

Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

Anne Elise Cruz do Carmo Chaves

**Avaliação morfológica e funcional das alterações neuro vasculares retinianas
em pacientes com Diabetes Mellitus Pós-Transplante**

Porto Alegre - RS

2024

Anne Elise Cruz do Carmo Chaves

**Avaliação morfológica e funcional das alterações neuro vasculares retinianas
em pacientes com Diabetes Mellitus Pós-Transplante**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de doutora em Endocrinologia.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Lavinsky

Porto Alegre - RS

2024

CIP - Catalogação na Publicação

Chaves, Anne Elise Cruz do Carmo

Avaliação morfológica e funcional das alterações neuro vasculares retinianas em pacientes com Diabetes Mellitus Pós-Transplante / Anne Elise Cruz do Carmo Chaves. -- 2024.

86 f.

Orientador: DANIEL LAVINSKY.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. DIABETES MELITUS POS TRANSPLANTE. 2. RETINOPATIA DIABETICA . 3. TOMOGRAFIA DE COERENCIA ÓPTICA. I. LAVINSKY, DANIEL, orient. II. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Anne Elise Cruz do Carmo Chaves

Avaliação morfológica e funcional das alterações neuro vasculares retinianas em pacientes com Diabetes Mellitus Pós-Transplante

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de doutora em Endocrinologia.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Lavinsky

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Fernando Korn Mallerbi
Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP

Prof. Dra. Helena Messinger Pakter
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

Prof. Dra. Maristela de Oliveira Beck
Universidade Federal de Santa Maria - UFSM

Aos meus filhos, Joaquim e Olivia, minha fonte de amor e perseverança, e ao meu pai, Claudio Chaves, por ser exemplo e incentivo em toda minha trajetória acadêmica.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por todas as oportunidades a mim concedidas. Ao meu professor e orientador, Prof. Daniel Lavinsky, pela credibilidade e confiança em mim depositadas, por todas as orientações e ensinamentos. Aos pacientes, que mesmo em tempos de pandemia, aceitaram participar de visitas clínicas e contribuir para a construção do conhecimento, possibilitando este trabalho. À colega endocrinologista, Thiza Londero, que deu início em seu mestrado à investigação oftalmológica dos pacientes com DMPT e sempre foi solícita em prestar ajuda durante a realização deste trabalho. À Prof. Andrea Bauer e à Prof. Cristiane Leitão pelo suporte científico, disponibilidade e cordialidade. Ao Dr. Fábio Lavinsky pela colaboração, treinamento e ajuda no uso do Compass. Ao Prof. Jaco Lavinsky, que desde minha chegada a Porto Alegre, sempre foi minha referência de apoio, incentivo e amizade. Às colegas e colaboradoras, Mônica e Gisele, pela ajuda na rotina das visitas clínicas e todo suporte. Á todos os meus professores que ao longo da vida me conduziram na longa caminhada da busca pelo conhecimento. Ao meu pai, Claudio Chaves, pelo incentivo constante, minha fonte de inspiração e exemplo de dedicação e perseverança. Ao meu esposo, Fabricio, por toda ajuda e parceria, além de paciência e compreensão nos momentos de ausência. À minha irmã, Lara, pela colaboração nas revisões de texto. À minha mãe, Auxiliadora, e minhas irmãs, Mileny e Raissa, pela torcida e amor nesse período e sempre. Á minha avó Dorothea (in memoriam) pelas lições de vida e exemplo de bondade

RESUMO

Introdução: A Diabetes Mellitus Pós-Transplante (DMPT) surge após transplante de órgão sólido em pacientes sem histórico de diabetes, sendo uma complicação metabólica grave e multifatorial, relacionada ao aumento do risco de infecções, doenças cardiovasculares, mortalidade e falência do enxerto. Estudo prévio encontrou que as complicações microvasculares tardias no DMPT apresentam curso clínico mais brando, com ausência de sinais clínicos de retinopatia diabética (RD).

Objetivos: Avaliar as características anatômicas e funcionais das alterações neurovasculares de pacientes com diagnóstico de DMPT após transplante renal comparado a grupo controle de pacientes pós transplante sem diagnóstico de DMPT.

Metodologia: Foi conduzido no Hospital de clínicas de Porto Alegre (HCPA) estudo longitudinal prospectivo e retrospectivo envolvendo coorte de pacientes que realizaram transplante renal entre 2000 e 2011. Para recrutamento de participantes foi utilizado banco de dados de estudo prévio envolvendo pacientes transplantados renais há mais de 5 anos e com desenvolvimento de DMPT e grupo controle de transplantados sem DMPT. Na etapa retrospectiva foram analisados dados de SS-OCT (*Swept-source Optical Coherence Tomography*) e OCT-A (OCT Angiography) coletados em 2016 e 2017. Na fase prospectiva foram realizadas duas novas visitas clínicas com realização acuidade visual ETDRS, perimetria fundoscópica automatizada (PFA), além de novos exames de SS-OCT e OCT-A.

Resultados: Em análise transversal foi encontrada diferença nos níveis de sensibilidade foveal no grupo DMPT ($p=0.041$) e média/alta correlação entre a redução de espessura retiniana ao OCT e de camada de células ganglionares e a sensibilidade à PFA. Na avaliação longitudinal, em amostra com média de tempo pós transplante de 14 anos foi observada mortalidade de 33% no grupo DMPT e presença de edema macular cistoide em 16%. Indivíduos com DMPT apresentaram redução significativa de espessura retiniana em camadas GLC+ e GLC++ além de apresentarem aumento de Zona Foveal avascular superficial (FAZ-S). Na análise retrospectiva foi observado que os pacientes com DMPT que faleceram ao longo do estudo apresentavam aumento de FAZ-S e Zona Avascular Foveal Profunda (FAZ-P) nos exames iniciais quando comparados aos com DMPT que seguiram vivos.

Conclusão: Apesar da retinopatia diabética em DMPT apresentar um curso mais indolente, identificamos a presença de edema macular cistoide e dano neural precoce, com redução na espessura retiniana de camada de células ganglionares. Foi identificado aumento da FAZ e associação deste achado com piores desfechos de sobrevida. A relevância longitudinal dos resultados foi limitada pela perda de amostra durante a pandemia de COVID-19, destacando a necessidade de mais estudos para compreender plenamente a progressão da doença e validar biomarcadores possivelmente úteis para prognóstico clínico.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus Pós-Transplante. Retinopatia diabética. Tomografia de Coerência Óptica.

ABSTRACT

Introduction: Post-Transplant Diabetes Mellitus (PTDM) occurs in patients without a prior history of diabetes after solid organ transplantation, being a severe and multifactorial metabolic complication, associated with an increased risk of infections, cardiovascular diseases, mortality, and graft failure. A previous study found that late microvascular complications in PTDM have a milder clinical course, with no clinical signs of diabetic retinopathy (DR). **Objectives:** To evaluate the anatomical and functional characteristics of neurovascular changes in patients diagnosed with PTDM compared to a post-transplant control group without a PTDM diagnosis. **Methodology:** A longitudinal prospective and retrospective study was conducted at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) involving a cohort of patients who underwent kidney transplantation between 2000 and 2011. Participants were recruited using a database from a previous study involving kidney transplant patients for more than 5 years and the development of PTDM and a control group of transplant recipients without PTDM. In the retrospective phase, data from SS-OCT (Swept-source Optical Coherence Tomography) and OCT-A (OCT Angiography) collected in 2016 and 2017 were analyzed. In the prospective phase, two new clinical visits were performed with ETDRS visual acuity assessment, automated fundoscopic perimetry (PFA), in addition to new SS-OCT and OCT-A exams. **Results:** In a cross-sectional analysis, a difference was found in foveal sensitivity levels in the PTDM group ($p=0.041$) and moderate/high correlation between reduced retinal thickness on OCT and ganglion cell layer and sensitivity to PFA. In the longitudinal evaluation, in a sample with an average post-transplant time of 14 years, a mortality of 33% was observed in the PTDM group and the presence of cystoid macular edema in 16%. Individuals with PTDM showed a significant reduction in retinal thickness and in GCL+ and GCL++ layers at the initial visits, with a reduction in significance over the follow-up. An increase in the superficial foveal avascular zone (FAZ-S) was identified among PTDM patients, and retrospective analysis showed that PTDM patients who died during the study had an increase in FAZ-S and Deep Foveal Avascular Zone (FAZ-P) when compared to those with PTDM who survived. **Conclusion:** In conclusion, although diabetic retinopathy in PTDM presents a more indolent course, we identified the presence of cystoid macular edema and early neural damage, with a reduction in retinal ganglion cell layer thickness. An increase in FAZ and an association with poorer survival outcomes were also identified. The longitudinal relevance of the results was limited by sample loss during the COVID-19 pandemic, highlighting the need for further studies to fully understand disease progression and validate potentially useful biomarkers for clinical prognosis.

Keywords: Post-Transplant Diabetes Mellitus. Diabetic Retinopathy. Optical Coherence Tomography

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Modelo de grade ETDRS para apresentação dados de espessura macular ao SS-OCT. B: modelo de apresentação de espessura de GCL+ e GCL++.....	21
Figura 2: Densidades vasculares nas nos diferentes plexos vasculares.....	22
Figura 3: Medida manual da FAZ a nível de plexo superficial (A) e profundo (B)	22
Figura 4: Esquema de avaliação de sensibilidades à perimetria. A: Anel interno composto pelos 4 pontos centrais ao redor do ponto foveal. B: Anel Externo composto pelos 12 pontos adjacentes	23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA - American Diabetes Academy

CC - Centervue Compass®

CCL - Coriocalilar layer

CPI - Damada plexiforme interna

DG - Diabetes gestacional

DM - Diabetes mellitus

DMPT - Diabetes mellitus pós-transplante

ETDRS - Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

FAZ - Zona avascular foveal

FDT - tecnologia de duplicação de frequência

GCL - Ganglion cell layer

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HCV - Vírus da hepatite C

LGPD - Lei Geral de Proteção de Dados

MB - Membrana de Bruch

MLI - Membrana limitante interna

NODAT - New-onset diabetes mellitus after transplantation

OCT-A – Optical coherence tomography angiography

PCS - Plexo capilar superficial

PCP - Plexo capilar profundo

RD - Retinopatia diabética

SS-OCT – Swept source optical coherence tomography

TCLE - Termo de consentimento livre e esclarecido

UNV - unidade neurovascular

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
1.1 DIABETES MELLITUS POS TRANSPLANTE.....	10
1.2 RETINOPATIA DIABÉTICA.....	13
1.2.1 Achados pré-clínicos da retinopatia diabética.....	14
1.2.2 Análise funcional retiniana.....	15
2 JUSTIFICATIVA	17
3 OBJETIVOS	18
3.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	18
3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	18
4 MATERIAL E MÉTODOS	18
4.1 DESENHO DO ESTUDO.....	18
4.2 POPULAÇÃO E GRUPOS:.....	18
4.3 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO.....	19
4.3.1 Recrutamento e seleção.....	19
4.3.2 Critérios de inclusão.....	19
4.3.3 Critérios de Exclusão.....	19
4.4 AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICA.....	20
4.4.1 Avaliação estrutural da retina.....	20
4.4.2 Avaliação da sensibilidade funcional da retina.....	23
4.5 ESTATÍSTICA.....	24
5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	25
6 ARTIGO 1: EARLY RETINAL NEUROVASCULAR FINDINGS IN POSTTRANSPLANT DIABETES MELLITUS PATIENTS WITHOUT CLINICAL SIGNS OF DIABETIC RETINOPATHY	26
7 ARTIGO 2 - NEURORETINAL DAMAGE IN POST-TRANSPLANT DIABETES MELLITUS: A STRUCTURAL-FUNCTIONAL ANALYSIS BASED ON AUTOMATED FUNDUS PERIMETRY	33
8 ARTIGO 3 - LONGITUDINAL ANALYSIS OF RETINAL NEUROVASCULAR CHANGES IN PATIENTS WITH POST-TRANSPLANT DIABETES MELLITUS	34
9 DISCUSSÃO	35
10 CONCLUSÕES	40
REFERÊNCIAS	41

1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é uma grave doença crônica que apresenta altos índices de morbidade e acomete cerca de 400 milhões de pessoas no mundo todo, com uma prevalência estimada de 8.4% no Brasil (1). O DM tem significativo impacto na saúde pública devido às complicações macro e microvasculares e às limitações por elas provocadas, sendo a retinopatia diabética (RD) considerada a principal causa de cegueira em indivíduos economicamente ativos em todo o mundo(2). A prevalência de RD está em considerável progressão à medida que a prevalência de diabetes aumenta. Segundo dados da Academia Americana de Oftalmologia, estima-se que, em 2030, cento e noventa milhões de pessoas terão RD e aproximadamente 56,3 milhões necessitarão de tratamento oftalmológico em decorrência dessas manifestações oculares. (3)

O DM é universalmente classificado em: tipo 1, quando resultante da destruição autoimune das células beta pancreáticas; tipo 2, quando relacionado ao aumento da resistência periférica à insulina em associação à progressiva deficiência de secreção de insulina; diabetes gestacional (DG), quando o DM é diagnosticado durante a gravidez; e subtipos específicos de DM (4). Um tipo específico e menos comum de DM é aquele que incide em pessoas previamente não diabéticas após um transplante de órgão sólido ou hematopoiético, designado diabetes mellitus pós-transplante (DMPT). (5)

1.1 DIABETES MELLITUS POS TRANSPLANTE

A DMPT é um subtipo específico de diabetes que se manifesta após a realização de transplante de órgão sólido em indivíduos sem histórico prévio de DM. Inicialmente, esta condição era conhecida como New-onset Diabetes Mellitus After Transplantation (NODAT). A associação entre transplante renal e o surgimento de DM foi descrita pela primeira vez em 1964 por Starlz. Atualmente, é considerada uma complicação metabólica importante de origem multifatorial, que se manifesta principalmente no primeiro ano após o transplante e é reconhecida como uma das mais graves doenças do período pós-transplante. (6–8)

A DMPT está associada ao aumento de risco de infecções graves, doenças cardiovasculares, mortalidade e perda do enxerto. É considerada um fator preditor independente de menor sobrevida e de aumento do risco de mortalidade para o receptor, quando comparado com aqueles não diabéticos, além de determinar altas taxas de falência do enxerto ((7–10).

