

# Утицај дијабетес мелитуса на дебљину рожњаче

Иван Сенћанић<sup>1</sup>, Мирослав Стаменковић<sup>1,2</sup>, Весна Јовановић<sup>1,3</sup>, Сениша Бабовић<sup>1</sup>,  
Весна Јакшић<sup>1,4</sup>, Петар Марковић<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клиника за очне болести „Проф. др Иван Станковић“, Клиничко-болнички центар „Звездара“, Београд, Србија;

<sup>2</sup>Факултет за специјалну едукацију и рехабилитацију, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

<sup>3</sup>Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

<sup>4</sup>Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

## КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Ултраструктурне промене рожњаче код особа оболелих од дијабетес мелитуса (ДМ) описане су у ранијим радовима.

**Циљ рада** Циљ истраживања је био поређење централне дебљине рожњаче (ЦДР) особа оболелих од ДМ без ретинопатије у стадијуму непролиферативне и пролиферативне дијабетичке ретинопатије са ЦДР здравих особа контролне групе.

**Методе рада** Укупно је испитана 121 особа са ДМ и 125 здравих особа. Контролну групу су чиниле особе индивидуално упарене према полу и старости са болесницима из студијске групе. Сви испитаници су подвргнути офталмолошком прегледу, који је обухватио преглед очног дна и мерење ЦДР ултразвучним пахиметром. Очи испитаника са ДМ су, према критеријумима *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, подељене у три групе: групу без дијабетичке ретинопатије (НПДР), са непролиферативном дијабетичком ретинопатијом (НПДР) и пролиферативном дијабетичком ретинопатијом (ПДР). У истраживање је укључено само једно око сваког испитаника.

**Резултати** Просечна вредност ЦДР болесника са ДМ била је  $570,52 \pm 31,81 \mu\text{m}$ , а здравих испитаника  $541,42 \pm 27,82 \mu\text{m}$ . Разлика у ЦДР између две посматране групе била је статистички високо значајна ( $p < 0,0001$ ). Највећа просечна вредност ЦДР измерена је у групи ПДР ( $585,97 \pm 28,58 \mu\text{m}$ ), потом у групи НПДР ( $570,84 \pm 30,27 \mu\text{m}$ ), а напослетку у групи НДР ( $559,80 \pm 31,55 \mu\text{m}$ ). Статистички значајна разлика забележена је између група НДР и ПДР ( $p < 0,001$ ), као и група НПДР и ПДР ( $p < 0,05$ ). Разлика између група НДР и НПДР није била статистички значајна ( $p > 0,05$ ).

**Закључак** Већа ЦДР је утврђена код особа са ДМ у поређењу са здравим испитаницима. Највећа ЦДР је установљена у групи очију са ПДР; следе групе НПДР и НДР.

**Кључне речи:** централна дебљина рожњаче; пахиметрија; дијабетичка ретинопатија

## УВОД

Дијабетес мелитус (ДМ) је водећи узрок слепила код одраслих особа. Хипергликемија, која настаје као резултат поремећеног метаболизма гликозе, доводи до бројних окуларних компликација. Једна од најтежих је дијабетичка ретинопатија. То је хронично обољење мрежњаче које настаје услед прогресивних промена на њеним крвним судовима. Дели се на стадијум непролиферативне дијабетичке ретинопатије (НПДР), који је у директној вези с хипергликемијом и другим метаболичким променама, и на стадијум пролиферативне дијабетичке ретинопатије (ПДР), који настаје као резултат опсежне исхемије мрежњаче [1, 2].

Осим мрежњаче, ДМ захвата и друге структуре ока, као што је рожњача. Промене на рожњачи особа са ДМ добро су описане и најчешће обухватају површински пунктатни кератитис, перзистентни епителни дефект и оштећење ендотела рожњаче [3, 4]. У неколико студија документована је повећана дебљина рожњаче особа са ДМ [5-8], па се чак сматра да би то могла бити једна од најранијих очних манифестација овог обољења [5].

Повећана централна дебљина рожњаче (ЦДР) код болесника са ДМ највероватније је резултат утицаја хипергликемије на ултраструктуру рожњаче и функционисање њеног ендотелног слоја.

