

SIMPOSIO

Epidemiologia della Retinopatia Diabetica

Epidemiology of Diabetic Retinopathy

Francesca Pancani¹

¹Diabetologia Aziendale ATNO, Livorno.

Corresponding author: francesca.pancani@uslnordovest.toscana.it

Abstract

Diabetic retinopathy (DR) is the main ocular complication of diabetes mellitus and represents a problem with a significant social impact, being one of the main causes of blindness and low vision in working age. Its prevalence, which is around 34% of patients with diabetes, is expected to dramatically increase especially in developing countries. Specific screening and treatment strategies will therefore be required. In Italy, according to AMD Annals data, 12.9% of patients examined with type 2 diabetes and 22.8% with type 1 diabetes are affected by DR. This complication recognizes as main risk factors the duration of the disease, the level of glycated hemoglobin, hypertension, dyslipidemia, smoking, pregnancy, type 1 diabetes. The first classification of DR was proposed in 1890 and with the knowledge's progress and different pathological conditions' characterization, many classification systems of varying complexity have alternated over the decades. The most recent classifications, such as the ETDRS and the ICDR severity scale, are currently in use for the classification, management and monitoring of DR. It is desirable to update these classifications particularly with regard to the inclusion of prognostic elements derived from new retinal imaging systems, the evaluation of non-vascular aspects such as Diabetic Retinal Neurodegeneration (DRN), use of information and biomarkers derived from new imaging modalities, greater consideration for diabetic macular oedema as the main cause of visual impairment caused by DR and finally the prognosis of the condition following the available treatments.

KEY WORDS diabetic retinopathy; macular oedema; classification.

Riassunto

La retinopatia diabetica (RD) è la principale complicanza oculare del diabete mellito e rappresenta un problema con impatto sociale significativo, essendo una delle principali cause di cecità ed ipovisione in età lavorativa. La sua prevalenza, che si assesta intorno al 34% dei pazienti con diabete, è prevista in drammatico aumento in articolare nei paesi in via di sviluppo. Sarà pertanto richiesta l'elaborazione di strategie



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Pancani F. Epidemiologia della Retinopatia diabetica. JAMD 27:217-221, 2024.

DOI 10.36171/jamd 24.27.4.3

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received November, 2024

Accepted January, 2025

Published March, 2025

Copyright © 2024 F. Pancani. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

specifiche di screening e trattamento. In Italia dai dati Annali AMD il 12.9% dei pazienti esaminati con diabete tipo 2 e il 22.8% con diabete tipo 1 risulta affetto da RD. Tale complicanza riconosce come principali fattori di rischio la durata di malattia, il livello di emoglobina glicata, ipertensione arteriosa, dislipidemia, fumo, gravidanza, diabete tipo 1. La prima classificazione della RD è stata proposta nel 1890 e con il progresso delle conoscenze e la caratterizzazione dei diversi quadri patologici si sono avvicinate nei decenni molti sistemi classificativi di varia complessità. Le classificazioni più recenti come l'ETDRS e la ICDR severity scale sono correntemente in uso per inquadramento, guida alla gestione e monitoraggio della RD. È auspicabile l'aggiornamento di tali classificazioni in particolare riguardo l'inclusione di elementi prognostici derivati dagli attuali sistemi di imaging retinico, la valutazione degli aspetti non vascolari come la Neurodegenerazione Retinica Diabetica (DRN), l'utilizzo di informazioni e biomarcatori derivati dalle nuove modalità di imaging disponibili, la maggiore considerazione per l'edema maculare diabetico in quanto principale causa di riduzione del visus causata da RD ed infine la prognosi del quadro in seguito ai trattamenti disponibili. Parole chiave: retinopatia diabetica; edema maculare; classificazione.

Introduzione

La retinopatia diabetica (RD) è la principale complicanza oculare del diabete mellito e rappresenta un problema con impatto significativo sulla salute a livello globale. Essa colpisce il 30-40% dei soggetti affetti da diabete^(1,2). A livello mondiale più di circa 100 milioni di individui hanno la RD, che è una causa principale di cecità e ipovisione in particolare in età lavorativa^(1,3).

