

A Progressão da Degenerescência Macular da Idade em doentes diabéticos e doentes não diabéticos

Comparative Analysis of Age-Related Macular Degeneration Progression in Diabetic and Non-Diabetic Patients

Ana Filipa Pinto¹ , Carolina Franco¹ , Inês Gonçalves¹ , Bruno Pereira^{1,2,3} , Pedro Camacho^{1,2*} 

¹H&TRC- Health & Technology Research Center, ESTeSL- Escola Superior de Tecnologia da Saúde, Instituto Politécnico de Lisboa, Lisbon, Portugal

²NOVA4Health, NOVA Medical School, Faculdade de Ciências Médicas, NMS, FCM, Universidade NOVA de Lisboa, Lisbon 1150-82, Portugal

³Instituto de Retina de Lisboa, IRL, Lisbon, Portugal

*Autor correspondente/Corresponding author: pedro.camacho@estesl.ipl.pt

Recebido/Received: 02-12-2024; Revisto/Revised: 30-01-2025; Aceite/Accepted: 13-03-2025

Resumo

Introdução: Com o aumento da esperança de vida e da prevalência da Degenerescência Macular da Idade (DMI), uma das principais causas de cegueira, torna-se essencial compreender melhor a sua fisiopatologia para melhorar a prevenção, o diagnóstico e o tratamento. **Objetivo:** Comparar a progressão da DMI em pacientes com e sem Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2) e avaliar marcadores vasculares e neurodegenerativos utilizando a tomografia de coerência ótica de domínio espectral. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo (n=67) analisou o padrão de progressão de DMI em 13 pacientes com DMT2 e 54 sem DMT2. Foram avaliados os achados estruturais mais relevantes como a quantificação da espessura da retina, do complexo de células ganglionares (CCG) e da coróide em dois momentos: na visita inicial (V0) e na visita final (V1), com um intervalo mínimo de três anos. **Resultados:** Nos pacientes com DMI sem DMT2 (idade média 82,8 ± 6,5 anos), foi observada uma redução na espessura total da retina nos três anéis da grelha ETDRS. Em contraste, os pacientes com DMI e DMT2 não apresentaram alterações na espessura retiniana durante o seguimento (p > 0,05). Os pacientes com DMI sem DMT2 (idade média 79,6 ± 9,8 anos), apresentaram uma redução significativa do CCG nos três anéis da grelha ETDRS (p < 0,001) que não foi verificada nos pacientes com DM2 (p > 0,05). **Conclusões:** Os diferentes padrões de variação da espessura da coróide e CCG entre os grupos sugerem uma possível influência da diabetes mellitus e/ou seu tratamento na progressão da DMI.

Palavras-chave: Degenerescência macular da idade, complexo de células ganglionares, diabetes mellitus, espessura da coróide.

Abstract

Introduction: Peripheral Nerve Injuries significantly impact quality of life and independence, affecting both movement and sensation. Reintegration into daily routines is particularly challenging due to changes in strength and sensitivity of the affected limb, which vary according to the injured nerve. While sensory re-education is recognized for its benefits, there is a gap in the literature regarding specific intervention protocols. **Objective:** To evaluate the impact of the "Sensory Discrimination Program" on the rehabilitation of sensory deficits in brachial plexus injury. **Materials and Methods:** A micro-level, multi-method case study focusing on an individual with carpal tunnel syndrome. Assessments were conducted at baseline, midpoint, and final stages, alongside 14 intervention sessions. Various evaluation tools were used, including the Mini Mental State Examination, a three-section questionnaire, Barthel Index, Lawton & Brody Scale, WHOQOL-Bref, and Semmes-Weinstein Monofilaments. Data were analyzed using Microsoft Excel (version 2305). **Results:** After 14 intervention sessions using the "Sensory Discrimination Program," positive results were observed in sensory rehabilitation for individuals with carpal tunnel syndrome, suggesting a broader impact on peripheral nerve injury rehabilitation. **Conclusions:** Despite positive outcomes, further studies with larger samples are necessary to reinforce the effectiveness of this program and support occupational therapists in similar cases.

Keywords: Age-related macular degeneration, ganglion cell complex, diabetes mellitus, choroidal thickness.

1. INTRODUÇÃO

A degenerescência macular da idade (DMI) é uma doença degenerativa que afeta principalmente a região macular, com especial comprometimento da tríade fotorreceptores, epitélio pigmentar da retina (EPR) e da coróide (Brandl et al., 2022). A prevalência da DMI tem aumentado significativamente devido ao envelhecimento da população, tendência que tem sido intensificada pelo aumento da esperança média de vida. Na União Europeia, estima-se um crescimento de 15% no número de casos, impulsionado por um aumento projetado da incidência em cerca de 75%, atingindo aproximadamente 77 milhões de pessoas até 2050 (Li et al., 2020). Perante este cenário, torna-se essencial aprofundar a compreensão da fisiopatologia da DMI para desenvolver estratégias mais eficazes de prevenção e tratamento (Ammar et al., 2020).

Sendo uma das principais causas de cegueira, a necessidade de estratégias eficazes de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento é evidente. No entanto, apesar das várias opções terapêuticas para as formas exsudativas da DMI avançada (Ammar et al., 2020; Camacho et al., 2025) e do recente aparecimento de abordagens terapêuticas para as formas atróficas da DMI avançada (Nadeem et al., 2023) não existe atualmente nenhum tratamento efetivo para abrandar ou parar a progressão da DMI desde as suas fases iniciais (Kaufmann et al., 2023).

Curiosamente, apesar de a DMI ser uma doença comum entre indivíduos idosos com várias comorbidades, tem sido descrita uma menor frequência de DMI em doentes com Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2). O estudo destas duas condições tem sugerido um possível efeito protetor dos medicamentos antidiabéticos orais (ADO) na progressão da DMI, devido aos mecanismos patológicos partilhados entre as duas doenças (Johanna M. et al., 2009; Jay M. Stewart et al., 2020). Este possível efeito protetor dos ADO tem sido associado à diminuição da incidência de DMI atrófica (Moir et al., 2024) bem como com à redução do risco de progressão de DMI neovascular (nDMI), particularmente em doentes sem retinopatia diabética (Khanna et al., 2023).

A DMT2 é uma doença metabólica caracterizada por hiperglicemia crónica, que pode levar a danos vasculares e inflamatórios na retina, acelerando os processos degenerativos na mácula (Chen et al., 2014). No entanto, a metformina, um antidiabético oral amplamente utilizado, tem sido associada a potenciais efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e antiangiogénicos que podem atrasar a progressão da DMI (Liang et al., 2022). Assim, pelo crescente conjunto de evidências que sugerem um possível efeito protetor contra a progressão e gravidade da DMI, este estudo teve como objetivo principal comparar os padrões de progressão da DMI numa coorte de doentes com e sem DMT2.

Outro aspeto relevante na abordagem escolhida para este estudo foi a descrição recente de padrões de progressão da DMI associados a biomarcadores de neurodegeneração e vasculares caracterizados pelo estudo do complexo das células ganglionares da retina (CCG) e da espessura da coróide (Costa et al., 2025). Assim, procurou-se caracterizar métricas vasculares e neurodegenerativas durante o período de seguimento utilizando biomarcadores de imagem da retina e da coróide

1. INTRODUCTION

Age-related Macular Degeneration (AMD) is a degenerative disease that primarily affects the macular region, involving the deterioration of photoreceptor complexes, the retinal pigment epithelium (RPE), and the choroid (Brandl et al., 2022). The prevalence of AMD has significantly increased due to population aging, a trend further intensified by the rise in average life expectancy. In the European Union, the number of cases is estimated to increase by 15%, driven by a projected 75% rise in incidence, reaching approximately 77 million people by 2050 (Li et al., 2020). Given this scenario, it is essential to deepen the understanding of AMD pathophysiology to develop more effective prevention and treatment strategies (Ammar et al., 2020; Camacho et al., 2025).

Despite various therapeutic options for the advanced exudative forms of AMD (Ammar et al., 2020) and the emergence of treatments for advanced atrophic forms (Nadeem et al., 2023) no treatment is currently available to slow or halt AMD progression from its early stages (Kaufmann et al., 2023).

Interestingly, despite AMD being a common condition among older individuals with various comorbidities, a lower frequency of AMD has been reported in patients with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). The study of these two conditions has suggested a possible protective effect of oral antidiabetic drugs (OADs) on the progression of AMD, driven by the shared pathological mechanisms between the two diseases. (Johanna M. et al., 2009; Jay M. Stewart et al., 2020) This protective effect may be linked to the association between metformin use and a decreased incidence of atAMD (Moir et al., 2024), as well as a reduced odds ratio for developing neovascular AMD (nAMD), particularly in patients without diabetic retinopathy. (Khanna et al., 2023)

T2DM is a metabolic disorder characterized by chronic hyperglycemia, which can lead to vascular and inflammatory damage in the retina, accelerating degenerative processes in the macula (Chen et al., 2014). Metformin, a widely used oral antidiabetic, has been associated with potential antioxidant, anti-inflammatory, and antiangiogenic effects that may delay AMD progression. (Liang et al., 2022) With a growing body of evidence suggesting a possible protective effect against AMD progression and severity, this study aimed to compare the progression patterns of AMD in a cohort of patients with and without T2DM.

Another relevant aspect of the chosen approach in this study was the recent description of AMD progression patterns associated with neurodegeneration and vascular biomarkers, characterized by the evaluation of the retinal ganglion cell complex (GCC) and choroidal thickness (Costa et al., 2025). Therefore, this study also aimed to characterize vascular and neurodegenerative metrics during the follow-up period using retinal and choroidal imaging biomarkers through spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT). It is important to note that lipofuscin accumulation in the RPE with aging appears to influence choroidal blood flow, impacting the integrity of the RPE, photoreceptors, and outer retinal layers. These changes may favor transneuronal degeneration, leading to a subsequent decrease in GCC thickness in the

através de tomografia de coerência ótica (OCT) de domínio espectral (SD-OCT). É importante notar que a acumulação de lipofuscina no EPR em conjunto com o envelhecimento parece influenciar o fluxo sanguíneo da coroide, afetando a integridade do EPR, dos fotorreceptores e das camadas externas da retina. Estas alterações podem favorecer a degenerescência transneuronal, conduzindo a uma diminuição subsequente da espessura do CCG nas fases avançadas da DMI em comparação com a DMI precoce/intermédia (Romdhoniyyah et al., 2021).

