

DERLEME REVIEW

Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Maküler Ödem'de Sistemik ve Genetik Risk Faktörleri

Systemic and Genetic Risk Factors in Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema

Süleyman DEMİRCAN *, Emine PANGAL **

* Doçent Doktor, SBÜ Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Kayseri

** Uzman Doktor, SBÜ Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Kayseri

Geliş Tarihi/Received: 03.11.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 29.11.2017

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Süleyman DEMİRCAN / SBÜ Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları kliniği, Sanayi Mah. Atatürk Bulvarı Hastane Cad. No:78 38010 Kocasinan / KAYSERİ Tel./Phone: +90 542 251 2766 E-posta/E-mail: dr.s.demircan@hotmail.com ORCID No: 0000-0001-5250-6642

ÖZ

Diyabetik retinopati (DR) bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de artan yaygın bir sağlık sorunudur. Üretken yaş grubundaki kişiler arasında görsel kayıpların önde gelen nedenidir. Diyabetik maküler ödem (DMÖ) güncel tedavisi sıkıntılı, pahalı ve ayrıca bazı hasta alt grupları için uygun olmamaktadır. Bu nedenle DR ve DMÖ'nin gelişme ve progresyonu birçok sistemik risk faktöründen etkilenmektedir. Bu sorumlu risk faktörlerinin anlaşılmasını arttırmak ve önleyici stratejiler geliştirmek önemlidir. Buna karşın sistemik risk faktörlerinin varlığı bireysel bazda hastalığın progresyonunu tahmin etmede yetersiz kalmaktadır. Bu durum genetik bir etkinin varlığını işaret etmektedir. Bu çalışmada bilinen sistemik risk faktörlerini ve ayrıca genetik çalışmaların ışığı altında hastalığın genetik zeminini gözden geçirdik.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik retinopati, diyabetik maküler ödem, genetik, sistemik risk faktörleri.

ABSTRACT

Diabetic retinopathy (DR) is an increasingly common health problem in our country as it is all over the world. DR is a leading cause of loss of vision patients at productive age. Current treatment of diabetic macular edema (DME) is distressing, expensive and not suitable for some patient subgroups. For this reason, the development and progression of DR and DME are affected by many systemic risk factors. It is important to increase the understanding of these responsible risk factors and develop preventive strategies. However, the presence of systemic risk factors is inadequate to predict the progression of the disease on an individual basis. It indicates the presence of a genetic effect. In this review, we have summarized the known systemic risk factors as well as the genetic basis of the disease under the light of genetic studies.

Keywords: Diabetic retinopathy, diabetic macular edema, genetic, systemic risk factors.

GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM), insülinin azalmış yapımı veya insülinin etkilerine karşı sistemik dirençten kaynaklanan kan glukoz seviyelerinde disregülasyon ve yükselme ile ilgili bir olaylar bütünüdür. Diyabetik retinopati (DR), gelişmiş ülkelerde 20 ila 74 yaş arasındaki kişileri etkileyen körlüğün başlıca nedeniyken gelişmekte olan ülkelerde ise önemli bir nedenidir.^[1] Ülkemizde, DM tanısını alan 6.5 milyondan fazla kişi (% 13.7) ile büyük bir sağlık sorunudur.^[2] Diyabetik maküler ödem (DMÖ) DM'deki görsel bozulmanın artan bir nedeni olup DR'nin herhangi bir evresinde görülebilmektedir.^[3]

SİSTEMİK RISK FAKTÖRLERİ

DR'nin gelişimi, şiddeti ve ilerlemesi ile ilişkili iyi bilinen kli-

nik değişkenler, hiperglisemi, diyabet süresi, hipertansiyon ve hiperlipidemi'dir.^[4] DMÖ, DR'den bağımsız olarak ortaya çıkabilirken, DR'nin şiddeti, DMÖ insidansı ile kuvvetli bir şekilde ilişkili görünmektedir.^[5] DMÖ ile ilişkili diğer bildirilen klinik faktörler nefropati, anemi, uyku apnesi, glitazon kullanımı ve hamileliktir.^[6]

Hiperglisemi:

Hiperglisemi hem DR hemde DMÖ için değiştirilebilir önemli bir risk faktörüdür. Hiperglisemi ileri glikasyon son ürünlerinin ve serbest oksijen radikallerinin birikimine yol açarak sorumlu enflamatuvar yolları aktive eder.^[7] Kan glukoz kontrollünün DM'nin klinik gidişatı üzerine olan etkileri iyi bir şekilde dökümanite edilmiştir. İyi kontrol edilmiş kan şekeri düzeyleri mikrovasküler komplikasyonları önemli ölçüde azaltmaktadır.^[8] 12 randomize klinik çalışmanın analiz edildiği Cochrane sistematik derlemesi; tip 1 diyabetik hasta-

