

Relación entre el Control Glicémico y el Síndrome de Ojo Seco en pacientes con Diabetes Mellitus

Dr. Fernando Pellerano y Dra. Gabriela Chahín, Doctores en Medicina Universidad Iberoamericana (UNIBE);
Dr. Herbert Stern, Clínica Oftalmológica de Santo Domingo (Asesor Clínico);
Dra. Angiolina Camilo, Universidad Iberoamericana (Asesor Metodológico).

RESUMEN

Objetivo: Determinar la relación entre el Control Glicémico y el Síndrome de Ojo Seco en pacientes con *Diabetes Mellitus*.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio observacional, de tipo descriptivo, correlacional, prospectivo y transversal, tomando una muestra de 32 pacientes diabéticos (64 ojos). El control Glicémico se evaluó mediante variables como el Tiempo con Diagnóstico de Diabetes, Uso de Insulina, Uso de Hipoglucemiantes Orales, Glicemia Basal y Hemoglobina Glicosilada. El Síndrome de Ojo Seco se evaluó mediante métodos como el Tiempo de Ruptura de la Película Lagrimal (TBUT), Test de Schirmer I y el Cuestionario para calcular el Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular (OSDI).

Resultados: La calidad de la Película Lagrimal (TBUT) disminuyó con el aumento de los niveles de la Glicemia Basal ($p=0.023$) y Hemoglobina Glicosilada ($p=0.0004$). La cantidad de lágrimas (Test de Schirmer I) disminuyó con el aumento de los niveles de la Hemoglobina Glicosilada ($p=0.0005$). La sintomatología (OSDI) aumentó con el aumento de los niveles de Glicemia Basal ($p=0.001$) y Hemoglobina Glicosilada ($p=0.03$).

Discusión: Se concluyó que los pacientes con *Diabetes Mellitus* del estudio tienden a desarrollar disfunción de la Película Lagrimal y que el aumento de los niveles de glicemia puede modificar las características cualitativas y cuantitativas de la Película Lagrimal y la sintomatología que definen al Síndrome de Ojo seco.

ABSTRACT

Objective: Determine the relationship between glycemic control and Dry Eye Syndrome in Diabetic patients.

Material and Methods: An Observational, descriptive, correlational, prospective and cross-sectional study with a sample of 32 patients (64 eyes) taken through a non-probabilistic Convenience sampling. Glycemic control was evaluated through the following variables: Time with Diabetes Diagnosis, Insulin use, Oral Hypoglycemic drug use, Basal plasma glucose and Glycosylated Hemoglobin. Dry Eye Syndrome was evaluated through the following variables: Tear Break up Time (TBUT) (quality of Tear film), Schirmer's Test I (Quantity of tear production) and the questionnaire to calculate the Ocular Surface Disease Index (OSDI) for symptomatology.

Results: Tear film quality decreased with the increase in Basal Plasma Glucose ($p=0.023$) and both quality and quantity of tear film decreased with the increase in Glycosylated Hemoglobin ($p=0.0005$ and $p=0.0004$ respectively). Symptomatology increased with an increase in Basal plasma Glucose ($p=0.001$) and Glycosylated Hemoglobin ($p=0.03$).

Discussion: Results lead to the conclusion that patients with *Diabetes Mellitus* in the study tend to develop tear film dysfunction and that an increase in the levels of blood glucose could modify the quantitative and qualitative characteristics of tear film and symptomatology that defines Dry Eye Syndrome.

(PALABRAS CLAVES)

Síndrome de Ojo Seco, control glicémico, características cualitativa y cuantitativa de la película lagrimal.

(KEY WORDS)

Dry Eye Syndrome, Glycemic Control, Qualitative and quantitative characteristics of tear film.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Ojo Seco es un grupo de desórdenes de la película lagrimal que está causado por una disminución de la producción de lágrimas o una excesiva evaporación, asociada con discomfort ocular y /o síntomas visuales y enfermedad de la superficie ocular¹. Los pacientes diabéticos, comúnmente, se quejan de sintomatología típica del Síndrome de Ojo Seco, como la sensación de picazón y cuerpo extraño en el ojo. En ellos, la película lagrimal está comprometida por el descontrol glicémico (Hiperglicemia crónica) causando una neuropatía (disfunción autonómica) que produce un estrés en el epitelio corneal y la conjuntiva que puede llevar a graves complicaciones oculares².

El propósito de este estudio fue demostrar la relación entre el Control Glicémico y el Síndrome de Ojo Seco en pacientes diabéticos con la finalidad de obtener estadísticas que se utilicen como parámetro por los proveedores de salud para hacer de la evaluación del Síndrome de Ojo Seco una parte integral del manejo de todos los pacientes diabéticos y prevenir futuras complicaciones de la superficie ocular.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, de tipo descriptivo, correlacional, prospectivo y transversal, tomando una muestra de 32 pacientes diabéticos (64 ojos) a partir de un muestreo no probabilístico por conveniencia en la consulta de primera vez del departamento de Oftalmología del Instituto Nacional de la Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN) en el periodo entre mayo – agosto 2015. Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años.

Se excluyeron pacientes por presentar variables que se relacionan con el Síndrome de Ojo Seco: edad mayor de 65 años, comorbilidades no controladas (Hipertensión, Artritis Reumatoide), uso de medicamentos (Antihistamínicos, Diuréticos y Anticonceptivos Orales), hábitos tóxicos (uso de cigarrillo < 6 meses), Cirugías Oculares previas (Catarata, Glaucoma y Laser < 1 año), uso de lentes de contacto, Glaucoma, Histerectomía, uso de gotas de cualquier tipo y alergias. Otras variables/razones que sirvieron como criterio de exclusión fueron Conjuntivitis/Infección ocular, Dolor ocular, Trauma, uso de Gotas Dilatadoras (TP) y No Cooperación.

Los días de toma de muestra cada paciente diabético se dirigió a uno de los tres consultorios destinados para consulta de Primera vez del Departamento de Oftalmología del INDEN. Luego de un breve conversatorio, se determinó si el paciente cumplía con los Criterios de Inclusión/Exclusión establecidos para la investigación. Una vez que el paciente accedía a formar parte del estudio, se pasaba a recopilar una breve Historia Clínica a través de una ficha de recolección de datos incluyendo variables sociodemográficas y pertinentes al Control Glicémico como edad, sexo, tiempo con diagnóstico de Diabetes, uso de Insulina, uso de Hipoglucemiantes orales, Glicemia Basal y Hemoglobina Glicosilada.

