

Periton Diyalizi Hastalarında Homosistein Düzeylerindeki Artışın Ateroskleroza Etkisi

Fatih Şahpaz

ÖZET

Amaç: Kardiyovasküler hastalıklar, böbrek yetmezlikli hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda çeşitli faktörlerin etkisi ile ateroskleroza belirgin yatkınlık söz konusudur. Bu çalışmada amacımız, artmış plazma homosistein konsantrasyonlarının sürekli ayakta periton diyalizi (SAPD) uygulayan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda ateroskleroz ve inflamasyon üzerine olan etkilerini incelemektir.

Yöntemler: Çalışmaya 56 periton diyalizi uygulayan hasta ve 27 sağlıklı birey katıldı. Tüm hastaların total kolesterol, trigliserid, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol, yüksek duyarlı C reaktif protein (hs-CRP), homosistein, karotis intima media kalınlığı, arteriyel sertlik değerleri ölçülerek istatistiksel analizleri yapıldı.

Bulgular: Periton diyalizi uygulayan hastalar kontrol grubuna göre total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol, homosistein, inflamasyon belirteçlerinden biri olan hs-CRP ve karotis intima media kalınlığı, arteriyel sertlik değerleri düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı (sırasıyla; $p=0,03$, $p=0,0006$, $p=0,02$) yükseklik saptandı.

Sonuç: SAPD hastalarında, artmış homosistein düzeyi ve inflamasyon sonucunda karotis intima media kalınlığı artmıştır. Bu durum SAPD hastalarında aterosklerozun daha hızlı ilerleyeceğinin bir göstergesidir. Bu nedenle bu hasta grubunda hiperlipidemiye ve inflamasyona bağlı ateroskleroza karşı daha agresif bir tedavi şeması uygulanmalıdır. Artmış plazma homosistein konsantrasyonları olan hastalar tedavi edilmelidir.

Anahtar kelimeler: İnflamasyon, homosistein, intima media kalınlığı, arteriyel sertlik

The Effect of Elevated Homocysteine Levels on Atherosclerosis in Patients with Peritoneal Dialysis

ABSTRACT

Objective: Cardiovascular disease is an important cause of morbidity and mortality in patients with renal failure. Patients with chronic renal failure are significantly susceptible to atherosclerosis. In the present study, we aimed to investigate the effect of elevated homocysteine on atherosclerosis and inflammation in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients.

Methods: 56 patients undergoing CAPD and 27 healthy subjects was enrolled in the study. All patients total cholesterol, triglyceride, LDL cholesterol, HDL cholesterol, hs-CRP, homocysteine, intima-media thickness, arterial stiffness values were measured and statistically analyzed.

Results: It is determined that the levels of total cholesterol, triglyceride, LDL cholesterol, HDL cholesterol, homocysteine, intima-media thickness, arterial stiffness and hs-CRP was higher in patients compared to the control group (in order; $p=0.03$, $p=0.0006$, $p=0.02$).

Conclusion: Carotid intima-media thickness being increased because of increased levels of homocysteine and inflammation in CAPD patients. Therefore, in case of atherosclerosis, hyperlipidemia and inflammation more aggressive treatment protocol should be considered. Patients with elevated plasma homocysteine concentrations should be treated. *J Clin Exp Invest* 2016; 7 (1): 47-51

Key words: Inflammation, peritoneal dialysis, intima-media thickness, arterial stiffness

Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Kütahya, Türkiye

Correspondence: Fatih Şahpaz,

Dumlupınar Üniversitesi İç Hastalıkları AD, Kütahya, Türkiye Email: fshahpaz1@yahoo.com.tr

