

Revisión



Alteraciones corneales relacionadas a diabetes mellitus en adultos

LEÓN ARROYO, LM¹¹Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 12 de agosto de 2020

Revisión: 23 de febrero de 2021

Aceptado: 11 de abril de 2021

Palabras clave:

córnea

biomecánica

células

diabetes mellitus

hemoglobina glicosilada

Keywords:

cornea

biomechanics

cells

diabetes mellitus

glycated hemoglobin

RESUMEN

La diabetes mellitus es una enfermedad con alta prevalencia a nivel mundial, que afecta múltiples sistemas y a largo plazo causa incapacidad por las complicaciones que genera. El sistema visual puede llegar a presentar manifestaciones patológicas importantes a causa de esta enfermedad, y la córnea es muy susceptible a manifestar cambios anatómicos y moleculares a causa de la hiperglucemia sostenida. Actualmente se sabe que un inadecuado control metabólico puede generar alteraciones biomecánicas y celulares en la córnea, que conllevan a la disminución de la agudeza visual y a complicaciones oculares graves. Por esta razón, se debe tener en cuenta que el seguimiento estricto de esta patología y un adecuado tratamiento es fundamental para la preservación de la función visual. En esta revisión se hace referencias a algunos de los cambios corneales frecuentemente encontrados en la población diabética.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a disease with high prevalence worldwide, which affects multiple systems and causes disability in the long term due to the complications it generates. The visual system can present important pathological manifestations because of the disease, and the cornea is very susceptible to manifest anatomical and molecular changes due to sustained hyperglycemia. Actually it is known that inadequate metabolic control can generate biomechanical and cellular alterations in the cornea, which lead to decreased visual acuity and serious eye complications. For this reason, it should be borne in mind that strict monitoring of this pathology and proper treatment is essential for the preservation of visual function. In this review, references are made to some of the corneal changes frequently found in the diabetic population.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es un síndrome metabólico considerado como una de las epidemias más grandes que ha enfrentado la humanidad, tanto en países desarrollados como en aquellos que se encuentran en vía de desarrollo⁽¹⁾. En los años 90 se consideraba que aproximadamente 30 millones de personas a nivel mundial padecían de DM, cifras que aumentaron considerablemente, pues en 2015 se estimó que 415 millones de personas entre 20 y 79 años sufrían de esta enfermedad⁽²⁾. Ogurtsova et al. proyectan cifras para el 2040 con un incremento de aproximadamente 642 millones de personas afectadas por DM⁽²⁾. Asimismo, se estimó que la región del Pacífico Occidental y el Sudeste de Asia tenían más del 50% de individuos con DM en el año 2015, seguido por Europa, Norteamérica, Oriente Medio y Norte de África, Sudamérica y Centroamérica, y África^(2,3). Dentro de los países de Sudamérica y Centroamérica, Brasil ocupa el primer lugar con 11.9 millones de individuos afectados, seguido por Colombia con 2.1 millones⁽³⁾.

Teniendo en cuenta el curso natural de la enfermedad, se producen alteraciones sistémicas y complicaciones que demandan altos costos y disminución en la calidad de vida de los pacientes⁽⁴⁾. Dentro de éstas, se encuentran patologías oftalmológicas que pueden llegar a afectarlos notablemente. Por su parte, los pacientes diabéticos pueden presentar cambios corneales que comprometen su arquitectura y funcionamiento normal⁽⁵⁾. Estos se manifiestan como consecuencia de la hiperglucemia sostenida, lo que conlleva a la formación de productos de glicosilación, que producen toxicidad y cambios en el estroma corneal por aumento a nivel de las uniones de colágeno, produciendo alteraciones biomecánicas de la córnea, ya sea en su espesor central, histéresis y factor de resistencia⁽⁵⁾. De igual forma, el daño endotelial produce desequilibrio en el transporte hídrico y consecuentemente alteración estromal, que contribuye a ciertos cambios mencionados anteriormente⁽⁶⁾.

