

Tip 2 Diyabetli Hastalarda Kornea Topografi Haritalarının Sayısal İndekslerle Değerlendirilmesi[¶]

EVALUATION OF CORNEAL TOPOGRAPHY MAPS WITH NUMERIC INDICES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Yüksel TOTAN*, Osman ÇEKİÇ*, İbrahim F. HEPŞEN*, Hüseyin BAYRAMLAR*

* Yrd.Doç.Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD, MALATYA

Özet

Amaç: Tip 2 diyabetik hastalarda topografik kornea görünümünün sayısal kurvatür indeksleriyle kantitatif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Tip 2 diyabeti olan 88 hastanın 168 gözüne ait kompüterize videokeratografileri incelenerek benzer yaş ve cinsiyet dağılımına sahip 30 kontrol hastasının her iki gözüne ait videokeratografilerle karşılaştırıldı. Kan glukozu regüle olan diyabetik hastalar İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Kliniği'nin takibindeydiler. Diyabetik hasta grubu retinopati evresine göre üçe ayrıldı; retinopatisi olmayanlar, başlangıç retinopatisi olanlar ve proliferatif retinopatiler. Topografi haritalarını objektif olarak karşılaştırmak için, Simulasyon Keratometri değerleri (Sim K1, Sim K2) ve lokalize periferik kornea dikleşmesine duyarlı olan Differential Sector Index (DSI) ve Opposite Sector Index (OSI) kullanıldı.

Bulgular: Kontrol ve diyabetik gruplar arasında, santral kornea kırıcılık gücü değerleri (Sim K1 ve Sim K2) açısından fark bulunamadı (sırasıyla $p=0.785$, $p=0.873$). DSI değerleri 4 grup arasında anlamlı farklılık göstermediği halde ($p=0.128$), OSI değeri gruplar arasında farklı bulundu ($p=0.037$). Gruplar arasındaki ikili karşılaştırmalarda, bu farklılığın proliferatif retinopati grubundaki kornea topografik değişikliklerinden kaynaklandığı görülmektedir ($p<0.05$, $p<0.05$ ve $p<0.05$). Diyabetik hasta grubunda OSI değerinin diyabetin süresi ve açlık kan glukoz seviyesiyle olan korelasyonu ise anlamsızdı (sırasıyla, $r=0.438$, $p=0.295$ ve $r=0.161$, $p=0.823$).

Sonuç: Çalışma sonuçlarımız tip 2 diyabetli hastalarda parasantral ve periferik korneada kurvatür değişikliklerinin olabileceğini düşündürmektedir. Tip 2 diyabetik hastalarda kornea topografisinde görülen bu değişikliklerin hasta yaşı, kan glukozu ve diyabetin süresinden çok retinopatinin şiddetine bağlı olduğu anlaşılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 Diyabet, Kornea topografisi, Sayısal kurvatür indeksleri

T Klin Oftalmoloji 2000, 9:158-162

Geliş Tarihi: 29.05.1999

Yazışma Adresi: Dr.Yüksel TOTAN

Hastane caddesi No: 44/7 44300 MALATYA

[¶] TOD XXXII. Ulusal Oftalmoloji Kongresinde (Bursa, 1998) sunulmuştur.

Summary

Purpose: We aimed to evaluate topographic corneal images quantitatively with numeric curvature indices in type 2 diabetic patients.

Materials and Methods: Computerized videokeratographs of 168 eyes of 88 patients with type 2 diabetes was studied and compared to those from both eyes of 30 control subjects with similar sex and age distribution. The diabetics with regulated blood glucose were survivors of Endocrinology Clinic of İnönü University School of Medicine. The diabetic patient sample according to the severity of retinopathy was divided into three subgroups; patients with no retinopathy, background retinopathy and proliferative retinopathy. Simulated Keratometry readings (Sim K1, Sim K2), Differential Sector Index (DSI) and Opposite Sector Index (OSI) which are sensitive to a localised peripheral corneal steepening were calculated to compare the topography maps objectively.