Received: 28.10.2015, Accepted: 26.01.2016

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2016, All rights reserved

GİRİŞ

Periton diyalizi hastalarında hem kolesterolden hem de trigliseridden zengin Apo-B içeren lipoprotein seviyelerinin hemodiyaliz hastalarına oranla daha fazla arttığı görülmüştür. Periton diyalizi yapan hastalarda lipid seviyelerine doğrudan etki edecek birçok etken vardır. Diyaliz sıvısındaki glukozun doğrudan emilmesi lipoprotein sentezini indükler. Bunun sonucunda plazma lipid seviyeleri artar [1]. Glikoz emilimi ile lipit seviyeleri arasındaki bu direkt ilişkiyi doğrulamak her zaman mümkün olmayabilir çünkü her hastada glikoz emilimi standart değildir ve bu da korelasyon analizi yapılmasını imkansız kılmaktadır. Peritoneal protein klirensi, albümine ilaveten apolipoproteinlerin ve HDL'nin ayrıca lipoprotein sentezini düzenleyen diğer maddelerin kaybına yol açar. Bu durum da nefrotik sendromda görülen mekanizmaların tetiklenmesine ve dolayısıyla da kolesterolden zengin lipoprotein seviyelerinde artışa neden olur [2,3]. Bu lipoproteinlerin aterojenik potansiyelinin iyi bilindiği için hemodiyaliz hastalarında kötü olan lipid profilinin periton diyalizi hastalarında daha da kötü olduğu sonucuna varılabilir [4].

Ateroskleroz, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar ve periferik arter hastalıkları gibi önemli vasküler hastalıklara neden olan kompleks inflamatuvar bir süreçtir.

Endotel hasarı ya da endotel fonksiyon bozukluğu ateroskleroz gelişimi için ilk basamaktır [5]. Ateroskleroza yol açan endotel disfonksiyonunun olası nedenleri; artmış ve modifiye olmuş LDL, serbest oksijen radikalleri, hipertansiyon, diyabet, genetik farklılıklar, artmış plazma homosistein konsantrasyonları, herpes virüs ya da *Chlamydia pneumoniae* gibi enfeksiyon oluşturan mikroorganizmalardır. Önlenilebilir risk faktörleri; hiperlipidemi, sigara, şişmanlık, stres, fiziksel aktivite eksikliğidir. Hiperlipidemi en çok üzerinde durulan faktörler arasındadır. Epidemiyolojik çalışmalar ile beslenme ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki daha iyi belirlenmiştir[3]. Özellikle omega-3 ve omega-6 gibi doymamış yağ asitleri ateroskleroz riskini azaltan lipitlerdir.

Kardiyovasküler hastalıklar son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda mortalitenin en yaygın sebebidir. Son dönem böbrek hastalarındaki koroner arter hastalığı oranı nonüremik popülasyondan fazladır [7]. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda ateroskleroza yol açan veya gelişimini kolaylaştıran ileri yaş, diabetes mellitus, hipertansiyon, sigara içimi, dislipidemi,

hiperparatiroidi ve hiperhomosisteinemi gibi klasik risk faktörleri yanında inflamasyon göstergeleri ve malnutrisyon ile ateroskleroz arasında güçlü bir bağlantı vardır ve mortalitenin güçlü bir göstergesi olarak giderek artan bir oranda tanınmaktadır. Yüksek CRP artmış inflamasyon markeri olup İnterlökin 1 (IL-1), İnterlökin 6 (IL-6) ve Tümör nekroz faktör α (TNF- α) gibi proinflamatuvar bir sitokindir ve diyaliz gören popülasyonda mortalite göstergesidir [5]. Bu çalışmada amacımız hiperlipideminin sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) uygulayan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda ateroskleroz ve inflamasyon üzerine olan etkilerini incelemektir.

