında arteriyel sertlik artar ve soluble Klotho, FGF23 düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: Soluble klotho, FGF23, Arteriyel sertlik, Polikistik böbrek hastalığı

ABSTRACT

Objective: In this cross-sectional study, we investigated the relationship between soluble Klotho levels, FGF23 levels and arterial stiffness in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease patients.

Material and Methods: 74 patients (mean age: 50.92 ± 15.70 years) with autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and 32 healthy controls (mean age: 49.53 ± 7.32 years) were included in the study. Blood samples were collected to measure the levels of soluble Klotho, FGF23, serum creatinine, Calcium, Phosphorus and parathyroid hormone. Brachial artery pulse wave velocity and blood pressure were also measured using a combined monitor.

Results: Soluble Klotho, FGF23 and parathyroid hormone levels were significantly higher in the patients than in controls (p<0.001). Systolic blood pressure, diastolic blood pressure (p<0.001 and brachial artery pulse wave velocity were also significantly higher in the patients (p=0.022). A positive correlation was found between soluble Klotho and brachial artery pulse wave velocity (r = 0.210, p=0.036) levels and FGF23 and brachial artery pulse wave velocity (r=0.245, p=0.014) levels.

Conclusion: Arterial stiffness increased in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease patients and was related to s-Klotho and FGF23 levels.

Key Words: Soluble klotho, FGF23, Arterial stiffness, Polycystic renal disease

Geliş tarihi \ Received : 18.01.2017

Kabul tarihi \ Accepted : 31.01.2017

GİRİŞ

Otozomal Dominant Polkistik Böbrek Hastalığı (ODPBH); toplumda görülme sıklığı 400-1000 canlı doğumda bir olan ve her iki böbrekte kistik değişikliklerin görüldüğü sistemik, kalıtsal bir hastalıktır (1,2). Son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) olgularının %7-10'undan ODPBH sorumludur (3). ODPBH'da erken evrelerden itibaren vasküler disfonksiyonun geliştiği gösterilmiştir ve kardiyovasküler hastalıklar en sık morbidite, mortalite nedenidir (4,5). Kronik böbrek hastalarında (KBH) gelişen kemik mineral metabolizması değişiklikleri kardiyovasküler riski artıran önemli bir risk faktörüdür. Klotho yaşlanma ile birlikte azalan bir anti-aging proteindir ve distal renal tübüllerde, paratiroid bezde, koroid pleksusta eksprese edilir. Membran ve soluble form olmak üzere iki formda bulunur. Membran Klotho; fibroblast growth faktör 23 (FGF23) reseptörü ile bir kompleks yapar ve FGF23'ün fosfat ekskresyonu, kalsitriol sentezinin inhibisyonu ve parathormon sentezinin inhibisyonu gibi görevlerine aracılık eder (6,7). Soluble Klotho (s-Klotho) ise endotelde nitrik oksit üretimi, endotelial bütünlüğün ve permeabilitenin korunmasında humoral bir faktör gibi görev yapar (8).

Arteriyel sertlik, aterosklerozun ve kardiyovasküler olayların önemli bir göstergesidir. Artan arteriyel sertlik, sistolik hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve koroner perfüzyonda bozulmaya yol açarak kardiyovasküler riskte artışa neden olmaktadır. Nabız Dalga Hızı (NDH) KBH'da arteriyel sertlik göstergesi olarak sıklıkla kullanılmaktadır (9). Genel popülasyonda endotelial disfonksiyonun artmış FGF23 düzeyleri ile ilişkisi gösterilmiştir (10), ancak KBH'da yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Literatürde ODPBH'da s-Klotho ile arteriyel sertlik arasındaki ilişkiyi, inceleyen bir çalışmaya rastlamadık. Bu çalışmada, ODPBH'da s-Klotho, FGF23 düzeyleri ile NDH ile belirlediğimiz arteriyel sertlik arasındaki ilişki araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu kesitsel çalışmaya Nefroloji polikliniğinde takipli 74 ODPBH tanısı olan hasta (ortalama yaş:50,92±15,70 yıl) ve 32 sağlıklı kontrol (ortalama yaş:49,53±7,32 yıl) alınmıştır. 18 yaş altı hastalar, gebeler, ciddi enfeksiyon, Tip 2 Diyabet ve aktif malignite tanısı olanlar, vitamin D tedavisi, fosfor bağlayıcı ilaç alanlar, böbrek nakli olanlar ve GFR<15 ml/dak/1.73m² olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubu olarak kronik hastalık öyküsü ve ilaç kullanımı olmayan sağlıklı bireyler alındı. Lokal etik kurul tarafından çalışma protokolü onaylandı ve katılımcıların onamları alındı.

