

T.C.
HAYDARPAŞA NUMUNE
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
DAHİLİYE ANABİLİM DALI

2014 SD 16222

**HEPATİT C VİRÜSLE ENFEKTE HEMODİALİZ
HASTALARINDA GLUKOZ METABOLİZMA
BOZUKLUĞU VE İNSÜLİN DİRENCİ**

Dr. BERRİN YALINBAŞ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN : Uzm. Dr. YILDIZ BARUT

2. Dahiliye Klinik Şefi

İSTANBUL , 2003



SD 16222

ÖNSÖZ

*Hastanemiz Başhekimisi Sayın Opr. Dr. Suphi ACAR' a
Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübesiyle büyük emeği olan değerli
hocam 2. Dahiliye Klinik Şefi Uzm. Dr. Yıldız BARUT' a,*

*Gerek tez çalışmamda gerekse asistanlığım süresince başından beri
desteğini ve yardımlarını esirgemeyen, iyi hekim olma adına örnek aldığım
Başasistanımız Uzm. Dr. Ali ÖZDEMİR' e.*

*Tez çalışmama katkılarından dolayı Şef Yrd. Uzm. Dr. Funda
TÜRKMEN' e*

*Rotasyonlarım sırasında eğitim sürecime katkıda bulunan Biokimya
Klinik Şefi Uzm. Dr. Sacide ATALAY' a, İntaniye Klinik Şefi Doç. Dr. Paşa
GÖKTAŞ' a, Heybeliada Göğüs Hastalıkları Klinik Şefi Uzm. Dr. Melahat
KURUTEPE' ye, Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji
Klinik Şefi Doç. Dr. Mehmet ÖZKAN' a,*

*Başasistanımız Uzm. Dr. Tayfun KESKİN' e, birlikte çok şey
paylaştığımız sevgili çalışma arkadaşlarıma, her zaman hepimize destek olan
başhemşiremiz Varidet DAYANÇ ve diğer hemşire arkadaşlara,
personelimize,*

*Yine tez çalışmama katkılarından dolayı Biokimya Bölümü' nden Uzm.
Dr. Fatma KUMBASAR' a, Hemodializ Bölümü' nde çalışan hemşire
arkadaşlara,*

İçtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Berrin YALINBAŞ

İstanbul , 2003

İÇİNDEKİLER

Giriş	1-2
Genel Bilgiler.....	3-19
Materyal ve Metodlar.....	20-21
Bulgular.....	22-29
Tartışma.....	30-36
Özet.....	37-38
Referanslar.....	39-46

GİRİŞ

Hepatit C virüsü kronik karaciğer hastalığının en önemli sebeplerinden birisidir. Hepatit C virüs enfeksiyonu, akut enfeksiyonların % 20' sinin kronik enfeksiyonların ise % 70' nin nedenidir. Dünyada prevalansı % 3 iken, ülkemizde % 1.8' dir.^(1,2,3) Hemodiyaliz hastalarında bu oran çok daha artmıştır ve ülkemizde % 20-60 arasında olduğu bildirilmektedir.^(4,5) Tanımlandığı 1989 yılından bu yana her geçen gün hakkında yeni özellikler ortaya konmuş ve bir çok immünopatolojik görüşler ileri sürülmüştür.⁽⁶⁾ Günümüzde otoimmün kaynaklı ve otoimmün kaynaklı olmayan bir çok ekstrahepatik tezahürü iyi bilinmektedir.^(7,8,9) Hepatit C virüsünün tanımlanmış önemli ekstrahepatik bulgularından birisi de Tip-2 Diabetes Mellitus' tur.^(10,11,12,13)

Diğer yandan Diabetes Mellitus uzun yıllar pek çok araştırmaya konu olmuş oldukça yaygın bir endokrin hastalık olmasına rağmen hala etyolojisi ile ilgili açıklanamamış bir çok nokta vardır.⁽¹⁴⁾ Değişik hastalık grupları ile olan şaşırtıcı birlikteliği hepatit C' nin de Diabetes Mellitus etyolojisinde rol alabileceğini akla getirmektedir. Tip-2 Diabetes Mellitus hepatit C virüsüyle enfekte sirotik ve non-sirotik popülasyonda anlamlı oranda artmıştır.^(10,15,16,17)

Kronik hepatit-C virüs enfeksiyonu ile tip-2 Diabetes Mellitus arasında bir ilişki son zamanlarda ileri sürülmüştür. Bazı çalışmalarda kontrol gruplarına kıyasla tip-2 diabetik hastalarda % 11-28 arasında değişen oranlarda hepatit-C prevalansı bildirilmiştir.^(18,19,20) Bazı çalışmalarda da kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda daha yüksek tip-2 Diabetes Mellitus prevalansı bildirilmiştir.^(10,11,12) Bozulmuş glukoz toleransı ve karaciğer hastalığı sıklıkla eş zamanlı meydana gelir. Sirotik hastaların % 60-80' inin glukoz intoleransı olduğu ve bunların % 10-30' unda tedricen Diabetes Mellitus geliştiği ortaya konmuştur.^(22,23,24,25) HCV enfeksiyonundaki diabet prevalansı diğer kronik karaciğer hastalıklarından daha yüksektir. HCV enfeksiyon olan hastalardaki bu yüksek tip-2 Diabetes Mellitus prevalansı tamamen sirozla ilişkili değildir.

Zira, non-sirotik kronik HCV enfeksiyonu olan hastalar non-sirotik kronik HBV enfeksiyonu olan hastalara kıyasla daha yüksek tip-2 Diabetes Mellitus prevalansına sahiptir.^(10,15) Hem diyabetolojist hem de hepatolojist açısından bakıldığında HCV enfeksiyonu ile tip-2 Diabetes Mellitus arasında bir ilişki kesin görülmektedir, fakat patogenetik bağlantı tam olarak bilinmemektedir.^(12,26,27)

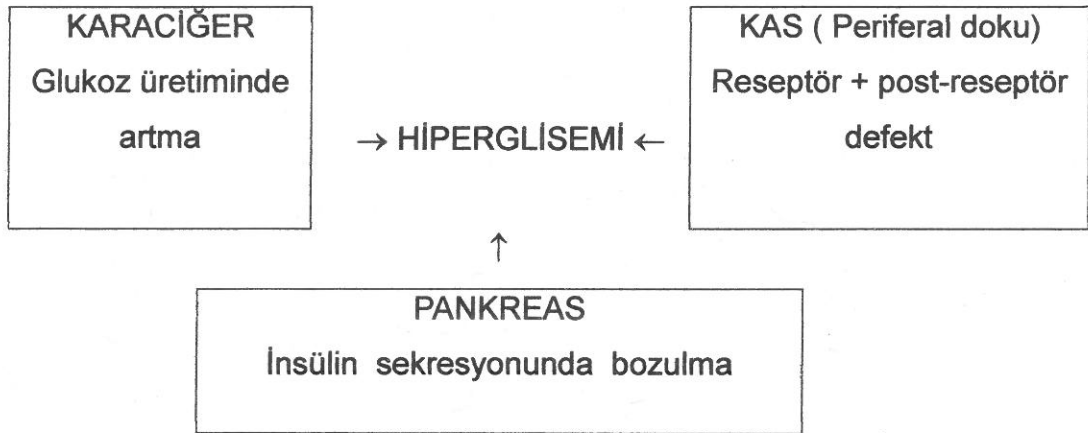
Nefrolojist gözüyle bakıldığında kronik böbrek yetmezliği olan hastalar hem karbonhidrat metabolizma bozukluğu ve insülin direnci hem de HCV enfeksiyonunun sık olması ile karakterizedir.^(2,5,28,29,30) Bu çalışmada, kronik hemodiyaliz tedavisi gören son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda insülin direnci ile HCV enfeksiyonu arasında ve insülin direncine eşlik eden bazı parametrelerle insülin direncinin olası ilişkisi irdelenmiştir.

GENEL BİLGİLER

TİP 2 DIABETES MELLITUS VE İNSÜLİN DİRENCİ

Tip-2 Diabetes Mellitus, insülin salgısının mutlak veya göreceli eksikliği ya da insülin direnci ile oluşan, hiperglisemi ile kendini belli eden karbonhidrat, yağ ve protein metabolizma bozukluklarıyla karakterize bir hastalıktır. Diabetes Mellitus' un etyopatogeneziyle ilgili araştırmalar, hastalığın heterojen, hiperglisemiyle karakterize pek çok durumu içine alan bir sendrom olduğunu ortaya koymuştur. Tip-2 Diabetes Mellitus' ta hiperglisemik duruma katkıda bulunan 3 major metabolik anormallik bir arada bulunur. (Tablo 1) ^(14,33,34)

TABLO-1. Tip-2 Diabette Hiperglisemi Oluşturan Metabolik Bozukluklar



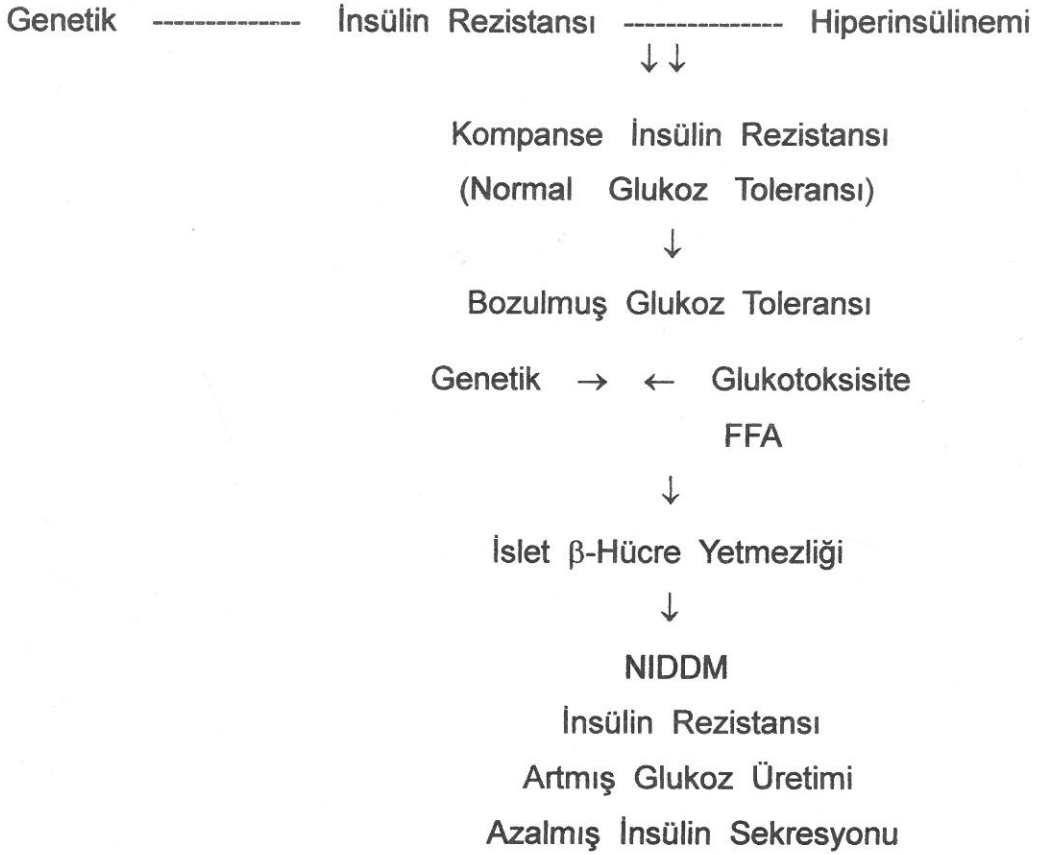
Hepatik seviyeyi ele alırsak, tip-2 Diabetes Mellitus' ta artmış hepatic glukoz üretimi görülür. İskelet kası insülinin periferal etkisinde hedef dokudur. Çünkü, in vivo insülin uyarımında dolaşımdaki glukozun % 70-80' ini iskelet kası alır ^(40,41,42) Tip-2 Diabetes Mellitus' ta hedef dokularda insülin direnci vardır. Daha sonra da, anormal pankreas adacık hücre fonksiyonu hipergliseminin gelişiminde ana rolü oynar. Azalan β -hücre fonksiyonu ve artan glukagon sekresyonu diabetiklerde sık görülen faktörlerdir. ^(39,42,43,44)

Sonuç olarak tip-2 diabette hiperglisemi bozulan insülin sekresyonu, insülin direnci ve artan hepatik glukoz üretiminin derecesiyle birlikte genetik, çevresel ve patolojik faktörlere bağlıdır.⁽¹⁴⁾

Tip-2 diabetin geliştiği çoğu topluluklarda insülin direnci vardır. İnsülin direncinin gelişimine obezite, hareketsiz yaşam tarzı, yaşlanma gibi sonradan kazanılan faktörler katkıda bulunabilir, fakat çoğu tip-2 diabetik hastada aileden geçen bir özellik olduğu akla yatkındır.^(41,42,43) Eğer β -hücre fonksiyonunda bozukluk yoksa normal glukoz toleransını koruyan hiperglisemiyle sonuçlanır. Fakat kompanse edilen bireylerde yine de kısa süre sonra glukoz toleransı bozulur. Glukoz toleransı bozulmuş vakalarda tipik olarak açlık ve tokluk hiperinsülinemileri olsa da insülin direncini telafi etmeye yetmez. Bozulmuş glukoz toleranslı olguların çok küçük bir kısmı normal glukoz toleransına dönse de, çoğu tip-2 Diabetes Mellitus' a ilerler. Popülasyonların çoğunda bozulmuş glukoz toleransının tip-2 diabete ilerleme oranı, 10 yılın üstünde her yıl % 2-6 kadardır.⁽⁴⁴⁾ Tip-2 diabetik hastalardaki insülin direnci bozulmuş glukoz toleransındaki hastalara göre çok daha yüksektir. Tip-2 diabetin yüksek bulunduğu Pima Yerlileri' nde yapılan etnik çalışmalar, tip-2 diabetin gelişiminde insülin direncinin etkisinin büyüklüğünü gösteren iyi bir kanıttır.⁽⁴⁵⁾ Prediabetik deneklere ait çalışmalarda, çoğu popülasyonda hiperinsülineminin eşlik ettiği insülin direncinin glukoz homeostazında herhangi bir bozulma olmadan var olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar insülin direncinin ailesel geçişini göstermektedir.