Em 2003, foi publicado o primeiro consenso para o diagnóstico e manejo do DMPT, no qual foram estabelecidos critérios diagnósticos semelhantes aos estabelecidos pela American Diabetes Association (ADA) para diagnóstico de DM na população em geral: (1) glicemia em jejum ≥ 126 mg/d, ou (2) glicemia 2h após administração de 75g de glicose (TTOG 75 g) ≥ 200 mg/dL, ou (3) sintomas clássicos de hiperglicemia com glicemia casual ≥ 200 mg/dL; sendo que os dois primeiros devem ser repetidos para confirmação do DMPT (11) Em 2010, a ADA incluiu a dosagem de hemoglobina glicada (A1c) como novo critério diagnóstico para DM. Para o diagnóstico do DMPT, contudo, esse teste apresenta ressalvas devido à interferência na presença de anemia pós-transplante, resultando em valores subestimados de HbA1c. No consenso sobre DMPT de 2014, foi reafirmado o TTOG 75 g como diagnóstico padrão-ouro, porém a A1c pode ser utilizada para reconhecer o DMPT e no Report do Consenso de 2023 foi sugerida a realização de rastreamento nos pacientes em lista pré transplante como forma de otimizar a identificação e manejo desses pacientes, através da busca por fatores de risco e realização de TOTG nos pacinetes em lista para transplante. (12,13)

A incidência dessa complicação nos estudos é muito variável, com valores de 21,5% nos transplantes de uma forma geral (6) e variando nos diferentes órgãos transplantados: fígado 2,5-45% (7,14), coração 4-40% (10,15,16), pulmão 22,78-35% (6,17–19) e rim 27% ((9,20–22). O tempo de seguimento, o uso correto dos critérios diagnósticos e o regime de imunossupressão empregado são fatores que influenciam nesses valores. A maior probabilidade de diagnóstico de DMPT ocorre principalmente nos primeiros seis meses pós-transplante, quando os pacientes são tratados com altas doses de imunossupressores. Após esses seis meses, a incidência anual é semelhante à dos pacientes em lista de espera de um enxerto, em torno de 6% ao ano. (21,23)

Quanto aos fatores de risco, existem aqueles similares ao desenvolvimento de DM2, como idade, história familiar de DM2, obesidade, dislipidemia e hipertensão (7,9) e fatores pós-transplante que incluem o regime de imunossupressão usado como

indução e manutenção, com aumento de casos com uso de inibidores de calcineurina, especialmente tacrolimus, além da ocorrência de infecção por citomegalovírus e episódios de rejeição. (23–26). Além desses fatores, pessoas do sexo masculino, afrodescendentes, hispânicos e asiáticos mostraram risco aumentado em incidência de DMPT pós-transplante renal. (27,28) Algumas comorbidades médicas pré-transplante também apresentam maior risco de desenvolvimento de DMPT, em particular a infecção pelo vírus da Hepatite C (HCV), a fibrose cística e doença policística renal. (29,30)

Quanto a fisiopatologia, acredita-se que a relação entre a sensibilidade à insulina e a função das células β torna-se alterada na população transplantada, com o metabolismo da glicose em receptores de transplante renal mostrando-se diferente da população controle não transplantada. A diminuição da secreção de insulina, em vez do aumento da resistência à insulina, parece ser o fator primário ou causal para o desenvolvimento do DMPT. (31)

O surgimento das complicações clássicas do DM em pacientes com DMPT ainda não é completamente claro na literatura. Após análise do banco de dados do Sistema de Dados Renais dos Estados Unidos (USRDS, do inglês *United States Renal Data System*), que reuniu informações dos três anos pós-transplante de 21.489 pacientes transplantados de 1995 a 2001, verificou-se que 4.105 deles foram diagnosticados com DMPT e sugeriu que a amostra dos pacientes com DMPT tem taxas de complicações relacionadas ao DM similares à da população com DM não-transplantada. No entanto, o fato de ser um estudo ecológico limita a interpretação de seus resultados. (32),

Apesar de um conhecimento considerável a respeito da patogênese de DMPT, o desenvolvimento de complicações a longo prazo dessa doença ainda é pouco conhecido. O consenso sobre DMPT reforça a necessidade de pesquisas no campo das complicações microvasculares do DMPT.(12) Retinopatia, doença renal e polineuropatia são complicações microvasculares frequentemente vistas em diabetes tipo 1 e 2. Em uma análise realizada no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e envolvendo pacientes com DMPT há mais de 5 anos, foi observado um curso clínico diferente das complicações, com prevalência inferior à esperada no DM 1 e 2. Nenhum participante apresentava sinais clínicos de retinopatia diabética à retinografia, porém foi encontrada redução de espessura de camadas retinianas na OCT no grupo DMPT. (33)

Em análise semelhante conduzida na Turquia, foi encontrada retinopatia diabética em 20% da amostra de pacientes com DMPT, com média de acompanhamento de 7 anos. No entanto, não foi observada diferença quanto ao afinamento retiniano ao OCT, embora essa análise não tenha sido detalhada em relação às camadas analisadas e aos valores encontrados (34) Em outra análise indiana conduzida apenas com retinografia em pacientes com DMPT e média de 10 anos pós-transplante, nenhum paciente apresentava sinais de RD. Estes achados colaboram com a ideia de que o curso dessa complicação segue um padrão mais leve que o observado nas formas clássicas de DM. (35)

Compreender o desenvolvimento de complicações microvasculares é de grande relevância no cuidado ao paciente transplantado renal, pois sua presença está associada a uma pior qualidade de vida e a um aumento dos gastos em saúde (12). Além disso, um curso mais indolente dessas complicações pode indicar boa oportunidade de compreendermos os mecanismos pelas quais elas ocorrem, bem como estabelecer novos biomarcadores no acompanhamento e diagnóstico precoce.

1.2 RETINOPATIA DIABÉTICA

A Retinopatia Diabética (RD) é uma complicação comum em pacientes diabéticos tipo 1 e tipo 2, sendo a manifestação ocular de lesão ao órgão-alvo no diabetes mellitus. Tradicionalmente, foi considerada uma doença microvascular da retina. No entanto, nos últimos anos, crescentes evidências sugerem que seja primariamente uma doença neurodegenerativa em estágios iniciais, com consequente evolução para dano microvascular. (36,37)

De acordo com os achados clínicos, a RD é classificada com não proliferativa e proliferativa, dependendo da presença de neovasos. Adicionalmente, a forma não proliferativa é sub classificada em leve, moderada e grave, de acordo com a evolução dos achados clínicos retinianos. Os microaneurismas são a primeira alteração detectável ao exame de mapeamento de retina e são considerados o marco inicial típico de RD, devido ao comprometimento dos pericitos vasculares. Posteriormente, podem ser vistas microhemorragias, exsudatos duros, alterações vasculares e anormalidades microvasculares intrarretinianas. O estágio proliferativo resulta em crescimento neovascular no nervo óptico, retina, íris e ângulo camerular, resultando em tração retiniana, descolamento de retina e glaucoma neovascular. Além dessas

alterações microvasculares, o aumento da permeabilidade vascular em qualquer estágio pode resultar em edema macular, causando piora visual importante com prejuízo da visão central. (38,39)

O processo de comprometimento vascular e a conseqüente evolução para o desenvolvimento de proliferação neovascular é bem conhecido e relacionado à perda visual na RD. Os neurônios e células da glia que formam o tecido neural da retina estão intrinsecamente conectados com a vasculatura e formam uma unidade neurovascular funcional (NVU), esta unidade coordena o fluxo vascular retiniano com a atividade metabólica, cada vez mais a interdependência dessas alterações tem sido consideradas (39) e evidências recentes sugerem que o dano neuro-retiniano inicial precede as alterações vasculares clássicas e pode ser um fator de risco para o seu desenvolvimento e progressão na RD. (40,41)

1.2.1 Achados pré-clínicos da retinopatia diabética

Com a introdução e evolução de tecnologias de imagem como a Tomografia de Coerência Óptica de Dominio Espectral (SD-OCT), Tomografia de Coerência Óptica Swept Source (SS-OCT) e Angiotomografia de Coerência Óptica (OCT-A), tornou-se possível documentar e mensurar as camadas retinianas e da coroide de forma muito acurada, possibilitando o conhecimento de diversos detalhes anatômicos e alterações estruturais até então desconhecidas nas mais diversas condições clínicas retinianas. (40,42,43)

Em indivíduos diabéticos, foi observada em alguns estudos, utilizando OCT-A, uma redução da densidade capilar e um aumento da zona foveal avascular (FAZ), com diferença significativa quando comparados a indivíduos saudáveis. Além disso, foram identificadas alterações de espessura muito precoces ao SS-OCT, com o afinamento da camada plexiforme interna (CPI), camada de fibras nervosas (CFN) e camada de células ganglionares (CCG) em pacientes sem ou com retinopatia diabética não proliferativa leve. (40,41,44,45)

Em pacientes adolescentes com diagnóstico de DM tipo1 sem sinais de RD, não foram encontradas diferenças significativas ao analisar medida de OCT (46).

1.2.2 Análise funcional retiniana

Alterações funcionais prévias a danos vasculares são de difícil detecção e avaliação, e apesar de razoável quantidade de trabalhos ter se dedicado a avaliação de achados precoces ao SD-OCT e OCT-A em pacientes diabéticos, poucos fizeram correlação com testes funcionais. A maioria desses estudos foi realizada através da correlação entre a sensibilidade central e a espessura central retiniana. (47,48)

Alguns estudos prévios avaliaram a presença de dano neural em estágios iniciais de diabetes através da análise funcional usando eletroretinograma, perimetria e testes de sensibilidade ao contraste. (49) Utilizando campimetria computadorizada de tecnologia de duplicação de frequência (FDT), foi descrito redução de média de sensibilidade retiniana em pacientes sem RD ou com RD inicial (50) Uma análise de grande pesquisa de rastreamento populacional nos Estados Unidos da América também utilizou essa mesma tecnologia para detecção de afinamento precoce de retina interna.

Redução subclínica de sensibilidade na retina já foi também registrada em pacientes diabéticos sem RD avaliados com microperimetria MP-1 (11)(51). Resultados similares foram achados por Montesano *et al.*, que encontraram uma relação significativa entre afinamento de CGL e redução de sensibilidade retiniana avaliada por microperimetria (MAIA 2[@] micro perímetro) em pacientes diabéticos em comparação com indivíduos saudáveis de controle. Posteriormente, em uma análise populacional, foram avaliados danos estruturais precoces utilizando micro perímetro MAIA e FTD. Em ambos os casos, verificou-se correlação dos resultados de sensibilidade com a espessura da CCG medida em SD-OCT, embora a análise isolada dos dados de microperimetria não tenha apresentado diferença significativa nesta análise (52)

A perimetria padrão usa estímulos luminosos de intensidades diferentes em pontos específicos do campo visual. Este exame requer bastante cooperação dos pacientes, que precisam manter a estabilidade da fixação central e responder aos estímulos com precisão (53). A estabilidade da fixação é um ponto fundamental, que pode ser difícil de alcançar, especialmente para pacientes idosos e indivíduos com restrições de mobilidade e comorbidades.