YÖNTEMLER

Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Periton Diyalizi Ünitesi'nde takip edilmekte olan ve bir yıldan daha uzun süredir periton diyalizi uygulayan 20 yaş üstü 56 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan sağlıklı kontrol grubunda 27 kişi mevcuttu. Tüm hastalar çalışma öncesi bilgilendirilerek yazılı onayları alındı. Ayrıca Fırat Üniversitesi tıp fakültesi etik kurulundan etik kurul onayı alındı. (Etik kurul no:176) Önceki yıllarda 2 aydan uzun süre hemodiyaliz uygulayan, çalışmanın 1 ay öncesinden daha yakın zamanda peritonit geçiren, geçirilmiş paratiroidektomi operasyonu olan ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Üç aydan uzun süre alüminyum içeren ilaçlar ve steroid grubu ilaç alan hastalar, enfeksiyon, malign hastalık ve şiddetli hiperparatiroidizm tablosu olanlar, anti-inflamatuvar ve antioksidan tedavi alan hastalarda çalışmaya dahil edilmedi. SAPD hastaları her hastada bir değişim izodextrin (Extraneal, Eczacıbaşı Baxter) olmak üzere çeşitli konsantrasyonlarda (%1,36, %2,27, %3,86 Glukoz) Dianeal (Eczacıbaşı Baxter, İstanbul) marka PD solüsyonu ile günde 4 değişim yaparak standart SAPD tedavisi uyguluyorlardı.

Çalışmamızda lipid profili, hCRP, homosistein, folik asit, vit B12 düzeyleri çalışıldı. Karotis damar çapı, arteriyel sertlik (pulse wave velocity vb.) ve kalp boşluklarına ait ölçümler Kardiyoloji doktoru tarafından ekokardiyografi ile değerlendirildi. (Acuson Sequa 512 machine with a 7-MHz transducer). Karotis arter değerlendirme modunda, her iki karotis commisinin sistolik ve diastolik çapları ve intima media kalınlıkları ölçülerek ortalamaları alındı. Bütün sonuçlar Statistical Package for the Social Sciences 13.0 (SPSS 13.0) programına yüklenerek ki-kare ve Mann-Whitney U testi uygulandı.

Kan örneklerinden; böbrek fonksiyon testleri (üre, kreatinin) ile total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid düzeyleri Olympus AU 600 otoanalizör kullanılarak tayin edildi. hsCRP, Dade Behring kitleri ile nefelometrik olarak immunoloji laboratuvarında ölçüldü.

Tüm hastaların ekokardiografileri ve karotis arter incelemeleri, hastaların klinik ve laboratuvar bilgileri belirtilmeden aynı kardiyolog tarafından, en az 15 dakika istirahat sonrası uygun pozisyonda yapıldı. Her iki karotid arter bifurkasyonun yaklaşık 1,5-2 cm öncesi ve sonrası, soft ve kalsifiye plak varlığı açısından incelendi. Tüm hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda, aterosklerozun indirekt bulgusu olan karotis intima-media kalınlıkları ölçüldü. Sağ ve sol ana karotid arterlerde IMK (İntima media kalınlığı) değerleri proksimalde, servikal düzeydeki 1/3 segmentinde, distalde ise karotis bulb 1 cm proksimalinde olacak şekilde dört ayrı bölgeden elde edildi. Karotis IMK, dijital görüntülerden, Q-LAB (Acuson Sequa 512 machine with a 7-MHz transducer) programı kullanılarak otomatik olarak ölçüldü. Elde edilen dört ölçümün ortalaması esas alındı. Ayrıca aynı cihaz ile tüm katılımcıların karotid arterinde aterosklerotik plak varlığı açısından incelemesi yapıldı ve aterosklerotik plak varlığı; kalsifiye ve kalsifiye olmayan plak olarak belirlendi.

Çalışmada elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Gruplarda elde edilen verilerin değerlendirilmesi SPSS 13.0 for Windows paket programı kullanılarak yapıldı. Gruplardaki parametrelerin değerlendirilmesinde nonparametrik testlerden biri olan Mann-Whitney U testi kullanıldı. $P < 0,05$ düzeyi anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmaya sağlıklı 27 birey alındı. Kontrol grubunda 16 kadın, 11 erkek vardı, yaş ortalamaları $39,07 \pm 10,57$ yıl idi. Kontrol grubundaki olguların kolesterol değeri $186,6 \pm 42,3$ mg/dl, LDL $117,1 \pm 31,6$ mg/dl, HDL $52,1 \pm 19,6$ mg/dl, TG $114,9 \pm 62,8$ mg/dl olarak saptandı. Olguların hassas CRP (hCRP) değeri $4,1 \pm 2,6$ mg/dl, Homosistein $11,1 \pm 5$ μ mol/l idi. Karotisten ölçülen intima media ortalama kalınlığı $0,66 \pm 0,08$ mm olarak saptandı. Karotisten yapılan ölçümlerle hesaplanan arteriyel stifnes $487,9 \pm 223,6$ dyne/cm² x 10⁻⁶ olarak saptandı.

