

il Diabete

Vol. 35, N. 1, maggio 2023



– RASSEGNE

Possiamo ottenere un cambiamento dello stile di vita significativo e stabile nel tempo?

Il cambiamento che possiamo ottenere produce effetti clinicamente rilevanti?

L'esercizio fisico nel diabete di tipo 2: come possiamo migliorare l'aderenza?

– EDITORIALI

Le raccomandazioni nutrizionali alla luce delle nuove linee guida italiane (e degli aggiornamenti) per il trattamento del diabete di tipo 2

– AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

Effetti di due diete isocaloriche in pazienti con diabete di tipo 2

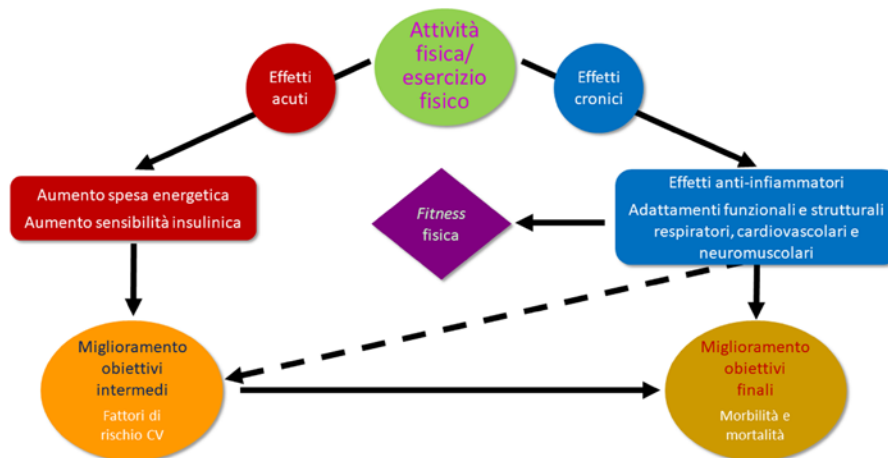
– JOURNAL CLUB

– MEDICINA TRASLAZIONALE

Lo screening nella retinopatia diabetica

– AGGIORNAMENTO CLINICO

Sindrome progeroide atipica con lipodistrofia parziale familiare, dovuta alla mutazione missenso c.1045 C > T (p.Arg349Trp) in eterozigosi del gene LMNA, e diabete mellito di tipo 2



il Diabete

Direttore Scientifico

Sebastiano Squatrito (Catania)

Co-direttori

Massimiliano Cavallo (Terni, YoSID)

Carla Greco (Modena, YoSID)

Giuseppe Defeudis (Roma)

Gloria Formoso (Chieti)

Lucia Frittitta (Catania)

Simona Frontoni (Roma)

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Comitato di Redazione

Benedetta Bonora (Padova)

Fabio Broglio (Torino)

Stefano Ciardullo (Milano)

Francesca Cinti (Roma-Cattolica)

Giuseppe Daniele (Pisa)

Angela Dardano (Pisa)

Ilaria Dicembrini (Firenze)

Antonio Di Pino (Catania)

Francesca Fiory (Napoli)

Luigi Laviola (Bari)

Anna Leonardini (Bari)

Roberta Lupoli (Napoli-Federico II)

Ernesto Maddaloni (Roma-Sapienza)

Daria Maggi (Roma-Campus)

Alessandro Mantovani (Verona)

Lorella Marselli (Pisa)

Matteo Monami (Firenze)

Mario Luca Morieri (Padova)

Antonio Nicolucci (Pescara)

Emanuela Orsi (Milano)

Pia Clara Pafundi (Napoli-Vanvitelli)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Francesca Porcellati (Perugia)

Ivana Rabbone (Torino)

Elena Succurro (Catanzaro)

Dario Tuccinardi (Roma-Campus)

Responsabili di Redazione

Andrea Tumminia (Catania)

Agostino Milluzzo (Catania)

Rosario Le Moli (Catania)

Organo ufficiale della
Società Italiana di Diabetologia

CONSIGLIO DIRETTIVO SID

Presidente

Angelo Avogaro (Padova)

Presidente Eletto

Raffaella Buzzetti (Roma)

Tesoriere

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Segretario

Saula Vigili de Kreutzenberg (Padova)

Consiglieri

Gloria Formoso (Chieti)

Mariangela Ghiani (Cagliari)

Luigi Laviola (Bari)

Giuseppe Lepore (Bergamo)

Maria Ida Maiorino (Napoli)

Raffaele Napoli (Napoli)

Andrea Natali (Pisa)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Salvatore Piro (Catania)

Sabrina Prudente (Roma)

Elena Succurro (Catanzaro)

UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2022-2024

Angelo Avogaro (Padova)

Agostino Consoli (Chieti)

Raffaella Buzzetti (Roma)

Sommario

– **RASSEGNE** A CURA DI LUCIA FRITTITTA E SEBASTIANO SQUATRITO

L'ESERCIZIO FISICO NEL DIABETE DI TIPO 2: IL GIOCO VALE LA CANDELA?