## ЦИЉ РАДА

У намери да утврдимо да ли описане структурне и функционалне промене утичу на ЦДР особа оболелих од ДМ, упоредили смо ЦДР здравих особа и болесника са ДМ. Корелирали смо вредности ЦДР са трајањем ДМ, вредностима гликозилираног хемоглобина (*HbA1c*) у крви, типом ДМ и демографским факторима испитаника.

## МЕТОДЕ РАДА

Истраживање је дизајнирано у виду студије пресека. Испитивање је урађено на Клиници за очне болести Клиничко-болничког центра „Звездара“ у Београду. Прегледано је укупно 246 особа, међу којима је 121 особа оболела од ДМ (ДМ тип 1 имало је 20 особа, а ДМ тип 2 имала је 101 особа). Кон-

## Correspondence to:

Ivan SENČANIĆ  
Klinika za očne bolesti  
„Prof. dr Ivan Stanković“  
KBC „Zvezdara“  
Dimitrija Tucovića 161  
11000 Beograd  
Srbija  
isencanic@gmail.com

тролну групу је чинило 125 здравих испитаника (без ДМ), индивидуално упарених према годинама старости ( $\pm 2$  године) и полу са болесницима укљученим у испитивање.

Сви испитаници су подвргнути офталмолошком прегледу, који је обухватио преглед очног дна на широку зеницу помоћу лупе од 90 D, мерење интраокуларног притиска Голдмановом (Goldmann) апланационом тонометријом и мерење ЦДР пахиметром. Коришћен је ултразвучни пахиметар Palm Scan AP2000 (Micro Medical Devices, USA). Пахиметар је калибрисан на почетку сваке сеансе мерења. Након укапавања једне капи локалног анестетика (тетракаина у концентрацији од 0,5%), сонда пахиметра је постављена перпендикуларно на централну рожњачу. Правилан контакт сонде с рожњачом означавао је звучни сигнал који производи инструмент. У анализу је уврштена просечна вредност ЦДР добијена после осам узастопних мерења пахиметром. На основу анамнезе и доступне медицинске документације дошло се до података о типу ДМ, трајању болести и врсти терапије. У лабораторији КБЦ „Звездара“ одређиване су вредности HbA1c.

Испитаници са ДМ сврстани су према критеријумима Early Treatment Diabetic Retinopathy Study у три подгрупе: подгрупу без дијабетичке ретинопатије (НДР), са непролиферативном дијабетичком ретинопатијом (НПДР) и са пролиферативном дијабетичком ретинопатијом (ПДР) [1]. За анализу је одабрано само десно око сваког испитаника. Код оболелих од ДМ са асиметријом у стадијуму дијабетичке ретинопатије у испитивање је укључено око с израженијим променама. Укупан број анализираних очију износио је 246 (121 око болесника са ДМ и 125 очију испитаника контролне групе).

Уважавајући критеријуме одабира испитаника са ДМ и контролне групе, у студију нису уврштени: болесници са глаукомом, болесници који су имали операцију очију, носиоци контактних сочива, особе са рефракционом аномалијом већом од 5,0 D и астигма-

тизмом већим од 2,0 D, особе с обољењем или променама на рожњачи и оболели од ДМ са неоваскуларизацијом ириса.

Сви испитаници су дали писану сагласност којом су потврдили пристанак за учешће у истраживању. Локални етички одбор КБЦ „Звездара“ потврдио је да је истраживање у складу с одредбама Хелсиншке декларације и одобрио његово извођење.

Статистичке анализе за поређење средњих вредности варијабли (старост и пол испитаника, трајање болести, ЦДР) између групе испитаника са ДМ (или унутар подгрупа) и контролне групе вршене су применом следећих тестова: Студентов *t*-тест,  $\chi^2$ -тест, Ман-Витнијев (Mann-Whitney) тест, анализа варијансе и Краскал-Волисов (Kruskall-Wallis) тест. Вредности за вероватноћу од  $p < 0,05$  сматране су статистички значајним. У статистичкој обради података коришћен је софтверски пакет SPSS, верзија 15.0.

