

# Asociación entre el nivel de HbA1c y el grado de ojo seco en pacientes diabéticos

Karla Isabel Ramírez García, Mauricio Zamora Doria, Omar Rubiera García, Fernando Ruiz Magaña, Hilda Rodríguez Ortiz, Víctor Manuel Reyes Macías, Augusto César Gómez Hernández

Instituto Mexicano del Seguro Social. Hospital General de Zona No. 20. Av. Fidel Velázquez No. 4211 Col. La Margarita, C.P. 72560, Puebla, Puebla.

## Resumen

Los pacientes diabéticos son más susceptibles de presentar síndrome de ojo seco por la neuropatía que desarrollan en la córnea y de esta manera no manifestar síntomas, llegando a presentar complicaciones oftalmológicas que pueden ser graves. Se plantea determinar si hay una asociación entre el nivel de hemoglobina glucosilada y el grado de ojo seco en dichos pacientes con el fin de prevenir y tratar oportunamente esta enfermedad.

## Abstract

Diabetic patients are more susceptible to presenting dry eye syndrome due to the neuropathy that they develop in the cornea and thus not manifesting symptoms, leading to ophthalmological complications that can be serious. It is proposed to determine if there is an association between the level of glycosylated hemoglobin and the degree of dry eye in these patients in order to prevent and treat this disease in a timely manner.

**Palabras Clave:** Ojo seco, hemoglobina glucosilada, diabetes.

**Keywords:** Dry eye, glycosylated hemoglobin, diabetes.

## 1. INTRODUCCIÓN

### Ojo seco

El ojo seco es una patología multifactorial caracterizada por producir una baja calidad y cantidad de lágrima. Puede clasificarse en ojo seco con deficiencia acuosa, en el cual no hay una producción suficiente de lágrima por las glándulas lagrimales y entre las etiologías más frecuentes se encuentra la artritis reumatoide y el síndrome de Sjögren. Otro tipo de ojo seco es el evaporativo, el cual se caracteriza por una disfunción de las glándulas de meibomio en 80% de los casos (Rouen, P.A., 2018).

La lágrima está compuesta por 3 capas, de afuera hacia adentro son; capa oleosa o lipídica producida por las glándulas de Meibomio, que permite la estabilización de la lágrima para que esta no se evapore. La capa media es la acuosa, constituye el 90% del grosor de la lágrima, producida por la glándula lagrimal principal y las glándulas accesorias de Krause y Wolfring. La capa más interna es la mucinosa, secretada por las células caliciformes y provee una barrera de protección contra infecciones (Dry Eye WorkShop, 2007).

En cuanto a los factores de riesgo en Wuhan se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles identificando los siguientes factores de riesgo: diabetes, hepatitis C, enfermedad tiroidea, enfermedades de tejido conjuntivo, gota, hiperplasia prostática benigna, rosácea, depresión, trastorno de estrés posttraumático, trasplante de células madre hematopoyéticas, antecedente de radiación terapéutica en cabeza y cuello, terapia de reemplazo hormonal en postmenopáusicas, uso de antihistamínicos, antidepresivos, fármacos para la hiperplasia prostática benigna y uso de lentes de contacto (Yang, W. J., 2015).

## Diabetes tipo 2

La diabetes es una enfermedad crónica degenerativa que se manifiesta cuando el páncreas no produce insulina suficiente o no la utiliza de manera eficaz, generando concentraciones elevadas de glucosa de en la sangre. La evolución que presenta es silenciosa y progresiva, que requiere de un manejo multidisciplinario e individualizado, con el fin de controlar la enfermedad y limitar el daño a órganos blanco (Petersmann, A., 2019).

La prevalencia global de diabetes mellitus está en aumento como resultado del envejecimiento de la población, la urbanización y los cambios de estilo de vida asociados. El número de personas con diabetes mellitus en todo el mundo se ha duplicado en los últimos treinta años, y se prevé que el número de personas con diabetes mellitus en todo el mundo pueda llegar a 439 millones para 2030, lo que representaría el 7,7% de la población adulta total del mundo de 20 a 79 años (Chen, L., 2011).