Hastaların glomerüler filtrasyon hızı (GFR), CKD-EPI "Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration" formülüne göre hesaplandı. KBH Evre 1 (≥90 mL/

dak/1.73 m²), KBH Evre 2 (60-89 mL/dak/1.73 m²), KBH Evre 3 (30-59 mL/dak/1.73 m²) ve KBH Evre 4 (15-29 mL/dak/1.73 m²). Tüm hastaların ve kontrol grubunun ayrıntılı tıbbi öyküsü alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Kan basınçları 15 dakikalık istirahat sonrası ölçüldü. Eşlik eden hastalıkları, kullandığı ilaçlar kaydedildi.

Kan örnekleri 8 saatlik açlık sonrası sabah alınmıştır ve serum -80°C de saklanmıştır. Kanda FGF23, s-Klotho, PTH, Fosfor, Kalsiyum, kreatinin ve 25-hidroxyvitamin D3 (25hD) düzeyleri çalışılmıştır. Brakial arter nabız dalga hızı (baNDH) ve kan basıncı ölçümleri Mobil-O-Graph 24h PWA monitor (I.E.M. Industrielle Entwicklung Medizintechnik und Vertriebsgesellschaft mbH, Stolberg, Germany) kullanılarak yapılmıştır.

İstatistiksel analiz SPSS 22.00 paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı analizler ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verildi, yaş için median değerler verildi. Grupları karşılaştırırken parametrik veriler için Unpaired t-test ve parametrik olmayan veriler için Mann-Whitney U test kullanıldı; üç veya daha fazla grubu karşılaştırırken ise varyans analizi veya Kruskal-Wallis test kullanıldı. Korrelasyon analizi Pearson veya Spearman korelasyon katsayılarıyla değerlendirildi.

BULGULAR

Hastaların %62,16'da hipertansiyon, %10,81'de hiperlipidemi tanısı vardı. Anjiyotensin konverting enzim inhibitörü (ACEi) kullanımı %24,32, anjiyotensin resptör blokörü (ARB) kullanımı %29,72 saptandı. Tablo I'de ODPBH (n:74) ve kontrol grubunun (n:32) klinik ve hemodinamik bulguları verilmiştir. ODPBH grubunda kontrol grubuna göre; s-Klotho, FGF23 ve PTH düzeyleri anlamlı yüksek ve 25hD düzeyleri anlamlı düşük saptanmıştır (p<0,001). ODPBH grubunda SKB, DKB, OKB ve baNDH ölçümleri de kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır (p<0,05).

Glomerüler filtrasyon hızını (GFR), CKD-EPI "Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration" formülüne göre hesaplayıp hastaları KBH evrelerine göre ayırdığımızda; 15 hasta Evre 1, 19 hasta Evre 2, 22 hasta Evre 3 ve 18 hasta Evre 4 olarak saptanmıştır. Tablo II'de ODPBH'nin evrelere göre bulguları kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Fosfor (p <0,001), PTH (p<0,001), FGF23 (p<0,001) ve s-Klotho düzeyleri (p=0,010) gruplar arasında anlamlı farklı saptandı. Kalsiyum değerleri gruplar arasında farklı saptanmadı (p=0,681). baNDH değerleride Evre 2'den itibaren artmakla beraber gruplar arasında anlamlı fark saptandı (p<0,001).

s-Klotho ve FGF23 ile biyokimyasal ve hemodinamik parametreler arasında korrelasyon analizi yapıldı (Tablo III.) s-Klotho ile FGF23 (r = 0,771, p= 0,001) ve PTH (r =0,348,

Tablo I: Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastaları ve kontrol grubunun klinik ve hemodinamik özellikleri.

