

Hiperglicemia y su asociación

con la miopía en pacientes con factores de riesgo para insulinorresistencia

Hyperglycemia and its association with myopia in patients with risk factors for insulin-resistance

Lourdes Geomayra García López, MD^{1*}

¹Médica Especialista en Medicina Interna. Ministerio de Salud Pública. Hospital Isidro Ayora de Loja. Provincia de Loja. República del Ecuador.

*Autor de Correspondencia: Lourdes Geomayra García López, MD. Ministerio de Salud Pública. Hospital Isidro Ayora de Loja. Provincia de Loja. República del Ecuador. Teléfono: 0987113630; e-mail: geomy18@yahoo.comcom

Resumen

Introducción: La miopía es una alteración de la refracción relacionada a múltiples factores de riesgo, incluyéndose en algunas series a la hiperglicemia o diabetes mellitus tipo 2, sin embargo en nuestra región no hay estudio al respecto, por lo que se decidió llevar a cabo el presente estudio.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio analítico y transversal en 240 pacientes con factores de riesgo para insulinorresistencia (sobrepeso y obesidad) no diabéticos de la Consulta Externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital Enrique Garcés. A todos los pacientes se les determinaron medidas antropométricas, glicemia basal y postprandial así como examen visual por el servicio de oftalmología. Se realizó un modelo de regresión logística múltiple para evaluar los factores de riesgo para miopía.

Resultados: En los 240 pacientes estudiados se encontró una prevalencia de miopía del 71,3%. La frecuencia de obesidad fue del 75,0%, y sobrepeso 22,1%. El 93,3% de los pacientes tuvo obesidad abdominal. 9,6% reportó una glicemia en ayuna ≥ 126 mg/dL. Los pacientes con glicemia mayor o igual a 126 mg/dL en ayunas tuvieron un riesgo significativo para miopía (OR=5,52; IC95%: 1,29-23,68; $p=0,02$).

Conclusiones: La hiperglicemia mostró ser un factor de riesgo significativo para presentar miopía, por lo tanto los pacientes con factores de riesgo para insulinorresistencia e hiperglicemia deben de ser evaluados multidisciplinariamente junto a oftalmología. Se sugiere el diseño y ejecución de estudios prospectivos para evaluar la evolución natural de alteraciones visuales según los niveles de control metabólico que presenten estos pacientes.

Palabras clave: Miopía, hiperglicemia, obesidad, resistencia a la insulina.

Abstract

Introduction: Myopia is an alteration of the refraction related to multiple risk factors, including in some series hyperglycemia or type 2 diabetes mellitus, however in our region there is no study about it, so it was decided to carry out the present study.

Materials and methods: An analytical and cross-sectional study was performed in 240 patients with non-diabetic risk factors for insulin resistance (overweight and obesity) of the External Consultation of the Internal Medicine Service of the Enrique Garcés Hospital. All the patients were determined anthropometric measurements, basal and postprandial glycemia as well as visual examination by ophthalmology service. A multiple logistic regression model was used to evaluate the risk factors for myopia.

Results: A prevalence of myopia of 71.3% was found in the 240 patients studied. The frequency of obesity was 75.0%, and 22.1% overweight. 93.3% of the patients had abdominal obesity. 9.6% reported a fasting blood glucose ≥ 126 mg/dL. Patients with fasting blood glucose ≥ 126 mg/dL had a significant risk for myopia (OR=5.52, 95%CI: 1.29-23.68, $p=0.02$).

Conclusions: Hyperglycemia was shown to be a significant risk factor for myopia, therefore patients with risk factors for insulin resistance and hyperglycemia should be evaluated multidisciplinary with ophthalmology. It is suggested the design and execution of prospective studies to evaluate the natural evolution of visual alterations according to the levels of metabolic control that these patients present.

Key words: Myopia, hyperglycemia, obesity, insulin resistance.

Introducción

Los defectos refractivos se consideran la segunda causa de discapacidad visual a nivel mundial¹. Asimismo se ha estimado que alrededor de 312 millones de personas para el año 2015 eran miopes, y según proyecciones mundiales se cree que esta cifra ascenderá a 324 millones para el año 2025². La etiología de la miopía es compleja y multifactorial; el riesgo de cada individuo está determinado por una interacción compleja de factores genéticos y ambientales³.