Bozulmuş glukoz toleransından tip-2 diabete geçiş süresince en az 3 patofizyolojik değişim gözlenebilir. Birincisi, β -hücre fonksiyonu ve insülin sekresyonundaki bariz düşüştür. Bu düşüş glikotoksisiteye ve genetik anormalliklere bağlanmaktadır. β -hücre fonksiyonundaki bu düşüş tip-2 diabete geçişte majör rol oynamaktadır. İkinci metabolik değişim karaciğer düzeyindedir. Açlık hiperglisemili hastalarda artmış hepatik glukoz düzeyleri vardır. Üçüncüsü insüline karşı periferal dirençtir. Periferal direnç insülinin hedef dokularında (özellikle iskelet kası, adipos doku) postreseptör düzeyindedir. Postreseptör düzeydeki insülin rezistansı ise tirozin kinaz aktivitesinin postreseptör yollarda azalmasından kaynaklanır.^(14,45,46)

TABLO-2 : Tip 2 Diabetes Mellitus' un Etiyolojisi ⁽¹⁴⁾



İnsülin ve İnsülin Direnci :

İnsülin direkt veya indirekt olarak vücuttaki bütün dokuları etkileyen glukoz, aminoasitler ve lipidler gibi besin olarak alınan maddelerin çoğunun hücreler içinde tutulup depo edilmesini sağlayan ve homeostazına katkıda bulunan antikatabolik ve anabolik hormondur.

İnsülin pankreasta bulunan Langerhans adacıklarından sentezlenen polipeptid yapısında 6000 dalton molekül ağırlığında bir hormondur. Molekülü 2 aminoasit zincirinden oluşmaktadır. Zincirler birbirlerine iki disülfür köprüsü ile bağlanmıştır.

İnsülin β-hücrelerinde ribozomlarda önce pre-proinsülin şeklinde tek zincirli bir peptid olarak sentez edilir. 110 aminoasit rezidülü perkürsör, pürüzlü endoplazmik retikulum membranını geçip retikulum lümenine gelince 24 aminoasitlik N-ucu sinyal peptidini kaybeder. Meydana gelen proinsülin

molekölü kıvrılır ve 3 S-S (disülfür-disülfüd) köprüsü oluşur. Endoplazmik retikulumdan, proinsülin golgi aygıtına transfer edilir ve orada proteazların etkisiyle, 35 aminoasitli C-peptid segmentini kaybederek insüline dönüşür. Dönüşüm golgi aparatından kopma sonucu oluşan insülin depo vesiküllerinde devam eder. C-peptidin kopması insülinin solubilitelerini azaltır ve onun Zn⁺² iyonu ile birlikte heksamerik kristaller halinde çökmesine neden olur. İnsülin parsiyel ekzositozla salgılanırken onunla birlikte Zn⁺² ve ekimolar miktarda C-peptidi de salgılanır. Normal durumda salgılanan hormonun % 95' i insülin ve % 5' i proinsülidir.

İnsülin başta karaciğer, böbrek ve çizgili kaslar olmak üzere hedef yapılarda yıkılır. Pankreastan salgılandıktan sonra yaklaşık % 50' si hepatositlerde tutulur ve yıkılır. Ağızdan glukoz alındığı zaman insülin tutulma oranı azalır. Böbreklerde glomerüllerden süzülür ve proksimal tubulusta reabsorpsiyona uğrar, tubulus hücrelerinde kısmen yıkılır. Ağır böbrek lezyonları insülin yıkımını azaltır. İnsülinin hücre içindeki enzimatik yıkımında birçok enzim rol oynar, bunların en önemlisi "glutation insülin transhidrojenaz" dir. İnsülin plazmada serbest monomer şeklinde bulunur. Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 5-6 dakikadır. Anti-insülin antikoru oluşmuş diabetlilerde bu süre uzar. Karaciğer, çizgili kaslar ve diğer hedef organların hücreleri tarafından alındığında bu hücrelerdeki etkisi plazmadaki yarı ömrüne göre çok daha uzun sürer.^(47,48) β-hücre vesiküllerinde insülin ve C-peptid ekimolar miktarda bulunur. C-peptid 31 aminoasittir ve hem fizyolojik hem de moleküler etkiler gösterdiği ve hormonal olarak aktif bir peptid olduğu belirtilmiştir. C-peptid kalsiyum girişi, mitojen aktive protein kinaz aktivasyonu, Na-K ATPase ve endotelial NO sentezi gibi birçok sellüler cevap meydana getirir. Karaciğerden geçerken yıkılmaz ve böbreklerden itrahe suretiyle elimine edilir ve eliminasyon yarılanma ömrü insülininkinin 3-4 katıdır.^(48,49,65)

Pankreas β-hücrelerinden insülinin saliverilmesi çok faktörlü karmaşık nitelikte bir kontrol altındadır. Besin öğeleri, karbonhidratlar, aminoasitler, yağ asitleri, mide-barsak hormonları, glukagon insülinin saliverilmesinde etkendirler .

İnsülin reseptörleri, hedef hücrelerin stoplazma membranında yerleşmişlerdir. İnsülin moleküllerinin reseptörlerle kombinasyonu bir yandan hücre içindeki insülinin etkisini başlatan sinyali oluştururken, öte yandan insülin reseptör kompleksinin membrandan stoplazmaya geçmesine yol açar. İnsülin reseptör kompleksi daha sonra stoplazma içindeki lizozomlara geçer, burada insülin yıkılır ve reseptör stoplazma membranına dönerek orada tekrar kullanılır. İnsülin reseptörü 2 α ve 2 β alt birimi olan bir tetramerdir. İntrasellüler alan tirozine spesifik kinaz etkisi gösterir. Tirozin kinaz aktivasyonu ve otofosforilasyona uğraması, insülin sinyalinin transmembranal transdüklenmesinin önemli bir basamağıdır. İnsülinin birçok hücrenel etkisine aracılık eden insülin reseptör substratı-1 IRS-1 ve IRS-2 vardır. IRS-1 geni silinmiş farelerde glukoz homeostazının bozulduğu, glukoz toleransın değiştiği ve hiperinsülinemi geliştiği bulunmuştur. Bu durumda belirgin diabet oluşmaması, kaybolan IRS-1' in yerine, kısmen IRS-2 tarafından tutulmasıyla açıklanmıştır. İnsülin reseptörü-insülin kompleksinin başlattığı postreseptör olay zincirinin ilk basamaklarını teşkil eden sinyal transdükleme mekanizmaları çeşitlilik gösterir. Ancak postreseptör olay zincirinin son halkalarını teşkil eden insülinin metabolik olayları etkilemesinin altında yatan hücre içi enzimler üzerindeki etkileri bilinmektedir.

İnsülin genelde anabolik bir hormondur. Glukozun, yağların, proteinlerin, nükleik asitlerin sentezine veya depolanmasına yönelik metabolik olayları stimüle eder. Hedef hücrelerde glukoz kullanımını artırır. Bunu hedef hücrelere glukoz girimini artırarak sağlar. Bu olay hücre membranındaki glukoz transport molekülleri (GLUT) tarafından yapılmaktadır. Çizgili kasta ve yağ dokusunda insülin GLUT-4 yardımıyla transloke olur.^(47,48)

Fizyolojik konsantrasyonlarda insülinin normalden daha az bir biyolojik cevap meydana getirdiği durumda insülin direncinden söz edilir. Dislipidemi, hipertansiyon ve bozulmuş glukoz toleransı gibi bir çok klinik ve metabolik anomali insülin direnci ile birliktedir ve insülin direnci tip-2 diabet, iskemik kalp hastalığı ve hipertansiyon gibi bir çok hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynar. İnsülin direncine kısmi kompensatris yanıt hiperinsülinemidir ve hiperinsülineminin kendisi de ateroskleroz patogenezinde doğrudan sebep

olucu bir faktör olarak ileri sürülmüştür. Hiperinsülinizm sadece hipersekretuar değil, aynı zamanda karaciğer ve periferik dokularda azalmış insülin kullanımı ile ilgili olabilir. İnsülin direnci periferik dokularda insülin ile oluşan glukoz uptake'inde azalma ve karaciğerden glukoz salınımında artmaya yol açar ve bu defektler artmış insülin sekresyonu ile kısmen kompanse edilir. İnsülin direnci tüm insülin sensitif dokularda eşit oranda kendini göstermeyebilir ve bazı dokularda insülin etkisinde nispi bir artma olabilir. Örneğin, böbrekte insülinin renal tubuler tuz ve su absorpsiyonunu kolaylaştırdığı bilinir ve bu nedenle hipertansiyon gelişmesine katkıda bulunabilir. Karaciğerde hiperinsülinemi trigliserid sentezinde artmaya ve sonuçta hipertrigliseridemiye yol açar. Damar düz kasında insülin veya insülin-like growth faktör-1 reseptörü ile etkileşerek endotel proliferasyonunu arttırabilir ve ateroskleroz gelişimi ile ilişkili olabilir.⁽⁵⁰⁾

İnsülin direncinin nedenleri: 1-) Anormal β -hücre fonksiyonu, 2-) Dolaşan insülin antagonistleri, 3-) İnsülinin hedef dokulara bozulan girişi ve 4-) İnsülinin hedef dokularda bozulan aktivasyonudur.

Anormal β -hücre fonksiyonu, gendeki mutasyon sonucunda insülin yapım bozukluğu ya da proinsülinin insüline dönüşüm yetersizliğidir. Bu gruba insülin direnç sendromları oluşturur.

TABLO-3 . İnsülin Direncinin Nedenleri :

- 1-) β -hücrelerinden Anormal Sekresyon
 - Anormal insülin molekülü
 - Proinsülin insülin dönüşüm bozukluğu
- 2-) İnsülin Antagonistlerinin Dolaşması
 - Kontregulatör hormon seviyelerinde artış; growth, kortisol, glukagon ya da katekolaminler
 - Sitokinler
 - Serbest yağ asitleri
 - Anti-insülin antikoları
 - Anti-insülin reseptör antikoları

3-) Hedef Hücre Defektleri

- İnsülin reseptör defektleri
- Post-reseptör defektleri

Dolaşan insülin antagonistleri hormonal ve non-hormonaldır. Hormonal grup: Kortizol, büyüme hormonu, glukagon ve katekolaminlerdir. Bu hormonların yüksek seviyeleri insülin direnci yoluyla tip-2 diabete eğilim oluşturur. Non-hormonal insülin antagonistleri, serbest yağ asitleridir. Serbest yağ asitleri periferik insülin kullanımını bozar ve obezite, tip-2 diabete hepatik insülin duyarsızlığını artırır.^(51,52)

Hedef hücre defektleri, tip-2 diabetlilerde insülin direncinin ana nedenidir.

HCV ENFEKSİYONU ve TİP 2 DİABETES MELLITUS

HCV 40-50 nm büyüklüğünde lipid bir zarf taşıyan küçük bir virüstür. Genomu tek zincirli pozitif sens bir RNA molekülüdür. Bugün, kimi araştırmacıya göre 6, kimisine göre ise 11 ana HCV tipi bulunmaktadır. Esas olarak 1, 2 ve 3 no' lu genotipler tüm dünyada yaygın bir şekilde görülmektedir. Belli genotiplerle hastalığın klinik gidişi ve tedavisi farklılıklar gösterir. Özellikle hastalarda HCV genotip 1b ile enfeksiyon ve viral yükün yüksekliği IFN' na düşük düzeyde yanıt, genotip 2 ve 3 ile; Enfeksiyon ise, HCV RNA' nın serum, karaciğer, hatta mononükleer lökositlerden eradikasyonun belirgin olması ile karakterizedir.^(1,2,4)

Dünya nüfusunun % 3' ü kronik HCV taşıyıcısıdır. Akut hepatit enfeksiyonlarının % 20' sinin, kronik hepatitlerin ise % 70' nin nedeni HCV enfeksiyonlarıdır. Akut enfeksiyonların % 85' i kronikleşmektedir. Kronik hepatit C enfeksiyonu siroz ve hepatosellüler karsinomun en sık nedenleri arasındadır. HCV enfeksiyonu her yaşta görülmekle birlikte yapılan çalışmaların tümünde oran yaşla birlikte artmaktadır. Kadın erkek oranı 2:1 olarak bildirilmiştir. HCV ile kan transfüzyonu öyküsünün bulunması, intravenöz ilaç kullanımı, kanla sık teması olan sağlık çalışanları, hepatitli hastayla cinsel veya aile içi temas öyküsü, multiple cinsel partner öyküsü ve düşük sosyo-ekonomik seviye arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir.^(2,53)

Genel popülasyonda anti-HCV seroprevalansı ülkeler arasında farklılıklar göstermekte olup % 1.8-9.8 arasında değişmektedir. Ülkemizde anti-HCV seroprevalansı % 1.8 olarak bildirilmiştir. Bulaşma yolları parenteral ve non-parenteraldir.^(2,3,56,57)

HCV hepatotropik ve lenfotropik bir virüstür. Periferik kan mononükleer hücrelerinde de bulunabilir ve böylece virüs ekstrahepatik bölgelerde de saklanabilir. Mononükleer hücrelerde ve lenfositlerde çoğalan HCV yalnızca otoantikor yapımına yol açabileceği gibi, ağır organ hasarıyla da seyreden immunolojik hastalıklara da yol açabilir. HCV enfeksiyonunun ekstrahepatik tezahürleri aşağıda gösterilmiştir^(7,8,9)

1- Endokrinolojik Bulgular

- Tip-2 Diabetes Mellitus
- Otoimmün Tiroiditis

2- Hematolojik Bulgular

- Esansiyel Mikst Kriyoglobulinemi
- Trombositopeni, İdiopatik Trombositopenik Purpura
- Otoimmün Hemolitik Anemi
- β -hücre Lenfoma⁽⁸⁾
- Aplastik Anemi

3- Dermatolojik Bulgular

- Lichen Planus
- Porphyria Cutanea Tarda (PCT)

