



**UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR**  
Ciências da Saúde

# **Estudo da variação da espessura e densidade ótica corneal em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2**

**Versão final após defesa**

**Cristiana Correia Adelino**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Optometria e Ciências da Visão**  
(2º ciclo de estudos)

Orientador: Professor Doutor Francisco Miguel Pereira Brardo Ferreira

**Covilhã, novembro de 2018**

## Resumo

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica e um importante problema de saúde pública, uma das quatro doenças não-transmissíveis prioritárias (DNT's) mencionadas pela Organização Mundial de Saúde, e cuja sua prevalência tem aumentado drasticamente ao longo do tempo.

A hiperglicemia, um efeito comum da diabetes não controlada, pode, ao longo do tempo, levar a importantes complicações. Estas podem ser caracterizadas por problemas cardiovasculares, nefropatias, neuropatias e problemas oculares.

Como consequência, veio o interesse de estudar a influência da diabetes numa das estruturas do olho, a córnea, na qual foi observada a presença de sinais e características significantes relacionadas com a diabetes. O objetivo deste estudo consistiu em analisar alterações na espessura e densidade ótica corneal em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2. Paralelamente, foi realizada uma análise da relação destas duas variáveis com fatores de risco tais como, o sexo, tempo de diagnóstico da DM, Hemoglobina Glicada A1c (HbA<sub>1c</sub>), Índice de massa corporal (IMC) e o colesterol total. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na espessura da córnea de pacientes diabéticos e não-diabéticos. No entanto, foi verificado que a espessura da membrana de Bowman é significativamente mais baixa em pacientes com diabetes.

O mesmo acontece para os valores de densidade, em que não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas, no que se refere à densidade por camada. Contrariamente ao que verifica quando é analisada a densidade radial, em que são encontrados resultados significativos em todas as camadas, excetuando na camada posterior.

Em suma, foram encontradas algumas alterações associadas à presença da Diabetes Mellitus nas variáveis estudadas.

## Palavras-chave

Diabetes Mellitus, Espessura Corneal, Densitometria corneal, Tomografia de Scheimpflug, Tomografia de Coerência Ótica

## Abstract

Diabetes Mellitus (DM) is a chronic disease and an important public health problem, one of the four priority noncommunicable diseases (NCDs) mentioned by the World Health Organization, whose prevalence has increased dramatically over time.

Hyperglycemia, a common effect of uncontrolled diabetes, can, over time, lead to important complications. These can be characterized by cardiovascular problems, nephropathies, neuropathies and eye problems.

Consequently, the interest came to study the influence of diabetes in one of the structures of the eye, the cornea, in which significant signs and characteristics related to diabetes were observed. The objective of this study was to analyze changes in thickness and corneal density in patients with type 2 diabetes mellitus. In parallel, an analysis was made of the relationship between these two variables with risk factors such as gender, time of diagnosis of DM, glycated hemoglobin A1c (HbA1c), body mass index (BMI), and total cholesterol. No statistically significant differences were found in the thickness of diabetic and non-diabetic patients. However, it has been found that Bowman's membrane thickness is significantly lower in patients with diabetes.

The same is true for density values, where no statistically significant differences were found for density per layer. Contrary to what is verified when the radial density is analyzed, in which significant results are found in all the layers, except in the posterior layer.

In summary, we found some changes associated with the presence of Diabetes Mellitus in the studied variables.

## Keywords

Diabetes Mellitus, Corneal Thickness, Corneal Densitometry, Scheimpflug Tomography, Optical Coherence Tomography

# Índice

Resumo	ii
Palavras-chave	ii
Abstract	iii
Keywords	iii
Lista de Figuras	vi
Lista de Tabelas	vii
Lista de Acrónimos	ix
Capítulo 1- Introdução	1
1.1.    Objetivos	3
1.2.    Estrutura do documento	3
Capítulo 2- A Diabetes Mellitus tipo 2 como Doença Crónica: Classificação, Epidemiologia e Fatores de Risco	4
2.1. Apresentação Clínica da Diabetes Mellitus	4
2.2. Classificação Etiológica da Diabetes Mellitus	4
2.2.1. Diabetes Tipo 1	5
2.2.2. Diabetes tipo 2	5
2.2.3. Diabetes Gestacional	5
2.2.4. Pré-Diabetes	6
2.2.5. Outros Tipos de Diabetes	6
2.3. Manifestações clínicas	6
2.4. A Diabetes Mellitus Tipo 2: Problema de Saúde Global	7
2.4.1. Prevalência e Incidência	7
2.4.2. Epidemiologia e Fatores de risco da Diabetes Mellitus tipo 2	8
2.5. Complicações da Diabetes	9
2.5.1. Complicações Oculares	9
2.5.1.1 Complicações na Córnea	10
Capítulo 3- Metodologia	12
3.1. Amostra	12
3.2. Procedimento	12
	iv

3.2.1. Exames preliminares	12
3.2.2. Critérios de Inclusão	12
3.2.3. Critérios de Exclusão	13
3.2.4. Espessura Corneal	13
3.2.5. Densidade Ótica Corneal	14
3.3. Análise Estatística	15
Capítulo 4- Resultados	16
Capítulo 5- Discussão	24
Capítulo 6- Conclusões	32
Bibliografia	35
Anexos	40
Anexo 1- Parecer da aprovação da Comissão de Ética	41
Anexo 2- Consentimento Informado dado aos participantes	42
Anexo 3- Ficha de Registo da Autora	43
Anexo 4- Relatório dado aos participantes	45
Anexo 5- Trabalhos apresentados no âmbito da dissertação	46

## Lista de Figuras

Figura 1. Tomografia de Coerência Ótica de Segmento Anterior da Córnea.

Figura 2. Medições da área analisada, por camada e radialmente, na densitometria ótica corneal.

## Lista de Tabelas

Tabela 1. Resultados da espessura total e de cada camada corneal entre pacientes diabéticos e não-diabéticos (foi utilizado o teste T-Student para o Epitélio, Estroma e Espessura total. Para a análise da membrana de Bowman e membrana de Descemet + Endotélio foi usado o teste de Mann-Whitney).

Tabela 2. Resultados das correlações entre os fatores de risco e a espessura total e de cada camada corneal em pacientes diabéticos (foi usado o teste T-Student para a relação com o sexo do paciente e a correlação de Spearman para os restantes fatores de risco).

Tabela 3. Resultados da espessura total e da espessura de cada camada nos três grupos de tempo de diagnóstico, em pacientes diabéticos (Teste ANOVA).

Tabela 4. Resultados da espessura total e da espessura de cada camada nos dois grupos de valores da HbA1c, em pacientes diabéticos (Teste de Mann-Whitney).

Tabela 5. Resultados da densidade total e de cada camada corneal entre pacientes diabéticos e não-diabéticos (teste de Mann-Whitney).

Tabela 6. Resultados da densidade total e de cada camada corneal em diabéticos e não-diabéticos, em diferentes faixas etárias (Teste ANOVA para os pacientes diabéticos e teste de Kruskal-Wallis para pacientes não-diabéticos).

Tabela 7. Resultados das correlações entre os fatores de risco e densidade total e de cada camada corneal em pacientes diabéticos (foi utilizado o teste de Mann-Whitney para o sexo do paciente, a correlação de Spearman para o IMC, tempo de diagnóstico e a correlação de Pearson para HbA1c e colesterol total).

Tabela 8. Resultados da densidade total e de cada camada corneal na área de 0-6mm, entre pacientes diabéticos e não-diabéticos (teste de Mann-Whitney).

Tabela 9. Resultados das correlações entre os fatores de risco, densidade total e de cada camada corneal na área de 0-6mm, em pacientes diabéticos (foi usado o teste T-Student para o sexo do paciente, a correlação de Spearman para o IMC e a correlação de Pearson para o tempo de diagnóstico, HbA1c e colesterol total).

Tabela 10. Resultados da densidade total e de cada camada da córnea em pacientes diabéticos e não-diabéticos, com diferentes idades, na área de 0 a 6mm (Teste de Kruskal-Wallis).

Tabela 11. Resultados da densidade total e densidade de cada camada nos três grupos de tempo de diagnóstico na área 0-6mm, em pacientes diabéticos (Teste ANOVA).

Tabela 12. Resultados da densidade total e densidade de cada camada nos dois grupos de valores de HbA1c na área de 0-6mm, em pacientes diabéticos (teste T-Student).



# Lista de Acrónimos

- AGEs: Produtos Finais de Glicosilação Avançada  
CAD: Cetoacidose Diabética  
CCECV: Centro Clínico e Experimental em Ciências da Visão  
DG: Diabetes Gestacional  
DM: Diabetes Mellitus  
DNT's: Doenças não-Transmissíveis  
EMD: Edema Macular Diabético  
GSU: Unidades em escala de cinza  
HbA1c: Hemoglobina Glicada A1c  
ICC: Coeficiente de Correlação Interclasse  
IMC: Índice de Massa Corporal  
MODY: Diabetes de Início de Maturidade dos jovens  
OCT: Tomografia de Coerência Ótica  
PIO: Pressão Intraocular  
RD: Retinopatia Diabética  
SHH: Síndrome Hiperosmolar Hiperglicémica  
TR: Tração Retiniana

# Capítulo 1- Introdução

A Diabetes Mellitus (DM) é uma das maiores emergências mundiais de saúde, do século XXI. A DM está entre as dez principais causas de morte e, juntamente com outras três principais doenças não transmissíveis (DNT's) (doenças cardiovasculares, cancro e doenças respiratórias) representam mais de 80% de todas as mortes prematuras (1). Segundo a Federação Internacional de Diabetes, cerca de 425 milhões de pessoas em todo o mundo, dos 20 aos 79 anos, têm diabetes. O número de pessoas com diabetes aumenta para 451 milhões, se a idade for expandida para o intervalo de idades dos 18 aos 99 anos. Se estas tendências progredirem, estima-se, que até 2045, 693 milhões de pessoas entre os 18 e os 99 anos, ou 629 milhões de pessoas dos 20 aos 79 anos, tenham diabetes (1).

A Diabetes Mellitus pode ser classificada em diversos tipos, sendo mais comuns, o tipo 1 ou tipo 2. O tipo 1 ocorre quando há uma destruição das células pancreáticas, produtoras de insulina pelo sistema de defesa do organismo, geralmente devido a uma reação autoimune. A do tipo 2, resulta de uma insuficiente produção de insulina (hormona que controla a glicose no sangue) ou quando o corpo não consegue utilizar eficazmente a insulina que produz (2-5).

A DM é caracterizada por uma hiperglicemia generalizada e um conseqüente desenvolvimento de alterações micro e macrovasculares levando a mudanças morfológicas e funcionais em diferentes órgãos (2,3).

Do mesmo modo que em qualquer outro órgão, a DM afeta as estruturas oculares, e como tal, as pessoas diabéticas correm o risco de desenvolver complicações visuais, sendo que algumas destas se podem verificar ao nível da córnea (2,4,5).

As patologias corneais devido à DM são problemas clínicos significativos que afetam mais de metade da população diabética, no entanto, estas permanecem subdiagnosticadas e subestimadas.

Nas últimas décadas, foi adquirida uma percepção mais detalhada das alterações fisiopatológicas da córnea em pacientes com diabetes (6). Alterações na morfologia endotelial da córnea, tais como, polimorfismo, polimegatismo, diminuição da percentagem de células hexagonais e um aumento da espessura corneal, são conseqüências diretas do efeito de uma hiperglicemia crónica (4,7-18). Contudo, a causa do aumento da espessura corneal em situações de hiperglicemia crónica ainda não é clara, existindo atualmente várias explicações possíveis (3,6,19-21).

A mais consensual está relacionada com um aumento da glicosilação das proteínas, criando produtos finais de glicosilação avançada- *Advanced Glycation End Products* (AGEs) (3,19,21-

25). Estes têm sido propostos como fatores causadores das complicações corneais em pacientes diabéticos, pois considera-se que induzem alterações relevantes nas propriedades das células endoteliais (26-28). O impacto direto desta hiperglicemia traduz-se numa redução da atividade da bomba sódio potássio no endotélio da córnea (6,9-11,20,28,29). Como consequência, verifica-se alterações morfológicas e de permeabilidade corneal (8,9,28). Refere-se ainda um aumento da turgescência do estroma que pode resultar da acumulação de polióis ou da glicosilação avançada de proteínas causada pela acumulação de AGEs, o que leva ao aumento da espessura corneal (6,9,20,26,27).

O aumento significativo na espessura e densidade da córnea em pacientes diabéticos, tem sido documentado em vários estudos, sugerindo que esta pode ser uma das primeiras alterações detetáveis em pessoas com diabetes (2,4,7-13,19,28,30-38). Esta variação significativa de espessura central da córnea, foi associada a um aumento da HbA<sub>1c</sub>, a complicações retinianas graves e a um tempo de duração da Diabetes superior a 10 anos (2,4,7-9,30,31). Contudo, não existe consenso na correlação do aumento da espessura corneal com os aspetos descritos anteriormente (10-13,19,28,32-38). Agamy, Larsson et al. e Choo et al., demonstraram ainda que o aumento da espessura corneal de pacientes diabéticos quando comparado com pacientes sem diabetes, é verificado, mas não significativo (5,17,18). Porém, enquanto o aumento da espessura corneal é reportado em vários estudos, o mesmo não acontece noutras investigações (15,16,29,39,40).

A carência de estudos, que sejam do conhecimento da autora, que apresentem na sua metodologia, a divisão do tempo de diagnóstico da doença em intervalos de tempo mais curtos, de modo a explorar estágios mais recentes da DM, é uma das lacunas evidentes na literatura. Como exemplo, apresentam-se as investigações de Kaur, Lee, Gupta, Briggs, Agamy, Sorokhaibam, Altay, que usaram de uma forma geral, divisões temporais inferiores ou iguais a 10 anos de diagnóstico e superiores a 10 anos de diagnóstico (2,8,10,11,17,28,32). Weston et al., considerou apenas diabéticos com uma duração da condição superior a 10 anos (20). Pierro et al. e Ozdamar et al., utilizaram uma média de 13 anos e de 10 anos de duração da doença consoante a amostra, respetivamente (34,35). Kotecha et al., alargou o intervalo de tempo de diagnóstico da DM tipo 2, de 1 a 34 anos (39). Em 2016, Gao, elaborou o primeiro estudo que apresentou uma divisão para o tempo de diagnóstico, mais detalhada, em <5 anos, 5-10 anos, e >10anos (4).

