



Diyabetik Hastalarda Görülen Retinal Nörodejenerasyon İnsülin Direnci Evresinde mi Başlamaktadır?

Does Retinal Neurodegeneration Seen in Diabetic Patients Begin in the Insulin Resistance Stage?

Sedat Arıkan*, İsmail Erşan*, Mustafa Eroğlu**, Mehmet Yılmaz*, Hasan Ali Tufan*, Baran Gencer*, Selçuk Kara*, Mehmet Aşık**

*Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

**Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

Öz

Amaç: Diyabetik hastalarda, diyabetik retinal vaskülopati bulgularının varlığından önce başladığı gösterilmiş olan retinal nörodejenerasyon ve kontrast duyarlılıktaki (KD) bozukluğun insülin direnci döneminde de oluşup oluşmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Retinal nörodejenerasyonun varlığını değerlendirmek için, optik koherens tomografi kullanılarak ölçülmüş olan gangliyon hücre-iç pleksiform tabakanın (GHİPT) averaj, minimum ve sektöryel (inferior, superior, inferonazal, superonazal, inferotemporal ve superotemporal) kalınlıkları insülin direnci olan grup ile kontrol grubu arasında kıyaslandı. Bunun yanı sıra, her iki grubun KD fonksiyonel keskinlik kontrast testi (FKKT) kullanılarak fotopik ışıkta, 1,5, 3, 6, 12 ve 18 döngü/derecelik uzaysal frekanslarda ölçülmüş logaritmik değerlerine göre kıyaslandı.

Bulgular: İnsülin direnci olan 25 hastanın 25 gözü (insülin dirençli grup) ve sağlıklı olan 25 bireyin 25 gözü (kontrol grup) bu çalışmaya dahil edildi. Her iki grup arasında FKKT'nin tüm uzaysal frekansları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, insülin dirençli grupta GHİPT'nin ortalama averaj kalınlığı ve GHİPT'nin inferotemporal kısmının ortalama kalınlığı anlamlı olarak daha azdı [(GHİPT'nin ortalama averaj kalınlığı insülin dirençli grup ve kontrol grubunda sırasıyla 83,6±4,7 ve 86,7±3,7 µm idi, p=0,01], (GHİPT'nin inferotemporal bölgesinin ortalama kalınlığı insülin dirençli grup ve kontrol grubunda sırasıyla 83±6,0 ve 86,7±4,6 µm idi, p=0,02)].

Sonuç: KD kaybı gibi görme gücünde fonksiyonel bozukluğa yol açmamış olsa bile, diyabetik hastalarda görülen retinal nörodejenerasyon insülin direnci evresinde de başlayabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: İnsülin direnci, retinal gangliyon hücre tabakası, kontrast duyarlılık

Summary

Objectives: To investigate whether retinal neurodegeneration and impairment in contrast sensitivity (CS), which have been demonstrated to begin in diabetic patients before the presence of signs of diabetic retinal vasculopathy, also occur in the stage of insulin resistance.

Materials and Methods: The average, minimum and sectoral (inferior, superior, inferonasal, superonasal, inferotemporal and superotemporal) thicknesses of ganglion cell-inner plexiform layer (GCIPL) measured using optical coherence tomography were compared between an insulin-resistant group and control group in order to evaluate the presence of retinal neurodegeneration. The CS of the two groups was also compared according to the logarithmic values measured at spatial frequencies of 1.5, 3, 6, 12 and 18 cycles per degree in photopic light using functional acuity contrast test (FACT).

Results: Twenty-five eyes of 25 patients with insulin resistance (insulin resistant group) and 25 eyes of 25 healthy subjects (control group) were included in this study. There were no statistically significant differences between two groups in any of the spatial frequencies in the FACT. The mean average GCIPL thickness and mean GCIPL thickness in the inferotemporal sector were significantly less in the insulin-resistant group when compared with the control group (mean average GCIPL thicknesses in the insulin-resistant and control groups were 83.6±4.7 µm and 86.7±3.7 µm respectively, p=0.01; mean inferotemporal GCIPL thicknesses in the insulin-resistant and control groups were 83±6.0 µm and 86.7±4.6 µm respectively, p=0.02).

Conclusion: Although it may not lead to functional impairment in vision such as CS loss, the retinal neurodegeneration seen in diabetic patients may also occur in the insulin resistance stage.

Keywords: Insulin resistance, retinal ganglion cell layer, contrast sensitivity

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Sedat Arıkan, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

Tel.: +90 286 218 00 18 E-posta: dsarikan@gmail.com **Gelis Tarihi/Received:** 01.09.2015 **Kabul Tarihi/Accepted:** 09.11.2015

