

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:  
ENDOCRINOLOGIA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ANÁLISE DA CONDUÇÃO NERVOSA PERIFÉRICA, FUNÇÃO  
AUTÔNOMICA CARDÍACA E DA MORFOLOGIA RETINIANA EM  
PACIENTES COM DIFERENTES GRAUS DE TOLERÂNCIA À GLICOSE:  
ESTUDO TRANSVERSAL.**

**MAYARA ABICHEQUER BEER**

**Porto Alegre**

2017

MAYARA ABICHEQUER BEER

**ANÁLISE DA CONDUÇÃO NERVOSA PERIFÉRICA, FUNÇÃO  
AUTONÔMICA CARDÍACA E DA MORFOLOGIA RETINIANA EM  
PACIENTES COM DIFERENTES GRAUS DE TOLERÂNCIA À GLICOSE:  
ESTUDO TRANSVERSAL.**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Endocrinologia.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Gerchman

**Porto Alegre**

**2017**

CIP - Catalogação na Publicação

Beer, Mayara Abichequer  
ANÁLISE DA CONDUÇÃO NERVOSA PERIFÉRICA, FUNÇÃO  
AUTONÔMICA CARDÍACA E DA MORFOLOGIA RETINIANA EM  
PACIENTES COM DIFERENTES GRAUS DE TOLERÂNCIA À  
GLICOSE: ESTUDO TRANSVERSAL / Mayara Abichequer  
Beer. -- 2017.  
48 f.

Orientador: Fernando Gerchman.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa  
de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia,  
Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. Complicações do Diabetes. 2. Retinopatia  
Diabética . 3. Coróide. 4. Estado Pré-Diabético . I.  
Gerchman, Fernando , orient. II. Título.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais João Luiz e Soraya por sempre me incentivarem a buscar e acreditar nos meus sonhos e pelas sábias lições de amor, honestidade e perseverança.

Ao meu orientador Fernando Gerchman, agradeço pelo imenso aprendizado e incentivo à superação e as conquistas. Agradeço principalmente por ter proporcionado o meu desenvolvimento acadêmico, fornecendo subsídios para minha trajetória e levando ao meu aprimoramento como pesquisadora.

Aos colegas e amigos do laboratório do Serviço de Endocrinologia pelo incentivo, troca de conhecimentos e valiosas conversas propiciando um ótimo ambiente de trabalho.

A todos os meus colegas de grupo, que participaram direta e indiretamente na realização desse trabalho, especialmente à Giovana, por apoiar de forma ativa e dedicada nos momentos mais decisivos durante a execução deste projeto. Por fim, agradeço a todos que de alguma forma também contribuíram para a realização deste trabalho.

## LISTA DE FIGURAS E TABELAS

### ARTIGO ORIGINAL

Table 1. Demographic, clinical, and laboratory characteristics according to glucose tolerance status.....	38
Table 2. Assessment of clinical neuropathy, C-fiber and autonomic nervous system function in subjects with different degrees of glucose tolerance. ....	40
Table 3. Relationship between demographic, clinical, blood pressure, biochemical, peripheral, small fiber and autonomic neuropathy parameters with subfoveal choroidal thickness.....	42
Table 4. Multiple linear regression analyses of the association of subfoveal choroidal thickness with age, gender, microalbuminuria, 24-h systolic blood pressure and glucose tolerance. ....	45
Figure 1. Subject's evaluation during the study.....	46
Figure 2. Subfoveal Choroidal thickness in the right (a), left (b) and the mean of both eyes of subjects with different degrees of glucose tolerance.....	47