También a cada paciente se le aplicó el cuestionario de 12 preguntas para calcular el Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular que nos permitió obtener el grado de Síndrome de Ojo Seco clasificándolo en normal, leve, moderado y severo. En ese mismo orden, luego se le realizó el Test de Schirmer I (sin anestesia) con una tirilla especial para medir la cantidad de lágrimas (en mm) en cada ojo (empezando

por el ojo derecho). Estas pruebas fueron realizadas por los investigadores, Médicos Internos de la Universidad Iberoamericana. Una vez concluidas con estas pruebas, se procedió a determinar el Tiempo (en segundos) de Ruptura de la Película Lagrimal a través de una Lámpara de Hendidura y la colocación de fluoresceína para evaluar la calidad de la película lagrimal realizado por tres residentes de primer año de Oftalmología del centro bajo condiciones controladas.

Aspecto Ético: a cada uno de los pacientes se le entregó y explicó un consentimiento informado el cual detalló todos los por menores de los procedimientos que se le iban a realizar y que afirmaba la confidencialidad de su identidad.

RESULTADOS

Características basales de la muestra (N=32 (64 OJOS)): (Ver Cuadros 1 y 2). Se encontraron resultados positivos en un 69% en el OSDI, 100% en el TBUT y 50% y 56% en el Test de Schirmer I en Ojo Derecho (OD) e Izquierdo (OS) respectivamente. (Ver Cuadro 3)

RELACIÓN ENTRE SÍNDROME DE OJO SECO Y USO DE INSULINA/ HIPOGLUCEMIANTES ORALES

No se encontró una relación estadísticamente significativa entre el Uso de Insulina (SI/NO), el uso de Hipoglucemiantes Orales (SI/NO) y la cantidad de lágrimas (en mm) a través del Test de Schirmer I de Ojo Derecho (OD) y Ojo Izquierdo (OS). Tampoco se encontró una relación con el Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular. (Ver Cuadros 4 y 5)

Se encontró una relación estadísticamente significativa con el (TBUT) en segundo del Ojo Izquierdo (OS) y Ojo Derecho (OD). Los pacientes que utilizaron Insulina presentaron un menor (TBUT) en comparación con los que no la utilizaron. Los pacientes que utilizaron hipoglucemiantes orales presentaron un mayor tiempo de Ruptura de la Película Lagrimal (TBUT) en comparación con los que no lo utilizaron. (Ver Cuadros 4 y 5)

Cuadro 1

Características Basales de los pacientes de la Muestra n=32 (Promedios)

VARIABLE	$\bar{X} \pm DE$	RANGO
Edad	55.06 ± 8.56	29-64
Tiempo con diagnóstico de Diabetes (años)	7.28 ± 6.55	0.082-20
Glicemia Basal (mg/dl)	214.75 ± 107.09	70-500
Hemoglobina Glicosilada (%)	9.04 ± 2.06	6.8-12.2
Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular (OSDI)	20.87 ± 14.07	2.08-54
Tiempo de Ruptura de la Película Lagrimal en OU (TBUT) (s)	6.03 ± 1.67	3-9
Test de Schirmer I en OD y OS (mm)	11.56 ± 7.20	1-30
	10.40 ± 6.46	0-23

Cuadro 2

Características Basales de los pacientes de la muestra n=32 (Frecuencias)

VARIABLE	(%)
Sexo	n (%)
Masculino	14 (44.00)
Femenino	18 (56.00)
Total	32 (100.00)
Índice OSDI	n (%)
Normal (0-12)	10 (31.00)
Leve (13-22)	12 (38.00)
Moderado (23-32)	7 (22.00)
Severo (33-100)	3 (9.00)
Total	32 (100.00)
Uso de Insulina	n (%)
Sí	13 (41.00)
No	19 (59.00)
Total	32 (100.00)
Uso de Hipoglucemiantes Orales	n (%)
Sí	20 (62.00)
No	12 (38.00)
Total	32 (100.00)

Cuadro 3

Resultados de Pruebas para
Evaluar el Síndrome de Ojo Seco
n=32 (Frecuencias)

Índice OSDI	n (%)
Positivo >=13	22 (69.00)
Negativo <13	10 (31.00)
Total	32 (100.00)
TBUT (s)	n (%)
Positivo <10	32 (100.00)
Negativo >10	0 (00.00)
Total	32 (100.00)
Test de Schirmer I (mm)	n (%)
OD	
Positivo <=10	16 (50.00)
Negativo >10	16 (50.00)
Total	32 (100.00)
OS	
Positivo <=10	18 (56.00)
Negativo >10	14 (44.00)
Total	32 (100.00)

RELACIÓN ENTRE EL SÍNDROME DE OJO SECO Y TIEMPO CON DIAGNÓSTICO DE DIABETES

No se encontró una relación estadísticamente significativa entre el Tiempo con diagnóstico de Diabetes y el Test de Schirmer I del Ojo Derecho (OD) y Ojo Izquierdo(OS) en milímetros. Tampoco se encontró una relación estadísticamente significativa con el (TBUT) en segundos del Ojo Izquierdo (OS) y Ojo Derecho (OD) y el Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular. (Ver Gráfica 1-3)

RELACIÓN ENTRE EL SÍNDROME DE OJO SECO Y GLICEMIA BASAL

No se encontró una relación estadísticamente significativa entre la Glicemia Basal y el Test de Schirmer I del Ojo Derecho (OD) y Ojo Izquierdo (OS) en milímetros. (Ver Gráfica 4)

Se encontró una relación indirectamente proporcional (moderada) entre la Glicemia Basal y Tiempo de Ruptura de la Película Lagrimal (TBUT) en segundos del Ojo Izquierdo(OS) y Ojo Derecho (OD) y una relación directamente proporcional

Cuadro 4

Análisis de t de Student entre Uso de Insulina (Sí/No) y Test de Schirmer I (OD y OS), TBUT e Índice OSDI

