

Diabetes Mellituslu Hastalarda Merkezi Kornea Kalınlığının Spektral Optik Koherens Tomografi ile Değerlendirilmesi

Evaluation of Central Corneal Thickness Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Patients with Diabetes Mellitus

Hasan Ali BAYHAN,^a
Seray ASLAN BAYHAN,^a
Ersin MUHAFAZ,^a
İzzet CAN^b

^aGöz Hastalıkları AD,
Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Yozgat
^bÖzel Maya Göz Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 09.01.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 04.03.2015

Bu çalışma, 31. ESCRS Kongresi
(5-9 Ekim 2013, Amsterdam)'nde poster olarak
sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Hasan Ali BAYHAN
Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları AD, Yozgat,
TÜRKİYE/TURKEY
alihanbayhan@hotmail.com

ÖZET Amaç: Tip 2 diabetes mellitus (DM)'lu hastaların ve sağlıklı kontrol bireylerinin merkezi kornea kalınlıkları (MKK)'ni karşılaştırmak ve diyabet parametreleri ile MKK arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. **Gereç ve Yöntemler:** Bu ileriye dönük çalışma kapsamında, 48 DM'li hastanın 48 gözü ve 48 kontrol hastasının 48 gözü değerlendirildi. DM'li hastalar ile kontrol grubunun spektral optik koherens tomografi (RTVue, Optovue) ile ölçülen MKK'leri karşılaştırıldı. Yaş, cinsiyet, kan glukoz düzeyi, hemoglobin A1c yüzdesi (HbA1c), insülin kullanımı, diyabetik retinopati varlığı ve DM süresinin MKK üzerine etkisi değerlendirildi. **Bulgular:** MKK, DM grubunda ($545,13 \pm 34,01 \mu\text{m}$) kontrol grubuna ($530,73 \pm 22,82 \mu\text{m}$) göre anlamlı olarak yüksek idi ($p=0,004$). MKK, HbA1c düzeyi ile orta derecede ($r=0,558$, $p<0,01$), kan şekeri düzeyi ile zayıf korele idi ($r=0,359$, $p=0,047$). Çoklu regresyon analizi ile yaş, cinsiyet, kan glukoz düzeyi, HbA1c yüzdesi, insülin kullanımı, DM süresi ve diyabetik retinopati varlığının MKK üzerine etkisi değerlendirildiğinde sadece HbA1c değerinin artmış MKK ile ilişkili olduğu görüldü. **Sonuç:** Diyabetik hastalarda MKK normal bireylerden daha kalın bulunmuştur ve bu durumla ilişkili tek faktörün HbA1c düzeyi olduğu saptanmıştır. Diyabetik hastalarda glokom tanısı ve takibinde dikkatli olunmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus; kornea; tomografi, optik koherens

ABSTRACT Objective: To compare the central corneal thickness (CCT) in patients with diabetes mellitus (DM) and healthy control subjects and to evaluate the association between diabetic parameters and CCT. **Material and Methods:** In this prospective study, 48 eyes of 48 diabetic patients and 48 eyes of 48 control subjects were evaluated. Diabetic patients and control group were compared in terms of CCT measured by spectral domain optical coherence tomography (RTVue, Optovue). The effects of age, sex, blood glucose concentration, percentage of hemoglobin A1c (HbA1c), insulin usage, presence of diabetic retinopathy, and duration of DM on CCT were assessed. **Results:** The CCT was significantly greater in diabetic group ($545.13 \pm 34.01 \mu\text{m}$) compared with control group ($530.73 \pm 22.82 \mu\text{m}$) ($p=0.004$). CCT was moderately correlated with HbA1c ($r=0.558$, $p<0.01$) and weakly correlated with blood glucose ($r=0.359$, $p=0.047$). Multiple regression analysis evaluating the effects of age, sex, blood glucose concentration, HbA1c, insulin usage, presence of diabetic retinopathy, and duration of DM on CCT showed that HbA1c value was the only significant factor associated with increased CCT. **Conclusion:** The CCT of diabetic patients is greater than normal individuals and only factor associated with this increment is HbA1c value. Diagnosis and management of glaucoma in diabetic patients should be evaluated carefully.

