

# Diabette Oküler Yüzey ve Kornea Hastalıkları

*Ocular Surface and Corneal Disorders in Diabetes Mellitus*



## **PROF. DR. MUSTAFA ÜNAL**

*Dr. Ünal, 1974 yılında Sivas'ta doğdu. İstanbul Kabataş Erkek Lisesini ve İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa İngilizce Tıp Fakültesini bitirdi. Aynı fakültede Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimi tamamladı. 2004 yılından bu yana Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda öğretim üyeliğine devam etmektedir. İspanya Barselona'da Oküler Mikrocerrahi Enstitüsü'nde bir süre Dr JL Güell ile çalıştı. Uluslararası ve ulusal hakemli dergilerde yayınlanmış çok sayıda makaleler ve kongrelerde sunulmuş bildirileri mevcuttur. 2007 yılından bu yana Akdeniz Üniversitesi Göz Bankası Müdürlüğünü yürütmektedir. İlgili olduğu konular Keratokonus ve diğer Kornea Hastalıkları, Kornea Nakli, Katarakt Cerrahisi, Kuru Göz ve Oküler Yüzey Hastalıklarıdır.*

## **ÖZ**

Diabetes Mellitus (DM) dünyada körlüğe yol açan en sık hastalıklardan biridir. Retinal vasküler değişiklikler gözdeki en yaygın etkiler olmakla beraber hiperglisemi durumlarında oküler yüzey ve kornea fonksiyonları da bozulabilir. Bunlar içerisinde kronik blefarit, arpacık, kuru göz, konjunktival skuamöz metaplazi, azalmış korneal duyarlılık, korneal epitel ve endotel bozuklukları sayılabilir. Göz hekimlerinin bu sorunları tanması ve kalıcı değişiklikler oluşmadan erken müdahalesi önemlidir. Bu derleme makalede DM hastalarında oküler yüzey ve korneada oluşan komplikasyonlar özetlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Diabetes Mellitus, oküler yüzey, kornea.

## **ABSTRACT**

Diabetes Mellitus (DM) is one of the most common diseases leading to blindness worldwide. Although vascular changes to the retina are the most common effect of DM, the ocular surface and cornea can also become dysfunctional in a state of hyperglycaemia. They include chronic blepharitis, styes, dry eye, conjunctival squamous metaplasia, decreased corneal sensitivity, corneal epithelial and endothelial disturbances. It is vital for eye care professionals to recognise such changes so that early and rapid treatment can prevent irreversible damage from occurring. This review article outlines the complications that occur in the ocular surface and cornea in patients with DM.

**Key Words:** Diabetes Mellitus, ocular surface, cornea.

**Correspondence:** M.D. Professor, Mustafa ÜNAL  
Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology,  
Antalya / TURKEY

**Phone:** +90 533 621 69 68

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

## GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM) göz hekiminin en sık karşılaştığı endokrin hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün Ekim 2013 rakamlarına göre halen dünyada en az 347 milyon DM'li hasta vardır.<sup>1</sup> Bu rakamın 2030 yılında 1.5-2 katına çıkacağı varsayılmaktadır. Özellikle tip 2 DM hasta prevalansındaki artış çok daha belirgindir.

Bu artışın nedenleri arasında nüfus artışı, yaşlanma, kentleşmenin getirdiği yaşam tarzı değişimi, beslenme bozuklukları, sigara, alkol, obezite, fiziksel aktivitenin azalması ve genetik faktörler sayılabilir.<sup>2</sup>

DM insidansı ve prevalansındaki artış doğal olarak bu hastalığa bağlı gelişen komplikasyonlarda da artışa yol açmaktadır. Oküler komplikasyonlar göz önüne alındığında akla ilk olarak diabetik retinopati (DR) gelmektedir. DR prevalansı ile ilgili farklı rakamlar bildirilmekle birlikte 2012 yılında yapılan bir meta-analize göre prevalans %34.6'dır<sup>3</sup> ve 20-74 yaşları arası körlüğün en sık sebebidir.<sup>4</sup>

