



CONTRAST SENSITIVITY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

KONTRASTNA SENZITIVNOST KOD PACIJENATA SA DIJABETES MELITUSOM

Jelena Mirković¹, Dijana Risimić^{1,2}

¹ Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

² Klinika za očne bolesti, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Correspondence: mirkovicjelena@outlook.com

Abstract

Introduction: Diabetic retinopathy is one of the major complications of diabetes mellitus. It is a progressive disease that includes following stages: no apparent DR, nonproliferative DR and proliferative DR. Contrast sensitivity is defined as the ability to distinguish details at low contrast levels. Numerous studies have shown that in patients with DR, in stages when visual acuity is normal or only mildly reduced, CS function is significantly affected.

Aim: The aim of our study was to examine whether CS is reduced in patients with diabetes, and whether it is significantly lower in diabetic patients compared to healthy subjects.

Material and methods: 20 patients with diabetes treated at Hospital for Eye Diseases, Clinical Center of Serbia and 20 healthy subjects from general population participated in the study. We have conducted case-control study. We used low-contrast ETDRS chart to measure CS.

Results: CS in diabetic patients was compared with CS in healthy subjects. We also examined CS in diabetics with and without retinopathy. A statistically significant difference was observed between the patients and the control group, both at monocular and binocular vision and the diseased persons had significantly impaired CS function. Regarding the stage of retinopathy, statistical significance existed only in monocular vision, in terms of decreased CS in patients with nonproliferative DR. Our study shows that there was no statistically significant difference in CS in diabetics with hemoglobin A1c lower than 7 and in those with hemoglobin A1c equal or higher than 7.

Conclusion: Our research found that CS in diabetic patients can be greatly impaired, even in early stages of disease, while there were still no retinal abnormalities. In view of the fact that in all of our respondents visual acuity was normal, we conclude that measuring CS, could be good indicator of early vision disorders in diabetic patients.

Keywords:

diabetes mellitus,
diabetic retinopathy,
contrast sensitivity



Sažetak

Uvod: Dijabetična retinopatija (DR) je jedna od glavnih komplikacija šećerne bolesti. To je progresivna bolest koja uključuje sledeće stadijume: nema vidljive DR, neproliferativna DR i proliferativna DR. Kontrastna senzitivnost (CS) je sposobnost razlikovanja detalja pri niskim nivoima kontrasta. Brojne studije ukazuju da je kod pacijenata sa DR, u stadijumima kada je vidna oštrina normalna ili blago snižena, funkcija CS znatno poremećena.

Cilj: Cilj naše studije bio je da ispitamo da li se CS smanjuje kod pacijenata sa dijabetesom, i da li je ona značajno niža kod ovih pacijenata u odnosu na zdrave subjekte.

Materijal i metode: U studiji je učestvovalo 20 pacijenata sa dijabetesom lečenih na Klinici za očne bolesti, KCS i 20 zdravih osoba iz opšte populacije. Sproveli smo studiju slučajeva i kontrola. CS ispitivili smo korišćenjem niskokontrastnog ETDRS optotipa.

Rezultati: CS pacijenata sa dijabetesom poredili smo sa CS zdravih kontrola. Pored toga, uporedili smo CS kod dijabetičara bez retinopatije i sa neproliferativnom DR. Statistički značajna razlika utvrđena je između grupe obolelih i kontrolne grupe, kako pri monokularnom, tako i pri binokularnom vidu, gde su obolele osobe imale značajno poremećenu funkciju CS. Kada je u pitanju stadijum retinopatije, statistička značajnost postojala je samo pri monokularnom vidu i to u smislu snižene CS kod pacijenata sa neproliferativnom DR. Naša studija pokazuje da ne postoji statistički značajna razlika u CS kod dijabetičara koji imaju hemoglobin A1c niži od 7 i onih kod kojih je on jednak ili viši od ove vrednosti.

