Revista Mexicana de Oftalmología

Permanyer

Check for updates

ARTÍCULO ORIGINAL

Cambios del endotelio corneal en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 y su relación con el tiempo de evolución y niveles de hemoglobina glicosilada

Changes in the corneal endothelium in patients with type 2 diabetes mellitus and its relation to time of evolution and glycated hemoglobin

Narlly Ruiz-Quintero[1], Gabriela López-Montfort[1,2], C.Lorena Alcaraz-Manrique[3,4], Julieta Ghiringhelli[5,6], Gabriel Hernández-Molina[7] y Xavier A. Flores-Andrade[6,8,9]*

[1]Servicio de Oftalmología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), Ciudad de México; [2]Centro Interdisciplinario de Ciencias de la Salud Unidad Milpa Alta, Instituto Politécnico Nacional (IPN), Ciudad de México; [3]Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México; [4]Área de Hospitalización, Centro Médico Dalinde, Ciudad de México; [5]Hospital de la Ceguera, Asociación para Evitar la Ceguera en México (APEC), Ciudad de México; [6]Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac Querétaro, Querétaro, Querétaro; [7]Departamento de Reumatología e Inmunología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), Ciudad de México; [8]Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas (CIENI), Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas" (INER), Ciudad de México; [9]Centro de Investigación en Ciencias de la Salud (CICSA), Maestría en Ciencias Médicas, Universidad Anáhuac Campus Norte, Huixquilucan, Méx., México.

Resumen

Antecedentes y objetivo: *El 50% de los pacientes que viven con diabetes mellitus desarrollan alguna enfermedad oftalmológica, dentro de las que destaca las alteraciones corneales. El presente estudio tuvo como objetivo determinar el efecto de la diabetes mellitus sobre el endotelio corneal, por microscopía especular según la hemoglobina glicosilada y años de evolución de la enfermedad.* **Materiales y métodos:** *Se trata de un estudio retrospectivo en pacientes con diabetes mellitus que acudieron a consulta del 2016 al 2021. Se incluyeron pacientes con una microscopía especular y laboratorios clínicos. Se realizó un análisis según la hemoglobina glicosilada y años de evolución de diabetes mellitus. Así como un análisis de correlación entre la edad, la hemoglobina glicosilada, los años de evolución de diabetes mellitus y los parámetros corneales.* **Resultados:** *Se evaluaron 720 pacientes y 63 fueron incluidos. Se realizó un análisis por edad, niveles de hemoglobina glicosilada y años de evolución de diabetes mellitus. Se observó que el grosor corneal disminuye conforme aumenta la hemoglobina glicosilada (p = 0.005) y los años de diabetes mellitus (p = 0.0171). La edad presentó una correlación positiva con el área de celularidad mínima (p = 0.0069), el promedio de celularidad (p = 0.0004), y la desviación estándar de celularidad (p = 0.0284), y una correlación negativa con la densidad celular (p = 0.0009).* **Conclusiones:** *La evolución de diabetes mellitus y los niveles de hemoglobina glicosilada generan cambios en el grosor corneal que deben de tomarse en cuenta para el seguimiento de los pacientes.*

Palabras clave: *Diabetes mellitus tipo 2. Endotelio corneal. Hemoglobina glicosilada. Microscopía especular.*

***Correspondencia:**
Narlly Ruiz-Quintero
E-mail: narllyruiz@yahoo.com

Fecha de recepción: 24-04-2025
Fecha de aceptación: 02-07-2025
DOI: 10.24875/RMO.M26000313

Disponible en internet: 27-07-2026
Rev Mex Oftalmol. 2025;99(1):18-26
www.rmo.com.mx

0187-4519/© 2025 Sociedad Mexicana de Oftalmología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Abstract

Background and objective: *50% of patients with diabetes mellitus develop an ophthalmological disease, particularly, corneal alterations. This studyaims to determine the effect of diabetes mellitus on the corneal endothelium by specular microscopy regarding the patient´s glycated hemoglobin and years of evolution.* **Materials and methods:** *This is a retrospective study of patients with diabetes mellitus who came for medical examination between 2016 and 2021. Patients with specular microscopy and blood test were included. An analysis was carried out according to glycated hemoglobin and years of evolution of diabetes mellitus, as well as a correlation analysis between age, glycated hemoglobin, years of evolution of diabetes mellitus, and corneal parameters.* **Results:** *720 patients were evaluated, and 63 were included. An analysis was carried out by age, glycated hemoglobin, and years of evolution with diabetes mellitus. It was observed that corneal thickness decreases as glycated hemoglobin ($p = 0.005$) increases and years with diabetes mellitus ($p = 0.0171$). Age presented a positive correlation with minimum cellularity area ($p = 0.0069$), average cellularity ($p = 0.0004$), and standard deviation cellularity ($p = 0.0284$), and a negative correlation with cell density ($p = 0.0009$).* **Conclusions:** *The evolution of diabetes mellitus and levels of glycated hemoglobin generate changes in corneal thickness that must be taken into account for patient follow-up.*

Keywords: *Corneal endothelium. Glycated hemoglobin. Specular microscopy. Type 2 diabetes mellitus.*

Introducción

De acuerdo con la Asociación Americana de Diabetes, la diabetes *mellitus* (DM) representa un problema de salud pública a nivel mundial[1]. En México, el Instituto Nacional de Estadística y Geografía reportó en la estadística epidemiológica nacional 2021, que la diabetes *mellitus* (DM) ocupa el tercer lugar de las enfermedades más comunes en la población mexicana de 20 años o más[2].