No mesmo ano, Gimeno et al., realizaram o único estudo, do conhecimento atual da autora, sobre a espessura corneal periférica, sendo apenas referida, a espessura corneal central nos restantes estudos (33). Adicionalmente, investigações sobre a densitometria corneal em pacientes com DM, também são praticamente inexistentes, sendo que, apenas existe um estudo, do conhecimento da autora realizado por Gao, Lin e Pan em 2016 (4).

No geral, e embora a investigação sobre a córnea tenha aumentado nos últimos anos, continuam a existir lacunas no estudo da espessura das camadas corneais e da densitometria ótica corneal.

Gao, Lin e Pan reportaram que a densidade da camada central e posterior da córnea juntamente com a espessura corneal central, são considerados sensíveis indicadores para a queratopatia diabética precoce (4). Generalizando, a alteração da espessura corneal é considerada um indicador importante de uma função endotelial reduzida (4).

Deste modo, e na tentativa de contribuir para o esclarecimento da falta de consenso científico, neste estudo, pretende-se analisar a espessura das diferentes camadas da córnea em pacientes diabéticos e paralelamente, analisar a densidade ótica corneal. Objetiva-se ainda, verificar a existência de algum fator de risco que se apresente diretamente relacionado com as possíveis variações da espessura corneal. Para tal, serão analisados fatores de risco tais como, sexo, tempo de diagnóstico da DM, HbA<sub>1c</sub>, IMC e colesterol total. Será também realizada uma análise da densidade ótica corneal, a fim de verificar se existe relação desta com a presença da DM, correlacionando-a, de igual modo, com fatores de risco apresentados.

## **1.1. Objetivos**

Como já descrito anteriormente, a DM pode levar ao desenvolvimento de complicações visuais. Uma vez que, a variação da espessura corneal é um fator que pode limitar a capacidade visual e tendo em conta a prevalência da Diabetes Mellitus atualmente, considera-se importante saber de que forma influencia a espessura e a densidade ótica corneal. Deste modo, este estudo tem como objetivo principal verificar a existência de alterações na espessura e densidade ótica corneal de pacientes com DM tipo 2, analisando a espessura de cada camada da córnea, e caracterizar a variação da densidade ótica corneal nestes pacientes. Paralelamente, pretende-se determinar a existência de correlações com os fatores de risco, já referidos: sexo, tempo de diagnóstico da DM, HbA<sub>1c</sub>, IMC e colesterol total, com as variáveis em estudo.

## **1.2. Estrutura do documento**

Este documento encontra-se dividido em 6 capítulos, sendo que o primeiro e presente capítulo refere uma nota introdutória ao tema desta dissertação, assim como, os objetivos e razões que levaram à realização da mesma. O segundo capítulo consiste num enquadramento teórico do tema, assim como uma breve apresentação da Diabetes Mellitus. No terceiro capítulo é abordada a metodologia efetuada ao longo do estudo, a explicitação da seleção da amostra, assim como, os procedimentos utilizados. No quarto capítulo apresentam-se os resultados obtidos. No quinto capítulo é exibida a discussão e uma possível explicação dos resultados adquiridos. O documento é finalizado pelo sexto capítulo, onde são apresentadas conclusões gerais da investigação.

# Capítulo 2- A Diabetes Mellitus tipo 2 como Doença Crônica: Classificação, Epidemiologia e Fatores de Risco

## 2.1. Apresentação Clínica da Diabetes Mellitus

A Diabetes Mellitus (DM) é uma condição crônica que ocorre quando há níveis elevados de glicose no sangue porque o corpo não produz insulina suficiente ou não a utiliza da forma adequada (1,41). A insulina é uma hormona essencial produzida nas glândulas do pâncreas, e transporta a glicose da corrente sanguínea para as células, onde a glicose é convertida em energia. A falta de insulina ou a incapacidade das células para responder à insulina, leva a níveis elevados de glicose no sangue, hiperglicemia, que é a característica da DM (1,41).

A hiperglicemia, se não for controlada, a longo prazo, pode causar lesões em vários órgãos do corpo, levando ao desenvolvimento de complicações de saúde incapacitantes e com risco de vida, como doenças cardiovasculares, neuropatia, nefropatia e patologias oculares, tais como, retinopatia e eventualmente, cegueira. Por outro lado, se um controle apropriado da DM for alcançado, essas complicações graves podem ser adiadas ou evitadas (1,43).

A classificação e o diagnóstico da DM são complexos e têm sido objeto de muita investigação, debate e revisão em várias décadas, mas no presente é amplamente aceite que existem três tipos principais de diabetes, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 e diabetes gestacional (DG) (42). Existem também outros tipos de diabetes que incluem diabetes monogénica e diabetes secundária (1,42).

## 2.2. Classificação Etiológica da Diabetes Mellitus

O desenvolvimento da diabetes envolve vários processos. Estes variam desde a destruição autoimune de células beta do pâncreas causando deficiência de insulina até anormalidades que resultam em resistência à ação da insulina (1,41). A insuficiência de secreção de insulina e os defeitos na ação da insulina frequentemente coexistem no mesmo indivíduo. Portanto, muitas vezes não está claro qual condição é a principal causa da hiperglicemia (1,41).

### 2.2.1. Diabetes Tipo 1

A diabetes tipo 1 é causada por uma reação autoimune onde o sistema imunológico do corpo ataca as células beta produtoras de insulina, nas ilhotas das glândulas pancreáticas (1,41-43). Como resultado, o corpo vai deixando de produzir insulina lentamente, levando a uma deficiência relativa ou absoluta de insulina.

A doença pode-se desenvolver em qualquer idade, mas a diabetes tipo 1 ocorre mais frequentemente em crianças e adolescentes (1,41-43).

As pessoas portadoras de diabetes tipo 1, com tratamento diário adequado de insulina, monitorização regular de glicose no sangue e manutenção de uma dieta e estilo de vida saudáveis podem viver uma vida saudável e atrasar ou evitar muitas das complicações associadas à DM (1,41-43).

### 2.2.2. Diabetes tipo 2

A DM tipo 2 é o tipo de diabetes mais comum, representando cerca de 90% de todos os casos de diabetes. Na DM tipo 2, a hiperglicemia é o resultado de uma produção inadequada de insulina (deficiência relativa de insulina) e incapacidade do organismo para utilizar a insulina eficazmente (resistência à insulina) (1,41-43). Durante um estado de resistência à insulina, a insulina é ineficaz e, portanto, inicia um aumento da produção de insulina para reduzir os níveis crescentes de glicose, mas ao longo do tempo, um estado relativo inadequado de produção de insulina pode desenvolver-se (1,41-43).

Ao contrário da DM tipo 1, as pessoas com DM tipo 2 não são dependentes de insulina exógena e não são propensas a cetoacidose, mas podem necessitar de insulina para o controlo da hiperglicemia se não o conseguirem através da dieta associada a antidiabéticos não insulínicos (1,41-43).

A DM tipo 2 é mais comumente vista em adultos mais velhos, mas é cada vez mais vista em crianças, adolescentes e adultos mais jovens devido ao aumento dos níveis de obesidade, inatividade física e dieta fraca (1,41,42).

### 2.2.3. Diabetes Gestacional

A Diabetes Gestacional (DG) corresponde a qualquer grau de anomalia do metabolismo da glicose documentado, pela primeira vez, durante a gravidez.

A definição é aplicável, independentemente de a insulina ser ou não utilizada no tratamento. A DG é um tipo de diabetes que afeta as mulheres grávidas geralmente durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez, embora possa ocorrer em qualquer momento durante a gravidez. A DG ocorre porque a ação da insulina é diminuída (resistência à insulina) devido à

produção de hormonas pela placenta e geralmente existe como transiente durante a gravidez, resolvendo-se quando a gravidez termina (1,41-43).

As mulheres que têm diabetes gestacional têm entre 35 a 65% de probabilidade de desenvolver diabetes tipo 2 nos subseqüentes 10-20 anos (1,41-43).

#### 2.2.4. Pré-Diabetes

Os indivíduos cujos níveis de glicose no sangue não atendem aos critérios de diabetes, mas são mais elevados do que aqueles considerados normais, são classificados como tendo pré-diabetes. Estes indivíduos possuem um risco aumentado de desenvolver diabetes tipo 2, doenças cardíacas e acidentes vasculares cerebrais (1,41,42).

#### 2.2.5. Outros Tipos de Diabetes

A diabetes monogénica é o resultado de uma única mutação genética num gene autossómico dominante, em vez de contribuições de múltiplos genes e fatores ambientais como observado na DM tipo 1 e tipo 2. Exemplos de diabetes monogénica incluem, condições como DM neonatal e *Maturity-Onset Diabetes of the Young* (MODY). Cerca de 1-5% de todos os casos de diabetes são devidos a diabetes monogénica (1).

A diabetes secundária surge como uma complicação de outras doenças, como distúrbios hormonais (por exemplo, doença de Cushing ou acromegalia), doenças do pâncreas (por exemplo, pancreatite) ou com uso de medicações (por exemplo, corticosteróides) (1).

### 2.3. Manifestações clínicas

O aparecimento da Diabetes tipo 1 é, geralmente, repentino e pode incluir os seguintes sintomas, sede anormal e secura de boca, micção frequente, cansaço/falta de energia, fome constante, perda de peso súbita, feridas de cicatrização lenta, infeções recorrentes, visão turva e dormência nas mãos e pés (1,41).

Os sintomas da DM tipo 2 podem ser idênticos aos da DM tipo 1, no entanto, o início da DM tipo 2 geralmente é lento e apresenta-se usualmente sem o distúrbio metabólico agudo observado na DM tipo 1, o que significa que o tempo real de início é difícil de determinar (1,41).

Como resultado, muitas vezes há um longo período de pré-deteção e cerca de um terço a metade dos casos de DM tipo 2 podem não ser diagnosticados porque podem permanecer sem sintomas por muitos anos. Quando não reconhecida por um período de tempo prolongado, as complicações da hiperglicemia crónica podem-se desenvolver (1,41).

## 2.4. A Diabetes Mellitus Tipo 2: Problema de Saúde Global

### 2.4.1. Prevalência e Incidência

#### *No mundo*

Em países muito desenvolvidos, estima-se que cerca de 87% a 91% de todas as pessoas com diabetes tenham diabetes tipo 2, 7% a 12% são estimadas com diabetes tipo 1 e 1% a 3% pondera-se que tenham outros tipos de diabetes (1,41-43).

Cerca de 425 milhões de pessoas em todo o mundo, ou 8,8% dos adultos de 20 a 79 anos, são consideradas diabéticas, sendo que, 192 milhões de pessoas desconhecem que possuem a doença (1,41-43).

O número de pessoas com diabetes aumenta para 451 milhões se a idade for expandida para 18-99 anos. Se essas tendências continuarem, até 2045, 693 milhões de pessoas entre 18 e 99 anos, ou 629 milhões de pessoas de 20 a 79 anos, terão diabetes (1,41-43).

As estimativas da diabetes têm aumentado há várias décadas. Mais de um terço dos casos de diabetes são estimados como resultado do crescimento da população e do envelhecimento, 28% de um aumento nas prevalências específicas da idade e 32% da interação desses dois (1,41-43).

#### *Em Portugal*

Em 2015 a prevalência estimada da Diabetes na população portuguesa com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos (7,7 milhões de indivíduos) foi de 13,3%, isto é, mais de 1 milhão de portugueses neste grupo etário tinha DM. Sendo que, 7,5% são casos diagnosticados e 5,8% não-diagnosticados (1,41-43).

Verifica-se a existência de um forte aumento da prevalência da Diabetes com a idade. E uma relação entre o escalão de Índice de Massa Corporal (IMC) e a Diabetes, com perto de 90% da população com Diabetes a apresentar excesso de peso (49,2%) ou obesidade (39,6%), de acordo com os dados recolhidos no âmbito do PREVADIAB em 2010 (44).

A prevalência da Diabetes nas pessoas obesas ( $IMC \geq 30$ ) é cerca de quatro vezes maior do que nas pessoas com IMC normal ( $IMC < 25$ ) (1).

Em suma, mais de um quarto das pessoas entre os 60-79 anos têm diabetes.

Verificou-se um crescimento acentuado do número de novos casos diagnosticados anualmente em Portugal nos últimos seis anos, aproximando-se dos valores máximos registados entre 2010 e 2011 (591.5 novos casos por 100 000 indivíduos em 2015), o que equivale a um número total de 61169 novos casos estimados (1,41-43).

Aproximadamente 4,0 milhões de pessoas com idade entre 20 e 79 anos morreram de diabetes em 2017, o que equivale a uma morte a cada oito segundos. A DM representou 10,7% da



mortalidade global de todas as pessoas nesta faixa etária. Este valor é maior do que o número combinado de óbitos por doenças infecciosas. Cerca de 46,1% das mortes por diabetes entre os 20 e 79 anos pertencem a pessoas menores de 60 anos (1,41-43).

No entanto, a estimativa de mortalidade é um milhão menos do que em 2015, provavelmente devido à diminuição global das estimativas de mortalidade por todas as causas (1,41-43).

A morte prematura e a incapacidade devido à diabetes também estão associadas a um impacto económico negativo para os países, muitas vezes chamado de custos indiretos da diabetes (1,41-43).

#### 2.4.2. Epidemiologia e Fatores de risco da Diabetes Mellitus tipo 2

A Diabetes tipo 1 é menos frequente do que a Diabetes tipo 2 (menos de 10% dos casos de Diabetes), mas a sua incidência está a aumentar, e embora os motivos não sejam completamente conhecidos, é provável que se relacionem, sobretudo, com alterações nos fatores de risco ambiental (1,43). Os fatores de risco ambiental, o aumento da altura e de peso, o aumento da idade materna no parto e, possivelmente, alguns aspetos da alimentação, podem desencadear fenómenos de auto-imunidade ou acelerar uma destruição, das células beta, já em progressão (1,43).

As causas deste processo destrutivo não são totalmente compreendidas, mas uma combinação de susceptibilidade genética e desencadeadores ambientais, como infeções virais, toxinas ou alguns fatores alimentares, podem estar envolvidos (1,43).

As causas da Diabetes tipo 2 não são completamente compreendidas, mas existe um forte vínculo com a obesidade e com o aumento da idade, bem como com a etnia e o histórico familiar. Alguns fatores de risco modificáveis importantes incluem: excesso de adiposidade (obesidade), dieta e nutrição precárias, inatividade física, pré-diabetes, tabagismo e história passada de DG (1,43).

