



### DOÇ. DR. MEHMET CEM MOCAN

*Dr. Mocan, İstanbul Amerikan Robert Koleji'nden 1992'de, Hacettepe Tıp Fakültesi'nden 1998'de mezun oldu. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Bölümü'nde uzmanlık eğitimini 2002'de tamamladı. 2002-2003 yıllarında A.B.D'de Cedars-Sinai Tıp Merkezi'nde ve 2003-2004 yıllarında Harvard Üniversitesi Massachusetts Eye&Ear Infirmary'de çocukluk dönemi göz hastalıkları üzerinde çalıştı. 2004 yılında Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları bölümüne öğretim görevlisi olarak atandı. 2009 yılında Yardımcı Doçent, 2011 yılında Doçent oldu. Akademik çalışma alanları arasında kornea hastalıkları ve korneanın tanınasal değerlendirilmesi, ön segment hastalıkları ve glokom bulunmaktadır.*

**Correspondence:** M.D. Associate Professor, Mehmet Cem MOCAN  
Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of  
Ophthalmology, Ankara / TURKEY

**Phone:** +90 312 305 17 77

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

### ÖZ

Diabetik keratopati, göz yaşında artmış glukoz konsantrasyonunun başlattığı ve klinik olarak tanınması güç olabilen çok faktörlü bir oküler yüzey ve kornea hastalığıdır. Temelinde nörotrofik keratopati yatan bu tablo, kendi içinde kuru göz, tekrarlayıcı kornea erozyonları, dirençli epitel defektleri gibi çeşitli göz yüzeyi hastalıkları içerir. Özellikle vitreoretinal cerrahi sonrası ortaya çıkan kornea epitel iyileşme sorunları, standart tedavi seçeneklerine dirençli epitel defektlerine yol açabilmektedir. Hastalığa korneada sinir kaybı, ileri glikasyon son ürün birikimi, poliöl metabolizma aktivasyonu ve büyüme faktör eksikliği gibi birçok farklı mekanizma yol açar. Her ne kadar daha az dikkat çekici olsa da, endotel ve Descemet zarı düzeyinde de morfolojik değişiklikler izlenebilmektedir. Diabetik keratopati ile ilişkili kornea bozukluklarının değerlendirilmesinde in vivo konfokal mikroskopi son yıllarda kullanılan bir görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. Diabetik keratopati ile ilişkili klinik tabloların tedavisi için günümüzde etkin bir tedavi bulunmamakla beraber hipergliseminin kornea üzerindeki toksik etkilerini geri döndürmek için farklı yaklaşımlı tedavi seçenekleri üzerinde çalışılmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Diabet, kornea, subbazal sinir, epitel, in vivo konfokal mikroskopi.

### ABSTRACT

Diabetic keratopathy is a multifactorial clinical entity involving the cornea and the ocular surface that is difficult to recognize and which is initiated by elevated tear glucose levels. This entity comprises several disease states including dry eye, recurrent corneal erosions and persistent epithelial defects. Epithelial erosions that occur following vitreoretinal procedures may be resistant to standard treatment modalities. Several mechanisms including corneal nerve damage, accumulation of advanced glycation end products, polyol pathway activation and loss of trophic factors contribute to disease pathogenesis. In addition alteration at the level of Descemet's membrane and endothelial cell layer may also be observed. In this aspect in vivo confocal microscopy has become a valuable diagnostic tool to observe the corneal changes associated with diabetic keratopathy. Although there is no effective treatment regimen for diabetic keratopathy, several different approaches are being developed to counteract the toxic effects of hyperglycemia on the cornea.

**Key Words:** Diabetes, cornea, subbasal nerves, epithelium, in vivo confocal microscopy.

## GİRİŞ

Diabetes mellitus hastalığı tüm dünyada kalıcı görme kaybı yapan hastalıklar arasında yer almaktadır.<sup>1</sup> Diabet ilişkili göz komplikasyonlarının başında diabetik retinopati gelmekte ve görme kaybı çoğunlukla diabetik makülopati veya proliferatif diabetik retinopati komplikasyonlarına bağlı olarak gelişmektedir.<sup>1</sup> Diabetik olgularda retinopatinin yanı sıra gözde neovasküler glokom, optik nöropati ve ön segment komplikasyonları da görülebilmektedir. Klinik olarak ön planda olmasa da diabetik hastaların %47-64'ünde olarak kornea epiteliopatisi izlenebilmektedir.<sup>2</sup> Kornea epiteliopatiyi de içeren diabet ile ilişkili oküler yüzey ve göz yaşı değişiklikleri "diabetik keratopati" olarak tanımlanmaktadır.<sup>1,2</sup>