DM'ye bağlı ön segment bulguları çoğu zaman arka segment bulgularının gölgesinde kalır ve çok önemli sorunlara yol açmadığı sürece gerekli önem verilmeyebilir. Ancak DM tüm göz yapılarını etkileyen bir hastalıktır. 1970'li yıllardan önce bilinen ön segment komplikasyonları konjonktival mikroanevrizmalar, ektropiyon uvea, Descemet membranı katlantıları, endotelde, iris ön yüzeyinde ve trabeküler ağda pigment birikintileri olarak bilinmekteydi.<sup>5</sup>

İlk defa 1974 yılında Schwartz esteziyometre ile kornea duyarlılığını değerlendirdiği çalışmasında, diabetik olan hastalarla aynı yaş gurubundaki sağlıklı bireyleri karşılaştırdığında, korneal duyarlılığın diabetik olan grupta anlamlı olarak daha düşük olduğunu bildirmiştir.<sup>6</sup> Bunun diabetik nöropatiye bağlı olarak, trigeminal sinir ve dallarının etkilenmesine bağlı olabileceğini ileri sürmüştür. Nielsen de 36 diabet hastasının korneal duyarlılığını incelediği çalışmasında benzer sonuçlar elde etmiştir.<sup>7</sup>

Nörotrofik korneal ülser sıklığında artış ve vitrektominin yaygınlaşmasıyla cerrahi sonrası oluşan ve iyileşmeyen kornea epitel defektlerinin ortaya çıkması ile birlikte diabette ön segmentle ilgili birçok patoloji bildirilmiştir.<sup>8</sup>

Diabete bağlı oküler yüzey ve kornea komplikasyonları anatomik olarak aşağıdaki yapıları ilgilendirir;

- Göz Kapakları
- Gözyaşı film tabakası
- Konjonktiva
- Kornea

### Göz Kapakları

Diabet hastalarında genel olarak immün sistemin baskılanması sonucunda inflamasyona yatkınlık oluşmaktadır. Benzer şekilde göz kapağı inflamatuvar hastalıklarının sıklığı ve şiddeti diabet hastalarında normal popülasyona oranla daha fazla oluşmaktadır.<sup>5,8</sup>

Hordeolumun diabet varlığında daha sık olduğu bildirilmiştir. Özellikle sık tekrarlayan şalazyon durumlarında altta yatan diabet varlığı araştırılmalıdır. Ksantelezma hastalarında serum kolesterol düzeylerinin yanı sıra kan şekeri düzeyleri de bakılmalıdır. Tekrarlayan, inatçı ve tedaviye dirençli kronik blefarit varlığında da altta yatabilecek olan diabet varlığı düşünülmelidir. Orbital Selülit sıklığının DM hastalarında daha sık olabileceği bildirilmiştir. Özellikle hızlı ilerleyen ve mantar etkenli olgularda immünsüpresif durumlara ek olarak altta yatabilecek olan diabet varlığı akla getirilmelidir.

### Gözyaşı Film Tabakası

Diabet hastalarında mevcut gözyaşı sekresyonunun hem niceliksel hem de niteliksel olarak azaldığı, bunun da oküler yüzey inflamasyonunu daha da arttırdığı birçok çalışmada bildirilmiştir. Bu özellikle Tip 2 DM hastalarında daha belirgindir. Aynı yaş grubunda karşılaştırıldığında DM'li hastalarda oküler lubrikasyon tedavisi kullanma oranı daha yüksektir ve bu oran %50'lere kadar yükselebilir. Kuru göz sendromu korneal bulguların şiddeti üzerinde de önemli bir etkiye sahiptir.<sup>9-12</sup>

DM'de kuru gözün mekanizması tam net değildir. Bazalden ziyade refleks ve total salgı azalmıştır.<sup>13</sup> Bu durumdan sorumlu bir çok faktör ileri sürülmüştür. Yaşlanmanın yanı sıra otonom disfonksiyon da sorumlu olabilir. Sorbitol yolunun ilk enzimi olan aldoz redüktaz da gözyaşı sekresyonu azalmasıyla ilişkili olabilir. HbA1c seviyelerinin artışı ile kuru göz arasında da ilişki bildirilmiştir.<sup>14</sup> Lakrimal bezde oluşan mikrovasküler yetmezlik ve inflamatuvar mediyatörlerin artması da gözyaşı salgısını etkilemektedir.