En los últimos 40 años, en México la diabetes tipo 2 se ha convertido en el problema de salud más importante del país, principalmente por la ceguera irreversible que ocasiona y la jubilación prematura que esta conlleva. Se espera que para el 2025 11.7 millones de mexicanos tengan diabetes tipo 2 (Rull, J., 2005).

## Diabetes y ojo seco

Es bien conocido que las complicaciones más comunes de la diabetes tipo 2 son la retinopatía diabética y las cataratas metabólicas, sin embargo, el síndrome de ojo seco se presenta con mucha frecuencia en esta población. Algunos estudios han indicado un 54% de prevalencia de síndrome de ojo seco asintomático y sintomático, en diabetes. Sin embargo, la relación entre diabetes y síndrome de ojo seco aún no está clara, pues no se sabe con precisión lo que lo causa (Zhang X., 2016).

Las fibras nerviosas son las encargadas del mantenimiento de la función normal de la córnea y la integridad de la unidad de función lagrimal. La hiperglucemia causa disfunción de la barrera del epitelio corneal y neuropatía corneal, lo que posteriormente desencadena los efectos tróficos de la disfunción de la córnea. La enfermedad del ojo seco es particularmente común en pacientes con diabetes tipo 2 complicada con polineuropatía (Achtsidis V., 2014).

Los síntomas del ojo seco en personas con diabetes se producen porque la neuropatía diabética disminuye la sensibilidad corneal, lo que disminuye tanto la secreción lagrimal inducida por reflejos como la tasa de parpadeo al tiempo que aumenta la pérdida de lágrimas por evaporación. En general, las personas con diabetes de mayor duración pueden informar menos síntomas de ojo seco, incluso con una mayor osmolaridad lagrimal, y el aumento de ésta se correlaciona negativamente con los síntomas (Graue E. 2018).

Otro aspecto a tomar en cuenta de la gravedad del síndrome de ojo seco y la calidad de vida que llevan los pacientes diabéticos, se demostró por medio de la aplicación de cuestionarios del Ocular Surface Disease Index y el Dry Eye-related Quality of Life Score en 152 personas de las cuales 110 tenían diabetes presentando el 44% de estos síntomas que afectaban su calidad de vida. Además, no se encontró correlación entre el síndrome de ojo seco y el sexo, la duración de la diabetes ni la hemoglobina glucosilada (Yazdani-Ibn-Taz MK., 2019).

En Alemania, U Seifart comparó 92 pacientes con diabetes tipo I y II de 7 a 69 años de edad con un grupo de controles de características similares. Se encontró un tiempo de ruptura lagrimal menor a 10 segundos en 94,5% de los diabéticos y solo 5.8% en los controles. En cuanto al test de Schirmer I fue de 5 mm en el 26% de diabéticos y 16% en los controles. Concluyendo que los pacientes diabéticos tipo I y II tienen una mayor incidencia para

presentar síndrome de ojo seco (Seifart U. 1994). El estudio incluyó pacientes mayores de 59 años y con retinopatía diabética, pudiendo sesgar el resultado final.

En Ibadan, Nigeria se realizó un estudio descriptivo donde se incluyeron 189 pacientes diabéticos tipo 2, siendo el 68,8% mujeres con una edad media de 60 años. Se hizo el diagnóstico mediante el cuestionario del índice de enfermedades de superficie ocular, el tiempo de rotura lagrimal y prueba de Schirmer 1, demostrando que no hubo una correlación significativa entre el ojo seco y la hemoglobina glucosilada ( $r=0.086$ ,  $p=0.239$ ) (Olaniyan S. I., 2019).

La prevalencia creciente de diabetes y ojo seco ha sido reportada en los últimos años y a pesar de que la retinopatía diabética es la complicación que lleva a ceguera irreversible de los pacientes, el síndrome de ojo seco asociado a la diabetes mellitus es la complicación más frecuente de los trastornos oculares en la práctica clínica, muchas veces no diagnosticado ni tratado. La patogénesis del síndrome de ojo seco relacionado con la diabetes sigue siendo esquivada, y actualmente hay disponibles intervenciones específicas limitadas (Zhang X., 2016).