Durante los últimos años se ha sugerido que una dieta occidental rica en carbohidratos con una carga glicémica alta puede predisponer a la aparición de miopía⁴. También ha sido planteada la hipótesis de que la hiperglucemia crónica junto a la hiperinsulinemia pueden dar como resultado niveles más altos de factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) y niveles más bajos de la proteína 3 de unión a IGF, que a su vez puede dar lugar a un crecimiento escleral no regulado y miopía⁴.

Por lo tanto, surge la incertidumbre científica sobre la existencia de asociación entre la hiperglicemia o la diabetes mellitus, que por definición es un estado de hiperglicemia basal, con la aparición de defectos refractivos, específicamente la miopía. Consecuentemente, el presente estudio tuvo como objetivo evaluar la asociación existente entre ambas condiciones en los pacientes con factores de riesgo para insulinoresistencia de la consulta externa del servicio de medicina interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

Materiales y metodos

Diseño de Estudio

Se realizó un estudio analítico y transversal en pacientes no diabéticos con factores de riesgo para insulinoresistencia, determinados por la presencia de sobrepeso y obesidad, en el área de Consulta Externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital Enrique Garcés, de Quito-Ecuador. Para la determinación de los pacientes se tomó en cuenta una cohorte de 256 pacientes previamente analizada de pacientes con síndrome metabólico premórbido de la consulta Externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital Enrique Garcés⁵. La muestra fue conformada por 240 pacientes posterior a la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, que incluyó a todos los pacientes con factores de riesgo para insulinoresistencia, como sobrepeso, obesidad, circunferencia abdominal elevada, antecedentes de glicemias elevadas aisladas sin diagnóstico establecido de diabetes mellitus tipo 1 o 2; además se excluyeron los pacientes con cirugía oftálmica previa, y aquellos que no desearon participar en el estudio. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado y se resguardó la confidencialidad de los datos personales de los pacientes seleccionados.

Evaluación de los individuos

A todos los pacientes se les realizó historia clínica completa, además se determinó peso y talla mediante balanza y tallímetro estandarizados, el perímetro abdominal fue medido en el punto medio entre el reborde costal y la cresta ilíaca anterosuperior. El índice de masa corporal (IMC) se calculó mediante la fórmula de Quetelet: peso/talla²; reclasificándose en normopeso (<25 Kg/m²), sobrepeso (25 a 29,99 Kg/m²) y obesidad (≥30 Kg/m²). El laboratorio del Hospital determinó la glicemia basal y postprandial mediante sobrecarga oral de 75 gramos de glucosa a las 2 horas (PTOG). La glicemia fue dividida en menos de 100 mg/dL; 100 a 125,99 mg/dL y 126 mg/dL o más; La PTOG se clasificó en menos de 140 mg/dL; 140 a 199,99 mg/dL y ≥200 mg/dL.

Análisis estadísticos

Para el análisis de datos se transcribieron las encuestas a una base de datos digital en el programa de Excel la cual fue exportada al programa estadístico para las ciencias sociales SPSS V.20, donde se realizaron los análisis estadísticos. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y relativas (porcentajes). Se construyó un modelo de regresión logística para determinar los factores de riesgo para miopía mediante los OR (odds ratio) con sus respectivos intervalos de confianza del 95%, ajustado por: Sexo, grupos etarios, obesidad, obesidad abdominal, antecedente familiar de Diabetes Mellitus, antecedente familiar de obesidad, antecedente familiar de miopía, glicemia en ayunas y prueba de tolerancia oral a la glucosa. Los resultados de las pruebas se consideraron estadísticamente significativos cuando el valor de $p < 0,05$.