## LISTA DE ABREVIATURAS

ADA	American Diabetes Association
BMI	Body Mass Index
CHEPS	Contact Heat Evoked Potentials
CKD-epi	Filtração glomerular estimada pela equação
DM	Diabetes Melito
DPP	Diabetes Prevention Program
DRC	Doença Renal Crônica
EDI	Enhanced Depth Image
eGRF	Estimated Glomerular Filtration
FPG	Fasting Plasma Glucose
GJA	Glicemia de Jejum Alterada
HbA1c	Glycosylated Hemoglobin
HF	High Frequency Component
HRV	Heart Rate Variability
IFG	Impaired Fasting Glucose
IGM	Impaired Glucose Metabolism
IGT	Impaired Glucose Tolerance
LF	Low Frequency Component
ME	Macular Edema
NGT	Normal Glucose Tolerance
NN	normal to normal intervals
NPDR	Non – proliferative Diabetic Retinopathy
OCT	Tomografia de coerência óptica / Optical Coherence Tomography
OGTT	Oral Glucose Tolerance Test
PDR	Proliferative Diabetic Retinopathy
PNN50	Percentage of difference between R-R intervals > 50 ms.
PSA	Power spectral analysis
QST	Teste Quantitativo Sensitivo / Quantitative Sensory Test
RD	Retinopatia Diabética
RMSSD	Root Mean Square of R – R intervals
SDNN	Standard deviation of normal R – R intervals
SM	Síndrome Metabólica

T2DM	Type 2 Diabetes Mellitus
TDG	Tolerância diminuída à glicose
TP	Total Power
TTOG	Teste de Tolerância Oral à Glicose
US-CRP	C –reactive protein
VFC	Variabilidade da Frequência Cardíaca
VLF	Very Low Frequency Component

## SUMÁRIO

<b>RESUMO .....</b>	<b>8</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>10</b>
<b>1 REFERENCIAL TÓRICO.....</b>	<b>11</b>
1.1 CARACTERIZAÇÃO DO DIABETES.....	11
1.2 COMPLICAÇÕES NO PRÉ – DIABETES ANTES ATRIBUÍDAS AO DIABETES .....	12
1.2.1 Retinopatia diabética .....	12
1.2.2 Neuropatia diabética .....	13
1.2.3 Nefropatia diabética .....	14
<b>2 REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS DA INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>17</b>
3.1 OBJETIVO GERAL .....	16
3.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO .....	16
<b>4 ARTIGO ORIGINAL</b>	
Relationship between choroidal thickness on optical coherence tomography, microalbuminuria, neuropathy and metabolic abnormalities in subjects with different degrees of glucose tolerance .....	18
<b>5 CONCLUSÕES .....</b>	<b>50</b>

## RESUMO

O diabetes inclui um grupo de distúrbios metabólicos caracterizados por hiperglicemia, resultante de defeitos na secreção de insulina e / ou na sua ação, ou ambos. Levando em consideração a alta prevalência de diabetes em adultos e a elevada prevalência de complicações micro e macrovasculares nesta população, se faz necessário o estudo de novas estratégias para a identificação precoce dessas complicações. Em um estudo transversal realizado no ambulatório de Pré-diabetes e Síndrome Metabólica do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre foram analisados marcadores precoces de retinopatia, nefropatia e neuropatia, com o objetivo de comparar achados iniciais de complicações microvasculares em indivíduos com diferentes graus de tolerância à glicose. Sessenta e quatro sujeitos foram submetidos a um protocolo padrão (vide Figura 1) incluindo avaliação antropométrica, bioquímica contemplando dosagem de glicemia em jejum, 2-h após sobrecarga, hemoglobina glicada, vitamina B12, colesterol HDL, triglicerídeos, albumina urinária em amostra randômica e filtração glomerular estimada pela equação CKD-epi. A avaliação oftalmoscópica de ambos os parâmetros dos olhos por fundoscopia e tomografia de coerência óptica (OCT) de domínio espectral. A neuropatia sensitiva periférica foi avaliada através do questionário de Michigan, limiões vibratórios por diapasão, sensibilidade pelo monofilamento de Semmes-Weinstein 10g, a neuropatia de fibras finas pelo teste sensitivo quantitativo (TSQ) e a neuropatia autonômica cardíaca pelos testes autonômicos de Ewing e análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). A idade, pressão arterial sistólica diurna, noturna e triglicerídeos foram diferentes entre os grupos. A espessura da coróide no olho direito diminuiu com a piora do grau de tolerância à glicose dos indivíduos. (NGT  $331.9 \pm 98.8 \mu\text{m}$  vs. PDM  $273.0 \pm 83.1 \mu\text{m}$  vs. DM  $217.9 \pm 76.7 \mu\text{m}$ ;  $p < 0.001$ ) o mesmo comportamento foi visto no olho esquerdo (NGT  $356.3 \pm 87.1 \mu\text{m}$  vs. PDM  $258.5 \pm 86.1 \mu\text{m}$  vs. DM  $229.6 \pm 79.8 \mu\text{m}$ ;  $p = 0.001$ ). A microalbuminúria de amostra aumentou com a piora do grau de tolerância à glicose. [NGT  $5.0 (3.0 - 13.6)$  vs. PDM  $4.0 (3.0 - 13.6)$  vs. DM  $17.0 (6.4 - 57.0)$ ;  $p = 0.033$ ]. A sensibilidade dos pés ao monofilamento 10g Semmes-Weinstein diminuiu com a piora do grau de tolerância à glicose. [NGT  $6.9 \pm 0.4$  vs. PDM  $6.3 \pm 0.9$  vs. DM  $6.1 \pm 0.8$ ;  $p = 0.008$ ]. Não houve diferença entre os grupos quando avaliados os parâmetros de escore de Michigan, sensibilidade vibratória, e limiões de calor e dor, além da

