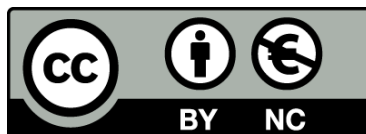




UNIVERSITAT_{DE}
BARCELONA

Evaluación de la microcirculación macular mediante tomografía de coherencia óptica angiografía según parámetros sistémicos en pacientes diabéticos tipo 1

Aníbal Raimundo Alé Chilet



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial 4.0. Espanya de Creative Commons**.

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial 4.0. España de Creative Commons**.

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0. Spain License**.



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



Evaluación de la microcirculación macular mediante tomografía de coherencia óptica angiografía según parámetros sistémicos en pacientes diabéticos tipo 1

Memoria de tesis doctoral

Presentada por:

Aníbal Raimundo Alé-Chilet
para optar al grado de doctor por la Universitat de Barcelona

Director 1:

Dr. Javier Zarranz-Ventura, oftalmólogo, Consultor Institut Clínic
d'Oftalmologia (ICOF), Hospital Clínic de Barcelona

Tutor y Director 2:

Dr. Alfredo Adán Civera, oftalmólogo, Director Institut Clínic d'Oftalmologia
(ICOF), Hospital Clínic de Barcelona

Programa de Doctorado de Medicina e Investigación Traslacional. Facultad
de Medicina y Ciencias de la Salud. Universitat de Barcelona

Mayo 2024

Agradecimientos:

A todos los que participaron del proyecto. Los optometristas: Teresa Hernández, Cristián Oliva y Jesús Gascón. Mis compañeras de proyecto, las oftalmólogas Marina Barraso y Carol Bernal. Mi director y jefe de servicio, el doctor Alfredo Adán, gran líder dentro y fuera del hospital y gran clínico. A mi director y mentor, el doctor Javier Zarranz-Ventura, que me inició en la retina y en la pasión investigadora. También agradecer por la ayuda estadística a Cristina Esquinas y a Rubén Martín-Pinardel. Al equipo de endocrinología del Clínic: los doctores Enric Esmatjes, Emilio Ortega, Irene Vinagre y Marga Gimenez. A Sofía, mi mujer, por su paciencia infinita y apoyo incondicional y a mi hija Amaia que ha sido una alegría diaria y motivación para completar este viaje. A mis padres, Jorge y Eugenia, por enseñarme con su ejemplo la dedicación al trabajo, la paciencia y la generosidad. Y por último a mis compañeros de residencia Francisco Palma y Álvaro Salazar, apoyo fundamental en estos últimos años, junto a todo el personal del Instituto Clínico de Oftalmología del Hospital Clínic de Barcelona.

Financiación

El proyecto fue financiado por Fundació La Marató de TV3, La Marató 2015, Diabetis i Obesitat (núm. 201633.10) y el Instituto de Salud Carlos III, (a través del proyecto FIS 2018 PI18/00518, en conjunto con el Fondo Europeo de Desarrollo Regional -FEDER- “Investing in your future”). Ninguna de las entidades financiadoras ha intervenido en el diseño, datos o conclusiones de los estudios. El programa de doctorado fue autofinanciado.

Tabla de contenido

<i>Abreviaturas:</i>	8
<i>Enumeración de los artículos que componen la tesis:</i>	9
<i>Resumen Estructurado de la Tesis</i>	10
<i>Structured Abstract of the Thesis</i>	12
<i>Introducción:</i>	14
Epidemiología	14
Retinopatía Diabética (RD).....	16
Edema macular diabético (EMD).....	20
Fondo de ojo y Retinografía	21
Retinografía de campo ultra amplio (UWF)	23
Angiografía fluoresceínica (AGF)	24
Tomografía de coherencia óptica (OCT) estructural	26
Angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCTA)	28
OCTA: evaluando daño microvascular a nivel ocular.....	34
OCTA: evaluando daño microvascular a nivel sistémico.....	34
Control metabólico - Hemoglobina glicada (HbA1c).....	35
Nefropatía diabética.....	35
<i>2. Hipótesis:</i>	40
2.1. Hipótesis de trabajo de Estudio I.....	40
2.2. Hipótesis de trabajo de Estudio II	40
<i>3. Objetivos:</i>	41
3.1. Objetivo I: Control glucémico.....	41
3.2. Objetivo II: Daño renal	41
<i>4. Material y métodos y resultados en tesis por compendio de artículos:</i>	42
4.1 Artículo I.....	42
4.2 Artículo II.....	58
<i>5. Discusión:</i>	74
Relación ojo y riñón	74
Revisión estudios OCTA y control metabólico.....	76
Revisión estudios OCTA y enfermedad renal.....	80
Control sistémico y daño microvascular en retina	89
Fortalezas y limitaciones	89
Líneas de investigación futuras	90
<i>6. Conclusiones:</i>	93
<i>7. Bibliografía:</i>	94

Índice de tablas:

Tabla 1. Top ten de los países o territorios con el gasto más alto en salud relacionado a diabetes en adultos el año 2021.	15
Tabla 2. Escala de gravedad de enfermedad retinopatía diabética.....	23
Tabla 3. Resumen de parámetros cuantitativos medibles por Tomografía Coherencia Óptica Angiografía	33
Tabla 4. Categorías de tasa de filtración glomerular en la enfermedad renal crónica.....	38
Tabla 5. Categorías de albuminuria en Enfermedad renal crónica.....	38
Tabla 6. Pronóstico de enfermedad renal crónica según categorías de Tasa de Filtrado Glomerular y Albuminuria.....	39
Tabla 7. Artículos relevantes publicados hasta mayo 2024 de OCTA y Hemoglobina glicada.....	77
Tabla 8. Artículos relevantes publicados hasta mayo 2024 de OCTA y nefropatía diabética.	81

Índice de figuras:

Figura 1. Mapa mundial de prevalencia de diabetes año 2021.....	14
Figura 2. Mapa de prevalencia mundial de retinopatía diabética.....	17
Figura 3. Rubeosis iridis	18
Figura 4. Desprendimiento de retina traccional diabético	18
Figura 5. Panfotocoagulación láser.....	19
Figura 6. Esquema de los cambios a nivel celular de la retinopatía diabética.....	20
Figura 7. Mecanismos de acción implicados en edema macular diabético.....	21
Figura 8. Retinografía clásica campo de 30° centrada en fóvea.....	22
Figura 9. Retinografía Ultra-Widefield comparativa con ETDRS 7 estándar.....	24
Figura 10. Angiografía fluoresceínica de campo amplio	25
Figura 11. Evolución histórica de escaneos maculares.	27
Figura 12. OCT Swept-Source y estructuras visualizables.	27
Figura 13. OCT Angiografía con retinografía y OCT correspondiente.	29
Figura 14. Imagen multimodal isquemia macular diabética.	30
Figura 15. Retinografía y Angiografía fluoresceínica de campo ultra amplio en isquemia macular y periférica diabética.	31
Figura 16. Zona avascular foveal y parámetros OCTA	32

Abreviaturas:

AGF: Angiografía fluoresceínica
ANP: área de no perfusión
AV: agudeza visual
DFC: densidad de flujo capilar
DefFD: densidad de déficit de flujo
DM-no RD: diabético sin retinopatía diabética
DM-RD: diabético con retinopatía diabética
DM: diabetes mellitus
DMT1: diabetes mellitus tipo 1
DMT2: diabetes mellitus tipo 2
DP: densidad de perfusión
DV: densidad vascular
EMD: Edema macular diabético
ERC: Enfermedad renal crónica
GRC: grosor retiniano central
HbA1c: hemoglobina glicada
INPV: Índice de no perfusión vascular
KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes
ND: nefropatía diabética
OCT: tomografía de coherencia óptica
OCTA: tomografía de coherencia óptica angiografía
PIO: presión intraocular
RAC: razón albuminuria/creatinuria
RD: retinopatía diabética
TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada
ZAF: zona avascular foveal
ZAFa: zona avascular foveal área
ZAFc: zona avascular foveal circularidad
ZAFp: zona avascular foveal perímetro

Enumeración de los artículos que componen la tesis:

Tesis en formato de compendio de artículos

La tesis consta de 2 objetivos y 2 artículos:

1. Artículo 1:

Autores: Bernal-Morales C, **Alé-Chilet A**, Martín-Pinardel R, Barraso M, Hernández T, Oliva C, Vinagre I, Ortega E, Figueras-Roca M, Sala-Puigdollers A, Gimenez M, Esmatjes E, Adan A, Zarranz-Ventura J.
Titulo: Optical coherence tomography angiography in type 1 diabetes mellitus. Report 4: Glycated haemoglobin.
Revista: Diagnostics. 2021;11(9):1537.
DOI: 10.3390/diagnostics11091537.
Factor de Impacto: 3,992 (JCR 2021)
Categoria JCR 2021: Q2 (60/172), MEDICINE, GENERAL & INTERNAL.

2. Artículo 2:

Autores: **Alé-Chilet A**, Bernal-Morales C, Barraso M, Hernández T, Oliva C, Vinagre I, Ortega E, Figueras-Roca M, Sala-Puigdollers A, Esquinas C, Gimenez M, Esmatjes E, Adan A, Zarranz-Ventura J.
Titulo: Optical Coherence Tomography Angiography in Type 1 Diabetes Mellitus-Report 2: Diabetic Kidney Disease.
Revista: J Clin Med 2021 Dec 30;11(1):197.
DOI: 10.3390/jcm11010197.
Factor de Impacto 4,964 (JCR 2021)
Categoria JCR 2021: Q2 (55/172), MEDICINE, GENERAL & INTERNAL.

Resumen Estructurado de la Tesis

Introducción: La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica crónica que abarca un conjunto de trastornos caracterizados principalmente por hiperglicemia persistente. Esta condición puede llevar a complicaciones graves, tanto macrovasculares como microvasculares, siendo la retinopatía diabética (RD) y la nefropatía diabética (ND) algunas de las más prevalentes y devastadoras. La RD es la principal causa de ceguera en adultos en edad laboral, mientras que la ND es la causa más común de enfermedad renal crónica (ERC) en el mundo. Ambas complicaciones comparten una fisiopatología subyacente relacionada con el daño microvascular inducido por la hiperglicemia prolongada. En este contexto, la Angiografía por Tomografía de Coherencia Óptica (OCTA) emerge como una herramienta diagnóstica no invasiva que permite la evaluación detallada de la microvasculatura retiniana. A diferencia de otros métodos, la OCTA proporciona imágenes de alta resolución sin necesidad de medios de contraste, lo que la convierte en una opción ideal para el seguimiento de pacientes con DM.

Objetivos: El estudio tiene dos objetivos principales:

1. Control glucémico: Evaluar los parámetros de Angiografía por Tomografía de Coherencia Óptica en la red perifoveal capilar en el plexo vascular superficial según los niveles de hemoglobina glicada.
2. Daño renal: Evaluar los parámetros de Angiografía por Tomografía de Coherencia Óptica en la red perifoveal capilar en el plexo vascular superficial según las etapas de nefropatía diabética.

Material y Métodos: estudio controlado, incluyó una cohorte significativa de pacientes con DM1, a quienes se les realizaron exámenes oculares completos utilizando OCTA, junto con evaluaciones sistémicas que incluyeron la medición de HbA1c, Tasa de Filtrado Glomerular, y Razón albuminuria/creatinuria. Los parámetros evaluados mediante OCTA fueron la densidad vascular (DV), la densidad de perfusión (DP), y las características de la zona avascular foveal (ZAF), incluyendo su área (ZAFa), perímetro (ZAFp), y circularidad (ZAFc). Estos parámetros se analizaron en relación con los niveles de HbA1c y las

categorías de ND, según las guías de KDIGO para la clasificación de ERC (estructural, funcional y pronóstico).

Resultados: Control glucémico: Se observó que en pacientes con DM1 sin signos clínicos de RD, los niveles elevados de HbA1c se relacionaron con una disminución significativa en la DV en el plexo vascular superficial, así como con alteraciones en la ZAF, particularmente en su circularidad. Estos hallazgos sugieren que la hiperglicemia crónica impacta la microcirculación retiniana antes de la aparición de signos clínicos de RD. Daño renal: los pacientes con etapas más avanzadas de ND presentaron valores significativamente reducidos de DV y ZAFc en la OCTA, lo que indica un deterioro microvascular relacionado con la progresión de la enfermedad renal. Los parámetros de OCTA fueron capaces de discriminar entre diferentes categorías de ND con una alta sensibilidad, lo que resalta su potencial como herramienta para el seguimiento no invasivo de la progresión renal en pacientes con DM1. Específicamente, se encontró que una ZAFc más baja estaba asociada con un mayor riesgo pronóstico según las categorías de KDIGO, lo que podría ayudar a identificar a aquellos pacientes en mayor riesgo de progresión hacia etapas más graves de ND.

Conclusiones:

1. Las medidas de Angiografía por Tomografía de Coherencia Óptica en la red perifoveal capilar del plexo vascular superficial permiten clasificar a los pacientes diabéticos según los niveles de hemoglobina glicada.
2. Las medidas de Angiografía por Tomografía de Coherencia Óptica en la red perifoveal capilar del plexo vascular superficial permiten clasificar a los pacientes diabéticos según las etapas de nefropatía diabética.

Structured Abstract of the Thesis

Introduction: Diabetes mellitus (DM) is a chronic metabolic disease that encompasses a group of disorders primarily characterized by persistent hyperglycemia. This condition can lead to severe complications, both macrovascular and microvascular, with diabetic retinopathy (DR) and diabetic nephropathy (DN) being among the most prevalent and devastating. DR is the leading cause of blindness among working-age adults, while DN is the most common cause of chronic kidney disease (CKD) worldwide. Both complications share an underlying pathophysiology related to microvascular damage induced by prolonged hyperglycemia. In this context, Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA) emerges as a non-invasive diagnostic tool that allows detailed evaluation of retinal microvasculature. Unlike other methods, OCTA provides high-resolution images without the need for contrast agents, making it an ideal option for monitoring patients with DM.

Objectives: The study has two primary objectives:

1. Glycemic Control: To evaluate the parameters of Optical Coherence Tomography Angiography in the perifoveal capillary network of the superficial vascular plexus according to glycated hemoglobin levels.
2. Renal Damage: To evaluate the parameters of Optical Coherence Tomography Angiography in the perifoveal capillary network of the superficial vascular plexus according to the stages of diabetic nephropathy.

Materials and Methods: This controlled study included a significant cohort of patients with type 1 diabetes mellitus (DM1), who underwent comprehensive ocular examinations using OCTA, along with systemic evaluations including measurements of HbA1c, Glomerular Filtration Rate, and Albumin-to-Creatinine Ratio. The parameters assessed by OCTA included vascular density (VD), perfusion density (PD), and features of the foveal avascular zone (FAZ), including its area (FAZa), perimeter (FAZp), and circularity (FAZc). These parameters were analyzed in relation to HbA1c levels and DN categories, according to KDIGO guidelines for CKD classification (structural, functional, and prognostic).

Results: Glycemic Control: It was observed that in patients with DM1 without clinical signs of DR, elevated HbA1c levels were associated with a significant reduction in VD in the superficial vascular plexus, as well as alterations in the FAZ, particularly in its circularity. These findings suggest that chronic hyperglycemia impacts retinal microcirculation before the onset of clinical signs of DR. Renal Damage: Patients with more advanced stages of DN presented significantly reduced VD and FAZc values in OCTA, indicating microvascular deterioration associated with the progression of renal disease. OCTA parameters were able to distinguish between different DN categories with high sensitivity, highlighting its potential as a tool for non-invasive monitoring of renal progression in patients with DM1. Specifically, a lower FAZc was associated with a higher prognostic risk according to KDIGO categories, which could help identify patients at greater risk of progression to more severe stages of DN.

Conclusions:

1. Optical Coherence Tomography Angiography measurements in the perifoveal capillary network of the superficial vascular plexus allow classification of diabetic patients according to glycated hemoglobin levels.
2. Optical Coherence Tomography Angiography measurements in the perifoveal capillary network of the superficial vascular plexus allow classification of diabetic patients according to the stages of diabetic nephropathy.

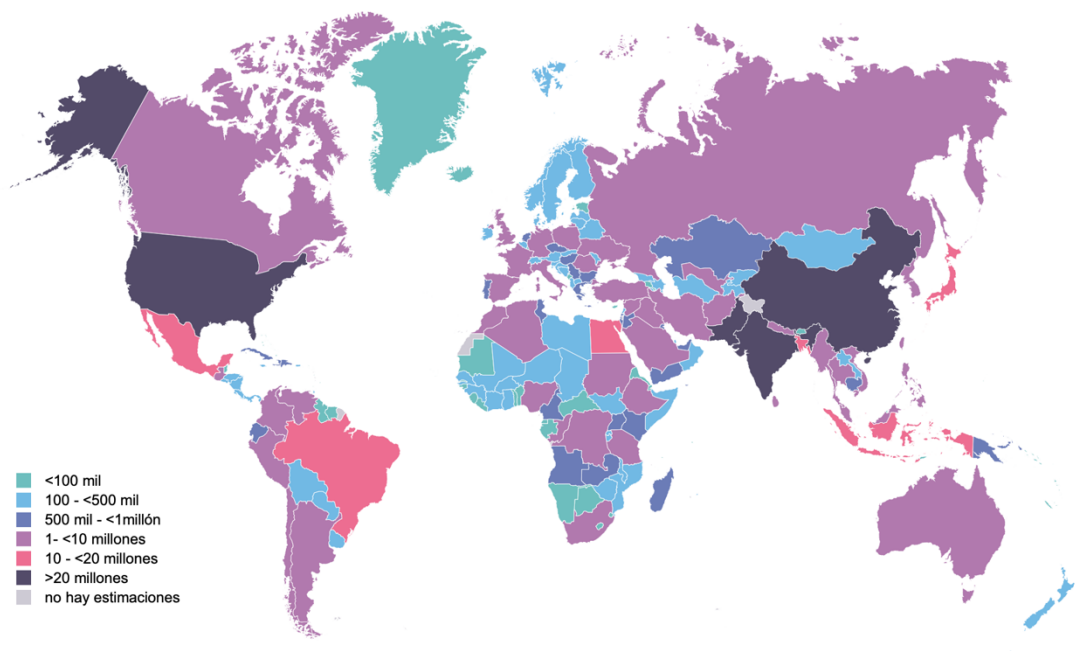
Introducción:

La diabetes mellitus (DM) comprende un grupo de trastornos metabólicos que tienen como punto común la hiperglicemia. Su nombre proviene como consecuencia de la poliuria y glucosuria que sufren los pacientes no tratados: diabetes proviene del griego y significa “sifón” o “paso a través de” por la elevada excreción de orina; y mellitus del latín y se traduce como “endulzado con miel” porque hasta que aparecieron las pruebas de laboratorio el diagnóstico se hacía probando la orina del paciente, la cual es dulce dado el alto contenido de glucosa, a diferencia de la diabetes insípida.

Epidemiología

La DM es una pandemia que no cede, sino que se mantiene al alza. Según la International Diabetes Federation (IDF), su prevalencia mundial estimada el año 2021 en adultos fue de 537 millones lo que representa un 10,5% del total de personas y se espera que lleguen a 783 millones el año 2045 (1). España el 2021 tenía 5,1 millones de diabéticos con una prevalencia (ajustada por edad) del 10,3% de los adultos(1). En la **fig. 1** se retrata la prevalencia por país.

Figura 1. Mapa mundial de prevalencia de diabetes año 2021.



Número total estimado de adultos (20-79 años) con diabetes año 2021. Figura modificada y traducida de IDF Diabetes Atlas 2021(1)

Dada la magnitud del problema, se puede inferir que el gasto económico será muy alto, representando un desafío para las administraciones de fondos sanitarios. El 2021 España tuvo un gasto medio anual en salud de 3.329,4 euros por cada paciente diabético, similar al promedio europeo y a sus vecinos Portugal e Italia, pero aproximadamente la mitad del dinero que Reino Unido y Francia destinan por enfermo. A nivel global, el gasto total de salud relacionado a diabéticos adultos el año 2021 fue de 818,6 mil millones de euros, España gastó 13,1 mil millones de euros, quedando en noveno lugar a nivel mundial (**tabla 1**) (1). Como referencia en nuestro país se destinaron 131.984 millones de euros en gasto sanitario (público y privado)(2). Conversión de dólares y a euros según la equivalencia promedio del año 2021 del Banco Central Europeo de dólar por euro = 1,18 (3).

Tabla 1. Top ten de los países o territorios con el gasto más alto en salud relacionado a diabetes en adultos el año 2021.

Ranking	País o territorio	Gasto total en salud relacionado con diabetes año 2021 en adultos (20-79 años) en mil millones de EUR
1	Estados Unidos	321,6
2	China	140,1
3	Brasil	36,4
4	Alemania	35,0
5	Japón	30,2
6	Gran Bretaña	19,8
7	Francia	19,2
8	México	16,9
9	España	13,1
10	Italia	12,5

Tabla traducida y modificada de IDF Diabetes Atlas 2021(1).

Según la causa del desequilibrio glicémico, se clasifica en distintos tipos: tipo 1, tipo 2, relacionada a enfermedad pancreas exocrino, post-trasplante, síndrome diabetes monogénico, gestacional (4). La DM tipo 1 (DM1) ocurre por la destrucción autoinmune de las células β del islote pancreático y es la más interesante para estudio de fisiopatología e historia de la enfermedad. Esto es, ya que son pacientes más jóvenes por ello con menos secuelas, y por lo tanto

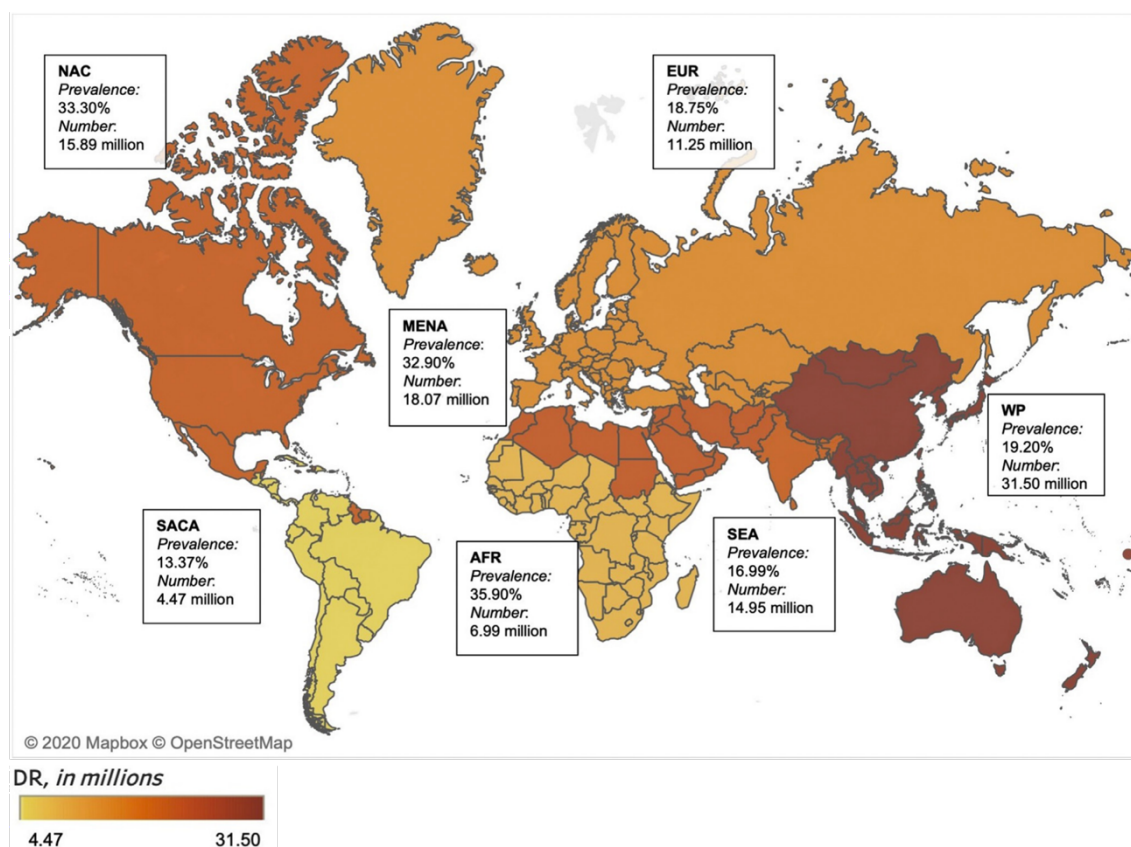
con menos comorbilidades desde el punto de vista sistémico como ocular. La prevalencia de DM1 es mucho menor que la DM2. La población total con diabetes tipo 1 fue 8,75 millones en 2022, de los cuales, 1,52 millones (17,0%) tenían menos de 20 años, 5,56 millones (64,0%) tenían entre 20 y 59 años, y 1,67 millones (19,9%) tenían 60 años o más (5). El 2022, España contaba con un total de 206.944 DM1, 17.245 (8,3%) tenían menos de 20 años, 119.883 (57,9%) tenían entre 20 y 59 años, y 69.651 (33,7%) tenían 60 años o más (5).

Retinopatía Diabética (RD)

Como secuela de la hiperglicemia crónica, se desencadena una cascada de eventos fisiopatológicos que llevan a una alteración macro y microvascular. Esto a nivel sistémico, pero el daño es mayor en los órganos diana: sistema nervioso central y periférico, ojo, corazón, riñón, vasos arteriales periféricos. Las secuelas en estos órganos diana darán origen a enfermedades altamente invalidantes como ictus, pie diabético, ceguera, infarto de miocardio y enfermedad renal crónica, entre otras.

El ojo es un importante órgano diana por las repercusiones que ocasiona la pérdida de agudeza visual en la calidad de vida y en la productividad de los pacientes. Entre las causas de ésta se encuentran la Retinopatía Diabética (RD), el edema macular diabético (EMD), cataratas y glaucoma. En cuanto a epidemiología de las secuelas oculares, en el año 2020 el EMD clínicamente significativo tuvo una prevalencia global de 4,1% (19 millones de personas), la RD de 22,3% (103 millones de personas) y la RD con visión amenazada 4,1% (25 millones de personas)(6), lo cual da cuenta de la inmensa magnitud del problema, como se ilustra en el mapa de prevalencia mundial de RD (**fig. 2**).

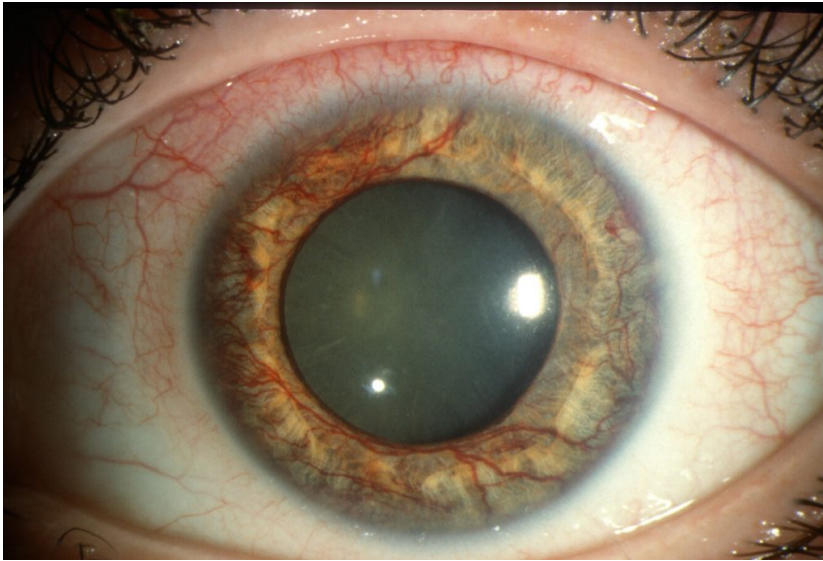
Figura 2. Mapa de prevalencia mundial de retinopatía diabética.



Mapa de prevalencia mundial de retinopatía diabética según los datos de International Diabetes Foundation (IDF) año 2020 (6). Abreviaturas: AFR: África; EUR: Europa; MENA: Este Medio y África Norte; NAC: Norteamérica y Caribe; SACA: Sudamérica y Centroamérica; SEA: Sudeste Asiático; WP: Pacífico Oeste; DR: retinopatía diabética

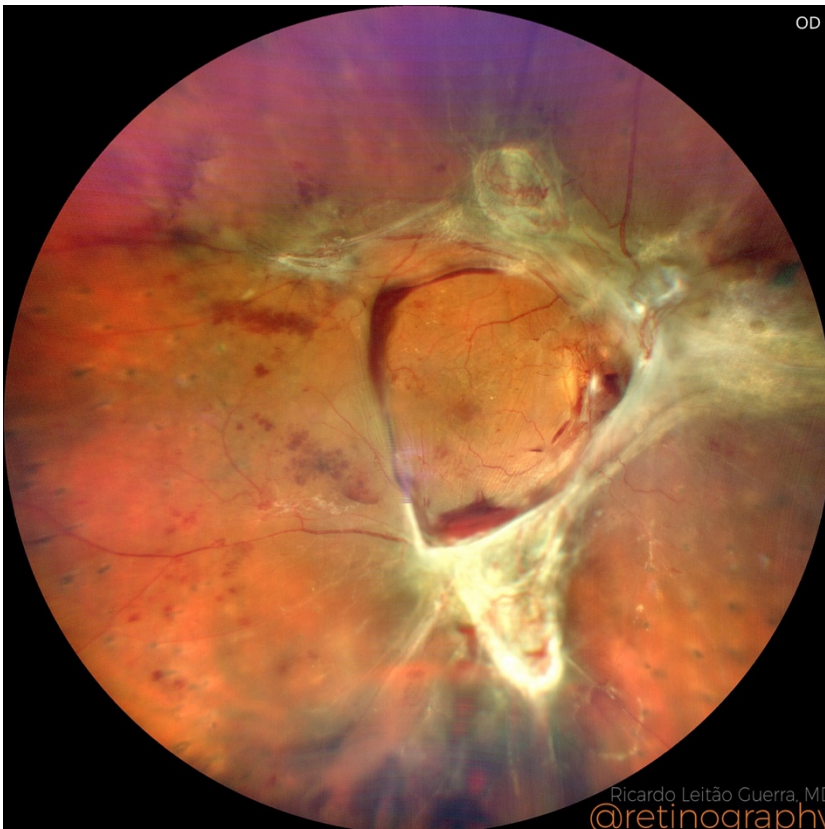
La RD se puede definir como una enfermedad microvascular que afecta el flujo capilar retiniano. Esto lleva a isquemia retiniana con una sobreexpresión compensatoria de factores pro-angiogénicos en humor vítreo como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y otras citoquinas(7). Estimulando así el proceso de neovascularización con proliferación de membranas fibrovasculares. Esto afecta 2 sitios clave en el ojo: en el trabéculo, causando glaucoma neovascular (**Fig. 3**), y en la retina causando EMD, hemorragias vítreas y desprendimientos de retina traccional (**Fig. 4**). Todas ellas son causa de ceguera, prevenibles realizando una panfotocoagulación con láser (**Fig. 5**), por lo que el diagnóstico precoz es clave para evitar secuelas irreversibles.

Figura 3. Rubeosis iridis



Rubeosis iridis en paciente diabético. En etapas avanzadas de RDP los factores proangiogénicos afectan también el segmento anterior, desarrollando neovasos en iris y el trabéculo que obstruyen este último con lo que la presión del ojo se eleva. Publicado en línea (8)

Figura 4. Desprendimiento de retina traccional diabético



Desprendimiento de retina traccional diabético en paciente con RDP. En fases terminales de la RD los neovasos forman membranas fibroelásticas que se contraen y alteran la retina de manera grave, requiriendo cirugía para recuperar visión. Publicado en línea (9)

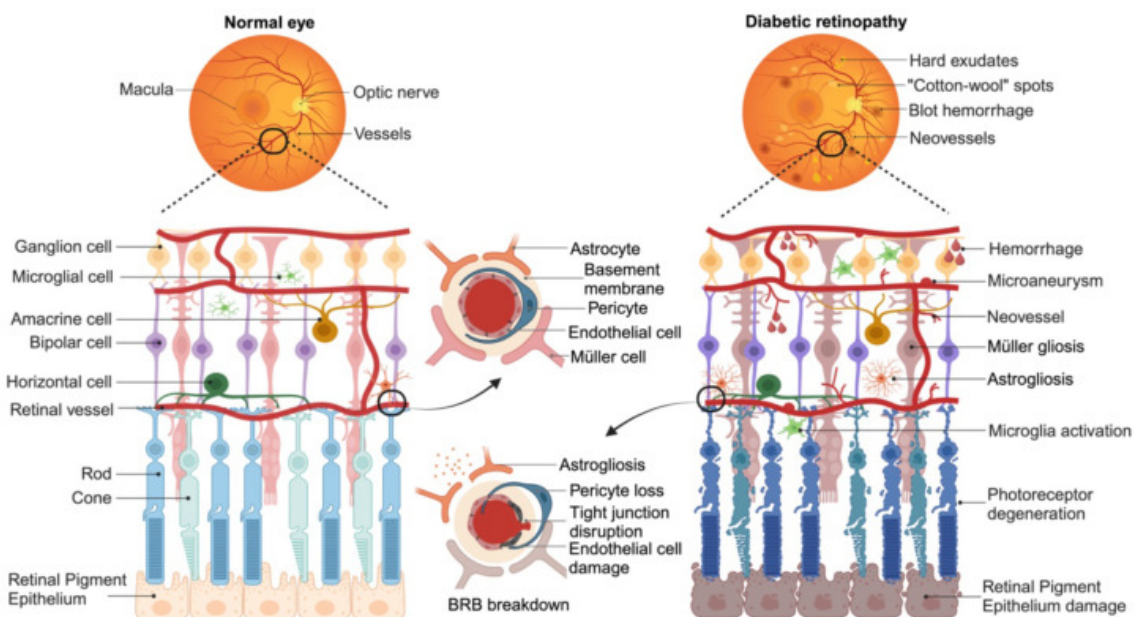
Figura 5. Panfotocoagulación láser.



Panfotocoagulación láser argón de retina para prevenir complicaciones de la neovascularización en RDP. Al ablacionar con quemaduras láser el tejido retiniano isquémico, disminuye la producción de factores proangiogénicos con lo que se detiene el proceso de neovascularización. Publicado en línea (10).

La historia natural de este proceso retiniano está descrita y a nivel histológico ocurre engrosamiento de la membrana basal capilar, pérdida de pericitos, microaneurismas, capilares acelulares, neovascularización, gliosis, apoptosis de las células ganglionares de la retina y leucostasis (11) como se esquematiza en la **Fig. 6**.

Figura 6. Esquema de los cambios a nivel celular de la retinopatía diabética



Cambios a nivel celular en retina de un paciente diabético con RD. Se aprecia el cambio a nivel capilar como el engrosamiento de la membrana basal, daño células endoteliales con afectación de uniones intercelulares estrechas y pérdida de pericitos. Estos cambios resultan en la formación de microaneurismas, hemorragias, exudados duros y manchas algodanosas, que se objetivan en el fondo de ojo para la etapificación de la RD. En etapas finales, la neovascularización compensatoria ocurre en respuesta a la disfunción endotelial que lleva a isquemia. Además, el daño a las células gliales (células de Müller o astrocitos) contribuyen a la progresión de la enfermedad. Asimismo, la degeneración de células ganglionares y de fotorreceptores empeora aún más la pérdida de visión. Publicado en (12).

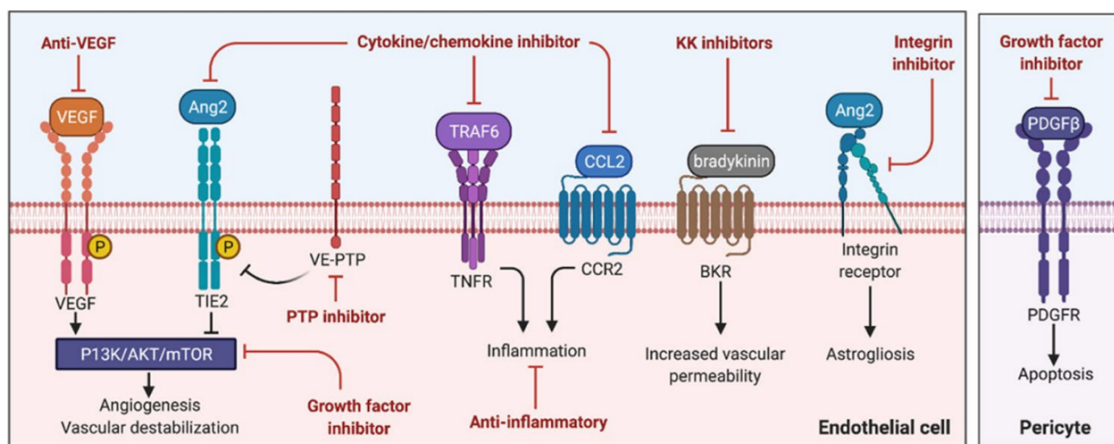
Edema macular diabético (EMD)

Por otro lado, la expresión de factores pro-angiogénicos e inflamatorios llevan a la disfunción del epitelio pigmentado de la retina (EPR), células gliales, barrera hemato-retiniana, perfusión y neuronas(13). Esto a su vez genera acumulación de líquido extracelular en forma de quistes en las capas retinianas, edema difuso o desprendimiento neurosensorial. La presencia de edema va a producir pérdida de visión por metamorfopsias (imagen distorsionada) por la alteración topográfica de la superficie foveal y la isquemia retiniana, escotomas centrales (pérdida de campo visual central) por zonas mal perfundidas.

