



1993

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Nefroloji Bilim Dalı**

**ANTİ-HCV POZİTİF HEMODİYALİZ HASTALARINDA İNSÜLİN
DİRENCİ VE ARTER SERTLİĞİ RİSK FAKTÖRLERİ ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Uzm. Dr. Fatma Ülkü Adam

Ankara 2007



1993

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Nefroloji Bilim Dalı**

**ANTI-HCV POZİTİF HEMODİYALİZ HASTALARINDA İNSÜLİN
DİRENCİ VE ATEROSKLEROZ RİSK FAKTÖRLERİ ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Uzm. Dr. Fatma Ülkü Adam

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Siren Sezer

Ankara 2007

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir. (Proje No:KA05/145)

TEŞEKKÜR

Öncelikle Nefroloji yan dal uzmanlık eğitimime olanak sağlayan değerli hocam, Prof. Dr. Mehmet Haberal'a en içten saygı ve şükranlarımı sunmayı bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim ve tez hazırlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her zaman desteğini gördüğüm saygıdeğer hocalarım, başta Prof. Dr. F. Nurhan Özdemir ve tez danışmanı hocam Doç. Dr. Siren Sezer olmak üzere, Doç. Dr. Dilek Torun, Yrd. Doç. Dr. Ayşegül Örs Zümrütdal, Yrd. Doç. Dr. Hasan Ş. Micozkadıoğlu'na, bizlerden destek, ilgi ve güvenini esirgemeyen Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Merkez Müdürü Yrd. Doç. Dr. Turgut Noyan'a, çalışmada emeği geçen Yrd. Doç. Dr. Fatma Yiğit'e, birlikte çalıştığım yan dal asistanı arkadaşlarım, Dr. Metin Singan, Dr. Abdullah Erdem, Dr. Rüya Özelsancak ve Dr. Nihan Törer'e, istatistik çalışmalarındaki yardımlarından dolayı Dr. Zübeyde Arat'a, eğitimim için hiçbir fedakarlığı esirgemeyen, desteğini her zaman yanımda hissettiğim ve minnet borçlu olduğum eşime, teşekkürlerimi sunarım.

Uz. Dr. Fatma Ülkü ADAM

ÖZET

Hepatit C virüs (HCV) seropozitivitesiyle karotis arter plak ve karotis intima media kalınlığı arasında sağlıklı toplumda bağımsız ilişki bulunmuştur. Aynı şekilde insülin direnci de ateroskleroz için bir risk faktörüdür ve yine HCV(+) hastalarda Tip 2 DM sıklığının arttığı bilinmektedir. HCV'ünün hemodiyaliz hastalarında insülin direnci ve ateroskleroz üzerindeki etkilerinin belirlenmesi hastaların buna bağlı kardiyovasküler komplikasyonlardan korunması ve tedavilerinin planlanması açısından önemlidir. Bu çalışmada HCV enfeksiyonu olan hemodiyaliz hastalarında insülin direncinin varlığı ve bu hastalarda hepatit C virüsünün ve insülin direncinin ateroskleroz üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmaya son dönem böbrek yetmezliği nedeni ile en az 3 aydır hemodiyaliz programında olan benzer yaş, cinsiyet ve hemodiyaliz sürelerine sahip,diyabeti olmayan, normoglisemik 37 HCV(+) ve 30 HCV(-) toplam 67 hasta alındı. Hastaların insülin direnci “homeostasis assesment model” yöntemi ile ölçüldü. Arter sertliği “sertlik indeksi β ” ve “elastik modulus” ölçümleri ile değerlendirildi.

Çalışmaya alınan HCV(+) hastaların 20'si erkek, 17'si kadın, yaş ortalaması 43.4 ± 16.7 yıl, ortalama HD süresi 97.4 ± 49.5 ay, HCV (-) gruptaki hastaların ise 19'u erkek, 11'i kadın, yaş ortalaması 44.5 ± 16.8 yıl, ortalama HD süresi 82.8 ± 45.1 aydı. HCV(+) hastalarda ortalama HOMA-insülin direnci değeri 1.50 iken HCV(-)hastalarda 1.31 idi. Her 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Sertlik indeksi β ve elastik modulus ölçümleri açısından da HCV(+) ve HCV(-) gruplar arasında farklılık saptanmadı. HCV(+) hasta grubunda bakılan arter sertliği parametreleri yaş, beyaz küre, trombosit, total kolesterol, LDL kolesterol, ürik asit, ortalama arter basıncı, diyastolik kan basıncı ve HOMA-insülin direnci ile pozitif korele iken HCV(-) hasta grubunda arter sertliği ile bu parametreler arasında ilişki gösterilemedi.

Sonuç olarak, HCV(+) hemodiyaliz hastalarında insülin direnci ile birlikte aterosklerozla ilişkiyi kuvvetlendirdiğini tespit ettik. HCV (+) hemodiyaliz hastalarının kardiyovasküler morbidite ve mortalitelerinin azaltılması için insülin direnci açısından değerlendirilmeleri faydalı olacaktır. Bu çalışma bu konuda literatürde yapılmış olan ilk çalışmadır.

Anahtar kelimeler: Hepatit C virüs, Ateroskleroz, İnsülin Direnci, Hemodiyaliz

Determination of The Impact of Hepatitis C Virus On Insulin Resistance and Atherosclerosis In Hemodialysis Patients

It has been shown that Hepatitis C virus (HCV) seropositivity and carotis artery plaque formation and increased carotis intima-media wall thickness are independently correlated in general population. Insulin resistance is also a risk factor for atherosclerosis, and the association between HCV and type 2 diabetes mellitus is well known. Determination of the impact of HCV on insulin resistance and atherosclerosis in hemodialysis patients would help to prevent related cardiovascular complications. In our study, we evaluated the relationship between HCV, insulin resistance and atherosclerotic risk factors.

Thirtyseven HCV seropositive and age, sex and hemodialysis duration matched 30 seronegative patients were enrolled in this study. All of the patients were non-diabetic, normoglycemic patients on regular hemodialysis treatment for more than 3 months. Insulin resistance was assessed by “homeostasis model assessment index”. Arterial stiffness was measured by “stiffness index β ” and “elastic modulus” parameters.

In the HCV seropositive group, there were 20 males and 17 females. The mean age was 43.4 ± 16.7 years and mean hemodialysis duration was 97.4 ± 49.5 months, In the HCV seronegative group there were 19 males and 11 females, the mean age was 44.5 ± 16.8 years and the mean hemodialysis duration was 82.8 ± 45.1 months. The median value of HOMA-IR was 1.50 in seropositive group and 1.31 in seronegative group. There was no significant difference between two groups. Stiffness index β and elastic modulus measurements also revealed no difference between seropositive and seronegative patients. In the HCV seropositive group, arterial stiffness parameters were positively correlated with age, white blood cell count, trombocyte count, total cholesterol, LDL-cholesterol, uric acid, mean arterial pressure, diastolic blood pressure and HOMA-IR. There was no association between arterial stiffness and above mentioned parameters in the seronegative group.

In conclusion, we found that the association of atherosclerosis in HCV positive patients was strengtened with insulin resistance. The HCV seropositive hemodialysis patients should be evaluated by means of insulin resistance to reduce cardiovascular morbidity and mortality. This study is the first in literature on this issue. Further studies are needed to confirm the results.

Key words: Hepatitis C Virus, Atherosclerosis, Insulin Resistance, Dialysis.

İÇİNDEKİLER

Teşekkür	iii
Özet	iv
İngilizce özet	v
İçindekiler dizini	vi
Kısaltmalar dizini	vii
Tablolar ve şekiller dizini	viii
1. Giriş ve amaç	1
2. Genel bilgiler	3
2.1. Son dönem böbrek yetmezliği	3
2.2. Hepatit C virüsü	4
2.2.1. Hepatit C virüsü ve hemodiyaliz	4
2.2.2. Koruyucu önlemler	5
2.2.3. Hepatit C virüsü ve ateroskleroz	6
2.3. Son dönem böbrek yetmezliği ve kardiyovasküler hastalıklar	7
2.4. Arter sertliği	8
2.5. Son dönem böbrek yetmezliği ve insülin direnci	10
2.6. Hepatit C virüsü ve insülin direnci	12
2.7. HCV enfeksiyonunda insülin direnci gelişmesini etkileyen faktörler	13
3. Gereç ve yöntem	16
3.1. Arter sertliği (stiffness) ölçümleri	18
3.2. İstatistik yöntemi	18
4. Bulgular	20
4.1. Arter sertliği ölçümlerinin sonuçları	24
4.2. İnsülin direnci ölçümlerinin değerlendirilmesi	25
4.3. Arter sertliği ölçümlerinin değerlendirilmesi	28
5. Tartışma	35
6. Kaynaklar	44

KISALTMALAR

BUN	: Kan üre azotu
C-RP	: C reaktif protein
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DM	: Diyabetes mellitus
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
HAV	: Hepatit A virüsü
HBV	: Hepatit B virüs
HCV	: Hepatit C virüsü
HD	: Hemodiyaliz
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HOMA	: Homeostatik model assessment
HT	: Hipertansiyon
İD	: İnsülin direnci
KVH	: Kardiyovasküler hastalıklar
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
OAB	: Ortalama arteryel basınç
PTH	: Paratiroid hormon
SDBK	: Serum demir bağlama kapasitesi
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
SKB	: Sistolik kan basıncı
TNF- α	: Tümör nekrosis faktör α
VKİ	: Vücut kitle indeksi

TABLolar VE ŞEKİLLER

Tablo 4.1.	Altta yatan etiyolojik nedenlere göre hastaların dağılımları	20
Tablo 4.2.	HCV(+) ve HCV(-) hastaların demografik zellikleri	20
Tablo 4.3.	Aterosklerotik risk faktörlerine göre grupların dağılımları	21
Tablo 4.4.	HCV(+) ve (-) gruplar arasındaki ekokardiyografik bulguların karşılaştırılması	22
Tablo 4.5.	HCV(+) ve HCV(-) gruplarda biyokimyasal parametrelerinin ortalamaları ve bunların karşılaştırılması	23
Tablo 4.6.	HCV(+) ve HCV(-) grupların arter sertliği ölümlerinin ortalamaları ve grupların karşılaştırılması	25
Tablo 4.7.	HOMA-İD gruplamasına göre HCV(+) ve HCV(-) hastaların karşılaştırılması	25
Tablo 4.8.	Tüm hasta grubunda HOMA-İD değerine etki eden faktörler	26
Tablo 4.9.	HCV(+) hastalarda HOMA-İD ile ilişkili parametreler	27
Tablo 4.10.	HCV(-) grupta HOMA-İD ile ilişkili parametreler	27
Tablo 4.11.	Tüm hasta grubunda elastik modulus ölümlerine etki eden parametreler	28
Tablo 4.12.	HCV(+) hastalarda elastik modulus ölümlerine etki eden parametreler	29
Tablo 4.13.	HCV(-) hastalarda elastik modulus ölümlerine etki eden parametreler	30
Tablo 4.14.	Tüm hasta grubunda sertlik indeksi β değerlerine etki eden parametreler	31
Tablo 4.15.	HCV(+) hasta grubunda sertlik indeksi β ölümlerine etki eden faktörler	32
Tablo 4.16.	HCV(-) hasta grubunda sertlik indeksi β ölümlerine etki eden faktörler	33
Şekil 4.1.	HCV(+) hastalarda HOMA-İD ve sertlik indeksi β	33
Şekil 4.2.	HCV(-) hastalarda HOMA-İD ve sertlik indeksi β	34

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) tedavisinde hemodiyaliz tedavisinin kullanılmaya başlandığı 1960'lı yılların sonlarından itibaren dünyanın değişik yerlerinden hemodiyaliz ünitelerinde hastalar ve çalışanlar arasında hepatit enfeksiyonları baş göstermiştir. Bunların arasında en ciddi olanı hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonudur. Kronik HCV enfeksiyonu olanların yaklaşık %30 oranında yaşamları boyunca siroz gelişme, daha sonra ise yıllık %5-7 oranında hepatoselüler karsinoma geliştirme ihtimali vardır.

Son yıllarda ateroskleroz patogenezinde inflamasyonun rolü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Sitomegalo virüs, herpes simpleks virüsü, klamidyia pnömonya, helikobakter pilori ve hepatit A virüsünün (HAV) kardiyovasküler hastalıklar için risk oluşturdukları tahmin edilmektedir. Ateroskleroz patogenezinde etki eden diğer enfeksiyöz ajanlar gibi, HCV enfeksiyonu da uzun süreli, kalıcı enfeksiyona ve dolaşımında kalıcı antikorlara sebep olmaktadır. Bunun yanı sıra sağlıklı toplumda yapılmış olan çalışmalarda HCV enfeksiyonu ile karotis intima media kalınlığının artması ve ateroskleroz arasında ilişki bulunmuştur.

SDBY'de en önemli ölüm nedenini kardiyovasküler hastalıklar oluşturur. Genel topluma göre kronik böbrek hastalığında kardiyovasküler hastalık riski 3-30 kat artmıştır ve bu fark özellikle gençlerde belirgindir. Hemodiyaliz (HD) tekniklerinde ve kardiyovasküler hastalıkların (KVH) tedavisinde son zamanlarda yapılan değişikliklerin bu durumu çok değiştirmedeği görülmektedir. Kronik HCV enfeksiyonu olan HD hastalarında enfeksiyonu olmayan hastalara göre morbidite ve mortalitenin daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Arter sertliği başta elastik arterler olmak üzere tüm arterleri etkiler ve tipik olarak yaşla ilişkilidir. Arterler sertleştikçe genişlikleri artar ve arter duvarı kalınlaşır. Bu durum kliniğe yükselmiş sistolik kan basıncı, azalmış diyastolik kan basıncı ve genişlemiş nabız basıncı şeklinde yansır. Bu da, artmış sol ventrikül art yükü ve bozulmuş koroner perfüzyona yol açar. Arter sertliği göstergelerinden ekokardiyografi ile değerlendirilen elastik modulus ölçümleri, geometrisinden bağımsız olarak arter duvarı hakkında doğrudan bilgi verir. Sertlik indeksi β ise belli bir basınç altında arterler duvarının intrinsik özelliklerini ve duvar çapındaki değişiklikleri birleştiren bir yöntemdir. SDBY hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre sertlik indeksi β parametrelerinin ve elastik modulus ölçümlerinin yüksek olduğu gösterilmiştir.

İnsülin direnci (İD) böbrek hastalığının erken dönemlerinden itibaren başlar ve SDBY hastalarında aterosklerotik KVH'lara bağlı morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden birini oluşturur. İD'ni ölçmede kullanılan "homeostatik model assessment", böbrek yetmezliğinde de geçerliliği kanıtlanmış olup teknik olarak uygulaması kolay olan bir yöntemdir.

HCV enfeksiyonu ile İD ve Tip 2 diyabetes mellitus (DM) arasındaki ilişki epidemiyolojik olarak yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu durum özellikle 40 yaşın üstündeki hastalarda daha belirgindir. İD, HCV tarafından oluşturulan karaciğer steatozun bir sonucu olabilir: Hücre içi yağ birikmesi İD'ni indükler, diyabete yatkınlık oluşturur. HCV'nün ortaya çıkardığı İD'nin steatoz oluştuktan sonra daha da artarak bir kısır döngü oluşması muhtemeldir.

HCV'nün hemodiyaliz hastalarında İD ve ateroskleroz üzerindeki etkilerinin belirlenmesi hastaların buna bağlı kardiyovasküler komplikasyonlardan korunması ve tedavilerinin planlanması açısından önemlidir. Bu çalışmada HCV enfeksiyonu olan HD hastalarında İD varlığı ve bu hastalarda ekokardiyografik olarak ölçülen arter sertliğinin göstergeleri olan sertlik indeksi β ve elastik modulus yöntemi kullanılarak HCV'nün ve İD'nin ateroskleroz üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Son Dönem Böbrek Yetmezliği

Kronik böbrek yetersizliği, böbrek fonksiyonlarının ilerleyici ve geri dönüşümsüz kaybını ifade eden bir tanımlamadır (1). Beş evresi vardır:

Evre 1; Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) 90 ml/dk üzerinde olmakla birlikte, böbrek hastalığına işaret eden idrar, histoloji veya radyoloji bulguları vardır.

Evre 2; Hafif kronik böbrek yetersizliği (GFH, 60-89 ml/dk ve böbrek hastalığına işaret eden idrar, histoloji veya radyoloji bulguları vardır).

Evre 3; Orta derecede kronik böbrek yetersizliği (GFH, 30-59 ml/dk)

Evre 4; Ciddi derecede kronik böbrek yetersizliği (GFH, 15-29 ml/dk)

Evre 5; GFH <15 ml/dk. Renal replasman tedavisi başlandı ise veya GFH <5 ml/dk ise SDBY olarak tanımlanır (2).

Dünya çapında 1980'lerin ortalarından itibaren sürekli renal replasman tedavisine ihtiyacı olan hastaların sayısı hızla artmıştır (3). 20 yaşın üzerinde yaklaşık 19 milyon Amerikalının kronik böbrek yetersizliği hastası olduğu, ek olarak 435.000 kişide SDBY'nin varlığı tahmin edilmektedir (4). Yapılan incelemelerde bu sayıların 2010 yılına kadar yılda %6-7 oranında artış göstereceği tahmin edilmektedir (3).

Türk Nefroloji Derneği'nin 2004 verilerine göre, ülkemizde 28.641 diyaliz hastası bulunmakta; bunların %88'i HD (n=25.321), %12'si periton diyalizi (n=3.320) tedavileri almaktadır (5).

Kronik böbrek hastalığının en sık nedenleri; diyabetik nefropati, hipertansiyon (HT), glomerülo nefritler, interstisyel nefrit, piyelonefrit, genetik geçişli hastalıklar ve malignansilerdir. Daha seyrek görülen nedenleri ise; sistinozis, oksalozis, nefrokalsinozis ve hiperürisemi gibi metabolik nedenler, iskemik böbrek hastalığı, skleroderma, hemolitik üremik sendrom ve doğum sonrası gelişen böbrek yetmezliği gibi damarsal nedenler, amiloid, myeloma, krioglobulinemi ve hafif zincir birikim hastalığı gibi disproteinemik hastalıklar, Alport Sendromu, Fabry Hastalığı, tuberosklerozis ve orak hücre hastalığı gibi genetik hastalıklar, Wegener Granülomatozu, mikroskopik polianjitis, poliarteritis nodosa ve lupus gibi vaskülitler, malignansiler ve son olarak da kistik böbrek hastalıkları gibi böbreğin yapısal hastalıklarıdır (2).