presença de neuropatia autonômica cardíaca de acordo com os critérios de Ewing. Quando realizada a análise espectral pelo domínio do tempo, a raiz quadrada dos intervalos R-R (RMSSD) apresentou-se reduzida com a piora do grau de tolerância à glicose dos indivíduos. A frequência cardíaca e pressão de pulso, avaliadas através da monitorização da pressão arterial de 24 horas pela MAPA, apresentaram uma tendência de aumento com a piora da tolerância à glicose dos indivíduos.

## 1 REFERENCIAL TEÓRICO

### 1.1 CARACTERIZAÇÃO DO DIABETES

O diabetes inclui um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia, resultante de defeitos na secreção de insulina e/ou em sua ação ou ambos (1). Estima-se que mundialmente, 415 milhões de adultos tenham diabetes, e que em 2040 este número aumente para 642 milhões de pessoas. O gasto estimado com o controle e prevenção do diabetes é 673 bilhões de dólares, isto é, 12% dos gastos mundiais (2). No Brasil, os custos associados com exames confirmatórios para o diagnóstico de diabetes estão ao redor de 26,19 milhões de dólares, incluindo neste valor, o custo de materiais para o diagnóstico, mídia envolvida em campanhas de conscientização, treinamento de agentes de saúde, e custos de manutenção (3).

Aproximadamente 14,3 milhões de brasileiros têm diabetes, entretanto, acredita-se que ao redor de 1 a cada 2 indivíduos com diabetes não sabem que tem a doença, podendo os dados epidemiológicos brasileiros estarem subestimando a real prevalência da doença no Brasil (2). Quando avaliados os indivíduos do sul e sudeste do Brasil, a prevalência de diabetes autorreferida foi de 6,2% e 11,5% na população que nunca havia realizado medida de glicemia (3). Quanto ao pré-diabetes, um estado intermediário de anormalidade do metabolismo da glicose caracterizado pela presença de glicemia em jejum anormal e/ou tolerância diminuída à glicose, é associado a um risco maior de progressão para o diabetes melito. Pacientes com tolerância diminuída à glicose ou diabetes melito recém-diagnosticado apresentam um risco maior de doença cardiovascular do que indivíduos normoglicêmicos (4).

Levando-se em conta a alta prevalência de pré-diabetes em adultos e a associação de complicações micro e macrovasculares nessa população, torna-se importante estudar como e quando ocorre o desenvolvimento dessas complicações nesse estágio intermediário de anormalidades do metabolismo da glicose, assim, permitindo se desenvolver estratégias que possibilitem a prevenção do desenvolvimento do diabetes e de suas complicações crônicas.