El objetivo de este artículo fue describir las alteraciones corneales encontradas con mayor frecuencia en adultos diabéticos, y que hacen referencia principalmente a los cambios biomecánicos y celulares de la córnea.

HISTÉRESIS CORNEAL (HC)

La HC representa un parámetro de viscosidad que se define como la diferencia entre la presión de aire que se ejerce hacia adentro y fuera de la córnea⁽⁷⁾. Esta medición se realiza con un analizador de respuesta ocular (ORA, tecnología oftalmológica Reichert, NY, USA) y tecnologías recientes como el Corvis ST (Oculus, Wetzlar, Germany)⁽⁸⁾, pues permiten cuantificar la deformación y posterior recuperación de la córnea, tras implementar técnicas de aplanación con la utilización de altas velocidades de aire⁽⁸⁾. Con el ORA específicamente, las mediciones se realizan a través de un pulso de aire que ejerce el tonómetro para deformar la córnea, adopta una forma cóncava, y posteriormente se aplanan hasta regresar a su estado normal

cuando la presión de aire disminuye⁽⁹⁾. Esto produce dos presiones de aplanamiento (P1 y P2), y la diferencia entre ambas es lo que se conoce como histéresis⁽⁹⁾.

En una revisión publicada recientemente, se determinó que los pacientes con DM presentan un aumento de la HC en comparación con aquellos que no sufren la enfermedad⁽¹⁰⁻¹²⁾. Asimismo, Kotecha et al. indican que los resultados obtenidos varían dependiendo del tipo de diabetes y los niveles de glucosa en sangre⁽¹³⁾. Pues, encontraron que la HC presenta un aumento en ojos diabéticos, y que está se asocia mayormente con DM tipo 1⁽¹³⁾. Estos resultados difieren de lo publicado por otros estudios, en los que se reporta una HC disminuida en pacientes diabéticos^(14,15).

Por su parte, la hemoglobina glicosilada (HbA1c) permite hacer seguimiento de los niveles de glucosa en sangre a largo plazo, determinar el control metabólico de los pacientes y proporcionar información acerca de las complicaciones sistémicas como consecuencia de la hiperglucemia sostenida⁽¹⁶⁾. Por esta razón, varios autores la incluyen para comparar resultados según sean sus niveles. Scheler et al. encontraron valores mayores de la HC en pacientes con pobre control diabético (HbA1c >7%), que en pacientes adecuadamente controlados (HbA1c <7%)⁽¹⁷⁾. Algunas hipótesis con respecto a las diferencias reportadas, se basan en que los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) considerados para el diagnóstico de DM varían entre los diferentes estudios, y que no se tienen en cuenta la severidad y estadio de la enfermedad⁽¹⁸⁾.

Actualmente, se sabe que existe una relación entre la HC y ciertos parámetros como la edad, el espesor corneal central, la presión intraocular, el estado y progresión de patologías oculares como el glaucoma y queratocono; y metabólicas como la DM⁽⁹⁾. Sin embargo, con respecto a esta última, no se puede concluir resultados, puesto que difieren entre estudios.

FACTOR DE RESISTENCIA CORNEAL (FRC)

Este parámetro se relaciona con la elasticidad corneal, y se encuentra asociado con el espesor corneal central y la presión intraocular medida por tonómetro de aplanación de Goldmann, para determinar la resistencia total de la córnea⁽¹⁹⁾. Goldich et al. muestran un aumento significativo del FRC en pacientes diabéticos⁽¹¹⁾.

Uno de los mecanismos por los cuales se cree que sucede esta alteración, se debe a que los niveles elevados de glucosa conllevan a una glicosilación no enzimática de componentes de la matriz extracelular, colágeno, proteoglicanos y glucosaminoglicanos, que producen cambios en el estroma, y consecuentemente un aumento en las propiedades de amortiguación de la córnea⁽²⁰⁾. Sin embargo, al igual que la HC es difícil concluir que todos los pacientes con DM presentarán un FRC elevado o disminuido, pues otros autores no muestran cambios significativos en sus resultados con respecto a este parámetro biomecánico⁽¹⁴⁾.