Results: No significant differences were detected in dioptric powers of central cornea (Sim K1 and Sim K2) in the control and diabetic groups ($p=0.785$, $p=0.873$ respectively). While the values of DSI in 4 groups did not differ significantly ($p=0.128$), OSI values were found to be different among the groups ($p=0.037$). In pairwise comparisons between the groups, this difference was seen to result from corneal topographic changes in proliferative diabetic retinopathy group ($p<0.05$, $p<0.05$ and $p<0.05$). The correlations of OSI values with duration of diabetes and fasting blood glucose levels were not significant in diabetic patient sample ($r=0.438$, $p=0.295$ and $r=0.161$, $p=0.823$ respectively).

Conclusion: Our results suggest that changes in curvature may occur in paracentral and peripheral cornea in patients with type 2 diabetes mellitus. These corneal topographic changes seen in type 2 diabetic patients was found to be attributable to the severity of diabetic retinopathy rather than age, blood glucose and duration of diabetes.

Key Words: Type 2 diabetes, Corneal topography, Numeric curvature indices

T Klin J Ophthalmol 2000, 9:158-162

Korneanın kompüterize topografik analizleri klinik ve araştırma çalışmalarında geniş bir kullanım alanına sahiptir. Çeşitli kornea hastalıkları, düzenli ve düzensiz astigmatizma, keratokonus taraması, takibi ve erken dönemde saptanması, refraktif cerrahide ameliyat öncesi

ve sonrası değerlendirme başlıca kullanım alanlarıdır (1-5). Diyabete bağlı olarak ön segmentte ve özellikle korneada özgün yapısal ve fonksiyonel değişiklikler olmaktadır (6). Çalışmamızda, diyabetik kornea değişikliklerine bağlı olarak kornea topografisinde oluşabilecek farklılıkları incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Kliniğinde Tip 2 diyabet tanısıyla izlenen ve kan şekeri regüle olan 88 hastanın (46 erkek, 42 kadın) toplam 168 gözü çalışma kapsamına alındı. Hastaların her iki gözü ayrı ayrı değerlendirilerek ön segment incelemesi normal olan bireyler çalışmaya alındı. Diyabet dışındaki sistemik hastalık, keratokonus ve kuru göz şüphesi, topikal ilaç ve kontakt lens kullanımı ile geçirilmiş ön segment cerrahisi ve 3 ay içinde yapılmış retina fotokoagülasyonu çalışma dışında tutuldu.

Topografik inceleme suni gözyaşı kullanılmaksızın, bütün hastalarda aynı hekim (YT) tarafından, Humphrey Instruments Mastervue (Optical Radiation Corp., CA, USA) marka bilgisayarlı kornea topografi cihazıyla yapıldı. Topografiyi takiben bütün hastalarda Goldmann'ın üç aynalı lensiyle retina incelemesi yapıldı. Hastalar fundus bulgularına göre, retinopatisi olmayan diyabetik grup (30 hastanın 60 gözü), başlangıç diyabetik retinopati grubu (28 hastanın 52 gözü) ve proliferatif diyabetik retinopati grubu (30 hastanın 56 gözü) olarak üçe ayrıldı. Kontrol grubu olarak diyabetik hastalarla benzer yaş ve cinsiyet dağılımı gösteren 30 sağlıklı bireyin (17 erkek, 13 kadın) 60 gözü incelemeye alındı.