Tuttavia, parte della perdita di vista legata alla RD è prevenibile ed i tassi di perdita di visione legata al diabete sono in riduzione negli ultimi decenni^(4,5).

Tendenze internazionali

La prevalenza di RD, in accordo con i dati ricavati da una recente metanalisi condotta su studi internazionali di prevalenza, si attesta al 34.6% dei pazienti con diabete (95% CI 34.5–34.8), la forma proliferante è presente nel 6.96% (6.87–7.04) dei pazienti e l'edema maculare diabetico (DME) nel 6.81% (6.74–6.89).

A livello globale la prevalenza della RD è prevista in aumento significativo; si prevede che, se essa colpirà 103 milioni di individui nel 2020, tale numero salirà a 130 milioni nel 2030 e a 161 milioni nel 2045⁽⁶⁾. Tali proiezioni dipendono da vari fattori, tra cui la crescente prevalenza di diabete a livello mondiale, i cambiamenti negli stili di vita, l'aumento dell'invecchiamento e dell'aspettativa di vita.

Questo incremento di circa il 25% in 10 anni rappresenterà sicuramente una prova per i sistemi e le risorse della Sanità che sono già attualmente in difficoltà. Anche la prevalenza del DME prevede l'aumento del 25% raggiungendo 24 milioni di individui nel 2030, con ulteriori costi sanitari significativi.

Mentre i tassi di incremento nel Nord America e Europa appaiono relativamente bassi, tra 10.8 e 18%, quelli dei Paesi in via di sviluppo (Pacifico occidentale, Centro e Sud America, Asia, Africa e Medioriente) sono molto elevati raggiungendo valori dal 20.6% al 47.2%. In termini assoluti, gli incrementi maggiori si registreranno nel Medioriente, nell'Africa del Nord e nelle aree del Pacifico dove il numero di persone con RD è atteso raggiungere i 6 milioni in ognuna delle regioni. Questa variazione della distribuzione dei casi di retinopatia richiederà l'elaborazione di specifiche strategie di screening e terapia per queste aree.

Tendenze nazionali

In Italia non abbiamo dati nazionali sulla prevalenza e incidenza della cecità legale dovuta a RD, e non esiste un registro nazionale dei pazienti con DM⁽⁷⁾. Tuttavia, diversi studi hanno riportato la prevalenza e l'incidenza della RD da studi basati sulla popolazione geograficamente limitata⁽⁸⁻¹⁰⁾. In uno di questi studi, 1321 pazienti con diabete sono stati esaminati per RD nella Regione Veneto. La prevalenza della RD era del 26,2% (24,4% background e 1,8% proliferante) come riportato nel 1991⁽⁸⁾. Nella provincia di Torino, la RD è stata la seconda causa più comune di cecità bilaterale (13,1%) in 4549 residenti certificati ciechi tra il 1967 e il 1991⁽⁹⁾. Dei 6857 pazienti consecutivi visitati tra il 1992 e il 2003, la prevalenza della DR è stata del 39% (19% DR lieve non proliferante (NPDR), 11% NPDR moderata e più grave nei restanti casi)⁽¹¹⁾.

Nella provincia di Viterbo nel 2002, la RD era la quarta causa di cecità, rappresentando il 15% dei casi⁽¹²⁾. Con una diagnosi di diabete dopo i 30 anni di età, la prevalenza di RD era il 20% dopo 5 anni, il 40-50%

dopo 10 anni e >90% dopo 20 anni di malattia⁽⁹⁾, con un'incidenza cumulativa che variava dal 34% al 59% durante un periodo di quattro anni, a seconda dell'età del paziente e della gravità della malattia^(8,9). Complessivamente la RD risultava responsabile del 13% dei casi di grave deficit visivo in Italia.