Bu tablo ciddi görme kaybı ile ilişkilendirilmese de, diabetin kornea üzerindeki olumsuz etkileri 19. yüzyılın ortalarından itibaren rapor edilmeye başlanmış ve kornea yara iyileşme bozukluklarının enfeksiyöz keratitlere meyil oluşturabileceği bildirilmiştir.<sup>2</sup> Hipergliseminin toksik etkilerine bağlı gelişen diabetik keratopati tekrarlayan kornea erozyonları, gecikmiş yara iyileşmesi ve kornea ülserlerini içeren karmaşık bir klinik tablodur ve hem ön hem de arka segment ile ilgilen göz hastalıkları uzmanları tarafından tanınması gerekir. Diabetik olguların geçirdiği vitreoretinal işlemler sırasında daha berrak bir görüş sağlama amacıyla ortamdaki uzaklaştırılan kornea epitelinin postoperatif dönemde iyileşmesinde gecikmesi hastanın yaşam kalitesini ve görüş netliğini olumsuz olarak etkilemektedir.<sup>1,3</sup> Bu derleme diabetik keratopati tablosunun klinik özelliklerini ve bu klinik görüntüye yol açan patogenetik mekanizmalarını sunmayı amaçlamaktadır.

## KLİNİK ÖZELLİKLER

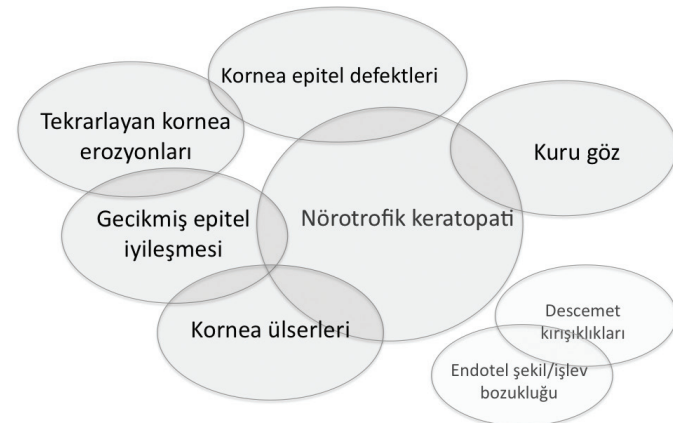
Diabetik keratopati çok farklı görüntüleri ve tanıları içeren bir klinik yelpaze olarak tanımlanmaktadır.<sup>2</sup> Bu yelpaze içinde kornea epitel defektleri, tekrarlayan kornea erozyonları, gecikmiş epitel iyileşmesi, kornea ülserleri ve kuru göz hastalığı yer almaktadır. Kornea epitel defektleri travmaya bağlı olarak, cerrahi müdahalelerden sonra veya de novo olarak ortaya çıkabilir. Sağlıklı bireylerde ortaya çıkan yüzeysel epitel defektlerin aksine, diabetik olgularda epitel iyileşmesi uzama göstermekte ve suni göz yaşı uygulamalarını içeren standart tedavilere direnç gösterebilmektedir.

Bu bağlamda diabetik olgularda dirençli kornea epitel defektleri görmeyi tehdit edici bir durum olarak kabul edilmelidir.<sup>1</sup> Semptomatik diabetik ketaropati gelişimine bir dizi subklinik doku değişiklikleri öncülük etmektedir.

Bunlar arasında epitel fonksiyonlarında azalma<sup>4</sup>, epitel şekil bozuklukları<sup>5</sup>, bazal membran kalınlaşması<sup>6</sup> ve kornea hassasiyetinde azalma<sup>7</sup> gelmektedir. Birçok çalışma kornea epitel değişikliklerinin temelinde nörotrofik keratopatinin yattığına işaret etmektedir.<sup>8-10</sup> Diabetik keratopatide ön planda kornea epitel ve göz yüzey değişiklikleri bulunsa da diabetik keratopati yelpazesi içinde Descemet zarı düzeyinde kırışıklıklar ve kornea endotelinin şekil ve işlev bozuklukları da bulunmaktadır.<sup>1,2,11</sup> Diabetik olguların arka stroma sahalarında yaşlı hastalarda da izlenebilen birbirine paralel ve dikey olarak yerleşim gösteren ve Waithe-Beetham çizgileri olarak adlandırılan ince kırışıklıklar in vivo konfokal mikroskopik yöntemlerle de rapor edilmiştir.<sup>12</sup>