VARIABLE DEPENDIENTE	N (%)	$\bar{X} \pm DE$	PRUEBA ESTADÍSTICA (t DE STUDENT)	VALOR DE p
Test de Schirmer I OD				
Sí	13 (40.00)	10.53 ± 7.43		
No	19 (60.00)	12.56 ± 8.53	0.607	0.547
Total	32 (100.00)			
Test de Schirmer I OS				
Sí	13 (40.00)	9.38 ± 6.62		
No	19 (60.00)	11.10 ± 6.33	0.734	0.468
Total	32 (100.00)			
TBUT				
Sí	13 (40.00)	5.15 ± 1.51		
No	19 (60.00)	6.63 ± 1.53	2.685	0.011
Total	32 (100.00)			
Índice OSDI				
Sí	13 (40.00)	26.52 ± 15.0		
No	19 (60.00)	17.00 ± 12.3	-1.962	0.059
Total	32 (100.00)			

Cuadro 5

Análisis de t de Student entre Uso de Hipoglucemiantes Orales (Sí/No) y Test de Schirmer I (OD y OS), TBUT e Índice OSDI

VARIABLE DEPENDIENTE	N (%)	$\bar{X} \pm DE$	PRUEBA ESTADÍSTICA (t DE STUDENT)	VALOR DE p
Test de Schirmer I OD				
Sí	20 (62.50)	12.10 \pm 8.49		
No	12 (37.50)	10.66 \pm 7.53	-0.496	0.622
Total	32 (100.00)			
Test de Schirmer I OS				
Sí	20 (62.50)	11.60 \pm 6.55		
No	12 (37.50)	8.41 \pm 6.03	-1.368	0.181
Total	32 (100.00)			
TBUT				
Sí	20 (62.50)	6.60 \pm 1.53		
No	12 (37.50)	5.08 \pm 1.31	-2.724	0.010
Total	32 (100.00)			
Índice OSDI				
Sí	20 (62.50)	26.84 \pm 15.0		
No	12 (37.50)	17.29 \pm 12.5	1.939	0.078
Total	32 (100.00)			

24

(moderada) entre la Glicemia basal y el Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular (OSDI). (Ver Gráfica 5-6)

Además se evidencio que aquellos pacientes que tenían niveles mayores a 250 mg/dl de Glicemia Basal presentaban una disminución severa en el Tiempo de Ruptura de la Pelicular Lagrimal y un aumento de Enfermedad de la superficie Ocular en comparación con aquellos que tenía niveles menores a 250 mg/dl. (Ver cuadro 6)

RELACIÓN ENTRE EL SÍNDROME DE OJO SECO Y HEMOGLOBINA GLICOSILADA

Se encontró una relación indirectamente proporcional (moderada) entre la Hemoglobina Glicosilada y el test de Schirmer I del Ojo Derecho (OD) y Ojo Izquierdo (OS) en milímetros. Una relación indirectamente proporcional (moderada) entre la Hemoglobina Glicosilada y el Tiempo de Ruptura de

la Película Lagrimal (TBUT) en segundos y una relación directamente proporcional (moderada) entre la Hemoglobina Glicosilada y el Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular (OSDI). (Ver Gráficas 7- 9)

Además se evidencio que aquellos pacientes con niveles de Hemoglobina Glicosilada mayores a 10% presentaban una disminución severa de la cantidad y calidad de lágrimas y presentaban un aumento de aproximadamente 30% del Índice de enfermedad de la Superficie Ocular en comparación con aquellos pacientes con niveles menores a 10%. (Ver Cuadro 7)

DISCUSIÓN

Se concluyó que los pacientes con *Diabetes Mellitus* del estudio tienden a desarrollar disfunción de la Película Lagrimal y que el aumento de los niveles de Glicemia puede modificar las características cualitativas y cuantitativas de la Película Lagrimal y la sintomatología que definen al Síndrome de Ojo Seco.

Cuadro 6

Análisis ANOVA entre Glicemia Basal (mg/dl) y TBUT e Índice OSDI

VARIABLE DEPENDIENTE	N (%)	$\bar{X} \pm DE$	PRUEBA ESTADÍSTICA (ANOVA)	VALOR DE p
TBUT				
<=190	15 (46.87)	6.53 ± 1.53		
190-250	6 (18.75)	7.00 ± 1.41	6.048	0.006
>=250	11 (34.37)	4.81 ± 1.32		
Total	32 (100.00)			
Índice OSDI				
<=190	15 (46.87)	16.70 ± 13.1		
190-250	6 (18.75)	15.61 ± 5.99	3.638	0.038
>=250	11 (34.37)	29.43 ± 15.1		
Total	32 (100.00)			

Cuadro 7

Análisis ANOVA entre Hemoglobina Glicosilada (%) y Test de Schirmer I en OD y OS, TBUT e Índice OSDI

VARIABLE DEPENDIENTE	N (%)	$\bar{X} \pm DE$	PRUEBA ESTADÍSTICA (ANOVA)	VALOR DE p
Test de Schirmer I OD				
6.5-<8	13 (40.6)	17.46 ± 7.90		
8-10	6 (18.7)	12.16 ± 4.30	14.71	0.0001
>=10	13 (40.6)	5.38 ± 2.81		
Total	32 (100.00)			
Test de Schirmer I OS				
6.5-<8	13 (40.6)	14.61 ± 6.03		
8-10	6 (18.7)	11.00 ± 4.64	8.94	0.0009
>=10	13 (40.6)	5.92 ± 4.60		
Total	32 (100.00)			
TBUT				
6.5-<8	13 (40.6)	6.46 ± 1.56		
8-10	6 (18.7)	7.33 ± 7.33	6.32	0.0053
>=10	13 (40.6)	5.00 ± 1.22		
Total	32 (100.00)			
Índice OSDI				
6.5-<8	13 (40.6)	14.64 ± 8.98		
8-10	6 (18.7)	21.14 ± 16.9	2.79	0.05
>=10	13 (40.6)	26.98 ± 15.1		
Total	32 (100.00)			

Los resultados de esta investigación son comparables con los resultados obtenidos por estudios anteriores: Un estudio caso control realizado en la India demostró un resultado promedio en el (TBUT) y el Test de Schirmer I de los pacientes diabéticos de 7 segundos y 10 milímetros respectivamente y demostró un resultado menor en estas pruebas en los pacientes diabéticos comparado con los controles que disminuye con el aumento de la Hemoglobina Glicosilada ($p < 0.05$)³.