Zaključak: Ova studija uočava da CS kod pacijenata sa dijabetesom može biti znatno poremećena, čak i u ranim fazama bolesti, dok još nema promena na mrežnjači. Kako je kod svih naših ispitanih vidna oštrina bila normalna, zaključujemo da bi merenje CS moglo biti dobar pokazatelj ranih poremećaja vida kod pacijenata sa šećernom bolesću.

Ključne reči:

šećerna bolest,
dijabetična retinopatija,
kontrastna senzitivnost

Uvod

Dijabetična retinopatija

Dijabetična retinopatija (DR) je jedna od glavnih komplikacija šećerne bolesti (*diabetes mellitus*, dijabetes) (1). Uprkos dobro utvrđenom skrining programu, ranoj dijagnozi i lečenju, ova komplikacija dijabetesa ostaje najčešći uzročnik oštećenja vida u radno-sposobnoj populaciji (2).

Početni znak DR je promena u strukturi i ćelijskom sastavu mikrovaskulature. Dolazi do oštećenja endotelnih ćelija i pericita, do zadebljanja bazalne membrane i taloženja ekstracelularnog matriksa. Sve navedeno vodi okluziji kapilara što dalje izaziva ishemiju retine. Hipoksčna retina stimuliše neovaskularizaciju posredovanu angiogenim faktorima, a novoformirani krvni sudovi su skloni krvarenju (3).

DR je progresivna bolest koja uključuje sledeće stadijume: nema vidljive DR, neproliferativna DR i proliferativna DR (2).

Rano otkrivanje promena na mrežnjači i blagovremeno lečenje je ključno u prevenciji nastanka DR i gubitka vida. Kako DR može napredovati do ireverzibilnih stadijuma uz relativno malo simptoma, optimalno vreme za lečenje je pre nego što dodje do oslabljenja vidne oštchine (3).

Kontrastna senzitivnost

Kontrastna senzitivnost (*contrast sensitivity*, CS) definiše se kao sposobnost razlikovanja detalja pri niskim

nivoima kontrasta. Kontrast je stvoren razlikom reflektovane svetlosti između dve susedne površine (4).

Vidna oštrina je osnova za procenu vidne funkcije u oftalmološkoj praksi. Ona meri veličinu posmatranog simbola pri maksimalnom kontrastu, i zbog toga ne određuje sposobnost oka da detektuje simbole pri niskim nivoima kontrasta (5).

Poznato je da poremećaji CS ne moraju nužno biti u korelaciji sa vidnom oštrinom jer se sniženje CS nekada javlja i kada je vidna oštrina normalna (6). CS može biti osetljiv pokazatelj ranih poremećaja vida i u kombinaciji sa drugim testovima može se koristiti za ranu detekciju DR (7).

Cilj naše studije bio je da ispitamo da li se CS smanjuje kod pacijenata sa dijabetesom, i to kod onih sa i bez DR i da li je ona značajno niža kod pacijenata sa dijabetesom u odnosu na zdrave subjekte.

Materijal i metode

Izbor ispitanih

CS kod pacijenata sa dijabetesom ispitivali smo primenom studije slučajeva i kontrola. Istraživanje je sprovedeno na Klinici za očne bolesti Kliničkog centra Srbije u Beogradu u periodu od oktobra 2017. do februara 2018. godine.

Grupu obolelih sačinjavalo je 20 ambulantno i hospitalno lečenih pacijenata, kod kojih je prethodno, od strane endokrinologa, postavljena dijagnoza dijabetesa tip I ili tip II. Trenutna metabolička kontrola šećerne bolesti

procenjena je koncentracijom hemoglobina A1c koji je bio u rasponu od 5,8-8% (srednja vrednost 7,1%).

Kod svih pacijenata oftalmolozi su obavili kompletan oftalmološki pregled (određivanje vidne oštine i korekcija ako je potrebna, spoljašnji pregled oka, merenje očnog pritiska, pregled prednjih struktura oka na biomikroskopu kao i struktura očnog dna na široku zenicu) i postavili dijagnozu DR ukoliko je prisutna. Nijedan pacijent nije bio lečen laserom, anti-VEGF terapijom niti kortikosteroidima. Kriterijumi za uključivanje u studiju bili su: uzrast 18-70 godina, vidna oština 20/20 ili veća, nedostatak makularnog edema kao i najmanje završena osnovna škola.