El EMD en los últimos años a partir de la década del 2000 ha cambiado su enfoque terapéutico gracias a la aparición de la terapia intravítrea con agentes antiangiogénicos (actualmente en el mercado Bevacizumab, Ranibizumab, Aflibercept, Brolucizumab y Faricimab) e implantes de cortisona de liberación

prolongada (actualmente en el mercado implante de dexametasona e implante Acetónido de fluocinolona), con muy buenos resultados y recuperación de función visual. La principal herramienta diagnóstica en EMD es el OCT, ya que además permite objetivar biomarcadores con significado pronóstico y para planificar tratamiento(14) . Así se puede clasificar al EMD en tres perfiles: angiogénico, inflamatorio y traccional, con gran importancia a la hora de planificar el tratamiento ya que tienen distintos sitios de acción (**Fig. 7**).

Figura 7. Mecanismos de acción implicados en edema macular diabético



Mecanismos de acción de las distintas terapias contra el edema macular diabético. Agentes que actúan a nivel de célula endotelial: Anti-Factor de crecimiento endotelio vascular (Anti-VEGF), inhibidores citoquina/quimioquina, inhibidores caliceína (KK), inhibidores de integrinas, que inhiben respectivamente: VEGF; Angiopoyetina 2 (Ang-2), Factor 6 asociado a receptor TNF (TRAF-6), Ligando 2 de Quimioquina CC (CCL2); Bradiquinina; Ang-2. A nivel de pericito: inhibidor de factor de crecimiento inhibe Factor Beta de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFβ). Publicado en (15)

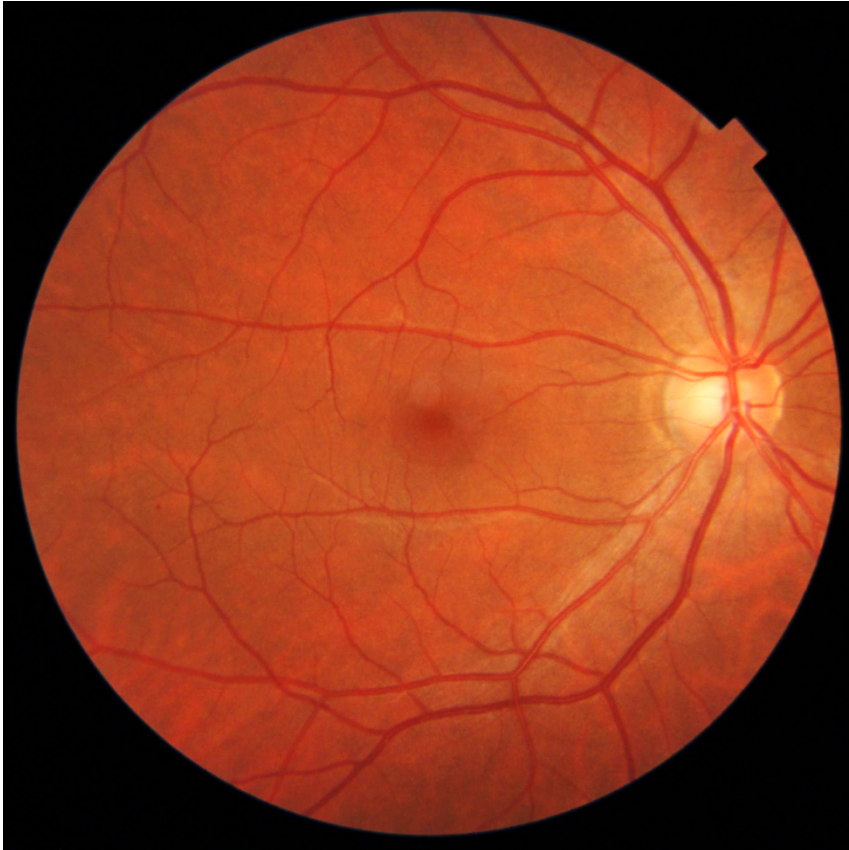
Dado que no es posible realizar una biopsia retiniana para el estudio de estos procesos, existen otras herramientas no invasivas para determinar el compromiso de la red vascular del ojo en un paciente diabético que las repasaremos a continuación:

Fondo de ojo y Retinografía

En la detección clásica de RD, un examen de fondo de ojo es crucial para evaluar su presencia y gravedad. Si bien, el *gold standard* para la clasificación de RD es la escala de gravedad ETDRS(16) que se realiza mediante análisis de una serie de retinografías protocolizadas, la escala internacional de

gravedad Diabetic Retinopathy Disease(17) es la más usada en la práctica diaria, ya que depende de los hallazgos en un fondo de ojo dilatado (**tabla 1**).

Figura 8. Retinografía clásica campo de 30° centrada en fóvea.



Retinografía clásica campo de 30° centrada en fóvea, corresponde a ojo sano. Imagen original del autor.

Dependiendo del estadio de la RD las visitas serán anuales o a intervalos menores, sobre todo, si el paciente requiere de panfotocoagulación con láser argón para prevenir las secuelas de la RD proliferativa.

Tabla 2. Escala de gravedad de enfermedad retinopatía diabética

Nivel de gravedad de enfermedad	Hallazgos observables en fundoscopia midriática
No retinopatía aparente	Sin anomalías
Retinopatía diabética no proliferativa Leve	Sólo microaneurismas
Retinopatía diabética no proliferativa Moderada	Más que sólo microaneurismas, pero menos que Retinopatía diabética no proliferativa Grave
Retinopatía diabética no proliferativa Grave	Cualquiera de lo siguiente: - más de 20 hemorragias intrarretinianas en los 4 cuadrantes - tortuosidad vascular en 2 o más cuadrantes - anomalías microvasculares intrarretinianas prominentes en 1 o más cuadrantes Y no signos de retinopatía proliferativa
Retinopatía diabética Proliferativa	Uno o más de lo siguiente: - Neovascularización - hemorragia vítrea/prerretiniana

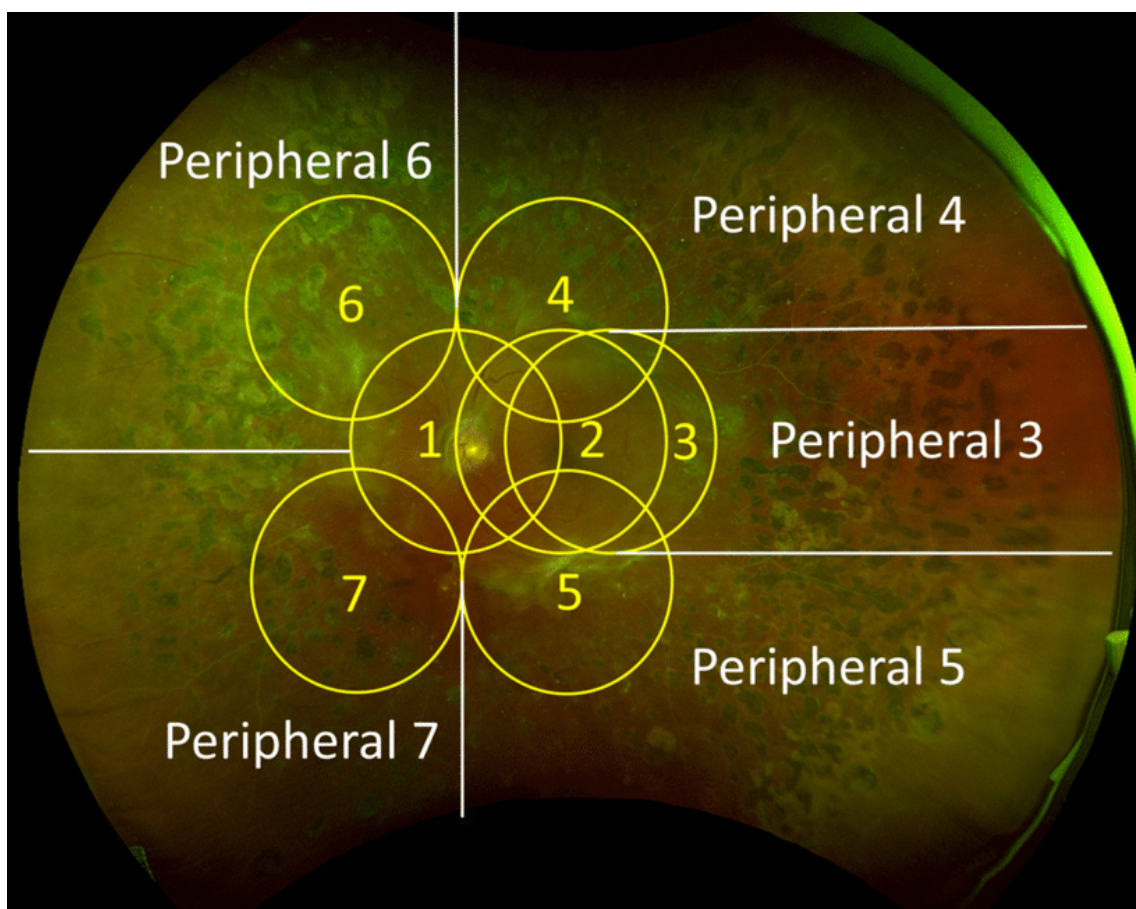
Tabla traducida de Proposed International Clinical Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema Disease Severity Scales(17).

Aun así, hay casos en que no se termina de determinar la gravedad de la enfermedad mediante examen de fondo de ojo y se debe complementar el estudio con otras pruebas.

Retinografía de campo ultra amplio (UWF)

La retinografía clásica usada en los estudios de ETDRS consta de un montaje con campo de visión angular de 75° en el polo posterior (34% de la superficie retiniana), mediante capturas de retinografías de 30°. Si bien para el polo posterior es muy ilustrativo de la actividad de la enfermedad, la periferia queda sin explorar. Para solventar este problema, se creó la retinografía de campo ultra amplio, que puede llegar a capturar imágenes de 200° de visión angular lo cual equivale al 82% de la superficie retiniana (**Fig. 10**). Esto hace que esta tecnología sea superior para categorizar la RD que las cámaras tradicionales, lo cual queda demostrado en varios estudios (18–22).

Figura 9. Retinografía Ultra-Widefield comparativa con ETDRS 7 estándar.



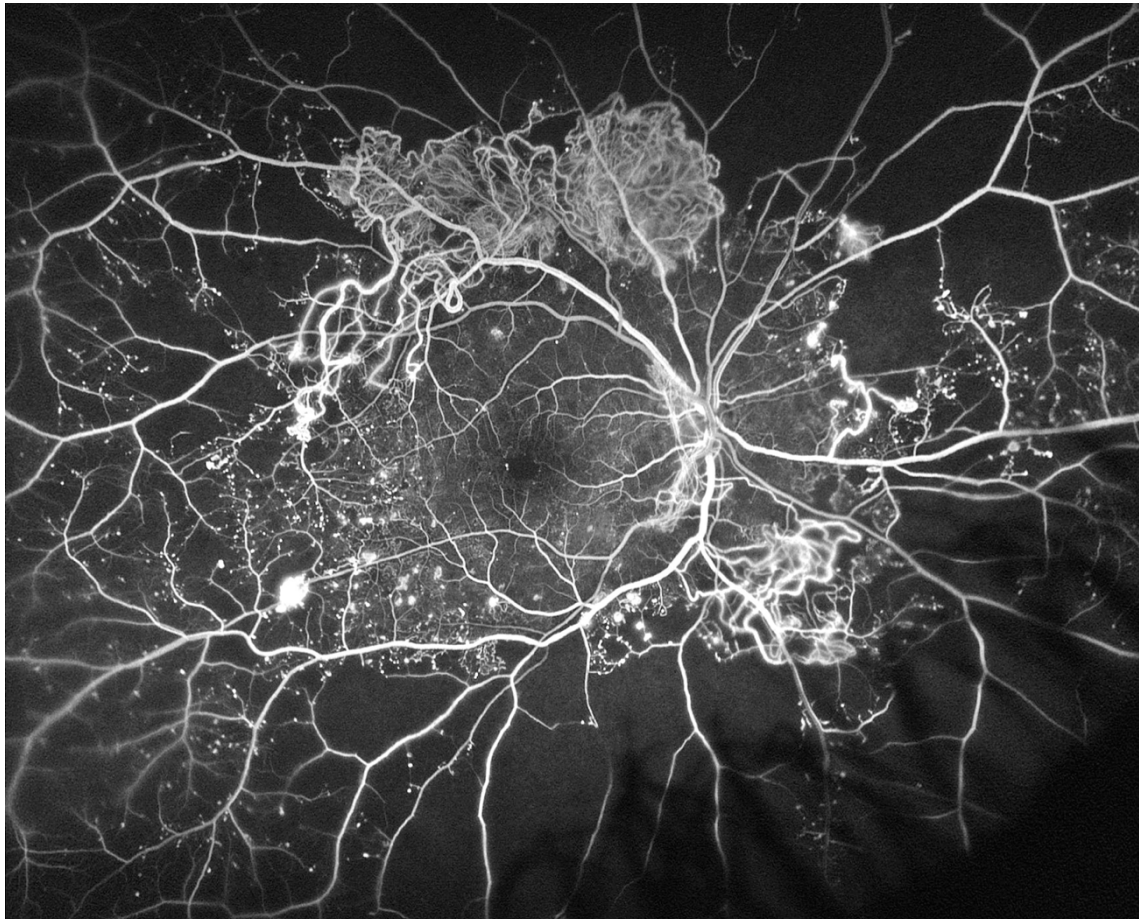
Retinografía UWF de paciente diabético panfotocoagulado comparativa con campos representativos de 30° del ETDRS 7 estándar (indicados por círculos amarillos y con asignaciones numéricas correspondientes etiquetadas en amarillo). Los campos periféricos (delimitados por líneas blancas y con asignaciones numéricas correspondientes) utilizados para la clasificación de lesiones predominantemente periféricas según la definición de Silva et al (23). Imagen publicada en (24)

Angiografía fluoresceínica (AGF)

Esta prueba consiste en administrar el colorante natural llamado fluoresceína por vía venosa y mediante una luz excitatoria azul y filtros especiales se obtienen las imágenes por autofluorescencia de la fluoresceína presente en los vasos sanguíneos y tejido retiniano. Funciona sin contraste yodado ni radiación, a diferencia de las angiografías clásicas. De esta manera se capturan una serie de imágenes durante algunos minutos, con la tinción de los vasos sanguíneos inicialmente en fase arterial, luego capilar y finalmente venosa.

Específicamente en diabéticos, la AGF es una herramienta potente para caracterizar el tipo de edema macular, las zonas de isquemia retiniana y en algunos casos diferenciar las anomalías microvasculares intrarretinianas de los neovasos (diferenciar entre una RD grave de una proliferativa). Con la aparición de la AGF de campo ultra amplio (**Fig. 10** y **Fig. 15b**) se ha caracterizado mucho mejor las alteraciones vasculares periféricas, incluso se ha descrito la forma de RD con lesiones predominantemente periféricas que tiene un alto riesgo de progresión a 4 años (25). Sin embargo, es un examen invasivo que puede tener efectos adversos graves secundarios al colorante intravenoso como un shock anafiláctico(26).

Figura 10. Angiografía fluoresceínica de campo amplio

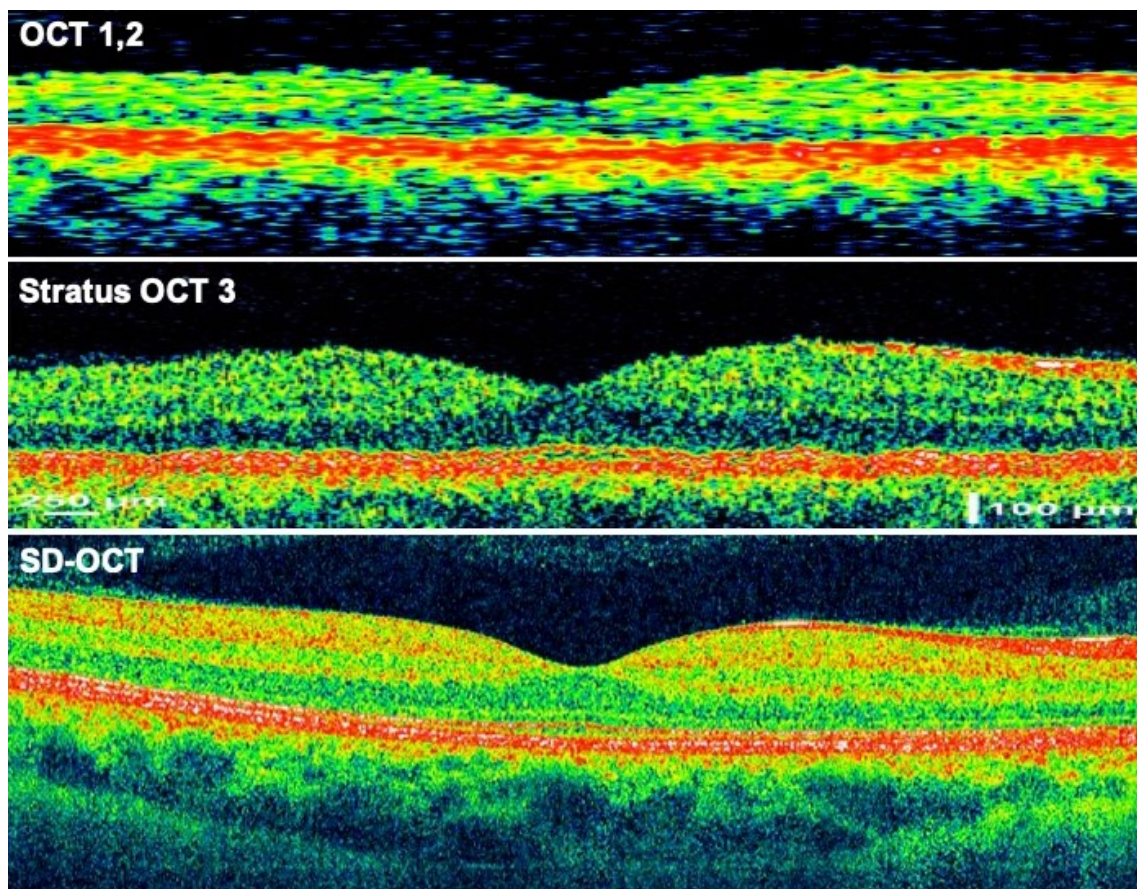


Angiografía fluoresceínica de campo amplio en paciente con RDP, que objetiva neovasos en retina y disco óptico (ovillos vasculares) y marcadas zonas de isquemia visibles como áreas de vacío vascular. Publicado en línea (27).

Tomografía de coherencia óptica (OCT) estructural

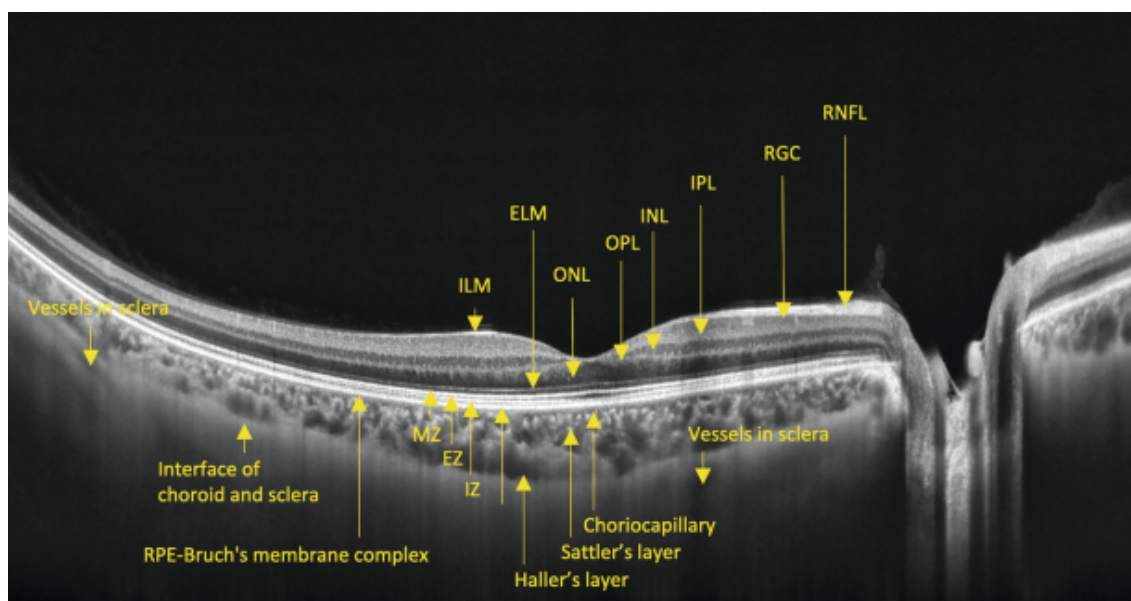
La OCT estructural es una herramienta indispensable en oftalmología y más aún en el manejo del paciente diabético de la práctica diaria. Desde su irrupción en 1996 en el mercado con la tecnología *Time Domain*, ha ido sufriendo mejoras a *Fourier Domain*, *Spectral Domain* (**Fig. 11**) y la más nueva *Swept Source* (**Fig. 12**), con lo que actualmente se obtienen imágenes de alta resolución, mediante luz infrarroja, en una fracción de segundo, de todas las capas de la retina y la coroides. Es una prueba no invasiva, rápida y aporta información valiosa para el diagnóstico y la caracterización del edema macular diabético, con una alta sensibilidad y especificidad. La OCT estructural permite tomar decisiones terapéuticas: tratar versus no tratar y con qué familia de medicamentos (antiangiogénicos versus corticoides) según el perfil de biomarcadores presentes en las imágenes(14,28). A pesar de todas las ventajas que tiene la OCT y potente capacidad diagnóstica, no tiene utilidad para prevenir el EMD, la RD ni las complicaciones sistémicas de la enfermedad. Por esto sería interesante una herramienta diagnóstica capaz de detectar que pacientes se encuentran en riesgo elevado estas secuelas.

Figura 11. Evolución histórica de escaneos maculares.



Evolución histórica de escaneos maculares: arriba, OCT1 y OCT2 basados en tecnología dominio temporal, al medio OCT Stratus (tercera generación) dominio temporal y abajo OCT de dominio espectral, tecnología utilizada actualmente. Es evidente el aumento de resolución de la imagen y reducción del ruido. Publicado en (29).

Figura 12. OCT Swept-Source y estructuras visualizables.

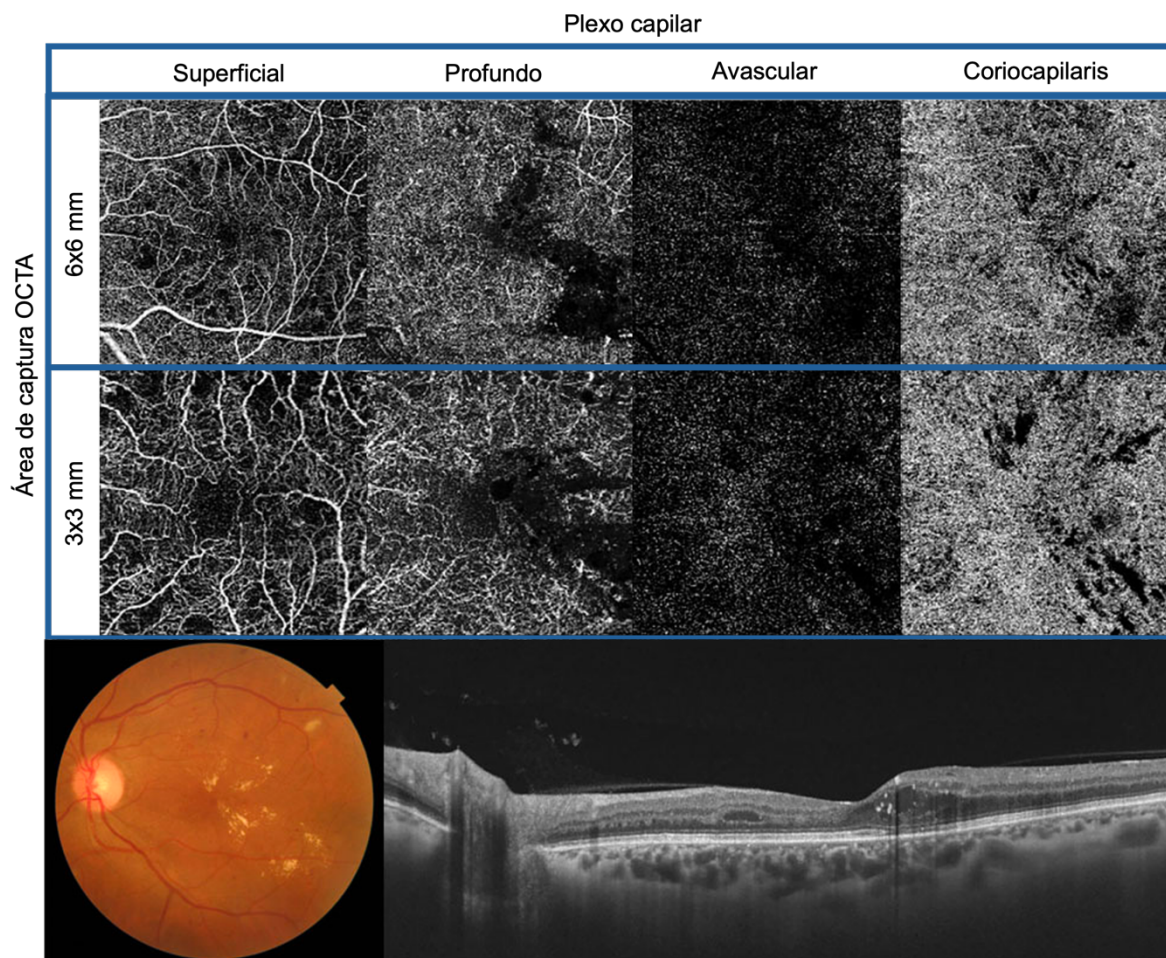


Escaneo macular mediante OCT swept-source en un ojo sano. Presenta una alta resolución de las estructuras y una mejor visualización de la coroides. Aquí se señalan desde interno a externo: membrana limitante interna (ILM), capa de fibras nervio óptico (RFNL), células ganglionares retinianas (RGC), capa plexiforme interna (IPL), capa nuclear interna (INL), capa plexiforme externa (OPL), capa nuclear externa (ONL), membrana limitante externa (ELM), zona mioide (MZ), zona elipsoides (EZ), zona interdigitación (IZ), complejo epitelio pigmentado de la retina (RPE) - membrana de Bruch, coriocapilaris, capa de Sattler, capa de Haller, interface coroides y esclera, vaso escleral. Imagen publicada en (30).

Angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCTA)

Se ha producido un cambio en el paradigma del estudio de la microcirculación ocular desde la aparición en 2014 de la Angiografía por Tomografía de Coherencia Óptica (OCTA) (31). Esta evolución de la OCT, compatible con tecnología *Spectral Domain* y *Swept Source*, cuantifica el flujo sanguíneo en los vasos retinianos y coroides al detectar el paso de los eritrocitos que se mueven a través de ellos. De esta manera, la OCTA puede caracterizar las redes capilares a distintos planos de profundidad (**Fig. 14**) con alta precisión de forma no invasiva, sin necesidad de un medio de contraste ni colorante intravenoso y en menos tiempo. Éstas son grandes ventajas sobre la AGF convencional, lo cual no quiere decir que la reemplace en la práctica clínica.

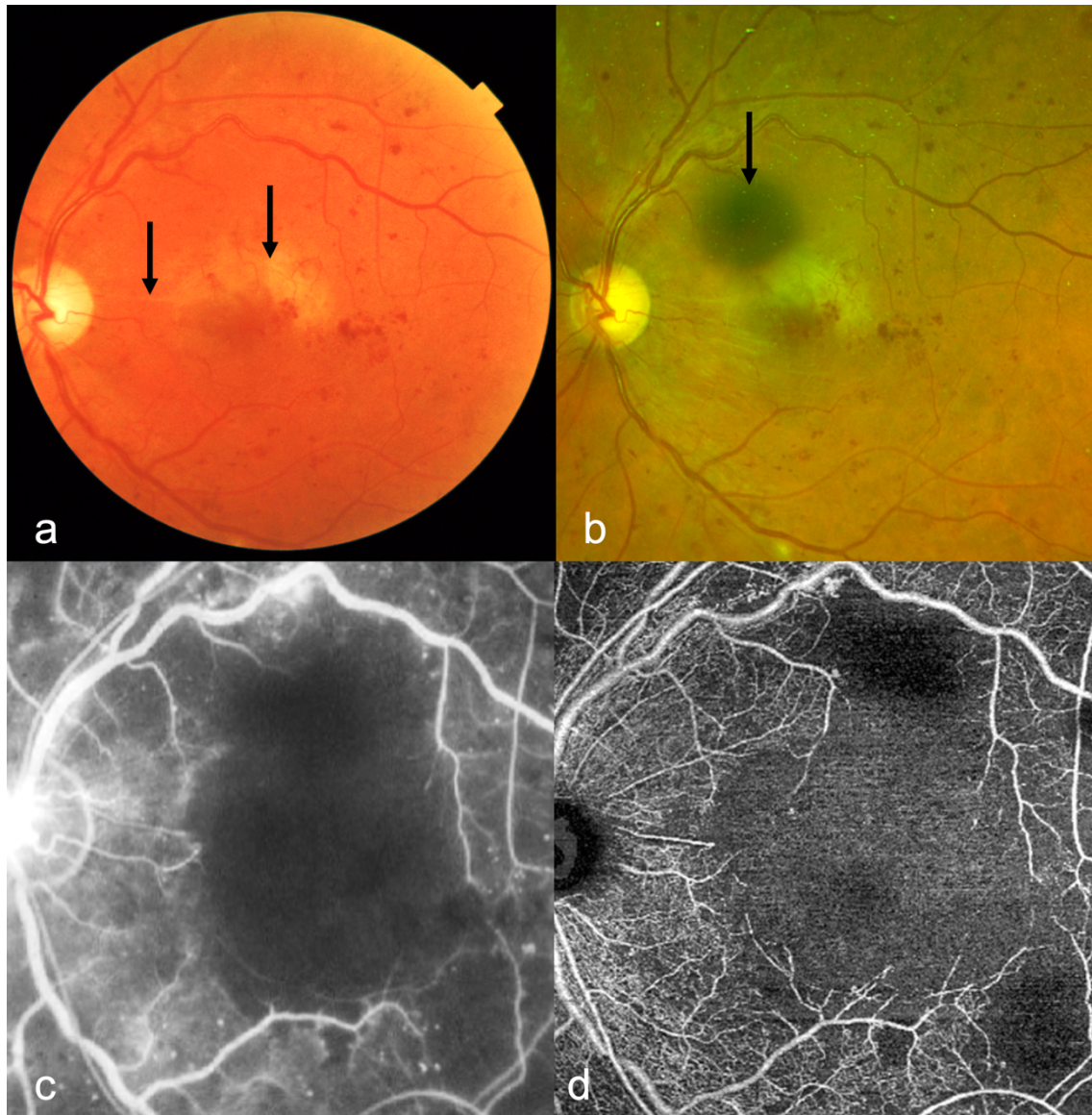
Figura 13. OCT Angiografía con retinografía y OCT correspondiente.



Captura de OCTA en paciente con edema macular diabético y RD grave. Se han realizado dos escaneos de distinto tamaño: 3x3 y 6x6 mm² y se muestra el mapa de los vasos vasculares a distinta profundidad: plexo capilar superficial y profundo, avascular y plexo coriocalpilar. Se visualizan zonas de vacío de flujo más llamativas en el plexo profundo. En el corte estructural de la OCT (abajo) se visualiza edema macular quístico, puntos hiperrefractivos y una alteración de la capa de elipsoides. Imagen original del autor.

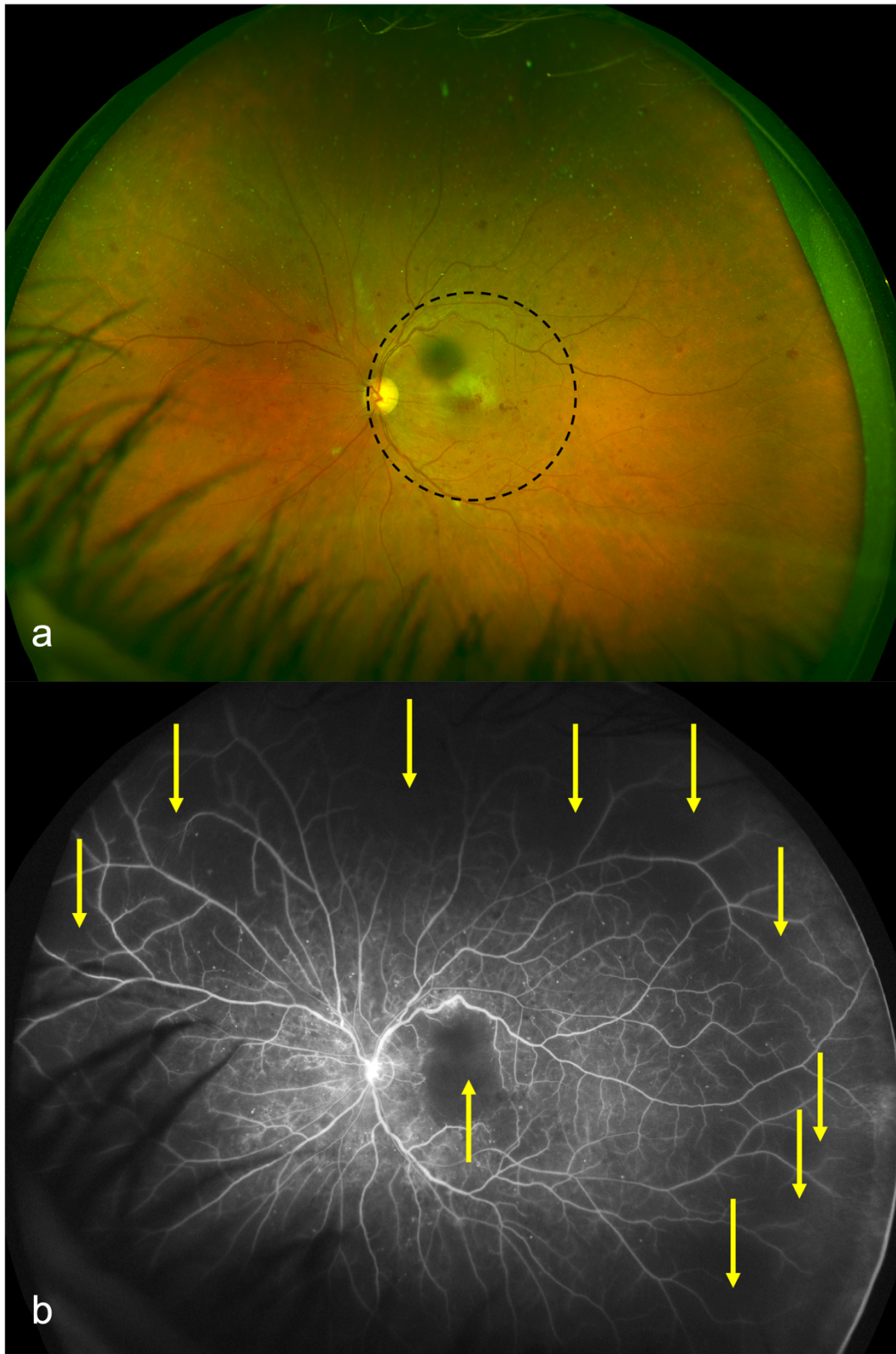
Para ejemplificar las diferencias entre retinografía clásica, retinografía UWF, AGF y OCTA las **Fig.14** y **Fig.15** corresponden a un paciente diabético con una retinopatía diabética no muy florida al fondo de ojo, pero altamente discordante con la baja visión del paciente.

Figura 14. Imagen multimodal ischemia macular diabética.



Paciente masculino 55 años diabético insulín dependiente con ischemia macular debido a oclusión rama arterial cilioretiniana ojo izquierdo. a) Retinografía 45°: se aprecian hemorragias retinianas y microaneurismas, flecha negra izquierda señala arteria cilioretiniana ocluida, flecha central señala zona pálida secundaria a edema retiniano por ischemia. b) Retinografía de campo ultra amplio recortada para ejemplificar diferencia de colores, al ser una imagen compuesta de un láser rojo y otro verde, comparado con la retinografía clásica. Se puede visualizar la arteria ocluida y la zona isquémica. La flecha marca un artefacto por opacidad de medios. c) Angiografía fluoresceínica de cambio ultra amplio recortada, se visualiza una extensa área de ausencia de vascularización mucho más extensa que lo visible en las retinografías. Esto sería un ejemplo extremo de una ZAF aumentada. d) OCTA 6x6 mm² que muestra una extensa zona con ausencia de flujo que se corresponde en gran medida con la imagen "c". Imagen original del autor.

Figura 15. Retinografía y Angiografía fluoresceínica de campo ultra amplio en isquemia macular y periférica diabética.