Un estudio caso control en Beijing, China estudió a 111 pacientes con *Diabetes Mellitus* Tipo II y a 100 controles de la misma edad y sexo encontrando que los pacientes con *Diabetes Mellitus* Tipo II mostraron un TBUT más rápido de 6.50 segundos pero resultados similares en el Test de Schirmer⁴.

En un estudio caso control llevado a cabo en Brasil se concluyó que la mejor combinación de métodos diagnósticos para Ojo Seco era el Cuestionario para calcular el Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular (OSDI), Tiempo de Ruptura Lagrimal y el Test de Schirmer (Sensibilidad 100 %, especificidad 95%)⁵. En los pacientes de nuestro estudio se utilizaron estos tres métodos para realizar la evaluación del Síndrome de Ojo Seco.

Un estudio realizado en Irán evaluó la prevalencia de Síndrome de Ojo Seco a través del test de Schirmer encontrando un resultado positivo en 54.3 % de los pacientes con *Diabetes Mellitus* tipo II⁶.

Un estudio longitudinal encontró que el test de Schirmer fue positivo en 60.86% de los pacientes y el Tiempo de Ruptura Lagrimal fue positivo en 54.34% de los pacientes⁷. Un estudio caso control realizado en Alemania encontró que un 52.8% de todos los sujetos diabéticos se quejaron de sintomatología de Ojo Seco, un 94% presentó un resultado positivo en el Tiempo de Ruptura de la Película Lagrimal (TBUT)⁸.

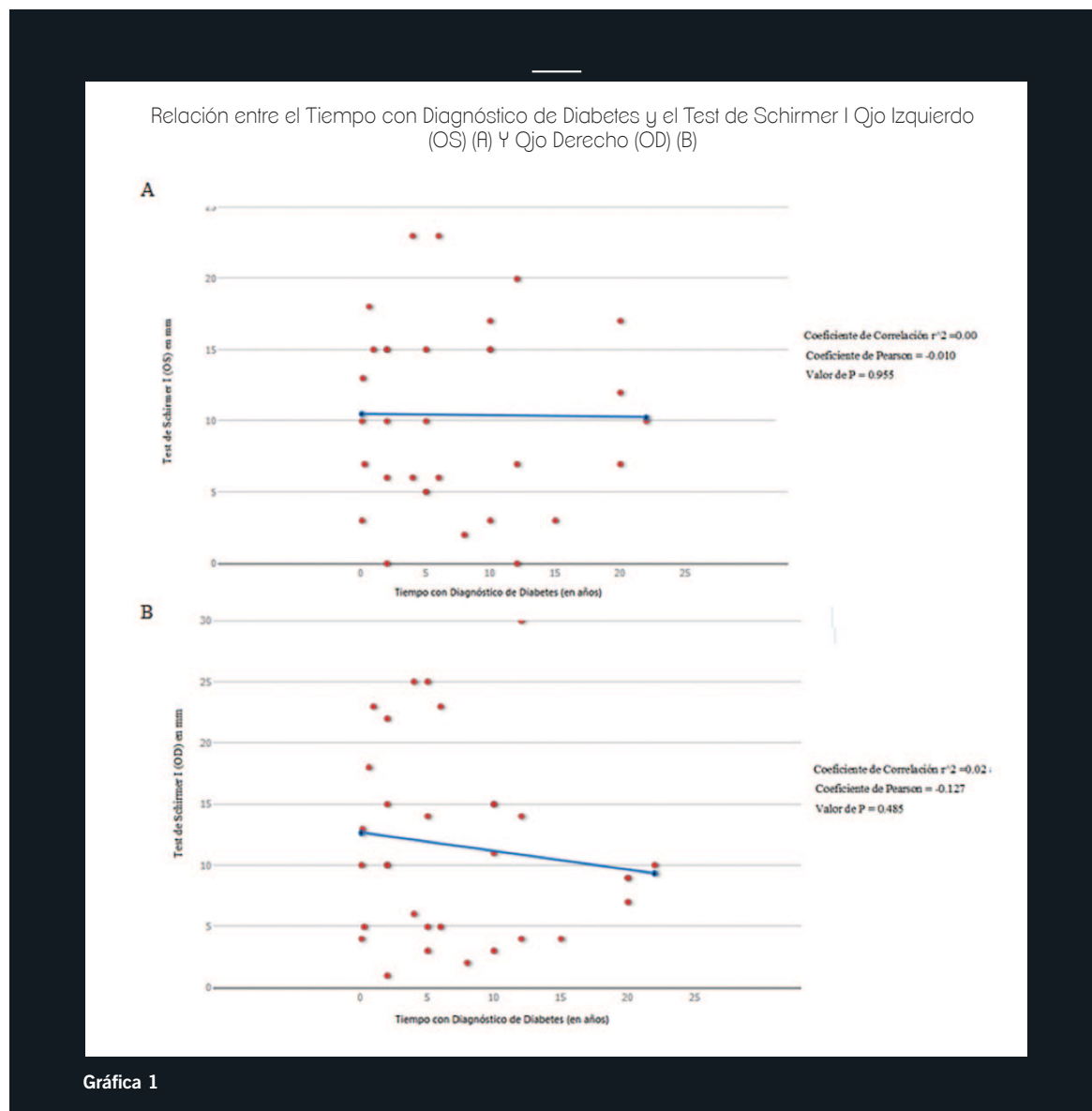
Un estudio prospectivo en la India estudió a 100 pacientes con *Diabetes Mellitus* Tipo II encontrándose una correlación estadísticamente significativa entre la duración de la diabetes y el Síndrome de Ojo Seco ($p = 0.001$). Determinado que el Síndrome de Ojo seco es más frecuente en pacientes con *Diabetes Mellitus* tipo II de larga duración⁹.

Un estudio prospectivo realizado en Turquía estudio a 41 pacientes con *Diabetes Mellitus* Tipo II encontrando que los resultados anormales de la Película Lagrimal no estaban asociados a la duración de la Diabetes ($p > 0.05$) pero que estaban asociados a peor control glicémico ($p < 0.05$)¹⁰.

En un estudio Prospectivo Caso Control realizado en Japón en 88 ojos de 50 pacientes con *Diabetes Mellitus* no se encontró relación entre las características cualitativas y cuantitativas de la película lagrimal y la duración de la diabetes ($p > 0.05$) pero si encontraron que el Test de Schirmer y el TBUT estaban disminuidos en pacientes con pobre control metabólico ($p < 0.001$)¹¹. Un estudio correlacional realizado para investigar la relación entre el Síndrome de ojo seco y las complicaciones microvasculares de la Diabetes, encontró que el Síndrome de Ojo Seco tuvo una correlación significativa con la Hemoglobina Glicosilada (HbA1C) ($P = 0.01$)¹².