En Austria se realizó un estudio para evaluar la correlación entre ojo seco y la severidad de la retinopatía diabética proliferativa, la hemoglobina glucosilada y la sensibilidad corneal. Se incluyeron diversos parámetros como el test de Schirmer, el tiempo de ruptura lagrimal, el grosor de la capa lipídica de la lagrime, la tinción corneal con fluoresceína y rosa de bengala. Se evaluó un total de 144 ojos de 72 pacientes, de los cuales se concluyó que no hubo una correlación entre el nivel de hemoglobina glucosilada y el grado de ojo seco de los pacientes ( $c= -0.005$ ), señalando que la hemoglobina glucosilada juega un papel como un signo pronóstico de daño metabólico y no un signo de daño a tejidos (Nepp, J., 2000).

En Hong Kong se realizó un estudio transversal, incluyendo a pacientes de 18 años en adelante y con diagnóstico de diabetes de larga evolución, cuya finalidad fue evaluar la estabilidad de la película lagrimal y los síntomas del ojo seco y sus asociaciones con factores de riesgo sistémicos en pacientes chinos con diabetes tipo 2. En cuanto a los resultados, el análisis de regresión lineal múltiple por pasos reveló que el nivel de hemoglobina glucosilada era la única variable independiente significativa para el tiempo de ruptura lagrimal no invasiva ( $R^2= 0.099$ ,  $P= 0.014$ ). Sin embargo, los resultados con el cuestionario OSDI demostró que los pacientes con un nivel alto de HbA1c tienen más probabilidades de experimentar síntomas de ojo seco (Ma, A., 2018).

Un metaanálisis realizado en 2019, que incluyó cuatro estudios, se encontró a la diabetes como factor de riesgo para ojo seco, sin embargo, los resultados fueron muy heterogéneos, tres estudios transversales reportaron una menor prevalencia de ojo seco en diabetes. Y, por otro lado, Shah et al (2015) demostró hasta 2.27 veces el riesgo de padecer ojo seco en pacientes con esta patología en comparación con la población general (Yoo TK., 2019).

## 2. METODOLOGÍA

Según el propósito y el nivel de investigación el estudio es de tipo descriptivo, observacional, transversal, prolectivo y por la composición de grupos homodémico.

La presente investigación se llevó a cabo en los pacientes diabéticos tipo 2 de 30-59 años de edad atendidos en el Hospital General de Zona No.20 La Margarita, Puebla, que cumplieron los criterios de selección y que aceptaron participar en el estudio.

Para el cálculo de la muestra se consideró una población infinita, y se realizó de acuerdo a la prevalencia de la enfermedad, considerando ésta última del 15%. Se obtuvo un tamaño mínimo de muestra de 172 pacientes.

Posteriormente se procedió a recabar a los pacientes que tuvieran de 30-59 años de edad y que contaran con resultado de hemoglobina glucosilada no mayor a 3 meses de antigüedad y se les realizó el test de Schirmer 1 que consiste en utilizar una tira de papel filtro especial (Whatman no. 41), de 5 mm de anchura por 35 mm de longitud. Se doblan 5 mm de un extremo del papel filtro y se inserta en la unión de los dos tercios medio y externo del párpado inferior, con cuidado de no tocar la córnea o las pestañas. Se le pide al paciente que mantenga los ojos cerrados y sin apretar. A los 5 minutos se retira el papel filtro y se mide la longitud humedecida desde el pliegue. Se considera grado leve >10 mm/ 5 min, moderado <10 mm/ 5min, grave <5 mm/5 min y severo <2 mm/5 min.

