

Rassegna

Nosografia, screening e diagnosi della retinopatia diabetica

Nosography, screening, and diagnosis of diabetic retinopathy

M. Brambati,
M.V. Cicinelli, R. Lattanzio,
F. Bandello

¹ Dipartimento di Oculistica,
Università Vita-Salute, Istituto
Scientifico San Raffaele, Milano

RIASSUNTO

La retinopatia diabetica (RD) è la più importante complicanza a livello oculare del diabete e rappresenta, nei paesi industrializzati, la principale causa di cecità fra i soggetti di età compresa fra i 20 e 65 anni. I sintomi possono essere scarsi o assenti, anche in presenza di gravi alterazioni retiniche. Risultano perciò fondamentali i programmi di screening, oltre a una corretta prevenzione, incluso il controllo dei fattori di rischio sistemici, come glicemia, ipertensione e dislipidemia. In questo capitolo vengono esposte le caratteristiche epidemiologiche e cliniche della RD, seguite dalle differenti metodiche di imaging per lo screening e la diagnosi della RD e delle sue complicanze.

SUMMARY

Diabetic retinopathy (DR) is the principal ocular complication of diabetes and the main cause of visual impairment in the population between 20 and 65 years old, in developed countries. The symptoms may be few to absent, despite the presence of severe retinal disease. Therefore screening programs are essential, together with close monitoring of risk factors such as blood sugar levels, hypertension and dyslipidemia. This chapter aims to explain the epidemiological and clinical features of DR and the multimodal imaging techniques available for its diagnosis and complications.

Introduzione

La retinopatia diabetica (RD) è la causa principale di cecità acquisita negli adulti in età lavorativa nei paesi industrializzati; ha provocato globalmente l'1,9% della disabilità visiva (moderata o grave) e il 2,6% della cecità nel mondo secondo stime riportate nel 2010¹⁻³. I sintomi si manifestano spesso tardivamente, quando le lesioni sono già evolute, e ciò frequentemente limita l'efficacia dei trattamenti. Le principali cause di riduzione visiva legate alla patologia di base includono l'edema maculare diabetico (EMD), l'emovitreo, il distacco di retina, e il glaucoma neovascolare. Un approccio completo, sia diagnostico che terapeutico, dovrebbe essere rivolto a ciascuna di queste complicanze della RD, e dovrebbe includere una valutazione globale del paziente, per individuare i fattori di rischio sistemici.

Epidemiologia e fattori di rischio

Globalmente, si stimano nel mondo circa 93 milioni di soggetti diabetici affetti da RD, di cui 17 milioni si trovano in uno stadio di malattia proliferante, e 21 milioni presentano un qualsiasi stadio di RD complicato da EMD⁴. Una meta-analisi basata su 35 studi internazionali (dal 1980 al 2008) comprendente circa 20.000 soggetti affetti da diabete mellito, ha dimostrato che circa un terzo della popolazione diabetica (34,6%) è affetto da RD⁵. I principali fattori di rischio per lo sviluppo della RD sono durata del diabete e livelli di emoglobina glicata^{5,6}. Una volta instauratasi la malattia, il controllo glicemico sembra essere il fattore di rischio più importante per la progressione di malattia; gli studi che hanno indagato i restanti fattori di rischio e la storia naturale della RD sono elencati nella Tabella I.

Corrispondenza: Francesco Bandello, Dipartimento di Oculistica, Università Vita-Salute, Istituto Scientifico San Raffaele, via Olgettina 60, 20132 Milano – Tel. +39 02 26432648 – E-mail: bandello.francesco@hsr.it

Parole chiave: retinopatia diabetica, epidemiologia, screening, imaging multimodale • **Key words:** diabetic retinopathy, epidemiology, screening, multimodal imaging

Pervenuto il 14/05/2018 • **Accettato** il 5/06/2018

Tabella I. Principali trial clinici su fattori sistemici, sulla retinopatia diabetica e sull'edema maculare diabetico dal 1970 a oggi.