4- Romatolojik Bulgular

- Sjögren Sendromu
- Behçet Hastalığı

5- Nefrolojik Bulgular

- Membranöz ve Membranoproliferatif Glomerulonefrit

6- Oküler Bulgular

- İskemik Retinopati
- Mooren Tip Korneal Ülserler

7- Poliarteritis Nodosa

HCV'nün tanımlanmış ekstrahepatik bulgularından birisi de tip-2 Diabetes Mellitus' tur. Tüm dünyada yapılan cross-sectional çalışmalarda hepatit-C enfeksiyonunun tip-2 diabetle ilişkili olduğuna işaret edilir. Epidemiyolojik ve virolojik çalışmalar HCV enfeksiyonlu sirotik ve non-sirotik popülasyonlarda tip-2 diabetin anlamlı oranda arttığını göstermiştir. Hepatolojist açısından bakıldığında kronik HCV enfeksiyonuna bağlı karaciğer hastalığı olanlarda tip-2 Diabetes Mellitus görülme sıklığı 2-5 kat daha fazladır ve dahası bu hastaların insülin gereksinimi daha fazladır.⁽⁵⁶⁾ HCV enfeksiyonunda tip-2 Diabetes Mellitus prevalansını araştırmak üzere değişik coğrafi bölgelerde yapılmış araştırma sonuçları genellikle birbirleriyle uyumludur. Kuzey Amerika, Avrupa ve Orta Doğu' dan gelen çalışma sonuçları; HCV enfeksiyonuna bağlı karaciğer hastalığı olanlarda tip-2 Diabetes Mellitus prevalansının (% 24-% 62) diğer sebeplere bağlı karaciğer hastalığı olan ve diğer kontrol gruplarına göre (%3-13) daha sık olduğunu göstermiştir.^(10,11,12,13)

HCV enfeksiyonu ile tip-2 diabet arasındaki ilişkinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Birçok mekanizma ileri sürülmüştür.⁽¹⁰⁻¹³⁾

HCV asıl olarak hepatositlerde çoğalmasına rağmen genom safra yolları, pankreas gibi periferik birkaç dokuda gösterilebilmiştir. Bu nedenle HCV enfeksiyonunun uzun dönemde β -hücre disfonksiyonu yoluyla tip-2 Diabetes Mellitus' a sebep olabileceği ileri sürülmüştür. Fakat hem HCV ile enfekte tip-2 Diabetes Mellitus gelişen hastalarda insülin seviyeleri yüksek bulunmaktadır, hem de HCV enfekte grupta tip-1 diabet sıklığı % 2-8 arasında ya da hiç görülmemektedir. Diğer yandan HCV enfeksiyonu ile birliktelik gösteren hiperimmunglobulinemi ve dolaşımdaki otoantikolar, hücresel düzeyde glukoz utilizasyonunu ve transportunu bozarak diabet oluşturabilirler.⁽⁶⁾ Coxsackie-B gibi bazı virüslerin moleküler benzerlik yoluyla otoimmüniteyi indükleyerek tip-1 diabete sebep olabilir, fakat HCV enfekte diabetlilerde az oranda islet hücre antikoruna rastlanmıştır.⁽²⁰⁾

Diğer yandan ilerlemiş karaciğer hastalıklarında ve sirozda tip-2 Diabetes Mellitus gelişebilir. Karaciğer karbonhidrat metabolizmasında ve glukoz homeostazında anahtar rol oynar. Kandan alınan glukozun büyük

kısmı daha sonra kullanılmak üzere glukojen olarak depolanır. Glukozun fazlası yağ asitlerine çevrilip trigliserid halinde esterleşerek VLDL içinde adipoz dokuya ulaştırılır. Sirotik hastaların yaklaşık % 80' ninde glukoz tolerans bozukluğu görülmektedir. İnsülinin düzenlediği, glukozdan glukojen sentezlemesi bozulmuştur. Glukoz tolerans bozukluğunun temel sebebinin insülinin karaciğerde metabolize edilememesi olduğu düşünülmektedir. Normalde pankreastan salgılanan insülinin % 50' si karaciğerde metabolize olmaktadır. Sirozda bu mekanizma bozulur ve hiperinsülinemi gelişir. Ayrıca, hiperinsülinemiye karşı mekanizmalar gelişir. Bu karşı mekanizmalar muhtemelen insülin reseptörlerinin azalması ya da insüline yanıtın körelmesidir. Bu yüzden sirozda insülin direnci gelişmektedir. ^(15,16,24) Kronik HCV enfeksiyonu sirozun önemli bir sebebidir ve siroz ile glukoz metabolizması arasındaki ilişki uzunca bir zamandır bilinmektedir. Sirotik hastalarda non-insülin dependent diabete progresyon hiperinsülinemi, insülin rezistansı, yerleşmiş sirozla ilişkili bir stres cevabı ve azalmış hepatik glukoz uptake'i gibi bir çok mekanizmanın bir sonucudur.⁽¹¹⁾ İlaveten, karaciğerin hemokromatozis ve alkolik karaciğer hastalığı gibi bir çok hastalıkları pankreas hastalığı ile birlikte dir. HCV ile birlikte olan tip-2 diabet yüksek insülin düzeyleri ile karakterizedir ve bu durum insülin direnci ile uyumludur ve insülin direnci sirozun bir özelliğidir.⁽¹¹⁾ Sirozun ciddiyetinde artma, diabet prevalansında artma ile birlikte dir.

HCV enfeksiyonu olan hastalar insülin direncine ilaveten β -hücre disfonksiyonuna da sahip olabilir. Uzun süreli kronik HCV enfeksiyonu progresif β -hücre fonksiyon kaybı ile birlikte dir. Kronik HCV enfeksiyonunun erken evresinde olan hastaların β -hücre disfonksiyonuna sahip olduğu, siroz ekleninceye kadar diabetin yerleşmediği akla yakın görünmektedir.

Hepatolojist açısından bakıldığında HCV ile tip-2 diabet ilişkisinde sorun gerçekten HCV' nün etkisi mi, yoksa karaciğer fonksiyonlarının bozulmasına bağlı olarak değişen karbonhidrat ve insülin metabolizmasının sonucu mu olduğudur. 1151' i HCV ile ilişkili ve 181' i HBV ile ilişkili 1332 sirozlu hastada yapılan bir retrospektif çalışmada Diabetes Mellitus' un prevalansı; HCV ile ilişkili siroz vakalarında %23.6 HBV ilişkili siroz vakalarında % 9.4 oranlarında

ve Diabetes Mellitus' un prevalansı Child-Pugh sayısal saptaması ve ileri yaşla yakın ilişkili saptanmıştır.⁽¹¹⁾ 127' si HCV ve 38' i HBV' ye bağlı biopsi ile doğrulanmış karaciğer sirozu saptanan 165 hastayı kapsayan bir başka çalışmada HCV ile ilişkili siroz vakalarında diabet prevalansı % 24.4, HBV ile ilişkili siroz vakalarında ise % 7.4 saptanmıştır. Keza, transplantasyon için bekleyen siroz hastalarında yapılan bir prevalans çalışmasında, HCV ile enfekte olanlarda tip-2 Diabetes Mellitus oranı 5 kat daha fazla tespit edilmiştir.⁽¹⁶⁾ Bigam ve arkadaşları HCV, HBV kolestatik karaciğer hastalığı sebebiyle transplantasyon yapılan 278 hastada transplantasyondan önce diabet prevalansını HCV grubunda %29, HBV grubunda % 6, CLD grubunda % 4, transplantasyondan 1 yıl sonra diabet prevalansını gruplarda sırasıyla % 37, % 10, % 5 ve 5 yıl sonra HCV grubunda % 41 olarak bildirdi ve bu çalışmada erkek cinsiyet bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir.⁽¹⁷⁾ Keza, henüz siroz gelişmemiş, fakat klinik ve laboratuvar, ilerlemiş karaciğer hastalığı bulunan hastalarda yapılan çalışmalarda HCV pozitif grupta tip-2 diabet oranı % 21-25.4 arasında iken, etkeni HBV olan hastalarda bu oran % 7.6-11.2 arasında bildirmiştir.^(13,26) Klinik, labrotuvar ve biopsi sonuçlarında siroz yada ilerlemiş karaciğer hastalığı olmayan grupların karşılaştırılmasında da tip-2 diabetin HCV enfekte grupta diğer gruplara kıyasla 2-3 kat arttığı bildirilmiştir.^(10,15,27)

Diabetolojist açısından bakıldığında da veriler tip-2 diabet ile HCV ilişkisini desteklemektedir. Simo ve çalışma arkadaşları 176 tip-2 Diabetes Mellitus' lu hastada HCV antikor sıklığının, 617 kontrol hastasına göre 5 kat fazla olduğunu bildirmiştir.⁽¹⁸⁾ Bir başka çalışmada 259 tip-2 diabetli hastanın % 3' ünde HCV antikoru pozitif saptanmıştır. ABD' de yapılan bir seride, 594 tip-2 diabet hastasının % 4.2' sinde ve tiroidli 377 kontrolün % 1.6' sında HCV antikoru saptanmıştır.⁽¹²⁾ Ülkemizde yapılan bir çalışmada (692 tip-2 diabetli hasta ve 1014 sağlıklı kontrol grubu içinde) HbsAg kontrol ve diabetli grupta yaklaşık aynı oranda (% 5.3-% 5.1) anti-HCV sıklığı anlamlı oranda (% 7.5 -% 0.1) yüksek bulunmuştur.⁽¹⁹⁾ İnsülin uygulanan HCV pozitif tip-2 diabetlilerde insülin ihtiyacının diğer gruplara göre 2 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir.^(11,26)

HCV hastalarında diabet gelişimini etkileyen çeşitli faktörler vardır. Sirozlu HCV hastalarında diabet sirozun evresi ile yakın ilişkilidir. İnsülin ve proinsülin ölçümlerinde, insülinin yüksek bulunması sirozlulardaki insülin direnci mekanizmasını desteklemektedir. Fakat, bunun yanında, glukoz tolerans testine HCV' lilerdeki düşük insülin cevabı, HCV etkisiyle oluşabilecek β -hücre disfonksiyonunu akla getirmektedir. Diğer yandan HCV enfeksiyonlu hastalarda karaciğerde yağ ve demir depolanmasında bir artış olmaktadır.⁽⁵⁸⁾ Demir yüklenmesinin HCV enfekte hastalarda diabetin gelişiminin temel mekanizmalarından birisi mi yoksa yalnızca etkileyici bir faktör mü olduğu açık değildir. HCV pozitif hastalarda ferritin düzeyinin insülin direncinin ve tedaviye yanıtın bir göstergesi olması muhtemeldir. Diabetik hastalarda yapılan çalışmalarda da serum ferritin düzeyi yüksek bulunmuştur.⁽⁵⁸⁾ Fransa' da 123 hepatit C enfekte hasta arasında yapılan bir çalışmada diabetik ve non-diabetik grup karşılaştırılmasında, histolojik demir depo evresiyle HOMA- β hücre değeri arasında ilişki bulunamadı. Aynı çalışma fibrosis-steatosis ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi prospektif olarak değerlendirdi. Steatosis skoru ile insülin direnci arasında bir ilişki bulunamamış, fakat fibrosis skoru arttıkça insülin rezistansında bir artış saptanmıştır.^(15,20)

Hangi pencereden bakarsanız bakın bu iki patoloji arasında bir ilişki olduğu dikkat çekici ve kesin gözükmemektedir. Ne var ki her ikisi de sinsi başlangıçlı olan bu iki hastalıktan hangisinin önce ortaya çıktığını saptamak her zaman kolay değildir. HCV' nin glukoz metabolizmasını modifiye etmesi olasıdır, fakat mekanizma açık değildir. HCV' nin kendisi core proteini vasıtasıyla hastanın metabolik profilini değiştirebilir ve bu metabolik değişiklik tip-2 diabete yol açabilir.^(11,12)

HCV enfeksiyonu tip-2 diabet ilişkisinde virüse ait faktörlerde rol oynayabilir. Çünkü diabet gelişen grupta en sık genotip 2a ve 1b saptanmıştır.^(15,20,57)

HEMODİYALİZ VE HEPATİT C ENFEKSİYONU

Hemodiyaliz hastaları arasında HCV virüs enfeksiyonu kan donörleri ve aynı coğrafik koşullardaki genel popülasyona göre oldukça artmıştır. Kuzey Amerika' da % 8-39, Avrupa' da % 1-54, Asya' da % 17-51 ve Avustralya' da % 1-10 oranlarında bildirilmektedir. Suudi Arabistan'da ise bu oran % 90' dan daha yüksektir. Bu farklılıkları, genel popülasyondaki HCV prevelansı ve ünitelerin bu grup hastaların yönetimindeki uygulamala farklılıkları oluşturur. Ülkemizdeki oran % 20-60 arasında değişmektedir.⁽⁴⁾

TABLO-3 Ülkemizde Hemodializ Hastalarındaki Hepatit Serolojisi

HEPATİT SEROLOJİSİ	OLGU SAYISI	%
Hbs Ag (+/-)	744 / 13300	5.3
HCV Ab (+/-)	3810 / 10301	27.0
İkisi Pozitif	367 / 13721	2.6

* 2000 yılı Türkiye kayıtları ⁽⁵⁾

Diyalizde Artmış HCV Prevelansının Sebepleri :

1-) Transfüzyon sayısı : Birçok çalışma da göstermiştir ki, kan transfüzyonu sayısı diyaliz hastalarında HCV prevelansındaki artış için major risk faktörüdür. Hinrichsen ve arkadaşlarının 2796 hemodiyaliz hastasında yaptıkları çalışmada, 1717 hastada çok sayıda kan transfüzyonu yapıldığı ve bu grupta HCV prevelansının çok yüksek olduğu saptanmıştır.⁽³⁾ Nokoyona ve arkadaşları 2132 kronik hemodiyaliz hastasında yaptıkları çalışmada, kan transfüzyonu yapılan hastalardaki HCV sıklığını % 29.9, transfüzyon yapılmayan hemodiyaliz hastalarındaki HCV sıklığını ise % 7.6 olarak bildirmişlerdir.⁽⁵⁴⁾ Kan ürünlerinin HCV yönünden taranması bulaşma riskini 1/3000' den daha aza indirir.

2-) Diyaliz süresi : Hemodiyaliz süresinin uzunluğu da HCV prevelans artışı için önemli bir risk faktörüdür.^(3,54,55)

3-) Nazokomial geçiş : Sağlık çalışanları yüksek anti-HCV prevelansına sahiptirler. Bu oran hemodiyaliz ünitelerinde çalışanlarda çok daha yüksektir.