Kontrolnu grupu sačinjavalo je 20 zdravih osoba iz opšte populacije, od kojih nijedna nije imala istoriju dijabetesa kao ni očnih bolesti. Kod svih subjekata izmerena je vidna oština i određena korekcija ukoliko je potrebna. Kontrolna grupa je sa obolelom mečovana prema polu i godinama starosti. Kriterijumi za uključivanje u studiju bili su isti kao za grupu obolelih.

Svim ispitanicima, iz grupe obolelih i iz kontrolne grupe, detaljno je objašnjen postupak ispitivanja CS kao i cilj našeg istraživanja, nakon čega su svi dali usmenu saglasnost za učestovanje u studiji.

Instrumenti istraživanja

Ispitivanje CS vršili smo preko testova sa optotipom. Vidna oština merena je istog dana kada i testiranje CS. Korekcija je nošena ukoliko je potrebna i svi ispitanici imali su vidnu oštinsku 20/20 ili veću.

Koristili smo niskokontrastni ETDRS (*Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study*) optotip. ETDRS optotip je baziran na *Bailey-Lovie* optotipu, dodajući standardizovano bodovanje vidne funkcije. U svakom redu se nalazi pet simbola jednake čitljivosti, razmak između slova i redova je konzistentan i postoje jednak logaritamski intervali (0,1) u veličini slova između linija. Ovaj optotip je trenutno zlatni standard za testiranje vida u kliničkim istraživanjima (5). Simboli na našem ETDRS optotipu su *Landolt C* simboli. Ispitivanje vida vršili smo na udaljenosti od 4 metara, sa koje su ispitanici čitali smer otvora na C simbolu (gore, dole, levo, desno). Proceduru smo zaustavljali kada ispitanik pogrešno čita tri ili više simbola u istoj liniji. CS bodovali smo prema decimalnoj skali, a rezultat očitavali sa vrednosti obeleženih na optotipu i to sa najniže linije sa koje ispitanik čita najmanje tri od pet simbola. Više vrednosti označavaju bolju CS i obrnuto. Merenje CS vršili smo za svako oko pojedinačno, desno, zatim levo, a potom i CS pri binokularnom vidu.

Obrada rezultata

Kontinuirane varijable su prikazane kao srednja vrednost \pm standardna devijacija (SD), a kategorisane varijable kao učestalosti i procenti. Statistička značajnost razlike srednjih vrednosti CS između ispitivane i kontrolne grupe ispitivana je *Studentovim t-testom* i *Mann-Whitney U-testom*.

Nivo statističke značajnosti od 0,05 korišćen je u svim statističkim testovima. Za statističku obradu podataka primenjen je EZR (*Easy R*) statistički softver (*R version 3.3.2; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria*).

Rezultati

Socio-demografske karakteristike ispitanika

U studiji je učestvovalo 20 pacijenata sa dijabetesom i 20 zdravih osoba. Među 20 pacijenata iz grupe obolelih, najmlađi je imao 27, a najstariji 68 godina. Prosečna starost u ovoj grupi bila je $53,85 \pm 11,58$. Najmlađa osoba u kontrolnoj grupi bila je stara 21 godinu, dok je najstarija imala 68 godina. Prosečna starost bila je $52,95 \pm 10,32$. Nije uočena statistički značajna razlika u starosti između kontrolne grupe i grupe obolelih, što isključuje godine života kao faktor koji bi mogao da utiče na vrednost CS u našoj studiji.

U pogledu distribucije po polovima, takođe nije uočena statistički značajna razlika između ove dve grupe. I u kontrolnoj grupi i u grupi obolelih bilo je 6 (30%) osoba muškog pola i 14 (70%) osoba ženskog pola. Osnovne karakteristike ispitanika iz obe grupe prikazane su na **Tabeli 1** i **Tabeli 2**.