Ayrıca, hastalarda gelişen nöropati nedenli korneal refleksin azalmasına bağlı refleks gözyaşı salgınımı da azalmıştır. İnsülinin vücuttaki bir çok bez gibi gözyaşı bezi üzerinde de direkt salgılatıcı etkisi olduğu da bilinmektedir ve insülin yetersizliğinde salgı fonksiyonu azalabilir. Hiperglisemi tüm vücutta olduğu oküler yüzey üzerinde de inflamasyonu arttırıcı etkiye sahiptir. Ayrıca nöropatiye retinal laser fotokoagülasyonun da katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür. Kuru göz testleri DM'li hastaların rutin muayenelerinin bir parçası olmalıdır. Özellikle gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) ve Schirmer testleri dikkatle değerlendirilmelidir. Gözyaşı osmolaritesi artmıştır. Korneal duyarlılık ölçümleri, sitolojik analizler, Rose Bengal testi ve floresein boyama yapılmalıdır. Özellikle diyabetik retinopati varlığı, kötü metabolik kontrol ve periferik nöropati olan hastalarda bu testler belirgin olarak daha kötüdür. İmpresyon sitolojik analizler goblet hücre kaybı ve konjonktival skuamöz metaplazi gösterir. Bunların da yine periferik nöropati, kötü metabolik kontrol ve azalmış korneal duyarlılık ile ilişkili oldukları gösterilmiştir.<sup>9</sup> Kuru göz görme kaybına, korneal skarlaşma, sekonder infeksiyonlar, oküler yüzeyde inflamasyon artışına ve korneal perforasyona kadar gidecek önemli sorunlara yol açar. Hastalar özellikle yanma, batma, yabancı cisim hissi, ağrı, gözlerde kızarıklık ve bulanık görme şikayetiyle başvurumaktadırlar.

### Konjonktiva

Diabet hastalarında konjonktivada küçük boyutlu kapillerlerde kayıp ve tortuosite artışı, daha büyük damarlarda dilatasyon gösterilmiştir. Ayrıca konjonktival mikroanevrizmalar da artmış olabilir. Bunların diyabetin süresi ve retinovasküler değişimlerle ilişkili olduğu da bulunmuştur.<sup>15,16</sup> Diabet hastalarında yapılan impresyon sitolojisi analizlerinde konjonktival skuamöz metaplazi ve goblet hücre yoğunluğu azalması normal popülasyona oranla daha sık görülür. Müsinöz hücrelerin kaybı skuamöz metaplazinin bir işaretidir. Epitel hücreleri daha büyük ve çok köşeli hale gelir. Bazal membranda kalınlaşma ve kollajen benzeri fibriller içerdiği görülmektedir. Bunlar yaşa bağlı olarak da görülmekle beraber DM'de daha belirgindir. Fibronektin, tip 3 kollajen ve yapısal glikoproteinler gibi hücre içi matriks proteinlerinin anormal sentezi sonucu miktarlarında artma ve buna bağlı olarak azalmış glikozaminoglikan içeriğine neden olmaktadır.<sup>14,17-20</sup>

Konjonktival metaplazi gözyaşı sekresyonunun azalmasına bağlı olarak kronik konjonktiva inflamasyonu, gözyaşı yoluyla konjonktiva için trofik uyarı yapan ajanların konjonktivaya ulaşımının aksaması (A vitamini, A vitamini taşıyıcısı, epiteliyal büyüme faktörleri, vb), ve/veya gözyaşından bağımsız olarak diabette metabolik bozulma nedeniyle epitelin primer hasarından da kaynaklanabilir.<sup>13</sup> Diabet hastalarında konjonktival floranın normal kişilere göre farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Akut enfeksiyöz konjonktivit en sık karşılaşılan oküler patolojilerden biridir. Diabet enfeksiyöz etkenlere yatkınlık oluşturduğu gibi akut enfeksiyöz keratit ve postoperatif endoftalmi için de bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.<sup>21</sup>