- 1 **Possiamo ottenere un cambiamento dello stile di vita significativo e stabile nel tempo?**

Paolo Moghetti

- 11 **Il cambiamento che possiamo ottenere produce effetti clinicamente rilevanti?**

Giuseppe Pugliese

- 25 **L'esercizio fisico nel diabete di tipo 2: come possiamo migliorare l'aderenza?**

Alessandra Corrado, Giovanni Annuzzi

– **EDITORIALI** A CURA DI SIMONA FRONTONI

- 38 **Le raccomandazioni nutrizionali alla luce delle nuove linee guida italiane (e degli aggiornamenti) per il trattamento del diabete di tipo 2**

Matteo Monami

- 42 – **AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

Effetti di due diete isocaloriche in pazienti con diabete di tipo 2

- 44 – **JOURNAL CLUB** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

- 47 – **MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE**

A CURA DI CARLA GRECO E MASSIMILIANO CAVALLO

Lo screening nella retinopatia diabetica

Emanuele Fusi, Maria Vittoria Cicinelli, Rosangela Lattanzio, Francesco Bandello

– **AGGIORNAMENTO CLINICO** A CURA DI GIUSEPPE DEFEUDIS

- 55 **Sindrome progeroide atipica con lipodistrofia parziale familiare, dovuta alla mutazione missenso c.1045 C > T (p.Arg349Trp) in eterozigosi del gene LMNA, e diabete mellito di tipo 2**

Benedetta Russo, Ilaria Malandrucchio, Marika Menduni, Andrea Mari, Caterina Pelosini, Francesco Brancati, Maria Rosaria D'Apice, Fabiana Picconi, Simona Frontoni

GOLDEN CIRCLE



il Diabete

Vol. 35, N. 1, maggio 2023

Direzione Scientifica

Sebastiano Squatrito, Catania

Direttore Responsabile

Stefano Melloni

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2023 SID

Società Italiana di Diabetologia

CC BY 4.0 License

ISBN online 979-12-5477-309-3

ISSN online 1720-8335

DOI 10.30682/ildia2301

Nessuna parte può essere duplicata o riprodotta senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

Fondazione Bologna University Press

Via Saragozza 10, 40123 Bologna

tel. (+39) 051 232 882; fax (+39) 051 221 019

e-mail: info@buponline.com

www.buponline.com

Periodico riconosciuto "di elevato valore culturale" dal Ministero per i Beni e le Attività Culturali

Autorizzazione Tribunale di Milano

n. 706 del 2/11/1988

Avvertenza ai lettori

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio e impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, e invita il lettore a controllarne personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

a cura di Carla Greco¹, Massimiliano Cavallo²

¹Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia;

²Medicina interna, Azienda Ospedaliera "Santa Maria" di Terni

Lo screening nella retinopatia diabetica

Diabetic retinopathy screening

Emanuele Fusi^{1,2}, Maria Vittoria Cicinelli^{1,2},
Rosangela Lattanzio², Francesco Bandello^{1,2}

¹Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; ²Dipartimento di Oftalmologia e Scienze della Visione, IRCCS Istituto Scientifico Ospedale San Raffaele, Milano

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2301f>

ABSTRACT

Diabetic retinopathy (DR) is the main ocular complication of diabetes. Among all the causes of blindness, it is the only one whose global prevalence has increased over the past 30 years. DR prevalence is expected to increase in the upcoming years. Therefore, it is essential to establish cost-effective screening programs for early diagnosis of DR, which using new imaging systems, telemedicine and artificial intelligence prevent its evolution to advanced sight-threatening stages.

KEYWORDS

Diabetic retinopathy, screening, telemedicine, artificial intelligence.

INTRODUZIONE

La prevalenza globale del diabete è in continua ed inesorabile crescita: nel 2019 è stata stimata del 9.3% (463 milioni di persone); è previsto che per il 2045 tale numero raggiunga il 10.9% (700 milioni di persone) (1). Contestualmente si sta osservando un aumento della prevalenza delle complicanze micro e macrovascolari del diabete. La retinopatia diabetica (RD) è la più frequente manifestazione a livello oculare, nonché la prima causa di perdita di visione e cecità in età lavorativa nei paesi industrializzati (2).

