

# Diyabetik retinopati ile idrar albümin/kreatinin oranı arasındaki ilişki

Zerrin BAYRAKTAR (\*), Şükrü BAYRAKTAR (\*\*), Nilay ALACALI (\*), Ali İPBÜKER (\*), Hikmet BAYER (\*), Muhsin ALTUNSOY (\*\*)

## ÖZET

**Amaç:** Tip 2 diyabetli hastalarda random idrarda ölçülen albumin/kreatinin oranı ile diyabetik retinopati arasındaki ilişkiyi incelemek ve en iyi 'A/K (Albumin/Kreatinin) eşik değerini saptamak.

**Materyal ve Metod:** Türk Diyabet Cemiyeti Diyabet Hastanesinde Tip 2 diyabetli 94 hastadan alınan random idrarda Bayer DCA 2000 Albumin/Creatinine Analiser ile A/K oranı saptandı ve retina uzmanı tarafından hastaların fundus muayeneleri yapıldı. Birçok A/K eşik değerinde (5-100 mg/g arasında) duyarlılık, özgüllük, yalancı pozitif ve negatif oranlar ile yalancı pozitif ve negatif öngörü değerleri saptandı.

**Bulgular:** Diyabetik retinopatiyi öngörmeye en iyi 'A/K eşik' değerleri 10 ve 12 mg/g olarak bulundu. 10 mg/g en yüksek pozitif (% 72,9) ve 12 mg/g en iyi negatif (% 66,7) öngörü değeri olarak saptandı. 10 mg/g alındığında retinopatiyi öngörmeye en iyi duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla % 75 ve % 61,9 olarak bulundu. 12 mg/g değerinde duyarlılık ve özgüllük sırasıyla % 67,3 ve % 69,1 olarak bulundu.

**Sonuç:** Nispeten ucuz, kolay ve noninvazif bir yöntem olan random idrarda A/K saptanması kabul edilebilir bir doğruluk ve öngörü ile diyabetik retinopati derecesini tahminde kullanılabilir.

**Anahtar kelimeler:** Diyabetik retinopati, albumin/kreatinin oranı

## SUMMARY

**The relationship between diabetic retinopathy and random urine albumin/creatinine ratio**

To investigate the correlation between albumin/creatinine (A/C) ratio in random urine samples with the retinopathy status in type 2 diabetics and to determine the best "A/C cutoff" for identifying those patients with retinopathy.

A/C ratio was measured in random urine samples by using Bayer DCA 2000 Albumin/Creatinine Analyser® and fundus examination was performed by a retinal specialist in 94 type 2 diabetic patients at a foundation hospital specialized in diabetes care. Sensitivity, specificity, false positive and negative rates with positive and negative predictive values of several A/C cutoffs (between 5 and 100 mg/g) was calculated.

10 and 12 mg/g were found to be as the most useful A/C cutoffs for prediction of diabetic retinopathy. "10 mg/g" yielded the highest positive (72.9 %), while "12 mg/g" gave the best negative (66.7 %) predictive values. Sensitivity and specificity for prediction of retinopathy were calculated as "75 and 61.9 %" respectively, if "10 mg/g" was selected. Sensitivity and specificity would be "67.3 and 69.1 %" respectively, for a cutoff of "12 mg/g".

This relatively simple, noninvasive and inexpensive laboratory test of A/C ratio in random urine would be useful for assessing diabetic retinopathy status with reasonable accuracy and precision.

**Key words:** Diabetic retinopathy, albumin/creatinine ratio in urine

Retinopati ve nefropati diyabetin en önemli iki mikrovasküler komplikasyonudur (1). Retinopati daha sık olur ve diyabetin süresine paralel olarak artar (2-4). Retinopati kadar olmasa da, diyabetik nefropatinin prevalansı da diyabet süresi ile artmakta ve 20 ile 25 yılları arasında plato yapmaktadır (7,8). Tip 2 diyabetli hastalarda proteinüri sıklığının 20-25 yıldan sonra % 20-35'e

ulaştığı gösterilmiştir (9-11). Bununla birlikte, 40 yılı aşkın diyabeti olan hastalarda nefropati prevalansının % 10'a düştüğü gösterilmiştir (12).