##### ➤ Fatores de risco

Os fatores de risco específicos para diabetes tipo 1 não são claros (1). No entanto, os possíveis fatores incluem a história familiar do paciente com DM, a exposição viral aos vírus Epstein-Barr, coxsackie, mumps ou ao citomegalovírus (o pode desencadear a destruição autoimune das células das ilhotas ou o vírus pode infetar diretamente as células das ilhotas) e a condições autoimunes, ou seja, indivíduos com outra condição que afete o sistema imunológico (por exemplo, doença de Grave, doença de Addison, doença celíaca, doença de Crohn, artrite reumatóide) (1).

Os fatores de risco para a diabetes tipo 2 incluem a história familiar de diabetes, obesidade, idade superior ou igual a 45 anos, origem étnica, ter ou ter tido diabetes gestacional, ter pré-diabetes, hipertensão arterial e possuir níveis de colesterol anormais e/ou um nível alto de triglicérides (1).

## **2.5. Complicações da Diabetes**

A persistência de um nível elevado de glicose no sangue, mesmo quando não estão presentes os sintomas para alertar o indivíduo para a presença de DM ou para a sua descompensação, resulta em lesões nos tecidos (1,41-43).

Embora a evidência dessas lesões possa ser encontrada em diversos órgãos, é nos rins, olhos, nervos periféricos e sistema vascular, que se manifestam as mais importantes complicações da DM (1,41-43).

Em praticamente todos os países desenvolvidos, a DM é a principal causa de cegueira, insuficiência renal e amputação de membros inferiores. Constitui também, atualmente, uma das principais causas de morte, principalmente por implicar um risco significativamente elevado de doenças coronárias e de acidente vascular cerebral (1,41-43).

As complicações da DM podem ser divididas em complicações agudas e crônicas. As complicações agudas incluem hipoglicemia, cetoacidose diabética (CAD), síndrome hiperosmolar hiperglicêmica (SHH), coma diabético hiperglicêmico, convulsões ou perda de consciência e infecções. As complicações crônicas da DM são a nefropatia, neuropatia, retinopatia, doenças cardiovasculares e podem ainda ser divididas em complicações crônicas microvasculares e macrovasculares (1,41-43).

### **2.5.1. Complicações Oculares**

As complicações no sistema visual ocorrem como resultado direto de níveis elevados crônicos de glicose no sangue que causam lesões nos capilares retinianos. Conseqüentemente podem levar à perda de visão e, eventualmente, à cegueira (1,41).

O espectro de patologias oculares associadas à diabetes compreende retinopatia diabética (RD), edema macular diabético (EMD), catarata, glaucoma, perda de capacidade de focagem e diplopia (1,41).

A RD é a principal causa de perda de visão em adultos ativos (20 a 65 anos) e aproximadamente uma em cada três pessoas com diabetes tem algum grau de RD e uma em cada dez, desenvolverá problemas oculares devidos à doença (1,41,43).

Apesar da disponibilidade de tratamentos altamente efetivos, a retinopatia diabética continua a ser a principal causa de perda visual moderada e grave. A retinopatia diabética é uma complicação vascular retiniana altamente específica da DM. Muitas vezes, é assintomática no início da doença e a perda visual é principalmente devido ao desenvolvimento de edema macular diabético, hemorragia vítrea ou tração retiniana (TR) (1). A duração da diabetes e a hiperglicemia estão entre os principais fatores de risco para o desenvolvimento de retinopatia diabética.

O edema macular diabético, uma complicação adicional à RD, pode estar presente em qualquer nível de gravidade da retinopatia diabética. O edema macular diabético é causado pela degradação da barreira hematorretiniana que leva à acumulação de líquido intrarretiniano na mácula, causando rutura do fotorreceptor e, se não tratada, aumenta o risco de perda de visão (1,41,46).

Todas as estruturas do olho, e muitos aspetos da função visual são suscetíveis aos efeitos deletérios da diabetes. Esses efeitos podem ser resumidos em perda da acuidade visual, mudanças no erro refrativo, mudança na visão das cores, disfunções acomodativas e mudanças no campo visual (1,41,46-47).

A diabetes pode ainda causar anomalias nos movimentos dos olhos, reflexos pupilares e comprometer estruturas oculares tais como conjuntiva, filme lacrimal, vítreo, disco ótico e córnea (1,24,41,46-47).

### **2.5.1.1 Complicações na Córnea**

- **Cicatrização de feridas na córnea**

A córnea de uma pessoa com diabetes é mais suscetível a lesões e mais lenta para cicatrizar após uma lesão, do que a córnea de uma pessoa sem diabetes (46,47). Como tal, as pessoas com DM estão em maior risco de complicações corneais, incluindo queratite pontual superficial, erosões recorrentes da córnea, defeitos epiteliais persistentes e lesão endotelial da córnea. Essas complicações foram associadas a anormalidades na secreção lacrimal, diminuição da sensibilidade da córnea e baixa adesão entre as células epiteliais mais superficiais e a membrana basal (24,26,27,46,47).

- **Sensibilidade reduzida da córnea**

As pessoas com diabetes geralmente têm uma sensibilidade reduzida na córnea, o que conseqüentemente, pode resultar numa maior suscetibilidade à ulceração corneal ou à abrasão em indivíduos com síndrome de olho seco ou naqueles que usam lentes de contato.

- **Abrasões corneais**

As abrasões da córnea em pessoas com diabetes são mais propensas a ser recorrentes e a envolver o desprendimento da membrana basal (24,26,27,46,47). Além disso, as pessoas com diabetes experimentam uma re-epitelização retardada da córnea devido à adesão anormal do epitélio à membrana basal subjacente, devido à acumulação de AGEs (27).

- **Transparência corneal**

O estado de hidratação estromal é essencial para manter a transparência corneal e a espessura. No endotélio corneal de pacientes com DM, a hiperglicemia pode inibir a atividade da bomba sódio potássio e conseqüentemente, a hidratação corneal e a espessura vão aumentar, afetando a transparência corneal (24,26,27,46,47).

## Capítulo 3- Metodologia

### 3.1. Amostra

A amostra foi selecionada a partir dos rastreios de Retinopatia Diabética (RD) da região centro realizados na UBIMedical, para onde os indivíduos diabéticos foram direcionados após prévia consulta de diabetologia da ACES Cova da Beira<sup>1</sup>. Foram apenas convidados para integrar este estudo, indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 2, constituindo o grupo de estudo. Foi também constituído e analisado um grupo de controlo composto por indivíduos sem Diabetes Mellitus, com a finalidade de obter uma base de referência para posterior comparação com os pacientes diabéticos. Para os indivíduos, de ambos os grupos, que aceitaram o convite, foram encaminhadas para o Centro Clínico e Experimental em Ciências da Visão (CCECV) para que, posteriormente, fossem realizados os exames necessários e requeridos para o estudo.

Após prévia explicação da investigação e da metodologia, todos os voluntários assinaram um consentimento informado, segundo as normas da declaração de Helsínquia. (Anexo 2)

O grupo de controlo foi constituído por 61 indivíduos sem DM (25 homens e 36 mulheres), e o grupo de estudo formado por 72 pacientes com DM tipo 2 (46 homens e 26 mulheres).

### 3.2. Procedimento

#### 3.2.1. Exames preliminares

Elaborou-se um conjunto de procedimentos clínicos de verificação patológica de modo a permitir uma seleção precisa dos pacientes dos grupos de estudo e controlo, com base nos critérios de exclusão, definidos para o estudo. Estes exames consistiram no uso das técnicas de Biomicroscopia, Retinografia (Non-Mydriatic Auto-Fundus Camera AFC-330, Nidek) e Tonometria (Auto Tonometer 7, Reichert), tendo como finalidade, a verificação da integridade dos tecidos oculares, averiguação de possíveis patologias de fundo do olho e medição da Pressão Intraocular (PIO), respetivamente. As observações obtidas foram registadas na folha de registo elaborada pela autora. (Anexo 3)

#### 3.2.2. Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2, com idade superior a 50 anos, que não tivessem sido submetidos a cirurgias oculares, com PIO normal (até 21 mmHg, por tonometria de sopro), e que não usassem lentes de contacto nem medicação tópica ocular.

### 3.2.3. Critérios de Exclusão

Foram considerados como critérios de exclusão do estudo, opacidades corneais, cirurgias oculares, traumas oculares, medicação tópica ocular, pressão intraocular elevada (superior a 21mmHg, por tonometria de sopro), uso de lentes de contacto e patologias/distrofias oculares associadas ao polo anterior.

<sup>1</sup>Um muito obrigado à ACES Cova da Beira, pela disponibilidade na concretização das consultas da diabetologia e posterior reencaminhamento para o rastreio visual, que levou à realização deste trabalho.

### 3.2.4. Espessura Corneal

As medições da espessura corneal foram realizadas com um módulo de segmento anterior de Tomografia de Coerência Ótica (OCT Spectralis, Heidelberg, Alemanha) para analisar, em detalhe, a espessura de cada camada da córnea. A espessura de cada camada da córnea foi medida manualmente usando as ferramentas de medida fornecidas pelo software OCT (versão 5.8), como mostrado na figura 1. As imagens foram obtidas por scan de volume de 15x5 para cada olho, com 11 secções de espaçamentos de 282  $\mu\text{m}$ .

As medidas da espessura de cada camada foram asseguradas por dois observadores independentes ao estudo, instruídos de acordo com um protocolo de processamento e medição desenvolvido para o efeito.

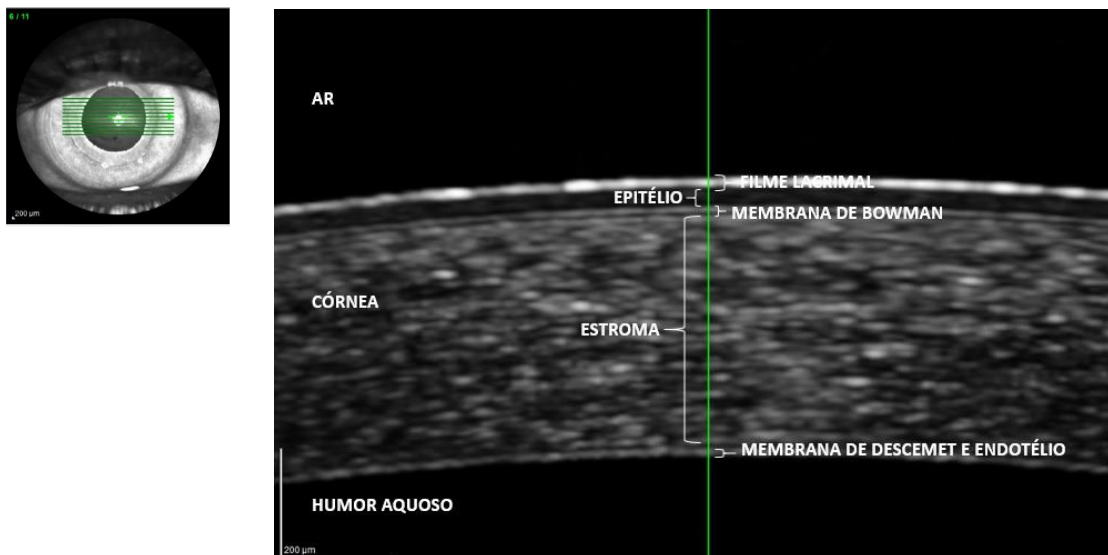


Figura 1. Tomografia de Coerência Ótica de Segmento Anterior da Córnea.

### 3.2.5. Densidade Ótica Corneal

As medidas da densitometria ótica da córnea foram obtidas por Tomografia de Scheimpflug, através de uma Pentacam HR (Oculus Optikgerate GmbH, Wetzlar, Alemanha).

Para cada olho foram realizadas três medições de forma aleatória com reposicionamento do instrumento entre cada aquisição de dados.

Os resultados da densidade ótica corneal foram expressos em *greyscale unit* (GSU). A escala GSU é calibrada pelo próprio software, que define um mínimo de dispersão de 0 (transparência máxima) e uma dispersão máxima de 100 (transparência mínima). Os resultados obtidos foram processados e apresentados de forma radial e por camada da córnea.

Para objetivar a análise da densidade ótica radial, num diâmetro de 12 mm foram consideradas 4 zonas radiais concêntricas. A primeira, a zona central, tem 2 mm de diâmetro e está centrada no ápex. A segunda zona dos anéis estende-se de 2 mm a 6 mm, a terceira zona dos anéis de 6 a 10 mm e a quarta zona de 10 mm a 12 mm, tendo sempre como referência o ápex da córnea (Figura 2).

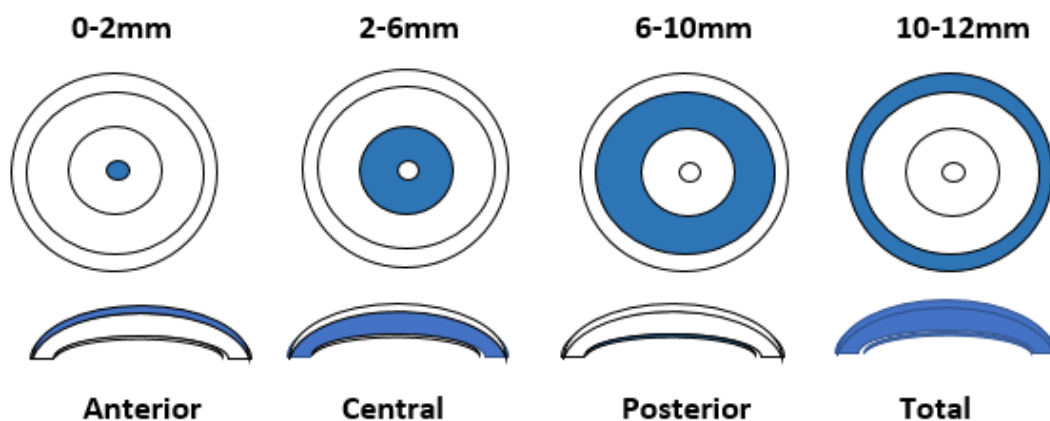


Figura 2. Medições da área analisada, por camada e radialmente, na densitometria ótica corneal.

Os resultados podem ainda ser apresentados, tendo em conta a densidade ótica em profundidade. Esta densidade é dividida em 3 zonas, anterior, central e posterior, em vez de ser baseada nas camadas anatômicas específicas da córnea. A camada anterior corresponde aos 120  $\mu\text{m}$  anteriores e a camada posterior aos 60  $\mu\text{m}$  posteriores da córnea, sendo a camada central da córnea de espessura variável, determinada pela subtração das camadas anterior e posterior da espessura total.