Kronik böbrek hastalığı, pek çok organ veya sistemi etkileyen komplikasyonlara sebep olmaktadır. Bunların en dikkat çekici olanları; kardiyovasküler komplikasyonlar, anemi, kemik hastalığı, metabolik asidoz, malnütrisyon, sodyum ve sıvı dengesi

bozuklukları, potasyum dengesinde bozukluk, kanama eğilimi, cilt ve tırnak lezyonları, nörolojik, endokrin, immün sistem bozuklukları, malignensiler ve psikiyatrik bozukluklardır (2).

2.2. Hepatit C Virüsü

Non-A, non-B hepatitis ilk kez 1974 yılında Prince ve arkadaşları tarafından kan verilmesi sonucu oluşan hepatitin belirgin bir nedeni olarak gösterilmiştir. 1989'da Non-A, non-B hepatiti Hong Kong'da bir grup diyaliz hastasında da saptanmıştır. Aynı yıl Choo ve arkadaşları bugün Non-A, non-B hepatitin en belirgin sebebi olduğu düşünülen HCV'nü keşfetmiştir. HCV, küçük bir RNA virüsü olup *Flaviviridae* ailesindedir ve yakın zamanda *Hepacivirüs* cinsinin tek üyesi olarak sınıflandırılmıştır. HCV polyproteini yapısal olan iki adet zarf glikoproteini (E1 ve E2), nükleopeptid proteini (core-C) ve dört yapısal olmayan (NS2'den NS5'e kadar) proteinden oluşur (6,7). HCV'nin evrimi altı majör genotipin ve elliden fazla alt-tipin ortaya çıkmasıyla sonuçlanmıştır (6).

Dünyada bugün yaklaşık 200 milyon insanda HCV enfeksiyonu olduğu bilinmektedir (6,8). HCV, karaciğer hastalıklarının en ciddi nedenlerinden biridir. HCV enfeksiyonu olanların yaklaşık %70'i aktif olan veya aktif olmayan kronik hepatite sebep olan kalıcı enfeksiyona sahiptir. Kronik hepatitli hastaların yaklaşık %30'unun yaşamları boyunca siroz geliştirme riski olduğu kabul edilir. HCV siroza neden olduktan sonra, yıllık %5-7 oranında hepatoselüler karsinoma gelişme riski doğmaktadır (7).

2.2.1.Hepatit C Virüsü ve Hemodiyaliz

SDBY tedavisinde HD'in kullanılmaya başladığı 1960'lı yılların sonlarından itibaren dünyanın değişik yerlerinden HD ünitelerinde hastalar ve çalışanlar arasında hepatit salgınları baş göstermiştir (6).

HD hastalarında ortalama HCV prevalansı ülkeler arasında değişiklik göstermekle beraber %2.6 ile %22.9 arasındadır (6,9). Aynı ülke içinde bile değişik demografik dağılım gözlenebilmektedir (6). Ülkemizde 1995 yılındaki verilere göre HCV sıklığı %49.9 iken Türk Nefroloji Derneği'nin 2004 verilerine göre bu oran önceye göre düşmektedir. 2003 yılında %23.2'den 2004'te %20.8'e düşmüştür (5,10). HCV'nün üremik olmayanlardaki seyri on yılları aşarken, HD hastalarındaki artmış mortalite ve morbidite nedeni ile uzun dönem takibi kısıtlıdır (11).

HD hastalarında HCV'lü hastaların kliniği ile ilgili değişik yorumlar yapılmıştır. Bazı araştırmacılar HD hastalarında HCV enfeksiyonu ve ölüm arasında ilişki olduğunu

belirtmişlerdir (12). Pereira ve arkadaşları HCV(+) hastalarda tüm sebeplere bağlı mortalite ve morbiditenin %41 olduğunu, bunun HCV(-) hastalardan daha yüksek olduğunu saptamışlardır (13). Espinosa ve arkadaşları İspanya'da HD hastalarında mortalitenin HCV(+)’lerde %12.2 iken HCV(-)’lerde %9.2 olduğunu bulmuşlardır (14). Kalantar-Zadeh ve arkadaşları 65 yaşın altında HCV(+) HD hastalarında KVH ve ölümün belirgin olarak daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (12). Bunların yanında diğer bir çalışmada HCV(+) ve HCV(-) hastalarda kaba göreceli ölüm hızı arasında fark bulunamamıştır (15).

Ek olarak, HCV(+) diyaliz hastalarında renal transplantasyon sonrası kronik bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavilere bağlı olarak karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinoma riski artmakta ve bu hastaların morbidite ve mortalitesine etki etmektedir (16).

2.2.2.Koruyucu Önlemler

1990’larda HCV’nün rutin tarama programına alınmasına ve HD hastalarında kan verilmesini azaltan eritropoietin kullanımına rağmen, HCV hala yıllık ortalama %1.4 insidansında gözlenmektedir (6). Gerçekten birçok yayın, HD ünitelerinde doğrudan hasta-hasta bulaşı ve çalışan-hasta bulaşının varlığını ortaya koymuştur (6).

Artmış HCV sıklığı diyaliz süresi, erkek cinsiyet, DM, hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu, daha önce yapılmış böbrek nakli, siyah ırk, son 12 ay içindeki alkol ve madde bağımlılığı ile ilişkili bulunmuştur (9).

Kan transfüzyonları, diyaliz süresi ve üreminin kendisi diyaliz hastalarında viral hepatitin geçişinden sorumlu olan en önemli sebeplerdir, hastaların yaklaşık %10’unda ise belirgin bir geçiş yolu saptanamamaktadır (8,17). Son on yılda önlem alıcı veya tedavi edici HCV aşısı geliştirmek için yapılan çalışmalardan bir sonuç elde edilememiştir. Bu nedenle diyaliz ünitelerinde yayılımı önleyici evrensel önlemlerin alınması çok önem taşımaktadır. Çalışanlar, kan veya vücut sıvıları ile temasta koruyucu gözlük ve eldiven kullanmalıdır. Hastadan hastaya geçişlerde eldiven değiştirme ve su geçirmez uzun giysilerin kullanımı ve her hasta tedavisinden sonra yüzeylerin ve ekipman yüzeylerinin arındırılması gözlenmelidir. Tansiyon ölçme aleti gibi araçların ve heparin gibi çok kullanımlık ilaçların ortak kullanımından sakınmaya özel dikkat gösterilmelidir. Günümüzde birçok merkez ayrı bir oda olmasa da HCV(+) hastalar için ayrılmış bir alanda özel makine kullanmaktadır. Bu şekilde birçok ülkede HD merkezlerinde HCV geçiş enfeksiyonlarının sıklığı azalmıştır (6).

2.2.3.Hepatit C Virüsü ve Ateroskleroz

Son yıllarda ateroskleroz patogeneğinde inflamasyonun rolü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu konuda enfeksiyonların tetikleyici ve idame edici rolü araştırılmaktadır (18). İleride oluşabilecek KVH'ların tahmin ettiricilerinden biri olan yüksek C-reaktif protein (C-RP) seviyelerine kalıcı enfeksiyonlarda gözlenen kronik inflamatuvar durumun da katkısı vardır (19). Kronik bronşit ve periodontal hastalıkların da KVH oluşumunda risk oluşturdukları düşünülmektedir (19). *Sitomegalo virüs*, *Herpes Simpleks virüs*, *Klamidya pnömonya*, *Helicobacter pylori* ve *HAV*'nün serum fibrinojen ve lipid seviyelerini etkileyerek KVH'lar için risk oluşturdukları tahmin edilmektedir (18,20). Enfeksiyonların aterosklerozdaki rolünü gösteren kanıtlar şunları içerir:

- 1) Seroepidemiolojik veriler
- 2) Virüs veya bakterilerin aterosklerotik plakta izolasyonu
- 3) Sitomegalo virüs ve transplantasyon sonrası oluşan ateroskleroz ilişkisi
- 4) Virüs veya bakterilerin aterosklerozu başlattığını veya ilerlettiğini gösteren deneysel çalışmalar
- 5) Enfeksiyöz organizmanın veya onun yapısal proteinlerinin düz kas hücreleri, monosit-makrofajlar, T hücreleri ve endotel hücrelerinde proaterojenik ve protrombotik cevabı uyarmaları
- 6) Antiklamidya antikorlarının kullanıldığı klinik çalışmalardaki veriler (21).

Bakteriyel β galaktosidaz transgeninin fare kardiyovasküler hücrelerine enjeksiyonu kolesterole bağlı aterosklerozu hızlandırmıştır (22). Genç HD hastalarında *Clamidya pnömonya* seropozitifliği ile artmış intima media kalınlığı ve koroner kalsifikasyon arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (23). Patojenlerin doğrudan mı yoksa inflamatuvar yollardan mı bunu gerçekleştirdikleri bilinmemektedir (24,25). Enfeksiyöz ajanların etkilerinin doğrudan yerel veya sistemik inflamatuvar cevabı uyarak ve/veya enfeksiyonun uyardığı moleküler benzerliği içeren oto-immün cevapla ilişkili olduğu varsayılmaktadır (26). Ateroskleroz patogeneğine etki eden diğer enfeksiyöz ajanlar gibi, HCV enfeksiyonu da uzun süreli, kalıcı enfeksiyona ve dolaşımda kalıcı antikorlara sebep olmaktadır (18).

Sağlıklı toplumda yapılan çalışmalarda, HCV seropozitivitesi ile karotis arter plak ve karotis intima media kalınlığı arasında, diğer ateroskleroz risk faktörlerinden bağımsız olarak ilişki olduğu gösterilmiştir (24,25). Ishizaka ve arkadaşlarının sağlıklı toplumda HCV core proteini ölçümlerine bakılarak yaptıkları çalışmada daha önceki enfeksiyonun değil, aktif HCV enfeksiyonunun karotis arteriosklerozla ilişkisi gösterilmiştir (27). HCV

seropozitifliğinin aynı zamanda koroner arter hastalığının başlangıcında ve ilerlemesinde de etkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (28). HCV(+) donörlerden alınarak yapılan kardiyak transplantasyon sonucunda HCV(-) alıcılarda de novo vaskülopati oluşumuna bağlı morbidite ve mortalite daha yüksek olarak bulunmuştur (18).

HCV enfeksiyonuna karaciğerde artmış reaktif oksijen ürünleri eşlik eder. Bunlar, hücre içi moleküllerin oksidasyonundan ve kopyalama faktörlerinin etkinleşmesinden sorumludur (29). Viral hepatit varlığı, artmış oksidatif stres ile ilişkili bulunmuştur (29). HCV enfeksiyonunda karaciğerde oksidatif stresin sebepleri mitokondriyal hasar oluşumu, endoplazmik retikulum stresi, demir depolanması ve yağ depolanması gibi farklı nedenleri içerir. Yapılan çalışmalarda HCV-core proteinin oksidatif strese yol açtığı gösterilmiştir (7). Bu durum, viral enfeksiyona bağlı inflamasyona eklendiğinde hastalığın klinik ilerlemesinin de açıklayıcısı olabilir (7).

Enfeksiyöz ajanlar ile ateromatöz hastalıkların muhtemel ilişkisinin değerlendirilmesi, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için yüksek risk taşıyan bireylerin belirlenmesi için önemlidir (25).

2.3.Son Dönem Böbrek Yetmezliği ve Kardiyovasküler Hastalıklar

SDBY'de en önemli ölüm nedenini KVH'lar oluşturur. Kalp yetmezliği, miyokardiyal enfarktüs ve iskemik inme ve periferik arter hastalığı gibi kardiyovasküler komplikasyonlar özellikle SDBY olan hastalarda genel ölüm nedenlerinin %50'den fazlasını kapsar (30). Genel topluma göre SDBY'de KVH riski 3-30 kat artmıştır ve bu fark özellikle gençlerde belirgindir. Diyaliz tekniklerinde ve KVH tedavisinde son zamanlarda yapılan değişikliklerin bu durumu çok değiştirmedeği görülmektedir. Böbrek hastalığı olmayanlarda etkinliği kesin olarak gösterilen müdahaleler (örneğin birincil ve ikincil korumada yağ düşürücü tedavinin kullanımı) diyaliz hastalarında etkisiz olabilmektedir (30-32).

Aterosklerotik KVH, kronik böbrek hastalığında erken dönemlerden itibaren gelişmeye başlamaktadır. ABD'de, İkinci ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Çalışması'nda hafif ve orta seviyede böbrek yetmezliğinin diğer nedenlerden bağımsız olarak KVH'a bağlı ölümlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Genel toplumdakine ek olarak hafif renal disfonksiyonun, hipertansif ve yaşlılarda, sol ventrikül hipertrofisi olanlarda, ciddi sol kalp yetmezliği olanlarda, koroner arter hastalığı riski yüksek olanlarda; perkütan transluminal anjiyoplasti veya koroner arter bypass graft operasyonu geçirenlerde aterosklerotik KVH gelişimine etkisi gösterilmiştir (32).

Kronik üremenin ciddi aterosklerozda ana engellerden biri olup olmadığı tartışmalıdır. Çünkü SDBY olan çoğu hasta hali hazırda birçok klasik KVH risk faktörü taşımaktadır. Bu faktörler üremili hastalardaki temel kardiyovasküler olayları açıklamak için yeterli görülmektedir (30,33). KVH'ların önlenmesi için öneriler değiştirilebilen risk faktörleri (dislipidemi, HT, sigara, DM) üzerinde odaklanmış olsa da kişisel risklerin değerlendirilmesi de önemlidir. SDBY hastalarında tüm nedenlere ve KVH'a bağlı ölüm riskini gösteren bazı vekil belirteçler tanımlanmıştır. Bunlar; sol ventrikül kitlesi, karotis arter intima-media kalınlığı, endotel disfonksiyonu, anemi, ilerlemiş glikasyon son ürünleri, homosistein, kan basıncı, arter sertliği, arter kalsifikasyonu, kronik inflamasyon ve hiperkatabolizma, yüksek C-RP, serum albümini ve asimetric dimetil arginin gibi biyolojik belirteçlerdir (31,34). Üremenin kendisi de özel ek kardiyovasküler risk faktörü oluşturur (34).

HD hastalarında doku ve dolaşımdaki proteinlerin oksidatif aktivite ile değişmesi ile karakterize artmış oksidatif stres riski vardır. Ek olarak, fagosit oksidatif metabolizmasının diyaliz membranı, diyaliz sırasında oksijen radikallerinin salınması, diyaliz membranlarında yağların doğrudan peroksidasyonu ve antioksidan sistemlerin tükenmesi bu hastalarda oksidatif stressi artırır (17).

2.4.Arter Sertliği (Stiffness)

Ateroskleroz, okside olmuş düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterole inflamatuvar cevap olarak tanımlanabilir. Aterom oluşumu damar intimasında yağ içeren köpük hücrelerinin toplanması ile başlar, lipidler, düz kas hücreleri ve kollajen kas liflerinin damar duvarına penetre olmaları ile devam eder. Bu sürecin temel kısmında kalsifikasyon yer alır ve genellikle intimayı tutar. Aterosklerotik lezyonlar arterin uzunluğu boyunca yamalı tarzda dağılım gösterir ve lokal darlıklara ve tıkanmalara yol açar. Arter sistemindeki kan akımı damar genişliğine bağlı olduğu için damar çapında azalmaya yol açan bu durum akımda bozulmaya ve iskemiye yol açabilir (35).

Son on yılda genel toplumda yapılan kardiyovasküler araştırmaların yoğunluğu 'arterioskleroz' üzerinde toplanmıştır. Bu durum bölgesel gelişim gösteren aterosklerozun tersine arterin yaygın sertleşmesi halidir (30). Yaşın ve yüksek kan basıncı gibi değişik diğer faktörlerin etkisi ile büyük damar duvarların viskoelastik özelliklerinde yoğun yeniden yapılandırma oluşur. Bu durum, daha sert arterle, diğer bir deyişle azalmış arter esnekliği veya uyumu ile karakterize olan yaygın arterioskleroz süreci ile sonuçlanır (30).

Arterler sertleştikçe genişlikleri artar ve arter duvarı kalınlaşır. Bu durum kliniğe yükselmiş sistolik kan basıncı (SKB), azalmış diyastolik kan basıncı (DKB) ve genişlemiş nabız basıncı şeklinde yansır. Bu da, artmış sol ventrikül art yükü ve bozulmuş koroner perfüzyona yol açar. Genel toplumda bu değişiklikler kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin ana belirleyicileridir. Yüksek kan basıncı da arter sertleşmesini kendi başına arttırarak bu kısır döngüyü sürdürür. Böbrek hastalarında çok sık görülen arter duvarı kalsifikasyonlarının da aynı zamanda arter sertliğinin oluşum ve ilerlemesinde rolünün olması muhtemeldir (30).

Arter sertliği başta elastik arterler olmak üzere tüm arterleri etkiler ve tipik olarak yaşla ilişkilidir. Aterosklerozdan farklı olarak arterioskleroz hem intima hem de mediadaki kalınlaşmayı içerir. SDBY’de arterioskleroz belirgin ateroskleroz olmadan da gelişebilir. Arterioskleroz kısaca ‘remodelling’ olarak tanımlanan artmış duvar kalınlığı, lumen genişlemesi, arter uzunluğunun artması ile karakterize olan vasküler hipertrofi ile birliktedir. Remodellingin bir sonucu olarak arterlerin ‘yastıklama’ etkisinde bir azalma oluşur ve bu ventriküler ejeksiyon sırasında oluşan pulsatil akımın arter tarafından yumuşatılmasını engeller. Yastıklama etkisi arter duvarının viskoelastik özellikleri ile ilişkilidir. Bu özellikler uyum, genişleyebilirlik veya sertlik olarak tanımlanır. Normal durumlarda atım hacminin yaklaşık %40’ı sistolde periferik dolaşıma gönderilir. Geri kalanı ise aorta gibi arter duvarı genişleyebilen ve ek hacime ve enerjiye uyum gösterebilen ana arterlerde bekletilir. Diyastolde, biriken enerji aorttan geri çekilir ve kalan kan çevresel dolaşıma gönderilir. Sonuç olarak sol ventrikülün aralıklı akımı çevresel damarlara etkisi hafifletilmiş ve sarsıntısız bir şekilde gönderilmiş olur. Artmış kalsifikasyon ve remodelling gibi durumlarda olduğu gibi arter genişleyebilirliği azaldığında atım hacminin büyük bölümü sistolde perifere dağıtılır. Bu durum arter nabız dalgasının büyüklüğünde ve SKB’nda artışa neden olur. Beraberinde ise DKB düşer. Büyük arterlerin sertliği arttıkça DKB’nda daha fazla düşüş gözlenir. Koroner kan akımını düzenleyen kuvvet DKB olduğundan DKB’ndaki düşüş koroner perfüzyonun baskılanmasına neden olur. Arter nabız basınç dalgasının kalpten çıkışındaki hızı ‘nabız dalga hızı’ olarak isimlendirilir Nabız dalga hızı, arter sertleşmesi ile artar (30,35). Genel toplumda tanımlanan bu durumun, yakın zamanda yapılan çalışmalarla SDBY’de de geçerli olduğunu göstermiştir (30,31).