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1 DESENHO DO ESTUDO E FONTE DE DADOS

Este estudo de coorte retrospectivo utilizou dados do projeto principal DETECTnAMD (IPL/IDI&CA2023/DETECTnAMD_ESTeSL), desenvolvido pela Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa (ESTeSL) e pelo Instituto da Retina e Diabetes Ocular de Lisboa (IRL). O estudo fez parte de um projeto longitudinal iniciado em 2023, com o objetivo de avaliar e quantificar a espessura do CCG e da coroide em 67 participantes com DMI precoce/intermédia (Costa et al., 2025). Os protocolos de recolha de dados e do estudo foram aprovados pela Comissão de Ética da ESTeSL (CE-ESTeSL-Nº.52-2023) e pela Comissão de Ética Local do IRL, de acordo com a Declaração de Helsínquia. Todos os participantes forneceram consentimento informado por escrito antes da sua participação.

2.2 AMOSTRA

A amostra do estudo incluiu 67 olhos de 67 pacientes com idades entre 60 e 97 anos, com diagnóstico inicial confirmado de DMI inicial ou intermédia (classificada de acordo com os critérios da Escala de Rotterdam). O grupo de DMI precoce inclui participantes que permaneceram no estágio 1, enquanto o grupo de DMI intermédia inclui participantes que permaneceram nos estádios 2 e 3. Os participantes que progrediram para o estágio 4 durante o período do estudo foram classificados nos grupos de DMI neovascular (nDMI) e DMI atrófica (aDMI). A amostra foi posteriormente dividida em dois subgrupos com base na presença de diabetes mellitus tipo 2 (DM2): 13 pacientes com DM2 e 54 pacientes sem DM2.

A análise longitudinal compreendeu dois momentos temporais, com um intervalo mínimo de seguimento de pelo menos três anos: a visita inicial (V0), na qual todos os participantes tinham um diagnóstico confirmado de DMI precoce/intermédia no pior olho, e a visita final (V1) ou a visita em que foi observada a progressão para um estágio mais grave da doença.

Foram incluídos apenas casos caracterizados através do Spectralis SD-OCT (Heidelberg Engineering®) com imagem de volume macular (20°×20°, 49 scans-b de alta resolução). Cada scans-b é composto por 1024 scans-a com uma resolução em profundidade de 3,9 µm. Os procedimentos de segmentação da retina e diferentes camadas avaliadas neste trabalho incluíram uma abordagem mista com uma quantificação automática e/ou semi-automática de acordo com descrições anteriores (Camacho et al., 2021). Os registos clínicos e a base de dados do IRL, previamente anonimizada, foram utilizados para a

advanced stages of AMD compared to early/intermediate AMD.(Romdhoniyyah et al., 2021)

2. MATERIAL AND METHODS

2.1 STUDY DESIGN AND DATA SOURCE

This retrospective cohort study utilized data from the DETECTnAMD main project (IPL/IDI&CA2023/DETECTnAMD_ESTeSL), developed by the Lisbon School of Health Technology (ESTeSL) and the Lisbon Institute of Retina and Ocular Diabetes (IRL). The study was part of a longitudinal investigation initiated in 2023, aimed at assessing and quantifying the thickness of GCC and choroid in 67 participants with early/intermediate AMD choroid (Costa et al., 2025). The data collection and study protocols were approved by the Ethics Committee of ESTeSL (CE-ESTeSL-No. 52-2023) and the Local Ethics Committee of IRL, in accordance with the Declaration of Helsinki. All participants provided written informed consent before their participation.

2.2 SAMPLE

The study sample included 67 eyes from 67 patients aged 60 to 97, each with a confirmed initial diagnosis of early or intermediate AMD (classified using the Rotterdam Scale criteria with clinical classification approach). The Early AMD group includes participants who maintained stage 1 and the Intermediate AMD group includes participants of stages 2 and 3. Participants who progressed to stage 4 during the study period constituted the nAMD group and the aAMD group. The sample was subsequently divided into two subgroups based on the presence of T2DM: 13 patients with T2DM and 54 patients without T2DM.

The longitudinal analysis comprised two time points, with a minimum follow-up period of three years: the initial visit (V0), where all participants had a confirmed diagnosis of early/intermediate AMD in the worse eye, and the final visit (V1) or the visit at which conversion to a more severe AMD stage was observed.

Only cases characterized using Spectralis SD-OCT (Heidelberg Engineering®) with macular volume imaging (20°×20°, 49 HR B-scans) were included. The SD-OCT scans featured 1024 A-scans per B-scan and a depth resolution of 3.9 µm. To study the retina and the different layers assessed in this work, all segmentation procedures were performed automatically and/or semi-automatically, following previous descriptions (Camacho et al., 2021). Clinical records and the anonymized IRL database were used to confirm the T2DM diagnosis for each participant. All participants were treated according to IRL clinical practice guidelines.

2.3 INCLUSION CRITERIA

Early/Intermediate AMD Groups: Participants aged 50 years or older with a confirmed early or intermediate AMD diagnosis. All included patients exhibited no signs of advanced AMD (including the contralateral eye) and maintained a stable clinical phenotype during the longitudinal analysis (V0 to V1).

Advanced AMD Groups: Participants aged 50 years or older with a confirmed diagnosis of AMD who exhibited progression to neovascular or atrophic AMD between V0 and V1.

confirmação do diagnóstico de DMT2 de cada participante. Todos os dados dos participantes foram tratados de acordo com as regras de boas práticas do centro IRL.

2.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Grupo de DMI precoce/intermédia: Participantes com 50 anos ou mais com um diagnóstico confirmado de DMI precoce ou intermédia. Todos os pacientes incluídos não apresentaram quaisquer sinais de DMI avançada (incluindo no olho contralateral) e mantiveram um fenótipo clínico estável durante a análise longitudinal (V0 a V1).

Grupo de DMI Avançada: Participantes com 50 anos ou mais com um diagnóstico confirmado de DMI que apresentaram progressão para DMI neovascular ou atrófica entre V0 e V1.

2.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os participantes foram excluídos em caso de: Ametropia elevada (>6,00 D); Opacidade dos meios óticos; hemorragia subfoveal; inflamação ocular; histórico de descolamento da retina; cirurgia ocular no ano anterior à primeira OCT; glaucoma ou PIO >20 mmHg. Além disso, foram excluídos participantes com histórico de acidente vascular cerebral, acidentes isquémicos transitórios, demência ou outros distúrbios neurológicos. Pacientes com sinais de DMI neovascular (com ou sem exsudação) ou que tenham recebido injeções intravítreas de anti-VEGF foram excluídos do recrutamento inicial, assim como pacientes com sinais de lesões atróficas.

2.5 ANÁLISE DE DADOS

A análise de dados foi realizada com o IBM SPSS Statistics versão 29.0.2 para caracterizar e comparar a espessura média das camadas da retina, do GCC e da coróide. Após análises descritivas e exploratórias das variáveis clínicas e demográficas, foram avaliadas as diferenças entre grupos. As variáveis qualitativas foram analisadas pelo teste do Qui-quadrado. Para as variáveis quantitativas, foi aplicado o teste de Mann-Whitney U (não paramétrico) ou o teste t de Student (paramétrico), conforme os resultados dos testes de normalidade.

O teste de Wilcoxon, um teste não paramétrico para amostras emparelhadas, foi utilizado para avaliar alterações na espessura da retina, GCC e coróide (V0 a V1) após a confirmação da não normalidade.

3. RESULTADOS

Dos 67 pacientes com DMI incluídos no período de seguimento, 13 (19,4%) tinham um diagnóstico confirmado de DMT2, enquanto 54 (80,6%) não apresentavam DMT2. A Tabela 1 apresenta as características demográficas e clínicas da DMI comparando pacientes com e sem DMT2.

De um modo geral, não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos em relação às principais variáveis associadas à DMI, como a idade ($p = 0,141$), o período de seguimento ($p = 0,626$) e a Melhor Acuidade Visual Corrigida (MAVC) tanto no início ($p = 0,394$) como no final do estudo ($p = 0,284$). A única diferença significativa observada foi na proporção de casos de hipertensão arterial, que foi mais elevada no grupo com DMT2 ($p < 0,001$).

2.4 EXCLUSION CRITERIA

Participants were excluded if they had: High ametropia (>6.00 D); Ocular opacifications; Subfoveal hemorrhage; Ocular inflammation; History of retinal detachment; Ocular surgery within the year preceding the first OCT; Glaucoma or IOP >20 mmHg. Additionally, participants with a history of stroke, transient ischemic attacks, dementia, or other neurological disorders were excluded. Patients showing signs of neovascular AMD (with or without exudation) or those who had received intravitreal anti-VEGF injections were excluded from initial recruitment, as were patients with signs of atrophic lesions.

2.5 DATA ANALYSIS

IBM SPSS Statistics version 29.0.2 was used for data analysis to characterize and compare the average thickness of the retinal layers, GCC, and choroid. Inter-group differences were assessed after conducting descriptive and exploratory analyses of the clinical and demographic variables. Qualitative variables were analyzed using the Chi-squared test. For quantitative variables, the Mann-Whitney U-test (non-parametric) or Student's t-test (parametric) was applied based on the results of normality tests. After confirming non-normality, the Wilcoxon signed-rank test, a non-parametric test for paired samples, was used to assess changes in retinal, GCC, and choroidal thickness (V0 to V1).

3. RESULTS

Of the 67 AMD patients included in the follow-up period, 13 (19.4%) had a confirmed diagnosis of T2DM, while 54 (80.6%) did not have T2DM. Table 1 presents the comparative demographic and clinical characteristics of AMD in T2DM and non-T2DM patients. Overall, there were no significant differences between the two groups regarding key variables associated with AMD, such as age ($p = 0.141$), follow-up period ($p = 0.626$), and Best-Corrected Visual Acuity (BCVA) at both the start ($p = 0.394$) and end ($p = 0.284$) of the study. The only significant difference observed was in the prevalence of arterial hypertension (AHT), which was higher in the T2DM group ($p < 0.001$).

Tabela/Table 1: Características demográficas e clínicas comparativas da Degenerescência Macular da Idade em pacientes com e sem Diabetes Mellitus Tipo 2/Comparative demographic and clinical features of Age-Related Macular Degeneration in T2DM and non-T2DM patients.