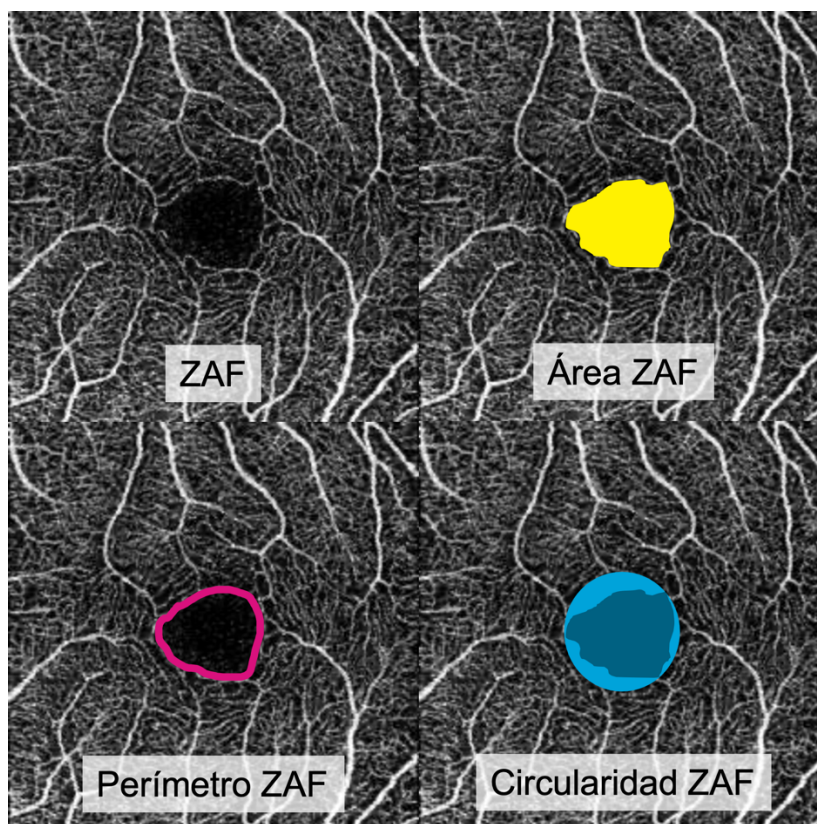


Continuación de caso presentado en Fig. 16. a) Retinografía de campo ultra amplio: se visualizan las alteraciones comentadas anteriormente en el polo posterior y hemorragias retinianas en periferia. b) Angiografía fluoresceínica de campo ultra amplio: flecha amarilla ascendente señala isquemia macular extensa, flechas descendentes señalan zonas de

isquemia periféricas no visibles en retinografía. Estas alteraciones periféricas no son visibles por los angiógrafos clásicos. Imagen original del autor.

La OCTA nos brinda dos tipos de parámetros: cualitativos (imágenes que pueden ser interpretadas por alguien entrenado) (**Fig. 14**) y cuantitativos (valores numéricos obtenidos por un software de procesamiento de imágenes). Estos últimos tienen la ventaja de que pueden cuantificarse y medirse objetivamente. Dependiendo del dispositivo OCTA, el software comercial incorporado nos brinda varios parámetros cuantitativos (**tabla 2**), siendo los más comunes: Densidad Vascular (DV), Densidad de Perfusión (DP), y parámetros derivados del análisis de la zona avascular foveal (ZAF), como el área, perímetro o circularidad (**fig. 15**). Además, el procesamiento de las imágenes de OCTA con softwares de investigación externos permite obtener nuevos parámetros como el Índice de Diámetro de Vaso y Dimensión Fractal Capilar (DF) entre otros.

Figura 16. Zona avascular foveal y parámetros OCTA



Captura de OCTA macular 3x3 mm² con representación visual de los 3 parámetros medidos por software de la zona avascular foveal (ZAF): en amarillo el área, en magenta el perímetro y en cyan la circularidad. Imagen original del autor.

Además, estos parámetros se pueden medir a diferentes profundidades: plexo retiniano superficial (SCP), plexo retiniano intermedio, plexo retiniano profundo (DCP) y coriocapilar (CCP) (**Fig. 13**). Finalmente, el área medida puede variar en tamaño: 3x3, 6x6, 8x8, 9x9 y 12x12 mm². Por lo tanto, existen diferentes parámetros en diferentes profundidades (plexos capilares) en diferentes áreas que no son directamente comparables si no están en los mismos tres niveles y obtenidos por el mismo modelo de dispositivo OCTA y software de procesamiento de imágenes.

Tabla 3. Resumen de parámetros cuantitativos medibles por Tomografía Coherencia Óptica Angiografía

Sigla	Parámetro cuantitativo	Descripción
Medidas complejo vascular superficial y profundo		
ZAFa	Zona avascular foveal: Área	Área medida de avascularidad en la región foveal circunscrita por los complejos vasculares retinianos
ZAFp	Zona avascular foveal: Perímetro	Medida del perímetro de la región foveal circunscrita por los complejos vasculares retinianos
ZAFc ZAFc ⁻¹	Zona avascular foveal: índice circularidad y acircularidad	Medida que permite objetivar la tipificación de la forma de la ZAF a través de su circularidad
DF	Dimensión Fractal	Característica de imagen que describe como una imagen ocupa un espacio al ampliar a escalas más pequeñas
	Fracción de longitud vascular o Densidad de longitud vascular o Densidad esquelética	Medida que describe la longitud vascular absoluta del escaneado completo
DV, DP, ANP, INPV	Densidad vascular o Densidad de área vascular o Densidad de perfusión o Índice de no perfusión vascular	Medida que describe la razón entre total de píxeles en vasculatura y total píxeles del escaneo. El índice de no perfusión es la razón de píxeles sin flujo y total píxeles. La densidad de perfusión es píxeles con flujo en un área. El área de no perfusión es el área de los píxeles sin flujo.
IDV	Índice de diámetro vascular Tortuosidad vascular Mapa de contorno	Medida que describe el diámetro vascular promedio Medida que tipifica la tortuosidad vascular Mapa de probabilidad <i>en face</i> de la vasculatura creado mediante dimensión fractal normalizada local
	Análisis punto rama	Grupo de medidas que describen el patrón de ramificaciones de la vasculatura mediante análisis geométrico
	Índice de flujo	Medida de la señal de flujo promedio en la región de interés

Medidas coriocapilaris y coroides		
Déficit flujo (DefF): Área		Medida que describe el área total ocupada por déficit de flujo o vacíos de flujo en la vasculatura coroidea
Déficit flujo: número		Medida que describe el número total de DefF
Déficit flujo: densidad (DefFD)		Medida que describe razón entre área ocupada por DefF y escaneo completo
Déficit flujo: tamaño promedio		Medida que describe el tamaño promedio de los DefF individuales en el escaneo
Déficit flujo: índice razón de aspecto		Medida de tipificación de la forma e irregularidad de los DefF del escaneo
Déficit flujo: índice de complejidad		Medida de complejidad morfológica de los DefF
Índice flujo promedio global		Medida de flujo promedio del escaneo normalizado <i>en face</i>
Índice fluctuación global		Medida de la desviación estándar de la intensidad de señal en el escaneado <i>en face</i>

Tabla traducida y modificada de Kalra et al. (32)

OCTA: evaluando daño microvascular a nivel ocular

Los parámetros cuantitativos medidos por OCTA son cifras que hoy en día no son interpretables de manera aislada ya que no existen bases de datos de OCTA publicadas que permitan comparar. Por esto, la utilidad de los parámetros cuantitativos de OCTA en diabéticos aún no se ha aclarado del todo, aunque ya hay publicados numerosos estudios que han analizado la relación entre DM y OCTA (más de 900 artículos en pubmed hasta junio 2024). Entre éstos, nuestro grupo analizó la relación entre OCTA y RD, encontrando asociación entre grado de RD y los parámetros DV, DP y ZAF (33), lo cual sienta bases importantes de la utilidad de OCTA como herramienta de evaluación de daño microvascular ocular en diabéticos.

OCTA: evaluando daño microvascular a nivel sistémico

En los últimos años, con el desarrollo de pruebas diagnósticas cuantificables en oftalmología se comenzaron a medir parámetros objetivables (biomarcadores) oculares, que se han visto asociados con actividad de la enfermedad y su pronóstico. Incluso, algunos de ellos, han demostrado asociación con patologías extraoculares. La identificación y aplicación de biomarcadores oculares que tengan relación con enfermedades sistémicas se denomina oculómica (34) y es un campo interesante en desarrollo.

Se ha estudiado la asociación entre OCTA y biomarcadores sistémicos de la enfermedad con la intención de detectar alteraciones en la microcirculación ocular extrapolables a la sistémica, y de esta manera utilizar el ojo como ventana al resto de cuerpo humano. Esto es de interés, por ejemplo, en el estudio de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (definida como enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica presumiblemente de origen aterosclerótico), que es la principal causa de morbilidad y mortalidad en individuos con diabetes y resulta en un gasto de salud pública enorme, que por ejemplo en Estados Unidos es de \$37.3 mil millones al año (35). Por ello, si hubiera manera de estratificar el riesgo cardiovascular mediante OCTA habría grandes consecuencias a nivel poblacional.

Control metabólico - Hemoglobina glicada (HbA1c)

Parte fundamental del control metabólico en la DM en las últimas dos décadas ha sido la medición de la subunidad c de la hemoglobina, que valora indirectamente la media de hiperglicemia en los últimos 2 a 3 meses. Sus niveles pueden utilizarse como herramienta diagnóstica ($>6.5\%$), para monitorear el control metabólico y para estimar el riesgo de complicaciones. Las guías clínicas del 2023 de la American Diabetes Association recomiendan como objetivo de control metabólico niveles menores a 7% (36). A pesar de la importancia que tiene en la práctica diaria para el control de los enfermos, la relación entre HbA1c con OCTA ha sido poco estudiada y los hallazgos son controvertidos(37–41).

Nefropatía diabética

Al igual que la retina, el riñón es un órgano diana en la diabetes y la historia natural y fisiopatología de su enfermedad ha sido ampliamente estudiada. De esta manera se conoce que la enfermedad renal diabética o nefropatía diabética (ND) se desarrollará en un 20-40% de los DM1, apareciendo a los 5 años del debut de DM1. Debido a la alta prevalencia de una población tan

grande como son los diabéticos, es la principal causa de enfermedad renal crónica (ERC) a nivel mundial (42). En las biopsias renales se pueden observar cambios estructurales como expansión mesangial y engrosamiento de las membranas basales glomerular y tubular, así como la típica glomeruloesclerosis con lesiones mesangiales nodulares(43). Sin embargo, obtener una muestra de tejido renal es un procedimiento invasivo que puede producir complicaciones graves como sangrado mayor hasta en 6,6%(44) por lo que no se realiza de manera rutinaria. Para solventar esta dificultad se han desarrollado distintas pruebas de laboratorio para valorar el estado del riñón:

Evaluación función renal:

La creatinina plasmática se ha usado para estimar la función renal de manera directa, pero con una alta variabilidad ya que depende muchos factores, por ejemplo, de la masa muscular, edad y estado de hidratación. En cambio, lo más preciso es la tasa de filtrado glomerular (TFG) que mide la función de excreción renal, pero medirla directamente solo se realiza en investigación o casos seleccionados debido a la logística que requiere. Para solventar esta dificultad nace la TFG estimada (TFGe), que se calcula en su mayoría mediante fórmulas dependientes de la creatinina plasmática, mientras otras utilizan inulina e isótopos radioactivos. Entre las más importante, derivadas de la creatinina, se encuentran: validada en 1999 Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)(45), validada en 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) (46) y validada en 2019 en adultos chinos Xiangya (47). La fórmula CKD-EPI es la recomendada por la KDIGO, pero hay matices para el grupo etario y étnico a estudiar.

Evaluación estructura renal:

Los niveles de microalbuminuria en una muestra de orina aislada tienen alta variabilidad ya que dependen del estado de hidratación del sujeto. Por lo tanto, la MAU no es un parámetro muy preciso. Por otra parte, la medición de albuminuria mediante recolección de 24 horas de orina o tasa de excreción de albuminuria (TEA) es el gold standard con la finalidad de valorar el daño a la estructura renal, pero es una prueba algo engorrosa de realizar. La razón albuminuria/creatinuria en una muestra aislada de orina (RAC) está

demostrado que es equivalente a TEA para screening de microalbuminuria(48) y se realiza con una medición única de orina.

En el documento de consenso Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 Clinical Practice Guideline (42) se define ERC como anomalías de la estructura o función renal (evaluadas mediante pruebas de laboratorio), presentes durante >3 meses, con implicaciones para la salud. Para medir la función renal se recomienda la TFGe y la razón albuminuria/creatinuria (RAC) o la tasa de excreción de albuminuria (TEA) en 24 hrs. De esta manera KDIGO categoriza el daño renal en las distintas etapas (**tablas 4 y 5**) y así asigna diferentes niveles de riesgo pronóstico en función de cada estadio (**tabla 6**), de ahí su utilidad para orientar el tratamiento en conocimiento del riesgo vital de cada paciente.

Clásicamente, los pacientes diabéticos eran derivados al oftalmólogo para, mediante la presencia y gravedad de RD, inferir la afectación renal. Con la masificación de la fotocoagulación con láser en la década de los 70s el oftalmólogo dejó de ser un observador y pudo tomar un rol activo en la RD, mediante la ablación del tejido retiniano isquémico(49).

En las últimas décadas, se evidenció que la RD y la ND son factores de riesgo el uno del otro, independiente de otros factores de riesgo cardiovascular (50), por lo que es fundamental comunicar la aparición de estas secuelas al equipo médico del paciente DM1. Finalmente, se debe tener en cuenta que la progresión de la enfermedad ocular y renal es discordante en un cuarto (23,6%) de pacientes DM1 (50).

En los últimos 5 años, se han publicado estudios que muestran asociación de OCTA DV y ERC no específica (51,52). Y de la misma manera también han ido en aumento los estudios entre OCTA y parámetros renales en pacientes diabéticos (37–40,53–61). A pesar de que hay varios artículos publicados a la fecha, la mayoría tienen un tamaño muestral reducido, casi todos ellos constan de pacientes DM2 y aproximadamente la mitad son estudios controlados.

En vista de conocer mejor la relación entre OCTA y diabetes, nuestro grupo diseñó un proyecto de investigación prospectivo dirigido a estudiar la red vascular retiniana mediante OCTA en una gran cohorte de pacientes con DM tipo 1 (registrado en ClinicalTrials.gov, NCT03422965) (62). Así se pudo investigar de manera dirigida la relación entre HbA1C y OCTA y en otro estudio la relación entre ND y OCTA.

Tabla 4. Categorías de tasa de filtración glomerular en la enfermedad renal crónica.

Categorías Tasa de Filtrado Glomerular (TFG) en ERC		
Categoría TFG	TFG (ml/min/1.73 m²)	Términos
G1	≥90	Normal o alta
G2	60-89	Disminución leve*
G3a	45-59	Disminución leve a moderada
G3b	30-44	Disminución leve a grave
G4	15-29	Disminución grave
G5	<15	Falla renal

Abreviaturas: ERC, enfermedad renal crónica; TFG: tasa de filtración glomerular.

*En relación con el nivel de adulto joven

En ausencia de evidencia de daño renal, ni la TFG categoría G1 ni la G2 cumplen los criterios para la ERC. Tabla reproducida de Guías KDIGO CKD Workgroup (42).

Tabla 5. Categorías de albuminuria en Enfermedad renal crónica.

Categorías de Albuminuria en ERC				
Categorías	TEA (mg/24 horas)	RAC (equivalente aproximado)		Términos
		(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	<30	<3	<30	Normal a aumento leve
A2	30-300	3-30	30-300	Aumento moderado*
A3	>300	>30	>300	Aumento grave**

Abreviaciones: TEA, tasa de excreción de albúmina; RAC: razón albúmina-creatinina; ERC: enfermedad renal crónica.

*En relación con el nivel de adulto joven.

**Incluye síndrome nefrítico (tasa de excreción de albúmina generalmente >2200 mg/24hrs [RAC>2200mg/g; >220mg/mmol]).

Tabla reproducida de Guías KDIGO CKD Workgroup (42).

Tabla 6. Pronóstico de enfermedad renal crónica según categorías de Tasa de Filtrado Glomerular y Albuminuria.

Pronóstico de ERC según categorías de TFG y Albuminuria: Clasificación "Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012"				Categorías de albuminuria persistente		
				Descripción y rango		
				A1	A2	A3
				Normal a aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
				<30 mg/g <3mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30mg/mmol
Categorías TFG (ml/min/1,73mm ²) Descripción y rango	G1	Normal o Elevado	>90			
	G2	Disminución Leve	60-89			
	G3a	Disminución Leve a moderado	45-59			
	G3b	Disminución Moderada a grave	30-44			
	G4	Disminución Grave	15-29			
	G5	Falla renal	<15			

Abreviaturas: Verde, bajo riesgo (si no hay otros marcadores de enfermedad renal, sin ERC); Amarillo, riesgo moderadamente aumentado; Naranja, alto riesgo; Rojo, riesgo muy alto. ERC: enfermedad renal crónica; TFG: tasa de filtrado glomerular; Tabla reproducida y traducida de las Guías KDIGO CKD Workgroup (42).

2. Hipótesis:

2.1. Hipótesis de trabajo de Estudio I

Las cuantificaciones de OCTA permiten clasificar a los pacientes DM1 según su control metabólico determinado por niveles de HbA1c.

2.2. Hipótesis de trabajo de Estudio II

Las cuantificaciones de OCTA permiten clasificar a los pacientes DM1 según su grado de daño renal determinado por su filtrado glomerular, cociente albumina-creatinina y la clasificación internacional KDIGO.

3. Objetivos:

3.1. Objetivo I: Control glucémico

Evaluar los parámetros de Angiografía por Tomografía de Coherencia Óptica en la red perifoveal capilar en el plexo vascular superficial según los niveles de hemoglobina glicada.

3.2. Objetivo II: Daño renal

Evaluar los parámetros de Angiografía por Tomografía de Coherencia Óptica en la red perifoveal capilar en el plexo vascular superficial según las etapas de nefropatía diabética.

4. Material y métodos y resultados en tesis por compendio de artículos:

4.1 Artículo I

Objetivo I: Control glucémico

Evaluar las diferencias entre parámetros de Angiografía por Tomografía de Coherencia Óptica en la red perifoveal capilar en el plexo vascular superficial según los niveles de hemoglobina glicada.

Autores: Bernal-Morales C, **Alé-Chilet A**, Martín-Pinardel R, Barraso M, Hernández T, Oliva C, Vinagre I, Ortega E, Figueras-Roca M, Sala-Puigdollers A, Gimenez M, Esmatjes E, Adan A, Zarranz-Ventura J.

Título: **Optical coherence tomography angiography in type 1 diabetes mellitus. Report 4: Glycated haemoglobin.**

Revista: Diagnostics. 2021;11(9):1537.

DOI: 10.3390/diagnostics11091537.

Factor de Impacto: 3,992 (JCR 2021)

Categoría JCR 2021: Q2 (60/172), MEDICINE, GENERAL & INTERNAL.

RESUMEN: El propósito de este estudio es evaluar específicamente la relación entre la hemoglobina glicada (HbA1c) y los parámetros de OCT y OCTA en pacientes diabéticos tipo 1. Un total de 478 diabéticos tipo 1 y 115 sujetos control se incluyeron en un ensayo de OCTA prospectivo (ClinicalTrials.gov NCT03422965). Se realizó análisis por subgrupo para controles, diabéticos sin retinopatía diabética (DM-no RD) y diabéticos con retinopatía diabética (DM-RD) y niveles de HbA1c. Las mediciones de OCT y OCTA fueron comparadas con los niveles de HbA1c (actual y 5 años previos). Los pacientes DM-noRD con HbA1c >7,5% mostraron menor DV que DM-RD (20,16 vs. 20,22, $p < 0,05$), se observó correlación significativa entre los niveles de HbA1c y ZAFc ($p = 0,04$), habiendo ajustado por edad, género, índice de intensidad de señal, longitud axial y duración de la DM. Los pacientes DM-RD con HbA1c > 7,5% presentaron mayor grosor retiniano central (GRC) que DM-no RD y controles (270,8 vs. 260 vs. 251,1; $p < 0,05$) y mostraron una correlación significativa entre HbA1c y GRC ($p = 0,03$). En conclusión, mayores niveles de HbA1c se asociaron a cambios en OCTA en pacientes DM-no RD, y con cambios en OCT estructural en pacientes DM-RD. La combinación de medidas OCTA y OCT con niveles de HbA1c podría ser de ayuda para identificar pacientes en riesgo de progresión a fases más avanzadas de enfermedad microvascular diabética.

Article

Optical Coherence Tomography Angiography in Type 1 Diabetes Mellitus. Report 4: Glycated Haemoglobin

Carolina Bernal-Morales ^{1,2} , Aníbal Alé-Chilet ¹ , Ruben Martín-Pinardel ², Marina Barraso ¹, Teresa Hernández ^{1,2}, Cristian Oliva ^{1,2}, Irene Vinagre ^{2,3,4}, Emilio Ortega ^{2,3,4,5} , Marc Figueras-Roca ^{1,2,4} , Anna Sala-Puigdollers ^{1,2,4}, Marga Gimenez ^{2,3,4}, Enric Esmatjes ^{2,3,4}, Alfredo Adán ^{1,2} and Javier Zarranz-Ventura ^{1,2,4,*} 

- ¹ Institut Clínic d'Oftalmologia (ICOF), Hospital Clínic, 08028 Barcelona, Spain; carolbernalmo@gmail.com (C.B.-M.); anibalale@gmail.com (A.A.-C.); marinabarraso@gmail.com (M.B.); tessa.hrmdz@gmail.com (T.H.); cristianolpa10@gmail.com (C.O.); mfiguer@clinic.cat (M.F.-R.); ansala@clinic.cat (A.S.-P.); amadan@clinic.cat (A.A.)
- ² August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS), 08036 Barcelona, Spain; rbnmartinpinardel@gmail.com (R.M.-P.); ivinagre@clinic.cat (I.V.); eortega1@clinic.cat (E.O.); gimenez@clinic.cat (M.G.); esmatjes@clinic.cat (E.E.)
- ³ Institut Clínic de Malalties Digestives i Metabòliques (ICMDM), Hospital Clínic, 08036 Barcelona, Spain
- ⁴ Diabetes Unit, Hospital Clínic, 08036 Barcelona, Spain
- ⁵ Centro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), 08036 Barcelona, Spain
- * Correspondence: zarranz@clinic.cat



Citation: Bernal-Morales, C.; Alé-Chilet, A.; Martín-Pinardel, R.; Barraso, M.; Hernández, T.; Oliva, C.; Vinagre, I.; Ortega, E.; Figueras-Roca, M.; Sala-Puigdollers, A.; et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Type 1 Diabetes Mellitus. Report 4: Glycated Haemoglobin. *Diagnostics* **2021**, *11*, 1537. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11091537>

Academic Editors: Natalia D. Gladkova and Viktor Dremin

Received: 30 July 2021

Accepted: 20 August 2021

Published: 25 August 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Abstract: The purpose of this study was to evaluate specifically the relationship between glycated haemoglobin (HbA1c) levels and retinal optical coherence tomography (OCT) and OCT angiography (OCTA) parameters in type 1 Diabetes Mellitus (DM). A total of 478 type 1 DM patients and 115 controls were included in a prospective OCTA trial (ClinicalTrials.gov NCT03422965). Subgroup analysis was performed for controls, no diabetic retinopathy (DM-no DR) and DR patients (DM-DR), and HbA1c levels. OCT and OCTA measurements were compared with HbA1c levels (current and previous 5 years). DM-no DR patients with HbA1c levels >7.5% showed lower VD than DM-DR and controls (20.16 vs. 20.22 vs. 20.71, $p < 0.05$), and showed a significant correlation between HbA1c levels and FAZc ($p = 0.04$), after adjusting for age, gender, signal strength index, axial length, and DM disease duration. DM-DR patients with HbA1c > 7.5% presented greater CRT than DM-no DR and controls (270.8 vs. 260 vs. 251.1, $p < 0.05$) and showed a significant correlation between HbA1c and CRT ($p = 0.03$). In conclusion, greater levels of HbA1c are associated with OCTA changes in DM-no DR patients, and with structural OCT changes in DM-DR patients. The combination of OCTA and OCT measurements and HbA1c levels may be helpful to identify patients at risk of progression to greater stages of the diabetic microvascular disease.

Keywords: diabetic retinopathy; glycated haemoglobin; HbA1c; oculomics; vessel density; perfusion density; foveal avascular zone; macular thickness; optical coherence tomography; optical coherence tomography angiography



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

The area of research dedicated to the identification of ocular biomarkers of systemic disease in retinal imaging exams, a field called Oculomics, [1] has raised significant interest in recent years in the study of Alzheimer's disease [2,3], dementia [4], and cardiovascular diseases [5–9], among which stands prominently Diabetes Mellitus (DM) [10]. While most previous work done in this field leverages fundus retinographies or optical coherence tomography (OCT) images to assess these relationships with systemic diseases, no previous efforts have been implemented on the rich granular data afforded by optical coherence tomography angiography (OCTA) images. OCTA is a newly developed, non-invasive,

retinal imaging technique that allows objective quantification of microvascular parameters in the perifoveal vascular network, such as vessel density or flow impairment areas [11,12]. Since this technique allows direct noninvasive in vivo visualization of the microvascular circulation, in the scenario of systemic diseases such as DM it is sensible to think that the detection of microvascular changes at the retinal level may reflect those occurring elsewhere in the body. Similarly, it seems interesting to investigate whether the OCTA-derived parameters present associations with other systemic markers of DM disease, such as the kidney function tests or blood parameters.

Glycated haemoglobin (HbA1c) has been the key measure of glycemic control in diabetic patients for the last 20 years. The Diabetes Control and Complications Trial (DCTT) [13] and the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) [14] demonstrated that intensive glycemic control with lower levels of HbA1c was proven effective in decreasing the incidence rate of development and progression of diabetic retinopathy (DR) in type 1 and type 2 DM. A threshold of >6.5% has been recommended as one of the DM diagnostic criteria [15,16], and its levels have been closely related to the risk of chronic complications by prospective studies, indicating that this risk increases substantially as the values increase [17,18]. The American Diabetes Association's recommended goal for HbA1c is <7% [16], and this level is also recommended for prevention of cardiovascular disease in DM patients [19].

The relationship between HbA1c levels and ocular parameters has been investigated with several retinal imaging techniques with controversial results. Recent studies have reported that the application of artificial intelligence algorithms in labelled fundus retinographies from DR screening program datasets provide accurate estimations of blood HbA1c levels [20,21], with significant limitations such as poor external validity in independent cohorts outside each study dataset. Some OCT studies have described positive correlations between HbA1c levels and macular thickness and volume [22,23], and others have suggested negative correlations with choroidal thickness [24,25]. Finally, there is scarce data about HbA1c levels and OCTA-derived parameters [26], this being an area that merits further research.

The purpose of this specific report is to study potential associations between OCTA metrics and HbA1c levels in a large cohort of type 1 DM patients and controls. Subgroup analysis will be performed to evaluate the influence of DR in this relationship, and to investigate further possible correlations between OCTA parameters and HbA1c levels. Finally, the impact of HbA1c variability or progression during the previous 5 years on OCTA measurements will also be explored, to inform whether these features could have direct implications in the systemic management and prognosis of these patients.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design & Study Protocol

The study is cross-sectional and exploratory, with a large cohort of type 1 DM patients recruited from the Diabetes Unit of Hospital Clinic, prospective collection of OCTA images, and ocular and systemic clinical data. The study protocol has been described elsewhere [27]. This project was approved by the Hospital Clinic of Barcelona Institutional Review Board (study protocol version 0.2, 23 November 2016) and registered in the Clinical Trials website (ClinicalTrials.gov NCT03422965). Written informed consent was obtained for all participants.

2.2. Inclusion and Exclusion Criteria

Type 1 Diabetes Mellitus patients undergoing yearly follow up visits as per routine clinical care at the Diabetes Unit of our center were invited to participate and referred for a comprehensive ocular examination in the Ophthalmology department. Controls were collected from healthy volunteers recruited after social media campaigns supported by the Hospital Clinic Communications department. Exclusion criteria included ocular comorbidities (i.e., macular edema, previous ocular surgery, macular laser, intravitreal

therapies, etc.), media opacities, or inability to perform complete ocular examinations or provide written informed consent.

2.3. Ocular and Systemic Data

Ocular data collected included best-corrected visual acuity (BCVA), slit-lamp biomicroscopy, intraocular pressure measurement, retinal fundus exam and biometry (IOL Master, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA). DR stage was graded using the International Scale [28]. A comprehensive battery of OCT and OCTA images was performed as described below. Systemic data collected included general characteristics (i.e., age, sex, smoking habit, systolic and diastolic blood pressure, blood hypertension, body mass index) and DM-related characteristics (i.e., DM duration, macrovascular complications, insulin requirements, etc.).

2.4. Glycated Haemoglobin Measurements and Definitions

Glycated haemoglobin levels were collected during routine clinical care at the time-point of the ocular examination and OCTA imaging (2017) and presented as a percentage (%). For the HbA1c variability and progression analysis, historical data was collected yearly from the previous 5 years from electronic medical records (2013–2017). Variability through years was computed by the standard deviation (SD) between measurements, and “high variability” and “low variability” groups were defined by computing the median of each group and using it as threshold. Progression was computed as change from first to final year of HbA1c measurements and classified as “positive” or “negative” depending on this change.

2.5. Structural OCT and OCTA Imaging Protocols

All OCT and OCTA images were obtained using a Cirrus 5000 HD-OCT model (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA). Structural OCT scanning protocols included 6×6 mm Macular Cube 512×128 cube scans, and OCTA scanning protocols included 3×3 mm cube scans centered by foveal fixation. OCT and OCTA image quality check was performed and scans with presence of artifacts, segmentation errors, or signal strength index (SSI) < 7 were excluded from analysis. Structural OCT measurements included central retinal thickness (CRT), macular volume (MV), and average macular thickness (AMT). OCTA quantifications were performed by the built-in commercial software AngioPlex Metrix (v2017, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) in the superficial capillary plexus of the study eyes, defined by the internal limiting membrane and the inner plexiform layer boundaries. OCTA measurements included vessel density (VD), perfusion density (PD) and foveal avascular zone area (FAZa, mm^2), perimeter (FAZp, mm), and circularity (FAZc, %). No manual adjustments of the segmentation slab were performed.

2.6. Statistical Analysis

Quantitative variables were described using the mean, standard deviation (SD), median, and quartiles (Q_1 , Q_3). Qualitative variables were described through absolute frequencies and percentages. The normality of distributions was assessed with the Shapiro-Wilk test and homogeneity of variances through Levene’s test. ANOVA tests, Kruskal-Wallis tests, and Chi-square tests for group comparisons were used (where appropriate). T-tests and Mann-Whitney U test were used for pairwise comparisons. Adjusted p -values were computed through linear regression models adjusted for age, gender, SSI, axial length, and DM disease duration. Correlations were computed and p -values were adjusted for age, gender, SSI, axial length, and DM disease duration. The Bonferroni correction was applied in all pairwise comparisons. For all the tests, p -values < 0.05 were considered as statistically significant. The statistical package R Studio (version 4.0.3) was used for the statistical analysis.

3. Results

Data from 593 individuals were evaluated, corresponding to 478 type 1 DM patients (956 eyes) and 115 healthy controls (230 eyes). After systemic and ocular exclusion criteria were applied, a total number of 464 patients were included. To avoid risk of bilaterality bias, only one eye per patient was selected (1 patient/1 eye, $n = 464$ eyes). OCTA images with artifacts ($n = 24$) or low quality defined as SSI < 7 were excluded ($n = 1$). For FAZ parameter analysis, eyes with incorrect FAZ delineation by the automated software were excluded ($n = 41$). A consolidated standard of reporting trials (CONSORT)-style flow diagram describing included and excluded patients and eyes in each individual OCTA analysis is presented in Figure 1.

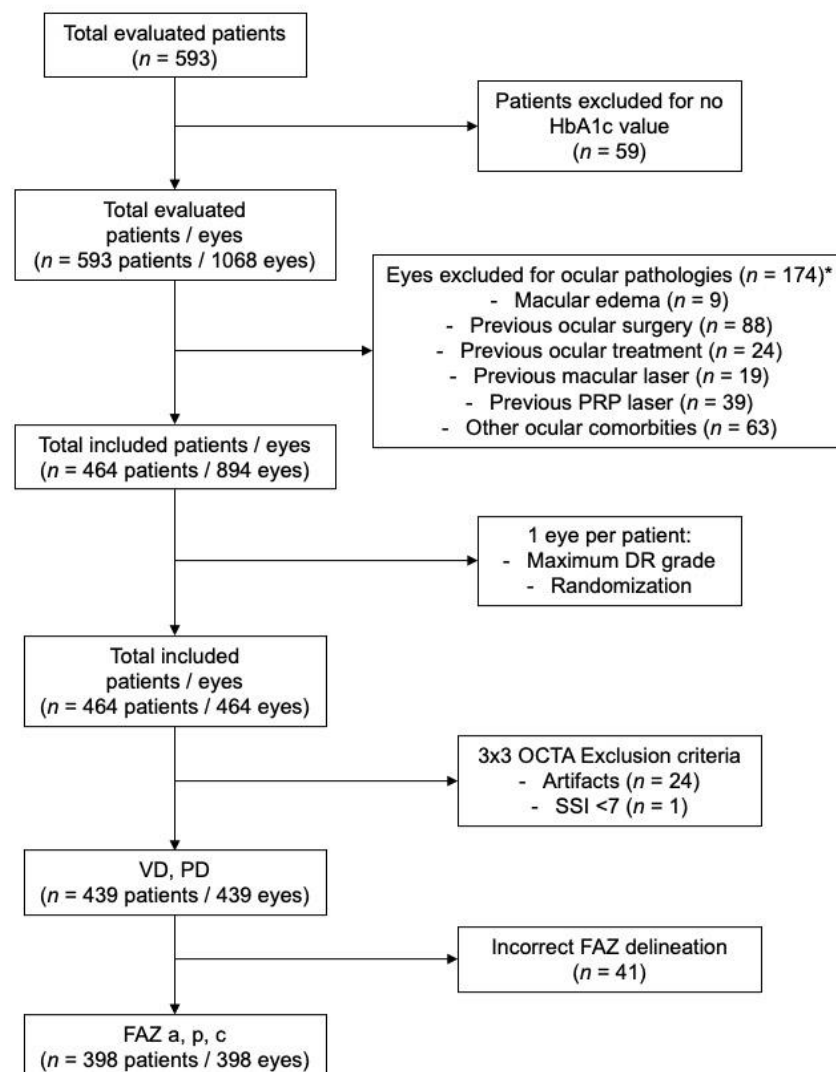


Figure 1. Consolidated standard of reporting trials (CONSORT)-style flow diagram describing included and excluded patients and eyes in each individual OCTA analysis. (* 1 eye = ≥ 1 criteria for exclusion).

3.1. Baseline Characteristics and Study Groups

Baseline characteristics of study patients are described in Table 1. Subgroup analysis was performed and study cohort was divided in controls ($n = 72$), type 1 DM patients with no DR (DM-no DR, $n = 247$) and DM patients with DR (DM-DR, $n = 145$). At baseline, DM-no DR patients were significantly younger than controls and DM-DR patients (38.3 vs. 47.0 vs. 41.1 years, $p < 0.05$), and DM-DR patients presented significantly longer DM duration than DM-no DR patients (25.9 vs. 16.2 years, $p < 0.05$). No significant differences

were observed in structural OCT parameters between study groups. At baseline, some OCTA parameters were significantly different in DM-DR patients compared to DM-no DR and controls. VD and PD were reduced in DM-DR patients compared to DM-no DR patients and controls (19.0 vs. 20.2 vs. 20.6, and 0.35 vs. 0.36 vs. 0.37 respectively, both $p < 0.05$). After adjusting for age, sex, scan quality, DM duration, and axial length, VD results were still significant.

Table 1. Demographics and clinical characteristics of study eyes. (* pairwise comparison: No DR vs. DR; p -value adjusted by age, sex, scan quality, diabetes mellitus duration and axial length. DR = Diabetic retinopathy, DM = Diabetes mellitus, BMI = Body mass index, SD = Standard deviation, OCT = Optical coherence tomography, OCTA = Optical coherence tomography angiography, FAZ = Foveal avascular zone).

Variable	Number of Eyes (C/No DR/DR)	Statistics	Control	No DR	DR	p -Value	p -Value Adjusted
General characteristics							
Age (years)	(72/247/145)	Mean (SD)	47.04 (14.03)	38.34 (12.55)	41.16 (10.80)	<0.05	-
		Median (Q ₁ , Q ₃)	48.65 (34.80, 59.65)	37.10 (27.55, 47.40)	39.30 (33.70, 48.70)		
Sex, female	(72/247/145)	n (%)	47 (65.3%)	131 (53.0%)	70 (48.3%)	0.060	-
Smoking habits	(72/246/145)						
Non smoker		n (%)	52 (72.2%)	158 (64.2%)	86 (59.3%)	0.633	-
Actual smoker		n (%)	4 (5.6%)	53 (21.5%)	31 (21.4%)	0.284	-
Ex-smoker		n (%)	16 (22.2%)	35 (14.2%)	28 (19.3%)	0.595	-
Hypertension	(71/247/145)	n (%)	9 (12.7%)	20 (8.1%)	19 (13.1%)	0.229	-
BMI (kg/m ²)	(70/244/145)	Mean (SD)	23.54 (3.34)	24.43 (3.72)	25.35 (3.80)	<0.05	-
		Median (Q ₁ , Q ₃)	23.48 (21.17, 25.52)	23.80 (21.66, 26.86)	24.69 (22.72, 27.40)		
Diabetes-related characteristics							
DM duration (years)	(0/246/143)	Mean (SD)	0.00 (0.00)	16.29 (9.65)	25.97 (8.97)	<0.05 *	-
		Median (Q ₁ , Q ₃)	0.00 (0.00, 0.00)	15.85 (8.43, 21.85)	26.00 (20.35, 32.25)		
Macrovascular complications	(72/246/145)						
Cerebrovascular disease		n (%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	3 (2.1%)	0.158	-
Ischemic heart disease		n (%)	1 (1.4%)	2 (0.8%)	2 (1.4%)	0.839	-
Peripheral vascular disease		n (%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.7%)	0.763	-
Insulin requirements (UI/kg)	(0/243/145)	Mean (SD)	0.00 (0.00)	0.62 (0.24)	0.65 (0.24)	0.127 *	-
		Median (Q ₁ , Q ₃)	0.00 (0.00, 0.00)	0.60 (0.45, 0.78)	0.64 (0.51, 0.80)		
HbA1c (2017)	(72/242/141)	Mean (SD)	5.37 (0.33)	7.34 (0.86)	7.54 (0.87)	<0.05	<0.05
		Median (Q ₁ , Q ₃)	5.35 (5.18, 5.60)	7.30 (6.70, 7.80)	7.40 (7.00, 8.10)		
Mean HbA1c (2017–2013)	(72/247/145)	Mean (SD)	5.37 (0.33)	7.46 (0.87)	7.79 (0.83)	<0.05	<0.05
		Median (Q ₁ , Q ₃)	5.35 (5.18, 5.60)	7.48 (6.84, 7.97)	7.72 (7.23, 8.20)		
Ocular Measurements							
Visual Acuity	(72/247/145)	Mean (SD)	0.97 (0.06)	0.98 (0.58)	0.93 (0.11)	<0.05	-
		Median (Q ₁ , Q ₃)	1.00 (0.99, 1.00)	0.95 (0.95, 1.00)	0.95 (0.90, 1.00)		
Axial Length (mm)	(72/245/144)	Mean (SD)	23.65 (1.00)	23.65 (1.14)	23.33 (1.17)	<0.05	-
		Median (Q ₁ , Q ₃)	23.48 (22.88, 24.42)	23.53 (22.84, 24.40)	23.19 (22.66, 23.90)		
OCTA—3 × 3 mm							
Vessel Density (mm ⁻¹)	(67/236/136)	Mean (SD)	20.65 (1.87)	20.26 (1.59)	19.00 (1.86)	<0.05	<0.05
		Median (Q ₁ , Q ₃)	21.10 (20.05, 22.00)	20.50 (19.30, 21.40)	19.40 (18.05, 20.20)		
Perfusion Density	(67/236/136)	Mean (SD)	0.370 (0.031)	0.366 (0.026)	0.354 (0.029)	<0.05	0.087
		Median (Q ₁ , Q ₃)	0.377 (0.363, 0.391)	0.371 (0.352, 0.385)	0.362 (0.341, 0.375)		

Table 1. Cont.