Key Words: Diabetes mellitus; cornea; tomography, optical coherence

Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2015;24(3):152-6

Tip 2 diabetes mellitus (DM), günümüzde büyük bir halk sağlığı sorunu hâline gelmiştir. Uluslararası Diyabet Federasyonu, 2007 yılında 246 milyon olan diyabet prevalansının 2025 yılında 380 milyona yüksele-

ceğini tahmin etmektedir. Bu, dünya nüfusunun yaklaşık olarak %5,9'u anlamına gelmektedir ve olguların %80'i gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Hipergliseminin neden olduğu mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar, göz ve diğer bazı organlarda yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açmaktadır. Bu değişikliklerin oluşumu hastalığın süresi ve metabolik bozukluğun derecesi ile ilişkilidir.^{1,2}

Hastalık gözde sadece diyabetik retinopati (DR) ile karakterize değildir. Gözün bütün yapılarını etkileyebilmekte ve kornea bozukluklarına da neden olabilmektedir. Glukoz metabolizmasındaki kronik bozukluk epitel, stroma ve endotel tabakalarında değişikliklere yol açmaktadır. Diyabetik hastalarda noktasal epitel keratopatisi, kornea yara iyileşmesinde gecikme, epitel hücre bağlantılarında zayıflama, tekrarlayan kornea erozyonları, epitel ödemi, korneada endotel hücrelerinde morfolojik değişiklikler, ön segment cerrahisi sonrası kornea ödemi görülebilmektedir.³⁻⁵

DM'de görülen kornea stromasındaki değişiklikler kollajen çapraz bağların meydana gelmesi ile ilişkilidir.⁶ Yapılan in vivo çalışmalarda, kollajen çapraz bağların korneanın sertliğinde artışa neden olduğu gösterilmiştir.^{7,8} Diyabet hastalarının kornealarında hidrasyona bağlı biyomekanik değişiklikler de meydana gelmektedir.⁹ Çalışmalarda, diyabet hastalarında merkezi kornea kalınlığı (MKK)'nın arttığı ve bu artışın DR şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{10,11} Kornea kalınlığında ve kornea sertliğinde meydana gelen değişiklikler de göz içi basıncı (GİB) ölçümünde değişimlere yol açabilmektedir. Bu durum da diyabetik hastaların glokom tanısı ve tedavisinde hatalara neden olabilmektedir.

Bu çalışmanın amacı, Tip 2 DM'si olan hastalar ile sağlıklı bireyleri spektral temelli optik koherens tomografi (S-OKT) kullanarak MKK açısından karşılaştırmak ve DM süresi, hemoglobin A1c (HbA1c) yüzdesi, insülin kullanımı, kan glukoz düzeyi ve DR varlığı ile MKK arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

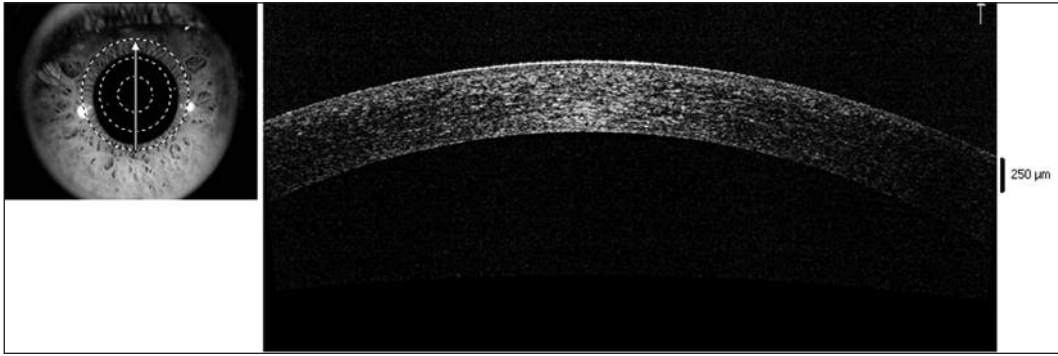
Bu ileriye dönük çalışma kapsamında, 48 DM'li hastanın 48 gözü (Grup 1) ve 48 kontrol hastasının

48 gözü (Grup 2) değerlendirildi. Çalışmaya olguların hangi gözünün alınacağı rastgele olarak belirlendi. Tüm araştırma, Helsinki Deklarasyonu kurallarına uygun şekilde ve hastaların bilgilendirilmiş onam formları alınarak yürütüldü. Çalışmanın yürütülebilmesi için yerel etik kuruldan onay alındı.