Los resultados obtenidos se clasificaron de acuerdo al Dry Eye Workshop Study, se verificó y asignó el grado de ojo seco de acuerdo a la siguiente tabla:

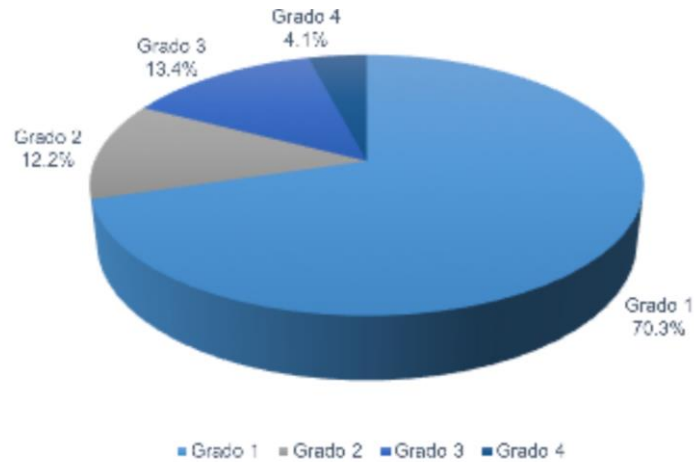
**Tabla 1.** Clasificación de ojo seco por el Dry Eye Workshop Study (2007)

Nivel de gravedad del ojo seco	1	2	3	4
Incomodidad, gravedad y frecuencia	Leve y/o episódico; ocurre bajo estrés ambiental	Episódico o crónico moderado, con o sin estrés	Frecuente o constante grave sin estrés	Severo y/o discapacitante y constante
Síntomas visuales	Ninguno o fatiga episódica leve	Episódico molesto y/o limitante	Molesto crónico y/o constante, limitante	Constante y/o posiblemente discapacitante
Inyección conjuntival	Ninguno o leve	Ninguno o leve	+/-	+ / ++
Tinción conjuntival	Ninguno o leve	Variable	Moderado amarcado	Marcado
Tinción corneal (severidad/ ubicación)	Ninguno o leve	Variable	Central marcado	Erosiones punteadas severas
Signos corneales/ lagrimales	Ninguno o leve	Desechos leves, menor menisco	Queratitis filamentosa, agregación de moco, más desechos en las lágrimas	Queratitis filamentosa, agregación de moco, más desechos en las lágrimas, ulceración
Párpado/ Glándulas de Meibomio	MGD variablemente presente	MGD variablemente presente	Frecuente	Triquiasis, queratinización, simbléfaron
TFBUT	Variable	≤10	≤5	Inmediato
Puntuación de Schirmer (mm/5 min)	Variable	≤10	≤5	≤2

Una vez que se contó con los valores de las mediciones; se cifraron y se creó una base de datos que se insertó al software estadístico SPSS. Para el análisis se utilizó la prueba de Kruskal Wallis para analizar la asociación entre el nivel de HbA1c y el grado de síndrome de ojo seco en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, rechazando la H<sub>0</sub> si P < 0.005.

### 3. RESULTADOS

Se contaron con 172 casos de pacientes con diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2, el 64% (n=110) de ellos eran mujeres y solo el 36% (n=62) eran hombres. Se clasificó a los pacientes de acuerdo al grado de síndrome de ojo seco, de los cuales el 70.3% (n=121) estaban clasificados en el grado 1, 12.2% (n=21) en el grado 2, 13.4% (n=23) en el grado 3 y por último 4.1% (n=7) en el grado 4. Figura 1.



**Figura 1.** Distribución de muestra de acuerdo al Grado de Síndrome de Ojo Seco

Se realizó la prueba de Kruskal Wallis para analizar la asociación entre el nivel de HbA1c y el grado de síndrome de ojo seco en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Encontrado una asociación estadísticamente significativa para la HbA1c ( $p < 0.001$ ), el Test de Schirmer ( $p < 0.001$ ) y, por el contrario, no se encontró diferencia estadísticamente significativa para la edad ( $p < 0.809$ ), Tabla 2.