### **3.3. Análise Estatística**

Para a análise estatística, foi utilizado o software SPSS 23.0 (SPSS Inc, Chicago, EUA). Para testar a normalidade dos dados, foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov. De acordo com os resultados da normalidade dos dados foi utilizado o teste T-Student, de amostras independentes, ou o teste Mann-Whitney para comparar as médias entre o grupo de diabéticos e o grupo de controlo.

Os testes de correlação de Pearson foram utilizados para avaliar a associação entre os valores de espessura e densidade com os fatores de risco, na situação de distribuição normal ou o teste de correlação de Spearman, para situações de não normalidade

Para todos os testes estatísticos, o  $p < 0,05$  foi considerado significativo. Todos os dados foram expressos em valor médio com respetivo desvio padrão e sempre que se justificasse, foram apresentados valores máximos e mínimos.



## Capítulo 4- Resultados

Neste estudo, foram rastreados 280 olhos de 140 pacientes, sendo 74 diabéticos e 66 não-diabéticos, no entanto, só foram incluídos neste estudo 133 pacientes (72 diabéticos e 61 não-diabéticos).

A idade média da amostra total foi de  $65,38 \pm 7,40$  anos (50-80 anos). As idades médias do grupo de controlo e do grupo de estudo, foram  $64,49 \pm 8,28$  e  $66,13 \pm 6,52$  anos, respetivamente. De modo a ser possível a comparação de resultados entre os grupos, requereu-se que a faixa etária do grupo de controlo e do grupo de pacientes com DM fosse idêntica. Como tal, foi verificada a homogeneidade das idades, tendo-se verificado que não existem diferenças significativas entre os dois grupos ( $p = 0,215$ ).

Relativamente ao fator de risco, tempo de diagnóstico da DM, os voluntários foram organizados por 3 categorias: pacientes com diabetes diagnosticados há menos de 5 anos, pacientes com tempo de diagnóstico entre 5 e 10 anos e pacientes com tempo de diagnóstico diabetes há mais de 10 anos.

Foi determinada a correlação (Intraclass Correlation Coefficient (ICC)) entre os valores obtidos dos dois olhos, tendo-se verificado a não existência de diferenças entre os valores das variáveis de estudo de ambos os olhos, no grupo diabético ( $ICC_{\text{Espessura Total}} = 0,945$ ;  $ICC_{\text{Densidade Total Camada}} = 0,960$ ;  $ICC_{\text{Densidade Total Radial}} = 0,910$ ) e no grupo de controlo ( $ICC_{\text{Espessura Total}} = 0,975$ ;  $ICC_{\text{Densidade Total Camada}} = 0,980$ ;  $ICC_{\text{Densidade Total Radial}} = 0,920$ ). Considerando os valores de correlação (próximos da unidade) considerou-se apenas os valores obtidos para o olho direito de cada participante (48).

### ❖ Espessura Corneal

A espessura corneal total média é de  $534,81 \pm 37,13 \mu\text{m}$  e  $531,96 \pm 36,75 \mu\text{m}$  em pacientes com e sem diabetes, respetivamente. Considerando a medição da espessura por camadas, não houve diferenças significativas na espessura do Epitélio ( $p = 0,752$ ), Estroma ( $p = 0,623$ ), Membrana de Descemet e Endotélio ( $p = 0,710$ ) e espessura total ( $p = 0,658$ ), como se pode observar na tabela 1.

Tabela 1. Resultados da espessura total e de cada camada corneal entre pacientes diabéticos e não-diabéticos (foi utilizado o teste T-Student para o Epitélio, Estroma e Espessura total. Para a análise da membrana de Bowman e membrana de Descemet + Endotélio foi usado o teste de Mann-Whitney).

	Média (Não-diabéticos)	Intervalo		Média (diabéticos)	Intervalo		p-value
		Mín.	Máx.		Mín.	Máx.	
Epitélio ( $\mu\text{m}$ )	37,26 $\pm$ 3,65	30,00	46,50	37,47 $\pm$ 3,93	28,00	46,00	0,752
Membrana de Bowman ( $\mu\text{m}$ )	13,62 $\pm$ 1,79	8,50	17,00	13,01 $\pm$ 1,53	9,00	16,50	<b>0,023</b>
Estroma ( $\mu\text{m}$ )	465,90 $\pm$ 35,52	392,50	533,00	469,01 $\pm$ 36,82	400,00	558,00	0,623
Membrana de Descemet+ Endotélio ( $\mu\text{m}$ )	15,13 $\pm$ 1,51	12,00	18,00	15,33 $\pm$ 1,61	11,00	19,50	0,710
Espessura Total ( $\mu\text{m}$ )	531,96 $\pm$ 36,75	449,50	603,00	534,81 $\pm$ 37,13	466,00	631,00	0,658

No entanto, existem diferenças significativas na espessura da membrana de Bowman entre pacientes diabéticos e não-diabéticos ( $p = 0,023$ ). Verifica-se que a espessura de cada camada é maior em pacientes diabéticos, com exceção da espessura da Membrana de Bowman, que é menor. Observa-se ainda que, a espessura corneal é superior em pacientes diabéticos, sendo que o Estroma é a camada que mais contribui para esse aumento.

Em relação à associação com as variáveis, sexo, IMC, tempo de diagnóstico de DM, HbA1c e colesterol total, não se verificam correlações estatisticamente significativas. No entanto, observou-se uma tendência para uma correlação positiva fraca entre a HbA1c e a espessura do endotélio e da membrana de Descemet ( $r = 0,286$ ,  $p = 0,051$ ), como se verifica na tabela 2.

Apesar dos resultados não serem significativos, considerando as médias, verifica-se que em relação ao tempo de diagnóstico da DM, ao dividir os pacientes em 3 grupos (tempo de diagnóstico menor que 5 anos, entre 5 e 10 anos e há mais de 10 anos), a espessura corneal é maior nos pacientes diagnosticados há mais de 10 anos (tabela 3). Em relação aos valores da HbA1c, os pacientes com valores iguais ou maiores que 7% possuem maiores valores de espessura da córnea (tabela 4).

Tabela 2. Resultados das correlações entre os fatores de risco e a espessura total e de cada camada corneal em pacientes diabéticos (foi usado o teste T-Student para a relação com o sexo do paciente e a correlação de Spearman para os restantes fatores de risco).

	Epitélio		Membrana de Bowman		Estroma		Descemet+ Endotélio		Espessura Total	
	r	p	R	p	r	p	r	p	r	p
<b>Sexo</b> (n=46M; 26F)		0,466		0,745		0,840		0,111		0,741
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	-0,176	0,139	-0,044	0,714	-0,124	0,299	-0,174	0,144	-0,154	0,196
<b>Tempo de diagnóstico</b> (anos)	0,018	0,880	-0,092	0,443	0,059	0,623	-0,030	0,804	0,051	0,671
<b>HbA1c (%)</b> (n=47)	-0,065	0,665	0,102	0,497	0,082	0,582	0,286	0,051	0,093	0,534
<b>Colesterol Total</b> (mg/dL) (n=34)	-0,295	0,090	0,127	0,475	-0,077	0,665	0,121	0,494	-0,094	0,597

Tabela 3. Resultados da espessura total e da espessura de cada camada nos três grupos de tempo de diagnóstico, em pacientes diabéticos (Teste ANOVA).

Tempo de diagnóstico (anos)		<5 (n=24)	5-10 (n=26)	>10 (n=22)	p-value
		Epitélio	37,30±4,54	37,87±3,48	37,16±3,91
	Bowman	12,91±1,68	13,24±1,35	12,82±1,60	0,597
	Estroma	471,00±36,17	462,22±39,07	475,25±34,90	0,452
	Desc+End	15,46±1,69	14,85±1,32	15,77±1,76	0,123
	Esp. Total	536,67±36,76	528,19±38,55	541,00±36,12	0,472

Tabela 4. Resultados da espessura total e da espessura de cada camada nos dois grupos de valores da HbA1c, em pacientes diabéticos (Teste de Mann-Whitney).

HbA1c (%)		<7% (n=34)	≥7% (n=13)	p-value
		Epitélio	36,65±4,52	36,92±2,86
	Bowman	12,88±1,65	13,65±1,42	0,145
	Estroma	464,94±38,16	480,73±37,40	0,131
	Desc+End	15,13±1,73	15,88±1,26	0,088
	Esp. Total	530,60±38,28	547,19±38,52	0,191

## ❖ Densidade ótica corneal

A densidade total média da córnea é de  $22,69 \pm 4,02$  GSU e  $21,70 \pm 4,01$  GSU em pacientes com e sem diabetes, respectivamente. Considerando a medição da densidade por camadas, não existem diferenças significativas entre a densidade ótica corneal de pacientes diabéticos e não-diabéticos em nenhuma das camadas corneais. No entanto, a densidade média de cada camada é maior em pacientes com Diabetes. Os valores de densidade são maiores na camada anterior ( $30,41 \pm 5,39$  GSU) e menores na camada posterior ( $17,60 \pm 4,02$  GSU), conforme apresentado na tabela 5.

Tabela 5. Resultados da densidade total e de cada camada corneal entre pacientes diabéticos e não-diabéticos (teste de Mann-Whitney).

	Média (não-diabéticos)	Intervalo		Média (diabéticos)	Intervalo		p-value
		Mín.	Máx.		Mín.	Máx.	
Anterior (GSU)	$30,11 \pm 7,60$	22,13	69,03	$30,41 \pm 5,39$	18,70	44,90	0,206
Central (GSU)	$19,07 \pm 3,83$	13,90	31,83	$19,81 \pm 3,82$	13,10	31,70	0,170
Posterior (GSU)	$17,19 \pm 3,25$	12,83	28,00	$17,60 \pm 2,93$	11,50	24,10	0,251
Total (GSU)	$21,70 \pm 4,01$	16,70	33,47	$22,69 \pm 4,02$	14,90	34,20	0,081

Em relação à associação com os fatores de risco, foram observadas diferenças significativas nas camadas anterior ( $p = 0,012$ ) e densidade total ( $p = 0,027$ ) quando relacionadas com a variável sexo, sendo os valores de densidade superiores no sexo masculino.

Em relação ao IMC, foram verificadas diferenças significativas com correlação fraca nas camadas anterior e total da córnea (anterior:  $r = -0,257$ ,  $p = 0,029$ ; Total:  $r = -0,249$ ,  $p = 0,035$ ). Foram encontrados resultados não estatisticamente significativos nas camadas central e posterior com fraca correlação (Central:  $r = -0,229$ ,  $p = 0,053$ ; Posterior:  $r = -0,205$ ,  $p = 0,084$ ). Em associação com a HbA1c, foi encontrada uma correlação moderada com a camada posterior ( $r = -0,306$ ,  $p = 0,037$ ).

Em relação à idade do paciente, foram elaborados três grupos (<60 anos de idade, 60-70 anos e >70 anos) tanto no grupo diabético como no grupo não diabético. Verificaram-se diferenças significativas em todas as camadas, entre os três grupos, com valores de densidade maiores em pacientes com mais de 70 anos (tabela 6). Nos demais fatores de risco, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas (tabela 7).

Tabela 6. Resultados da densidade total e de cada camada corneal em diabéticos e não- diabéticos, em diferentes faixas etárias (Teste ANOVA para os pacientes diabéticos e teste de Kruskal-Wallis para pacientes não-diabéticos).

		<60 (n=18)	60-70 (n=36)	>70 (n=18)	p-value
<b>Densidade por camada (Diabéticos)</b>	Anterior	27,94 ± 4,35	29,64±4,75	34,43±5,59	<b>0,000</b>
	Central	18,22±3,10	19,11±3,05	22,79±4,37	<b>0,000</b>
	Posterior	16,36±3,47	17,04±2,14	19,96±3,00	<b>0,000</b>
	Total	20,80±3,38	22,09±3,36	25,79±4,26	<b>0,000</b>
		<60 (n=20)	60-70 (n=26)	>70 (n=15)	
<b>(Não-Diabéticos)</b>	Anterior	27,19±4,49	30,75±10,03	32,87±4,89	<b>0,013</b>
	Central	17,47±2,62	19,02±4,00	21,28±4,02	<b>0,011</b>
	Posterior	15,71±2,00	7,43±3,65	18,76±3,19	<b>0,015</b>
	Total	20,17±2,68	21,61±4,44	23,90±3,92	<b>0,013</b>

Tabela 7. Resultados das correlações entre os fatores de risco e densidade total e de cada camada corneal em pacientes diabéticos (foi utilizado o teste de Mann-Whitney para o sexo do paciente, a correlação de Spearman para o IMC, tempo de diagnóstico e a correlação de Pearson para HbA1c e colesterol total).

	Anterior		Central		Posterior		Total	
	r	P	r	p	r	p	r	p
<b>Sexo (n=46M; 26F)</b>		<b>0,012</b>		0,058		0,235		<b>0,027</b>
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	-0,257	<b>0,029</b>	-0,229	0,053	-0,205	0,084	-0,249	<b>0,035</b>
<b>Tempo de diagnóstico (anos)</b>	0,068	0,572	0,034	0,775	0,028	0,814	0,045	0,710
<b>HbA1c (%) (n=47)</b>	-0,169	0,255	-0,202	0,173	-0,306	<b>0,037</b>	-0,217	0,144
<b>Colesterol Total (mg/dL) (n=34)</b>	-0,029	0,871	0,020	0,909	0,188	0,288	0,068	0,701

Quanto à densidade radial e tendo em conta as investigações que analisaram a repetibilidade e a reprodutibilidade das várias zonas radiais, considera-se que a zona de 0-6mm apresente uma maior fiabilidade nos resultados. Esta fiabilidade é justificada por variações no diâmetro da córnea o que pode limitar a análise e influenciar os resultados da densidade ótica (51,53,54). Acresce ainda, que partes do limbo e da esclera podem ser incluídas na avaliação da zona periférica, podendo conduzir a um aumento dos valores de densidade. Além disso, foi verificado que a influência da idade é menor quando se considera uma zona central da córnea de 6mm. Considerando o exposto anteriormente, neste estudo, foi apenas considerada e analisada a zona compreendida entre o ápex corneal e os 6 mm.

São encontradas diferenças significativas na área de 0-6 mm da camada anterior ( $p = 0,002$ ), central ( $p = 0,002$ ) e na densidade total ( $p = 0,002$ ) entre pacientes diabéticos e não diabéticos. São verificados valores de densidade mais elevados em pacientes diabéticos (tabela 8).

