



AVALUACIÓ DELS CANVIS MICROVASCULARS DE LA XARXA VASCULAR PERIFOVEAL MITJANÇANT L'ANGIOGRAFIA PER TOMOGRAFIA DE COHERÈNCIA ÒPTICA (OCT-A) EN LA DIABETIS *MELLITUS* (DM) DE TIPUS 1

Javier Zarranz Ventura

Hospital Clínic i Provincial de Barcelona

1. Resum

L'objectiu d'aquest estudi és investigar el paper de l'OCT-A en l'avaluació de la xarxa perifoveal en una cohort gran de pacients diabètics i investigar la relació entre els paràmetres derivats del processament avançat de les imatges d'OCT-A i factors demogràfics i clínics d'interès, com el control metabòlic o la durada de la malaltia. La hipòtesi de treball és que l'OCT-A permet detectar aquestes alteracions preclíniques i que aquestes alteracions poden mostrar relació amb factors sistèmics com ara el temps d'evolució de la diabetis o el control metabòlic, així com reflectir alteracions microvasculars en altres parts de l'organisme causades per la microangiopatia diabètica. Si és possible detectar aquestes alteracions precoces, l'OCT-A pot portar-nos a modificar el tractament farmacològic en aquests pacients per evitar complicacions microvasculars futures, tant a la retina com en altres òrgans, per exemple el glomèrul renal o els capil·lars cerebrals.

L'objectiu d'aquest estudi és avaluar el paper de l'OCT-A com a mètode no invasiu de detecció de canvis precoços en la xarxa capil·lar perifoveal i la seva relació amb els factors sistèmics en una cohort de pacients amb diabetis *mellitus* de tipus 1 (DM1).

Els objectius específics d'aquest projecte són:

1) Estudiar les característiques de la xarxa capil·lar perifoveal mitjançant OCT-A en:

- a. pacients amb DM1 i controls sans;
- b. pacients amb DM1 sense retinopatia i amb retinopatia diabètica, i
- c. pacients amb DM1 en diferents moments de la progressió de la malaltia (temps d'evolució).

2) Estudiar la correlació de les característiques de la xarxa capil·lar perifoveal i factors sistèmics, com ara factors demogràfics, control metabòlic i factors de risc cardiovascular en els pacients amb DM1.

2. Resultats

Quant al resum dels resultats obtinguts, responent punt per punt als objectius descrits en el projecte original, hem demostrat les diferents característiques de la xarxa capil·lar perifoveal en els pacients amb DM1 respecte als controls sans^{1, 2} (objectiu 1a) i, de manera més precisa, les diferències en els pacients amb DM1 sense retinopatia i amb retinopatia³ (objectiu 1b), així com la relació entre la xarxa capil·lar perifoveal i el temps d'evolució de la diabetis (objectiu 1c). A més, hem demostrat que existeix una correlació entre la xarxa capil·lar perifoveal i alguns factors sistèmics com el control metabòlic (HbA1c)^{4, 5} o els factors de risc cardiovascular⁶ en els pacients amb DM1 (objectiu 2). Addicionalment, hem demostrat la relació existent entre les mesures obtingudes entre diferents àrees d'escaneig, tant amb programes informàtics convencionals^{7, 8, 9} com amb programes d'investigació.^{10, 11, 12, 13}

Quan va acabar el període de tres anys, es va sol·licitar una pròrroga per presentar la memòria final del projecte, ja que diversos articles estaven en revisió i hi havia tesis doctorals en fase final de presentació i lectura. En aquest any, s'ha publicat un article original addicional en una revista de factor d'impacte i s'ha llegit una tesi doctoral (de Marina Barraso-Rodrigo) a la Universitat de Barcelona (data de lectura: 12 de març del 2021). Actualment, hi ha tres articles més en fase de revisió i dues tesis doctorals en curs, una de les quals es troba en la fase final i té una data estimada de dipòsit en el tercer trimestre del 2021, i l'altra està prevista per al 2022.