Enfekte organ transplantasyonu, kontamine kan ve kan ürünleri, hastadan hastaya geçiş, diyaliz ünitesindeki HCV prevelansı bu grupta sayılabilir.

4-) Diyaliz şekli : Hemodiyalizdeki mevcut risk faktörleri periton diyalizinde çok azdır. Periton diyalizinde nazokomial geçiş riskinin olmaması, daha az transfüzyon ihtiyacı HCV prevelansının düşük olmasının başlıca sebepleridir. (62,63)

5-) Diğer : Renal transplantasyon hikayesi, intravenöz ilaç kullanım sıklığı, HIV' le koinfeksiyon, anti-HBc varlığı, erkek cinsiyet, genç yaş, multiple seksüel partner hikayesi diğer etken faktörlerdir. (53,55,59)

Kronik Hemodiyaliz Hastalarının HCV Yönünden Taranması :

HCV' nün inkübasyon süresi 2-26 hafta arasında değişmektedir. Hastalar çoğu kez asemptomatiktir. Hastalığın ilk bulgusu ALT artışıdır. Hemodiyaliz hastalarında serum transaminaz düzeyleri yanıltıcı şekilde düşüktür. Yasadu ve ark. > 20 İÜ / ml ALT değerlerinin patolojik olarak kabul edilmesini önermektedir. (61) HCV diyaliz hastalarının % 90-100' ünde kronikleşmektedir. Akut HCV tablosu pek sık rastlanmaz. Kronik hemodiyaliz hastalarında ALT düşüklüğü çeşitli sebeplere bağlanmıştır :

1-) Üremiye bağlı immünsüpresyon iltihabi yanıt dolayısıyla nekrozu baskılayabilir ve transaminazlar minimal artmış veya normal bulunabilir.

2-) ALT co-faktör olarak piridoksal-s fosfatı kullanır. Üremik hastalardaki piridoksin eksikliği, piridoksin eksikliğine bağlı transaminazların stabilizasyonunu kaybetmesi, diyalizabl bir maddenin enzimler üzerine inhibitör etkisi, bu enzimlerin fonksiyonuna bağlı olarak tayinlerini gerçekleştiren yöntemler ile yalancı olarak düşük bulunmalarına yol açabilir.

3-) Hepatositte ALT ve AST sentezinin supresyonu, hepatositte dolaşıma salınımlarının inhibisyonu veya serumdan artmış klirensleri söz konusu olabilir. (60)

KRONİK RENAL YETMEZLİK VE İNSÜLİN DİRENCİ

Kronik böbrek yetmezliği glomerüler filtrasyon değerinde azalmanın sonucu böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin

fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanabilir. Üremik sendrom; Kronik böbrek yetmezliğinin neden olduğu tüm klinik (kardiovasküler, gastrointestinal, hemopoetik sistem, sinir sistemi, endokrin ve immün sistem üzerine toksik etkileri) ve biokimyasal anormallikler içeren bir deyimdir ve birçok kaynakta kronik böbrek yetmezliği ile eş anlamda kullanılmaktadır.⁽⁶⁴⁾ Üremik sendromda görülen klinik ve biyokimyasal anomalilerden birisini de karbonhidrat metabolizması oluşturur.

Kronik renal yetmezlikli hastalarda glukoz metabolizmasında anomaliler ve hiperinsülinemi sıklıdır. Son dönem böbrek yetmezlikli hastaların glukoz intoleransı gösterdiği yaklaşık 80 yıldır bilinmektedir.⁽³⁾ Kronik glomerülonefritte hafif renal disfonksiyon ve yüksek bazal kalsiyum seviyesi insülin direnci ile birlikte.⁽⁶⁶⁾ Üremik hastalardaki en belirgin metabolik bozukluk postreseptör defekten dolayı insülin direncidir. Hiperglisemiye pankreatik β -hücre cevabı körelmesi sebebiyle insülin sekresyonu da bozuktur. Böbrek ve böbrek dışı mekanizmalarla insülin klirensi azalmıştır. Üremik hastalarda iskelet kası ve diğer periferik dokularda insülin ile meydana gelen glukoz transportunun azaldığı bilinir. Son dönem böbrek yetmezliğinde proinsülinin periferde insülin ve C-peptide dönüşümü meydana gelmez ve bu nedenle renal yetmezlikte gözlenen hiperinsülinizm dolaşan proinsülin ile izah edilebilir.⁽⁶⁷⁾ Üremik hastaların çoğunluğu insülin rezistan ve onların yarısı glukoz intoleran olmasına rağmen nadiren diabetiktirler. Kronik renal yetmezlikte insülin direncinin patogeneğinde sorumlu tutulan faktörler üremik toksinler, egzersiz intoleransı, metabolik asidoz, sekonder hiperparatiroidizm ve vitamin-D eksikliğidir. Hippurate ve pseudouridine üremi için spesifiktir ve glukoz kullanımını inhibe eder. Hemodiyaliz ile bu toksinlerin temizlenmesi hiperglisemiye β -hücre cevabını ve insüline doku hassasiyetini artırır. Egzersiz intoleransı hemodiyaliz hastalarında sıklıdır ve insülin direncinin sebebi olabilir. Metabolik asidozun tedavisi insülin sensitivitesi ve sekresyonunu artırır. Hemodiyaliz hastalarında hiperparatiroidizmin düzeltilmesi insülin sensitivitesinde değişiklik yapmaksızın glukoz toleransı ve insülin sekresyonunu artırır. 1.25-Dihidrokokalekalsiferol kullanımı diyaliz hastalarında insülin direncini düzeltir. Eritropoetin tedavisi aneminin yanında

insülin direncini de düzeltir.^(68,69,70) Üremideki anormal insülin metabolizmasının en önemli klinik sonuçları bu hastalardaki mortalitenin önemli bir sebebi olan kardiovasküler komplikasyonlardır. Genel popülasyonda olduğu gibi son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda da insülin direnci kardiovasküler mortalitenin bağımsız bir prediktörüdür.⁽⁷¹⁾ Tip-2 diabetle ilişkili nefropatide HCV enfeksiyonu yüksek oranda mevcuttur ve hastalığın progresyonu üzerine olumsuz etkilere sahip olabilir. Hipertansiyon ve hiperlipideminin böbrek hastalığının progresyonunda önemli bir rol oynadığı bilinir ve insülin rezistansı hipertansiyon patogeneğinde yer alabilir. Böbrek hastalığının nutrisyonel, metabolik ve kardiovasküler komplikasyonları anormal insülin etkisinin sonuçları olabilir.⁽⁷²⁾

Hemodiyaliz tedavisi geçici de olsa insülin direncinde düzelmeye sağlamaktadır. Yapılan çalışmalarda CAPD tedavisinden sonra da insülin direncindeki düzelmelerin hemodiyaliz sonuçlarına benzer olduğunu göstermektedir. İnsülin direncinde etken olan BUN, hematokrit ve HCO₃ değerlerindeki hemodiyaliz sonrası düzelmeler bu etkiyi oluşturmaktadır. Hemodiyaliz kronik renal yetmezlikli hastalarda serum insülin seviyesinde önemli değişiklik olmaksızın insülinin biyolojik etkilerinde, kas glukoz alımının artmasında ve non-oksidatif metabolizmada düzelmeye sağlamaktadır.^(40,73)

Son dönem böbrek yetmezliğinde görülen insülin direnci yalnızca hiperglisemi oluşturmaz. Dislipidemi (plazma serbest yağ asitlerinde ve trigliserid düzeyinde artma ve plazma HDL düzeyinde düşme) arterial hipertansiyonda yapabilir. Bunlar arterioskleroz ve iskemik kalp hastalığı için risk faktörleridir.^(70,73,74)

İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri :

İnsülin direnci bir çok yöntemle değerlendirilmekle beraber standart metotlar öglisemik insülin klomp ve intravenöz glukoz tolerans testleridir. Fakat popülasyona dayalı çalışmalarda insülin sensitivitesini değerlendirmede pratik olmayan bu yöntemlerin yerine homeostasis model assesment (HOMA), insülin/glukoz oranı, Bennett indeksi gibi daha pratik yöntemler yaygın olarak kullanılmaktadır. İlaveten, diabet yönünden aile öyküsü, BMI,

kan basıncı, bel ve kalça çevresi, açlık trigliseridler, HDL, glukoz, insülin, ferritin, magnezyum ve hepatik enzimlerin insülin direnci ile korele olduğu bilinir.⁽⁷⁵⁾ Bu değişkenlerin kombine kullanımının insülin direncini daha güçlü olarak belirttiğine işaret eden yayınlar mevcuttur. Pratik yöntemlerden en yaygın kullanımı olan HOMA yöntemi kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda da geçerli bir yöntemdir.⁽⁷⁶⁾ Bizim çalışmamızda insülin direnci HOMA yöntemi ile değerlendirilmiştir.

MATERYAL VE METODLAR

Bu çalışma 2002 Haziran-Aralık ayları arasında, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi hemodializ ünitesi ve iki özel hemodializ ünitesinde haftada 3 gün kronik hemodiyaliz tedavisi görmekte olan 34' ü HCV (+) (20 kadın ve 14 erkek, en genç 17 ve en yaşlısı 72 olmak üzere ortalama yaş 40.9 ± 10 yıl ve ortalama BMI 20.5 ± 3 kg/m²) ve 21' i HCV ve diğer viral markerları negatif (8 kadın ve 11 erkek, en genç 17 ve en yaşlı 80 olmak üzere ortalama yaş 50 ± 10 yıl, BMI 22 ± 4 kg/m²) toplam 55 olguda yapıldı. HCV ve diğer viral markerları negatif olan grup kısaca HCV (-) grup olarak adlandırıldı. İnsülin ve C-peptid düzeylerini karşılaştırmak için sağlıklı kişilerden 9 kişilik kontrol grubu oluşturuldu.

Kortikosteroid kullanımı, pankreas hastalığı, ilerlemiş karaciğer hastalığı ya da sirozu olan olgular çalışmaya alınmadı. Her iki grupta tekrarlanan ölçümlerde açlık venöz serum glukoz düzeyi <110 mg/dl olan olgular çalışmaya alındı. Tüm olgular periyodik hemogram ve demir parametreleri kontrolü ile parenteral demir ve eritropoetin, kalsiyum ve forfor dengesine göre kalsiyum karbonat, kalsiyum asetat ve aktif vitamin D3 preparatları kullanıyordu.

Plazma glukoz düzeyi Modular PP; AST, ALT, trigliserid, total protein, albumin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, magnezyum Hitachi Modular P 800 cihazında çalışıldı. İnsülin seviyesi Hitachi Modular E 170 cihazında, Elecsys insülin kiti-Cat. No.12017547; fibrinojen Dode Behring BCS cihazında çalışıldı. C-peptid seviyeleri için alınan kanlar 3000 devirde 4 dakika santrifüj edilip serum örnekleri, -30°C derecede saklandı. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi' nde ve Türk Diabet Cemiyeti' nde Immodulate cihazında Kit-254 R13 T11 koduyla; iPTH RIA yöntemiyle Isodata Countur cihazında DSL kiti ile Ferritin Hitachi Modular E 170 çalışıldı.

Hasta ve kontrol gruplarında 12 saatlik açlığı sonucunda alınan venöz serum örneklerde insülin ve glukoz düzeyleri çalışıldı. İnsülin rezistansı

Homeostasis Model Assesment (HOMA-IR) formülüyle hesaplandı ve >1 olanlar insülin rezistan olarak kabul edildi:

$$\text{HOMA-IR} = \text{Açlık İnsülin (mU/l)} * \text{Açlık Glukoz (mmol/l)} / 22.5^{(31,32)}$$

İstatistiki analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra normal dağılım gösteren niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki grup arasında Student t testi, normal dağılım göstermeyen olgularda Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95' lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

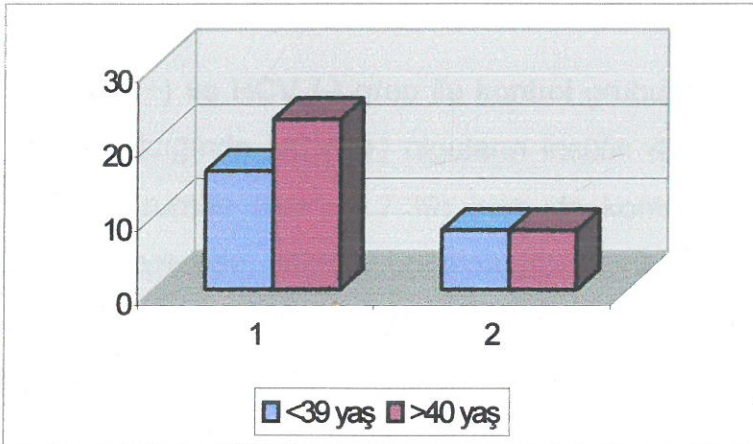
BULGULAR

HCV (+) ve HCV (-) olguların vücut kitle indeksi (BMI) (21.18 ± 3.64 ve 79 ± 2.26) arasında anlamlı bir fark yoktu, $p=0.097>0.05$). Total olarak alındığında HOMA-IR (+) olanlarla (-) olanların BMI' i arasındaki farkta (21.49 ± 3.48 ve 21.22 ± 2.35) istatistiki olarak anlamlı değildi ($p=0.985>0.05$). HCV (+) ve (-) olgular bir bütün olarak ≥ 40 yaş ve <39 yaş olarak gruplandırıldığında da HOMA-IR ile yaş grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. HOMA-IR ile olguların demografik özelliği tablo-4 ve grafik-1'de gösterildi.