		DMT2/T2DM (n=13)	Sem DMT2/Non-T2DM (n=54)	Total (n=67)	p-value*
Idade, anos média (DP)/ Age, years mean (SD)		79.6 (9.82)	82.81 (6.46)	82.2 (7.26)	0.141
Sexo/Gender n (%)	Feminino/Female	8 (61.5)	32 (59.2)	40 (59.7)	0.880
	Masculino/Male	5 (38.5)	22 (40.8)	27 (40.3)	
Olho em Estudo/Study Eye n (%)	OD/RE	8 (61.5)	24 (44)	32 (48)	0.268
	OE/LE	5 (38.5)	30 (56)	35 (52)	
Seguimento, anos média (DP)/ Follow-up, years mean (SD)		6 (1.96)	6.8 (3.05)	6.6 (2.88)	0.626
PIO, mmHg média (DP)/ IOP, mmHg mean (SD)		14.8 (1.64)	13.8 (3.60)	13.9 (3.37)	0.270
HTA/AHT n (%)	Sim/Yes	9 (69)	27 (50)	36 (54)	< 0.001
	Não/No	4 (31)	27 (50)	31 (46)	
MAVC inicial, decimal média (DP)/ Initial BCVA, decimal mean (SD)		0.73 (0.29)	0.83 (0.21)	0.82 (0.23)	0.394
MAVC final, decimal média (DP)/ Final BCVA, decimal mean (SD)		0.85 (0.28)	0.77 (0.24)	0.78 (0.24)	0.284
Severidade DMI/ AMD Severity n (%)	Não avançada/Non-advanced	10 (77)	37 (68.5)	47 (70)	0.552
	Avançada/Advanced	3 (23)	17 (31.5)	20 (30)	
Classificação DMI/ AMD Classification n (%)	DMI precoce/Initial AMD	7 (54)	17 (31.5)	24 (35.8)	N/A
	DMI intermédia/iAMD	3 (23)	20 (37)	23 (34.3)	
	DMI neovascular/nAMD	2 (15.3)	7 (13)	9 (13.4)	
	DMI atrófica/atAMD	1 (7.7)	10 (18.5)	11 (16.5)	

Legenda/Legend: DMT2 = Diabetes Mellitus Tipo 2; DMI = Degenerescência Macular da Idade; HTA = Hipertensão Arterial; MAVC = Acuidade Visual Melhor Corrigida; PIO = Pressão Intraocular; DP = Desvio Padrão; OD = Olho Direito; OE = Olho Esquerdo; t = Teste t de Student paramétrico para amostras independentes; Valor-p referente à comparação entre os grupos com e sem DMT2/T2DM = Type 2 Diabetes Mellitus; AMD = Age-related macular degeneration; AHT = arterial hypertension; BCVA = best corrected visual acuity; IOP = intraocular pressure; SD = standard deviation; RE = right eye; LE = left eye; iAMD = intermediate AMD; nAMD = neovascular AMD; atAMD = atrophic AMD; t (parametric T-Student test for independent samples); * p-value referring to the comparison between groups with and without T2DM.

A Tabela 2 (Alterações da espessura da retiniana (µm) entre os pacientes com DMI e DMT2 e os pacientes com DMI sem DMT2 durante o período em estudo (entre V0 e V1)) mostra que não foram encontradas diferenças significativas ($p > 0,05$) na espessura total da retina ao longo do período em estudo nos pacientes com DMT2, independentemente da gravidade ou classificação da DMI. No entanto, clinicamente, é possível observar uma redução da espessura da retina mais evidente nas fases avançadas.

Em contraste, nos pacientes com DMI sem DMT2, verificou-se uma redução significativa da espessura retiniana nos três anéis ETDRS (1mm: -10.6 µm, $p = 0,002$; 3mm: 14,3 µm, $p < 0,001$; e 6mm: -6,2 µm, $p < 0,001$). Este padrão manteve-se quando a amostra foi estratificada de acordo com a severidade da DMI, tendo sido observada uma redução da espessura significativa da retina nos pacientes sem DMT2 nos anéis de 3 mm (-9.2 µm, $p < 0,001$) e 6 mm (-5.9 µm, $p < 0,001$) na DMI não avançada. Em relação aos doentes que progrediram para DMI avançada, observou-se novamente uma redução de espessura da retina nos três anéis ETDRS (1 mm: -25.2 µm, $p = 0,010$; 3 mm: -25.2 µm, $p = 0,004$; 6 mm: -7 µm, $p = 0,044$). Já nos pacientes com DMT2, apesar da variação clínica não foram observadas diferenças estatisticamente significativas.

Ao comparar todos os estádios da DMI, tornou-se evidente que, mesmo os pacientes que permaneceram nos estádios inicial ou intermédio da doença durante o período

Table 2 (Retinal Thickness Changes Between V0 and V1 in T2DM and Non-T2DM AMD Patients) shows no significant differences in total retinal thickness over time, independent of AMD severity or classification, in T2DM patients. However, clinically, a reduction in retinal thickness is more evident in the advanced stages.

In contrast, in AMD patients without T2DM, a significant reduction in retinal thickness was observed across all three ETDRS rings (1 mm: -10.6 µm, $p = 0.002$; 3 mm: -14.3 µm, $p < 0.001$; and 6 mm: -6.2 µm, $p < 0.001$). This pattern persisted when the sample was stratified according to AMD severity, with a significant reduction in retinal thickness observed in patients without T2DM in the 3 mm (-9.2 µm, $p < 0.001$) and 6 mm (-5.9 µm, $p < 0.001$) rings in non-advanced AMD. In patients who progressed to advanced AMD, a reduction in retinal thickness was again observed in all three ETDRS rings (1 mm: -25.2 µm, $p = 0.010$; 3 mm: -25.2 µm, $p = 0.004$; 6 mm: -7 µm, $p = 0.044$). In contrast, in T2DM patients, despite clinical variations, no statistically significant differences were observed.

When comparing all AMD stages, it became evident that even patients who remained in the early or intermediate stages during the follow-up period exhibited a significant reduction in retinal thickness, particularly in those without T2DM. This reduction was most pronounced in the 3 mm ETDRS ring (early AMD: -5.9 µm, $p = 0.002$; intermediate AMD: -11.8 µm, $p < 0.001$) and in the 6 mm ETDRS ring (early AMD: -4.3 µm, $p = 0.002$;

ETDRS (DMI precoce: -5.9 µm, $p = 0,002$; DMI intermédia: -11.8 µm, $p < 0,001$) e no anel de 6 mm do ETDRS (DMI precoce: -4.3 µm, $p = 0,002$; DMI intermédia: -6.7 µm, $p < 0,001$). intermediate AMD: -6.7 µm, $p < 0,001$).

Tabela/Table 2: Alterações da espessura da retina (µm) entre os pacientes com DMI e DMT2 e os pacientes com DMI sem DMT2 durante o período em estudo (entre V0 e V1)/ Retinal Thickness changes (µm) Between V0 and V1 in T2DM and Non-T2DM AMD Patients.

Grupo (DMT2 sem DMT2)/ Group (T2DM /non-T2DM)	T2DM					Sem T2DM/Non-T2DM				
	ETDRS anel/ ETDRS Ring	Inicial/Initial (V0)	Final/ (V1)	V1/-V0	Valor-p/ p-value	Inicial (V0)	Final (V1)	V1-V0	Valor-p/ p-value	
Total (13 / 54)	1 mm	278,8 (6,04)	277,9 (12,27)	-0.9	0,649	273,3 (31,85)	262,7 (40,75)	-10.6	0,002	
	3 mm	332,1 (18,45)	329,3 (34,23)	-2.8	0,196	329,8 (22,63)	315,5 (33,84)	-14.3	<0,001	
	6 mm	291,7 (14,67)	286,7 (20,57)	-5	0,363	289,5 (17,10)	283,3 (21,85)	-6.2	<0,001	
Severidade DMI/ AMD Severity	Não avançada / Non-advanced (10 / 37)	1 mm	285,0 (20,70)	285,8 (28,92)	0.8	0,878	272,4 (21,76)	268,6 (24,76)	-3.8	0,074
		3 mm	335,4 (18,59)	333,6 (25,56)	-1.8	0,169	331,1 (17,17)	321,9 (21,28)	-9.2	<0,001
		6 mm	290,9 (15,44)	290,8 (19,46)	-0.1	0,575	289,8 (14,55)	283,9 (14,67)	-5.9	<0,001
	Avançada/ Advanced (3 / 17)	1 mm	258,0 (8,66)	251,7 (81,45)	-6.3	0,957	275,2 (47,84)	250,0 (62,22)	-25.2	0,010
		3 mm	321,2 (15,90)	315,2 (60,83)	-6	0,978	326,9 (31,93)	301,4 (49,67)	-25.2	0,004
		6 mm	294,2 (14,39)	273,2 (21,80)	-21	0,285	288,9 (22,18)	281,9 (33,09)	-7	0,044
Classificação DMI/ AMD Classification	DMI precoce/ Initial AMD (7 / 17)	1 mm	290,4 (9,34)	295,6 (16,75)	5.2	0,446	271,2 (21,89)	267,1 (22,93)	-4.1	0,108
		3 mm	341,9 (17,43)	341,9 (24,17)	0	0,397	330,8 (15,69)	324,9 (13,64)	-5.9	0,002
		6 mm	295,8 (15,31)	296,5 (19,45)	0.7	0,799	289,5 (13,82)	285,2 (11,39)	-4.3	0,002
	DMI intermédia/ iAMD (3 / 20)	1 mm	272,3 (36,36)	263,0 (42,53)	-9.3	0,109	273,4 (22,15)	269,2 (26,79)	-4.2	0,270
		3 mm	320,4 (12,72)	314,2 (19,60)	-6.2	0,285	331,3 (18,74)	319,5 (26,19)	-11.8	<0,001
		6 mm	279,7 (9,88)	277,4 (13,59)	-2.3	0,593	289,4 (15,49)	282,7 (17,18)	-6.7	<0,001
	DMI neovascular/ nAMD (2 / 7)	1 mm	263,0 (0,10)	282,5 (86,97)	19.5	0,655	311,0 (21,54)	299,4 (37,82)	-11.6	0,273
		3 mm	329,4 (10,08)	337,4 (66,65)	8	0,655	352,3 (17,76)	348,3 (26,50)	-4	0,672
		6 mm	288,1 (13,97)	266,8 (26,51)	-21.3	0,655	300,8 (18,46)	307,3 (26,88)	6.5	0,499
	DMI atrófica/ atAMD (1 / 10)	1 mm	248,0 (10,1)	190,0 (11,20)	-58	0,317	250,2 (45,49)	215,4 (51,95)	-34.8	0,017
		3 mm	305,0 (9,08)	270,0 (10,10)	-35	0,317	309,2 (27,44)	268,6 (31,89)	-40.6	0,005
		6 mm	306,0 (11,00)	286,0 (14,55)	-20	0,317	280,7 (21,53)	264,2 (24,77)	-16.5	0,005

Legenda/Legend: DMT2 = Diabetes Mellitus Tipo 2; DMI = Degenerescência Macular da Idade; DP = Desvio Padrão; valor-p obtido pelo teste não paramétrico de Wilcoxon/T2DM - Type 2 Diabetes Mellitus; AMD = Age-related Macular Degeneration; iAMD = intermediate AMD; nAMD = neovascular AMD; atAMD = atrophic AMD; SD = Standard Deviation; p-value obtained by non-parametric Wilcoxon test.