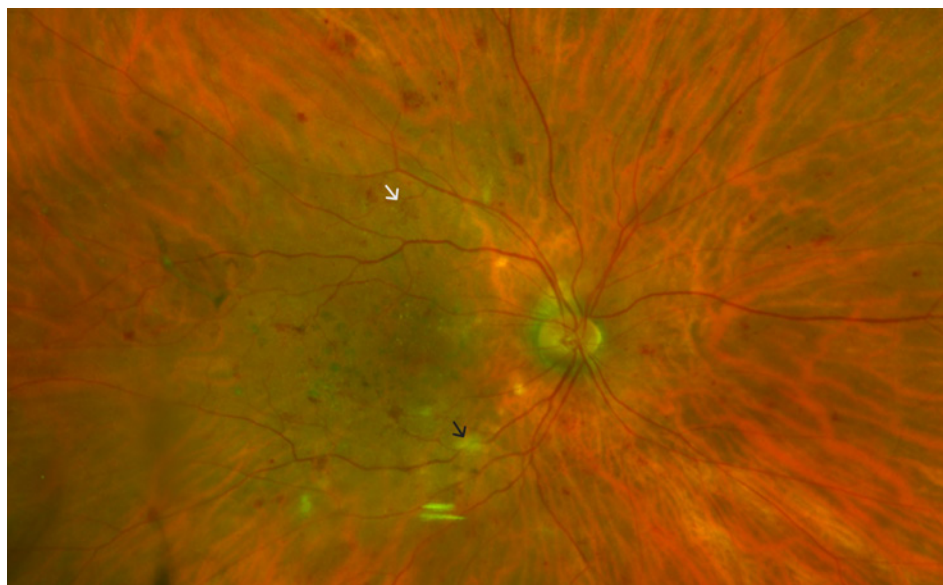
La RD si verifica come conseguenza dell'iperglicemia cronica, la quale genera stress ossidativo a livello delle cellule endoteliali e neuronali retiniche attraverso l'alterazione di molteplici vie molecolari. Tali pathways conducono all'apoptosi delle cellule retiniche e determinano attivazione endoteliale, responsabile a sua volta dell'alterazione dei meccanismi di regolazione del flusso retinico, della rottura della barriera emato-retinica interna e dell'occlusione capillare. Ciò clinicamente comporta da un lato accumulo di liquido intraretinico dovuto all'aumento di permeabilità vascolare (edema maculare), dall'altro formazione di aree di ischemia retinica nella retina centrale (macula) o periferica (3-4).

La RD è classificata in stadi. In assenza di neovasi epiretinici si parla di RD non proliferante, i cui segni clinici più precoci sono microaneurismi ed emorragie retiniche (Fig. 1). Nelle forme più gravi di RD non proliferante si osservano essudati duri, noduli cotonosi, anomalie venose (dilatazione e aumento della tortuosità, duplicazione e restringimenti del calibro), e anomalie microvascolari intraretiniche (IRMA). In caso di severa ipossia retinica, la retina produce

Figura 1 ♦ Imaging ultra-widefield di retinopatia diabetica non proliferante moderata. Si evidenziano essudati duri al polo posteriore ed emorragie retiniche



Figura 2 ♦ Imaging ultra-widefield di retinopatia diabetica proliferante. Si evidenziano neovascolarizzazioni epiretiniche (freccia bianca), noduli cotonosi (freccia nera), emorragie retiniche in tutti i quadranti, anomalie venose lungo le arcate temporali



vascular endothelial growth factor (VEGF), un fattore di crescita endoteliale che porta alla formazione di neovasi epiretinici (RD proliferante) (Fig. 2) (3). Quest'ultimi espongono l'occhio ad un elevatissimo rischio di complicanze quali emorragie retiniche, emorragia vitreale, distacco di retina trazionale e glaucoma neovascolare. Tuttavia, la complicanza più frequente è rappresentata dall'edema maculare diabetico (EMD), il quale può interessare tutte le forme di RD, ed è la prima causa di riduzione dell'acuità visiva nei soggetti con RD (5).

EPIDEMIOLOGIA – PERCHÉ È IMPORTANTE LO SCREENING?

L'impatto sociale della RD è rilevante. Secondo i più recenti dati epidemiologici, la prevalenza globale della RD nei soggetti diabetici era 22.27% nel 2020, per un numero totale di 103.12 milioni di persone (6). Nel 2045 tale numero è previsto salire a 160.5 milioni di persone. Il *Global Burden of Disease Study* ha mostrato come la prevalenza globale della RD sia aumentata del 151% dal 1990 al 2020, con picchi prossimi al 300% in aree come il Sud-est asiatico, l'Asia orientale e l'Oceania. Risulta considerevole come, nello stesso periodo, la prevalenza di cecità da tutte le cause sia diminuita in tutte le regioni del mondo (7).