Diabetik olgularda kornea stroma ödemi daha sık olarak izlenmektedir.<sup>13</sup> Endotel polimegatizm ve pleomorfizmde artış hem diabetik hastaların kornealarında speküler mikroskopik görüntüleme yöntemleri ile, hem de diabet geliştirilen deneysel hayvan modellerinde saptanmıştır.<sup>13,14</sup> Ayrıca hem tip I ve hem de tip II diabetik olgularda endotel hücre yoğunluklarında azalma görülmektedir.<sup>15,16</sup>

## Diabetik Keratopati



Şekil 1: Diabetik keratopatiyi oluşturan klinik tablolar.

## DIABETİK KERATOPATİNİN PATOGENEZİ

### Gözyaşı

Diabetes mellitus ilişkili kornea epiteliopatinin gelişiminde sorumlu tutulan temel mekanizmalar arasında bazal membran bozuklukları, göz yaşı miktarının azalması, kornea innervasyonunda azalma ve hiperglisemi bağımlı başta poliol metabolik yolağında olmak üzere belirli metabolik yollarda sinyal artışlarının geldiği düşünülmektedir.<sup>17-19</sup> Diabet zemininde gelişen kornea epiteliopati, epitel hücrelerin çoğalmasında ve hücre göçünde bozukluklar, hücrelerin birbirlerine ve bazal membrana bağlanmasında sorunlar ve epitelin geçirgenliğinde artış ile ortaya çıkmaktadır. Elektron mikroskopik çalışmalarda bazal epitel hücrelerinde fokal dejenerasyon ve sitoplazma için glikojen birikimi saptanmaktadır.<sup>20</sup> Keratopatiyi başlatan ilk olayın hiperglisemiye ikincil göz yaşı glukoz miktarında artış olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda diabetik olgularda göz yaşı glukoz miktarında normal düzeylerin 4 katı kadar artış olduğu (0.2 mmol/L; 0.92 mmol/L) gösterilmiştir.<sup>21</sup> Artmış göz yaşı glukozu kornea epitelinde, bazal membranında ve sinir ağında diabetik keratopati ile sonuçlanacak değişiklikleri başlatmaktadır.<sup>17</sup> Hiperglisemi bazal epitel hücre katmanlarında dejenerasyon, hücre bölünme hızında bozukluklar, epitelin koruyucu işlevlerinde düşüklük, epitel kırılabilirliği oluşturarak epitel hasarına yola açmaktadır.<sup>22</sup>

### Metabolik Yol Bozuklukları

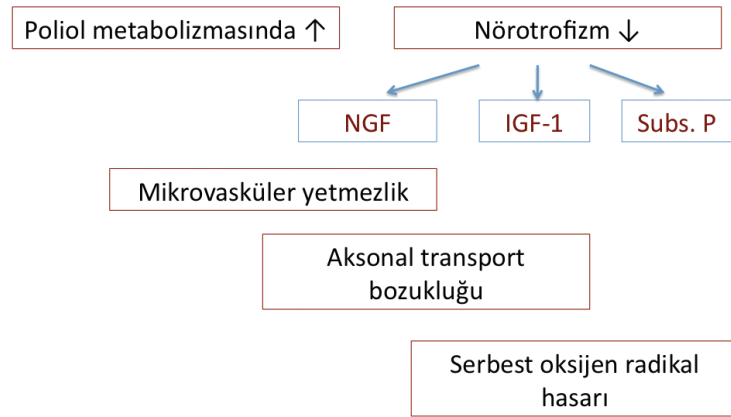
Epitel iyileşmesinde rol oynayan moleküller başında epidermal büyüme faktörü (epidermal growth factor [EGF]) gelmektedir. EGF kornea epitel hücrelerinin çoğalması ve göçü için gerekli sinyalleri veren moleküllerin başında gelir.<sup>22</sup> Hipergliseminin ortamdaki reaktif oksijen ürünlerini arttırarak tip I ve tip II diabetik olguların kornea epitel hücrelerinden EGF reseptör aktivitesini ve bu reseptörün uyardığı fosfatidil inozitol 3 ve Akt enzim aktivitesini azalttığı gösterilmiştir.<sup>22</sup> Bu enzimler hücre sağkalımı için önem taşımakta olan hücresel yollar için gereklidir ve vasküler endotel büyüme faktörü olmak üzere birçok büyüme faktörü tarafından kullanılmaktadır. Epitel geçirgenliği doğrudan hiperglisemi ile ilişkili bulunmuştur.<sup>23</sup> Gekka ve ark.,<sup>23</sup> yaptığı çalışmada epitelin floresein solüsyonuna geçirgenliği diabetik olguların hemoglobin A1c oranıyla doğru orantılı olarak bulunmuştur.