Variable	Number of Eyes (C/No DR/DR)	Statistics	Control	No DR	DR	p-Value	p-Value Adjusted
FAZ Area (mm ²)	(62/216/120)	Mean (SD)	0.230 (0.086)	0.236 (0.100)	0.243 (0.106)	0.810	0.691
		Median (Q ₁ , Q ₃)	0.225 (0.170, 0.290)	0.225 (0.170, 0.290)	0.230 (0.160, 0.310)		
FAZ Perimeter (mm)	(62/216/120)	Mean (SD)	2.049 (0.409)	2.046 (0.495)	2.150 (0.537)	0.124	0.271
		Median (Q ₁ , Q ₃)	2.085 (1.782, 2.282)	2.060 (1.788, 2.370)	2.200 (1.750, 2.532)		
FAZ Circularity	(62/216/120)	Mean (SD)	0.665 (0.078)	0.659 (0.078)	0.623 (0.097)	<0.05	0.151
		Median (Q ₁ , Q ₃)	0.670 (0.620, 0.720)	0.670 (0.617, 0.710)	0.640 (0.570, 0.690)		
OCT-Macular Cube							
Central Macular Thickness (μm)	(69/241/143)	Mean (SD)	264.61 (21.68)	262.26 (20.23)	265.92 (22.92)	0.252	0.489
		Median (Q ₁ , Q ₃)	264.0 (248.0, 280.0)	262.0 (250.0, 276.0)	265.0 (250.0, 281.5)		
Macular Volume	(69/241/143)	Mean (SD)	10.34 (0.54)	10.28 (0.45)	10.27 (0.49)	0.706	0.454
		Median (Q ₁ , Q ₃)	10.3 (9.9, 10.7)	10.3 (10.0, 10.6)	10.2 (9.9, 10.6)		
Average Macular Thickness (μm)	(69/241/143)	Mean (SD)	287.06 (14.83)	285.52 (12.58)	285.29 (13.45)	0.707	0.425
		Median (Q ₁ , Q ₃)	285.0 (276.0, 296.0)	286.0 (279.0, 293.0)	284.0 (276.0, 293.5)		

3.2. HbA1c Analysis by Study Groups

The comparative analysis of HbA1c levels in the study subgroups is presented in Figure 2 and Table 1. The mean actual HbA1c level was significantly lower in controls than DM-no DR and DM-DR (5.37 vs. 7.34 vs. 7.54, $p < 0.05$), but no differences were observed between DM-no DR and DM-DR eyes ($p = 0.07$). The mean 5-year previous year HbA1c level was also significantly lower in controls than DM-no DR and DM-DR (5.37 vs. 7.46 vs. 7.79, $p < 0.05$), and was significantly higher in DM-no DR compared to DM-DR patients ($p < 0.05$). All these results were still significant after adjusting for age, sex, scan quality, DM duration, and axial length.

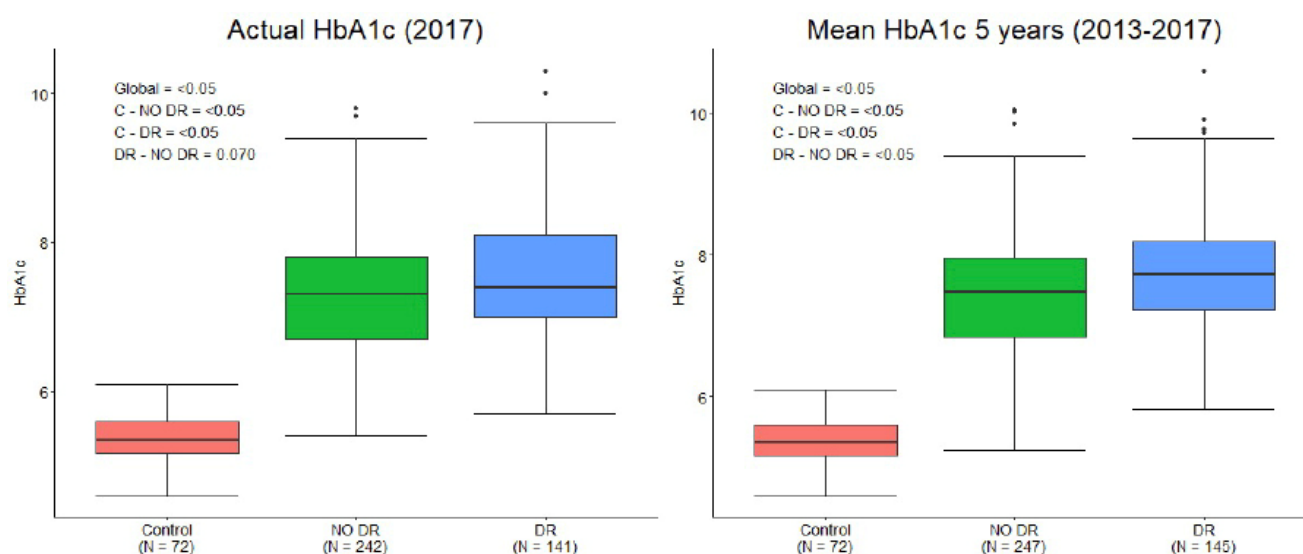


Figure 2. Glycated Haemoglobin (HbA1c) levels in study subgroups. **Left:** Actual HbA1c level at the retinal imaging timepoint (2017). **Right:** Mean HbA1c calculated from previous 5 years timepoints (2013 to 2017).

3.3. Differences in OCT and OCTA Parameters by HbA1c Levels

Subgroup analysis was performed by DR status and HbA1c levels, and DM patients were classified in three groups (HbA1c < 6.5, 6.5–7.5 and >7.5%), detailed in Table 2. In the structural OCT analysis, DM-DR patients with HbA1c levels > 7.5% presented greater CRT than those with HbA1c 6.5–7.5% and <6.5% levels ($p = 0.03$), and no differences were observed in DM-no DR eyes. In the OCTA analysis, DM-no DR patients with HbA1c < 6.5% presented significantly higher VD than those with 6.5–7.5% or >7.5% ($p < 0.05$) (Figure 3). No significant differences were observed in any other OCTA parameter or in DM-DR patients.

Table 2. Subgroup analysis by DR status and HbA1c levels.

Diabetic Retinopathy	Statistics	HbA1c Levels (%)			p-Value	
		<6.5	6.5–7.5	>7.5		
No DR	OCTA parameter		(Eyes = 32)	(Eyes = 94)	(Eyes = 110)	
	Vessel Density (mm ⁻¹)	Mean (SD)	20.71 (1.97)	20.22 (1.50)	20.16 (1.53)	<0.05
		Median (Q ₁ , Q ₃)	21.35 (20.18, 22.00)	20.35 (19.30, 21.30)	20.35 (19.30, 21.30)	
		Mean (SD)	0.373 (0.029)	0.365 (0.025)	0.366 (0.025)	0.080
	Perfusion Density	Median (Q ₁ , Q ₃)	0.382 (0.358, 0.393)	0.370 (0.350, 0.384)	0.370 (0.353, 0.383)	
		Mean (SD)	0.237 (0.081)	0.233 (0.098)	0.238 (0.107)	0.834
		Median (Q ₁ , Q ₃)	0.250 (0.195, 0.280)	0.220 (0.170, 0.290)	0.220 (0.170, 0.310)	
	FAZ Area (mm ²)	Mean (SD)	2.041 (0.446)	2.059 (0.463)	2.036 (0.541)	0.951
		Median (Q ₁ , Q ₃)	2.140 (1.825, 2.295)	2.030 (1.780, 2.400)	2.055 (1.823, 2.363)	
		Mean (SD)	0.677 (0.082)	0.661 (0.071)	0.651 (0.083)	0.310
	FAZ Perimeter (mm)	Median (Q ₁ , Q ₃)	0.680 (0.630, 0.745)	0.670 (0.620, 0.710)	0.670 (0.600, 0.703)	
		OCT parameter	(Eyes = 33)	(Eyes = 95)	(Eyes = 113)	
		Macular Central Thickness (μm)	Mean (SD)	261.21 (21.70)	262.68 (17.79)	262.21 (21.83)
	Median (Q ₁ , Q ₃)		260.0 (246.0, 276.0)	263.0 (251.0, 276.0)	263.0 (248.0, 276.0)	
	Macular Volume		Mean (SD)	10.25 (0.49)	10.26 (0.41)	10.31 (0.48)
		Median (Q ₁ , Q ₃)	10.3 (10.1, 10.5)	10.3 (10.1, 10.5)	10.3 (10.0, 10.6)	
		Macular Average Thickness (μm)	Mean (SD)	284.52 (13.87)	284.96 (11.29)	286.27 (13.26)
	Median (Q ₁ , Q ₃)		286.0 (279.0, 292.0)	285.0 (279.0, 291.5)	286.0 (278.0, 294.0)	
DR	OCTA parameter			(Eyes = 4)	(Eyes = 51)	(Eyes = 81)
	Vessel Density (mm ⁻¹)	Mean (SD)	19.05 (1.41)	19.31 (1.68)	18.80 (1.97)	0.182
		Median (Q ₁ , Q ₃)	19.15 (18.15, 20.05)	19.60 (18.80, 20.30)	19.00 (17.60, 20.10)	
		Mean (SD)	0.358 (0.023)	0.359 (0.026)	0.352 (0.031)	0.342
	Perfusion Density	Median (Q ₁ , Q ₃)	0.359 (0.340, 0.377)	0.364 (0.349, 0.377)	0.358 (0.337, 0.371)	
		Mean (SD)	0.268 (0.180)	0.244 (0.108)	0.240 (0.102)	0.949
		Median (Q ₁ , Q ₃)	0.285 (0.138, 0.415)	0.230 (0.170, 0.300)	0.250 (0.160, 0.310)	
	FAZ Area (mm ²)	Mean (SD)	2.208 (0.701)	2.112 (0.559)	2.171 (0.521)	0.828
		Median (Q ₁ , Q ₃)	2.330 (1.790, 2.748)	2.110 (1.750, 2.470)	2.280 (1.770, 2.535)	
		Mean (SD)	0.605 (0.100)	0.634 (0.098)	0.617 (0.097)	0.513
	FAZ Perimeter (mm)	Median (Q ₁ , Q ₃)	0.590 (0.533, 0.663)	0.650 (0.580, 0.700)	0.640 (0.560, 0.690)	
		OCT parameter	(Eyes = 5)	(Eyes = 56)	(Eyes = 82)	
		Macular Central Thickness (μm)	Mean (SD)	251.20 (29.21)	260.00 (20.81)	270.87 (22.85)
	Median (Q ₁ , Q ₃)		253.0 (245.0, 269.0)	261.0 (243.8, 273.5)	270.5 (257.3, 284.8)	
	Macular Volume		Mean (SD)	9.96 (0.22)	10.28 (0.50)	10.29 (0.49)
		Median (Q ₁ , Q ₃)	9.9 (9.9, 10.0)	10.2 (9.9, 10.6)	10.3 (10.0, 10.6)	
		Macular Average Thickness (μm)	Mean (SD)	276.20 (6.06)	285.36 (13.66)	285.79 (13.54)
	Median (Q ₁ , Q ₃)		274.0 (274.0, 279.0)	284.0 (277.5, 293.3)	285.0 (277.3, 294.0)	

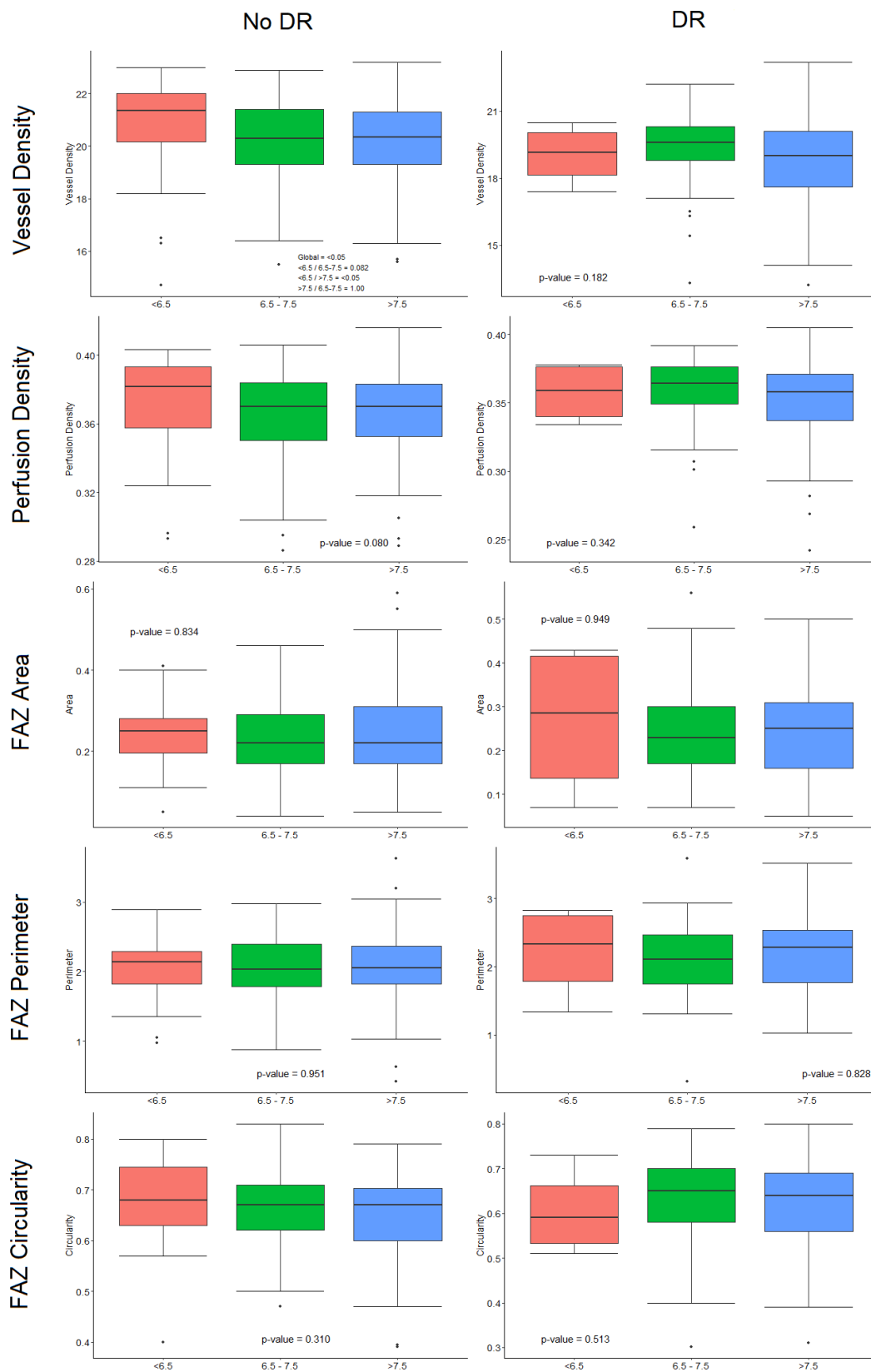


Figure 3. Optical coherence tomography angiography (OCTA) analysis by glycated haemoglobin (HbA1c) level subgroups in diabetes mellitus (DM) patients without and with diabetic retinopathy (DR). **Left:** OCTA parameter analysis in DM-no DR patients. **Right:** OCTA parameter analysis in DM-DR patients. (p = values are adjusted by age, sex, signal strength index, diabetes mellitus duration, and axial length).

3.4. Influence of 5-Years HbA1c Levels Variability and Progression on OCTA Parameters

The HbA1c measurements from the previous 5 years were analyzed, and patients were classified depending on measurements variability (high/low) or progression (positive/negative) (Table 3). No significant differences were observed in any OCTA parameter in patients with high/low HbA1c variability or positive/negative progression in DM-no DR or DM-DR patients. DM-no DR patients with positive progression in the HbA1c levels showed a trend for lower FAZc ($p = 0.06$) adjusting for age, sex, scan quality, DM duration, and axial length.

Table 3. Influence of 5-years HbA1c variability and progression on Optical coherence tomography angiography (OCTA) parameters. Subgroup analysis by DR status. (p -value adjusted by age, sex, scan quality, diabetes mellitus duration, and axial length).

OCTA Parameter	Statistics	No DR			DR		
		High Variability	Low Variability	p -Value Adjusted	High Variability	Low Variability	p -Value Adjusted
Vessel Density (mm^{-1})	Mean (SD)	(Eyes = 107) 20.25 (1.57)	(Eyes = 109) 20.35 (1.58)	0.905	(Eyes = 64) 18.93 (2.00)	(Eyes = 63) 19.12 (1.76)	0.635
	Median (Q ₁ , Q ₃)	20.40 (19.30, 21.40)	20.50 (19.60, 21.50)		19.10 (17.80, 20.22)	19.50 (18.40, 20.20)	
Perfusion Density	Mean (SD)	0.365 (0.025)	0.369 (0.026)	0.699	0.353 (0.033)	0.357 (0.026)	0.475
	Median (Q ₁ , Q ₃)	0.370 (0.352, 0.383)	0.372 (0.354, 0.389)		0.362 (0.337, 0.376)	0.362 (0.347, 0.374)	
FAZ Area (mm^2)	Mean (SD)	(Eyes = 96) 0.24 (0.11)	(Eyes = 101) 0.24 (0.10)	0.572	(Eyes = 56) 0.25 (0.11)	(Eyes = 57) 0.23 (0.10)	0.466
	Median (Q ₁ , Q ₃)	0.23 (0.17, 0.30)	0.23 (0.17, 0.31)		0.26 (0.17, 0.31)	0.23 (0.16, 0.29)	
FAZ Perimeter (mm)	Mean (SD)	2.07 (0.47)	2.06 (0.54)	0.861	2.17 (0.62)	2.13 (0.44)	0.998
	Median (Q ₁ , Q ₃)	2.06 (1.85, 2.35)	2.12 (1.77, 2.41)		2.29 (1.72, 2.55)	2.11 (1.77, 2.45)	
FAZ Circularity	Mean (SD)	0.66 (0.08)	0.66 (0.08)	0.786	0.63 (0.10)	0.62 (0.09)	0.934
	Median (Q ₁ , Q ₃)	0.67 (0.60, 0.71)	0.67 (0.63, 0.71)		0.66 (0.58, 0.69)	0.63 (0.57, 0.69)	
		Positive progression	Negative progression		Positive progression	Negative progression	
Vessel Density (mm^{-1})	Mean (SD)	(Eyes = 94) 20.31 (1.67)	(Eyes = 107) 20.30 (1.48)	0.359	(Eyes = 36) 19.46 (1.93)	(Eyes = 80) 18.80 (1.82)	0.136
	Median (Q ₁ , Q ₃)	20.70 (19.22, 21.40)	20.40 (19.40, 21.40)		19.70 (18.25, 20.92)	19.30 (17.88, 20.10)	
Perfusion Density	Mean (SD)	0.367 (0.027)	0.367 (0.024)	0.185	0.360 (0.029)	0.352 (0.029)	0.146
	Median (Q ₁ , Q ₃)	0.374 (0.353, 0.388) (Eyes = 88)	0.371 (0.353, 0.383) (Eyes = 95)		0.362 (0.347, 0.382) (Eyes = 33)	0.363 (0.341, 0.369) (Eyes = 70)	
FAZ Area (mm^2)	Mean (SD)	0.24 (0.10)	0.24 (0.11)	0.314	0.23 (0.09)	0.25 (0.11)	0.913
	Median (Q ₁ , Q ₃)	0.23 (0.18, 0.31)	0.23 (0.17, 0.29)		0.23 (0.16, 0.29)	0.23 (0.17, 0.32)	
FAZ Perimeter (mm)	Mean (SD)	2.09 (0.51)	2.03 (0.51)	0.154	2.11 (0.44)	2.17 (0.58)	0.977
	Median (Q ₁ , Q ₃)	2.09 (1.86, 2.42)	2.11 (1.71, 2.32)		2.14 (1.67, 2.47)	2.25 (1.78, 2.58)	
FAZ Circularity	Mean (SD)	0.65 (0.08)	0.67 (0.07)	0.069	0.64 (0.08)	0.62 (0.10)	0.294
	Median (Q ₁ , Q ₃)	0.66 (0.60, 0.70)	0.67 (0.63, 0.71)		0.63 (0.60, 0.68)	0.65 (0.55, 0.69)	

3.5. Correlations between HbA1c Levels and Structural OCT and OCTA Parameters

Correlations were performed between structural OCT (CRT, MV, and AMT), OCTA parameters (VD, PD, FAZa, FAZp, and FAZc) and HbA1c levels, both actual and mean values from the previous 5 years (Figures 4 and 5). In DM-DR eyes, a significant association was observed between CRT and previous 5 years HbA1c ($p = 0.03$), and a trend was observed with actual HbA1c levels ($p = 0.07$). No associations were found in DM-no

DR and structural OCT parameters. In the OCTA analysis, a significant association was observed between FAZc and the actual HbA1c level in DM-no DR patients ($p = 0.04$). Moreover, a trend was observed for VD and the mean 5-years HbA1c levels in DM-DR patients ($p = 0.08$). All the regression models were adjusted for age, gender, SSI, axial length, and DM disease duration.

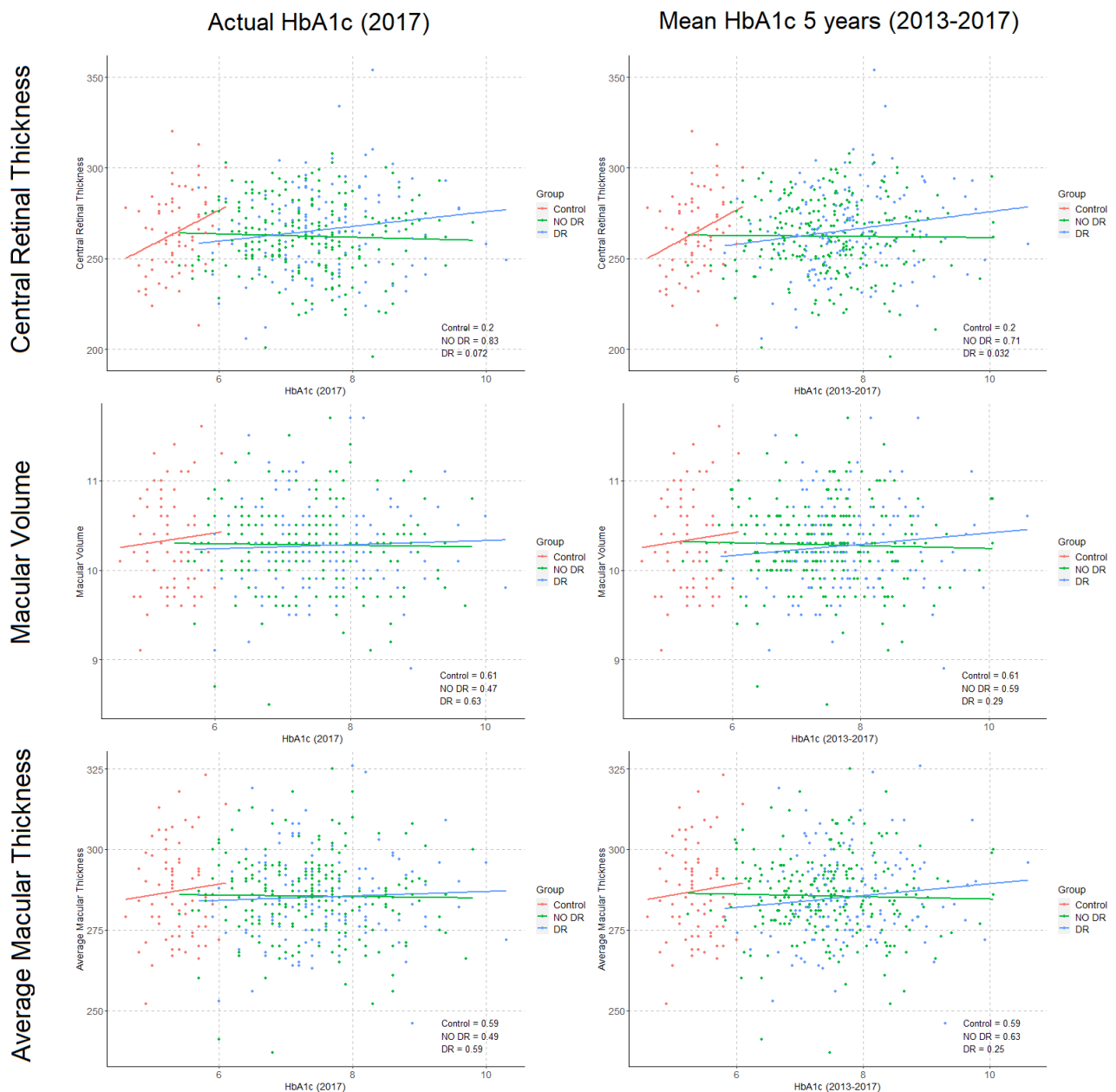


Figure 4. Correlations between glycated haemoglobin (HbA1c) levels and structural optical coherence tomography (OCT) parameters in study subgroups. **Left:** Structural OCT parameters and actual HbA1c level at the retinal imaging timepoint (2017). **Right:** Structural OCT parameters and Mean HbA1c calculated from previous 5 years timepoints (2013 to 2017). (Numerical values represent the p -value of correlations, p -values are adjusted by age, sex, signal strength index, diabetes mellitus duration, and axial length).

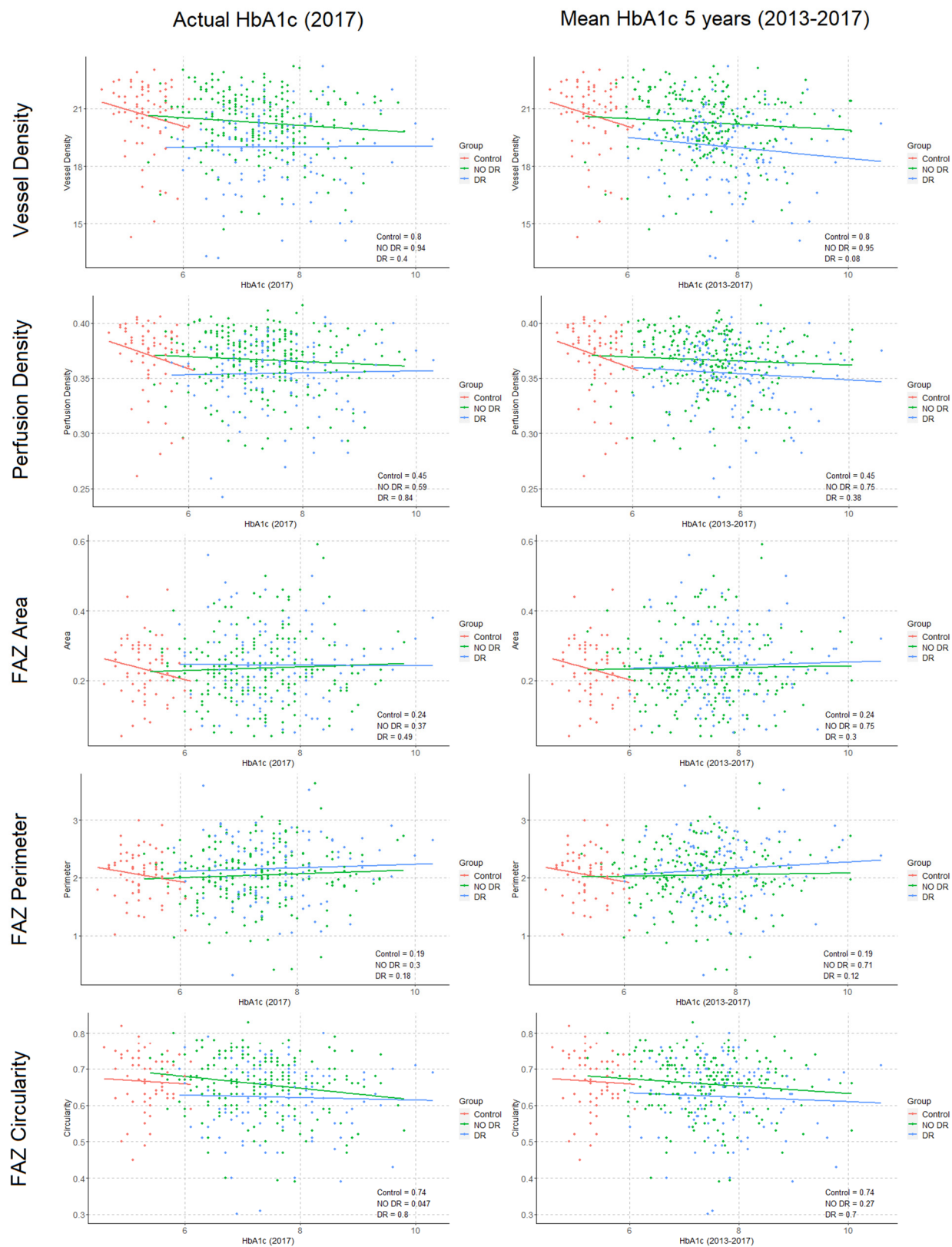


Figure 5. Correlations between glycated haemoglobin (HbA1c) levels and optical coherence tomography angiography (OCTA) parameters in study subgroups. Left: OCTA parameters and actual HbA1c level at the retinal imaging timepoint (2017). Right: OCTA parameters and Mean HbA1c calculated from previous 5 years timepoints (2013 to 2017). (Numerical values represent the p -value of correlations, p -values are adjusted by age, sex, signal strength index, diabetes mellitus duration, and axial length).

4. Discussion

This report specifically describes significant associations between HbA1c levels and OCTA metrics in a large cohort of type 1 DM patients and controls. We have demonstrated that DM patients with no DR and poor glycemic control (defined as HbA1c > 7.5%) present lower VD than eyes with adequate control (<6.5%). Moreover, we describe that in this subgroup the levels of HbA1c show a significant negative correlation with the FAZc, a parameter that has previously been described as an early marker of microvascular damage. Conversely, DM patients with DR presented associations between HbA1c levels and structural OCT measurements. These findings suggest that both techniques are useful in different time courses of the disease. Meanwhile OCTA, a non-invasive, fast, and reliable retinal imaging technique provides objective quantitative data about the microvascular status in early phases, structural OCT reveals changes in more advanced stages, and both ultimately correlate with the systemic control of the disease, represented by HbA1c levels as key measure of glycemic control in DM patients.

In our study cohort, the levels of HbA1c were significantly higher in DM-DR patients compared to the other study groups, in particular with regards to the mean previous 5-year HbA1c value. These results are consistent with the existing literature that describes the benefit of intensive glycemic control decreasing the risk of chronic complications as DR development and progression [13,14,16–19]. In the subgroup analysis for HbA1c levels, in DM-no DR patients the benefit of “adequate” glycemic control (defined as HbA1c <6.5%) compared to “poor” glycemic control (defined as HbA1c > 7.5%) revealed significant differences in VD ($p < 0.05$), and a trend was observed for PD ($p = 0.08$). These are relevant findings that suggest that DM patients with no DR that are poorly controlled and present high HbA1c levels may associate lower VD, indicating an ongoing preclinical microvascular impairment before the clinical DR manifestation onset, as claimed by recent studies [29,30]. In DM-DR patients, no differences were observed in OCTA parameters between HbA1c subgroups, but all the values were lower (VD, PD, FAZc) or higher (FAZa, FAZp) than their DM-no DR equivalents, confirming the sensitivity of OCTA to detect microvascular abnormalities [11,12,31].

The study of potential correlations between HbA1c current and historical data and OCTA parameters merits a specific analysis. We observed a significant negative correlation between HbA1c levels and FAZc in DM-no DR patients, reflecting that in these patients higher HbA1c levels associate lower circularity of the foveal avascular zone ($p = 0.04$). This has been described as an adequate parameter to objectively quantify the perifoveal capillary ring disruption, considered one of the earliest signs of microvascular damage, which has also been associated with visual acuity [32,33]. These results suggest that in DM patients without DR an adequate glycemic control appears essential to prevent this perifoveal microvascular impairment progression, which could affect FAZc and ultimately develop clinical DR. Interestingly, the analysis of the previous 5-years mean HbA1c data did not reveal a significant correlation with any OCTA parameter, although a trend was observed for VD in DM-DR patients ($p = 0.08$). Future studies will shed some light on this specific point, as long-term glycemic control is consistently associated with chronic vascular complications in the literature [13,14,18].

The influence of HbA1c changes in the previous 5 years was also investigated. No significant differences were observed in any OCTA parameter for HbA1c variability or progression, however, in DM-no DR patients a trend was observed for previous 5 years HbA1c positive progression and lower FAZc ($p = 0.06$), suggesting that worsening in the HbA1c levels could associate microvascular alterations in this specific subgroup. Extension studies with HbA1c changes evaluated in longer periods will confirm or discard this preliminary data.

Most of the previous retinal imaging studies that described associations with HbA1c levels were performed in structural OCT, and mainly investigated the relationship with standard retinal thickness measurements. Two studies reported that higher HbA1c levels were correlated with greater CRT and MV, in two relatively small series of patients ($n =$

97, $n = 165$) [22,34]. In the first one, Yeung et al. suggested that this thickening could be a precursor of diabetic macular edema (DME) in a mixed series of type 1 and type 2 DM patients with more than 10 years of DM disease duration, and Subrayan et al. indicated that the parameter that showed the strongest correlation with HbA1c was MV. In a small retrospective series comparing DME vs. non-DME eyes in type 2 DM patients ($n = 102$), Chou et al. estimated that HbA1c levels $> 8\%$ were associated to greater CRT and advocated for strict glycemic control to decrease the risk of progression to DME [23]. Consistently with these reports, in our series we also found significantly greater CRT in patients with HbA1c $> 7.5\%$ ($p < 0.05$) and a positive association between CRT and HbA1c levels from the previous 5 years ($p = 0.03$), but only in DM-DR patients. Interestingly, no associations were found in DM-no DR eyes, suggesting that this relationship between HbA1c levels and anatomical changes may exist only later in the course of the disease. This idea is supported by the fact that no intergroup differences were observed in CRT or MV between controls, DM-no DR and DM-DR eyes. The differences with other previous reports results may be explained by differences in the study cohorts, as we have exclusively included type 1 DM patients, as well as the sample size ($n = 593$) among other factors (i.e., age, duration of the disease, ethnicity, etc.). Interestingly, we have only found one study that reports an association between an OCTA parameter and HbA1c levels. Golebiewska et al. reported in a small series of type 1 DM children ($n = 94$, mean age = 13.6 years) that higher levels of HbA1c associated lower parafoveal VD [26]. Meanwhile this finding appears in line with some of our results, this study was conducted in pediatric population and the outcomes are therefore not directly comparable.

The strengths of this study are the large sample size, the specific type of DM patients evaluated (type 1 DM) and the collection of high-quality data, as both the patients and controls were prospectively included in a clinical trial scenario with bloods and a full battery of retinal imaging tests. However, it also presents a series of limitations. First, the commercial version of the OCT device used in this study only allows the measurement of quantitative data in the superficial capillary plexus and not the deep capillary plexus, that some authors have pointed out as the first site of microvascular impairment in DR progression. Meanwhile this limitation can be overcome with the help of research software in future studies, if the extent of vascular damage is less severe in the superficial plexus somehow this adds clinical significance to the results reported in this study. Second, the HbA1c level threshold for “adequate” glycemic control varies in certain DM patients, as other systemic factors such as the kidney function play a role. Therefore, the same HbA1c figure may reflect different status of the disease and consequently the limits for the patient’s classification in the three subgroups appears arbitrary. Finally, the DM duration was significantly longer in DM-DR patients compared to DM-no DR patients, and although the statistical models were adjusted for this factor, caution is required to interpret the differences observed between both subgroups.

5. Conclusions

In conclusion, to the best of our knowledge, this is the first study that focuses specifically on HbA1c levels, the key measure of glycemic control, and OCT and OCTA parameters as potential markers of systemic disease status, the latter being especially relevant in early phases of diabetic microangiopathy. Although the results herein reported need to be confirmed in future studies, and in particular in longitudinal series assessing both the changes in OCT and OCTA parameters and HbA1c levels in time, the findings described in this report suggest that these retinal imaging techniques could be implemented in the routine clinical care annual check-ups, as these objective measurements could have direct implications in the systemic management of these patients in the near future.