Nome	Abbreviazione
<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>	DCCT
<i>Follow-up study to the DCCT titled Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications</i>	EDIC
<i>Diabetic Retinopathy Study</i>	DRS
<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>	ETDRS
<i>Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy</i>	WESDR
<i>Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study</i>	DRVS
<i>Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes</i>	FIELD
<i>Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes</i>	ACCORD
<i>Diabetic Retinopathy Clinical Research Network</i>	DRCR.net
<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>	UKPDS

Nei giovani con diabete di durata inferiore ai 5 anni e in età prepubere, la prevalenza di RD risulta trascurabile. Quando invece il diabete viene diagnosticato dopo i 30 anni, la prevalenza di retinopatia è del 20% dopo 5 anni di malattia, del 40-50% dopo 10 anni, e oltre il 90% dopo 20 anni ⁷. Pertanto, il 30-50% della popolazione diabetica è affetto da retinopatia in forma più o meno grave.

Il *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* (WESDR), il più importante studio epidemiologico sul diabete e le sue complicanze, ha esaminato una numerosa popolazione di soggetti diabetici tipo 1 e tipo 2, tra il 1980 e il 1988. Lo studio ha rilevato che, in un campione di pazienti con diabete tipo 1, l'incidenza di progressione di RD in 14 anni di follow-up era dell'86 e quella di progressione a malattia proliferante era del 37% ⁸. La prevalenza di EMD in 25 anni di osservazione, era del 29% in soggetti diabetici tipo 1, e del 25,4% in diabetici tipo 2 in terapia insulinica. I maggiori fattori di rischio per RD proliferante o EMD erano correlati al grado di retinopatia, ai livelli di emoglobina glicosilata e a quelli di albuminuria al baseline ⁹. Il WESDR inoltre dimostrò che il miglioramento del controllo metabolico e un trattamento tempestivo e mirato nei pazienti con diabete tipo 1 comportava una riduzione di incidenza di malattia proliferante e di EMD ¹⁰.

In Europa, il 3-4% della popolazione generale è affetto da RD, con una prevalenza maggiore in Francia, seguita dalla Germania ¹¹. In Italia, non ci sono dati nazionali sulla prevalenza e incidenza della RD e inoltre non esiste un registro di pazienti con diabete mellito. Nonostante questi limiti, alcuni studi regionali ¹² hanno evidenziato che la prevalenza di RD in Italia ricalca quella europea. I dati epidemiologici italiani disponibili mostrano che circa il

33% dei diabetici presenta un certo grado di RD, e che ogni anno l'1% viene colpito dalle manifestazioni cliniche più severe di questa patologia (RD proliferante e EMD). Da questi dati si evince così come la RD rappresenti un grave problema di salute pubblica e un importante problema economico-sanitario. Infatti, ai costi diretti legati alla gestione della patologia, si aggiungono quelli indiretti, correlati all'invalidità lavorativa e sociale dei malati affetti da RD ¹³.

Eziopatogenesi

La RD è oggi definita più accuratamente come patologia neurovascolare piuttosto che solo come microangiopatia, poiché le alterazioni strutturali e funzionali delle cellule neuronali possono precedere e coesistere con i cambiamenti microvascolari ¹⁴. La RD e le sue complicanze, incluso l'EMD, si sviluppano come effetto dell'iperglicemia cronica sulle cellule retiniche endoteliali e neuronali ¹⁵.

I principali pathway attivati dall'iperglicemia e implicati nello sviluppo della RD sono: la stimolazione della via dei polioli (via della sorbitolo-aldoso reductasi), della via del diacilglicerolo (DAG), l'attivazione della cascata infiammatoria e di leucostasi, l'incremento della produzione dei prodotti avanzati di glicosilazione (*Advanced Glycation End-product*, AGE). Questi processi aumentano il livello basale di stress ossidativo, causando una disfunzione e in ultimo l'apoptosi delle cellule neuronali retiniche. L'incremento dello stress ossidativo, inoltre, causa un danno a livello endoteliale, determinando un'alterazione nei meccanismi di regolazione del flusso sanguigno, una ri-

duzione della perfusione capillare e una rottura della barriera emato-retinica interna, con aumento della permeabilità a livello degli strati retinici ¹⁶. Clinicamente, ciò si traduce da un lato in obliterazione capillare che evolve in ischemia retinica, iniziando nelle zone di retina periferica, e si estende verso la parte centrale (macula), e dall'altro in un accumulo di fluido negli strati retinici maculari (edema), con un effetto tossico nel lungo termine sui fotorecettori e sulle cellule ganglionari. L'edema retinico cronico determina la trasudazione di lipoproteine e lipidi che nel tempo si organizzano in essudati duri.