## 1.2 COMPLICAÇÕES NO PRÉ – DIABETES ANTES ATRIBUÍDAS AO DIABETES

### 1.2.1 Retinopatia diabética

Em 1997, um estudo realizado em uma coorte de uma população de Pima Indians, avaliando indivíduos com diferentes graus de tolerância à glicose através de fotografias de fundo de olho, identificou retinopatia diabética não proliferativa em 12% de Pima Indians com TDG, de 8,3% naqueles com DM recém-diagnosticado, porém tendo TTOG normal quatro anos antes desse diagnóstico, de 11,2% naqueles com DM recém-diagnosticado. Concluindo que a prevalência de retinopatia nessa população estaria diretamente relacionada à glicemia de jejum e à glicemia de 2h sem uma exposição mais prolongada à hiperglicemia do diabetes para o desenvolvimento da retinopatia (5).

Uma análise realizada pelo *Diabetes Prevention Program* (DPP), estudo de prevenção do diabetes em indivíduos com pré-diabetes randomizados à mudança de estilo de vida, uso de metformina ou grupo controle com intervenção comportamental padrão acessou o fundo de olho anualmente ao longo de 3 anos em 594 de 878 indivíduos que desenvolveram DM ao longo de 3,1 anos de estudos e foram comparados com um grupo com um grupo de 302 participantes que não desenvolveram o DM através de fotografia estereoscópica do fundo do olho. A retinopatia diabética foi identificada em 12,6% dos indivíduos que desenvolveram DM e em 7,9% daqueles sem progressão para o DM (6). Em outro estudo, a prevalência de déficit visual significativo foi avaliada em 1992 idosos brancos com diferentes graus de tolerância à glicose e/ou SM de uma comunidade do sul da Califórnia, Estados Unidos.

Embora a prevalência de déficit visual significativo tenha sido baixa, a frequência encontrada foi duas vezes maior em mulheres com pré-diabetes do que aquelas sem pré-diabetes. Em homens pré-diabéticos encontrou-se uma prevalência também duas vezes maior de perda visual significativa ao comparar-se com homens com diabetes, achado esse considerado inusitado, mas que sugere que anormalidades precoces do metabolismo da glicose estejam relacionadas não só a formas precoces de retinopatia diabética, como encontrado no *Diabetes Prevention Program*, mas também a déficit visual nesses pacientes (7). A tomografia de coerência óptica (OCT) é usada para obter imagens tomográficas da retina, porém a captura de imagens da coróide é dificultada na maioria dos indivíduos (8).

Em alguns estudos buscou-se avaliar alterações na morfologia da retina e nas suas camadas em indivíduos com diferentes graus de retinopatia diabética e edema macular,

identificando-se que a espessura da coróide torna-se mais fina, irregular e lateralizada em relação à mácula quanto pior for o estágio da retinopatia. No entanto, não se realizou este tipo de estudo em indivíduos com pré-diabetes ou síndrome metabólica (9-12).

### **1.2.2 Neuropatia Diabética**

A dor neuropática sem causa definida foi identificada em 35% de pacientes com pré-diabetes, especialmente naqueles com tolerância diminuída à glicose (13). Em outro estudo demonstrou-se haver, em uma pequena quantidade de indivíduos com pré-diabetes, apresentando biópsia de pele anormal e compatível com neuropatia de fibras finas encontradas tipicamente em indivíduos com diabetes e neuropatia (14). Entretanto, não há estudos de condução nervosa que avaliaram a prevalência de neuropatia de fibras finas em pacientes com pré-diabetes e/ou síndrome metabólica, devido à dificuldade de se realizar um estudo utilizando-se de metodologias tradicionais de avaliação de neuropatia sensorio motora distal, como a avaliação sensitiva com diapazão, monofilamento e eletroneuromiografia, pois estes recursos não avaliam este tipo de fibra de uma maneira adequada.

A neuropatia autonômica foi avaliada em pacientes com diabetes e neuropatia (n=8), DM recém diagnosticados (n=41) e sua frequência comparada a um grupo controle sem diabetes (n=49) no estudo (14). Outro estudo, avaliando resposta vasoconstritiva a respiração profunda e o resfriamento corporal foram similarmente anormais em pacientes com diabetes e neuropatia e aqueles com diabetes de início recente e normais naqueles sem diabetes, sugeriu que a neuropatia pode já estar presente nas fases iniciais do diabetes e desenvolver-se no pré-diabetes (15).