larda sıkı glisemik kontrolü ile DR gelişme riskini % 23,3'ten % 6,2'ye azalttığını göstermiştir.^[9] Aynı şekilde bu risk azalması tip 2 diyabetik hastalar içinde geçerlidir.^[10] Her HbA1c'deki % 10 azalma DR ilerleme riskini % 42 oranında azaltmıştır. Her bir HbA1c'teki % 10 artış ise DR ilerleme riskini % 64 oranında arttırmıştır.^[11] Glikolize Hb (HbA1c) 3 aylık süreler için glisemik kontrolün iyi bir indikatörüdür. Yüksek HbA1c düzeyleri ayrıca DMÖ ile bağımsız olarak ilişkilidir.^[12-14] ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) çalışmasında; sıkı bir şekilde kan şekeri kontrol rejimi uygulanan hastalarda hedef HbA1c seviyesi < % 6,0 düşük olan gruptaki DR ilerleme hızı 7,3 iken hedef HbA1c düzeyi % 7,0-7,9 olan grupta ise bu oran %10,4 olup önemli ölçüde daha düşük olarak bulundu.^[15] Sıkı kan şekeri kontrolünün yararlı etkileri yıllarca devam etmektedir. Bir DCCT(Diabetes Control and Complications Trial) uzatma çalışması olan EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Trial) çalışmasında da benzer şekilde konvansiyonel tedaviye (% 56) karşın sıkı insülin tedavisi (% 39) uygulan hastalarda 3 yıllık DR ilerleme hızı önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur.^[16]

Diyabetik hastalar için ideal HbA1c hedefi konusunda tartışmalar sürmektedir. ACCORD çalışmasında < % 6,0 HbA1c hedef alınmışken ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation) çalışmasında bu oran < % 6,5 olarak alınmıştır. Amerikan diabet birliği ise < % 7,0 olarak tavsiye etmektedir.^[17]

Diyabetin Süresi:

Değiştirilemez risk faktörüdür. Uzun süreli diyabet, DR için daimi bir risk faktörü olarak gösterilmiştir. Diyabetin süresinin uzaması hipergliseminin indüklediği retinal hasara maruziyeti süre olarak artırır. WESDR (The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy) gibi geniş ölçekli çalışmalar hem tip 1 hem de tip 2 diyabetiklerde 20 yıl sonra % 80'i aşan oranlarda DR geliştiğini göstermiştir.^[18,19] DMÖ ayrı bir antite olarak analiz eden çalışmalarda DMÖ insidansı ile diyabetin süresi arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermektedir.^[14,20]

Hipertansiyon:

Diyabetikler hipertansiyonun etkilerine karşı özellikle hassastırlar. Bunun için öne sürülen mekanizmalardan birisi renin-angiotensin-aldosteron sistemi (RAS) ile kan şekerinin hormonal kontrol düzeyleri arasındaki çoklu ve her iki yönlü etkileşimler olarak görülmektedir. Diyabetiklerde RAS'ın artması hipertansiyona yol açarken hipertansiyonlu hastalarda ise diyabetin gelişim oranlarını arttırmaktadır. RAS inhibitörleri ile yapılan çalışmaların meta-analizinde bu hastaların yaklaşık % 7'sinde retinopati riskinde azalmayı ve % 5'inde DR ilerleme riskinde azalmayı göstermiştir. Aynı meta-analiz angiotensin converting enzim inhibitörü kullanımının DR regresyonunu arttırdığını, DR'deki ilerlemeyi ve DR'yi istatistiksel olarak önemli ölçüde azalttığını göstermiştir.^[21]

Hipertansiyon sıklıkla tip 2 DM ile birliktelik gösterir ve önemli bir değiştirilebilir risk faktörüdür. UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) çalışmasında hedef kan basıncı 140/90 mmHg'den düşük olduğunda DR'nin ilerlemesinde % 35 azalma ve görsel kayıpta ise % 47 düşüş gözlenmiştir.^[22] Diğer çalışmalarda ise kan basıncı kontrolü 140/90 mmHg'den daha düşük ise DR'de önemli bir azalma gösterilememiştir.^[23,24] Buna karşın DMÖ'deki azalma anlamlı bulunmuştur.^[24] En son Cochrane derlemesi, hipertansiyonu tedavi

etmenin yaklaşık 5 yıl süreyle DR'nin varlığını azaltmada yararlı bir etkisinin olmasına karşın DR'nin ilerlemesini yavaşlatma konusunda ise kanıtların yetersiz olduğu sonucunu göstermiştir.^[25]

Sıkı kan basıncı kontrolünün önemi, hem ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes) hem de ACCORD çalışmalarında belirgin olarak gösterilememiştir.^[26,27] ACCORD çalışmasında sıkı kan basıncı kontrolü uygulananlarla (hedef sistolik kan basıncı <120 mmHg) standart tedavi alanlar (hedef sistolik kan basıncı <140 mmHg) arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunamamıştır.^[27]

Birleşik Ulusal Komite 8 (JNC 8) kılavuzunda kan basıncı kontrol düzeyi olarak <140/90 mmHg önerilmektedir.^[28]

Hiperlipidemi:

Yüksek serum kolesterol ve lipid seviyeleri metabolik sendromun bilinen bileşenlerindendir. Çalışmalar yüksek serum kolesterol ve lipid düzeyleri ile DR'deki uzun vadeli görme kaybı riski arasında bağlantıyı ortaya koymuştur. Geniş ölçekli bir meta-analizde DMÖ'li hastalarda total kolesterol, LDL ve serum trigliserit seviyelerinin yüksek olduğu gözlemlenmiştir.^[29] Ayrıca yüksek kolesterol ve lipid düzeyleri, yüksek oranda sert eksuda oluşumuyla ilişkilendirilmiştir. Kolesterol düzeyi 200 mg/dL olan hastalarla karşılaştırıldığında, kolesterol seviyesi > 240 mg/dL olanlarda sert eksuda olasılığı iki kat daha yüksek olarak bulunmuştur. LDL kolesterol >160 mg/dL olanlarda <130 mg/dL olanlara kıyasla benzer bir risk katlaması görülmüştür. VLDL > 61 mg/dL olanlarda <18 mg/dL olanlara kıyasla bu risk 1,84 olup biraz daha mütevazı bir etkiye sahiptir. HDL kolesterol ve trigliseritler bu çalışmada mütevazı etkiye sahiptir ve istatistiksel olarak anlamlı değildir.^[30] Diğer çalışmalarda ise kolesterolün DR üzerine bir etkisi gösterilememiştir.^[31]

Statinler (HMG-CoA redüktaz inhibitörleri) yüksek kolesterol için yaygın bir tedavidir. İlginç olarak, diyabet tanısından önce kullanımları, DR gelişim hızında önemli bir azalma ile ilişkilidir. DR varlığında kullanımı ise daha iyi ortalama görme artışları ile bağlantılıdır.^[32,33]

Fibratlar, hiperlipidemiyi tedavi etmek için kullanılan başka bir ilaç sınıfıdır. ACCORD çalışmasında, fenofibrata kullananlarda, DR progresyon oranı daha düşük olarak bulunmuştur (% 6,5 vs % 10,2).^[27]

Das ve ark.^[29] tarafından yapılan bir metaanalizde plaseboya kıyasla lipid düşürücü ilaç alan hastalarda sert eksuda progresyonunda azalmayı veya DMÖ ciddiyetindeki iyileşmeyi bulamamışlardır.

Obezite:

Vucud-kitle indeksi (VKİ) ile DR riski arasındaki ilişki çalışmalar arasında değişkenlik göstermektedir. Yalnızca tip 1 DM'lu hastalar ele alındığında VKİ'yi 30 kg/m2 den fazla obezite varlığında, HbA1c gibi diğer risk faktörleri kontrole alındığı zaman DR için predominant risk faktörü olarak bulunmuştur. Bununla birlikte bütün çalışmalar obez diyabetiklerde veya daha yüksek VKİ'li hastalarda DR riskinin arttığını doğrulamamıştır. Hatta bazı çalışmalar; bunun tersine, artmış VKİ ve obezitenin DR üzerine koruyucu etkisini göstermiştir.^[34-36]

Bel-kalça oranı abdominal obezite için bir marker olarak belirlenmiştir. Artmış DR oranları ile önemli ölçüde ilişkilidir.^[37,38] Bir çalışmada, bel-kalça oranı en yüksek tertilde olanların DR gelişme riski 40 kat fazla bulunmuştur. İlginç olarak artmış

boyun ve bel çevresinde DR risk artışı ve şiddetiyle ilişkisi bulunmuştur.

Obezite metabolik sendromun ayrılmaz bir parçasıdır. Diyabetikler kilo kontrolü konusunda cesaretlendirilmelidir.

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH):

Çok sayıda çalışmada DR ile KBH arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Park ve ark.ları^[39] hem KBH'ın hem de proteinürinin önemli ölçüde DR ile birlikte olduğunu bildirmişlerdir. Bir diğer çalışmada düşük tahmini glomerüler filtrasyonun hızının (eGFR) (ortalama eGFR, 93mL/min/1.73 m3) normal eGFR (ortalama eGFR, 116 mL/min/1.73 m3) kıyasla hipertansiyon ve diyabetin süresinden bağımsız olarak önemli ölçüde DR'in şiddetindeki artış ile birlikte olduğu bulunmuştur.^[40] Diyabetik hastalarda kronik hiperglisemi hem glomerüllerde hem de retinada mikrovasküler hasara neden olmaktadır. Zamanla bu mikrovasküler değişiklikler vasküler lümeninde daralma ve oklüzyona yol açmaktadır. Nihayetinde etkilenen dokularda yetersiz perfüzyona neden olmaktadır.