Resultados

La muestra estudiada estuvo conformada por 240 pacientes, de los cuales un 90,8% correspondió al sexo femenino y un 9,2% al sexo masculino. El grupo etario más frecuente fueron los adultos medios con un 58,8%, seguido por el grupo de adulto joven (29,2%) y por último el grupo de adultos mayores (12,1%). La frecuencia de obesidad fue del 75,0%, seguido de los pacientes con sobrepeso con 22,1%. El 93,3% de los pacientes tuvo obesidad abdominal. El 9,6% reportó una glicemia en ayuna ≥126 mg/dL. El 7,1% presentó una glicemia ≥200 mg/dL a las 2 horas en la prueba de tolerancia oral a la glucosa. La prevalencia del antecedente familiar de Diabetes Mellitus fue del 24,4% obesidad 30,8% y miopía de 25,4%, **Tabla 1**.

Tabla 1. Distribución de las variables de estudio. Hospital General Enrique Garcés. 2015.

	n	%
Sexo		
Femenino	218	90,8
Masculino	22	9,2
Grupos etarios (OMS)		
Adulto Joven	70	29,2
Adulto Medio	141	58,7
Adulto Mayor	29	12,1
Índice de Masa Corporal (OMS)		
Normopeso	7	2,9
Sobrepeso	53	22,1
Obesidad	180	75,0
Obesidad abdominal		
Ausencia	16	6,7
Presencia	224	93,3
Glicemia en ayuno		
Menor a 100 mg/dL	133	55,4
100 a 125,9 mg/dL	84	35,0
≥126 mg/dL	23	9,6
Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa		
Menor a 140 mg/dL	157	65,4
140 a 199 mg/dL	66	27,5
≥200 mg/dL	17	7,1
Antecedente familiar de Diabetes Mellitus		
No	179	74,6
Si	61	25,4
Antecedente familiar de Obesidad		
No	166	69,2
Si	74	30,8
Antecedente familiar de Miopía		
No	179	74,6
Si	61	25,4
Total	240	100,0

En el modelo de regresión logística múltiple se observó como la edad se comportó como un factor protector, mientras que la hiperglicemia en ayunas constituyó un factor de riesgo para la miopía donde los pacientes con una glicemia en ayunas ≥126 mg/dL tienen un riesgo de ocurrencia 5,52 veces mayor para miopía comparado a los pacientes con una glicemia <100 mg/dL (OR=5,52; IC95%: 1,29-23,68; $p=0,02$), **Tabla 2.**

Tabla 2. Modelo de regresión logística para Miopía. Hospital General Enrique Garcés. 2015.

	Odds Ratio crudo (IC _{95%})	p^b	Odds Ratio ajustado ^c (IC _{95%})	p
Sexo				
Femenino				
Masculino				
Grupos etarios				
Adulto joven	1,00	-	1,00	-
Adulto medio	1,08 (0,40 - 2,89)	0,87	0,91 (0,28 - 2,93)	0,87
Adulto mayor				
Obesidad (IMC)				
Ausencia	1,00	-	1,00	-
Presencia	0,68 (0,34 - 1,35)	0,28	0,66 (0,32 - 1,34)	0,25
Obesidad abdominal				
Ausencia	1,00	-	1,00	-
Presencia	0,87 (0,45 - 1,67)	0,68	0,83 (0,38 - 1,82)	0,65
AF Diabetes Mellitus				
Ausencia	1,00	-	1,00	-
Presencia	0,55 (0,15 - 2,00)	0,36	0,44 (0,09 - 2,16)	0,31
AF obesidad				
Ausencia	1,00	-	1,00	-
Presencia	0,85 (0,45 - 1,61)	0,63	0,70 (0,35 - 1,37)	0,30
AF miopía				
Ausencia	1,00	-	1,00	-
Presencia	0,85 (0,46 - 1,54)	0,59	0,78 (0,40 - 1,52)	0,47
Glicemia en ayunas				
Menor a 100 mg/dL	1,00	-	1,00	-
100 a 125,9 mg/dL	1,53 (0,83 - 2,82)	0,17	0,81 (0,94 - 3,49)	0,07
Mayor o igual a 126 mg/dL	3,04 (1,01 - 12,08)	0,04	5,52 (1,29 - 23,68)	0,02
PTOG				
Glicemia <200 mg/dL	1,00	-	1,00	-
Glicemia ≥200 mg/dL	1,33 (0,42 - 4,25)	0,62	0,75 (0,19 - 2,95)	0,68

a Intervalo de Confianza (95%), b Nivel de significancia. c Ajuste por: Sexo, grupos etarios, obesidad, obesidad abdominal, antecedente familiar de Diabetes Mellitus, antecedente familiar de obesidad, antecedente familiar de miopía, glicemia en ayunas y prueba de tolerancia oral a la glucosa. IMC: Índice de masa corporal. AF: Antecedente familiar