©Telif Hakkı 2016 Türk Oftalmoloji Derneği

Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Giriş

Diabetes mellitus, retinopati, nefropati ve nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonları ile yaşam kalitesini bozan önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Bu hastalığın prevalansı her gün artmaktadır. 2000 yılında toplam hasta sayısı 171 milyon olarak bulunmuşken bu sayının 2030 yılında 366 milyona ulaşması beklenmektedir.¹ Bu nedenle, diyabet hastalığının gelişimden ve komplikasyonlarından sorumlu faktörlerin araştırılması ve tedavisi bu artan oranın önlenmesi için özellikle önemli duruma gelmiştir. Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması (Diabetes Control and Complications Trial) ve EURODIAB Prospektif Komplikasyonlar Çalışmasının (EURODIAB Prospective Complications Study) da aralarında bulunduğu birçok klinik araştırmada insülin direncinin diyabet ve diyabetik retinopati (DR) gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.^{2,3,4} DR patogenezinde rol oynamasının yanı sıra insülin direncinin ayrıca diyabette karşılaşılan mikrovasküler komplikasyonların vasküler endotel hasarı aracılığı ile ortaya çıkmasında önemli bir faktör olduğu bulunmuştur.⁵

Diyabetteki primer kusur olan insülin etkisi bozukluğunun retinayı doğrudan etkilediği ve retinal disfonksiyonu başlattığı öne sürülmüştür.⁶ DR olmayan diyabet hastalarında retinal fonksiyonların araştırıldığı çeşitli klinik çalışmalar DR'nin nörodejeneratif bileşeninin, diyabetin retinal vaskülopatik belirtileri ortaya çıkmadan önce başladığını göstermiştir.^{7,8,9} Bu görüş histopatolojik incelemeler ile desteklenmiştir. Wolter¹⁰ yaptığı bir çalışmada erken diyabet olgularında retinada gangliyon hücrelerinde atrofi ve iç nükleer katmanda dejenerasyon olduğunu göstermiş ve diyabetik hastaların retinasında meydana gelen nöronal dejenerasyonun vasküler değişikliklere yol açan primer patoloji olabileceğini öne sürmüştür. Gastinger ve ark.¹¹ farelerde diyabet gelişimden sonra ilk 3 ay içinde retinal gangliyon hücrelerinde (RGH) kayıp olduğunu bildirmiştir. Abu-El-Asrar ve ark.¹² diyabetik retinada meydana gelen artmış apoptozise en duyarlı hücrelerin RGH olduğunu ileri sürmüştür.

Histopatolojik çalışmaların dışında, optik koherens tomografi (OKT) ile minimal retinopatisi olan veya retinopatisi olmayan hem tip 1, hem tip 2 diyabet hastalarında RGH tabakasının kalınlığının azaldığı klinik olarak gösterilmiştir.^{13,14} İnsülinin retinal sinirler üzerinde nöroprotektif etkisi önceki çalışmalarda bildirilmiş olmasına rağmen, insülin direnci olan hastalarda nörodejenerasyonun araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır.^{15,16} Oftalmoloji kliniğinde, özellikle spektral domain-OKT (SD-OKT) retina katmanlarında meydana gelen yapısal değişikliklerin erken saptanması ve hastalık progresyonunun takibi için yaygın biçimde kullanılan bir araçtır.¹⁷ Diğer SD-OKT cihazlarından farklı olarak yüksek çözünürlüklü (HD) OKT, retina sinir lifi tabakası (RSLT) ve gangliyon hücre-iç pleksiform tabakanın (GHİPT) kalınlıklarının ayrı ayrı değerlendirmesine olanak sağlar.¹⁸ Bunun yanında, kontrast duyarlılık (KD) testinin görme keskinliği iyi olan erken evre glokom hastalarında fonksiyonel değişikliklerin saptanmasında yararlı olduğu gösterilmiştir.¹⁹

Tüm bu bilgiler ışığında, OKT ve KD testi ile yapısal ve fonksiyonel değerlendirme yapılarak insülin direnci kaynaklı olası erken retinal nörodejenerasyonun değerlendirilmesi uygun bir yaklaşımdır. Bu nedenle bu çalışmada bozulmuş insülin duyarlılığının retina üzerindeki yapısal ve fonksiyonel etkilerini araştırmak için insülin direnci olan hastalar ile sağlıklı bireyler arasında RSLT ve GHİPT kalınlıklarını ve KD testi sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu prospektif ve karşılaştırmalı çalışma, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışma boyunca Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen etik standartlara uyuldu ve yerel etik kuruldan onay alındı. Sağlıklı gönüllüler ve insülin direnci nedeniyle Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Anabilim Dalı'nda takip edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden tüm sağlıklı olgular ve insülin direnci olan hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm olgulara düzeltilmiş en yüksek görme keskinliği ve göz içi basıncı ölçümleri, biyomikroskop muayenesi ve fundoskopik muayaneyi içeren detaylı oftalmolojik muayene yapıldı.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri şunlar olarak belirlendi: Geçirilmiş oküler cerrahi veya göz travması öyküsü, kontakt lens kullanımı, kornea ve konjonktiva hastalıkları, oküler enflamatuvar hastalıklar, kuru göz hastalığı, glokom tanısı veya göz tansiyonu (göz içi basıncı >22 mmHg), vasküler veya dejeneratif retina hastalıkları, retina veya optik sinir hasarına neden olabilecek sistemik hastalıklar (hipertansiyon, diyabet, multipl skleroz, vs.), katarakt tanısı, 0 logMAR'dan daha düşük düzeltilmiş en yüksek görme keskinliği, sferik eşdeğer (SE) olarak $\pm 2,0$ 'dan yüksek kırma kusuru. İnsülin direncinin homeostaz modeli değerlendirmesi (HOMA-IR) değeri [açlık insülin ($\mu\text{U}/\text{mL}$) \times açlık glukoz (mmol)/22,5] $\geq 2,7$ olan hastalarda insülin direnci olduğu kabul edildi. HOMA-IR değerinin dışına tüm olguların plazma insülin seviyesi ve vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri değerlendirildi. Çalışma dahil edilme kriterlerini karşılayan tüm olgulara sırasıyla fonksiyonel keskinlik kontrast testi (FKKT) (OPTEC 6500 Stereo Optical Co., Chicago, IL, ABD) ve OKT (Cirrus HD-OCT 4000, Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA, ABD) yapıldı.

