



KORELACIJA CENTRALNE DEBLJINE ROŽNJAČE SA SISTEMSKIM I OKULARNIM FAKTORIMA KOD OBOLELIH OD DIJABETES MELITUSA

Ivan Senčanić, Miroslav Stamenković, Siniša Babović, Vesna
Jovanović i Vesna Jakšić

Klinika za očne bolesti „Prof. dr Ivan Stanković“, KBC „Zvezdara“ u Beogradu

Cilj rada bio je ispitivanje korelacije centralne debljine rožnjače (CCT) sa sistemskim i okularnim faktorima kod osoba obolelih od dijabetes melitusa (DM).

Ukupno je ispitana 121 osoba (242 oka) obolela od dijabetes melitusa. Svi ispitanici podvrgnuti su kompletnom oftalmološkom pregledu, uključujući i pregled očnog dna i merenje centralne debljine rožnjače ultrazvučnim pahimetrom. Za analizu je odabrano samo desno oko svakog ispitanika. Kontrolnu grupu činile su zdrave osobe mečovane po starosti i polu. Registrovani su sledeći podaci: starost i pol ispitanika, trajanje DM, tip DM, vrsta terapije DM, nivo glikoliziranog hemoglobina (HbA1c), vrednost intraokularnog pritiska (IOP), kao i stadijum dijabetičke retinopatije (DR), koji je prema ETDRS kriterijumima podeljen na stadijum bez DR (NDR), neproliferativni (NPDR) i proliferativni stadijum (PDR). Korišćeni su sledeći statistički testovi: Pearson-ov i Spearman-ov koeficijent korelacije, kao i multivarijantna regresiona analiza.

Prosečna starost obolelih iznosila je 59,22+13,61 godina. Veći broj ispitanika bolovao je od DM tip 2 (101 osoba) nego od DM tip 1 (20 osoba). Prosečno trajanje dijabetesa iznosilo je 12,68+8,98 godina, a prosečni nivo HbA1c bio je 8,54+2,27%. Kod obolelih od DM prosečna vrednost CCT od 570,52+31,81 μ m bila je statistički signifikantno veća nego kod zdravih osoba (541,42+27,82 μ m). Utvrđena je signifikantna korelacija CCT sa stadijumom retinopatije ($p<0,01$) i sa visinom IOP-a ($p<0,05$). Nije ustanovljena statistički signifikantna korelacija između CCT i ostalih posmatranih parametara.

Mada nisu poznati tačni faktori nastanka povećane debljine rožnjače kod obolelih od DM, moguće je da kod izraženijeg stadijuma DR, zbog hroničnog metabličkog stresa, dolazi do povećanja debljine rožnjače. *Acta Ophthalmologica 2014;40(1):5-10.*

Ključne reči: centralna debljina rožnjače, dijabetička retinopatija, dijabetes melitus

Uvod

Evaluacija debljine rožnjače značajna je kod niza oftalmoloških oboljenja, kao što su glaukom, kornealne ektazije (keratokonus i keratoglobus), komplikacije izazvane kontaktnim sočivom, stanje rožnjače posle refrakcione

hirurgije, suvo oko i dijabetes melitus. Poznato je da dijabetes melitus dovodi do promena struktura prednjeg i zadnjeg segmenta oka. Rožnjača, kao jedna od najsenzitivnijih struktura prednjeg segmenta oka, usled dijabetesa trpi promene koje između ostalog uključuju i smanjenje broja i funkcionisanja

endotelih ćelija (1), zadebljanje Descemetove membrane (2) i zadebljanje epitelijalne bazalne membrane (3). Ultrastrukturalne promene rožnjače, zajedno sa slabijim funkcionisanjem endotelinih ćelija i sledstvenom povećanom hidratacijom rožnjače, mogle bi da dovedu do povećane debljine rožnjače kod osoba sa dijabetesom. Podaci o centralnoj debljini rožnjače kod dijabetičara u literaturi se razlikuju. Dok je u jednom broju radova utvrđeno povećanje centralne debljine rožnjače u proliferativnom stadijumu dijabetičke retinopatije (4,5,6,7) u drugom broju radova nije nađena razlika u debljini rožnjače između osoba sa i bez dijabetičke retinopatije (8,9).