Adicionalmente, não existem estudos com possíveis marcadores sorológicos de atividade simpática e parassimpática e sua relação com os mecanismos de desenvolvimento da neuropatia nos estágios iniciais de desenvolvimento da hiperglicemia, o que pode ser avaliado respectivamente com a dosagem das metanefrinas urinárias, um metabólito urinário das catecolaminas e, no plasma, do hormônio polipeptídico pancreático, hormônio produzido pela ilhota pancreática e relacionado também a mecanismos de fome e saciedade.

### 1.2.3 Nefropatia Diabética

Uma série de estudos tem sugerido que o pré-diabetes e a síndrome metabólica associam-se ao desenvolvimento de formas precoces de nefropatia, doença renal crônica (DRC), neuropatia, retinopatia diabética e doença macrovascular (16-21).

A relação do pré-diabetes e a síndrome metabólica com a nefropatia foi mais estudado no Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle study, que demonstrou uma prevalência de microalbuminúria menor em indivíduos normais (4,3%), intermediária naqueles com glicemia de jejum alterada (8,3%) e tolerância diminuída à glicose (9,9%) e maior naqueles com diabetes de início recente (15,4%) e mais elevada naqueles com diabetes estabelecido (26,5%) (22). Os mecanismos por trás dessa relação não foram identificados de maneira clara, mas possivelmente apresentam relação com anormalidades da homeostase pressórica que ocorrem com o pré-diabetes e a síndrome metabólica, naqueles sem diabetes. Sendo assim, o uso de novas técnicas de avaliação para identificar anormalidades precoces que sugiram o desenvolvimento das complicações microvasculares do diabetes, já no pré-diabetes, pode permitir a melhor compreensão de quando estas complicações começam a se desenvolver e quais fatores que são relacionadas a elas.

## 2 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 1:S62-9.
2. Federation ID. IDF Diabetes Atlas Brussels, Belgium 2015. 7th: Available from: <http://www.diabetesatlas.org>.
3. Malta DC IB, Chueiri PS, Stopa SR, Szwarcwald CL, Schmidt MI, Duncan BB. Health care among adults with self-reported diabetes mellitus in Brazil, National Health Survey, 2013. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 2015;18:17-32.
4. Barzilay JI SC, Wahl PW, Kuller LH, Cushman M, Furberg CD, Dobs A, Polak JF, Savage PJ. Cardiovascular disease in older adults with glucose disorders: comparisons of American Diabetes Association of diabetes mellitus with WHO criteria. *Lancet*. 1999;354:622-5.
5. D.K. Nagi DJP, P.H. Bennett, R. Klein, W.C. Knowler. Diabetic retinopathy assessed by fundus photography in Pima Indians with impaired glucose tolerance and NIDDM. *Diabetic Medicine*. 1997;14(6):449–56.
6. Group DPPR. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. . *Diabetic Medicine*. 2007;24(2):137 - 44.
7. Klein R B-CE, Blunt BA, Wingard DL, . Visual impairment and retinopathy in people with normal glucose tolerance, impaired glucose tolerance, and newly diagnosed NIDDM. *Diabetes Care*. 1991;14(10):914-8.
8. Spaide RF KH, Pozonni MC. Enhanced Depth Imaging Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *American Journal of Ophthalmology*. 2008;146(4):496–500.
9. Regatieri CV BL, Carmody J, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Retina* 2012;32(3):563-8.
10. Adhi M BE, Waheed NK, Duker JS Analysis of morphological features and vascular layers of choroid in diabetic retinopathy using spectral-domain optical coherence tomography. *JAMA Ophthalmology*. 2013;131(10):1267-74.
11. Vujosevic S MF, Cavarzeran F, Pilotto E, Midena E. Macular and peripapillary choroidal thickness in diabetic patients. *Retina*. 2012;32(9):1781–90.