ESPESOR CORNEAL CENTRAL (ECC)

El estroma representa aproximadamente el 90% del espesor corneal, por lo que se considera un indicador importante en varias patologías corneales como queratocono, edema corneal, distrofia de Fuchs, glaucoma, entre otros⁽²¹⁾. A través del tiempo se han utilizado diferentes tecnologías para determinar los valores del espesor corneal, como la paquimetría por ultrasonido, topografía con técnicas tradicionales, tomografía con sistema de cámara de Scheimpflug, entre otros⁽²¹⁾. Lo que ha permitido determinar valores precisos para hacer adecuados diagnósticos, tratamientos y seguimiento de los pacientes.

Según un estudio reciente, la DM afecta considerablemente el ECC, aumentándolo significativamente y consecuentemente le proporciona rigidez a la córnea⁽⁸⁾. Aunque el mecanismo no está del todo esclarecido, se debería a una acumulación excesiva de productos de glicosilación por el estrés oxidativo que genera la hiperglucemia sostenida y el crosslinking entre fibras de colágeno y proteoglicanos, al igual que los hallazgos encontrados como posible explicación del aumento de la HC y el FRC⁽¹¹⁾. Adicionalmente, el aumento del ECC se relaciona con la aparición de retinopatía en pacientes diabéticos, y podría predecir el estadio de la enfermedad según sean sus valores, pues sería una relación directamente proporcional⁽²²⁾. Otra de las razones descritas con respecto al aumento del ECC, tiene que ver con la disfunción endotelial a causa de la DM, y consecuentemente la aparición de edema corneal por alteración en la bomba endotelial que regula los niveles hídricos⁽²³⁾.

CAMBIOS CELULARES

Los diferentes grupos celulares de la córnea presentan cambios al estar expuestos a los altos niveles de glucosa que se presentan en la DM. El epitelio corneal es una capa avascular que se encuentra expuesta a la glucosa proveniente del humor acuoso, la cual es transportada por vía transcorneal⁽²⁴⁾. La hiperglucemia provoca cambios que van desde queratitis punteada superficial hasta erosiones recurrentes y defectos epiteliales persistentes⁽²⁴⁾. Asimismo, mecanismos moleculares como la función de los factores de crecimiento se ven afectados en este tipo de alteración metabólica, y de igual forma se presenta una reducción de la sensibilidad corneal por la pérdida de fibras nerviosas y el daño que sufren las células epiteliales a nivel de la membrana basal⁽²⁴⁾. Otro estudio, indica una reducción significativa en la densidad de células epiteliales basales y endoteliales en pacientes con DM tipo 1⁽²⁵⁾.

Por otro lado, los hallazgos reportados con respecto a los queratocitos en el estroma corneal varían según los diferentes estudios. Kalteniece et al., reportan disminución de la densidad de los queratocitos en las tres capas estromales (anterior, media y posterior), en pacientes con DM comparados con aquellos que no presentan la enfermedad⁽²⁶⁾. Sin embargo, otro autor reporta que no hay diferencias significativas en la densidad de los queratocitos entre ambos grupos⁽²⁷⁾.

Las células endoteliales, por su parte, también se ven afectadas morfológicamente por la DM, puesto que disminuye su

densidad, y presentan polimorfismo y polimegatismo⁽²⁸⁾. A su vez, el daño de las células endoteliales produce edema corneal pues se ve afectada la actividad de la bomba Na/K ATPasa, que mantiene el gradiente de concentración de sodio entre el humor acuoso y el estroma corneal⁽²⁹⁾. Lee et al. compararon dos grupos de pacientes, uno de estos con diagnóstico de DM superior a 10 años, y el otro inferior a este tiempo. Reportaron alteraciones endoteliales similares en ambos grupos, siendo con mayor frecuencia: la disminución de la densidad celular, la disminución en los radios de hexagonalidad, y una alta variación en el tamaño celular⁽³⁰⁾. Además, indicaron que el polimegatismo y pleomorfismo, podrían preceder la disminución de células endoteliales⁽³⁰⁾.