La DM es una enfermedad metabólica que afecta a más de 400 millones de personas a nivel mundial y, según las perspectivas epidemiológicas, se espera que para el año 2040 existan 642 millones de personas afectadas por esta entidad[3]. La Federación Mexicana de Diabetes reportó que aproximadamente el 50% de los pacientes que viven con DM desarrollan alguna enfermedad oftalmológica[4], posicionándose como la principal causa de ceguera en adultos. Dentro de las principales complicaciones oculares generadas por la DM encontramos cataratas, disfunción de la película lagrimal, retinopatía diabética, y glaucoma[5]. En cuanto a las anomalías corneales, es posible observar alteraciones bioquímicas y ultraestructurales causadas por la hiperglucemia sostenida generada como consecuencia de la DM, lo que genera manifestaciones clínicas corneales específicas, previamente descritas como la neuropatía corneal, anomalías en la membrana basal, ojo seco, úlceras corneales, edema, queratitis punteada superficial, entre otras[5,6].

Los estudios publicados por Taşli et al.[7] y El-Agami et al.[8] han sido fundamentales para la identificación de los efectos de la DM sobre las capas de la córnea, proponiendo que la DM incrementa el riesgo de desarrollar ciertas anormalidades como daño endotelial corneal, erosiones corneales recurrentes, queratopatía punteada superficial, defectos epiteliales persistentes, úlceras, retraso en la reparación de lesiones y queratitis superficiales[7,8]. Particularmente el endotelio corneal sufre grandes alteraciones a las esperadas en una persona sana. Un ejemplo de alteraciones corneales por DM es en la densidad celular del endotelio corneal, la cual es de aproximadamente en 5,000 células/mm^2 en un recién nacido y con una disminución de 0.6% al año, la cual es inferior en pacientes con DM[9].

La DM disminuye las concentraciones celulares del endotelio corneal, pero además se asocia a polimegatismo y polimorfismo causado por los productos finales de glicación avanzada (AGE). Estos productos, son formados por la glicación y oxidación de proteínas y lípidos que derivan en acumulación celular de los mismos y la subsecuente apoptosis celular por daño directo al DNA[10]. Sin embargo, existen otros mecanismos generados por los AGE, como la generación de radicales libres de oxígeno y liberación de citocinas proinflamatorias. Junto a lo anterior, la hiperglucemia también ejerce un efecto importante al inhibir la bomba sodio/potasio, afectando la permeabilidad y morfología celular[11]. Yagihashi et al.[12] demostraron que el daño mitocondrial genera desmielinización y disminución de la conducción nerviosa corneal porque afecta la migración del epitelio y la calidad de la película lagrimal[12].

Tanto el epitelio como el endotelio contribuyen a mantener la córnea transparente por medio del bombeo de iones y agua, por lo que el transtorno de cualquiera de los anteriores genera alteraciones en la opacidad de la córnea. Igualmente, la hiperglucemia

activa vías alternas de metabolismo independientes de insulina en la córnea, cristalino y retina, por lo que la síntesis de sorbitol a partir de glucosa por medio de la vía de los polioles, está incrementada[13].

Esta vía necesita de la enzima aldolasa reductasa que reduce la glucosa en sorbitol, de la coenzima nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) y la segunda enzima sorbitol deshidrogenasa que transforma el sorbitol en fructosa con formación de nicotinamida adenina dinucleótido. El agotamiento de NADPH es crítico porque es una coenzima que también participa en la función de las enzimas óxido nítrico sintasa, glutatión reductasa y catalasa, por lo que su baja disponibilidad disminuye la inducción de mecanismos antioxidantes y en consecuencia contribuye a la permanencia de radicales superóxidos (ROS) como el anión superóxido, peróxido de hidrógeno, iones hidroxilo[14]. Además, el sorbitol, al ser un metabolito osmóticamente activo y presentarse en altas concentraciones, incapacita la permeabilidad de la membrana y promueve el paso de agua e iones a la célula, y propicia la pérdida de uniones *gap* por lisis celular, liberando al espacio extracelular metaloproteinasas, factor de necrosis tumoral-alfa y ROS[15].

Shin et al.[16] proponen que los AGE son metabolitos que activan la respuesta inmune mediante la vía de señalización de las proteínas de actividad mitótica (MAP cinasas) que culminan en la transcripción del factor nuclear kappa beta[16]. Teoría apoyada por Long et al.[17] al concluir que la sobreexpresión de la proteína p53 y la activación de la vía de las MAP quinasas, aumenta el tamaño celular acortando su vida media por producción de ROS y depósito de células presentadoras de antígeno en la membrana de Descemet y del endotelio[17]. La activación de la respuesta inmune disminuye la secreción de factores de crecimiento y factores neurotróficos que llevan a la neuropatía corneal en los pacientes con DM. En otro estudio por Inoue et al.[18] se reportó que los AGE se acumulan en los pericitos y fibras nerviosas con disminución del aporte vascular, pérdida de esfingolípidos y disminución en la producción de mielina, así como reordenamiento y compactación lamelar con modificación de queratinocitos y producción aberrante cicatrizal[18].