La dimensione italiana attuale della RD è stata recentemente descritta dagli Annali AMD⁽¹³⁾ che hanno coinvolto oltre 600.000 pazienti seguiti da 296 centri diabetologici italiani. Dai dati degli Annali AMD 2023 apprendiamo che il 29.5% dei pazienti con diabete tipo 2 ed il 37.9% dei pazienti con diabete tipo 1 sono stati sottoposti nel corso dell'anno a screening per retinopatia (valori ancora inferiori di diversi punti rispetto al "gold standard" per questi indicatori di processo che risultano essere rispettivamente 36.3% e 47.1%). Su questa popolazione sottoposta a screening, sempre gli Annali ci dicono che il 12.9% dei pazienti esaminati con diabete tipo 2 e il 22.8% dei pazienti esaminati con diabete tipo 1 è risultato affetto da questa complicanza.

La presenza di compromissione maculare è risultata nell'1.5% nel diabete tipo 2 e del 3.2% nel diabete tipo 1. Quadri di cecità sono emersi rispettivamente nello 0.2% dei pazienti tipo 2 e nello 0.1% nel tipo 1 (Tabella 1).

Fattori di rischio

I principali fattori di rischio associati allo sviluppo di RD sono i seguenti.

- La durata del diabete: più lunga è la durata di malattia, maggiore il rischio di RD.
- I livelli di emoglobina glicata: un controllo subottimale della glicemia aumenta significativamente il rischio di RD.

- La pressione arteriosa: l'ipertensione aumenta il rischio di progressione della RD.
- Dislipidemia: alterazioni dell'assetto lipidico sono associati ad una maggiore probabilità di sviluppare RD.
- Fumo: il fumo di sigaretta accelera la progressione della RD.
- Gravidanza: le donne con diabete in gravidanza sono a rischio di sviluppare RD o di subire progressione di una RD preesistente.
- Essere affetti da diabete tipo 1 rispetto al tipo 2: la quasi totalità dei pazienti con diabete di tipo 1 sviluppa la retinopatia a 20 anni dalla diagnosi, nella metà dei casi in forma proliferante.

La prevalenza della RD è trascurabile nei giovani con diabete di durata inferiore ai 5 anni ed in età prepubere. Quando il diabete è diagnosticato dopo i 30 anni di età, la prevalenza di retinopatia è del 20% dopo 5 anni di malattia, 40-50% dopo 10 anni e oltre il 90% dopo i 20 anni⁽¹⁴⁾.

Evoluzione delle classificazioni della retinopatia diabetica

Julius Hirschberg propose la prima classificazione della RD nel 1890, suddividendola in 3 tipi: retinite centrale punctata (che colpiva principalmente il polo posteriore), retinite emorragica e altre manifestazioni retiniche⁽¹⁵⁾. "Retinite diabetica" era un termine derivato dall'idea che l'essudazione fosse correlata al quadro infiammatorio. Da allora numerosi sistemi di classificazioni si sono succeduti⁽¹⁶⁻²¹⁾ con progressiva caratterizzazione delle lesioni presenti nei vari quadri clinici. Nel 1991, con l'Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)⁽²²⁾, venne introdotta la valutazione della sede, dell'estensione e della gravità dell'ispessimento retinico nell'edema maculare (edema maculare clinicamente significativo CSME), oltre alla presenza di altre lesioni del fondo oculare, come emorragie/microaneurismi, alterazioni venose a collana, essudati duri, IRMA e neovascolarizzazioni. Con la classificazione ETDRS si individuavano quattro stadi di severità da lieve a severa e infine lo stadio di retinopatia proliferante anch'esso suddiviso in quattro stadi da lieve ad avanzata.

Un'importante alternativa fu proposta dal gruppo di studio del Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR). The WESDR fu uno studio

Tabella 1 | Dati Annali AMD 2023 sulla Retinopatia Diabetica.