## РЕЗУЛТАТИ

Испитивање је обухватило 121 особу са ДМ и 125 здравих особа контролне групе. Будући да су испитаници контролне групе били упарени са болесницима, студијска и контролна група нису се међусобно разликовале по старости. У просеку је старост особа са ДМ била 59,22 $\pm$ 13,61 годину, а испитаника контролне групе 59,34 $\pm$ 13,56 година. Најмлађи испитаник имао је 16, а најстарији 86 година. Однос мушкараца и жена био је подједнак у обе групе (56:65 у студијској, 59:66 у контролној групи). ДМ је у просеку трајао 12,68 $\pm$ 8,98 година (распон 0–43 године).

У табели 1 приказани су старост и пол болесника са ДМ и трајање обољења по подгрупама испитаника одређеним према стадијумима дијабетичке ретинопатије (НДР, НПДР и ПДР). Старост и пол болесника нису се статистички разликовали међу особама с различитим стадијумом ретинопатије. Болест је најкраће трајала у

**Табела 1.** Одлике испитаника оболелих од дијабетес мелитуса без дијабетичке ретинопатије и у различитим стадијумима ретинопатије  
**Table 1.** Characteristics of diabetic patients without diabetic retinopathy and with different stage of retinopathy

Одлике Characteristics	Стадијум ДР Stage of DR			p
	NDR	NPDR	PDR	
Број испитаника (%) Number of subjects (%)	46 (38)	44 (36)	31 (26)	
Старост (године) Age (years)	62.09 $\pm$ 14.47	59.16 $\pm$ 12.19	55.06 $\pm$ 13.54	>0.05
Пол (М:Ж) Gender (M:F)	18:28	24:20	14:17	>0.05
Трајање ДМ (године) Duration of DM (years)	6.72 $\pm$ 6.81	16.11 $\pm$ 7.06	16.68 $\pm$ 9.62	NDR:NPDR <0.01 NDR:PDR <0.01 NPDR:PDR >0.05
HbA1c (%)	8.87 $\pm$ 2.41	8.11 $\pm$ 1.85	8.65 $\pm$ 2.57	> 0.05
IOP (mm Hg)	16.11 $\pm$ 2.89	16.68 $\pm$ 2.97	15.55 $\pm$ 3.12	>0.05

Вредности су изражене као средња вредност  $\pm$  стандардна девијација и као број болесника са процентом.

ДР – дијабетичка ретинопатија; NDR – Без ДР; NPDR – непролиферативна ДР; PDR – пролиферативна ДР; М – мушкарци; Ж – жене; ДМ – дијабетес мелитус; HbA1c – гликозилирани хемоглобин; IOP – интраокуларни притисак

Values are expressed as mean value  $\pm$  standard deviation, and as the number of patients with percentage.

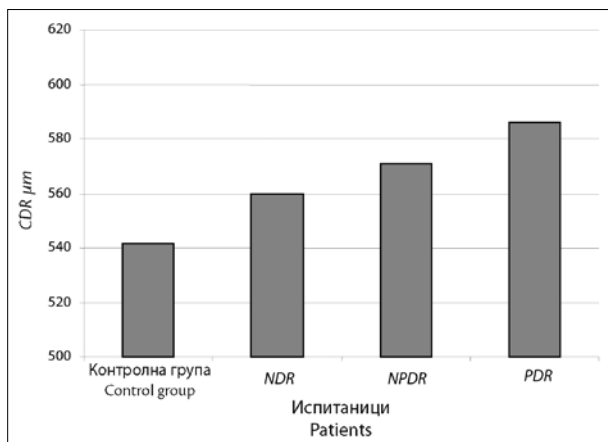
DR – diabetic retinopathy; NDR – without DR; NPDR – nonproliferative DR; PDR – proliferative DR; M – males; F – females; DM – diabetes mellitus;

HbA1c – glycosylated hemoglobin; IOP – intraocular pressure

НДР групи (у просеку  $6,72 \pm 6,81$  годину), а најдуже у ПДР групи (просечно  $16,68 \pm 9,62$  године). Статистички значајна разлика у трајању ДМ забележена је између група НДР и НПДР ( $p < 0,01$ ), као и између група НДР и ПДР ( $p < 0,01$ ). Просечне вредности *HbA1c* и висина интраокуларног притиска нису се статистички значајно разликовале међу посматраним подгрупама болесника (Табела 1).