Kontrast Duyarlılık Testi

Tüm olguların binoküler KD, FKKT'nin sinüzoidal ızgara görüntüleri kullanılarak uzak görüşlü fotopik koşullarda (85 kandela/m²), beş spasyal frekansta ve kamaşma modu kapalı olarak değerlendirildi. Spasyal frekanslar sırasıyla 1,5 döngü/derece (cpd) (eşik değer aralığı 0,045-2,00), 3 cpd (eşik değer aralığı 0,70-2,20), 6 cpd (eşik değer aralığı 0,78-2,26), 12 cpd (eşik değer aralığı 0,60-2,08) ve 18 cpd (eşik değer aralığı 0,30-1,81) idi. Her spasyal frekansta giderek artan bulanıklıkta dokuz ızgara bulunmaktadır. KD test edilirken, olgulardan her satırda bulunan ve bir spasyal frekansta karşılık gelen dokuz ızgaranın konumunu (sağ, yukarı, sol) söylemeleri istendi. Hasta tarafından

doğru olarak tanınan son ızgara konumu test edilen spasyal frekansın KD puanı olarak kabul edildi. Daha sonra, her spasyal frekansın KD puanı logaritmik değere çevrildi.

Optik Koherens Tomografi Görüntüleme

Cirrus HD-OKT cihazının 512x128 maküler küp ve 200x200 optik disk küpü protokolleri kullanılarak maküla ve optik sinir başı tarandı ve merkezi fovea kalınlığı (MFK), GHİPT kalınlığı ve RSLT kalınlığı ölçüldü. Her olgu için GHİPT'nin ortalama, minimum ve sektörel (superotemporal, üst, superonazal, inferonazal, alt, inferotemporal) kalınlıkları gangliyon hücre analizi algoritması ile ölçüldü. Ayrıca, her olgunun peripapiller RSLT için ortalama ve sektörel (üst, alt, nazal ve temporal) kalınlıklar ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS yazılımı sürüm 15 kullanılarak yapıldı. Tüm değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği görsel (histogram, olasılık eğrileri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Simirnov/Shapiro-Wilk testi) kullanılarak değerlendirildi. Tüm değişkenler için betimsel analizler ortalama ve standart deviasyon olarak gösterildi. Olgulardan ölçülen ortalama, minimum ve sektörel GHİPT kalınlıkları, ortalama ve sektörel RSLT kalınlıkları ve SE değerlerinin normal dağılım gösterdiği bulundu. Bu nedenle bu parametrelerin insülin dirençli grup ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırmaları yapıldığında Student t testi kullanıldı. Diğer taraftan, olgulardan her spasyal frekans için elde edilen KD değerleri, plazma insülin seviyesi, VKİ ve HOMA-IR değerlerinin normal dağılım göstermediği bulundu. Bu parametrelerin insülin dirençli grup ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Ek olarak, ortalama GHİPT kalınlığı ve plazma insülin düzeyi, açlık plazma glikoz düzeyi (APGD), VKİ ve HOMA-IR değerleri arasındaki ilişki Spearman testi kullanılarak değerlendirildi. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

İnsülin direnci olan 25 hastanın 25 gözü (insülin dirençli grup) ve sağlıklı olan 25 bireyin 25 gözü (kontrol grubu) bu çalışmaya dahil edildi. Yaş, cinsiyet ve SE değerleri açısından insülin dirençli grup ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Ancak, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında insülin dirençli grupta plazma insülin düzeyi, ortalama AGS, ortalama VKİ ve ortalama HOMA-IR değerleri anlamlı seviyede yüksekti (Tablo 1). Ortalama değerler ve ortalama, minimum ve sektörel GHİPT kalınlıkları değerlerinin gruplar arasındaki istatistiksel karşılaştırması Tablo 2'de gösterilmektedir. İnsülin dirençli grupta ortalama GHİPT kalınlığı kontrol grubundan anlamlı düzeyde ince bulundu [(insülin dirençli grup: 83,6±4,7 µm; kontrol grubu 86,7±3,7 µm), p=0,01]. Ayrıca, bölgesel GHİPT kalınlıkları arasında sadece inferotemporal bölgenin insülin dirençli grupta anlamlı düzeyde ince olduğu izlendi [(insülin dirençli grup: 83,0±6,0 µm; kontrol grubu 86,7±4,6 µm), p=0,02]. Ortalama MFK insülin dirençli grup ve kontrol grubundan sırasıyla 243±19