CONCLUSIONES

Los cambios corneales que presentan los pacientes diabéticos, especialmente los que tienen un inadecuado control metabólico, pueden conllevar a una disminución drástica de la agudeza visual. Sin embargo, los resultados con respecto a las alteraciones en la biomecánica corneal y en la celularidad, varían entre estudios y esto puede deberse a las diferentes poblaciones en las que se han realizado, el estadio de la enfermedad y las técnicas que se usan para determinar dichas alteraciones. Por esta razón, es importante considerar que la prevención de las complicaciones oculares radica en realizar un adecuado control metabólico y un tratamiento eficaz.

Declaración de Conflicto de Intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Zimmet P, Alberti KG, Magliano DJ, Bennett PH.** Diabetes mellitus statistics on prevalence and mortality: facts and fallacies. *Nature Rev Endocrinol.* 2016; 12:616.
2. **Ogurtsova K, da Rocha Fernandes J D, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al.** IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017; 128:40-50.
3. **Vargas-Uricoechea H, Casas-Figueroa LÁ.** Epidemiología de la diabetes mellitus en Sudamérica: la experiencia de Colombia. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis* 2016; 28:245-56.
4. **Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW.** Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia.* 2019; 62:3-16.
5. **Ramm L, Herber R, Spoerl E, Pillunat LE, Terai N.** Measurement of corneal biomechanical properties in diabetes mellitus using the ocular response analyzer and the Corvis ST. *Cornea.* 2019; 38:595-9.
6. **Galguskas S, Laurinavičiūtė G, Norvydaitė D, Stech S,**