Na DMI avançada, embora não tenham sido encontradas diferenças significativas na espessura retiniana nos pacientes com nDMI entre os períodos do estudo, observou-se um aumento da espessura retiniana em V1 no anel de 1 mm do ETDRS, no anel de 3 mm do ETDRS (DMT2) e no anel de 6 mm do ETDRS (sem DMT2).

Nos pacientes com aDMI, verificou-se novamente um padrão consistente de redução da espessura retiniana nos pacientes sem DMT2, com diminuições significativas nos três anéis da grelha ETDRS (1 mm: -34,8 µm, $p = 0,017$; 3 mm: -40,6 µm, $p = 0,005$; 6 mm: -16,5 µm, $p = 0,005$). Nos pacientes com DMT2, a redução apesar de acentuada (-58 µm no anel de 1 mm) não demonstrou sem significância estatística. Informação detalhada dos nove campos da grelha ETDRS disponível no Material Suplementar 1.

In advanced AMD, although no significant differences in retinal thickness were found in patients with neovascular AMD (nAMD) between the study periods, an increase in retinal thickness was observed at V1 at the 1mm ETDRS ring, 3 mm ETDRS ring (T2DM) and 6mm ETDRS ring (non-T2DM). In patients with advanced AMD (aAMD), a consistent pattern of retinal thickness reduction was again observed in those without T2DM, with significant decreases across all three ETDRS grid rings (1 mm: -34.8 µm, $p = 0.017$; 3 mm: -40.6 µm, $p = 0.005$; 6 mm: -16.5 µm, $p = 0.005$). In patients with T2DM, although the reduction was pronounced (-58 µm in the 1 mm ring), it did not reach statistical significance. Detailed information on the nine ETDRS grid fields is available in Supplementary Material 1.

Tabela/Table 3: Alterações da espessura do CCG (µm) entre os pacientes com DMI e DMT2 e os pacientes com DMI sem DMT2 durante o período em estudo (entre V0 e V1)/CCG Thickness changes (µm) Between V0 and V1 in T2DM and Non-T2DM AMD Patients.

Grupo (DMT2 sem DMT2)/ Group (T2DM /non-T2DM)	ETDRS anel/ ETDRS Ring	T2DM				Sem T2DM/Non-T2DM				
		Inicial/Initial (V0)	Final/ (V1)	V1-V0	Valor-p/ p-value	Inicial (V0)	Final (V1)	V1-V0	Valor-p/ p-value	
Total (13 / 54)	1 mm	36,5 (5,47)	35,2 (7,73)	-1,3	0,553	36,9 (9,16)	34,9 (10,72)	-2	< 0,001	
	3 mm	85,9 (10,90)	78,5 (19,24)	-7,4	0,028	85,2 (11,68)	77,3 (19,98)	-7,9	< 0,001	
	6 mm	61,3 (7,34)	58,9 (8,49)	-2,4	0,086	60,1 (7,07)	57,4 (9,81)	-2,7	< 0,001	
Severidade DMI/ AMD Severity	Não avançada / Non-advanced (10 / 37)	1 mm	36,7 (5,38)	37,0 (6,83)	0,3	0,753	35,9 (7,44)	34,1 (8,05)	-1,8	0,008
		3 mm	85,2 (12,35)	83,5 (15,71)	-1,7	0,139	85,9 (10,76)	80,9 (14,45)	-5	< 0,001
		6 mm	60,3 (7,94)	60,2 (9,06)	-0,1	0,332	59,8 (6,68)	57,8 (7,39)	-2	< 0,001
	Avançada/ Advanced (3 / 17)	1 mm	36,0 (7,00)	29,3 (8,96)	-6,7	0,285	39,2 (12,07)	36,8 (15,15)	-2,4	0,031
		3 mm	88,8 (3,44)	61,8 (23,79)	-27	0,109	83,3 (13,66)	69,2 (27,43)	-14,1	0,005
		6 mm	64,8 (4,00)	54,5 (5,17)	-10,3	0,109	60,7 (8,02)	56,5 (13,94)	-4,2	0,010
Classificação DMI/ AMD Classification	DMI precoce/ Initial AMD (7 / 17)	1 mm	37,7 (5,59)	39,0 (6,14)	1,3	0,345	35,1 (7,93)	33,5 (7,45)	-1,6	0,025
		3 mm	88,6 (10,76)	88,8 (13,55)	0,2	0,498	85,4 (8,30)	81,8 (8,84)	-3,6	0,001
		6 mm	62,3 (7,95)	63,3 (7,90)	1	0,789	59,2 (4,45)	58,2 (4,20)	-1	0,074
	DMI intermédia/ iAMD (3 / 20)	1 mm	34,3 (4,93)	32,3 (7,09)	-2	0,317	36,7 (7,10)	34,7 (8,68)	-2	0,110
		3 mm	77,0 (14,01)	71,0 (15,08)	-6	0,109	86,5 (12,68)	80,3 (18,13)	-6,2	< 0,001
		6 mm	55,5 (6,73)	52,8 (8,04)	-2,7	0,317	60,4 (8,20)	57,5 (9,40)	-2,9	0,005
	DMI neovascular/ nAMD (2 / 7)	1 mm	37,5 (9,19)	34,5 (0,71)	-3	0,655	44,1 (5,61)	44,7 (14,75)	0,6	0,498
		3 mm	90,6 (1,59)	73,3 (18,39)	-17,3	0,180	91,1 (9,23)	93,0 (12,38)	1,9	0,866
		6 mm	64,8 (5,66)	55,3 (7,07)	-9,5	0,180	64,1 (6,64)	66,6 (12,86)	2,5	0,005
	DMI atrófica/ atAMD (1 / 10)	1 mm	33,0 (12,41)	19,0 (6,42)	-14	0,317	35,8 (14,35)	31,3 (13,44)	-4,5	0,022
		3 mm	85,0 (9,34)	39,0 (7,49)	-46	0,317	77,9 (13,93)	52,6 (22,08)	-25,3	0,005
		6 mm	65,0 (11,24)	53,0 (8,31)	-12	0,317	58,3 (8,34)	49,4 (9,96)	-8,9	0,004

Legenda/Legend: DMT2 = Diabetes Mellitus Tipo 2; DMI = Degenerescência Macular da Idade; DP = Desvio Padrão; valor-p obtido pelo teste não paramétrico de Wilcoxon/T2DM – Type 2 Diabetes Mellitus; AMD = Age-related Macular Degeneration; iAMD = intermediate AMD; nAMD = neovascular AMD; atAMD = atrophic AMD; SD = Standard Deviation; p-value obtained by non-parametric Wilcoxon test.

A Tabela 3 mostra que ambos os grupos estudados apresentaram uma redução de espessura do CCG até ao final do período de seguimento (informação detalhada dos nove campos da grelha ETDRS disponível no Material Suplementar 2).

Topograficamente, as localizações com diminuição de espessura mais significativas foram encontradas nos 3 mm da grelha ETDRS entre os pacientes com DMI e DMT2 (-7,4 µm $p = 0,028$), e nos três anéis da grelha ETDRS nos pacientes com DMI sem DMT2 (1 mm: -2,0 µm, $p = 0,001$; 3 mm: -7,9 µm, $p = 0,001$; 6 mm: -2,7 µm, $p = 0,005$).

Um padrão semelhante de redução da espessura do CCG foi evidente quando a amostra foi estratificada de acordo com a severidade da DMI (não avançada vs. avançada), sendo as maiores reduções observadas em V1 nos pacientes com DMI sem DMT2. Clinicamente, a diminuição mais acentuada da espessura do CCG foi registada em pacientes sem DMT2 que progrediram para a forma avançada da DMI, com uma redução significativa nos 3 mm da grelha ETDRS (de 83,3 µm em V0 para 69,2 µm em V1; $p = 0,005$).

Ao comparar todos os estádios da DMI, mesmo os pacientes que permaneceram nos estádios precoces ou intermédio da DMI durante o período de seguimento apresentaram uma redução significativa na espessura do CCG nos pacientes sem DMT2, especialmente nos 3 mm da grelha ETDRS (DMI precoce:

Table 3 shows that both study groups exhibited a reduced GCC thickness by the end of the follow-up period (detailed information by ETDRS sector is available in supplementary material 2).

Topographically, the most significant thickness reductions were found in the 3 mm ETDRS grid ring among AMD patients with T2DM (-7.4 µm, $p = 0.028$) and across all three ETDRS grid rings in AMD patients without T2DM (1 mm: -2.0 µm, $p = 0.001$; 3 mm: -7.9 µm, $p = 0.001$; 6 mm: -2.7 µm, $p = 0.005$).

A similar pattern of GCC thickness reduction was evident when the sample was stratified by AMD severity (non-advanced vs. advanced), with the most significant decreases occurring in V1 among non-diabetic AMD patients. Clinically, the most pronounced reduction in GCC thickness was observed in non-diabetic patients who progressed to advanced AMD, with a marked decrease in the 3 mm ETDRS sector (from 83.3 µm at V0 to 69.2 µm at V1; $p = 0.005$).

When comparing all AMD stages, even patients who remained in the initial or intermediate stages during the follow-up period showed a significant reduction in GCC thickness among non-T2DM AMD patients, particularly in the 3 mm ETDRS sector (initial AMD: -3.6 µm, $p = 0.001$; intermediate AMD: -6.2 µm, $p < 0.001$) and the 6 mm ETDRS sector (intermediate AMD: -2.9 µm, $p = 0.005$).

-3,6 µm, $p = 0,001$; DMI intermédia: -6,2 µm, $p < 0,001$) e nos 6 mm da grelha ETDRS (DMI intermédia: -2,9 µm, $p = 0,005$).

Para os pacientes com DMI avançada e sem DMT2, verificou-se um aumento significativo da espessura do CCG nos 6 mm da grelha ETDRS entre os pacientes com nDMI durante o seguimento (+2,5 µm $p = 0,005$). Em contraste, observou-se um padrão consistente de diminuição da espessura retiniana nos pacientes com aDMI e sem DMT2 nos três anéis da grelha ETDRS (1 mm: -4,5 µm, $p = 0,022$; 3 mm: -25,3 µm, $p = 0,005$; 6 mm: -8,9 µm, $p = 0,004$).

Apesar das diferenças de espessura do CCG encontradas, nos pacientes com DMT2 no período de seguimento (entre V0 e V1) não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$).

For advanced AMD patients, there was a significant increase in GCC thickness at the 6 mm ETDRS sector among nAMD patients during follow-up (+2.5 µm, $p = 0.005$). In contrast, a consistent pattern of retinal thickness reduction was observed in patients with advanced AMD (aAMD) across all three ETDRS grid rings (1 mm: -4.5 µm, $p = 0.022$; 3 mm: -25.3 µm, $p = 0.005$; 6 mm: -8.9 µm, $p = 0.004$).