Parametre	ODPBH (n=74)	Kontrol (n=32)	p
Yaş, (yıl)	50,92±15,70	49,53±7,32	0,622
Cinsiyet,(E/K)	33/41	12/20	0,498
Kreatinin, (mg/dL)	1,69±0,94	0,89±0,13	<0,001
GFR (mL/min/1.73m ²)-[CKD-EPI]	57,59±33,34	90,02±20,39	<0,001
s-Klotho, (ng/mL)	5,19±4,94	3,60±4,21	<0,001
FGF23, (pg/mL)	487,60±626,87	146,25±173,16	<0,001
25hD, (ng/mL)	27,19±11,29	58,04±19,44	<0,001
PTH, (pg/mL)	162,35±268,91	57,79±22,28	<0,001
Kalsiyum, (mg/dL)	9,42±0,40	9,39±0,40	0,783
Fosfor, (mg/dL)	3,53±0,76	3,29±0,67	0,793
SKB, (mmHg)	128,17±15,18	115,97±13,21	<0,001
DKB, (mmHg)	84,35±11,59	78,03±10,25	<0,001
baNDH (m/s)	7,65±1,94	6,83±1,10	0,022

ODPBH; Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı, **GFR;** Glomerüler Filtrasyon Hızı, **s-Klotho;** Soluble Klotho, **FGF23;** Fibroblast Growth Faktör 23, **25hD;** 25 hidroksi vitamin D3, **PTH;** Parathormon, **SKB;** Sistolik kan basıncı, **DKB;** Diyastolik kan basıncı, **baNDH;** Brakial arter nabız dalga hızı.

Tablo II: Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalarının Evrelere göre bulguları.

	Kontrol (n=32)	Evre1 (n=15)	Evre2 (n=19)	Evre3 (n=22)	Evre4 (n=18)	p
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	
Yaş, (yıl)	49,53±7,32	30,62±6,25	47,74±9,39	59,09±13,08	60,33±14,11	<0,001
Kreatinin, (mg/dL)	0,89±0,13	0,82±0,22	1,10±0,31	1,63±0,35	3±0,79	<0,001
GFR (mL/min/1.73m ²)- [CKD-EPI]	90,02±20,39	109,04±11,71	72,87±13,43	41,83±9,39	23,57±20,36	<0,001
Kalsiyum, (mg/dL)	9,39±0,40	9,42±0,43	9,53±0,31	9,39±0,38	9,33±0,46	0,681
Fosfor, (mg/dL)	3,29±0,67	3,22±0,50	3,42±0,51	3,21±0,67	4,25±0,79	<0,001
PTH, (pg/mL)	57,79±22,28	65,43±32,71	83,42±40,98	92,15±42,97	330,67±436,61	<0,001
25hD, (ng/mL)	58,04±19,44	25,14±8,64	27,01±12,70	31,49±13	23,62±7,72	<0,001
FGF23, (pg/mL)	146,25±173,16	344,19±429,55	491,84±718,25	578,96±685,85	513,60±623,25	<0,001
Klotho, (ng/mL)	3,60±4,21	3,96±4,28	4,05±2,77	6,58±6,46	5,82±5,09	0,010
baNDH(m/s)	6,83±1,10	5,38±0,58	7,22±1,06	8,66±1,73	8,67±2,01	<0,001

GFR; Glomerüler Filtrasyon Hızı, **s-Klotho;** soluble Klotho, **FGF23;** Fibroblast Growth Faktör 23, **25hD;** 25 hidroksi vitamin D3, **PTH;** Parathormon, **baNDH;** brakial arter nabız dalga hızı.

p= 0,001) arasında anlamlı pozitif yönde korrelasyon saptandı. s-Klotho ile GFR (r= -0,342, p=0,001) arasında anlamlı negatif yönde korrelasyon saptandı. Hemodinamik parametrelerden SKB (r=0,222, p=0,026) ve baNDH (r=0,210, p=0,036) ile s-Klotho arasında anlamlı pozitif yönde korrelasyon saptandı. FGF23 ile 25hD düzeyi (r= -0,281, p=0,04) ve GFR (r= -0,390, p=0,001) arasında anlamlı negatif korrelasyon, PTH düzeyi ile (r=0,348 p=0,001) arasında anlamlı pozitif korrelasyon saptandı. FGF23 ile SKB (r=0,264, p=0,008) ve baNDH (r=0,245, p= 0,014) arasında anlamlı pozitif korrelasyon saptandı.

