

# GLUKOKİNAZ GEN MUTASYONU POZİTİF OLAN GENÇ ERİŞKİN DÖNEMDE BAŞLAYAN DİYABETLİ HASTALARDA KOROID KALINLIĞI

## CHOROIDAL THICKNESS IN PATIENTS OF MATURITY ONSET DIABETES OF THE YOUNG WITH POSITIVE GLUCOKINASE GENE MUTATION

Osman ÇELİKAY<sup>1</sup>, Tolga BİÇER<sup>1</sup>, Mustafa KÖŞKER<sup>1</sup>, Naciye KABATAS<sup>1</sup>, Erman ÇAKAL<sup>2</sup>, Canan GÜRDAL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Bilim Dalı

### ÖZET

**AMAÇ:** Glukokinaz (GCK) gen mutasyonu pozitif olan Genç Erişkin Dönemde Başlayan Diyabet (Maturity Onset Diabetes of Young - MODY) tanısı alan olgularla sağlıklı bireylerin koroid tabakası kalınlıklarının karşılaştırılması amaçlandı.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** MODY tanısı GCK gen mutasyonu bakılarak doğrulanmış olan ama diyabetik retinopatisi olmayan 30 hasta (MODY grubu) ve 30 sağlıklı kişi (kontrol grubu) çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu, MODY grubu ile yaş, cinsiyet, refraktif kusur ve aksiyel uzunluk açısından uyumlu seçildi. Koroid kalınlığı hastaların sağ gözünde foveada, foveadan 1500 µm ve 3000 µm uzaklıklarda nazalde ve temporalde RTVue-100 Fourier-domain optik koherens tomografi (OKT) kullanılarak ölçüldü.

**BULGULAR:** MODY tanı zamanı 4.1±5.8 yıl (aralık; 0-17 yıl) idi. Ortalama HbA1c düzeyi 5.1 (aralık: 4.4-6.2, referans aralık: 4-6) iken hiçbir hastada diyabetik retinopati yoktu. Ortalama subfoveal koroid kalınlığı subfoveal alanda MODY grubunda 370.09±86.66 µm iken kontrol grubunda 354.44±76.70 µm idi (p=0.456). Koroid kalınlığı nazal 1500 µm'de (sırasıyla 300.75±67.02 ve 296.13±73.45 µm, p=0.672), nazal 3000 µm'de (184.56±45.53 ve 192.94±57.63 µm, p=0.485), temporal 1500 µm'de (325.16±59.41 ve 299.59±67.81 µm, p=0.093) ve temporal 3000 µm'de (261.88±43.30 ve 256.75±50.83 µm, p=0.582) istatistiksel anlamlı değişiklikler göstermedi.

**SONUÇ:** Literatürde diyabetin koroid üzerine etkilerini araştıran birçok çalışma olmasına rağmen, bu çalışma spesifik olarak MODY'li hastalarda koroid kalınlığının değerlendirildiği ilk çalışmadır. Diyabetik retinopatisi olmayan MODY'li hastalarda koroid kalınlığı etkilenmeyebilir. Bu MODY'li hastaların genç olmasına, MODY süresinin kısa olmasına ve diyabet regülasyonunun iyi olmasına bağlanabilir.

**ANAHTAR KELİMELEER:** Genç erişkin başlangıçlı diyabet, Koroid kalınlığı, Diyabetik retinopati.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** The aim of this study was to compare the choroidal thickness (CT) of patients diagnosed with maturity onset diabetes of young (MODY) with positive glucokinase (GCK) gene mutation with healthy individuals.

**MATERIAL AND METHODS:** Thirty patients (MODY group) and 30 healthy individuals (control group) whose diagnosis of MODY was confirmed by looking for GCK gene mutation but without diabetic retinopathy were included in this study. The control group was selected to be compatible with the MODY group for age, sex, refractive error and axial length. The choroidal thickness was measured at the fovea in the right eye of the patients, 1.5 mm and 3 mm away to the fovea in nasal and temporal side using RTVue-100 Fourier-domain optical coherence tomography (OCT).