Enflamatuvar Markerlar:

Hem hafif hem de ciddi DR'li hastalarda DR gözlenmeyen diyabetik olgulara göre CRP düzeyleri önemli ölçüde yüksek bulunmuştur.^[41] Yüksek CRP düzeyleri klinik olarak anlamlı maküler ödem riskinde ve sert eksuda varlığında artış ile birlikte dir.^[36,41]

Uyku Apne Sendromu:

Obstrüktif uyku apnesi (OUA) ile ilişkili intermitan hipoksi, vasküler disfonksiyon ve anjiogenezise yol açan oksidatif stresle bağlantılıdır.^[42] OUA'nın daha yüksek oranda DR ile ilişkili olduğu şaşırtıcı değildir.^[43]

Egzersiz:

Fiziksel aktivitenin metabolik yararları bilinmektedir. Kadınlar için orta ve yoğun aktivitelerde günlük 10 dakikalık bir artış DR gelişme riskinde % 75'lik bir azalma ile ve 20 dakikalık bir artışın ise % 94'lük bir azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[44] Erkekler için ise bu etki istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır.

GENETİK RİSK FAKTÖRLERİ

Sistemik risk faktörleri DR'nin şiddetini bütün vakalarda açıklayamamaktadır. Bilinen en güçlü klinik risk faktörlerinin DCCT çalışmasında %11 ve WESDR çalışmasında ise yalnızca %10 vakada DR risk varyasyonuna katkı sağladığı tahmin edilmektedir.^[45,46] DR gelişme ihtimali ayrıca etnisite ile ilgili görülmektedir. Hispanikler, Afrika kökenli bireyler ve Asyalılar DR'ye karşı daha hassastırlar.^[47] DR için genetik çalışmalar; ikiz çalışmaları, aile çalışmaları, aday gen çalışmaları ve genom boyu ilişkilendirme çalışmalarını (GWAS) içermektedir. İkiz ve aile çalışmaları; DR ortaya çıkma riskinin DR aile öyküsü olanlarda olmayanlara göre hem tip1 hem de tip 2 DM hastalarında 3 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir.^[48] DR için GWAS oldukça küçük ve yalnızca DR/DMÖ fenotiplerinin değerlendirildiği çalışmalardır. Replikasyonla istatistiksel açıdan önemli bir gen bölgesine henüz ulaşılamamıştır. Hipoksi ve inflamatuvar yollarda sorumlu olan çok sayıda aday gen DR'de çalışılmıştır. Ayrıca bazı DMÖ olgularında göz önünde tutulmuştur. Bununla birlikte çok az sayıda çalışma özellikle DMÖ üzerine odaklanmıştır. Bu çalışmalar küçük örneklem büyüklüğü ve

değişken yöntemler yüzünden sınırlı değere sahiptir.

Aday gen çalışmaları: Diyabetin veya DR'nin patogenezinde önemli olduğuna inanılan VEGF, RAGE, eNOS ve aldoz redüktazı kodlayan dört gen iyi çalışılan aday genlerdir.^[49]

1. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü: Vasküler endotelial büyüme faktörleri (VEGFA, B, C, D ve plasental büyüme faktörü) diyabetik retinanın hipoksi ve inflamasyon koşullarına yanıt olarak up-regüle edilir. Bunu da bilinen üç tirozine kinaz VEGF reseptörü olan VEGFR-1, 2 ve 3'e bağlanarak yapar. En iyi çalışılan faktör VEGF-A'dır. VEGFA geni 6. (6p21.3) kromozom üzerinde bulunur ve çok polimorfiktir. İyi çalışılan polimorfizmler olarak rs833061(-460T/C), rs699947 (-2578C/A), rs2010963 [(405G/C) ve 643 G/C]] ve rs3025039(+936C/T) sıralanabilir.^[49]

Çeşitli çalışmalarda rs833061(-460T/C) polimorfizminin C alleli ile DR veya proliferatif DR arasında önemli bir ilişki olduğu Hintli, Bengalli ve Asyalı bireylerde gösterilmiştir.^[50,51] Buna karşın Çinli hastalarda DR ile birliktelik gösterilememiştir.^[52]

Rs2010963 Hintli ve Japonlarda DR ile birliktelik göstermektedir.^[53,54] Fakat G alleli tip 2 DM'lularda non-proliferatif DR'ye karşı önemli ölçüde koruyucu etkiye sahiptir. Ayrıca bu polimorfizm Japonlarda daha yüksek DMÖ riskiyle ilişkili bulunmuştur.^[55]

Rs699947 polimorfizmi çeşitli çalışmalarda DR ile önemli bir birliktelik gösterirken diğer çalışmalarda herhangi bir ilişki bildirilmemiştir.^[49]

2. Aldo redüktaz (AR): ALR2 gen (7q35) ürünüdür. NADPH bağımlı reaksiyonla poliol yolunda glukozu sorbitole çevirir. Normal glisemik şartlar altında ALR2'nin glukozu affinitesi oldukça düşüktür ve bu yüzden yeterli sorbitol üretilmez. Buna karşın hiperglisemi esnasında önemli miktarlarda sorbitol birikerek DR'in erken evrelerinde perisit kaybına ve endotel hücre hasarına yol açar. Abhary ve ark.^[56] tarafından 85 çalışmanın incelendiği bir meta-analize göre DR ile birlikte olabilecek ALR2 geninde çok sayıda genetik variant gösterilmiştir. Z-2 allelindeki polimorfizm DR riskini arttırırken Z+2 ve Z allellerindeki polimorfizmler ise DR'ye karşı koruyucu etki göstermektedir. Bir başka polimorfizm rs759853 olup tip 1 DM'da DR'ye karşı koruyucu etki göstermektedir.^[57] Buna karşın AR inhibitörlerinin kullanımı klinik çalışmalarda beklenen sonuçları teyid etmemiştir. Hastalığın ilerlemesini önleyememiştir.^[58]