Retinopatia Diabetica	T2DM (N)	%	T1DM (N)	%
Assente	147.385	87.1	12.470	77.2
Non proliferante	13.876	8.2	2.391	14.8
Pre-proliferante	1.015	0.6	162	1.0
Proliferante	1.015	0.6	291	1.8
Cecità	338	0.2	16	0.1
Laser trattata	2.031	1.2	630	3.9
Oftalmopatia	3.384	2.0	194	1.2
Maculopatia	8.597	1.5	1.364	3.2

longitudinale di coorte in 11 paesi del Wisconsin del sud dal 1979 al 1989⁽²³⁻²⁵⁾ che incluse 1210 pazienti diabetici giovani (età < 30 anni) e 1780 pazienti diabetici più anziani (età ≥ 30 anni) dal 1980 al 1982. Nei decenni successivi questa coorte di diabetici fu sistematicamente esaminata per RD e per i fattori di rischio associati⁽²⁶⁻³⁵⁾. La RD fu valutata con un sistema più semplice rispetto alla classificazione EDTRS⁽³⁶⁾, con 7 livelli di severità rispetto a 14. Per validare la nuova classificazione vennero classificati 4.604 occhi con entrambi i sistemi e fu dimostrato accordo del 78.3%⁽³⁷⁾. La ETDRS severity scale è stata infine semplificata nella International Clinical Diabetic Retinopathy (ICDR) severity scale, per un uso clinicamente più facile. The ICDR severity scale distingue 14 livelli di severità della classificazione ETDRS in 5 livelli (Tabella 2). Per la semplicità di utilizzo alcune linee guida internazionali per il management della RD come l'International Council of Ophthalmology (ICO), usano la classificazione ICDR severity scale per la gestione e il monitoraggio della RD⁽³⁸⁾. In conseguenza dei progressi nell'ambito della RD, anche i sistemi di stadiazione dovranno essere aggiornati^(29,30,39). Infatti, l'ETDRS e l'ICDR, attualmente in uso sebbene datati di 20-30 anni, presentano alcuni limiti⁽³⁰⁾. I principali punti che necessitano un aggiornamento sono: l'inclusione di elementi prognostici derivati dagli attuali sistemi di imaging retinico Ultra Wide Field (UWF); la valutazione degli aspetti non vascolari della malattia retinica diabetica, come la Neurodegenerazione Retinica Diabetica (DRN); l'utilizzo di informazioni e biomarcatori derivati dalle nuove modalità di imaging disponibili, come la Tomografia a Coerenza Ottica (OCT) e la Angio-Tomografia a Coerenza Ottica (OCTA); una maggiore considerazione per il DME che attualmente è la principale causa di riduzione del visus causata da retinopatia diabetica e la cui presenza guida le decisioni terapeutiche; la prognosi del quadro in seguito ai trattamenti disponibili.

Tabella 2 | Classificazione ICDR (International Classification of Diabetic Retinopathy) e corrispondenza con i livelli ETDRS.

Livello di severità ICDR	Livello di severità ETDRS
0: non retinopatia	livello 10
1: retinopatia lieve	livello 20
2: retinopatia moderata	livello 35,43, 57
3: retinopatia non proliferante severa o pre proliferante	livello 53
4: retinopatia proliferante	Livello 60, 61, 65, 71, 75, 81, 85

Sono in atto importanti sforzi internazionali per aggiornare il sistema di classificazione della RD. Tra questi il Diabetic Retinal Disease Staging System Update Effort, un progetto con lo scopo di prevenire la perdita visiva causata dal diabete⁽⁴⁰⁾. È necessario ancora ampliare la letteratura per ottenere una classificazione aggiornata e basata sulle evidenze disponibili.