Birçok çalışmada retinopati ve nefropati arasındaki ilişki incelenmiş ve diyabetik nefropatinin genellikle diyabetik retinopati ile birlikte bulunduğu gösterilmiştir.

Belirgin diyabetik nefropatisi olan Tip 1 diyabetli hastaların hemen hemen tümünde retinopati bulunmaktadır (13). Tip 2 diyabetli hastalarda ise retinopatinin persistan proteinürlü hastaların % 47-60'ında bulunduğu ve bu kişilerin yaklaşık % 30'unda proteinürinin diyabetik olmayan orijinli olduğu saptanmıştır (11,14,15). Bununla birlikte, herhangi derecede bir retinopati, proteinüri olmadan ya da okkült bir nefropati olmadan da görülebilir (13).

Diyabetik nefropatinin en erken klinik bulgusu mikroalbuminüridir (16,17). Persistan mikroalbuminüri olan hastalarda, normal albumin çıkaran hastalara göre daha ciddi histolojik değişikliklerin olduğu gösterilmiştir (18). Diyabetik renal tutulumu göstermede en duyarlı yöntem, renal dokunun biyopsi ile histopatolojik olarak incelenmesi olmakla birlikte, 24 saatlik idrarda albumin ölçümü veya random idrarda albümin kreatinin oranını saptamak gibi noninvazif yöntemler de klinikte kullanılmaktadır (19-21). Random idrarda A/K oranını saptamak hasta açısından en kolay ve uygulanabilir yöntemdir (21) ve bu yöntemin renal histoloji ile uyumlu olduğu literatürde gösterilmiştir (22).

Bu çalışmada, Tip 2 diyabetli hastalarda random idrarda ölçülen A/K oranı ile diyabetik retinopati arasındaki ilişkiyi inceleyerek diyabetik retinopatiyi en yüksek doğrulukla öngörebilen ve iç hastalıkları uzmanlarının uygun hastaları göz hastalıkları uzmanına sevk etmelerine yardımcı olabilecek en uygun A/K eşik değerini bulmayı amaçladık.

## MATERYAL ve METOD

Çalışmaya Tip 2 diyabetli 94 hasta (32 erkek ve 62 kadın) alındı. Hastalar Mayıs 2001 boyunca Diyabet Hastanesi Oftalmoloji Bölümü'nde muayene edilen 214 hasta arasından rasgele seçildi. Tip 1 diyabetli hastalar, son birkaç gün içinde arter kan basınçları >180/110 mmHg olan hastalar, son birkaç gün içinde aşırı egzersiz yapan hastalar, renal arter stenozu, üriner sistem infeksiyonu, üriner sistemde taş gibi diyabetik nefropati dışında bir üriner sistem problemi olan hastalara çalışmaya alınmadı.

İdrar örnekleri sabah idrarından alındı ve aynı gün çalışıldı. Ölçümler Bayer DCA 2000 Albumin/Creatinine Analyser ile 40 ml idrar kullanılarak yapıldı. Bu metodla albümin konsantrasyonu mg/L, kreatinin konsantrasyonu mg/dl olarak ve A/K oranı da mg/g olarak verilmektedir. Bu sistemde albümin polietilen glikol varlığında özgül antikorlu ile birleşmekte ve bu komplekslerin oluşturduğu çökeltinin 531 nm'de absorpsiyonu ölçülmektedir. Kreatinin ölçümü, kreatininin yüksek pH değerinde 3,5-dibenzoik asit ile birleşip renkli kompleks oluşturması (Benedict/Bahre reaksiyonu) ve bu kompleksin 531 nm'de ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Tüm bu ölçümler

otomatik olarak alet tarafından yapılmakta ve monitörde albümin, kreatinin ve A/K oranı olarak ayrı ayrı verilmektedir.

Tam pupiller dilatasyonu takiben retina uzmanı tarafından fundus muayenesi yapıldı. Gözle görülmeyen erken diyabetik retinopati bulgularını saptamak için fundus muayenesi normal olan hastaların Fundus Fluorescein Anjiyografileri (FFA) alındı. FFA maksimum pupiller dilatasyon altında 5 ml % 10 fluoresceinin intravenöz yolla verilmesinden sonra Topcon TRC 50X fundus kamera kullanılarak uygulandı. Her hastanın bir gözü randomize olarak çalışmaya alındı. Gözler retinopatinin şiddetine bakılmaksızın 'retinopati var' ve 'retinopati yok' şeklinde sınıflandırıldı.