O Centervue Compass[@] (CC) é um dispositivo de perimetria automatizado que consiste em um oftalmoscópio de varredura, capaz de coletar imagens infravermelhas

do fundo de olho e imagens coloridas do polo posterior sem a necessidade de midríase, combinado com um perímetro automatizado e um rastreador ocular. O dispositivo propicia, assim, a avaliação simultânea de sensibilidade retiniana, área de fixação e correlação estrutural. A estabilidade e a precisão na apresentação de estímulos em locais pré-definidos da retina são alcançadas graças à compensação ativa dos movimentos oculares e das perdas de fixação pelo sistema de rastreamento ocular. (54) Essa tecnologia foi utilizada para mensurar e comparar a sensibilidade funcional retiniana em pacientes com telangiectasia macular tipo 2 (Mactel tipo 2) e demonstrou correlação morfológica e funcional mais evidente nos pontos centrais perifoveais (anel interno). (55)

2 JUSTIFICATIVA

Com os avanços cirúrgicos e nos cuidados pós-operatórios no transplante renal, as taxas de sucesso e de sobrevida dos pacientes apresentaram um aumento expressivo. Diante disso, torna-se essencial compreender as potenciais alterações oftalmológicas tardias secundárias a DMPT.

Estudos indicam que o DMPT apresenta curso mais indolente no comprometimento ocular. A investigação das alterações pré-clínicas e possíveis biomarcadores podem colaborar na compreensão das alterações neurodegenerativas e vasculares da retinopatia diabética.

Esse estudo buscou contribuir para o conhecimento sobre a frequência, as características e o curso das alterações oftalmológicas em pacientes com este subtipo específico de DM. Tendo em vista que a retinopatia diabética é a principal causa de cegueira entre adultos em idade laboral e representa importante impacto socioeconômico em todo o mundo.

Considerando todos esses aspectos, realizamos um estudo longitudinal para elucidar os achados microvasculares e neuroretinianos. Utilizamos angiotomografia óptica, um exame não invasivo que permite a reconstrução vascular virtual da anatomia e vasculatura retiniana, além da microperimetria automatizada, um exame funcional não invasivo que analisa a sensibilidade retiniana.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar as características anatômicas e funcionais da retina com base nos resultados dos exames de SS-OCT, OCT-A e perimetria automatizada de fundo em pacientes com diagnóstico de DMPT e grupo controle.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Avaliar as alterações de espessura total retiniana e em camada de células ganglionares ao SS-OCT em pacientes DMPT e grupo controle
- Mensurar e comparar ao OCT-A a densidade vascular e a área da FAZ a nível de plexo superficial e profundo.
- Estimar as alterações de sensibilidade retiniana por meio de perimetria automatizada de fundo
- Comparar as medidas de FAZ nos pacientes com DMPT de forma retrospectiva entre os pacientes que faleceram e os que seguiram em acompanhamento

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo observacional retrospectivo e prospectivo longitudinal com grupo controle

4.2 POPULAÇÃO E GRUPOS:

- Grupo DMPT: Pacientes pós-transplante renal com diagnóstico de DMPT
- Grupo Controle: Pacientes pós-transplante renal sem diagnóstico de DMPT

4.3 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

4.3.1 Recrutamento e seleção

Foi utilizado banco de dados de estudo prévio envolvendo pacientes transplantados renais durante os anos de 2000 a 2011 e com desenvolvimento de DMPT em acompanhamento no Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e grupo controle de pacientes transplantados no mesmo período sem o desenvolvimento de DMPT. (33) Nesse estudo todos os pacientes foram diagnosticados segundo critérios de diabetes da Associação Americana de Diabetes (ADA) e mantinham acompanhamento nos serviços de nefrologia e endocrinologia do HCPA. Todos os pacientes constantes no banco de dados foram considerados elegíveis para análise de dados retrospectivo e foi realizada busca ativa para agendamento de visitas clínicas prospectivas para estudo longitudinal.

4.3.2 Critérios de inclusão

- Grupo DM - Pacientes que realizaram transplante renal e com diagnósticos de DMPT (conforme critérios da ADA), com mais de 5 anos da data do transplante e capacidade de consentir.
- Grupo controle – Pacientes que realizaram transplante renal há mais de 5 anos, sem desenvolvimento de DMPT e capacidade de consentir.

Ambos os olhos foram considerados elegíveis para participação. Para ambos os grupos foi considerado fator de inclusão a realização de exames de imagem de SS-OCT e OCT-A no estudo prévio (2016 e 2017). (33)

4.3.3 Critérios de Exclusão

- Opacidade de meios que impossibilitasse ou reduzisse a qualidade dos exames de imagem
- Diagnóstico de glaucoma;
- Presença de lesões ou alterações anatômicas retinianas outras não relacionadas à RD

- Presença de ametropias maiores que 6D;

4.4 AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICA

Na fase retrospectiva foram analisados os exames de imagens dos pacientes que constavam no banco de dados do estudo prévio, que foi chamado de “visita1” e na fase prospectiva foram realizadas duas visitas clínicas com intervalo mínimo de 12 meses, nas quais foram repetidos os exames de imagem além da realização de avaliação oftalmológica, com realização de acuidade visual corrigida utilizando tabela ETDRS, biomicroscopia, fundoscopia e tonometria ocular. Essas visitas foram chamadas “visita 2 e 3”. Além dos exames de imagem os pacientes realizaram Perimetria Computadorizada Automatizada nas visitas 2 e 3, abaixo descrevemos esquema das avaliações e exames realizados.

Visita 1	Visita 2	Visita 3
<ul style="list-style-type: none"> • SS-OCT + OCT-A 	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliação oftalmológica • SS-OCT + OCT-A • Perimetria Automatizada 	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliação oftalmológica • SS-OCT + OCT-A • Perimetria Automatizada

4.4.1 Avaliação estrutural da retina

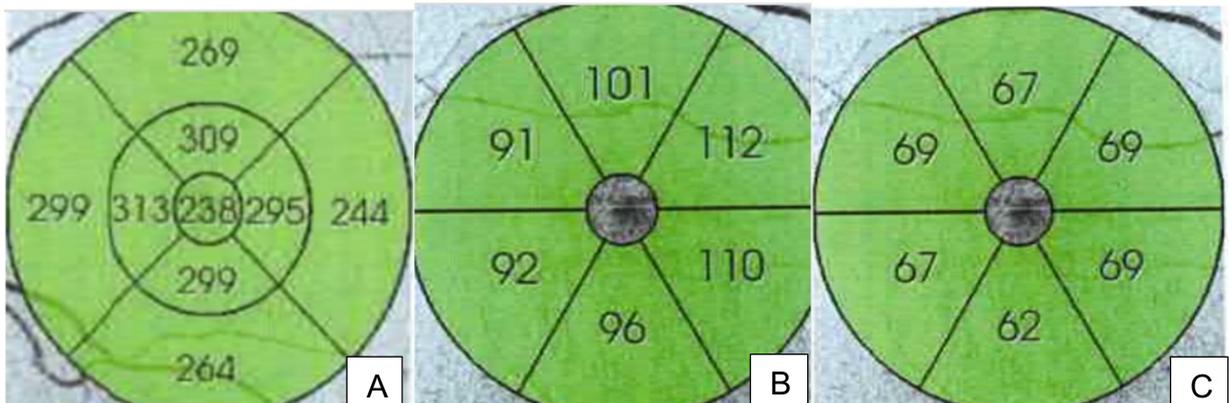
As imagens SS-OCT e OCT-A foram feitas utilizando o aparelho Triton-DRI OCT plus (Topcon, Tóquio, Japão), que utiliza um laser swept-source com comprimento de onda central de 1050 nm e velocidade de varredura de 100.000 A-scans por segundo, que compreende 256 B-scans, cada qual com 512 A-scans, num tempo total de aquisição de 1,3s. Foi utilizado o protocolo 3D(H) de mácula wide + line com imagem de retinografia colorida simultânea do polo posterior e protocolo 6x6 de OCT-A. As imagens foram analisadas usando o Triton Imagent 6 (software versão

1.22). O aparelho dispõe de rastreador ocular automático para reduzir artefato de aferição por movimento ocular indesejado. As varreduras de OCT foram analisadas por um investigador experiente mascarado e excluídas se apresentarem sinais de baixa qualidade ou artefato significativo.

As medidas de espessura das camadas retinianas e da densidade vascular foram obtidas a partir de uma grade do Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) centrada na fóvea (diâmetros: centro 1mm, círculo interno 3mm, círculo externo 6mm). A segmentação automatizada de retina foi realizada em nove áreas ETDRS, além de espessura média, espessura central e volume total (Figura 1-A). As camadas de células ganglionares, do inglês Ganglion Cell Layer (GCL) e fibras nervosas, do inglês Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL) foram obtidas em seis áreas padrão: superior (S), nasal superior (NS), temporal superior (TS), inferior (I), temporal inferior (TI) e nasal inferior (NI), mais o volume total (Figura 1). Os resultados são apresentados conforme divisão padrão de GCL+ e GCL++:

- Complexo GCL+: GCL + camada plexiforme interna (CPI). (Figura 1-B)
- Complexo GCL++: RNFL + GCL + CPI (Figura 1-C)

Figura 1: Modelo de grade ETDRS para apresentação dados de espessura macular ao SS-OCT. B: modelo de apresentação de espessura de GCL+ e GCL++



As varreduras de OCT-A foram adquiridas usando o sistema DRI OCT Triton com base no algoritmo de análise de angiografia Topcon OCT. O software de OCT-A utiliza a proporção de pixels claros/escuros para obter uma medida de densidade vascular. Os valores de densidade capilar foram obtidos aplicando-se uma

sobreposição de grade ETDRS de 6mm × 6mm centrada na fóvea, mesmo padrão utilizado no primeiro estudo.

As segmentações dos limites das camadas foram definidas da seguinte forma: o plexo capilar superficial (PCS), de 2,6 μm abaixo da membrana limitante interna (MLI) a 15,6 μm abaixo da junção entre CPI/CNI; o plexo capilar profundo (PCP), de 15,6 μm abaixo do CPI/CNI a 70,2 μm abaixo do CPI/CNI; e a camada coriocapilar (CCL), da membrana de Bruch (MB) até um deslocamento de 0 μm a 10,4 μm abaixo da MB. (Figura 2)

A área da zona avascular foveal (FAZ) (em μm^2) foi medida utilizando delineamento manual no plexo superficial e profundo, usando o software SS-OCT nativo. Todos os exames foram conduzidos pelo mesmo pesquisador, um médico oftalmologista, para evitar o viés de aferição entre examinadores. (Figura 3)

Figura 2: Densidades vasculares nas nos diferentes plexos vasculares. A: plexo capilar superficial (PCS) B: plexo capilar profundo (PCP) C: camada coriocapilar (CCL)

