

# Diyabetik retinopatinin ateroskleroz, yüksek duyarlı C reaktif protein ile ilişkisi

Sevil ARI-YAYLALI (\*), Hasan H. ERBİL (\*\*), Banu ALPASLAN-MESCİ (\*\*\*), Aytekin OĞUZ (\*\*\*\*), Gökhan YILDIRIM (\*\*\*\*\*), Gülsüm DİNÇ (\*\*\*\*\*)

## ÖZET

*Bu çalışmada diyabetik hastalarda gelişen retinopatinin ateroskleroz, yüksek duyarlı C reaktif protein ile ilişkisinin saptanması amaçlandı.*

SSK Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet bölümünde takip edilmekte olan retinopati saptanan 27 ve retinopatisi olmayan 27 olmak üzere toplam 54 tip II diyabetik hasta ve kontrol grubu olarak herhangi bir sistemik hastalığı olmayan 15 olgu çalışmaya dahil edildi. Tüm olgularda tam oftalmolojik muayene yapıp saptanan retinopatiler derecelendirildi. Ateroskleroz varlığını saptamak için karotis ve popliteal arterde dopler ultrasonografik inceleme yapıldı. Kan lipid değerleri ve yüksek duyarlı C reaktif protein değerleri ölçüldü ve vücut-kitle indeksleri (BMİ) hesaplandı. Hipertansiyon varlığı da araştırıldı.

Ateroskleroz ve sistolik hipertansiyonun diyabetik retinopati gelişiminde etkili risk faktörleri oldukları saptandı. Retinopati gelişimi yaş, cinsiyet, BMİ, hiperlipideminin cinsi, diyastolik hipertansiyon, yüksek duyarlı C reaktif protein ile ilişkilendirilemedi.

Retinopati diyabetik hastalarda gerekli önlemler alınmadığı takdirde körlükle sonuçlanabilen çok ciddi bir komplikasyondur. Karotid arterdeki aterosklerozun retinal iskemik yolu ile retinopati gelişim riskini artırdığı düşünülmektedir. Bu çalışmada aterosklerozun diyabetik retinopati gelişiminde etkili risk faktörlerinden biri olduğu sonucuna ulaşıldı.

**Anahtar kelimeler:** Diyabet, diyabetik retinopati, ateroskleroz, dislipidemi, yüksek duyarlı C reaktif protein

## SUMMARY

### The association of atherosclerosis, high sensitiv C reactive protein and diabetic retinopathy

*In this study we aimed to evaluate the relation of atherosclerosis and retinopathy in patients with Diabetes Mellitus.*

54 diabetic patients followed by SSK Goztepe Educational Hospital Diabetes Clinic-27 with, and 27 without retinopathy were included in the study. 15 participants without any systemic disease were chosen for the control group. All the participants underwent complete ocular examination including visual acuity, anterior and posterior segment examinations. Any retinopathy present was graded. Carotid and popliteal Dopler ultrasonographic examinations were performed. The levels of lipids, high sensitiv C Reactive Protein (hsCRP) and BMİ were assessed. The presence of hypertension were evaluated.

Atherosclerosis and systolic hipertension were associated with an increased risk of diabetic retinopathy. The age of the patient, gender, BMİ, dislipidemia, diastolic hipertension, the level of hsCRP had no significant association with the retinopathy.

Blindness is the severe complication of diabetes occuring in the lack of appropriate treatment.

Atherosclerosis of the carotid artery causing ischemia is suspected to increase the risk of retinopathy In this study we found that aterosklerosis is significantly associated with diabetic retinopathy.

**Key words:** Diabetes, diabetic retinopathy, aterosklerosis, dislipidemia, hsCRP

Diyabetik retinopati ciddi görme kaybı ile sonuçlanabilen diyabetin en sık mikrovasküler komplikasyonudur (1-2). Retinopatinin gelişimi ve progresyonu ile ilgili mekanizmalar ve sorumlu risk faktörleri hala tartışılmaktadır (3-9). Dünyada diyabetik retinopati 20-70 yaş arasında en

önemli körlük nedeni olarak gösterilmektedir.

Bu çalışmada, diyabetik retinopati ile ateroskleroz, yüksek duyarlı C reaktif protein (hsCRP), hiperlipidemi ve hipertansiyon arasındaki ilişkinin saptanması amaçlandı.

SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Göz Kliniği, Asist. Dr.\*; Klinik Şefi Prof. Dr.\*\*; 2. Dahiliye Kliniği, Uz. Dr.\*\*\*; 2. Dahiliye Kliniği Şefi, Prof. Dr.\*\*\*\*; Biyokimya Bölümü, Asist. Dr.\*\*\*\*\*; Radyoloji Kliniği, Asist. Dr.\*\*\*\*\*

## MATERYAL ve METOD

Çalışmaya SSK Göztepe Hastanesi Diyabet Polikliniğinde takip edilen retinopati saptanan 27 (I grup) ve retinopatisi olmayan 27 (II grup) olmak üzere toplam 54 tip II diyabetik hasta ve kontrol grubu (III grup) olarak diyabet, hipertansiyon ve ateroskleroz saptanmayan 15 kişi dahil edildi. Her hastaya protokol verildi. Hastaların boy, kilo, bel çevresi ölçülerek vücut-kitle indeksleri (BMİ) hesaplandı.

Her hastanın arter kan basıncı 5 dakika istirahattan sonra üçer kez sfigmometre ile ölçüldü ve ortalaması alındı. Sistolik arter basıncı 130 mmHg, diyastolik arter basıncı 85 mmHg üstünde olduğu ve veya antihipertansif kullanan hastalar hipertansif olarak kabul edildi.

Hastalardan alınan kan örneklerinde plazma total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserit değerleri mg/dl cinsinden ölçüldü. Hastaların antihiperlipidemik tedavi alıp almadıkları sorgulandı. Total kolesterol için 200 mg/dl; LDL kolesterol için 100 mg/dl; trigliserit için 150 mg/dl üstündeki; HDL kolesterol için ise erkeklerde 50 mg/dl kadınlarda 40 mg/dl altındaki değerler anormal olarak kabul edildi. HsCRP türbidimetrik metod ile spektrofotometre ile ölçüldü. Değerlendirmede cinsiyet ve yaş dikkate alındı. Kadınlar için 19-49 yaş 3,33; 50-64 yaş 8,50; 65-99 yaş 6,60 mg altındaki değerler normal olarak kabul edildi. Erkeklerde ise 19-39 yaş 2,68; 40-49 yaş 4,80; 50-64 yaş 7,90; 65-99 yaş 6,80 mg altındaki değerler normal olarak kabul edildi. Ancak kit miktarı yeterli olmadığından hastaların tamamında hsCRP bakılamadı.

Hastalarda ayrıca koroner arter hastalığı açısından angina pectoris, miyokard infarktı, koroner arter bypass cerrahisi, anjiyoplasti öyküsü araştırıldı. Her hastaya elektrokardiyografi çekildi ve değerlendirildi. İnme (geçici iskemik atak ve serebrovasküler olay) açısından hastalar sorgulandı. Her hastada B-mod dopler US ile karotis ve popliteal arterde intima media kalınlığı (İMT) ölçüldü ve ateroskleroz plağı varlığı araştırıldı. Arter sınırında pürüzlü görünüm ile birlikte lümen içine protrüzyon, plak varlığı, karotiste İMT'nin 1.2 mm üzerinde oluşu ateroskleroz olarak değerlendirildi.

Oftalmolojik muayenede hastaların vizyonları alındıktan sonra biyomikroskopta ön segment değerlendirildi. Göz tansiyonları ölçüldü. Neovaskülarizasyon açısından ön kamara açıları Goldmanın üç aynalı lensi ile muayene edildi. Tropikamid % 1 ile pupil dilatasyonu sağlandıktan sonra 90 diyoptri volk ile indirekt fundus muayenesi yapıldı. Tespit edilen bulgular ETDRS'nin kriterleri kullanılarak sınıflandırıldı. Maküla ödeminin varlığı ayrıca araştırıldı. Foveadan bir disk çapı mesafesi içinde mikroanevrizma, sert eksuda, intraretinal hemoraji varlığı maküla ödemi olarak değerlendirildi. Sert eksuda varlığı da araştırıldı.

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Oneway Anova, Tukey HDS testi, t Student testi, Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilenlerin 47'si (% 68.1) kadın, 22'si erkek (% 31.9) idi. Gruplardaki kadın/erkek dağılımının I grupta 19/8; II grupta 20/7; III grupta ise 8/7 olduğu saptandı. Hastaların yaş ortalamaları sırasıyla 58.41±9.82; 55.29±7.76; 55.93±4.42 olarak hesaplandı. Gruplardaki olguların yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05).