Bu çalışmaya periton diyalizi(PD) uygulayan 56 hasta katıldı. Yaş ortalamaları 44 ± 12 ve devam eden PD süresi $36,2 \pm 24,6$ aydı. Hastaların 38'u erkek, 18'u kadındı. Hastaların kolesterol değeri $220,6 \pm 62,8$ mg/dl, LDL $137,1 \pm 43,1$ mg/dl, HDL $37,7 \pm 7,3$ mg/dl, TG

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve biyokimyasal parametreleri

Parametreler	PD grup	Kontrol	p-değeri
Cins (K/E)	56 (18/38)	27 (16/11)	0,06
Yaş (yıl)	44 \pm 12	39 \pm 10,5	0,08
Periton diyalizi süresi (ay)	36,2 \pm 24,6	-	-
Kolesterol (mg/dl)	220,5 \pm 62,8	186,5 \pm 42	0,03
LDL (mg/dl)	137 \pm 43	117 \pm 31,6	0,02
TG (mg/dl)	228 \pm 146	114 \pm 62,8	0,005
hCRP(mg/dl)	6,31 \pm 3,5	4 \pm 2,5	0,04
Homosistein (umol/l)	27,1 \pm 16	11,1 \pm 5	0,008
İntima media kalınlığı (mm)	0,83 \pm 0,11	0,66 \pm 0,08	0,02

$228,1 \pm 146,5$ mg/dl olarak saptandı. Hastaların hCRP değeri $6,3 \pm 3,5$ mg/dl, Homosistein $27,1 \pm 16,1$ umol/l idi. Karotisten ölçülen intima media kalınlığı $0,83 \pm 0,11$ mm olarak saptandı. Karotisten yapılan ölçümlerle hesaplanan arteriyel stifnes $906,1 \pm 130,4$ dyne/cm² x 10⁻⁶ idi. Hastaların sistolik kan basıncı $131,8 \pm 26,8$ mmHg, diyastolik kan basıncı $87,1 \pm 18,8$ olarak ölçülmüştür.

TARTIŞMA

Gelişmiş ülkelerde kalp damar hastalıkları sıklığı giderek artmaktadır. Kalp damar hastalıkları son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda en önemli ölüm nedenidir. Serum lipit seviyesindeki bozukluklar aterosklerozun ilerlemesine katkıda bulunur [6,20]. Birçok çalışmada, SAPD hastalarının hemodiyaliz hastalarına oranla daha aterojenik lipit profiline sahip olduğu görülmüştür [10,11]. Diyaliz sıvısındaki glukozun doğrudan emilmesi lipoprotein sentezini indükler. Bunun sonucunda plazma lipit seviyeleri artar [1]. Glikoz emilimi ile lipit seviyeleri arasındaki bu direkt ilişkiyi doğrulamak her zaman mümkün olmayabilir çünkü her hastada glikoz emilimi standart değildir ve bu da korelasyon analizi yapılmasını imkansız kılmaktadır. Peritoneal protein klirensi, albümine ilaveten apolipoproteinlerin ve HDL'nin ayrıca lipoprotein sentezini düzenleyen diğer maddelerin kaybına yol açar. Bu durum da nefrotik sendromda görülen mekanizmaların tetiklenmesine ve dolayısıyla da kolesterolden zengin lipoprotein seviyelerinde artışa neden olur [2,3]. Bu lipoproteinlerin aterojenik potansiyelinin iyi bilindiği için hemodiyaliz hastalarında kötü olan lipit profilinin periton diyalizi hastalarında daha da kötü olduğu sonucuna varılabilir [4].