3. Rellevància i possibles implicacions futures

Els resultats del projecte ens han permès complir tots els objectius previstos en el projecte original. Més enllà dels objectius previstos, un cop assolits, el principal resultat del projecte és la generació d'un gran biobanc de dades de gran qualitat, ja que és una cohort única al món per estudiar les complicacions microvasculars de la DM1. Aquest biobanc consta d'un extens repositori d'imatges retinals de pacients amb diabetis *mellitus* de tipus 1 i controls, juntament amb les dades analítiques corresponents, que permeten la identificació de grups de risc, el desenvolupament de nous biomarcadors de la malaltia i la detecció de la progressió del dany microvascular, amb dades del seguiment prospectiu iniciat en la segona i tercera anualitat. Actualment estem

buscant recursos per poder continuar fent el seguiment longitudinal dels pacients inclosos a la cohort de l'estudi a més llarg termini, la qual cosa aportaria un valor afegit al projecte.

Les implicacions dels resultats de la recerca duta a terme són importants en tres àrees, que representen tant canvis en el diagnòstic i maneig de pacients amb DM1 com en el desenvolupament de noves línies de recerca.

En primer lloc, la identificació objectiva de l'estat de la densitat vascular i altres paràmetres de la xarxa perifoveal mesurada per OCT-A supera les limitacions de la classificació clínica tradicional de retinopatia diabètica. Aquesta darrera no és contínua (consta de cinc nivells categòrics: no retinopatia; retinopatia no proliferativa lleu, moderada i greu, i retinopatia proliferativa), és subjectiva i depèn de la identificació de canvis en el fons de l'ull per part de l'oftalmòleg, cosa que representa un problema d'estandardització i de comparació de resultats entre cohorts. Segons hem demostrat amb els nostres resultats, l'OCT-A permet una quantificació contínua de diversos paràmetres (densitat vascular, densitat de perfusió, canvis en la zona avascular foveal) que és objectiva i independent de l'avaluador, de manera que es pot aplicar en qualsevol cohort d'estudi i lloc del món. Atesa la novetat de la tècnica, hi ha molt pocs repositoris de dades d'OCT-A en DM a escala mundial, i els que hi ha tenen una mida molt més petita ($n < 200$ ulls) i freqüentment són de pacients amb diabetis *mellitus* de tipus 2 (que és el tipus de DM més freqüent, ja que representa fins al 85-90 % dels casos), i les cohorts de DM1 són gairebé inexistent. La nostra cohort és la més gran publicada ($n = 1.200$ ulls) a escala mundial d'OCT-A en DM1, i ens permet establir els nivells de tall per a cadascun d'aquests paràmetres a partir dels quals podem oferir una probabilitat diagnòstica de tenir retinopatia diabètica de manera objectiva amb tan sols una imatge d'OCT-A. En aquesta línia, s'ha dissenyat un nou projecte per intentar implementar la captura d'imatges d'OCT-A com a part de la revisió habitual localment en la Unitat de Diabetis, amb la finalitat d'evitar tant errors en el diagnòstic amb falsos negatius en el circuit habitual de cribratge mitjançant retinografia no midriàtica com derivacions innecessàries al Servei d'Oftalmologia en casos dubtosos.

En segon lloc, una nova línia de recerca està dedicada a la identificació de nous biomarcadors en les imatges d'OCT-A, més enllà dels paràmetres habituals dels programes informàtics comercials incorporats en els aparells d'OCT. Amb aquest