Bütün hastaların görme keskinliği ölçümü, ön segment biyomikroskopisi, büyütülmüş pupilden fundus muayenesi ve Topcon CT-1P pnömotometri (Topcon Cop. Tokyo, Japonya) ile GİB ölçümünü de içeren detaylı oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Ölçümler aynı kişi tarafından yapıldı. DM tanısı konduktan sonra geçen süre, oral antidiyabetik ve insülin kullanım süreleri kaydedildi. Diyabetik olgularda muayenenin yapıldığı gün hastaların açlık kan şekeri ve HbA1c düzeyleri de ölçüldü.

Pterijum, entropion veya trikiyazisi olanlar, kontakt lens kullananlar, keratokonusu olanlar, herhangi bir göz damlası kullananlar, kornea opasitesi veya damarlanması bulunanlar, glokomu olanlar, geçirilmiş göz cerrahisi veya travma hikâyesi olanlar, refraktif cerrahi geçirenler, <-5 ve >+3 D refraktif kusuru bulunan bireyler çalışma dışı bırakıldı. Aynı zamanda romatoid artrit, sistemik lupus gibi gözyaşı fonksiyonlarını etkileyen sistemik hastalığı olan bireyler de çalışmaya alınmadı. Kontrol grubu, yaş ve cinsiyet olarak uyumlu diyabetik olmayan bireylerden oluşturuldu. Çalışma dışı bırakılma kriterlerinin hepsi kontrol grubuna da uygulandı.

MKK, RTVue-100 S-OKT (Optovue Inc, Fremont, Kaliforniya) ön segment modülü CAM-L ile ölçüldü (Resim 1). RTVue-100 S-OKT, korneanın pakimetrik haritalamasını ön segment adaptörü CAM-L ile yapmaktadır. Ölçüm paterni 8 meridyen üzerinde 6 mm dairesel olarak uzanan çizgilerden oluşmaktadır. S-OKT programı, elde edilen görüntüyü otomatik olarak işler ve korneanın pakimetrik haritasını verir. Kornea cihaz tarafından merkezi 2 mm, 5 mm ve 6 mm çaplı dairesel halkalar ile sektörlere ayrılmaktadır (Resim 2). Çalışmamızda OKT kalınlık haritasının merkezi 2 mm verileri değerlendirildi.



RESİM 1: Spektral optik koherens tomografi ön segment adaptörü (CAM-L) ile görüntü analizi.

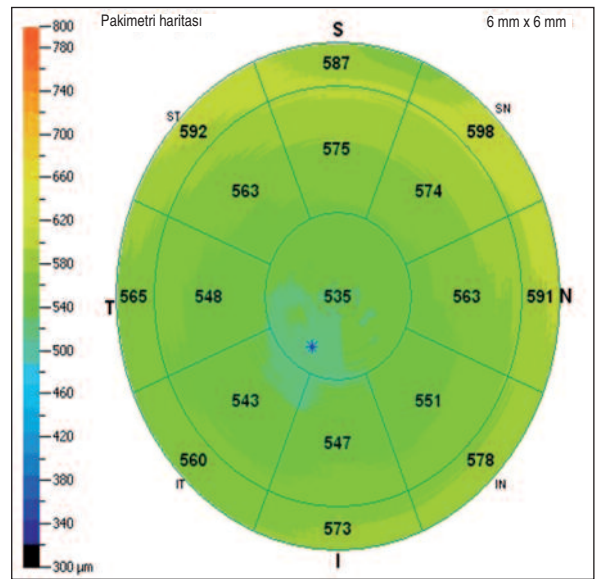
İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen veriler, 'SPSS'16.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM) ortamında bilgisayara kaydedildi. Gruplar arasındaki kıyaslamalar, bağımsız iki grubun karşılaştırıldığı Student-t testi ve ki-kare testi ile yapıldı. S-OKT verileri ile diyabetin süresi, kan glukoz düzeyi, HbA1c, DR varlığı, yaş arasındaki ilişki çoklu regresyon analizi ile değerlendirildi. Korelasyon değerlendirmelerinde Pearson ve Spearman korelasyon testleri kullanıldı. Değerlendirmeler %95 güven aralığında yapıldı, p değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel anlamlı fark olarak kabul edildi.