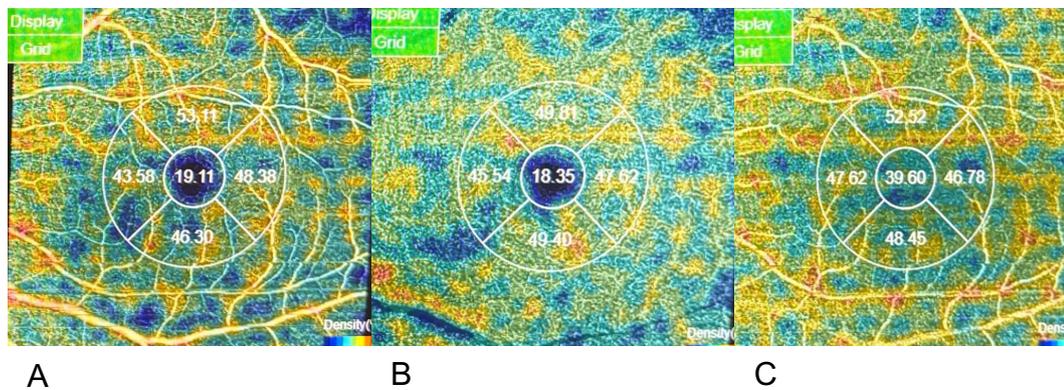
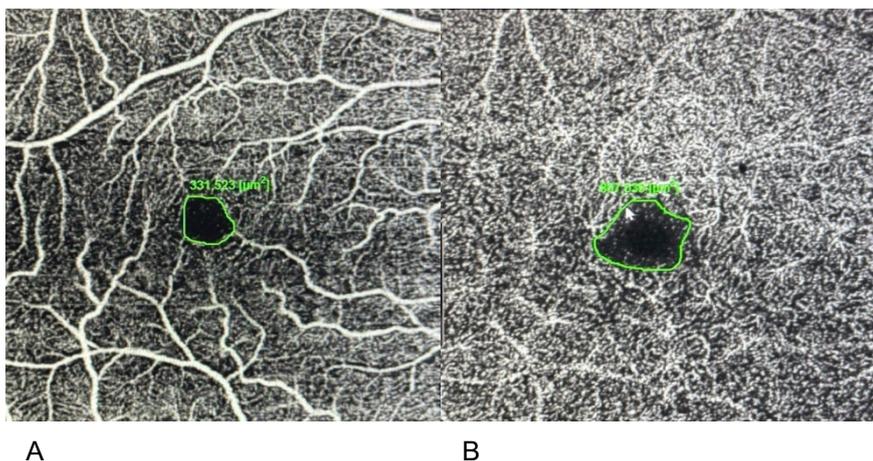
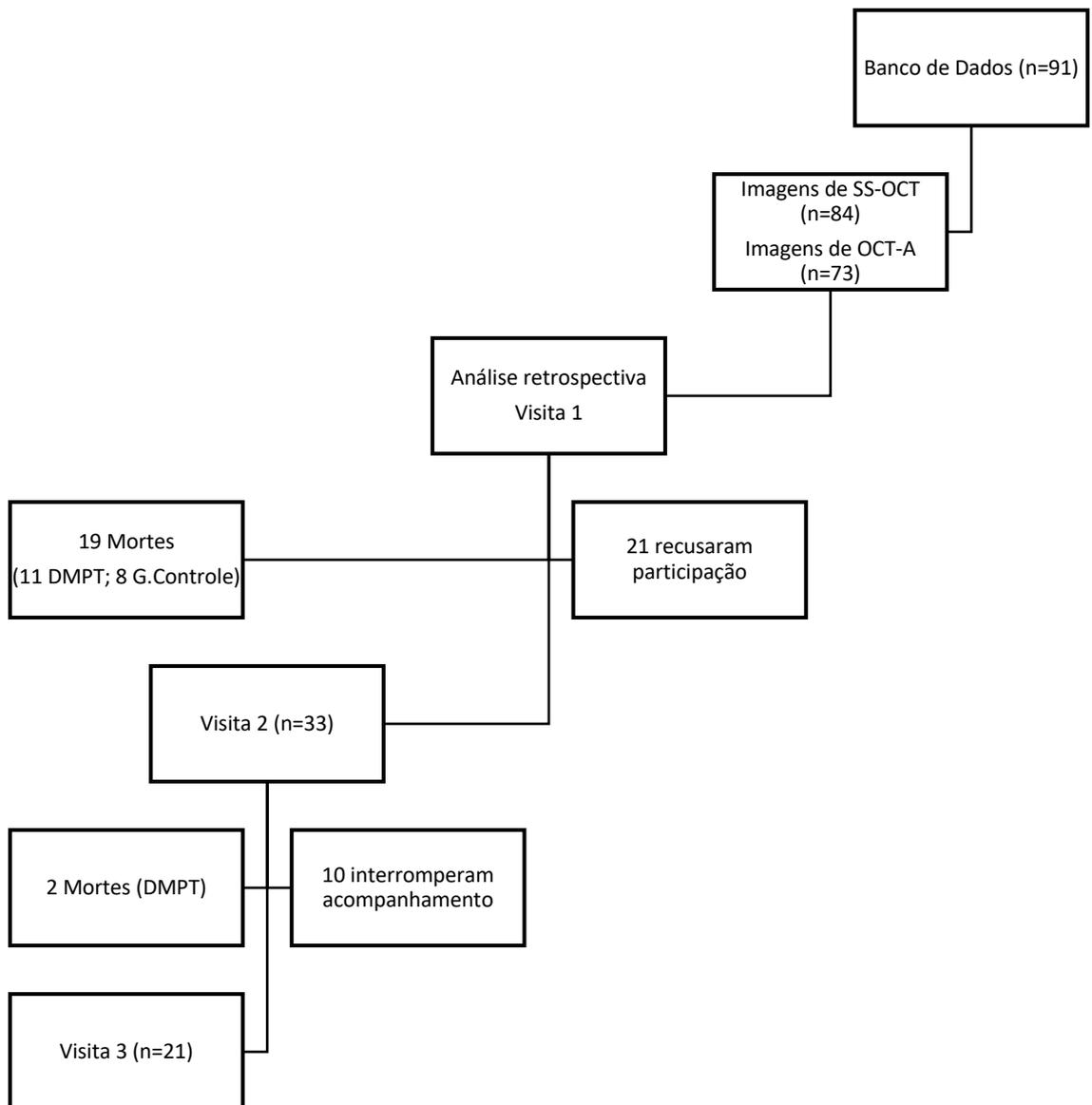


Figura 3: Medida manual da FAZ a nível de plexo superficial (A) e profundo (B)



4.5 AMOSTRA

No banco de dados do estudo realizado no HCPA nos anos de 2016 e 2017 constavam 91 pacientes, destes 84 haviam realizado exames de imagem de SS-OCT e 73 de OCT-A. Todos foram considerados elegíveis e incluídos na análise da visita 1. Durante o recrutamento dos mesmos para novas visitas clínicas foi identificado o falecimento de 19 pacientes, 11 no grupo DMPT e 8 no grupo controle, dos 65 pacientes remanescentes 33 aceitaram participar da fase prospectiva. Entre as visitas 2 e 3 ocorreram mais 2 falecimentos, sendo ambos do grupo DMPT. Abaixo temos o organograma representativo da seleção e amostra.



4.6 ESTATÍSTICA

A análise estatística dos dados foi realizada utilizando o software IBM SPSS (versão 26.0). Os dados demográficos e descritivos foram expressos em média e desvio padrão para variáveis contínuas ou frequência e porcentagens para variáveis categóricas. As comparações entre os grupos foram realizadas com teste Qui-quadrado para variáveis nominais ou teste T independente para duas amostras para variáveis contínuas.

A normalidade da distribuição foi verificada com o teste de Shapiro-Wilk. As diferenças entre os grupos foram avaliadas com equações de estimativa generalizada (GEE) e ajustadas por olho e por idade, excluindo os valores ausentes.

As relações entre pares de variáveis contínuas foram verificadas na análise de correlação de Spearman. Todos os testes foram bicaudais com $\alpha = 0,05$.

Para comparações envolvendo mortalidade foi utilizado análise de variância (ANOVA).

5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto de pesquisa foi incluído na plataforma Brasil e WebGPPG e obteve aprovação no comitê de ética em pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. (CAAE: 49489021.7.0000.5327) Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Os pesquisadores se comprometeram a seguir a Declaração de Helsinki, a Resolução CNS 466 de 2012 e a Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD).

**6 ARTIGO 1: EARLY RETINAL NEUROVASCULAR FINDINGS IN
POSTTRANSPLANT DIABETES MELLITUS PATIENTS WITHOUT CLINICAL
SIGNS OF DIABETIC RETINOPATHY**

Anne Elise Cruz do Carmo Chaves, Thizá Massaia Londero, Monica Oliveira da Silva,
Fábio Lavinsky, Cristiane Bauermann Leitão, Andrea Carla Bauer, Daniel Lavinsky

International Journal of Retina and Vitreous (2023)

ORIGINAL ARTICLE

Open Access



Early retinal neurovascular findings in post-transplant diabetes mellitus patients without clinical signs of diabetic retinopathy

Anne Elise Cruz do Carmo Chaves^{1,5*} , Thizá Massaia Londero^{1,2}, Monica Oliveira da Silva¹, Fábio Lavinsky⁵, Cristiane Bauermann Leitão^{1,3}, Andrea Carla Bauer^{1,4} and Daniel Lavinsky^{1,5}

Abstract

Background Post-transplant diabetes mellitus (PTDM) is a specific subtype of diabetes with an uncertain impact on mortality and morbidity in post-transplant patients. Diabetic retinopathy is the most common microvascular complication of diabetes mellitus, but the long-term clinical progression in PTDM is unknown. New technologies are being used to assess pre-clinical signs of retinal changes, such as swept-source optical coherence tomography (OCT) and OCT-angiography. The aim of this study was to detect pre-clinical structural and vascular changes in the retina using swept-source-OCT and OCT-angiography in patients with PTDM.

Methods In this retrospective cohort study, post-kidney transplant patients were divided into PTDM and non-PTDM (control) groups. Both eyes of eligible PTDM patients and controls were included in this study. Inner retinal layer thickness was measured with swept-source-OCT. Retinal capillary density and the foveal avascular zone were measured with OCT-angiography.

Results In the PTDM group, reduced thickness was found in the inferior ganglion cell layer plus inner plexiform layer (95% CI -8.76 to -0.68; $p=0.022$) and the temporal inferior segment (95% CI -10.23 to -0.76; $p=0.024$) of the inner retina, as well as in the retinal nerve fiber layer in the temporal (95% CI -34.78 to -9.28 $p=0.001$) and temporal inferior segments (95% CI -33.26 to -5.03 $p=0.008$). No significant differences were found in the vascular capillary plexus between groups at all depths, segments, or foveal avascular zone ($p=0.088$).

Conclusions According to OCT-angiography, PTDM patients had reduced inner neurosensory retinal layers but no significant change in vascular density, which suggests that early neuroretinal degeneration might occur prior to vascular changes secondary to PTDM. Prospective studies could help elucidate the clinical course of retinal neuropathy and microvascular pathology in PTDM and provide a better understanding of PTDM complications.

Keywords Post-transplant diabetes mellitus, Diabetic retinopathy, Early retinal neurovascular findings

*Correspondence:

Anne Elise Cruz do Carmo Chaves
anneelisechaves@gmail.com

¹Post-Graduate Program in Medical Sciences, Endocrinology,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),
Porto Alegre 97105-900, Rio Grande do Sul, Brazil

²Clinical Medicine Department, Universidade Federal de Santa Maria,
Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brazil

³Endocrinology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA),
Porto Alegre 90035-903, Rio Grande do Sul, Brazil

⁴Nephrology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA),
Porto Alegre 90035-903, Rio Grande do Sul, Brazil

⁵Ophthalmology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
Porto Alegre 90035-903, Rio Grande do Sul, Brazil



© The Author(s) 2023. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Introduction

Diabetes mellitus (DM) is a group of heterogeneous disorders involving increased blood glucose concentrations. Once hyperglycemia occurs, patients with all forms of diabetes are at risk of developing the same chronic complications, although the rates of progression may differ [1, 2]. The International Diabetes Federation estimated the global population with diabetes mellitus to be 463,000,000 in 2019 and has projected it to be 700,000,000 by 2045 [3].

Post-transplant DM (PTDM), a subtype of diabetes defined in 2014, occurs in previously nondiabetic people after a solid organ or hematopoietic transplantation [4]. The pathogenesis of PTDM is related to the use of corticosteroids and calcineurin inhibitors in the post-transplant period and shares some of the same risk factors as type 2 DM, such as obesity and older age [5]. PTDM is associated with higher rates of postoperative infection and cardiovascular events, which are the leading causes of death in kidney transplant recipients [6].

Diabetic retinopathy (DR) is the most common microvascular complication of DM and is the leading cause of vision loss in the adult working population [7, 8]. DR is typically classified according to a severity scale based on fundus examination findings (microaneurysms, hemorrhages, and vascular changes or neovascularization) [9]. The long-term clinical progression in PTDM is unknown. Our group in a previous cohort of post-transplant patients with PTDM evaluate the clinical course of diabetic microvascular complications, assessing diabetic kidney disease (DKD), polyneuropathy, autonomic cardiovascular neuropathy as well as diabetic retinopathy. No clinical signs of DR was found in retinography performed 5 years after diabetes diagnosis, but at SS-OCT examination a decrease in the thickness of inner retinal layers was observed in kidney transplant recipients with PTDM in comparison to those without PTDM [10].