Tabela 8. Resultados da densidade total e de cada camada corneal na área de 0-6mm, entre pacientes diabéticos e não- diabéticos (teste de Mann-Whitney).

	Média (não-diabéticos)	Intervalo		Média (diabéticos)	Intervalo		p-value
		Mín.	Máx.		Mín.	Máx.	
Anterior (GSU)	22,66±1,83	19,09	27,74	23,84±2,29	17,60	28,70	0,002
Central (GSU)	14,26±3,00	11,77	34,45	14,62±1,48	10,85	19,35	0,002
Posterior (GSU)	12,56±1,57	10,02	17,47	12,90±1,59	9,15	18,55	0,095
Total (GSU)	16,38±1,42	14,25	20,85	17,20±1,54	12,10	20,30	0,002

Na camada anterior, foram verificadas diferenças significativas na relação do sexo do paciente com a zona radial de 0-6mm ( $p = 0,028$ ), sendo os valores superiores no sexo masculino (tabela 9).

Tabela 9. Resultados das correlações entre os fatores de risco, densidade total e de cada camada corneal na área de 0-6mm, em pacientes diabéticos (foi usado o teste T-Student para o sexo do paciente, a correlação de Spearman para o IMC e a correlação de Pearson para o tempo de diagnóstico, HbA1c e colesterol total).

	Anterior		Central		Posterior		Total	
	r	P	r	p	r	p	r	p
Sexo (n=46M; 26F)		0,028		0,410		0,418		0,548
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	-0,101	0,399	0,001	0,993	0,042	0,725	-0,034	0,774
Tempo de diagnóstico (anos)	0,141	0,237	0,189	0,112	0,098	0,411	0,190	0,110
HbA1c (%) (n=47)	0,191	0,200	0,182	0,221	-0,021	0,887	0,051	0,732
Colesterol Total (mg/dL) (n=34)	-0,066	0,712	0,198	0,261	0,231	0,189	0,265	0,130

Em relação à idade, foram encontradas diferenças significativas nas camadas posterior e total de pacientes diabéticos, com valores de densidade ótica superiores em pacientes com mais de 70 anos. Em pacientes não- diabéticos, não foram encontradas alterações significativas na densidade radial, entretanto, há uma tendência de a densidade aumentar proporcionalmente à idade do paciente. Estes resultados indicam que, além do envelhecimento, que leva a um aumento na densidade da córnea, esse aumento é ainda mais pronunciado na presença de DM (tabela 10).

Tabela 10. Resultados da densidade total e de cada camada da córnea em pacientes diabéticos e não-diabéticos, com diferentes idades, na área de 0 a 6mm (Teste de Kruskal-Wallis).

		<60 (n=18)	60-70 (n=36)	>70 (n=18)	p-value
<b>Densidade Radial (0-6mm) (diabéticos)</b>	Anterior	23,71±2,21	23,71±2,12	24,43±2,70	0,437
	Central	14,61±1,52	14,35±1,55	15,16±1,20	0,171
	Posterior	12,81±4,48	12,54±1,76	13,69±1,56	<b>0,002</b>
	Total	16,96±1,42	16,90±1,55	18,02±1,42	<b>0,029</b>
		<60 (n=20)	60-70 (n=26)	>70 (n=15)	
<b>(não-diabéticos)</b>	Anterior	22,48±1,44	22,41±2,08	23,33±1,78	0,262
	Central	14,59±4,78	13,79±1,49	14,66±1,70	0,103
	Posterior	11,98±0,91	12,78±1,88	12,96±1,53	0,175
	Total	15,99±0,91	16,34±1,66	16,94±1,43	0,138

Apesar dos resultados não serem estatisticamente significativos, considerando as médias na densidade radial para uma área de 0-6mm, verifica-se que em relação ao tempo de diagnóstico, ao dividir os pacientes em 3 grupos (tempo de diagnóstico menor que 5 anos, entre 5 e 10 anos e há mais de 10 anos), a densidade é maior nos pacientes diagnosticados há mais de 10 anos (tabela 11). Em relação aos valores de HbA1c, os pacientes com valores iguais ou superiores a 7% possuem maiores valores de densidade (tabela 12).

Tabela 11. Resultados da densidade total e densidade de cada camada nos três grupos de tempo de diagnóstico na área 0-6mm, em pacientes diabéticos (Teste ANOVA).

<b>Tempo de diagnóstico (anos)</b>		<5 (n=24)	5-10 (n=26)	>10 (n=22)	p-value
	Anterior	23,30±2,19	24,12±2,09	24,10±2,53	0,376
	Central	14,33±1,40	14,62±1,50	14,89±1,54	0,424
	Posterior	12,49±1,33	13,27±1,80	12,96±1,59	0,242
	Total	16,68±1,61	17,39±1,50	17,51±1,45	0,130

Tabela 12. Resultados da densidade total e densidade de cada camada nos dois grupos de valores de HbA1c na área de 0-6mm, em pacientes diabéticos (teste T-Student).

<b>HbA1c (%)</b>		<7% (n=34)	≥7% (n=13)	p-value
	Anterior	23,52±2,66	24,53±1,80	0,213
	Central	14,35±1,32	14,98±1,78	0,209
	Posterior	12,66±1,23	12,63±1,58	0,960
	Total	17,07±1,55	17,34±1,33	0,580

Em suma, relativamente à espessura corneal, verifica-se uma diminuição estatisticamente significativa da membrana de Bowman. Verifica-se ainda, uma tendência para um aumento da espessura corneal total em pacientes diabéticos, ainda que não estatisticamente significativo. Do mesmo modo, não são observadas correlações significativas entre a espessura e os fatores de risco, no entanto, observa-se uma tendência para uma espessura corneal maior em pacientes com tempo de diagnóstico superior a 10 anos, e com valores de hemoglobina glicada superiores a 7%.

No que se refere à densidade ótica corneal, não são encontradas diferenças estatísticas na densidade das camadas da córnea, entre o grupo diabético e o grupo não diabético. No entanto, observa-se um aumento da densidade nos pacientes diabéticos. Pode ainda observar-se correlações entre a variável sexo e o IMC, com a camada anterior e total.

Ao nível da densidade radial na zona de 0-6mm, são encontradas diferenças significativas entre os grupos, sendo a densidade superior nos pacientes diabéticos. Verifica-se que a variável sexo se encontra relacionado com a zona de 0-6mm, na camada anterior, com os maiores valores verificados no sexo masculino.

Em ambas as vertentes da densidade, é observado um aumento da densidade com a idade, sendo este aumento mais pronunciado na presença da DM.



## Capítulo 5- Discussão

### ❖ Espessura Corneal

O aumento significativo na espessura da córnea em pacientes diabéticos, tem sido documentado em vários estudos, sugerindo que esta pode ser uma das primeiras alterações detetáveis em pessoas com diabetes (2,4,7-13,19,28,30-32,34-38).

Nesta investigação foi feita a comparação da espessura corneal de pacientes diabéticos com pacientes não- diabéticos. Paralelamente, foi verificada a associação da espessura corneal dos pacientes diabéticos com os fatores de risco descritos anteriormente.

O presente estudo investigou de forma detalhada a espessura corneal em diabéticos, através da análise de cada camada da superfície corneal.

Não foram encontradas diferenças significativas entre a espessura corneal total de pacientes diabéticos e de pacientes não-diabéticos. No entanto, foram encontradas alterações significativas a nível da membrana de Bowman, sendo que esta é menos espessa em pacientes com DM.

Não foram observadas correlações da espessura com os fatores de risco, no entanto, é possível verificar uma tendência para um aumento da espessura corneal em pacientes com tempo de diagnóstico da DM superior a 10 anos e com valores de hemoglobina glicada superiores a 7%. Em relação aos fatores de risco IMC e colesterol total, são encontradas flutuações entre cada camada, estas podem ser devidas à terapêutica oral utilizada por cada participante.

Os achados referentes à espessura total são coincidentes com um dos primeiros estudos elaborados sobre este assunto, Larsson et al. em 1996, referiu que não existem diferenças significativas entre diabéticos e não- diabéticos, no entanto, isto pode dever-se à pequena amostra usada nos controlos (n=20) em comparação com os diabéticos (n=60) (18). O mesmo acontece, no estudo de McNamara em 1998, onde apenas foram estudados Diabetes Mellitus tipo 1 (29). Inoue et al, verificaram que não existiam alterações na espessura corneal com a DM, e verificaram ainda a correlação com a idade, sexo do paciente, a duração da doença, estágio da retinopatia diabética e os valores de HbA1c, onde também não encontraram relações significativas (16).

Wiemer et al., aumentaram a amostra de pacientes com diabéticos tipo 2 para 101, mas não encontraram, de igual modo, diferenças significativas na espessura corneal de pessoas com DM nem correlação com a idade nem com a severidade da Retinopatia Diabética (40).

Kotecha et al, estudou 61 pacientes diabéticos e 123 não-diabéticos, e também não encontrou alterações na espessura da córnea entre os 2 grupos de pacientes (39).

Em 2010, Choo et al. utilizou uma amostra de 100 diabéticos tipo 2 e 100 controlos, e demonstrou que a espessura corneal dos pacientes diabéticos era superior aos pacientes não-

diabéticos, no entanto, não era estatisticamente significativa (5). Investigaram ainda a associação com a duração da DM, valores de HbA1c e com o estágio da retinopatia diabética, onde também não encontrou correlações significativas.

Agamy e Alsubaie, verificaram que existe um aumento da espessura corneal em pacientes com diabetes tipo 2, no entanto esse aumento não é significativo (17). Verificaram ainda a associação com os estágios da retinopatia diabética considerando 3 grupos (sem RD, com RD não proliferativa e com RD proliferativa), duração da DM (igual ou inferior a 10 anos, e superior a 10 anos) e ainda os valores de HbA1c (iguais ou inferiores a 7,5% e superiores a 7,5%), sendo que em nenhuma destas variáveis foram encontrados resultados significativos quando relacionadas com a espessura corneal.

Todos os estudos anteriormente citados demonstraram que não existe aumento da espessura corneal com a DM, ou caso exista, não é estatisticamente significativa. No entanto, há estudos que discordam destes resultados, não existindo um consenso sobre este tema.

Busted et al. em 1981 elaborou o primeiro estudo sobre a espessura corneal em pacientes diabéticos e verificou que a espessura é significativamente superior em pacientes com DM, contrariamente aos resultados do presente estudo e dos estudos referidos anteriormente (38). Concluem ainda que, o aumento da espessura pode ser uma das primeiras alterações detetáveis em pacientes diabéticos e que este mesmo aumento combinado com complicações retinianas severas fazem com que a espessura corneal possa ser um indicador de risco de complicações retinianas em pessoas com diabetes. No entanto, o estudo de Busted apenas integrou pacientes com diabetes tipo 1. O mesmo é reportado no estudo de Pierro, Brancato e Zaganelli, acrescentando que, encontraram um aumento significativo da espessura corneal entre pacientes com retinopatia diabética e os pacientes que não tinham retinopatia diabética. Não encontraram correlações entre a espessura corneal e a idade dos pacientes, HbA1c, dosagem diária de insulina, concentração de glucose no sangue e a duração de diabetes (35).

Ravalico et al., reportaram que a espessura corneal aumenta em pacientes com diabetes, e ao dividir a sua amostra em 3 grupos consoante a severidade da retinopatia, verificaram ainda que o aumento da espessura corneal é significativo em pacientes com RD proliferativa (9). Justificaram os resultados obtidos sugerindo que a alteração da regulação da hidratação corneal em pacientes diabéticos depende da falha funcional das células endoteliais, que está relacionada com modificações da bioquímica corneal causadas por um metabolismo glucídico alterado.

Roszkowska et al., estudaram pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2 com um bom controlo metabólico e compararam com grupos de controlo de idade idêntica (12). Reportaram que a espessura corneal central é significativamente elevada em pacientes diabéticos, sendo esta alteração mais evidente nos pacientes de tipo 1. Referiram que esta alteração, poderia ser um

resultado de um efeito osmótico, que levaria a um swelling das células endoteliais e uma consequente diminuição da produção de ATP necessária para a função da bomba endotelial.

Lee et al., utilizaram uma amostra de 200 pacientes com DM tipo 1 e 100 pacientes sem DM, e concluíram que os pacientes diabéticos têm córneas mais espessas (8). Verificaram ainda que a espessura corneal se encontrava correlacionada com a duração dos diabetes, sendo superior para tempos de diagnóstico com mais de 10 anos. Estes valores são coincidentes à presente investigação, em que a média da espessura total encontra-se superior em pacientes com tempo de diagnóstico mais elevado.

Su et al. em 2008 utilizaram uma amostra de 2491 pacientes não-diabéticos e de 748 pacientes diabéticos e constataram que a espessura da córnea é maior em pacientes com DM, e encontra-se relacionada com os valores de HbA1c, pressão sistólica e IMC (31). No entanto, neste estudo as idades do grupo de estudo e do grupo de controlo não são homogêneas, o que pode levar a resultados enviesados. Estas associações foram explicadas por possíveis disfunções endoteliais corneais, hidratação estromal e swelling da córnea. No mesmo sentido, Ozdamar utilizou uma amostra de 100 pacientes diabéticos e 145 controlos, e referiu que a espessura corneal aumentava entre os grupos, sendo superior em pacientes com retinopatia diabética proliferativa, no entanto, não encontrou correlação com os níveis de HbA1c e a duração da DM (34). Contrariamente, Toygar et al. concluiu que a espessura da córnea não varia entre pacientes com retinopatia diabética proliferativa e sem retinopatia, no entanto, refere que a espessura corneal também se encontra aumentada em pacientes diabéticos (37).

Altay, Burcu e Ornek em 2014 estudaram a variação da espessura corneal antes e após um tratamento de controlo da hemoglobina glicada (32). Concluíram que a espessura diminui significativamente em níveis baixos de HbA1c, e ainda que, a espessura corneal aumenta em pacientes com duração da DM superior a 10 anos, no entanto, não é significativo. Como tal, sugerem que o nível de controlo da DM deve ser considerado quando é feita uma examinação ocular de um paciente diabético. O mesmo é referido no estudo de Yazgan et al, que concluíram que a espessura da córnea se encontra correlacionada com a HbA1c, sendo que é superior em pacientes com HbA1c igual ou superior a 7% (30).

Paulsen et al, utilizaram uma amostra de apenas diabéticos tipo 2 e compararam com pacientes de controlo, referindo que a espessura corneal também é superior em pacientes diabéticos, no entanto, os valores de HbA1c não têm qualquer impacto na espessura central da córnea (13).