Discusión

La morbimortalidad asociada a la hiperglicemia está relacionada con sus complicaciones agudas y crónicas⁶. Estas últimas están representadas por los pacientes diabéticos en complicaciones tanto macrovasculares, las cuales afectan al sistema arterial produciendo enfermedad coronaria, cerebrovascular y vascular periférica; como microvasculares, que incluyen la nefropatía, neuropatía y retinopatía diabética. Las repercusiones de las complicaciones macrovasculares constituyen la principal causa de muerte en estos pacientes. Por su parte, las consecuencias de las complicaciones microvasculares condicionan drásticamente la calidad de vida de los pacientes diabéticos, generando en etapas avanzadas de la enfermedad costos directos e indirectos muy altos tanto para el paciente como para el sistema sanitario^{7,8}.

En relación al daño ocular, a pesar de ser la retina la estructura oftalmológica mayormente afectada por la hiperglicemia/diabetes mellitus, esta patología es capaz de lesionar cualquier parte del aparato visual, esto incluye patologías de la conjuntiva, córnea, iris, pupilas, úvea, cristalino, humor acuoso y vítreo, retinopatía y neuropatía óptica, glaucoma, alteraciones del sistema muscular ocular y patología isquémica oftálmica⁹.

En el presente estudio la frecuencia de obesidad de 75% según el IMC y de 93% según la medición de circunferencia abdominal. La obesidad es frecuente en los individuos con prediabetes. En una población venezolana, se encontró que del total de individuos obesos por IMC, el 27,9% tuvo GAA; y del total de individuos con circunferencia abdominal elevada, el 24,3% tuvo GAA¹⁰. El exceso de adiposidad visceral se ha identificado como el principal factor de riesgo implicado en la progresión de prediabetes a DM¹¹. A pesar de que la prevalencia de la obesidad y sobrepeso se ha acelerado nivel mundial¹², la proporción superior de estas condiciones en la presente investigación no está sujeto a un proceso epidemiológico sino a las condiciones de inclusión de los sujetos al estudio.

Al evaluar los errores de refracción, nuestros resultados arrojan que la prevalencia de miopía es de 71,3%, cifra que se sitúa por encima de lo reportado a nivel mundial (22,9%)¹³. No obstante, la miopía posee un comportamiento epidemiológico muy heterogéneo, su prevalencia varía ampliamente de acuerdo a la región estudiada; además, es una patología influenciada por diversos factores predisponentes, entre los cuales destacan el importante papel que juega la herencia¹⁴ así como las ocupaciones que exigen mayor esfuerzo visual¹⁵. Por lo tanto, al comparar estos resultados se hallaron estudios con hallazgos muy concordantes así como otros cuyas cifras se alejan con gran diferencia. Goh y Lam obtuvieron un 70% de sujetos miopes en una muestra en Hong Kong¹⁶. Valores equivalentes a los obtenidos por Lin y colaboradores, quienes obtuvieron una prevalencia de miopía del 75% en una población de Taiwán¹⁷. En contraste, en otros grupos poblacionales han descrito valores inferiores, tal como el estudio realizado por García, quien reportó una prevalencia de 24,59% en una muestra que incluyó 11.866 sujetos españoles¹⁸.

En relación a la posible asociación existente entre la hiperglicemia/diabetes mellitus y la miopía, ha sido propuesta la insulinoresistencia como posible mecanismo implicado en la patogénesis de la miopía¹⁹, con particular impacto en la población joven con resistencia a la insulina²⁰. No obstante, la exploración epidemiológica y fisiopatológica es aún incipiente respecto a este vínculo; el presente estudio representaría un aporte a favor de esta hipótesis.