**Tabla 2.** Características demográficas y clínicas de los participantes incluidos en el estudio.

	Grado Síndrome Ojo Seco				P*
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	
HbA1c, %	6.7 (6.1 – 7.4)	8 (7.5 – 8.8)	8.7 (8.25 – 9)	8.7 (7.35 – 9.45)	<0.001
Test Schirmer I, mm	20 (15-25)	9 (8-9)	4 (4-5.5)	2 (1.5 – 56)	<0.001
Edad, años	52 (47-56)	54 (44-58)	53 (43.5 – 57.5)	54 (2 – 56)	0.809

Todos los datos son mostrados como medianas (RIC 25-75), \* Prueba Kruskal – Wallis para variables cuantitativas

También se consideró la variable HbA1c como variable dicotómica, donde un porcentaje menor de 7% se considero como paciente controlado, y un porcentaje igual o superior a 7% como paciente sin control metabólico. Se realizó un análisis de chi cuadrada para contrastar la variable dicotómica con el grado de Síndrome de Ojo Seco. Encontrando una asociación significativa, donde existe una mayor prevalencia de ojo seco grado 3 y 4 en los pacientes sin control metabólico, Tabla 3.

**Tabla 3.** Chi cuadrada para contrastar Grado de Síndrome de Ojo seco de acuerdo al control metabólico del paciente mediante su Hemoglobina glucosilada

		Grado de Síndrome de Ojo Seco (n, %)				p
		1	2	3	4	
HbA1c	Controlado	68 (56.2)	4 (19.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	0.001
	No controlado	53 (43.8)	17 (81.0)	23 (100%)	5 (71.4)	

#### 4. DISCUSIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica caracterizada por el incremento en la glucosa plasmática por falta de acción de la insulina o un deterioro en la producción. Derivado de esto, el tratamiento recomendado para estos pacientes es el control dietético y el uso de fármacos hipoglucemiantes o de análogos de insulina. Cuando los pacientes no llevan un correcto control glucémico, el exceso de moléculas de glucosa se adhieren a proteínas provocando reacciones de Maillard y posteriormente productos finales de glicación avanzada, el ejemplo más común es la hemoglobina glicosilada.

En este estudio el % de HbA1c para esta población fue de 7.1% lo que significa que la población con diabetes estudiada no lleva un control glucémico adecuado. Las cifras nacionales donde según datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2016 demostró que el 68.2% de los pacientes diagnosticados con diabetes mellitus en México, tienen descontrol glucémico entendido como una HbA1c mayor a 7%. Estos datos concuerdan con los hallazgos de este estudio.

El aumento de la HbA1c y los cuadros constantes de hiperglucemia, traen consigo el daño crónico a diferentes órganos y contribuyendo a complicaciones cardiovasculares, renales, y otros tejidos. Dentro de los órganos más susceptibles a daño por la hiperglucemia crónica, el ojo es uno de los órganos con mayor sensibilidad. Por tal motivo, se recomienda que, como parte de la revisión y seguimiento de los pacientes con diabetes, se tome en cuenta dichos órganos blanco. En el ojo no solo hay que buscar afección en la retina, sino también en la córnea, con el fin de evitar secuelas que son difíciles de tratar e incluso puedan dejar al paciente con alguna discapacidad. Se estima que el 73,6 % de los pacientes diabéticos tipo 2 sufren de complicaciones corneales o de la superficie ocular.

No solo la retinopatía es motivo de interés en los pacientes con diabetes, el síndrome de ojo seco también es un factor importante por tomar en cuenta en el seguimiento del paciente con diabetes. En 2017, Fano Machín reportó que el 38% presentaban algún grado de ojo seco y en el 98% de los casos sufrían de ojo seco grado leve. En este estudio, el 70.3% de los participantes tuvieron un grado leve de ojo seco, lo que significa que la prevalencia de ojo seco en esta muestra es más baja.

#### 5. CONCLUSIONES

En el presente estudio se encontró una asociación inversamente proporcional entre la clasificación de ojo seco por test de Schirmer I con el aumento de la Hb1Ac, siendo que a mayor Hb1Ac, menor valor de Test de Schirmer I.