Tabela 1. Osnovne karakteristike ispitanika iz grupe obolelih

Karakteristika	Broj \pm SD / Broj (%)	
Starost	$53,85 \pm 11,58$	
Pol	<i>Muški</i>	<i>Ženski</i>
	6 (30)	14 (70)
Stadijum retinopatije	<i>Nema</i>	<i>Neproliferativna</i>
	15 (75)	5 (25)
Hemoglobin A1c	< 7	≥ 7
	8 (40)	12 (60)

Tabela 2. Osnovne karakteristike ispitanika iz kontrolne grupe

Karakteristika	Broj \pm SD / Broj (%)	
Starost	$52,95 \pm 10,32$	
Pol	<i>Muški</i>	<i>Ženski</i>
	6 (30)	14 (70)

Kontrastna senzitivnost u grupi obolelih i kontrolnoj grupi

CS određivali smo pri monokularnom i pri binokularnom vidu u obe grupe. Na **Tabeli 3** prikazane su vrednosti CS kod pacijenata iz kontrolne grupe i grupe obolelih pri monokularnom vidu. Kod pacijenata iz kontrolne grupe, prosečna vrednost CS bila je $0,35 \pm 0,83$, dok je kod pacijenata sa dijabetesom ta vrednost bila statistički značajno niža - $0,20 \pm 0,64$. Na istoj tabeli prikazane su vrednosti CS u ove dve grupe, pri binokularnom vidu. U grupi obolelih, vrednost CS bila je $0,26 \pm 0,07$, a u kontrolnoj $0,42 \pm 0,08$, što takođe govori u prilog tome da su kod pacijenata sa dijabetesom vrednosti CS bile statistički značajno niže nego kod zdravih kontrola i pri binokularnom vidu.

Tabela 3. Kontrastna senzitivnost kod pacijenata u grupi obolelih i kontrolnoj grupi

	Grupa		
Vid	Oboleli (N = 20)	Kontrole (N = 20)	P vrednost
Monokularan	$0,20 \pm 0,64$	$0,35 \pm 0,83$	0,000
Binokularan	$0,26 \pm 0,07$	$0,42 \pm 0,08$	0,000

Kontrastna senzitivnost kod pacijenata bez retinopatije i pacijenata sa retinopatijom

Pored poređenja sa kontrolnom grupom, izvršili smo poređenje i unutar grupe pacijenata sa dijabetesom, i to između onih koji nemaju i onih koji imaju retinopatiju. Od 20 pacijenata sa dijabetesom, 5 (25%) osoba je imalo retinopatiju, i svi su imali neproliferativnu formu. Ostalih 15 (75%) nije imalo promene na mrežnjači. Ispitivanje smo sprovedli pri monokularnom i binokularnom vidu. Uočene su statistički značajno niže vrednosti CS kod pacijenata sa neproliferativnom DR ($0,15 \pm 0,03$) u odnosu na one koji nemaju retinopatiju ($0,23 \pm 0,64$), ali samo pri monokularnom vidu, što je prikazano na **Tabeli 4**. Pri binokularnom vidu, nije zapažena statistički značajna razlika u vrednostima CS između ove dve grupe, a prosečne vrednosti bile su $0,21 \pm 0,04$ kod dijabetičara sa neproliferativnom DR i $0,28 \pm 0,72$ kod pacijenata bez retinopatije (takođe prikazano na **Tabeli 4**).