TARTIŞMA

Genel popülasyonda ve KBH'da yapılan çalışmalarda non-invaziv yöntemlerle ölçülen arteriyel sertlik değerlerinin sol ventrikül hipertrofisi, endotel disfonksiyonu gibi kardiyovasküler hastalık bulguları ile ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir (9,11). Çalışmamızda, kullandığımız baNDH ölçümü; kolay uygulanması, tekrarlanabilirliği ve aortik NDH ile iyi korelasyon nedeniyle arteriyel sertlik indeksi olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (12,13).

s-Klotho'nun önemli vazoprotektif özelliği vardır aynı zamanda mineral homeostasisi ve renal korumada da

Tablo III: s-Klotho ve FGF23 ile biyokimyasal ve hemodinamik parametreler arasındaki korrelasyon analizi.

	s-Klotho		FGF23	
	r	P	r	P
Yaş	0,162	0,097	0,164	0,092
Kalsiyum	0,132	0,185	0,102	0,306
Fosfor	0,120	0,231	0,134	0,181
PTH	0,348**	0,001	0,346**	0,001
FGF23	0,771**	0,001		
GFR	-0,342**	0,001	-0,390**	0,001
SKB	0,222*	0,026	0,264*	0,008
DKB	0,158	0,117	0,117	0,245
baNDH	0,210*	0,036	0,245*	0,014

*p<0,05, **p<0,001

GFR; Glomerüler Filtrasyon Hızı, **s-Klotho;** Soluble Klotho, **FGF23;** Fibroblast Growth Faktör 23, **25hD;** 25 hidroksi vitamin D3, **PTH;** Parathormon, **SKB;** Sistolik kan basıncı, **DKB;** Diyastolik kan basıncı, **baNDH;** Brakial arter nabız dalga hızı.

önemlidir (14,15). Vazoprotektif etkisi oksidatif stresi hücrese düzeyde azaltması ve endotelial fonksiyonları iyileştirmesi ile ilişkilidir (16). KBH'da GFR arttıkça s-Klotho düzeylerinin azalması beklenmektedir, ancak çalışmamızda s-Klotho düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Ayrıca GFR ile s-Klotho düzeyleri arasında negatif yönde korrelasyon saptandı. ODPBH'da s-Klotho düzeylerinin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma vardır. Pavik ve ark. ODPBH tanısı olan Evre1-2 hastalarda s-Klotho düzeylerinde kontrol grubuna göre azalma saptamışlardır (17). Daha önce yaptığımız bir çalışmada ODPBH tanısı olan Evre1-5 hastalarda s-Klotho düzeyini araştırdık, kontrol grubuna göre s-Klotho düzeylerinde artış saptadık ve bu hastalarda s-Klotho'nun diğer renal parankimal hastalıklardan farklı bir renal klirensi/üretimi olduğunu savunduk (18). KBH'da arteriyel sertlik ile s-Klotho arasındaki ilişki ilk kez Kitagawa ve ark. tarafından araştırılmıştır ve s-Klotho düzeyleri KBH'da arteriyel sertlik için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (8).

Çalışmamızda FGF23 düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek saptadık ve GFR azaldıkça FGF23 düzeylerinin arttığını gördük. Artan FGF23 düzeylerinin sol ventrikül hipertrofisi ve arteriyel sertlik ile ilişkisi yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (10,19). Bizim çalışmamızda s-Klotho ve FGF23 düzeyleri ile baNDH ve SKB arasında pozitif yönde anlamlı korrelasyon saptandı. Yıldız ve ark.nın ODPBH'da yaptığı bir çalışmada ise FGF23 ile arteriyel fonksiyon arasında bir ilişki saptanmamıştır ancak bu çalışmada farklı olarak renal fonksiyonları normal olan hastalar alınmıştır(20).