Просечна вредност ЦДР код испитаника са ДМ била је  $570,52 \pm 31,81 \mu m$  (распон  $499-652 \mu m$ ), а код испитаника контролне групе  $541,42 \pm 27,82 \mu m$  (распон  $471-611 \mu m$ ). Ова разлика је била статистички значајна ( $p < 0,0001$ ).

Подаци о ЦДР у подгрупама болесника са ДМ и у контролној групи приказани су на графикону 1. Уочава се да је највећа просечна ЦДР измерена у подгрупи ПДР ( $585,97 \pm 28,58 \mu m$ ), што се значајно разликовало од ЦДР у контролној групи ( $541,42 \pm 27,82 \mu m$ ) ( $p < 0,01$ ). ЦДР се такође значајно разликовала у подгрупи ПДР



**Графикон 1.** Просечне вредности дебљине рожњаче (CDR) у контролној групи и код испитаника с различитим стадијумима дијабетичке ретинопатије

**Graph 1.** Mean values of central corneal thickness (CDR) in control group and in patients with different stages of diabetic retinopathy

NDR – без дијабетичке ретинопатије; NPDR – непролиферативна дијабетичка ретинопатија; PDR – пролиферативна дијабетичка ретинопатија

NDR – without diabetic retinopathy; NPDR – nonproliferative diabetic retinopathy; PDR – proliferative diabetic retinopathy

**Табела 2.** Однос између централне дебљине рожњаче (CDR) и клиничких параметара код особа са дијабетес мелитусом (DM)

**Table 2.** Correlation between central corneal thickness (CDR) and clinical parameters in patients with diabetes mellitus (DM)

Параметри Parameters		N	CDR (µm)	p
Трајање ДМ (године) Duration of DM (years)	≤10	54	563.79±27.78	<0.05
	>10	67	575.52±33.90	
<i>HbA1c</i> (%)	<7	35	565.71±38.13	>0.05
	7–9	48	570.25±29.57	
	>9	39	575.29±28.09	
Тип ДМ Type of DM	1	20	579.95±32.29	>0.05
	2	101	568.65±31.54	
Старост испитаника (године) Age of subjects (years)	<40	14	580.93±31.57	>0.05
	40–60	42	569.71±30.53	
	>60	65	568.8±32.71	

N – број испитаника  
N – number of subjects

у односу на подгрупу НДР ( $559,80 \pm 31,55 \mu m$ ) ( $p < 0,01$ ) и на подгрупу НПДР ( $570,84 \pm 30,27 \mu m$ ) ( $p < 0,05$ ). Статистички значајна разлика у ЦДР утврђена је и између подгрупе НДР и контролне групе испитаника ( $p < 0,01$ ), као и између подгрупе НПДР и контролне групе ( $p < 0,001$ ). Статистички значајне разлике једино није било између подгрупа НДР и НПДР ( $p > 0,05$ ).

У погледу трајања болести, ЦДР код особа код којих је ДМ трајао дуже од десет година била је статистички значајно већа у поређењу са ЦДР испитаника код којих је болест трајала краће од десет година ( $p < 0,05$ ) (Табела 2).

Разлика у ЦДР између група формираних према висини *HbA1c* није била статистички значајна иако је највећа просечна вредност ЦДР забележена у групи испитаника са *HbA1c* преко 9% и лоше регулисаном гликемијом, потом у групи са *HbA1c* од 7% до 9% и умерено регулисаном гликемијом, док је најмања вредност ЦДР измерена код болесника са нивоом *HbA1c* мањим од 7% и добро регулисаном гликемијом (Табела 2).

Просечна ЦДР статистички се није значајно разликовала код оболелих од ДМ тип 1 и ДМ тип 2. Премда је највећа средња вредност ЦДР измерена код болесника млађих од 40 година ( $580,93 \pm 31,57 \mu m$ ), она се није статистички значајно разликовала од ЦДР измерене у друге две старосне категорије испитаника (40–60 година и >60 година) (Табела 2).