Cilj rada

Cilj rada bio je ispitivanje korelacije CCT sa sistemskim i okularnim faktorima kod osoba obolelih od DM.

Ispitanici i metode

Istraživanje je dizajnirano po tipu studije preseka. U Klinici za očne bolesti KBC "Zvezdara" u Beogradu u periodu od aprila do avgusta 2011. godine pregledana je 121 osoba (242 oka) obolela od dijabetesa. Među ispitanicima, dijabetes tip I imalo je 20 osoba, a dijabetes tip II imala je 101 osoba. Kontrolnu grupu činilo je 125 osoba bez dijabetesa, koje su individualno mečovane po godinama starosti (+ 2 godine) i polu sa dijabetičarima uključenim u ispitivanje.

Svi ispitanici su podvrgnuti kompletnom oftalmološkom pregledu, uključujući i pregled očnog dna na široku zenicu pomoću lupe od 90D i merenje centralne debljine rožnjače (CCT) pahimetrom. Korišćen je ultrazvučni pahimeter Palm Scan AP2000 (Micro Medical Devices, USA). U analizu je uvrštena prosečna vrednost centralne debljine rožnjače dobijena nakon 8 uzastopnih merenja pahimetrom. Tip dijabetesa i trajanje dijabetesa utvrđeni su na osnovu anamneze i dostupne medicinske dokumentacije. Vrednosti glikoliziranog hemoglobina (HbA1c) određivane su u laboratoriji KBC "Zvezdara". Na osnovu kliničkog nalaza na očnom dnu ispitanici su podeljeni prema kriterijumima Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) u 3 grupe: grupa bez dijabetičke retinopatije (NDR), grupa sa neproliferativnom dijabetičkom retinopatijom (NPDR) i grupa sa proliferativnom dijabetičkom retinopatijom (PDR) (10, 11).

Za analizu je odabrano samo desno oko svakog od ispitanika. Kod dijabetičara sa asimetrijom u stadijumu retinopatije u ispitivanje je uključeno oko sa izraženijim promenama. Uvažavajući kriterijume selekcije, u ispitivanje nisu uvršteni sledeći pacijenti: pacijenti sa glaukomom, pacijenti koji su imali okularnu operaciju, nosioci kontaktnih sočiva, osobe sa refrakcionom anomalijom većom od 5,0 D i astigmatizmom većim od 2,0 D, osobe sa obolenjem ili promenama na rožnjači i dijabetičari sa neovaskularizacijom irisa. Kod svakog obolelog ispitanika registrovani su sledeći podaci: starost i pol ispitanika, trajanje DM, tip DM, vrsta terapije DM, nivo glikoliziranog hemoglobina (HbA1c), vrednost intraokularnog pritiska (IOP) kao i stadijum dijabetičke retinopatije.

Statističke analize za komparaciju srednjih vrednosti varijabla (godine starosti, pol, trajanje bolesti, CCT) između grupe ispitanika sa dijabetesom (ili unutar podgrupa) i kontrolne grupe sprovedene su primenom sledećih testova: T-test, χ^2 -test, Mann-Whitney test, analiza varijanse i Kruskal-Wallis test. Pearson-ov i Spearman-ov koeficijent korelacije, kao i multivarijantna regresiona analiza korišćeni su za ispitivanje stepena korelacije sistemskih i okularnih parametara sa vrednošću CCT. Vrednosti za verovatnoću $p < 0,05$ smatrane su statistički signifikantnim. U statističkoj obradi podataka korišćen je softverski paket SPSS verzija 15.0.

Rezultati

Ispitana je 121 osoba prosečne starosti 59,22+13,61 godina. Najmlađi ispitanik imao je 16, a najstariji 86 godina. Dijabetes je u proseku trajao 12,68+8,98 godina (raspon 0–43 god.). Sličan broj ispitanika pripadao je muškom i ženskom polu (Tabela 1). Iz Tabele 1 vidi se da je značajno veći broj ispitanika bolovao od dijabetesa tip II nego od dijabetesa tip I.