µm ve 249±16 µm olarak ölçüldü ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,4). Spearman korelasyon testi ile ortalama GHİPT kalınlığı ile plazma insülin düzeyi, VKİ ve HOMA-IR değerleri arasında negatif korelasyon olduğu bulundu (Tablo 3). Her spasyal frekans için ortalama logaritmik FKKT değerleri insülin dirençli grup ve kontrol grubu için sırasıyla 1,5 cpd için 1,51±0,19 ve 1,45±0,16 (p=0,2); 3 cpd için 1,67±0,25 ve 1,62±0,20, (p=0,4); 6 cpd için 1,66±0,26 ve 1,63±0,18, (p=0,5); 12 cpd için 1,32±0,25 ve 1,25±0,16, (p=0,2) ve 18 cpd için 0,95±0,33 ve 0,82±0,29, (p=0,1) olarak ölçüldü. Şekil 1'de de görüldüğü üzere, KD testi sonuçlarında insülin dirençli grup ve kontrol grubu arasında 1,5 cpd gibi düşük spasyal frekansta, 3 cpd ve 6 cpd gibi orta spasyal frekanslarda ve 12 cpd ile 18 cpd gibi yüksek spasyal frekanslarda istatistiksel anlamlı fark yoktu. Ortalama ve bölgesel RSLT kalınlıkları iki grupta da benzer değerlerde bulundu (Şekil 2).

Tartışma

Diyabetik hastalarda ortaya çıkan retinal nörodejenerasyonun kesin nedeni halen tam olarak bilinmemektedir, ancak hayvan çalışmalarından elde edilen veriler diyabet hastalarında retinal hücre ölümünde apoptozisin önemli rol oynadığına işaret etmektedir. Histopatolojik incelemede, anlamlı sayıda RGH apoptozisinin yanı sıra retina iç pleksiform ve iç nükleer

Tablo 1. İnsülin dirençli grup ve kontrol grubunun demografik verileri

Parametreler	İnsülin dirençli grup (n=25) Ortalama ± SD	Kontrol grubu (n=25) Ortalama ± SD	p değeri
Yaş (yıl)	34,2±11,6	37,3±11,5	0,36
Cinsiyet (Erkek:kadın)	4:21	5:20	0,5
Plazma insülin düzeyi	17,3±5,9	6,7±2,5	<0,0001*
APGD	95,9±5,5	90,6±5,5	0,02*
VKİ değeri	33,11±6,2	26,78±4,3	<0,0001*
HOMA-IR değeri	4,05±1,3	1,52±0,6	<0,0001*
SE	0,25±0,69	0,20±1,1	0,8
DEİGK (logMAR)	0	0	

APGD: Açlık plazma glikoz düzeyi, VKİ: Vücut kitle indeksi, HOMA-IR: İnsülin direncinin homeostaz modeli değerlendirme indeksi, SE: Sferik eşdeğer, DEİGK: Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği, SD: Standart deviasyon

Tablo 2. Ortalama değerler ve ortalama, minimum ve bölgesel gangliyon hücre-iç pleksiform tabaka kalınlıklarının gruplar arasında istatistiksel karşılaştırması

GHİPT kalınlığı	İnsülin dirençli grup (n=25) Ortalama µm ± SD	Kontrol grubu (n=25) Ortalama µm ± SD	p değeri
Ortalama	83,6±4,7	86,7±3,7	0,01*
Üst	86,4±6,8	89,0±4,5	0,1
Alt	82,0±8,1	85,5±6,5	0,08
İnferonazal	83,4±5,5	85,6±8,0	0,07
İnferotemporal	83,0±6,0	86,7±4,6	0,02*
Süperonazal	85,5±6,0	86,8±5,0	0,4
Süperotemporal	83,4±1,3	86,1±0,6	0,09
Minimum	78,3±12,2	79,4±9,9	0,5

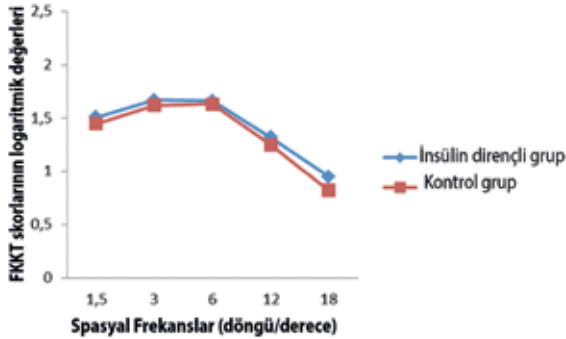
GHİPT: Gangliyon hücre iç pleksiform tabaka

tabakalarında kalınlığının önemli derecede azaldığı streptozotosin ile indüklenen sıçan diyabet modelinde gösterilmiştir.²⁰ Diyabette RGH'lerinin apoptozise duyarlılığının arttığı, streptozotosin ile indüklenen fare diyabet modelinde RGH tabakasında TUNEL pozitif ve kaspaz-3 pozitif hücrelerin sayısında artış olduğu gösterilerek desteklenmiştir.²¹ Hayvan çalışmalarının yanı sıra, çok sayıda postmortem insan çalışmasında diyabette RGH kaybı olduğu gösterilmiştir.²²