Calvo-Maroto et al., reportaram que não existem diferenças significativas na espessura corneal entre pacientes diabéticos com diagnóstico inferior a 10 anos e o grupo de controlo (7). No entanto, ao considerar pacientes diabéticos há mais de 10 anos, os resultados de espessura já são significativos. Confirmando assim o efeito da duração da diabetes na estrutura e função

corneal. O mesmo é verificado no estudo de Briggs et al. em que a espessura corneal é significativamente superior em pacientes diabéticos, sendo mais relevante em pacientes com diabetes há mais de 10 anos, no entanto não é comprovada a existência de uma relação com a duração da doença (11).

Sorokhaibam et al. refere que a espessura da córnea é significativamente maior em pacientes diabéticos do que em pacientes não-diabéticos, e que não existe correlação entre a duração da DM e a espessura central (28).

Saulius et al, confirmam parcialmente os resultados do estudo anterior, concluindo que, embora a espessura corneal dos diabéticos aumente, não se encontra relacionada nem com os valores de HbA1c nem com a duração da doença (49). O mesmo acontece no estudo de Gupta em 2016, em que não existe relação com a duração da doença, no entanto é significativa a relação entre o aumento da espessura da córnea em pacientes com bom e mau controlo metabólico, sendo a espessura maior num mau controlo metabólico (10).

Gao, Lin e Pan, no mesmo ano, usaram 360 olhos diabéticos e reportaram que o aumento da espessura corneal está significativamente correlacionado com a duração da doença, contrariando alguns dos resultados já publicados nos estudos anteriores (4).

Mathebula e Segoati, concluíram igualmente que a espessura corneal aumenta em pacientes diabéticos, e que é superior em pacientes que possuam retinopatia diabética proliferativa, no entanto, esse aumento não é significativo (19). O mesmo foi reportado por Kaur et al. que correlacionaram a espessura central de diabéticos tipo 2, com os níveis de HbA1c, a idade, o género do paciente, a duração da doença e a severidade da Retinopatia Diabética (2). Tendo concluindo que, o aumento da espessura corneal em pacientes diabéticos é significativo, sendo que é superior em pacientes com diabetes há mais de 10 anos e em pacientes com valores de HbA1c superiores a 7%.

Por fim, em 2017, Suraida et al. concluíram que os pacientes com DM possuem córneas mais espessas, principalmente os que tem retinopatia diabética não proliferativa, comparados com os que não possuem retinopatia. Não encontraram relação com os níveis de HbA1c (50).

Embora as alterações da espessura corneal associadas com a diabetes tenham sido reportadas em diversos estudos, existe ainda uma grande falta de consenso entre resultados, assim como diferenças nas hipóteses patogénicas que levam a estas alterações corneais.

Alguns possíveis mecanismos implicados na variação da espessura corneal podem incluir a ativação da via dos polióis, acumulação de produtos de glicosilação avançada (AGEs) e um aumento do stress osmótico. A hiperglicemia ativa a via dos polióis, o que desencadeia uma

reação de oxidação, alterando o equilíbrio redox e conseqüentemente, pode levar a um aumento do stress oxidativo intracelular, causando lesões teciduais (3,6,21-26). O stress oxidativo desempenha um papel causal na patogênese da DM e nas suas complicações, aumentando a resistência à insulina (3,6,21-26). No entanto, nenhuma destas hipóteses se encontra confirmada e a mais consensual está relacionada com a acumulação de AGEs. Os AGEs formam ligações irreversíveis com o colagénio, alterando a função celular de proteínas e lípidos. Os AGEs são formados lentamente em pessoas não-diabéticas, mas a sua formação é altamente acelerada em pacientes com diabetes, devido ao aumento da glucose (3,6,21-26).

Concluindo, embora no presente estudo não haja resultados significativos sobre a espessura corneal em paciente diabéticos, é verificada uma tendência para um aumento desta, nestes pacientes, em comparação com pacientes não- diabéticos. É verificada também uma tendência, para que os valores de espessura corneal em pacientes diabéticos há mais de 10 anos serem superiores aos valores dos pacientes com tempo de diagnósticos inferior a 10 anos, o que coincide com alguns estudos já apresentados. Existe ainda uma tendência para um aumento da espessura corneal em pacientes que possuam um mau controlo metabólico da diabetes (HbA1c igual ou superior a 7%), o que também é verificado em estudos anteriores.

A espessura corneal central é um parâmetro importante para a avaliação adequada de pacientes que possam ser submetidos a cirurgia refrativa, ao avaliar o risco de glaucoma e as variações fisiopatológicas da estrutura corneal. É ainda, um sensível indicador da saúde corneal e serve como um índice para a hidratação e metabolismo corneal (2,19,28).

Como tal, a medição da espessura corneal deve fazer parte de uma completa examinação ocular e poderá ser importante para diagnosticar precocemente alterações corneais relacionadas com a diabetes, a fim de permitir uma qualidade visual sem repercussões em pacientes diabéticos.

## ❖ Densidade ótica corneal

Neste estudo pretendeu-se igualmente estudar a densidade ótica corneal em pacientes diabéticos. Como tal, foram comparados valores de densidade entre pacientes diabéticos e não-diabéticos de faixa etária idêntica. A densitometria corneal foi analisada a nível de profundidade, estudando as camadas corneais e a nível radial, sendo apenas estudada a região de 0 a 6mm da córnea. Paralelamente, verificou-se a associação da densidade ótica corneal de pacientes diabéticos com os fatores de risco previamente descritos.

Segundo o conhecimento da autora, existe apenas um único estudo comparativo de densidade ótica corneal entre pacientes com e sem diabetes Mellitus (4). No entanto, não é discriminado o tipo de diabéticos participantes no estudo.

Neste estudo, não foram encontradas alterações significativas na densidade ótica por camada entre pacientes diabéticos e não-diabéticos. Contudo, verifica-se que os pacientes diabéticos possuem maiores valores de densidade em qualquer uma das camadas e que os valores diminuem da camada anterior para a posterior. Ao nível da densidade radial, são encontradas alterações significativas nas camadas anterior, central e total, sendo que os maiores valores também são verificados para os pacientes diabéticos. Os valores diminuem ainda, de igual forma, da camada anterior para a posterior, radialmente.

Em relação aos fatores de risco, é observável uma tendência, tanto radial como por camada, para um aumento da densidade em tempos de diagnóstico superiores a 10 anos e com valores de hemoglobina glicada superiores a 7%. No que se refere ao fator de risco IMC e colesterol total, são notórias algumas flutuações, que podem ser devidas à terapêutica oral usada por cada paciente do estudo.

Estes achados são coincidentes com um estudo realizado em 2016 por Gao, Lin e Pan, que reporta que os pacientes diabéticos possuem um aumento da densidade ótica corneal ótica quando comparados com os pacientes não-diabéticos e que esta aumenta da periferia para o centro, diminuindo no sentido do epitélio para o endotélio corneal (4). Este mesmo estudo, refere ainda que a densidade ótica corneal central está correlacionada positivamente, com a duração da diabetes (4). Os valores de densidade são superiores para os pacientes com diabetes há mais de 10 anos, o que também é concordante com os resultados do presente estudo. O estudo afirma que a camada central e posterior da córnea, são as primeiras a terem alterações, sendo que, podem ser indicadoras de queratopatia diabética, numa fase mais precoce (4).

As alterações encontradas são justificadas pela distribuição das fibras de colagénio da córnea, indicando que o declínio de transparência da córnea é potencialmente devido à degeneração de fibras de colagénio levando a um aumento da densidade ótica corneal. As fibras de colagénio são glicadas e ficam mais firmes e espessas. Na presença de altos níveis de glucose, os produtos de glicosilação avançada (AGEs) acumulam-se na membrana basal do epitélio, e como tal, um estado prolongado de hiperglicemia pode levar a uma degeneração do colagénio da córnea, conduzindo a um aumento da densidade ótica. Consequentemente, a diminuição da atividade da bomba sódio potássio e da barreira epitelial, resultam em edema e nubécula, diminuindo a transparência, o que aumenta a densidade ótica no estroma e no epitélio (4).

Os restantes estudos publicados, sobre a presente temática apenas estudam a densidade ótica corneal em pacientes sem diabetes. Desses destaca-se o estudo desenvolvido por Dhubhghaill et al., em 2014, com o objetivo de estabelecer uma base normativa para a densidade ótica corneal em pacientes normais. Os autores agruparam a amostra em estudo por faixas etárias, tendo apurado que a densidade ótica aumenta com a idade (51). Concluíram ainda que, os valores de densidade ótica na camada anterior são superiores aos das restantes camadas, e que

a densidade ótica corneal não está relacionada com o sexo do paciente (51). No estudo de Dhubhghaill os valores de densidade diminuem da camada anterior para a camada posterior, o que é concordante com os resultados do presente estudo. Os valores de densidade para a faixa etária dos 60-70 anos, onde se inclui a idade total da amostra de não-diabéticos do presente estudo, são ainda muito semelhantes aos valores de densidade para os pacientes não-diabéticos (51).

Garzón et al. em 2016, utilizou uma amostra de 338 pacientes e determinou os valores normativos da densidade ótica corneal, relacionando-os com a idade, sexo do paciente, erro refrativo, espessura corneal e queratometria (52). Concluiu que a densidade da camada anterior apresenta o valor mais alto, e que é significativamente mais alto que os valores das outras camadas corneais, o que coincide com os resultados do presente estudo (52).

Telkin et al. em 2017, pretendeu investigar se a densidade ótica corneal pode ser usada como um indicador de bom funcionamento do endotélio corneal (53). Foi utilizada uma amostra de 253 olhos com uma faixa etária compreendida entre os 9 e os 74 anos (53). Verificou-se que os valores de densidade ótica corneal diminuem da camada anterior para a camada posterior, sendo que os maiores valores são na camada anterior, o que é concordante com os valores do presente estudo e de estudos já publicados (53). Conclui que a densidade ótica corneal pode ser usada como um potencial indicador de um bom funcionamento do endotélio corneal (53).

Por fim, Pekel et al. ainda em 2017, estudou as associações entre os parâmetros morfológicos da córnea, densidade das células endoteliais e as medidas da câmara anterior. Um dos resultados coincidentes com o presente estudo, foi que não existe correlação entre a densidade ótica corneal e o sexo do paciente (54). Este achado foi igualmente verificado no estudo de Dhubhghaill, já descrito anteriormente (51,54).

Apesar da medição da densidade ótica corneal ser considerada um fator importante numa completa exploração ocular, um possível indicador de uma queratopatia diabética precoce e ainda um bom indicador de um bom funcionamento do endotélio corneal, ainda não é um tema muito explorado na literatura, como foi possível verificar na discussão do presente trabalho e como tal, não é possível fazer uma correta e completa comparação de resultados.

## ❖ **Discussão final**

Os resultados do presente estudo demonstram-nos que a prestação de cuidados visuais primários a pacientes diabéticos, não deve ser diminuta, pois, compromete a deteção precoce das alterações oculares que ocorrem mais rapidamente na presença da DM. A possibilidade de avaliar objetivamente alterações na transparência da córnea, pode levar a uma melhor gestão e acompanhamento do paciente. Este tipo de análise, permite aos profissionais de saúde o

diagnóstico de desordens oculares, particularmente, em pacientes diabéticos, onde as alterações oculares se manifestam de forma rápida necessitando de uma maior atenção e cuidado.



## Capítulo 6- Conclusões

Nesta investigação é constatado que a espessura corneal total média é superior em pacientes diabéticos, ainda que não seja estatisticamente significativa. Foi verificado que não existem alterações significativas na espessura das diferentes camadas da córnea em pacientes diabéticos comparativamente a não- diabéticos. Excetuando, a membrana de Bowman que é menos espessa em pacientes diabéticos, sendo este resultado significativo a nível estatístico.

Considerando a associação com os fatores de risco anteriormente descritos, não foram encontradas correlações significativas, mas foi verificada uma tendência diretamente proporcional entre a espessura do endotélio e da membrana de Descemet com os valores de HbA1c. Considerando os limites estabelecidos para um bom e mau controlo metabólico, verificou-se que os valores de espessura corneal são superiores nos pacientes com um mau controlo metabólico da DM, (HbA1c  $\geq 7\%$ ). Foi igualmente observado, que a espessura corneal total, é maior nos pacientes com DM diagnosticados há mais de 10 anos.

Não foram encontradas evidências relativas à associação da espessura corneal com o IMC e com o colesterol total. Este resultado pode ser justificado pela influência da medicação no controlo glicémico dos pacientes diabéticos.

Relativamente à densidade ótica corneal estudada por camada, esta não apresenta valores estatisticamente significativos entre pacientes diabéticos e não- diabéticos. No entanto, é de constatar que a densidade média de cada camada é superior nos pacientes diabéticos.

Considerando a associação com os fatores de risco, foi verificado que a densidade é maior nos pacientes de sexo masculino. Em relação ao IMC, foi verificado que se encontra significativamente relacionado com as camadas anterior e total da córnea, numa relação inversamente proporcional. Acredita-se que o controlo metabólico através de terapêutica oral seja um dos fatores que justifique estes resultados.

Nos valores de HbA1c, foi verificada uma relação inversamente proporcional com a camada posterior da córnea.

Neste estudo, no parâmetro da densidade, foi ainda estudado a relação com a idade do paciente, que nos mostra que a densidade é significativamente superior nos pacientes com mais de 70 anos. Este facto é constatado tanto no grupo de pacientes diabéticos como no grupo de pacientes não-diabéticos, o que nos mostra que a densidade para além de ser aumentada com a idade, este aumento é mais evidenciado na presença de DM.

Quanto à densidade radial, são encontrados resultados estatisticamente significativos na área de 0-6mm da camada anterior, central e total, sendo que os maiores valores de densidade se verificam para os pacientes diabéticos.

A camada anterior encontra-se relacionada com o sexo do paciente, sendo que os maiores valores são apresentados no sexo masculino.

Considerando o tempo de diagnóstico da DM, é verificado que a densidade radial na área de 0-6mm é superior em pacientes diagnosticados há mais de 10 anos. É ainda verificado que, em associação com os níveis de HbA1c, a densidade é maior em pacientes com um mau controle metabólico ( $HbA1c \geq 7\%$ ).