Many studies on DR have found pre-clinical abnormalities in retinal layer analyses using swept-source optical coherence tomography (SS-OCT) and optical coherence tomography angiography (OCTA) [11–14]. OCTA is a non-invasive imaging technique that generates volumetric angiography images in a few seconds. It provides a highly detailed reconstruction of the retinal vasculature, which allows for accurate delineation of the foveal avascular zone (FAZ) in diabetic eyes [15, 16].

The aim of this study was to analyze specific retinal microvascular findings and detect early structural and vascular density changes in the retina, FAZ, and inner retinal layers using SS-OCT and OCTA in patients who have been diagnosed with PTDM for at least 5 years.

Methods

A retrospective cohort study was conducted with all patients who received kidney transplant recipients at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Porto Alegre, RS, Brazil) between January 2000 and December 2011. The Hospital's ethics committee approved this study. All participants provided written informed consent, and this study complies with the principles of the Declaration of Helsinki and good clinical practice.

The inclusion criteria were at least 5 years since PTDM diagnosis, age >18 years, and no history of DM prior to transplantation. PTDM was diagnosed according to the American Diabetes Association criteria, [17] and episodes of transient hyperglycemia related to high doses of corticosteroid and/or tacrolimus early after transplantation were not considered PTDM. The exclusion criteria were kidney graft loss, death, loss to follow-up, history of any significant ocular disease, previous diagnosis of glaucoma, or media opacities.

The control group consisted of kidney transplant patients during the same period with no diagnosis of PTDM. Exclusion criteria were kidney graft loss, death, or loss to follow-up, in addition to any ophthalmological condition that could interfere with the imaging assessment.

Both eyes of eligible PTDM patients and controls were included in this study. All patients underwent SS-OCT and OCTA with a DRI OCT Triton system (Topcon, Tokyo, Japan). Demographic data were also collected.

SS-OCT and OCTA Imaging

The images were analyzed in Topcon IMAGEnet 6 v1.22. The imaging protocol included wide macula, line macula, and simultaneous color fundus of the posterior pole. All patients were evaluated with SS-OCT by an experienced ophthalmologist, and all OCT scans were analyzed by a blinded investigator for quality, being excluded if they showed signs of low quality or a significant artifact.

OCTA scans were acquired using the DRI OCT Triton system based on the Topcon OCT angiography ratio analysis algorithm. The imaging protocol was a 6×6 mm Early Treatment DR Study grid overlay centered on the fovea. Boundary layer segmentations were defined as superficial capillary plexus from 2.6 μm below internal limiting membrane to 15.6 μm below the junction between inner plexiform layer and the inner nuclear layer, deep capillary plexus from 15.6 to 70.2 μm below this junction, and choriocapillaris from Bruch's membrane (0-μm offset) to 10.4 μm below Bruch's membrane. OCTA software determines the proportion of bright to dark pixels to derive a measure of vascular density. Vascular density is derived from the percentage of the area occupied by bright pixels in a segmented area. The FAZ (μm²) was measured through manual delineation in the

deep plexus using SS-OCT software. Retinal thickness and vascular density measurements were obtained from an Early Treatment DR Study grid centered on the fovea (diameters: center 1 mm, inner circle 3 mm, outer circle 6 mm). Automated segmentation of the retina was performed in 9 Early Treatment DR Study areas, in addition to average thickness, center thickness, and total volume. The ganglion cell layer plus inner plexiform layer (GCL+), i.e., from the nerve fiber layer/ganglion cell layer to the inner plexiform layer/inner nuclear layer, and the retinal nerve fiber layer (RNFL) segmentation, was determined in 6 standard areas: superior, nasal superior, temporal superior, inferior, temporal inferior, nasal inferior, and total volume.

Statistics

Demographic and descriptive data were expressed as mean (SD). Continuous variables were presented as mean (SD), while categorical variables were presented as percentages. Differences between groups were assessed with generalized estimating equations and were adjusted for both eyes, excluding missing values. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 28.0 (IBM, Armonk, NY, USA).

Results

A total of 895 patients received a kidney transplant at the Hospital between January 2000 and December 2011, of whom 135 (15%) developed PTDM over 144.5 months of follow-up. Of these, 64 had been diagnosed with PTDM for >5 years and were considered eligible for this study. After applying the exclusion criteria, 35 patients were included in PTDM group, and 48 patients without PTDM were included in control group. Most participants were male (n=54, 65.06%), with a mean age was 53.78 years. The demographic and clinical findings are shown in Table 1.

The SS-OCT analysis consisted of 162 eyes (83 patients), 68 in the PTDM group and 94 in the control group. Age-adjusted inner retinal layer measurement showed reduced thickness in the PTDM GCL+ (95% CI -8.76 to -0.68; p=0.022) and in the temporal inferior segment (95% CI -10.23 to -0.76; p=0.024), as well as RNFL reduction in the temporal superior (95% CI -34.78 to

-9.28; p=0.001) and temporal inferior segments (95% CI -33.26 to -5.03; p=0.008) (Table 2).

OCTA density was measured in 139 eyes, 61 in the PTDM group and 78 in the control group. After image quality assessment, 134 eyes remained eligible (73 participants): 58 eyes in PTDM group and 76 in control group. No significant difference was found between groups for the vascular capillary plexus at all depths and segments (superficial central density 95% CI -5.08 to 0.082; p=0.058; deep central 95% CI -4.67 to 0.56; p=0.123; choriocapillaris central 95% CI -3.26 to 2.75; p=0.867). The mean capillary density values of the superficial capillary plexus, deep plexus, and choriocapillaris are shown in Table 3. No significant enlargement was observed in PTDM FAZ compared to controls (95% CI, -9.12 to 131.76; p=0.088) (Table 3).

Discussion

DR is the most common complication of diabetes and remains the leading cause of preventable blindness among working-age individuals in most developed countries [7]. PTDM is a specific and less common type of diabetes, and rather than being simply another form of type 2 diabetes, PTDM has its own pathophysiology [18]. The American Diabetes Association initially classified PTDM in the category of "other specific types" of diabetes. But at an expert meeting held in 2013 in Vienna, the terminology and consensus statement were updated [18, 19].

In addition to risk factors such as obesity and pre-transplant metabolic syndrome, post-transplant immunosuppression is a key risk factor for the development of PTDM. Widely used in immunosuppression, calcineurin inhibitors decrease insulin release from pancreatic beta cells and are associated with the development of PTDM [20–22]. Early corticosteroid withdrawal and cyclosporine use have shown to reduce the incidence of PTDM [23]. However, optimal immunosuppression to minimize the incidence of PTDM without increasing rejection rates and graft loss continues to be a subject of investigation.

Little is known about the long-term complications of PTDM, including DR which is the most common microvascular complication of types 1 and 2 DM. An analysis of United States Renal Data System (USRDS) data from the first 3 years after renal transplant showed an incidence of 8.3% of ophthalmic complications, but they

Table 1 Demographic and clinical characteristics of PTDM patients and non-PTDM controls

	PTDM (35)	Controls (48)	p-value
Age (years)	58.31	51.04	0.001
Sex – Male (%)	57.14	70.83	0.495
HbA1c (mean)	7.54	5.42	0.001
Caucasian (%)	80	78.4	1.00
Parental DM (%)	40	43.2	0.931

DM: diabetes mellitus

Table 2 Mean retinal layer thickness (μm) in PTDM patients and non-PTDM controls

Retinal Layer Thickness, ETDRS (μm)	PTDM (μm) (n = 68 eyes)	Control (μm) (n = 94 eyes)	95%CI	p-value
Retina				
Center retinal thickness	188.16	193.26	-19.72 to 9.54	0.495
Total volume	7.54	7.77	-0.5 to 0.4	0.089
Inner temporal	285.06	294.65	-22.54 to 3.38	0.147
Inner superior	295.86	304.80	-21.28 to 3.41	0.156
Inner nasal	292.38	303.96	-24.06 to 0.92	0.069
Inner inferior	293.55	302.71	-21.59 to 3.28	0.149
GCL+				
Total	65.65	69.61	-8.13 to 0.22	0.063
Temporal superior	66.49	69.18	-7.34 to 1.96	0.257
Superior	64.06	67.57	-7.87 to 0.86	0.115
Nasal superior	68.69	72.18	-8.23 to 1.25	0.149
Nasal inferior	67.53	70.91	-8.02 to 1.26	0.154
Inferior	61.64	66.36	-8.76 to -0.68	0.022
Temporal inferior	65.45	71.25	-10.23 to -0.76	0.024
RNFL				
Temporal	70.12	74.85	-11.51 to 2.04	0.171
Temporal superior	112.40	134.43	-34.78 to -9.28	0.001
Temporal inferior	120.33	139.47	-33.26 to -5.03	0.008
Nasal superior	111.98	117.35	-18.02 to 7.27	0.406
Nasal	83.31	88.04	-11.72 to 2.26	0.185
Nasal inferior	118.29	130.51	-24.77 to 0.34	0.057

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; GCL+: Ganglion cell layer plus inner plexiform layer; RNFL: retinal nerve fiber layer

Table 3 Mean capillary density in optical coherence tomography angiography in post-transplant diabetes mellitus patients and controls

Vascular capillary plexus	PTDM	Control	95% CI	P-value
Superficial				
Superficial central	19.36	21.86	-5.08 to 0.082	0.058
Superficial superior	46.63	46.91	-2.52 to 1.97	0.810
Superficial nasal	43.71	43.51	-1.55 to 1.94	0.825
Superficial inferior	46.22	46.4	-2.71 to 0.73	0.259
Superficial temporal	46.12	45.31	-0.55 to 2.17	0.244
Deep				
Deep central	18.61	20.66	-4.67 to 0.56	0.123
Deep superior	49.74	49.52	-2.17 to 2.62	0.857
Deep nasal	47.84	46.30	-0.89 to 3.97	0.214
Deep inferior	48.48	49.37	-3.10 to 1.32	0.430
Deep temporal	47.67	47.82	-1.76 to 1.46	0.855
Choriocapillaris				
Choriocapillaris central	37.45	37.70	-3.26 to 2.75	0.867
Choriocapillaris superior	51.83	51.54	-1.08 to 1.65	0.682
Choriocapillaris nasal	51.03	50.55	-0.79 to 1.74	0.466
Choriocapillaris inferior	51.07	51.84	-2.10 to 0.56	0.258
Choriocapillaris temporal	51.05	50.90	-0.89 to 1.17	0.787
FAZ				
FAZ deep plexus	449.93	388.61	-9.12 to 131.76	0.088

FAZ: foveal avascular zone

were not specified [24]. A longitudinal study assessing general microvascular complications in renal transplant patients with PTDM found a lower-than-expected prevalence as well as a different clinical course of the complications, including no clinical findings of DR in color fundus images 5 years after diagnosis [10]. This single center study specifically addressed the OCT-detected retinal changes in renal transplant patients, with evidence of reduced nerve fiber and ganglion cell layers in patients with PTDM which seemed to signal probable preclinical diabetic retinopathy damage [10].

Spectral-domain OCT (SD-OCT) images have contributed to early findings in many diseases, such as reduced thickness of the inner retinal layers in patients with type 1 DM [25]. Technological advances such as OCTA have allowed further investigation of the progression of early morphological changes in the retina, and FAZ enlargement has been detected in patients with no or mild DR using OCTA [11, 13].

The purpose of the current study was to detect early signs of DR in neuroretinal layers and in the retinal microvasculature using OCTA in transplant recipients with diabetes, it complements and contributes to our previous findings in which we showed that PTDM decreased inner retinal thickness and without signs of clinical DR and now using OCT-A we suggest that this effect is mainly neurodegeneration rather than vascular [10].

In our center, although no patient in the diabetic group showed clinical signs of DR even 5 years after diagnosis, there was a significant reduction in RNFL thickness and GCL+layers in transplant recipients who developed PTDM, which demonstrates early neuroretinal damage, but no significant decrease in microvascular density at all depth levels analyzed or changes in FAZ in the PTDM group, demonstrating that, at least at this time point, retinal microvasculature remained preserved.

The role of neurodegeneration in DR pathophysiology is becoming better understood over the years, and the concept of a primarily microvascular disease is now being discussed [26]. The term 'neurovascular unit' (NVU) was first applied to the central nervous system and its blood-brain barrier and refers to the functional network of neurons, glial cells, and highly specialized vasculature. In the retina, all the component cells of the NVU maintain the integrity of the inner blood-retinal barrier, and the impairment of the NVU is thought to be a primary event in DR pathogenesis [18, 19, 27].