Tabela 4. Kontrastna senzitivnost kod pacijenata sa dijabetesom bez retinopatije i sa neproliferativnom retinopatijom

	Stadijum retinopatije		
Vid	Nema (N = 15)	Neproliferativna (N = 5)	P vrednost
Monokularan	$0,23 \pm 0,64$	$0,15 \pm 0,03$	0,004
Binokularan	$0,28 \pm 0,72$	$0,21 \pm 0,04$	0,056

Kontrastna senzitivnost kod pacijenata u odnosu na vrednost hemoglobina A1c

Grupu obolelih podelili smo na grupu onih čije su aktuelne vrednosti hemoglobina A1c bile veće ili jednake 7 i na one čije su vrednosti bile niže od 7. Od 20 dijabetičara, njih 12 (60%) imalo je hemoglobin A1c ≥ 7 , dok je kod 8 (40%) pacijenata ta vrednost bila niža od 7. Nije uočena statistički značajna razlika, kako pri monokularnom vidu, tako ni pri binokularnom vidu u vrednostima CS, među ove dve grupe pacijenata. Vrednosti CS pri monokularnom vidu bile su $0,19 \pm 0,07$ kod onih sa nižim vrednostima hemoglobina A1c i $0,20 \pm 0,06$ kod onih sa višim. Pri binokularnom vidu, te vrednosti su $0,27 \pm 0,07$ za pacijente sa hemoglobinom A1c ≥ 7 i $0,26 \pm 0,07$ kod onih sa hemoglobinom A1c < 7 . Ovi podaci prikazani su u **Tabeli 5**.

Tabela 5. Kontrastna senzitivnost kod pacijenata sa dijabetesom u odnosu na vrednost hemoglobina A1c

	Hemoglobin A1c		
Vid	< 7 (N = 8)	≥ 7 (N = 12)	P vrednost
Monokularan	$0,19 \pm 0,07$	$0,20 \pm 0,06$	0,521
Binokularan	$0,27 \pm 0,07$	$0,26 \pm 0,07$	0,630

Diskusija

Rezultati studije koju smo sprovedeli ukazuju na potencijalni značaj i korist ispitivanja CS kod pacijenata koji boluju od šećerne bolesti. Funkcija CS kod pacijenata sa dijabetes melitusom bila je značajno snižena u poređenju sa zdravim osobama kako pri monokularnom vidu, tako i pri binokularnom. Kako je vidna oština tokom ispitivanja CS bila 20/20 ili viša kod svakog subjekta, u obe grupe ispitanih, ovakvi rezultati nagoveštavaju da CS slabi kod pacijenata sa dijabetesom čak i pre nego što dođe do oslabljenja vidne oštine. Takođe, većina pacijenata nije imala vidljive promene na mrežnjači, što ukazuje na mogućnost korišćenja CS kao ranog pokazatelja poremećaja vida kod ovih pacijenata.

Druga ispitivanja koja su se bavila istom tematom, usaglašena su sa našim (8,9,10,11,12). Stavrou i saradnici, ispitivali su vidnu oštرينу i CS kod osoba sa dijabetes melitusom i zapazili su da je CS bila značajno niža u grupi pacijenata bez DR ili sa ranom DR u odnosu na zdrave osobe, dok razlike u vidnoj oštřini među ove dve grupe ispitanih nisu bile statistički značajne (9). Još jedno istraživanje koje je sprovedeno samo na pacijentima bez DR i drugih očnih bolesti, zaključuje da je kod njih CS značajno niža u poređenju sa kontrolnom grupom i da CS može da detektuje poremećaje vida u subkliničkom stadijumu bolesti (11).

Naša studija uočila je statistički značajno niže vrednosti CS kod pacijenata sa DR u odnosu na dijabetičare bez DR. Istraživanje Abrishamija i njegovih kolega, koje je poredilo CS na očima dijabetičara bez DR sa CS na očima istih pacijenata sa DR, dobilo je rezultate koji se podudaraju sa našim (8). Međutim, drugo ispitivanje, sprovedeno na većem broju ispitanika, nije detektovalo značajne razlike u CS između ove dve grupe ispitanika. Navedeno istraživanje zapazilo je i povezanost između CS i visine hemoglobina A1c, kao indikatora metaboličke kontole dijabetesa (10). Ovakva korelacija u našoj studiji nije uočena, ali naši pacijenti su imali uzak spektar nivoa hemoglobina A1c, što je moglo uticati na validnost dobijenih rezultata.