Kornea epitel geçirgenliğinin artışı mikrobik keratitlere zemin hazırlayıcı etkenlerden biridir. Hiperglisemiye bağlı ortaya çıkan kornea epitel geçirgenliğinin insülin tedavisi ile azaldığı gösterilmiş olması metabolik kontrolün sadece retinopati için değil aynı zamanda kornea epitel fonksiyonları için önemli olduğunu göstermektedir.<sup>24</sup> Diabete bağlı epitel geçirgenlik artışının poliol metabolizmasına ikincil olarak geliştiği öne sürülmüştür.<sup>25</sup> Poliol yolu diabetes mellitus sürecinde hedef organ hasarına yol açan mekanizmaların başında gelmektedir.<sup>1</sup> Bu metabolik yola giriş enzimi olarak kabul edilen aldoz redüktaz kornea epiteli ve endotelinde de sürekli olarak ifade edilmektedir ve hiperglisemiye bağlı aktive olmaktadır.<sup>25</sup> Topikal aldoz redüktaz inhibitörlerinin kornea epitelinde hiperglisemiye bağlı ortaya çıkan değişiklikleri geri döndürdüğünü göstermiş olmaları, bu metabolik yolun diabetik keratopati sürecinde rol oynadığını gösteren başka bir delildir.<sup>1</sup> Diabetik olguların göz yaşlarında ayrıca insülin benzeri büyüme faktörü-1'i (IGF-1) bağlama ve etkisiz hale getirme işlevi taşıyan insülin benzeri büyüme faktörünü bağlayıcı protein-3 (insülin like growth factor binding protein-3 [IGFBP-3]) konstrasyonlarında 3 kat artış saptanmıştır.<sup>26</sup> IGFBP-3 artışının göz yaşında normal şartlarda bulunan IGF-1 molekülünün epitel üzerinde yenileyici etkisini yavaşlatarak, epitel yenilenmesini ve sağkalımını olumsuz etkilediği düşünülmektedir.<sup>26</sup>

### Epitel Bazal Membran Kalınlaşması

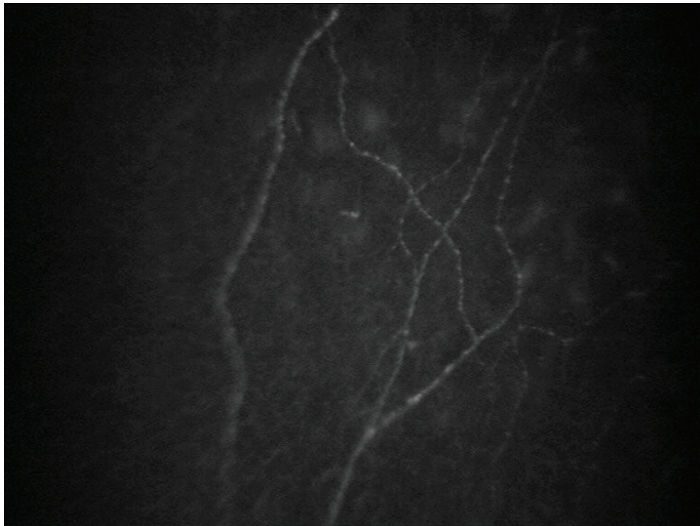
Diabetik olguların kornealarında göze çarpan önemli bir bulgu bazal membran yapısındaki bozulmadır.<sup>20</sup> Bazal membranın düzensiz olarak kalınlaşması ve birçok kat oluşturması (multi-lamination) gözlemlenen değişikliklerin başında gelmektedir.<sup>20</sup> Kalınlaşan katman içinde fibriller kollajen ve ileri glikasyon son ürünleri bulunmaktadır.<sup>18,20</sup> İleri glikasyon ürünlerinin bazal membran yapıtaşlarından biri olan laminin molekülü ile enzimlerden bağımsız bağlar oluşturduğu gösterilmiş, bu anormal bağların bazal epitel tabakasının bazal membrana bağlanmasını güçleştirdiği gösterilmiştir.<sup>18</sup> Ayrıca diabetik olguların Descemet zar düzeyinde muhtemelen kollajen yapısında olan 120 nm açıklığında fibril birikimi de epitel bazal membran kalınlaşmasına paralellik göstermektedir.