### Kornea

Kornea diabette en çok etkilenen oküler dokulardan biridir. Gözyaşı salgılanması ile ilgili bozukluklar, periferik nöropati, kornea epitel ve bazal membran arası bağlantı problemleri, korneal duyarlılığın azalması, korneal kalınlık artışı, stromal ödem ve endotel değişiklikleri diabete bağlı keratopatiye yol açan faktörlerdir. Bu nedenle kolayca oluşan, tekrarlayan veya tedaviye dirençli epitel defektleri ve keratit gelişimi kolaydır. Refraktif cerrahi sonrası kötü refraktif sonuçlar ve epitelial içe büyüme gibi problemlerin gelişme riski artmıştır. Kornea nakli sonrası greft yetmezliği riski daha fazladır.

Kornea epitel gözyaşı film tabakası ve dış dünya ile korneanın ve göz küresinin daha derin katmanlarını birbirinden ayırır. Bu bariyer zararlı ajanlar, travma veya mikrobiyal infeksiyonlarca yıkılabilir. Sağlıklı korneada sıkı bağlantılar (zonula okludens) apikal yüzeyin hemen altında epitel hücrelerinin birbirine sıkıca bağlanmasını sağlarlar. Bu bağlantılar komşu hücreler arasında molekül geçişiyle ilişkili paraselülüler yolu düzenlerler. İnsan kornea epitelinde sıkı bağlantılarla ilişkili okludin, klaudin ve ZO-1 gibi birçok protein bildirilmiştir.<sup>22</sup> Yeni sentezlenen bazal membran epitel göçü için iskele görevi görür. Yara iyileşmesi sırasında kornea epitel hücreleri birçok hücre dışı matriks (ECM) molekülünü eksprese ederler, bunlar da epitel yapışması ve göçü için iskele görevi görürler. ECM'nin ekspresyonu epitel yara tamiri için önemlidir; çünkü gözyaşı ve/veya keratosit kaynaklı fibronektin epitel hücrelerinin zarar görmüş korneal yüzeye bağlanmalarına aracılık eder.

Kornea epitelinde diabete bağlı morfolojik değişiklikler boyut, şekil ve sayı değişimleri, epitel katman sayılarında değişimler ve inceleme alanlarıdır. Epitelin bariyer fonksiyonu azalmıştır ve buna bağlı olarak geçirgenlik artmıştır. Hücreler normalden büyük ve daha poligonaldır ve nükleositol plazmik oran artmıştır. Ağır olgularda çok çekirdekli, değişken boyanan sitoplazmalı ve çekirdekçiği olmayan hücrelere de rastlanır. Floresein tutma miktarı artmıştır. Bu artış retinal nonperfüzyon ölçüldüğünde bununla paralel olduğu bildirilmiştir. Epitel bazal membranı vücuttaki diğer dokularda olduğu gibi kalınlaşmış ve katmanlaşmıştır. Mikrovillus sayılarında azalma vardır.<sup>23-28</sup>

Kornea epitelinin hem morfolojisi hem de bariyer fonksiyonu MAP kinaz yolağınca düzenlenir. Bunun aktivasyonu bariyer fonksiyonunu azaltır. Hiperglisemi hem PKC hem de MAP kinaz yolaklarını aktive eder.