3. Nitrik oksit sentaz: (NOS): Nitrik oksit, NOS tarafından L-arginin ve moleküler oksijenden üretilir. NOS'un endotelial, nöral ve indüklenabilir olmak üzere 3 adet izoformu vardır. Nitrik oksit hipoksinin indüklediği anjiogenezde ve endotel hücre fonksiyonunun düzenlenmesinde kilit bir rol oynar. Bozulmuş endotelial NOS (eNOS) vasküler tonüsün dereglasyonuna neden olduğu ileri sürülmektedir. Bu da hipoksiye, artmış lökosit adezyonuna yol açabilmektedir. Lokal oksidatif stress oluşturarak ve doğrudan mikrovasküler geçirgenliği arttırmaktadır. eNOS, Müller hücrelerine lokalizedir.

eNOS geninde yaygın olarak çalışılan üç polimorfizm, promotör bölgede T-786C, ekson 7'deki Glu298Asp ve intron 4'deki 27 baz çifti (bç) tekrarıdır. Bu üç polimorfizmin DR (DMÖ dahil olmak üzere) ile olan ilişkisini araştıran 21 çalışmanın meta-analizinde intron 4'de 27 bç tekrarlama 'a'allelindeki polimorfizm hem toplam olarak tip 1 ve tip 2 DM hastalarda hem de yalnızca tip 2 DM'lu hastalarda DR riskinde azalmayla ilişkili görülmüştür. T-786C'nin C alleli, azalmış proliferatif DR

riski ile birliktelik göstermiştir. Bununla birlikte, diğer çalışmalar, tip 2 diyabetiklerde eNOS polimorfizmleri ile DR arasında anlamlı bir ilişki olmadığını bildirmiştir.^[59]

4. RAGE: RAGE tip 2 DM'de endotelial fonksiyonu ve oksidatif stresi düzenler. Ekson 3 deki Gly82Ser, -429 T/C ve -374T/A başlıca çalışılan polimorfizmlerdir. On bir çalışmanın meta-analizinde -374T / A polimorfizminin tip 2 DM'lu hastalarda DR ile negatif ilişkili olarak bulunmuştur.^[60] Bununla birlikte 29 çalışmalı bir meta-analizde ise RAGE polimorfizmleri ile DR arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir.^[61]

YENİ ADAY GENLER

1. Eritropoietin: Eritropoietin (EPO) bir glikoprotein olup hipoksiye maruz kalmış vasküler endotelial hücrelerde anjiojenezi uyarır. Proliferatif DR'li hastaların vitrelerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. EPO geninin promotor bölgesindeki rs1617640 tek nükleotid polimorfizminin önemli ölçüde PDR ve end-stage böbrek hastalığı ile birlikteliğini önermektedir.^[62]

2. Mangan Süperoksit dismutaz: Mitokondrial süperoksit radikallerini inaktive ederek hücreleri oksidatif strese ve hasara karşı korur. SOD2 genindeki rs4880 polimorfizminin C alleli önemli ölçüde azalmış DR riski ile birliktelik göstermektedir.^[63]

3. Apolipoprotein E: Kolesterol metabolizmasında esansiyeldir. Ayrıca makrofajlarda sekrete edilmektedir. Oksidasyon ve enflamasyonun modülasyonunda rol almaktadır. ApoE geni ile DR arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda herhangi bir önemli bir sonuç elde edilememiştir.

4. Karbonik anhidraz: Proliferatif DR'li hastalarda, retinopatisiz diyabetikler ve kontrollerle karşılaştırıldığında vitreusda yüksek konsantrasyonda bulunmuştur. Retinal hemorajideki parçalanmış kan hücrelerinden serbestleşerek kallikrein-kinin sistemini aktive eder. Sonuç olarak vasküler permeabiliteyi artırır. Abrahay ve ark.^[64] karbonik anhidraz polimorfizmleri ile DR ve DMÖ arasında önemli bir ilişki bulamamışlardır.