Arter sertliği göstergelerinden elastik modulus ölçümleri geometrisinden bağımsız olarak arter duvarı hakkında doğrudan bilgi verir. Sertlik indeksi β ise belli bir basınç altında arter duvarının intrinsik özelliklerini ve duvar çapındaki değişiklikleri birleştirir ve

gerçek kan basıncından bağımsızdır (36). SDBY hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre sertlik indeksi β parametrelerinin ve elastik modulus ölçümlerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (36).

Son yıllarda SDBY hastalarında benzer yaş ve kan basıncı değerine sahip genel toplumdaki hastalara göre arter sertliğinin daha fazla olduğu ortaya çıkmıştır (30). Diyaliz öncesi ve pediyatrik diyaliz hastalarında arter sertliği klinik hastalık ortaya çıkmadan önce başlar, kronik böbrek hastalığının ilerlemesi ile beraber belirginleşir (31). Üremili hastalarda artmış olan arter sertliğinin altında yatan nedenler tam olarak belirlenmemiş olsa da, kronik sıvı yüklenmesi, arter kalsifikasyonları, mikroi inflamasyon, sempatik sinir sisteminin aşırı aktivitesi, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin uyarılması, artmış yağ oksidasyonu ve nitrik oksid sisteminin bozukluklarının bu duruma yol açabileceği düşünülmektedir. SDBY hastalarında alt ve üst ekstremitedeki periferik arterlerin sertliği ile kardiyovasküler mortalite arasında ilişki gösterilememiştir. Bu durum aortik ve aortailiyak yoldan yapılan sertlik değerlendirmelerinin risk ile ilgili en önemli vekil belirteçlerden biri olduğunun göstergesidir (30,31). Aort sertliği diyaliz hastalarında tüm sebeplere bağlı ve kardiyovasküler mortalitenin bağımsız bir tahmin ettiricisidir (31).

2.5.Son Dönem Böbrek Yetersizliği ve İnsülin Direnci

İD, egzogen insülinin hipoglisemik etkisine azalmış hassasiyet olarak tanımlanır (37). İD, insülin bağımlı olmayan diyabetik hastalarda görüldüğü gibi, normal glukozu olan diyabetik olmayan kişilerde de görülür (38). Yirmi yıl önce, İD ile glukoz intoleransı ya da DM eş anlamlı olarak kullanılıyordu. Artık günümüzde İD'nin aterosklerozun önemli bir risk faktörü olmasının yanı sıra, tahminimizden daha çok durumda etkili olduğu düşünülmektedir. Demansı olmayan non-diyabetik yaşlılarda bilişsel azalmaya yol açtığı, %60-90 oranında inme ile ilişkili olduğu, hipertansiflerde endotel disfonksiyonun ana belirleyicilerinden olduğu, polikistik over sendromu olan kadınlarda ana özelliklerden biri olduğu bilinmektedir (39).

İD ve ateroskleroz için geleneksel risk faktörlerinden olan HT, dislipidemi ve glukoz intoleransı veya Tip 2 DM arasında güçlü bir ilişki vardır (40-42). İD aynı zamanda HT'un patogenezinde de rol oynar (43). Genel popülasyonda yapılan çalışmalarda, İD ve karotis arter intima-media kalınlığı arasındaki ilişki gösterilmiştir (40). İnsülin seviyesi ile ani koroner arter hastalığı, ani inme ve koroner arter hastalığına bağlı ölüm arasında da ilişki bulunmuştur (40).

Deneysel çalışmalarda ve insanlarda yapılan çalışmalarda böbreğin glukoz homestazında önemli bir yerinin olduğunu göstermiştir. Böbrek hastalarında İD hiperinsülinemi ve glukoz intoleransının yanı sıra insülin salınımında farklılıklar ve karmaşık düzensizlikler ile birlikte (44).

İD'ni açıklayacak muhtemel nedenlerden birisi fiziksel hareketsizliktir. Ek olarak şişman kişilerde adipositlerden salınan sitokinlerin de önemli rolü vardır, onun için diğer bir ihtimal de üremik ortamdaki adipositokin seviyeleridir. İD'ne yol açabilecek olan adipositokinler tümör nekrosis faktör- α (TNF- α) ve leptindir. Bu moleküllerin plazma konsantrasyonları SDBY hastalarında artmıştır (40).

SDBY hastalarında karaciğer glukoz üretimi artmamıştır ve insüline normal cevap olarak baskılanır. SDBY'de İD daha ziyade çevreseldir, bunun da çoğunluğunu kas dokusu oluşturur (37). İD'nin moleküler kısmı bilinmemektedir. SDBY hastalarından yapılan kemik biyopsi çalışmalarında insülin reseptör bağlanmasının, beta alt grup fosforilasyonunun ve kinaz aktivasyonunun ve glukoz transporter ekspresyonunun normal olduğu gösterilmiştir. Oksidatif ve non oksidatif glukoz metabolik yollarının, üremik toksinlerin birikiminin direnç gelişiminde etkili olabileceği düşünülmektedir (37,40,41,45). Üremik hastalarda İD varlığı ile ilgili olarak vitamin D eksikliği, metabolik asidoz, anemi veya üremik toksinlerin etkili olduğu da öne sürülmüştür (44).

İD, böbrek hastalığının erken dönemlerinde vardır (43,46). DM'u olmayan kronik böbrek yetersizliği hastalarında diyalizden önce insülin duyarlılığında %60 oranında azalma olabilmektedir (45). Bu hastalarda HD'e başladıktan 10 hafta sonra değerler normale dönmemiş olsa da insülin duyarlılığında ve glukoz toleransında düzelme olduğu gösterilmiştir (45). 1998'de Flisher ve arkadaşları 29 IgA nefropatili hastayla 21 erişkin polikistik böbrek hastasını böbrek yetmezliğinin değişik safhalarında karşılaştırmış, erken dönemdeki böbrek hastalığında GFH normalken bile İD olduğunu göstermiştir (46).

İD'ni ölçmede 'altın standart' hiperinsülinemik öglisemik klemp yöntemidir. Ancak bu yöntem teknik olarak zordur. Diğer bir yöntem olan insülin tolerans testinin ise hipoglisemi oluşturma riski vardır. Basit bir yöntem olan 'homeostatik model assessment'(HOMA)'da açlık insülin ve glukoz seviyesi, insülin (mU/L)Xglukoz (mmol/L)/22.5 formülünde kullanılır. HOMA değerleri ile öglisemik klemp tekniği ile ölçülen İD değerleri korele bulunmuştur. Böbrek yetmezliği olan hastalarda da bu ilişki gösterilmiştir (39).

HD hastalarında insülin direnci varlığını gösteren kesin bir HOMA-İD değeri belirlenmemiştir. Literatürde yapılan çalışmalarda diyabetik olmayan hemodiyaliz

hastalarında HOMA-İD ortancası 1.16 ve 1.23 olarak bulunmuştur. (40,47) Shoji ve arkadaşlarının diyaliz öncesi dönemdeki diyabetik hastalarda yaptıkları çalışmada ise HOMA-İD değerinin ortalaması 2.4'tür (48).

HOMA-İD değerleri yapılan çalışmalarda karotis plak, artmış karotis intima-media kalınlığı ve kardiyovasküler olaylar ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (39). 183 non-diyabetik HD hastasında yapılan bir çalışmada HOMA-İD ve kardiyovasküler mortalite arasında bağımsız ilişki olduğu gösterilmiştir (40).

2.6.Hepatit C Virüsü ve İnsülin Direnci

HCV'ün karaciğer üzerindeki etkisi temel olarak inflamasyon, yavaş ilerleyen ve siroz ve daha sonra karsinoma gelişmesine neden olan fibrozis şeklindedir. HCV enfeksiyonu bugün için yağ metabolizmasını, oksidatif stresi, mitokondriyal fonksiyonu, gen tanımlanmasını ve iletimini etkileyen sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. HCV enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık %38'i hastalığın seyri sırasında en az bir karaciğer dışı belirti geliştirir (49).

Epidemiyolojik olarak HCV enfeksiyonu ile İD ve Tip 2 DM ilişkisi gösterilmiştir (7,49-51). Retrospektif olarak değerlendirilen 1117 kronik viral hepatitli hastada diyabetin HCV'lü hastalarda HBV'lü hastalara göre belirgin olarak fazla olduğu gösterilmiştir (49,52). Sirozu olmayan kronik HCV enfeksiyonlu hastaların çok değişkenli analizi odds oranının 4.3 olduğunu HCV ve DM ilişkisinin siroz varlığından bağımsız olduğunu göstermiştir (53). Zein ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise HCV(+) hastalarda DM sıklığı %14.5 iken kontrol grubunda %7.3 olarak bulunmuştur (54). Konrad ve arkadaşlarının HCV enfeksiyonunda interferon tedavisi ile enfeksiyonun düzeltilmesi ile glukoz toleransının da düzeldiğini göstermişlerdir (55).

Üremik olmayan hastalarda yapılan çalışmalarda Kawaguchi ve arkadaşları 158 non sirotik Japon kronik HCV hastası ile 179 diğer sebeplerden karaciğer hastalığı olanları karşılaştırmış, birinci grupta serum insülin seviyesi ve HOMA değerlerinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (56).

Lecube ve arkadaşlarının çalışmasında ise, 498 sirozu olmayan HCV hastası ile 144 sirozu olmayan HCV(-) hasta karşılaştırılmış, HCV(+) hastalarında glukoz metabolik bozukluklarının taranması önerilmiştir (53).

Petit ve arkadaşları HCV hastalarında fibrozis derecesi arttıkça HOMA modeli ile bakılan İD'nin de arttığını göstermişlerdir (57). Younossi ve arkadaşlarının yaptıkları

çalışmada HCV(+) renal transplantasyon yapılan hastalarda HCV(-) gruba göre DM sıklığı daha fazla bulunmuştur (58).

HCV enfeksiyonu ve Tip 2 DM arasındaki ilişkinin yaş, cinsiyet, ırk, vücut kitle indeksi (VKİ), ailede diyabet öyküsünden bağımsız olarak, 40 yaşın üzerindeki olgularda daha belirgin olduğu gösterilmiştir (59,60). Bu durum HCV enfeksiyonu İD oluştursa da aşikar DM'un ortaya çıkması için yaşlanma gibi ek İD oluşturacak mekanizmaların varlığının gerekli olduğunu gösterir (59).

Noto ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise HCV'lü hastalarda DM gelişimini etkileyen risk faktörleri ileri yaş, obezite, HCV 1 genotipi, ciddi karaciğer fibrozisi, ailede DM öyküsü, karaciğer nakli yapılması ve böbrek nakli yapılması olarak belirtilmiştir (49).

2.7.HCV Enfeksiyonunda İnsülin Direnci Gelişmesini Etkileyen Faktörler

Kronik HCV enfeksiyonunda karaciğer yağ ve karbonhidrat metabolizmasında değişiklikler sıklıkla görülür. Karaciğer steatozu yaklaşık %50 hastada vardır ve HCV 3 genotipi steatoz ile en yakından ilişkilidir (61).

İD'nin bir açıklaması, ilerlemiş karaciğer hastalığı veya mevcut olan karaciğer yağlanması nedeni ile karaciğerin kandan insülini temizleme etkisinin bozulmuş olması, sonuçta yüksek insülin seviyelerinin gözlenmesidir (59). Ancak bu teori C-peptid/insülin oranı ile ölçülen karaciğerin kandan insülin temizleme etkisinin HCV(+) ve HCV(-) hastalarda benzer olduğunun gösterilmesi ile ekarte edilmiştir (62).

HCV, hepatositlerde retinoid X reseptör ilişkili gen tanımlanmasını değiştirerek doğrudan yağ depolanmasına yol açabilir (63). Steatoz ve İD birlikteliği, DM'ta görülen non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının birçok ortak özelliklerini paylaşır. Bu durum bu metabolik bozuklukların hastalığın patogenezinde etkisinin olduğunu düşündürür (49). İD, HCV tarafından oluşturulan steatozun bir sonucu olabilir: Hücre içi yağ birikmesi İD'ni uyarır, DM'a yatkınlık oluşturur ve hücre içi trigliserid miktarının azalması da insülin duyarlılığı arttırır (64). Hui ve arkadaşları İD'nin karaciğer steatozuna katkısının olduğunu belirtmişler, artmış HOMA-İD seviyesi ile fibrozisin ilerleme hızı ve hastalığın ileri evreleri arasında da ilişki bulmuşlardır (51). HCV'nün ortaya çıkardığı İD'nin steatoz oluştuktan sonra daha da artarak bir kısır döngü oluşturması muhtemeldir (49).

İD'nin HCV proteinlerinin insülin kodlanma yollarındaki doğrudan etkisi sonucu olduğu da öne sürülmüştür (49).

İD, transgenik farelerin çekirdek geninde hepatik steatoz başlamadan önce de gözlenmiştir. Bu farelerde karaciğerde insülin reseptör ana maddesinde tirozin fosforilasyonunun bozulduğu saptanmıştır (65).

DM'u olmayan kronik HCV'lü hastaların karaciğer dokularının incelenmesi bu hastalarda insülin reseptör ve insülin reseptör ana maddesinin seviyelerinin yüksek olduğunu, ancak insülin ile uyarılan insülin reseptör ana maddesinin tirozin fosforilasyonunun engellendiğini göstermiştir (7). Aşırı artmış bir oksidatif stres de İD'ne yol açan diğer bir potansiyel olabilir. Oksidatif stress dolaylı olarak insülin reseptörlerindeki ve insülin reseptör ana maddesindeki tirozin artıklarının fosforilasyonunu durdurarak insülin işlevini engeller (7).

İnflamatuar bir sitokin olan TNF- α 'nın mRNA'sının tanımlanması ile karaciğer hastalığının seviyesi ve İD arasında güçlü bağlantı olduğu hayvan ve insan modellerinde gösterilmiştir (49). TNF- α , insülin reseptöründe ve adipositte insülin reseptör substratı (IRS)-1'deki tirozinin fosforilasyonunu engelleyerek insülin kodlama yollarına etki etmektedir (49). Shintani ve arkadaşları yaptıkları deneysel çalışmada karaciğerdeki insülin kodlanma yollarındaki bozuklukların yağlanma başlamadan önce, inflamasyonun yokluğunda, daha intrahepatik TNF- α yükselmeden ortaya çıktığı saptanmıştır (49,65). Dahası bu metabolik bozuklukların anti-TNF- α antikoru verilmesinden sonra iyileşmesi karaciğerde TNF- α 'nın İD'nde rol oynadığını düşündürmektedir (49). TNF- α 'nın HCV enfeksiyonunda özel patolojik yerinin ortaya koyulabilmesi için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır (49).

Masini ve arkadaşları yakınlarda HCV'nün adacık hücre seviyesinde doğrudan sitopatik etkisinin olduğunu göstermişlerdir. HCV enfeksiyonu insan pankreatik beta hücrelerinde tespit edilmiş, bu durum morfolojik hücre değişiklikleri ve azalmış glukoz uyarılmış insülin salınımı ile in vitro olarak ilişkili bulunmuştur (64).

HCV enfeksiyonuna eşlik eden farklı immün bozuklukların temelinde HCV'nün Tip 1 DM'daki gibi pankreatik adacık hücrelerini harap eden antikoları (anti-insülin, anti-adacık hücre, anti-glutamik asit dekarboksilaz antikoları) indüklediği ihtimali vardır. Ancak bu hastalarda otoantikor sıklığında artış olduğu gösterilememiştir (67).

HOMA-İD modeli ile ölçülen İD'nin karaciğerde fibrozis evresi ve ilerlemesi ile doğrudan ilişkisi vardır. Bu ilişki yaştan bağımsızdır ve siroz gelişiminden önce de etkilidir (51). Yüksek serum glukozunun yaş, cinsiyet ve alkol alımı benzer olanlarda karaciğer fibrozisinin bağımsız belirleyicisi olduğu gösterilmiştir. Yüksek glukozun profibrogenetik

etkisinin VKİ'den daha güçlü ve bağımsız olarak sirotik sürecin öncesinde belirgin olduğu bulunmuştur (68).

HCV enfeksiyonunun standart tedavisi interferon- α 'dır, ancak bu tedavi hastaların %50'sinden azında viral temizlemeyle sonuçlanır ve yan etkileri nedeni ile kötü tolere edilir. İnterferon tedavisinin karaciğer glukoz temizlenmesini ve serbest yağ asidini azalttığı için glukoz toleransını arttırır (56). Ancak interferonun kendisinin de hiperglisemiye yol açması mümkündür (49). Ribavirin ve interferon- α 'dan oluşan kombinasyon tedavisinin virolojik cevap hızını arttırdığı bilinmektedir. Ancak ribavirinin glukoz intoleransı veya HCV enfeksiyonunda İD üzere etkileri bilinmemektedir (49).