Em relação com a idade, há diferenças significativas na camada posterior e total dos pacientes diabéticos, sendo que no geral, os maiores valores de densidade foram verificados para os pacientes com idade superior a 70 anos. O mesmo acontece para os pacientes não-diabéticos, no entanto, não foram encontradas alterações significativas na área analisada em nenhuma das camadas corneais deste grupo. Estes resultados demonstram-nos que a presença da DM é um fator que altera a densidade ótica corneal, tal como justificado anteriormente.

Considerando de igual modo à densidade por camada, não são encontradas associações da densidade radial com o colesterol total e com o IMC, podendo dever-se aos efeitos da medicação, como já anteriormente descrito.

Deste modo, destaca-se a importância de uma análise da espessura corneal, devido à tendência observada para uma associação com o tempo de diagnóstico da doença e com os valores de hemoglobina glicada, em pacientes diabéticos. E da análise da densidade ótica corneal nomeadamente de forma radial e por camada, e de igual modo, da sua tendência de associação com os fatores de risco, tempo de diagnóstico e hemoglobina glicada.

Todos os resultados anteriormente apresentados podem ainda ser influenciados pelas limitações encontradas na realização deste estudo. Para além do pequeno tamanho da amostra utilizada, tanto no grupo diabético como no não diabético, verificou-se que no geral, os pacientes diabéticos possuíam valores de hemoglobina glicada muito controlados (média de 6,63%), o que pode levar, que o valores analisados sejam muito próximos dos pacientes de controlo, e por isso, não ser possível observar grandes discrepâncias e uma obtenção de resultados estatisticamente significativos entre os grupos.

Contudo, seria interessante analisar no futuro algumas vertentes deste estudo. Como tal, propõe-se como estudo futuro a análise da espessura e densidade ótica corneal em função do número de fatores de risco a que cada participante se encontra exposto. Pretende-se estabelecer uma associação entre o número de fatores de risco e as alterações da espessura e densidade ótica corneal. Uma vez que este estudo é o primeiro estudo que tenta estabelecer a

influência da DM nas diferentes camadas da córnea seria importante aprofundar as razões da diminuição da espessura da membrana de Bowman em pacientes diabéticos.

Para concluir e como já mencionado, a variação da espessura corneal pode relacionar-se com alterações refrativas, perda de transparência corneal e consequente perda de acuidade visual. A maioria das pessoas com diabetes não tem conhecimento das complicações da diabetes. No entanto, a maior parte das complicações podem ser detetadas em estágios iniciais por programas de triagem, permitindo tratamentos precoces e prevenção da progressão das diversas patologias.

Como tal, torna-se necessário considerar os possíveis métodos de avaliação ocular e a monitorização rigorosa de pacientes diabéticos por parte dos profissionais de saúde, de forma a preservar a sua qualidade visual e saúde ocular.

## Bibliografia

1. IDF. IDF diabetes atlas, Eighth edition [Internet]. 2017. 1-150 p. Available from: [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org)
2. Kaur P, Singh B, Bal BS, Kaur I, Brar V. Central Corneal Thickness in Type 2 Diabetic Patients And its Correlation with Duration, Hba1c Levels and Severity of Diabetic Retinopathy. IOSR J Dent Med Sci. 2016;15(6):91-4.
3. Jakuš V, Rietbrock N, Wolfgang J, Main F. Advanced Glycation End-Products and the Progress of Diabetic Vascular Complications. *Physiol Res*. 2004; 53: 131-42.
4. Gao F, Lin T, Pan Y. Effects of diabetic keratopathy on corneal optical density, central corneal thickness, and corneal endothelial cell counts. *Exp Ther Med*. 2016;12(3):1705-10.
5. Choo M, Prakash K, Samsudin A, Soong T, Ramli N, Kadir A. Corneal changes in type II diabetes mellitus in Malaysia. *Int J Ophthalmol* [Internet]. 2010;3(3):234-6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3340640&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
6. Bikbova G, Oshitari T, Tawada A, Yamamoto S. Corneal changes in diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev*. 2012;8(4):294-302.
7. Calvo-Maroto AM, Cerviño A, Perez-Cambrodí RJ, García-Lázaro S, Sanchis-Gimeno JA. Quantitative corneal anatomy: Evaluation of the effect of diabetes duration on the endothelial cell density and corneal thickness. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2015;35(3):293-8.
8. Lee JS, Oum BS, Choi HY, Lee JE, Cho BM. Differences in corneal thickness and corneal endothelium related to duration in diabetes. *Eye* [Internet]. 2006;20(3):315-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15832184>
9. Ravalico G, Tognetto D, Palomba M, Calderini S, Vattovani O. Corneal Endothelial Function in Diabetes: A Fluorophyometric Study. *Ophtalmologica*. 1994; 208:179-84.
10. Gupta M, Pandey AN, Tyagi R. Original Research Article: A study of corneal changes - endothelial cell density (ECD) and central corneal thickness (CCT) in Type -2 DM in relation to Hba1c levels and compare it with healthy individuals. *Indian J. Clin. Exp. Ophtalmol*. 2016;2(2):123-7.
11. Briggs S, Osuagwu UL, AlHarthi EM. Manifestations of type 2 diabetes in corneal endothelial cell density, corneal thickness and intraocular pressure. *J Biomed Res* [Internet]. 2016;30(1):46-51. Available from:

<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/171/CN-01138171/frame.html>

12. Roszkowska A, Tringali C, Colosi P, Squeri C, Ferreri G. Corneal Endothelium Evaluation in Type I and Type II Diabetes mellitus. *Ophthalmologica*. 1999; 213:258-61.
13. Storr-Paulsen A, Singh A, Jeppesen H, Norregaard JC, Thulesen J. Corneal endothelial morphology and central thickness in patients with type II diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2014;92(2):158-60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23387877>
14. O'Donnell C, Efron N. Corneal endothelial cell morphometry and corneal thickness in diabetic contact lens wearers. *Optom Vis Sci* [Internet]. 2004;81(11):858-62. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=15545812](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15545812)
15. Keoleian GM, Pach JM, Hodge DO, Trocme SD, Bourne WM. Structural and functional studies of the corneal endothelium in diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol*. 1992;113(1):64-70.
16. Inoue K, Kato S, Inoue I, Amano S, Oshika T. Corneal Endothelium and Thickness in Type II Diabetes Mellitus. *Jpn J Ophthalmol*. 2002; 46:65-9.
17. El-Agamy A, Alsubaie S. Corneal endothelium and central corneal thickness changes in type 2 diabetes mellitus. *Clin Ophthalmol* [Internet]. 2017; 11:481-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28280298><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5338984>
18. Larsson LI, Bourne WM, Pach JM. Structure and Function of the Corneal Endothelium in Diabetes Mellitus Type I and Type II. *Arch Ophthalmol*. 1996;114.
19. Mathebula SD, Segoati TM. Is the central corneal thickness of diabetic patients thicker than that of non-diabetics' eyes? *African Vis Eye Heal* [Internet]. 2015;74(1):1-5. Available from: <http://avehjournal.org/index.php/aveh/article/view/307>
20. Weston BC, Bourne WM, Polse KA, Hodge DO. Corneal hydration control in diabetes mellitus. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 1995;36(3):586-95.
21. Peppia M, Uribarri J, Vlassara H. Glucose, Advanced Glycation End Products, and Diabetes Complications: What Is New and What Works. *Clin Diabetes* [Internet]. 2003;21(4):186-7. Available from: <http://clinical.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diaclin.21.4.186>
22. Kaji Y, Usui T, Oshika T, Matsubara M, Yamashita H, Araie M, et al. Advanced glycation end products in diabetic corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(2):362-8.

23. Vlassara H, Uribarri J. Advanced glycation end products (AGE) and diabetes: Cause, effect, or both? *Curr Diab Rep*. 2014;14(1):1-17.
24. Skarbez K, Priestley Y HM, Skarbez K, Priestley Y, Hoepf M, Koevary SB. Comprehensive Review of the Effects of Diabetes on Ocular Health. *Expert Rev Ophthalmol* [Internet]. 2011;5(4):557-77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3134329/pdf/nihms286175.pdf>
25. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean J Physiol Pharmacol* [Internet]. 2014;18(1):1-14. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3951818&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
26. Ljubimov V. Diabetic complications in the cornea. *Vision Res* [Internet]. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.visres.2017.03.002>
27. Shih KC, Lam KS-L, Tong L. A systematic review on the impact of diabetes mellitus on the ocular surface. *Nutr Diabetes* [Internet]. 2017;7(3),251. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nutd.2017.4>
28. Sorokhaibam R, Guha Y, Usharani L, Kaye T, Kamei GL, Meetei Y. Study on correlation between Diabetes mellitus and Central corneal thickness. *IOSR J Dent Med Sci* [Internet]. 2015;14(11):2279-861. Available from: [www.iosrjournals.org](http://www.iosrjournals.org)
29. Mcnamara NA, Brand RJ, Poise K, Bourne WM. Corneal function during Normal and High Serum Glucose Levels in Diabetes. *Investigative Ophthalmology and Visul Science*. 1998;39(1).
30. Yazgan S, Celik U, Kaldirim H, Ayar O, Elbay A, Aykut V, et al. Evaluation of the relationship between corneal biomechanic and HbA1C levels in type 2 diabetes patients. *Clin Ophthalmol* [Internet]. 2014; 8:1549-53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25170249>
31. Su DHW, Wong TY, Wong WL, Saw SM, Tan DTH, Shen SY, et al. Diabetes, Hyperglycemia, and Central Corneal Thickness. The Singapore Malay Eye Study. *Ophthalmology*. 2008;115(6):964-9.
32. Altay Y, Burcu A, Ornek F. The change in central corneal thickness after successful control of hyperglycemia in diabetic patients. *Int Eye Sci*. 2014;14(4):29-32.
33. Sanchis-Gimeno JA, Alonso L, Rahhal M, Bastir M, Perez-Bermejo M, Belda-Salmeron L. Corneal thickness differences between type 2 diabetes and non-diabetes subjects during preoperative laser surgery examination. *J Diabetes Complications* [Internet]. 2017;31(1):209-12. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1056872716304512>
34. Ozdamar Y, Cankaya B, Ozalp S, Acaroglu G, Karakaya J, Özkan SS. Is There a Correlation Between Diabetes Mellitus and Central Corneal Thickness? *J Glaucoma* [Internet]. 2010;19(9):613-6. Available from:

<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00061198-201012000-00009>

35. Pierro L, Brancato R, Zaganelli E, Guarisco L, Calori G. Correlation of lens thickness with blood glucose control in diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol Scand.* 1996;74(1395-3907):539-41.
36. Goldich Y, Barkana Y, Gerber Y, Rasko A, Morad Y, Harstein M, et al. Effect of diabetes mellitus on biomechanical parameters of the cornea. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. 2009;35(4):715-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrs.2008.12.013>
37. Toygar O, Sizmaz S, Pelit A, Toygar B, Yabas Kiziloglu O, Akova Y. Central corneal thickness in type II diabetes mellitus: is it related to the severity of diabetic retinopathy? *Turk J Med Sci.* 2015;45(3):651-4.
38. Busted N, Olsen T, Schmitz O. Clinical observations on the corneal thickness and the corneal endothelium in diabetes mellitus. *BrJ Ophthalmol.* 1981; 65:687-90.
39. Kotecha A, Oddone F, Sinapis C, Elsheikh A, Sinapis D, Sinapis A, et al. Corneal biomechanical characteristics in patients with diabetes mellitus. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. 2010;36(11):1822-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrs.2010.08.027>
40. Wiemer NGM, Dubbelman M, Kostense PJ, Ringens PJ, Polak BCP. The Influence of Chronic Diabetes Mellitus on the Thickness and the Shape of the Anterior and Posterior Surface of the Cornea. *Cornea.* 2007;26(10):1165-70.
41. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Diabetes: Factos e Números 2014- Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. 2014.
42. Diabetes DOF. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2009;32(SUPPL. 1).
43. World Health Organization. Global Report on Diabetes. Isbn [Internet]. 2016;978:88.
44. Gardete-Correia L, Boavida JM, Raposo JF, et al. First diabetes prevalence study in Portugal: PREVADIAB study. *Diabet Med.* 2010;27(8):879-81.
45. Herse P. A Review of Manifestations of Diabetes Mellitus in the Anterior Eye and Cornea. *Am J Optom & Physiol Optics.* 1988;65(3):224-230.
46. Vieira-Potter VJ, Karamichos D, Lee DJ. Ocular Complications of Diabetes and Therapeutic Approaches. *Biomed Res Int.* 2016;2016.
47. Calvo-Maroto AM, Perez-Cambrodí RJ, Albarán-Diego C, Pons A, Cerviño A. Optical quality of the diabetic eye: A review. *Eye.* 2014;28(11):1271-80.
48. Armstrong RA. Statistical guidelines for the analysis of data obtained from one or both eyes. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2013;33(1):7-14.
49. Galgauskas S, Laurinavičiūtė G, Norvydaitė D, Stech S, Ašoklis R. Changes in choroidal thickness and corneal parameters in diabetic eyes. *Eur J Ophthalmol.* 2015;26(2):163-7.

50. Suraida AR, Ibrahim M, Zunaina E. Correlation of the anterior ocular segment biometry with HbA1c level in type 2 diabetes mellitus patients. *PLoS One*. 2018;13(1):1-14.
51. Dhubhghaill SN, Rozema JJ, Jongenelen S, Hidalgo IR, Zakaria N, Tassignon MJ. Normative values for corneal densitometry analysis by scheimpflug optical assessment. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2013;55(1):162-8.
52. Igor P, Javier I, Caro P, Lo A. Corneal densitometry and its correlation with age, pachymetry, corneal curvature, and refraction. *Int Ophtalmol*. 2017; 37(6): 1263-1268;
53. Tekin K, Sekeroglu MA, Kiziltoprak H, Yilmazbas P. Corneal Densitometry in Healthy Corneas and Its Correlation with Endothelial Morphometry. *Cornea*. 2017;36(11):1336-42.
54. Pekel G, Özbakiş F, Bahar A, Pekel E, Çetin EN. Correlations of Corneal Optical Densitometry, Endothelial Hexagonality Percentage, and Epithelium Thickness. *Curr Eye Res* [Internet]. 2017;0(0):1-5. Available from: <https://doi.org/10.1080/02713683.2017.1387271>



## Anexos

1. Parecer da Comissão de Ética
2. Consentimento informado dado aos participantes
3. Ficha de registo da autora
4. Relatório sobre o estudo dado aos participantes
5. Trabalhos apresentados no âmbito da dissertação

## Anexo 1- Parecer da aprovação da Comissão de Ética



### COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE

<b>PARÉCER FINAL:</b>  Parecer favorável. O investigador deverá, no entanto, juntar ao processo o protocolo celebrado entre a UBE e o ACES - CB.	<b>DISPACHO:</b> Homologação de o parecer final da Comissão de Ética para a Saúde 19. 11. 2015  Conselho Diretivo da A.R.S. do Centro, Lda  Dr. José Manuel António Torres Presidente  Dr. Maria Augusta Silva Vice-Presidente
--	---


**ASSUNTO:** 70/2015 - Análise da Influência de Parâmetros Visuais na Qualidade de Vida do Paciente Diabético na Região da Costa da Beira

Dr. Luís Manuel António Mendes Cabral  
Regist.