PKC yolağının korneal kollajen yıkımında rol aldığı ileri sürülmektedir. Bu durum kornea epitelindeki sıkı bağlantıları yıkar. Bazal membranda kalınlaşmaya ve çok katmanlaşmaya yol açar.<sup>29</sup>

Diabette  $\alpha$ 3-integrin and  $\beta$ 1-integrin gibi membran içeriklerinin azaldığı, matriks metalloproteinaz-10'un ekspresyonunun arttığı bildirilirken ekstrasellüler matriks içeriğinin değişmediği ileri sürülmüştür. Bu değişimler bazal membran yapı taşlarının ve ilgili integrinlerin artmış ya da azalmış sentezine bağlı olabilir. Bu da diabetik kornealarda bulunan azalmış epitelial yapışma ve diğer yara iyileşmesi anormalliklerine doğrudan katkı sağlayabilir. Yüksek glukoz seviyelerinin varlığında laminin-5'in homeostatik seviyeleri kaybolur ve bu durum klinik olarak zayıflamış epitel yapışmasıyla ilişkilendirilmiştir.<sup>25,26</sup>

Diabette korneal kalınlaşma bildirilmiştir. Bu kalınlaşmanın esas olarak artmış hidrasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir. Stromal otofloresans artışı da bildirilmiştir ve bu endoteldeki morfolojik değişimlere bağlanmıştır. Diabetik kornealarda Descemet membranında kırışıklık artması da diabetik keratopatinin bir parçasıdır.

Bu kırışıklığın da kalınlaşma artışı gibi hidrasyonla ilgili olduğu ileri sürülmektedir. Bazal membranda bir kalınlaşma olmamakla beraber posterior yerleşimli anormal bir materyal band birikimi bildirilmiştir.

Diabetik kornealarda endotelde hem boyut (polimegatizm) hem şekil (pleomorfizm) bakımından bozulmalar meydana gelir. Hekzagonalite kaybı belirgindir. Bu değişimler endotel kaybını ve strese karşı daha duyarlı kornea anlamına gelir. Endotel sitoplazmasında belirgin düzensiz F-aktin lifleri bildirilmiştir. Bu anormal F-aktin liflerinin polimegatizm ile ilişkili oldukları bildirilmiştir.<sup>30,31</sup>

Aldoz Redüktaz (AR) enzimi glukozdan sorbitol oluşumunu sağlar ve aşırı glukoz varlığı polioliol yolunu aktive eder. Epitel ve endotelde AR varlığı gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda sorbitol gibi AR inhibitörlerinin topikal ya da sistemik uygulamalarıyla hayvanlarda ve insanlarda diabetik kornealarda epitel ve endotelde oluşan bozulmaları düzelttiği, yara iyileşmesini güçlendirdiği, nöral duyarlılık kaybını azalttığı gösterilmiştir.<sup>32</sup>

Diabette keratopatiden nonenzimatik glikasyon da sorumlu olabilir. İleri glikasyon son ürünleri (AGE) özellikle tip 2 ve proliferatif diabetik retinopati olan olgularda belirgindir.

Korneal duyarlılık diabetik hastalarda azalmıştır. Bu muhtemelen sistemik periferik nöropatinin bir parçasıdır. Ayrıca polioliol yoluyla anormal glukoz metabolizmasının aksonlarda fonksiyonel bozukluğa yol açabileceği de ileri sürülmüştür. Mikroskopik olarak kornea incelendiğinde sinir lifi yoğunluğunda azalma olduğu görülmüştür. Hastanın yaşı, diabetin süresi, glisemik kontrol ve retinopati varlığı duyarlılık azalması ile ilişkilidirler.<sup>33,34</sup> Nöropati, gözyaşı sorunları ve oküler yüzey inflamasyonu nedeniyle nörotrofik ülserlere eğilim artar.

Diabetik keratopatiye bağlı sorunlar özellikle göz içi cerrahisi sonrası kendini belli edebilir. Punctakt korneal boyanma, nörotrofik korneal ülser, tekrarlayan korneal erozyonlar, kronik epitelit, kalıcı epitel defektleri ve kötü yara iyileşmesi ile ilgili sorunlar eşlik etmektedir.<sup>35,36</sup> Vitrektomi uygulanan hastalarda epitel sorunları daha belirgin olabilir.