## ДИСКУСИЈА

ЦДР испитиваних особа са ДМ била је у просеку  $570,52 \mu m$  и статистички значајно већа него код испитаника контролне групе, где је била  $541,42 \mu m$ . Разлика у просечном ЦДР између оболелих од ДМ и здравих особа била је  $29,1 \mu m$ . Слични резултати налазе се и у литератури. Тако су Бастед (*Busted*) и сарадници [5] израчунали разлику од  $20 \mu m$ , а Ориово (*Oriowo*) [9] је утврдио за  $27 \mu m$  дебљу рожњачу код болесника са ДМ него здравих испитаника. Оздамар (*Ozdamar*) и сарадници [10] утврдили су ЦДР од  $564 \mu m$  код оболелих од ДМ, а  $538 \mu m$  у контролној групи здравих особа. Већа ЦДР код болесника са ДМ описана је како у ранијим радовима [5, 11, 12], тако и у скорашњим истраживањима [7, 10, 13-17]. У великим популационим студијама је исто тако утврђен повећан ЦДР код особа оболелих од ДМ [6].

Који су разлози за већу ЦДР код особа оболелих од ДМ? Да ли је овде реч о већем садржају суве супстанце у рожњачи, о већем садржају воде у строми услед слабијег функционисања ендотелних ћелија или је у игри удружено дејство оба ова стања – још није сасвим јасно [5].

У прилог тези да се у рожњачи особе са ДМ одигравају специфичне промене структуре говоре резултати патохистолошких студија. Тако су у рожњачи оболелих од ДМ описане промене које се одигравају на нивоу базалне мембране епителног слоја, на нивоу строје, Десцетове (*Descemet*) мембране и ендотела. Аку-

мулацију материјала, углавном калцијума, на нивоу епителне базалне мембране пацова са ДМ открио је још Френд (*Friend*) са сарадницима [18], док су касније клиничке студије утврдиле неправилно задебљање и мултиламирирану структуру базалне мембране [19, 20]. У строми и Десцеметовој мембрани оболелих од ДМ уочене су насумично распоређене накупине колагених фибрила с измењеним међусобним растојањем [20, 21]. Структурне промене на нивоу ендотела, укључујући висок коефицијент варијације површине ћелија (полимегатизам) и смањење процента хексагоналних ћелија (плеоморфизам), потврдила су истраживања неких аутора [22, 23]. Услед полимегатизма и плеоморфизма, нарушава се нетакнута баријера ендотелног слоја, ремети функционисање ендотелне пумпе, повећава количина воде у строми и задебљава рожњача [9].

Супротно цитираним подацима о већој ЦДР код болесника са ДМ него код здравих особа, у литератури има и саопштења о подједнакој ЦДР код особа са дијабетесом и особа без дијабетеса [24–28]. Ради разјашњења ових података не треба заобићи чињеницу да су се методе мерења ЦДР разликовале у појединим радовима. У старијим радовима мерење ЦДР вршено је оптичком пахометријом (ранији термин за методу мерења дебљине рожњаче) или спекуларном микроскопијом [27, 28], за разлику од новијих радова, укључујући и нашу студију, где је мерење вршено ултразвучном пахиметријом. Вимер (*Wiemer*) и сарадници [26] сматрају да се ултразвучном пахиметријом добијају више вредности ЦДР (од 23 до 39  $\mu\text{m}$  више) зато што измењена структура рожњаче особе оболеле од ДМ мења брзину простирања ултразвука. Чак и код рожњача нормалне грађе ултразвучни пахиметар даје више вредности ЦДР ако се упореди с осталим модалитетима мерења, али је, према раширеном мишљењу, ова метода мерења тачнија и поузданија од осталих [29].