Retinopatili grupta sistolik arter basıncı ortalamaları, retinopatili olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0.05). Diyastolik arter basıncı ortalamaları açısından ise anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 1). Retinopatili olgularda karotiste ateroskleroz varlığı oranı (% 55.6), retinopatili olmayan olgulardaki karotiste ateroskleroz varlığı oranından (% 22.2) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0.05). Popliteada ateroskleroz varlığı oranı da retinopatili grupta (% 48.1), retinopatili olmayan gruba göre (% 11.1) istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılığa neden olacak şekilde yüksek bulundu (p<0.01). Retinopatili olan ve olmayan olguların hsCRP ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı (p>0.05) (Tablo 2).

Lipid profili incelendiğinde total kolesterol, LDL, trigliserit yüksekliği ve HDL düşüklüğü açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı (p>0.05) (Tablo 3).

Kontrol grubundaki olguların BMİ değerleri, retinopatili olan ve olmayan olguların BMİ değerlerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılığa neden olacak şekilde düşük bulundu (p<0.01). Ancak retinopatili ve retinopatili olmayan iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Retinopatili grupta hastaların 18'inde hafif, 6'sında orta

Tablo 1. Grupların hipertansiyon açısından karşılaştırması.

|                          | Retinopatili |       | Retinopatili olmayan |       | p      |
|--------------------------|--------------|-------|----------------------|-------|--------|
|                          | Ort.         | S.D.  | Ort.                 | S.D.  |        |
| Sistolik arter basıncı   | 142.59       | 26.25 | 130.00               | 18.19 | 0.046* |
| Diyastolik arter basıncı | 81.11        | 15.27 | 76.67                | 7.34  | 0.181  |

p<0.05 düzeyinde anlamlı.

**Tablo 2. hsCRP açısından karşılaştırma.**

|                      | hsCRP |      | p     |
|----------------------|-------|------|-------|
|                      | Ort.  | S.D. |       |
| Retinopatili         | 3.79  | 3.47 | 0.642 |
| Retinopatili olmayan | 4.25  | 3.36 |       |

**Tablo 3. Total kolesterol, LDL ve trigliserit yüksekliği, HDL düşüklüğüne göre gruplar arası karşılaştırma.**

|                              | Retinopatili grup |      | Retinopatili olmayan grup |      | p     |
|------------------------------|-------------------|------|---------------------------|------|-------|
|                              | n                 | %    | n                         | %    |       |
| Total kolesterol < 200 mg/dl | 8                 | 29.6 | 12                        | 44.4 | 0.260 |
| > 200 mg/dl                  | 19                | 70.4 | 15                        | 55.6 |       |
| E<40mg/dl, K<50 mg/dl        | 11                | 40.7 | 10                        | 37.0 | 0.780 |
| HDL E>40mg/dl, K>50 mg/dl    | 16                | 59.3 | 17                        | 63.0 |       |
| LDL < 100 mg/dl              | 8                 | 29.6 | 7                         | 25.9 | 0.761 |
| > 100 mg/dl                  | 19                | 70.4 | 20                        | 74.1 |       |
| Trigliserit < 150 mg/dl      | 16                | 59.3 | 17                        | 63.0 | 0.780 |
| > 150 mg/dl                  | 11                | 40.7 | 10                        | 37.0 |       |

proliferatif olmayan diyabetik retinopati (DRP), 2'sinde ağır preproliferatif DRP, 1'inde proliferatif DRP saptandı. Ayrıca 9 hastada klinik açıdan anlamlı maküla ödemi tesbit edildi. Retinopatili grupta sert eksuda varlığı ile hiperlipidemi cinsi ilişkilendirilemedi ( $p>0.05$ ).

Retinopatili gruptan sadece 4 hastada koroner arter hastalığı, her iki grupta da sadece birer hastada serebrovasküler hastalık hikayesi saptandığı için retinopati ile bu hastalıklar arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirilemedi.

## TARTIŞMA

Diyabetik hastalarda ateroskleroz ile retinopati arasındaki ilişki konusunda birçok araştırma mevcuttur. ARİC grubunun çalışmasında, diyabetik retinopati varlığının karotis internal limitan membran kalınlığı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Karotid arterde plak varlığı ile retinopati arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilememiştir. İMT değerinin yüksekliği retinopati şiddeti ile ilişkili faktörlerden biri olarak tespit edilmiştir (8). Bizim çalışmamızda ise iki grup arasında yapılan karşılaştırmada retinopatili grupta karotis ve popliteal arterin her ikisindeki ateroskleroz oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. Karotisteki internal limitan membran kalınlığı tek başına ele alındığında da retinopati varlığının karotis internal limitan

membran kalınlığı ile ilişkili olduğu saptandı. Karotiste plak varlığı da aynı şekilde ayrı olarak ele alındığında retinopati varlığı ile ilişkili olduğu tespit edildi. İMT değerinin yüksekliği ile retinopati şiddeti arasında bir ilişki saptanamadı.