En conclusión, se encontró una asociación entre el porcentaje de HbA1c y el grado de síndrome de ojo seco en los pacientes diabéticos tipo 2, por lo que es sugerido que a los pacientes diabéticos que se presentan a la consulta de oftalmología, aparte de revisar la retina, se evalué si padece de ojo seco con el fin de tratarlo oportunamente.

REFERENCIAS

- [1] Rouen, P. A., & White, M. L. (2018). Dry Eye Disease: Prevalence, Assessment, and Management. *Home healthcare now*, 36(2), 74–83.
- [2] The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). (2007). *The ocular surface*, 5(2), 75–92.
- [3] Yang, W. J., Yang, Y. N., Cao, J., Man, Z. H., Yuan, J., Xiao, X., & Xing, Y. Q. (2015). Risk Factors for Dry Eye Syndrome: A Retrospective Case-Control Study. *Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry*, 92(9), e199–e205.
- [4] Petersmann, A., Müller-Wieland, D., Müller, U. A., Landgraf, R., Nauck, M., Freckmann, G., Heinemann, L., & Schleicher, E. (2019). Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 127(S 01), S1–S7.
- [5] Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Nov 8;8(4):228–36. doi: 10.1038/nrendo.2011.183.
- [6] Rull, J. A., Aguilar-Salinas, C. A., Rojas, R., et. al. Epidemiology of Type 2 Diabetes in Mexico. *Arch Med Res*, 2005 May-Jun;36(3), 188–196. doi: 10.1016/j.arcmed.2005.01.006.
- [7] Zhang, X., Zhao, L., Deng, S., Sun, X., & Wang, N. (2016). Dry Eye Syndrome in Patients with Diabetes Mellitus: Prevalence, Etiology, and Clinical Characteristics. *Journal of ophthalmology*, 2016, 8201053.
- [8] V. Achtsidis, I. Eleftheriadou, E. Kozanidou et al., Dry eye syndrome in subjects with diabetes and association with neuropathy: Table 1. *Diabetes Care*, 2014;(37) e210-1. Doi: 10.2337/dc14-0860.
- [9] Graue-Hernández, Enrique O, Serna-Ojeda, Juan Carlos, Estrada-Reyes, Carlos, Navas, Alejandro, Arrieta-Camacho, Jesús, & Jiménez-Corona, Aida. (2018). Dry eye symptoms and associated risk factors among adults aged 50 or more years in Central Mexico. *Salud Pública de México*, 60(5), 520-527. Epub 31 de mayo de 2019.
- [10] Seifart, U., & Stempel, I. (1994). Trockeneye und Diabetes mellitus [The dry eye and diabetes mellitus]. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*, 91(2), 235–239.
- [11] Olaniyan, S. I., Fasina, O., Bekibele, C. O., & Ogundipe, A. O. (2019). Relationship between dry eye and glycosylated haemoglobin among diabetics in Ibadan, Nigeria. *The Pan African medical journal*, 33, 14.
- [12] Nepp, J., Abela, C., Polzer, I., Derbolav, A., & Wedrich, A. (2000). Is there a correlation between the severity of diabetic retinopathy and keratoconjunctivitis sicca? *Cornea*, 19(4), 487–491
- [13] Ma, A., Mak, M. S., Shih, K. C., Tsui, C. K., Cheung, R. K., Lee, S. H., Leung, H., Leung, J. N., Leung, J. T., Van-Boswell, M. Z., Wong, M. T., Ng, A. L., Lee, C. H., Jhanji, V., & Tong, L. (2018). Association of long-term glycaemic control on tear break-up times and dry eye symptoms in Chinese patients with type 2 diabetes. *Clinical & experimental ophthalmology*, 46(6), 608–615.
- [14] Yoo TK, Oh E. Diabetes mellitus is associated with dry eye syndrome: a meta-analysis. *Int Ophthalmol*. 2019 Nov;39(11):2611–2620. doi: 10.1007/s10792-019-01110-y.

Correo de autor de correspondencia: [karlaramirezg1@gmail.com](mailto:karlaramirezg1@gmail.com)