Ad oggi non esiste una terapia della RD ma solo delle sue complicanze. Il trattamento precoce è efficace nel prevenire la perdita irreversibile della vista. Misure che mirino a identificare precocemente l'insorgenza della RD e delle sue complicanze hanno il maggiore impatto in termini di preservazione della funzione visiva. Pertanto, lo screening della RD è ad oggi lo strumento più efficace per prevenire la cecità legata alla RD. Un ulteriore vantaggio si avrebbe anche in termini di economia sanitaria. Il costo medio annuo delle cure per paziente varia a seconda dello stadio di RD: uno studio di popolazione svedese ha calcolato una spesa di 26€ per la RD non proliferante, 257€ per la RD proliferante o l'EMD, 433€ per la RD proliferante con EMD (8).

SOGGETTI A RISCHIO – A CHI?

Ridurre il carico di malattia della RD risulta estremamente complesso per motivi di natura sanitaria, sociale ed economica. Inoltre, il numero dei soggetti potenzialmente a rischio è molto ampio, essendo costituito da tutti i pazienti diabetici. Dunque, è necessario agire con strategie di prevenzione primaria, secondaria e terziaria.

La prevenzione primaria si applica ai pazienti diabetici senza RD con l'obiettivo di prevenirne o ritardarne l'insorgenza. La riduzione dei fattori di rischio tramite modifiche dello stile di vita e dell'alimentazione e un attento controllo glicometabolico e della pressione arteriosa sono efficaci nel ritardare l'insorgenza di RD.

La prevenzione secondaria mira alla diagnosi precoce della RD, così da prevenire la progressione agli stadi di RD avanzati. A tal fine vengono impiegati screening periodici affiancati sempre al controllo dei fattori di rischio. La prevenzione terziaria prevede l'utilizzo di strategie terapeutiche utili a prevenire la perdita della vista da RD proliferante e EMD (9-10).

L'approccio dell'oftalmologo alla RD è tradizionalmente incentrato sulla prevenzione terziaria, quindi a prevenire la cecità legata alla RD tramite l'utilizzo di laser retinico, iniezioni intravitreali di sostanze anti-VEGF o farmaci steroidei e, qualora necessaria, ricorso alla chirurgia. Questa strategia ha certamente portato alla riduzione della cecità legata a RD, ma esclusivamente in aree ad alto reddito, dove le suddette metodiche sono diffuse e praticabili. Tuttavia, il sempre crescente numero di soggetti diabetici fa sì che tale strategia non possa essere sostenibile né vincente in un futuro prossimo, anche in paesi economicamente avanzati. È necessario pertanto implementare strategie di prevenzione primaria e secondaria, in cui lo screening svolge un ruolo centrale nel permettere che il paziente venga intercettato in stadi precoci di RD, più efficacemente controllabili.

METODI DI SCREENING – COME E QUANDO?

Nel 2018, l'*International Council of Ophthalmology* (ICO) ha pubblicato le linee guida per lo screening, l'invio, il follow-up e il trattamento della RD. Esse indicano come lo screening debba necessariamente prevedere due componenti: un esame della vista e un esame della retina, entrambi adeguati a classificare la malattia in diversi stadi di gravità (Tab. 1) (11). L'obiettivo dello screening è quello di accertare la presenza di RD, classificarla e, a seconda dello stadio individuato, inviare il paziente all'attenzione di uno specialista oftalmologo che possa offrire esami diagnostici di secondo livello e trattamenti.

Tabella 1 ♦ **Classificazione Internazionale della retinopatia diabetica e dell'edema maculare diabetico (11)**

MALATTIA	SEGNI OSSERVABILI
Retinopatia diabetica	
Nn RD	Nessun segno
RD non proliferante lieve	Solo microaneurismi
RD non proliferante moderata	Microaneurismi e altri segni: emorragie retiniche, essudati duri, noduli cotonosi; non associato a segni di RD non proliferante severa
RD non proliferante severa	Qualsiasi fra i seguenti segni e nessun segno di retinopatia proliferativa: più di 20 emorragie intraretiniche in tutti e 4 i quadranti, beading venoso significativo in 2 o più quadranti, IRMA prominente in 1 o più quadranti
RD proliferante	1 o più dei seguenti segni: neovascolarizzazioni, emorragie vitreali/pre-retiniche
Edema maculare diabetico	
Non EDM	Non ispessimento retinico o essudati duri nella macula
EDM lieve	Ispessimento retinico o essudati duri nel polo posteriore ma distanti dal centro della macula
EDM moderato	Ispessimento retinico o essudati duri che si avvicinano al centro della macula, ma non coinvolgono il centro
EDM severo	Ispessimento retinico o essudati duri che coinvolgono il centro della macula