BULGULAR

DM grubunun (23 erkek, 25 kadın) yaş ortalaması $54,16 \pm 5,51$ yıl, kontrol grubunun (22 erkek, 26 kadın) yaş ortalaması ise $52,17 \pm 5,91$ yıl idi. Gruplar arasında GİB, refraksiyon değeri, görme keskinliği açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 1).

DM grubunun muayene günündeki ortalama HbA1c değeri (%) $7,98 \pm 1,28$, açlık kan şekeri değeri $207,12 \pm 68,78$ mg/dL idi. Hastaların ortalama DM süresi $9,54 \pm 6,28$ yıl idi. MKK DM grubunda $545,13 \pm 34,01$ µm, kontrol grubunda $530,73 \pm 22,82$ µm idi ($p = 0,004$). MKK, HbA1c düzeyi ile orta derecede ($r = 0,558$, $p < 0,01$), kan şekeri düzeyi ile zayıf korele idi ($r = 0,359$, $p = 0,047$). Çoklu regresyon analizi ile yaş, cinsiyet, kan glukoz düzeyi, HbA1c yüzdesi, insülin kullanımı, DM süresi ve DR varlığının MKK üzerine etkisi değerlendirildiğinde sadece



RESİM 2: Spektral optik koherens tomografi ön segment adaptörü (CAM-L) ile pakimetrik haritalama.

(Renkli hâli için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/oftalmoloji-dergisi/1300-0365/>)

HbA1c değerinin artmış MKK ile ilişkili olduğu görüldü (Tablo 2).

TARTIŞMA

DM, gözün birçok yapısını etkileyen hiperglisemi ile karakterize sistemik bir hastalıktır.¹ Hiperglisemi nedeni ile gözde görülen en önemli sorunlar DR, kırma kusurlarında değişimler, katarakt gelişimi ve ilerlemesi ile neovasküler glokomdur.¹² Birçok çalışmada, DM ile MKK arasında bir ilişki olduğu belirtilmiştir.¹³⁻¹⁵ Özcura ve ark., Tip 2 DM'li hastaların MKK'lerinin kontrol grubuna göre daha

TABLO 1: Çalışmaya alınan olguların genel özellikleri.

Parametre	DM grubu (Grup 1)	Kontrol grubu (Grup 2)	p
Yaş (yıl)	54,16±5,51	52,17±5,91	0,169*
Cinsiyet (K/E)	25/23	26/22	0,568**
Görme keskinliği	0,89±0,14	0,95±0,09	0,358*
GİB (mmHg)	15,99±2,69	15,01±2,87	0,698*
DM'nin süresi (yıl)	9,54±6,28	-	
OAD/insülin	33/15	-	
HbA1c (%)	7,98±1,28	-	
Glukoz düzeyi	207,12±68,78	-	
Refraksiyon dDeğeri	-0,89±1,78	-0,75±1,98	0,758*
MKK (µm)	545,13±34,01	530,73±22,82	0,004*
DR bulunması	12/48 (%25)	-	-

GİB: Göz içi basıncı; OAD: Oral antidiyabetik; DM: Diabetes mellitus; MKK: Merkezi kornea kalınlığı; DR: Diyabetik retinopati.

*Bağımsız iki grubun karşılaştırıldığı Student t-testi,**ki-kare testi.

TABLO 2: MKK ile ilişkili olabilecek faktörlerin korelasyon analizi.

	r	p*
Kan glukoz düzeyi	0,359	0,047
HbA1c	0,558	<0,01
İnsülin kullanımı	0,119	0,770
DM süresi	0,189	0,952
Diyabetik retinopati varlığı	0,132	0,223

MKK: Merkezi kornea kalınlığı; DM: Diabetes mellitus.

*Pearson ve Spearman korelasyon analizi.

yüksek olduğunu bildirdikleri çalışmalarında, MKK'deki artışın DM'nin süresiyle ve DR varlığı ile ilişki göstermediğini belirtmişlerdir.¹⁴ Buna karşın Choo ve ark., DM'nin MKK'de anlamlı yükselmeye yol açmadığını, ancak endotel hücre yoğunluğunda azalmaya, artmış pleomorfizm ve polimegatizme neden olduğunu bildirmişlerdir.¹⁶ Bizim çalışmamızda ise DM'li hastaların ortalama MKK değerleri kontrol grubundan daha yüksek idi ve bu artış, kötü diyabetik kontrolü gösteren HbA1c seviyesindeki artış ile korele idi.