Поређењем ЦДР између особа са НДР, НПДР, ПДР и здравих испитаника установили смо статистички значајну разлику у добијеним резултатима. Вредности ЦДР су биле веће уколико је стадијум дијабетичке ретинопатије био израженији. Рожњача је била најдебља код испитаника са ПДР (585,97  $\mu\text{m}$ ), тања код оних са НПДР (570,84  $\mu\text{m}$ ), затим са НДР (559,80  $\mu\text{m}$ ), а најтања у контролној групи испитаника (541,42  $\mu\text{m}$ ). Оздамар и сарадници [9] такође су утврдили већу ЦДР код болесника са ПДР (582  $\mu\text{m}$ ) него са НПДР (565  $\mu\text{m}$ ) и НДР (558  $\mu\text{m}$ ), али разлика није била статистички значајна. Већа дебља рожњаче код ПДР него у другим стадијумима дијабетичке ретинопатије могла би указати на то да је код дијабетичке ретинопатије у пролиферативном стадијуму израженији ефекат хипергликемије на ЦДР. Теорија Шульца (*Schulz*) и сарадника [23], да хронични стрес изазван хипергликемијом доводи до промена у ендотелним ћелијама рожњаче, нашла је упориште у резултатима Стор-Паулсена (*Storr-Paulsen*) и сарадника [7] да је функција ендотелних ћелија нарушена код особа оболелих од ДМ тип 2, и то највише код болесника са дијабетичком ретинопатијом.

У нашој студији ефекат хипергликемије на ЦДР код испитаника са ДМ утврђен је упоређивањем ЦДР код оболелих од ДМ с различитом дужином лечења. Особе које су се од ДМ лечиле дуже од деценије имале су статистички значајно дебљу рожњачу (за 11,72  $\mu\text{m}$ ) од оних које су се лечиле краће од десет година. Ли (*Lee*) и сарадници [8] су такође установили дебљурожњачу (за 14  $\mu\text{m}$ ) код испитаника који су дуже боловали од ДМ, па су претпоставили да је већа ЦДР резултат дисфункције корнеалне ендотелне пумпе и повећане хидратације рожњаче, за разлику од ДМ краћег трајања, који се одликује активнијом компензацијом ендотелне пумпе и тањом рожњачом. Наравно, ова хипотеза као полазно становиште узима податак да ЦДР зависи од степена хидратације рожњаче, као и то да хипергликемија смањује активност *Na-K* пумпе са следственим повећањем пермеабилности ендотела и већом хидратацијом рожњаче [8, 30].

Сврставањем испитаника са ДМ у три групе у зависности од нивоа *HbA1c* у крви желели смо пронаћи одговор на питање да ли лошија контрола болести (у последња два-три месеца) изазива неке метаболичке промене у рожњачи које се реперкутују повећањем њене дебљине. Утврдили смо да ЦДР има највишу вредност (575,29  $\mu\text{m}$ ) код особа с највишим нивоом *HbA1c* (>9,0%), а најнижу (565,71  $\mu\text{m}$ ) код болесника с најнижим *HbA1c* (<7,0%). Разлика, међутим, није била статистички значајна. Постоје студије које показују везу између нивоа *HbA1c* и ЦДР [5, 6, 15, 16, 17], али у другим публикованим истраживањима није нађена корелација између ових параметара [7, 10, 12, 26, 28]. Потврду за хипотезу да функција ендотела као баријере није у вези са скорашњим нивоом гликемије (*HbA1c*) или с ранијим нивоима гликемије, Макнамара (*McNamara*) и сарадници [12] нашли су у идентичној пермеабилности ендотела у стањима еугликемије и хипергликемије.

Наша група испитаника састојала се од знатно већег броја особа са ДМ тип 2 (120) него са ДМ тип 1 (20). Ипак, није било статистички значајне разлике између ЦДР у ове две групе болесника. Ларсон (*Larsson*) и сарадници [11] су такође установили безначајну разлику у ЦДР између ова два типа ДМ. Ово не чуди јер оба типа ДМ, према мишљењу ових аутора, имају сличан ефекат на ћелијском нивоу. Они нису утврдили поремећену пермеабилност ендотела код ДМ тип 1 и ДМ тип 2, нити разлику у морфологији и функцији ендотелних ћелија између ова два типа обољења.

Познавање ЦДР, која је одраз поремећаја њене структуре, важно је за праћење постоперационог опоравка рожњаче након интраокуларних хируршких захвата, будући да је код особа са ДМ у постоперационом току утврђена већа учесталости перзистентног стромалног едема рожњаче. Наредне проспективне студије би могле да утврде тачан патофизиолошки механизам настанка промена на рожњачи особа са ДМ и процене ризик за настанак корнеалних постоперационих компликација код њих.