Tablo-4: Demografik Özelliklere Göre Dağılım

		IR (+)	IR (-)	P
BMI (or \pm SD)		21.49 ± 3.48	21.22 ± 2.35	0.985
Yaş	< 39	16 (% 39)	8 (% 50)	0.451
	≥ 40	25 (% 61)	8 (% 50)	

Grafik-1 : İnsülin Direnci Durumuna Göre Yaş Gruplarının Dağılımı



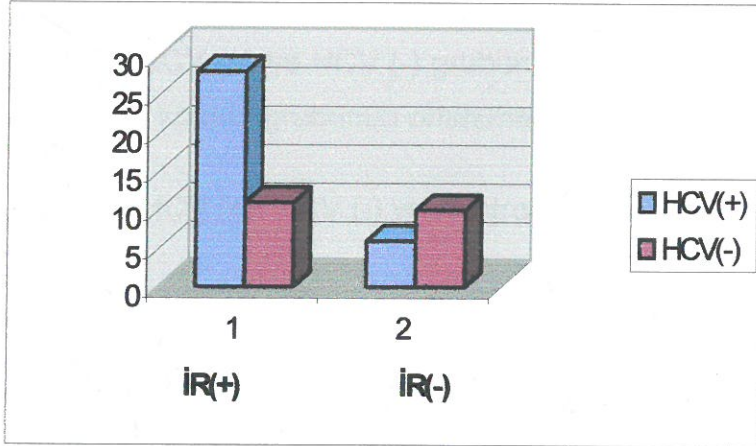
HCV (+) ve (-) grup HOMA-IR durumuna göre değerlendirildiğinde, HCV (+) grupta % 82.35 oranında insülin direncine rastlanırken HCV (-) grupta %

54.54 oranında insülin direnci saptanmış olup fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (Ki-Kare=5.653, $p=0.017<0.05$). Grupların insülin direncine göre durumu tablo-5 ve grafik-2'de gösterilmiştir.

Tablo-5 : HCV (+) ve HCV (-) Grupta İnsülin Direnci Durumu

		HCV		Toplam
		+	-	
İnsülin direnci	>1(+)	28 (% 71.80)	11 (% 28.20)	39 (% 100)
	<1(-)	6 (% 37.50)	10 (% 62.50)	16 (% 100)
Toplam		34 (% 61.82)	21 (% 38.18)	55 (% 100)

Grafik -2 : İnsülin Direnci ve HCV' ye Göre Dağılım



HCV (+) ve HCV (-) grup ile kontrol grubu insülin ve C-peptid düzeyleri karşılaştırıldığında HCV (+) olguların insülin düzeyleri (13.32 ± 9.44), hem HCV (-) gruptan (9.07 ± 7.39) hem de kontrol grubundan (6.40 ± 4.94) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0.039<0.05$ ve $p=0.021<0.05$). HCV (-) grubun insülin düzeyi (9.07 ± 7.39) ile kontrol grubu insülin düzeyi (6.40 ± 4.94) arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.402>0.05$).

HCV (+) olguların kontrol grubunun yaklaşık 3.23 katı (7.60 ± 2.62 ve 2.36 ± 1.56), HCV (-) olguların ise 3.58 katı (8.46 ± 3.36 ve 2.36 ± 1.56) kadar yüksek C-peptid düzeylerine sahip olduğu ve HCV (+) ve HCV (-) hastaların C-peptid düzeylerinin kontrol grubuna göre ileri derecede anlamlı yüksek olduğu saptandı. HCV (+) ve HCV (-) grubun C-peptid düzeyleri arasında

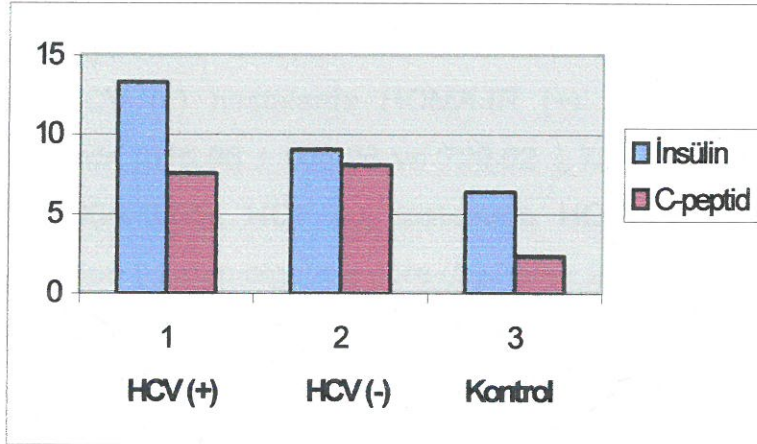
(7.60 ± 2.62 ve 8.46 ± 3.36, p=0.742>0.05) ise anlamlı bir fark yoktu. Hasta ve kontrol gruplarının insülin ve C-peptid durumları tablo-6 ve grafik-3' te gösterildi.

Tablo-6 : HCV (+) ve (-) Grup ile Kontrol Grubu İnsülin ve C-peptid Düzeyleri:

	HCV(+)	HCV (-)	Kontrol	P
İnsülin	13.32 ± 9.44	9.07	6.40 ± 4.94	P1 = 0.039 P2 = 0.021 P3 = 0.402
C-peptid	7.60 ± 2.62	8.12	2.36 ± 1.56	P1 = 0.742 P2 = 0.000 P3 = 0.000

Not : P1=HCV (+) ve HCV (-) grubun, P2=HCV (+) ile kontrol grubunun, P3=HCV (-) ile kontrol grubunun ortalaması

Grafik-3 : HCV (+), HCV (-) ve Kontrol Grubu İnsülin ve C-peptid Düzeyleri



Hem HCV (+) hem de HCV (-) grupta HOMA-IR (+) olanların insülin düzeyleri HOMA-IR (-) olanlara göre ileri derecede anlamlı yüksekti (p<0.001). HCV (+) grupta HOMA-IR (+) olanların C-peptid düzeyleri HOMA IR (-) olanlara göre anlamlı derecede yüksek iken (p<0.05), HCV (-) grupta HOMA-IR (+) ve (-) olanların C-peptid düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu (p>0.05). C-peptid yönünden HOMA-IR (+), HCV (+) ve HCV (-) olgular arasında da bir fark saptanmamıştır (p>0.05).

HOMA-IR skorları açısından bakıldığında hem HCV (+) hem de HCV (-) grupta IR (+) olanların HOMA skorları (sırasıyla 3.27 ± 2.28 ve 4.14 ± 3.30) IR (-) olanlara göre (sırasıyla 0.69 ± 9.99 ve 0.73 ± 0.18) ileri derecede anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). HOMA-IR (+), HCV (+) ve (-) olguların HOMA skorları ve HOMA-IR (-), HCV (+) ve (-) olguların HOMA skorları arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

İnsülin direncine eşlik eden parametrelerden trigliserid, ferritin, açlık glukoz, magnezyum, ALT ve iPTH düzeyleri irdelendi. HOMA-IR direncine göre karşılaştırmalar tablo-7 ve HCV (+) ve HCV (-) yönünden karşılaştırmalar ise tablo-8' de toplu halde gösterildi.

HCV (+) hastalarda HOMA-IR (+) ve (-) olanların trigliserid düzeyleri arasında (159.11 ± 67.40 ve 116.83 ± 54.48) anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0.161 > 0.05$). Keza, HCV (-) hastalarda da HOMA-IR (+) ve (-) olanların trigliserid düzeyleri arasında (141.09 ± 55.58 ve 119.10 ± 43.90) anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0.260 > 0.05$). HCV (+) ve HCV (-) olguların trigliserid düzeyleri arasında da (151.65 ± 66.59 ve 130.62 ± 50.38) anlamlı bir fark yoktu ($p = 0.267 > 0.05$).

HCV (+) hastalarda HOMA-IR (+) ve (-) olanların ferritin düzeyleri arasında (675.96 ± 508.26 ve 729.02 ± 708.88) anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0.964 > 0.05$). HCV (-) hastalarda HOMA-IR (+) olan olguların ferritin düzeyleri (-) olan olgulara göre (534.60 ± 215.71 ve 432.27 ± 508.52) anlamlı derecede yüksek bulundu ($p = 0.041 < 0.05$). HCV (+) ve HCV (-) olguların ferritin düzeyleri arasında (685.33 ± 536.58 ve 486.13 ± 375.44) anlamlı bir fark bulunmadı ($p = 0.191 > 0.05$).

HCV (+) hastalarda HOMA-IR (+) olanların ALT düzeyi HOMA-IR (-) olanlara göre (26.21 ± 18.91 ve 14.17 ± 5.42) anlamlı derecede yüksekti ($p = 0.044 < 0.05$). HCV (-) hastalarda HOMA-IR (+) ve (-) olanların ALT düzeyleri arasında (13.36 ± 6.64 ve 15.9 ± 7.92) anlamlı bir fark yoktu ($p = 0.572 > 0.05$). HCV (+) olguların ALT düzeyleri HCV (-) olgulara göre (24.09 ± 17.86 ve 14.57 ± 7.21) anlamlı derecede yüksek bulundu ($p = 0.003 < 0.05$).

HCV (+) hastalarda HOMA-IR (+) ve (-) olanların fibrinojen düzeyleri arasında (342.89 ± 67.93 ve 343.18 ± 89.59) anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.744>0.05$). HCV (-) hastalarda da HOMA-IR (+) ve (-) olanların fibrinojen düzeyleri arasında (489.20 ± 93.25 ve 445.81 ± 92.07) anlamlı bir fark yoktu ($p=0.374>0.05$). HCV (-) hastaların fibrinojen düzeyleri HCV (+) hastalara göre (470.03 ± 92.69 ve 342.94 ± 70.73) ileri derecede anlamlı yüksek bulundu ($p=0.000<0.001$).

HCV (+) hastalarda HOMAI-R (+) ve (-) olanların iPTH düzeyleri arasında (452.07 ± 321.10 ve 342.67 ± 166.14) anlamlı bir fark yoktu ($p=0.442>0.05$). Keza, HCV (-) hastalarda da HOMA-IR (+) ve (-) olanların iPTH düzeyleri arasında (271.91 ± 139.18 ve 302.93 ± 241.48) anlamlı bir fark yoktu ($p=1>0.05$). HCV (+) hastaların iPTH düzeyleri HCV (-) hastalara göre anlamlılığa yakın düzeyde (432.76 ± 301.34 ve 284.97 ± 183.54 ; $p=0.056$) yüksek bulundu.

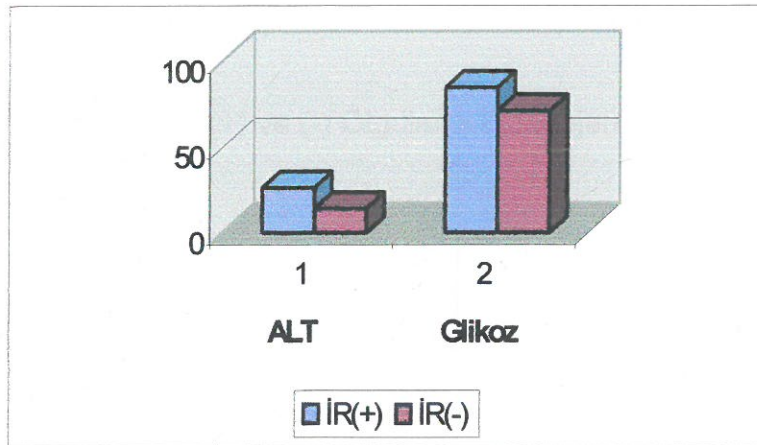
HCV (+) hastalarda HOMA-IR (+) olan hastaların açlık venöz serum glukoz düzeyi HOMA-IR (-) olanlara göre (84.57 ± 14.82 ve 70.83 ± 7.08 ; $p=0.036<0.05$) anlamlı derecede yüksek bulundu. HCV (-) hastalarda ise, HOMA-IR (+) ve (-) olanların açlık venöz serum glukoz düzeyleri arasında (85.09 ± 12.05 ve 80.70 ± 14.48) anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.459>0.05$). Keza, HCV (+) ve HCV (-) hastaların açlık venöz serum glukoz düzeyleri arasında da (82.15 ± 14.68 ve 83 ± 13.11) anlamlı bir fark yoktu ($p=0.862>0.05$).

HCV (+) hastalarda HOMA-IR (+) olanlarla (-) olanların serum magnezyum düzeyleri arasında (2.94 ± 0.42 ve 3.19 ± 0.25) anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.154>0.05$). HCV (-) hastalarda da HOMAI-R (+) ve (-) olanların serum magnezyum düzeyleri arasında (2.92 ± 0.47 ve 2.85 ± 0.53) anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.698>0.05$). Keza, HCV (+) ve HCV (-) hastaların magnezyum düzeyleri arasında da (2.99 ± 0.40 ve 2.88 ± 0.49) anlamlı fark saptanmadı ($p=0.322>0.05$).