**RESULTS:** MODY diagnosis time was 4.1±5.8 years (range; 0-17 years). While the average HbA1c levels were 5.1 (range:4.4-6.2, reference range:4-6), none of the patients were diagnosed with diabetic retinopathy. The mean subfoveal CT was 370.09±86.66 µm in the MODY group and 354.44±76.70 µm in the control group (p=0.456). The choroidal thickness at nasal 1.5 mm (300.75±67.02 and 296.13±73.45 µm respectively, p=0.672), nasal 3 mm (184.56±45.53 and 192.94±57.63 µm respectively, p=0.485), temporal 1.5 mm (325.16±59.41 and 299.59±67.81 µm respectively, p=0.093), and temporal 3 mm (261.88±43.30 and 256.75±50.83 µm respectively, p=0.582) did not show statistically significant changes.

**CONCLUSIONS:** Although there have been lots of studies which examined the effects of diabetes on choroidal changes in the literature, this study is the first to specifically evaluate choroidal thickness in patients with MODY. The CT may not be affected in MODY patients without diabetic retinopathy. This can be attributed to the fact that the patients with MODY are young, the duration of MODY is short and diabetes regulation is good.

**KEYWORDS:** Maturity onset diabetes of young, Choroidal thickness, Diabetic retinopathy.

**Geliş Tarihi / Received:** 31.03.2021

**Kabul Tarihi / Accepted:** 27.08.2021

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Uzm.Dr. Osman ÇELİKAY

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği

**E-mail:** ocelikay66@gmail.com

**Orcid No (Sırasıyla):** 0000-0001-7817-1174, 0000-0002-2124-7876, 0000-0003-0211-1516, 0000-0001-7434-4576, 0000-0003-4455-7276, 0000-0003-3017-3853

**Etik Kurul / Ethical Committee:** Ankara Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (22.06.2020-90/16)

## GİRİŞ

Diabetes mellitusun (DM) en sık görülen komplikasyonu diyabetik retinopati (DR) (1) olup DR patogenezinde vasküler patolojilerin önemli rol oynadığı bilinmektedir (2). Koroid birçok retina hastalığının patogenezinde rol oynayabilecek, retinanın dış tabakalarını besleyen ve destekleyen damarlı bir tabakadır. DM, koroid tabakasında vasküler geçirgenlik artışı, damar değişiklikleri ve kaybı gibi koroid anormalliklerine neden olarak görmeyi tehdit edebilir. Koroid tabakasındaki bu yapısal değişiklikler histolojik çalışmalar yanında günümüzde "enhanced-depth imaging (EDI)" EDI-OKT ile, girişimsel yöntemlere gerek kalmadan gösterilebilmektedir (3). Yapılan bir çalışmada subfoveal koroidal kan akımının özellikle makula ödemli tip 2 DM'li hastalarda arttığı gösterilmiştir (4). Diyabetlilerde yapılan bir diğer çalışmada koroidal damarlarda genişleme ile birlikte vasküler anormallikler gösterilmiştir (5).

Tip 2 DM hastalarının %5'ini monogenetik bir defekttan kaynaklanan Genç Erişkin Dönemde Başlayan Diyabet (Maturity Onset Diabetes of Young - MODY) oluşturur. Genelde 25 yaşın altında ve sıklıkla da çocuklukta ve ergenlikte tanı konulan MODY genelde arka arkaya birkaç jenerasyonda DM izlenmesi ve obez olmayan çocuklarda veya ergenlerde asemptomatik glisemi ile kendini gösterir. Arka arkaya 3 veya 4 jenerasyonda DM izlenmesi, erken yaşlarda obez olmayan kişilerde DM gelişmesi tip 2 DM'den ziyade MODY'yi düşündürmektedir (6, 7). MODY tanısı düşünülen olgularda genetik test yapılarak bu tanı desteklenmektedir.

Ağladıoğlu ve ark. çalışmasında klinik kriterlere göre MODY tanısı konulmuş 43 hastanın genetik analizlerinde hastaların 28'inde nokta mutasyonu olduğu ve bu grupta en sık glukokinaz (GCK) geninde mutasyon saptandığı (18 hasta) belirtilmiştir (8).

Bir başka çalışmada rutin kan şekeri taramasının yapıldığı İspanya, Fransa ve İtalya'da MODY'nin en sık nedeninin GCK mutasyonları olduğu bildirilmiştir (9).