HCV'nün hemodiyaliz hastalarında İD ve ateroskleroz üzerindeki etkilerinin belirlenmesi hastaların buna bağlı kardiyovasküler komplikasyonlardan korunması ve tedavilerinin planlanması açısından önemlidir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, SDBY tanısı ile Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi ve İskenderun HD ünitesinde HD tedavisi almakta olan 650 hasta içerisinde en az 3 aydır hemodiyalize girmekte olan, aşağıda bahsedilen kriterlere uygun 18 yaş ve üstü 44 HCV(+) ve benzer yaş, cinsiyet ve diyaliz süresine sahip olan 38 HCV(-) toplam 82 hasta dahil edildi. Çalışma öncesinde hastaların yazılı onayları alındı.

Tip 1 veya Tip 2 DM olanlar, akut enfeksiyonu olanlar, aktif ve kronik inflamatuvar bir hastalığı olanlar, son 1 ay içerisinde hastanede yatmış olanlar, malignitesi olanlar, steroid kullananlar, kuru ağırlığında olmayan ve genel durumu iyi olmayanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların tamamına haftada üç kez, 4-5 saat süreyle, 250-300 ml/dk kan akım hızında hemofan diyalizer (İdems, modifiye selulozik, 1.5 m², düşük geçirgenlikli, semisentetik, ultrafiltrasyon katsayısı 7.2 olan hollow fiber, nonpirojen, etilen oksit ile sterilize edilmiş, tek kullanımlık) kullanılarak 500 ml/dk hızında, 34 mEq/l bikarbonat, 5 mmol/l asetat, 1.75 mmol/l kalsiyum, 140 mmol/l sodyum, 2 mmol/l potasyum, 0.5 mmol/l magnezyum içeren, 37 °C ısıda diyalizat ile hemodiyaliz uygulandı.

Tüm hastaların, HT, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık öyküleri, sigara kullanımı, ailede HT ve DM varlığı, altta yatan böbrek hastalığının nedeni, HD süresi dosya kayıtlarından alınarak kaydedildi. HT varlığı SKB \geq 140 mmHg, DKB \geq 90 mmHg veya bir veya daha fazla antihipertansif ilaç kullanımı şeklinde tanımlandı. Koroner arter hastalığı tanısı şu kriterlere göre konuldu: koroner arter bypass greftleme veya perkütan koroner girişim yapılmış öyküsü, koroner anjiyoda ciddi darlık olması, tipik anjina pectoris bulguları ile beraber elektrokardiyografide ST-T değişikliklerinin olması, koroner iskemi nedeni ile bir veya daha fazla ilaç kullanımı. Serebrovasküler hastalık tanısı bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme ile kesinleştirilmiş beyin enfaktı veya kanaması öyküsü ile konuldu. Periferik arter hastalığı ise, dinlenmede bacak ağrısı olan ve/veya aralıklı klaudikasyon tarif eden hastaların anjiyografi ile ciddi darlıklarının gösterilmesi ile konuldu.

Metabolik sendrom tanısı aşağıda belirtilen kriterlerden en az üçüne sahip olanlara konuldu:1) Bel/kalça oranı erkeklerde \geq 102 cm, kadınlarda \geq 88 cm. 2) Serum trigliserid düzeyi \geq 150 mg/dL. 3) Serum yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol seviyesi erkeklerde $<$ 40 mg/dL, kadınlarda $<$ 50 mg/dL. 4) SKB \geq 130 mmHg veya DKB \geq 85 mmHg. 5) Açlık kan şekeri \geq 100 mg/dL (69)

Tüm hastaların vücut ağırlığı, boy, bel çevresi ve kalça çevresi ile ilgili ölçümleri diyaliz seansı bittikten sonraki 30 dakikada yapıldı. Kilogram cinsinden vücut ağırlığı, boyun metre cinsinden ölçümünün karesine bölünerek VKİ hesaplandı. Bel çevresi, kalça ile kostalar arasındaki en ince bel bölgesinden, kalça çevresi ise gluteal bölgenin en belirgin ve kalça çevresinin en geniş olduğu bölgeden santimetre cinsinden ölçüldü, bel çevresi uzunluğu kalça çevresi uzunluğuna bölünerek bel kalça oranı elde edildi.

Hastaların kan örnekleri hafta ortası diyaliz seansından önce alındı. Diyaliz öncesi alınan kan örneğinde; kan üre azotu (BUN), kreatinin, ürik asit, kalsiyum, fosfor, albümin, hemoglobin, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-RP, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid, kalsiyum, fosfor, paratiroid hormon (PTH), demir, demir bağlama kapasiteleri ve ferritin değerleri bakıldı ve aylık ölçümü yapılanların son 3 aydaki ortalama değerleri belirlendi.

Kan örnekleri, 4 °C'de santrifüj edildi. Serum BUN, kreatinin, ürik asit, albümin, kalsiyum, fosfor, demir ve satüre olmayan demir bağlama kapasitesi, kolorimetrik yöntemlerle (Modular D/P, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), C-RP, immünonefelometri ve yüksek hassasiyetli C-RP ayıracağı (Behring Nephelometer BN-100, Dade Behring Marburg, Germany) ile ölçüldü. İntakt PTH düzeyi, solid faz, iki yönlü, kemiluminescent enzim işaretli immünometrik ölçüm ile tayin edildi (Diagnostic Product Corporation, LA, CA, USA). Kemiluminescent mikropartikül enzim immün assay (CMIA) yöntemi, serum ferritin düzeyinin nicel ölçümü için kullanıldı (Architect, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA).

Hastaların insülin ve glukoz ölçümleri için kan örnekleri 12 saatlik gece açlığını takiben sabah alındı. Serum glukoz seviyesi enzimatik kolorimetrik ölçüm ile (Modular D/P, Roche diagnostics, Mannheim, Germany) tespit edildi. İnsülin seviyesinin belirlenmesi için ise Abbott AxSYM analizöründe (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) mikropartikül enzim immün assay (MEIA) tekniği kullanıldı. Anti-HCV ölçümleri kemilüminesan mikropartikül enzim immünolojik tetkiki ile (Architect, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) yapıldı. Ölçüm ayarları, üretici ticari firmaların kullanım talimatları doğrultusunda yapıldı.

Toplam 82 hastadan açlık glukoz ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/L) olan 3 hasta ile açlık glukozu ölçümü 110-125 mg/dl (6.1-6.9 mmol/L) arasında olup bozulmuş açlık glukozu gösteren 12 hasta çalışmadan çıkarıldı. Geriye kalan 67 normal açlık glukozu olan hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların insülin direnci, homeostasis model assessment (HOMA-ID)'ye göre,

HOMA-İD=insülin ($\mu\text{U/L}$)Xglukoz (mmol/L)/22.5 formülü kullanılarak hesaplandı.

Hastalar, HOMA-İD ortanca değeri olan 1.46'ya göre iki gruba ayrıldı. Grup 1; HOMA-İD \geq 1.46, Grup 2 ise HOMA-İD $<$ 1.46 şeklinde tanımlandı.

Ortalama arteriyel basınç (OAB); OAB=DKB+(SKB-DKB)/3 formülü kullanılarak hesaplandı.

Sol ventrikül hipertrofisi, kapak kalsifikasyonları ve arter sertliği ölçümleri hastaların kliniğinden habersiz aynı uzman kardiyolog tarafından 2 boyutlu ekokardiyografi kullanılarak yapıldı. Çalışmada Vivid 7 (GE Vingmed Ultrasound Horten, Norway) ekokardiyografi cihazı ve standart pencerelerde 2.5 MHz prob kullanıldı.

3.1.Arter Sertliği (Stiffness) Ölçümleri

Arteriyel sertlik kardiyak siklus sırasında aortun lümen çapındaki değişikliği ölçerek non-invasif yolla değerlendirildi.

Değerlendirmenin başlangıcında hastaların 15 dakika dinlenmesini takiben cıvalı bir sfingomonometre ile sistolik ve DKB ölçümleri yapıldı. Korotkof seslerinin duyulması SKB, kaybolması (faz V) DKB olarak kabul edildi.

Daha sonra tek bir kişi tarafından, en az üç ardışık kardiyak siklus süresince transverse arkus aortanın iç boyutları ölçüldü, ölçümler aortanın çıkış yerinin 3 cm yukarisından, asendan aortanın çıkan kısmından yapıldı, elastik modulus ve sertlik indeksi β aşağıdaki formüllere göre hesaplandı:

Sertlik indeksi beta: $\text{Ln}(\text{Ps}/\text{Pd})/((\text{Ds}-\text{Dd})/\text{Dd})$

Elastik modulus: $\text{dP}/((\text{Ds}-\text{Dd})/\text{Dd})\times 100$

Burada, Ds=sistolde aort çapı (mm); Dd=diyastolde aort çapı (mm); dP=sistolik-diyastolik basınç farkı (mmHg); Ln=logaritma bazı; Ps=sistolik kan basıncı (mmHg); Pd=diyastolik kan basıncı (mmHg)'nı ifade eder (70,71).

3.2.İstatistik Yöntemi

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi SPSS 11.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sonuçlar ortalama \pm SD ve yüzde (%) olarak verildi. HOMA-İD değerleri normal dağılım göstermediğinden dolayı ortanca olarak belirtildi. Gruplar arasındaki karşılaştırma normal dağılım gösteren değişkenlerde t-testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann Whitney U-testi kullanılarak

yaıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ve parametrik olmayan değişkenler için Spearman korelasyon analizi ile test edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya 39 erkek (%58.2) ve 28 kadın (%41.8) olmak üzere toplam 67 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 44 ± 16 yıl, HD süresi 90.8 ± 47.8 aydı.

Otuz yedi hasta (%55) HCV(+), 30 hasta (%45) ise HCV(-) idi.

SDBY etiyojisine bakıldığında HT %20 (n=14), glomerülonefrit %16 (n=11), tübülointerstisyel nefrit veya pyelonefrit %22 (n=15), sebebi bilinmeyen %32 (n=22), polikistik böbrek hastalığı ise %7 (n=5) oranlarında görüldü (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Altta yatan etiyojik nedenlere göre hastaların dağılımı

SDBY etiyojisi	HCV (+)		HCV (-)		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
HT	8	(%22)	6	(%20)	14	(%21)
Glomerülonefrit	4	(%10)	7	(%22)	11	(%16)
Tübülointerstisyel/Pyelonefrit	10	(%28)	5	(%16)	15	(%22)
Bilinmeyen	13	(%35)	9	(%32)	22	(%34)
Diğer	2	(%5)	3	(%10)	5	(%7)
Toplam	37	(%100)	30	(%100)	67	(%100)

HCV(+) gruptaki hastaların 20'si erkek, 17'si kadın, yaş ortalaması 43.4 ± 16.7 yıl, ortalama HD süresi 97.4 ± 49.5 ay, ortalama VKİ 22.6 ± 3.9 kg/m² ve bel / kalça oranı 0.84 ± 0.09 idi

HCV(-) gruptaki hastaların ise 19'u erkek, 11'i kadın, yaş ortalaması 44.5 ± 16.8 yıl, ortalama HD süresi 82.8 ± 45.1 aydı. Ortalama VKİ 23.9 ± 4.4 kg/m² ve bel/kalça oranı 0.86 ± 0.07 olarak hesaplandı. Tablo 4.2'de hasta gruplarının demografik özelliklere göre dağılımı görülmektedir.

Tablo 4.2. HCV(+) ve HCV(-) hastaların demografik özellikleri

Parametre	HCV(+)	HCV(-)	Toplam	p
Erkek/kadın	20/17	19/11	67	>0.05
Yaş (yıl)	43.4 ± 16.7	44.5 ± 16.8	44.0 ± 16.6	>0.05
HD süresi (ay)	97.4 ± 49.5	82.8 ± 45.1	90.8 ± 47.8	>0.05
VKİ (kg/m ²)	22.6 ± 3.9	23.9 ± 4.4	23.2 ± 4.1	>0.05
Bel kalça oranı	0.84 ± 0.09	0.86 ± 0.07	0.85 ± 0.08	>0.05

Tüm hastaların %32'si (n=22) sigara içicisiydi. HCV(+) hastaların %32'si (n=12) sigara içicisi iken HCV(-) hastaların %33'ü (n=10) sigara içiyordu. Her iki grupta sigara içiciliği açısından fark yoktu (p >0.05). Tüm hastaların %51'inde (n=34) HT vardı. HCV(+) hastalarda HT sıklığı %46 (n=17), HCV(-) hastalarda hipertansiyon sıklığı ise %56 (n=17) idi. Koroner arter hastalığı tüm hastaların %15'inde (n=10) gözlenirken, HCV(+) hastaların %10'unda (n=4) HCV(-) hastaların ise %20'sinde (n=6) saptandı. Her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p >0.05).

Periferik arter hastalığı tüm grupta 4 hastada tespit edildi. Bunlardan 1 tanesi HCV(-) grupta iken diğer 3 hasta HCV(+) gruptaydı. HCV(+) gruptan 2 hastada serebrovasküler olay saptanırken HCV(-) gruptaki hastalarda serebrovasküler olay tespit edilmedi.

Ailede DM öyküsü tüm gruptaki hastaların %22'sinde (n=15) var iken HCV(+) hastaların %13'ünde (n=5), HCV(-) hastaların ise %33'ünde (n=10) idi. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p >0.05). Ailede HT öyküsü tüm hastaların %39'unda (n=26) vardı. HCV(+) hastalarda %51 (n=19) olarak saptanan bu oran HCV(-) hastalarda %23 (n=7) idi ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p=0.01). Metabolik sendrom kriterlerine göre tüm hastaların %39'unda (n=26), HCV(+) hastaların %51'inde (n=19) ve HCV(-) hastaların %23'ünde (n=7) metabolik sendrom vardı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p=0.01). Tablo 4.3.'te hasta gruplarının mevcut olan ateroskleroz risk faktörlerinin dağılımları ve grupların karşılaştırma sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Aterosklerotik risk faktörlerine göre grupların dağılımı

Parametre	HCV (+)		HCV (-)		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
Sigara	12	(%32)	10	(%33)	22	(%32)	0.93
HT	17	(%46)	17	(%56)	34	(%51)	0.38
Koroner arter hastalığı	4	(%10)	6	(%20)	10	(%15)	0.74
Periferik arter hastalığı	3	(%2)	1	(%10)	4	(%5)	0.41
Serebrovasküler olay	2	(%5)	0		2	(%2)	0.19
Ailede DM	5	(%13)	10	(%33)	15	(%22)	0.31
Ailede HT	19	(%51)	7	(%23)	26	(%39)	0.01
Metabolik sendrom	19	(%51)	7	(%23)	26	(%39)	0.01

Tüm gruptaki hastaların 41'inde (%61) sol ventrikül hipertrofisi tespit edildi. HCV(+) gruptaki hastaların 24'ünde (%65), HCV(-) gruptaki hastaların 17'sinde (%56) sol ventrikül hipertrofisi vardı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0.49) Hastaların 51'inde (%76) herhangi bir kapak kalsifikasyonu tespit edilemedi. Kapak kalsifikasyonu olan 16 (%24) hastanın 12'si (%32) HCV(+), 4'ü (%13) ise HCV(-) idi. Gruplar karşılaştırıldığında kapak kalsifikasyonu açısından da anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.60) (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. HCV(+) ve (-) gruplar arasındaki ekokardiyografik bulguların karşılaştırılması

Parametre	HCV(+) (n=37)		HCV(-) (n=30)		Toplam (n=67)		p
	n	%	n	%	n	%	
Sol ventrikül hipertrofisi	24	(%65)	17	(%56)	41	(%61)	0.49
Kapak kalsifikasyonu	12	(%32)	4	(%13)	16	(%24)	0.60

Hastaların biyokimyasal parametrelerinin ortalamaları ve grupların karşılaştırılmasının sonuçları Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5. HCV(+) ve HCV(-) gruplarda biyokimyasal parametrelerinin ortalamaları ve bunların karşılaştırılması

Parametre	HCV(+) (n=37)	HCV(-) (n=30)	Toplam (n=67)	p
Hemoglobin (gr/dl)	10.7 ± 1.6	10.5 ± 1.8	10.6±1.7	0.64
Beyaz küre (K/mm ³)	6.8 ± 2.1	6.9 ± 3.7	7.0±2.0	0.28
Trombosit (K/mm ³)	202.9 ± 73.7	231.3 ± 59.4	215.6±68.7	0.09
ESR (mm/saat)	30.6 ± 21.0	24.0 ± 14.0	29.0±19.2	0.12
CRP (mg/l)	10.5± 14.9	8.0 ± 9.0	9.4±12.6	0.43
BUN (mg/dl)	82.9 ±14.2	83.1 ± 12.9	83.0±13.5	0.94
Kreatinin (mg/dl)	11.2 ± 2.3	11.8 ± 2.0	11.5±2.2	0.24
Ürik asit (mg/dl)	7.4 ± 0.8	7.9 ± 1.4	7.6±1.1	0.15
Kalsiyum (mg/dl)	10.0 ± 4.8	9.1 ± 0.7	9.6±3.6	0.33
Fosfor (mg/dl)	5.9 ± 1.3	5.5 ± 1.2	5.7±1.2	0.25
Ca x P	60.4 ± 36.9	51.0 ± 12.3	56.2±28.8	0.18
Albümin (mg/dl)	3.9 ± 0.3	4.0 ± 0.2	4.0±0.2	0.17
AST (IU/L)	21.4 ± 12.4	14.8 ± 4.4	18.5±10.1	0.007
ALT (IU/L)	24.9 ± 18.4	15.7 ± 6.7	20.8±15.0	0.01
Total kolesterol (mg/dl)	149.1 ± 39.9	159.8 ± 33.6	153.9±37.3	0.25
HDL kolesterol (mg/dl)	40.2 ± 11.8	39.9 ± 7.2	40.1±10.0	0.89
LDL kolesterol (mg/dl)	79.5 ± 33.3	92.5 ± 28.7	85.3±31.9	0.10
Trigliserid (mg/dl)	173.0±119.5	204.3 ± 124.3	187.0±121.8	0.29
PTH (pg/ml)	0.66±0.59	0.66 ± 0.54	0.66 ± 0.56	0.98
Demir (µg/dl)	93.3 ± 48.7	68.8 ± 41.5	82.3±47.0	0.03
SDBK (µg/dl)	220.0 ± 48.7	208.6 ± 42.5	214.9±46.0	0.32
Ferritin (ng/ml)	637.6±539.3	699.7 ± 567.8	665.4±548.9	0.64
Glukoz (mg/dl)	83.5 ± 9.7	83.4 ± 9.7	83.4±9.6	0.96
İnsülin (µIU/L)	11.0 ± 10.3	9.0 ± 6.7	10.1±8.9	0.36
HOMA-İD	1.50	1.31	1.46	0.31
KT/V	1.38 ± 0.2	1.36 ± 0.2	1.37 ± 0.2	0.41

Hastaların biyokimyasal parametreleri değerlendirildiğinde HCV(+) grup ve HCV(-) grup arasında AST (21.4 ± 12.4 IU/L ve 14.8 ± 4.4 IU/L) ($p=0.007$), ALT (24.9 ± 18.4 IU/L ve 15.7 ± 6.7 IU/L) ($p=0.01$), serum demiri (93.3 ± 48.7 µg/dl ve 68.8 ± 41.5 µg/dl) ($p=0.03$) değerlerinde anlamlı farklılık saptandı. Diğer laboratuvar parametreleri, insülin ($p=0.36$) ve HOMA-İD ($p=0.31$) değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

4.1.Arter Sertliği Ölçümlerinin Sonuçları

Hastaların arter sertliği ölçümlerinin ortalamaları ve grupların karşılaştırma sonuçları Tablo 4.6.'da gösterilmiştir:

Tüm hastaların ortalama kan basınçları ele alındığında ortalama SKB'nın 126.2 ± 18.9 mmHg, ortalama DKB'nın 77.9 ± 10.1 mmHg olduğu gözlemlendi. HCV(+) gruptaki hastaların ortalama SKB'ı 129.5 ± 19.2 mmHg ve ortalama DKB'ı 78.9 ± 10.3 mmHg iken HCV(-) gruptaki hastaların ortalama SKB'ı değerleri 122.1 ± 18.1 mmHg ve DKB'ı değerleri 76.8 ± 9.9 mmHg olarak tespit edildi. Gruplar arasında ortalama SKB değerlerinde ($p=0.11$) ve ortalama DKB değerlerinde ($p=0.40$) anlamlı bir farklılık saptanmadı.