Ayrıca; adiponektin, kompleman faktör H ve B, Chimerin 2, glutatyon S transferaz 1 theta ve mu, intersellüler adhezyon molekülü-1, interferon-gamma, interlökin-6 ve interlökin-10, monosit kemoatraktant protein-1, plasminojen aktivatör inhibitör-1, peroksizom proliferatör aktive reseptör gamma, transforming growth faktör beta-1, C-reaktif protein, TNF-alfa ve Uncoupling protein 1 ve 2 üzerinde çalışılan ve DR ile arasında ilişki olduğu ifade edilen diğer yeni aday genlerdir.^[49]

Epigenetik farklılıklar DR gelişiminde rol oynayabilir. Epigenetik DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve microRNA yoluyla gen ifadesindeki değişiklikleri kapsamaktadır. Agardh ve ark.^[65] TNF, CHN2, GIPR, GLRA1, GPX1, AHRR ve BCOR olmak üzere 233 genin 349 CpG bölgesinde proliferatif DR'li tip 1 DM'luların kontrollere kayasla metilasyonunda önemli farklılık olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca BCOR metilasyonunun proliferatif DR'yi tahmin etmede önemli bir biyomarker olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bir diğer çalışmada ise histon metiltransferazı kodlayan SUV39H2 polimorfizmi ile DR arasında ilişki bulunmuştur.^[66] MicroRNAlar 22 nükleotid uzunluğunda kısa endojen RNA olup bütün hücrelerce eksprese edilmektedir. Bunlar protein kodlayan genlerin translasyonunu modüle etmektedir. MicroRNA genindeki rs4636297 polimorfizminde A alleli tip 2 DM'lu hastalarda önemli ölçüde görmeyi tehdit

eden DR ile birliktelik göstermekteydi.^[67] Bir başka çalışmada ise rs2910164 polimorfizminin C allelinin özellikle tip 2 DM'lu hastalarda DMÖ ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır.^[68]

Sonuç olarak, DM'lu hastaların genel olarak sistemik sağlık durumları DR'nin hem gelişimini hem de ilerlemesini önemli oranda etkilemektedir. Bu yönüyle hastalar DR'nin gelişimi ve ilerlemesindeki risklerin azaltılması için genel sağlık durumlarının optimize edilmesi yönünde motive edilmelidir. Çalışmalar önemli ölçüde DR'ye odaklanmasına karşın DR tanımları DMÖ'yi de kapsamaktadır. DMÖ sıklıkla DR ile beraber oluşmaktadır. Farklı fenotipler olarak ayırmak güçlükler arz etmektedir. DMÖ ve DR için genetik çalışmalar hala gelişme aşamasında olup hastalığı anlamamız konusunda yararlı ip uçları sunabilir ve yeni tedavi ajanlarının bulunması konusunda yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. National Diabetes Statistics Fact Sheet: General Information and National Estimates on Diabetes in the United States. Publication No: 02-3892. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, National Institute of Health; 2000.
2. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincag N et al; TUR-DEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European Journal of Epidemiology*. 2013; 28 (2) : 169-180.
3. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond)* 2015; 2: 17
4. Das A, McGuire PG, Rangasamy S. Diabetic macular edema: pathophysiology and novel therapeutic targets. *Ophthalmology* 2015; 122 (7) : 1375-1394.
5. Chu CJ, Johnston RL, Buscombe C, Sallam AB, Mohamed Q, Yang YC; United Kingdom Pseudophakic Macular Edema Study Group. Risk factors and incidence of macular edema after cataract surgery: a database study of 81984 eyes. *Ophthalmology* 2016;123(2): 316-23.
6. Diep TM, Tsui I. Risk factors associated with diabetic macular edema. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 100 (3) : 298-305.
7. Behl T, Kaur I, Kotwani A. Implication of oxidative stress in progression of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 2016; 61 (2) : 187-96.
8. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329 (14) :977-86.
9. Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, Horvath K, Berghold A, Siebenhofer A. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(2): CD009122.
10. Hemmingsen B, Lund SS, Glud C, Vaag A, Almdal TP, Hemmingsen C, Wetterslev J. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 11(11): CD008143.
11. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*. 1995; 44 (8) : 968-83.
12. Varma R, Bressler NM, Doan QV et al. Prevalence of and risk factors for diabetic macular edema in the United States. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132 (11) : 1334-40.
13. Chou TH, Wu PC, Kuo JZ et al. Relationship of diabetic macular oedema with glycosylated haemoglobin. *Eye (Lond)* 2009; 23 (6) : 1360-3.
14. Klein R, Klein BE, Moss SE et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995; 102 (1): 7-16.
15. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010; 363 (3) :233-44.
16. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group, Lachin JM, White NH, Hainsworth DP, Sun W, Cleary PA, Nathan DM. Effect of intensive

diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes* 2015; 64 (2) : 631–42.

17. Atchison E, Barkmeier A. The Role of Systemic Risk Factors in Diabetic Retinopathy. *Curr Ophthalmol Rep* 2016;4 (2):84-9.

18. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. 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* 1984; 102 (4): 527–32.

19. 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* 1984; 102 (4): 520–6.

20. Kayıkçıoğlu O, Özmen B, Seymenoglu G, Tunalı D, Kafesçiler SO, Güçlü F, Hekimsoy Z. Macular edema in unregulated type 2 diabetic patients following glycemic control. *Arch Med Res* 2007; 38 (4): 398–402.

21. Wang B, Wang F, Zhang Y, Zhao SH, Zhao WJ, Yan SL, Wang YG. Effects of RAS inhibitors on diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3 (4) : 263–74.

22. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317 (7160) : 703–13.