Le lesioni cliniche secondarie all'ischemia progressiva sono rappresentate dalle anomalie venose (duplicazione, irregolarità del calibro vascolare), dalle *Intra-Retinal Microvascular Abnormalities* (IRMA), e in stadi più avanzati, dall'insorgenza di neovascolarizzazioni epiretينية o sulla testa del nervo ottico (RD proliferante). Questi neovasi sono costituiti da una parete unicamente endoteliale, e pertanto sono estremamente fragili, causando emorragie preretينية ed endovitreali (emovitreo) anche spontaneamente. Nel tempo, i neovasi sviluppano una componente fibrotica avventiziale che tende a contrarsi, causando la formazione di membrane epiretينية, bande trazionali vitreoretينية e distacco di retina prevalentemente trazionale. Infine, quando tali neovasi, secondari all'ischemia retinica, crescono sulla superficie iridea, ostruiscono il trabecolato e impediscono il deflusso dell'umor acqueo, facendo aumentare pericolosamente la pressione intraoculare, con successivo danno irreversibile al nervo ottico (glaucoma neovascolare).

La più studiata citochina implicata nella patogenesi della RD proliferante e non, è il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (*Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF), liberato dalle cellule retiniche ipossiche. Il VEGF è responsabile sia della neoangiogenesi, sia dell'aumento della permeabilità capillare, e successivo edema maculare ¹⁷. Tuttavia, nella genesi dell'EMD, giocano un ruolo fondamentale anche altri pathway pro-infiammatori, ancora non perfettamente identificati, che includono il sistema renina-angiotensina, il pathway chinina-calleina, il glutammato e l'eritropoietina.

La patogenesi della RD e in modo particolare dell'edema maculare è quindi multifattoriale; il conseguimento di una completa comprensione fisiopatologica si pone come presupposto fondamentale per mettere a punto nuove ed efficaci strategie farmacologiche e chirurgiche.

Classificazione

A livello internazionale, sono state proposte due classificazioni, una per la RD e una per l'EMD, allo scopo di migliorare la comunicazione fra oftalmologi e medici di medicina

generale (Tab. IIA-B) ¹¹. La RD si può manifestare in forma non proliferante (NPDR) o in forma proliferante (PDR). Questa classificazione si riferisce prevalentemente alle manifestazioni vascolari retiniche; tuttavia, è stato dimostrato che alterazioni nella funzione neurosensoriale si verificano prima dell'esordio clinico delle lesioni vascolari ¹². La NPDR è lo stadio iniziale della RD ed è caratterizzata da microaneurismi, alterazione nella perfusione capillare retinica, essudati cotonosi multipli, emorragie a fiamma, e IRMA. Se non trattata la NPDR può evolvere nella forma proliferante. Quando si verifica emovitreo, per sanguinamento dei vasi anomali neoformati, o quando i neovasi occupano una porzione estesa della papilla ottica, anche in assenza di emovitreo, la RD proliferante è considerata ad alto rischio. L'EMD può insorgere sia nella RD proliferante sia in quella non proliferante ¹⁹.

La definizione di EMD clinicamente significativo, proposta dall'*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) è la seguente:

- 1) presenza d'ispessimento retinico entro i 500 µm dal centro della macula;
- 2) presenza di essudati duri associati a ispessimento retinico entro i 500 µm dal centro della macula;
- 3) presenza di una zona d'ispessimento retinico delle dimensioni di un diametro papillare o più entro un'area di dimensioni di un diametro papillare dal centro della macula.