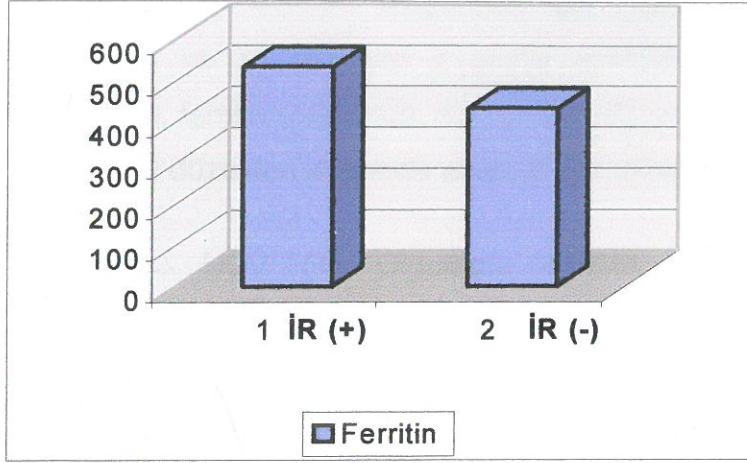
Tablo-7 : HCV (+) ve (-) Olgularda Biyokimyasal Parametrelerin HOMA-IR Durumuna Göre Dağılımı

		HOMA-IR (+)	HOMA-IR (-)	P
HCV (+)	Ferritin	675.96 ± 508.26	729.02 ± 708.88	0.964
	Trigliserid	159.11 ± 67.40	116.83 ± 54.48	0.161
	ALT	26.21 ± 18.91	14.17 ± 5.42	0.044
	Mg	2.94 ± 0.42	3.19 ± 0.25	0.154
	Glikoz	84.57 ± 14.82	70.83 ± 7.08	0.036
	İPTH	452.07 ± 321.10	342.67 ± 166.14	0.442
	Fibrinojen	342.89 ± 67.93	343.18 ± 89.59	0.744
HCV (-)	Ferritin	534.60 ± 215.71	432.27 ± 508.52	0.041
	Trigliserid	141.09 ± 55.58	119.10 ± 43.90	0.260
	ALT	13.36 ± 6.64	15.90 ± 7.92	0.572
	Mg	2.92 ± 0.47	2.85 ± 0.53	0.698
	Glikoz	85.09 ± 12.05	80.70 ± 14.48	0.459
	İPTH	271.91 ± 139.18	302.93 ± 241.48	1.000
	Fibrinojen	489.20 ± 93.25	445.81 ± 92.07	0.374

Grafik-4: HCV (+) olguların ALT ve Glukoz Düzeyleri



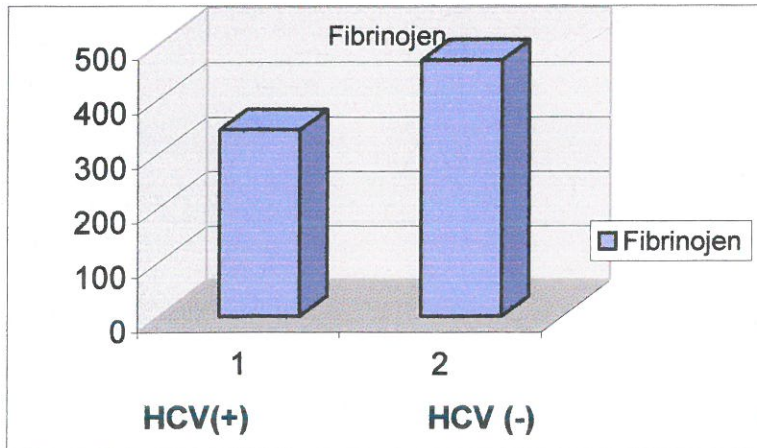
Grafik-5 : HCV (-) Olguların Ferritin Düzeyleri



Tablo-8 :HCV(+ve HCV (-) Olguların Biyokimyasal Parametrelerinin Dağılımı

	HCV (+)	HCV (-)	P
Trigliserid	151.65 ± 66.59	130.62 ± 50.38	0.267
Ferritin	685.33 ± 536.58	486.13 ± 375.44	0.191
Mg	2.99 ± 0.40	2.88 ± 0.49	0.322
Glikoz	82.15 ± 14.68	83.00 ± 13.11	0.862
ALT	24.09 ± 17.86	14.57 ± 7.21	0.003
Fibrinojen	342.94 ± 70.73	470.03 ± 92.69	0.000
İPTH	432.76 ± 301.34	284.97 ± 183.54	0.056

Grafik-6: HCV (+) ve (-) Olguların Fibrinojen Düzeyleri



HCV (+) hastalarda HOMA skoru ile insülin direncine eşlik eden parametrelerin ilişkisini araştırmak için HOMA-IR (+) olan olgular HOMA skoru <3 ve ≥ 3 şeklinde 2 gruba ayrıldığında bu iki grubun trigliserid ($p=0.136$), ferritin ($p=0.912$), ALT ($p=0.205$), magnezyum ($p=0.944$) ve glukoz ($p=0.207$) düzeyleri arasında anlamlı fark olmadığı saptandı. (Tablo-9)

Tablo-9 : HCV (+) Olgularda HOMA Skoruna Göre Biyokimyasal Parametrelerin Dağılımı:

	HOMA < 3	HOMA ≥ 3	P
Trigliserid	138.19 \pm 66.01	173.38 \pm 64.03	0.136
Ferritin	693.53 \pm 591.87	672.08 \pm 455.66	0.912
ALT	21.00 \pm 12.10	29.08 \pm 24.27	0.205
Magnezyum	2.99 \pm 0.43	2.99 \pm 0.31	0.944
Glikoz	79.62 \pm 14.37	86.23 \pm 14.80	0.207

TARTIŞMA

Bu çalışma BMI < 27 ve benzer oranlarda, yine benzer yaş ve cinsiyet dağılımı olan HCV (+) ve HCV (-) kronik hemodiyaliz tedavisi görmekte olan olgularda yapılmıştır. Birçok parametre insülin direnci ile ilişkilendirilmiş olup bizim çalışmamızda bu parametrelerden BMI, yaş, cinsiyet, glukoz, serum trigliserid, plazma ferritin, insülin, ALT ve magnezyum düzeyleri irdelenmiştir.

Son dönem böbrek yetmezlikli hastaların glukoz intoleransı gösterdiği yaklaşık 80 yıldır bilinmektedir.⁽⁶⁾ Üremik ortam bir çok faktörün etkisi ile karbonhidrat metabolizmasını ve insülin direncini etkilemektedir. Tüm dünyada yapılan cross-sectional çalışmalarda hepatit-C enfeksiyonunun tip-2 diabetle ilişkili olduğuna işaret edilir. Bir yandan kronik HCV enfeksiyonuna bağlı karaciğer hastalığı olanlarda başka etyolojili karaciğer hastalıklarına göre 2-5 kat daha fazla tip-2 diabet bildirilirken, diğer taraftan tip-2 diabetik hastalarda HCV sıklığının 2-5 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir.⁽⁵⁶⁾ HCV enfeksiyonu ile tip-2 diabet ilişkisi kadar kesin olan bir başka gerçek ise, diyaliz tedavisi gören veya prediyaliz son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda HCV enfeksiyonunun sık görüldüğüdür. Değişik hemodiyaliz merkezlerinden % 6-60 arasında değişen oranlarda HCV sıklığı belirtilmektedir.^(2,3,4,5) Kronik hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda HCV ile insülin direnci ilişkisini araştırmak üzere planlanan bu çalışmada HCV (+) olgularda % 82.35 oranında insülin direncine rastlanırken, HCV ve diğer viral markerları negatif olan olgularda % 54.54 oranında insülin direnci saptanmış olup fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Bu durum HCV pozitifliğinin üremik ortamdan bağımsız olarak hemodiyaliz hastalarında insülin direnci üzerine etki ettiğini göstermektedir. Ayrıca, bu çalışmada HCV enfeksiyonunun sonradan kazanıldığı hemodiyaliz hastalarında diğer hemodiyaliz hastalarına oranla anlamlı şekilde yüksek insülin direncine rastlanması, insülin direncinin HCV enfeksiyonunu takip ettiği şeklinde yorumlanabilir.

Kronik renal yetmezlikte hiperinsülinemi sık bir bulgudur. İnsülin direncini göstermede tek başına serum insülin düzeyleri etkili bir yöntem olabilir.^(73,77) Bizim çalışmamızda, HCV (+) olguların kontrol grubuna göre anlamlı yaklaşık 2.08 kat, HCV (-) olguların ise kontrol grubuna göre anlamsız yaklaşık 1.41 kat daha yüksek insülin düzeylerine sahip oldukları saptanmıştır. Dahası, HCV (+) olgularda HCV (-) olgulara göre anlamlı yüksek insülin düzeyi saptanmıştır. HOMA-IR yönünden bakıldığında hem HCV (+) hem de HCV (-) olgularda IR (+) olanların insülin düzeyleri IR (-) olanların insülin düzeylerine göre ileri derecede anlamlı yüksek ($p<0.001$) saptanmıştır. Bu bulgular, HCV enfeksiyonunun üremik ortamdan bağımsız olarak hiperinsülinemi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu sonuç, aynı zamanda kronik böbrek yetmezliğinde görülen insülin direncinin esas olarak periferik dokularda olduğu savı ile uyumludur.^(28,39,40) İnsülin direncini göstermede serum insülin düzeyi kronik hemodiyaliz hastalarında da etkili bir yöntem olabilir. HCV (+) hastalardaki anlamlı HOMA-IR (+) liğine ilaveten HCV (+) olguların hem kontrol grubuna hem de HCV (-) olgulara kıyasla daha yüksek serum insülin düzeyine sahip olması HCV enfeksiyonunun insülin direnci ve hiperinsülinemi oluşturmadaki etkisini göstermektedir.

İnsülin direnci ile karakterize kronik böbrek yetmezliği olan hastalar aynı zamanda yüksek C-peptid düzeyleri ile karakterizedir.⁽⁷⁸⁾ C-peptid yıkımı için ana organ böbreklerdir ve nefrektomize kişilerde normalin 6 katı kadar yüksek C-peptid bulunmuştur.⁽⁴⁹⁾ Bizim çalışmamızda, HCV (+) kronik hemodiyaliz hastalarının kontrol grubuna göre 3.23 kat, HCV (-) olguların ise, 3.58 kat ve anlamlı olarak daha yüksek C-peptid düzeylerine sahip olduğu saptanmıştır. İlaveten, bizim çalışmamızda, HCV (+) olgularda HOMA-IR (+) olanların C-peptid düzeyleri HOMA-IR (-) olanlara göre anlamlı derecede ($p<0.05$) yüksek bulunurken, HCV (-) olgularda HOMA-IR (+) ve IR (-) olanların C-peptid düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. C-peptid yönünden HOMA-IR (+) olan HCV (+) ve HCV (-) olgular arasında bir fark saptanmamıştır. Bu bulgular kronik hemodiyaliz hastalarında karbonhidrat metabolizması bozukluğunun pankreasta insülin sekresyonundan ziyade periferde insülin direncinden kaynaklandığı anlamına gelmektedir. Yeni

yapılan çalışmalar, C-peptidin hem moleküler hem de fizyolojik etkiler meydana getirdiğini gösterir ve hormonal olarak aktif bir peptiddir. C-peptid kalsiyum girişi, mitojen-aktivated protein kinaz aktivasyonu, Na-K-ATPase ve endotelial NO sentezi gibi birçok sellüler cevaplar meydana getirir. Tip-1 diabetiklerde kısa süreli C-peptid replasmanı bazal durumda bozulmuş myokard fonksiyonu ve perfüzyonunu düzeltebilmektedir. İnsülin direncine karşı koyma anlamında kronik böbrek hastalarında yüksek C-peptid hasta yararına iş görebilir.^(48,49,65)

İnsülin direnci ile ilişkilendirilen bir başka parametre açlık glukoz düzeyidir.⁽⁷⁷⁾ Bu çalışma, WHO kriterlerine göre diabetik ve bozulmuş glukoz toleransı olmayan AKŞ < 110 mg/dl olan olgularda yapılmıştır. HCV (+) olgularda HOMA-IR (+) olanların açlık venöz serum glukoz düzeyleri HOMA IR (-) olanlara göre anlamlı derecede ($p < 0.05$) yüksek bulunmuştur. HCV (-) olgularda HOMA-IR (+) olanların açlık venöz serum glukoz düzeyleri HOMA IR (-) olanlara göre yüksek olmaya eğilimli, fakat istatistiki olarak anlamsız saptanmamıştır. Bu sonuç, kronik HCV enfeksiyonu ile ilgili başka bazı çalışmalarda da işaret edildiği gibi, kronik hemodiyaliz tedavisi gören HCV (+) hastalarda yüksek serum glukoz düzeyi insülin direncinin bir göstergesi olabilir.

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda yüksek HCV pozitifliğinin yanı sıra, bu hastaların HCV yönünden nasıl taranması gerektiği de bir sorundur. Genellikle düzenli hemodiyaliz tedavisi gören hastaların ALT değerlerini kullanarak HCV yönünden düzenli taranması önerilir.^(79,80) Ne var ki, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar genel popülasyona kıyasla daha düşük ALT aktivitesine sahiptirler ve ALT aktivitesi hemodiyaliz hastalarında prediyaliz böbrek hastalarından daha da düşüktür.^(79,80) Bu durum son dönem böbrek hastalarında HCV' ye bağlı karaciğer hasarını tanımda zorluklara yol açabilir. Saab ve arkadaşlarının çalışması yeni yükselmiş ALT' nin akut HCV enfeksiyonu için sensitif ve spesifik olduğunu, pozitif prediktif değerinin ise yetersiz olduğunu, kronik HCV enfeksiyonu yönünden ise sensitif ve pozitif prediktif değerinin olmadığını, bu nedenle ALT seviyesinin hemodiyaliz hastalarında HCV yönünden tarama için inefektif bir

metod olduğunu göstermiştir.⁽⁸¹⁾ Bizim çalışmamızda, HCV (+) olgularda HOMA-IR (+) olanların IR (-) olanlara ve HOMA-IR (+) ve IR (-), HCV (-) hastalara kıyasla, normal oranlarda olmasına rağmen, anlamlı derecede yüksek ALT düzeyine rastlanmıştır. HCV (+) olgulardan HOMA-IR (+) olanlarda saptanan yüksek ALT aktivitesinin HCV enfeksiyonunun mu yoksa, insülin direncinin mi bir göstergesi olduğu açık değildir. Çünkü sadece HCV enfeksiyonunun bir göstergesi olsa HOMA-IR (-) HCV (+) olgularda da yüksek olması, yine sadece insülin direncinin bir göstergesi olsa HOMA-IR (+) HCV (-) olgularda da benzer oranlarda yüksek olması beklenirdi. Bu nedenle, HOMA-IR (+) HCV (+) olgulardaki ALT yüksekliği hem HCV enfeksiyonunun hem de insülin direncinin bir göstergesi olabilir. Dolayısıyla HCV (+) hemodiyaliz hastalarında ALT yüksekliği HCV' ye bağlı karaciğer hasarının yanında insülin direncinin de bir göstergesi olabilir.

İnsülin direnci ile ilişkilendirilen parametrelerden trigliserid düzeyleri yönünden irdelendiğinde hem HCV (+) hem de HCV (-) kronik hemodiyaliz hastalarında HOMA-IR (+) olan olguların trigliserid düzeylerinde HOMA-IR (-) olan olgulara göre istatistiki olarak anlamlı olmayan yükselme eğilimi saptanmıştır. İnsülin direncine bakmaksızın HCV (+) ve HCV (-) olguların trigliserid düzeyleri karşılaştırıldığında keza anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bir çok çalışmada işaret edilen insülin direnci-hipertrigliseridemi ilişkisinin aksine olan bu sonuç, böyle bir ilişkinin olmadığından ziyade üremik ortamın bir etkisi olarak yorumlanabilir. Çünkü üremik ortamda trigliserid düzeyini etkileyen insülin direncinden başka bir çok faktör bulunmaktadır.