OAB değerleri tüm grupta 94.0 ± 12.6 mmHg, HCV(+) grupta ortalama 95.8 ± 12.9 mmHg ve HCV(-) grupta ortalama 91.9 ± 12.2 mmHg idi. HCV(+) ve HCV(-) grubun karşılaştırılmasında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.19$).

Arter sertliğini belirlemek için kullanılan parametrelerden Sertlik indeksi β ölçümlerinin tüm gruptaki ortalaması 7.96 ± 14.54 ; HCV(+) grupta 7.46 ± 12.30 , HCV(-) grupta 8.57 ± 17.10 olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.75$).

Elastik modulus ölçümleri ortalaması tüm grupta 91193.71 ± 220373.54 ; HCV(+) grupta 75742.49 ± 121886.76 , HCV(-) grupta 110250.2 ± 302329.99 idi ve gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.52$).

Tablo 4.6. HCV(+) ve HCV(-) grupların arter sertliği ölçümlerinin ortalamaları ve grupların karşılaştırması

Parametre	HCV(+) (n=37)	HCV(-) (n=30)	Toplam (n=67)	P
SKB (mmHg)	129.5 ± 19.2	122.1 ± 18.1	126.2 ± 18.9	0.11
DKB (mmHg)	78.9 ± 10.3	76.8 ± 9.9	77.9 ± 10.1	0.40
OAB (mmHg)	95.8 ± 12.9	91.9 ± 12.2	94.0 ± 12.6	0.19
Sertlik indeksi β	7.46 ± 12.30	8.57 ± 17.10	7.96 ± 14.54	0.75
Elastik modulus	75742.49 ± 121886.76	110250.2 ± 302329.9	91193.71 ± 220373.54	0.52

4.2.İnsülin Direnci Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Hastalar HOMA-İD değerlerine göre daha önce belirtilen şekilde gruplandırıldığında tüm hastaların %50'si (n=34), HCV(+) hastaların %56'sı (n=21), HCV(-) hastaların ise %43'ü (n=13) Grup 1'de idi. Buna karşılık tüm hastaların %49.8'i (n=33), HCV(+) hastaların %44'ü (n=16) ve HCV(-) hastaların %57'si (n=17) Grup 2'deydi. Gruplar karşılaştırıldığında HCV(+) ve HCV(-) hastalar arasında farklılık saptanmadı (p=0.33). Benzer şekilde 1. ve 2. gruplar arasında bakılan biyokimyasal parametreler, ekokardiyografi bulguları, arter sertliğine etki eden parametreler arasında da anlamlı ilişki gösterilemedi. (Tablo 4.7.)

Tablo 4.7. HOMA-İD gruplamasına göre HCV(+) ve HCV(-) hastaların karşılaştırılması

Parametre	Grup 1 (HOMA-İD ≥ 1.46)		Grup 2 (HOMA-İD < 1.46)	
	n=	%	n=	%
Toplam (n=67)	34	50.2	33	49.8
HCV(+) (n=37)	21	56	16	44
HCV(-) (n=30)	13	43	17	57

Tüm grup değerlendirildiğinde HOMA-İD ölçümlerinin hastaların beyaz küre sayıları (r=0.264, p=0.03), trombosit sayıları (r=0.255, p=0.03), trigliserid seviyesi (r=0.263, p=0.03), SDBK (r=0.332, p=0.006), ürik asit seviyesi (r=0.370, p=0.002), PTH

değeri ($r=0.258$, $p=0.03$), sertlik indeksi β ($r=0.319$, $p=0.009$), ortalama DKB'ı ($r=-0.265$, $p=0.03$), glukoz ($r=0.474$, $p=0.00$) ve insülin seviyesi ($r=0.988$, $p=0.00$) ile ilişkili olduğu saptandı (Tablo 4.8.)

Tablo 4.8. Tüm hasta grubunda HOMA-İD değerine etki eden faktörler

Parametre	Toplam (n=67)	
	r	p
Beyaz küre (K/mm ³)	0.264	0.03
Trombosit (K/mm ³)	0.255	0.03
CRP	-0.012	0.92
Ürik asit (mg/dl)	0.370	0.002
Trigliserid (mg/dl)	0.263	0.03
SDBK (µg/dl)	0.332	0.006
PTH (pg/ml)	0.258	0.03
Glukoz (mg/dl)	0.474	0.000
İnsülin (µIU/L)	0.988	0.000
DKB (mmHg)	-0.265	0.03
Sertlik indeksi β	0.319	0.009

Tüm grupta HOMA-İD değerleri ile hastaların yaşı ($r=0.65$, $p=0.60$), HD süresi ($r=0.030$, $p=0.8$), VKİ ($r=0.149$, $p=0.23$), bel-kalça oranı ($r=0.166$, $p=0.18$), total kolesterol değerleri ($r=0.181$, $p=0.14$), HDL-kolesterol ($r=0.014$, $p=0.91$), LDL-kolesterol ($r=0.119$, $p=0.33$), ESR ($r=-0.006$, $p=0.96$), C-RP ($r=-0.012$, $p=0.92$), SKB'ı ($r=-0.168$, $p=0.17$), kalsiyum ($r=-0.042$, $p=0.73$), fosfor ($r=0.200$, $p=0.10$), hemoglobin ($r=0.161$, $p=0.19$), AST ($r=0.073$, $p=0.55$), ALT ($r=0.107$, $p=0.38$), albümin ($r=0.022$, $p=0.86$), kalsiyum-fosfor çarpanı ($r=0.045$, $p=0.72$), elastik modulus ölçümü ($r=0.197$, $p=0.11$), sol ventrikül hipertrofisi ($p=0.82$) kapak kalsifikasyonu ($r=0.155$, $p=0.21$) ve ortalama arter basıncı ($r=-0.255$, $p=0.06$) arasında ilişki bulunamadı.

HCV(+) hasta grubunda ise HOMA-İD seviyeleri ile sertlik indeksi β ($r=0.547$, $p=0.000$), elastik modulus ($r=0.532$, $p=0.001$), beyaz küre sayısı ($r=0.392$, $p=0.01$), trombosit sayısı ($r=0.467$, $p=0.004$), SDBK ($r=0.392$, $p=0.016$), ürik asit seviyesi ($r=0.479$, $p=0.003$), glukoz ($r=0.583$, $p=0.000$) ve insülin seviyesi ($r=0.990$, $p=0.000$) ile pozitif korelasyon bulundu (Tablo 4.9.)

Tablo 4.9. HCV(+) hastalarda HOMA-İD ile ilişkili parametreler

Parametre	HCV(+) (n=37)	
	r	p
Beyaz küre (K/mm ³)	0.392	0.01
Trombosit (K/mm ³)	0.467	0.004
CRP	-0.077	0.652
Ürik asit (mg/dl)	0.479	0.003
SDBK (µg/dl)	0.392	0.01
Glukoz (mg/dl)	0.583	0.000
İnsülin (µIU/L)	0.990	0.000
DKB (mmHg)	-0.303	0.04
Sertlik indeksi β	0.547	0.000
Elastik modulus	0.532	0.001

HCV(-) hastalarda HOMA-İD ölçümleri trigliserid seviyesi (r=0.386, p=0.03), PTH seviyesi (r=0.363, p=0.04), ürik asit seviyesi (r=0.428, p=0.01), ve insülin seviyesi (r=0.988, p=0.000) ile pozitif olarak korele olduğu gözlemlendi (Tablo 4.10.)

Tablo 4.10. HCV(-) grupta HOMA-İD ile ilişkili parametreler

Parametre	HCV(-) (n=30)	
	r	p
Beyaz küre (K/mm ³)	0.055	0.77
Trombosit (K/mm ³)	-0.183	0.33
CRP	0.167	0.378
Ürik asit (mg/dl)	0.428	0.01
Trigliserid (mg/dl)	0.386	0.03
DBK (µg/dl)	0.183	0.37
PTH (ng/ml)	0.363	0.04
Glukoz (mg/dl)	0.299	0.10
İnsülin (µIU/L)	0.988	0.000
DKB (mmHg)	-0.260	0.16
Sertlik indeksi β	0.060	0.75
Elastik modulus	0.03	0.84

Gruplar karşılaştırıldığında ürik asit, glukoz ve insülin seviyesi ile HOMA-İD değerlerinin her 3 grupta da korele olduğu, elastik modulus ölçümlerinin sadece HCV(+) hastalarda, DKB, sertlik indeksi β , beyaz küre, trombosit, demir bağlama kapasitesi değerlerinin sadece HCV(+) hastalarda ve tüm grupta, PTH ve trigliserid değerleri ise sadece tüm grupta ve HCV(-) hastalarda HOMA-İD ile korele bulundu.

Tüm hasta grubunda demir ($p=0.79$) ve ferritin ($p=0.79$) HOMA-İD, glukoz ve insülin değerleri ile ilişkili bulunmazken, demir bağlama kapasitesi serum insülini ve HOMA-İD ile anlamlı olarak ilişkili idi ($p=0.005$). Benzer korelasyon HCV(+) hastalarda da saptandı. HCV(-) hasta grubunda ise demir bağlama kapasitesi, insülin seviyesi ve HOMA-İD değerleri arasında ilişki gösterilemedi.

4.3.Arter Sertliği Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Tüm hastalarda elastik modulus ölçümleriyle, bakılan tüm parametreler arasında yaş ($r=0.232$, $p=0.05$), sertlik indeksi β ($r=0.949$, $p=0.000$), ferritin ($r=0.247$, $p=0.04$) ve glukoz ölçümleri ($r=0.247$, $p=0.04$) pozitif korele idi. (Tablo 4.11.)

Tablo 4.11. Tüm hasta grubunda elastik modulus ölçümlerine etki eden parametreler

Parametre	Tüm grup (n=67)	
	r	p
Yaş (yıl)	0.232	0.05
Beyaz küre (K/mm ³)	0.101	0.41
Trombosit (K/mm ³)	0.107	0.38
C-RP	-0.16	0.897
Total kolesterol (mg/dl)	0.100	0.42
LDL kolesterol (mg/dl)	0.147	0.23
Demir (μ g/dl)	0.208	0.09
Ferritin (ng/ml)	0.247	0.04
Glukoz (mg/dl)	0.244	0.04
İnsülin (μ IU/L)	0.169	0.17
HOMA-İD	0.197	0.11
Sertlik indeksi β	0.949	0.000

HCV(+) hastalarda elastik modulusun HOMA-İD ($r=0.532$, $p=0.001$), yaş ($r=0.329$, $p=0.04$), sertlik indeksi β ($r=0.997$, $p=0.000$), beyaz küre ($r=0.341$, $p=0.03$), trombosit sayısı ($r=0.410$, $p=0.01$), total kolesterol seviyesi ($r=0.536$, $p=0.001$), LDL-kolesterol seviyesi ($r=0.470$, $p=0.003$), ve insülin seviyesi ($r=0.532$, $p=0.001$) ile pozitif korelasyon gösterdiği bulundu (Tablo 4.12.)

HCV(-) hastalarda elastik modulus ölçümlerinde sertlik indeksi β ($r=0.976$, $p=0.000$), demir ($r=0.490$, $p=0.006$) ve ferritin ($r=0.432$, $p=0.01$) değerleri arasında pozitif korelasyon tespit edildi (Tablo 4.13.)

Tablo 4.12. HCV(+) hastalarda elastik modulus ölçümlerine etki eden parametreler

Parametre	HCV(+) (n=37)	
	r	p
Yaş (yıl)	0.329	0.04
Beyaz küre (K/mm ³)	0.341	0.03
Trombosit (K/mm ³)	0.410	0.01
C-RP	-0.030	0.859
Total kolesterol (mg/dl)	0.536	0.001
LDL kolesterol (mg/dl)	0.470	0.003
Demir (μ g/dl)	-0.103	0.54
Ferritin (ng/ml)	-0.090	0.59
Glukoz (mg/dl)	0.172	0.30
İnsülin (μ IU/L)	0.518	0.001
HOMA-İD	0.532	0.001
Sertlik indeksi β	0.997	0.000

Tablo 4.13. HCV(-) hastalarda elastik modulus ölçümlerine etki eden parametreler

Parametre	HCV (-)(n=30)	
	r	p
Yaş (yıl)	0.213	0.25
Beyaz küre (K/mm ³)	-0.27	0.88
Trombosit (K/mm ³)	-0.08	0.67
C-RP	0.006	0.977
Total kolesterol (mg/dl)	-0.154	0.41
LDL kolesterol (mg/dl)	-0.033	0.86
Demir (µg/dl)	0.490	0.006
Ferritin (ng/ml)	0.432	0.01
Glukoz (mg/dl)	0.316	0.08
İnsülin (µIU/L)	0.316	0.97
HOMA-İD	0.036	0.84
Sertlik indeksi β	0.976	0.000

Tüm hasta grubunda sertlik indeksi β değerlerinin, elastik modulus (r=0.949, p=0.000), HOMA-İD değerleri (r=0.319, p=0.09), yaş (r=0.246, p=0.04), glukoz (r=0.244, p=0.04) ve insülin seviyesi (r=0.287, p=0.01) ile pozitif korelasyon gösterdiği izlendi (Tablo 4.14.).

Tablo 4.14. Tüm hasta grubunda sertlik indeksi β değerlerine etki eden parametreler

Parametre	Tüm grup (n=67)	
	r	p
Yaş (yıl)	0.246	0.04
Beyaz küre (K/mm ³)	0.199	0.10
Trombosit (K/mm ³)	0.171	0.16
C-RP	-0.021	0.868
Total kolesterol (mg/dl)	0.174	0.15
LDL kolesterol (mg/dl)	0.189	0.12
Demir (µg/dl)	0.130	0.29
Ferritin (ng/ml)	0.165	0.18
Ürik asit (mg/dl)	0.169	0.17
OAB (mmHg)	-0.014	0.90
DKB (mmHg)	-0.120	0.92
Glukoz (mg/dl)	0.244	0.04
İnsülin (µIU/L)	0.287	0.01
HOMA-İD	0.319	0.009
Elastik modulus	0.949	0.000

HCV(+) hasta grubunda sertlik indeksi β ölçümleri ise HOMA-İD ile ($r=0.547$, $p=0.000$), yaşla ($r=0.246$, $p=0.04$), elastik modulus ile ($r=0.997$, $p=0.000$), beyaz küre sayımı ile ($r=0.339$, $p=0.04$), trombosit sayısı ile ($r=0.407$, $p=0.01$), total kolesterol seviyesi ile ($r=0.538$, $p=0.001$), LDL-kolesterol seviyesi ile ($r=0.451$, $p=0.005$), ürik asit seviyesi ile ($r=0.332$, $p=0.04$), insülin seviyesi ile ($r=0.535$, $p=0.001$) pozitif korelasyon gösterirken, hastaların DKB'ı ($r=-0.370$, $p=0.02$) ve OAB'ı ($r=-0.332$, $p=0.04$) ile negatif korelasyon saptandı (Tablo 4.15.). Şekil 4.1'de HCV(+) hastalarda HOMA-İD ve sertlik indeksi β ilişkisi görülmektedir.