Questa scala si basa essenzialmente sulle fotografie stereoscopiche del *fundus oculi* e, anche se è ampiamente utilizzata a scopi di ricerca, non trova grande impiego nella pratica clinica ¹³. Per questo motivo è stata proposta una nuova classificazione semplificata dell'EMD, suddividendolo in quattro diverse forme, con diversa prevalenza:

- vasogenico (65%), caratterizzato da ispessimento retinico e dilatazioni vascolari, spesso associato al deposito di essudati duri;
- non vasogenico (23%), definito da ispessimento retinico senza dilatazioni vascolari identificabili;
- trazionale (5,5%), dovuto a un'alterazione dell'interfaccia vitreo-maculare;
- misto (6,5%), quando l'EMD trazionale è associato a una componente vasogenica o non vasogenica ^{21 22}.

L'inserimento di ogni paziente in una di queste categorie risulta fondamentale al fine di individuare la corretta scelta del trattamento.

Screening

Le attuali evidenze scientifiche mostrano che l'attuazione di programmi di screening e il conseguente trattamento della RD, possono ridurre drasticamente la quota

Tabella IIA. Scala di gravità della retinopatia diabetica (RD) (da Wilkinson et al., 2003, mod.)¹¹.

Stadio clinico	Lesioni retiniche
Non RD	Nessuna lesione
RD non proliferante lieve	Solo microaneurismi
RD non proliferante moderata	Qualsiasi o tutti i seguenti segni: microaneurismi, emorragie retiniche, essudati duri, noduli cotonosi; non associati ad altre lesioni della RD non proliferante grave
RD non proliferante grave (regola 4-2-1)* Definizione U.S.	Qualsiasi fra i seguenti segni e nessun segno di retinopatia proliferativa: gravi emorragie intraretiniche e microaneurismi in tutti e 4 i quadranti beading venoso** significativo in 2 o più quadranti IRMA moderata in 1 o più quadranti
RD non proliferante grave (regola 4-2-1)* Definizione internazionale	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 non proliferante molto grave	Due o più criteri di RD non proliferante grave
RD proliferante	Uno o più fra i seguenti: neovascolarizzazione emorragie vitreali/pre-retiniche
RD proliferante ad alto rischio	Uno o più fra i seguenti: neovasi sul disco in numero maggiore o uguale a 1/3 dell'area del disco neovasi retinici di dimensione di almeno 1/2 dell'area del disco emovitreo

IRMA: *intraretinal microvascular abnormalities*.

* La regola 4-2-1 è un aiuto mnemonico per ricordare la definizione di RD non proliferante grave, e indica il numero di quadranti che devono essere coinvolti da ciascun segno oftalmoscopico di RD (rispettivamente: emorragie intraretiniche, *beading* venoso, e IRMA) per far rientrare il quadro clinico in questa categoria. ** Per *beading* venoso s'intende una peculiare deformazione dei vasi venosi, i quali assumono una conformazione a corona di rosario, caratterizzata da un'alternanza di dilatazioni e costrizioni del profilo vasale.

Tabella IIB. Scala internazionale di severità dell'edema maculare diabetico (EMD) (da Wilkinson et al., 2003, mod.)¹¹.

Livello di severità dell'edema maculare	Segni oftalmoscopici
EMD lieve	Ispessimento retinico o essudati duri a livello del polo posteriore, ma distanti dal centro della macula
EMD moderato	Ispessimento retinico o essudati duri che si avvicinano al centro della macula, ma non coinvolgono il centro
EMD severo	Ispessimento retinico o essudati duri che coinvolgono il centro della macula

di cecità legata a tale patologia. L'efficacia dei trattamenti eseguiti per la RD risulta fortemente correlata alla tempestività dell'intervento. Pertanto risulta fondamentale l'adesione dei pazienti diabetici a programmi di screening, allo scopo di effettuare precocemente la diagnosi e garantire un corretto iter terapeutico²³.