Yüksek MKK, GİB'in gerçeğinden daha yüksek ölçülmesine neden olmaktadır. Bu nedenle glokom tanı ve takibi için MKK ölçümü son derece önemlidir. Diyabetik gözlerde yüksek GİB'e yakınlık olduğu bildirilmiştir. Oküler hipertansiyonu

olan hastalarda DM'nin eşlik etmesinin glokoma dönüşüm riskini azalttığı belirtilmektedir. Bu durum, diyabetik hastalarda korneanın daha kalın olmasından kaynaklanan GİB'in gerçek değerinden daha yüksek ölçülmesi ile açıklanmaktadır.^{17,18} Çalışmamızda gruplar arasında GİB açısından anlamlı fark saptanmadı.

Genel olarak DM'li hastalarda MKK'nin kontrol grubuna göre arttığı bildirilmesine rağmen MKK'nin kontrol grubuna göre değişmediğini bildiren yayınlar da mevcuttur.^{13-15,19} Çalışmamızda, diyabetli gözlerde MKK'nin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu saptadık. Lee ve ark., DM'li grupta MKK'nin endotel fonksiyon bozukluğu sonucu oluşan hidrasyona bağlı olarak daha kalın olduğunu bildirmişlerdir.²⁰ Benzer şekilde, Roszkowska ve ark., DM'li hastalarda metabolik stres altındaki korneada endotel hücre yoğunluğu ve hegzagonal hücre yüzdesinin azalmasına bağlı MKK'nin arttığını açıklamışlardır.²¹ Storr-Paulsen ve ark. ise çalışmamızdaki sonuçla uyumlu olarak, DM'nin MKK'de artışa yol açtığını bildirdikleri çalışmalarında, endotel hücre yoğunluk ve morfolojisinde değişikliğin sadece kötü glisemik kontrolü olan hastalarda ortaya çıktığını belirtmişlerdir.²²

DM'li hastalar ile sağlıklı kişilerin korneaları arasında çeşitli biyomekanik farklılıklar bulunmaktadır. Bu değişikliklerin hiperglisemiye bağlı olarak ortaya çıkan kronik metabolik etkiler sonucu meydana geldiği düşünülmektedir.⁹ DM'li hastalarda sorbitolün kornea endotel hücrelerinde birikimi ile oluşan ozmotik etkiye bağlı endotel fonksiyon bozukluğunun meydana geldiği bildirilmiştir. Hücre içi sorbitol birikimi, krebs döngüsünü yavaşlatarak endotel pompa fonksiyonu için gerekli ATP üretimini azaltır. Bu da endotel hücrelerinde morfolojik değişikliklere ve endotel hücrelerinin geçirgenliğinin artmasına yol açar.²³ Bizim çalışmamızda endotel sayı ve fonksiyonları değerlendirilmemiştir, fakat kornea kalınlık artışının endotel fonksiyon bozukluğunu desteklediğini düşünmekteyiz.

Hiperglisemide artan protein glikozilasyonuna bağlı olarak glikozilasyon son ürünleri (GSÜ) meydana gelmektedir. GSÜ'nün korneada bulunması stromada kollajen çapraz bağların oluşumuna yol

açar. Bu kollajen fibrilleri arasındaki artmış çapraz bağ oluşumu veya henüz kanıtlanamayan başka değişiklikler, korneaya daha kalın ve sert bir yapı kazandırmaktadır.^{5,6} Korneadaki bu biyomekanik düzenlemelerden dolayı DM hastalarında keratokonus ilerlemesinin daha yavaş olabileceği bildirilmiştir.²⁴

DR'si olan hastaların korneaları incelendiğinde, retinopatinin ilerlemesi ile MKK'nin arttığı gösterilmiştir.^{10,11} Çalışmamızda DR varlığı ile MKK arasında ilişki yok idi. Lee ve ark., DM süresiyle MKK'nin anlamlı olarak arttığını bildirmişlerdir.²⁰ Biz MKK ile DM süresi, oral antidiyabetik veya insülin kullanımı arasında bir ilişki saptamadık. Yazgan ve ark., HbA1c ile MKK arasında anlamlı

korelasyon olduğunu ve kötü diyabetik kontrol ile MKK'nin arttığını bildirmişlerdir.²⁵ Çalışmamızda da DM'li hastalarda MKK'yi etkileyen tek faktörün HbA1c olduğu ve MKK'nin kan glukoz düzeyi ile zayıf derecede korele olduğu görülmüştür.