## Diabetik Nöropati: Patogenetik Mekanizmalar



**Şekil 2:** Korneada diabetik nöropatiye yol açan patogenetik mekanizmalar.

Epitel bazal membranı kalınlaşmasına yol açan bir başka etken korneada ileri glikasyon son ürünlerinin (advanced glycation end products [AGE]) birikimidir.<sup>27</sup> İleri glikasyon son ürünleri, diabet sürecinde ortaya çıkan, tüm organ komplikasyonların gelişiminde etkili olduğu düşünülen, proteinlerde geri dönüşümsüz şeker eklerinin oluşumudur.<sup>28</sup>



**Şekil 3:** Diabetik bir olgunun kornea subbazal sinir liflerindeki kıvrımlanma artışı.

İleri glikasyon son ürünleri korneada epitel, epitel bazal membranı, stroma, Descemet zarı ve endotel düzeyinde biriktiği rapor edilmiştir.<sup>18,27</sup>

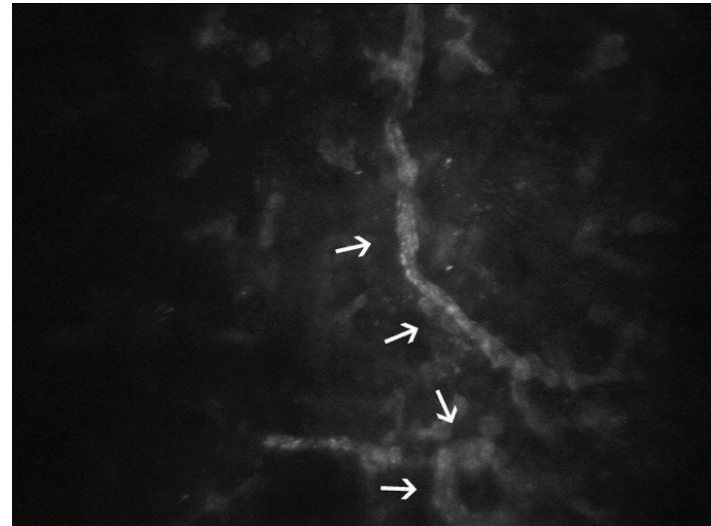
### Limbal Kök Hücre Bozuklukları

Kornea epitelinin fizyolojik döngüsü limbus bölgesinde bulunan epitel kök hücrelerinin sağlıklı çoğalması ve göçüne bağlıdır.<sup>29</sup> Limbal kök hücreleri bazal epitel tabakasında bulunur ve bu bölgede bulunan tüm hücrelerin %10'unu oluşturur.<sup>30</sup>

Limbal epitel kök hücre eksiklikleri veya yetmezliğinde kornea epitel defektlerinin iyileşmesinde gecikmeler ve ağır formlarında kornea damarlanması ortaya çıkmaktadır.

Diabetik kornealarda yapılan çalışmalarda N-cadherin, keratin-15, 17, 19, ABCG2, integrin ve laminin  $\gamma 3$  gibi limbal epitel kök hücre belirteçlerinin ifadesinde belirgin azalma gösterilmiş ve bu belirteçlerin c-met gen transdüksiyonu sonrasında hem miktarlarının arttığı hem de diabetik kornealarda iyileşme sürecinin hızlandığı gösterilmiştir.<sup>30</sup>

Bu bağlamda diabetik olguların kornealarında epitel iyileşmesinin sadece bazal membran bozuklukları ile sınırlı olmadığı ve epitel kök hücrelerinin de hastalık patogenezinde yer aldığı akılda tutulmalıdır.