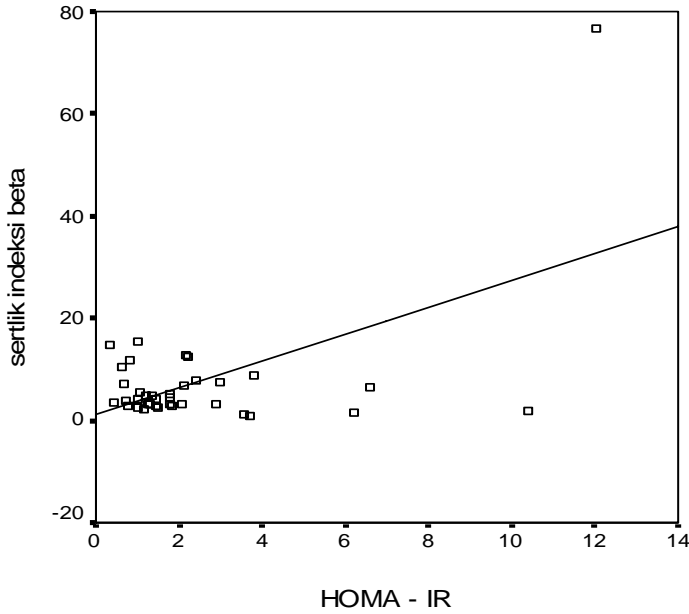
Tablo 4.15. HCV(+) hasta grubunda sertlik indeksi β ölçümlerine etki eden faktörler

Parametre	HCV(+) (n=37)	
	r	p
Yaş (yıl)	0.333	0.04
Beyaz küre (K/mm ³)	0.339	0.04
Trombosit (K/mm ³)	0.407	0.01
C-RP	-0.041	0.809
Total kolesterol (mg/dl)	0.538	0.001
LDL kolesterol (mg/dl)	0.451	0.005
Demir (µg/dl)	-0.081	0.61
Ferritin (ng/ml)	-0.097	0.56
Ürik asit (mg/dl)	0.332	0.04
OAB (mmHg)	-0.332	0.04
DKB (mmHg)	-0.370	0.02
Glukoz (mg/dl)	0.189	0.26
İnsülin (µIU/L)	0.535	0.001
HOMA-İD	0.547	0.000
Elastik modulus	0.997	0.000

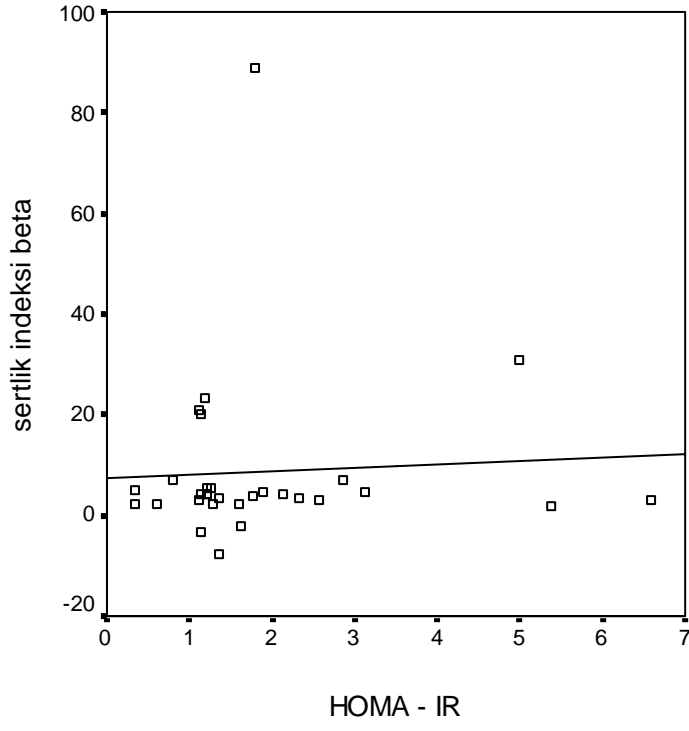
HCV(-) hastalarda sertlik indeksi β ve demir ($r=0.395$, $p=0.03$), ferritin ($r=0.386$, $p=0.03$) ve elastik modulus ($r=0.976$, $p=0.000$) arasında korelasyon vardı (Tablo 4.16.). Şekil 4.2.'de HCV(-) hastalarda HOMA-İD ve sertlik indeksi β ilişkisi görülmektedir.

Tablo 4.16. HCV(-) hasta grubunda sertlik indeksi β ölçümlerine etki eden faktörler

Parametre	HCV (-) (n=30)	
	r	p
Yaş (yıl)	0.173	0.36
Beyaz küre (K/mm ³)	0.067	0.76
Trombosit (K/mm ³)	-0.086	0.65
C-RP	0.015	0.937
Total kolesterol (mg/dl)	-0.207	0.27
LDL kolesterol (mg/dl)	-0.081	0.67
Demir (µg/dl)	0.395	0.03
Ferritin (ng/ml)	0.386	0.03
Ürik asit (mg/dl)	0.070	0.71
OAB (mmHg)	0.298	0.11
DKB (mmHg)	0.327	0.07
Glukoz (mg/dl)	0.301	0.10
İnsülin (µIU/L)	0.013	0.94
HOMA-İD	0.060	0.75
Elastik modulus	0.976	0.000



Şekil 4.1. HCV(+) hastalarda HOMA-İD ve sertlik indeksi β



Şekil 4.2. HCV(-) hastalarda HOMA-İD ve sertlik indeksi β

5.TARTIŞMA

SDBY olan hastalarda mortalitenin en önemli nedenlerinden biri aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklardır (30). HCV seropozitivitesiyle karotis arter plak ve karotis intima media kalınlığı arasında sağlıklı toplumda bağımsız ilişki bulunmuştur (24,25). Aynı şekilde İD de ateroskleroz için birçok risk faktörüne eşlik etmektedir ve yine HCV(+) hastalarda Tip 2 DM sıklığının arttığı bilinmektedir (49-51,59).

HCV enfeksiyonu kronik karaciğer hastalığının dünyadaki en önemli sebeplerinden biridir ve HD hastalarında daha sık görülmektedir. Literatürde HCV(+) HD hastalarının benzer yaş, ırk, HD süresine sahip HCV(-) hastalara göre mortalitesinin arttığı, özellikle genç HCV(+) HD hastalarında kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin yüksek olduğu gösterilmiştir (12,72,73). Bu nedenle HCV'nün HD hastalarında ateroskleroz ve İD'ne etkisinin belirlenmesi hastaların buna bağlı komplikasyonlardan korunması açısından önemlidir. Bu çalışmada HCV(+) HD hastalarında İD'nin varlığı ve bu hastalarda HCV'nün ve insülin direncinin ateroskleroz üzerindeki etkileri araştırıldı.

Hemodiyaliz hastalarında HCV enfeksiyonu genellikle asemptomatik seyreder. Serum aminotransferaz aktivitesinde bozukluklara sık rastlanmaz. Anti-HCV(+) hastalarda artmış aminotransferaz değerlerinin %4.5-%80 arasında olduğu bildirilmiştir (74). Tüm diyaliz hastalarında serum AST ve ALT değerleri çoğunlukla baskılanmıştır (75). Fabrizi ve arkadaşları HD hastalarında AST ve ALT değerlerinin anti-HCV(+) hastalarda HCV(-) hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermiştir (74). Kalantar-Zadeh ve arkadaşları 2778 HD hastasında yaptıkları çalışmada AST'ın normalin üst sınırındaki değerlerde bile HCV enfeksiyonu varlığı ile birlikte olabileceğini, AST'ın 50 IU/l'nin üzerinde olduğu durumlarda HCV enfeksiyonu ihtimalinin %72 gibi yüksek bir oranda bulunabileceğini belirtmişlerdir (12). Çalışmamızda AST ve ALT değerlerinin normal sınırlar içinde olsalar dahi HCV(+) hastalarda HCV(-) hastalara göre anlamlı olarak yüksek seyrettiklerini bulduk. Özellikle AST değerlerinde bu farklılık daha belirgindi.

Kronik HCV enfeksiyonlu hastaların serum demir değerlerinin yüksek olduğu bilinmektedir (76). Bunun HCV'nün hepatositler ve karaciğerdeki diğer hücreler üzerindeki sitopatik etkisiyle demir metabolizmasını değiştirerek mi yoksa HCV'üne etki eden kronik inflamatuvar aktivitenin sonucu olarak zedelenen hepatositlerden fazla demir salınmasından mı kaynaklandığı tam olarak açıklanamamıştır (76). Bizim çalışmamızda da HCV(+) hastalarda serum demirinin HCV(-) hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir.

Sağlıklı toplumda yapılan çalışmalarda, HCV seropozitivitesi ile karotis arter plak ve karotis intima media kalınlığı arasında, diğer ateroskleroz risk faktörlerinden bağımsız olarak ilişki olduğu gösterilmiştir (24,25). Ancak literatürde böyle bir ilişkinin olmadığını belirten yayınlar da mevcuttur. Völzke ve arkadaşları yaptıkları geniş toplum-temelli kesitsel çalışmanın sonucunda, HBV ve HCV varlığı ile karotis intima-media kalınlığı arasında bağımsız bir ilişki gösterememişlerdir (77). Benzer şekilde, Bilora ve arkadaşları yaptıkları çalışmada da üremisi olmayan hafif kronik viral hepatiti olan 48 hastada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında karotis, femoral ve abdominal arterlerde ateroskleroz sıklığının daha düşük olduğu bulunmuştur (78). Kiechl ve arkadaşları HBV ve HCV'e bağlı kronik hepatiti olanların karotid aterosklerozu açısından risk oluşturmadığını göstermiştir (19). Moritani ve arkadaşları da sağlıklı toplumda HBV ve HCV enfeksiyonun arteriosklerozun ciddiyetini etkilemediğini göstermişlerdir (20). Momiyama ve arkadaşları 524 koroner arter hastası ve 106 sağlıklı kontrol grubunda yaptıkları çalışmada HCV veya HBV enfeksiyonu sıklığının farklılık göstermediğini belirtmişlerdir (79). Butt ve arkadaşlarının 5737 HCV(+) ve 11228 HCV(-) HD hastasında yaptıkları çalışmada koroner arter hastalığı, inme ve periferik arter hastalığı yaş ve cinsiyet düzeltmelerinden sonra HCV(+) hastalarda daha az olarak saptanmıştır (80).

Çalışmamızda benzer yaş, cinsiyet ve HD süresine sahip HCV(+) hastalar ve HCV(-) hastalar arasında arter sertliğini değerlendiren parametrelerden, elastik modulus ve sertlik indeksi β ölçümlerinin HCV(+)’liği ile doğrudan ilişkisi gösterilememiştir. Ayrıca klasik kardiyovasküler risk faktörlerinden olan sigara içiciliği, HT, sol ventrikül hipertrofisi ve kapak kalsifikasyonları da her iki grupta anlamlı fark oluşturmamıştır. Yine, mevcut KVH açısından (koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay ve periferik damar hastalığı) gruplardaki hasta sayılarının azlığının da etkisi ile iki grup arasında farklılık gözlenmemiştir. Çalışmamızda HCV’lü hastalar sadece serolojik özelliklerine göre değerlendirildi. Kronik hepatitin ve viral yükün daha hassas göstergeleri olan histopatolojik değerlendirme, HCV-PCR ve HCV-core protein ölçümlerine bakılmadı. Bu nedenlerden dolayı HD hastalarında HCV’nün ateroskleroza doğrudan etkisinden bahsedilemedi.

SDBY hastalarında İD sıktır ve birçok KVH’ların etyopatogenezinde temel rol oynar. Aynı zamanda HT, dislipidemi ve bozulmuş glukoz toleransı gibi aterosklerotik risk faktörlerini de beraberinde taşır (45,47). İD ile endotel disfonksiyonu, koroner arter hastalığı ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite arasındaki ilişki yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (47). Artmış üremik toksinlerin, egzersiz intoleransının, sekonder

hiperparatiroidinin ve vitamin D eksikliğinin İD'ne yol açtığı bilinmektedir (47). SDBY hastalarında sık görülen malnutrisyonda İD'ne etkisi vardır (45). SDBY ve İD kombinasyonu çoğunlukla inflamasyon varlığında ortaya çıkar (47). Diyabeti olmayan SDBY hastalarında HD başladıktan 10 hafta sonra İD'nde tamamen normale dönmüş olmasa da belirgin düzelmenin olduğu izlenmiştir (45). HD hastalarında anemi tedavisinde eritropoietin kullanımının ve kronik intravenöz 1,25 dihidroksivitamin D3 tedavilerinin, metabolik asidozun düzeltilmesinin, glukoz toleransı ve insülin duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir (45). Foss ve arkadaşları da HD tedavisine başlayan SDBY hastalarında İD'ne bağlı kas glukoz alımı ve oksidatif olmayan glukoz metabolizmasının belirgin olarak düzeldiğini belirtmişlerdir (37). Literatürde HCV(+) HD hastalarında İD'nin varlığını araştıran bir çalışma bulunamamıştır.

Genel toplumda yapılan çalışmalarda açlık insülininin normal seviyesinin 2.6–25 μ IU/l arasında değişkenlik göstermekle beraber $\leq 11 \mu$ IU/l olduğu belirtilmiştir (81). McAuley ve arkadaşlarının üremik olmayan 178 normoglisemik hastada yaptıkları çalışmada açlık insülininin $10.0 \pm 9.5 \mu$ IU/l olduğu bulunmuştur (82). GFH 15-20 ml/dk'nın altına düştüğünde insülinin metabolik temizlenme hızında düşüş gözlenir. Üremik toksinlerin kanda birikmesi de insülinin karaciğer ve kasta yıkılmasını engeller. SDBY hastalarında insülin seviyesi normal veya hafif yüksek olabilir (81). Bizim çalışmamızda hastaların insülin seviyeleri $10.1 \pm 8.9 \mu$ IU/l olarak bulunmuştur.

İD'ni belirlemek için önerilen laboratuvar parametrelerinden “homeostasis model assessment-insulin resistance” SDBY hastalarında da kullanılabilen öglisemik bireyler için kullanışlı ve pratik bir metoddur (47). İD'ni gösteren sınır değişik toplumlarda yapılan çalışmalarda 2.1 ile 3.8 arasında değişmektedir (83). Diyabetik olmayan diyaliz hastalarında yapılan iki çalışmada ise HOMA-İD 1.16 ve 1.23 olarak belirtilmiştir (40,47) Bizim çalışmamızda hastaların HOMA-İD değerleri 1.46 olarak bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda karaciğer steatozunun HCV genotip 1 enfeksiyonu olanlarda metabolik sendromun bir parçası olarak kabul edilmesi gerektiği bildirilmiştir. Yine genotip 1 enfekte hastalarda yaş, VKİ ve santral obezite karaciğer steatozu ile ilişkili bulunmuştur (84). Bu hastalarda steatozu oluşturan mekanizmalar insülin direnci ile bağlantılı görölmektedir (85). Ancak 10383 hasta ile yapılan 3. ulusal sağlık beslenme ve araştırma çalışmasında HCV(+)'liği HOMA-İD ile ilişkili iken metabolik sendrom ile ilişki gösterilememiştir (86). HCV(+) hastalarda steatoz varlığının metabolik sendroma eşlik ettiği, bunun da fibrozisin ilerlemesi için risk oluşturduğu belirtilmiştir (87). Bizim çalışmamızda metabolik sendrom HCV (+) hastalarda HCV(-) hastalara göre daha sık

saptanmıştır. Bizim çalışmamızda hastalar karaciğer steatozu yönünden değerlendirilmediği için bu ilişkinin doğrudan HCV'nin etkisine bağlı olduğunu gösteremedik.

Literatürde üremik olmayan hastalarda HCV enfeksiyonu ile İD ve Tip 2 DM ilişkisi yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (7,49-51). Özellikle 40 yaşın üzerindeki HCV(+) hastalarda bunun daha belirgin olduğu vurgulanmıştır (50). HCV genotip 1 ve genotip 3 ile enfekte kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda patofizyolojik farklılıklar olduğu belirtilmiştir (88). Genotip 1 enfeksiyonu olanlarda İD fibrozise neden olarak gösterilmiştir. Genotip 3'te ise İD'nin fibrozise etkisi olmamıştır (88).

Bizim çalışmamızda İD bakımından HCV(+) ve HCV(-) HD hastalarında farklılık saptanmadı. Bunun muhtemel nedeni HCV(+) hastaların kronik hepatit evrelerinin ve viral yüklerinin bilinmemesi olabilir. Aynı zamanda çalışmanın kesitsel olması nedeniyle hastaların aldıkları tedavilerin ve HD'in İD'e etkileri değerlendirilememiştir. Bu konuda HCV'nün daha hassas ölçümler veya histopatoloji ile değerlendirildiği ve HD öncesi dönemi de kapsayan prospektif ve daha fazla sayıda hasta ile yapılan çalışmalara gerek vardır.

Literatürde artmış beyaz küre sayısının İD'ne eşlik ettiği yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (89-91). Benzer şekilde Taniguchi ve arkadaşları trombosit sayısı ile HOMA-İD'in korelasyonunu daha önce tanımlamışlardır (91). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hem tüm hasta grubunda hem de HCV(+) hastalarda beyaz küre ve trombosit sayıları ile HOMA-İD değerleri arasında ilişki olduğu gözlenmiştir. Bu değerlendirmelere göre artmış beyaz küre ve trombosit sayılarının HD hastalarında İD'ne bağlı ateroskleroz ve kardiyovasküler olaylarda etkili oldukları söylenebilir.

Ürik asidin metabolik sendromunun bir parçası olduğu bilinmektedir. Hiperürisemiyle KVH arasındaki ilişkinin İD'ne bağlı olduğu belirtilmektedir (92). Çalışmamızda hem tüm hasta grubunda, hem de HCV(+) ve HCV(-) ayırımı yapıldığında HOMA-İD ile ürik asit arasında ilişki olduğu gözlenmiştir.

İD'ne yüksek ateroskleroz ve KVH oluşumuna neden olan aterojenik dislipidemi eşlik eder. Burada artmış olan insülin seviyesi, karaciğer VLDL sekresyonunu arttırarak hipertrigliseridemiye neden olur (93). Bizim çalışmamızda da hastaların HOMA-İD değerleri ile trigliserid seviyeleri anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur.

Genel toplumda vücut demir depoları glukoz intoleransı ve Tip 2 DM gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (94). Deneysel çalışmalarda demirin reaktif oksijen ürünleri oluşumunu arttırmak yolu ile doku hasarı oluşturarak İD'nin oluşmasına neden olduğu

gösterilmiştir (94). Bizim çalışmamızda da tüm hasta grubunda ve HCV(+) hastalarda HOMA-İD ölçümleri ile demir bağlama kapasitesi arasında ilişki olduğu gözlemlendi. Ancak HCV(-) hasta grubunda bu ilişki gösterilemedi. Literatürde HD hastalarında İD ve demir parametrelerini araştıran bir çalışma bulunmamıştır. Bu sonuçların daha büyük hasta gruplarında kan transfüzyonları, parenteral demir tedavileri gibi demir metabolizmasına etki eden diğer faktörlerin de ele alınarak çalışılarak yorumlanması gerekecektir.