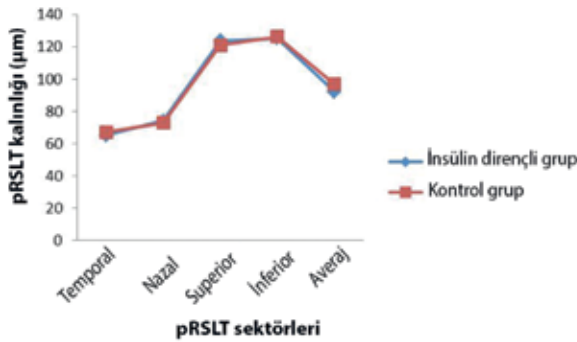
Diyabetik hastalarda RGH'lerinde artan apoptotik hasar fosfatidilinozitol 3 kinaz (PI3-K) sinyal yolağı üzerinden çalışan retinal insülin reseptörü sinyal yolağında meydana gelen fonksiyon bozukluğuna bağlı olabilir. İnsülin ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) PI3-K/Akt sinyal yolağı aracılığı ile

Tablo 3. Ortalama gangliyon hücre iç pleksiform tabaka kalınlığı ile insülin direnci parametreleri ve sferik eşdeğer değeri arasında Spearman'ın sıra korelasyon katsayısı		
Parametreler	Ortalama GHİPT kalınlığı Spearman'ın rho katsayısı	p değeri
Plazma insülin düzeyi	-0,310	0,03*
VKİ değeri	-0,413	0,03*
HOMA-IR değeri	-0,327	0,02*
Açlık plazma glikoz düzeyi	-0,143	0,3
SE	0,135	0,3

VKİ: Vücut kitle indeksi, HOMA-IR: İnsülin direncinin homeostaz modeli değerlendirme indeksi, SE: Sferik eşdeğer, GHİPT: Gangliyon hücre iç pleksiform tabaka



Şekil 1. İnsülin dirençli grup ve kontrol grubunda tüm spasyal frekanslarda ortalama fonksiyonel keskinlik kontrast testi değerlerinin logaritmik karşılıkları FKKT: Fonksiyonel keskinlik kontrast testi



Şekil 2. İnsülin dirençli grup ve kontrol grubunda ortalama ve bölgesel (temporal, nazal, üst ve alt) peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlıkları pRSLT: Peripapiller retina sinir lifi tabakası

RGH dahil retinal nöronlarda sağkalımı destekleyen trofik faktörler olarak etki gösterebilir.^{23,24} İnsülin ile uyarıldıktan sonra retinal insülin reseptörlerinde konformasyonel bir değişiklik meydana gelir. Bu değişikliğin bir dizi fosforilasyona neden olduğu ve oluşan fosforile PI3-K'nın Akt'yi aktive ettiği düşünülmektedir. Fosforile Akt daha sonra kaspaz-9'u fosforilleyerek apoptozisi inhibe eder. Kaspaz-9 proteolitik kaskadın en üst basamağında bulunmaktadır.²⁵ Diğer taraftan, insülin ve IGF-1'in PI3-K/Akt sinyal yolağına sağkalım sinyalini düzgün şekilde aktarabilmek için insülin reseptör substratına (İRS) ihtiyacı olduğu bilinmektedir.²⁶ İRS-2 yetersizliğinin farelerde Akt aktivasyonunun baskılanması ve kaspaz-3 aktivasyonunun artışı aracılığı ile RGH ve fotoreseptör kaybını tetiklediği gösterilmiştir.²⁷ Bu nedenle, retinal insülin/IGF reseptörü sinyal yolağında meydana gelecek bozulma veya İRS gibi aracı bileşenlerin yetersizliği nörodejenerasyon ve retinopati ile ilişkili bulunmuştur.²⁸

Diyabet ve retinal hücrelerin apoptozu arasındaki ilişki ve diyabetik retinal nörodejenerasyonun başlangıç zamanı iyi bilinmekle birlikte, insülin direnci süresinde aynı zamanda RGH kaybı olup olmadığı iyi bilinmemektedir. Diğer bir deyişle RGH kaybının diyabet gelişiminden önce ortaya çıkıp çıkmadığı bilinmemektedir. İnsülin direncinin patogenezinde, sitokin sinyal süpresörü 1 (SOCS-1) ve SOCS-3'ün karaciğerde IRS-1 ve IRS-2'nin aktivitesini baskılayarak insülin sinyal yolağında bozulmaya neden olduğu öne sürülmüştür.²⁹ Bunun yanı sıra, sıçanlarda SCOS-3'ün sürekli ekspresyonunun retinal insülin direnci gelişiminde IRS-2 aktivitesini azaltarak etkili olduğu düşünülmüştür.³⁰ Tüm bu bilgiler ışığında insülin direnci olan hastalarda azalan RGH sayısının bir sonucu olarak görmede bozulma olabileceği düşünülebilir. Dosso ve ark.³¹ insülin direnci olan obez hastalarda ve retinopatisi olmayan diyabetik hastalarda KD'nin bozulduğunu göstermiş ve bu bulgunun olasılıkla RGH'lerin tutulumu nedeniyle ortaya çıkabileceğini düşünmüştür.