Kornea topografisinin görsel olarak değerlendirilmesi yanında, objektif bir sonuca ulaşmak için amaca uygun istatistiksel topografik indeksler kullanıldı. Çalışmaya alınan kontrol ve hasta gruplarında Simulasyon Keratometri değerleri (Sim K1 = dik eksenindeki kornea kırıcılık gücü, Sim K2 = düz eksenindeki

kornea kırıcılık gücü) ile periferik kornea dikleşmelerine duyarlı olan Differential Sector Index (DSI) ve Opposite Sector Index (OSI) değerleri karşılaştırıldı. DSI ve OSI hesaplaması için kornea 450 lik dilimlerden oluşan 8 sektöre bölündü. DSI, komşu olmayan herhangi 2 sektör arasındaki en büyük ortalama diyoptrik güç farkını, OSI ise birbirine zıt sektörlerin ortalama diyoptrik güçleri arasındaki maksimal farkı gösterir (7). Topografi cihazına ait sagittal kurvatür haritalarından DSI ve OSI değerleri manüel olarak hesaplandı.

Gruplar arası cinsiyet dağılımı farklılığı ki-kare testiyle araştırıldı. Diyabet ve kontrol grubu Student-t testi kullanılarak karşılaştırıldı. Diğer değişkenler açısından grupların farklılığı tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile araştırıldı. Sonucun anlamlı çıktığı durumlarda, grupların ikişerli karşılaştırması için Duncan testi yapıldı. Birbirini etkileyebilecek değişkenler için Pearson korelasyon analizi uygulandı.

Bulgular

Tablo 1'de diyabetik ve kontrol grubunun özellikleri görülmektedir. Diyabetik hastaların tümü dikkate alındığında yaş dağılımı 43-69 yaş arasında değişmekte olup, ortalama 54.98 ± 12.24 yıldır. Retinopatisi olmayan diyabetik grupta yaş ortalaması 49.38 ± 14.23 yıl, başlangıç diyabetik retinopati grubunda 53.76 ± 9.71 yıl ve proliferatif diyabetik retinopati grubunda ise 55.63 ± 11.82 yıldır. Kontrol grubunda yaş aralığı 45-67 yıl arasında değişmekte olup, ortalama yaş 52.67 ± 9.12 yıldır. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet farkı anlamsızdı (sırasıyla $p=0.605$, $p=0.785$).

Diyabetik hastalarda hastalığın süresi 5 ay ile 14 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 8.11 ± 6.34 yıldır. Bu süre retinopatisi olmayan diyabetik grupta 7.26 ± 4.14 yıl, başlangıç diyabetik retinopati grubunda 7.94 ± 6.43 yıl ve proliferatif diyabetik retinopati grubunda ise 9.87 ± 7.24 yıldır. Gruplar arasında diyabetin süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.224$).

Tablo 1. Kontrol ve diyabetik grupların klinik özellikleri (\pm S.D.)

Özellikler	Kontrol grubu	Retinopatisiz	Başlangıç	Proliferatif	p değeri
Yaş (yıl)	52.67 ± 9.12	49.38 ± 14.23	53.76 ± 9.71	55.63 ± 11.82	0.605*
Cinsiyet					0.785**
Erkek	17	15	17	14	
Kadın	13	15	11	16	
Diyabetin süresi (yıl)		7.26 ± 4.14	7.94 ± 6.43	9.87 ± 7.24	0.224*
Açlık kan glukozu (mg/dL)		132.56 ± 45.32	135.54 ± 39.42	138.66 ± 41.91	0.467*

S.D. ; Standart sapma

* Tek yönlü varyans analizi (ANOVA)

**Çoklu Ki-kare testi

Tablo 2. Topografik sayısal indekslerin kontrol ve diyabet gruplarındaki dağılımı (\pm S.D.)