A diabetes é uma patologia com uma enorme incidência mundial com tendência para aumentar. Infelizmente, não obstante as medidas preventivas e de educação o número de diabéticos aumenta também fruto de uma cada vez maior população envelhecida. Uma das consequências da diabetes é a retinopatia diabética. Com o avançar da doença há uma progressiva diminuição da acuidade visual que pode, inclusive, conduzir à cegueira. Urge, pois, estudar a retinopatia diabética, estudar causas, formas de controle da doença e tratamentos. O estudo apresentado poderá revelar ser uma mais valia no desenvolvimento e aperfeiçoamento dos tratamentos da retinopatia diabética.

Coimbra, 18 de novembro de 2015

O Relator  
  
(Dra. Carla Barbosa)

O Presidente da CES  
  
(Prof. Doutor Fontes Ribeiro)

## Anexo 2- Consentimento Informado dado aos participantes



### CARTA EXPLICATIVA AO PARTICIPANTE DO ESTUDO

#### “Estudo da Variação da Espessura Corneal em Pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2”

Exmo. Sr(a), vimos por este meio solicitar a sua participação num projeto de investigação, no âmbito do Mestrado em Optometria e Ciências da Visão, envolvendo a análise e quantificação da espessura e densidade corneal. Este estudo tem como objetivos analisar e quantificar a espessura e densidade da córnea em pessoas com Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 e a sua relação com fatores de risco.

Este estudo consiste na recolha de dados optométricos, nomeadamente Biomicroscopia, Retinografia, Tonometria e Tomografia de Scheimpflug (Pentacam) tendo como finalidade, a verificação da integridade dos tecidos oculares, aferição de possíveis patologias de fundo do olho e medição da espessura e densidade corneal. Serão ainda recolhidas medidas de peso, altura, pressão arterial e valores de controlo metabólico da Diabetes. Informamos Vª.Exa., que os testes a realizar são indolores, não invasivos e sem complicações, com uma duração de aproximadamente 30 minutos.

Qualquer informação que seja recolhida é estritamente confidencial. O seu nome não será revelado e a sua identidade não será comunicada a terceiros. No final da sua participação será-lhe-á dado um relatório sobre o seu estado refrativo e estrutural, consoante os exames efetuados, que foram referidos nesta comunicação.

Agradecemos a sua participação neste estudo e informamos que poderá desistir do mesmo a qualquer momento sem que hajam quaisquer repercussões. Os testes serão efetuados pela licenciada e atual aluna de mestrado em Optometria e Ciências da Visão, Cristiana Adelino. Em caso de dúvidas ou esclarecimentos adicionais, poderá contactar os responsáveis do estudo, Dra. Cristiana Adelino e Prof. Doutor Francisco Brando, através dos e-mails: [cristianaadelino.19@hotmail.com](mailto:cristianaadelino.19@hotmail.com) e/ou [fbrando@ubi.pt](mailto:fbrando@ubi.pt), respetivamente.

A(O) Responsável do Projeto,

---

### CONSENTIMENTO LIVRE E INFORMADO

Eu, \_\_\_\_\_, declaro ter lido e compreendido este documento, bem como as informações verbais que me foram fornecidas pelos responsáveis do estudo. Foi-me garantida a possibilidade de, em qualquer altura, recusar participar neste estudo sem qualquer tipo de repercussões. Desta forma, aceito participar neste estudo e permito a utilização dos dados que de forma voluntária forneço, confiando em que apenas serão utilizados para esta investigação e nas garantias de confidencialidade e anonimato que me são dadas pelos investigadores.

Covilhã, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_

Assinatura

### Anexo 3- Ficha de Registo da Autora

Código: R 0 0 0 6 _____							
Código (UBIMRD): _____							
Contacto Telefónico: _____							
<b>UBIMEDICAL</b>							
<b>Dados Pessoais</b>	DN: __/__/__		Género: F M		Data: __/__/__ (UBIMRD)		
	Idade: _____		Diabetes: <input type="checkbox"/> tipo 2		Hb1Ac: __% Data: __/__/__		
	Comprimidos __ Insulina __ Quanto tempo? __		Nome dos comprimidos:		TG: _____		
	Diagnóstico: _____ anos		Feso: _____		Total: _____ LDL: _____ HDL: _____		
Altura: _____		Tabaco: __ Deixou __ Anos __					
<b>Refração</b>	<b>Aberrómetro</b>		<b>Est/Cil x Eixo</b>				
	OD						
	OE						
	<b>Focómetro</b>		<b>Est/ Cil x Eixo (VL)</b>	<b>Prisma x Base</b>	<b>Tipo</b>	<b>Add</b>	<b>Hora: P/D</b>
	OD				__ Progress.		
	OE				__ Bifocals		
					__ 2 Dc.		
<b>Autorefratómetro</b>		<b>Est/Cil x Eixo</b>			<b>Olio Diretor: <input type="checkbox"/> OD <input type="checkbox"/> OE</b>		
OD							
OE							
<b>Retinografia</b>	Com RD Não-Proliferativa _____						
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Microaneurismas <input type="checkbox"/></li> <li>• + que 20 hemorragias intraretinianas em cada um dos 4 quadrantes <input type="checkbox"/></li> <li>• Anomalias venosas em 2 ou mais quadrantes <input type="checkbox"/></li> <li>• IRMA em pelo menos 1 quadrante <input type="checkbox"/></li> <li>• Sem sinais de RD proliferativa: Neovascularização <input type="checkbox"/> Hemorragia vítrea <input type="checkbox"/></li> </ul>						
Sem RD _____							

DATA: \_\_\_\_\_ HORAS: \_\_\_\_\_

CENTRO CLÍNICO E EXPERIMENTAL EM CIÊNCIAS DA VISÃO									
Câmara Anterior									
Volume	OD				Profundidade	OD			
	OE					OE			
Rim	OD				Diâmetro Pupilar	OD			
	OE					OE			
Espessura Corneal									
OD	0mm				OE	0mm			
	2mm					2mm			
	4mm					4mm			
	6mm					6mm			

	8mm					8mm				
	10mm					10mm				

Prog. Index											
OD	Min	Axis	Avg	Máx	Axis	OE	Min	Axis	Avg	Máx	Axis

Volume Corneal											
OD	3mm					OE	3mm				
	5mm						5mm				
	7mm						7mm				

Thinnest Locat.											
OD						OE					

Pupil. Center											
OD						OE					

Densidade Camada Anterior (120 um)											
OD	0-2mm					OE	0-2mm				
	2-6mm						2-6mm				
	6-10mm						6-10mm				
	10-12mm						10-12mm				
	Total						Total				

Densidade Camada Central											
OD	0-2mm					OE	0-2mm				
	2-6mm						2-6mm				
	6-10mm						6-10mm				
	10-12mm						10-12mm				
	Total						Total				

Densidade Camada Posterior (60 um)											
OD	0-2mm					OE	0-2mm				
	2-6mm						2-6mm				
	6-10mm						6-10mm				
	10-12mm						10-12mm				
	Total						Total				

Densidade Total (Ant.-Post.)											
OD	0-2mm					OE	0-2mm				
	2-6mm						2-6mm				
	6-10mm						6-10mm				
	10-12mm						10-12mm				
	Total						Total				

OCT- Espessura Camadas Corneais											
OD	Filme Lacrimal					OE	Filme Lacrimal				
	Epitélio						Epitélio				
	M. Bowman						M. Bowman				
	Estroma						Estroma				
	Descemet/End.						Descemet/End.				

## Anexo 4- Relatório dado aos participantes



### Relatório

Nome: \_\_\_\_\_

#### Estudo Refrativo

Focômetro	Est/ Cí x Eixo (VL)	Prisma x Base	Tipo	Add	Acuidade Visual (longe) (escala decimal)	
OD			___ Progress. ___ Bifocais ___ 2 Oc.			AO:
OE						
<b>Melhor Refração (longe)</b>	Est/Cí x Eixo		Acuidade Visual (longe) (escala decimal)			
OD						AO:
OE						

#### Estudo Estrutural

OCULUS Pentacam HR				
		S/alterações	C/alterações	Observações:
Espessura Corneal	OD			
	OE			
Densidade Corneal	OD			
	OE			

O presente relatório foi elaborado com base nos resultados do projeto de investigação "Estudo da Variação da Espessura Corneal em Pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2", do qual foi voluntário. Este relatório informa sobre a acuidade visual na visão de longe, assim como, espessura e densidade corneais. No entanto, o presente relatório, não substitui uma consulta optométrica.

Covilhã, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_

A Licenciada em Optometria- Ciências da Visão,

(Dra. Cristiana Correia Adelino)

## Anexo 5- Trabalhos apresentados no âmbito da dissertação

### Study of the Corneal Thickness in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Adelino.C<sup>1a</sup>, Monteiro.P<sup>1ab</sup>, Ferreira.F<sup>1ab</sup>

<sup>1</sup>University of Beira Interior (UBI), Covilhã- Portugal; <sup>a</sup> Vision Sciences Clinical and Experimental Centre (CCECV- UBI); <sup>b</sup> Health Sciences Research Centre (CICS- UBI)

#### INTRODUCTION

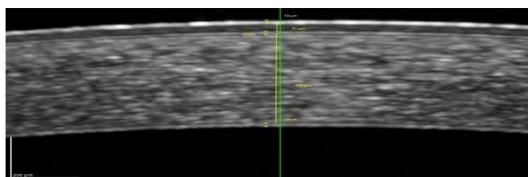
Diabetic corneal disease is a significant clinical problem that affects more than half of the diabetic population. However, it remains underdiagnosed and underestimated due to the lack of attention of health professionals (1). Significant alterations in corneal thickness in diabetic patients has been documented in several studies, suggesting that this may be one of the first detectable changes in people with diabetes (2-4). The measurement of corneal thickness is an essential component in a complete optometric examination and can be considered as a sensitive indicator of corneal health and early diagnosis of diabetic keratopathy (3,5).

#### PURPOSE

To analyze and quantify the total and each layer corneal thickness, in patients with Type 2 Diabetes Mellitus (DM). Determine its association with risk factors, sex, BMI, smoking, time of diagnosis of DM, severity of Diabetic Retinopathy (DR) and Glycated Hemoglobin (HbA1c).

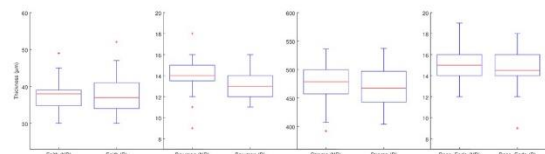
#### METHODS

Thirty-two diabetic and thirty-two non-diabetic patients were selected for the study. The dominant eye was evaluated in all patients. The measurement of the thickness of each layer of the cornea was made by Anterior Segment Optical Coherence Tomography (AS-OCT). Thickness measurements were performed manually by 2 independent observers to the study. A 15x5 volume scan was performed, with 11 spacing sections of 282 µm. It was only selected for analysis, the image with better quality. The association of thickness with risk factors were analyzed.

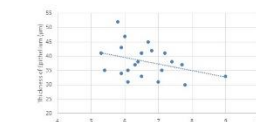


#### RESULTS

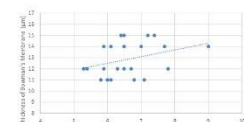
There were no statistically significant differences in the corneal layers between diabetic and non-diabetic patients. Regarding the systemic factors, there was a moderate but non-significant correlation, between the HbA1c values and Bowman's Membrane thickness values ( $r=0.346$ ,  $p=0.115$ ). Also, a moderate but non-significant correlation was observed between HbA1c values and Epithelial thickness ( $r=-0.315$ ,  $p=0.154$ ). In the remaining systemic factors, no statistically significant differences were observed (Stroma:  $r=-0.128$ ,  $p=0.570$ ; Descemet Membrane + Endothelium:  $r=0.066$ ,  $p=0.769$ ).



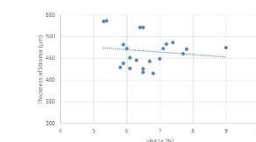
Graph 1. Thickness of each corneal layer in non-diabetic and diabetic patients



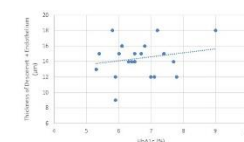
Graph 2. Correlation between the thickness of Epithelium and the HbA1c



Graph 3. Correlation between the thickness of Bowman's Membrane and the HbA1c



Graph 4. Correlation between the thickness of Stroma and the HbA1c



Graph 5. Correlation between the thickness of Descemet and Endothelium and the HbA1c

#### CONCLUSIONS

Although there are no significant changes in corneal thickness between diabetic and non-diabetic patients, there is a tendency for the total thickness to be lower in diabetic patients. Possibly, due to the decrease in the thickness of the Bowman's Membrane. Furthermore, the Glycated Hemoglobin, HbA1c, appears to be a predictive factor for changes in corneal thickness in patients with DM.

#### REFERENCES

1. Ljubimov A V. Diabetic complications in the cornea. Vision Res [Internet]. 2017;
2. Suraida AR, Ibrahim M, Zunaina E. Correlation of the anterior ocular segment biometry with HbA1c level in type 2 diabetes mellitus patients. PLoS One. 2018;13(1):1-14.
3. Sorokhalbam R, Guha Y, Usharani L, Kaye T, Kamel GL, Meetei Y. Study on correlation between Diabetes mellitus and Central corneal thickness. IOSR J Dent Med Sci [Internet]. 2015;14(11):2279-861.
4. Kaur P, Singh B, Bal BS, Kaur I, Brar V. Central Corneal Thickness in Type 2 Diabetic Patients And its Correlation with Duration, HbA1c Levels And Severity of. IOSR J Dent Med Sci. 2016;15(6):91-4
5. Gao F, Lin T, Pan Y. Effects of diabetic keratopathy on corneal optical density, central corneal thickness, and corneal endothelial cell counts. Exp Ther Med. 2016;12(3):1705-10.