Çalışmamızın amacı GCK gen mutasyon analizine göre MODY tanısı alan ve herhangi bir DR bulgusu olmayan olgularla sağlıklı bireylerin

koroid tabakası kalınlıklarını karşılaştırmaktır. Literatürde diyabetin koroid üzerine etkilerini araştıran birçok çalışma olmasına rağmen, bu çalışma spesifik olarak MODY'li hastalarda koroid kalınlığının değerlendirildiği ilk çalışmadır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmaya Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji bölümünde Temmuz 2014 - Mayıs 2017 tarihleri arasında MODY tanısıyla takip edilen ve diyabetik retinopatisi olmayan 30 hasta (MODY grubu) dahil edildi. MODY tanısı endokrinoloji uzmanı tarafından klinik olarak ve genetik testler eşliğinde konuldu. Kontrol grubu, göz kliniğine başvuran ve hiçbir sistemik veya göz patolojisi olmayan hastalardan seçildi. Herhangi bir göz ameliyatı geçiren ve sigara içen hastalar çalışmaya alınmadı. Yüksek kırma kusuru (>3 D) olan, DM'den başka bir sistemik hastalığı olan, yaşa bağlı makula dejenerasyonu ve retinal ven tıkanıklığı gibi retina hastalığı olan, glokom, göz travması, gözde inflamasyon, vitreoretinal hastalık (vitreomaküler traksiyon sendromu ve epiretinal membran) ve katarakt dahil göz cerrahisi öyküsü olan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Kontrol grubu MODY grubu ile yaş, cinsiyet, refraktif kusur ve aksiyel uzunluk açısından uyumlu seçildi. Çalışmada yaş, cinsiyet, MODY tanı zamanı, HbA1c seviyeleri ve MODY gen mutasyonlarıyla ilgili datalar toplandı. Diyabetik retinopati sınıflandırması "Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)" kriterlerine göre yapıldı (10). Fundus muayenesinde diyabetik retinopatisi ve makülopatisi olmayanlar çalışmaya dahil edildi.

Koroid kalınlığı hastaların sadece sağ gözünde foveada, foveadan 1500 µm ve 3000 µm uzaklıklarda nazalde ve temporalde RTVue-100 Fourier-domain optik koherens tomografi (OKT) kullanılarak ölçüldü.

SD-OKT ile tüm ölçümler, aynı klinisyen tarafından alındı. Koroid kalınlığı, retina pigment epitel tabakasının hiperreflektif dış sınırı (cihaz tarafından otomatik belirlenmekte) ile sklera-koroid ara yüzü arası manuel olarak çizilen dikey çizgilerle ölçüldü.

## Genetik Mutasyon Analizi

DNA izolasyon kiti (Roche Diagnostics, Indianapolis, USA) kullanılarak periferik venöz kandan genomik DNA izole edildi. Glukokinazdaki ekzon ve ekzon-intron komşu zonları (GCK), Hepatosit nükleer faktor-1 alfa (HNF1A), Hepatosit nükleer faktor-4 alfa (HNF4A) and Hepatosit nükleer faktor-1 beta (HNF1B) genleri PCR'de (Polimeraz zincir reaksiyonu) spesifik olügonekleotid setleri kullanılarak çoğaltıldı. PCR'de elde edilen ürünler Sanger sekans metodu kullanılarak ABI Prisma 3130XL Genetik analizatörünün iki yüzüne direkt olarak ve üreticinin önerileri doğrultusunda dizildi (11).

## Etik Kurul

Çalışma tek merkezli olarak planlandı, katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alındı. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (22.06.2020-90/16) ve Helsinki Deklerasyonu kriterlerine göre yürütüldü.

## İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistik analizinde SPSS 18 for Windows (SPSS Inc., Chicago, ABD) software kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart deviasyon olarak verildi. İkili karşılaştırma için Many-Whitney U testi veya bağımsız grup t-testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Ki-kare testi kullanıldı. Değerlendirmeler %95 güven aralığında tamamlandı ve 0.05'ten küçük değerler anlamlı olarak değerlendirildi.

## BULGULAR

Tüm MODY'li hastalarda glukokinaz (GCK) gen mutasyonu mevcuttu. MODY grubundaki olguların 13'ü erkek 17'si kadinken kontrol grubundaki olguların 16'sı erkek, 14'ü kadındı ( $p=0.533$ ). Otuz MODY hastasının ortalama yaşı  $23.7\pm 12.7$  yıl (aralık: 9-56) iken kontrol grubunun ortalama yaşı  $24.4\pm 13,3$  yıl (aralık: 8-57) idi. MODY ve kontrol grubu arasındaki yaş farkı anlamlı değildi ( $p=0.217$ ). MODY tanı zamanı  $4.1\pm 5.8$  yıl (aralık; 0-17 yıl) idi. Ortalama HbA1c düzeyi 5.1 (aralık: 4.4-6.2, referans aralık: 4-6) iken hiçbir hastada diyabetik retinopati yoktu (**Tablo 1**).