Sayısal indeksler (D)	Kontrol grubu	Retinopatisiz	Başlangıç	Proliferatif	p değeri
Sim K1	44.32 \pm 4.18	43.49 \pm 4.09	43.37 \pm 3.85	43.81 \pm 3.71	0.785*
Sim K2	42.19 \pm 3.72	42.02 \pm 3.17	42.11 \pm 2.96	42.16 \pm 3.54	0.873*
DSI	2.28 \pm 1.43	2.39 \pm 1.10	2.51 \pm 1.95	2.61 \pm 2.04	0.128*
OSI	1.14 \pm 0.53	1.23 \pm 0.62	1.30 \pm 0.71	1.69 \pm 0.76	0.037*

S.D. ; Standart sapma, D ; Dioptri

Sim K1, Sim K2 : Simulasyon keratometri değerleri

DSI : Differential Sector Index

OSI : Opposite Sector Index

*Tek yönlü varyans analizi (ANOVA)

Açlık kan glukozu düzeyi, retinopatisi olmayan diyabetik grupta 132.56 ± 45.32 mg/dL, başlangıç diyabetik retinopati grubunda 135.54 ± 39.42 mg/dL ve proliferatif diyabetik retinopati grubunda ise 138.66 ± 41.91 mg/dl düzeyindeydi ($p=0.467$).

Çalışmamızda kullanılan sagittal kurvatür indekslerinin ortalama değerleri ve istatistiksel anlamlılıkları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Ortalama Sim K1 ve Sim K2 değerleri diyabetik hastalarda 43.58 ± 3.62 D ve 42.08 ± 3.05 D, kontrol grubunda ise 44.32 ± 4.18 D ve 42.19 ± 3.72 D idi. Kontrol ve diyabetik hastaların oluşturduğu 4 grup arasında ortalama Sim K1 ve Sim K2 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.785$ ve $p=0.873$).

Ortalama DSI değeri diyabetik hastalarda 2.48 ± 1.27 D, kontrol grubunda 2.28 ± 1.43 D olarak hesaplandı. Ortalama DSI değeri yönünden 4 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.128$).

Ortalama OSI değeri kontrol grubunda 1.14 ± 0.53 D, diyabetik hastalarda ise 1.52 ± 0.73 D idi ($p=0.031$). OSI değeri 4 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteriyordu ($p=0.037$). Diyabetik hasta grupları arasındaki karşılaştırmada ise sadece proliferatif retinopati grubunun OSI değeri diğerlerinden farklı bulundu ($p<0.05$ ve $p<0.05$).

Normal ve diyabetik hastalarda OSI değeri hasta yaşı ile korele değildi (sırasıyla $r=0.348$, $p=0.356$ ve $r=0.214$, $p=0.473$). Diyabetik hastalarda OSI değerinin diyabetin süresi ve açlık kan glukoz seviyesiyle olan korelasyonu anlamsızdı (sırasıyla, $r=0.438$, $p=0.295$ ve $r=0.161$, $p=0.823$).

Tartışma

Kompüterize videokeratografi ve renk kodlu haritalarının görsel değerlendirilmesi, kornea yüzey yapısıyla ilgili oldukça detaylı bilgi vermekle beraber subjektif

özellik gösterir. Bu nedenle, objektif karşılaştırmalar amacıyla istatistiksel değerlendirme yapılabilecek topografik indeksler tarif edilmiştir. Rabinowitz ve McDonnell (8), keratokonusu normal korneadan ayırmak için ilk kez bir sayısal metod tarif ettiler. Maeda ve ark. (7), geliştirdikleri sayısal indekslerden olan DSI ve OSI'nin kornea periferinde lokalize anormal dik alanlar için duyarlı olduğunu bildirdiler. DSI değeri düzenli astigmatizmada da yüksek bulunur, ancak normal kornealarda düşüktür. OSI değeri ise normal ve düzenli astigmatizmalı kornealarda düşük, düzensiz astigmatizma ve lokalize periferik dikleşmelerde yüksek bulunur (7,9).

Diyabetin görme azalması ve kaybına neden olan retinopati ve katarakt gibi esas komplikasyonları yanında, ön segment ve özellikle kornea üzerinde de belirgin yapısal ve fonksiyonel etkileri vardır (6).