Hipertansiyonun retinopati ile ilişkisi konusunda farklı görüşler mevcuttur. Jangorbani ve ark., 3424 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada sistolik hipertansiyonun retinopati gelişiminde anlamlı bir risk faktörü olduğu sonucuna ulaştırmışlardır (9). Nguyen ve ark.'nın çalışmasında ise hipertansiyon ve retinopati gelişme riski arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (10). Tapp ve ark. çalışmalarında özellikle sistolik hipertansiyonun retinopati gelişiminde etkili bir risk faktörü olduğu sonucuna ulaştırmışlardır. ARİC grubunun çalışmasında ise son sistolik kan basıncının yüksek oluşu ile retinopati arasında ilişki saptanmıştır (8,11). Bizim çalışmamızda sistolik hipertansiyonun retinopati gelişiminde etkili bir risk faktörü olduğu sonucuna ulaşıldı. Hipertansiyon varlığı açısından retinopatili ve retinopatili olmayan hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı.

Hiperlipidemi, retinopati ilişkisi konusunda da fikir birliği yoktur. Maberley ve ark.'nın çalışmasında serum kolesterol seviyesinde yükseklik diyabetik retinopati gelişme riski ile ilişkili bulunmuştur (12). Davis ve ark. trigliseritler seviyesindeki artışı yüksek riskli proliferatif diyabetik retinopati için risk faktörlerinden biri olarak tespit etmişler ve yüksek kan lipid seviyesinin düşürülmesinin retinopati progresyonunu yavaşlatacağı sonucuna varmışlardır (13). Total plazma kolesterolü, LDL, HDL, trigliserit değerleri ve retinopati arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilemeyen çalışmalar da mevcuttur (8,10). Chew'in çalışmasında sert eksuda, maküla ödemi, vizyon kaybının yüksek serum lipid seviyeleri ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (14). Çalışmamızda total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit değerlerindeki yükseklik ve HDL kolesterol değerlerindeki düşüklük açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Retinopatili grupta saptanan sert eksuda varlığı ile HDL kolesterol düşüklüğü, LDL kolesterol, trigliserit ve total kolesterol değerlerindeki yükseklik arasında bir ilişki tespit edilmedi.

Son dönemlerde aterosklerozun patogenezinde inflamasyonun rol oynadığı teorisi üzerinde durulmaktadır. Bir akut faz reaktanı olan C-reaktif protein (CRP) akut

inflamatuvar reaksiyonun son derece duyarlı bir göstergesidir. Konvansiyonel yöntemlerle saptanamayan CRP seviyesindeki hafif yükselmelerin CRP'nin yüksek duyarlı değerlendirilmesi ile yakalanabileceği bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda hsCRP ile koroner kalp hastalığı ve karotid arter aterosklerozu arasında ilişki saptanmıştır. HsCRP'nin akut miyokart infarktı ve stabil olmayan angina pectoris atağı esnasında yükseldiğini ve iskemik kalp hastalığı için acil bir risk faktörü olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (15,16). Bir çalışmada da hsCRP seviyesindeki artışın periferik arter hastalığı gelişimi ve karotid arter hastalığında hızlı progresyonla ilişkili olduğu saptanmıştır (17).

Literatürde diyabetik retinopati ile hsCRP seviyeleri arasında ilişkiyi ele alan bir çalışmaya rastlamadık. Kitlerin yetersizliği nedeniyle retinopatili hastaların 23'ünde, retinopatisiz hastaların 17'sinde, çalışma grubunun tamamında ölçüm yapıldı. Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi sonucunda gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Makrovaskülopati olan koroner arter hastalığı ve karotid arter hastalığının aksine bir mikrovaskülopati olan diyabetik retinopati ile inflamatuvar gösterge olan hsCRP arasında ilişki saptanmadı.

Jangorbanin'in çalışmasında, yaş ve cinsiyet ile retinopati arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (9) Tip II diyabetli hastalar üzerinde yaptığımız bizim çalışmamızda da yaş ve cinsiyet ile retinopati gelişimi arasında bir ilişki saptanamadı.