23. Beulens JW, Patel A, Vingerling JR, Cruickshank JK, Hughes AD, Stanton A et al; AdRem project team; ADVANCE management committee. Effects of blood pressure lowering and intensive glucose control on the incidence and progression of retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52(10): 2027–36.

24. Chang CH, Chuang LM. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type2 diabetes: Is blood pressure control the lower the better? *J Diabetes Investig* 2011;2(2):101–3.

25. Do DV, Wang X, Vedula SS, Marrone M, Sleilati G, Hawkins BS, Frank RN. Blood pressure control for diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1: CD006127.

26. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23 Suppl 2:B54–64.

27. ACCORD Study Group, ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363 (3):233–44.

28. Armstrong C. JNC8 guidelines for the management of hypertension in adults. *Am Fam Physician.* 2014;90 (7) :503–4.

29. Das R, Kerr R, Chakravarthy U, Hogg RE. Dyslipidemia and diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2015;122 (9):1820–7.

30. Chew EY, Klein ML, Ferris FL 3rd, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol.* 1996;114(9):1079–84.

31. Klein R, Sharrett AR, Klein BE, Moss SE, Folsom AR, Wong TY et al; ARIC Group. The association of atherosclerosis, vascular risk factors, and retinopathy in adults with diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Ophthalmology.* 2002;109 (7):1225–34.

32. Nielsen SF, Nordestgaard BG. Statin use before diabetes diagnosis and risk of microvascular disease: a nationwide nested matched study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2 (11):894–900.

33. Sen K, Misra A, Kumar A, Pandey RM. Simvastatin retards progression of retinopathy in diabetic patients with hypercholesterolemia. *Diabetes Res Clin Pract.* 2002;56 (1):1–11.

34. Klein R, Klein BE, Moss SE. Is obesity related to microvascular and macrovascular complications in diabetes? The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Arch Intern Med.* 1997;157 (6):650–6.

35. Raman R, Rani PK, Gnanamoorthy P, Sudhir RR, Kumaramanikavel G, Sharma T. Association of obesity with diabetic retinopathy: Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetics Study (SN-DRE-AMS Report no. 8). *Acta Diabetol.* 2010;47(3):209–215.

36. Lim LS, Tai ES, Mitchell P, Wang JJ, Tay WT, Lamoureux E, Wong TY. C-reactive protein, body mass index, and diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51 (9):4458–63.

37. Porta M, Sjolie AK, Chaturvedi N, et al. Risk factors for progression to proliferative diabetic retinopathy in the EURODIAB Prospective Complica-

tions Study. *Diabetologia.* 2001;44 (12): 2203–09.

38. Dirani M, Xie J, Fenwick E, Benarous R, Rees G, Wong TY, Lamoureux EL. Are obesity and anthropometry risk factors for diabetic retinopathy? The diabetes management project. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52 (7) : 4416–21.

39. Park YH, Shin JA, Han JH, Park YM, Yim HW. The association between chronic kidney disease and diabetic retinopathy: the Korea national health and nutrition examination survey 2008–2010. *PLoS One* 2015;10:e0125338.

40. Zhang H, Wang J, Ying GS, Shen L, Zhang Z. Diabetic retinopathy and renal function in Chinese type 2 diabetic patients. *Int Urol Nephrol* 2014; 46 (7):1375–81.

41. Muni RH, Kohly RP, Lee EQ, Manson JE, Semba RD, Schaumberg DA. Prospective study of inflammatory biomarkers and risk of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131 (4):514–21.

42. Dewan NA, Nieto FJ, Somers VK. Intermittent hypoxemia and OSA: implications for comorbidities. *Chest.* 2015;147 (1):266–74.

43. Shiba T, Sato Y, Takahashi M. Relationship between diabetic retinopathy and sleep-disordered breathing. *Am J Ophthalmol.* 2009;147 (6):1017–21.

44. Loprinzi PD, Brodowicz GR, Sengupta S, Solomon SD, Ramulu PY. Accelerometer-assessed physical activity and diabetic retinopathy in the United States. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132 (8):1017–9.

45. Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, Zinman B, Rutledge BN; DCCT/EDIC Research Group. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the Diabetes Control and Complications Trial-revisited. *Diabetes.* 2008; 57 (4): 995–1001

46. Klein R. The epidemiology of diabetic retinopathy. In: Duh E, ed. *Diabetic Retinopathy*. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2008. p 67–107.

47. Kuo JZ, Wong TY, Rotter JI. Challenges in elucidating the genetics of diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2014;132 (1): 96–107.

48. Wong TY, Klein R, Islam FM, Cotch MF, Folsom AR, Klein BE et al. Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. *Am J Ophthalmol* 2006;141 (3) :446–55.

49. Hampton BM, Schwartz SG, Brantley MA, Flynn HW. Update on genetics and diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol* 2015;9: 2175–93.

50. Paine SK, Basu A, Mondal LK, Sen A, Choudhuri S, Chowdhury IH et al. Association of vascular endothelial growth factor, transforming growth factor beta, and interferon gamma gene polymorphisms with proliferative diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes. *Mol Vis.* 2012;18: 2749–57.