**Şekil 4:** Diabetik bir olgunun stromasında kalınlaşmış ve anormal kıvrımlar gösteren stroma siniri.

## Diabetik Nöropati

Kornea innervasyonundaki bozukluklar diabetik keratopatinin gelişiminde en önemli mekanizmaların başında gelmektedir.<sup>31</sup> Korneadaki sinir kaybı ile gelişen nörotrofik keratopati, günümüzde sistemik diabetik polinöropatinin bir parçası olarak kabul edilmektedir. Diabetik olguları %50'sinde ortaya çıkan nöropati tablosu miyelinli ve miyelinsiz sinir dejenerasyonuna bağlı gelişmektedir.<sup>32</sup>

Kornea sinirlerinin çoğu miyelinsiz, küçük çaplı ve kornea yüzeyine dik dallar veren C tipi liflerden oluşmakta, daha az sıklıkla büyük çaplı A delta lifleri izlenmektedir.<sup>33</sup> Bazal epitel tabakası altında bulunan subbasal sinir tabakası kornea hassasiyetini sağlayarak ve epitel hücre sağkalımını uyarıcı trofik maddelere salgılayarak epitel tabakasının normal döngüsünü sürdürebilmektedir.<sup>8</sup>

Epitel sağkalımını arttıran büyüme faktörlerinin başında sinir büyüme faktörü (nerve growth factor [NGF]), insülin büyüme faktörü-1 (IGF-1), substance P ve kalsitonin geni ilişkili ürün (CGRP) bulunmaktadır. Diabetik nöropatiye yol açan mekanizmalar Şekil 2'de gösterilmektedir.

Diabetik olgularda hem kornea hassasiyetinde hem de göz yaşşı miktarında azalma izlenmektedir.<sup>8</sup> Ayrıca kornea hassasiyetindeki azalma diabetik retinopati evresi ile de ilişkili bulunmuştur.<sup>8,19</sup>

Hem kornea hassasiyeti azalması hem de kornea sinir yoğunluğunda azalma periferik his kaybı ile de ilişkili bulunmuştur.<sup>34-37</sup> Kornea sinir kaybı hem tip I hem de tip II diabetik olgularda tespit edilmektedir.<sup>32,38,39</sup>

Subbasal sinir ağını oluşturan ana sinir gövdelerinde ve daha ufak sinir dallarına kayıplar birçok grup tarafından in vivo konfokal mikroskopi ile gösterilmiş olması diabetik olguların kornealarında sinir hasarının mevcudiyetini kanıtlamaktadır.<sup>10,39</sup> Sinir kaybına ek olarak subbasal ve stroma sinirlerinde kalınlaşma ve kıvrımlanma artışı da ek bulgular arasındadır (Şekil 3, 4) ve bu değişikliklerin bazal membran kalınlaşmasına, ileri glikasyon son ürünleri (AGE) birikimine ve poliol artışına ikincil olarak geliştiği düşünülmektedir.<sup>10,38</sup> Topikal aldoz redüktaz inhibitörlerinin deneysel hayvan modellerinde kornea hassasiyetinde artış sağladığının gösterilmesi bu hipoteze destek vermektedir.<sup>40</sup>

Yine deneysel hayvan çalışmalarında topikal substance P ve IGF-1 uygulamalarının kornea epitel iyileşmesini hızlandırması, sinir kökenli büyüme faktörlerinin epitel iyileşmesi üzerindeki olumlu etkilerini gösteren bir başka bulgudur.<sup>41</sup> Panretinal fotokoagülasyon tedavisinin kornea sinir yoğunluğu ve kornea hassasiyeti üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.<sup>42</sup>

## Diabetik Keratopatinin Engellenmesi

Diabetik keratopati çok farklı mekanizmalara bağlı gelişse de, bütün patogenetik olayların altında hiperglisemi ve artmış göz yaşşı glukoz konsantrasyonu bulunmaktadır.<sup>17</sup> Dolayısıyla yukarıda tarif edilen edilen epitel, bazal membran ve sinir bozukluklarını engellemek için iyi bir metabolik kontrolün sağlanması gereklidir. Bununla beraber topikal aldoz redüktaz enzim inhibitörlerinin, büyüme faktörlerinin, antioksidan özellikli maddelerin kullanılmasının diabetik keratopati üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir.<sup>1</sup> Gelecekte kornea yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkileri gösterilmiş c-Met gibi protoonkogenlerin topikal kullanımı da muhtemel gözükmektedir. Kornea sinir rejenerasyonun uyarılabilmesi belki de diabetik olgularda en kritik gelişmelerden biri olacaktır.