El uso de la microscopía especular por medio de la medición de parámetros utilizados para el diagnóstico de endoteliopatía permite que se estratifique el riesgo de la pérdida de la transparencia de la córnea ante inflamación. Los parámetros estándar de la microscopía especular se encuentran en la Tabla S1 del material suplementario. El reciente incremento de incidencia de DM en las últimas décadas proporciona pertinencia al desarrollo del presente estudio, dado que es necesario elucidar el papel de la DM en el endotelio corneal (medido por microscopía especular) según los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y los años de evolución de DM.

Materiales y métodos

El presente, se trata de un estudio comparativo, observacional y retrospectivo desarrollado en la clínica de Oftalmología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Se llevó a cabo una exhaustiva revisión de expedientes clínicos de pacientes que vivieran con DM2 y que hayan acudido a consulta de seguimiento de oftalmología entre el año 2016 al 2021. Se incluyeron como participantes a aquellos pacientes que tenían un historial clínico completo, con determinaciones de HbA1c, y que contarán con una microscopía especular. Pacientes con expedientes incompletos o con determinaciones de HbA1c cuantificadas un día diferente al día en el que se realizó la microscopía especular se excluyeron del estudio.

Las microscopías especulares se realizaron con el microscopio de no contacto NIDEK CO., LDT CEM-530 (Tokyo, Japón). De cada microscopía especular (de ambos ojos) se obtuvieron las siguientes mediciones: área celular mínima, área celular máxima, promedio de celularidad y su desviación estándar, coeficiente de variación, densidad celular, hexagonalidad y espesor corneal central. De la misma forma se documentó la presencia o ausencia de polimorfismo, polimegatismo, rosetas, vacuolas, guttas y espacios endoteliales. Así mismo, se documentó el género, edad, años de evolución de DM y los niveles de HbA1c.

En relación al cálculo del tamaño de muestra, es importante mencionar que al momento del diseño del presente estudio, el número total de pacientes con DM que acudieron a valoración durante la temporalidad del estudio, y que además se les haya realizado una microscopía especular, era desconocido. Por tal motivo se optó por realizar un muestreo intencional por conveniencia, para incluir a todos aquellos pacientes posibles al estudio.

Se llevó a cabo un análisis descriptivo e inferencial con los datos recabados. Para el análisis descriptivo, las variables cualitativas se presentan como frecuencias y porcentaje. Para las variables cuantitativas, se realizó un análisis para determinar el tipo de distribución de los datos con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, para posteriormente representarse como

media y desviación estándar para variables con distribución normal, y mediana y rango intercuartil para variables con libre distribución. Según lo anterior, se realizó estadística descriptiva de las variables. Se realizó una categorización con base en los niveles de HbA1c (mayor o igual a 7.5% y menor de 7.5%). De la misma forma, se categorizó la variable de duración de DM (mayor o igual a 10 años y menor de 10 años de evolución) y posteriormente se empleó un análisis bivariado para los grupos generados a partir de la categorización de las variables en donde se empleó la prueba de Chi cuadrada de independencia o la prueba exacta de Fisher (según correspondiera) para comparar entre variables cualitativas, y las pruebas de T de *Student* para muestras independientes utilizando la prueba de Levene para determinar la igualdad de varianzas, o la prueba de U de Mann-Whitney (según el tipo de distribución) para las variables cuantitativas. Para determinar si existe una correlación entre la edad, los años de evolución de la DM y los niveles de HbA1c, se emplearon la prueba estadística de correlación de Pearson para variables con distribución normal y la prueba de correlación no paramétrica de Spearman para variables con libre distribución.

Para la colección de los datos, se revisaron los expedientes clínicos tanto físicos como electrónicos de los pacientes, y se almacenaron en una base de datos en *Microsoft Excel* versión 2311. El análisis se llevó a cabo con el software de análisis de datos de *IBM SPSS Statistics* versión 20. La visualización de datos fue realizada en *GraphPad Prism 8.0.2.263*. Para evaluar la calidad del manuscrito, se emplearon las guías STROBE, con su lista de verificación para estudios observacionales.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y nutrición Salvador Zubirán con el número de protocolo SCI-4119-22-23-1, siguiendo los lineamientos nacionales (Ley General de Salud en Materia de Investigación y la Norma Oficial Mexicana 012-SSA3-201, en las cuales se establecen los criterios para la ejecución de proyectos de investigación en seres humanos) e internacionales (Red para Mejorar la Calidad y Transparencia de la Investigación en Salud de la *Equator Network* y Declaración de Helsinki, según su última asamblea en Fortaleza, Brasil en 2013). A todos los participantes del estudio se les invitó a participar por medio de una carta de consentimiento informado, la cual fue requerida con firma del participante para el uso de sus datos de forma retrospectiva.

Resultados

Del total de los pacientes atendidos en el periodo del estudio (120 pacientes al año) 63 pacientes cumplían con criterios de inclusión para el presente estudio. Del total de los participantes únicamente se incluyeron 122 ojos, ya que no todos contaban con información de ambos ojos.

Se realizó un análisis descriptivo para determinar la normalidad de las variables cuantitativas. Posteriormente se realizó la descripción de los datos del total de la muestra (Tabla 1). En relación a las variables sociodemográficas podemos observar que la mayoría de los pacientes eran mujeres (66%), mientras que la edad de los participantes presentó una media de 67.14 años (±16.54). Del total de los ojos estudiados, 52% se trataban de ojos derechos mientras que 48% eran ojos izquierdos. En cuanto a las variables relacionadas con la DM, podemos observar que la mediana de años de evolución de la enfermedad fue de 11.5 años (rango intercuartil 5-18) mientras que la mediana de HbA1c fue de 6.8 (rango intercuartil 6.3-8.4). Las características del endotelio corneal, al igual que las mediciones por medio de la microscopía especular, se encuentran descritas en la tabla 1.