Our findings contribute to the hypothesis that neurodegeneration might play a prior role in DR in transplant recipients with less evident early microvascular findings, and it may be a biomarker for subsequent retinal and vascular damage, but these data need to be confirmed by further evidence from longitudinal analysis. This study had limitations such as its cross-sectional design and its

population consisting of patients that had undergone kidney transplant in a single center. Age-related thinning of neuroretinal parameters was controlled by adjusting the statistical model for age.

Longitudinal studies are warranted to elucidate the role of these early neurovascular changes in predicting the development of severe non-proliferative and proliferative DR. A better understanding of DR pathogenesis at the early stages of the disease is needed to contribute to new and more effective preventive strategies and treatments.

Conclusions

The PTDM group had reduced inner neurosensory layers in the retina but no significant changes in vascular density according to OCTA, suggesting that early neuroretinal degeneration might occur prior to vascular changes secondary to PTDM. Prospective studies could help clarify the clinical course of retinal neuropathy and microvascular pathology in PTDM and provide a better understanding of PTDM complications.

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s40942-023-00487-4>.

Supplementary Material 1: Final text with Highlighted corrections.

Supplementary Material 2: Answer to the reviewers.

Authors' contributions

AECCC: Contributed to the study conception and to the acquisition, analysis, and interpretation of the data, as well as to drafting the manuscript. TML: Contributed to the study conception and data acquisition. MOL: Contributed to the data analysis and interpretation. CBL: Contributed to the study conception and data acquisition. ACB: Contributed to the study conception and data acquisition. DL: Contributed to the study conception, and to the acquisition, analysis, and interpretation of the data, as well as to revising the manuscript.

Funding

This study received no external funding. It was conducted with the researchers' own resources.

Data Availability

The datasets analyzed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

The Hospital de Clínicas de Porto Alegre ethics committee approved this study. All participants provided written informed consent, and this study complies with the principles of the Declaration of Helsinki and good clinical practice.

Consent for publication

Not applicable.

Competing Interests

The authors declare no competing interests.

Received: 9 July 2023 / Accepted: 7 August 2023

Published online: 23 August 2023

References

- Redmon JB, Olson LK, Armstrong MB, Greene MJ, Robertson RP. Effects of tacrolimus (FK506) on human insulin gene expression, insulin mRNA levels, and insulin secretion in HIT-T15 cells. *J Clin Invest* [Internet]. 1996;98(12):2786–93. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI119105>.
- Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care* [Internet]. 2017;41(Supplement_1):S13–27. Available from: <https://doi.org/10.2337/dci18-S002>.
- Teo ZL, Tham Y-C, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology* [Internet]. 2021;128(11):1580–91. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.04.027>.
- Sharif A, Hecking M, de Vries APJ, Porrini E, Hornum M, Rasoul-Rockenschaub S et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. Vol. 14, *American Journal of Transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. United States; 2014. p. 1992–2000.
- Pinheiro Buarque MNA, de Francesco Daher E, de Matos Esmeraldo R, Lima Macedo RB, Martins Costa MC, Morais de Alencar CH et al. Historical Cohort With Diabetes Mellitus After Kidney Transplantation and Associated Factors of Its Development in Adult Patients of a Transplantation Reference Center in the State of Ceará, Brazil. *Transplant Proc* [Internet]. 2014;46(6):1698–704. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041134514003558>.
- Yeh H, Lin C, Li Y-R, Yen C-L, Lee C-C, Chen J-S et al. Temporal trends of incident diabetes mellitus and subsequent outcomes in patients receiving kidney transplantation: a national cohort study in Taiwan. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2020;12(1):34. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00541-3>.
- Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T et al. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* [Internet]. 2012;35(3):556–64. Available from: <https://doi.org/10.2337/dci11-1909>.
- Wong TY, Cheung CMG, Larsen M, Sharma S, Simó R. Diabetic retinopathy. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2:16012.
- Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JJ, Vemulakonda GA, et al. Diabetic retinopathy preferred practice pattern*. *Ophthalmology*. 2020;127(1):P66–145.
- Londero TM, Giaretta LS, Farenzena LP, Manfro RC, Canani LH, Lavinsky D et al. Microvascular complications of Posttransplant Diabetes Mellitus in kidney transplant recipients: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;104(2).
- da Silva MO, do Carmo Chaves AEC, Gobbato GC, dos Reis MA, Lavinsky F, Schaan BD et al. Early neurovascular retinal changes detected by swept-source OCT in type 2 diabetes and association with diabetic kidney disease. *Int J Retin Vitr* [Internet]. 2021;7(1):73. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40942-021-00347-z>.
- Da Silva MO, Chaves AEC do, Gobbato C, Lavinsky GC, Schaan F, Lavinsky BD. D. Early choroidal changes detected by swept-source OCT in type 2 diabetes and their association with diabetic kidney disease. *BMJ open diabetes Res care*. 2022;10(6).
- Vujosevic S, Muraca A, Alkabetz M, Villani E, Cavarzeran F, Rossetti L et al. Early microvascular and neural changes in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus without clinical signs of diabetic retinopathy. *Retina* [Internet]. 2019;39(3). Available from: https://journals.lww.com/retinajournal/Fulltext/2019/03000/EARLY_MICROVASCULAR_AND_NEURAL_CHANGES_IN_PATIENTS_WITH_TYPE_1_AND_TYPE_2_DIABETES_MELLITUS_WITHOUT_CLINICAL_SIGNS_OF_DIABETIC_RETINOPATHY.201903000.pdf.
- Lavinsky F, Lavinsky D. Novel perspectives on swept-source optical coherence tomography. *Int J Retin Vitr*. 2016;2:25.
- de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retin Vitr* [Internet]. 2015;1(1):5. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40942-015-0005-8>.
- Chen Y-J, Khouri AS, Zarbin MA, Szirth BC. Early retinal microvascular abnormalities in young adults with type 1 diabetes mellitus without clinically evident diabetic retinopathy. *Retina* [Internet]. 2021;41(7). Available from: https://journals.lww.com/retinajournal/Fulltext/2021/07000/EARLY_RETINAL_MICROVASCULAR_ABNORMALITIES_IN_YOUNG_ADULTS_WITH_TYPE_1_DIABETES_MELLITUS_WITHOUT_CLINICALLY_EVIDENT_DIABETIC_RETINOPATHY.202107000.pdf.
- Association AD. Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 2005;28(suppl_1):s37–42. Available from: https://doi.org/10.2337/diacare.28.suppl_1.s37.
- Davidson JA, Wilkinson A. Transplantation on behalf of the IEP on N-OD after. *New-Onset Diabetes After Transplantation 2003 International Consensus Guidelines: An endocrinologist's view*. *Diabetes Care* [Internet]. 2004;27(3):805–12. Available from: <https://doi.org/10.2337/diacare.27.3.805>.
- Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, Home PD, Keown P, Kiberd B, et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transpl*. 2005;19(3):291–8.
- Øzbal LA, Smidt K, Mortensen DM, Carstens J, Jørgensen KA, Rungby J. Cyclosporin and tacrolimus impair insulin secretion and transcriptional regulation in INS-1E beta-cells. *Br J Pharmacol*. 2011;162(1):136–46.
- van Hooff JP, Christiaens MHL, van Duijnhoven EM. Evaluating mechanisms of post-transplant diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2004;19(Suppl 6):vi8–12.
- Heit JJ, Apelqvist AA, Gu X, Winslow MM, Neilson JR, Crabtree GR, et al. Calcineurin/NFAT signalling regulates pancreatic beta-cell growth and function. *Nature*. 2006;443(7109):345–9.
- Pascual J, Royuela A, Galeano C, Crespo M, Zamora J. Very early steroid withdrawal or complete avoidance for kidney transplant recipients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2012;27(2):825–32.
- Burroughs TE, Swindle J, Takemoto S, Lentine KL, Machnicki G, Irish WD, et al. Diabetic complications associated with new-onset diabetes mellitus in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2007;83(8):1027–34.
- van Dijk HW, Kok PHB, Garvin M, Sonka M, Devries JH, Michels RPJ, et al. Selective loss of inner retinal layer thickness in type 1 diabetic patients with minimal diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(7):3404–9.
- Abcouwer SF, Gardner TW. Diabetic retinopathy: loss of neuroretinal adaptation to the diabetic metabolic environment. *Ann NY Acad Sci*. 2014;1311:174–90.
- Duh EJ, Sun JK, Stitt AW. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI insight*. 2017;2(14).

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

7 ARTIGO 2 - NEURORETINAL DAMAGE IN POST-TRANSPLANT DIABETES MELLITUS: A STRUCTURAL-FUNCTIONAL ANALYSIS BASED ON AUTOMATED FUNDUS PERIMETRY.

Authors:

- Anne Elise Cruz do Carmo Chaves^{1,5}
- Thizá Massaia Londero ^{1,2}
- Monica Oliveira da Silva ¹
- Fábio Lavinsky ⁵
- Cristiane Bauermann Leitão ^{1,3}
- Andrea Carla Bauer ^{1,4}
- Daniel Lavinsky ^{1,5}

- 1- Post-Graduate Program in Medical Sciences, Endocrinology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), 97105-900 Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil
- 2- Clinical Medicine Department, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brazil
- 3- Endocrinology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), 90035-903 Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil;
- 4- Nephrology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), 90035-903 Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil;
- 5- Ophthalmology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 90035-903 Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

Corresponding author: Anne Elise Cruz do Carmo Chaves

Commercial Relationships Policy:

- Anne Elise Cruz do Carmo Chaves – none
- Thizá Massaia Londero – none
- Monica Oliveira da Silva -none
- Fábio Lavinsky - none
- Cristiane Bauermann Leitão - none
- Andrea Carla Bauer - none
- Daniel Lavinsky - none

**8 ARTIGO 3 - LONGITUDINAL ANALYSIS OF RETINAL NEUROVASCULAR
CHANGES IN PATIENTS WITH POST-TRANSPLANT DIABETES MELLITUS**

Anne Elise Cruz do Carmo Chaves, Thizá Massaia Londero, Monica Oliveira da Silva,
Fábio Lavinsky, Cristiane Bauermann Leitão, Andrea Carla Bauer, Daniel Lavinsky

9. DISCUSSÃO

O DMPT é um tipo incomum de DM, e os dados a respeito do comprometimento oftalmológico na DMPT são escassos. Realizamos este estudo longitudinal com o objetivo de avaliar as características anatômicas e funcionais retinianas e, dessa forma, analisar os achados desse tipo específico de DM em um dos órgãos alvo tradicionais do DM. As análises foram realizadas utilizando imagens tomográficas de SS-OCT e OCT-A e comparadas a grupo controle. Ao utilizar essas tecnologias, foi possível avaliar de forma detalhada a anatomia retiniana e de suas subcamadas, analisando medidas de dados pré-clínicos de densidade vascular nos diversos plexos vasculares, variações de tamanho de FAZ e redução da espessura retiniana.

Na primeira fase deste estudo foi realizada análise transversal utilizando dados retrospectivos, com objetivo de avaliar diferenças de densidade vascular nos diversos plexos vasculares entre os dois grupos, a fim de avaliar a presença de dano vascular precoce na ausência de sinais clínicos de RD. Foi utilizado como banco de dados para recrutamento de pacientes arquivos de exames realizados em estudo anterior, que avaliou a presença de alterações microvasculares de DMPT nos diferentes órgãos-alvo e que havia descrito redução de espessura retiniana na SS-OCT, apesar da ausência de sinais clínicos de DR na retinografia. (33) Utilizando este banco de dados realizamos a segmentação da densidade vascular nos três níveis de plexo vascular (superficial, profundo e coriocapilar) e verificamos que, apesar da diferença existente entre alguns segmentos de camada de células ganglionares ao SS-OCT, nenhuma redução de densidade vascular mostrou-se significativa entre os grupos no OCT-A nos diferentes níveis do plexo vascular. Este achado colabora com o entendimento atual de que o dano neuronal na RD pode acontecer de forma independente ao dano vascular, inclusive podendo anteceder-lo. (40,64,66)

O papel da neuro degeneração na fisiopatologia da RD vem se tornando mais compreendido ao longo dos últimos anos, e o conceito de uma doença primariamente microvascular tem sido discutido. O termo 'unidade neuro vascular' (UNV) foi inicialmente aplicado ao sistema nervoso central e à sua barreira hematoencefálica, referindo-se à rede funcional de neurônios, células gliais e vasculatura altamente especializada. Na retina, todas as células componentes da UNV mantêm a integridade da barreira hematorretiniana interna, e acredita-se que a deterioração da UNV seja

um evento primário na patogênese da RD. Nesse contexto, alguns estudos observaram, em pacientes com DM2 e DM1, alterações neuroretinianas ao OCT em paciente com ausência ou poucos sinais clínicos (40,64,66) Nossos achados também vão ao encontro dessa observação na DMPT, uma forma de DM que apresenta menos comprometimento vascular que os tipos mais comuns, mas na qual o dano neuroretiniano se mostrou presente.