Diyabetik hastalarda kornea epitel hücrelerinde düzensizlik, bazal membranda kalınlaşma ve hemidesmozom sayısında azalma gözlenir. Bu morfolojik değişiklikler kornea epitelinde zayıflama ve bariyer fonksiyonunda azalmanın göstergesidir (10). Diyabetin kornea stromasına etkisi hakkında yeterli bilgi olmasa da, deneysel çalışmalarda glikozaminoglikan metabolizmasında değişiklikler olduğu gösterilmiştir (6). Diyabetik hastalarda kornea kalınlığının arttığı (11-13), katarakt cerrahisi ve vitrektomiden sonra gelişen uzun süreli kornea ödeminin de epiteldeki morfolojik değişikliklerden çok endotel fonksiyonlarındaki azalmaya bağlı olduğu bildirilmiştir (14). Tip 2 diyabetik hastalarda, kornea endotel fonksiyonlarında azalmaya bağlı olarak gelişen kornea ödemi, sağlıklı bireylere göre daha geç düzeler. Bu durum diyabetik retinopatinin varlığında daha belirgin olup, fiziksel strese bağlı kornea yetmezliğine yol açabilir (15). Kornea otofloresans çalışmalarının sonuçları da endotel fonksiyonlarındaki azalmayı doğrulamaktadır. Yeni tanı konmuş tip 2 diyabetli hastalarda bile kornea otofloresansı artmaktadır (16).

Kornea otofloresansındaki artış retinopati varlığında daha da belirginleşmektedir (17). Bu durumun endotel hücre sayısındaki azalmadan ziyade, endotel fonksiyonlarındaki bozulmadan ileri geldiği sanılmaktadır (18). Buna bağlı olarak, kornea endotel geçirgenliği ve kornea hidrasyonu bozulur ve kornea kalınlığı artar. Kornea endotel fonksiyonlarındaki azalma, muhtemelen glukoz metabolizmasındaki değişikliğin kornea biyokimyasını etkilemesi sonucu oluşmaktadır (19). Deneysel çalışmalar, kornea biyokimyasındaki değişimin endoteldeki Na-K-ATPaz aktivitesini azaltarak kornea hidrasyonunu artırdığını göstermektedir (20). Sağlıklı bireylerde, endoteldeki Na-K-ATPaz pompasının yoğunluğu yaşla değişmez ama kornea ödeminin arttığı durumlarda pompa fonksiyonundaki artış ödemin gerilemesini sağlar (21). Diyabetik hastalarda ise, muhtemelen stres karşısında endotel pompa fonksiyonunda beklenen artış gerçekleşmemekte ve kornea kalınlığı retinopatinin şiddetine bağlı olarak artmaktadır.

Kornea ödemi ile topografik kornea değişimlerinin ilişkisi konusunda yeterli literatür verisi olmamakla beraber, santral ve parasantral korneada ödeme bağlı kalınlık artışının periferde göre daha belirgin olduğu gösterilmiştir (22,23). Bu çalışmalarda kornea ödeme bağlı belirgin kurvatür değişikliğine rastlanmasa da, ödemin iyileşmesi ve kornea kalınlığının normale dönmesi sırasında özellikle parasantral alanda istatistiksel olarak anlamlı bir dikleşme olduğu bildirilmiştir (24). Çalışmamızda, diyabetik grup ve kontrol grubunun santral kornea topografileri benzer görünüme sahipti. Bu görsel değerlendirme, santral kornea eğriliğini gösteren Sim K1 ve Sim K2 indekslerinin kontrol ve hasta grupları arasında istatistiksel olarak farksız bulunmasıyla da desteklenmiştir. Ancak, proliferatif grupta, renkli haritalarda parasantral ve periferik korneada değişik derecelerde dikleşmeler gözlenmiştir. Hasta ve kontrol grupları arasında objektif sayısal indekslerle yapılan karşılaştırma da bu görünümlere paralel anlamlı sonuçlar bulunmuştur. DSI indeksi yönünden kontrol ve diyabetik hastalar arasında görülen farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı halde, OSI indeksi diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha büyük olup, bu farklılık esas olarak proliferatif retinopati grubundan kaynaklanmaktaydı.