Le metodiche utilizzate possono variare a seconda della disponibilità di risorse ed essere svolte da differenti professionisti sanitari specificamente addestrati. L'esame del visus può comprendere la misurazione della refrazione quando possibile, l'utilizzo di ottotipi standard a distanza di 3 o 4 metri, tabelle per vicino e lontano e l'impiego del foro stenopeico qualora l'acuità visiva risulti ridotta. L'esame della retina, invece, può essere svolto tramite metodiche classiche come l'oftalmoscopia diretta e indiretta o l'utilizzo di biomicroscopia alla lampada a fessura, oppure tramite fotografie del fondo. L'utilizzo di OCT e Fluorangiografia retinica non è raccomandato nell'ambito dello screening della RD, bensì come esami di secondo livello offerti al paziente qualora inviato all'oftalmologo. L'OCT è l'esame più sensibile nella diagnosi di EDM, mentre la fluorangiografia retinica è la miglior metodica per la localizzazione di neovasi epiretinici, microaneurismi e aree di non perfusione retinica (12).

La tecnologia offre oggi una vasta gamma di strumenti idonei all'imaging retinico, che comprende i retinografi tradizionali che acquisiscono immagini dei 30° centrali della retina, i retinografi wide field, e i retinografi ultra-widefield (UWF), capaci di fotografare in un'unica immagine fino a 200° della retina (12). Alcuni strumenti, inoltre, permettono di fotografare la retina anche in assenza di midriasi farmacologica. Storicamente il gold standard per la valutazione della RD era considerata la fotografia dei sette campi centrali nell'*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (seven-field ETDRS) (13); tuttavia, tale metodo risulta oggi dispendioso in termini di tempo e di costi. Un numero inferiore di campi centrali ha dimostrato di garantire un livello di sensibilità non inferiore ai seven-field ETDRS per lo screening della RD (14-15). Un singolo campo UWF a 200° è una metodica eccellente per l'individuazione di lesioni retiniche periferiche; tuttavia, l'elevato costo di tali retinografi ne limita fortemente l'impiego (16).

La possibilità di stadiare la RD tramite fotografie del fondo ha recentemente aperto la strada all'impiego della telemedicina nello screening della RD. La telemedicina permette la raccolta delle immagini sul territorio da parte di diverse figure sanitarie e l'invio delle stesse a centri di riferimento per la lettura da parte dello specialista oftalmologo (20-22).

In Italia, le raccomandazioni riguardanti lo screening della RD sono state pubblicate nel 2015 dalla Società Italiana di Diabetologia (SID), la quale, in linea con le indicazioni internazionali, ha stabilito le seguenti tempistiche:

- i pazienti con diabete di tipo 1 dovrebbero effettuare una prima valutazione del fondo oculare in dilatazione, dopo 5 anni dalla diagnosi del diabete (o alla pubertà);
- i pazienti con diabete di tipo 2 dovrebbero effettuare una prima valutazione del fondo oculare in dilatazione, alla diagnosi di diabete.

La frequenza dei controlli deve essere:

- in assenza di retinopatia, almeno ogni 2 anni;
- in presenza di retinopatia non proliferante lieve ogni 12 mesi;
- in presenza di retinopatia non proliferante moderata, ogni 6-12 mesi;
- in presenza di retinopatia più avanzata, a giudizio dell'oculista.

La gravidanza è un fattore di rischio per lo sviluppo o progressione della RD. Le donne diabetiche che pianificano una gravidanza dovrebbero essere sottoposte a un esame del fondo oculare prima e durante la gravidanza, con un follow-up fino al parto.

PROBLEMATICHE E PROSPETTIVE

Un programma nazionale di screening per la RD nel mondo è stato istituito solamente nel Regno Unito (17), Irlanda (18), Danimarca, e Finlandia (19). Tuttora in Italia non esiste un programma nazionale né un registro nazionale di pazienti con RD. Inoltre, non ci sono dati nazionali sulla cecità legale causata da RD. Si possono annoverare solamente alcune iniziative in ambito regionale o locale.