Bibliografia

1. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 35:556–64. doi: 10.2337/dc11-1909, 2012.
2. Ruta LM, Magliano DJ, Lemesurier R, Taylor HR, Zimmet PZ, Shaw JE. Prevalence of diabetic retinopathy in type 2 diabetes in developing and developed countries. *Diabetes Med* 30:387–98. doi: 10.1111/dme.12119, 2013.
3. Ting DSW, Cheung GCM, Wong TY. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review. *Clin Exp Ophthalmol* 44:260–77. doi: 10.1111/ceo.12696, 2016.
4. Wong TY, Mwamburi M, Klein R, Larsen M, Flynn H, Hernandez-Medina M, et al. Rates of progression in diabetic retinopathy during different time periods: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 32:2307–13. doi: 10.2337/dc09-0615, 2009.
5. Sabanayagam C, Yip W, Ting DSW, Tan G, Wong TY. Ten emerging trends in the epidemiology of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol* 23:209–22. doi: 10.1080/09286586.2016.1193618, 2016.
6. Teo ZL, Tham Y-C, 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* 128:1580–91. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.04.027, 2021.
7. Disoteco O, Grimaldi F, Papini E, Attanasio R, Tonutti L, Pellegrini MA, Guglielmi R, Borretta G. State-of-the-Art Review on Diabetes Care in Italy. *Annals of global health*, 81(6), 803–813. <https://doi.org/10.1016/j.aogh.2015.12.013>, 2015.
8. Segato T, Midena E, Grigoletto F, Zucchetto M, Fedele D, Piermarocchi S, Crepaldi G. The epidemiology and prevalence of diabetic retinopathy in the Veneto region of north east Italy. *Veneto Group for Diabetic Retinopathy. Diabet Med* 8 Spec No:S11-6. doi: 10.1111/j.1464-5491.1991.tb02149.x, 1991.
9. Porta M, Tomalino MG, Santoro F, Ghigo LD, Cairo M, Aimone M, Pietragalla GB, Passera P, Montanaro M, Molinatti GM. Diabetic retinopathy as a cause of blindness in the province of Turin, north-west Italy, in 1967-1991. *Diabet Med* 12(4):355-61. doi: 10.1111/j.1464-5491.1995.tb00492.x, 1995.
10. Nicolucci A, Scorpiglione N, Belfiglio M, Carinci F, Cavaliere D, el-Shazly M, Labbrozzi D, Mari E, Massi Benedetti M, Tognoni G. Patterns of care an Italian diabetic population. The Italian Study Group for the Implementation of the St. Vincent Declaration, Società Italiana di Diabetologia, Associazione Medici Diabetologi. *Diabet Med* 14(2):158-66. doi: 10.1002/(SICI)1096-9136(199702)14:2<158:AID-DIA319>3.0.CO;2-2, 1997.