Author Contributions: Conception and study design: C.B.-M., A.A.-C. and J.Z.-V.; Literature search: C.B.-M. and J.Z.-V.; Data collection: A.A.-C., M.B., T.H., C.O. and J.Z.-V.; Statistical expertise: R.M.-P. and J.Z.-V.; Analysis and interpretation: C.B.-M., A.A.-C., R.M.-P., I.V., E.O., M.G., E.E. and J.Z.-V.; Writing the article: C.B.-M., A.A.-C. and J.Z.-V.; Critical revision of the manuscript: C.B.-M., A.A.-C.,

R.M.-P., I.V., E.O., M.G., E.E. and J.Z.-V.; Final approval of the manuscript: C.B.-M., A.A.-C., R.M.-P., M.B., I.V., E.O., M.F.-R., A.S.-P., M.G., E.E., A.A. and J.Z.-V. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by Fundació La Marató de TV3, La Marató 2015, Diabetis i Obesitat (grant number 201633.10) and Instituto de Salud Carlos III, (through the project PI18/00518, co-funded by European Regional Development Fund “Investing in your future”). This study has undergone peer-review separately by both funding bodies. None of the funding bodies have had any access to the study design, the study data, or the study conclusions.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, was approved by the Institutional Review Board of Hospital Clinic de Barcelona (study protocol version 0.2, 23 November 2016) and is registered in the Clinical Trials website (ClinicalTrials.gov NCT03422965).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Acknowledgments: The authors want to acknowledge Fundació La Marató de TV3 for the funding received and Fundació Clínic (especially to Francesca Vidal) for the administrative support given for this study.

Conflicts of Interest: J.Z.-V. and A.A. are speakers for Topcon and Zeiss. None of the authors have any financial interest in the devices employed in this study. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Wagner, S.K.; Fu, D.J.; Faes, L.; Liu, X.; Huemer, J.; Khalid, H.; Ferraz, D.; Korot, E.; Kelly, C.; Balaskas, K.; et al. Insights into Systemic Disease through Retinal Imaging-Based Oculomics. *Transl. Vis. Sci. Technol.* **2020**, *9*, 6. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
2. Ko, F.; Muthy, Z.A.; Gallacher, J.; Sudlow, C.; Rees, G.; Yang, Q.; Keane, P.A.; Petzold, A.; Khaw, P.T.; Reisman, C.; et al. Association of Retinal Nerve Fiber Layer Thinning with Current and Future Cognitive Decline: A Study Using Optical Coherence Tomography. *JAMA Neurol.* **2018**. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
3. Coppola, G.; Di Renzo, A.; Ziccardi, L.; Martelli, F.; Fadda, A.; Manni, G.; Barboni, P.; Pierelli, F.; Sadun, A.A.; Parisi, V. Optical Coherence Tomography in Alzheimer’s Disease: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0134750. [\[CrossRef\]](#)
4. Mutlu, U.; Colijn, J.M.; Ikram, M.A.; Bonnemaier, P.W.M.; Licher, S.; Wolters, F.J.; Tiemeier, H.; Koudstaal, P.J.; Klaver, C.C.W.; Ikram, M.K. Association of Retinal Neurodegeneration on Optical Coherence Tomography with Dementia: A Population-Based Study. *JAMA Neurol.* **2018**, *75*, 1256–1263. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
5. Kim, D.H. Retinal Microvascular Signs and Disability in the Cardiovascular Health Study. *Arch. Ophthalmol.* **2012**, *130*, 350. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
6. Günthner, R.; Hanssen, H.; Hauser, C.; Angermann, S.; Lorenz, G.; Kemmner, S.; Matschkal, J.; Braunisch, M.C.; Kuchle, C.; Renders, L.; et al. Impaired Retinal Vessel Dilation Predicts Mortality in End-Stage Renal Disease. *Circ. Res.* **2019**, *124*, 1796–1807. [\[CrossRef\]](#)
7. McGeechan, K.; Liew, G.; Macaskill, P.; Irwig, L.; Klein, R.; Klein, B.E.K.; Wang, J.J.; Mitchell, P.; Vingerling, J.R.; de Jong, P.T.V.M.; et al. Prediction of Incident Stroke Events Based on Retinal Vessel Caliber: A Systematic Review and Individual-Participant Meta-Analysis. *Am. J. Epidemiol.* **2009**, *170*, 1323–1332. [\[CrossRef\]](#)
8. McGeechan, K. Meta-analysis: Retinal Vessel Caliber and Risk for Coronary Heart Disease. *Ann. Intern. Med.* **2009**, *151*, 404. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
9. Wong, T.Y.; Mitchell, P. Hypertensive Retinopathy. *N. Engl. J. Med.* **2004**, *351*, 2310–2317. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
10. Wong, T.Y.; Mohamed, Q.; Klein, R.; Couper, D.J. Do retinopathy signs in non-diabetic individuals predict the subsequent risk of diabetes? *Br. J. Ophthalmol.* **2006**, *90*, 301–303. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
11. Ting, D.S.W.; Tan, G.S.W.; Agrawal, R.; Yanagi, Y.; Sie, N.M.; Wong, C.W.; Yeo, I.Y.S.; Lee, S.Y.; Cheung, C.M.G.; Wong, T.Y. Optical coherence tomographic angiography in type 2 diabetes and diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* **2017**, *135*, 306–312. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Barraso, M.; Alé-Chilet, A.; Hernández, T.; Oliva, C.; Vinagre, I.; Ortega, E.; Figueras-Roca, M.; Sala-Puigdollers, A.; Esquinas, C.; Esmatjes, E.; et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Type 1 Diabetes Mellitus. Report 1: Diabetic Retinopathy. *Transl. Vis. Sci. Technol.* **2020**, *9*, 34. [\[CrossRef\]](#)
13. Diabetes Control and Complications Trial Research. The Relationship of Glycemic Exposure (HbA1c) to the Risk of Development and Progression of Retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* **1995**, *44*, 968–983. [\[CrossRef\]](#)

14. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* **1998**, *352*, 837–853. [[CrossRef](#)]
15. Nathan, D.M.; Balkau, B.; Bonora, E.; Borch-Johnsen, K.; Buse, J.B.; Colagiuri, S.; Davidson, M.B.; DeFronzo, R.; Genuth, S.; Holman, R.R.; et al. International expert committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *CPD Bull. Clin. Biochem.* **2010**, *10*, 25–33.
16. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2010. *Diabetes Care* **2010**, *33*, S11–S61. [[CrossRef](#)]
17. Sato, K.K.; Hayashi, T.; Harita, N.; Yoneda, T.; Nakamura, Y.; Endo, G.; Kambe, H. Combined measurement of fasting plasma glucose and A1C is effective for the prediction of type 2 diabetes. *Diabetes Care* **2009**, *32*, 644–646. [[CrossRef](#)]
18. Edelman, D.; Olsen, M.K.; Dudley, T.K.; Harris, A.C.; Oddone, E.Z. Utility of hemoglobin A1c in predicting diabetes risk. *J. Gen. Intern. Med.* **2004**, *19*, 1175–1180. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Buse, J.B.; Ginsberg, H.N.; Bakris, G.L.; Clark, N.G.; Costa, F.; Eckel, R.; Fonseca, V.; Gerstein, H.C.; Grundy, S.; Nesto, R.W.; et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* **2007**, *30*, 162–172. [[CrossRef](#)]
20. Ting, D.S.W.; Peng, L.; Varadarajan, A.V.; Liu, T.Y.A. Novel Retinal Imaging in Assessment of Cardiovascular Risk Factors and Systemic Vascular Diseases. *Front. Diabetes* **2019**, *27*, 106–118. [[CrossRef](#)]
21. Ting, D.S.W.; Wong, T.Y. Eyeing cardiovascular risk factors. *Nat. Biomed. Eng.* **2018**, *2*, 140–141. [[CrossRef](#)]
22. Subrayan, V.; Menon, S.; Peyman, M.; loo voon pei, A. Correlation between optical coherence tomography-derived macular measurements and glycosylated haemoglobin, age, visual acuity and diabetes duration in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int. J. Diabetes Dev. Ctries.* **2015**, *35*, 385–388. [[CrossRef](#)]
23. Chou, T.H.; Wu, P.C.; Kuo, J.Z.C.; Lai, C.H.; Kuo, C.N. Relationship of diabetic macular oedema with glycosylated haemoglobin. *Eye* **2009**, *23*, 1360–1363. [[CrossRef](#)]
24. Torabi, H.; Isfeedvajani, M.S.; Ramezani, M.; Daryabari, S.H. Choroidal thickness and hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Ophthalmic Vis. Res.* **2019**, *14*, 285–290. [[CrossRef](#)]
25. Hamed, A.H.; Bayoumi, H.M.; Abdulmonem, A.M. Optical Coherence Tomography Assessment of Macular and Choroidal Thickness in Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy in Relation to Hemoglobin A1C. *Egypt. J. Hosp. Med.* **2019**, *77*, 5355–5366. [[CrossRef](#)]
26. Gołębiewska, J.; Olechowski, A.; Wysocka-Mincewicz, M.; Odrobina, D.; Baszyńska-Wilk, M.; Groszek, A.; Szalecki, M.; Hautz, W. Optical coherence tomography angiography vessel density in children with type 1 diabetes. *PLoS ONE* **2017**, *12*. [[CrossRef](#)]
27. Zarranz-Ventura, J.; Barraso, M.; Alé-Chilet, A.; Hernandez, T.; Oliva, C.; Gascón, J.; Sala-Puigdollers, A.; Figueras-Roca, M.; Vinagre, I.; Ortega, E.; et al. Evaluation of microvascular changes in the perifoveal vascular network using optical coherence tomography angiography (OCTA) in type I diabetes mellitus: A large scale prospective trial. *BMC Med. Imaging* **2019**, *19*, 91. [[CrossRef](#)]
28. Wilkinson, C.P.; Ferris, F.L.; Klein, R.E.; Lee, P.P.; Agardh, C.D.; Davis, M.; Dills, D.; Kampik, A.; Pararajasegaram, R.; Verdaguer, J.T.; et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* **2003**, *110*, 1677–1682. [[CrossRef](#)]
29. Zeng, Y.; Cao, D.; Yu, H.; Yang, D.; Zhuang, X.; Hu, Y.; Li, J.; Yang, J.; Wu, Q.; Liu, B.; et al. Early retinal neurovascular impairment in patients with diabetes without clinically detectable retinopathy. *Br. J. Ophthalmol.* **2019**. [[CrossRef](#)]
30. Cao, D.; Yang, D.; Huang, Z.; Zeng, Y.; Wang, J.; Hu, Y.; Zhang, L. Optical coherence tomography angiography discerns preclinical diabetic retinopathy in eyes of patients with type 2 diabetes without clinical diabetic retinopathy. *Acta Diabetol.* **2018**, *55*, 469–477. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Ishibazawa, A.; Nagaoka, T.; Takahashi, A.; Omae, T.; Tani, T.; Sogawa, K.; Yokota, H.; Yoshida, A. Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy: A Prospective Pilot Study. *Am. J. Ophthalmol.* **2015**, *160*, 35–44. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Kim, A.Y.; Chu, Z.; Shahidzadeh, A.; Wang, R.K.; Puliafito, C.A.; Kashani, A.H. Quantifying microvascular density and morphology in diabetic retinopathy using spectral-domain optical coherence tomography angiography. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2016**, *57*, OCT362–OCT370. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Dimitrova, G.; Chihara, E.; Takahashi, H.; Amano, H.; Okazaki, K. Quantitative retinal optical coherence tomography angiography in patients with diabetes without diabetic retinopathy. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2017**, *58*, 190–196. [[CrossRef](#)]
34. Yeung, L.; Sun, C.C.; Ku, W.C.; Chuang, L.H.; Chen, C.H.; Huang, B.Y.; Ting, M.K.; Yang, K.J. Associations between chronic glycosylated haemoglobin (HbA1c) level and macular volume in diabetes patients without macular oedema. *Acta Ophthalmol.* **2010**, *88*, 753–758. [[CrossRef](#)]

4.2 Artículo II

Objetivo II: Daño renal

Evaluar las diferencias entre parámetros de Angiografía por Tomografía de Coherencia Óptica en la red perifoveal capilar en el plexo vascular superficial según las etapas de nefropatía diabética.

Autores: **Alé-Chilet A**, Bernal-Morales C, Barraso M, Hernández T, Oliva C, Vinagre I, Ortega E, Figueras-Roca M, Sala-Puigdollers A, Esquinas C, Gimenez M, Esmatjes E, Adan A, Zarranz-Ventura J.

Titulo: **Optical Coherence Tomography Angiography in Type 1 Diabetes Mellitus-Report 2: Diabetic Kidney Disease.**

Revista: J Clin Med 2021 Dec 30;11(1):197.

DOI: 10.3390/jcm11010197.

Factor de Impacto 4,964 (JCR 2021)

Categoría JCR 2021: Q2 (55/172), MEDICINE, GENERAL & INTERNAL.

RESUMEN: El objetivo de este estudio es investigar las potenciales asociaciones entre los parámetros de OCTA y las categorías de nefropatía diabética (ND) en pacientes diabéticos tipo 1 (DMT1) y controles. Se realizó examen ocular y sistémico completo, incluyendo capturas de OCTA y analítica de sangre. Entre los parámetros de OCTA se incluyeron densidad vascular (DV), densidad de perfusión (DP), zona avascular foveal área (ZAFa), perímetro (ZAFp) y circularidad (ZAFc) en el plexo vascular superficial. Las categorías de ND fueron definidas según la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe), la razón albumina-creatinina (RAC) y la clasificación de riesgo pronóstico de KDIGO. Un total de 425 personas (1 ojo por individuo) fueron incluidos. Se observó asociación de valores reducidos de DV y ZAFc con categorías avanzadas de TFGe ($p = 0,002$, $p = 0,04$), RAC ($p = 0,003$, $p = 0,005$) y riesgo pronóstico KDIGO ($p = 0,002$, $p = 0,005$). Se observó disminución significativa de ZAFc en categorías de riesgo pronóstico KDIGO más avanzadas (riesgo bajo vs moderado, $0,65 \pm 0,09$ vs. $0,60 \pm 0,07$, $p < 0,05$). DV y ZAFc se presentaron con el mejor desempeño diagnóstico en Curva Característica Operativa del Receptor (ROC). En conclusión, los parámetros de OCTA DV y ZAFc, son capaces de detectar diferentes categorías TFGe, RAC y riesgo pronóstico KDIGO en pacientes DMT1 y controles sanos en una forma no invasiva, objetiva y cuantitativa. ZAFc es capaz de discriminar, entre pacientes DMT1, a quienes tienen categorías de ND más avanzado y mayor riesgo de progresión de ND.

Article

Optical Coherence Tomography Angiography in Type 1 Diabetes Mellitus—Report 2: Diabetic Kidney Disease

Aníbal Alé-Chilet ^{1,†} , Carolina Bernal-Morales ^{1,2,3,†} , Marina Barraso ¹, Teresa Hernández ^{1,2}, Cristian Oliva ^{1,2}, Irene Vinagre ^{2,4,5}, Emilio Ortega ^{2,4,5,6} , Marc Figueras-Roca ^{1,2,4} , Anna Sala-Puigdollers ^{1,2,4}, Cristina Esquinas ⁷, Marga Gimenez ^{2,4,5}, Enric Esmatjes ^{2,4,5}, Alfredo Adán ^{1,2} and Javier Zarranz-Ventura ^{1,2,4,*} 

¹ Institut Clínic d'Oftalmologia (ICOF), Hospital Clínic, 08028 Barcelona, Spain; anibalale@gmail.com (A.A.-C.); carolbernalmo@gmail.com (C.B.-M.); marinabarraso@gmail.com (M.B.); tessa.hrdnz@gmail.com (T.H.); cristianolpa10@gmail.com (C.O.); mafiguer@clinic.cat (M.F.-R.); ansala@clinic.cat (A.S.-P.); amadan@clinic.cat (A.A.)

² August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS), 08036 Barcelona, Spain; ivinagre@clinic.cat (I.V.); eortega1@clinic.cat (E.O.); gimenez@clinic.cat (M.G.); esmatjes@clinic.cat (E.E.)

³ Medical Retina Service, Moorfields Eye Hospital NHS Foundation Trust, London EC1V 2PD, UK

⁴ Diabetes Unit, Hospital Clínic, 08036 Barcelona, Spain

⁵ Institut Clínic de Malalties Digestives i Metabòliques (ICMDM), Hospital Clínic, 08036 Barcelona, Spain

⁶ Centro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), 08036 Barcelona, Spain

⁷ Respiratory Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, 08035 Barcelona, Spain; crise4@hotmail.com

* Correspondence: zarranz@clinic.cat

† These two authors have equally contributed to the manuscript and should be considered equivalent first authors.



Citation: Alé-Chilet, A.; Bernal-Morales, C.; Barraso, M.; Hernández, T.; Oliva, C.; Vinagre, I.; Ortega, E.; Figueras-Roca, M.; Sala-Puigdollers, A.; Esquinas, C.; et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Type 1 Diabetes Mellitus—Report 2: Diabetic Kidney Disease. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 197. <https://doi.org/10.3390/jcm11010197>

Academic Editor: Rafael Simó

Received: 23 November 2021

Accepted: 24 December 2021

Published: 30 December 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: The purpose of this study is to investigate potential associations between optical coherence tomography angiography (OCTA) parameters and diabetic kidney disease (DKD) categories in type 1 diabetes mellitus (T1DM) patients and controls. A complete ocular and systemic examination, including OCTA imaging tests and bloods, was performed. OCTA parameters included vessel density (VD), perfusion density (PD), foveal avascular zone area (FAZA), perimeter (FAZp) and circularity (FAZc) in the superficial vascular plexus, and DKD categories were defined according to glomerular filtration rate (GFR), albumin-creatinine ratio (ACR) and KDIGO prognosis risk classifications. A total of 425 individuals (1 eye/1 patient) were included. Reduced VD and FAZc were associated with greater categories of GFR ($p = 0.002$, $p = 0.04$), ACR ($p = 0.003$, $p = 0.005$) and KDIGO risk prognosis classifications ($p = 0.002$, $p = 0.005$). FAZc was significantly reduced in greater KDIGO prognosis risk categories (low risk vs. moderate risk, 0.65 ± 0.09 vs. 0.60 ± 0.07 , $p < 0.05$). VD and FAZc presented the best diagnostic performance in ROCs. In conclusion, OCTA parameters, such as VD and FAZc, are able to detect different GFR, ACR, and KDIGO categories in T1DM patients and controls in a non-invasive, objective quantitative way. FAZc is able to discriminate within T1DM patients those with greater DKD categories and greater risk of DKD progression.

Keywords: diabetic nephropathy; oculomics; vessel density; perfusion density; foveal avascular zone; optical coherence tomography angiography; diabetic kidney disease

1. Introduction

Diabetes mellitus (DM) is a systemic disease which affects the microvasculature of multiple organs leading to diabetic retinopathy (DR), nephropathy and neuropathy, with high impact on the quality of life of diabetic patients [1]. DR is caused by the alteration of the retinal capillary flow, producing retinal ischemia and, in later stages, neovascularization, being responsible for 2.6% of worldwide blindness in 2010 [2]. Diabetic nephropathy, also termed as diabetic kidney disease (DKD), usually develops 5 years after Type 1 diabetes mellitus (T1DM) diagnosis and occurs in 20–40% of DM patients, being currently the

worldwide leading cause of chronic kidney disease (CKD) [3]. In T1DM patients, an association between DR and DKD has been demonstrated in the DCCT/EDIC study, which showed that DR progression and development of DKD were directly related, supporting the fact that both share an etiologic basis and present a common pathophysiology [4,5].

Optical coherence tomography angiography (OCTA) [6] is a newly developed, non-invasive, retinal imaging technique that allows objective quantification of microvascular parameters in the perifoveal vascular network, such as vessel density or flow impairment areas [7,8]. Recent studies have analyzed the relationship between OCTA and DR stage [7,9–23] and systemic markers of disease, such as glycated hemoglobin levels [24]. Since this technique allows direct noninvasive in vivo visualization of the microvascular circulation, it is sensible to think that the detection of microvascular changes may be associated to other clinical manifestations elsewhere in the body. With this concept, the relationship between OCTA and kidney disease has been investigated in recent reports that have described existing relationships between OCTA parameters and non-specific CKD [25,26] and DKD [13,27–30]. However, the vast majority of these studies have not been specifically directed to investigate the diagnostic potential of OCTA parameters compared to standard kidney function tests. Most have been conducted in relatively small series of patients and have predominantly been performed in type 2 DM patients.

The aim of this report is to specifically evaluate the association between OCTA parameters and DKD stages in different classifications in a large cohort of T1DM patients and controls. The clinical relevance of establishing these associations relies on the potential ability of OCTA to estimate kidney damage stages with a non-invasive eye imaging technique. Thus, it may allow clinicians to classify patients according to their risk and prognosis and act consequently, concentrating health resources in those patients at higher risk of developing microvascular complications.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design and Protocol

Cross-sectional, exploratory study in a large cohort of T1DM patients with prospective collection of OCTA images and ocular and systemic clinical data. The study protocol has been described elsewhere [31]. This project was approved by the Institutional Review Board at the Hospital Clinic of Barcelona (HCB/2016/0216, study protocol v0.2), and it is registered in the Clinical Trials website ([ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), accessed on 6 February 2018, NCT03422965). Written informed consent was obtained for all participants.

2.2. Inclusion and Exclusion Criteria

T1DM patients undergoing routine follow-up visits at the Diabetes Unit were invited to participate and referred to the Ophthalmology department for a comprehensive ocular examination. Healthy controls were also recruited from social media campaigns supported by the Communications department of the Hospital. Exclusion criteria included ocular media opacities, ocular comorbidities (i.e., macular edema, previous ocular surgery, macular laser, intravitreal therapies, glaucoma, amblyopia, myopia, retinal vein occlusions and uveitis) and inability to perform complete ocular examinations or provide written informed consent. For this specific report, an additional inclusion criteria was the existence of kidney function tests performed within 1 month of the ocular examination.

2.3. Ocular and Systemic Data

The complete details of the ocular examination and systemic status assessment of diabetes has been described elsewhere [31]. Ocular data included best-corrected visual acuity (BCVA), biomicroscopy, intraocular pressure, fundus exam and biometry (IOL Master, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA). DR stage was graded using the International Scale [32]. A comprehensive battery of OCT and OCTA images was performed as described below. Systemic data collected included age, sex, smoking habit, blood pressure, blood hyperten-

2.4. OCTA Imaging Protocol

All OCTA images were captured in 3×3 mm cube scans using the same OCT device (Cirrus HD-OCT model 5000, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA). OCTA quantifications were performed by the device built-in commercial software (AngioPlex Metrix, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) in the superficial capillary plexus (SCP). Measured variables included: vessel density (VD, mm^{-2}), perfusion density (PD, ratio) and foveal avascular zone (FAZ) parameters: area (FAZa, mm^2), perimeter (FAZp, mm) and circularity (FAZc, ratio) (Figure 1). OCTA image quality check was performed and scans with presence of artifacts, segmentation errors or signal strength index (SSI) < 7 were excluded from analysis.

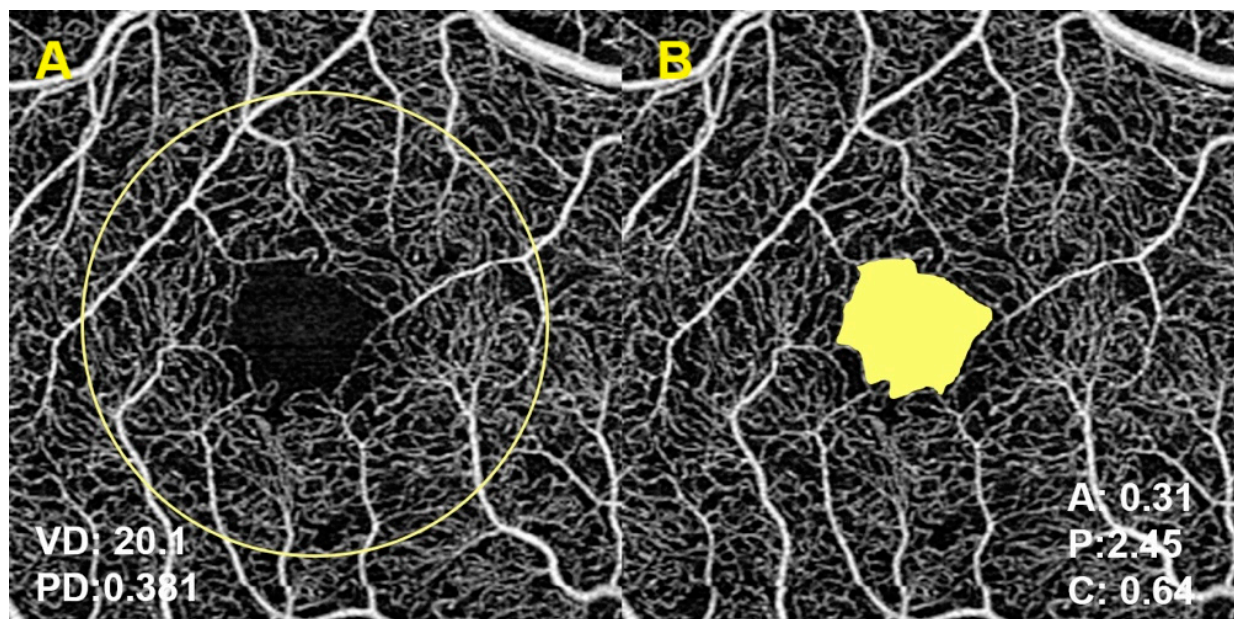


Figure 1. Optical coherence tomography angiography (OCTA) parameters evaluated in the study. (A): Vessel density (VD) and perfusion density (PD). (B): Foveal avascular zone parameters (A: area, P: perimeter, C: circularity). OCTA quantifications were performed by the device built-in commercial software (AngioPlex Metrix, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA).

2.5. Chronic Kidney Disease Stages and Risk Prognosis

To assess diabetic renal damage, kidney function tests were performed and glomerular filtration rate (GFR) estimated with CKD-EPI [33] and urine albumin to creatinine ratio (ACR) were calculated. GFR and ACR groups were created according to the KDIGO ("Kidney Disease: Improving Global Outcomes") 2012 Clinical Practice Guidelines classification (Figure 2) [3]. GFR was categorized as: G1, G2, G3a, G3b, G4, G5 (≥ 90 , 60–89, 45–59, 30–44, 15–29 and < 15 mL/min/1.73 m² respectively). On the other hand, ACR was classified as: A1, A2 and A3 (< 30 , 30–300 and > 300 mg/mg respectively). Finally, according to GFR and ACR classification, CKD risk probability was assigned according to KDIGO prognosis of CKD classification: low risk (< 30 or G2 and A1), moderate risk (G1 or G2 and A2, G3a and A1), high risk (G1 or G2 and A3, G3a and A2, G3b and A1) and very high risk (G3a and A3, G3b and A2 or A3, G4 and A1, A2 or A3, G5 and A1, A2 or A3).

Prognosis of Chronic Kidney Disease by Glomerular Filtration Rate and Albuminuria categories: “Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)” 2012 classification				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73m ²) Description and range	G1	Normal or High	>90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Figure 2. Prognosis of chronic kidney disease (CKD) by glomerular filtration rate (GFR) and albuminuria category, as per the “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) 2012 classification. Green, low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); yellow, moderately increased risk; orange, high risk; red, very high risk. (CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes). Table created using KDIGO CKD Workgroup Guidelines [3].

2.6. Statistical Analysis

Descriptive analysis was performed using frequencies and percentages were for qualitative variables and mean, standard deviation (SD), median and quartiles for quantitative variables. The Kolmogorov-Smirnov test was used to assess normality of distributions. For qualitative variables, the chi-squared test was used. For quantitative parametric variables group mean comparison, *p*-values from the generalized estimating equation (GEE) adjusted for age, gender, signal strength index (SSI), axial length, duration of DM disease and grade of DR were used. Bonferroni correction was used in multiple comparisons between group means. In nonparametric variables group mean comparisons, The Kruskal-Wallis test was used. To study the correlation between two continuous variables, the Spearman test was used. Also, receiver operating curves (ROC) were constructed to evaluate the area under the curve (AUC) of OCTA parameters. For all the tests, *p*-value < 0.05 was considered statistically significant. The statistical package R Studio (2.5) (R Studio, 02210 Boston, MA, USA) was used for the statistical analyses.

3. Results

3.1. Demographics and Baseline Characteristics of Study Cohort

A consolidated standard of reporting trials (CONSORT)-style flow diagram describing included and excluded study eyes is presented in Figure 3.

A total number of 478 T1DM patients and 115 healthy controls underwent a complete ocular examination during the predetermined timeframe. Exclusion criteria were applied, and eyes were excluded due to ocular comorbidities (*n* = 71) or lack of kidney function tests (*n* = 53). To avoid risk of bilaterality bias, only one eye per patient was randomly selected, and in cases with asymmetric DR stage, the eye with higher DR grade was selected. A total number of 425 individuals, 363 T1DM patients and 62 healthy controls were finally included for statistical analysis. OCTA images with artifacts (*n* = 36), low quality (defined as SSI < 7, *n* = 71) or incorrect FAZ (*n* = 28) were excluded from analysis. Demographics, baseline characteristics including general characteristics, diabetes-related characteristics, such as DM duration, macrovascular complications, DR stage, systemic treatments and baseline bloods, of the study cohort disclosed by KDIGO prognosis categories are presented in Table 1.

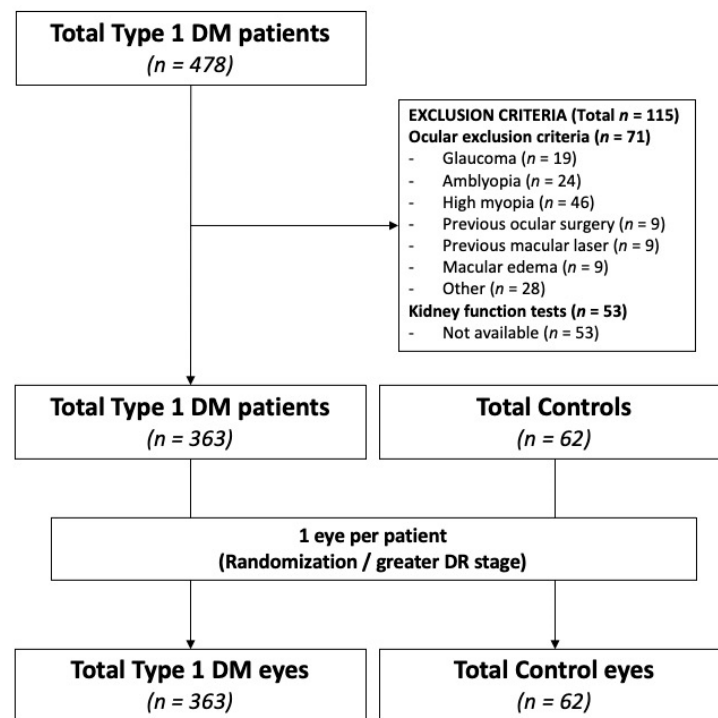


Figure 3. Consolidated standard of reporting trials (CONSORT)-style flow chart describing included and excluded patients and eyes in the study.

Table 1. Demographics and baseline characteristics of study patients according to KDIGO Prognosis categories.

		Prognosis of CKD (Risk)				
Variable	Statistic	Control (n = 62)	Low (n = 337)	Moderate (n = 23)	High (n = 3)	p-Value *
General characteristics						
Age (years)	Mean (SD)	44.6 (13.5)	39 (11.4)	44.7 (15.8)	58.5 (6.6)	<0.001
	Median (IQR)	46.5 (33; 56.8)	37.4 (30.2; 47.4)	46 (30.3; 55.4)	62 (50.9; 62.6)	
Sex (female)	n (%)	43 (69.4%)	173 (51.3%)	10 (43.5%)	1 (33.3%)	0.110
Smoking habits						<0.001
- Non-smoker	n (%)	45 (72.6%)	208 (61.9%)	14 (60.9%)	0 (0%)	<0.001
- Actual smoker	n (%)	4 (6.5%)	73 (21.7%)	6 (26.1%)	0 (0%)	
- Ex-smoker	n (%)	13 (21%)	55 (16.4%)	3 (13%)	3 (100%)	
Hypertension	n (%)	0 (0%)	25 (7.4%)	10 (43.5%)	3 (100%)	<0.001
BMI (kg/m ²)	Mean (SD)	23.2 (3.4)	24.8 (3.6)	25.1 (4.8)	26.8 (5.8)	0.091
	Median (IQR)	23 (20.8; 25.3)	24.2 (22.3; 27.1)	24 (21.6; 27.9)	24.6 (22.3; 33.3)	
DM-related features						
DM duration (years)	Mean (SD)	0 (0)	19.5 (10.5)	26.9 (14.1)	30.3 (14.9)	0.017
	Median (IQR)	0 (0; 0)	19.4 (10.5; 26.7)	30.6 (15.4; 37.7)	37.8 (13.1; 40)	
Macrovascular complications						
- Cerebrovascular disease	n (%)	0 (0%)	4 (1.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0.762
- Ischemic heart disease	n (%)	0 (0%)	3 (0.9%)	0 (0%)	1 (50%)	<0.001
- Peripheral vasculopathy	n (%)	0 (0%)	1 (0.3%)	0 (0%)	1 (50%)	<0.001
Diabetic Retinopathy Stage						
- No retinopathy	n (%)	-	229 (68.2%)	13 (56.5%)	1 (33.3%)	<0.001
- NP Mild	n (%)	-	86 (25.6%)	6 (26.1%)	0 (0%)	
- NP Moderate	n (%)	-	16 (4.8%)	1 (4.3%)	0 (0%)	
- NP Severe	n (%)	-	1 (0.3%)	0 (0%)	2 (66.7%)	
- Proliferative	n (%)	-	4 (1.2%)	3 (13%)	0 (0%)	
Systemic Treatment						
- Insulin requirements (IU/kg/day)	Mean (SD)	-	0.6 (0.2)	0.7 (0.3)	0.6 (0.2)	<0.001
	Median (IQR)	-	0.6 (0.5; 0.8)	0.6 (0.5; 0.9)	0.7 (0.4; 0.7)	
- Insulin pump	n (%)	-	61 (18.1%)	4 (17.4%)	0 (0%)	0.716
- ACEI or ARB treatment	n (%)	0 (0%)	30 (8.9%)	11 (47.8%)	2 (66.7%)	<0.001
- Statins treatment	n (%)	0 (0%)	63 (18.7%)	7 (30.4%)	2 (66.7%)	0.002
- Antiplatelet treatment	n (%)	0 (0%)	13 (3.9%)	1 (4.3%)	1 (33.3%)	0.013

Table 1. Cont.

				Prognosis of CKD (Risk)		
Variable	Statistic	Control (n = 62)	Low (n = 337)	Moderate (n = 23)	High (n = 3)	p-Value *
Laboratory tests						
HbA1c (%)	Mean (SD)	5.3 (0.3)	7.5 (1)	7.5 (0.7)	7.9 (0.9)	<0.001
	Median (IQR)	5.3 (5.1; 5.6)	7.4 (6.8; 7.9)	7.6 (7.1; 7.7)	7.6 (7.2; 8.9)	
Total cholesterol (mg/dL)	Mean (SD)	193.8 (33.1)	176.9 (31)	184 (29.6)	171 (32)	<0.001
	Median (IQR)	192 (169; 216)	175 (156; 195)	180 (170; 206)	189 (134; 190)	
LDL cholesterol (mg/dL)	Mean (SD)	115.6 (32)	101.9 (24.4)	106.1 (22.1)	89 (26)	0.005
	Median (IQR)	113.5 (92; 144)	101 (84.5; 119)	102.5 (90; 125)	103 (59; 105)	
HDL cholesterol (mg/dL)	Mean (SD)	57.1 (14.1)	59.5 (17.4)	59 (15.2)	63.3 (9.3)	0.787
	Median (IQR)	56.5 (48; 67)	56 (47; 69)	58 (49; 70)	59 (57; 74)	
Triglycerides (md/dL)	Mean (SD)	109.8 (58.5)	80.9 (50.6)	96.5 (52.9)	94 (28.6)	<0.001
	Median (IQR)	98.5 (66; 144)	67 (53; 90)	76 (56; 128)	91 (67; 124)	
Hemoglobin (g/L)	Mean (SD)	135.1 (11.3)	141.8 (12.6)	143.5 (12.5)	129.7 (20.8)	0.009
	Median (IQR)	134 (128; 140)	141 (133; 151)	145 (134; 151)	138 (106; 145)	
Platetets (10 ⁹ /L)	Mean (SD)	251.6 (53.9)	252.4 (57)	255.7 (74.7)	281 (98.5)	0.857
	Median (IQR)	244.5 (207; 296)	249 (212; 290)	244 (204; 272)	326 (168; 349)	
ACR (mg/g)	Mean (SD)	9.5 (15.5)	4.9 (5)	68.8 (51.4)	126.7 (157.4)	<0.001
	Median (IQR)	3 (2; 8)	3 (2; 6)	48 (33; 110)	68 (7; 305)	

DM: Diabetes mellitus; OCTA: optical coherence tomography angiography; ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB: angiotensin II receptor blocker; HbA1c: glycated hemoglobin (A1c); BMI: body mass index; DM: diabetes mellitus; IU: insulin units LDL-c: low-density lipoprotein-cholesterol; HDL-c: high-density lipoprotein-cholesterol; Hb: hemoglobin; ACR: albumin-to-creatinine ratio; SD: standard deviation; IQR: interquartile range. * p-values for frequencies from the chi-squared test and for continuous variables from the Kruskal-Wallis and ANOVA tests.