Finalmente, es importante hacer hincapié en el siguiente hallazgo que no estaba dentro de los objetivos del estudio: El promedio de TBUT y de OSDI en los pacientes que tuvieron niveles de Glicemia Basal mayores a 250 mg/dl fue de 4.8 segundos y 29 respectivamente. El primero se traduce en una afectación severa de la calidad de la Película Lagrimal y el segundo en una sintomatología moderada de Ojo Seco. El promedio de TBUT, Test de Schirmer I y el OSDI en los pacientes que tuvieron niveles de Hemoglobina Glicosilada mayores a 10% fue de 5.0 segundos, 6 milímetros y 27 respectivamente. El primero se traduce en una afectación severa de la calidad de la Película Lagrimal, el segundo en una afectación severa de la cantidad de lágrimas y el tercero en una sintomatología moderada de Ojo Seco.

Los hallazgos en las pruebas cualitativas y cuantitativas de la película lagrimal no se corresponden con los hallazgos sintomatológicos de Ojo Seco. Una posible explicación a este hallazgo puede ser que los niveles de Glicemia Basal y Hemoglobina Glicosilada mayores de 250 mg/dl y 10 % respectivamente producen un aumento de la glicosilación no enzimática de la vasa nervorum de los nervios corneales, produciendo una neuropatía corneal que lleva a la disminución de la sintomatología en estos pacientes.

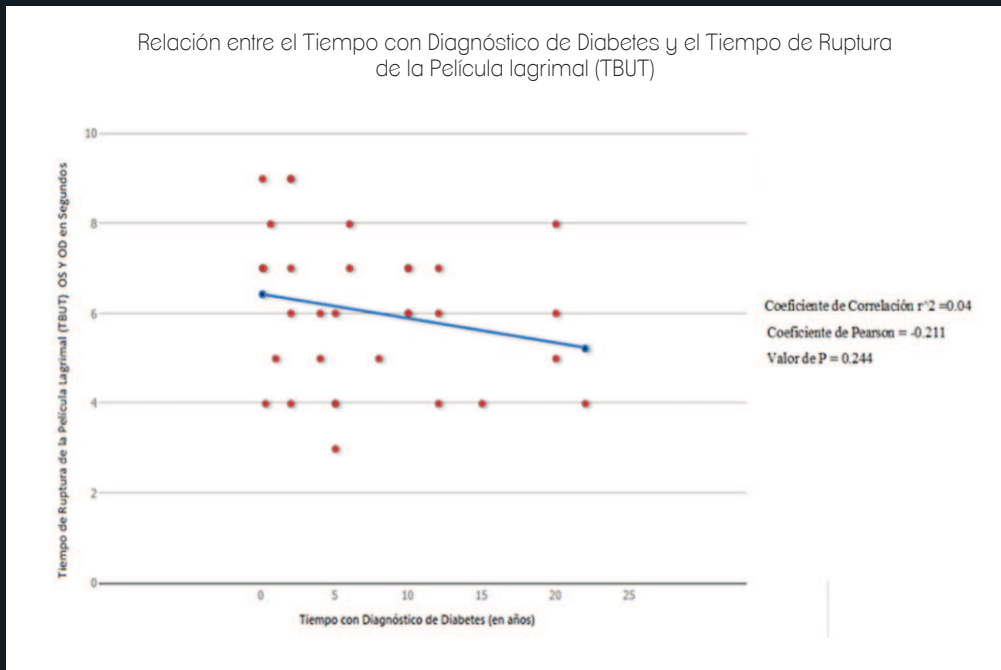


RECOMENDACIONES

Es imperativo que los pacientes con pobre control glicémico sean seguidos de cerca y referidos al Oftalmólogo para ser examinados por cambios en la Película Lagrimal con especial atención a aquellos pacientes con Glicemia Basal y Hemoglobina Glicosilada mayores a 250 mg/dl y 10 %, respectivamente.

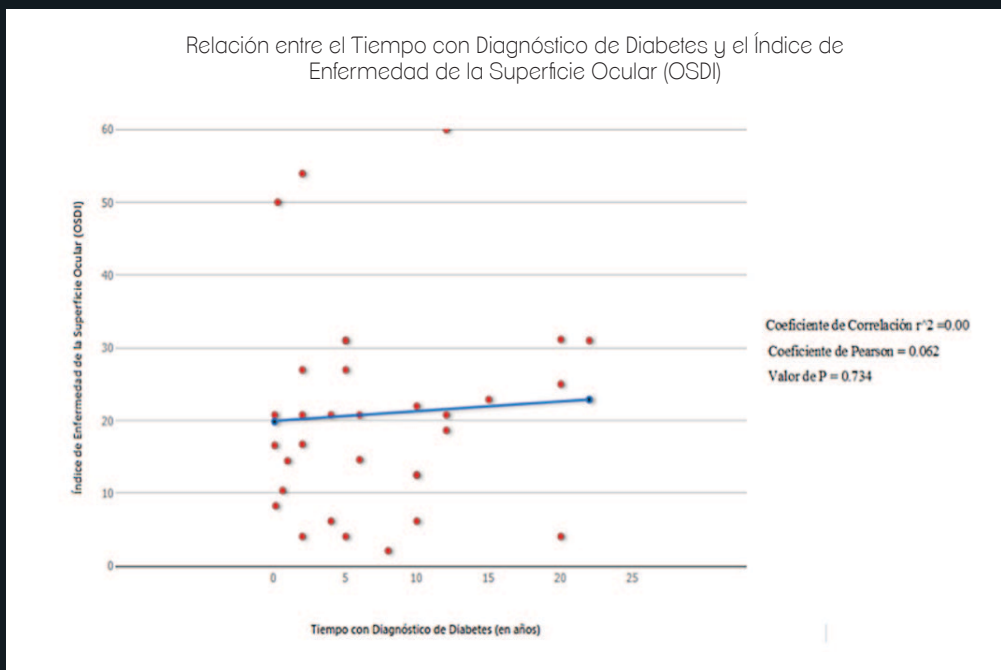
Implementar el Test de Schirmer I y el cuestionario para calcular el Índice de enfermedad de la superficie

ocular (OSDI) en la consulta de Oftalmología del INDEN en adición a la prueba del Tiempo de ruptura de la película lagrimal. Para evaluar si existe una relación significativa entre el tiempo con Diabetes y los cambios cualitativos, cuantitativos y sintomatológicos, recomendamos realizar el mismo estudio en una población de pacientes con *Diabetes Mellitus* tipo I, ya que éstos debutan con cuadros agudos de su enfermedad, lo que marca el inicio real de la misma. ●