Tabela 1. Demografske i kliničke karakteristike ispitanika

Karakteristike	
Starost, godine (srednja vrednost±SD)	59,22±13,61
Pol (M : Ž)	56 : 65
Trajanje dijabetesa, godine (srednja vrednost±SD)	12,68±8,98
Tip dijabetesa (Tip I : Tip II)	20 : 101

Približno podjednak broj ispitanika pripadao je pojedinim stadijumima dijabetičke retinopatije (NDR, NPDR, PDR). U Tabeli 2 prikazani su starost, pol i trajanje bolesti kod dijabetičara podeljenih prema stadijumu dijabetičke retinopatije kao i vrednosti HbA_{1c} u različitim stadijumima retinopatije. Starost i pol bolesnika nisu se statistički razlikovali među grupama. Što se tiče trajanja bolesti, u grupi bez retinopatije (NDR) bolest je najkraće trajala (u proseku 6,72+6,81 godina), dok je u grupi sa proliferativnim stadijumom retinopatije bolest najduže trajala (prosečno 16,68+9,62 godina). Razlika u trajanju dijabetesa između grupa NDR i NPDR kao i između grupa NDR i PDR bila je statistički visoko signifikantna ($p < 0,01$). Razlika u trajanju bolesti između NPDR i PDR nije bila statistički signifikantna. Prosečne vrednosti HbA_{1c} u svakom stadijumu dijabetičke retinopatije nisu se statistički značajno razlikovale.

Podaci o debljini rožnjače kod ispitanika vide se u Tabeli 3. Kod svih osoba sa dijabetes

melitusom (DM) utvrđena je prosečna vrednost od 570,52+31,81 (raspon 499–652 μ m).

Približno iste prosečene vrednosti IOP-a su izmerene kako u grupi obolelih od DM (16,08+2,91 mmHg) tako i u kontrolnoj grupi (16,86+2,79 mmHg). Takođe, statistički signifikantna razlika u IOP-u nije postojala ni među tri podgrupe obolelih od DM-a.

Statistički signifikantna korelacija nije ustanovljena između sledećih promenljivih: CCT i HbA_{1c}, IOP i HbA_{1c}, CCT i trajanje bolesti, CCT i starost ispitanika, kao i IOP i trajanje bolesti. Statistički signifikantne korelacije je ustanovljen samo između CCT i IOP (Tabela 5).

Multivarijantnom regresionom analizom ustanovljeno je da sledeći sistemski i okularni parametri: pol, starost, tip dijabetesa, trajanje dijabetesa, vrsta terapije i HbA_{1c} nisu u signifikantnoj korelaciji sa CCT-om. Statistički visoka korelacija jedino je ustanovljena između stadijuma retinopatije ($p < 0,01$) i IOP-a ($p < 0,05$).

Tabela 2. Karakteristike ispitanika u različitim stadijumima dijabetičke retinopatije.

	NDR	NPDR	PDR
Broj ispitanika	46	44	31
Starost, godine (srednja vrednost+SD)	62,09±14,47	59,16±12,19	55,06±13,54
Pol (M : Ž)	18 : 28	24:20	14:17
Trajanje dijabetesa, godine (srednja vrednost+SD)	6,72±6,81	16,11±7,06	16,68±9,62
HbA _{1c} , % (srednja vrednost+SD)	8,87±2,41	8,11±1,85	8,65±2,57

Tabela 3. Debljina rožnjače kod svih ispitanika i po stadijumima dijabetičke retinopatije

	Kontrolna grupa	DM	NDR	NPDR	PDR
CCT, μ m (sr. vrednost+SD)	541,42±27,82	570,52±31,81	559,80±31,55	570,84±30,27	585,97±28,58
CCT, μ m (raspon)	471–611	499–652	499–625	513–633	530–652