Florofotometrik çalışmalarda artan yaşla kornea epitel geçirgenliğinin arttığı ve subklinik düzeyde epitel bariyerinde zayıflama olduğu görülmüştür (25). Kornea stromasında da yaşlanmaya bağlı yapısal ve biyokimyasal değişimler olmaktadır. Bunlar, kollajen molekülleri arasında enzimatik olmayan çapraz bağlantı oranında artış ve matriksin proteoglikan yapısındaki değişikliğe bağlı kollajen fibriller arasındaki boşluğun azalmasıdır (26). Speküler mikroskopik incelemelerde,

ileri yaşlarda kornea endotel sayısının değişmediği, fakat endotel hücrelerinde büyüklük, şekil farklılıkları (polimegatizm ve pleomorfizm) olduğu ve yapısal değişikliklere bağlı olarak stroma elastisitesinde azalma olduğu görülmüştür (27). Endotel hücrelerindeki bu değişimlerin endotel pompa fonksiyonunda azalmaya yol açtığı düşünülmektedir (28). Buna bağlı olarak, yaşlılarda gençlere göre kornea ödeminin iyileşme süresi uzamakta (29), fiziksel ve kimyasal stres karşısında kornea hidrasyonunun kontrolü güçleşmektedir (30). Bununla beraber, yaşlanmanın santral, parasantral ve periferik kornea kalınlığı üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir (31). Ayrıca, yaşlanmayla beraber kornea kırıcılık gücünde artma ve kurala uyan astigmatizmadan kurala uymayan astigmatizmaya geçiş olduğu bildirilmiştir (32). Çalışmamızda, kontrol ve diyabetik gruplardaki yaş dağılımı benzer olup, Sim K1 ve K2 indeksleri ile gösterilen santral kornea eğriliği grupları arasında istatistiksel olarak farklılık göstermiyordu. Ayrıca diyabet ve kontrol grubundaki hastaların çoğu ileri yaşlarda olduğu için, kornea topografisinde yaşa bağlı değişiklikler konusunda yeterli veri elde edilememiştir. Bu konuda farklı yaş gruplarından bireylerin inceleneceği ileri çalışmaların faydalı olacağını düşünüyorumuz.

Tip 2 diyabetik hastalarda proliferatif retinopati döneminde, benzer yaşta normal bireylerden farklı olarak parasantral ve periferik korneada lokalize dikleşmeler olabilmektedir. Bu durum diyabete bağlı gözyaşı filmi ve oküler yüzey bozuklukları yanında, kornea topografisinde de değişikliklerin olabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Akova YA, Duman S. Komputerize kornea topografisi: Kornea topografisinin değerlendirilmesinde yeni bir yöntem. *TK Oftalmoloji* 1994;3:58-61.
2. Wilson SE, Klyce SD. Screening for corneal topographic abnormalities before refractive surgery. *Ophthalmology* 1994;101:147-52.
3. McMahon TT, Rubin JB, Scarpulla KM, Putz JL. The spectrum of topography found in keratoconus. *CLAO J* 1991;17:198-204.
4. Maguire LJ, Lowry JC. Identifying progression of subclinical keratoconus by serial topography analysis. *Am J Ophthalmol* 1991;112:41-5.
5. Maguire LJ, Bourne WM. Corneal topography of early keratoconus. *Am J Ophthalmol* 1989;108:107-112.
6. Herse PR. A review of manifestations of diabetes mellitus in the anterior eye and cornea. *Am J Optom Physiol Opt* 1988;65:224-30.
7. Maeda N, Klyce SD, Smolek MK, Thompson HW. Automated keratoconus screening with corneal topography analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:2749-57.
8. Rabinowitz YS, McDonnell PJ. Computer-assisted corneal topography in keratoconus. *Refract Corneal Surg* 1989;6:400-8.
9. Rabinowitz YS. Videokeratographic indices to aid in screening for keratoconus. *J Refract Surg* 1995;11:371-9.