Çalışmamızın sınırlamaları; kesitsel bir çalışmadır, hasta sayısı sınırlıdır, membran klotho ve üriner klotho ölçülmemiştir, ACEi veya ARB kullanımı NDH etkilediği için sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

Sonuç olarak ODPBH'da s-Klotho ve FGF23 düzeyleri artmaktadır ve baNDH ile ilişkilidir. Çalışmamız ODPBH'da arteriyel sertlik ile s-Klotho arasındaki ilişkinin incelendiği ilk çalışmadır. Neden-sonuç ilişkisini ortaya koymak için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Davies F, Coles GA, Harper PS, Williams AJ, Evans C, Cochlin D. Polycystic kidney disease re-evaluated: A population-based study. *Q J Med* 1991;79(290):477-85.
2. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 1993;329(5):332-42.
3. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2007;369:1287-1301.
4. Ecker T, Schrier RW. Cardiovascular abnormalities in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:221-8.
5. Masoumi A, Elhassan E, Schrier RW. Interpretation of renal volume in autosomal dominant polycystic kidney disease and relevant clinical implications. *Iran J Kidney Dis* 2011;5:1-8.
6. Wang Y, Sun Z. Current understanding of Klotho. *Ageing Res Rev* 2009; 8: 43-51.

7. Komaba H, Fukagawa M. The role of FGF23 in CKD-with or without Klotho. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 484-90.
8. Kitagawa M, Sugiyama H, Morinaga H, Inoue T, Takiue K, Ogawa A, Yamanari T, Kikumoto Y, Uchida HA, Kitamura S, Maeshima Y, Nakamura K, Ito H, Makino H. A decreased level of serum soluble Klotho is an independent biomarker associated with arterial stiffness in patients with chronic kidney disease. *PLoS One* 2013; 8: e56695.
9. Covic A, Florea L, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. Arterial stiffness in renal patients: An update. *AJKD* 2005; 45(6): 965-77.
10. Mirza MA, Larsson A, Lind L, Larsson TE. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community. *Atherosclerosis* 2009; 205:385-90.
11. DeLoach SS, Townsend RR: Vascular stiffness: Its measurement and significance for epidemiologic and outcome studies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 (1): 184-92.
12. Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, Tsuda H, Arai T, Hirose K, Koji Y, Hori S, Yamamoto Y. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res* 2002; 25: 359-364.
13. Tsuchikura S, Shoji T, Kimoto E, Shinohara K, Hatsuda S, Koyama H, Emoto M, Nishizawa Y. Brachial-ankle pulse wave velocity as an index of central arterial stiffness. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17: 658-65.
14. Lim K, Lu TS, Molostvov G, Lee C, Lam FT, Zehnder D, Hsiao LL. Vascular Klotho deficiency potentiates the development of human artery calcification and mediates resistance to fibroblast growth factor 23. *Circulation* 2012; 125: 2243-55.
15. Hu MC, Shi M, Zhang J, Quiñones H, Griffith C, Kuro-o M, Moe OW. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 124-36.
16. Saito Y, Yamagishi T, Nakamura T, Ohyama Y, Aizawa H, Suga T, Matsumura Y, Masuda H, Kurabayashi M, Kuro-o M, Nabeshima Y, Nagai R. Klotho protein protects against endothelial dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 248: 324-9.
17. Pavik I, Jaeger P, Ebner L, Poster D, Krauer F, Kistler AD, Rentsch K, Andreisek G, Wagner CA, Devuyst O, Wüthrich RP, Schmid C, Serra AL. Soluble Klotho and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:248-57.
18. Sari F, Inci A, Dolu S, Ellidag HY, Cetinkaya R, Ersoy FF. High serum soluble α -Klotho levels in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Investig Med* 2016;65(2):358-62.
19. Faul C, Amaral AP, Oskouci B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, Gutiérrez OM, Aguillon-Prada R, Lincoln J, Hare JM, Mundel P, Morales A, Scialla J, Fischer M, Soliman EZ, Chen J, Go AS, Rosas SE, Nessel L, Townsend RR, Feldman HI, St John Sutton M, Ojo A, Gadegbeku C, Di Marco GS, Reuter S, Kentrup D, Tiemann K, Brand M, Hill JA, Moe OW, Kuro-O M, Kusek JW, Keane MG, Wolf M. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest*. 2011;121:4393-408.
20. Yildiz A, Gul CB, Ersoy A, Asiltas B, Ermurat S, Dogan S, Karaagac K, Sag S, Oruc A, Aktas N, Ocakoglu G, Dogan I, Gullulu S, Gullulu M. Arterial Dysfunction in Early Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Independent of Fibroblast Growth Factor 23. *Iranian Journal of Kidney Diseases; Tehran* 8.6. 2014: 443-9.