3.2. OCTA Parameters and Kidney Function Tests

Quantifications of OCTA parameters were analyzed, and intergroup differences were calculated according to GFR, ACR and KDIGO prognosis categories, as summarized in Table 2 and Figures 4 and 5. For statistical reasons, categories with very low numbers ($n \leq 3$) were excluded from analysis (GFR G3a/G3b $n = 3$, ACR A3 $n = 2$, KDIGO high risk $n = 3$).

3.2.1. Glomerular Filtration Rate

Mean GFR CKD-EPI calculated for T1DM cases was 100.68 ± 19.09 mL/min (mean $\pm$ SD) and 95.7 ± 22.98 mL/min for healthy controls. GFR categories included G1 ($n = 263$), G2 ($n = 74$) and G3a/G3b ($n = 3$). A significantly lower VD was observed in G1 and G2 categories compared to controls (19.9 ± 1.8 and 19.5 ± 1.9 vs. 20.5 ± 1.9 , $p = 0.002$), overall as well as in 2×2 comparisons ($p < 0.05$ both). Similarly, lower FAZc was observed in G1 and G2 compared to controls (0.65 ± 0.1 and 0.63 ± 0.1 vs. 0.67 ± 0.1 , $p = 0.04$), with significant differences between controls and G2 ($p < 0.05$). No differences were observed in PD, FAZa or FAZp.

3.2.2. Albumin-Creatinine Ratio

Mean ACR was 9.96 ± 9.2 mg/g (mean $\pm$ SD) for T1DM and 9.5 ± 15.5 mg/g for healthy controls. ACR categories included A1 ($n = 318$), A2 ($n = 20$) and A3 ($n = 2$). Significant differences were observed between A1 and A2 categories and controls for VD (19.8 ± 1.9 and 19.5 ± 1.4 vs. 20.5 ± 1.9 , $p = 0.003$), being both 2×2 comparisons significant ($p < 0.05$). Also, FAZc was significantly reduced in A1 and A2 categories compared to controls (0.65 ± 0.1 and 0.60 ± 0.1 vs. 0.67 ± 0.1 , $p = 0.005$), with significant differences in 2×2 comparisons for A2 vs. controls ($p < 0.05$) and also for A2 vs. A1 ($p < 0.05$). A trend was observed for PD that did not reach significance level ($p = 0.08$), and no differences were observed in FAZa or FAZp.

3.2.3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Classification: Prognosis of Chronic Kidney Disease

T1DM patients were stratified according to the KDIGO 2012 CKD prognosis classification, based on the combination of the previous GFR and ACR categories. Two groups were identified as “Low” risk (G1 or G2 & A1, $n = 317$) or “Moderate” risk (G1 or G2 and A2, G3a and A1, $n = 20$). Three cases were found with greater stages (“High” risk, $n = 3$) and were excluded from this analysis.

VD was significantly reduced in patients with “Low” and “Moderate” risk categories compared to controls (19.8 ± 1.9 and 19.5 ± 1.4 vs. 20.5 ± 1.9 , $p = 0.002$), with significant differences in both 2×2 comparisons. FAZc also showed significant differences and lower values were observed in “Low” and “Moderate” risk categories compared to controls (0.65 ± 0.1 and 0.60 ± 0.1 vs. 0.67 ± 0.1 , $p = 0.005$). In 2×2 comparisons, significant differences were observed in FAZc between “Moderate” risk and controls ($p < 0.05$) and also “Low” risk patients ($p < 0.05$). PD showed a trend that was not significant ($p = 0.06$) and no differences were observed in FAZa or FAZp.

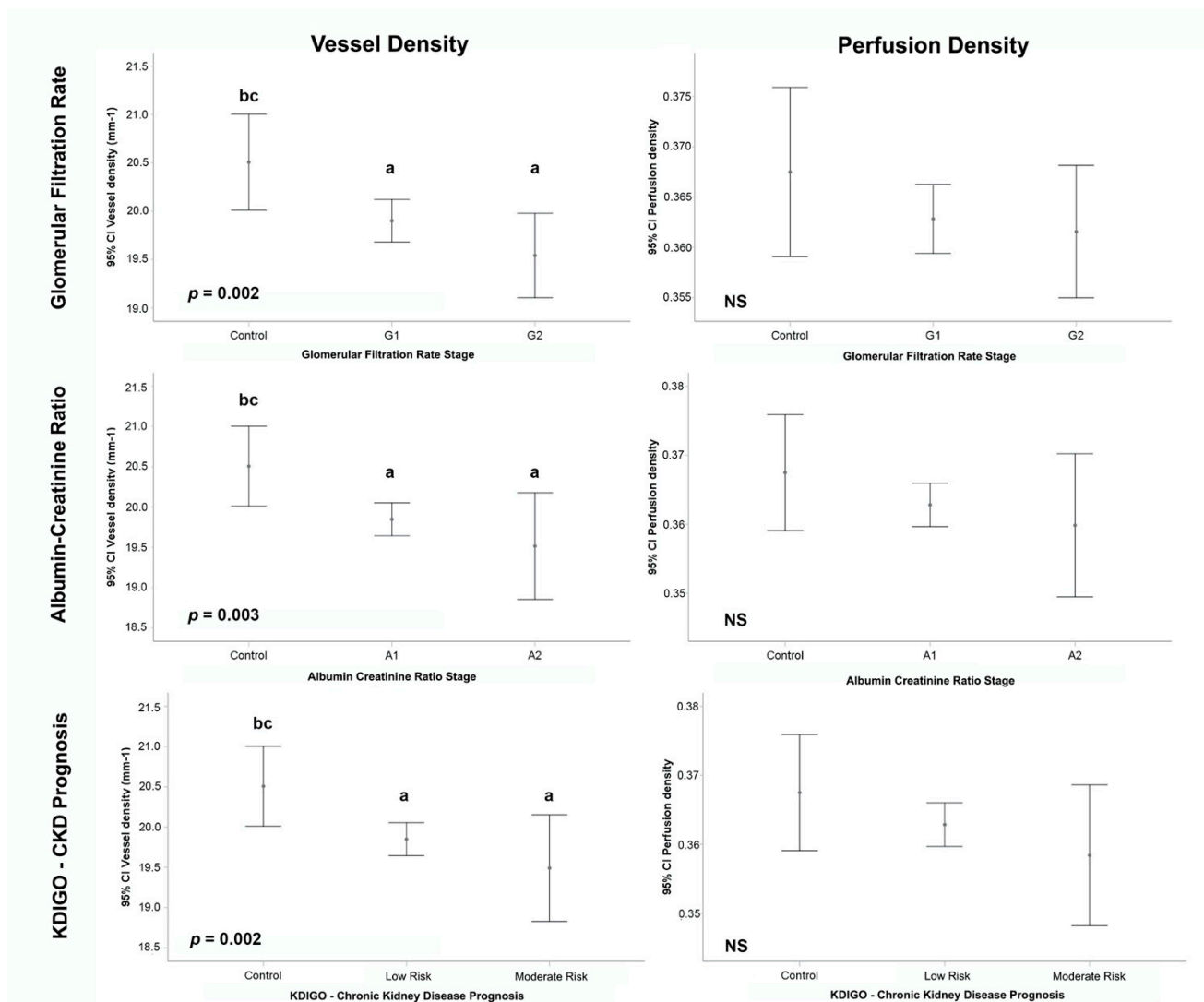


Figure 4. Vessel density, perfusion Density and kidney function tests, subgroup analysis by glomerular filtration rate (**top row**), albumin-creatinine ratio (**middle row**) and chronic kidney disease prognosis (**bottom row**) categories. p -values from the generalized estimating equation (GEE) adjusted by age, gender, signal strength index (SSI), axial length, duration of diabetes mellitus disease and grade of diabetic retinopathy. p -values for multiple comparisons adjusted using the Bonferroni method, 2×2 comparisons with $p < 0.05$: a vs. Control; b vs. G1/A1/Low risk; c vs. G2/A2/Moderate Risk. (CKD: chronic kidney disease, KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes).

Table 2. Optical coherence tomography angiography (OCTA) measurements according to kidney function test classifications and categories.

Variable	Statistic	GFR Category				ACR Category			Prognosis of CKD (Risk)		
		Control	G1	G2	<i>p</i> -Value *	A1	A2	<i>p</i> -Value *	Low	Moderate	<i>p</i> -Value *
Vessel density (mm⁻¹)	Mean (SD)	20.5 (1.9)	19.9 (1.8)	19.5 (1.9)	0.002 ^{ab}	19.8 (1.9)	19.5 (1.4)	0.003 ^{cd}	19.8 (1.9)	19.5 (1.4)	0.002 ^{f,g}
	Median (IQR)	21 (20; 21.8)	20.1 (18.8; 21.2)	19.4 (18.6; 21.1)		20.1 (18.8; 21.2)	19.9 (18.6; 20.4)		20.1 (18.8; 21.2)	19.9 (18.6; 20.4)	
	<i>n</i>	59	263	74		318	20		317	20	
Perfusion density (0–1)	Mean (SD)	0.37 (0.03)	0.36 (0.03)	0.36 (0.03)	0.111	0.36 (0.03)	0.36 (0.02)	0.084	0.36 (0.03)	0.36 (0.02)	0.062
	Median (IQR)	0.38 (0.36; 0.39)	0.37 (0.35; 0.38)	0.37 (0.34; 0.38)		0.37 (0.35; 0.38)	0.36 (0.35; 0.38)		0.37 (0.35; 0.38)	0.36 (0.35; 0.38)	
	<i>n</i>	59	263	73		317	20		316	20	
FAZ area (mm²)	Mean (SD)	0.24 (0.08)	0.24 (0.1)	0.23 (0.1)	0.919	0.24 (0.1)	0.25 (0.1)	0.890	0.24 (0.1)	0.25 (0.1)	0.972
	Median (IQR)	0.24 (0.19; 0.29)	0.23 (0.17; 0.31)	0.23 (0.18; 0.29)		0.23 (0.17; 0.3)	0.25 (0.17; 0.33)		0.23 (0.17; 0.3)	0.23 (0.17; 0.33)	
	<i>n</i>	53	244	70		296	19		295	19	
FAZ perimeter (mm)	Mean (SD)	2.05 (0.44)	2.1 (0.5)	2.11 (0.51)	0.714	2.09 (0.5)	2.26 (0.47)	0.309	2.09 (0.5)	2.24 (0.48)	0.442
	Median (IQR)	2.09 (1.79; 2.29)	2.1 (1.77; 2.44)	2.15 (1.83; 2.44)		2.11 (1.78; 2.43)	2.38 (1.95; 2.59)		2.11 (1.77; 2.43)	2.09 (1.95; 2.59)	
	<i>n</i>	53	244	70		296	19		295	19	
FAZ circularity (0–1)	Mean (SD)	0.67 (0.09)	0.65 (0.09)	0.63 (0.08)	0.040 ^b	0.65 (0.09)	0.60 (0.07)	0.005 ^{de}	0.65 (0.09) ^h	0.60 (0.07) ^h	0.005 ^f
	Median (IQR)	0.69 (0.62; 0.73)	0.67 (0.6; 0.72)	0.65 (0.58; 0.7)		0.67 (0.6; 0.71)	0.61 (0.55; 0.65)		0.67 (0.6; 0.71)	0.61 (0.55; 0.65)	
	<i>n</i>	53	244	70		296	19		295	19	

OCTA: optical coherence tomography angiography; GFR: glomerular filtration rate; ACR: albumin-to-creatinine ratio; FAZ: foveal avascular zone; SD: standard deviation; IQR: interquartile range. * *p*-values from the Kruskal-Wallis test. *p*-values for multiple comparisons adjusted using the Bonferroni method. (2 × 2 Intergroup differences with *p* < 0.05:

^a Control vs. G1; ^b Control vs. G2; ^c Control vs. A1; ^d Control vs. A2; ^e A1 vs. A2; ^f Control vs. Low; ^g Control vs. Moderate; ^h Low vs. Moderate).

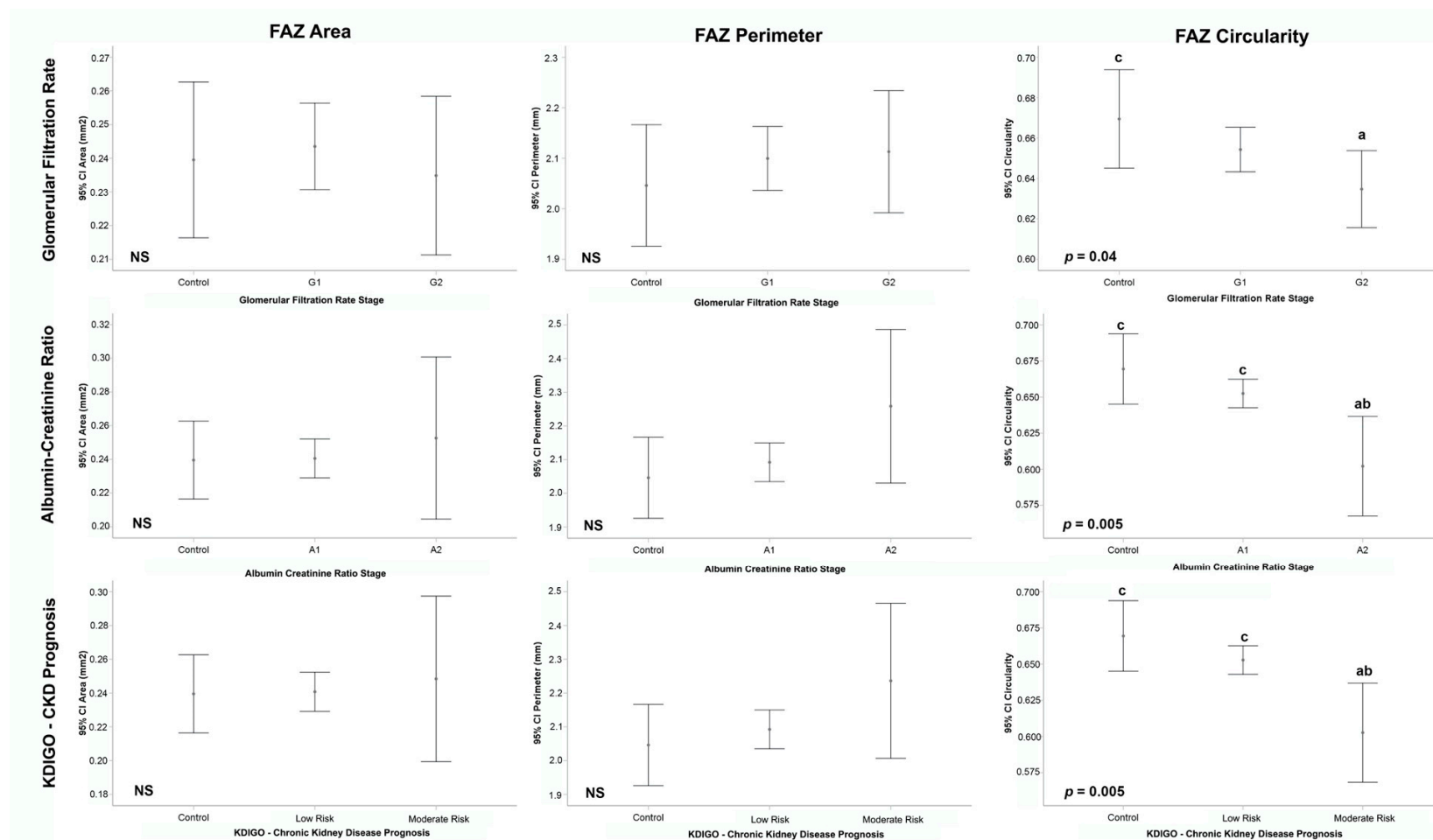


Figure 5. Foveal avascular zone area, perimeter and circularity and kidney function tests, subgroup analysis by glomerular filtration rate (**top row**), albumin-creatinine ratio (**middle row**) and chronic kidney disease prognosis (**bottom row**) categories. p -values from the generalized estimating equation (GEE) adjusted by age, gender, signal strength index (SSI), axial length, duration of diabetes mellitus disease and grade of diabetic retinopathy. p -values for multiple comparisons adjusted using the Bonferroni method. (2×2 comparisons with $p < 0.05$: a vs. Control; b vs. G1/A1/Low risk; c vs. G2/A2/Moderate Risk). (CKD: Chronic kidney disease, KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes).

3.3. Correlations between Kidney Function Tests and OCTA Parameters: Influence of DM Duration and DR Grade

Correlation tests (Spearman's rank correlation coefficient) were performed between OCTA parameters and GFR and ACR, overall and stratified by DM disease duration (<5 years, 5 to 15 years, and >15 years) and DR grades (no DR, non-proliferative DR and proliferative DR). For GFR, a non-significant positive trend was observed for FAZa in proliferative DR ($p = 0.05$), and no associations were observed for any other parameter, DR grade or DM duration groups. For ACR, a non-significant negative trend was observed for FAZc in T1DM with >15 years of DM duration ($p = 0.08$). No correlations were observed between ACR and any OCTA parameters, DM duration or DR grade.

3.4. Receiver Operating Curve (ROC) Analysis of OCTA Parameters and Chronic Kidney Disease Risk

Receiver operating curve (ROC) analysis were constructed to evaluate the diagnostic utility of OCTA parameters to detect patients with “low” and “moderate” risk of CKD according to KDIGO categories in non-DR and DR patients, presented in Figure 6. In T1DM patients with no DR, the best area under the curve (AUC) to identify patients with “moderate” risk was obtained for VD (AUC 0.58, 95% confidence interval, CI, 0.50 to 0.65) and FAZc (AUC 0.58, 95% CI 0.51 to 0.65). In T1DM DR patients, similar results were observed and VD (AUC 0.58, 95% CI 0.50 to 0.65) and FAZc (AUC 0.58, 95% CI 0.51 to 0.65) presented the highest AUC values.

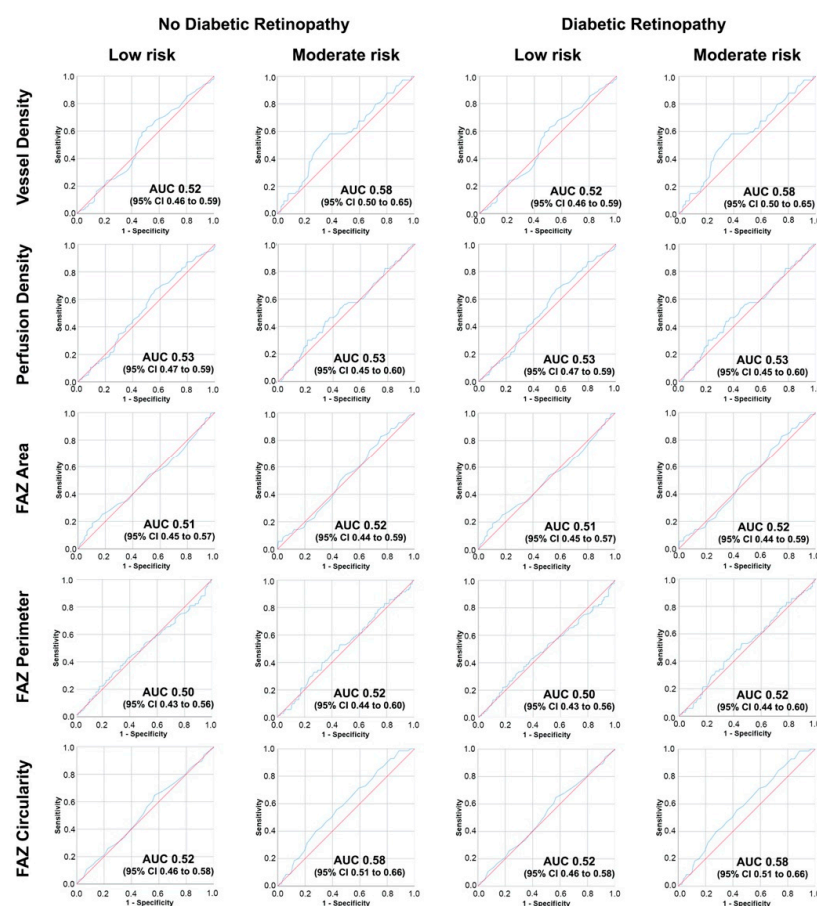


Figure 6. Receiver operating characteristic curve for each optical coherence tomography angiography (OCTA) parameter and “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” KDIGO 2012 classification categories, as “low risk” (left column) and “moderate risk” (right column) in patients with no diabetic retinopathy (left two columns) and with diabetic retinopathy (right two columns).

4. Discussion

This report demonstrates the ability of specific OCTA parameters to identify different DKD categories in a non-invasive, objective quantitative way, using retinal images and blood test data from a large cohort of T1DM patients and controls collected prospectively. We describe that VD and FAZc parameters are able to detect different GFR, ACR and KDIGO categories in T1DM patients and controls, and we report that FAZc is able to discriminate within T1DM patients those with greater categories of DKD, and more importantly, those at greater risk of DKD progression. These findings highlight the potential of OCTA as a non-invasive tool to identify patients at risk of DKD progression in both specialized units and the community.

Since the advent of OCTA [34], several studies have been directed to investigate potential relationships between OCTA parameters and kidney function tests in DM, presenting controversial results (Table 3). We have observed a reduced VD in patients with greater categories of DKD in the three scales evaluated, GFR, ACR and KDIGO classifications. Consistently with these findings, some authors have reported associations between this parameter and GFR [7], with ACR [35] or with both tests [29,30]; however, other studies have not observed any relationship in DM patients with either no DR [13,16] or DR [20]. Nevertheless, there are considerable differences between these series and our cohort. First, almost all these previous series have been conducted in type 2 DM patients, the most prevalent type of DM, that commonly affects older patients and frequently presents other associated cardiovascular comorbidities, such as blood hypertension, dyslipidemia or metabolic syndrome. All these factors and others like the smoking status [36] could potentially have an influence on both kidney function and status of the retinal vascular network, affecting the results reported either way. Second, there are multiple technical differences in the OCT system (spectral domain vs. swept source), OCT device, scan size protocol (from 3×3 mm to 12×12 mm), capillary plexus evaluated (SCP vs. DCP) and software used (built-in vs. custom) for OCTA parameter quantification in each series, a relevant factor that adds to the variability of results and limits the inter-series comparison. Third, most of these series have been conducted in Asian populations, adding ethnicity as a potential confounder compared to our Caucasian cohort. Interestingly, the only study conducted in predominantly Caucasian population [28] ($n = 10$, 70% Caucasian, T2DM) did not found any association between VD and GFR, and only described an association with peripheral non-perfusion areas in wide field OCTA montages. Finally, some of these series present variable control of DM disease, as reflected in the wide range of HbA1c levels (6.7 to 9.4%) described. For all these reasons, the results reported in this study add to the existing evidence that VD and DKD appear to be associated in T1DM individuals.

Table 3. Selection of relevant papers published to date on OCTA and diabetic kidney disease.

Author	Year	DM Patients	Controls	Diabetic Retinopathy Grades (%)	Association between OCTA and Kidney Function Parameters	Conclusions
Tang et al. [20]	2017	286	-	39.4/27.6/26.3/6.7 *	no	No association between OCTA (VD, FAZa, FAZc, FD, VDI) and GFR
Ting et al. [7]	2017	50	-	19/17/21/22/21	yes	Association between capillary density index and GFR
Cao et al. [16]	2018	71	67	No DR	no	No association between VD and serum creatinine
Lee et al. [13]	2018	74	34	No DR	yes	Association between FAZa and eGFR
Ahmadzadeh-Amiri et al. [27]	2019	46	57	NPDR 60.3/PDR 39.7	yes	Association between FAZa and ACR.
Cankurtaran et al. [35]	2020	86	51	No DR	yes	Association between VD and ACR

Table 3. Cont.

Author	Year	DM Patients	Controls	Diabetic Retinopathy Grades (%)	Association between OCTA and Kidney Function Parameters	Conclusions
Tom et al. [28]	2020	10	-	No DR 60/any DR 40	yes	Association between GFR and retinal non perfusion
Wang et al. [30]	2020	874	-	No DR 87.9/any DR 12.1	yes	Association between VD and GFR/VD and MAU
Zhuang et al. [29]	2020	150	-	No DR 24.7/ NPDR 59.3/PDR 16	yes	association between: VD and GFR/VD and ACR
Shaw et al. [37]	2021	52	-	No DR	no	No association between OCTA (VD, FAZa) and GFR or ACR
Ucgu Atilgan et al. [38]	2021	70	-	No DR 57.14/mild 42.86	yes	Association between: VD and MAU/VD and creatinine
Oliveira da Silva et al. [39]	2021	65	37	No DR 81.39/mild 20.93	yes	Association between: FAZa and DKD/VD and DKD
<i>This study</i>	<i>2021</i>	<i>478</i>	<i>115</i>	<i>64.1/26.1/4.5/0.6/4.6</i>	<i>yes</i>	<i>Decreased VD and FAZc in greater GFR, ACR and KDIGO grades</i>

Selection of relevant papers published to date on OCTA and diabetic kidney disease. In bold and italic, details of the present study. OCTA: optical coherence tomography angiography; diabetic retinopathy (DR) grades: absent/mild/moderate/severe/proliferative; * diabetic retinopathy (DR) grades modified groups: absent/mild/moderate/severe or worse DR; NPDR: non-proliferative diabetic retinopathy; PDR: proliferative diabetic retinopathy; GFR: glomerular filtration rate; MAU: microalbuminuria; AER: albumin excretion rate in 24 h; ACR: albumin-to-creatinine ratio; VD: vessel density; VDI: vessel diameter index; PD: perfusion density; FD: fractal dimension; FAZa: foveal avascular zone area; FAZp: foveal avascular zone perimeter; FAZc: foveal avascular zone circularity; SCP: superficial capillary plexus, DCP: deep capillary plexus; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

One of the most clinically relevant findings of this study is the identification of FAZc as a potential indirect biomarker of DKD progression. The status of the FAZ and its different parameters, such as area, perimeter or circularity, has been previously described as a marker associated with DR stage [9,15,18], a surrogate marker of VA [40] or associated to HbA1c levels [24]. With regard to kidney function, some previous reports have described an association between FAZa and GFR [13] or ACR [27], although other authors have not found any association between these parameters [29]. In our series, we have not observed a significant association with FAZa or FAZp; nevertheless, FAZc has been proven effective to identify patients with greater DKD stages in the three scales evaluated, GFR, ACR and KDIGO prognosis classification. In particular, a reduced FAZc has been found in G2, A2 and moderate risk of CKD progression patients compared to controls, and more importantly, with A1 and low risk of CKD progression patients, respectively. This is an important feature, as it suggests that this parameter may be used as a non-invasive indirect biomarker of greater DKD stages in T1DM patients, and according to the KDIGO classification, greater risk of DKD progression. To present date, no previous reports in the literature have described possible relationships between FAZp or FAZc and kidney function tests. If confirmed in future series or longitudinal studies, this finding may highlight the potential role of OCTA as a diagnostic tool for DKD.

ROC curves have been constructed with the aim to evaluate the diagnostic potential of OCTA parameters for each category and DKD classification, as well as to investigate this performance separately in non-DR cases and cases with DR. In both subgroups, the greatest AUC values were observed for VD and FAZc to identify cases with greater categories of ACR (A2) and KDIGO (Moderate risk) classifications. These results suggest that OCTA may be useful to detect subgroups of patients with kidney disease, or even more importantly, identify patients at risk of DKD progression in a non-invasive way. The implications of this finding are relevant as a blood test is currently required to assess this risk. In this area of research, recent studies have highlighted the potential of artificial intelligence (AI) algorithms to identify CKD categories from retinal photographs using existing datasets from DR screening programs [41,42]. However, the performance of these models is not directly comparable to our results for a variety of reasons. The training of these AI algorithms requires large volumes of images, mostly include only type 2 DM cases and are dependent on the type of fundus camera evaluated, often with poor external validity [43]. Conversely, our quantitative method is deployable as it involves the use of a standard OCT device

with the built-in quantification software available in its commercial version. Although at the present time both approaches need to be independently validated, their combination appears extremely interesting and the application of AI algorithms to the rich granular data of OCTA images and OCTA-derived quantifications will be investigated in the next future.

This study has a number of strengths and limitations. The large study cohort, recruited prospectively with collection of high-quality ocular and systemic data, the strict exclusion criteria applied to cases and OCTA images, the selection of 1 eye per patient to avoid risk of bilaterality bias and the presence of a control group are the main strengths of this study. Limitations include the use of a commercial software that allows the evaluation of only the SCP and not the DCP and the lack of T1DM patients with advanced categories of CKD.

5. Conclusions

In conclusion, this study demonstrates that specific OCTA parameters, such as VD and FAZc, are able to differentiate distinct DKD categories in a non-invasive, objective and quantitative way in T1DM patients and controls. Moreover, we specifically describe that FAZc could be considered a biomarker of DKD progression in T1DM individuals, being able to identify patients at greater risk according to the KDIGO prognosis classification. If these findings are confirmed in future studies, OCTA may play a relevant role in the management of DKD in different scenarios, such as highly specialized Diabetes units and, potentially, deployed in a community setting, as a non-invasive helpful tool to identify patients with greater categories of DKD or higher risk of DKD progression.

Author Contributions: Conceptualization, J.Z.-V.; data curation, J.Z.-V.; formal analysis, C.B.-M., C.E. and J.Z.-V.; funding acquisition, J.Z.-V.; investigation, J.Z.-V.; methodology, J.Z.-V.; project administration, A.A.-C., M.B., T.H., C.O. and J.Z.-V.; supervision, T.H. and J.Z.-V.; validation, J.Z.-V.; visualization, C.B.-M.; writing—original draft, A.A.-C., C.B.-M. and J.Z.-V.; writing—review and editing, A.A.-C., C.B.-M., M.B., T.H., C.O., I.V., E.O., M.F.-R., A.S.-P., C.E., M.G., E.E., A.A. and J.Z.-V. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by Fundació La Marató de TV3, La Marató 2015, Diabetis i Obesitat (grant number 201633.10) and Instituto de Salud Carlos III, (through the project PI18/00518, co-funded by European Regional Development Fund “Investing in your future”). This study has undergone peer review separately by both funding bodies. None of the funding bodies have had any access to the study design, the study data or the study conclusions.

Institutional Review Board Statement: This study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Review Board of Hospital Clinic de Barcelona (HCB/2016/0216, study protocol version 0.2).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study. Written informed consent has been obtained from the patients to publish this paper.

Data Availability Statement: The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Acknowledgments: The authors want to acknowledge Fundació La Marató de TV3 for the funding received and Fundació Clínic (especially to Francesca Vidal) for the administrative support given for this study.

Conflicts of Interest: J.Z.-V. is a grant holder for Novartis Pharmaceuticals, Bayer and Abbvie-Allergan, and a consultant for Abbvie-Allergan, Alcon, Alimera Sciences, Bausch and Lomb, Bayer, Brill Pharma, DORC, Novartis Pharmaceuticals, Preceyes, Roche, Topcon, and Zeiss. AA is a speaker for Topcon and Zeiss. None of the authors have any financial interest in the devices employed in this study.

References

1. Faselis, C.; Katsimardou, A.; Imprialos, K.; Deligkaris, P.; Kallistratos, M.; Dimitriadis, K. Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr. Vasc. Pharmacol.* **2019**, *18*, 117–124. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Bourne, R.R.A.; Stevens, G.A.; White, R.A.; Smith, J.L.; Flaxman, S.R.; Price, H.; Jonas, J.B.; Keeffe, J.; Leasher, J.; Naidoo, K.; et al. Causes of vision loss worldwide, 1990–2010: A systematic analysis. *Lancet Glob. Health* **2013**, *1*, e339–e349. [[CrossRef](#)]

3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO); CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* **2013**, *3*, 5–14.
4. Kramer, C.K.; Retnakaran, R. Concordance of retinopathy and nephropathy over time in Type 1 diabetes: An analysis of data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabet. Med.* **2013**, *30*, 1333–1341. [\[CrossRef\]](#)
5. Bjerg, L.; Hulman, A.; Charles, M.; Jørgensen, M.E.; Witte, D.R. Clustering of microvascular complications in Type 1 diabetes mellitus. *J. Diabetes Complic.* **2018**, *32*, 393–399. [\[CrossRef\]](#)
6. Jia, Y.; Tan, O.; Tokayer, J.; Potsaid, B.; Wang, Y.; Jonathan, J.; Kraus, M.F.; Subhash, H.; Fujimoto, J.G.; Hornegger, J.; et al. Angiography With Optical Coherence Tomography. *Clin. Sci.* **2012**, *20*, 3116–3121.
7. Ting, D.S.W.; Tan, G.S.W.; Agrawal, R.; Yanagi, Y.; Sie, N.M.; Wong, C.W.; Yeo, I.Y.S.; Lee, S.Y.; Cheung, C.M.G.; Wong, T.Y. Optical coherence tomographic angiography in type 2 diabetes and diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* **2017**, *135*, 306–312. [\[CrossRef\]](#)
8. Kalra, G.; Zarranz-Ventura, J.; Chahal, R.; Bernal-Morales, C.; Lupidi, M.; Chhablani, J. Optical computed tomography (OCT) angiolytics: A review of OCT angiography quantitative biomarkers. *Surv. Ophthalmol.* **2021**, in press. [\[CrossRef\]](#)
9. Dimitrova, G.; Chihara, E.; Takahashi, H.; Amano, H.; Okazaki, K. Quantitative retinal optical coherence tomography angiography in patients with diabetes without diabetic retinopathy. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2017**, *58*, 190–196. [\[CrossRef\]](#)
10. Ishibazawa, A.; Nagaoka, T.; Takahashi, A.; Omae, T.; Tani, T.; Sogawa, K.; Yokota, H.; Yoshida, A. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: A prospective pilot study. *Am. J. Ophthalmol.* **2015**, *160*, 35–44.e1. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
11. Agemy, S.A.; Scripsema, N.K.; Shah, C.M.; Chui, T.; Garcia, P.M.; Lee, J.G.; Gentile, R.C.; Hsiao, Y.S.; Zhou, Q.; Ko, T.; et al. Retinal vascular perfusion density mapping using optical coherence tomography angiography in normals and diabetic retinopathy patients. *Retina* **2015**, *35*, 2353–2363. [\[CrossRef\]](#)
12. Nesper, P.L.; Roberts, P.K.; Onishi, A.C.; Chai, H.; Liu, L.; Jampol, L.M.; Fawzi, A.A. Quantifying Microvascular Abnormalities With Increasing Severity of Diabetic Retinopathy Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2017**, *58*, BIO307–BIO315. [\[CrossRef\]](#)
13. Lee, D.H.; Yi, H.C.; Bae, S.H.; Cho, J.H.; Choi, S.W.; Kim, H. Risk factors for retinal microvascular impairment in type 2 diabetic patients without diabetic retinopathy. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0202103. [\[CrossRef\]](#)
14. Kim, A.Y.; Chu, Z.; Shahidzadeh, A.; Wang, R.K.; Puliafito, C.A.; Kashani, A.H. Quantifying microvascular density and morphology in diabetic retinopathy using spectral-domain optical coherence tomography angiography. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2016**, *57*, OCT362–OCT370. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Barraso, M.; Alé-Chilet, A.; Hernández, T.; Oliva, C.; Vinagre, I.; Ortega, E.; Figueras-Roca, M.; Sala-Puigdollers, A.; Esquinas, C.; Esmatjes, E.; et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Type 1 Diabetes Mellitus. Report 1: Diabetic Retinopathy. *Transl. Vis. Sci. Technol.* **2020**, *9*, 34. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
16. Cao, D.; Yang, D.; Huang, Z.; Zeng, Y.; Wang, J.; Hu, Y.; Zhang, L. Optical coherence tomography angiography discerns preclinical diabetic retinopathy in eyes of patients with type 2 diabetes without clinical diabetic retinopathy. *Acta Diabetol.* **2018**, *55*, 469–477. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
17. Kim, M.; Choi, S.Y.; Park, Y.-H. Quantitative analysis of retinal and choroidal microvascular changes in patients with diabetes. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 12146. [\[CrossRef\]](#)
18. De Carlo, T.E.; Chin, A.T.; Bonini Filho, M.A.; Adhi, M.; Branchini, L.; Salz, D.A.; Bauman, C.R.; Crawford, C.; Reichel, E.; Witkin, A.J.; et al. Detection of microvascular changes in eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Retina* **2015**, *35*, 2364–2370. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
19. Forte, R.; Haulani, H.; Jürgens, I. Quantitative and qualitative analysis of the three capillary plexuses and choriocapillaris in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus without clinical signs of diabetic retinopathy. A prospective pilot study. *Retina* **2020**, *40*, 333–344. [\[CrossRef\]](#)
20. Tang, F.Y.; Ng, D.S.; Lam, A.; Luk, F.; Wong, R.; Chan, C.; Mohamed, S.; Fong, A.; Lok, J.; Tso, T.; et al. Determinants of Quantitative Optical Coherence Tomography Angiography Metrics in Patients with Diabetes. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 2575. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
21. Liu, G.; Xu, D.; Wang, F. New insights into diabetic retinopathy by OCT angiography. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2018**, *142*, 243–253. [\[CrossRef\]](#)
22. Khadamy, J.; Aghdam, K.A.; Falavarjani, K.G. An Update on Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy. *J. Ophthalmic Vis. Res.* **2018**, *13*, 487–497. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Lu, Y.; Simonett, J.M.; Wang, J.; Zhang, M.; Hwang, T.; Hagag, A.M.; Huang, D.; Li, D.; Jia, Y. Evaluation of automatically quantified foveal avascular zone metrics for diagnosis of diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2018**, *59*, 2212–2221. [\[CrossRef\]](#)
24. Bernal-Morales, C.; Alé-Chilet, A.; Martín-Pinardel, R.; Barraso, M.; Hernández, T.; Oliva, C.; Vinagre, I.; Ortega, E.; Figueras-Roca, M.; Sala-Puigdollers, A.; et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Type 1 Diabetes Mellitus. Report 4: Glycated Haemoglobin. *Diagnostics* **2021**, *11*, 1537. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Vadalà, M.; Castellucci, M.; Guarrasi, G.; Terrasi, M.; La Blasca, T.; Mulè, G. Retinal and choroidal vasculature changes associated with chronic kidney disease. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **2019**, *257*, 1687–1698. [\[CrossRef\]](#)
26. Yeung, L.; Wu, I.; Sun, C.; Liu, C.; Chen, S.; Tseng, C.; Lee, H.; Lee, C. Early retinal microvascular abnormalities in patients with chronic kidney disease. *Microcirculation* **2019**, *26*, e12555. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