Arteriyel sertlik SAPD uygulayan hastalarda $906,1 \pm 130,4$ dyne/cm² x 10⁻⁶ iken kontrol grubunda $487,9 \pm 223$ dyne/cm² x 10⁻⁶ idi ($p < 0,05$).

Son dönem böbrek yetmezliğinde hsCRP mortalitenin hem kardiyovasküler hem de diğer nedenleri için güçlü bir prediktörü olup oksidatif stres, vasküler kalsifikasyon ve endotelial disfonksiyonla yakından ilişkilidir[8,19]. hCRP PD uygulayan hastalarda $6,31 \pm 3,5$ mg/dl iken kontrol grubunda $4 \pm 2,5$ mg/dl idi ($p < 0,05$).

Yüksek homosistein seviyeleri endotel hücreleri, trombositler ve düz kas hücrelerini etkileyerek protrombotik ve aterojenik zemin hazırlar. Yapılan pek çok klinik çalışma göstermiştir ki yüksek homosistein düzeyleri koroner, serebral ve periferik damarlarda artmış aterosklerotik tutulum oranları ile birlikte [14]. Homosistein seviyesinin renal yetmezlikte yükseldiğinin gösterilmesi nefrologların ilgisini çekmiştir. Serum homosistein seviyeleri ve serum kreatinin düzeyleri arasında pozitif korelasyon gösterilmesine rağmen üremik hastalarda yüksek homosistein düzeyinin major sebebi homosisteinin azalmış renal atılımı olmayabilir. Homosisteinin hızlandırdığı aterosklerozun patolojik mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır. Genetik hastalıklar ve nutrisyonel durum, homosistein prevalansını etkileyebilir. Bostom ve arkadaşları yaptıkları çalışmada üremik hastalarda böbrek yetmezliğinin etyolojisi, diyaliz süresi, diyaliz türü ve renal fonksiyonların homosistein seviyeleri üzerine bağımsız ve belirgin bir etki gösterdiğine dair hiçbir bulguya rastlamamışlardır [15]. Bizim çalışmamızda periton diyalizi hastalarında kontrol grubuna göre homosistein seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı artmış bulunmuştur.

Böbrek yetmezlikli hastalarda, genel popülasyona göre karotid İMK ve plak sayısında artış görülmektedir [16-18]. Güvenilir ve invazif olmayan bir girişim olan B-mode ultrasonografinin kullanıma girmesi; klinik aterosklerozun teşhisi ve monitörizasyonuna olanak sağlamıştır [19]. Bizim çalışmamızda, Maeda ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde [16]; periton diyalizi hastalarında, kontrol grubuna oranla İMK'de belirgin artış saptanmıştır. Dolu ve ark.'nın yaptığı çalışmada karotid intima media kalınlığı hemodiyaliz grubunda $0,73 \pm 0,1$ mm, SAPD grubunda $0,75 \pm 0,1$ mm ve kontrol grubunda $0,57 \pm 0,04$ mm saptanmıştır. Çalışmamızda karotisten ölçülen İMK tedavi öncesi $0,83 \pm 0,11$ mm, kontrol grubunda $0,66 \pm 0,08$ mm olarak saptandı [21].

Bizim çalışmamızda SAPD hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre arteriyel sertlik anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda karotisten yapılan ölçümlerle hesaplanan arteriyel sertlik $906,1 \pm 130,4$ dyne/cm² x 10⁻⁶ iken kontrol grubunda $487,9 \pm 223$ dyne/cm² x 10⁻⁶ idi.

Periton diyalizi uygulayan hastalarda lipit ve homosistein seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı. Bu duruma eşlik eden diğer inflamasyon faktörlerinin katkısıyla karotid intima media kalınlığı, arteriyel sertlik değerleri düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı.