Posteriormente se realizó el análisis bivariado por HbA1c con un punto de corte de 7.5% y 10 años de evolución de DM (Tabla 2) para determinar si existe una diferencia en las características corneales de los participantes. En el análisis por HbA1c, podemos observar que el espesor corneal central es menor (560.35 ± 39.33 vs. 539.83 ± 35.26) en el grupo de participantes con HbA1c >7.5% presentando significancia estadística (p = 0.005). En el resto de las características corneales no se observan diferencias con significancia estadística. Al clasificar las características corneales por los años de evolución de DM (Tabla 2), podemos observar que ninguna de las características del endotelio corneal mostró diferencia significativa entre ambos grupos.

En el análisis de correlación entre las mediciones del endotelio corneal y la edad, los años de evolución de DM y los niveles de HbA1c se encuentran presentados en la tabla 3. En cuanto a la edad, se observó que existe una correlación positiva estadísticamente significativa con el área de celularidad mínima (r = 0.24, p = 0.0069, Fig. 1A), la media de celularidad (r = 0.31, p = 0.0004, Fig. 1B), y la desviación estándar de celularidad (r = 0.20, p = 0.0284, Fig. 1C), y una correlación negativa con significancia estadística con la densidad celular (r = -0.30, p = 0.0009, Fig. 1D). Referente a la

Tabla 1. Características generales, sociodemográficas y corneales del total de la muestra medidas por microscopía especular

Características	Total (n = 122)
Género, n (%) Mujer Hombre	 80 (66) 42 (34)
Edad - (años)	69 (13.83)
Tiempo de evolución de DM (años) < 10 años con DM, n (%) > 10 años con DM, n (%)	11.5 (5-18) 50 (41) 72 (59)
HbA1c – (%) < 7.5% HbA1c, n (%) > 7.5% HbA1c, n (%)	6.8 (6.3-8.4) 80 (66) 42 (34)
Ojos, n (%) Derechos Izquierdos	 63 (52) 59 (48)
Área de celularidad mínima (μm^2)	158.5 (134-190)
Área de celularidad máxima μm^2)	1,000.5 (814.7-1189)
Media de celularidad (μm^2)	410.5 (366-461.2)
Desviación estándar de celularidad (μm^2)	153.5 (120-188.2)
Coeficiente de variación (%)	37 (32-43)
Densidad celular (cels/mm^2)	2,419.22 (391.88)
Hexagonalidad (%)	51.99 (14.66)
Grosor corneal (µm)	553.29 (39.07)
Polimorfismo (%)	115 (94)
Polimegatismo (%)	114 (93)
Vacuolas (%)	79 (65)
Rosetas (%)	96 (79)
Guttas (%)	37 (30)
Espacios endoteliales (%)	73 (60)

DM: diabetes *mellitus*, HbA1c: hemoglobina glucosilada.

evolución de DM medida en años, observamos una correlación negativa con significancia estadística con el espesor corneal central (CCT) (r = -0.22, p = 0.0171, Fig. 2). Los niveles de HbA1c no obtuvieron correlaciones estadísticamente significativas.

Discusión

El endotelio corneal es el responsable de mantener la transparencia, hidratación y funcionamiento de la bomba de Na^+/K^+ ATPasa de la córnea, por ello, su relevancia clínica y quirúrgica. La hiperglucemia causada por la DM precede a las alteraciones estructurales y funcionales de la córnea. En un estudio realizado por Durukan et al.[19] se concluyó que los pacientes con DM presentan aumento del CCT (similar a lo observado en este estudio), tienen reducción de la densidad celular y alteración de la morfología endotelial, sugiriendo que la evaluación del endotelio corneal de manera prequirúrgica debe incluirse como método de predicción pronóstica *post* quirúrgica[19].

Por otro lado, y diferente a lo observado en este estudio, Colak et al.[20] demostraron que el descontrol glucémico en pacientes con DM tiene impacto en la presencia de polimegatismo y disminución de la hexagonalidad del endotelio corneal[20]. En cuanto al análisis bivariado realizado según los niveles categorizados de HbA1c, se encontraron similitudes con otros autores, como en el estudio publicado por Goldstein et al.[21], que describió que no existen diferencias en las características corneales según la HbA1c[21].

En cuanto los parámetros cuantitativos corneales medidos por la microscopía especular correlacionada con la edad de los participantes, se observaron algunas diferencias que, si bien, no se han descrito antes por otros autores, si tienen un impacto en el endotelio corneal, y asociado a estudios anteriores como el publicado por Snellingen et al.[22] se puede inferir que la edad es un determinante importante para los cambios en el endotelio corneal[22].