Cerrahinin süresi uzadıkça ve daha invaziv cerrahi uygulandıkça risk artmaktadır. Tekrar epitelizasyonda gecikmenin en önemli nedeni yeni oluşan epitel bazal membran arası yapışmanın sorunlu olmasıdır. Diabetik kornealarda epitel bazal membranında ileri glikasyon son ürünlerinin biriktiği gösterilmiştir.

Bu sorun yüksek HbA1c seviyeleri, retinopati varlığı ve hastalık süresi ile koreledir.

Diabetik hastalarda gözyaşı sorunları, nöropati ve kornea epitel sorunları nedeniyle kontakt lens kullanımı daha zor hale gelmiştir. Glisemik kontrolü iyi olmayan hastalarda keratit görülme riski artmıştır.

Epitel bazal membranının stromayla olan bağlantısındaki za-yıflama ve hemidesmozomlardaki azalma epitel defekti oluş-masına yatkınlığı artırmıştır. Küçük bir travma nedenli ge-niş epitel defektleri oluşturabilir. Travma bölgelerinde epitel sağlıklı insanların tersine bazal membran ile birlikte tam kat soyularak çıkar.<sup>37</sup>

Epitel ve yara iyileşme sorunları nedeniyle refraktif cerrahi diabet hastalarında temkinli yaklaşılması gereken bir cerra-hidir. Özellikle PRK ve LASEK yöntemleri sorunlara yol aç-a-bilir. LASIK daha mantıklı bir seçim olabilir ancak LASIK'te de epitelyal içe büyüme gibi epitel sorunları normal insanlara göre daha sıktır.

Refraktif cerrahi komplikasyonlarının nondiabetiklere göre %50 daha fazla olduğu bildirilmiştir. Refraktif cerrahi çalış-malarının tamamında diabet gibi yara iyileşmesini etkileyen bir hastalığı olan hastalar çalışma kapsamı dışında tutulmuş-tur. Dolayısıyla birçok hekim diabet varlığını, refraktif cerra-hi için bir kontrendikasyon olarak kabul etmektedir.

Refraktif cerrahi öncesi sıkı glisemik kontrol uygulanan hastalarda iyi sonuçlar elde edildiğini belirten çalışmalar mevcuttur.<sup>38,39</sup>

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> (erişim tarihi: 10.05.2014).
2. Hu FB. Globalization of Diabetes: The role of diet, lifestyle, and genes. *Diabetes Care* 2011;34:1249-57.
3. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35:556-64.
4. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, et al. Retinopathy in Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:84-7.
5. Armaly MF, Baloglou PJ. Diabetes Mellitus and the Eye: 1. Changes in the Anterior Segment. *Arch Ophthalmol* 1967;77:485-92.
6. Schwartz DE. Corneal Sensitivity in Diabetics. *Arch Ophthalmol* 1974;91:174-8.
7. Nielsen NV. Corneal sensitivity and vibratory perception in diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1978;56:406-11.
8. Foulks GN, Thoft RA, Perry H, et al. Factors Related to Corneal Epithelial Complications After Closed Vitrectomy in Diabetics. *Arch Ophthalmol* 1979;97:1076-78.
9. Dogru M, Katakami C, Inoue M. Tear function and ocular surface changes in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology* 2001;108:586-92.
10. Kaiserman I, Kaiserman N, Nakar S, et al. Dry eye in diabetic patients. *Am J Ophthalmol* 2005;139:498-503.
11. Manaviat MR, Rashidi M, Afkhami-Ardekani M, et al. Prevalence of dry eye syndrome and diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients *BMC Ophthalmol* 2008;8:10.
12. Najafi L, Malek M, Valojerdi AE, et al. Dry eye and its correlation to diabetes microvascular complications in people with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2013;27:459-62.
13. Goebbels M. Tear secretion and tear film function in insulin dependent diabetics. *Br J Ophthalmol* 2000;84:19-21.
14. Seifart U, Stempel I. The dry eye and diabetes mellitus. *Ophthalmologie* 1994;91:235-9.
15. Owen CG, Newsom RS, Rudnicka AR, et al. Vascular response of the bulbar conjunctiva to diabetes and elevated blood pressure. *Ophthalmology* 2005;112:1801-8.
16. Owen CG, Newsom RS, Rudnicka AR, et al. Diabetes and the tortuosity of vessels of the bulbar conjunctiva. *Ophthalmology* 2008;115:27-32.
17. Nelson JD, Havener VR, Cameron JD. Cellulose acetate impressions of the ocular surface. Dry eye states. *Arch Ophthalmol* 1983;101:1869-72.
18. Tseng SC, Hirst LW, Farazdaghi M, et al. Goblet cell density and vascularization during conjunctival transdifferentiation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984;25:1168-76.
19. Kern P, Regnault F, Robert L. Biochemical and ultrastructural study of human diabetic conjunctiva. *Biomedicine* 1976;24:32-9.
20. Kern P, Sebert B, Robert L. Increased type-III/type,1 collagen ratios in diabetic human conjunctival biopsies. *Clin Physiol Biochem* 1986;4:113-9.
21. Kruse A, Thomsen RW, Hundborg HH, et al. Diabetes and risk of acute infectious conjunctivitis a population-based case-control study. *Diabet Med* 2006;23:393-7.
22. Kurpakus-Wheater M, Kernacki KA, et al. Maintaining corneal integrity how the "window" stays clear. *Prog Histochem Cytochem* 2001;36:185-259.
23. Tsubota K, Yamada M, Naoi S. Specular microscopic observation of human corneal epithelial abnormalities. *Ophthalmology* 1991;98:184-91.
24. 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-1 12. *Am J Ophthalmol* 1995;119:288-94.