10. Meller D, Augustin AJ, Koch FH. A modified technique of impression cytology to study the fine structure of corneal epithelium. *Ophthalmic Res* 1996;28:71-9.
11. Busted N, Olsen T, Schimtz O. Clinical observations on the corneal thickness and the corneal endothelium in diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 1981;65:687-90.
12. Herse P, Hooker B. Corneal edema recovery dynamics in diabetes: is the alloxan-induced rabbit a useful model? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:310-3.
13. Weston BC, Bourne WM, Polse KA, Hodge DO. Corneal hydration control in diabetes mellitus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:586-95.
14. Foulks GN, Thoft RA, Perry HD, Tolentino FI. Factors related to corneal epithelial complications after closed vitrectomy in diabetics. *Arch Ophthalmol* 1979;97:1076-8.
15. Saini JS, Mittal S. In vivo assessment of corneal endothelial function in diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1996;114:649-53.
16. Koefoed-Theil P, Hansen T, Larsen M, Pedersen O, Lund Andersen H. Lens autofluorescence is increased in newly diagnosed patients with NIDDM. *Diabetologia* 1996;39:1524-7.
17. Fantaguzzi S, Docchio F, Guarisco L, Brancato R. Corneal autofluorescence in diabetic and normal eyes. *Int Ophthalmol* 1994-95;18:211-4.
18. Janiec S, Rzendkowski M, Bolek S. The relation between corneal autofluorescence, endothelial cell count and severity of the diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol* 1994-95;18:205-9.
19. Ravalico G, Tognetto D, Palomba M, Calderini S, Vattovani O. Corneal endothelial function in diabetes: a fluorophotometric study. *Ophthalmologica* 1994;208:179-84.
20. Herse PR. Corneal hydration control in normal and alloxan-induced rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:2205-13.
21. Geroski DH, Matsuda M, Yee RW, Edelhauser HF. Pump function of the human corneal endothelium. Effects of age and cornea guttata. *Ophthalmology* 1985;92:759-63.
22. Rom ME, Keller WB, Meyer CJ, Meisler DM, Chern KC, Lowder CY, Secic M. Relationship between corneal edema and topography. *CLAO J* 1995;21:191-4.
23. Herse P, Akakura N, Ooi C. Topographical corneal edema. *Acta Ophthalmol* 1993;71:539-43.
24. Ousley PJ, Terry MA. Hydration effects on corneal topography. *Arch Ophthalmol* 1996;114:181-5.
25. Chang SW, Hu FR. Changes in corneal autofluorescence and corneal epithelial barrier function with aging. *Cornea* 1993;12:493-9.
26. Malik NS, Moss SJ, Ahmed N, Furth AJ, Wall RS, Meek KM. Ageing of the human corneal stroma: structural and biochemical changes. *Biochim Biophys Acta* 1992;1138:222-8.
27. Sherrard ES, Novakovic P, Speedwell L. Age-related changes of the corneal endothelium and stroma as seen in vivo by specular microscopy. *Eye* 1987;1(Pt 2):197-203.
28. O' Neal MR, Polse KA. Decreased endothelial pump function with aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:457-63.
29. Siu AW, Herse PR. The effect of age on the edema response of the central and mid-peripheral cornea. *Acta Ophthalmol* 1993;71:57-61.
30. Polse KA, Brand R, Mandell R, Vastine D, Demartini D, Flom R. Age differences in corneal hydration control. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:392-9.
31. Siu A, Herse P. The effect of age on human corneal thickness. Statistical implications of power analysis. *Acta Ophthalmol* 1993;71:51-6.
32. Hayashi K, Hayashi H, Hayashi F. Topographic analysis of the changes in corneal shape due to aging. *Cornea* 1995;14:527-32.