Tabela 4. Prosečene vrednosti IOP-a po grupama

Promenljive	DM Koeficijent korelacije (verovatnoća-p)	NDR Koeficijent korelacije (verovatnoća-p)	NPDR Koeficijent korelacije (verovatnoća-p)	PRD Koeficijent korelacije (verovatnoća-p)
CCT– HbA _{1c}	0.11 (0.22)	0.15 (0.32)	0.12 (0.43)	0.01 (0.95)
IOP – HbA _{1c}	0.10 (0.29)	0.01 (0.96)	0.23 (0.13)	0.33 (0.07)
CCT – IOP	0.19 (0.03)	0.37 (0.01)	0.12 (0.44)	0.001 (0.99)
CCT – trajanje DM	0.17 (0.06)	-0.19 (0.21)	0.04 (0.81)	0.31 (0.09)
CCT – starost	-0.13 (0.14)	0.06 (0.69)	-0.16 (0.29)	-0.19 (0.31)
trajanje DM – IOP	0.006 (0.95)	0.01 (0.93)	-0.31 (0.04)	0.08 (0.65)

Tabela 5. Koeficijent korelacije između relevantnih sistemskih i okularnih parametara kod osoba sa DM i po stadijumima dijabetičke retinopatije

Promenljive	DM Koeficijent korelacije (verovatnoća-p)	NDR Koeficijent korelacije (verovatnoća-p)	NPDR Koeficijent korelacije (verovatnoća-p)	PRD Koeficijent korelacije (verovatnoća-p)
CCT – HbA1c	0.11 (0.22)	0.15 (0.32)	0.12 (0.43)	0.01 (0.95)
IOP – HbA1c	0.10 (0.29)	0.01 (0.96)	0.23 (0.13)	0.33 (0.07)
CCT – IOP	0.19 (0.03)	0.37 (0.01)	0.12 (0.44)	0.001 (0.99)
CCT – trajanje DM	0.17 (0.06)	-0.19 (0.21)	0.04 (0.81)	0.31 (0.09)
CCT – starost	-0.13 (0.14)	0.06 (0.69)	-0.16 (0.29)	-0.19 (0.31)
trajanje DM – IOP	0.006 (0.95)	0.01 (0.93)	-0.31 (0.04)	0.08 (0.65)

Diskusija

Većina autora smatra da je rožnjača kod dijabetičara deblja nego kod zdravih osoba. Pretpostavlja se da povećana debljina rožnjače nastaje iz nekoliko razloga: zbog većeg sadržaja vode u stromi (edema strome), usled slabijeg funkcionisanja endotelih ćelija, zbog većeg sadržaja suve supstance u rožnjači, ili pak zbog udruženog dejstva oba ova stanja (4,9,12).

Poređenjem CCT između osoba sa NDR, NPDR i PDR, našli smo da se debljina rožnjače razlikuje u pojedinim stadijumima retinopatija. Rožnjača je bila najdeblja kod PDR (585,97 μm) tanja kod NPDR (570,84 μm) a najtanja kod NDR (559,80 μm). Postojala je statistički signifikantna razlika u debljini rožnjače osoba sa NDR i PDR, kao i između osoba sa NPDR i PDR. Ozdamar i sar. (6) takođe su utvrdili veću vrednost CCT u PDR (582 μm) nego u NPDR (565 μm) i NDR (558 μm), ali razlika između pojedinih stadijuma nije bila statistički značajna.

Primenom analize korelacije i multivarijantne regresione analize nije utvrđena u signifikantnoj korelaciji CCT sa relevantnim parametrima (pol, starost, tip dijabetesa, trajanje dijabetesa, vrsta terapije, HbA1c, primena laserfotokoagulacije retine). Statistički signifikantna korelacija ustanovljena je između stadijuma retinopatije ($p < 0,01$) i IOP-a ($p < 0,05$). Nije bez značaja spomenuti da je statistički granična značajnost ustanovljena za korelaciju između CCT i trajanje DM ($p = 0,06$).