Deneysel çalışmalarda üremik hayvanlarda yüksek PTH seviyesi ile bozulmuş insülin salınımı, çevresel dokunun insülin cevabının azalması ve dislipidemi arasında ilişki gösterilmiştir (95). Üremide yüksek PTH konsantrasyonlarına uzun süreli maruz kalma neticesinde sitozol kalsiyum seviyesi artmakta bunun neticesinde de yağ hücrelerinde, karaciğerde ve iskelet kaslarında glukoz metabolizmasında bozukluklar oluşmaktadır (95). Çalışmamızda HOMA-İD değerleri ve PTH değerleri arasında ilişki olduğu gözlemlenmiştir.

Yüz seksen sağlıklı diyabeti olmayan kadında İD'nin ortak karotis arter genişleyebilirliğinin azalması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (38). İnsülin bağımlı diyabeti olmayan hastalarda yapılan bir başka çalışmada da İD ve karotis arter sertlik indeksi β ölçümleri ilişkili bulunmuştur (96).

Yüz seksen üç diyabeti olmayan, HD tedavisi alan SDBY hastalarında yapılan bir çalışmada HOMA-İD'in VKİ'den, yaş, HT ve dislipidemiden bağımsız olarak kardiyovasküler mortalite üzerinde etkili olduğu bulunmuştur (40). Shinohara ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada HOMA-İD ile C-RP arasında ilişki bulunmamıştır (40). Buna göre İD ve kronik inflamasyon birbirinden bağımsız olarak kardiyovasküler mortaliteyi etkilemektedir (40). İD obezite, dislipidemi ve glukoz intoleransının yanında HT ile de birliktedir (93). Bizim çalışmamızda da HOMA-İD değerlerinin DKB ile ilişkili olduğu gözlemlendi. Bunun yanında çalışmaya alınan hastaların HOMA-İD değerleri ile tüm hasta grubunda sertlik indeksi β değerlerinin ve sadece HCV(+) hastalarda sertlik indeksi β 'nin yanında elastik modulus ölçümlerinin arasında ilişki bulundu. HCV(-) hasta grubunda ise İD ve arter sertliği değerlendirmeleri arasında ilişki bulunamadı. Her ne kadar her iki grup karşılaştırıldığında İD arasında farklılık saptanmadıysa da bu veriler ele alındığında HCV(+) hastalarda İD'nin ateroskleroz üzerinde etkili olduğu gözlemlenmektedir.

Çalışmamıza açlık kan şekeri normal sınırlar içerisinde olan hastalar alındı. HCV(+) hastalarda ve tüm hasta grubunda HOMA-İD değerleri kan şekeri ve insülin ile korele iken HCV(-) hasta grubunda HOMA-İD değerleri ile kan şekeri arasında korelasyon saptanmadı.

SDBY hastalarının arteriyel sistemi aorta ve ortak karotis arter gibi elastik tip, kapasitatif arterlerin dilatasyonu ve intima-media hipertrofisi ile karakterizedir. Bu yeni model oluşumu arter sertleşmesi ile birlikte (97). Arter sertliği yaş ve HT'la beraber artar (98). SDBY hastalarında benzer yaş ve kan basıncına sahip kontrol grubuna göre arter sertliğinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (98,99).

Yapılan bir çalışmada arter sertliği ile HD süresi arasında ilişki olduğu, bunun özellikle 5 yıldan sonra belirginleştiği gösterilmiştir (100). SDBY'de arterioskleroz multifaktöryel olsa da diyalizin kendisinin proksimal aort arter sertliğinin ilerlemesinde rolünün olduğu düşünülmektedir (100).

Seyrek ve arkadaşları inkremental elastik modulus metodu ile karotis arter sertliğini 32 HD hastasında değerlendirmiş, arter sertliğinin yaş ve SKB ile arttığını bulmuşlardır. Aynı çalışmada kalsiyum seviyesi ve arter sertliği ölçümleri arasında ilişki gösterilmiş, bu ilişkinin özellikle D vitamini alanlarda daha belirgin olduğu vurgulanmıştır. Çalışmada arter sertliği ile C-RP arasında da korelasyon olduğu gösterilmiştir (101). Blacher ve arkadaşları 208 hipertansif SDBY ve kontrol grubu hastasında yaptıkları çalışmada elastik modulus ölçümlerine göre arter sertliği ile yaş, OAB ve SDBY'nin ilişkili olduğunu göstermişlerdir (102). Level ve arkadaşları 12 hipertansif, 12 normotansif HD hastasında arter sertliği ile HD süresi ile pozitif ve serum kalsiyum seviyesi ile negatif korelasyon bulmuşlardır (103). Kırk dokuz HD hastasında yapılan bir çalışmada yaş, serum trigliserid seviyesi, düşük serum albümin düzeyinin aort nabız dalga hızı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada sol ventrikül hipertrofisi ve artmış arter sertliği arasında ilişki olduğu da gösterilmiştir (104). Diğer bir çalışmada, arter sertliğini değerlendirmek için "aort nabız dalga hızı" yöntemi kullanılmış, SDBY ve kontrol grubu karşılaştırılmış, çalışmanın sonucunda aort nabız dalga hızının yaş ve SKB'ndan bağımsız olarak, aort kalsifikasyonu varlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Glukoz seviyesi, kolesterol seviyesi, kalsiyum, PTH ile ilişki bulunamamıştır (105).

Bizim çalışmamızda elastik modulus ölçümleri tüm hasta gurubunda yaş, glukoz ve ferritin ile; HCV(+) hasta gurubunda yaş, beyaz küre, trombosit, total kolesterol, LDL kolesterol insülin ve HOMA-İD ile; HCV(-) hasta gurubunda ise demir ve ferritin ile ilişkili idi. Sertlik indeksi β ; tüm hasta gurubunda yaş, HOMA-İD, glukoz ve insülin seviyesi ile; HCV(+) hastalarda HOMA-İD, yaş, beyaz küre, trombosit, total kolesterol, LDL kolesterol ve insülin, ürik asit ile pozitif, DKB ve OAB ile negatif; HCV(-) hastalarda ise demir ve ferritin ile korelasyon gösteriyordu.

HCV(+) hastalarda inflamatuvar parametreler, İD ve aterogenik lipid paneli ile arter sertliği ölçümlerinin arasındaki ilişki dikkat çekicidir. Daha önce de belirtildiği gibi HCV(+) ve HCV(-) hasta grupları arasında İD ve arter sertliği değerlendirmeleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştı. Ancak gruplar kendi arasında değerlendirildiğinde HCV(+) hastalarda insülin seviyesi ve İD'nin arter sertliği ile ilişkisi belirgin iken benzer ilişki HCV(-) hastalarda tespit edilmedi. Yine literatürde iyi tanımlanan arter sertliği OAB ve DKB ilişkileri sadece HCV(+) hasta grubunda saptandı. İnflamasyonla ilişkili olduğu bilinen beyaz küre ve trombosit sayıları da HCV(+) hastalarda artmış olarak bulunurken, ESR ve C-RP değerleri ile korelasyon gözlenmedi. HCV(+) hastalarda karaciğerde oluşan insülin metabolizmasındaki değişiklikler neticesinde ortaya çıkan İD'nin bu hastalarda saptadığımız arter sertliğine neden olduğu düşünülmüştür.

HD hastalarında kolesterol seviyesi ve mortalite arasında "U"şeklinde bir ilişki vardır. Düşük kolesterol seviyesi kronik malnutrisyon ve inflamasyona bağlı mortaliteyi artırırken, yüksek kolesterol seviyeleri kardiyovasküler mortaliteyi artırır. HD hastalarında lipid değişiklikleri azalmış HDL-kolesterol, artmış trigliserid, artmış IDL kolesterol seviyelerini ve artmış LDL kolesterol oksidasyonu ile küçük, yoğun LDL parçacıklarını kapsar. Çoğunlukla total kolesterol ve LDL seviyeleri normaldir (106). Deneysel ve klinik çalışmalarda yüksek kolesterolün endotel fonksiyonunu bozduğu, arter damarlarında azalmış genişlemeye yol açtığı gösterilmiştir (107). Bu bozukluğun insanlarda artmış arter duvarı sertliğine eşlik edip etmediği henüz gösterilmemiştir ve literatürde bu konuda yapılan çalışmaların neticeleri çelişkilidir (107). Literatürde HD hastalarında arter sertliği ile düşük HDL kolesterol seviyesi arasında ilişki bildirilmiştir (108). Başka bir çalışmada ise kolesterol seviyesi ve arter sertliği arasında ilişki gösterilememiştir (105). Shoji ve arkadaşlarının HD hastalarını ve sağlıklı kontrol grubunu karşılaştıran bir çalışmasında HD hastalarında aort nabız dalga hızının en belirgin olarak lipoprotein fraksiyonlarından IDL kolesterol seviyesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (109). Bizim çalışmamızda hastaların total kolesterol (153 mg/dl) ve LDL kolesterol (85.3 mg/dl) düzeylerinin normal sınırlar içinde bulundu. Tüm hasta gurubunda ve HCV(-) hastalarda bakılan sertlik indeksi β ve elastik modulus ölçümleri ile kolesterol seviyeleri arasında ilişki saptanamazken HCV(+) hastalarda sertlik indeksi β ve elastik modulus ölçümleri, total kolesterol ve LDL kolesterol ile anlamlı olarak ilişkili idi. Literatürde HCV(+) HD hastalarında dislipidemi ve ateroskleroz ilişkisini araştıran bir çalışma bulunamamıştır. HCV(+) HD hastalarında total ve LDL kolesterol seviyelerinin arterioskleroza katkısının olduğu düşünülmüştür.

Demir ve ferritin düzeylerinin oksidatif stresi arttırmak yolu ile ateroskleroza yol açtıkları bilinmektedir (110). HD hastalarında karotis intima media kalınlığı ile parenteral demir tedavisinin ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (111). Bizim çalışmamızda da elastik modulus ölçümleri tüm hasta grubunda ferritin ($p=0.04$) ile, HCV(-) hasta grubunda demir ($p=0.006$) ve ferritin ($p=0.01$) ile; sertlik indeksi β ölçümleri de HCV(-) hasta grubunda demir ($p=0.03$) ve ferritin ($p=0.03$) ile korele bulundu. Ancak tüm hasta grubunda ve HCV(+) hastalarda böyle bir ilişki gözlenmedi. Çalışmamızda hastaların aldıkları parenteral demir tedavileri ve kan transfüzyonları değerlendirilmemiştir. Ayrıca hastalarımızın demir seviyeleri de yüksek değildi. Bu açıdan bakıldığında tek başına HCV(-) hastalarda saptadığımız demirin arter sertliğindeki rolünü açıklayabilmek için başka araştırmalara gereksinim vardır.

Çalışmamızın bazı kısıtlamalarını vurgulamak gerekmektedir. Birincisi HCV enfeksiyonu tanısı doğrudan olmayan anti-HCV testi ile konulmuştu. Ancak HCV RNA veya HCV core proteini ölçümleri aktif virüs replikasyonunun daha iyi belirleyicileridir ve bunlar anti-HCV(+) olgularda negatif olabilir. Kısmen de olsa anti-HCV'nin daha önceden geçirilmiş enfeksiyona bağlı olarak pozitif saptanmış olması ihtimali vardır (112). Karaciğer biyopsisi yapılarak karaciğerdeki zedelenmenin yayılımının ve HCV serolojisi ile ilişkisinin belirlenmesi daha doğru olacaktır. İkincisi, çalışmamız kesitsel olarak planlandı. Bu nedenle HD hastalarının almakta oldukları tedavilerin İD'ne etkileri değerlendirilemedi. Ek olarak çalışmamıza aldığımız hasta sayısının az olması nedeni ile çoklu regresyon analizlerini yapılamadı. Bu nedenle eşlik eden faktörlerin bağımsız olarak etkileri incelenemedi.

Sonuç olarak, çalışmamızda benzer yaş, cinsiyet ve HD süresine sahip HCV(+) ve HCV(-) hasta gruplarında İD ve ateroskleroz belirleyicileri arasındaki ilişkiyi araştırdık. HCV(+) ve HCV(-) karşılaştırıldığında gruplar arasında İD ve arter sertliği parametreleri açısından farklılık saptanmadı. HCV (+) hastalarda İD beyaz küre sayısı, trombosit, ürik asit ve arter sertliği parametreleri ile ilişkili idi. HCV(-) hastalarda bu ilişki gözlenmedi. Yine HCV(+) hastalarda arter sertliğini değerlendiren parametreler beyaz küre sayısı, trombosit, total ve LDL kolesterol seviyeleri ve HOMA-İD ile ilişkili iken HCV(-) hastalarda bunlar yoktu. HCV(+) HD hastalarında HCV'nin İD ile birlikte aterosklerozla ilişkiyi kuvvetlendirdiğini tespit ettik. HCV(+) HD hastalarının kardiyovasküler morbidite ve mortalitelerinin azaltılması için İD açısından değerlendirilmeleri faydalı olacaktır. Bu çalışma bu konuda literatürde yapılmış olan ilk çalışmadır. Çalışmanın sonuçlarının

doğrulanması için daha büyük hasta gruplarında, uzun süreli ve kronik HCV'ün daha hassas belirleyicileri ile desteklendiği araştırmalar gerekmektedir.

6.KAYNAKLAR

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39(2 Suppl 1):S1-266, 2002.
2. Winearls CC. Clinical evaluation and manifestations of chronic renal failure. *Comprehensive Clinical Nephrology*, (Johnson RJ, Feehally J Eds.), Barcelona, Mosby, 857-872, 2003.
3. Nahas ME. Progression of chronic renal failure. *Comprehensive Clinical Nephrology*, (Johnson RJ, Feehally J Eds.), Barcelona, Mosby, 843-856, 2003.
4. Snyder S, Pendergraph B. Detection and evaluation of chronic kidney disease. *Am Fam Physician* 72(9):1723-32, 2005.
5. Erek E, Serdengeçti K, Süleymanlar G. Registry of the nephrology, dialysis and transplantation in Turkey. Registry 2004. The Turkish Society of Nephrology. İstanbul 2005: 3-27
6. Tang S, Lai KN. Chronic viral hepatitis in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 9(2):169-79, 2005.
7. Koike K, Miyoshi H. Oxidative stress and hepatitis C viral infection. *Hepato Res* 34(2):65-73, 2006.
8. Moreira RC, Lemos MF, Longui CA, Granato C. Hepatitis C and hemodialysis: a review. *Braz J Infect Dis* 9(3):269-75, 2005.
9. Fissel RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, Jadoul M, Gillespie B, Hedderwick SA, Rayner HC, Greenwood RN, Akiba T, Young EW. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: The DOPPS. *Kidney Int*. 65(6):2335-42, 2004.
10. Sayiner AA, Zeytinoğlu A, Özkahya M, Erensoy S, Özacar T, Ok E, Akçicek F, Bilgiç A. HCV infection in haemodialysis and CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant* 14(1):256-7, 1999.
11. Nascimento MM, Bruchfeld A, Suliman ME, Hayashi SY, Pecoits-Filho R, Manfro RC, Pachaly MA, Renner L, Stenvinkel P, Riella M, Lindholm B. Effect of hepatitis C serology on C-reactive protein in a cohort of Brazilian hemodialysis patients. *Braz J Med Biol Res* 38(5):783-8, 2005.
12. Kalantar-Zadeh K, McAllister CJ, Miller LG. Clinical characteristics and mortality in hepatitis C-positive haemodialysis patients: a population based study *Nephrol Dial Transplant* 20(8):1662-9, 2005.

13. Pereira BJ, Natov SN, Bouthot BA, Murthy BV, Ruthazer R, Schmid CH, Levey AS. Effects of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease. The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. *Kidney Int*; 53(5):1374–81, 1998.
14. Espinosa M, Martn-Malo A, Ojeda R, Santamara R, Soriano S, Aguera M, Aljama P. Marked reduction in the prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 43(4):685–9, 2004.
15. Stehman-Breen CO, Emerson S, Gretch D, Johnson RJ. Risk of death among chronic dialysis patients infected with hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 32(4):629-534, 1998.
16. Cattaneo D, Perico N, Remuzzi G. Let's assume that hepatitis C reduces the cardiovascular risk in dialysis patients: Are there practical implications? *J Hepatol* 44(5):837–8, 2006.
17. Sezer S, Tural E, Aldemir D, Türkoğlu S, Demirel OU, Afşar B, Ozdemir FN, Haberal M. Hepatitis C infection in hemodialysis patients: Protective against oxidative stress? *Transplant Proc* 38(2):406-10, 2006.
18. Haji SA, Starling RC, Avery RK, Mawhorter S, Tuzcu M, Schoenhagen P, Cook DJ, Ratliff NB, McCarthy PM, Young JB, Yamani MH. Donor hepatitis C seropositivity is an independent risk factor for the development of accelerated coronary vasculopathy and predicts outcome after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 23(3):277-83, 2004.
19. Kiechl S, Egger G, Mayr M, Wiedermann CJ, Bonora E, Oberhollenzer F, Muggeo M, Xu Q, Wick G, Poewe W, Willeit J. Chronic infections and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from a large population study. *Circulation* 103(8):1064-70, 2001.
20. Moritani M, Adachi K, Arima N, Takashima T, Miyaoka Y, Niigaki M, Furuta K, Sato S, Kinoshita Y. A study of arteriosclerosis in healthy subjects with HBV and HCV infection. *J Gastroenterol* 40(11):1049–53, 2005.
21. Shah PK. Link between infection and atherosclerosis who are the culprits: viruses, bacteria, both, or neither? *Circulation* 103(1):5-7, 2001.
22. Ludwig B, Freigang S, Jaggi M, Kurrer MO, Pei YC, Vlk L, Odermatt B, Zinkernagel RM, Hengartner H. Linking immune-mediated arterial inflammation and cholesterol-induced atherosclerosis in a transgenic mouse model. *Proc Natl Acad Sci USA* 97(23):12752–7, 2000.
23. Oh J, Wunsch R, Turzer M, Bahner M, Raggi P, Querfeld U, Mehls O, Schaefer F. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 106(1):100–5, 2002.
24. Fukui M, Kitagawa Y, Nakamura N, Yoshikawa T. Hepatitis C virus and atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 289(10):1245-6, 2003.