## ЗАКЉУЧАК

Добијени подаци о већој ЦДР код оболелих од ДМ у односу на здраве особе, као и о већој ЦДР у пролиферативном стадијуму дијабетичке ретинопатије у односу на непролиферативни стадијум, корисни су са дијагностичког и прогностичког аспекта. Дијагностички аспект се односи на чињеницу да се приликом апланационог мерења интраокуларног притиска мора узети у обзир ЦДР, како би се због дебље рожњаче избегло добијање нереално већих вредности притиска код особа са ДМ.

## ЛИТЕРАТУРА

- Misita V. Dijabetička retinopatija. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2000.
- Dujić M, Ignjatović Z. Juvenile diabetes eye complications and treatment. *Vojnosanit Pregl.* 2009; 66:729-32.
- Xu KP, Li Y, Ljubimov AV, Yu FS. High glucose suppresses epidermal growth factor receptor/phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway and attenuates corneal epithelial wound healing. *Diabetes.* 2009; 58:1077-85.
- Gekka M, Miyata K, Nagai Y. Corneal epithelial barrier function in diabetic patients. *Cornea.* 2004; 23:35-7.
- 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.
- Su DHW, Wong TY, Wong W. Diabetes, hyperglycemia, and central corneal thickness in the Singapore Malay Eye Study. *Ophthalmology.* 2008; 115:964-8.
- Storr-Paulsen A, Singh A, Jeppesen H, Norregaard JC, Thulesen J. Corneal endothelial morphology and central thickness in patients with type II diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol.* 2014; 92(2):158-60.
- Lee JS, Oum BS, Choi HY, Lee JE, Cho BM. Differences in corneal thickness and corneal endothelium related to duration in diabetes. *Eye (Lond).* 2006; 20:315-8.
- Oriowo OM. Profile of central corneal thickness in diabetics with and without dry eye in a Saudi population. *Optometry.* 2009; 80:442-6.
- 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.* 2010; 19:613-6.
- 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.
- McNamara NA, Brand RJ, Polse KA, Bourne WM. Corneal function during normal and high serum glucose levels in diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998; 39:3-17.
- Yazgan S, Celik U, Kaldırım H, Ayar O, Elbay A, Aykut V, et al. Evaluation of the relationship between corneal biomechanics and HbA1C levels in type 2 diabetes patients. *Clin Ophthalmol.* 2014; 8:1549-53.
- Mathew PT, David S, Thomas N. Endothelial cell loss and central corneal thickness in patients with and without diabetes after manual small incision cataract surgery. *Cornea.* 2011; 30:424-8.
- Akinci A, Bulus D, Aycan Z, Oner O. Central corneal thickness in children with diabetes. *J Refract Surg.* 2009; 25:1041-4.
- Zengin MO, Ozbek Z, Arıkan G, Durak I, Saatci AO. Does central corneal thickness correlate with hemoglobin A1c level and disease severity in diabetes type II? *Turk J Med.* 2010; 40:675-80.
- Nishitsuka K, Kawasaki R, Kanno M, Tanabe Y, Saito K, Honma K, et al; Funagata Study. Determinants and risk factors for central corneal thickness in Japanese persons: the Funagata Study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2011; 18(5):244-9.
- Friend J, Ishi Y, Thoft RA. Corneal epithelial changes in diabetic rats. *Ophthalmic Res.* 1982; 14:269-78.
- Taylor HR, Kimsey RA. Corneal epithelial basement membrane changes in diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1981; 20:548-53.
- Rehany U, Ishi Y, Lahav M, Rumelt S. Ultrastructural changes in corneas of diabetic patients. *Cornea.* 2000; 19:534-8.
- Latour G, Kowalczyk L, Savoldelli M, Bourges JL, Plamann K, Behar-Cohen F, et al. Hyperglycemia-induced abnormalities in rat and human corneas: the potential of second harmonic generation microscopy. *PLoS One.* 2012; 7:e48388.
- Choo M, Prakash K, Samsudin A, Soong T, Ramli N, Kadir A. Corneal changes in type II diabetes mellitus in Malaysia. *Int J Ophthalmol.* 2010; 3:234-6.
- Schultz RO, Matsuda M, Yee RW, Edelhauser HF, Schultz KJ. Corneal endothelial changes in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol.* 1984; 98:401-10.
- Kotecha A, Oddone F, Sinapis C, Elsheikh A, Sinapis D, Sinapis A, et al. Corneal biomechanical characteristics in patients with diabetes mellitus. *J Cataract Refract Surg.* 2010; 36:1822-8.
- Hwang YH, Kim HK, Sohn YH. Central corneal thickness in a Korean population: the Namil Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53:6851-5.
- Wiemer NGM, Dubbelman M, Kostense PJ, Ringens 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.
- Schultz RO, Peters MA, Sobocinski K, Nassif K, Schultz KJ. Diabetic corneal neuropathy. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1983; 81:107-24.
- Weston BC, Bourne WM, Pois KA, Hodge DD. Corneal hydration control in diabetes mellitus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995; 36:586-95.
- Chaudhry IA. Measurement of central corneal thickness in health and disease. *Saudi J Ophthalmol.* 2009; 23:179-80.
- Sudhir RR, Raman R, Sharma T. Changes in the corneal endothelial cell density and morphology in patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based study, Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy and Molecular Genetics Study. *Cornea.* 2012; 31:1119-22.