objectiu, estem processant les imatges d'OCT-A amb programes basats en MatLab® per avaluar nous paràmetres i valorar si algun presenta més sensibilitat i especificitat per classificar els pacients amb retinopatia que els paràmetres d'OCT-A habituals. Així mateix, també estem avaluant la utilitat de les reconstruccions en 3D dels cubs d'OCT-A maculars a fi d'identificar nous biomarcadors de la malaltia com la superfície o el volum dels vasos retinals, per així quantificar-los i valorar com es comporten respecte als paràmetres convencionals d'OCT-A, les classificacions clíniques habituals i altres paràmetres sistèmics. Per això, estem col·laborant amb centres acadèmics com la Universitat de Washington (Seattle, Washington, EUA), l'Institute of Molecular and Clinical Ophthalmology (IOB) de Basilea (Suïssa) i empreses especialitzades en el sector de la imatge mèdica en retina, com Voxeleron LLC (Pleasanton, Califòrnia, EUA) o RetinAI (Berna, Suïssa) per explotar les dades recollides durant el projecte.

En darrer lloc, la tercera línia de recerca derivada del projecte se centra en l'aplicació d'algoritmes d'intel·ligència artificial per estudiar associacions entre les imatges retinals (retinografies, OCT i OCT-A) i les dades clíniques d'interès recollides durant l'estudi. En els estudis preliminars duts a terme hem desenvolupat mètodes per identificar la capacitat diagnòstica de cadascuna d'aquestes proves realitzades per identificar la retinopatia diabètica, tant per separat com de manera seqüencial i composta, amb la finalitat de desenvolupar el circuit òptim per identificar casos en *screenings* poblacionals. Addicionalment, estem avaluant la capacitat dels algoritmes per identificar paràmetres sanguinis d'interès, per valorar-ne l'ús clínic no invasiu com a eina de monitoratge de la malaltia. Per explotar aquestes línies, estem col·laborant amb centres acadèmics com l'Intelligent Data Science and Artificial Intelligence (IDEAI) Research Center de la Universitat Politècnica de Catalunya (UPC) i altres centres clínics de referència, com el Moorfields Eye Hospital de Londres (Regne Unit).

4. Bibliografia científica generada

Tesis doctorals (una tesi doctoral llegida i dues tesis doctorals en curs)

Tesi doctoral llegida

Autora: Marina Barraso-Rodrigo.

Títol: *Evaluación del flujo vascular en la red capilar perifoveal mediante angiografía de coherencia óptica en la diabetes mellitus tipo 1.*

Directors: Javier Zarranz-Ventura, Alfredo Adan-Civera.

Data de defensa: 12 de març del 2021, Universitat de Barcelona.

Tribunal constituït per:

President: Pere Romero-Aroca (Universitat Rovira i Virgili).

Secretari: Lluís Arias Barquet (Universitat de Barcelona).

Vocal: Bàrbara Delàs Alós (ConSORCI Sanitari de Terrassa).

Suplent 1: Marc Baget Bernàldiz (Universitat Rovira I Virgili).

Suplent 2: Miguel Ángel Zapata (Universitat Autònoma de Barcelona).

Tesis doctorals en curs

Autor: Anibal Alé-Chilet (tesi en curs).

Autora: Sara Marín Martínez (tesi en curs).

Articles

1. Barraso M, Alé-Chilet A, Hernández T, Oliva C, Vinagre I, Ortega E, Figueras-Roca M, Sala-Puigdollers A, Esquinas C, Esmatjes E, Adan A, Zarranz-Ventura J.

Optical Coherence Tomography Angiography in Type 1 Diabetes Mellitus. Report 1: Diabetic Retinopathy.

Transl Vis Sci Technol 2020;9:34.

Doi: 10.1167/tvst.9.10.34

PMID: PMC7533741.

2. Zarranz-Ventura J, Barraso M, Alé-Chilet A, Hernández T, Oliva C, Gascón J, Sala-Puigdollers A, Figueras-Roca M, Vinagre I, Ortega E, Esmatjes E, Adan A.

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 Nov 21;19(1):91.

Doi: 10.1186/s12880-019-0391-8.

PMID: 31752726.

3. Barraso M, Alé-Chilet A, Hernández T, Oliva C, Adán A, Zarranz-Ventura J.

Evaluación de la red vascular perifoveal con angiografía de tomografía de coherencia óptica en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y relación con el grado de retinopatía.