Na fase prospectiva, foram realizadas duas visitas clínicas com os mesmos pacientes recrutados do banco de dados e analisados previamente de forma retrospectiva, nas quais foram realizados novos exames de SS-OCT e OCT-A, além de medida de acuidade visual e perimetria automatizada de fundo, exame que mensura a sensibilidade retiniana em diversos pontos maculares e os correlaciona estruturalmente à imagem fundoscópica. Os dados da perimetria foram analisados de forma transversal para buscar possível correlação funcional das diferenças tomográficas de espessura encontradas na OCT, visto que em virtude de dificuldades técnicas o aparelho estava em manutenção no período da terceira visita. Nesta análise transversal observamos que as medidas de sensibilidade central apresentavam diferença significativa entre os grupos, demonstrando que, em pacientes com DMPT, mesmo na ausência de sinais clínicos de RD, existe redução de sensibilidade retiniana, e que esta medida se correlaciona estruturalmente com os valores de espessura tomográfica, particularmente com as camadas de células ganglionares. Representando uma correlação estrutura-função nas alterações precoces retinianas na DMPT, visto que todos os pacientes não apresentavam alterações anatômicas clássicas de DM a fundoscopia bem como não apresentavam redução clínica de acuidade visual a tabela de optotipos significativa.

Estudos prévios avaliaram a presença de danos neurais na DM em estágio inicial por meio de análises funcionais utilizando eletrorretinografia, perimetria e testes de sensibilidade ao contraste (49). A perimetria computadorizada, utilizando a tecnologia de duplicação de frequência (FDT), mostrou níveis de sensibilidade retiniana reduzidos em pacientes sem ou com RD inicial (63). A redução subclínica da sensibilidade na retina também foi registrada em pacientes diabéticos sem RD avaliados com microperimetria MP-1 (64,65) Achados semelhantes foram relatados por Montesano et al., que notaram uma relação estatisticamente significativa entre o afinamento da camada de células ganglionares (GCL) e a redução da sensibilidade retiniana, conforme avaliado pela microperimetria (MAIA 2) em pacientes com

diabetes em comparação a controles saudáveis. Um estudo populacional subsequente avaliou o dano estrutural precoce usando MAIA e microperimetria FDT; em ambos os casos, foi encontrada uma correlação entre os resultados de sensibilidade e a espessura da camada de células ganglionares (GCC) medida por SD-OCT, embora a análise dos dados de microperimetria isoladamente não tenha mostrado uma diferença significativa.(52) Até o momento nossa análise é a primeira a avaliar sensibilidade retiniana em casos de DMPT.

Na análise longitudinal, estudamos pacientes com tempo médio pós-transplante de aproximadamente 15 anos e encontramos sinais tomográficos de RD, com presença de edema macular cistoide em 16% dos pacientes com DMPT. Este dado tomográfico até então não encontrado na literatura, contrasta com estudos prévios que descreviam ausência de sinais clínicos à retinografia em pacientes com SMPT. (33,35) Com exceção de estudo realizado na Turquia, que descreveu a presença de RD à retinografia em 20% dos casos, porém sem análise ou descrição de alterações tomográficas em uma amostra de pacientes com transplante renal realizados de 1985 a 2017, com média de 7 anos pós transplante. (34)

Embora não tenha sido verificada diferença na densidade vascular nos diferentes níveis de plexos vasculares ao longo das visitas, na análise da área da FAZ-S foi observado um alargamento significativo, indicando um aumento da área isquêmica fisiológica no grupo de transplantados que desenvolveram DMPT, similar aos achados encontrados em estudos envolvendo DM2 e DM1 (40,41,66). Dado que em outros tipos de DM comprovadamente representa uma alteração inicial de RD, e que ao estar presente em coorte de pacientes de mais de 15 anos de doença corrobora para o conceito de doença mais indolente nesse subtipo de DM. Diferença na área de FAZ-S também foi verificada ao se comparar, dentro do grupo de diabéticos DMPT, aqueles que vieram a falecer com os que sobreviveram. Analisamos de forma retrospectiva as medidas de FAZ da visita 1, e encontramos uma área significativamente maior nos participantes diabéticos que faleceram durante o estudo do que em relação aos diabéticos que continuaram em acompanhamento, ou seja, os pacientes que na visita inicial apresentavam a área isquêmica foveal fisiológica mais alargada apresentaram pior desfecho clínico, com mortalidade significativamente maior nesses pacientes que pacientes com FAZ menor. Essa mesma análise, de diferença de tamanho de FAZ, não mostrou diferença dentro do grupo controle. Considerando que a mortalidade se mostrou expressivamente maior dentro do grupo

DMPT, 33,33% em comparação aos 18,75% do grupo controle, a observação de aumento da FAZ em pacientes que posteriormente apresentaram pior desfecho de sobrevida necessita de mais estudos, mas pode vir a representar um importante biomarcador de pior desfecho clínico.

Apesar da existência de escassos estudos a respeito das complicações tardias da DMPT, a retinopatia diabética neste estudo confirmou não apresentar curso similar aos observados na DM1 e DM2. Nesta análise mais tardia (15 anos pós transplante), embora tenha sido encontrada evidência de edema macular diabético ao OCT em 16% dos pacientes, não foram observados assim como na maioria dos estudos prévios sinais clínicos tradicionais à retinografia e nenhum caso de retinopatia proliferativa ou de perda visual em consequência ao DMPT, o que vai de encontro com os estudos anteriores de que esta forma específica de diabetes tem curso mais brando no ponto de vista oftalmológico. Acreditamos que no DMPT as sequelas inflamatórias e vasculares são menores que na DM1 e DM2 e essa particularidade representa uma oportunidade para análise da fase inicial da retinopatia diabética na qual parece prevalecer o dano neural em relação ao vascular. A redução de sinais inflamatórios favorece um curso com maior preservação visual.

As diferenças de espessura retiniana total e específica da camada de células ganglionares foram mais evidentes na análise da primeira visita. A redução de significância de muitos desses achados ao longo dos anos provavelmente se deve à considerável redução da amostra. Redução esta que ocorreu principalmente em virtude do estudo ter sido realizado quase que exclusivamente durante o período de pandemia de COVID-19 e os pacientes pós-transplante foram considerados grupo de risco, aumentando a recusa a realizar visitas extras, além das diversas outras de acompanhamento e exames que esses pacientes já normalmente necessitam realizar.

Em conclusão, embora a retinopatia diabética em DMPT apresente um curso mais brando mesmo em análises mais tardias como a nossa, identificamos a presença de edema macular cistoide e dano neural, com redução na espessura retiniana de camada de células ganglionares de forma precursora a danos vasculares. Além de também ter sido identificado um aumento da FAZ e associação deste alargamento com piores desfechos de sobrevida, o que nos leva a questionar se os casos presentes de DMPT apresentem cursos mais brandos de DM por serem também os casos sobreviventes e de melhor desfecho clínico, visto que a mortalidade foi expressivamente maior nos casos de DMPT comparados aos demais transplantados

sem DMPT. De fato, esses dados devem ser melhor investigados e a FAZ pode possivelmente representar um biomarcador de pior desfecho clínico para pacientes com DMPT. A relevância longitudinal dos resultados foi limitada pela perda de amostra durante a pandemia de COVID-19, destacando a necessidade de também mais estudos para compreender plenamente a progressão da doença e validar biomarcadores que possam ser úteis para o prognóstico clínico.

9 CONCLUSÕES

- Houve uma redução na espessura retiniana total e na camada de células ganglionares em pacientes submetidos a transplante renal que desenvolvem DMPT.
- Embora não se observe diferença significativa na densidade vascular pelo OCT-A, observa-se um aumento na área superficial foveal avascular (FAZ-S) em pacientes com DMPT.
- O grupo DMPT apresenta diferenças na sensibilidade retiniana avaliada pela perimetria automatizada de fundo, sugerindo uma redução funcional retiniana que corrobora com o dano neuroretiniano inicial.
- Houve uma diferença inicial na área superficial foveal avascular (FAZ-S) entre pacientes com DMPT que faleceram durante do estudo comparado aos que finalizaram o acompanhamento, indicando um possível biomarcador de pior prognóstico.

REFERÊNCIAS

1. Malta DC, Duncan BB, Schmidt MI, Machado ÍE, Silva AG da, Bernal RTI, et al. Prevalência de diabetes mellitus determinada pela hemoglobina glicada na população adulta brasileira, Pesquisa Nacional de Saúde. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2019;22.
2. Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care* [Internet]. 2017 Nov 24;41(Supplement_1):S13–27. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc18-S002>
3. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA, et al. Diabetic retinopathy preferred practice pattern®. *Ophthalmology*. 2020;127(1):P66–145.
4. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* [Internet]. 2022 Dec 12;46(Supplement_1):S19–40. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc23-S002>
5. Lane JT, Dagogo-Jack S. Approach to the Patient with New-Onset Diabetes after Transplant (NODAT). *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 Nov 1;96(11):3289–97. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0657>
6. N. M, M. B, T. BG, D. R, M.R. K, A. G. Post-transplant diabetes mellitus: incidence, predicting factors and outcomes. *Endocrine* [Internet]. 2020;69(2):303–9. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2004957794>
7. Ling Q, Xu X, Xie H, Wang K, Xiang P, Zhuang R, et al. New-onset diabetes after liver transplantation: a national report from China Liver Transplant Registry. *Liver International* [Internet]. 2016 May 1;36(5):705–12. Available from: <https://doi.org/10.1111/liv.13042>
8. Eide IA, Halden TAS, Hartmann A, Åsberg A, Dahle DO, Reisaeter AV, et al. Mortality risk in post-transplantation diabetes mellitus based on glucose and HbA1c diagnostic criteria. *Transplant International* [Internet]. 2016

- May;29(5):568–78. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tri.12757>
9. Sharif A, Baboolal K. Risk factors for new-onset diabetes after kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2010;6(7):415–23. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2010.66>
 10. Cehic MG, Nundall N, Greenfield JR, Macdonald PS. Management Strategies for Posttransplant Diabetes Mellitus after Heart Transplantation: A Review. Scott JP, editor. *J Transplant* [Internet]. 2018;2018:1025893. Available from: <https://doi.org/10.1155/2018/1025893>
 11. Davidson JA, Wilkinson A. Transplantation on behalf of the IEP on NOD after. New-Onset Diabetes After Transplantation 2003 International Consensus Guidelines: An endocrinologist’s view. *Diabetes Care* [Internet]. 2004 Mar 1;27(3):805–12. Available from: <https://doi.org/10.2337/diacare.27.3.805>
 12. Sharif A, Hecking M, de Vries APJ, Porrini E, Hornum M, Rasoul-Rockenschaub S, et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. Vol. 14, *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. United States; 2014. p. 1992–2000.
 13. Sharif A, Chakkera H, de Vries APJ, Eller K, Guthoff M, Haller MC, et al. International consensus on post-transplantation diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*. 2024 Feb;39(3):531–49.
 14. Baid S, Cosimi AB, Lin Farrell M, Schoenfeld DA, Feng S, Chung RT, et al. POSTTRANSPLANT DIABETES MELLITUS IN LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS: RISK FACTORS, TEMPORAL RELATIONSHIP WITH HEPATITIS C VIRUS ALLOGRAFT HEPATITIS, AND IMPACT ON MORTALITY¹. *Transplantation* [Internet]. 2001;72(6). Available from: https://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/2001/09270/posttransplant_diabetes_mellitus_in_liver.15.aspx
 15. Saraiva J, Sola E, Prieto D, Antunes MJ. Diabetes as an outcome predictor after heart transplantation☆. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* [Internet]. 2011 Nov 1;13(5):499–504. Available from: <https://doi.org/10.1510/icvts.2010.256321>