İstatistiksel analizler Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapıldı. Devamlı değişken olan A/K oranları nümerik olarak gösterildi. Belirli anormal eşik değerleri için duyarlılık, özgüllük ve öngörü değerleri saptandı. Bu çalışmada 5 ile 100 mg/g arasında ardışık değişik eşik değerleri seçildi. İlk olarak univariate ve multivariate logistic regression analizi kullanılarak diyabetik retinopati ile; hasta yaşı, cinsiyeti, diyabet süresi, diyabet tedavisi, hipertansiyon, idrar albümin konsantrasyonu ve değişik A/K değerleri arasındaki ilişkiyi saptadık. Daha sonra retinopatiyi en doğru öngörebilecek en iyi A/K oranını bulmaya çalıştık. Doğruluk, gerçek ve yalancı pozitif oranları ve pozitif öngörü değeri kullanılarak; öngörebilme de gerçek ve yalancı negative oranları ve negatif öngörü değeri kullanılarak saptandı. Her cutoff değeri için 2x2 ki-kare tablosu ve Fisher's exact testi uygulandı. Diyabetik retinopatiyi öngörmeye değişik A/K eşik değerlerinde yalancı ve gerçek pozitif oranları arasındaki ilişki ROC eğrisi oluşturularak gösterildi.

## BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 58.2±9.2 yıl (32-85 yaş), ortalama diyabet süresi 10.1±7.1 yıldır (1-31 yaş). Hastaların 49'unda (% 52.1) çalışma süresi boyunca kontrol altında olan hipertansiyon mevcuttu. Hastaların 74'ü oral antidiyabetik, 20'si insülin kullanıyordu. Hastaların 52'sinde retinopati mevcuttu. 42 gözde muayene ve FFA incelemelerinde diyabetik retinopati saptanmadı.

Ortalama albümin konsantrasyonu 24.7±25.3 mg/L (5 ile 119 arasında) ve ortalama kreatinin oranı 112.9±63.7 mg/dl (12-331 arasında) olarak saptandı. Ortalama A/K oranı 29.2±44.7 mg/g (3.9-350.3 arasında) olarak saptandı. Univariate ve multivariate regresyon analizi sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir. Univariate analizinde; uzun diyabet süresi, insülin kullanımı, yüksek albümin konsantrasyonu ve 10, 12, 15, 20 ve 25 mg/g A/K eşik değerleri ile diyabetik retinopati arasında korelasyon olduğu saptandı. Multivariate analizinde 10, 12, 15, 20, 25, 30, 25 ve 50 mg/g A/K eşik değerleri ile retinopati arasında korelasyon olduğu gösterildi. Yine insülin kullanımı ve yüksek albümin değerleri ile retinopati arasında

da korelasyon olduğu saptandı. Hasta yaşının, cinsiyet ve hipertansiyonun univariate veya multivariate analizi ile retinopati ile olan ilişkisi gösterilemedi.

Duyarlılık ve yalancı pozitif oranlar, özgüllük ve yalancı negatif oranlar, pozitif ve negatif öngörü değerleri Tablo 2’de gösterilmiştir. Duyarlılık 5 mg/g’da en yüksek (% 94.2) bulunmuş ve belirlenen eşik değeri arttıkça hızlı bir şekilde düştü. Aksine özgüllük 100 mg/g değerinde en yüksek (% 95.2) bulundu ve nispeten yavaş yavaş azalarak 10 mg/g değerinde bile kabul edilebilir (% 61.9) düzeyinde kaldı. Özgüllük ve duyarlılık değerleri birlikte incelendiğinde, 10 ve 12 mg/g eşik değerlerinin en doğru ve uygun değerler olduğu saptandı. Şekil 1’de gerçek pozitif (duyarlılık) ve yalancı pozitif (1-özgüllük) arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrisi gösterilmiştir.