27. Ahmadzadeh Amiri, A.; Sheikh Rezaee, M.R.; Ahmadzadeh Amiri, A.; Soleymanian, T.; Jafari, R.; Ahmadzadeh Amiri, A. Macular Optical Coherence Tomography Angiography in Nephropathic Patients with Diabetic Retinopathy in Iran: A Prospective Case–Control Study. *Ophthalmol. Ther.* **2020**, *9*, 139–148. [\[CrossRef\]](#)
28. Tom, E.S.; Saraf, S.S.; Wang, F.; Zhang, Q.; Vangipuram, G.; Limonte, C.P.; de Boer, I.H.; Wang, R.K.; Rezaei, K.A. Retinal Capillary Nonperfusion on OCT-Angiography and Its Relationship to Kidney Function in Patients with Diabetes. *J. Ophthalmol.* **2020**, *2020*, 2473949. [\[CrossRef\]](#)
29. Zhuang, X.; Cao, D.; Zeng, Y.; Yang, D.; Yao, J.; Kuang, J.; Xie, J.; He, M.; Cai, D.; Zhang, S.; et al. Associations between retinal microvasculature/microstructure and renal function in type 2 diabetes patients with early chronic kidney disease. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2020**, *168*, 108373. [\[CrossRef\]](#)
30. Wang, W.; He, M.; Gong, X.; Wang, L.; Meng, J.; Li, Y.; Xiong, K.; Li, W.; Huang, W. Association of renal function with retinal vessel density in patients with type 2 diabetes by using swept-source optical coherence tomographic angiography. *Br. J. Ophthalmol.* **2020**, *104*, 1768–1773. [\[CrossRef\]](#)
31. Zarranz-Ventura, J.; Barraso, M.; Alé-Chilet, A.; Hernandez, T.; Oliva, C.; Gascón, J.; Sala-Puigdollers, A.; Figueras-Roca, M.; Vinagre, I.; Ortega, E.; et al. Evaluation of microvascular changes in the perifoveal vascular network using optical coherence tomography angiography (OCTA) in type I diabetes mellitus: A large scale prospective trial. *BMC Med. Imaging* **2019**, *19*, 91. [\[CrossRef\]](#)
32. Wilkinson, C.P.; Ferris, F.L.; Klein, R.E.; Lee, P.P.; Agardh, C.D.; Davis, M.; Dills, D.; Kampik, A.; Pararajasegaram, R.; Verdaguer, J.T.; et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* **2003**, *110*, 1677–1682. [\[CrossRef\]](#)
33. Levey, A.S.; Stevens, L.A.; Schmid, C.H.; Zhang, Y.; Castro, A.F.; Feldman, H.I.; Kusek, J.W.; Eggers, P.; Van Lente, F.; Greene, T.; et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann. Intern. Med.* **2009**, *150*, 604–612. [\[CrossRef\]](#)
34. Spaide, R.F.; Fujimoto, J.G.; Waheed, N.K.; Sadda, S.R.; Staurengi, G.; States, U.; Science, C.; States, U.; Angeles, L.; States, U.; et al. Optical coherence tomography angiography. *Prog. Retin. Eye Res.* **2018**, *64*, 1–55. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
35. Cankurtaran, V.; Inanc, M.; Tekin, K.; Turgut, F. Retinal Microcirculation in Predicting Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetic Patients without Retinopathy. *Ophthalmologica* **2020**, *243*, 271–279. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
36. Liu, D.W.; Haq, Z.; Yang, D.; Stewart, J.M. Association between smoking history and optical coherence tomography angiography findings in diabetic patients without diabetic retinopathy. *PLoS ONE* **2021**, *16*, e0253928. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
37. Shaw, L.T.; Khanna, S.; Chun, L.Y.; Dimitroyannis, R.C.; Rodriguez, S.H.; Massamba, N.; Hariprasad, S.M.; Skondra, D. Quantitative optical coherence tomography angiography (Octa) parameters in a black diabetic population and correlations with systemic diseases. *Cells* **2021**, *10*, 551. [\[CrossRef\]](#)
38. Ucgul Atilgan, C.; Atilgan, K.G.; Kosekahya, P.; Goker, Y.S.; Karatepe, M.S.; Caglayan, M.; Citirik, M. Retinal Microcirculation Alterations in Microalbuminuric Diabetic Patients with and without Retinopathy. *Semin. Ophthalmol.* **2021**, *36*, 406–412. [\[CrossRef\]](#)
39. da Silva, M.O.; do Carmo Chaves, A.E.C.; Gobbato, G.C.; dos Reis, M.A.; Lavinsky, F.; Schaan, B.D.; Lavinsky, D. Early neurovascular retinal changes detected by swept-source OCT in type 2 diabetes and association with diabetic kidney disease. *Int. J. Retin. Vitro.* **2021**, *7*, 73. [\[CrossRef\]](#)
40. Kim, K.; Kim, E.S.; Yu, S.-Y. Optical coherence tomography angiography analysis of foveal microvascular changes and inner retinal layer thinning in patients with diabetes. *Br. J. Ophthalmol.* **2018**, *102*, 1226–1231. [\[CrossRef\]](#)
41. Sabanayagam, C.; Xu, D.; Ting, D.S.W.; Nusinovici, S.; Banu, R.; Hamzah, H.; Lim, C.; Tham, Y.; Cheung, C.Y.; Tai, E.S.; et al. Articles A deep learning algorithm to detect chronic kidney disease from retinal photographs in community-based populations. *Lancet* **2020**, *2*, e295–e302. [\[CrossRef\]](#)
42. Zhang, K.; Liu, X.; Xu, J.; Yuan, J.; Cai, W.; Chen, T.; Wang, K.; Gao, Y.; Nie, S.; Xu, X.; et al. Deep-learning models for the detection and incidence prediction of chronic kidney disease and type 2 diabetes from retinal fundus images. *Nat. Biomed. Eng.* **2021**, *5*, 533–545. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
43. Lee, A.Y.; Yanagihara, R.T.; Lee, C.S.; Blazes, M.; Jung, H.C.; Chee, Y.E.; Gencarella, M.D.; Gee, H.; Maa, A.Y.; Cockerham, G.C.; et al. Multicenter, Head-to-Head, Real-World Validation Study of Seven Automated Artificial Intelligence Diabetic Retinopathy Screening Systems. *Diabetes Care* **2021**, *44*, 1168–1175. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

5. Discusión:

En esta tesis, se presentan dos áreas en las que se utiliza la técnica de OCTA (Angiografía de Coherencia Óptica) para investigar la asociación entre parámetros oculares y sistémicos en pacientes con diabetes tipo 1 (DM1). El Artículo 1 se centra en la relación entre los niveles de HbA1c (control metabólico) y las mediciones microvasculares obtenidas mediante OCTA en pacientes con DM1 con y sin retinopatía diabética (DR). Por otro lado, el Artículo 2 explora la capacidad de los parámetros de OCTA para identificar diferentes categorías de ND en pacientes con DM1. De los parámetros estudiados, la DV y la ZAFc fueron los más consistentes para encontrar diferencias estadísticamente significativas en ambos artículos. Por ello, en los estudios que se realicen en el futuro se podría poner el foco en estos 2 parámetros.

Estos hallazgos sugieren que la OCTA puede ser una herramienta útil para evaluar el estado microvascular en pacientes con DM tipo 1 y para identificar aquellos en riesgo de complicaciones diabéticas, como la enfermedad renal diabética y en los consiguientes eventos cardiovasculares. Esto respalda la importancia de utilizar la OCTA como una herramienta de diagnóstico no invasiva y objetiva en el manejo de pacientes con DM tipo 1.

Relación ojo y riñón

La asociación entre enfermedades sistémicas y ojo es conocida desde los principios de la medicina. Pero no fue hasta 1836 que se reportó por primera vez la asociación entre enfermedad renal y ocular (albuminuria y pérdida de visión) por el nefrólogo británico Richard Bright (63). Y habría que esperar casi 60 años a que el oftalmólogo británico Marcus Gunn describiera la retinopatía hipertensiva en pacientes con enfermedad renal crónica en 1892(64). Ojo y riñón tienen un punto de partida común: la embriogénesis entre las 4 y 6 semanas de vida, con lo que alteraciones en este periodo crítico puede dar

alteraciones en ambos órganos. Los síndromes oculorenales son anomalías genéticas que deben sospecharse en pacientes jóvenes que debutan con insuficiencia renal: esclerosis tuberosa, enfermedad de Anderson-Fabry, síndrome Von-Hippel-Lindau, Sturge-Weber, WAGR(O), Alport, Bardet-Biedl (65), Joubert, papilo-renal, oculo-renal-cerebelar, oculo-cerebro-renal, displasia renal-catarata-ceguera, Senior-Loken, Pierson, Alström y Sensenbrenner(66).

Aparte de la embriología, hay similitudes en la estructura vascular del glomérulo y coroides y en el rol que tiene el eje renina-angiotensina-aldosterona en ambos tejidos. Hay evidencia que la angiotensina II está implicada en la RD, con evidencia documentada de su influencia en la neovascularización, la permeabilidad vascular, la inflamación, la disfunción glial, estrés oxidativo y producción de factores de crecimiento endotelial(67). Esto parece tener mayor importancia en las enfermedades oculorenales adquiridas: DM, hipertensión arterial, vasculitis (poliangeitis granulomatosa, poliangeitis microscópica, poliangeitis granulomatosa con eosinofilia, Behçet y crioglobulinemia) y uveítis nefritis túbulo-intersticial (TINU).

La clínica ocular por fallo renal puede ser variada: edema palpebral, queratopatía cálcica en banda, cataratas, hipertensión ocular, retinopatía (hipertensiva y según la causa), desprendimiento de retina exudativo, neuropatía óptica (anterior isquémica y urémica). Por otro lado, según la causa, puede haber alteraciones específicas, como es el caso de la patología que nos compete, la RD.

La retinografía es un pilar fundamental en el seguimiento de los pacientes DM sobre todo en el screening de RD en el presente. Varios estudios han investigado la asociación entre signos microvasculares en retinografías (entre ellos los calibres arteriolares y venulares retinianos), la RD con el riesgo de ND (68). En un estudio prospectivo de casi 2000 pacientes DM2 se encontró asociación entre RD y ND y por otro lado al analizar las imágenes mediante software el grosor arterial y venoso retiniano tienen mayor riesgo de ND en asiáticos y caucásicos respectivamente (68). La Retinografía de campo ultra

amplio (UWF) y la Angiografía Fluoresceínica apenas se han utilizado en estudios específicos en relación con ND.

La OCT es una herramienta crucial en la detección del edema macular diabético, el cual es más frecuente en etapas avanzadas de ND.

La OCT puede medir también el grosor coroideo, sobre todo con técnicas como las tecnologías Spectral Domain + Enhanced Depth imaging (EDI, imagen con profundidad aumentada) o Swept Source. Hay evidencia en relación a microalbuminuria sin signos de RD, pero todavía existe controversia pudiendo encontrar adelgazamiento (69,70) o engrosamiento (71,72) de la coroides dependiendo de la serie evaluada.

Revisión estudios OCTA y control metabólico

En cuanto a la bibliografía referente a asociación entre parámetros de OCTA y hemoglobina glicada (o control metabólico) en pacientes con DM la bibliografía es algo limitada. A fecha de Mayo 2024 hemos encontrado 17 estudios publicados al respecto desde el año 2017, resumidos en la **tabla 7**.

De la bibliografía existente la mayoría son cohortes originarias de Asia oriental en 10 artículos, y 3 Asia occidental, 2 Europa, 1 América del norte 1 Asia sudeste. En cuanto al tipo de diabetes, la mayoría son DM-T2 y sólo 4 están constituidos exclusivamente por DM-T1, al igual que nuestro estudio. La “n” de los estudios varía entre 29 a 286 pacientes, mientras que nuestro estudio se compone de 478 pacientes diabéticos. Estudios controlados, como el nuestro, fueron la mitad de ellos (nueve). Al estratificar por grados de retinopatía diabética, la mitad (nueve) fueron exclusivamente en pacientes sin RD, y del resto, cinco incluyeron pacientes con RDP, en nuestro estudio dos tercios fueron NRD y un cuarto RD leve y a pesar de incluir RD más avanzadas fueron poco representativas por baja frecuencia. Por ello, al revisar la bibliografía existente podemos concluir que las cohortes evaluadas en estudios precedentes son heterogéneas y en términos generales de menor tamaño que nuestra población de estudio.

Tabla 7. Artículos relevantes publicados hasta mayo 2024 de OCTA y Hemoglobina glicada.

Autor	Año	Tipo Diabetes	Pacientes / ojos	Controles	Grados RD (%)	País	HbA1c (%)	Dispositivo OCTA	Software	Parámetro OCTA	Plexo Vascular capilar	Área captura (mm)	Diferencias parámetro OCTA según HbA1c
Golebiewska <i>et al.</i> (41)	2017	1	94 ≤18 años / 188	36	NRD	Polonia	8,2 (1,3)	RTVue XR Avanti, Optovue	Nativo	DV, ZAFa	S, P	3x3	Correlación HbA1c DV(S) débil
Gozlan <i>et al.</i> (73)	2017	1, 2	35 / 58	-	0/33/41/26/0	Francia	7,6 (1,5)	RTVue XR Avanti, Optovue	Adaptado Image J	INPV, ZAFa, ZAFc ⁻¹ , ZAFp	S, P	3x3	correlación HbA1c: INPV(S) débil, ZAFa moderada, ZAFc ⁻¹ moderada, ZAFp débil
Tang <i>et al.</i> (37)	2017	1, 2	286 / 434	-	39/28/26/grave o RDP 7	Hong-Kong	7,4 (1,4)	Triton, Topcon	Adaptado MATLAB	DV, IDV, DF, ZAFa, ZAFc	S	3x3	-
Ting <i>et al.</i> (40)	2017	2	50 / 100	-	19/17/21/22/21	Singapur	7,9 (1,7)	Triton, Topcon	Adaptado Image J	DV, DF	S, P	3x3	Aumento DF (S y P) en HbA1c ≥ 8%
Cao <i>et al.</i> (38)	2018	2	71 / 71	67	NRD	China	8,6 (3,0)	RTVue XR Avanti, Optovue	Nativo	DV, ZAFa	S, P	6x6	-
Lee <i>et al.</i> (39)	2018	2	74 / 74	34	NRD	Corea del Sur	8,0 (IQR 6,7, 10,2)	Triton, Topcon	Adaptado Image J	DV, ZAFa	S, P	3x3	-
Inanc <i>et al.</i> (74)	2019	1	60 ≤18 años / 60	57	NRD	Turquía	6,4 (1,1)	RTVue XR Avanti, Optovue	Nativo	DV, ZAFa, ZAFp, ZAFc ⁻¹ , ZAFs	S, P	6x6	-
Yang <i>et al.</i> (75)	2019	n.e.	103/ 103	43	7/22/28/19/24	China	8,1 (1,8)	RTVue XR Avanti, Optovue	Nativo	DV	C	3x3, 6x6	Correlación HbA1c y DV no especificada
Onoe <i>et al.</i> (76)	2020	1	29 (niños y adultos) / 58	24	NRD	Japón	8,1 (0,9)	RTVue XR Avanti, Optovue	Nativo	DV, ZAFa	retiniano	3x3	Correlación HbA1c y ZAFa despreciable
Park <i>et al.</i> (77)	2020	2	64 / 64	48	NRD	Corea del Sur	7,5 (1,3)	Triton, Topcon	Nativo	DV, ZAFa	S, P	3x3	-
Tang <i>et al.</i> (78)	2020	1, 2	250 / 397	-	43/25/23/9/0	Hong-Kong	7,5 (1,3)	Triton, Topcon	Adaptado Matlab	DV, DF, ZAFa	P	3x3	-
Zhuang <i>et al.</i> (58)	2020	2	150 / 150	-	NRD 25 /RDNP 59 /RDP 16	China	9,5 (2,2)	RTVue XR Avanti, Optovue	Nativo	DV, ZAFa	S, P	6x6	-
Kara <i>et al.</i> (79)	2021	1	60 <18 años / 120	59	NRD	Turquía	9,8 (1,9)	RTVue XR Avanti, Optovue	Nativo	DV, ZAFa, ZAFp, ZAFc ⁻¹ , ZAFs, ZAFd	S, P	6x6	Correlación HbA1c y DV(S) débil
Shaw <i>et al.</i> (59)	2021	1, 2	52 /52	-	NRD	EEUU afroamericanos	7,6 (2,0)	RTVue XR Avanti, Optovue	Nativo	DV, ZAFa, ZAFp, ZAFc ⁻¹	S, P	3x3	-
Ucguil Atilgan <i>et al.</i> (60)	2021	2	70/70	-	NRD 57/ leve 43	Turquía	7,7 (1,2)	RTVue XR Avanti, Optovue	Nativo	DV	S, P, C	6x6	-
Nuestro estudio(80)	2021	1	478/478	115	64/26/4/1/5	España	7,5 (1,0)	Cirrus, Zeiss	Nativo	DV, DP, ZAFa, ZAFp, ZAFc	S	3x3	DV, ZAFc
Li <i>et al.</i> (81)	2023	2	114/236	-	20/38/11/15/16	China	9,69 (2,56)	Cirrus, Zeiss	Nativo	DV, DP, ZAFa, ZAFp, ZAFc	S	6x6	-
Lee K <i>et al.</i> (82)	2024	2	169/169	90	NRD	Corea del Sur	7,3 (0,8)	Plex Elite 9000, Zeiss	Adaptado Image J	DV, ZAFa, DefFD	S, P, C	6x6	Diferencias DefFD (C) según HbA1c

Abreviaturas: DF: dimensión fractal; DefFD: déficit de flujo densidad; DP: densidad de perfusión; DV: densidad vascular; Grados retinopatía diabética (RD): ausente/leve/moderada/grave/proliferativa; HbA1c: hemoglobina glicada; DefFD defecto flujo densidad; IDV: índice diámetro vascular; INPV: índice de no perfusión vascular; MAU: microalbuminuria en orina; n.e.: no especificado; NRD: no retinopatía diabética; OCTA: tomografía de coherencia óptica angiografía; RAC: razón albuminuria/creatinuria; RDNP: retinopatía diabética no proliferativa; RDP: retinopatía diabética proliferativa; S: plexo capilar superficial; P: plexo profundo; C: plexo coroideo; DO: plexo capilar disco óptico; ZAFa: zona avascular foveal área; ZAFp: zona avascular foveal perímetro; ZAFc: zona avascular foveal circularidad; ZAFc⁻¹: zona avascular foveal índice de acircularidad; ZAFs: zona avascular foveal área sin flujo; ZAFd: zona avascular foveal densidad foveal.

En relación con el control metabólico, los valores promedio de cada cohorte de HbA1c variaron de 6,4 a 9,8% con un promedio entre los estudios de 8,1%, nuestro estudio se encuentra dentro de este rango con un media levemente inferior de 7,5% de glicada para el total de la cohorte. Los dispositivos de OCTA que se utilizaron en estas series también fueron diferentes, en la mayoría se utilizó Optovue (en 10 estudios), luego Topcon en cinco y en sólo dos Zeiss, al igual que nuestro estudio. El software de análisis de las capturas la mayoría fue el nativo de la máquina (once) en su versión comercial, de la misma manera que el nuestro (Zeiss Angioplex).

El parámetro OCTA más utilizado fue DV (quince) y ZAFa (catorce) y en menor medida ZAFc (seis) y ZAFp (cinco), similar a lo utilizado por nosotros. Respecto al plexo vascular analizado, en la mayoría se estudió de manera simultánea los plexos superficial y profundo (once) y exclusivamente el superficial en dos, como en el nuestro. Finalmente, el Área de captura más usado fue 3x3mm (nueve) como el nuestro y en segundo lugar 6x6mm (siete).

De los 17 artículos sobre este tema de control glicémico a través de la hemoglobina glicosilada, en 7 se encontraron diferencias estadísticamente significativas y los repasaremos a continuación:

Golebiewska *et al* (41). Estudio pediátrico de diabéticos menores de 18 años. Se analizaron las OCTA de 188 ojos de 94 pacientes y 36 controles. Se encontró correlación débil entre HbA1c y DV sólo en el plexo superficial en la captura 3x3mm ($r = -0,17$ $p = 0,039$).

Gozlan *et al* (73). Estudio pediátrico de diabéticos menores de 18 años. Se analizaron las OCTA de 58 ojos de 35 pacientes. Se encontró correlación con HbA1c y INPV plexo superficial débil ($r = 0,272$ $p = 0,039$), ZAFa moderada ($r = 0,437$ $p = 0,004$), ZAFc⁻¹ moderada ($r = 0,554$ $p < 0,0001$), ZAFp débil ($r = 0,322$ $p = 0,021$).

Ting *et al* (40) analizaron las OCTA del ojo izquierdo de 50 pacientes. Se encontró en pacientes con mal control metabólico ($HbA1c \geq 8\%$) aumento de DF en los plexos superficial y profundo en la captura 3x3mm ($p < 0,01$).

Yang *et al* (75) analizaron las OCTA del ojo derecho de 103 pacientes y se incluyeron ojos con edema macular diabético en su mayoría (51,6%), con 43 controles sanos. Se encontró correlación entre $HbA1c$ y DV en el plexo coroideo en las capturas 3x3mm ($p < 0,001$) y 6x6mm ($p < 0,001$), sin especificar la fuerza de correlación.

Onoe *et al* (76). Estudio muy heterogéneo en cuanto a grupo etario, con pacientes entre 5 a 44 años. Se analizaron las OCTA de 58 ojos de 29 pacientes, con 24 controles. Se encontró correlación despreciable entre $HbA1c$ y ZAFa en el plexo retiniano (unión plexos superficial y profundo) en la captura 3x3mm ($r=0,026$ $p=0,019$).

Kara *et al* (79) analizaron las OCTA de 238 ojos de 119 pacientes y 59 controles. Se encontró correlación débil entre $HbA1c$ en DV sólo en el plexo S en la captura 6x6mm ($r=0,305$ $p=0,001$).

Lee K *et al*. (82) el artículo más reciente, analizaron las OCTA de 169 ojos de 169 DM2 sin RD y 90 controles, y, similar a la metodología de nuestro estudio, agruparon según intensidad de control metabólico $Hb1Ac \leq 7\%$ vs $>7\%$ y según la variabilidad de glicada durante un año. Se realizaron las capturas con tamaño 6x6mm y se compararon DV y ZAFa en los plexos superficial y profundo, y densidad de déficit de flujo (DefFD) en plexo coroideo, pero solo se encontraron diferencias según intensidad de control metabólico (niveles $HbA1c$) para DefFD en plexo coroideo ($p=0,003$).

A pesar de que nuestro estudio no realizó mediciones en el plexo vascular coroideo, es importante señalar que de los 3 artículos que sí lo midieron, Yang *et al*.(75) y Lee K *et al*. (82) encontraron diferencias estadísticamente significativas. Se debe tener en cuenta que en el trabajo de Yang *et al*. los

autores afirman encontrar correlación entre los niveles de glicada y DV, pero no se especifica el coeficiente de correlación o la fuerza de asociación.

En nuestro artículo se encontraron diferencias según la HbA1c y algunos parámetros de OCTA. Nuestros pacientes DM-noRD mostraron diferencias significativas en VD (plexo vascular superficial) según control metabólico. Similar a nuestros hallazgos, Golebiewska *et al.* (41) y Kara *et al.* (79) encontraron correlación débil entre niveles de HbA1c y DV en el plexo superficial. Por otro lado, en nuestros pacientes DM-noRD se encontró correlación negativa entre los niveles de HbA1c y ZAFc. De manera análoga, Gozlan *et al.* (73) encontró correlación moderada entre niveles de HbA1c y ZAFc⁻¹. Las diferencias con los artículos publicados puedan deberse a varios factores, entre ellos: los tamaños muestrales pequeños, cohortes de razas distintas compuestas por DM2 en su mayoría con peor control metabólico y capturas con dispositivos de distintas casas comerciales. Por lo que debemos tener en cuenta estos factores al momento de interpretar los resultados.

Revisión estudios OCTA y enfermedad renal

En cuanto a la bibliografía referente a asociación entre parámetros de OCTA y enfermedad renal crónica en pacientes con DM la bibliografía también es algo escasa. Hay 18 estudios publicados al respecto desde el año 2017 hasta la fecha (agosto 2023) resumidos en la **tabla 8**.

De la bibliografía existente la mayoría son cohortes originarias de Asia oriental con 9 artículos, 4 Asia occidental, 2 Asia sudeste, 2 Norteamérica y 2 Sudamérica. En cuanto al tipo de diabetes, la mayoría son DM-T2 y sólo 1 está constituido exclusivamente por DM-T1, al igual que nuestro estudio.

La “n” de los estudios varía entre 10 a 874 pacientes, nuestro estudio se compone de 478 pacientes diabéticos. Estudios controlados, como el nuestro, fueron la mitad de ellos (diez). Al estratificar por grados de retinopatía diabética, algo menos de la mitad (siete) fueron exclusivamente pacientes sin RD, y del resto, seis incluyeron pacientes con RDP, en nuestro estudio dos

Tabla 8. Artículos relevantes publicados hasta mayo 2024 de OCTA y nefropatía diabética.

Autor	Año	Tipo Diabetes	Pacientes / ojos	Controles	Grados RD (%)	País	HbA1c (%)	Parámetro renal	Variable continua o grupos renal	Dispositivo OCTA	Software	Parámetro OCTA	Plexo Vascular capilar	Área captura (mm)	Diferencias parámetro OCTA y según ND
Tang <i>et al.</i> (37)	2017	1, 2	286 / 434	-	39/28/26/grave o RDP 7	Hong-Kong	7,4 (1,4)	TFGe ¹	continua	Triton, Topcon	Adaptado MATLAB	DV, IDV, DF, ZAFa, ZAFc	S	3x3	-
Ting <i>et al.</i> (40)	2017	2	50 / 100	-	19/17/21/22/21	Singapur	7,9 (1,7)	TFGe ^{ne}	G1 vs G2-3-4	Triton, Topcon	Adaptado Image J	DV, DF	S, P	3x3	DV, DF (SP)
Cao <i>et al.</i> (38)	2018	2	71 / 71	67	NRD	China	8,6 (3,0)	Creatinina sérica	continua	RTVue XR Avanti, Optovue	Nativo	DV, ZAFa	S, P	6x6	-
Lee <i>et al.</i> (39)	2018	2	74 / 74	34	NRD	Corea del Sur	8,0 (IQR 6,7, 10,2)	TFGe ²	G1-2 vs G3-4-5	Triton, Topcon	Adaptado Image J	DV, ZAFa	S, P	3x3	ZAFa (P)
Ahmadzadeh-Amiri <i>et al.</i> (54)	2019	2	46 / 46	57	RDNP 60 / RDP 40	Irán	7,9 (1,8)	TEA	A1-2 vs A3	Cirrus, Zeiss	Nativo	ZAFa	S, P	3x3	ZAFa (S,P)
Yang <i>et al.</i> (75)	2019	n.e.	103 / 186	43	7/22/28/19/24	China	8,1 (1,8)	TFGe ¹	continua	RTVue XR Avanti, Optovue	Nativo	DV	C	3x3, 6x6	DV (3 y 6)
Cankurtaran <i>et al.</i> (55)	2020	2	86 / 86	51	NRD	Turquía	8,2 (2,0)	TEA	A1 vs A2	RTVue XR Avanti, Optovue	Nativo	DV	S, P	6x6	DV (S-6)
Tom <i>et al.</i> (56)	2020	2	10 / 11	-	NRD 60 / RD 40	USA	8,1 (1,3)	TFGe ¹ , RAC	continuas	Plex Elite 9000, Zeiss	Algoritmo OMAG	DV, ANP	n.e.	12x12	INPV 30°
W. Wang <i>et al.</i> (57)	2020	2	874 / 874	-	NRD 88 / RD 12	China	6,9 (1,3)	TFGe ³ , MAU	continuas / G1,G2,G3	Triton, Topcon	Nativo	DV	S	3x3	DV (S-3)
Zhuang <i>et al.</i> (58)	2020	2	150 / 150	-	NRD 25/ RDNP 59 /RDP 16	China	9,5 (2,2)	TFGe ¹ , RAC	continuas / G1,G2,G3 / RAC UNKF	RTVue XR Avanti, Optovue	Nativo	DV, ZAFa	S, P	6x6	DV y ZAFa (SP)

Ucguil Atilgan <i>et al.</i> (60)	2021	2	70 / 70	-	NRD 57/ leve 43	Turquía	7,7 (1,2)	TEA, creatinina sérica	continuas / A1 vs A2	RTVue XR Avanti, Optovue	Nativo	DV	S, P, C	6x6	DV (SP)
da Silva <i>et al.</i> (61)	2021	2	129 / 258	37	NRD 80/ leve 20	Brasil	8,3 (1,6)	TFGe ¹ , MAU	NND vs ND	Triton, Topcon	Nativo	DV, ZAFa	S, P, C	6x6	-
Kara <i>et al.</i> (79)	2021	1	60 <18 años / 120	59	NRD	Turquía	9,8 (1,9)	TEA	continua	RTVue XR Avanti, Optovue	Nativo	DV, ZAFa, ZAFp, ZAFc ¹ , ZAFs, ZAFd	S, P, DO	6x6	DV (DO)
Shaw <i>et al.</i> (59)	2021	1, 2	52 / 52	-	NRD	EEUU afroamericanos	7,6 (2,0)	TFGe ^{ne} , RAC	continuas	RTVue XR Avanti, Optovue	Nativo	DV, ZAFa, ZAFp, ZAFc ¹	S, P	3x3	-
Q. Wang <i>et al.</i> (83)	2021	2	447 / 447	-	NRD	China	7,4 (1,4)	TFGe ¹ , RAC	continuas / A1,A2,A3	Cirrus, Zeiss	Nativo	DV, PV	S	3x3	DV y PV
Nuestro estudio (84)	2021	1	478 / 478	115	64/26/4/1/5	España	7,5 (1,0)	TFGe¹, RAC	A1 vs A2 / G1 vs G2 / K1 vs K2	Cirrus, Zeiss	Nativo	DV, DP, ZAFa, ZAFp, ZAFc	S	3x3	DV y ZAFc
da Silva <i>et al.</i> (85)	2022	2	93 / 93	34	NRD 82 / leve 18	Brasil	8,3 (1,7)	TFGe ¹ , MAU	NND vs ND	Triton, Topcon	Nativo	DV	C	6x6	-
Yong <i>et al.</i> (86)	2022	n.e.	124 /124	71	NRD	Malasia	8,1 (1,9)	TFGe ¹	G3-4-5	Cirrus, Zeiss	Nativo	DV, PV, ZAFa	S	6x6	DV y PV
Li <i>et al.</i> (81)	2023	2	114 / 236	-	20/38/11/15/16	China	9,7 (2,6)	TFGe ¹ , RAC	Continuas, G3-4-5	Cirrus, Zeiss	Nativo	DV, PV, ZAFa, ZAFp, ZAFc	S	6x6	DV, ZAFa, ZAFp
Kim <i>et al.</i> (87)	2024	2	180 / 180	50	17/14/27/29/13	Corea del Sur	7,6 (1,6)	RAC	A1 vs A2-3	Plex Elite 9000, Zeiss	Adaptado MATLAB	DV, ANP, ZAFa, ZAFc	n.e.	12x12	INPV

Abreviaturas: A1,A2,A3: Categorías de albuminuria en enfermedad renal crónica según Guías KDIGO CKD Workgroup(42); RAC UNKF: categorías albuminuria adaptadas de USA National Kidney Foundation 2009; etapa 1 (RAC <10 mg/g), etapa 2 (RAC 10–29 mg/g), etapa 3 (RAC 30–299 mg/g), etapa 4 (RAC 300–999 mg/g) y etapa 5 (RAC >1000 mg/g); DF: dimensión fractal; DFC: densidad flujo capilar; DP: densidad de perfusión; DV: densidad vascular; G1,G2,G3,G4,G5: Categorías de tasa de filtración glomerular en la enfermedad renal crónica según Guías KDIGO CKD Workgroup(42); Grados retinopatía diabética (RD): ausente/leve/moderada/grave/proliferativa; HbA1c: hemoglobina glicada; ANP: área de no perfusión; INPV: índice de no perfusión vascular; K1, K2: Riesgo según pronóstico enfermedad renal crónica KDIGO(42), K1 riesgo bajo, K2 riesgo moderado; MAU: microalbuminuria en orina; n.e.: no especificado; ND: nefropatía diabética; n.e. : no especificado; NND: no nefropatía diabética; NRD: no retinopatía diabética; OCTA: tomografía de coherencia óptica angiografía; RAC: razón albuminuria/creatinuria; RDNP: retinopatía diabética no proliferativa; RDP: retinopatía diabética proliferativa; S: plexo capilar superficial; P: plexo capilar profundo; C: plexo capilar coroideo; DO: plexo capilar disco óptico; TEA: tasa de excreción de albúmina en 24 horas; TFGe¹: tasa de filtrado glomerular estimado mediante ecuación Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CDK-EPI) ; TFGe²: tasa de filtrado glomerular estimado mediante ecuación Modification of Diet in Renal Disease (MDRD); TFGe³: tasa de filtrado glomerular estimado mediante ecuación Xiangya; TFGe^{ne}: tasa de filtrado glomerular estimado no especificado; ZAFa: zona avascular foveal área; ZAFp: zona avascular foveal perímetro; ZAFc: zona avascular foveal circularidad; ZAFc¹: zona avascular foveal índice de acircularidad; ZAFs: zona avascular foveal área sin flujo; ZAFd: zona avascular foveal densidad foveal.

tercios fueron NRD y un cuarto RD leve y a pesar de incluir RD más avanzadas fueron poco representativas por baja frecuencia. En relación con el control metabólico, los valores promedio de cada cohorte de HbA1c variaron de 6,9 a 9,8% con un promedio entre los estudios 8,2%, nuestro estudio se encuentra en este rango con una media levemente inferior, de un 7,5% de glicada. Los dispositivos de OCTA que se utilizaron en estos trabajos fueron más variados: en la mayoría se utilizó Optovue (en siete estudios), luego Topcon en seis y en cinco Zeiss, al igual que nuestro estudio. El software de análisis de las capturas la mayoría fue el nativo de la máquina (14 artículos), de la misma manera que el nuestro. El parámetro OCTA más utilizado fue DV (diecisiete) y ZAFa (once) y en menor medida ZAFc (cinco) y ZAFp (tres), similar a lo utilizado por nosotros. El plexo vascular analizado en la mayoría se estudió de manera simultánea los plexos superficial y profundo (8 artículos) y en menor grado solo el superficial (cinco) como en el nuestro. Finalmente, el Área de captura más usado fue 6x6mm en la mitad (nueve) y en segundo lugar 3x3mm (siete) como el nuestro. Los parámetros renales analizados fueron: TFG en la mayoría (trece) con distintas fórmulas (CDK-EPI en 9, MDRD en 1, Xiangya en 1 y no especificado en 2), RAC en 4, TEA en 4, MAU 3, creatinina plasmática en 2. En nuestro estudio utilizamos RAC y TFG con fórmula CDK-EPI.

Para el análisis estadístico los parámetros renales fueron utilizados como variables continuas en once (TFGe 8, RAC 5, crea 2, TEA 2, MAU 1) y agrupada según categorías de Albuminuria (seis), categorías de TFGe (cinco), nefropatía diabética vs no nefropatía (dos). En el nuestro agrupamos según categoría de albuminuria, categoría de TFGe (CDK-EPI) y categorías de riesgo pronóstico de ERC según la clasificación KDIGO.

De los 19 artículos de renal, en 14 se encontraron diferencias estadísticamente significativas y los repasaremos a continuación:

Ting *et al.* (40) analizaron las OCTA de 100 ojos de 50 pacientes. Se compararon los parámetros de OCTA según las categorías de TFGe (fórmula no especificada) G1 contra G2-G3-G4. Se encontraron diferencias para DV y DF en los plexos superficiales y profundo en el área 3x3mm.

Lee *et al.* (39) analizaron las OCTA de 74 ojos de 74 pacientes y 34 controles. Se compararon los parámetros de OCTA según las categorías de TFG_e (fórmula MDRD) G1-G2 contra G3-G4-G5. Se encontraron diferencias para ZAFa solo en el plexo profundo en el área 3x3mm.

Ahmadzadeh-Amiri *et al.* (54) analizaron las OCTA de 46 ojos de 46 pacientes y 57 controles. Se compararon los parámetros de OCTA según las categorías de albuminuria (TEA) A1-A2 contra A3. Se encontraron diferencias para ZAFa en los plexos superficiales y profundo en el área 3x3mm.

Yang *et al.* (75) analizaron las OCTA de 103 ojos de 186 pacientes y 43 controles. Se encontró correlación entre TFG_e (CDK-EPI) y DV en el plexo coroideo en las capturas 3x3mm ($p < 0,001$) y 6x6mm ($p < 0,001$), sin especificar la fuerza de correlación.

Cankurtaran *et al.* (55) analizaron las OCTA de 86 ojos de 86 pacientes y 51 controles. Se compararon los parámetros de OCTA según las categorías de albuminuria (TEA) A1 contra A2. Se encontraron diferencias para DV sólo en el plexo superficial en el área 6x6mm.