Annals d'Oftalmologia 2018;26(4):339-347.

Premi a la millor comunicació oral presentada en el 48è Congrés de la Societat Catalana d'Oftalmologia (novembre del 2017).

Capítols de llibre

Alé-Chilet A, Barraso M, Hernández T, Oliva C, Zarranz-Ventura J.

«Octa en retinopatia diabètica no proliferativa» (capítol 12).

A: Adan A, Zarranz-Ventura J. *Angiografía por tomografía de coherencia óptica*.

Mesa Redonda, 2017. Sociedad Española de Oftalmología.

Edita: Sociedad Española de Oftalmología. Saragossa, setembre del 2017.

ISBN: 978-84-89085-64-0.

Registre de l'assaig clínic

National Institute of Health, United States National Library of Medicine

(www.ClinicalTrials.gov).

Identificador de l'estudi: NCT03422965.

Comunicacions en congressos (32 comunicacions a 13 congressos)

1. 48è Congrés de la Societat Catalana d'Oftalmologia.

Barcelona. 23-25 de novembre del 2017.

Dues comunicacions.

2. XXII Congreso de la Sociedad Española de Retina y Vítreo.

Santander. 2-3 de març del 2018.

Una comunicació.

3. 2018 Imaging in the Eye Conference, Association for Research in Vision & Ophthalmology (ARVO) 2018 Annual Meeting.

Honolulu, Hawaii, EUA. 29 d'abril del 2018.

Una comunicació.

4. Association for Research in Vision & Ophthalmology (ARVO) 2018 Annual Meeting.

Honolulu, Hawaii, EUA. 29 d'abril - 3 de maig del 2018.

Tres comunicacions.

5. World Ophthalmology Congress (WOC) 2018.

Barcelona. 16-19 de juny del 2018.

Tres comunicacions.

6. European Society of Retina Specialists EURETINA 18th Annual Meeting.

Viena, Àustria. 20-23 de setembre del 2018.

Cinc comunicacions.

7. 49è Congrés de la Societat Catalana d'Oftalmologia.

Barcelona. 22-24 de novembre del 2018.

Quatre comunicacions.

8. IV Reunión SERV40, Sociedad Española de Retina y Vítreo.

Madrid. 7 de març del 2019.

Una comunicació.

9. XXIII Congreso de la Sociedad Española de Retina y Vítreo.

Madrid. 8-9 de març del 2019.

Tres comunicacions.

10. Association for Research in Vision & Ophthalmology (ARVO) 2019 Annual Meeting.

Vancouver, Canadà. 28 d'abril -2 de maig del 2019.

Una comunicació.

11. European Society of Retina Specialists EURETINA 19th Annual Meeting.

París, França. 5-8 de setembre del 2019.

Quatre comunicacions.

12. American Academy of Ophthalmology 2019 Annual Meeting.

San Francisco, EUA. 12-15 d'octubre del 2019.

Una comunicació.

13. 50è Congrés de la Societat Catalana d'Oftalmologia.

Barcelona. 28-29 de novembre del 2019. Tres comunicacions

Premis

1. Premi a la millor comunicació al congrés de la Societat Catalana d'Oftalmologia 2017.

Autoria: Marina Barraso.

Evaluación de la red vascular perifoveal con angiografía de tomografía de coherencia óptica en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y relación con el grado de retinopatía.

48è Congrés de la Societat Catalana d'Oftalmologia.

Barcelona, 23-25 de novembre del 2017.

2. Premi a la millor comunicació al congrés de la Societat Catalana d'Oftalmologia 2018.

Autoria: Anibal Alé-Chilet.

Impacto del área de escaneo en las medidas de flujo del plexo capilar superficial y profundo determinado con softwares avanzados de investigación basados en MatLab® en imágenes de angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCTA) en ojos diabéticos.

49è Congrés de la Societat Catalana d'Oftalmologia.

Barcelona, 22-24 de novembre del 2018.