Diyabetik hastalarda RGH hasarını ortaya koyan birçok çalışma olmasına rağmen, bildiğimiz kadarı ile, insülin direnci olan hastalarda RGH durumunu inceleyen hiç çalışma yoktur. RGH tabakası ve RSLT kalınlıklarının artan apoptoz nedeni ile azaldığı gösterilmiştir.³² Bu çalışmada sağlıklı olgular ve insülin direnci olan hastalardan ölçülen GHİPT ve RSLT kalınlıklarını karşılaştırdık. İnsülin direnci olan hastalarda ortalama GHİPT kalınlığının sağlıklı bireylerden anlamlı düzeyde az olduğunu gösterdik. Retinada, özellikle iç pleksiform tabakada insülin ve reseptörlerinin bol miktarda bulunduğu gösterildiği için, insülin direnci olan hastalarda ortalama GHİPT kalınlığında görülen azalma olasılıkla RGH'de artan apoptoz ile ilişkili olabilir.³³ Daha önce yapılan çalışmalarda tip 1 ve tip 2 diyabet hastalarında RGH tabakasının kalınlığının azaldığı gösterilmiştir.^{13,14} Ancak RGH tabakası kalınlığı ve diyabetin tipine göre değişiklik gösteren plazma insülin düzeyi arasındaki korelasyon bu çalışmaların hiçbirinde araştırılmamıştır.

Çalışmamızda, ortalama GHİPT kalınlığı ile insülin direnci parametreleri olan plazma insülin düzeyi, VKİ ve HOMA-IR değerleri arasındaki korelasyonu değerlendirdik.

Ortalama GHİPT kalınlığı ile tüm insülin direnci parametreleri arasında anlamlı negatif korelasyon olduğunu bulduk. Ancak, bu parametreler arasında VKİ'nin ortalama GHİPT üzerine etkisinin plazma insülin düzeyi ve HOMA-IR değerinden daha belirgin olduğu görüldü. Bu bulgunun nedeni RGH'lerinin yetersiz perfüzyonu olabilir çünkü artan VKİ ile birlikte perfüzyon bozukluğuna neden olan vazokonstriktör moleküllerin (endotelin 1 ve anjiyotensin 2) seviyesi artmaktadır.^{34,35} Üstelik VKİ'nin yüksek olduğu hastalarda retinal arteriyollerin daralması iç retinal tabakalarda mikrovasküler dolaşımın olasılıkla bozulduğunu gösterebilir.³⁶ Ortalama APGD her iki grupta da normal sınırlar içindeydi ancak insülin direnci olan hastalarda anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Bununla beraber, ortalama APGD ve GHİPT kalınlığı arasında korelasyon yoktu. Diyabetik fare modelinde yapılan çalışmalarda hem hiperglisemi hem bozulmuş insülin yanıtının retinada apoptotik hücre ölümünde etkili olduğu gösterilmiştir.³⁷ Bu korelasyonun değerlendirilmesi ile yüksek kan glikoz düzeyinin RGH'lerinin apoptotik ölümüne etkisi dışlanarak retinal nörodejenerasyonda bozulmuş insülin yanıtının önemli etkisi gösterilebilir.

Bazı RGH'lerinin yüksek kontrast ve yüksek spasyal çözünürlükte görev alan parvosellüler (P hücreleri) sistemde rol oynadığı, diğer bazı RGH'lerin ise düşük spasyal kontrastta görev alan magnosellüler (M hücreleri) sistemde rol oynadığı daha önce ileri sürülmüştür.³⁸ Bu nedenle çalışmamızda M ve P hücre işlevlerinin test edilmesi için, diğer bir deyişle RGH işlevlerini değerlendirmek için, düşük (1,5 cpd), orta (3 ve 6 cpd) ve yüksek (12 ve 18 cpd) spasyal frekanslarda KD testi yapıldı. İnsülin dirençli grup ve kontrol grubunda tüm spasyal frekanslarda KD testinde benzer sonuçlar elde edildi. İnsülin dirençli hastalarda KD işlevinin korunması RGH kaybının hafif düzeyde olmasına bağlı olabilir çünkü Zhang ve ark.'nın³⁹ çalışmasının sonuçları göz önünde tutulursa çalışmamızda iki grup arasındaki maküler RGH'ler arasındaki farkın %4 olduğu hesaplanabilir. Ancak, fonksiyonel görme kaybının RGH'lerinde %20 ile %40 hasar olduğu durumlarda ortaya çıktığı bildirilmiştir.⁴⁰

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Gözün aksiyel uzunluğu (AU) ile GHİPT kalınlığı arasında bir ilişki olduğunu öne süren çalışmalara karşın, kliniğimizde optik biyometri cihazı bulunmadığı için çalışmamıza katılan olgulardan AU değerlendirilememiştir.⁴¹ Ancak benzer ve düşük SE olan hastaların çalışmaya dahil edilmesine özen gösterilmiştir. Örnek sayısının küçük olması ve AU ölçümlerinin yapılamaması çalışmamızın önemli eksikleridir.