Despite the differences in GCC thickness observed, no statistically significant differences ($p > 0.05$) were found in T2DM patients during the follow-up period (between V0 and V1).

Tabela/Table 4: Alterações da espessura coroideia (µm) entre os pacientes com DMI e DMT2 e os pacientes com DMI sem DMT2 durante o período em estudo (entre V0 e V1)/ Choroidal Thickness changes (µm) Between V0 and V1 in T2DM and Non-T2DM AMD Patients

Grupo (DMT2 sem DMT2)/ Group (T2DM /non-T2DM)	ETDRS anel/ ETDRS Ring	T2DM			Sem T2DM/Non-T2DM					
		Inicial/Initial (V0)	Final/ (V1)	V1-V0	Valor-p/ p-value	Inicial (V0)	Final (V1)	V1-V0	Valor-p/ p-value	
Total (13 / 54)	1 mm	189,9 (63,09)	168,9 (69,36)	-21	0,046	194,7 (54,92)	176,1 (73,92)	-18.6	0,004	
	3 mm	188,7 (61,13)	169,9 (67,61)	-18.8	0,028	192,4 (52,92)	173,8 (74,74)	-18.6	< 0,001	
	6 mm	185,2 (67,31)	167,8 (61,25)	-17.4	0,023	183,9 (55,09)	164,1 (60,57)	-19.8	< 0,001	
Severidade DMI/ AMD Severity	Não avançada / Non-advanced (10 / 37)	1 mm	193,8 (68,52)	180,4 (72,13)	-13.4	0,169	198,2 (56,33)	184,9 (74,63)	-13.3	0,070
		3 mm	195,4 (65,56)	182,6 (67,32)	-12.8	0,093	198,3 (55,15)	182,9 (70,69)	-15.4	0,019
		6 mm	191,9 (70,77)	178,2 (61,00)	-13.7	0,074	191,3 (59,37)	172,2 (62,69)	-19.1	< 0,001
	Avançada/ Advanced (3 / 17)	1 mm	176,7 (49,12)	130,3 (50,64)	-46.4	0,109	187,1 (52,55)	157,0 (70,73)	-30.1	0,019
		3 mm	166,7 (46,17)	128,1 (60,09)	-38.6	0,109	179,6 (46,71)	153,9 (81,55)	-25.7	0,006
		6 mm	163,0 (60,70)	132,8 (58,22)	-30.2	0,109	168,0 (41,57)	146,5 (53,22)	-21.5	0,011
Classificação DMI/ AMD Classification	DMI precoce/ Initial AMD (7 / 17)	1 mm	196,3 (83,65)	189,1 (81,81)	-7.2	0,310	209,7 (58,90)	217,1 (70,79)	7.4	0,554
		3 mm	197,9 (79,78)	190,5 (77,25)	-7.4	0,237	210,9 (53,36)	216,3 (69,61)	5.4	0,758
		6 mm	193,1 (84,95)	185,4 (69,85)	-7.7	0,237	202,8 (60,33)	198,8 (66,11)	-4	0,142
	DMI intermédia/ iAMD (3 / 20)	1 mm	188,0 (8,19)	160,0 (49,43)	-28	0,285	188,4 (53,59)	157,6 (67,96)	-30.8	0,006
		3 mm	189,5 (13,11)	164,0 (41,82)	-25.5	0,285	187,5 (55,67)	154,5 (59,53)	-33	0,001
		6 mm	189,0 (29,53)	161,4 (38,78)	-27.6	0,109	181,5 (58,26)	149,5 (50,87)	-32	< 0,001
	DMI neovascular/ nAMD (2 / 7)	1 mm	205,0 (2,83)	159,5 (4,95)	-45.5	0,180	184,7 (46,00)	202,1 (88,39)	17.4	0,735
		3 mm	193,1 (7,96)	162,4 (12,91)	-30.7	0,180	184,8 (42,48)	196,9 (113,23)	12.1	0,398
		6 mm	198,0 (4,24)	164,4 (28,46)	-33.6	0,180	178,4 (41,37)	173,7 (68,63)	-4.7	0,612
	DMI atrófica/ atAMD (1 / 10)	1 mm	248,0 (0,00)	190,0 (0,00)	-58	0,317	188,8 (59,09)	125,4 (31,47)	-63.4	0,005
		3 mm	305,0 (0,00)	271,0 (0,00)	-34	0,317	176,0 (51,40)	123,8 (28,60)	-52.2	0,005
		6 mm	306,0 (0,00)	286,0 (0,00)	-20	0,317	160,7 (42,28)	127,5 (30,32)	-33.2	0,005

Legenda/Legend: DMT2 = Diabetes Mellitus Tipo 2; DMI = Degenerescência Macular da Idade; DP = Desvio Padrão; valor-p obtido pelo teste não paramétrico de Wilcoxon/T2DM - Type 2 Diabetes Mellitus; AMD = Age-related Macular Degeneration; iAMD = intermediate AMD; nAMD = neovascular AMD; atAMD = atrophic AMD; GCC = ganglion cell complex; SD = Standard Deviation; p-value obtained by non-parametric Wilcoxon test

A Tabela 4 descreve uma diminuição clínica da espessura da coróide obtida em ambos os grupos do estudo e nos vários estádios da DMI durante o período de seguimento. Esta redução da espessura coróideia foi significativa nos três anéis da grelha ETDRS (1 mm: -21 µm, $p = 0,046$; 3 mm: -18,8 µm, $p = 0,028$; 6 mm: -17,4 µm, $p = 0,023$) para pacientes com DMI e DMT2, bem como nos três anéis da grelha ETDRS (1 mm: -18,6 µm, $p = 0,004$; 3 mm: -18,6 µm, $p < 0,001$; 6 mm: -19,8 µm, $p < 0,001$) para pacientes

Table 4 illustrates a clinical decrease in choroidal thickness across both study groups and at various stages of AMD by the end of the follow-up period. This reduction in choroidal thickness was significant across all three ETDRS grid rings (1 mm: -21 µm, $p = 0.046$; 3 mm: -18.8 µm, $p = 0.028$; 6 mm: -17.4 µm, $p = 0.023$) in AMD patients with T2DM, as well as across all three ETDRS grid rings (1 mm: -18.6 µm, $p = 0.004$; 3 mm: -18.6 µm, $p < 0.001$; 6 mm: -19.8 µm, $p < 0.001$) in AMD patients

com DMI sem DMT2.

No entanto, o padrão de redução da espessura variou consoante a estratificação entre DMI não avançada e avançada, bem como entre os diferentes estádios da doença. Destaca-se que as alterações mais significativas ocorreram nos pacientes com DMI não diabéticos que progrediram para estádios avançados, com reduções significativas na espessura de coróide nos três anéis da grelha ETDRS (1 mm: $-30,1 \mu\text{m}$, $p = 0,019$; 3 mm: $-25,7 \mu\text{m}$, $p < 0,006$; 6 mm: $-21,5 \mu\text{m}$, $p < 0,011$). Em contraste, os pacientes com DMI não diabéticos que permaneceram nos estádios não avançados ao longo do estudo apresentaram diferenças menos acentuadas, mas significativas no anel 3 mm ETDRS ($-15,4 \mu\text{m}$, $p = 0,019$) e 6 mm ETDRS ($-19,1 \mu\text{m}$, $p < 0,001$).

Ao comparar todos os estádios da DMI, verificou-se que apenas os grupos de DMI intermédia (iDMI) e aDMI sem DMT2 apresentaram uma diminuição significativa da espessura coróideia durante o seguimento. Esta redução foi observada no 1 mm central da grelha ETDRS (iDMI: $-30,8 \mu\text{m}$, $p = 0,006$; aDMI: $-63,4 \mu\text{m}$, $p = 0,005$), 3 mm ETDRS (iDMI: $-33,0 \mu\text{m}$, $p = 0,001$; aDMI: $-52,2 \mu\text{m}$, $p = 0,005$) e 6 mm ETDRS (iDMI: $-32,0 \mu\text{m}$, $p < 0,001$; aDMI: $-33,2 \mu\text{m}$, $p = 0,005$).

De forma diferente, nos pacientes com nDMI verificou-se um aumento clínico da espessura coróideia em todos os setores do ETDRS, embora esta alteração não tenha demonstrado significância estatística. Nos pacientes com DMT2 a redução de espessura da coróide não foi estatisticamente significativa ($p > 0,05$), entre V0 e V1 em qualquer anel da grelha ETDRS, embora clinicamente relevantes. Informações detalhadas por setor da grelha ETDRS estão disponíveis no material suplementar 3.

4. DISCUSSÃO

Dada a disponibilidade limitada de tratamentos para retardar ou interromper a progressão da DMI desde os seus estádios iniciais (Kaufmann et al., 2023), a importância dos trabalhos recentes que descrevem uma menor frequência de DMI em pacientes com DMT2 (Rowan H. Elhalag et al., 2024), e realçam os possíveis efeitos protetores dos ADO (Rowan H. Elhalag et al., 2024; Jay M Stewart et al., 2020) devem ser explorados. Assim, este estudo teve como objetivo comparar os padrões de progressão da DMI numa coorte de pacientes com e sem Diabetes Mellitus Tipo 2.

Adicionalmente, devido aos mecanismos patológicos partilhados pela DMI e pela DMT2 — nomeadamente ao nível da disfunção vascular e mecanismos inflamatórias envolvidos (Chen et al., 2014; Johanna M. Seddon and Kristin K. Snow, 2009) — este trabalho procurou explorar os efeitos da metformina, um derivado da biguanida, e amplamente prescrito para a DM, na progressão da DMI (Liang et al., 2022). A metformina tem influência nas vias lipídicas que estão associadas à formação de drusen, mas também às vias inflamatórias, stress oxidativo e aos mecanismos do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) relacionados com a nDMI (Han et al., 2018; Qu et al., 2020).

Neste sentido, este trabalho pretendeu também identificar potenciais marcadores vasculares e neurodegenerativos através de biomarcadores de imagem da retina e da coróide obtidos por SD-OCT que anteriormente se mostraram relevantes na progressão da DMI (Costa et al., 2025). Com recurso aos registos

without T2DM.

However, the pattern of thickness reduction varied when stratified by non-advanced versus advanced AMD and across all AMD stages. Notably, the most substantial changes were observed in non-diabetic AMD patients who progressed to advanced stages, with significant reductions in choroidal thickness across all three ETDRS grid rings (1 mm: $-30.1 \mu\text{m}$, $p = 0.019$; 3 mm: $-25.7 \mu\text{m}$, $p < 0.006$; 6 mm: $-21.5 \mu\text{m}$, $p < 0.011$). In contrast, non-diabetic AMD patients who remained in the non-advanced stages throughout the study period experienced smaller but still significant changes, primarily in the 3 mm ETDRS ($-15.4 \mu\text{m}$, $p = 0.019$) and 6 mm ETDRS ($-19.1 \mu\text{m}$, $p < 0.001$) sectors.