51. Gong JY, Sun YH. Association of VEGF gene polymorphisms with diabetic retinopathy: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8: e84069.

52. Yang X, Deng Y, Gu H, et al. Candidate gene association study for diabetic retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes. *Mol Vis.* 2014;20:200–14.

53. Awata T, Inoue K, Kurihara S, Ohkubo T, Watanabe M, Inukai K et al. A common polymorphism in the 5' - untranslated region of the VEGF gene is associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51 (5):1635–9.

54. Uthra S, Raman R, Mukesh BN, Rajkumar SA, Padmaja KR, Paul PG et al. Association of VEGF gene polymorphisms with diabetic retinopathy in a south Indian cohort. *Ophthalmic Genet* 2008;29 (1):11–5.

55. Awata T, Kurihara S, Takata N, Neda T, Iizuka H, Ohkubo T et al. Functional VEGF C-634G polymorphism is associated with development of diabetic macular edema and correlated with macular retinal thickness in type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 333 (3): 679–85.

56. Abhary S, Hewitt AW, Burdon KP, Craig JE. A systematic meta-analysis of genetic association studies for diabetic retinopathy. *Diabetes* 2009;58 (9):2137–47.

57. Wang Y, Ng MC, Lee SC, So WY, Tong PC, Cockram CS et al. Phenotypic heterogeneity and associations of two aldose reductase gene polymorphisms with nephropathy and retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26 (8): 2410–5.

58. Priscakova P, Minarik G, Repiska V. Candidate gene studies of diabetic retinopathy in human. *Mol Biol Rep* 2016; 43 (12) :1327–45.

59. Zhao S, Li T, Zheng B, Zheng Z. Nitric oxide synthase 3 (NOS3) 4b/a, T-786C and G894T polymorphisms in association with diabetic retinopathy susceptibility: a meta-analysis. *Ophthalmic Genet* 2012; 33 (4) : 200–7.

60. Yuan D, Yuan D, Liu Q. Association of the receptor for advanced glycation end products gene polymorphisms with diabetic retinopathy in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Ophthalmologica.* 2012;227 (4):223–32.

61. Kang P, Tian C, Jia C. Association of RAGE gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus, diabetic retinopathy and diabetic nephropathy. *Gene*. 2012;500 (1):1-9.

62. Tong Z, Yang Z, Patel S, Chen H, Gibbs D, Yang X et al.; Genetics of Diabetes and Diabetic Complication Study Group, Jorde LB, Li DY, Aiello LP, Pollak MR, Zhang K. Promoter polymorphism of the erythropoietin gene in severe diabetic eye and kidney complications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105 (19): 6998-7003.

63. Shimoda-Matsubayashi S, Matsumine H, Kobayashi T, Nakagawa-Hattori Y, Shimizu Y, Mizuno Y. Structural dimorphism in the mitochondrial targeting sequence in the human manganese superoxide dismutase gene. A predictive evidence for conformational change to influence mitochondrial transport and a study of allelic association in Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 226 (2) : 561-5.

64. Abhary S, Burdon KP, Gupta A, Petrovsky N, Craig JE. Diabetic retinopathy is not associated with carbonic anhydrase gene polymorphisms. *Mol Vis* 2009; 15: 1179-84.

65. Agardh E, Lundstig A, Perfilyev A, Volkov P, Freiburghaus T, Lindholm E et al. Genome-wide analysis of DNA methylation in subjects with type 1 diabetes identifies epigenetic modifications associated with proliferative diabetic retinopathy. *BMC Med*. 2015;13:182.

66. Syreeni A, El-Osta A, Forsblom C, Sandholm N, Parkkonen M, Tarnow L et al.; FinnDiane Study Group. Genetic Examination of SETD7 and SUV39H1/H2 Methyltransferases and the Risk of Diabetes Complications in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2011;60 (11):3073-80.

67. McAuley AK, Dirani M, Wang JJ, Connell PP, Lamoureux EL, Hewitt AW. A genetic variant regulating miR-126 is associated with sight threatening diabetic retinopathy. *Diab Vasc Dis Res* 2015; 12 (2): 133-8.

68. Kaidonis G, Gillies MC, Abhary S, Liu E, Essex RW, Chang JH et al. A single-nucleotide polymorphism in the MicroRNA-146a gene is associated with diabetic nephropathy and sight-threatening diabetic retinopathy in Caucasian patients. *Acta Diabetol* 2016; 53 (4): 643-50.



Doç. Dr. Süleyman DEMİRCAN

1966 yılında Kayseride doğdum. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesinden 1991 yılında mezun oldum. 1992-96 yılları arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz hastalıkları ABD 'da araştırma görevlisi olarak çalıştım. 1997-98 yıllarında İzmir Mevki Asker hastanesinde göz hastalıkları uzmanı olarak askerlik vazifemi yaptım. 2000 yılından beri Kayseri Devlet ve Eğitim ve Araştırma hastanesinde çalışmaktayım.