Sonuç

Özetle, sonuçlarımız her ne kadar insülin direnci olan hastalarda ortalama ve bölgesel (inferotemporal) GHİPT kalınlıklarında meydana gelen azalmanın KD işlev kaybına neden olduğunu göstermese de retinal nörodejenerasyonun olasılıkla insülin direnci aşamasından başladığına işaret etmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır, Hasta Onayı: Hasta onayı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Sedat Arıkan, Mustafa Eroğlu, Dizayn: Sedat Arıkan, İsmail Erşan, Veri Toplama veya İşleme: Mehmet Yılmaz, Mustafa Eroğlu, Mehmet Aşık, Analiz veya Yorumlama: Baran Gencer, Selçuk Kara, Literatür Arama: Hasan Ali Tufan, Yazan: Sedat Arıkan.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:1047-1053.
2. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1999;104:787-794.
3. Zhang L, Krzentowski G, Albert A, Lefebvre PJ. Risk of developing retinopathy in Diabetes Control and Complications Trial type 1 diabetic patients with good or poor metabolic control. *Diabetes Care*. 2001;24:1275-1279.
4. Chaturvedi N, Sjoelie AK, Porta M, Aldington SJ, Fuller JH, Songini M, Kohner EM, Study EPC. Markers of insulin resistance are strong risk factors for retinopathy incidence in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:284-289.
5. Stuhlinger MC, Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin TL, Cooke JP, Reaven GM, Tsao PS. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA*. 2002;287:1420-1426.
6. Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK, Freeman WM, Gardner TW, Jefferson LS, Kester M, Kimball SR, Krady JK, LaNoue KF, Norbury CC, Quinn PG, Sandirasegarane L, Simpson IA, Group JDRC. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes*. 2006;55:2401-2411.
7. Ghafour IM, Foulds WS, Allan D, McClure E. Contrast sensitivity in diabetic subjects with and without retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 1982;66:492-495.
8. Roy MS, Gunkel RD, Podgor MJ. Color vision defects in early diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1986;104:225-228.
9. Di Leo MA, Caputo S, Falsini B, Porciatti V, Minnella A, Greco AV, Ghirlanda G. Nonselective loss of contrast sensitivity in visual system testing in early type I diabetes. *Diabetes Care*. 1992;15:620-625.
10. Wolter JR. Diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1961; 51:1123-1141.
11. Gasting MJ, Kunselman AR, Conboy EE, Bronson SK, Barber AJ. Dendrite remodeling and other abnormalities in the retinal ganglion cells of Ins2 Akita diabetic mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:2635-2642.
12. Abu-El-Asrar AM, Dralands L, Missotten L, Al-Jadaan IA, Geboes K. Expression of apoptosis markers in the retinas of human subjects with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:2760-2766.
13. van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PH, Garvin MK, Sonka M, Lee K, Devries JH, Michels RP, van Velthoven ME, Schlingemann RO, Abramoff MD. Decreased retinal ganglion cell layer thickness in patients with type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:3660-3665.
14. van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PH, Stehouwer M, Garvin MK, Sonka M, DeVries JH, Schlingemann RO, Abramoff MD. Early neurodegeneration in the retina of type 2 diabetic patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:2715-2719.
15. Reiter CE, Wu X, Sandirasegarane L, Nakamura M, Gilbert KA, Singh RS, Fort PE, Antonetti DA, Gardner TW. Diabetes reduces basal retinal insulin receptor signaling: reversal with systemic and local insulin. *Diabetes*. 2006;55:1148-1156.
16. Nakamura M, Barber AJ, Antonetti DA, LaNoue KF, Robinson KA, Buse MG, Gardner TW. Excessive hexosamines block the neuroprotective