Tom *et al.* (56) analizaron las OCTA de 11 ojos de 10 pacientes. Se encontró correlación entre TFG_e (CDK-EPI) y área de no perfusión (ANP) en los 30° centrales. Se utilizó el dispositivo Zeiss Plex Elite 9000 que trabaja con tecnología swept-source y realiza capturas de 12x12mm que no se encuentra ampliamente distribuido. Es un estudio muy pequeño y exclusivamente en población afroamericana, por lo que los resultados deben ser interpretados en su contexto.

W. Wang *et al.* (57) Estudio llevado a cabo en China con el mayor volumen de pacientes hasta la fecha. Se analizaron las OCTA de 874 ojos de 874 pacientes, de los cuales casi un 90% eran NRD. Las capturas fueron realizadas mediante el tomógrafo con tecnología swept-source Triton (®Topcon), obteniendo la DV en el plexo superficial en el área de 3x3 mm y analizada en

distintas subzonas (total, foveal, parafoveal, superior, inferior, nasal, temporal). Los parámetros renales TFG_e (fórmula Xiangya) y MAU se utilizaron como variables continuas y en otro subanálisis la TFG_e fue categorizada en G1, G2 y G3. Se encontraron diferencias significativas de DV según categorías de TFG G1, G2 y G3 en las zonas: total, nasal, inferior y parafoveal ($p=0,014$, $p<0,001$, $p<0,001$ y $p<0,001$ respectivamente). Se encontró correlación en modelos de regresión multivariada: DV y TFG_e en las zonas: inferior, nasal y parafoveal ($p<0,001$, $p=0,018$ y $p<0,001$, respectivamente); y entre DV y MAU en la zona inferior ($p=0,041$).

Zhuang *et al.* (58) analizaron las OCTA de 150 ojos de 150 pacientes. El parámetro renal TFG_e (CDK-EPI) se utilizó como variable continua y en otro subanálisis la TFG_e fue categorizada en G1, G2 y G3. El parámetro renal RAC se utilizó en categorías según las etapas USA National Kidney Foundation del 2009, similares a las etapas microalbuminuria KDIGO, pero con alguna modificación: etapa 1 (RAC <10 mg/g), etapa 2 (RAC 10–29 mg/g), etapa 3 (RAC 30–299 mg/g), etapa 4 (RAC 300–999 mg/g) y etapa 5 (RAC >1000 mg/g). Según las categorías de TFG_e se encontraron diferencias en DV en los plexos S y P ($p<0,001$) y en ZAFa $p=0,006$. Se realizaron modelos de regresión múltiple para TFG_e (continuo) encontrándose correlación entre TFG_e y VD del plexo S en la captura macular 6x6mm. Para RAC (categorizado) no se encontraron correlaciones.

Ucgu Atilgan *et al.* (60) analizaron las OCTA de 70 ojos de 70 pacientes. Se objetivaron los parámetros renales creatinina sérica como variable continua y la TEA como variable continua y categorizada en A1 y A2 y luego se formaron 3 grupos: grupo 1 NRD A1, grupo 2 NRD A2 y grupo 3 RD A2. Se encontraron diferencias tras aplicar post test de Bonferroni entre los grupos 1 y 2 para DV en los plexos S y P ($p=0,04$ y $p=0,02$, respectivamente), pero no hubo diferencias para plexo C. Se encontraron correlaciones lineales débiles para creatinina sérica y DV en los plexos S y P ($r=-0,258$ $p=0,031$ y $r=-0,354$ $p=0,003$, respectivamente); correlación débil para TEA y DV en el plexo P ($r=-0,366$ $p=0,002$); correlación débil para creatinina sérica y DV plexo C ($r=-0,255$ $p=0,033$).

Kara *et al.* (79) analizaron las OCTA de 120 ojos de 60 pacientes menores de 18 años y 118 ojos de 59 controles sanos. Se estudió la TEA como variable continua y se obtuvieron varios parámetros de OCTA: DV macular (plexos S y P), DV disco óptico, ZAFa, ZAFp, ZAFc⁻¹, ZAF área no perfundida (ZAFs), ZAF densidad foveal (ZAFd). Se encontraron diferencias entre los diabéticos y los sanos en: ZAFs ($p=0,02$), ZAFd ($p=0,01$), DV macular S y P ($p<0,001$) y DV disco óptico ($p<0,001$). Se encontró correlación lineal débil entre TEA y DV plexo S, DV disco óptico y ZAFs ($r=-0,239$ $p=0,011$, $r=-0,298$ $p=0,001$ y $r=0,253$ $p=0,005$, respectivamente).

Wang *et al.* (83) analizaron las OCTA de 447 ojos de 447 pacientes. Se objetivaron los parámetros renales TFG_e y RAC como variables continuas y la RAC categorizada en A1, A2, A3. En el análisis lineal multivariable, se encontró una asociación entre la DP con una menor RAC ($p=0,007$). Además, una mayor DV se relacionó con una menor RAC ($p=0,008$). En el análisis logístico multinomial multivariable se realizó para estudiar por categorías de albuminuria, el grupo de pacientes A3, en comparación con el grupo de pacientes con A1, mostró una DP y DV significativamente más bajas. Por cada disminución de 1 mm^{-1} en la DV y por cada unidad de disminución en la DP, la prevalencia de la A3 aumentó en un 11% (IC del 95%: 2-18%) y un 17% (IC del 95%: 3-30%), respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en la DP y DV entre los grupos A1 y A2.

Yong *et al.* (86) analizaron las OCTA de 124 ojos de 124 pacientes diabéticos y 71 controles sanos. Este estudio tenía como objetivo comparar la OCTA en distintas causas de ERC definido como TFG_e $< 60\text{ ml/min/1,73m}^2$ (disminución leve a moderado de filtrado glomerular o peor). De esta manera además de los DM, se incluyeron 13 pacientes por hipertensión arterial y 24 por glomerulonefritis autoinmune. En cuanto al subanálisis de diabéticos y controles sanos, se encontraron diferencias en VD y PD ($p<0,001$), pero no así para ZAFa.

Li *et al.* (81) analizaron las OCTA de 236 ojos de 114 pacientes. Se objetivaron los parámetros renales TFG_e y RAC y se utilizaron como variable continua. Se categorizó en ERC a pacientes con TFG_e < 60 ml/min/1,73m². En el análisis lineal multivariable, se encontró correlación entre TFG_e y VD (β = 0,601, p = 0,009), entre RAC y ZAF_a (β = -0,029, p = 0,007) y entre RAC y ZAF_p (β = -0,159, p = 0,003).

Kim *et al.* (87) analizaron las OCTA de 180 ojos de 180 pacientes y 50 controles sanos. Se utilizó el dispositivo Zeiss Plex Elite 9000 (al igual que Tom *et al.* como se menciona anteriormente). Se objetivó como parámetro renal RAC y se agruparon los pacientes por categorías A1 y A2-A3. Se hicieron capturas de OCTA 12x12mm, pero para el análisis se segmentaron mediante software en 3x3, 6x6 y 10x10mm y se estudiaron ANP, DV, ZAF_a, ZAF_c. Al comparar según albuminuria, solo se encontraron diferencias para ANP 6x6 y 10x10mm (p = 0,001 en ambos).

Nuestro estudio encontró diferencias al comparar parámetros de OCTA (DV y ZAF_c) agrupados según etapas de daño renal (función o daño estructural) y según riesgo pronóstico renal. De manera similar a nuestros hallazgos, Ting *et al.* (40), Cankurtaran *et al.* (55), W. Wang *et al.* (57), Zhuang *et al.* (58), Ucgul Atilgan *et al.* (60), Kara *et al.* (79), Q. Wang *et al.* (83), Yong *et al.* (86), Li *et al.* (81) encontraron asociación entre DV agrupado según etapas de daño renal (función o daño estructural). Sin embargo, no hay artículos publicados que comparen OCTA según riesgo pronóstico renal de KDIGO, lo cual es una novedad de nuestro trabajo.

En nuestro estudio no se encontraron correlaciones entre parámetros renales y OCTA, en contraposición a los hallazgos de W. Wang *et al.* (57), Zhuang *et al.* (58), Ucgul Atilgan *et al.* (60), Kara *et al.* (79), Q. Wang *et al.* (83), Yong *et al.* (86), Li *et al.* (81) que sí encontraron correlación entre parámetros renales (TFG_e o albúmina en orina) y el parámetro de OCTA DV.

En contraposición a nuestros resultados, Tang *et al.* (37), Cao *et al.* (38), Da Silva *et al.* 2021 (61), Da Silva *et al.* 2022 (85), Shaw *et al.* (59), Kim *et al.* (87)

no encontraron asociaciones entre DV y parámetros renales. De manera paralela, Tang *et al.* (37), Kara *et al.* (79), Shaw *et al.* (59), Li *et al.* (81), Kim *et al.* (87), no encontraron asociaciones entre ZAFc y parámetros renales.

A pesar de que nuestro estudio no realizó mediciones en el plexo vascular coroideo, es importante señalar que de los 5 artículos que sí lo midieron, sólo Yang *et al.* (75) encontró diferencias estadísticamente significativas.

Las diferencias con los artículos publicados puedan deberse a varios factores, entre ellos: los tamaños muestras pequeños, cohortes de razas distintas compuestas por DM2 en su mayoría con peor control metabólico y capturas con dispositivos de distintas casas comerciales. Por lo que debemos tener en cuenta estos factores al momento de interpretar los resultados.

Control sistémico y daño microvascular en retina

El control de la enfermedad y de las comorbilidades es fundamental para prevención terciaria de la diabetes. Pero antes de desarrollar secuelas invalidantes, la OCTA sería una herramienta para informarnos, a partir de la microcirculación retiniana, el estado sistémico cardiovascular. En esta Tesis Doctoral hemos revisado las asociaciones entre OCTA y diversos factores sistémicos como los valores de glicada, como se describe en detalle en el artículo 1, y la enfermedad renal crónica, como detallamos en el artículo 2. Li *et al.* (81), en su estudio mencionado anteriormente en pacientes DM2, encontraron asociación entre HTA, niveles de plaquetas, niveles colesterol y apolipoproteína B y los parámetros OCTA (DV, DP, ZAFa). También se han estudiado otros factores de riesgo cardiovascular en pacientes no diabéticos, encontrando asociación entre OCTA e historia de tabaquismo (88), tras infarto miocardio (89) tras realizar endarterectomía carotídea (90). Recientemente una revisión sistemática del 2024 (91) analiza distintos factores de riesgo cardiovascular, concluyendo que la OCTA muestra diferencias en la hipertensión arterial, arterioesclerosis e insuficiencia cardíaca congestiva.

Fortalezas y limitaciones

Es importante destacar que los estudios presentados en esta Tesis Doctoral presentan fortalezas y limitaciones similares, al ser ambos realizados sobre la misma cohorte. Esta cohorte se pudo iniciar gracias a proyectos competitivos concedidos (Marató TV3, FIS 2018, FIS 2021), y ha sido creada de forma prospectiva, controlada y con un gran tamaño muestral, en condiciones de ensayo clínico (ClinicalTrials.gov, NCT034422965). Para constituir la, se diseñaron unas agendas específicas donde se visitaban a los pacientes participantes en el proyecto. En estas visitas, se recopilaron datos de alta calidad tanto sistémica como ocular, se seleccionó un ojo por paciente para evitar sesgo de bilateralidad y los criterios de exclusión fueron claros y estrictos, excluyéndose tomografías con mala señal y los ojos que eran considerados patológicos, tal y como se detallan en los criterios de inclusión y

exclusión de los artículos constituyentes de esta Tesis Doctoral (62). Debido a las máquinas utilizadas, no se midió el plexo vascular profundo. De acuerdo a algunos estudios previos ya comentados en el apartado correspondiente, según otros autores este plexo pudiera tener mayores ventajas sobre el superficial en cuanto a que pueda ser más vulnerable al daño hipóxico ya que es una zona de circulación limítrofe(92). Aun así, esta aparente debilidad otorga más peso a los resultados encontrados, al detectar diferencias estadísticamente significativas donde, de ser así esta consideración, sería más difícil encontrarlas. En cuanto al tamaño de captura de OCTA se utilizó la de 3x3 mm, dado que la resolución de las imágenes es mayor a la de 6x6mm tal y como empleamos en el primero de nuestros artículos de resultados publicados de esta serie como parte de otra Tesis Doctoral precedente (Doctoranda Marina Barraso, fecha de lectura 12/03/2021) (33).

En cuanto a la muestra, fueron en su mayoría pacientes de origen caucásico lo cual debe tenerse en cuenta al extrapolar los datos a otros tipos de poblaciones. Uno de los problemas pendientes a resolver es la interpretación de los resultados de la OCTA al comparar distintos tamaños de captura, plexos vasculares, parámetros y distintos dispositivos de captura. Debido a la multitud de diferencias, para su aplicabilidad clínica directa quizás lo más práctico sería que cada casa comercial creara bases de datos para cada una de sus máquinas, parámetros y mediciones, para que nos entregue de resultado la comparación con la normalidad de los resultados para interpretar los datos. Yendo más allá, se podría aprovechar el gran potencial de la inteligencia artificial y entrenar redes neuronales de Deep Learning alimentadas con datos de calidad para obtener interpretaciones de la OCTA.

Líneas de investigación futuras

Nuestra base de datos en conjunto con todas las capturas maculares de OCT y OCTA no solo nos sirven para realizar análisis como lo realizado en esta tesis, si no que tiene mucho potencial para aprovecharse con otros abordajes y metodologías relacionadas con el procesamiento de imágenes.

La inteligencia artificial (IA) es un campo de la ciencia que está lo está cambiando todo. Parte importante de la IA es el aprendizaje, que depende de que la información entregada sea en grandes volúmenes y de calidad, es decir, que sean datos precisos. Éstas son una de las grandes limitantes ya que no es fácil la obtención de capturas de OCT y OCTA de una cohorte de DM con todos los datos recogidos. De esta manera se pueden entrenar softwares de IA para diagnóstico, cuantificación y obtención de probabilidad de riesgo en este tipo de pacientes.

La radiómica es una de estas aproximaciones, una técnica que permite obtener parámetros cuantitativos mediante el procesamiento de imágenes médicas con el fin de buscar asociaciones existentes con parámetros clínicos del paciente no visibles al ojo humano, en lo que se conoce como rendimiento sobrehumano. Nuestro grupo ya ha realizado un estudio de radiómica (93) en esta cohorte de pacientes DM1 que demuestra este potencial en nuestro campo. En la actualidad, estamos trabajando con abordajes mediante aprendizaje de las máquinas (Machine learning) con distintas arquitecturas, aprendizaje profundo (Deep learning), y aprendizaje automático (Auto-Machine learning), siendo una de las líneas principales en las que seguiremos trabajando en los próximos años.

Otra área muy interesante es el estudio de la relación entre la dieta y los parámetros de OCTA en la población diabética. Como parte de las analíticas y exploraciones realizadas a los individuos de la cohorte, se realizaron muestras de sangre capilar seca para valorar la ingesta de ácidos grasos (omega 3), a partir de la determinación de la concentración de estas sustancias en las paredes de los glóbulos rojos mediante cromatografía de gases. El análisis de estos resultados en relación con el grado de RD y parámetros de OCTA está actualmente en revisión para ser publicado encabezado por Aleix Sala-Vila e Irene Vinagre.

Y, por último, un área en la que hemos trabajado en los últimos años es el desarrollo de nuevos biomarcadores de imagen, como son los parámetros 3D a

partir de OCTA. Los datos en bruto obtenidos mediante OCTA son imágenes tridimensionales en cubos 3D que, mediante procesamiento de software preinstalado en el dispositivo, se convierten en mapas 2D de la vascularización retiniana. Al pasar de 3D a 2D se pierde información valiosa, de manera análoga una tomografía axial computarizada de tórax puede procesarse para reconstruir una imagen virtual de una radiografía de tórax antero-posterior. Una radiografía de tórax es una representación 2D de un sistema con volumen, si bien es una prueba útil, es una simplificación de una realidad mucho más compleja. Es por esto que, al procesar la OCTA de manera volumétrica conservaríamos más información de la circulación retiniana. Para ello se necesitan softwares específicos y definir parámetros de las reconstrucciones 3D para luego medirlos y poder estudiarlos. Con este motivo nuestro grupo ha publicado bases de dato con normalidad de volumen, superficie, circularidad y cilindridad vascular en individuos sanos (94,95) con la mirada puesta en realizarlo en los pacientes DM1 e investigar posibles diferencias.

6. Conclusiones:

1. Las medidas de Angiografía por Tomografía de Coherencia Óptica en la red perifoveal capilar del plexo vascular superficial permiten clasificar a los pacientes diabéticos según los niveles de hemoglobina glicada.
2. Las medidas de Angiografía por Tomografía de Coherencia Óptica en la red perifoveal capilar del plexo vascular superficial permiten clasificar a los pacientes diabéticos según las etapas de nefropatía diabética.

7. Bibliografía:

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [Internet]. 10th ed. Brussels, Belgium; 2021. Available from: <https://www.diabetesatlas.org>
2. Rodríguez Blas M del C. SISTEMA DE CUENTAS DE SALUD 2021: Principales resultados. 2023;(julio). Available from: <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/pdf/SCSpri ncipalesResultados.pdf>
3. European Central Bank EDP. Bilateral exchange rates [Internet]. Available from: <https://data.ecb.europa.eu/publications/ecbeurosystem-policy-and-exchange-rates/3030624>
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care. 2024;47(January):S20–42.
5. Aschner P, Basit A, Fawwad A, Guariguata L, James S, Karuranga S, et al. Type 1 diabetes estimates in children and adults. IDF Atlas Reports. 2022;102(2):147–8.
6. Teo ZL, Tham YC, 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 2021;128(11):1580–91.
7. Mason RH, Minaker SA, Lahaie Luna G, Bapat P, Farahvash A, Garg A, et al. Changes in aqueous and vitreous inflammatory cytokine levels in proliferative diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. Eye. 2022;(June):1–51.
8. Lewis K. Neovascularization of the iris (rubeosis iridis) [Internet]. Survey of Ophthalmology. 2019. Available from: <https://morancore.utah.edu/section-10-glaucoma/neovascularization-of-the-iris-rubeosis-iridis/>
9. Leitaó Guerra R. Diabetic tractional retinal detachment [Internet]. Available from: <https://retinography.org/diabetic-tractional-retinal-detachment/>
10. Leitaó Guerra R. Proliferative diabetic retinopathy. True color Single session pan retinal photocoagulation [Internet]. Available from: <https://retinography.org/proliferative-diabetic-retinopathy/>
11. Lechner J, O’Leary OE, Stitt AW. The pathology associated with diabetic retinopathy. Vision Res. 2017;139:7–14.
12. Zhu J, Huang J, Sun Y, Xu W, Qian H. Emerging role of extracellular vesicles in diabetic retinopathy. Theranostics. 2024;14(4):1631–46.

13. Udaondo P, Parravano M, Vujosevic S, Zur D, Chakravarthy U. Update on Current and Future Management for Diabetic Maculopathy. *Ophthalmol Ther*. 2022 Apr;11(2):489-502.
14. Munk MR, Somfai GM, de Smet MD, Donati G, Menke MN, Garweg JG, et al. The Role of Intravitreal Corticosteroids in the Treatment of DME: Predictive OCT Biomarkers. *Int J Mol Sci*. 2022;23(14):1–22.
15. Chauhan MZ, Rather PA, Samarah SM, Elhusseiny AM, Sallam AB. Current and Novel Therapeutic Approaches for Treatment of Diabetic Macular Edema. *Cells*. 2022;11(12):1950.
16. Diabetic Retinopathy Study Research Group. A modification of the Airlie House classification of diabetic retinopathy. Report 7. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1981 Jul;21(1 Pt 2):210–26.
17. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110(9):1677–82.
18. Price LD, Au S, Chong NV. Optomap ultrawide field imaging identifies additional retinal abnormalities in patients with diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:527–31.
19. Silva PS, Cavallerano JD, Sun JK, Soliman AZ, Aiello LM, Aiello LP. Peripheral lesions identified by mydriatic ultrawide field imaging: Distribution and potential impact on diabetic retinopathy severity. *Ophthalmology*. 2013;120(12):2587–95.
20. Manjunath V, Papastavrou V, Steel D, Menon G, Taylor R, Peto T, et al. Wide-field imaging and OCT vs clinical evaluation of patients referred from diabetic retinopathy screening. *Eye (Lond)*. 2015 Mar;29(3):416-23.
21. Rasmussen ML, Broe R, Frydkjaer-Olsen U, Olsen BS, Mortensen HB, Peto T, et al. Comparison between Early Treatment Diabetic Retinopathy Study 7-field retinal photos and non-mydriatic, mydriatic and mydriatic steered widefield scanning laser ophthalmoscopy for assessment of diabetic retinopathy. *J Diabetes Complications*. 2015;29(1):99–104.
22. Aiello LP, Odia I, Glassman AR, Melia M, Jampol LM, Bressler NM, et al. Comparison of Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Standard 7-Field Imaging with Ultrawide-Field Imaging for Determining Severity of Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2019;137(1):65–73.
23. Silva PS, Cavallerano JD, Sun JK, Soliman AZ, Aiello LM, Aiello LP. Peripheral lesions identified by mydriatic ultrawide field imaging: distribution and potential impact on diabetic retinopathy severity. *Ophthalmology*. 2013 Dec;120(12):2587-2595.

24. Cai S, Liu TYA. The Role of Ultra-Widefield Fundus Imaging and Fluorescein Angiography in Diagnosis and Treatment of Diabetic Retinopathy. *Curr Diab Rep*. 2021;21(9).
25. Marcus DM, Silva PS, Liu D, Aiello LP, Antoszyk A, Elman M, et al. Association of Predominantly Peripheral Lesions on Ultra-Widefield Imaging and the Risk of Diabetic Retinopathy Worsening over Time. *JAMA Ophthalmol*. 2022;140(10):946–54.
26. Yannuzzi LA, Rohrer KT, Tindell LJ, Sobel RS, Costanza MA, Shields W, et al. Fluorescein angiography complication survey. *Ophthalmology*. 1986 May;93(5):611–7.
27. Biblioteca de imágenes Retina Rocks. DR PDR OLE3-20230627 (1) 49YOM Also tractional FTMH OS [Internet]. Available from: <https://drive.google.com/file/d/1Q2Lf4eLpwUhJD3ZmgqtHUPHB6U0RIZf1/view?usp=sharing>
28. Vujosevic S, Torresin T, Bini S, Convento E, Pilotto E, Parrozzani R, et al. Imaging retinal inflammatory biomarkers after intravitreal steroid and anti-VEGF treatment in diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol*. 2017;95(5):464–71.
29. Nanda T, Liang MC, Duker JS. Optical Coherence Tomography. MILESTONES IN RETINA Expert perspectives on the evolution of retina practice, procedures, technologies and instrumentation [Internet]. 2021. Available from: <https://retinahistory.asrs.org/milestones-developments/history-of-oct>
30. Yang J, Wang E, Youxin C, Swept-Source. OCT of Normal Eyes. In: Chen Y, Peng X, editors. *Atlas of Swept Source OCT and OCT Angiography*. 1st ed. Singapore: Springer Singapore; 2023. p. 33–54.
31. Jia Y, Tan O, Tokayer J, Potsaid B, Wang Y, Jonathan J, et al. Angiography With Optical Coherence Tomography. *Clin Sci*. 2012;20(4):3116–21.
32. Kalra G, Zarranz-Ventura J, Chahal R, Bernal-Morales C, Lupidi M, Chhablani J. Optical coherence tomography (OCT) angiolytics: a review of OCT angiography quantitative biomarkers. *Surv Ophthalmol*. 2022;67(4):1118–34.
33. Barraso M, Alé-Chilet A, Hernández T, Oliva C, Vinagre I, Ortega E, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Type 1 Diabetes Mellitus. Report 1: Diabetic Retinopathy. *Transl Vis Sci Technol*. 2020 Sep 30;9(10):34.
34. Wagner SK, Fu DJ, Faes L, Liu X, Huemer J, Khalid H, et al. Insights into systemic disease through retinal imaging-based oculomics. *Transl Vis Sci Technol*. 2020;9(2):1–10.
35. American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care*. 2018 Mar 22;41(5):917–28.

36. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 6. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2022 Dec 12;46(Suppl_1):S97–110.
37. Tang FY, Ng DS, Lam A, Luk F, Wong R, Chan C, et al. Determinants of Quantitative Optical Coherence Tomography Angiography Metrics in Patients with Diabetes. *Sci Rep*. 2017 Dec 31;7(1):2575.
38. Cao D, Yang D, Huang Z, Zeng Y, Wang J, Hu Y, et al. Optical coherence tomography angiography discerns preclinical diabetic retinopathy in eyes of patients with type 2 diabetes without clinical diabetic retinopathy. *Acta Diabetol*. 2018;55(5):469–77.
39. Lee DH, Yi HC, Bae SH, Cho JH, Choi SW, Kim H. Risk factors for retinal microvascular impairment in type 2 diabetic patients without diabetic retinopathy. *PLoS One*. 2018 Aug 9;13(8):1–13.
40. Ting DSW, Tan GSW, Agrawal R, Yanagi Y, Sie NM, Wong CW, et al. Optical Coherence Tomographic Angiography in Type 2 Diabetes and Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2017;168751.
41. Golebiewska J, Olechowski A, Wysocka-Mincewicz M, Odrobina D, Baszyńska-Wilk M, Groszek A, et al. Optical coherence tomography angiography vessel density in children with type 1 diabetes. *PLoS One*. 2017;12(10):1–11.
42. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3(1):1–150.
43. Persson F, Rossing P. Diagnosis of diabetic kidney disease: state of the art and future perspective. *Kidney Int Suppl* (2011). 2018;8(1):2–7.
44. Relvas M, Gonc J, Diniz H. Effects of Aspirin on Kidney Biopsy Bleeding Complications: A Systematic Review and Meta-Analysis (PROSPERO 2021 CRD42021261005). *Kidney360*. 2023;4(5):700–10.
45. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):461–70.
46. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 2009 May 5;150(9):604.
47. Li DY, Yin WJ, Yi YH, Zhang BK, Zhao J, Zhu CN, et al. Development and validation of a more accurate estimating equation for glomerular filtration rate in a Chinese population. *Kidney Int*. 2019;95(3):636–46.

48. Wu HY, Peng YS, Chiang CK, Huang JW, Hung KY, Wu KD, et al. Diagnostic performance of random urine samples using albumin concentration vs ratio of albumin to creatinine for microalbuminuria screening in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2014;174(7):1108–15.
49. Patz A, Fine S, Prout T, Aiello L, Bradley R, Myers F, et al. Preliminary Report on Effects of Photocoagulation Therapy. *Am J Ophthalmol.* 1976;81(4):383–96.
50. Kramer CK, Retnakaran R. Concordance of retinopathy and nephropathy over time in Type 1 diabetes: An analysis of data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabet Med.* 2013;30(11):1333–41.
51. Vadalà M, Castellucci M, Guarrasi G, Terrasi M, La Blasca T, Mulè G. Retinal and choroidal vasculature changes associated with chronic kidney disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019;257(8):1687–98.
52. Yeung L, Wu I, Sun C, Liu C, Chen S, Tseng C, et al. Early retinal microvascular abnormalities in patients with chronic kidney disease. *Microcirculation.* 2019;26(7):e12555.
53. Stanescu-Segall D, Sales De Gauzy T, Reynolds R, Faes L, Pohlmann D, Pakzad-Vaezi K, et al. Expert opinion on the management and follow-up of uveitis patients during SARS-CoV-2 outbreak. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16(4):337–44.
54. Ahmadzadeh Amiri A, Sheikh Rezaee MR, Ahmadzadeh Amiri A, Soleymanian T, Jafari R, Ahmadzadeh Amiri A. Macular Optical Coherence Tomography Angiography in Nephropathic Patients with Diabetic Retinopathy in Iran: A Prospective Case–Control Study. *Ophthalmol Ther.* 2020;9(1):139–48.
55. Cankurtaran V, Inanc M, Tekin K, Turgut F. Retinal Microcirculation in Predicting Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetic Patients without Retinopathy. *Ophthalmologica.* 2020;243(4):271–9.
56. Tom ES, Saraf SS, Wang FP, Zhang Q, Vangipuram G, Limonte CP, et al. Retinal capillary nonperfusion on OCT-angiography and its relationship to kidney function in patients with diabetes. *J Ophthalmol.* 2020 Nov 30;2020:2473949
57. Wang W, He M, Gong X, Wang L, Meng J, Li Y, et al. Association of renal function with retinal vessel density in patients with type 2 diabetes by using swept-source optical coherence tomographic angiography. *Br J Ophthalmol.* 2020;104(12):1768–73.
58. Zhuang X, Cao D, Zeng Y, Yang D, Yao J, Kuang J, et al. Associations between retinal microvasculature/microstructure and renal function in type 2 diabetes patients with early chronic kidney disease. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;168:108373.

59. Shaw LT, Khanna S, Chun LY, Dimitroyannis RC, Rodriguez SH, Massamba N, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography (OCTA) parameters in a black diabetic population and correlations with systemic diseases. *Cells*. 2021;10(3):1–13.
60. Ucgul Atilgan C, Atilgan KG, Kosekahya P, Goker YS, Karatepe MS, Caglayan M, et al. Retinal microcirculation alterations in microalbuminuric diabetic patients with and without retinopathy. *Semin Ophthalmol*. 2021;36(5-6):406-12.
61. da Silva MO, Chaves AEC do C, Corrêa Gobbato G, 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 Retina Vitreous*. 2021;7:28.
62. Zarranz-Ventura J, Barraso M, Alé-Chilet A, Hernandez T, Oliva C, Gascón J, et al. Evaluation of microvascular changes in the perifoveal vascular network using optical coherence tomography angiography (OCTA) in type I diabetes mellitus: a large scale prospective trial. *BMC Med Imaging*. 2019 Dec 21;19(1):91.
63. Bright R. Cases and Observations Illustrative of Renal Disease, Accompanied with the Secretion of Albuminous Urine. *Med Chir Rev*. 1836;25(49):23–35.
64. Gunn RM. Ophthalmoscopic evidence of (1) arterial changes associated with chronic renal disease and (2) of increased arterial tension. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1892; 12: 124–125
65. Goyal JL, Gupta A, Gandhi P. Ocular manifestations in renal diseases. *Indian J Ophthalmol*. 2023 Aug;71(8):2938–43.
66. Grunwald JE, Alexander J, Ying GS, Maguire M, Daniel E, Whittock-Martin R, et al. Retinopathy and chronic kidney disease in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(9):1136–44.
67. Wilkinson-Berka JL, Agrotis A, Deliyanti D. The retinal renin-angiotensin system: Roles of angiotensin II and aldosterone. *Peptides*. 2012;36(1):142–50.
68. Nusinovici S, Sabanayagam C, Lee KE, Zhang L, Cheung CY, Tai ES, et al. Retinal microvascular signs and risk of diabetic kidney disease in Asian and white populations. *Sci Rep*. 2021;11(1):1–8.
69. Farias LB, Lavinsky D, Benfica CZ, da Silva MO, Lavinsky J, Canani LH. Changes in choroidal thickness and volume are related to urinary albumin excretion in type 2 diabetic patients without retinopathy. *Clin Ophthalmol*. 2018 Aug 10;12:1405-1411.

70. Ashour DM, El-Shazly AAEF, Abdelgawad RHA, Saleh MI. Choroidal thickness in relation to urinary albumin excretion rate in type 2 diabetes mellitus without retinopathy. *Int J Retina Vitreous*. 2021 Oct 16;7(1):61
71. Malerbi FK, Regatieri CV, de Sa JR, Morales PH, Farah ME, Dib SA. Microalbuminuria is associated with increased choroidal thickness in type 1 diabetes mellitus patients without diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2018 Feb;96(1):e95-e97.
72. Oliveira-Ferreira C, Leuzinger-Dias M, Tavares-Ferreira J, Falcão-Reis F, Rocha-Sousa A. Choroidal Thickness and Urinary Albumin Excretion in Type 2 Diabetic Patients without Retinopathy. *J Ophthalmol* 2020 Feb 25;2020:3648941.
73. Gozlan J, Ingrand P, Lichtwitz O, Cazet-Supervielle A, Benoudis L, Boissonnot M, et al. Retinal microvascular alterations related to diabetes assessed by optical coherence tomography angiography. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(15):e6794.
74. Inanc M, Tekin K, Kiziltoprak H, Ozalkak S, Doguizi S, Aycan Z. Changes in Retinal Microcirculation Precede the Clinical Onset of Diabetic Retinopathy in Children With Type 1 Diabetes Mellitus. *Am J Ophthalmol*. 2019;207:37–44.
75. Yang J, Wang E, Zhao X, Xia S, Yuan M, Chen H, et al. Optical coherence tomography angiography analysis of the choriocapillary layer in treatment-naïve diabetic eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(7):1393–9.
76. Onoe H, Kitagawa Y, Shimada H, Shinojima A, Aoki M, Urakami T. Foveal avascular zone area analysis in juvenile-onset type 1 diabetes using optical coherence tomography angiography. *Jpn J Ophthalmol*. 2020;64(3):271–7.
77. Park YG, Kim M, Roh YJ. Evaluation of foveal and parafoveal microvascular changes using optical coherence tomography angiography in type 2 diabetes patients without clinical diabetic retinopathy in South Korea. *J Diabetes Res*. 2020 Aug 6;2020:6210865.
78. Tang FY, Chan EO, Sun Z, Wong R, Lok J, Szeto S, et al. Clinically relevant factors associated with quantitative optical coherence tomography angiography metrics in deep capillary plexus in patients with diabetes. *Eye and Vision*. 2020;7(1):1–11.
79. Kara O, Can ME. Evaluation of microvascular changes in retinal zones and optic disc in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021;259(2):323–34.
80. Bernal-Morales C, Alé-Chilet A, Martín-Pinardel R, Barraso M, Hernández T, Oliva C, et al. Optical coherence tomography angiography in type 1 diabetes mellitus. Report 4: Glycated haemoglobin. *Diagnostics*. 2021;11(9):1–15.

81. Li Y, Wu K, Chen Z, Xu G, Wang D, Wang J, et al. The association between retinal microvasculature derived from optical coherence tomography angiography and systemic factors in type 2 diabetics. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10(March).
82. Lee K, Lee GH, Lee SE, Yang JM, Bae K. Glycemic control and retinal microvascular changes in type 2 diabetes mellitus patients without clinical retinopathy. *Diabetes Metab J*. 2024 Mar 13. doi: 10.4093/dmj.2023.0149. Epub ahead of print
83. Wang Q, Liu L, Jonas JB, Gao B, Wu SL, Chen SH, et al. Albuminuria and retinal vessel density in diabetes without diabetic retinopathy: the Kailuan Eye Study. *Acta Ophthalmol*. 2021;99(5):e669–78.
84. Alé-Chilet A, Bernal-Morales C, Barraso M, Hernández T, Oliva C, Vinagre I, et al. Optical coherence tomography angiography in type 1 diabetes mellitus- Report 2: Diabetic kidney disease. *J Clin Med*. 2022 Dec 30;11(1):197.
85. Da Silva MO, Chaves AECD, Gobbato GC, Lavinsky F, Schaan BDA, Lavinsky 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):1–7. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2022 Nov;10(6):e002938
86. Yong MH, Ong MY, Tan KS, Hussein SH, Mohd Zain A, Mohd R, et al. Retinal optical coherence tomography angiography parameters between patients with different causes of chronic kidney disease. *Front Cell Neurosci*. 2022;16(March):1–8.
87. Kim JS, Kim ES, Hwang HS, Jeong KH, Yu SY, Kim K. Association between albuminuria and retinal microvascular parameters measured with swept-source optical coherence tomography angiography in patients with diabetic retinopathy. *PLOS ONE* 19(3): e0295768
88. Zhu X, Yang K, Xiao Y, Ye C, Zheng J, Su B, et al. Association of cigarette smoking with retinal capillary plexus: an optical coherence tomography angiography study. *Acta Ophthalmol*. 2022 Nov;100(7):e1479-e1488.
89. Evlice M, Simdivar GHN, İncekalan TK. The association between cardiovascular risk profile and ocular microvascular changes in patients with non-ST elevation myocardial infarction. *Microvasc Res*. 2023 Nov;150:104575.
90. Zhou SW, Zhang Y, Noam N, Rabinovitch D, Bar D, Yousif BS, et al. The impact of carotid endarterectomy on choriocapillaris perfusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2023 Dec 1;64(15):42.
91. Kellner RL, Harris A, Ciulla L, Guidoboni G, Verticchio Vercellin A, Oddone F, et al. The eye as the window to the heart: Optical coherence tomography angiography biomarkers as indicators of cardiovascular disease. *J Clin Med*. 2024 Jan 31;13(3):829

92. Agemy SA, Sripsema NK, Shah CM, Chui T, Garcia PM, Lee JG, et al. Retinal vascular perfusion density mapping using optical coherence tomography angiography in normals and diabetic retinopathy patients. *Retina*. 2015;35(11):2353–63.
93. Carrera-Escalé L, Benali A, Rathert AC, Martín-Pinardel R, Bernal-Morales C, Alé-Chilet A, et al. Radiomics-based assessment of optical coherence tomography angiography images for diabetic retinopathy diagnosis. *Ophthalmology Science*. 2022 Nov 21;100259.
94. Maloca PM, Feu-Basilio S, Schottenhamml J, Valmaggia P, Scholl HPN, Rosinés-Fonoll J, et al. Reference database of total retinal vessel surface area derived from volume-rendered optical coherence tomography angiography. *Sci Rep*. 2022;12(1):1–9.
95. Feu-Basilio S, Maloca PM, Hasler P, Scholl HPN, Marin-Martinez S, Rosinés-Fonoll J, et al. Retinal vessel volume reference database derived from volume-rendered optical coherence tomography angiography. *Sci Rep*. 2024;14(1):1–8.