SONUÇ

Diyabetik hastalarda MKK normal bireylerden daha kalın bulunmuş ve bu durumla tek ilişkili faktörün HbA1c düzeyi olduğu saptanmıştır. Diyabetik hastalarda glokom tanısı ve izleminde kornea kalınlık ölçümüne önem verilmelidir. Hastanın DM regülasyonu bozulduğunda, GİB'i değerlendirilirken, o günkü MKK değerine göre düzeltme yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21(9):1414-31.
- Guariquata L, Whiting D, Weil C, Unwin N. The International Diabetes Federation diabetes atlas methodology for estimating global and national prevalence of diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94(3):322-32.
- Schultz RO, Matsuda M, Yee RW, Edelhauser HF, Schultz KJ. Corneal endothelial changes in type I and type II diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol* 1984;98(4):401-10.
- 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(1):3-17.
- Siribunkum J, Kosirukvongs P, Singalavanija A. Corneal abnormalities in diabetes. *J Med Assoc Thai* 2001;84(8):1075-83.
- Monnier VM, Sell DR, Abdul-Karim FW, Emancipator SN. Collagen browning and cross-linking are increased in chronic experimental hyperglycemia; relevance to diabetes and aging. *Diabetes* 1988;37(7):867-72.
- Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking. *J Cataract Refract Surg* 2003;29(9):1780-5.
- Dupps WJ Jr, Netto MV, Herekar S, Krueger RR. Surface wave elastometry of the cornea in porcine and human donor eyes. *J Refract Surg* 2007;23(1):66-75.
- Kotecha A, Crabb DP, Spratt A, Garway-Heath DF. The relationship between diurnal variations in intraocular pressure measurements and central corneal thickness and corneal hysteresis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(9):4229-36.
- Su DH, Wong TY, Wong WL, Saw SM, Tan DT, Shen SY, et al. Diabetes, hyperglycemia, and central corneal thickness: the Singapore Malay Eye Study. *Ophthalmology* 2008; 115(6):964-8.e1.
- Pierro L, Brancato R, Zaganelli E. Correlation of cornea thickness with blood glucose control in diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1993;71(2):169-72.
- Aiello LM, Cavallerano JD. Ocular complications of diabetes mellitus. In: Kahn CR, Weir GC, eds. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 13th ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1994. p.771-93.
- Torun B, Ülkü G, Yılmaz T. [Evaluation of central corneal thickness in patients with diabetes mellitus]. *Firat Tıp Dergisi* 2010;15(3): 128-30.
- Özcura F, Aydın S. [Central corneal thickness in patients with tip 2 Diabetes Mellitus]. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2007;16(2):73-6.
- 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(9):613-6.
- Choo MM, Prakash K, Samsudin A, Soong T, Ramli N, Kadir A. Corneal changes in type II diabetes mellitus in Malaysia. *Int J Ophthalmol* 2010;3(3):234-6.
- Mitchell P, Smith W, Chey T, Healey PR. Open-angle glaucoma and diabetes: the Blue Mountains eye study, Australia. *Ophthalmology* 1997;104(4):712-8.
- Godon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heur DK, Higginbotham EJ, Johnson CD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120(6):714-20.
- Inoue K, Kato S, Inoue Y, Amano S, Oshika T. The corneal endothelium and thickness in type II diabetes mellitus. *Jpn J Ophthalmol* 2002;46(1):65-9.
- Lee JS, Oum BS, Choi HY, Lee JE, Cho BM. Differences in corneal thickness and corneal endothelium related to duration in diabetes. *Eye* 2006;20(3):315-8.
- Roszkowska AM, Tringali CG, Colosi P, Squeri CA, Ferreri G. Corneal endothelium evaluation in type I and type II diabetes mellitus. *Ophthalmologica* 1999;213(4):258-61.
- 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.
- Kinoshita JH. Aldose reductase in the diabetic eye. *Am J Ophthalmol* 1986;102(6):685-92.
- Kosker M, Suri K, Hammersmith KM, Nassef AH, Nagra PK, Rapuano CJ. Another look at the association between diabetes and keratoconus. *Cornea* 2014;33(8):774-9.
- 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.