Прогностички аспект се састоји у претпоставци да би повећана ЦДР код особа са дијабетичком ретинопатијом у односу на оне без ретинопатије могла бити показатељ постојања компликација на задњем сегменту ока

## НАПОМЕНА

Истраживање је део завршног академског специјалистичког рада првог аутора, који је одбрањен 2012. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду.

## Influence of Diabetes Mellitus on Corneal Thickness

Ivan Senćanić<sup>1</sup>, Miroslav Stamenković<sup>1,2</sup>, Vesna Jovanović<sup>1,3</sup>, Siniša Babović<sup>1</sup>, Vesna Jakšić<sup>1,4</sup>, Petar Marković<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinic for Eye Diseases "Prof. Dr. Ivan Stanković", University Medical Center Zvezdara, Belgrade Serbia;

<sup>2</sup>Faculty for Special Education and Rehabilitation, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

<sup>3</sup>School of Dental Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

<sup>4</sup>School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

### SUMMARY

**Introduction** Ultrastructural changes in corneas of patients with diabetes mellitus have been previously described.

**Objective** The aim of this study was to compare central corneal thickness (CDR) values in diabetic patients without retinopathy at the stage of diabetic nonproliferative and proliferative retinopathy and CDR in a control group of healthy subjects.

**Methods** The study included 121 diabetic patients and 125 healthy subjects matched according to gender and age. Each patient underwent ophthalmological examination involving a dilated fundus examination and CDR measurement using the ultrasound pachymeter. The eyes of diabetic patients were classified according to Early Treatment Diabetic Retinopathy Study into three groups: without diabetic retinopathy (NDR), with nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR) and a group with proliferative diabetic retinopathy (PDR). Only one eye of each subject was chosen for the study.

**Results** The mean CDR value was significantly higher in the diabetic group ( $570.52 \pm 31.81 \mu\text{m}$ ) compared with the control group ( $541.42 \pm 27.82 \mu\text{m}$ ). The difference between the two groups was statistically significant ( $p < 0.0001$ ). The highest mean CDR value was recorded in the PDR group ( $585.97 \pm 28.58 \mu\text{m}$ ), followed by the NPDR group ( $570.84 \pm 30.27 \mu\text{m}$ ), whereas the lowest mean CDR value was recorded in the NDR group ( $559.80 \pm 31.55 \mu\text{m}$ ). There was a statistically significant difference in CDR between the NDR and PDR groups, as well as between the NPDR and PDR groups ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.05$  respectively). No significant difference was recorded between the NDR and NPDR groups ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion** CDR of diabetic patients was higher compared to healthy subjects. The highest mean value of CDR was registered in the PDR group, followed by the NPDR and the NDR groups.

**Keywords:** central corneal thickness; corneal pachymetry; diabetic retinopathy

Примљен • Received: 06/09/2013

Прихваћен • Accepted: 10/12/2013