Sonuç olarak, periton diyalizi hastalarında bulunan oksidatif ve antioksidatif sistemler arasındaki dengesizlik inflamasyona ve kardiyovasküler morbiditeye sebep olmaktadır. Periton diyalizi uygulayan hastalarda hiperlipidemi ve eşlik eden diğer inflamasyon faktörlerinin katkısıyla karotid intima media kalınlığı, arteriyel sertlik değerleri düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı. Bu PD hastalarında aterosklerozun daha hızlı ilerleyeceğinin bir göstergesidir. Bu sebeple bu hasta grubunda hiperlipidemiye ve inflamasyona bağlı ateroskleroza karşı daha agresif bir tedavi protokolu uygulanmalıdır. Bulgularımızın hasta sayısının daha fazla olduğu, daha uzun süreli, özellikle morbidite ve mortalite ile ilişkiyi belirleyecek başka çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Johansson AC, Samuelsson O, Attman PO, et al. Dyslipidemia in peritoneal dialysis-relation to dialytic variables. *Perit Dial Int* 2000;20:306-314.
2. Attman PO, Samuelsson OG, Moberly J, et al. Apolipoprotein B-containing lipoproteins in renal failure: the relation to mode of dialysis. *Kidney Int* 1999;55:1536-1542.
3. Moberly JB, Attman PO, Samuelsson O, et al. Alterations in lipoprotein composition in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2002;22:220-228.

4. Attman PO, Samuelsson OG, Moberly J, et al. Apolipoprotein B-containing lipoproteins in renal failure: the relation to mode of dialysis. *Kidney Int* 1999;55:1536-1542.
5. Ross R. Atherosclerosis- An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.
6. Aydın M, Selcoki Y, Nazlı Y, et al. Relationship between total antioxidant capacity and the severity of coronary artery disease. *J Clin Exp Invest* 2012;3:22-28.
7. De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, et al. Mediterranean α -linolenic acid rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994;343:1454-1459.
8. Siamopoulos KC, Elisaf M. Is CAPD atherogenic? *Perit Dial Int* 1997;17:227-231.
9. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Inflammatory proteins as predictors of cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:67-72.
10. Özdemir FN, Güz G, Sezer S, et al. Atherosclerosis risk is higher in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients than in hemodialysis patients. *Artif Organs* 2001;25:448-452.
11. Avram MM, Fein PA, Antignani A, et al. Cholesterol and lipid disturbances in renal disease: the natural history of uremic dyslipidemia and the impact of hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Med* 1989;87:55-60.
12. Stenvinkel P, Lindholm B. C-reactive protein in end-stage renal disease: are there reasons to? *Blood Purif* 2005;23:72-78.
13. Chauveau P, Chadeaux B. Hyperhomocysteinemia, a risk factor for arteriosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int* 1993;43:72-77.
14. Bostom AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end stage renal disease: Prevalance, etiology and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int* 1997;52:10-20.
15. Maeda N, Sawayama Y, Tatsukawa M, et al. Carotid artery lesions and atherosclerotic risk factors in Japanese hemodialysis patients. *Atherosclerosis* 2003;169:183-192.
16. Kawagishi T, Nishizawa Y, Konishi T, et al. High-resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. *Kidney Int* 1995;48: 820-826.
17. Leskinen Y, Lehtimäki T, Loimaala A, et al. Carotid atherosclerosis in chronic renal failure-the central role of increased plaque burden. *Atherosclerosis* 2003;171:295-302.
18. Salonen R, Haapanen A, Salonen JT. Measurement of intima-media thickness of common carotid arteries with high-resolution B-mode ultrasonography: inter and intra observer variability. *Ultrasound Med Biol* 1991;17:225-230.
19. Dagli N, Poyrazoglu OK, Dagli AF, et al. Is inflammatory bowel disease a risk factor for early atherosclerosis? *Angiology* 2010;6:198-204.
20. Aygen B, Dogukan A, Dursun FE, et al. Ghrelin and obestatin levels in end-stage renal disease. *J Int Med Res* 2009;37:757-765.
21. Şahpaz F, Ulutaş KT. Assessment of mean platelet volume in type 2 diabetics receiving insulin or oral antidiabetic agents. *Dicle Med J* 2015;42:399-403.