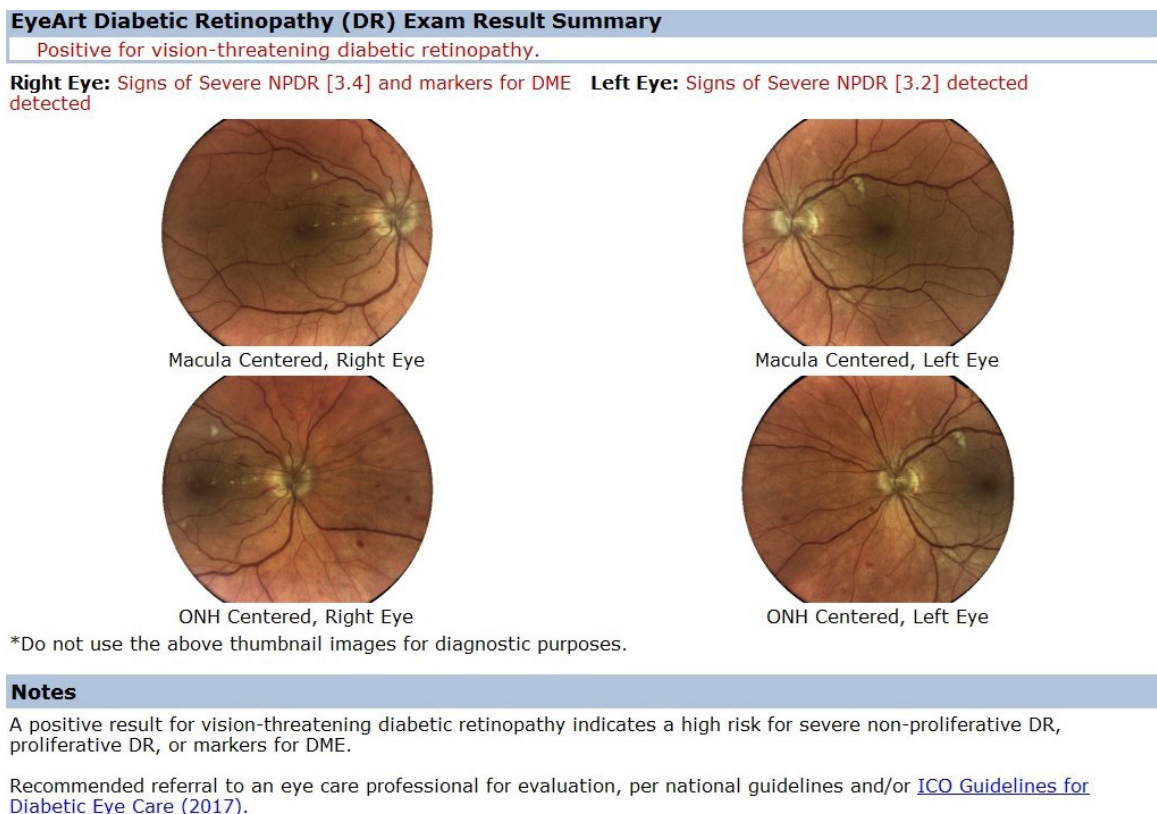
Nel Regno Unito, lo screening nazionale per la RD è stato introdotto nel 2003. Ai partecipanti è stato offerto uno screening annuale basato su una fotografia digitale del fondo a due campi in midriasi. Nel 2016, il tasso di partecipazione al programma era del 82,8% della popolazione diabetica inglese. Come rilevanza socioeconomica, nel Regno Unito la RD non è più la prima causa di cecità in età lavorativa (20-22).

Tuttavia, l'esperienza inglese ha evidenziato problematiche rilevanti: 1) un aumento non sostenibile della popolazione a rischio: durante il programma si è osservato un aumento della popolazione eleggibile del 5% annuo, che rende lo screening non sostenibile in ottica futura; 2) una inefficiente strategia di selezione dei pazienti: una larga parte dei soggetti sottoposti allo screening non mostrava segni di RD ed era a rischio molto basso di perdita della vista; 3) un effetto tetto dell'adesione globale al programma: non si è mai superato il tetto di 85% di adesione; 4) una scarsa adesione all'invio presso centri specialistici (17, 23).