- effect of insulin and induce apoptosis in retinal neurons. *J Biol Chem.* 2001;276:43748-43755.
17. Leite MT, Rao HL, Weinreb RN, Zangwill LM, Bowd C, Sample PA, Tafreshi A, Medeiros FA. Agreement among spectral-domain optical coherence tomography instruments for assessing retinal nerve fiber layer thickness. *Am J Ophthalmol.* 2011;151:85-92 e81.
 18. Mwanza JC, Oakley JD, Budenz DL, Chang RT, Knight OJ, Feuer WJ. Macular ganglion cell-inner plexiform layer: automated detection and thickness reproducibility with spectral domain-optical coherence tomography in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:8323-8329.
 19. Onal S, Yenice O, Cakir S, Temel A. FACT contrast sensitivity as a diagnostic tool in glaucoma: FACT contrast sensitivity in glaucoma. *Int Ophthalmol.* 2008;28:407-412.
 20. Barber AJ, Lieth E, Khin SA, Antonetti DA, Buchanan AG, Gardner TW. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. *J Clin Invest.* 1998;102:783-791.
 21. Martin PM, Roon P, Van Ells TK, Ganapathy V, Smith SB. Death of retinal neurons in streptozotocin-induced diabetic mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:3330-3336.
 22. Bloodworth JM, Jr. Diabetic retinopathy. *Diabetes.* 1962;11:1-22.
 23. Meyer-Franke A, Kaplan MR, Pfrieger FW, Barres BA. Characterization of the signaling interactions that promote the survival and growth of developing retinal ganglion cells in culture. *Neuron.* 1995;15:805-819.
 24. Barber AJ, Nakamura M, Wolpert EB, Reiter CE, Seigel GM, Antonetti DA, Gardner TW. Insulin rescues retinal neurons from apoptosis by a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-mediated mechanism that reduces the activation of caspase-3. *J Biol Chem.* 2001;276:32814-32821.
 25. Kanan Y, Matsumoto H, Song H, Sokolov M, Anderson RE, Rajala RV. Serine/threonine kinase akt activation regulates the activity of retinal serine/threonine phosphatases, PHLPP and PHLPL. *J Neurochem.* 2010;113:477-488.
 26. van der Heide LP, Ramakers GM, Smidt MP. Insulin signaling in the central nervous system: learning to survive. *Prog Neurobiol.* 2006;79:205-221.
 27. Yi X, Schubert M, Peachey NS, Suzuma K, Burks DJ, Kushner JA, Suzuma I, Cahill C, Flint CL, Dow MA, Leshan RL, King GL, White ME. Insulin receptor substrate 2 is essential for maturation and survival of photoreceptor cells. *J Neurosci.* 2005;25:1240-1248.
 28. Diaz B, Serna J, De Pablo F, de la Rosa EJ. In vivo regulation of cell death by embryonic (pro)insulin and the insulin receptor during early retinal neurogenesis. *Development.* 2000;127:1641-1649.
 29. Ueki K, Kondo T, Kahn CR. Suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS-1) and SOCS-3 cause insulin resistance through inhibition of tyrosine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins by discrete mechanisms. *Mol Cell Biol.* 2004;24:5434-5446.
 30. Liu X, Mameza MG, Lee YS, Eseonu CI, Yu CR, Kang Derwent JJ, Egwuagu CE. Suppressors of cytokine-signaling proteins induce insulin resistance in the retina and promote survival of retinal cells. *Diabetes.* 2008;57:1651-1658.
 31. Dosso AA, Yenice-Ustun F, Sommerhalder J, Golay A, Morel Y, Leuenberger PM. Contrast sensitivity in obese dyslipidemic patients with insulin resistance. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:1316-1320.
 32. Kumar B, Gupta SK, Nag TC, Srivastava S, Saxena R, Jha KA, Srinivasan BP. Retinal neuroprotective effects of quercetin in streptozotocin-induced diabetic rats. *Exp Eye Res.* 2014;125:193-202.
 33. Rosenzweig SA, Zetterstrom C, Benjamin A. Identification of retinal insulin receptors using site-specific antibodies to a carboxyl-terminal peptide of the human insulin receptor alpha-subunit. Up-regulation of neuronal insulin receptors in diabetes. *J Biol Chem.* 1990;265:18030-18034.
 34. Stepp DW, Boesen EI, Sullivan JC, Mintz JD, Hair CD, Pollock DM. Obesity augments vasoconstrictor reactivity to angiotensin II in the renal circulation of the Zucker rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;293:H2537-2542.
 35. Cardillo C, Campia U, Bryant MB, Panza JA. Increased activity of endogenous endothelin in patients with type II diabetes mellitus. *Circulation.* 2002;106:1783-1787.
 36. Boillot A, Zoungas S, Mitchell P, Klein R, Klein B, Ikram MK, Klaver C, Wang JJ, Gopinath B, Tai ES, Neubauer AS, Hercberg S, Brazionis L, Saw SM, Wong TY, Czernichow S, Group M-ES. Obesity and the microvasculature: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8:e52708.
 37. Fort PE, Losiewicz MK, Reiter CE, Singh RS, Nakamura M, Abcouwer SE, Barber AJ, Gardner TW. Differential roles of hyperglycemia and hypoinsulinemia in diabetes induced retinal cell death: evidence for retinal insulin resistance. *PLoS One.* 2011;6:26498.
 38. Sadun AA. Dyslexia at The New York Times: (mis)understanding of parallel visual processing. *Arch Ophthalmol.* 1992;110:933-934.
 39. Zhang C, Tatham AJ, Weinreb RN, Zangwill LM, Yang Z, Zhang JZ, Medeiros FA. Relationship between ganglion cell layer thickness and estimated retinal ganglion cell counts in the glaucomatous macula. *Ophthalmology.* 2014;121:2371-2379.
 40. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1989;107:453-464.
 41. Koh VT, Tham YC, Cheung CY, Wong WL, Baskaran M, Saw SM, Wong TY, Aung T. Determinants of ganglion cell-inner plexiform layer thickness measured by high-definition optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:5853-5859.