When comparing all stages of AMD, it was found that only the intermediate AMD (iAMD) and atrophic AMD (atAMD) groups among non-T2DM patients showed a significant decrease in choroidal thickness during follow-up. This reduction was observed in the central 1 mm of the ETDRS grid (early AMD: $-30.8 \mu\text{m}$, $p = 0.006$; advanced AMD: $-63.4 \mu\text{m}$, $p = 0.005$), the 3 mm ETDRS ring (early AMD: $-33.0 \mu\text{m}$, $p = 0.001$; advanced AMD: $-52.2 \mu\text{m}$, $p = 0.005$), and the 6 mm ETDRS ring (early AMD: $-32.0 \mu\text{m}$, $p < 0.001$; advanced AMD: $-33.2 \mu\text{m}$, $p = 0.005$). Conversely, in patients with nAMD, a clinical increase in choroidal thickness was observed across all ETDRS sectors, although this change did not reach statistical significance. In patients with T2DM, the reduction in choroidal thickness was not statistically significant ($p > 0.05$) between V0 and V1 in any ETDRS grid ring, despite being clinically relevant. Detailed sector-specific information from the ETDRS grid is available in Supplementary Material 3.

4. DISCUSSION

Given the limited availability of treatments to slow or halt the progression of AMD from its earliest stages (Kaufmann et al., 2023), recent findings have drawn attention to a potentially lower frequency of AMD in patients with T2DM (Rowan H. Elhalag et al., 2024), and the possible protective effects of OADs (Rowan H. Elhalag et al., 2024; Jay M Stewart et al., 2020). This study aimed to compare the AMD progression patterns in a cohort of patients with and without Type 2 Diabetes Mellitus.

Additionally, due to the shared pathological mechanisms between AMD and T2DM — specifically vascular and inflammatory impairments in the retina (Chen et al., 2014; Johanna M. Seddon and Kristin K. Snow, 2009) — the study also sought to explore the effects of metformin, a commonly DM-prescribed biguanide derivative, on AMD severity. (Liang et al., 2022) Metformin has influenced lipid pathways relevant to drusen formation, inflammation, oxidative stress, and vascular endothelial growth factor (VEGF) mechanisms associated with nAMD (Han et al., 2018; Qu et al., 2020).

In this context, this study also aimed to identify potential vascular and neurodegenerative markers through retinal and choroidal imaging biomarkers obtained by SD-OCT, which have previously been shown to be relevant in AMD progression (Costa et al., 2025). Using anonymized clinical records from the IRL, a cohort of 67 patients with early/intermediate AMD was selected, all exhibited different progression patterns during follow-up and were stratified according to the presence or absence of a secondary diagnosis of T2DM.

clínicos anonimizados do IRL, selecionou-se uma coorte de 67 pacientes com DMI precoce/intermédia que apresentaram diferentes padrões de progressão ao longo do seguimento e que foram estratificados de acordo a presença ou ausência de diagnóstico secundário de DMT2.

A análise dos dados revelou que, dos 13 pacientes diabéticos, apenas 3 (23%) progrediram para formas avançadas de DMI, enquanto 17 (31,5%) dos 54 pacientes não diabéticos progrediram para DMI avançada sugerindo uma possível diferença nos padrões de progressão entre os grupos, embora a dimensão e desequilíbrio da amostra deva ser tida em conta. Com uma abordagem diferente de outros estudos (Rowan H. Elhalag et al., 2024), este trabalho incluiu uma avaliação detalhada da espessura da retina em todos os estádios da DMI, bem como a espessura do CCG e da coroide nos três anéis da grelha ETDRS, permitindo uma caracterização abrangente das alterações estruturais ao longo de um período médio de seguimento de 6 anos para pacientes com DMT2 e de 6,6 anos para pacientes não diabéticos.

É importante salientar que não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos relativamente a variáveis-chave, tais como a idade ($p = 0,141$), período de seguimento ($p = 0,626$) e MAVC tanto no início ($p = 0,394$) como no final ($p = 0,284$) do estudo.

4.1 AVALIAÇÃO DA ESPESSURA DA RETINA

Na quantificação da espessura total da retina, os pacientes com DMI não diabéticos apresentaram uma redução significativa no 1 mm central da grelha ETDRS ($p = 0,002$), 3 mm do ETDRS ($p < 0,001$) e 6 mm do ETDRS ($p < 0,001$).

Embora seja conhecido que a espessura da retina diminui com a idade (Demirkaya et al., 2013), esta redução não foi significativa entre os pacientes com DMI e DMT2 ($p > 0,05$), sugerindo os tratamentos associados à DM podem desempenhar um papel na modulação da progressão da DMI (Metrangolo et al., 2021).

Ao analisar todos os estádios da DMI as alterações significativas foram encontradas apenas nos pacientes com DMI não diabéticos. Foi observada uma diminuição da espessura retiniana mesmo nos pacientes que mantiveram os estádios inicial/intermédio da doença, especialmente nos setores de 3 mm do ETDRS (DMI inicial: $p = 0,002$; iDMI: $p < 0,001$) e de 6 mm do ETDRS (DMI inicial: $p < 0,001$; iDMI: $p < 0,001$). Na DMI avançada, embora não tenham sido encontradas alterações significativas na espessura retiniana entre os pacientes com nDMI durante o período do estudo, foi registado um aumento da espessura retiniana em V1, provavelmente devido à componente exsudativa da doença (Fleckenstein et al., 2021). Num estudo recente, o uso de ADO, nomeadamente metformina, foi associado a uma redução mais evidente do risco de nDMI em pacientes sem retinopatia diabética (Khanna et al., 2023). Por outro lado, os pacientes com aDMI do grupo sem DMT2 apresentaram uma diminuição da espessura retiniana mais acentuada em todos os setores do ETDRS, com reduções significativas nos três anéis da grelha ETDRS (1 mm: $-34,8 \mu\text{m}$, $p = 0,017$; 3 mm: $-40,6 \mu\text{m}$, $p = 0,005$; 6 mm: $-16,5 \mu\text{m}$, $p = 0,005$), que está em concordância a possível associação da metformina na redução/atraso na progressão da aDMI (Moir et al., 2024).

Data analysis revealed that among the 13 diabetic patients, only 3 (23%) progressed to advanced AMD, while 17 (31.5%) of the 54 non-diabetic patients progressed to advanced AMD, suggesting a potential difference in progression patterns between the groups, although the sample size and imbalance should be considered. Using a different approach from other studies (Rowan H. Elhalag et al., 2024), this study included a detailed assessment of retinal thickness at all AMD stages, as well as GCC and choroidal thickness across the three ETDRS grid rings. This allowed for a comprehensive characterization of structural changes over an average follow-up period of 6 years for T2DM patients and 6.6 years for non-diabetic patients.

It is important to note that no significant differences were found between the two groups concerning key variables such as age ($p = 0.141$), follow-up period ($p = 0.626$), and BCVA at both the start ($p = 0.394$) and end ($p = 0.284$) of the study.

4.1 RETINAL THICKNESS ANALYSIS

In the quantification of total retinal thickness, non-diabetic AMD patients showed a significant decrease at 1mm central ETDRS ($p=0.002$), 3mm ETDRS ($p<0.001$), and 6mm ETDRS ($p<0.001$).

Although it is well known that retinal thickness decreases with age (Demirkaya et al., 2013), this reduction was not significant among AMD patients with T2DM ($p > 0.05$), suggesting that treatments associated with diabetes may play a role in modulating AMD progression. (Metrangolo et al., 2021)

When analyzing all AMD stages, a decrease in retinal thickness was observed even in patients who maintained initial/intermediate AMD stages, particularly at 3mm ETDRS (initial AMD $p=0.002$; iAMD $p<0.001$) and 6mm ETDRS (initial AMD $p<0.001$; iAMD $p<0.001$). In advanced AMD, although no significant changes were found in retinal thickness among nAMD patients during the study period, an increase at V1, likely due to exudation, (Fleckenstein et al., 2021) was noted. In a recent study, the use of ADO (Metformin) was associated with a more evident reduced odds ratio of nAMD in patients without diabetic retinopathy. (Khanna et al., 2023) Conversely, atrophic AMD (aAMD) patients showed significant reductions across all three ETDRS grid rings (1 mm: $-34.8 \mu\text{m}$, $p = 0.017$; 3 mm: $-40.6 \mu\text{m}$, $p = 0.005$; 6 mm: $-16.5 \mu\text{m}$, $p = 0.005$), which aligns with the potential association of metformin in reducing or delaying the progression of advanced AMD. (Moir et al., 2024)

Overall, despite the limited knowledge and lack of consensus on certain aspects related to the mechanisms of interaction between OADs and AMD (Shen et al., 2024), the study suggests that T2DM may be linked to a reduced progression of AMD, as evidenced by smaller reductions in retinal thickness, particularly in diabetic patients with early/intermediate AMD stages.

4.2 GCC THICKNESS ANALYSIS

Neurodegeneration in AMD has been described in previous studies (Camacho et al., 2017; Farinha et al., 2021), and our results seem to support this notion, showing a decrease in GCC thickness in both study groups by the end of the follow-up period. In diabetic AMD patients, significant changes were observed in only the 3mm ETDRS ($p=0.028$), whereas all ETDRS

De um modo geral, apesar da fragilidade do conhecimento e da falta de consenso em alguns aspetos relacionados com os mecanismos de interação entre os ADO e a DMI (Shen et al., 2024), os resultados deste estudo sugerem que a DMT2 pode estar associada a uma menor progressão da DMI, evidenciada por reduções menos acentuadas na espessura retiniana, especialmente em pacientes diabéticos nos estádios inicial/intermédio da doença.

4.2 ANÁLISE DA ESPESSURA DO CCG

A importância da neurodegeneração na DMI tem sido descrita em estudos anteriores (Camacho et al., 2017; Farinha et al., 2021), e estes resultados exploratórios parecem corroborar a diminuição da espessura do CCG em ambos os grupos de estudo durante o período de seguimento. No entanto, nos pacientes diabéticos com DMI, foram observadas alterações significativas apenas nos 3 mm da grelha ETDRS ($p = 0,028$), enquanto todos os setores da grelha ETDRS apresentaram uma redução significativa nos pacientes não diabéticos com DMI ($p < 0,001$). Estes achados estão em concordância com estudos prévios que relataram uma diminuição de espessura do CCG significativa em pacientes com DMI avançada (Zucchiatti et al., 2015), embora as alterações tenham sido mais evidentes nos pacientes não diabéticos.