**Tablo 1:** MODY ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

	MODY	Kontrol	P
Cinsiyet	E: 13 K: 17	E: 16 K: 14	0.533
Yaş (yıl)	$23.7\pm 12.7$ (9-56)	$24.4\pm 13,3$ (8-57)	0.217
HbA1c (%)	5.1 (4.4-6.2)	5.2 (4.3-6.3)	0.354
Tanı süresi (yıl)	$4.1\pm 5.8$ (0-17)		
Toplam	30	30	

Pearson korelasyon analizine göre MODY teşhis süresi ile koroid kalınlığı arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.452$ ). MODY ve kontrol gruplarının foveal, nazal 1000, nazal 3000, temporal 1000 ve temporal 3000  $\mu\text{m}$ 'den yapılan ortalama koroid kalınlıkları arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (**Tablo 2**).

**Tablo 2:** MODY ve kontrol gruplarının koroid ölçümleri

Koroid Kalınlıkları ( $\mu\text{m}$ )	MODY	Kontrol	p
Foveal	$370.09 \pm 86.66$	$354.44 \pm 76.70$	0.456
N1500*	$300.75 \pm 67.02$	$296.13 \pm 73.45$	0.672
N3000	$184.56 \pm 45.53$	$192.94 \pm 57.63$	0.485
T1500**	$325.16 \pm 59.41$	$299.59 \pm 67.81$	0.093
T3000	$261.88 \pm 43.30$	$256.75 \pm 50.83$	0.582

\* N: Nazal  
\*\* T: Temporal

## TARTIŞMA

Tip 1 DM olgularında, retinopati tutulumundan ve diyabet süresinden bağımsız olarak koroid kalınlığının azaldığı gösterilmiştir (3). Benzer olarak Tip 2 DM olgularında maküler ödem olmaksızın retinopati şiddetinin artmasına bağlı olarak koroid kalınlığının azaldığı izlenmiştir (12). Sahin ve ark.'nın DR saptanmayan yeni tanı DM hastaları ile sağlıklı bireylerin göz bulgularının değerlendirildiği çalışmalarında DM hastalarının koroid tabakasının anlamlı düzeyde daha ince olduğu bulunmuştur (13). Ulaş ve ark.'nın yaptığı çalışmada DR gelişmemiş DM'li hastalarda subfoveal koroid kalınlığı daha ince saptanmıştır (14). Bu çalışmaların aksine bizim çalışmamızda diyabet ve kontrol grubunun koroid kalınlıkları arasında anlamlı bir fark yoktu. Bu sonuç, MODY'nin diğer diyabet türlerine göre daha hafif ilerlemesine ve hastaların genç olması nedeniyle diyabetin klinik semptomlarının oluşması için yeterli süre geçmemesine

bağlanabilir. Literatürde tip 1 ve tip 2 diyabetin koroid tabakası üzerine etkilerini değerlendiren birçok çalışma olmasına rağmen çalışmamız spesifik olarak MODY hastalarında koroid değişikliklerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır.

GCK, HNF1A, HNF4A and HNF1B genleri genetik nedenleri belirlenen MODY hastalarının %95'ini oluşturmaktadır. Bu nedenle MODY ön tanısı alan hastalarda rutin olarak bu 4 gene bakılmaktadır. Bizim hastalarımızın hepsinde GCK mutasyonu vardı. Literatürde GCK mutasyonu olan MODY'li hastaların daha az mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara neden olduğu söylenmekle birlikte göz semptomları açısından fenotip genotip ilişkisini açıklayan bir çalışma bulunmamaktadır (15 - 19).

Bizim çalışmamızda tüm olgular GCK mutasyonuna sahip olduğu için fenotip genotip ilişkisine bakılmadı. Bizim çalışmamızda hastaların ortalama HBA1c'si 5.5 (aralık: 4.4-6.2, referans aralık: 4-6) idi. Bu çalışmadaki hastaların diyabet regülasyonunun iyi olması koroid kalınlığında kontrol grubuna göre neden bir değişiklik olmadığını açıklayabilir. Diyabet regülasyonundan başka hastanın ne kadar süredir diyabetinin olduğu diğer önemli bir konudur. Çünkü DR prevalansı 5 yıldan kısa süreli DM'si olanlarda %28 iken 15 yıldan uzun süre DM'si olanlarda %79 olarak bulunmuştur (20). Bizim hastaların ortalama MODY tanı süresi [5.0±5.5 yıl (0-20 yıl)] klinik bulguların ortaya çıkması için kısa olabilir.