16. Kim HJ, Jung SH, Kim JJ, Yun TJ, Kim JB, Choo SJ, et al. New-Onset Diabetes Mellitus After Heart Transplantation — Incidence, Risk Factors and Impact on Clinical Outcome —. *Circulation Journal*. 2017;81(6):806–14.
17. Ollech JE, Kramer MR, Peled N, Ollech A, Amital A, Medalion B, et al. Post-transplant diabetes mellitus in lung transplant recipients: incidence and risk factors. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* [Internet]. 2008 May 1;33(5):844–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2008.01.050>
18. Hackman KL, Snell GI, Bach LA. Prevalence and Predictors of Diabetes After Lung Transplantation: A Prospective, Longitudinal Study. *Diabetes Care* [Internet]. 2014 Oct 10;37(11):2919–25. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc14-0663>
19. Hackman KL, Snell GI, Bach LA. Prevalence and Predictors of Diabetes After Lung Transplantation: A Prospective, Longitudinal Study. *Diabetes Care* [Internet]. 2014 Oct 10;37(11):2919–25. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc14-0663>
20. L.P. F, T.M.L. G, R.C. M, C.B. L, A.C. B. Posttransplant diabetes mellitus impact on kidney transplantation related outcomes. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2019;11. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L629759272>
21. Sarno G, Muscogiuri G, De Rosa P. New-onset diabetes after kidney transplantation: prevalence, risk factors, and management. *Transplantation*. 2012 Jun;93(12):1189–95.
22. Xie L, Tang W, Wang X, Wang L, Lu Y, Lin T. Pretransplantation Risk Factors Associated With New-onset Diabetes After Living-donor Kidney Transplantation. *Transplant Proc* [Internet]. 2016;48(10):3299–302. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041134516307813>
23. Øzbay LA, Smidt K, Mortensen DM, Carstens J, Jørgensen KA, Rungby J. Cyclosporin and tacrolimus impair insulin secretion and transcriptional regulation in INS-1E beta-cells. *Br J Pharmacol*. 2011 Jan;162(1):136–46.
24. Einollahi B, Motalebi M, Salesi M, Ebrahimi M, Taghipour M. The impact of cytomegalovirus infection on new-onset diabetes mellitus after kidney

- transplantation: a review on current findings. *J Nephropathol*. 2014 Oct;3(4):139–48.
25. Rangel EB. Tacrolimus in pancreas transplant: a focus on toxicity, diabetogenic effect and drug–drug interactions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* [Internet]. 2014 Nov 1;10(11):1585–605. Available from: <https://doi.org/10.1517/17425255.2014.964205>
 26. D.D. DL, J.R. DS, J.O. MP, E.B. R. Modifiable Variables Are Major Risk Factors for Posttransplant Diabetes Mellitus in a Time-Dependent Manner in Kidney Transplant: An Observational Cohort Study. *J Diabetes Res* [Internet]. 2020;2020. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2005487130>
 27. Peracha J, Nath J, Ready A, Tahir S, Parekh K, Hodson J, et al. Risk of post-transplantation diabetes mellitus is greater in South Asian versus Caucasian kidney allograft recipients. *Transpl Int*. 2016 Jun;29(6):727–39.
 28. Malik RF, Jia Y, Mansour SG, Reese PP, Hall IE, Alasfar S, et al. Post-transplant Diabetes Mellitus in Kidney Transplant Recipients: A Multicenter Study. *Kidney360*. 2021 Aug;2(8):1296–307.
 29. Schweer T, Gwinner W, Scheffner I, Schwarz A, Haller H, Blume C, et al. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2019 Apr;15(3):172–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-018-0137-7>
 30. Shivaswamy V, Boerner B, Larsen J. Post-Transplant Diabetes Mellitus: Causes, Treatment, and Impact on Outcomes. *Endocr Rev*. 2016 Feb;37(1):37–61.
 31. Hecking M, Kainz A, Werzowa J, Haidinger M, Döller D, Tura A, et al. Glucose Metabolism After Renal Transplantation. *Diabetes Care* [Internet]. 2013 Aug 13;36(9):2763–71. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc12-2441>
 32. Burroughs TE, Swindle J, Takemoto S, Lentine KL, Machnicki G, Irish WD, et al. Diabetic complications associated with new-onset diabetes mellitus in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2007 Apr;83(8):1027–34.
 33. Londero TM, Giaretta LS, Farenzena LP, Manfro RC, Canani LH, Lavinsky D, et al. Microvascular Complications of Posttransplant Diabetes Mellitus in Kidney Transplant Recipients: A Longitudinal Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2018;104(2).

34. Çelik Kavaklılar B, Aybı Özdemir Ö, Yıldırım T, Dikmetaş Ö, Toprak H, Hekimsoy V, et al. Evaluation of Microvascular Complications in Kidney Recipients With Posttransplant Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2023 Dec 15;dgad738. Available from: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad738>
35. Abdullah, Momin I, Kaul A, Bhadauria D, Prasad N, Behera M, et al. Microvascular complications of post-transplant diabetes mellitus in renal transplant recipients- an observational study. *Transpl Immunol*. 2024 Apr;83:102012.
36. Sohn EH, van Dijk HW, Jiao C, Kok PHB, Jeong W, Demirkaya N, et al. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 May;113(19):E2655-64.
37. Jonsson KB, Frydkjaer-Olsen U, Grauslund J. Vascular Changes and Neurodegeneration in the Early Stages of Diabetic Retinopathy: Which Comes First? *Ophthalmic Res*. 2016;56(1):1–9.
38. Fundus Photographic Risk Factors for Progression of Diabetic Retinopathy: ETDRS Report Number 12. *Ophthalmology* [Internet]. 1991 May 1;98(5):823–33. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(13\)38014-2](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(13)38014-2)
39. Early Photocoagulation for Diabetic Retinopathy: ETDRS Report Number 9. *Ophthalmology* [Internet]. 1991 May 1;98(5):766–85. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(13\)38011-7](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(13)38011-7)
40. Kim K, Kim ES, Kim DG, Yu SY. Progressive retinal neurodegeneration and microvascular change in diabetic retinopathy: longitudinal study using OCT angiography. *Acta Diabetol*. 2019 Dec;56(12):1275–82.
41. Kim K, Kim ES, Yu SY. Longitudinal Relationship Between Retinal Diabetic Neurodegeneration and Progression of Diabetic Retinopathy in Patients With Type 2 Diabetes. *Am J Ophthalmol*. 2018 Dec;196:165–72.
42. Orduna-Hospital E, Sanchez-Cano A, Perdices L, Acha J, Lopez-Alaminos EM, Pinilla I. Changes in retinal layers in type 1 diabetes mellitus without retinopathy measured by spectral domain and swept source OCTs. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):10427. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89992-w>
43. Lavinsky F, Lavinsky D. Novel perspectives on swept-source optical coherence tomography. *Int J Retina Vitreous*. 2016;2:25.
44. Carpineto P, Toto L, Aloia R, Ciciarelli V, Borrelli E, Vitacolonna E, et al. Neuroretinal alterations in the early stages of diabetic retinopathy in patients with

- type 2 diabetes mellitus. *Eye* [Internet]. 2016;30(5):673–9. Available from: <https://doi.org/10.1038/eye.2016.13>
45. Chhablani J, Sharma A, Goud A, Peguda HK, Rao HL, Begum VU, et al. Neurodegeneration in Type 2 Diabetes: Evidence From Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2015 Oct 5;56(11):6333–8. Available from: <https://doi.org/10.1167/iovs.15-17334>
 46. Elhabashy SA, Elbarbary NS, Nageb KM, Mohammed MM. Can optical coherence tomography predict early retinal microvascular pathology in type 1 diabetic adolescents without minimal diabetic retinopathy? A single-centre study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015 Jan;28(1–2):139–46.
 47. Verma A, Rani PK, Raman R, Pal SS, Laxmi G, Gupta M, et al. Is neuronal dysfunction an early sign of diabetic retinopathy? Microperimetry and Spectral Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT) Study in individuals with diabetes, but no diabetic retinopathy. *Eye*. 2009;23(9):1824–30.
 48. De Benedetto U, Querques G, Lattanzio R, Borrelli E, Triolo G, Maestranzi G, et al. Macular dysfunction is common in both type 1 and type 2 diabetic patients without macular edema. *Retina*. 2014 Nov;34(11):2171–7.
 49. Sohn EH, van Dijk HW, Jiao C, Kok PHB, Jeong W, Demirkaya N, et al. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 May;113(19):E2655-64.
 50. Bao YK, Yan Y, Gordon M, McGill JB, Kass M, Rajagopal R. Visual field loss in patients with diabetes in the absence of clinically-detectable vascular retinopathy in a nationally representative survey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;
 51. Neriyanuri S, Pardhan S, Gella L, Pal SS, Ganesan S, Sharma T, et al. Retinal sensitivity changes associated with diabetic neuropathy in the absence of diabetic retinopathy. *British Journal of Ophthalmology*. 2017 Sep 1;101(9):1174–8.
 52. Montesano G, Ometto G, Higgins BE, Das R, Graham KW, Chakravarthy U, et al. Evidence for Structural and Functional Damage of the Inner Retina in Diabetes With No Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2021 Mar 24;62(3):35. Available from: <https://doi.org/10.1167/iovs.62.3.35>
 53. Fogagnolo P, Digiuni M, Montesano G, Rui C, Morales M, Rossetti L. Compass fundus automated perimetry. *Eur J Ophthalmol*. 2018 Sep 1;28(5):481–90.

54. Rossetti L, Digiuni M, Rosso A, Riva R, Barbaro G, Smolek MK, et al. Compass: Clinical Evaluation of a New Instrument for the Diagnosis of Glaucoma. *PLoS One*. 2015 Mar 25;10(3).
55. Lavinsky D, Silva MO da, Chaves AE, Schneider WFM, Lavinsky F, Palanker D. FUNCTIONAL AND STRUCTURAL EFFECTS OF NONDAMAGING RETINAL LASER THERAPY FOR MACULAR TELANGIECTASIA TYPE 2: A Randomized Sham-Controlled Clinical Trial. *Retina*. 2021 Mar;41(3):487–94.
56. C.-Y. C, C.-H. C, M.-F. W, M.-J. W, J.-P. C, Y.-M. L, et al. Risk factors in and long-term survival of patients with post-transplantation diabetes mellitus: A retrospective cohort study. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020;17(12):1–12. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2004605863>
57. Pinheiro Buarque MNA, de Francesco Daher E, de Matos Esmeraldo R, Lima Macedo RB, Martins Costa MC, Morais de Alencar CH, et al. Historical Cohort With Diabetes Mellitus After Kidney Transplantation and Associated Factors of Its Development in Adult Patients of a Transplantation Reference Center in the State of Ceará, Brazil. *Transplant Proc* [Internet]. 2014;46(6):1698–704. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041134514003558>
58. Yeh H, Lin C, Li YR, Yen CL, Lee CC, Chen JS, et al. Temporal trends of incident diabetes mellitus and subsequent outcomes in patients receiving kidney transplantation: a national cohort study in Taiwan. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2020;12(1):34. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00541-3>
59. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* [Internet]. 2012 Feb 10;35(3):556–64. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc11-1909>
60. Wong TY, Cheung CMG, Larsen M, Sharma S, Simó R. Diabetic retinopathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Mar;2:16012.
61. do Carmo Chaves AEC, Londero TM, da Silva MO, Lavinsky F, Leitão CB, Bauer AC, et al. Early retinal neurovascular findings in post-transplant diabetes mellitus patients without clinical signs of diabetic retinopathy. *Int J Retina Vitreous*

- [Internet]. 2023 Aug 23;9(1):49. Available from: <https://journalretinavitreous.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40942-023-00487-4>
62. Verma A, Rani PK, Raman R, Pal SS, Laxmi G, Gupta M, et al. Is neuronal dysfunction an early sign of diabetic retinopathy? Microperimetry and spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) study in individuals with diabetes, but no diabetic retinopathy. *Eye (Lond)*. 2009 Sep;23(9):1824–30.
 63. Bao Y, Kass M, McGill J, Yan Y, Rajagopal R. Visual Field Loss in Patients with Diabetes in the Absence of Clinically-Detectable Vascular Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019 Jul 22;60(9):1066.
 64. Gardner TW, Davila JR. The neurovascular unit and the pathophysiologic basis of diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017 Jan;255(1):1–6.
 65. Neriyanuri S, Pardhan S, Gella L, Pal SS, Ganesan S, Sharma T, et al. Retinal sensitivity changes associated with diabetic neuropathy in the absence of diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2017 Sep;101(9):1174–8.
 66. Kim K, Kim ES, Yu SY. Optical coherence tomography angiography analysis of foveal microvascular changes and inner retinal layer thinning in patients with diabetes. *Br J Ophthalmol*. 2018 Sep;102(9):1226–31.