Özellikle kronik hepatit-C hastalarında yapılan çalışmaların önemli bir kısmında HCV enfeksiyonunun demir depolarını artırarak insülin direncine yol açtığına işaret edilmektedir. Kronik HCV enfeksiyonu sıklıkla demir yüklenmesi ile karakterizedir ve bu demir yüklenmesi hem insülin direncinin bir göstergesi hem de tedaviye yanıtın önemli bir belirleyicisidir.^(20,58,82-84) Bu çalışmada, HCV (-) olgularda HOMA-IR (+) olanların HOMA-IR (-) olanlara kıyasla anlamlı olarak yüksek ferritin düzeyine sahip oldukları, HCV (+) olgularda ise HOMA-IR (+) olanlarla HOMA-IR (-) olanların ferritin düzeyleri arasında anlamlı fark olmadığı, keza total olarak bakıldığında da HCV (+) ve

HCV (-) olguların ferritin düzeylerinin anlamlı fark göstermediği saptanmıştır. HCV (-) olgulardan HOMA-IR (+) olanlarda saptanan anlamlı ferritin yüksekliğinin insülin direncinin bir göstergesi olmaktan ziyade akut faz reaktanı olması muhtemeldir. Zira, total olarak bakıldığında HCV (-) olguların HCV (+) olgulara kıyasla ileri derecede anlamlı yüksek fibrinojen düzeyine sahip oldukları ($p<0.001$) ve özellikle de HCV (-) olgulardan HOMA-IR (+) olanlarda belirgin fibrinojen yüksekliği olduğu saptanmıştır. Bilindiği gibi fibrinojen gibi ferritin düzeyide aynı zamanda bir akut faz reaktanı olarak etki gösterir. Bu çalışmada hem HCV (+) hem de HCV (-) kronik hemodiyaliz hastalarında insülin direnci ile ferritin düzeyi arasında anlamlı bir ilişkinin saptanmamış olması sürpriz değildir. Zira, bu çalışma düzenli hemogram ve demir parametreleri kontrolü ile her olgunun ihtiyacına göre miktar ve zaman aralığı ayarlanan parenteral demir ve eritropoetin replasmanı uygulanan bir hasta popülasyonunda yapılmıştır. Eritropoetin tedavisi aneminin yanısıra insülin direncini de düzeltir.^(68,73)

Kronik hemodiyaliz hastalarında hiperparatiroidizmin düzeltilmesi insülin sensitivitesini değiştirmeksizin glukoz toleransı ve insülin sekresyonunu arttırmaktadır. 1.25-Dihidrokokalsiferol kullanımı diyaliz hastalarında insülin direncini düzeltmektedir. Bütün bu sonuçlar hiperparatiroidi ile insülin direnci arasında olası bir ilişkiye işaret etmektedir.^(68,69,85,86) Bizim çalışmamızda, HCV (+) olguların HCV (-) olgulara kıyasla anlamlılığa yakın PTH yüksekliğine sahip olduğu ($p=0.056$) saptanmıştır. İnsülin direnci yönünden bakıldığında hem HCV (+) hem de HCV (-) olgularda HOMA-IR (+), ya da HOMA-IR (-) olması ile PTH düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. HCV (+) olgulardaki anlamlılığa yakın PTH yüksekliği insülin direncinden ziyade insidental bir bulgu olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya alınan olgular kalsiyum-fosfat dengesine göre düzenli veya aralıklı olarak kalsiyum asetat, kalsiyum karbonat ve aktif vitamin D₃ preparatları kullanmaktaydı. Karbonhidrat metabolizması açısından bakıldığında kronik böbrek yetmezlikli hastalarda insülin direncini azaltıcı yönde ve hastanın yararına olumlu olabilecek bazı faktörler de bulunur. Örneğin, magnezyum eksikliği insülin direncinde düz kas ve trombosit reaktivitesinde artmaya yol açar ve

hipertansiyon, Diabetes Mellitus ve hiperlipidemi ile koreledir.⁽⁸⁷⁾ Dahası, hipomagnezemi ile metabolik sendrom arasında kuvvetli bir ilişki vardır.⁽⁸⁸⁾ İntrasellüler magnezyum insülin ile meydana gelen glukoz uptake ve vasküler tonusu düzenlemede anahtar bir rol oynayabilir. Magnezyum eksikliği tip-2 diabette siktir ve glukoz homeostazı ve insülin direnci üzerine negatif bir etkiye sahip olabilir. Magnezyum eksikliği olan kişilerde ve deneysel magnezyum eksikliğinde insülin sensitivitesinde bir azalma bildirilmiştir. Non-diabetik kişiler arasında dieter magnezyum düşüklüğü ile insülin direncinin derecesi arasında bir ilişki bulunmuştur. Magnezyum eksikliği bozulmuş insülin sekresyonuna yol açarken, magnezyum replasmanı insülin sekresyonunu düzeltir. Diabetin bazı kemirgen modellerinde yüksek magnezyumlu dieterin küratif olmamakla beraber önleyici aktiviteye sahip olduğunu, aksine magnezyum eksikliğinin insülin direncine neden olduğu görülmüştür.⁽⁷²⁾ Kronik renal yetmezlik ise hipermagnezemi ile karakterizedir ve üremik ortamın oluşturduğu insülin direncine karşı koyma anlamında hastanın lehine bir durum olarak değerlendirilebilir. Bizim çalışmamızda, HOMA-IR (+) olan hemodiyaliz hastalarının HOMA-IR (-) olanlara göre daha düşük serum magnezyum düzeyine sahip oldukları, fakat bunun istatistikî olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir.

Daha büyük HOMA skoru daha fazla insülin direnci anlamına gelmektedir. HOMA-IR (+) HCV (+) olgularda HOMA skorları ≥ 3 olanlarla <3 olanların trigliserid, ferritin, ALT, magnezyum ve glukoz düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç; Bu çalışma :

- 1- Kronik hemodiyaliz hastalarında insülin direncinin oluşmasında HCV enfeksiyonunun diğer faktörlerden bağımsız olarak önemli bir rol oynadığını,
- 2- Kronik hemodiyaliz hastalarında HCV ile enfekte olanların anlamlı olarak daha yüksek insülin düzeyine sahip olduklarını ve insülin düzeyinin insülin direncinin bir göstergesi olarak kullanılabileceğini,
- 3- HCV (+) kronik hemodiyaliz hastalarında ALT yüksekliğinin insülin direncinin de bir göstergesi olabileceğini,

4- HCV (+) hemodiyaliz hastalarında açlık glukoz düzeylerinin insülin direncinin bir göstergesi olabileceğini,

5- Kronik hemodiyaliz hastalarında insülin direnci ile yaş, cinsiyet, trigliserid, ferritin ve magnezyum düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığını,
göstermektedir.

ÖZET

Hemodializ hastaları arasında HCV enfeksiyonu normal popülasyona ve kan donörlerine göre oldukça artmıştır. Ülkemizde bu oran % 20-60' ı bulmaktadır.^(4,5) HCV' ünün, insülin salgısının mutlak veya göreceli eksikliği ya da insülin direnci ile oluşan ve hiperglisemiyle kendini belli eden tip-2 Diabetes Mellitus' la birlikteliği sıklığıdır.^(9,10,11)

Kronik renal yetmezlikli hastalarda üremik toksinler karbonhidrat metabolizmasını etkilemekte ve insüline karşı özellikle periferel dokularda direnç gelişmesine sebep olmaktadır.^(28,29,30) Çalışmamızda kronik hemodializ tedavisi gören son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda insülin direnci ve HCV arasında ve insülin direncine eşlik eden parametrelerle (BMI, yaş, cinsiyet, glukoz, serum trigliserid, plazma ferritin, ALT, magnezyum, insülin ve C-peptid) insülin direncinin ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışmamız 55 düzenli hemodialize giren son dönem böbrek hastası ve 9 sağlıklı kontrol grubunda yapıldı. İnsülin rezistansını homeostasis model assesment (HOMA) yöntemiyle değerlendirdik.

HCV enfeksiyonlu hastalarda insülin direncine % 82.35 rastlanırken hepatit markerları negatif grupta % 54.54 bulunmuştur ve istatistiki olarak anlamlıdır (p<0.05). Bu durum HCV enfeksiyonunun üreminin oluşturduğu insülin rezistansından farklı olarak hemodializ hastalarında insülin rezistansına yol açtığını göstermektedir. İnsülin düzeyleri ise, HCV (+) grupta kontrol grubuna göre 2.08 kat, HCV (-) kontrol grubuna göre 1.41 kat daha yüksek bulundu. HCV (+) grupta HOMA-IR (+) anlamlılığı ve yüksek insülin düzeyleri insülin direnci ve hiperglisemiye göstermektedir. Sonuçlarımızı destekleyen diğer bulgumuz da; Serum glukoz düzeyinin HCV (+) grupta HOMA-IR (+)' lerde HOMA-IR (-)' lere göre anlamlı derecede yüksek bulunmasıdır (p<0.05).

ALT aktivitesi hemodializ hastalarında predializ hastalarına göre daha düşük seviyededir. Çalışmamızda, HCV (+) olgularda HOMA-IR (+) olanların

IR (-) olanlara ve HOMA-IR (+) ve IR (-) HCV (-) hastalara göre ALT düzeyleri anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Bu yüzden ALT yüksekliği HCV (+) hastalarda karaciğer hasarı ve insülin direncinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

Kronik hemodializ hastalarında insülin direnciyle ilişkili olduğu söylenen yaş, cinsiyet, trigliserid, ferritin ve magnezyum düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanamadı.

Sonuç olarak; Kronik hemodializ hastalarında HCV enfeksiyonu insülin direncinin oluşmasında diğer faktörlerden bağımsız olarak etkin rol oynamaktadır.

REFERANSLAR

- 1- Kaya Kılıçturgay, Selim Badur Viroloji-Seroloji. Viral Hepatit 2001. Sayfa 182-192
- 2- Kaya Kılıçturgay, Selim Badur Epidemiyoloji. Viral Hepatit 2001. Sayfa 193-205
- 3- Hinrichsen H, Leimenstoll G, Stegen G, Shrader H, et-al. Prevalance And Risk Factors Of Hepatitis C Virus Infection In Hemodialysis Patients; Multicente Study In 2,796 Patients; Gut 2002 Sep; 51 (3); 429-433
- 4- Kaya Kılıçturgay, Selim Badur. HCV-Dializ. Viral Hepatit 2001. S 197-198.
- 5- Ekrem Erek, Gültekin Süleymanlar. Türkiye' de Nefroloji-Dializ ve Transplantasyon Registry 2000. Sayfa 20-21.
- 6- İsmail Balık, Nispet Yılmaz, Nuran Türkçapar, Hadi Yaşa. Kronik C Hepatiti ve Diabetes Mellitus. Flora 1996; 3 : 167-171
- 7- Cacoub P, Paynard T, Charlotte F , et-al. Extrahepatic Manifestations Of Chronic Hepatitis C. MULTİVİRC Group. Arthritis Rheum. 1999 Oct; 42 (10) : 2204-2212
- 8- İgnotova TM, Aprošina ZG, Seov VV, et-al. Extrahepatik Manifestations Of Chronic Hepatitis C. Ter. Arkh. 1998; 70 (11) : 9-16
- 9- Donodo C, Crucitti A, Donodon V, et-al. Systemic Manifestations And Liver Disease In Patients With Chronic Hepatitis C And Type 2 Or 3 Mixed Cryoglobulinemia. J Virol Hepat. 1998 May;5 (3) : 179-185.
- 10- Shruti Mehta, MPH; Frederick L. Brancati, MD, MHS; Mark S. Sulkowski, MD, et-al. Prevalance Of Type 2 Diabetes Mellitus Among Persons With Hepatitis C Infection In The United States. Annal İnter. Med. 2000;133: 592-599
- 11- Simona Corona, Kevin Taylor, Luigi Pagliora. M, et-al. Further Evidence For An Association Between Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus And Chronic HCV Infection. Hepatology 1999 Oct; Vol 30, N 4 S. 1059-1063

- 12- Graeme J. M. Alexander . An Association Between HCV Infection And Type 2 Diabetes Mellitus : What Is Connection? *Ann. Int. Med.* 2000 Oct; Vol 133. Num. 8 S. 650-652
- 13- Andrew L. Mason, Johnson Y. N. Lau, Nicole Hoang, et-al. Association Of Diabetes Mellitus And HCV Infection. *Hepatology* 1999; 29 : 328-333
- 14- Jerrold M. Olefsky, Yolanta T. Kruszynska. Type 2 Diabetes Mellitus : Etiology, Pathogenesis and Natural History. Leslie J. Degroot, J. Larry Jameson. *Endocrinology*. Chapter 55. Vol : 3.
- 15- Knobler H, Schihmanter R, Zifroni A, et-al. Increased Risk Of Type 2 diabetes In Non Cirrotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Mayo Clin Proc* 2000 Apr; 75 (4) ; 355 –359.
- 16- Allison MA, Wreghitt T, Palmer CR, et-al. Evidence For A Link Between Hepatitis C Virus Infection And Diabetes Mellitus In A Cirrotic Population. *J Hepatol.* 1994; 21 : 1135-1139
- 17- Bigam DL, Pennington JJ, Carpentier A, et-al. Hepatitis-C Related Cirrhosis : A Predictor Of Diabetes After Liver Transplantation. *Hepatology*; Jul; 32 (1) : 87-90
- 18- Simo R, Hernandez C, Genesca G, et-al. High Prevalence Of HCV Infection In Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1996 Sep; 19 (9) : 998-1,000.
- 19- Okan V, Araz M, Aktaran S, et-al. Increased Frequency Of HCV But Not HBV Infec. In Type 2 Diabetic Patients. *Int Clin Pract.* 2002 Apr; 56 (3) 175-177
- 20- Jean Michel Petit, Bour J-B, Galland-Jos C, et-al. Risk Factors Of Diabetes Mellitus And Early Insulin Resistance In Chronic Hepatitis C. *Journal Of Hepatology* 35 (2001) : 279- 283
- 22- Koşar Y, Dağlı Ü, Oğuz P, et-al : Glucose Intolerance In Chronic C Hepatitis Patients In Turkey. *Türk J Gastroenterol* 1996; 7 : 289-292.
- 23- Garrido Serrano A, Guerrero Igea FJ, Lepe Jimenez JA. Hyperinsulinemia In Cirrhotic Infected With Hepatitis C Virus. *Gastroenterol Hepatol* 2001 Mar; 24 (3) 127-131.
- 24- Perseghin G, Caloni M, Mazzeferro V, Luzi L. Hepatogenic Diabetes. *Recenti Prog Med* 2001 Dec; 92 (12) : 751-761