En relación a la edad, nuestros resultados evidencian que los sujetos con miopía tienen una edad significativamente menor con respecto a la población sin miopía, incluso la edad adulta mayor correspondió con un factor protector para miopía. Este hallazgo concuerda con lo descrito en la bibliografía en

relación al comportamiento epidemiológico natural de esta patología, que es menos prevalente en la infancia temprana y adultos mayores, siendo más frecuente en el periodo intermedio¹⁴. Xie y colaboradores señalan que durante el curso de la educación primaria inicial, la prevalencia de miopía se sitúa en torno al 13,7%, cifra que aumenta drásticamente en la secundaria, alrededor del 70%, probablemente por el incremento de la carga escolar y otros factores que contribuyen a la aparición de este proceso²¹, para luego en adultos mayores descender su frecuencia posiblemente por el aumento de la rigidez del cristalino, que brinda cierto grado de corrección natural a la miopía²².

Por otra parte, en el presente estudio se evidenció la existencia de una asociación significativa entre la glicemia elevada y la miopía, así como un riesgo significativo mediante el análisis multivariante, donde los niveles de glicemia ≥ 126 mg/dL tuvieron 5,52 veces mayor riesgo para miopía que aquellos con glicemia menor a 100 mg/dL (OR= 5,52; CI95%=1,29-23,68; $p=0,02$). En relación a este hallazgo, en el año 2008 Jacobsen y colaboradores, en un estudio realizado en pacientes daneses con DM tipo 1 identificaron que un control glicémico desfavorable podía actuar como factor de riesgo para desarrollar miopía²³. La asociación entre DM y miopía parece deberse al incremento de la señalización de la insulina¹⁹, específicamente el IGF-1 (Factor de crecimiento similar a la insulina-1) parece promover el crecimiento axial del globo ocular y mutaciones de su gen codificante se han relacionado a formas hereditarias severas de miopía²⁴. Zhang y colaboradores en un actual estudio, del año 2017, cuyo objetivo fue realizar una evaluación exhaustiva de la asociación del polimorfismo rs6214 del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1) con la miopía a través de la realización de un metanálisis, concluyeron que no se detectó asociación entre el polimorfismo rs6214 de IGF1 y esta entidad clínica. Sin embargo los autores señalaron que se requieren más investigaciones debido al tamaño muestral limitado²⁵.

Como se ha hecho evidente en el presente estudio, los trastornos oftalmológicos relacionados con hiperglicemia y resistencia a la insulina van mucho más allá de la retinopatía diabética. Alteraciones más sutiles, de menor gravedad pero con gran valor pronóstico, como la miopía, son frecuentes en poblaciones con abundancia de factores de riesgo cardiometabólicos, aún sin estar presente el diagnóstico de DM. Por lo tanto, se recomienda incluir la valoración oftalmológica integral de este tipo de pacientes—incluyendo no sólo el fondo de ojo, sino también valoración de la agudeza visual y tonometría— a fin de detectar estos signos precoces. Esta práctica se reflejaría un cuidado preventivo óptimo para estos pacientes, siempre orientado a la preservación de su calidad de vida.

Referencias

1. Rey-Rodríguez D, Álvarez-Peregrina C, Moreno-Montoya J. Prevalencia y factores asociados a miopía en jóvenes. Prevalence and

factors associated with myopia in Young. *Revista Mexicana de Oftalmología*, 2017; 91(5):223-228.