## SONUÇ

Birbiriyle ilişkili birçok farklı klinik tabloyu içeren diabetik keratopati, tanınması ve tedavisi güç oküler yüzey hastalıklar arasındadır. Diabetik retinopati gibi ciddi görme kaybı nedenleri arasında olmaması nedeniyle yeterince dikkat çekmesine rağmen, klinik olarak gözden kaçabildiği için ortaya çıkardığı oküler morbidite hastaların hayat kalitesini önemli ölçüde bozabilmektedir. Kornea diabetin vücutta ortaya çıkardığı çoklu organ hasarının doğrudan değerlendirilebildiği dokulardan biri olma özelliğini taşımaktadır.

Canlı kornea dokusunun incelenmesini mümkün kılan in vivo konfokal mikroskopi tekniği diabetik keratopatide ortaya çıkan doku düzeyindeki bozuklukların daha iyi anlaşılmasını sağlayabilecek bir görüntüleme yöntemidir. Bu teknik ile özellikle kornea sinir kaybının değerlendirilmesi mümkün olmuştur. Diabetik keratopatinin ve ona zemin hazırlayan patogenetik faktörlerin incelenmesi hem bu tablonun hem de diabetin sistemik olarak ortaya çıkardığı diğer komplikasyonların daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Kaji Y. Prevention of diabetic keratopathy. *Br J Ophthalmol* 2005;89:254-5.
2. Schultz RO, Van Horn DL, Peters MA, et al. Diabetic keratopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981;79:180-99.
3. Foulks GN, Thoft RA, Perry HD, Tolentino et al. Factors related to corneal epithelial complications after closed vitrectomy in diabetics. *Arch Ophthalmol* 1979;97:1076-8.
4. Gobbels M, Spitznas M, Oldendoerp J. Impairment of corneal epithelial barrier function in diabetics. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989;27:142-4.
5. Hosotani H, Ohashi Y, Yamada M, et al. Reversal of abnormal corneal epithelial cell morphologic characteristics and reduced corneal sensitivity in diabetic patients by aldose reductase inhibitor, CT-112. *Am J Ophthalmol* 1995;119:288-94.
6. Azar DT, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, et al. Altered epithelial-basement membrane interactions in diabetic corneas. *Arch Ophthalmol* 1992;110:537-40.
7. Fujishima H, Shimazaki J, Yagi Y, et al. Improvement of corneal sensation and tear dynamics in diabetic patients by oral aldose reductase inhibitor, ONO-2235: a preliminary study. *Cornea* 1996;15:368-75.
8. Saito J, Enoki M, Hara M, et al. Correlation of corneal sensation, but not of basal or reflex tear secretion, with the stage of diabetic retinopathy. *Cornea* 2003;22:15-18.
9. Zhivov A1, Winter K, Hovakimyan M, et al. Imaging and quantification of subbasal nerve plexus in healthy volunteers and diabetic patients with or without retinopathy. *PLoS One*. 2013;8:e52157.
10. Chang PY, Carrel H, Huang JS, et al. Decreased density of corneal basal epithelium and subbasal corneal nerve bundle changes in patients with diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2006;142:488-90.
11. Ohguro N, Matsuda M, Ohashi Y, et al. Topical aldose reductase inhibitor for correcting corneal endothelial changes in diabetic patients. *Br J Ophthalmol* 1995;79:1074-7.
12. Mocan MC, Irkeç M, Orhan M. Evidence of Waite-Beetham lines in the corneas of diabetic patients as detected by in vivo confocal microscopy. *Eye (Lond)* 2006;20:1488-90.
13. Schultz RO, Matsuda M, Yee RW, et al. Corneal endothelial changes in type I and type II diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol* 1984;98:401-10.
14. Meyer LA, Ubels JL, Edelhauser HF. Corneal endothelial morphology in the rat. Effects of aging, diabetes, and topical aldose reductase inhibitor treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:940-8.
15. Urban B, Raczyńska D, Bakunowicz-Lazarczyk A, et al. Evaluation of corneal endothelium in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Mediators Inflamm* 2013;2013:913754.
16. 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.
17. Luttj GA. Effects of diabetes on the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:ORSF81-ORSF87.