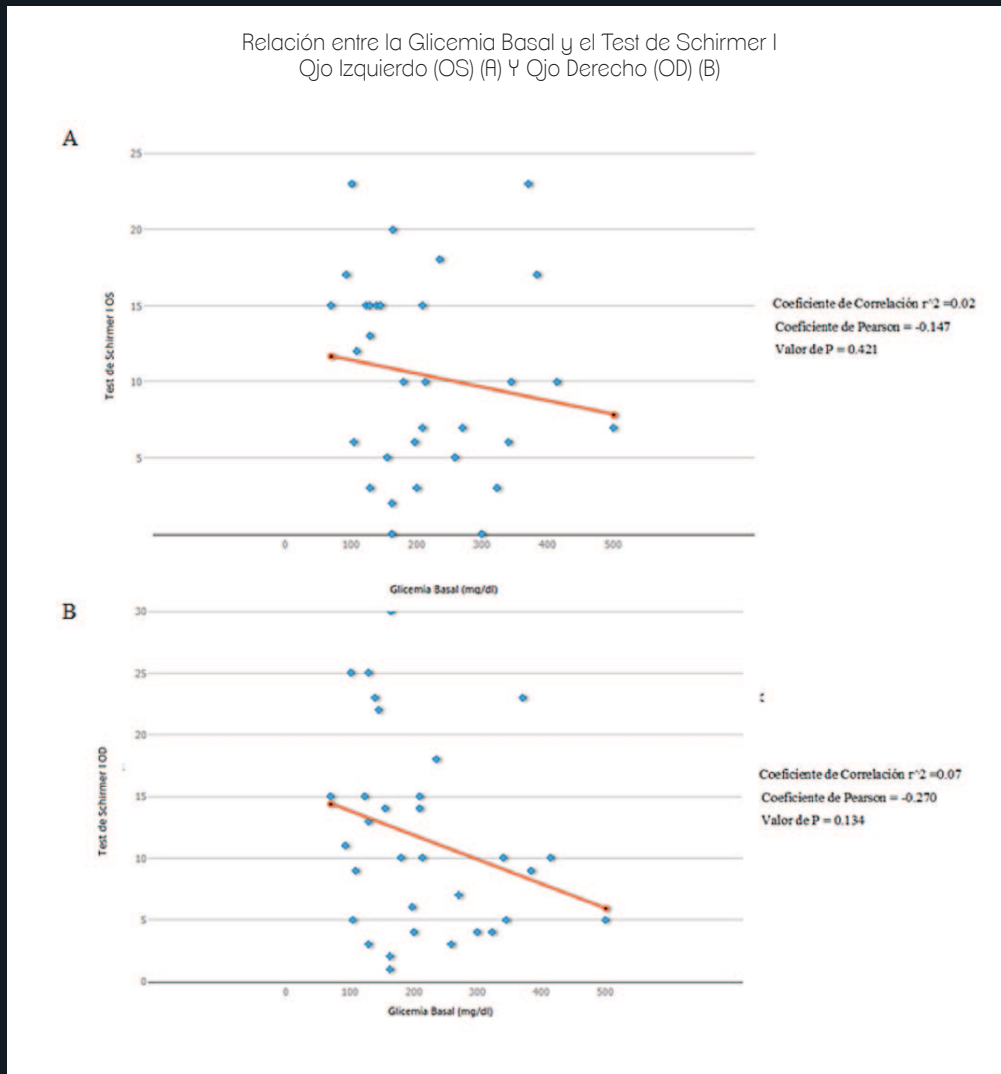


Gráfica 2

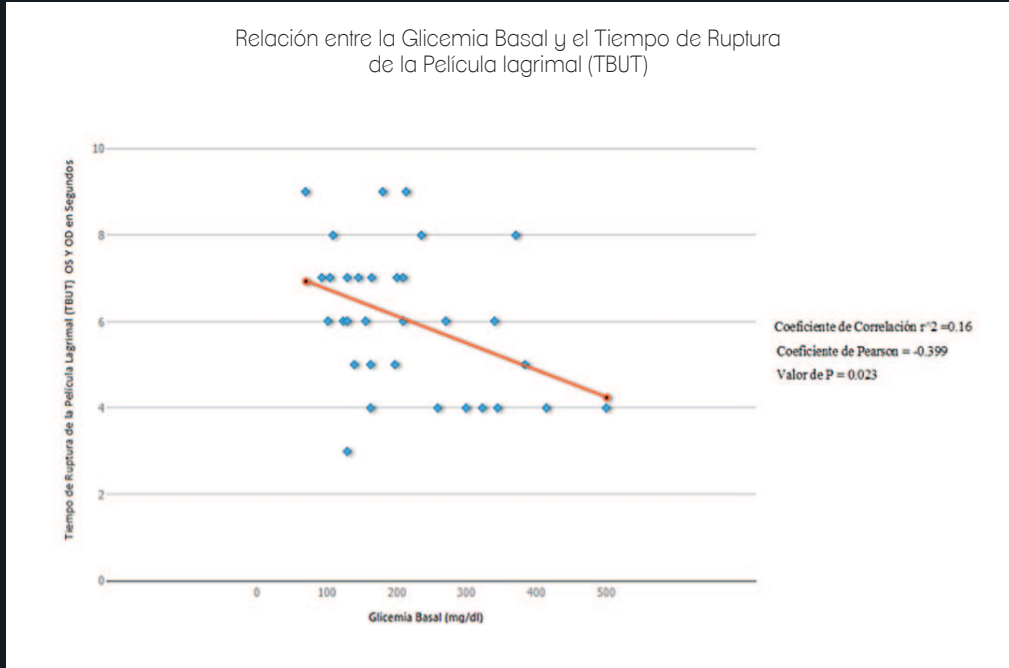
28



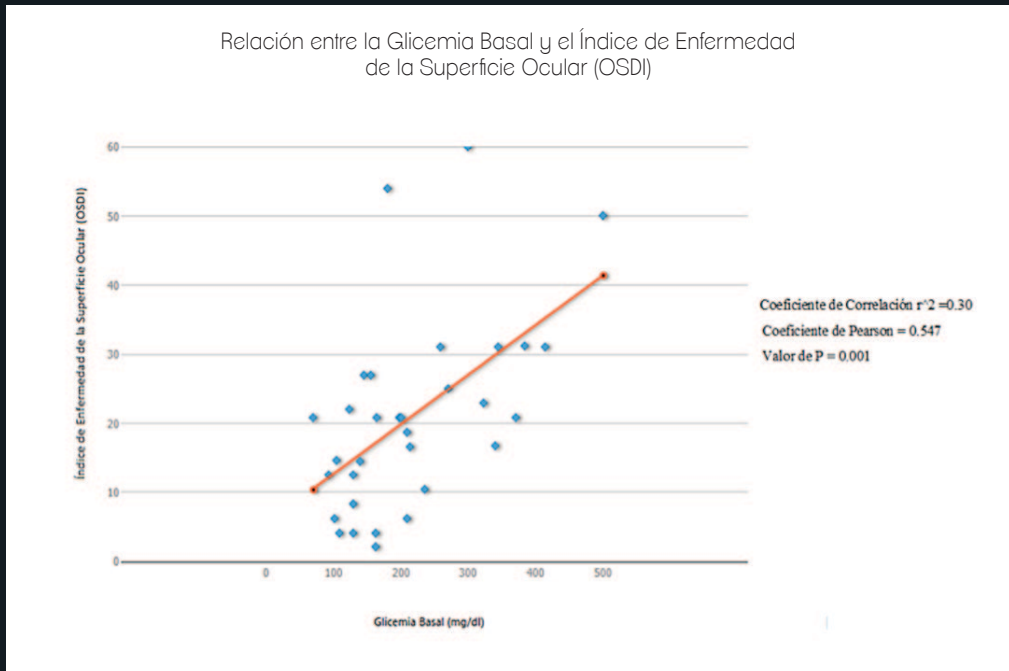
Gráfica 3



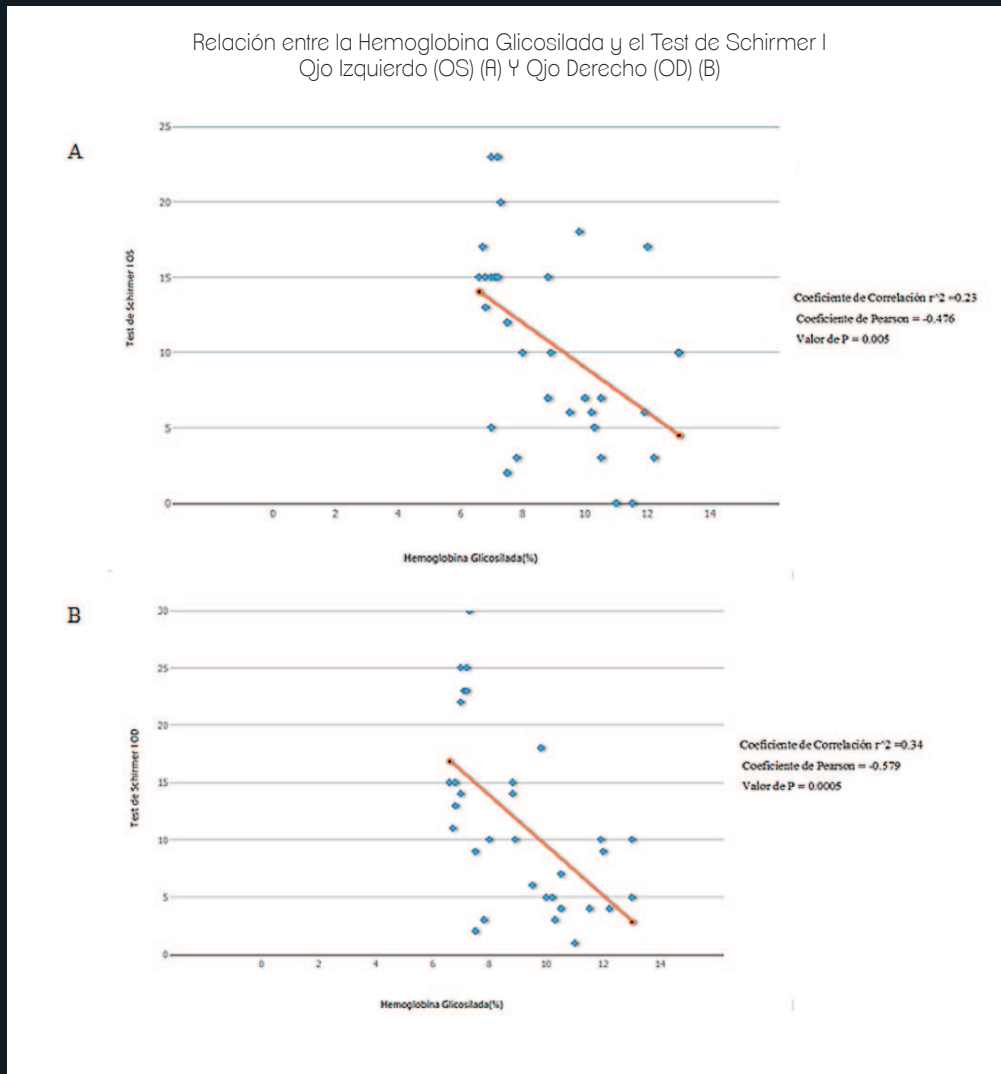
Gráfica 4



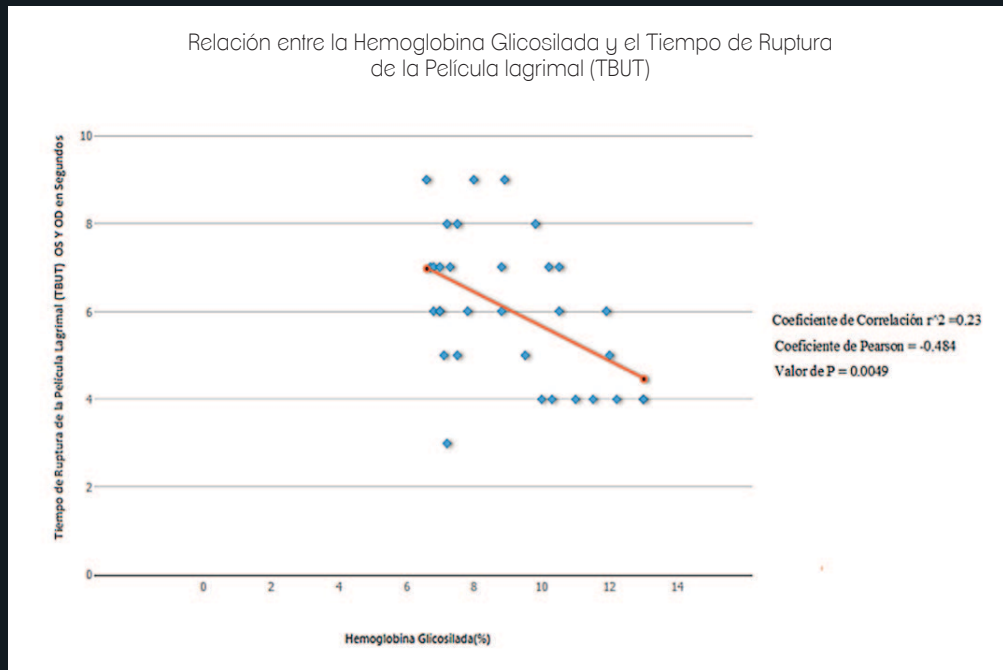
Gráfica 5



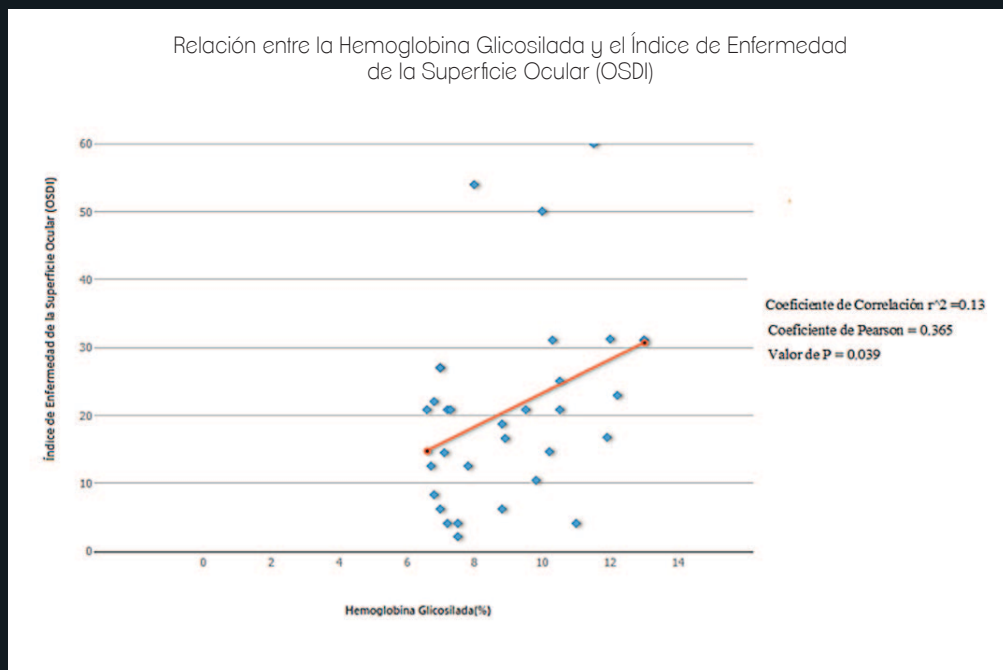
Gráfica 6



Gráfica 7



Gráfica 8



Gráfica 9

REFERENCIA

1. *American Academy of Ophthalmology*. EYE DISEASES. 2015. <http://www.aao.org/newsroom/upload/Eye-Health-Statistics-April-2015.pdf>. Recuperado el 13 de febrero del 2015.
2. *American Diabetes Association*. Standards of Medical Care in Diabetes.2015.http://care.diabetesjournals.org/content/32/Supplement_1/S6.full. Recuperado el 22 de octubre del 2015.
3. *Bal C, Mukherjee S, Dan S*. Effect of Long Term Glycemic Control on Precorneal Tear Film in Diabetic Patients. *Journal of Dental and Medical Sciences* 2014; 13(11):51-53.