- 25- Amarapurkar D, Das HS. Chronic Liver Disease In Diabetes Mellitus. Trop Gastroenter. 2002 Jan-Mar 23 (1); 3-5
- 26- El-Zayadi AR, Selim OE, Hamdy H, et-al. Association Of Chronic Hepatitis C Infection And Diabetes Mellitus. Trop Gastroenterol 1998 Oct-Dec;19 (4);141-144
- 27- Grimbert S, Valensi P, Levy-Marchal C, et-al. High Prevalence Of Diabetes Mellitus In Patients With Chronic Hepatitis C. A Case-Control Study. Gastroenterol Clin Biol. 1996; 20 : 544-548
- 28- Ralph A. Defronzo, Anders Alvestrand, Douglas Smith, et-al. Insulin Resistance In Uremia . J. Clin. Invest. Feb 1981; Vol 67; S : 563-568
- 29- Bagdade JD. Disorders Of Glucose Metabolism In Uremia. Adv Nephrol Necker Hosp. 1979; 8; 87-100.
- 30- Rasic-Milutinović, Perunicic-Pekovic G. Clinical Importance And Pathogenic Mechanism Of Insulin Resistance In Chronic Renal Insufficiency (part 1) : Insulin Resistance In Patients With Chronic Renal Insufficiency. Med Pregl 2000 Jan-Feb; 53 (1-2) : 45-50
- 31- Mathews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et-all. Homeostasis Model Assesment : Insulin Resistance And β -Cell Function From Fasting Plasma Glucose And Insulin Concentrations In Man. Diabetologia 1985 28 : 412-415
- 32- Jonathan C Levy, David R. Matthews, Michel P. Hermans. Correct Homeostasis Model Assesment (HOMA) Evulation Uses The Computer Program. Diabetes Care 1998 Dec. Vol : 21; 2,191-2,192
- 33- Ward WK, Beard JC, Porte D. Clinical Aspect Islet β -Cell Function In Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus. Diabetes Met Rev 2 :297-313,1986
- 34- Reaven GM. Role Of Insulin Resistance In Human Disease. Diabetes 1988 : 37; 1,595-1,607.
- 35- De Fronzo RA. The Triumvirate : Beta-Cell, Muscle, Liver. A Collusion Responsible For NIDDM. Diabetes 37; 667-687, 1981.
- 36- Kolterman OG, Gray RS, Griffin J, et al : Receptor And Post-Reseptor Defects Contribute To The Insulin Resistance In Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus. J Clin Inv. 1981 : 68; 957-969

- 37- Efendic S, Luft R, Wajngot A : Aspect Of The Pathogenesis Of Type 2 Diabetes. *Endocr Rev* 1984 . 5 : 395-410.
- 38- Porte D. Beta-Cells In Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1991; 40: 166-190
- 39- Gouveia LM, Moyses-Neto M, Paccola GM, et-al. Perihepral Glucose Metabolism In Patients With Chronic Renal Failure. *Braz J Med Biol Res.* 1995 Feb; 28 (2) : 201-207
- 40- Foss MC, Gouveia LM , Moyses Neto M, et-al. Effect Of Hemodialysis On Perihepral Glucose Metabolism Of Patients With Chronic Renal Failure. *Nephron* 1996; 73; 48-53
- 41- Beck Nielsen H. Insulin Resistance: Organ Manifestations And Celluler Mechanism. *Ugeskr Laeger* 2002 Apr 15; 164 (16); 2,130-2,135
- 42- Reaven GM. Pathophysiology Of Insulin Resistance In Human Disease. *Physiol Rev* 1995 Jul; 75 (3) : 473-486
- 43- Knowler WC, Bennett PH, Pettitt D, et al : Diabetes Incidence In Pima Indians. Contributions Of Obesity And Parenteral Diabetes. *Am J Epidem.* 1981 113; 144-156
- 44- Alberti KGMM. The Clinical Implications Of Impired Glucose Tolerance. *Diabet Med* 1996 :13; 927-937
- 45- Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, et al: The Natural History Of Impaired Glucose Tolerance In The Pima Indians. *N Eng J Med* 1988; 319:1,500-1,505
- 46- Eriksson J, Franssila-Kallunki AM, Ekstrand A, et al. Early Metabolic Defects In Persons At Increased Risk For Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus. *N Eng J Med* 1989. 321 : 337-343.
- 47- Kenneth S. Polonsky, Niall M. O'meara. Secretion And Metabolism Of Insulin, Proinsulin And C-peptid. Leslie J. Degroot, J. Larry Jameson. *Endocrinology* V; 3; S : 700
- 48- S. Oğuz Kayaalp. *Tibbi Farmakoloji* . Cilt 2; Sayfa 1,253.
- 49- Regeur L, Faber OK, Binder C: Plasma C-peptide In Ureamic Patients. *Scand J Clin Lab Invest* 1978 Dec; 38 (8) : 771-5.
- 50- Caro J, F : Clinical Review 26, Insulin Resistance In Obese And Nonobese Man. *J. Clin Endocrin And Metab.* 1991; 73 (4) : 691-695.

- 51- Given BD, Mako ME, Tager H, et al: Circulating Insulin With Reduced Biological Activity In A Patients With Diabetes. *N Eng J Med*,1980. 302 :129-135
- 52- Zhang B, Roth RA : A Region Of The Insulin Receptor Important For Ligand Binding Is Recognized By Patients Autoimmune Antibodies And Inhibitory Monoclonal Antibodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991: 88;9,858-62
- 53- Garassini ME, Pulgar Y, Alverado M , Garassini MA. Hepatitis Caused By Virus C Risk Factor. *GEN*. 1995 Jul -Sep; 49 (3);189-195
- 54- Nokoyona E, Liu JH, Akiba T, et-al. Low Prevelance Of Anti Hepatitis Virus Antibodies In Female Hemodialysis Patients Without Blood Transfusion A Multicenter Analysis. *J Med. Virol* 1996 Mar; 48 (3); 284-288
- 55- Sivapalosingo S, Melek SF, Sullman JF, et-al. High Prevelance Of Hepatitis C Infection Among Patients Receiving Hemodialysis At An Urban Dialysis Center. *Infect Control Hosp. Epidemiol* 2002 Jun; 23 (6) 319-24
- 56- Alexander J. M. G: An Association Between Hepatitis C Virus Infection And Type 2 Diabetes Mellitus: What Is the Connection. *Ann Intern Med*. 2000; 133 : 650-652.
- 57- Andrew Mason. Viral Induction Of Type 2 Diabetes And Autoimmune Liver Disease. *Journal Of Nutrition* 2001;131; S 2,805-2,808.
- 58- Ford E, Cogswell M. Diabetes And Serum Ferritin Concentration Among US Adult. *Diabetes Care*. 1999; 22 : 1,978-1,983
- 59- Corneiro MA, Martin RM, Teles SA, et-al. Hepatitis C Prevelance And Risk Factors In Hemodialysis Patients In Central Brazil: A Survey By Polymerase Chain Reaction And Serogical Method. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* . 2001 Aug; 96 (6) 765-769
- 60- Funda Türkmen. HCV İnfeksiyonu ve Diyaliz. Hemodializ Ders Notları
- 61- Yasuda K, Okuda K, Endo N, et-al. Hypoaminotransferasemia In Patients Undergoing Long-Term Hemodialysis : Clinical And Biochemical Appraisal. *Gastroenterology* 1995 Oct;109 (4) :1,295-300
- 62- Durand PY, Chanliqu J, Gamberani J, et-al. Prevelance and Epidemiology Of Hepatitis C Infection In Patients On Peritoneal Dialysis In France. *Ad. Peritoneal. Dial*. 1996;12 : 167-170

- 63- Lee GS, Roy DK, Fon FY, et-al. Hepatitis C Antibodies In Patients On Peritoneal Dialysis Prevalence Risk Factors. *Perit Dial Int* 1996;16. Suppl 1.S 24-28
- 64- Alan Dubrow, Nathan W. Lewin. Biochemical And Hormonal Alterations In Chronic Renal Failure. *The Principles And Practise Of Nephrology*. Jacob-Striker-Klahr. Chapter 89; 596
- 65- Johansson J, Ekberg K, Shagat J, et al: Molecular Effects Of Proinsulin C-peptide. *Biochem Biophys Res Commun* 2002 Aug 2; 295 (5) : 1,035-40
- 66- Kato Y, Hayashi M, Ohno Y, et al: Mild Renal Dysfunction Is Associated With Insulin Resistance In Chronic Glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2000 Nov; 54 (5) : 366-373
- 67- Zilker TR, Rebel C, Kopp KF, et al: Kinetics Of Biosynthetic Human Proinsulin In Patients With Terminal Renal Insufficiency. *Horm Metab Res Suppl* 1988; 18 : 43-8.
- 68- Rasic-Milutinović, Perunicic-Pekovic G, Pljesa S. Clinical Significance And Pathogenic Mechanism Of Insulin Resistance In Chronic Renal Insufficiency (part 2) : Pathogenic Factors Of Insulin Resistance In Chronic Renal Insufficiency
- 69- Mark RH. Intravenöz 1-25 Dihidroksikolekalsiferol Corrects Glucose Intolerance In Hemodialysis Patients. *Kidney Int* 1992 April; 41 (4): 1,049-54
- 70- Robert HK Mak. Dialysis-Transplantation. 1-25 Dihydroxyvitamin D3 Corrects Insulin And Lipid Abnormalities In Uremia. *Kidney International*.1998 May. Vol 53, Issue 5; Page 1,353
- 71- Shinohara K, Shoji T, Emoto M, et al: Insulin Resistance As An Independent Predictor Of Cardiovascular Mortality In Patients With End-Stage Renal Failure. *J Am Soc Nephrol* 2002 Jul; 13 (7) : 1,894-900
- 72- Kelly GS: Insulin Resistance: Lifestyle And Nutritional Interventions. *Altern Med Rev* 2000 Apr; 5 (2) : 109-32.
- 73- Kobayashi Shuzo, Syunichi Maejima, Toshio Ikeda, et-al. Impact Of Dialysis Therapy On Insulin Resistance In End-Stage Renal Disease: Comparison Of Haemodialysis Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Neph Dial Trans*. 2000 15; 65-70

- 74- Stenvinkel P, Ottosson-Seeberger A, Alvestrand A. Renal Hemodynamics And Sodium Handling In Moderate Renal Insufficiency: The Role Of Insulin Resistance And Dyslipidemia. *J Am Nephrol* 1995 Apr ; 5 (10) 1,751-1,760
- 75- McAuley K. A, Williams S. M, Mann J. I et-al : Diagnosing Insulin Resistance In The General Population. *Dia Care*2001; 24 : 460-464.
- 76- Shoji T, Emoto M, Nishizawa Y: HOMA Index To Assess Insulin Resistance In Renal Failure Patients. *Nephron* 2001; 89 : 348-349
- 77- Ascaso JF, Romero P, Real JT, et al : Insulin Resistance Quantification By Fasting Insulin Plasma Values And HOMA Index In A Non-Diabetic Population. *Med Clin (Barc)* 2001 Nov 3;117 (14) : 530-533.
- 78- Smith WG, Hanning I, Johnston DG, et-al. Pancreatic β -Cell Function In CAPD. *Neph. Dial. Transplant* 1988; 3 (4) : 448-452
- 79- Fabrizi F, Lunghi G, Finazzi S, et al: Decreased Serum Aminotransferase Activity In Patients With Chronic Renal Failure: Impact On The Detection Of Viral Hepatitis. *Am J Kidney Dis* 2001 Nov; 38 (5) : 1,009-15.
- 80- Fabrizi F, Poordad FF, Martin P. Hepatitis C Infection And The Patients With End-Stage Renal Disease. *Hepatology* 2002 Jul; 36 (1) : 3-10
- 81- Saab S, Martin P, Brezina M, et-al: Serum Alanine Aminotransferase In Hepatitis C Screening Of Patients On Hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2001 Feb; 37 (2) : 308-315
- 82- Caramelo C, Albalade M, Bermejillo T, et al: Relationships Between Plasma Ferritin And Aminotransferase Profile In Haemodialysis Patients With Hepatitis C Virus. *Nephrol Dial Transplant* 1996 Sep; 11 (9) : 1,792-6.
- 83- Hernandez C, Genesca J, Ignasi Esteban J, et-al: Relationship Between Iron Stores Infected By Hepatitis C Virus : A Case-Control Study. *Med Clin (Barc)* 2000 Jun 3; 115 (1) : 21-22
- 84- Hague S, Chandra B, Gerber MA, Lok AS. Iron Overload In Patients With Chronic Hepatitis C; A Clinicopathologic Study. *Hum Pathol* 1996; 27 : 1277-1281
- 85- Günal AI, Çeliker H, Çelebi H, et-al: Intravenous Alfalcidol Improves Insulin Resistance In Hemodialysis Patients. *Clin Nephrol* 1997 Aug; 48 (2): 109-113

- 86- Kautzky-Willer A, Pacini G, Barnas U, et-al: Intravenous Calcitriol Normalizes Insulin Sensitivity In Uremic Patients. *Kidney Int* 1995 Jan; 47(1): 200-206.
- 87- Fox C, Ramsoomair D, Carter C: Magnesium: Its Proven And Potential Clinical Significance. *South Med J* 2001 Dec; 94 (12) : 1,195-201
- 88- Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M: Low Serum Magnesium Levels And Metabolic Syndrome. *Acta Diabetol* 2002 Dec; 39 (4) : 209-13.
- 89- Shinohara K, Shoji T, Emoto M, et-al. Insulin Resistance As An Independent Predictor Of Cardiovascular Mortality In Patients With End-Stage Renal Disease. *J Am Soc Nephrol* 2002 Jul; 13 (7) : 1,894-1,900