Autori brojnih studija pokušavali su da uspostave povezanost povećane debljine rožnjače sa nekim od okularnih i sistemskih faktora. Rezultati i mišljenja su različiti te stavovi nisu usaglašeni. Što se tiče opštih faktora (kao što su pol, starost, trajanje dijabetesa, vrsta insulinske terapije), većina radova nije uspela

da uspostavi povezanost sa CCT (6,13,14). Lee i sar. (7) ustanovili su da postoji pozitivna korelacija trajanja bolesti i CCT kod insulin zavisnih dijabetičara, dok je ovu vrstu korelacije dokazao i Larsson (15) samo kod pacijenata obolelih od DM tip 2. Iako je kod naših pacijenata sa PDR bolest značajno duže trajala i oni su imali veće vrednosti CCT, korelacija između ove dve promenljive nije utvrđena ($p = 0,09$).

Veća debljina rožnjače kod PDR u odnosu NPDR i NDR mogla bi ukazivati da je kod očiju sa odmaklim stadijumom retinopatije izraženiji efekat hiperglikemije na debljinu rožnjače. Evidentno je da se PDR javlja kod loše kontrole glikemije. Zato bi kod PDR trebalo očekivati znatno deblju rožnjaču, što je potvrđeno u našoj studiji. U suprotnosti sa ovom hipotezom je nivo HbA1c koji je među našim ispitanicima bio približno isti u svim grupama formiranim na osnovu ispoljenosti i stadijuma dijabetičke retinopatije. Poznato je, naime, da nivo glikoliziranog hemoglobina reflektuje prosečni nivo glikemije u toku poslednja 2–3 meseca, ali da on isto tako odražava i generalnu tendenciju kontrole dijabetesa kod određenog pacijenta. Trebalo bi, međutim, imati na umu verovatnoću da je u nekom ranijem periodu osoba sa dijabetesom imala neregulisanu glikemiju koja je dovela do proliferativnog stadijuma dijabetičke retinopatije, dok je u vreme izvođenja naše studije glikemija držana pod kontrolom. Osim u populacionoj studiji sprovedenoj od strane Sua (16), ni u jednoj od drugih publikovanih studija nije nađena korelacija između HbA1c i CCT (6,13,14).

Važno je, međutim, sagledati značaj merenja debljine rožnjače kod dijabetičara. Ako se zna da se normalna debljina rožnjače održava zahvaljujući intaktnoj barijeri i očuvanom endotelu, istraživanje debljine rožnjače obezbeđuje važne

kliničke podatke o očuvanosti njene građe. Poznavanje debljine rožnjače koja je odraz abnormalnosti njene strukture važno je za praćenje postoperativnog oporavka rožnjače nakon intraokularnih hirurških procedura, budući da je kod osoba sa dijabetesom u postoperativnom toku utvrđena veća učestalost perzistentnog stromalnog edema rožnjače (1). Potreba određivanja centralne debljine rožnjače ogleđa se i u činjenici da se kod tanje rožnjače prilikom aplanacionog merenja intraokularnog pritiska (IOP) dobijaju vrednosti IOP-a koje su niže od realnih, dok se kod deblje rožnjače dobijaju vrednosti IOP-a koje su više od realnih.

Povećana debljina rožnjače kod osoba sa proliferativnom dijabetičkom retinopatijom u odnosu na rane stadijume retinopatije mogla bi biti indikator postojanja komplikacija na zadnjem segmentu oko kod dijabetičara.

Zaključak

Mada nisu poznati tačni faktori nastanka povećane debljine rožnjače kod obolelih od DM, moguće je da kod izraženijeg stadijuma DR, zbog hroničnog metabličkog stresa, dolazi do povećanja debljine rožnjače.