11. Porta M and Taulaigo AV. "The changing role of the endocrinologist in the care of patients with diabetic retinopathy." *Endocrine* vol. 46,2 199-208. doi:10.1007/s12020-013-0119-4, 2014.
12. Cruciani F, Abdolrahimzadeh S, Vicari A, Amore FM, Di Pillo S, Mazzeo L. Causes of blind certification in an Italian province and comparison with other European countries. *La Clinica terapeutica*, 161(1), e11–e16, 2010.
13. Annali AMD 2023. Available at: <https://aemmedi.it/nuovi-annali-amd-2023/> (Accessed December 1, 2021).
14. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 35(3):556-564. doi: 10.2337/dc11-1909, 2012.
15. Hirschberg J. Über diabetische netzhautentzündung. *Dtsch Med Wochenschr* 13:1181, 1890.
16. Wagener HP, Dry TJS, Wilder RM. Retinitis in diabetes. *N Engl J Med* 211(25):1131–7. doi: 10.1056/NEJM193412202112502, 1934.
17. Ballantyne AJ, Loewenstein A. Exudates in diabetic retinopathy. *Trans Ophthalmol Soc* 63:95, 1943.
18. Scott GI. Ocular complications of diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 37:705–15. doi: 10.1136/bjo.37.12.705, 1953.
19. Keen H. The prevalence of blindness in diabetics. *J R Coll Physicians Lond* 7(1):53-60, 1972.
20. Inglesby DV, Turner GS, Schulenburg WE, Kohner EM. Photo-coagulation for peripheral neovascularisation in diabetes. *Br J Ophthalmol* 69(3):157–61. doi: 10.1136/bjo.69.3.157, 1985.
21. Diabetic retinopathy study. Report Number 6. Design, methods, and baseline results. Report Number 7. A modification of the Airlie House classification of diabetic retinopathy. Prepared by the Diabetic Retinopathy Investigative ophthalmology & visual science, 21(1 Pt 2), 1-226, 1981.
22. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs– an extension of the modified airlie house classification. ETDRS report number 10. early treatment diabetic retinopathy study research group. *Ophthalmology* 98(5 Suppl):786–806. doi: 10.1016/S0161-6420(13)38012-9, 1991.
23. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 102(4):520–6. doi: 10.1001/archophth.1984.01040030398010, 1984.
24. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 102(4):527–32. doi: 10.1001/archophth.1984.01040030405011, 1984.
25. Klein R, Klein BE, Moss SE, DeMets DL, Kaufman I, Voss PS. Prevalence of diabetes mellitus in southern Wisconsin. *Am J Epidemiol* 119(1):54–61. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a113725, 1984.
26. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. x. four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. *Arch Ophthalmol* 107(2):244–9. doi: 10.1001/archophth.1989.01070010250031, 1989.
27. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XIV. ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 112(9):1217–28. doi: 10.1001/archophth.1994.01090210105023, 1994.
28. Klein R, Klein BE, Moss SE. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XVI. the relationship of c-peptide to the incidence and progression of diabetic retinopathy. *Diabetes* 44(7):796–801. doi: 10.2337/diab.44.7.796, 1995.
29. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: XVII. the 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 105(10):1801–15. doi: 10.1016/s0161-6420(98)91020-x, 1998.
30. Moss SE, Klein R, Klein BE. The incidence of vision loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 95(10):1340–8. doi: 10.1016/s0161-6420(88)32991-x, 1988.
31. Moss SE, Klein R, Klein BE. Ten-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 101(6):1061–70. doi: 10.1016/s0161-6420(94) 31217-6, 1994.
32. Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 105(6):998–1003. doi: 10.1016/s0161-6420(98) 96025-0, 1998.
33. Klein BE, Klein R, McBride PE, Cruickshanks KJ, Palta M, Knudtson MD, et al. Cardiovascular disease, mortality, and retinal microvascular characteristics in type 1 diabetes: Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Arch Intern Med* 164(17):1917–24. doi: 10.1001/archinte.164.17.1917, 2004.
34. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: XXII the twenty-Five-Year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 115(11):1859–68. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.08.023, 2008.
35. Klein BEK, Horak KL, Maynard JD, Lee KE, Klein R. Association of skin intrinsic fluorescence with retinal microvascular complications of long term type 1 diabetes in the Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol* 24(4):211–6. doi: 10.1080/09286586.2016.1269934, 2017.
36. University of Maryland School of Medicine, Department of Epidemiology and Preventive Medicine. Early treatment diabetic retinopathy study. Manual of Operations, pp. 1-15. Baltimore: ETDRS Coordinating Center, 1980.
37. Klein R, Klein BE, Magli YL, Brothers RJ, Meuer SM, Moss SE, et al. An alternative method of grading diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 93 (9):1183–7. doi: 10.1016/s0161-6420(86)33606-6, 1986.
38. International council of ophthalmology. ICO guidelines for diabetic eye care. Available at: <http://www.icoph.org/downloads/> (Accessed December 1, 2021), 2021.
39. Silva PS, Cavallerano JD, Haddad NM, Kwak H, Dyer KH, Omar AF, et al. Peripheral lesions identified on ultrawide field imaging predict increased risk of diabetic retinopathy progression over 4 years. *Ophthalmology* 122(5):949– 56. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.01.008, 2015.
40. Tan TE, Jampol LM, Ferris FL, Tadayoni R, Sadda SR, Chong V, Domalpally A, Blodi BL, Duh EJ, Curcio CA, Antonetti DA, Dutta S, Levine SR, Sun JK, Gardner TW, Wong TY. Imaging Modalities for Assessing the Vascular Component of Diabetic Retinal Disease: review and consensus for an Updated Staging System. *Ophthalmology science*, 4(3), 100449. <https://doi.org/10.1016/j.xops.2023.100449>, 2023.