Lo screening della RD può essere eseguito tramite le seguenti metodiche: oftalmoscopia (diretta e/o indiretta), biomicroscopia (lampada a fessura con lenti sia a contatto che non) con pupille dilatate; retinografia a colori o in bianco e nero. La retinografia digitale viene attualmente proposto come modello efficiente di screening;

questo esame sfrutta la registrazione digitale dell'immagine ottenuta senza midriasi, e consente la trasmissione e la refertazione a distanza da parte di strutture di riferimento qualificate. Lo screening della RD con la retinografia digitale rappresenta un esempio vincente di telemedicina²⁴. La fluorangiografia (FA) retinica, invece, non è consigliata come metodo di screening della RD, in quanto è un esame di secondo livello.

Le raccomandazioni generali per lo screening della RD, come indicato dalle linee guida nazionali e internazionali, sono le seguenti:

- i pazienti con diabete 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 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 sviluppo o progressione della RD e pertanto, le donne diabetiche che pianificano di avere figli, dovrebbero essere sottoposte a un esame completo dell'occhio prima e durante la gravidanza, con un follow-up fino al parto. Il diabete gestazionale non rappresenta invece un fattore di rischio per RD.

Recentemente sono stati sviluppati dei dispositivi di imaging retinico che mirano a facilitare lo screening della RD senza incrementarne l'impatto economico. Questi dispositivi sono composti da una lente che viene collegata allo smartphone e lavorano come una *fundus* camera, sfruttando il principio dell'oftalmoscopia indiretta. Uno dei principali vantaggi è che questi strumenti sono portatili e possono anche valutare il segmento anteriore, mentre tra gli svantaggi si possono annoverare la necessità di dilatazione della pupilla e l'impossibilità di visualizzare aree di retina periferica ²⁵.

Diagnosi

La FA è un esame utile nella RD per valutare le alterazioni della barriera ematoretinica, la presenza di aree non perfuse, il *leakage* di fluido proveniente dai vasi, le anomalie microvascolari e la presenza di neovasi. Essa è il principale parametro che guida il trattamento laser nella RD proliferante.

Nel corso degli anni, l'utilizzo della tomografia a coerenza ottica (OCT), dell'imaging retinico ultra-widefield e, in epoca più recente, dell'angiografia OCT (OCT-A), hanno rivoluzionato la diagnosi e la prognosi della RD. L'OCT riveste un ruolo chiave nella diagnosi e nel follow-up dell'EMD. L'alterazione tomografica più frequente è rappresentata dall'ispessimento retinico, seguita dall'edema maculare cistoide e dal distacco sieroso del neuroepitelio. La presenza e il cambiamento di questi parametri guida la frequenza del trattamento. Inoltre, tale metodica permette di quantificare lo strato delle fibre nervose e delle cellule ganglionari e di confermare la diagnosi clinica di distacco di retina o di neovascolariz-

zazione epiretinica. L'OCT consente anche di identificare anomalie dell'interfaccia vitreo-retinica e di classificare EMD con componente trazionale.

L'imaging retinico ultra-widefield è risultato di grandissimo aiuto per diagnosticare e monitorare la RD ²⁶. Per molti anni, la retinografia e la FA sono state eseguite mediante *fundus* camera tradizionali, capaci di catturare solo 30° della superficie retinica. Nei trial clinici, queste immagini venivano montate in una ricostruzione più ampia di 7 fotogrammi (7SF, ETRDS) in posizioni prestabilite (4 attorno al nervo ottico e 3 intorno alla macula). Le nuove tecniche di imaging widefield e ultra-widefield permettono di visualizzare il 90% della superficie retinica in un unico fotogramma.

Secondo recenti studi, tali metodiche sono in grado di aumentare il tasso di rilevamento di RD del 10% e di migliorare l'outcome del trattamento laser, rivolto sulle aree ischemiche rilevate alla FA e risparmiando ampie zone di retina perfusa.

Infine, l'OCT-A, è una nuova tecnica che utilizza gli strumenti OCT per evidenziare, nei vari plessi, i capillari retinici normali e quelli patologici senza l'iniezione di mezzo di contrasto. L'OCT-A è in grado di studiare la zona avascolare foveale, che risulta allargata nei soggetti con RD, le anomalie dei capillari (microaneurismi, ischemia, IRMA) e la presenza di neovasi. Oltre a fornire informazioni diagnostiche, l'OCT-A ha anche un valore prognostico, poiché la densità vascolare e le dimensioni dell'area foveale avascolare sono state correlate all'acuità visiva.