18. Kaji Y, Usui T, Oshika T, et al. Advanced glycation end products in diabetic corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:362-8.
19. Rosenberg ME, Tervo TM, Immonen IJ, et al. Corneal structure and sensitivity in type 1 diabetes mellitus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:2915-21.
20. Rehany U, Ishii Y, Lahav M, Rumelt S. Ultrastructural changes in corneas of diabetic patients: an electron-microscopy study. *Cornea* 2000;19:534-8.
21. Sen DK, Sarin GS. Tear glucose levels in normal people and in diabetic patients. *Br J Ophthalmol* 1980;64:693-5.
22. Xu KP, Li Y, Ljubimov AV, et al. High glucose suppresses epidermal growth factor receptor/phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway and attenuates corneal epithelial wound healing. *Diabetes* 2009;58:1077-85.
23. Gekka M, Miyata K, Nagai Y, et al. Corneal epithelial barrier function in diabetic patients. *Cornea* 2004;23:35-7.
24. Zagon IS, Sassani JW, McLaughlin PJ. Insulin treatment ameliorates impaired corneal reepithelialization in diabetic rats. *Diabetes* 2006;55:1141-7.
25. Akagi Y, Yajima Y, Kador PF, et al. Localization of aldose reductase in the human eye. *Diabetes* 1984;33:562-6.
26. Wu YC, Buckner BR, Zhu M, et al. Elevated IGFBP3 levels in diabetic tears: a negative regulator of IGF-1 signaling in the corneal epithelium. *Ocul Surf* 2012;10:100-7.
27. Kim J, Kim CS, Sohn E, et al. Involvement of advanced glycation end products, oxidative stress and nuclear factor-kappaB in the development of diabetic keratopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:529-36.
28. Ahmed N. Advanced glycation endproducts-role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;67:3-21.
29. Sun TT1, Tseng SC, Lavker RM. Location of corneal epithelial stem cells. *Nature* 2010;463:10-1.
30. Saghizadeh M, Soleymani S, Harounian A, et al. Alterations of epithelial stem cell marker patterns in human diabetic corneas and effects of c-met gene therapy. *Mol Vis* 2011;17:2177-90.
31. Efron N. The Glenn A. Fry award lecture 2010: Ophthalmic markers of diabetic neuropathy. *Optom Vis Sci* 2011;88:661-83.
32. Messmer EM, Schmid-Tannwald C, Zapp D, et al. In vivo confocal microscopy of corneal small fiber damage in diabetes mellitus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:1307-12.
33. Müller LJ, Vrensen GF, Pels L, et al. Architecture of human corneal nerves. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:985-94.
34. Neilson N, Lund F. Diabetic polyneuropathy, corneal sensitivity, vibratory perception and Achilles tendon reflex in diabetics. *Acta Neurol Scand* 1979;59:15.
35. Midena E1, Brugin E, Ghirlando A, et al. Corneal diabetic neuropathy: a confocal microscopy study. *J Refract Surg* 2006;22:1047-52.
36. Quattrini C, Tavakoli M, Jeziorska M, et al. Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy. *Diabetes* 2007;56:2148-54.
37. Tavakoli M, Kallinikos PA, Efron N, et al. Corneal sensitivity is reduced and relates to the severity of neuropathy in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1895-7.
38. He J, Bazan HE. Mapping the nerve architecture of diabetic human corneas. *Ophthalmology* 2012;119:956-64.
39. Mocan MC, Durukan I, Irkeç M, et al. Morphologic alterations of both the stromal and subbasal nerves in the corneas of patients with diabetes. *Cornea* 2006;25:769-73.
40. Hosotani H, Ohashi Y, Kinoshita S et al. Effects of topical aldose reductase inhibitor CT-112 on corneal sensitivity of diabetic rats. *Curr Eye Res* 1996;15:1005-7.
41. Nakamura M, Kawahara M, Morishige N, et al. Promotion of corneal epithelial wound healing in diabetic rats by the combination of a substance P-derived peptide (FGLM-NH2) and insulin-like growth factor-1. *Diabetologia* 2003;46:839-42.
42. Misra S, Ahn HN, Craig JP, et al. Effect of panretinal photocoagulation on corneal sensation and the corneal subbasal nerve plexus in diabetes mellitus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:4485-90.