Neste estudo, a redução mais acentuada da espessura do CCG foi observada em pacientes não diabéticos que progrediram para DMI avançada, particularmente nos 3 mm da grelha ETDRS (de 83,3 μm em V0 para 69,2 μm em V1; $p = 0,005$). Em contraste, os pacientes com DMT2 que permaneceram em estádios não avançados da DMI em V1 apresentaram uma melhor integridade do CCG em todos os setores da grelha ETDRS. Embora não existam estudos detalhados que diferenciem o impacto das várias camadas retinianas na gravidade da DMI (Moir et al., 2024), este trabalho mostrou que podem ser encontrados diferentes padrões de progressão de DMI em pacientes com DMT2 ou sem DMT2. Apesar do impacto dos ADO na integridade do CCG em pacientes com DMI não ser consensual e amplamente estudado, trabalhos recentes descreveram uma menor incidência de nDMI em pacientes com T2DM sem retinopatia diabética (Khanna et al., 2023).

De forma mais evidente, ao comparar os pacientes sem DMT2 que progrediram para aDMI, observou-se um padrão mais evidente de redução da espessura do nos três anéis da grelha ETDRS (1 mm: -4,5 μm , $p = 0,022$; 3 mm: -25,3 μm , $p = 0,005$; 6 mm: -8,9 μm , $p = 0,004$).

4.3 ANÁLISE DA ESPESSURA DA COROIDE

As alterações ao nível da coróide têm sido associadas à progressão da DMI, com a utilização da metformina a surgir associada a uma redução da espessura coróideia tanto na nDMI (Khanna et al., 2023) como na aDMI (Moir et al., 2024). Este trabalho revelou uma diminuição geral da espessura coróideia em ambos os grupos e em vários estádios da DMI até ao final do período de seguimento. Esta redução foi significativa nos pacientes diabéticos com DMI nos setores de 1 mm ETDRS ($p = 0,046$), 3 mm ETDRS ($p = 0,028$) e 6 mm ETDRS ($p = 0,023$), bem como nos pacientes não diabéticos com DMI nos setores de 1 mm ETDRS ($p = 0,004$), 3 mm ETDRS ($p < 0,001$) e 6 mm ETDRS ($p < 0,001$).

sectors in non-diabetic AMD patients exhibited significant reductions ($p < 0,001$). These findings are consistent with previous studies that reported a significant reduction in GCC thickness in patients with advanced AMD (Zucchiatti et al., 2015), although the changes were more evident in non-diabetic patients.

The most notable decrease in GCC thickness was found in non-diabetic patients progressing to advanced AMD, particularly at the 3mm ETDRS (83.3 μm in V0 to 69.2 μm in V1; $p = 0,005$). In contrast, T2DM patients who remained in non-advanced AMD stages at V1 exhibited better GCC integrity across all ETDRS sectors. While no detailed studies differentiate the impact of various retinal layers on AMD severity (Moir et al., 2024), our study showed that different patterns of AMD progression can be found in patients with DMT2 and without DMT2. Although the impact of ADOs on GCC integrity in AMD patients has not been extensively studied, recent research has reported a reduced incidence of nAMD in T2DM patients without diabetic retinopathy (Khanna et al., 2023).

More clearly, in AMD patients without T2DM who progressed to aAMD, a pronounced reduction in GCC thickness was observed in the central 1 mm of the ETDRS grid ($p = 0,022$), as well as in the 3 mm ETDRS ($p = 0,005$) and 6 mm ETDRS ($p = 0,004$) sectors.

4.3 CHOROIDAL THICKNESS ANALYSIS

Choroidal changes have been implicated in AMD progression, with metformin use associated with a choroidal thickness reduction in both nAMD (Khanna et al., 2023) and atAMD (Moir et al., 2024). This study revealed an overall decrease in choroidal thickness in both groups and across various AMD stages by the end of the follow-up period. This reduction was significant in diabetic AMD patients in the 1 mm ETDRS sector ($p = 0,046$), 3 mm ETDRS sector ($p = 0,028$), and 6 mm ETDRS sector ($p = 0,023$), as well as in non-diabetic AMD patients in the 1 mm ETDRS sector ($p = 0,004$), 3 mm ETDRS sector ($p < 0,001$), and 6 mm ETDRS sector ($p < 0,001$).

However, the most significant changes were observed in non-diabetic AMD patients who progressed to the advanced form of the disease, with significant reductions in choroidal thickness across all three ETDRS grid rings (1 mm: -30.1 μm , $p = 0,019$; 3 mm: -25.7 μm , $p < 0,006$; 6 mm: -21.5 μm , $p < 0,011$).

In non-diabetic patients who remained in non-advanced AMD stages, significant changes were more limited and occurred only at 3mm ETDRS ($p = 0,019$) and 6mm ETDRS ($p < 0,001$). When comparing all stages of AMD, a significant decrease in choroidal thickness at follow-up was observed only in the iAMD and atAMD groups of non-diabetic patients. For iAMD patients, this decrease was evident at 1mm ETDRS ($p = 0,006$), 3mm ETDRS ($p = 0,001$), and 6mm ETDRS ($p < 0,001$). Similarly, for atAMD patients, the decrease occurred at 1mm ETDRS ($p = 0,005$), 3mm ETDRS ($p = 0,005$), and 6mm ETDRS ($p = 0,005$). In contrast, nAMD patients showed a clinical increase in choroidal thickness across all ETDRS sectors, although these changes were not statistically significant.

4.4 LIMITATIONS

This study provides valuable insights into the potential impact of metformin on AMD progression. However, two main limitations must be considered. First, the small sample size, particularly after stratification, may limit the statistical robustness

No entanto, as alterações mais significativas foram observadas em pacientes não diabéticos com DMI que progrediram para a forma avançada da doença, com reduções significativas na espessura coróideia nos três anéis da grelha ETDRS (1 mm: $-30,1 \mu\text{m}$, $p = 0,019$; 3 mm: $-25,7 \mu\text{m}$, $p < 0,006$; 6 mm: $-21,5 \mu\text{m}$, $p < 0,011$).

Nos pacientes não diabéticos que permaneceram em estádios não avançados da DMI, as alterações significativas foram menos evidentes, ocorrendo apenas nos setores de 3 mm ETDRS ($p = 0,019$) e 6 mm ETDRS ($p < 0,001$). Ao comparar todos os estádios da DMI, verificou-se uma diminuição significativa da espessura coróideia no seguimento apenas nos grupos com iDMI e aDMI entre os pacientes não diabéticos. Para os pacientes com iDMI, essa redução foi evidente nos setores de 1 mm ETDRS ($p = 0,006$), 3 mm ETDRS ($p = 0,001$) e 6 mm ETDRS ($p < 0,001$). De forma semelhante, nos pacientes com aDMI, a diminuição ocorreu nos setores de 1 mm ETDRS ($p = 0,005$), 3 mm ETDRS ($p = 0,005$) e 6 mm ETDRS ($p = 0,005$).

Em contraste, os pacientes com nDMI apresentaram um aumento clínico da espessura coróideia em todos os setores do ETDRS, embora estas alterações não tenham atingido significância estatística.

4.4 LIMITAÇÕES

Este estudo fornece informações valiosas sobre o potencial impacto da metformina na progressão da DMI. No entanto, duas limitações principais devem ser consideradas. Em primeiro lugar, o reduzido tamanho da amostra, especialmente após a estratificação, pode limitar a robustez estatística dos achados e exige cautela na interpretação dos resultados. Além disso, algumas diferenças clinicamente relevantes não atingiram significância estatística, possivelmente devido à dimensão da amostra e à variabilidade interindividual. Em segundo lugar, embora todos os pacientes tenham sido confirmados como estando em terapêutica com metformina, o estudo não conseguiu clarificar outras medicações concomitantes que possam ter influenciado os achados descritos (Liang et al., 2022). A ausência de dados detalhados sobre o controlo glicémico bem como a duração da terapia com metformina também pode representar uma limitação na avaliação precisa do seu impacto na progressão da DMI. Apesar destas limitações, os resultados apresentados fornecem novas evidências sobre os padrões de progressão da DMI em pacientes com e sem DMT2, destacando a necessidade de estudos longitudinais mais amplos para confirmar e aprofundar essas observações.

5. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos sugerem que pacientes diabéticos com DMI apresentam menores alterações estruturais na espessura retiniana, no CCG e na espessura da coróide em comparação com pacientes não diabéticos com DMI, indicando que os fármacos utilizados no tratamento da T2DM, como a metformina, podem influenciar a progressão da doença (Liang et al., 2022). Os potenciais efeitos da metformina nas vias lipídicas, na formação de drusens, na inflamação, no stress oxidativo e nos mecanismos do VEGF associados à nDMI (Han et al., 2018; Qu et al., 2020) podem torná-la uma opção terapêutica promissora e não invasiva para a DMI, especialmente para as formas atroficas,

of the findings and require caution when interpreting the results. Additionally, some clinically relevant differences did not reach statistical significance, possibly due to the sample size and interindividual variability.

Second, although all patients were confirmed to be receiving metformin therapy, the study was unable to clarify the influence of other concomitant medications that may have affected the observed findings (Liang et al., 2022). The lack of detailed data on glycemic control as well as the duration of metformin therapy may also represent a limitation in accurately assessing its impact on AMD progression.

Despite these limitations, the findings provide new evidence on AMD progression patterns in patients with and without T2DM, highlighting the need for larger longitudinal studies to confirm and further explore these observations.

5. CONCLUSIONS

In conclusion, our results suggest that diabetic AMD patients experience smaller structural changes in retinal thickness, GCC, and choroidal thickness compared to non-diabetic AMD patients, indicating that T2DM medications, such as metformin, may influence the progression of AMD. (Liang et al., 2022) Metformin's potential effects on lipid pathways, drusen formation, inflammation, oxidative stress, and VEGF mechanisms relevant to nAMD (Han et al., 2018; Qu et al., 2020) could make it a promising non-invasive treatment option for AMD, particularly atrophic AMD, where current therapeutic options are limited (Rowan H Elhalag et al., 2024; Moir et al., 2024) and specific precautions regarding intravitreal therapeutic options have been emphasized by the American Society of Retina Specialists Research and Safety in Therapeutics Committee (Witkin et al., 2024). Additional studies are needed to clarify the use of antidiabetic agents across different stages of AMD, determine the optimal dosages, and explore their relationship with disease biomarkers. A more detailed understanding of these mechanisms could contribute to the development of novel therapeutic approaches aimed at reducing AMD progression and improving visual outcomes in affected patients.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

None.

ACKNOWLEDGEMENTS

This project was partially supported by an IDI&CA grant IPL/IDI&CA2023/DETECTnAMD_ESTESL, by H&TRC- Health & Technology Research Center, ESTeSL- Escola Superior de Tecnologia da Saúde, Instituto Politécnico de Lisboa, FCT/MCTES national support through the UIDP/05608/2020 (<https://doi.org/10.54499/UIDP/05608/2020>), UIDB/05608/2020 (<https://doi.org/10.54499/UIDB/05608/2020>) and by Retina Institute of Lisbon (IRL).