En un estudio realizado por Durukan et al.[19], se documentó que aquellos pacientes con DM presentaban un CCT mayor que aquellos pacientes sin DM (p = 0.005)[19], lo cual muestra una discrepancia con los hallazgos del presente estudio, ya que se observó que a mayor tiempo de evolución de DM el grosor corneal disminuye. No obstante, en el estudio por Inoue et al., no se evidenciaron diferencias significativas en el grosor corneal entre aquellos pacientes con y sin DM[18]. En relación al área de celularidad del presente estudio, se pueden observar algunas discrepancias y similitudes con los reportados por otros autores. Çolak et al.[23], compararon la duración de DM con diversas mediciones del endotelio corneal en pacientes con retinopatía diabética, reportando una diferencia en la densidad celular (p < 0.001), y en la desviación estándar de celularidad (p = 0.042). Estos resultados son similares a los observados en este estudio, sin embargo, también se llevó a cabo una correlación según la edad de los pacientes. Además, el presente estudio únicamente incluye pacientes con DM, lo que hace a ambos estudios similares en cuanto a los hallazgos[24]. Semejante

Tabla 2. Características corneales según los niveles de HbA1c y años de evolución de DM. Se compararon las características corneales en participantes clasificados por HbA1c menor a 7.5% y mayor o igual a 7.5%, y pacientes con menos de 10 años y 10 años o más de evolución de DM

Características	< 7.5% HbA1c (n = 80)	> 7.5% HbA1c (n = 42)	p	< 10 años de DM (n = 50)	> 10 años de DM (n = 72)	p
Área de celularidad mínima (μm^2)	156 (134-188)	161 (132-195)	0.568[b]	154 (130-182)	160 (138-190)	0.581[b]
Área de celularidad máxima (μm^2)	1003 (822-1195)	994 (805-1196)	0.849[b]	1008 (780-1172)	995 (817-1217)	0.854[b]
Media de celularidad (μm^2)	412 (374-466)	407 (356-449)	0.568[b]	406 (372-440)	415 (364-463)	0.581[b]
Desviación estándar de celularidad (μm^2)	157 (119-190)	149 (120-176)	0.568[b]	147 (111-180)	153 (125-190)	0.854[b]
Coeficiente de variación, n (%)	37 (32-43)	38 (33-43)	0.650[b]	36 (30-42)	37 (34-43)	0.802[b]
Densidad celular (cels/mm^2)	2406.98 (360.67)	2442.55 (449.12)	0.636[a]	2441.86 (352.10)	2403.50 (418.98)	0.597[a]
Hexagonalidad, n (%)	50.99 (14.92)	53.90 (14.13)	0.299[a]	54.18 (13.21)	50.47 (15.50)	0.171[a]
Grosor corneal (µm)	560.35 (39.33)	539.83 (35.26)	0.005[a]	560.92 (36.85)	547.99 (39.94)	0.072[a]
Polimorfismo, n (%)	75 (94)	40 (95)	0.545[c]	47 (94)	68 (94)	0.606[c]
Polimegatismo, n (%)	74 (93)	40 (95)	0.437[c]	46 (92)	68 (94)	0.428[c]
Vacuolas, n (%)	54 (68)	25 (60)	0.381[d]	33 (66)	46 (64)	0.810[d]
Rosetas, n (%)	64 (80)	32 (76)	0.625[d]	40 (80)	56 (78)	0.768[d]
Guttas, n (%)	24 (30)	13 (31)	0.913[d]	17 (34)	20 (28)	0.462[d]
Espacios endoteliales, n (%)	50 (63)	23 (55)	0.407[d]	27 (54)	46 (64)	0.273[d]

[a]Prueba de T de *Student* con prueba de Levene para igualdad de varianzas.
[b]Prueba de U de Mann-Whitney.
[c]Prueba Exacta de Fisher.
[d]Chi cuadrada, prueba de independencia.
DM: diabetes *mellitus*; HbA1c: hemoglobina glucosilada.

Tabla 3. Correlación entre la edad, los años de DM y la HbA1c y las mediciones corneales. Se realizó un análisis de correlación empleando el coeficiente de correlación no paramétrica de Spearman entre la edad, los años de evolución de DM, y los niveles de HbA1c, y las mediciones corneales por microscopía especular

	Edad		Años de DM		HbA1c	
	r	p	r	p	r	p
Área de celularidad mínima	0.24	0.0069	0.17	0.0684	0.06	0.4838
Área de celularidad máxima	–0.04	0.6987	0.11	0.2188	0.05	0.6251
Media de celularidad	0.31	0.0004	0.16	0.0719	0.06	0.4882
Desviación estándar de celularidad	0.20	0.0284	0.17	0.0554	0.07	0.4642
Coeficiente de variación	0.06	0.4917	0.14	0.1348	0.07	0.4262
Densidad celular	–0.30	0.0009	–0.12	0.1782	–0.07	0.4789
Hexagonalidad	–0.09	0.3497	–0.16	0.086	0.08	0.3668
Grosor corneal	0.11	0.2258	–0.22	0.0171	–0.08	0.3692

DM: diabetes *mellitus*; HbA1c: hemoglobina glucosilada.