Ki-kare ve Fisher’s exact testleri ile 10 veya 12 mg/g değerleri anormal eşik değerleri olarak alındığında idrar A/K oranı ile retinopati arasında en güçlü korelasyon saptanabilmektedir. Diyabetik retinopatiyi belirlemede en güçlü pozitif öngörü değeri 10 mg/g eşik değeri ve en güçlü negatif öngörü değeri 12 mg/g eşik değeri olarak saptandı.

## TARTIŞMA

Retinopati ve nefropati her iki tip diyabetin en önemli mikrovasküler komplikasyonlarıdır (1). Retina ve glomerül kapillerlerinde bazal membranda kalınlaşma en önemli histolojik bulgudur ve retina kapillerlerinde perisit kaybı olurken glomerülde perisit artışı olmaktadır (23).

Tip 1 diyabetik hastalarda retinopatinin diyabet süresi

**Table 1. Çeşitli faktörlerinin diyabetik retinopati ile ilişkisinin Univariate and multivariate lojistik regresyon analizi ile incelenmesi.**

	p değeri (Univariate)	p değeri (Multivariate)
Yaş (yıl)	0.5036	0.4252
Cinsiyet	0.4568	0.7318
DM süresi (yıl)	0.0015**	0.3175
DM tedavi (insülin/oral antid.)	0.0025**	0.0157*
Hipertansiyon (Var/Yok)	0.1985	0.1944
İdrar albümin kons. (mg/L)	0.0457*	0.0114*
A/K eşik değeri “5 mg/g”	0.2989	0.7169
A/K eşik değeri “10 mg/g”	0.0004**	0.0008**
A/K eşik değeri “12 mg/g”	0.0006**	0.0003**
A/K eşik değeri “15 mg/g”	0.0047**	0.0006**
A/K eşik değeri “20 mg/g”	0.0490*	0.0009**
A/K eşik değeri “25 mg/g”	0.0350*	0.0011**
A/K eşik değeri “30 mg/g”	0.0545	0.0048**
A/K eşik değeri “35 mg/g”	0.0977	0.0295*
A/K eşik değeri “50 mg/g”	0.1687	0.0495*
A/K eşik değeri “100 mg/g”	0.8290	0.8799

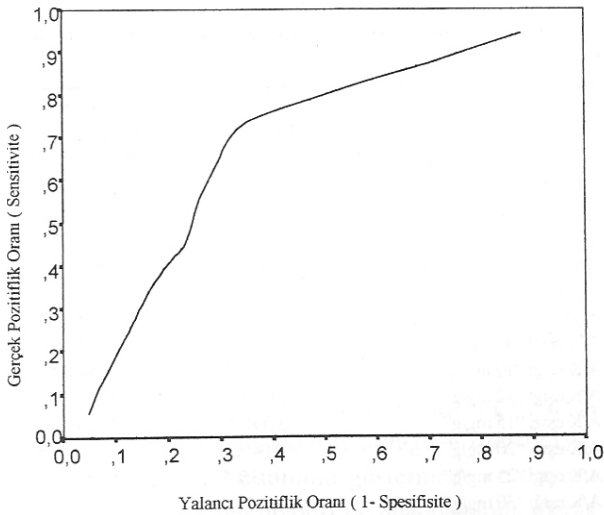
\* 0.05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı

\*\* 0.01 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı

ve glisemik kontrol ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (3,4). Yine Tip 2 diyabetli hastalarda da aynı ilişkiler gösterilmiştir (3). Diyabetik retinopati takibinde en iyi yöntem, pupillanın tam dilatasyonu ile yapılan fundus muayenesidir. Nonmidriyatik fundus kamera veya tam pupiller dilatasyon altında standart fundus kamera ile alınan fotoğrafların incelenmesi de güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmektedir (24). Bazı hastalarda FFA yardımcı bir muayene yöntemi olarak uygulanmaktadır (25). Tüm bu yöntemler pahalıdır ve retina uzmanı, fundus kamera gibi ekipman gerektirmektedir. Her ne kadar diyabetik retinopatinin saptanması, takibi ve tedavisi göz hekimi tarafından uygulansa da, uygun hastaların göz hekimine gönderilmesi aşamasında dahiliye uzmanına önemli gö-