25. Tsubota K, Chiba K, Shimazaki J. Corneal Epithelium in diabetic patients. *Cornea* 1991;10:156-60.
26. Taylor HR, Kimsey RA. Corneal epithelial basement membrane changes and type. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981;20:548-53.
27. Mellor D, Augustin A, Koch F. A modified technique of impression cytology to study the fine structure of corneal epithelium. *Ophthalm Res* 1996;28:71-9.
28. Goebbels M, Spitznas M, Oldendoerp J. Impairment of corneal epithelial barrier function in diabetics. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989;27:142-4.
29. Saika S, Okada Y, Miyamoto T et al. Role of p38 MAP kinase in regulation of cell migration and proliferation in healing corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:100-9.
30. Kim E, Geroski D, Holley G, et al. Corneal endothelial cytoskeletal changes in F-actin with aging, diabetes, and after cytochalasin exposure. *Am J Ophthalmol* 1992;114:329-35.
31. Kleinzeller A, Ziyadeh F. Cell volume regulation in epithelia with emphasis on the role of osmolytes and the cytoskeleton. In: Beyenbach K (ed.): *Cell Volume Regulation*. New York, Karger, 90;59.
32. M Nakahara, K Miyata, S Otani, et al. A randomised, placebo controlled clinical trial of the aldose reductase inhibitor CT-112 as management of corneal epithelial disorders in diabetic patients. *Br J Ophthalmol* 2005;89:266-8.
33. Schwartz D. Corneal sensitivity in diabetics. *Arch Ophthalmol* 1974;91:174-8.
34. Schultz R, Peters M, Sobocinski K, et al. Diabetic keratopathy as a manifestation of peripheral neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1983;96:368-71.
35. Brightbill F, Myers F, Bresnick G. Postvitrectomy keratopathy. *Am J Ophthalmol* 1978;85:651-5.
36. Perry H, Foulks G, Thoft F, et al. Corneal complications after closed vitrectomy through the pars plana. *Arch Ophthalmol* 1978;96:1401-3.
37. March W, Long B, Hofman W, et al. Safety of contact lenses in patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2004;6:49-52.
38. Halkiadakis I, Belfair N, Gimbel H. Laser in situ keratomileusis in patients with diabetes. *J Cataract Refract Surg* 2005;31:1895-8.
39. Fraunfelder FW, Rich LF. Laser-assisted in situ keratomileusis complications in diabetes mellitus. *Cornea* 2002;21:246-8.