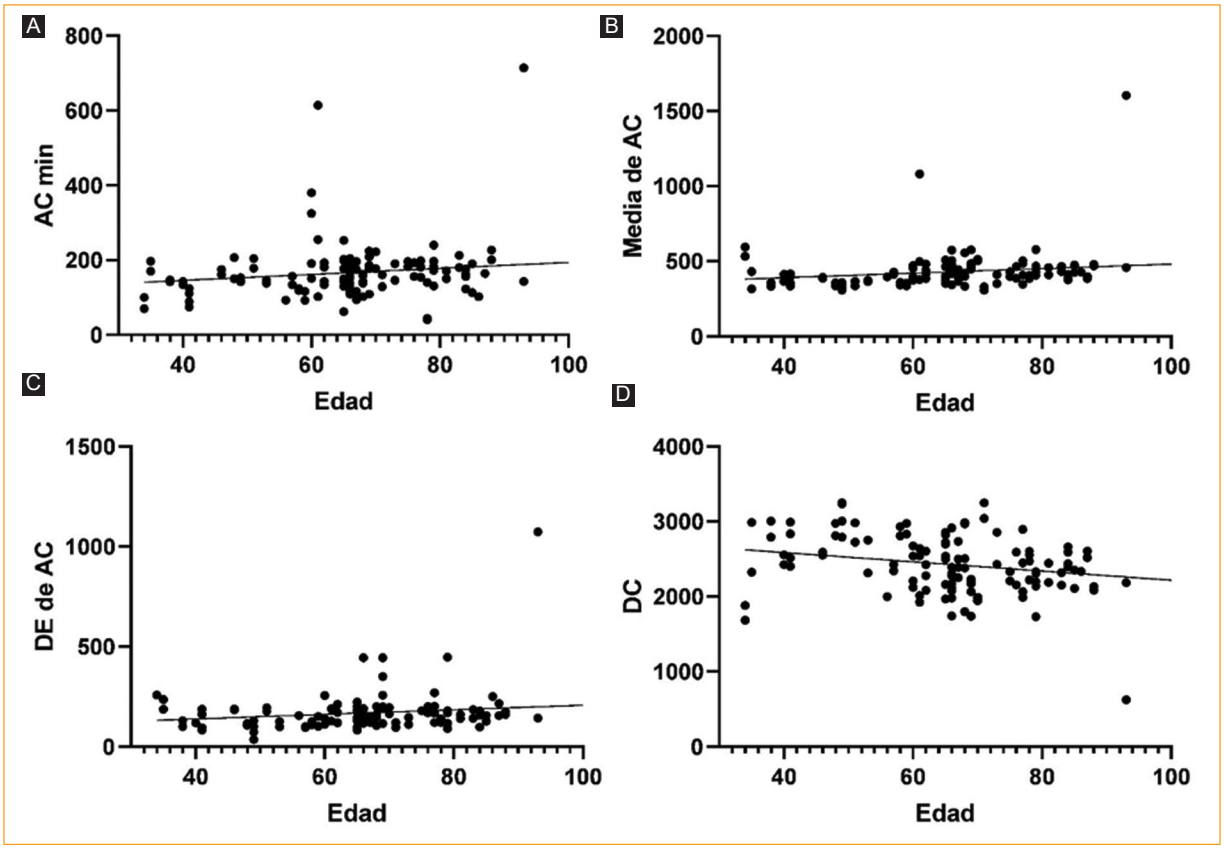


Figura 1. Correlación entre edad y características corneales. Se empleó el coeficiente de correlación no paramétrica de Spearman para determinar si existía una correlación entre las mediciones corneales por microscopía especular y la edad. Se puede observar una correlación positiva estadísticamente significativa entre la edad y el área de celularidad mínima (A; r = 0.24; p = 0.0069), la media de celularidad (B; r = 0.31; p = 0.0004) y la desviación estándar de celularidad (C; r = 0.20; p = 0.0284). En el caso de la densidad celular, existe una correlación negativa con la edad (D; r = -0.30; p = 0.0009). AC: área de celularidad; ACmin: área de celularidad mínima; DC: densidad celular; DE: desviación estándar.

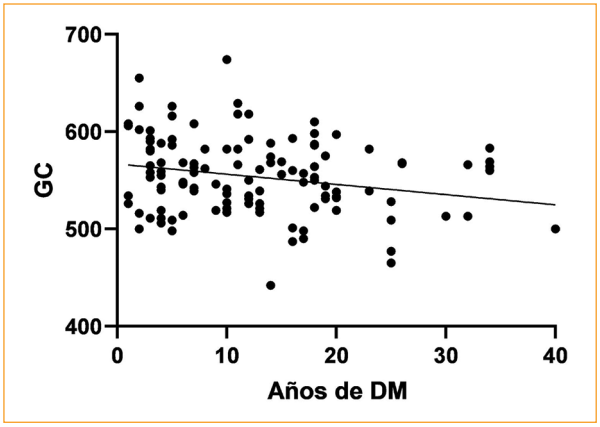


Figura 2. Correlaciones con años de DM. Se empleó el coeficiente de correlación no paramétrica de Spearman, resultando en una correlación negativa entre el grosor corneal y los años de evolución de DM (r = –0.22, p = 0.0171). GC: grosor corneal; DM: diabetes *mellitus*.

a lo observado en el estudio anterior, Inoue et al. presentó datos similares, principalmente en cuanto a la densidad celular, la cual fue menor en el grupo de pacientes con DM (p = 0.016)[18], mostrando resultados similares a los presentes.

Asociado a lo anterior, Zhang et al.[24] en una revisión sistemática con metaanálisis presentaron que el coeficiente de variación de las células endoteliales corneales en pacientes con DM era mayor, y además, muestran que las células endoteliales presentaban menor hexagonalidad. Estos resultados presentados en este metaanálisis se muestran discrepantes a los observados en este estudio[25-31]. En la tabla 4, se encuentran los hallazgos de otros estudios sobre el efecto de DM sobre el endotelio corneal.