**Tablo 2. Gerçek pozitif (duyarlılık) ve yalancı pozitif oranları, pozitif öngörü değeri, gerçek negatif (özgüllük) ve yalancı negatif oranları ve diyabetik retinopatiyi öngörmeye değişik A/K eşik değerlerinin negatif öngörü değerleri.**

A/K eşik değeri	Gerçek pozitif duyarlılık	Yalancı pozitif oranı	Pozitif öngörü değeri	Gerçek negatif özgüllük	Yalancı negatif oranı	Negatif öngörü değeri	P değeri
5	94.2	88.1	57	11.9	5.8	62.5	0.289
10	75	38.1	70.9	61.9	25	66.7	0.0001*
12	67.3	30.9	72.9	69.1	32.7	63	0.001*
15	55.8	26.2	72.5	73.8	44.2	57.4	0.006*
20	46.2	23.8	68.6	76.2	53.8	52.5	0.056
25	42.3	21.4	71	78.6	57.7	52.4	0.047
30	34.6	16.7	72	83.3	65.4	50.7	0.062
35	28.8	14.3	71.4	85.7	71.2	49.3	0.135
50	23.1	11.9	70.6	88.1	76.9	48.1	0.188
100	5.8	4.8	60	95.2	94.2	44.9	1.0



Şekil 1. Diyabetik retinopatili tahmin için incelenen farklı A/K eşik değerlerinin yalancı ve gerçek pozitiflik oranları arasındaki ilişkinin ROC eğrisi ile gösterilmesi.

rev düşmektedir. Bu durumda diyabetik hastanın göz hekimine gönderilmesi aşamasında dahiliye uzmanına yardımcı olabilecek bir laboratuvar testi veya klinik bulgu var mıdır?

Random idrarda bakılan A/K oranı, rutinde mikroalbuminürinin ve dolayısıyla diyabetik nefropatinin tanı ve takibinde kullanılmaktadır. Bu test için en sık kullanılan eşik değeri 30 mg/g'dır (19,21). Rutinde kullanılan 30 mg/g eşik değeri, retinopati tahmininde kullanıldığında oldukça özgül, fakat düşük duyarlılıkta bir değerdir. Başka bir deyişle, A/K oranı 30 mg/g ve üzerinde ölçüldüğünde bu hastanın diyabetik retinopatili olduğunu söyleyebiliriz, fakat tersi doğru değildir. Yani, 30 mg/g eşik değerini kullanırsak, diyabetik retinopatili birçok hastayı gözden kaçırabiliriz. Diyabetik nefropatinin tanısında altın standart, histopatolojik incelemede patognomonik bulguların gösterilmesidir. Yapılan çalışmalarda, bu testle idrarda mikroalbuminüri saptanmasının, böbrekte oluşan histopatolojik değişikliklerle korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (22).

Sonuç olarak. Tip 2 diyabetik hastaların retinopatili olanlarını saptamada noninvaziv ve nispeten ucuz olan random idrarda A/K oranına bakılması doğru ve güvenilir bir yöntem olarak kullanılabilir. En iyi pozitif ve negatif öngörü değerleri açısından en iyi eşik değerleri 10 ve 12 mg/g'dır. Random idrarda A/K oranının bakılmasının iç hastalıkları uzmanına, hastaları göz hekimine göndermede yardımcı bir test olarak da yararı vardır.