Sonuç olarak çalışmamızın verileri değerlendirildiğinde yeni tanılı MODY hastalarında DR bulgularının yokluğunda koroid tabakası kalınlığının tüm kadranlarda etkilenmediği söylenebilir.

MODY koroid kalınlığında bir değişime neden olmamasına rağmen, tip 1 ve tip 2 DM'ye bağlı koroidde değişiklikler rapor edildiğinden ve uzun süreli takipte koroidi etkileyebileceği için bu hastaların retina muayeneleri düzenli olarak yapılmalıdır.

Çalışmamız, literatürde MODY ile koroid kalınlığı ilişkisinin değerlendirildiği ilk çalışma olması açısından önemlidir. Daha fazla hasta içeren ve daha uzun süreli takip edilen MODY hastalarının olduğu çalışmalar yapılması bu konunun anlaşılabilirliğini artıracaktır.

## KAYNAKLAR

1. Marçal AC, Leonelli M, Fiamoncini J, et al. Diet-induced obesity impairs AKT signalling in the retina and causes retinal degeneration. *Cell Biochem Funct.* 2013;31(1):65-74.
2. Hammes HP, Federoff HJ, Brownlee M. Nerve growth factor prevents both neuroretinal programmed cell death and capillary pathology in experimental diabetes. *Mol Med Camb Mass.* 1995;1(5):527-34.
3. Esmaelpour M, Brunner S, Ansari-Shahrezaei S, et al. Choroidal thinning in diabetes type 1 detected by 3-dimensional 1060 nm optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(11):6803-9.
4. Nagaoka T, Kitaya N, Sugawara R, et al. Alteration of choroidal circulation in the foveal region in patients with type 2 diabetes. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(8):1060-3.
5. Shiragami C, Shiraga F, Matsuo T, et al. Risk factors for diabetic choroidopathy in patients with diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2002;240(6):436-42.
6. Pajans SS. MODY: a model for understanding the pathogenesis and natural history of type II diabetes. *Horm Metab Res.* 1987;19(12):591-9.
7. Ledermann HM. Maturity-onset diabetes of the young (MODY) at least ten times more common in Europe than previously assumed. *Diabetologia.* 1995;38(12):1482.
8. Ağladioğlu SY, Aycan Z, Çetinkaya S, et al. Maturity onset diabetes of youth (MODY) in Turkish children: sequence analysis of 11 causative genes by next generation sequencing. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29(4):487-96.
9. Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). *Brit Med J.* 2011;(343):d6044.
10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs, an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology.* 1991;98(5):786-806.
11. Sanger, F, Nicklen, S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1977;74(12):5463-7.
12. Querques G, Lattanzio R, Querques L, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography in type 2 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(10):6017-24.
13. Şahin M, Şahin A, Kılınc F ve ark. Yeni Tanılı Diyabetes Mellitus Hastalarında Peripapiller Retina Sinir Lifi Tabakası Ve Subfoveal Koroid Kalınlığının Spektralis OCT İle Değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi.* 2016; 43 (3): 435-40.

- 14.** Ulaş F, Doğan Ü, Çelik F, Soydan A, Celebi S, Dikbas O. Diyabetik Retinopati Gelişmemiş Diyabetik Olgularda Retina, Retina Sinir Lifi Tabakası ve Koroid Kalınlığının Değerlendirilmesi. *Retina-Vitreus*. 2015;23(4):331-5.
- 15.** Matschinsky FM, Randle, PJ. Evolution of the glucokinase glucose sensor paradigm for pancreatic beta cells. *Diabetologia*. 1993;36(11):1215-7.
- 16.** Froguel P, Zouali H, Vionnet N, et al. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase: Definition of a subtype of diabetes. *N Engl J Med*. 1993;328(10):697-702.
- 17.** Cerf ME. Transcription factors regulating beta-cell function. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(5):671-9.
- 18.** Kapoor RR, Locke J, Colclough K, et al. Persistent hyperinsulinemic hypoglycaemia and maturity-onset diabetes of the young due to heterozygous HNF4A mutations. *Diabetes*. 2008;57(6):1659-63.
- 19.** Bellanné-Chantelot C, Chauveau D, Gautier JF, et al. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. *Ann Intern Med*. 2004;140(7):510-7.
- 20.** Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis ME, De Mets 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):4527-32.