25. Ishizaka N, Ishizaka Y, Takahashi E, Tooda E, Hashimoto H, Nagai R, Yamakado M. Association between hepatitis C virus seropositivity, carotid-artery plaque, and intima-media thickening. *Lancet* 359(9301):133-5, 2002.
26. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, Bickel C, Kopp H, Victor A, Hafner G, Prellwitz W, Schlumberger W, Meyer J. Impact of infectious burden on progression of carotid atherosclerosis. *Stroke* 33(11):2581-6, 2002.
27. Ishizaka Y, Ishizaka N, Takahashi E, Unuma T, Tooda E, Hashimoto H, Nagai R, Yamakado M. Association between hepatitis c virus core protein and carotid atherosclerosis. *Circ J* 67(1):26–30, 2003.
28. Vassalle C, Masini S, Bianchi F, Zucchelli GC. Evidence for association between hepatitis C virus seropositivity and coronary artery disease. *Heart* 90(5):565–6, 2004.
29. Pawlak K, Pawlak D, Mysliwiec M. Hepatitis intensified oxidative stress, MIP-1beta and RANTES plasma levels in uraemic patients. *Cytokine* 28(6):197-204, 2004.
30. Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. Arterial stiffness in renal patients: An update. *Am J Kidney Dis* 45(6):965-77, 2005
31. Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Cardiovascular disease in the dialysis population: prognostic significance of arterial disorders. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 15(2):105–110, 2006.
32. Wang MC, Tsai WC, Chen JY, Huang JJ. Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 45(3):494-501, 2005.
33. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F. Arteriosclerosis, vascular calcifications and cardiovascular disease in uremia. *Cur Opin Nephrol Hypertens* 14(6):525–31, 2005.
34. Locatelli F, Bommer J, London GM, Martin-Malo A, Wanner C, Yaqoob M, Zoccali C. Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 16(3):459-68, 2001.
35. London GM. Cardiovascular calcifications in uremic patients: clinical impact on cardiovascular function. *J Am Soc Nephrol* 14(suppl 4):S305–9, 2003.
36. Groothoff JW, Gruppen MP, Offringa M, de Groot E, Stok W, Bos WJ, Davin JC, Lilien MR, Van de Kar NC, Wolff ED, Heymans HS. Increased Arterial Stiffness in Young Adults with End-Stage Renal Disease since Childhood *J Am Soc Nephrol* 13: 2953–2961, 2002
37. Foss MC, Gouveia LM, Moyses Neto M, Paccola GM, Piccinato CE. Effect of hemodialysis on peripheral glucose metabolism of patients with chronic renal failure. *Nephron* 73(1):48-53, 1996.

38. van Popele NM, Westendorp IC, Bots ML, Reneman RS, Hoeks AP, Hofman A, Grobbee DE, Witteman JC. Variables of the insulin resistance syndrome are associated with reduced arterial distensibility in healthy non-diabetic middle-aged women. *Diabetologia* 43(5):665-72, 2000.
39. Shen Y, Peake PW, Kelly JJ. Should we quantify insulin resistance in patients with renal disease? *Nephrology* 10(6):599-605, 2005.
40. Shinohara K, Shoji T, Emoto M, Tahara H, Koyama H, Ishimura E, Miki T, Tabata T, Nishizawa Y. Insulin resistance as an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 13(7):1894-900, 2002.
41. Chan NN, Chan JC. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a potential link between endothelial dysfunction and cardiovascular diseases in insulin resistance syndrome. *Diabetologia* 45(12):1609-16, 2002.
42. Kobayashi S, Maejima S, Ikeda T, Nagase M. Impact of dialysis therapy on insulin resistance in end-stage renal disease: comparison of haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 15(1):65-70, 2000.
43. Kobayashi S, Maesato K, Moriya H, Ohtake T, Ikeda T. Insulin resistance in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 45(2):275-80, 2005.
44. Becker B, Kronenberg F, Kielstein JT, Haller H, Morath C, Ritz E, Fliser D. Renal insulin resistance syndrome, adiponectin and cardiovascular events in patients with kidney disease: the mild and moderate kidney disease study. *J Am Soc Nephrol* 16(4):1091-8, 2005.
45. Mak RH. Impact of end-stage renal disease and dialysis on glycemic control. *Semin Dial* 13(1):4-8, 2000.
46. Fliser D, Pacini G, Engelleiter R, Kautzky-Willer A, Prager R, Franek E, Ritz E. Insulin resistance and hyperinsulinemia are already present in patients with incipient renal disease. *Kidney Int* 53(5):1343-7, 1998.
47. Sit D, Kadiroğlu AK, Yılmaz ME, Kara İH, Işıkoğlu B. The prevalence of insulin resistance and its relationship between anemia, secondary hyperparathyroidism, inflammation, and cardiac parameters in chronic hemodialysis patients. *Ren Fail* 27(4):403-7, 2005.
48. Shoji T, Emoto M, Nishizawa Y. HOMA Index to assess insulin resistance in renal failure patients. *Nephron* 89:348-349, 2001
49. Noto H, Raskin P. Hepatitis C infection and diabetes. *J Diabetes Complications* 20(2):113-20, 2006.
50. Mehta SH, Brancati FL, Strathdee SA, Pankow JS, Netski D, Coresh J, Szklo M, Thomas DL. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology* 38(1):50-6, 2003.

51. Hui JM, Sud A, Farrell GC, Bandara P, Byth K, Kench JG, McCaughan GW, George J. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C and virus infection fibrosis progression. *Gastroenterology* 125(6):1695-704, 2003.
52. Mason AL, Lau JY, Hoang N, Qian K, Alexander GJ, Xu L, Guo L, Jacob S, Regenstein FG, Zimmerman R, Everhart JE, Wasserfall C, Maclaren NK, Perrillo RP. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 29(2):328–33, 1999.
53. Lecube A, Hernandez C, Genesca J, Esteban JI, Jardi R, Simo R. High prevalence of glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection: A multivariate analysis considering the liver injury. *Diabetes Care* 27(5):1171–5, 2004.
54. Zein CO, Levy C, Basu A, Zein NN. Chronic hepatitis C and type II diabetes mellitus: A prospective cross-sectional study. *Am J Gastroenterol* 100(1):48–55, 2005.
55. Konrad T, Zeuzem S, Vicini P, Toffolo G, Briem D, Lormann J, Herrmann G, Berger A, Kusterer K, Teuber G, Cobelli C, Usadel KH. Evaluation of factors controlling glucose tolerance in patients with HCV infection before and after 4 months therapy with interferon-alpha. *Eur J Clin Invest* 30(2):111–21, 2000.
56. Kawaguchi T, Yoshida T, Harada M, Hisamoto T, Nagao Y, Ide T, Taniguchi E, Kumemura H, Hanada S, Maeyama M, Baba S, Koga H, Kumashiro R, Ueno T, Ogata H, Yoshimura A, Sata M. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. *Am J Pathol* 165(5):1499–508, 2004.
57. Petit JM, Bour JB, Galland-Jos C, Minello A, Verges B, Guiguet M, Brun JM, Hillon P. Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C. *J Hepatol* Aug;35(2):279-83, 2001.
58. Younossi ZM, Braun WE, Protiva DA, Gifford RJW, Straffen RA. Chronic viral hepatitis in renal transplant recipients with allografts functioning for more than 20 years. *Transplantation* 67(2):272-5, 1999.
59. Ratziu V, Heurtier A, Bonyhay L, Poynard T, Giral P. An unexpected virus–host interaction—the hepatitis C virus–diabetes link. *Aliment Pharmacol Ther* 22(Suppl.2):56–60, 2005.
60. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* 133(8):592–9, 2000.
61. Sanyal AJ, Contos MJ, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Stravitz ML, Mills AS. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with hepatitis C is associated with features of the metabolic syndrome. *Am J Gastroenterol* 98(9):2064–71, 2003.
62. Delgado-Borrego A, Casson D, Schoenfeld D, Somsouk M, Terella A, Jordan SH, Bhan A, Baid S, Cosimi AB, Pascual M, Chung RT. Hepatitis C virus is independently

associated with increased insulin resistance after liver transplantation. *Transplantation* 77(5):703–10, 2004

63. Bloomgarden ZT. Second World Congress on the Insulin Resistance Syndrome: Insulin resistance syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care* 28(6):1518–23, 2005.

64. Chou CJ, Haluzik M, Gregory C, Dietz KR, Vinson C, Gavrilova O, Reitman ML. WY14,643, a peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) agonist, improves hepatic and muscle steatosis and reverses insulin resistance in lipoatrophic A-ZIP/F-1 mice. *J Biol Chem* 277(27):24484–9, 2002.

65. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Tsukamoto K, Kimura S, Moriya K, Koike K. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 126(3):840–8, 2004.

66. Masini M, Campani D, Boggi U, Menicagli M, Funel N, Pollera M, Lupi R, Del Guerra S, Bugliani M, Torri S, Del Prato S, Mosca F, Filipponi F, Marchetti P. Hepatitis C virus infection and human pancreatic beta-cell dysfunction. *Diabetes Care* 28(4):940–1, 2005

67. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, Loury I, Loustaud-Ratti V, Yamamoto AM, Camproux AC, Hausfater P, Musset L, Veyssier P, Raguin G, Piette JC. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. *The GERMIVIC. Medicine (Baltimore)* 79(1):47–56, 2000.

68. Ratziu V, Munteanu M, Charlotte F, Bonyhay L, Poynard T. Fibrogenic impact of high serum glucose in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 39(6):1049–55, 2003.

69. Scott M, Grundy J. Metabolic Syndrome: Connecting and Reconciling Cardiovascular and Diabetes Worlds. *Am Coll Cardiol.* 2006 Mar 21;47(6):1093-100.

70. Tomochika Y, Okuda F, Tanaka N, Wasaki Y, Tokisawa I, Aoyagi S, Morikuni C, Ono S, Okada K, Matsuzaki M. Improvement of atherosclerosis and stiffness of the thoracic descending aorta with cholesterol-lowering therapies in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16(8):955-62, 1996.

71. Bank AJ, Kaiser DR. Smooth muscle relaxation: effects on arterial compliance, distensibility, elastic modulus, and pulse wave velocity. *Hypertension* 32(2):356-9, 1998.

72. Stehman-Breen CO, Emerson S, Gretch D, Johnson RJ. Risk of death among chronic dialysis patients infected with hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 32(4):629-34, 1998.

73. Nakayama E, Akiba T, Marumo F, Sato C. Prognosis of anti-hepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. *J Am Soc Nephrol* 11(10):1896-902, 2000.

74. Fabrizi F, Lunghi G, Andrulli S, Pagliari B, Mangano S, Faranna P, Pagano A, Locatelli F. Influence of hepatitis C virus (HCV) viraemia upon serum aminotransferase activity in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 12(7):1394–8, 1997.

75. Guh JY, Lai YH, Yang CY, Chen SC, Chuang WL, Hsu TC, Chen HC, Chang WY, Tsai JH. Impact of decreased serum transaminase levels on the evaluation of viral hepatitis in hemodialysis patients. *Nephron* 69(4):459-65, 1995 (abs).
76. Metwally MA, Zein CO, Zein NN. Clinical significance of hepatic iron deposition and serum iron values in patients with chronic hepatitis C infection. *Am J of Gastroenterol* 99(2):286-91, 2004.
77. Volzke H, Schwahn C, Wolff B, Mentel R, Robinson DM, Kleine V, Felix SB, John U. Hepatitis B and C virus infection and the risk of atherosclerosis in a general population. *Atherosclerosis* 174(1):99-103, 2004.
78. Bilora F, Rinaldi R, Boccioletti V, Petrobelli F, Girolami A. Chronic viral hepatitis: a prospective factor against atherosclerosis. A study with echo-color Doppler of the carotid and femoral arteries and the abdominal aorta. *Gastroenterol Clin Biol* 26(11):1001-4, 2002.
79. Momiyama Y, Ohmori R, Kato R, Taniguchi H, Ohsuzu F. Lack of any association between persistent hepatitis B or C virus infection and coronary artery disease. *Atherosclerosis* 181(1):211-3, 2005.
80. Butt AA, Evans R, Skanderson M, Shakil AO. Comorbid medical and psychiatric conditions and substance abuse in HCV infected persons on dialysis. *J Hepatol* 44(5):864-8, 2006.
81. Chevenne D, Trivin F, Porquet D. Insulin assays and reference values. *Diabetes Metab* 25(6):459-76, 1999.
82. McAuley KA, Williams SM, Mann JI, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Temple LA, Duncan AW. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care* 24(3):460-4, 2001.
83. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. Insulin resistance quantification by fasting insulin plasma values and HOMA index in a non-diabetic population. *Med Clin (Barc)* 117(14):530-3, 2001.(abstract)
84. Zekry A, McHutchison JG, Diehl AM. Insulin resistance and steatosis in hepatitis C virus infection. *Gut* 2005;54:903-906
85. Carulli N. Metabolic syndrome: cardiovascular disease risk and more. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 (Suppl. 2): 1-2.
86. Shaheen M, Echeverry D, Oblad MG, Montoya MI, Teklehaimanot S, Akhtar AJ. Hepatitis C, metabolic syndrome, and inflammatory markers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES III]. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007 Mar;75(3):320-6
87. Sanyal AJ, Contos MJ, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Stravitz RT, Mills AS, Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Hepatitis C Is Associated With Features of the Metabolic Syndrome *Am Journ Gastroenterol* 98(9):2064-2071, 2003

88. Fartoux L, Pujol-Robert A, Guechot J, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut* 54(7):1003–8, 2005.
89. Targher G, Seidell JC, Tonoli M, Muggeo M, De Sandre G, Cigolini M. The white blood cell count: its relationship to plasma insulin and other cardiovascular risk factors in healthy male individuals. *J Intern Med* 239(5):435-41, 1996.
90. Shim WS, Kim HJ, Kang ES, Ahn CW, Lim SK, Lee HC, Cha BS. The association of total and differential white blood cell count with metabolic syndrome in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 73(3):284–91, 2006.
91. Taniguchi A, Fukushima M, Seino Y, Sakai M, Yoshii S, Nagasaka S, Yamauchi I, Okumura T, Nin K, Tokuyama K, Yamadori N, Ogura M, Kuroe A, Nakai Y. Platelet count is independently associated with insulin resistance in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism* 52(10):1246-9, 2003.
92. Rathmann W, Funkhouser E, Dyer AR, Roseman JM. Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults. Ann Epidemiol* 8(4):250-61, 1998.
93. Avramoglu RK, Basciano H, Adeli K. Lipid and lipoprotein dysregulation in insulin resistant states. *Clin Chim Acta* 368(1-2):1-19, 2006.
94. Wilson JG, Lindquist JH, Grambow SC, Crook ED, Maher JF. Potential role of increased iron stores in diabetes. *Am J Med Sci* 325(6):332–9, 2003.
95. Zanos S, Mitsopoulos E, Sakellariou G. Parathyroid hormone levels, calcium-channel blockers, and the dyslipidemia of nondiabetic hemodialysis patients. *Ren Fail* 27(2):163–9, 2005.
96. Emoto M, Nishizawa Y, Kawagishi T, Maekawa K, Hiura Y, Kanda H, Izumotani K, Shoji T, Ishimura E, Inaba M, Okuno Y, Morii H. Stiffness indexes beta of the common carotid and femoral arteries are associated with insulin resistance in NIDDM. *Diabetes Care* 21(7):1178-82, 1998.
97. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 99(18):2434-9, 1999.
98. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Pannier B, Safar ME, Day M, Metivier F. Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int* 50(2):600-8, 1996.
99. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 15(7):1014-21, 2000.
100. Patrianakos AP, Karakitsos DN, de Groot E, Parthenakis FI, Daphnis EK, Vardas PE. Alteration of proximal aorta biophysical properties in patients with end stage renal disease. *Heart* 92(2):228–32, 2006.

101. Seyrek N, Balal M, Karayaylali I, Paydas S, Aikimbaev K, Cetiner S, Seydaoglu G. Which parameter is more influential on the development of arteriosclerosis in hemodialysis patients? *Ren Fail* 25(6):1011-8, 2003.
102. Blacher J, London GM, Safar ME, Mourad JJ: Influence of age and end-stage renal disease on the stiffness of carotid wall material in hypertension. *J Hypertens* 17(2):237-244, 1999.
103. Level C, Lasseur C, Delmas Y, Cazin MC, Vendrely B, Chauveau P, Gosse P, Combe C. Determinants of arterial compliance in patients treated by hemodialysis. *Clin Nephrol* 56(6):435-44, 2001 (Abst).
104. Nitta K, Akiba T, Uchida K, Otsubo S, Otsubo Y, Takei T, Ogawa T, Yumura W, Kabaya T, Nihei H. Left ventricular hypertrophy is associated with arterial stiffness and vascular calcification in hemodialysis patients *Hypertens Res* 27(1):47–52, 2004.
105. Blacher J, Demuth K, Guerin AP, Safar ME, Moatti N, London GM. Influence of biochemical alterations on arterial stiffness in patients with end-stage renal disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18(4):535-41, 1998.
106. Seliger SL, Stehman-Breen CO. Are HMG-CoA reductase inhibitors underutilized in dialysis patients? *Semin Dial* 16(3):179-85, 2003.
107. Benetos A, Waeber B, Izzo J, Mitchell G, Resnick L, Asmar R, Safar M. Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. *Am J Hypertens* 15(12):1101–8, 2002.
108. London GM, Marchais SJ, Metivier F, Guerin AP. Cardiovascular risk in end-stage renal disease: vascular aspects *Nephrol Dial Transplant* 15(Suppl 5):97–104, 2000.
109. Shoji T, Nishizawa Y, Kawagishi T, Kawasaki K, Tanigaki H, Tabata T, Inoue T, Morii H. Intermediate-density lipoprotein as an independent risk factor for aortic atherosclerosis in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 9(7):1277-84, 1998.
110. Besarab A. Iron and cardiac disease in the end-stage renal disease setting. *Am J Kidney Dis* 34(4 Suppl 2):S18-24, 1999.
111. Drueke T, Witko-Sarsat V, Massy Z, Descamps-Latscha B, Guerin AP, Marchais SJ, Gausson V, London GM. Iron therapy, advanced oxidation protein products, and carotid artery intima-media thickness in end-stage renal disease. *Circulation* 106(17):2212-7, 2002.
112. Bouzgarrou N, Fodha I, Othman SB, Achour A, Grattard F, Trabelsi A, Pozzetto B. Evaluation of a total core antigen assay for the diagnosis of hepatitis c virus infection in hemodialysis patients. *J Med Virol* 77(4):502–8, 2005.