Nakon svega navedenog, značajno je napomenuti da je poređenje rezultata merenja CS izuzetno teško, s obzirom na to da su u različitim istraživanjima korišćene različite merne procedure, oprema kao i metode kalibriranja, što sve može doprineti razlikama u dobijenim rezultatima.

Dodatno, postojala su i određena ograničenja naše studije - relativno mali broj ispitanika za dobijanje statističke snage testiranih parametara i nedostatak pacijenata sa proliferativnom DR, pa bi prošireno istraživanje, na većem broju ispitanika i u svim stadijumima DR, bilo poželjno.

Zaključak

U našem istraživanju registrovano je značajno oslabljenje funkcije CS kod pacijenata sa šećernom bolešću u poređenju sa zdravim osobama. Takođe, pacijenti koji imaju neproliferativnu DR imali su nižu CS u odnosu na dijabetičare bez DR, pri monokularnom vidu. Sprovedena studija, ali i druga naučna ispitivanja, zaključuju da bi CS mogla biti rani pokazatelj poremećaja vida kod pacijenata sa dijabetesom, i to pre nego što dođe do oslabljenja vidne oštchine i vidljivih promena na mrežnjači, a merenje CS preko testova sa optotipa je jeftina, jednostavna i neinvazivna dijagnostička metoda, pogodna za svakodnevno korišćenje u kliničkom radu. Stoga, smatramo da je potrebno nastaviti dalje ispitivanje uticaja šećerne bolesti na funkciju CS i da bi proširene studije, na većem broju ispitanika i u svim stadijumima DR, bile poželjne.

Literatura

1. Ahsan H. Diabetic retinopathy–biomolecules and multiple pathophysiology. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2015;9(1):51-54.
2. Heng L, Comyn O, Peto T, Tadros C, Ng E, Sivaprasad S, et al. Diabetic retinopathy: pathogenesis, clinical grading, management and future developments. *Diabetic Med* 2013;30(6):640-650.
3. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care* 2003 Sep;26(9):2653-2664.
4. Rusu V, Mihai E, Stănilă A. Contrast Sensitivity in Diabetic Retinopathy. *Acta Medica Transilvanica* 2014;19(3).
5. Kuo H, Kuo M, Tiong S, Wu P, Chen Y, Chen C. Visual acuity as measured with Landolt C chart and Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) chart. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2011;249(4):601-605.
6. Gualtieri M, Bandeira M, Hamer RD, Damico FM, Moura ALA, Ventura DF. Contrast sensitivity mediated by inferred magneto-and parvocellular pathways in type 2 diabetics with and without non-proliferative retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(2):1151-1155.
7. Sukha AY, Rubin A. High, medium, and low contrast visual acuities in diabetic retinal disease. *Optometry Vision Sci* 2009;86(9):1086-1095.
8. Abrishami M, Heravian J, Derakhshan A, Mousavi M, Banaee T, Daneshvar R, et al. Abnormal Cambridge low-contrast grating sensitivity results associated with diabetic retinopathy as a potential screening tool. *Eastern Mediterranean Health Journal* 2007;13(4):810-818.
9. Stavrou EP, Wood JM. Letter contrast sensitivity changes in early diabetic retinopathy. *Clinical and Experimental Optometry* 2003;86(3):152-156.
10. Misra S, Saxena S, Kishore P, Bhasker SK, Misra A, Meyer CH. Association of contrast sensitivity with LogMAR visual acuity and glycosylated hemoglobin in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Journal of ocular biology, diseases, and informatics* 2010;3(2):60-63.
11. Malukiewicz G, Lesiewska-Junk H, Kazmierczak K. Changes in the colour vision and contrast sensitivity in diabetic patients without retinopathy. *Klin Oczna* 2009;111(7-9):221-223.
12. Sun TS, Zhang MN. Characters of contrast sensitivity in diabetic patients without diabetic retinopathy. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2012 Jan;48(1):41-46.