Literatura

1. Schultz RO, Von Horn DL, Peters MA, Kelwin KM, Schutten WH. Diabetic keratopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981;79:180-9.
2. Schultz RO, Matsuda M., Yee KW, Edelhauser HF, Schultz KJ. Corneal endothelial changes in type I and type II diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol* 1984;98:401-10.
3. Tsubota K, Chiba K, Shimazaki J. Corneal epithelium in diabetic patients. *Cornea* 1991;10:156-60.
4. Busted N, Olsen T, Schmitz O. Clinical observations on the corneal thickness and the corneal endothelium in diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 1981;65:687-90.
5. Olsen T, Busted N, Schmitz O. Corneal thickness in diabetes mellitus. *Lancet* 1980;1:883.
6. Ozdamar Y, Cankaya B, Ozalp S, Acaroglu G, Karakaya J, Ozkan SS. Is there a correlation between diabetes mellitus and central corneal thickness? *J Glaucoma* 2009;9:613-6.
7. Lee JS, Oum BS, Choi HY et al. Differences in corneal thickness and corneal endothelium related to duration in diabetes. *Eye* 2006;20:315-318.
8. Inoue K, Kato S, Inoue Y et al. The corneal endothelium and thickness in type II diabetes mellitus. *Jpn J Ophthalmol* 2002;46:65-9.
9. Keoleian GM, Pach JM, Hodge DO, Trocme SD, Bourne WM. Structural and functional studies of the corneal endothelium in diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol* 1992;113:64-70.
10. Nikolić LJ. Laseri u lečenju očnih bolesti. Beograd: Naučna knjiga; 1991.
11. Misita V. Dijabetička retinopatija. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2000.
12. Claramonte PJ, Ruiz-Monero JM, Sanchez-Perez SP i sar. Variation of central corneal thickness in diabetic patients as detected by ultrasound pachymetry. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2006;81:523-6.
13. Yazici JK. Factors influencing central corneal thickness in Turkish population. *Curr Eye Res.* 2007;32:413-9.
14. Wiemer NGM, Dubbelman M, Kostense PJ, Ringers PJ, Polak BCP. The influence of chronic diabetes mellitus on the thickness and the shape of the anterior and posterior surface of the cornea. *Cornea.* 2007;26:1165-9.
15. Larsson LI, Bourne WM, Pach JM, Brubaker RF. Structure and Function of the Corneal Endothelium in Diabetes Mellitus Type I and Type II. *Arch Ophthalmol* 1996;114:9-14.
16. Su DH, Wong TY, Wong WL, Fong CW, Aung T. Diabetes, hyperglycemia and central corneal thickness in the Singapore Malay Eye Study. *Ophthalmology.* 2008;115:964-8.

ASSOCIATION OF CENTRAL CORNEAL THICKNESS WITH SYSTEMIC AND OCULAR FACTORS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Ivan Senčanić, Miroslav Stamenković, Siniša Babović, Vesna Jovanović and Vesna Jakšić

Clinic for Eye Diseases "Prof. dr Ivan Stanković" Clinical hospital center "Zvezdara" Belgrade

The aim of this study is to investigate association of central corneal thickness (CCT) with systemic and ocular factors in patients with diabetes mellitus (DM).

The study included 121 diabetic patients (242 eyes). Each patient underwent a detailed ophthalmological examination, including dilated fundus examination and a

CCT measurement with ultrasound pachymeter. Only the right eye of each patient was included in the study. The control group was formed of healthy individuals matched by age and sex. The following data were recorded: age and sex of the patients, duration of DM, type of DM, glyated hemoglobin level (HbA1c), intraocular pressure value (IOP), as well as the stage of diabetic retinopathy classified according to Early Treatment Diabetic Retinopathy Study into three groups: group without retinopathy (NDR), group with nonproliferative retinopathy (NPDR) and group with proliferative diabetic retinopathy (PDR). Statistical analysis was performed using Pearson and Spearman correlation coefficient and multivariate regression analysis.

Mean age of patients was 59.22±13.61 years. A greater number of patients had type 2 DM (101 patients) comparing to type 1 (20 patients). Mean duration of DM was 12.68±8.98 years, and mean level of HbA1c was 8.54±2.27 %. Mean value of CCT was statistically higher in patients with DM 570.52±31.81 µm comparing to control group. Significant correlation was registered between CCT and stage of retinopathy ($p<0,01$) and between CCT and IOP ($p<0,05$). Association between CCT and other parameters was insignificant.

Although real factors contributing to increased corneal thickness in DM have not been discovered yet, it is suggested that chronic stress from hyperglycemia could lead to higher values of CCT. *Acta Ophthalmologica 2014;40(1):5-10.*

Key words: central corneal thickness, diabetic retinopathy, diabetes mellitus