Risolvere anche solo alcune di queste tematiche rappresenterebbe un grosso passo in avanti nella lotta al diabete e alle sue complicanze. Le strategie da implementare sono molteplici:

- Stimolare nel paziente la consapevolezza della malattia già nelle fasi precoci, trasmettendo l'importanza di uno stile di vita salutare e di un buon controllo dei fattori di rischio.
- Aumentare l'adesione ai programmi di screening, diffondendo capillarmente sul territorio la rete di servizi. In questo senso, l'utilizzo della telemedicina potrebbe contribuire in maniera significativa a raggiungere tale scopo, rimanendo entro i parametri di costo-efficacia necessari. Per esempio, è stato studiato l'impiego di fotografie retiniche eseguite con smartphone: tramite specifici adattatori, un telefono cellulare può raccogliere immagini che hanno mostrato avere una sensibilità e specificità molto promettenti confrontate con quelle della retinografia standard. Presenta certamente alcune limitazioni, fra cui una ridotta qualità delle immagini, che la rendono raccomandata solo in setting con basse risorse. In quest'ultimi potrebbe aiutare a raggiungere la grossa quota di popolazione che non ha accesso ai centri di screening (24-25).
- Ridurre il burden dell'interpretazione delle immagini. Un'applicazione tecnologica attualmente in uso in aree ad alto reddito è l'utilizzo di sistemi di intelligenza artificiale che analizzano automaticamente le fotografie retiniche e valutano la presenza e gravità di RD o EMD (Fig. 3). Sistemi automatici di intelligenza artificiale sono già stati approvati e resi disponibili in commercio, tuttavia il loro rapporto di costo-efficacia e, quindi, il loro impiego nell'ambito di un piano di screening è ancora oggetto di studio (26-29).

Figura 2 ♦ Esempio di analisi automatica di fotografie retiniche tramite il software di intelligenza artificiale EyeArt Automated DR Detection System



- Stratificare ulteriormente la popolazione eleggibile in base al rischio di perdita della vista, così da prioritizzare l'accesso ai centri di screening. In questo senso, è molto fervida la ricerca di biomarkers di imaging retinico o sistemici capaci di predire la progressione di RD. È recentemente emerso che elevati livelli sierici di Cistatina C avrebbero una correlazione diretta con il rischio di sviluppare stadi di RD con minaccia per la vista (30). L'aggiunta di tale proteina al panel di screening tradizionale aumentava la performance diagnostica dello screening.

CONCLUSIONI

La sensibilizzazione e l'educazione del paziente diabetico sono fondamentali nella prevenzione della cecità legata a RD. La prevalenza globale di RD continuerà a crescere nei prossimi anni e con essa, il carico di malattia e i costi ad esso correlati. In quest'ottica, implementare programmi di screening efficaci, poco costosi e, soprattutto, facilmente accessibili deve essere una priorità. L'adozione di imaging retinici sempre migliori, unita all'utilizzo della telemedicina e di sistemi di analisi automatica potrebbero portare un sensibile progresso nella prevenzione e nella cura dei pazienti diabetici.

BIBLIOGRAFIA

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 157: 107843, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>.
2. Lin KY, Hsih WH, Lin YB, Wen CY, Chang TJ. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. *J Diabetes Investig* 12(8): 1322-1325, 2020.

3. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 376(9735): 124-136, 2010. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673609621243>.
4. Wang W, Lo A. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci* 20; 19(6): 1816, 2018. <http://www.mdpi.com/1422-0067/19/6/1816>.
5. Bandello F, Battaglia Parodi M, Lanzetta P, Loewenstein A, Massin P, Menchini F, et al. Diabetic Macular Edema, pp. 102-138, 2017. <https://www.karger.com/Article/FullText/455277>.
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* 128(11): 1580-1591, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.04.027>.
7. Bourne RRA, Steinmetz JD, Saylan M, Mersha AM, Weldemariam AH, Wondmeneh TC, et al. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: The Right to Sight: An analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Heal* 9(2): e144-60, 2021.
8. Heintz E, Wirehn AB, Peebo BB, Rosenqvist U, Levin LÅ. Prevalence and healthcare costs of diabetic retinopathy: A population-based register study in Sweden. *Diabetologia* 53(10): 2147-2154, 210.
9. Wong TY, Sabanayagam C. Strategies to Tackle the Global Burden of Diabetic Retinopathy: From Epidemiology to Artificial Intelligence. *Ophthalmologica* 243(1): 9-20, 2020.
10. Crasto W, Patel V, Davies MJ, Khunti K. Prevention of Microvascular Complications of Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 50(3): 431-55, 2021. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889852921000396>.
11. 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* 110(9): 1677-1682, 2003.
12. Wong TY, Sun J, Kawasaki R, Ruamviboonsuk P, Gupta N, Lansingh VC, et al. Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. *Ophthalmology* 125(10): 1608-1622, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.04.007>
13. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Design and Baseline Patient Characteristics. *Ophthalmology* 98(5): 741-756, 1991. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642013380099>.
14. Vujosevic S, Benetti E, Massignan F, Pilotto E, Varano M, Cavarzeran F, et al. Screening for Diabetic Retinopathy: 1 and 3 Nonmydriatic 45-degree Digital Fundus Photographs vs 7 Standard Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Fields. *Am J Ophthalmol* 148(1): 111-118, 2009. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939409001536>.
15. Scanlon PH. Comparison of two reference standards in validating two field mydriatic digital photography as a method of screening for diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2003 Oct 1; 87(10): 1258-1263. <https://bjo.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjo.87.10.1258>.
16. 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* 120(12): 2587-2595, 2013. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642013004132>.
17. Scanlon PH. The English National Screening Programme for diabetic retinopathy 2003-2016. *Acta Diabetol* 54(6): 515-525, 2017.
18. Pandey R, Morgan MM, Murphy C, Kavanagh H, Acheson R, Cahill M, et al. Irish National Diabetic RetinaScreen Programme: report on five rounds of retinopathy screening and screen-positive referrals. (INDEAR study report no. 1). *Br J Ophthalmol* 106(3): 409-414, 2022. <https://bjo.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjophthalmol-2020-317508>.
19. Hristova E, Koseva D, Zlatarova Z, Dokova K. Diabetic retinopathy screening and registration in europe–narrative review. *Healthc* 9(6), 2021.
20. Sasso FC, Pafundi PC, Gelso A, Bono V, Costagliola C, Marfella R, et al. Telemedicine for screening diabetic retinopathy: The NO BLIND Italian multicenter study. *Diabetes Metab Res Rev* 35(3): 1-7, 2019.
21. Porta M, Boscia F, Lanzetta P, Mannucci E, Menchini U, Simonelli F. Systematic screening of Retinopathy in Diabetes (REaD project): An Italian implementation campaign. *Eur J Ophthalmol* 27(2): 179-184, 2017.

22. Vujosevic S, Pucci P, Casciano M, Daniele AR, Bini S, Berton M, et al. A decade-long telemedicine screening program for diabetic retinopathy in the north-east of Italy. *J Diabetes Complications* 31(8): 1348-1353, 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.04.010>.
23. Vujosevic S, Aldington SJ, Silva P, Hernández C, Scanlon P, Peto T, et al. Screening for diabetic retinopathy: new perspectives and challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8(4): 337-347, 2020.
24. Yusuf AM, Lusoby RC, Mukisa J, Batte C, Nakanjako D, Juliet-Sengeri O. Validity of smartphone-based retinal photography (PEEK-retina) compared to the standard ophthalmic fundus camera in diagnosing diabetic retinopathy in Uganda: A cross-sectional study. *PLoS One* 17(9 September): 1-13, 2022. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0273633>.
25. Wintergerst MWM, Mishra DK, Hartmann L, Shah P, Konana VK, Sagar P, et al. Diabetic Retinopathy Screening Using Smartphone-Based Fundus Imaging in India. *Ophthalmology* 127(11): 1529-1538, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ophttha.2020.05.025>.
26. Ipp E, Liljenquist D, Bode B, Shah VN, Silverstein S, Regillo CD, et al. Pivotal Evaluation of an Artificial Intelligence System for Autonomous Detection of Referrable and Vision-Threatening Diabetic Retinopathy. *JAMA Netw Open* 1-13, 2021.
27. Wintergerst MWM, Bejan V, Hartmann V, Schnorrenberg M, Bleckwenn M, Weckbecker K, et al. Telemedical Diabetic Retinopathy Screening in a Primary Care Setting: Quality of Retinal Photographs and Accuracy of Automated Image Analysis. *Ophthalmic Epidemiol* 29(3): 286-295, 2022. <https://doi.org/10.1080/09286586.2021.1939886>.
28. Mokhashi N, Grachevskaya J, Cheng L, Yu D, Lu X, Zhang Y, et al. A Comparison of Artificial Intelligence and Human Diabetic Retinal Image Interpretation in an Urban Health System. *J Diabetes Sci Technol* 16(4): 1003-1007, 2022.
29. Ting DSW, Cheung CYL, Lim G, Tan GSW, Quang ND, Gan A, et al. Development and validation of a deep learning system for diabetic retinopathy and related eye diseases using retinal images from multiethnic populations with diabetes. *JAMA* 318(22): 2211-2223, 2017.
30. Gurudas S, Frudd K, Maheshwari JJ, Revathy YR, Sivaprasad S, Ramanathan SM, et al. Multicenter Evaluation of Diagnostic Circulating Biomarkers to Detect Sight-Threatening Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2022 Jun 1; 140(6): 587. <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/2791892>.