Nelle Figure 1 e 2 riportiamo l'imaging multimodale di retinopatia diabetica senza edema maculare e con edema maculare.

Conclusioni

La retinopatia diabetica rappresenta una delle complicanze più gravi del diabete in soggetti in età lavorativa. Per una corretta gestione, e per ridurre il suo peso sociale ed economico, occorre seguire uno stretto programma di prevenzione primaria (controllo dei fattori di rischio, tra cui glicemia, ipertensione arteriosa, dislipidemia), secondaria (identificazione precoce della retinopatia), e terziaria (evitare la cecità nei pazienti con RD). Lo screening della popolazione diabetica attraverso un esame oftalmoscopico/retinografia deve avere una distribuzione capillare sul territorio; l'invio telematico a centri di lettura certificati (telemedicina) sta assumendo un ruolo sempre più importante a questo scopo. Infine, il riconoscimento tempestivo dei pazienti da trattare e l'invio di tali soggetti ai centri di cura terziari è fondamentale per la prognosi e il recupero visivo.

Conflitto di Interessi

Nessuno.

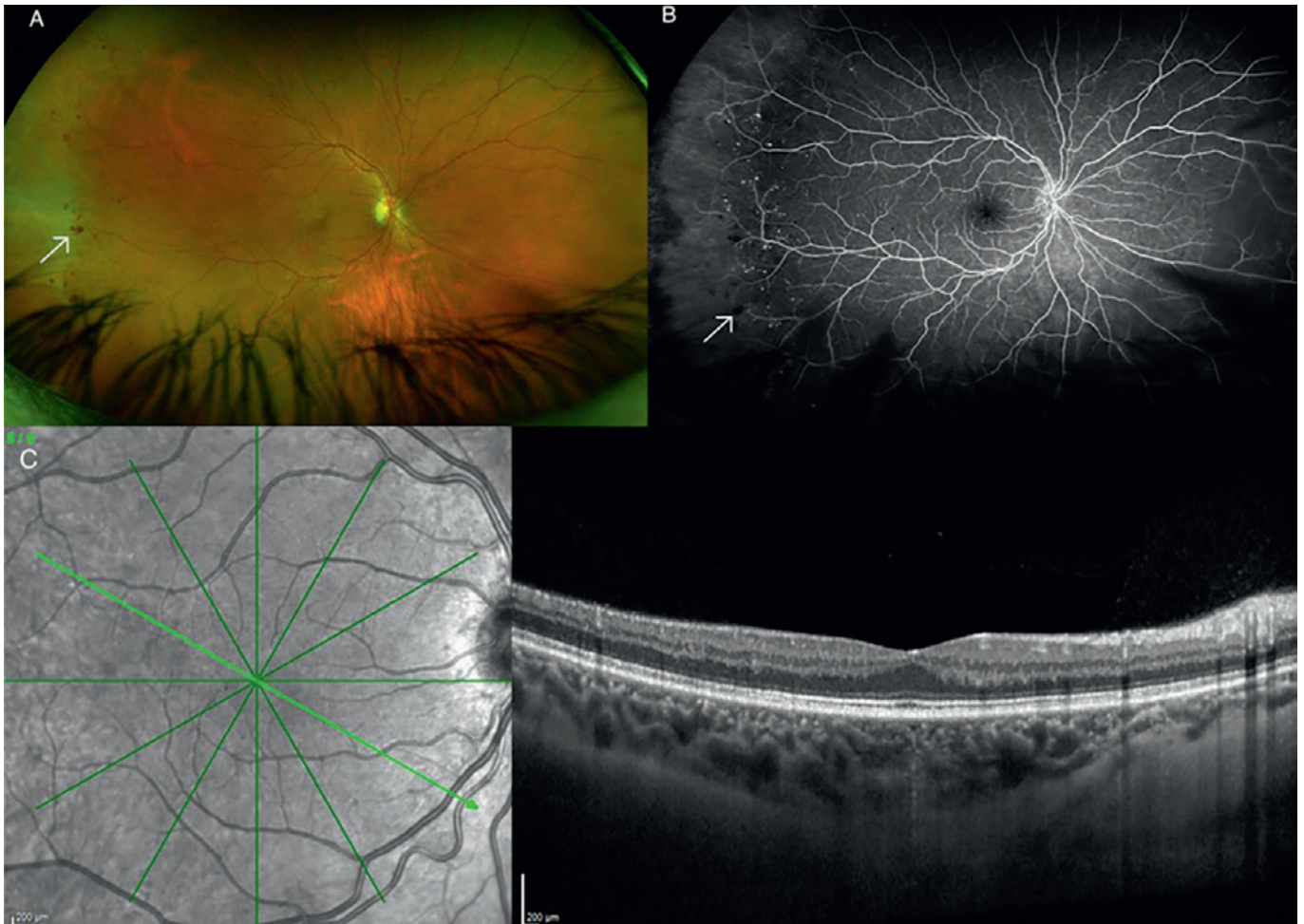


Figura 1. Imaging multimodale di retinopatia diabetica non proliferante senza edema maculare. A: retinografia ad ampio campo in cui si evidenziano microemorragie (freccia bianca) in estrema periferia temporale. B: fluorangiografia retinica ad ampio campo in cui si evidenziano microemorragie e zone di ischemia periferica (freccia bianca) in estrema periferia temporale. C: tomografia a luce coerente (OCT) che mostra un conservato profilo foveale e un modesto ispessimento settoriale degli strati retinici interni.

Bibliografia

- 1 Zheng Y, He M, Congdon N. *The worldwide epidemic of diabetic retinopathy*. Indian J Ophthalmol 2012;60:428-31.
- 2 Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, et al. *Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008*. JAMA 2010;304:649-56.
- 3 Bourne RR, Stevens GA, White RA, et al. *Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: a systematic analysis*. Lancet Glob Health 2013;1:e339-49.
- 4 Heng LZ, Comyn O, Peto T, et al. *Diabetic retinopathy: pathogenesis, clinical grading, management and future developments*. Diabet Med 2013;30:640-50.
- 5 Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. *Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy*. Diabetes Care 2012;35:556-64.
- 6 Ting DS, Cheung GC, Wong TY. *Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review*. Clin Exp Ophthalmol 2016;44:260-77.
- 7 Kempen JH, O'Colmain BJ, Leske MC, et al. *The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States*. Arch Ophthalmol 2004;122:552-63.
- 8 Klein R, Klein BE, Moss SE, et al.; The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IX. *Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years*. Arch Ophthalmol 1989;107:237-43.
- 9 Klein R, Klein BE, Moss SE, et al.; The Wisconsin Epidemiolog-