2. Rudnicka AR, Kapetanakis VV, Wathern AK, Logan NS, Gilmartin B, Whincup PH, et al. Global variations and time trends in the prevalence of childhood myopia, a systematic review and quantitative meta-analysis: implications for aetiology and early prevention. *Br J Ophthalmol*. julio de 2016;100(7):882-90.
3. Wojciechowski R. Nature and nurture: the complex genetics of myopia and refractive error. *Clin Genet*. 2011;79:301-20.
4. Cordain L, Eaton SB, Brand Miller J, Lindeberg S, Jensen C. An evolutionary analysis of the aetiology and pathogenesis of juvenile-onset myopia. *Acta Ophthalmol Scand*. 2002;80:125-35.
5. Coral A. Prevalencia del síndrome metabólico premórbido, como riesgo cardiovascular, en pacientes que acuden a la consulta externa de medicina interna del hospital Enrique Garces de la ciudad de Quito, noviembre del 2014 - enero del 2015. Tesis doctoral. Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito 2015.
6. Forbes JM, Cooper ME Mechanisms of Diabetic Complications. *Physiological Reviews* 2013, 93(1): 137-188.
7. Quah JH, Luo N Ng WY, How CH, Tay EG. Health-related quality of life is associated with diabetic complications, but not with short-term diabetic control in primary care. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, 2011; 40(6): 276-286.
8. Mediavilla J. Complicaciones de la diabetes mellitus. Diagnóstico y tratamiento SEMERGEN. 2001; 27: 132-145.
9. Skarbez K, Priestley Y, Hoepf M, Koevary SB. Comprehensive Review of the Effects of Diabetes on Ocular Health. *Expert Review of Ophthalmology* 2010; 5(4): 557-577.
10. Bermudez V, Salazar J, Gonzalez R, Ortega A, Calvo M, Olivar LC, Rojas J. Prevalence and Risk Factors associated with Impaired Fasting Glucose in Adults from Maracaibo City, Venezuela. *Journal of Diabetes & Metabolism*, 2016; 7(6), 1-8.
11. Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, Powell-Wiley TM, Vega GL, Farzaneh-Far R, de Lemos JA. Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults. *JAMA* 2012, 308(11): 1150-1159.
12. Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA* 2016, 315(21), 2284.
13. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, Jong M, Naidoo KS, Sankaridurg P, Resnikoff S. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology* 2016, 123(5), 1036-1042.
14. Foster PJ, Jiang Y. Epidemiology of myopia. *Eye* 2014, 28(2): 202-208.
15. Pan CW, Ramamurthy D, Saw SM. Worldwide prevalence and risk factors for myopia: Prevalence and risk factors for myopia. *Ophthalmic and Physiological Optics* 2012, 32(1), 3-16.
16. Goh SH, Lam SY: Changes in refractive trends and optical components of Hong Kong Chinese aged 19-39 years. *Ophthal Physiol Opt* 1994;14:378-82.
17. Lin LL, Chen C, Hung P, Ko L: Nation-wide survey of myopia among schoolchildren in Taiwan. *Acta Ophthalmol. Suppl* 1988;185:29-33.
18. García L. Prevalencia refractiva en una población mediterránea española. *Gac Óptica Órgano Of Col Nac Ópticos-Optom Esp*. 2010;(448):34-8.
19. Galvis V, López-Jaramillo P, Tello A, Castellanos YA, Camacho PA, Cohen DD, Merayo-Llaves J. Is myopia another clinical manifestation of insulin resistance? *Medical Hypotheses*, 2016; 90: 32-40.
20. Choi JA, Han K, Park Y-M, Park CK. Age-Related Association of Refractive Error with Intraocular Pressure in the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. Pan C-W, editor. *PLoS ONE*. 4 de noviembre de 2014;9(11):e111879.
21. Xie HL, Xie ZK, Vosotros J, et al. Analysis of correlative factors and prevalence on China's youth myopia. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2010; 90: 439-442.
22. Heys KR, Cram SL, Truscott RJ. Massive increase in the stiffness of the human lens nucleus with age: the basis for presbyopia? *Molecular Vision* 2004; 10: 956-963.
23. Jacobsen N, Jensen H, Lund-Andersen H, Goldschmidt E. Is poor glycaemic control in diabetic patients a risk factor of myopia? *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 22 de julio de 2008;86(5):510-4.
24. Metlapally R, Ki C-S, Li Y-J, Tran-Viet K-N, Abbott D, Malecaze F, et al. Genetic Association of Insulin-like Growth Factor-1 Polymorphisms with High-Grade Myopia in an International Family Cohort. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 1 de septiembre de 2010;51(9):4476.
25. Zhang D, Zeng G, Hu J, McCormick K, Shi Y, Gong B. Association of IGF1 polymorphism rs6214 with high myopia: A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmic Genet*. octubre de 2017;38(5):434-9.