12. Kim JT LD, Joe SG, Kim JG, Yoon YH. Changes in choroidal thickness in relation to the severity of retinopathy and macular edema in type 2 diabetic patients. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2013;54(5):3378-84.
13. Singleton JR SA, Bromberg MB. Painful sensory polyneuropathy associated with impaired glucose tolerance. *Muscle Nerve*. 2001;24(9):1225-8.
14. Smith AG RP, Tripp S, Singleton JR. Epidermal nerve innervation in impaired glucose tolerance and diabetes-associated neuropathy. *Neurology* 2001;57(9):1701-4.
15. McDaid EA MB, Parker AI, Hayes JR, Allen JA. Peripheral Autonomic Impairment in Patients Newly Diagnosed With Type II Diabetes. *Diabetes Care*. 1994;17(12):1422-7.
16. Tabák AG HC, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012;379(9833):2279–90.
17. Singleton JR SA. Neuropathy associated with prediabetes: what is new in 2007? *Current Diabetes Reports*. 2007;7(6):420–4.
18. Shaw JE ZP, de Courten M, Dowse GK, Chitson P, Gareeboo H, Hemraj F, Fareed D, Tuomilehto J, Alberti KG. Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. What best predicts future diabetes in Mauritius? *Diabetes Care*. 1999;22(3):399-402.
19. Segá R TG, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, Valagussa F, Bombelli M, Giannattasio C, Zanchetti A, Mancia G. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study). *Circulation*. 2001;104(12):1385-92.
20. Ninomiya T KY, Kubo M, Yonemoto K, Tanizaki Y, Doi Y, Hirakata H, Iida M. Metabolic syndrome and CKD in a general Japanese population: the Hisayama Study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2006;48(3):383–91.
21. Gerchman F, Tong J, Utzschneider KM, Zraika S, Udayasankar J, McNeely MJ, et al. Body mass index is associated with increased creatinine clearance by a mechanism independent of body fat distribution. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009;94(10):3781-8.
22. Tapp RJ, Shaw JE, Zimmet PZ, Balkau B, Chadban SJ, Tonkin AM, et al. Albuminuria is evident in the early stages of diabetes onset: results from the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *American Journal of Kidney Diseases* : the official journal of the National Kidney Foundation. 2004;44(5):792-8.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Estudar fatores relacionados ao desenvolvimento de retinopatia e neuropatia de fibras finas e/ou autonômica em pacientes com PDM.

#### **3.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO**

Estudar a prevalência das outras complicações microvasculares no PDM e DM de início recente, dentre elas, marcadores de nefropatia diabética, como a excreção urinária de albumina e a filtração glomerular estimada.

## 5 CONCLUSÕES

Demonstrou-se que a espessura da coróide diminuiu em ambos os olhos de acordo com a diminuição da tolerância à glicose, aumento da idade, pressão arterial sistólica de 24 horas e a taxa de excreção urinária de albumina.

Quando analisadas por regressão linear múltipla, a diminuição progressiva da tolerância à glicose e idade foram associadas independentemente com a redução da espessura da coróide.

Além disso, verificamos um aumento dos níveis de microalbuminúria com a diminuição da tolerância à glicose, esta diferença é resultante de uma albuminúria maior em indivíduos com DM, pois apresentaram taxas aumentadas de excreção de albumina.

Apesar da sensibilidade ao monofilamento de Semmes-Weinstein ter reduzido com a piora da tolerância a glicose, não foram encontradas diferenças na escala de Michigan, limiar de sensibilidade à vibração, limiar de calor e dor pelo CHEPS e a maioria dos testes autonômicos cardíacos.

A análise do domínio do tempo por RMSSD diminuiu e a pressão de pulso aumentou com diminuição da tolerância à glicose sugerindo uma perda de função parassimpática em anormalidades do metabolismo da glicose. Indivíduos com pré-diabetes apresentaram discreta anormalidade no funcionamento do sistema nervoso parassimpático autônomo.

Este é o primeiro estudo que sugere que mudanças na espessura da coróide possam ser marcadores precoces de retinopatia diabética em indivíduos com pré-diabetes e DM de início recente.