Tabla 4. Hallazgos de otros estudios. Hallazgos más significativos de estudios similares realizados entre 2002-2021 sobre el efecto de DM en el endotelio corneal y los cambios que se observaron mediante microscopía especular

Estudio	Año	n	Método	Hallazgos
Inoue et al.[18]	2002	99 participantes	Microscopio especular (NONCON ROBO CA, Konan Medical, Kobe).	Densidad celular disminuida (p = 0.016) y CV incrementado (p = 0.023).
Durukan et al.[19]	2019	120 participantes	Microscopio especular sin contacto (Topcon SP-3000P; Topcon Corp., Tokio, Japón).	Densidad celular y Hexagonalidad disminuidos (p = 0.003 y p = 0.04), CCT incrementado (p = 0.005).
Çolak et al.[24]	2020	45 participantes	Microscopía especular sin contacto (EM-4000; Tomey Corporation, Japón).	Densidad celular disminuida (p = 0.001), SD y CV incrementados (p = 0.025).
Zhang et al.[25]	2021	N/A*	Se aplicó el software Stata15.1 para realizar todos los análisis estadísticos. Se aplicó un modelo de efectos fijos en caso de no haber heterogeneidad aparente (I2 < 50%) para la desviación mínima.	El CV de las células endoteliales en pacientes con diabetes fue mayor que en la población sana. El porcentaje de células endoteliales hexagonales en pacientes con DM era menor que en la población sana, presenta diferencias estadísticas. (DME = – 0.145; IC del 95%: -0.217; – 0.074, p = 0.000). Reducción de la densidad de células endoteliales (DME = – 0.352, IC del 95%: -0.538, – 0.166). Disminución de porcentaje de células hexagonales (SMD = – 0.145, IC 95% -0.217, – 0.074), aumentando así el coeficiente de variación del área celular (SMD = 0.195, IC 95% 0.123, 0.268). Se encontró una incidencia similar en el área celular media (DME = 0.078; IC del 95%: -0.022; 0.178).

*Metaanálisis en el que se incluyeron los 16 estudios transversales finales y 2 estudios de casos y controles. Se utilizaron medias y desviaciones estándar de resultados continuos para realizar el cálculo de la diferencia de medias estándar.
CCT: espesor corneal central; CV: coeficiente de variación; DME: diferencia de medidas estándar; IC: intervalo de confianza; SD: desviación estándar; SMD: diferencia estandarizada de medidas.

Conclusión

En conclusión, la DM es una entidad que genera alteraciones corneales importantes, que pueden llegar a ser incapacitantes, en especial al tratarse de pacientes que serán sometidos a cirugía oftalmológica. Los cambios en el endotelio corneal con respecto a los niveles de HbA1c y los años de evolución de la DM mostraron que el CCT cambia de forma importante, lo que es esencial a tomar en cuenta en la atención de estos pacientes. Si bien, la edad no es un factor que se pueda controlar, sí es decisivo al dar seguimiento a los pacientes con DM, ya que se han observado cambios en el endotelio que deben de considerarse en toda atención clínica. En este estudio, si bien se limita a describir hallazgos de los cambios en el endotelio corneal, es importante mencionar que sí se observaron cambios relacionados al tiempo de evolución de la DM2, los niveles de HbA1c y la edad que deben de ser estudiados con mayor detalle en el futuro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Financiamiento

Financiado por los autores.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de su centro sanitario/institución para acceder a los datos de las historias clínicas. Se ha obtenido el consentimiento informado de los pacientes y se cuenta con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