4. *Li H, Pang G, Xu Z*. Tear film function of patients with type 2 diabetes. *Acta Academiae Medicinae Sinicae* 2004;26 (6):682-686.
5. *Alves M, Reinach P, Paula J, Vellasco C, Bachette L, Faustino J, Aranha FP, Vigorito A, de Souza, CA, Rocha, EM*. Comparison of diagnostic test in distinct well- defined conditions related to dry eye diseases. *PLoS One* 2014;9(5).
6. *Manaviat M, Rashidi M, Afkhami-Ardekani M, Shoja M*. Prevalence of dry eye syndrome and diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *BMC Ophthalmol* doi: 10.1186/1471-2415-8-10.
7. *Rahman A, Yahya K, Ahmed T, Sharif UI, Hassan K*. Diagnostic Value of tear films test in type 2 diabetes. *J Pak Med Assoc* 2007;57(12):577 -581.
8. *Seifart U, Stempel I*. The dry eye and diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1994; 91:235-9.
9. *Tanushree V, Madhusudhan C.N, Hemalatha K, Venkate HT, Acharya A, Patil S, Kantharaju KT, D'Silva A*. Prevalence of Dry Eye in Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Scientific Study* 2014;(2)8.
10. *Ozdemir M, Buyukbese MA, Cetinkaya A, Ozdemir G*. Risk factors for ocular surface disorders in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 59(3):195-199.
11. *Dogru M, Katakami C, Inoue M*. Tear function and ocular surface changes in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology* 2003;108(3):586-92.
12. *Najafi L, Malek M, Valojerdi AE, Aghili R, Khamseh ME, Fallah AE, Tokhmehchi MR, Behrouz MJ*. Dry eye and its correlation to diabetes microvascular complications in people with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2013; 27:459-62.