Bazı yayınlarda BMİ düşüklüğü ile retinopati arasında ilişki olduğuna dair veriler mevcuttur (9,12). Başka yayınlarda ise herhangi bir ilişki saptanamamıştır (1,5). Bizim çalışmamızda da BMİ ile diyabetik retinopati varlığı arasında bir ilişki saptanmadı.

## SONUÇ

Bu çalışmada, tip II diyabetik hastalarda aterosklerozun retinopati gelişiminde etkili risk faktörü olduğu sonucuna ulaşıldı. Retinopati diyabetik hastalarda gerekli önlemler alınmadığı takdirde körlükle sonuçlanabilen çok ciddi bir komplikasyondur. Diyabetik retinopati gelişimi ve progresyonunda rol alan faktörlerin tespiti toplum için sosyal ve ekonomik kayıplara yol açan bu körlük

sebebinin önüne geçilmesi açısından son derece önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. Arch Ophthalmol 102:527-532, 1984.
2. Klein R, Klein BEK, Moss SE: Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. Diabetes Care 15:1875-1891, 1992.
3. Grunwald JE, Du Pont J, Riva CE: Retinal haemodynamics in patients with early diabetes mellitus. Br J Ophthalmol 80:327-331, 1996.
4. Klein R, Moss SE, Klein BEK: New management concepts for timely diagnosis of diabetic retinopathy treatable by photocoagulation. Diabetes Care 10:633-638, 1987.
5. Lim JI, Murphy RP: Review of diabetic retinopathy. Current Opinion in Ophthalmology 2:315-323, 1991.
6. Brinchmann-Hansen O, Dahl-Jorgensen K, Sandvik L, Hanssen KF: Blood glucose Concentrations and progression of diabetic retinopathy, the seven year results of the Oslo study. BMJ 304:19-22, 1992.
7. Sebag J: Diabetic retinopathy. Clinical signs in Ophthalmology. 1993 vol XIV:2.
8. Klein R, Sharret AR, Klein BE, Moss SE, Folsom AR, Wong TY, Brancati FL, Hubbard LD, Couper D: ARIC Group. The association of atherosclerosis, vaskuler risk factors, and retinopathy in adults with diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. Ophthalmology 109(7):1225-34, 2002.
9. Jangorbani M, Jones RB, Murray KJ, Allison SP: Incidence of and risk factors for diabetic retinopathy in diabetic clinic attenders. Ophthalmic Epidemiol 8(5):309-25, 2001.
10. Nguyen HT, Luzio SD, Dolben J, West J, Beck L, Coates PA, Owens DR: Dominant risk factors for retinopathy at clinical diagnosis in patients with type II diabetes mellitus. J Diabetes Complications 10(4):211-9, 1996.
11. Tapp RJ, Shaw JE, de Courten MP, Balkau B, Mc Carty DJ, Taylor HR, Welborn TA, Zimmet PZ: AusDiab Study Group. The prevalence of and factors associated with diabetic retinopathy in the Australian population. Diabetes Care 26(6):1731-7, 2003.
12. Maberley DA, King W, Cruess AF, Koushik A: Risk factors for diabetic retinopathy in Cree of James Bay. Ophthalmic Epidemiol 9(3):153-67, 2002.
13. Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, Barton F, Aiello nLM, Chew EY, Ferris FL 3rd, Knatterud GL: Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18. Invest Ophthalmol Vis Sci 39(2):233-52, 1998.
14. Chew EY: Diabetic retinopathy and lipid abnormalities. Curr Opin Phtalmol 8(3):59-62, 1997.
15. Auer J, Berent R, Lassnig E, Eber B: C-reactive protein and coronary artery disease. Jpn Heart J 43(6):607-19, 2002.
16. Pirro M, Bergeron J, Dagenais GR, Bernard PM, Cantin B, Despres JP, Lamarche B: Age and duration of follow-up as modulators of the risk for ischemic heart disease associated with high plasma C-reactive protein levels in men.: Arch Intern Med 161(20):2474-80, 2001.
17. Hayaishi-Okano R, Yamasaki Y, Katakami N, Ohtoshi K, Grogawa S, Kuroda A, Matsuhisa M, Kosugi K, Nishikawa N, Kajimoto Y, Hori M: Elevated C-reactive protein associates with early-stage carotid atherosclerosis in young subjects with type 1 diabetes. Diabetes Care 25(8):1432-8, 2002.