AUTHORS CONTRIBUTIONS STATEMENT

AP, CF, IG, and PC designed the research study. AP, CF, IG, and PC performed the research. PC and BP were responsible for recruitment and retinal multimodal assessment. AP, CF, IG, BP, and PC analyzed the data. AP, CF, IG, BP, and PC wrote the manuscript.

onde as opções terapêuticas atuais ainda são limitadas (Rowan H Elhalag et al., 2024; Moir et al., 2024) e com benefícios pouco evidentes. Além disso, a Sociedade Americana de Especialistas em Retina (American Society of Retina Specialists Research and Safety in Therapeutics Committee) destaca algumas precauções específicas no contexto das opções terapêuticas intravítreas para a DMI (Witkin et al., 2024). São necessários estudos adicionais para esclarecer o uso de agentes antidiabéticos nos diferentes estádios da DMI, as dosagens ideais e a sua relação com biomarcadores da doença. A compreensão mais detalhada desses mecanismos pode contribuir para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas que reduzam a progressão da DMI e melhorem os desfechos visuais dos pacientes afetados.

CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

AGRADECIMENTOS

Este projeto foi parcialmente apoiado por uma bolsa dos projetos IDI&CA IPL/IDI&CA2023/DETECTnAMD_ESTESL, pelo H&TRC – Health & Technology Research Center, ESTeSL – Escola Superior de Tecnologia da Saúde, Instituto Politécnico de Lisboa, pelo financiamento nacional da FCT/MCTES através dos projetos UIDP/05608/2020 (<https://doi.org/10.54499/UIDP/05608/2020>), UIDB/05608/2020 (<https://doi.org/10.54499/UIDB/05608/2020>) e pelo Retina Institute of Lisbon (IRL).

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

AP, CF, IG e PC conceberam o estudo. AP, CF, IG e PC realizaram a investigação. PC e BP foram responsáveis pelo recrutamento e pela avaliação multimodal da retina. AP, CF, IG, BP e PC analisaram os dados. AP, CF, IG, BP e PC redigiram o manuscrito. Todos os autores contribuíram para as revisões editoriais do manuscrito.

Todos os autores analisaram os resultados e aprovaram a versão final do manuscrito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS/REFERENCES

- Ammar, M.J., Hsu, J., Chiang, A., Ho, A.C., Regillo, C.D. Age-related macular degeneration therapy: a review. *Curr Opin Ophthalmol* 31, 215–221, 2020. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000657>
- Brandl, C., Günther, F., Zimmermann, M.E., Hartmann, K.I., Eberlein, G., Barth, T., Winkler, T.W., Linkohr, B., Heier, M., Peters, A., Li, J.Q., Finger, R.P., Helbig, H., Weber, B.H.F., Küchenhoff, H., Mueller, A., Stark, K.J., Heid, I.M. Incidence, progression and risk factors of age-related macular degeneration in 35-95-year-old individuals from three jointly designed German cohort studies. *BMJ Open Ophthalmol* 7, e000912, 2022. <https://doi.org/10.1136/bmjophth-2021-000912>
- Camacho, P., Dutra-Medeiros, M., Páris, L. Ganglion Cell Complex in Early and Intermediate Age-Related Macular Degeneration: Evidence by SD-OCT Manual Segmentation. *Ophthalmologica* 238, 2017. <https://doi.org/10.1159/000468965>
- Camacho, P., Dutra-Medeiros, M., Salgueiro, L., Sadio, S., Rosa, P.C. Manual segmentation of 12 layers of the retina and choroid through SD-OCT in intermediate AMD: Repeatability and reproducibility. *J Ophthalmic Vis Res* 16, 2021. <https://doi.org/10.18502/jovr.v16i3.9435>
- Camacho, P., Ribeiro, E., Pereira, B., Nascimento, J., Caldeira Rosa, P., Henriques, J., Barrão, S., Sadio, S., Quendera, B., Delgado, M., Ginete, C., Silva, C., Brito, M. DNA Methyltransferase Expression (DNMT1, DNMT3a, and DNMT3b) as a Potential Biomarker in Age-Related Macular Degeneration. *J Clin Med* 14, 559, 2025. <https://doi.org/10.3390/jcm14020559>
- Chen, X., Rong, S.S., Xu, Q., Tang, F.Y., Liu, Y., Gu, H., Tam, P.O.S., Chen, L.J., Brelén, M.E., Pang, C.P., Zhao, C. Diabetes mellitus and risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 9, e108196, 2014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108196>
- Costa, I., Andrade, H., Pereira, B., Camacho, P. Neurodegeneration and choroidal vascular features on OCT in the progression to advanced age-related macular degeneration. *Int J Ophthalmol* 18, 103–110, 2025. <https://doi.org/10.18240/ijo.2025.01.12>
- Demirkaya, N., van Dijk, H.W., van Schuppen, S.M., Abràmoff, M.D., Garvin, M.K., Sonka, M., Schlingemann, R.O., Verbraak, F.D. Effect of age on individual retinal layer thickness in normal eyes as measured with spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54, 4934–40, 2013. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-11913>
- Elhalag, Rowan H., Mohamed, M.S., Abowafia, M., Mourid, M.R., Mahmoud, N., Abourady, Y., Ghali, P., Moussa, M.H., Shah, J., Motawea, K.R. The role of oral metformin in preventing and treating age-related macular degeneration: A meta-analysis. *Medicine* 103, e38728, 2024. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000038728>

All authors contributed to editorial changes in the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

- Farinha, C., Silva, A.L., Coimbra, R., Nunes, S., Cachulo, M.L., Marques, J.P., Pires, I., Cunha-Vaz, J., Silva, R. Retinal layer thicknesses and neurodegeneration in early age-related macular degeneration: insights from the Coimbra Eye Study. *Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 259, 2545–2557, 2021. <https://doi.org/10.1007/s00417-021-05140-0>
- Fleckenstein, M., Keenan, T.D.L., Guymer, R.H., Chakravarthy, U., Schmitz-Valkenberg, S., Klaver, C.C., Wong, W.T., Chew, E.Y. Age-related macular degeneration. *Nat Rev Dis Primers* 7, 31, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00265-2>
- Han, J., Li, Y., Liu, X., Zhou, T., Sun, H., Edwards, P., Gao, H., Yu, F.-S., Qiao, X. Metformin suppresses retinal angiogenesis and inflammation in vitro and in vivo. *PLoS One* 13, e0193031, 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193031>
- Johanna M. Seddon, Kristin K. Snow. Do age-related macular degeneration and cardiovascular disease share common antecedents?. *Ophthalmic Epidemiol.* Jun;6(2):125-43. 125–143, 1999.
- Kaufmann, G.T., Hyman, M.J., Gonnah, R., Hariprasad, S., Skondra, D. Association of Metformin and Other Diabetes Medication Use and the Development of New-Onset Dry Age-Related Macular Degeneration: A Case-Control Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 64, 22, 2023. <https://doi.org/10.1167/iovs.64.11.22>
- Khanna, S., Shaw, L., Hyman, M.J., Zhang, J., Hariprasad, S., Soo, J., Flores, A., Skondra, D. Association of metformin use with risk of newly onset neovascular age-related macular degeneration development. *Retina*, 1;44(2):205-213, 2023. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000003968>
- Li, J.Q., Welchowski, T., Schmid, M., Mauschwitz, M.M., Holz, F.G., Finger, R.P. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 104, 1077–1084, 2020. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2019-314422>
- Liang, K.-H., Chen, C.-H., Tsai, H.-R., Chang, C.-Y., Chen, T.-L., Hsu, W.-C. Association Between Oral Metformin Use and the Development of Age-Related Macular Degeneration in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 63, 10, 2022. <https://doi.org/10.1167/iovs.63.13.10>
- Metrangolo, C., Donati, S., Mazzola, M., Fontanel, L., Messina, W., D'alterio, G., Rubino, M., Radice, P., Premi, E., Azzolini, C. OCT Biomarkers in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Narrative Review. *J Ophthalmol*, 9994098, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/9994098>
- Moir, J., Hyman, M.J., Gonnah, R., Flores, A., Hariprasad, S.M., Skondra, D. The Association Between Metformin Use and New-Onset ICD Coding of Geographic Atrophy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 65, 23, 2024. <https://doi.org/10.1167/iovs.65.3.23>
- Nadeem, A., Malik, I.A., Shariq, F., Afridi, E.K., Taha, M., Raufi, N., Naveed, A.K., Iqbal, J., Habte, A. Advancements in the treatment of geographic atrophy: focus on pegcetacoplan in age-related macular degeneration. *Ann Med Surg (Lond)* 85, 6067–6077, 2023. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000001466>
- Qu, S., Zhang, C., Liu, D., Wu, J., Tian, H., Lu, L., Xu, G.-T., Liu, F., Zhang, J. Metformin Protects ARPE-19 Cells from Glyoxal-Induced Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*, 1740943, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/1740943>
- Romdhoniyah, D.F., Harding, S.P., Cheyne, C.P., Beare, N.A. V. Metformin, A Potential Role in Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmol Ther* 10, 245–260, 2021. <https://doi.org/10.1007/s40123-021-00344-3>
- Shen, L.L., Keenan, J.D., Chahal, N., Taha, A.T., Saroya, J., Ma, C.J., Sun, M., Yang, D., Psaras, C., Callander, J., Flaxel, C., Fawzi, A.A., Schlesinger, T.K., Wong, R.W., Bryan Leung, L.S., Eaton, A.M., Steinle, N.C., Telander, D.G., Afshar, A.R., Neuwelt, M.D., Lim, J.I., Yiu, G.C., Stewart, J.M. METformin for the MINimization of Geographic Atrophy Progression (METforMIN): A Randomized Trial. *Ophthalmology Science* 4, 100440, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.xops.2023.100440>
- Stewart, Jay M., Lamy, R., Wu, F., Keenan, J.D. Relationship between Oral Metformin Use and Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retina* 4, 1118–1119, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2020.06.003>
- Witkin, A.J., Jaffe, G.J., Srivastava, S.K., Davis, J.L., Kim, J.E. Retinal Vasculitis After Intravitreal Pegcetacoplan: Report From the ASRS Research and Safety in Therapeutics (ReST) Committee. *J Vitreoretin Dis* 8, 9–20, 2024. <https://doi.org/10.1177/24741264231220224>
- Zucchiatti, I., Parodi, M.B., Pierro, L., Cicinelli, M.V., Gagliardi, M., Castellino, N., Bandello, F. Macular ganglion cell complex and retinal nerve fiber layer comparison in different stages of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 160, 602-607.e1, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.05.030>