1. American Diabetes Association. The path to understanding diabetes: https://www.diabetes.org/diabetes. Acceso: 22 de Febrero de 2022.
2. INEGI. Estadísticas de muertes registradas de Enero a Junio 2021. https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2022/dr/dr2021.pdf. Acceso: 22 de Febrero de 2022.
3. Papadakou P, Chatziralli I, Papathanassiou M, Lambadiari V, Siganos CS, Theodossiadis P, et al. The effect of diabetes mellitus on corneal endothelial cells and central corneal thickness: A case-control study. Ophthalmic Res [Internet]. 2020;63(6):550–4. doi: 10.1159/000507197
4. Federación Mexicana de Diabetes. Riesgo de Ceguera en Pacientes con Diabetes Mellitus. Disponible en: https://fmdiabetes.org. Acceso: 22 de Febrero de 2022.
5. Ljubimov AV. Diabetic complications in the cornea. Vision Res [Internet]. 2017;139:138–52. doi: 10.1016/j.visres.2017.03.002
6. Threatt J, Williamson JF, Huynh K, Davis RM, Hermayer K. Ocular disease, knowledge and technology applications in patients with diabetes. Am J Med Sci [Internet]. 2013;345(4):266–70. doi: 10.1097/maj.0b013e31828aa6fb
7. Taşlı NG, Icel E, Karakurt Y, Ucak T, Ugurlu A, Yilmaz H, et al. The findings of corneal specular microscopy in patients with type-2 diabetes mellitus. BMC Ophthalmol [Internet]. 2020;20(1). doi: 10.1186/s12886-020-01488-9
8. El-Agamy A, Alsubaie S. Corneal endothelium and central corneal thickness changes in type 2 diabetes mellitus. Clin Ophthalmol [Internet]. 2017;11:481–6. doi: 10.2147/opth.s126217
9. Kanski J, Salmon J. Clinical Ophthalmology A Systematic Approach. 9th ed. Oxford Eye Institute. United Kingdom. Elsevier, 2020.
10. Halilovic A, Schmedt T, Benischke A-S, Hamill C, Chen Y, Santos JH, et al. Menadione-induced DNA damage leads to mitochondrial dysfunction and fragmentation during rosette formation in Fuchs endothelial corneal dystrophy. Antioxid Redox Signal [Internet]. 2016;24(18):1072–83. doi: 10.1089/ars.2015.6532
11. Jeang LJ, Margo CE, Espana EM. Diseases of the corneal endothelium. Exp Eye Res [Internet]. 2021;205(108495):108495. doi: 10.1016/j.exer.2021.108495
12. Yagihashi S, Mizukami H, Sugimoto K. Mechanism of diabetic neuropathy: Where are we now and where to go? J Diabetes Investig [Internet]. 2011;2(1):18–32. doi: 10.1111/j.2040-1124.2010.00070.x
13. Chen C, Zhou Q, Li Z, Duan H, Liu Y, Wan L, et al. Hyperglycemia induces corneal endothelial dysfunction through attenuating mitophagy. Exp Eye Res [Internet]. 2022;215(108903):108903. doi: 10.1016/j.exer.2021.108903
14. Zhao H. Corneal alteration and pathogenesis in diabetes mellitus. Int J Ophthalmol [Internet]. 2019;12(12):1939–50. doi: 10.18240/ijo.2019.12.17.
15. Díaz M, Baiza L, Ibáñez M. Aspectos moleculares del daño tisular inducido por hiperglucemia crónica. *Gac Méd Méx*. 2004;4:140. Disponible en: https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=27148
16. Shih KC, Lam KS-L, Tong L. A systematic review on the impact of diabetes mellitus on the ocular surface. Nutr Diabetes [Internet]. 2017;7(3):e251–e251. doi: 10.1038/nutd.2017.4
17. Shi L, Yu X, Yang H, Wu X. Advanced glycation end products induce human corneal epithelial cells apoptosis through generation of reactive oxygen species and activation of JNK and p38 MAPK pathways. PLoS One [Internet]. 2013;8(6):e66781. doi: 10.1371/journal.pone.0066781
18. Inoue K. The corneal endothelium and thickness in type II diabetes mellitus. Jpn J Ophthalmol [Internet]. 2002;46(1):65–9. doi: 10.1016/s0021-5155(01)00458-0
19. Durukan I. Corneal endothelial changes in type 2 diabetes mellitus relative to diabetic retinopathy. Clin Exp Optom [Internet]. 2020;103(4):474–8. doi: 10.1111/cxo.12971
20. Çolak S, Kazanci B, Ozçelik Soba D, Ozdamar Erol Y, Yilmazbas P. Effects of diabetes duration and HgA1C level on corneal endothelial morphology. Eur J Ophthalmol [Internet]. 2021;31(3):967–75. doi: 10.1177/1120672120914812
21. Goldstein AS, Janson BJ, Skeie JM, Ling JJ, Greiner MA. The effects of diabetes mellitus on the corneal endothelium: A review. Surv Ophthalmol [Internet]. 2020;65(4):438–50. doi: 10.1016/j.survophthal.2019.12.009
22. Snellingen T, Rao GN, Shrestha JK, Huq F, Cheng H. Quantitative and morphological characteristics of the human corneal endothelium in relation to age, gender, and ethnicity in cataract populations of south Asia. Cornea [Internet]. 2001;20(1):55–8. doi: 10.1097/00003226-200101000-00011
23. Çolak S, Kazanci B, Ozçelik Soba D, Ozdamar Erol Y, Yilmazbas P. Effects of diabetes duration and HgA1C level on corneal endothelial morphology. Eur J Ophthalmol [Internet]. 2021;31(3):967–75. doi: 10.1177/1120672120914812
24. Zhang K, Zhao L, Zhu C, Nan W, Ding X, Dong Y, et al. The effect of diabetes on corneal endothelium: a meta-analysis. BMC Ophthalmol [Internet]. 2021;21(1):78. doi: 10.1186/s12886-020-01785-3
25. Hayashi K, Yoshida M, Manabe S-I, Hirata A. Cataract surgery in eyes with low corneal endothelial cell density. J Cataract Refract Surg [Internet]. 2011;37(8):1419–25. doi: 10.1016/j.jcrs.2011.02.025
26. Dhasmana R. Corneal changes in diabetic patients after manual small opthalmology section incision cataract surgery. J Clin Diagn Res [Internet]. 2014; doi: 10.7860/jcdr/2014/7955.4288
27. Sorrentino FS. Qualitative alterations on corneal endothelial cell morphometry and hexagonality after cataract surgery. Clin Ophthalmol [Internet]. 2021;15:4847–53. doi: 10.2147/opth.s338001
28. Krachmer J. Microscopia especular. Los requisitos en Oftalmología. Madrid: Mosby; 2000.
29. Contreras-Corona RG, Anaya-Pava EJ, Gallegos-Valencia AJ, Villarreal-Maíz JA. Densidad y morfología de células del endotelio corneal en adultos jóvenes del norte de México. Rev Mex Oftalmol [Internet]. 2014;88(3):99–103. doi: 10.1016/j.mexoft.2014.02.002
30. Lass JH. Endothelial cell density to predict endothelial graft failure after penetrating keratoplasty. Arch Ophthalmol [Internet]. 2010;128(1):63. doi: 10.1001/archophthalmol.2010.128.63
31. Márquez Villalón S, Villalón Fernández MJ, Escalona Leyva E, Pérez Parra Z, Perea A, Padilla González C. Modificaciones del endotelio corneal en el paciente adulto mayor. Rev Cubana Oftalmol. 2014; 4,27.