## KAYNAKLAR

1. Krolewski AS, Warram JH: Epidemiology of late complications of diabetes. In: Kahn CR, Weir GC, (eds) Joslin's Diabetes Mellitus. 13th edition. Lea & Fabiger, Philadelphia, 1994, pp 605-616
2. Palmberg P, Smith M, Waltman S, Krupin T, Singer P, Burgess D, Wendtland T, Achtenberg J, Cryer P, Santiago J, White N, Kilo C, Daughaday W: The natural history of retinopathy in insulin dependent juvenile onset diabetes. Ophthalmology 88: 613-618, 1981.
3. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol 102:527-532, 1984.
4. Rand LI, Prud'homme GJ, Ederer F, Canner PL: Diabetic Retinopathy Study Research Group. Factors influencing the development of visual loss in advanced diabetic retinopathy. Diabetic Retinopathy Study (DRS): report no. 10. Invest Ophthalmol Vis Sci 26:983-991, 1985.
5. Klein R, Moss SE, Klein BE, Davis MD, DeMets DL: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XI. The incidence of macular edema. Ophthalmology 96:1501-1510, 1989.
6. Moss SE, Klein R, Klein BE: The incidence of vision loss in a diabetic population. Ophthalmology 95:1340-1348, 1988.
7. Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T: Diabetic nephropathy in type I (insulin dependent) diabetes: an epidemiological study. Diabetologia 25:496-501, 1983.
8. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR: The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. Am J Med 78: 785-794, 1985.
9. Fabre J, Balant LP, Dayer PG, Fox HM, Vernet AT: The kidney in maturity onset diabetes mellitus: a clinical study of 510 patients. Kidney Int 21:730-738, 1982.
10. Klein R, Klein BE, Moss S, DeMets DL: Proteinuria in diabetes. Arch Intern Med 148:181-186, 1988.
11. Parving HH, Gall MA, Skott P, Jorgensen HE, Lokkegaard H, Jorgensen F, Nielsen B, Larsen S: Prevalence and causes of albuminuria in noninsulin dependent diabetic (NIDDM) patients. Kidney Int 41:758-762, 1992.
12. Borch-Johansen K, Andersen PK, Deckert T: The effect of proteinuria on relative mortality in type I insulin dependent diabetes mellitus. Diabetologia 28:590-596, 1985.
13. Parving HH, Hommel E, Mathiesen E, Skott P, Edsberg B, Bahnsen M, Lauritzen M, Hougaard P, Lauritzen E: Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin-dependent diabetes. BMJ 296:156-160, 1988.
14. Schmitz A, Vaeth M: Microalbuminuria: a major risk factor in non-insulin dependent diabetes. A 10 year follow-up study of 503 patients. Diabetic Med 5:126-134, 1988.
15. West KM, Erdreich LJ, Stober JA: A detailed study of risk factors for retinopathy and nephropathy in diabetes. Diabetes 29:501-508, 1988.
16. Mogensen CE, Chachati A, Christensen CK, Close CF, Deckert T, Hommel E, Kastrup J, Lefebvre P, Mathiesen ER, Feldt-Rasmussen B: Microalbuminuria: an early marker of renal involvement in diabetes. Uremia Invest 9:85-95, 1986.
17. Mogensen CE, Christiansen CK: Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent diabetic patients. N Engl J Med 311:89-93, 1984.
18. Chavers BM, Bilous RW, Ellis EN, Steffes MW, Mauer SM: Glomerular lesions and urinary albumin excretion in type I diabetes without overt proteinuria. N Engl J Med 320:966-970, 1989.
19. Cembrowski GS: Testing for microalbuminuria: promises and pitfalls. Lab Med 21:491-496, 1990.
20. Ellis D, Coonrod BA, Dorman JS, Kelsey SF, Becker DJ, Avner ED, Orchard TJ: Choice of urine sample predictive of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Am J Kidney Dis 4:321-328, 1989.
21. Nathan DM, Rosenbaum C, Protasowicki D: Single-void urine samples can be used to estimate quantitative microalbuminuria. Diab Care 10:414-418, 1987.
22. Viberti GC, Mackintosh D, Keen H: Determinants of the penetration of proteins through the glomerular barrier in insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes 32(Suppl 2):92-95, 1983.
23. Viberti G, Wiseman MJ, Pinto JR, Messent J: Diabetic nephropathy. In: Kahn CR, Weir GC, (eds) Joslin's Diabetes Mellitus. 13th edition. Lea & Fabiger, Philadelphia, pp. 710-714, 1994.
24. Diabetic Retinopathy Study Research Group: Report 7. A modification of the Arlie House classification of diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci 21:210-226, 1981.
25. de Venecia G, Davis M, Engerman R: Clinicopathologic correlations in diabetic retinopathy. I. Histology and fluorescein angiography of microaneurysms. Arch Ophthalmol 94:1766-1773, 1976.