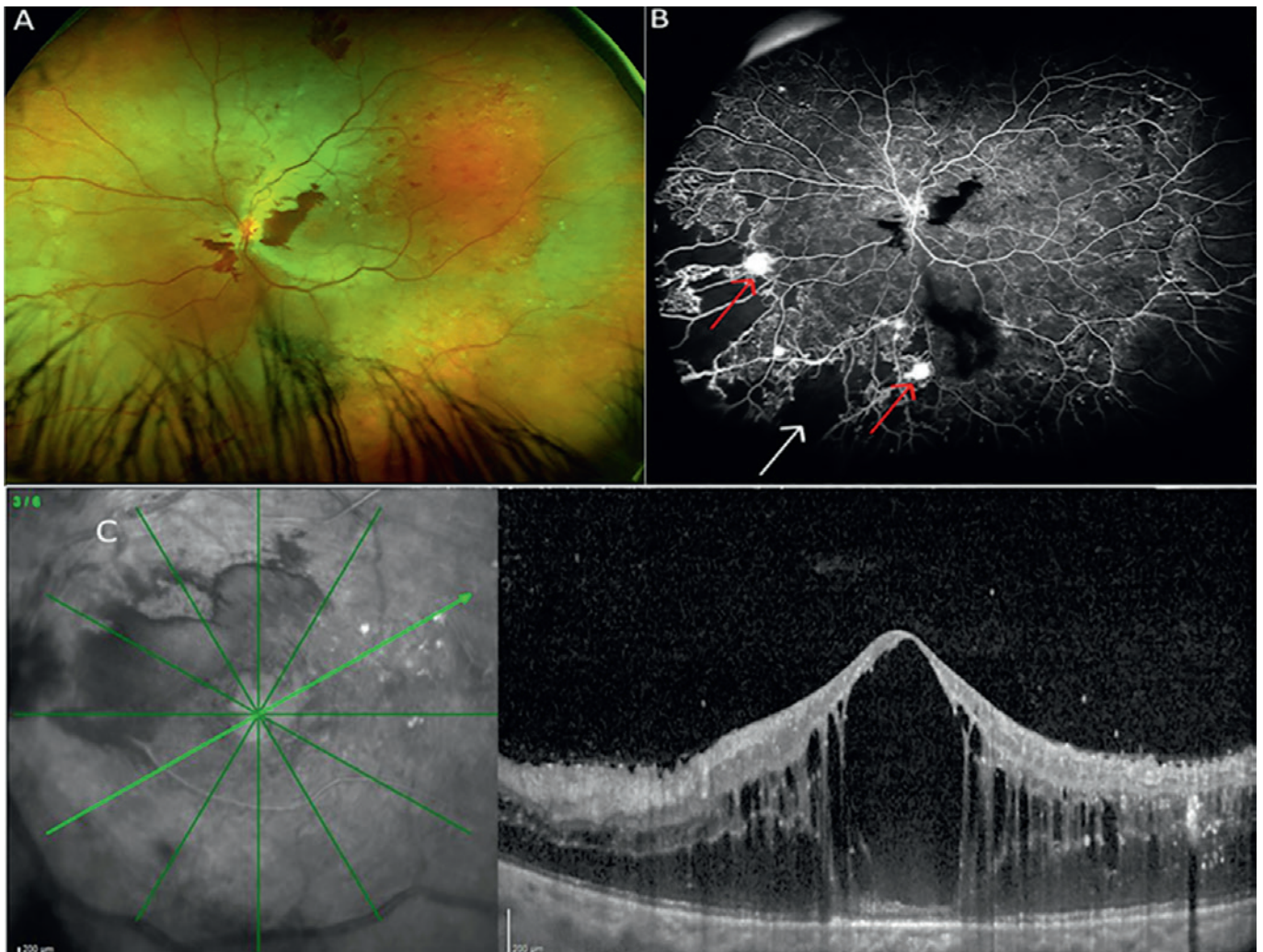


Figura 2. Imaging multimodale in retinopatia diabetica proliferante complicata da edema maculare. A: retinografia ad ampio campo in un paziente con retinopatia diabetica proliferante complicata da edema maculare. B: fluorangiografia retinica ad ampio campo che evidenzia aree confluenti di non perfusione capillare, più evidenti in estrema periferia (freccia bianca), e neovascolarizzazione epiretinica (freccie rosse). Le aree ipofluorescenti al polo posteriore sono riferibili a effetto maschera delle emorragie rilevabili nella retinografia. C: tomografia a luce coerente (OCT) mostra edema maculare cistoide caratterizzato da multiple cisti intraretiniche a livello dello strato plessiforme interno e/o esterno.

ic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 1998;105:1801-15.

¹⁰ Klein R, Lee KE, Knudtson MD, et al. Changes in visual impairment prevalence by period of diagnosis of diabetes: the Wis-

consin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 2009;116:1937-42.

¹¹ Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003;110:1677-82.

¹² Pierro L, Iuliano L, Cicinelli MV, et

al. Retinal neurovascular changes appear earlier in type 2 diabetic patients. *Eur J Ophthalmol* 2017;27:346-51.

¹³ Photocoagulation for diabetic macular edema. Early treatment diabetic retinopathy study report number 1. Early treatment diabetic retinopathy study research group. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-806.