- Ařoklis R.** Changes in choroidal thickness and corneal parameters in diabetic eyes. *Eur J Ophthalmol.* 2016; 26:163-7.
7. **Hussnain SA, Alsberge JB, Ehrlich JR, Shimmyo M, Radcliffe NM.** Change in corneal hysteresis over time in normal, glaucomatous and diabetic eyes. *Acta Ophthalmol.* 2015; 93:e627-30.
8. **Dupps Jr WJ, Wilson SE.** Biomechanics and wound healing in the cornea. *Exp Eye Res.* 2006; 83:709-20.
9. **Glass DH, Roberts CJ, Litsky AS, Weber PA.** A Viscoelastic Biomechanical Model of the Cornea Describing the Effect of Viscosity and Elasticity on Hysteresis. *Investig Ophthalmol Visual Sci.* 2008; 49:3919-26.
10. **del Buey MA, Casas P, Caramello C, Lopez N, de la Rica M, Subirón AB, et al.** An update on corneal biomechanics and architecture in diabetes. *J Ophthalmol.* 2019; Article Id 7645352.
11. **Goldich Y, Barkana Y, Gerber Y, Rasko A, Morad Y, Harstein M, et al.** Effect of diabetes mellitus on biomechanical parameters of the cornea. *J Cataract Refract Surg.* 2009; 35:715-9.
12. **Hager A, Wegscheider K, Wiegand W.** Changes of extracellular matrix of the cornea in diabetes mellitus. *Graefes Arch Clinical Exper Ophthalmol.* 2009; 247:1369.
13. **Kotecha A, Oddone F, MD, Sinapis C, Elsheikh A, Sinapis D, MD, Sinapis A, et al.** Corneal biomechanical characteristics in patients with diabetes mellitus. *J Cataract Refract Surg.* 2010; 36:1822-8.
14. **Sahin A, Bayer A, Ozge G, Mumcuoglu T.** Corneal Biomechanical Changes in Diabetes Mellitus and Their Influence on Intraocular Pressure Measurements. *Investig Ophthalmol Visual Sci.* 2009; 50:4597-604.
15. **Pérez-Rico C, Gutiérrez-Ortíz C, González-Mesa A, Zanduetta AM, Moreno-Salgueiro A, Germain F.** Effect of diabetes mellitus on Corvis ST measurement process. *Acta Ophthalmologica.* 2015; 93:e193-8.
16. **Saudek CD, Kalyani RR, Derr RL.** Assessment of glycemia in diabetes mellitus: hemoglobin A1c. *J Assoc Physicians India.* 2005; 53:299-305.
17. **Scheler A, Spoerl E, Boehm AG.** Effect of diabetes mellitus on corneal biomechanics and measurement of intraocular pressure. *Acta Ophthalmologica* 2012; 90:e447-51.
18. **Beato JN, Esteves-Leandro J, Reis D, Falcão M, Rosas V, Carneiro Â, et al.** Structural and Biomechanical Corneal Differences between Type 2 Diabetic and Nondiabetic Patients. *J Ophthalmol* 2019; Article ID: 3764878-9.
19. **Rosa N, Lanza M, De Bernardo M, Signoriello G, Chiodini P.** Relationship Between Corneal Hysteresis and Corneal Resistance Factor with Other Ocular Parameters. *Seminars in Ophthalmol.* 2015; 30:335-9.
20. **Terai N, Raiskup F, Haustein M, Pillunat LE, Spoerl E.** Identification of biomechanical properties of the cornea: the ocular response analyzer. *Curr Eye Res.* 2012; 37:553-62.
21. **González-Pérez J, Queiruga Piñeiro J, Sánchez García Á, González Méijome JM.** Comparison of central corneal thickness measured by standard ultrasound pachymetry, corneal topography, tono-pachymetry and anterior segment optical coherence tomography. *Curr Eye Res* 2018; 43:866-72.
22. **Pierro L, Brancato R, Zaganelli E.** Correlation of corneal thickness with blood glucose control in diabetes mellitus. *Acta Ophthalmologica* 1993; 71:169-72.
23. **Ramm L, Herber R, Spoerl E, Pillunat L, Terai N.** Factors Influencing Corneal Biomechanics in Diabetes Mellitus. *Cornea.* 2020; 39:552-7.
24. **Zhu L, Titone R, Robertson DM.** The impact of hyperglycemia on the corneal epithelium: Molecular mechanisms and insight. *Ocul Surf.* 2019; 17:644-54.
25. **Szalai E, Deák E, Módis J, László, Németh G, Berta A, Nagy A, et al.** Early Corneal Cellular and Nerve Fiber Pathology in Young Patients With Type 1 Diabetes Mellitus Identified Using Corneal Confocal Microscopy. *Investig Ophthalmol Visual Sci.* 2016; 57:853-8.
26. **Kalteniece A, Ferdousi M, Azmi S, Marshall A, Soran H, Malik RA.** Keratocyte Density Is Reduced and Related to Corneal Nerve Damage in Diabetic Neuropathy. *Investig Ophthalmol Visual Sci.* 2018; 59:3584-90.
27. **Quadrado M, Popper M, Morgado A, Murta J, Van Best J.** Diabetes and Corneal Cell Densities in Humans by In Vivo Confocal Microscopy. *Cornea* 2006; 25:761-8.
28. **El-Agamy A, Alsubaie S.** Corneal endothelium and central corneal thickness changes in type 2 diabetes mellitus. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)* 2017; 11:481.
29. **Goldstein AS, Janson BJ, Skeie JM, Ling JJ, Greiner MA.** The Effects of Diabetes Mellitus on the Corneal Endothelium: A Review. *Surv Ophthalmol.* 2020; 65: 438-50.
30. **Lee JS, Oum BS, Choi HY, Lee JE, Cho BM.** Differences in corneal thickness and corneal endothelium related to duration in Diabetes. *Eye.* 2006; 20:315-8.

