

SIMPOSIO

Multimodal Imaging nel follow-up della Retinopatia Diabetica iniziale

Multimodal Imaging in the follow-up of early Diabetic Retinopathy

Alberto Piatti¹

¹Oculistica Territoriale, Asl To5, Torino.

Corresponding author: piatti.alberto@aslto5.piemonte.it

Abstract

Diabetic retinopathy is a leading complication of diabetes. Its prevalence is 30% and if not diagnosed in time can cause important vision loss up to blindness. Systematic screening allows diagnosis of retinopathy in its early forms. Taking care of these patients by ophthalmologists is important to perform a tight control in order to prevent or delay sight threatening diabetic retinopathy. Major technological advancements in imaging over the past decade have improved our understanding and knowledge of diabetic retinopathy and therefore a multimodal approach to imaging has become the standard of care.

Updates to traditional technologies such as digital fundus photography with recent advancements in optical coherence tomography (OCT) and OCT angiography (OCT-A) have provided clinicians with new informations and improved efficiency.

Nowadays digital fundus cameras are the main tools to perform retinopathy screening. In addition, wide-field technologies provide images for monitoring mild non proliferative retinopathy.

Besides the crucial role of OCT, OCT-A is a new non-invasive imaging technique exploring retinal vascularization and its role is essential to detect ischemic retinal areas in the monitoring of mild non proliferative diabetic retinopathy.

KEY WORDS multimodal imaging; mild diabetic retinopathy; optical coherence tomography biomarkers; OCT-angiography.

Riassunto

La retinopatia diabetica è un'importante complicanza del diabete. La sua prevalenza è del 30% e se non diagnosticata in tempo può causare un grave deficit visivo fino alla cecità. Lo screening sistematico consente la diagnosi della retinopatia nelle sue forme iniziali. La presa in carico di questi pazienti da parte dell'oftalmologo è importante per attuare uno stretto controllo avente lo scopo



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Piatti A. Multimodal Imaging nel follow-up della retinopatia diabetica iniziale. JAMD 27:234-239, 2024.

DOI 10.36171/jamd.24.27.4.6

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received November, 2024

Accepted February, 2025

Published March, 2025

Copyright © 2024 A. Piatti. 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.

di prevenire o ritardare la cosiddetta retinopatia diabetica *sight threatening* ovvero a rischio per la vista. Importanti progressi tecnologici nella diagnostica per immagini nel corso dell'ultimo decennio hanno migliorato la nostra comprensione e conoscenza della retinopatia diabetica, rendendo così l'imaging multimodale lo standard per la gestione di questa patologia. Le importanti innovazioni alle tradizionali tecniche di imaging come la retinografia digitale e i recenti progressi nella tomografia a luce coerente (OCT) fino all'utilizzo dell'angiografia OCT (OCT-A), hanno fornito ai medici oculisti nuove informazioni e maggiore efficienza nel follow-up della retinopatia.

Attualmente, le fundus camere digitali sono il principale strumento per eseguire lo screening della retinopatia. Inoltre, le tecnologie *widfield* forniscono immagini utili per il monitoraggio della retinopatia non proliferante lieve. Oltre al ruolo cruciale dell'OCT, l'OCT-A è una nuova tecnica di imaging non invasiva che consente di esplorare la vascolarizzazione retinica ed è essenziale per rilevare aree retiniche ischemiche nel monitoraggio della retinopatia diabetica non proliferante lieve.

PAROLE CHIAVE imaging multimodale; retinopatia diabetica lieve; biomarcatori della tomografia a coerenza ottica; angiografia OCT.

Introduzione

È noto come la retinopatia diabetica (RD) sia una diffusa complicanza del diabete in grado di generare una importante ipovisione nella popolazione ancora in età lavorativa. Il deficit visivo correlato a questa patologia può compromettere in modo significativo la capacità di lavorare al PC, di leggere, di guidare, tutte attività indispensabili per un adulto di mezza età.

Pertanto, la prevalenza della malattia diabetica è in continuo aumento. In Italia, in base ai dati ISTAT, nel 2020 si stimava una prevalenza del diabete pari al 5,9%, che corrisponde a oltre 3,5 milioni di persone, con una tendenza in lento aumento negli ultimi anni. Considerando che la retinopatia colpisce circa il 20-30 % della popolazione diabetica abbiamo una stima di circa 1 milione di italiani affetti da questa temibile complicanza. Sappiamo che programmi di screening⁽¹⁾ sono in grado di rilevare le forme iniziali e soprattutto sappiamo che percorsi di cura dedicati ai pazienti con RD *mild* possono rallentare l'evoluzione verso

forme più evolute, la cosiddetta *sight threatening retinopathy* e possono facilitare il trattamento tempestivo dell'edema maculare diabetico (DME), che rappresenta la principale causa di deficit visivo in queste persone.

La diagnostica della RD ha fatto notevoli miglioramenti in questi anni, sia per quanto riguarda le metodiche di screening sia per quanto riguarda l'imaging, grazie soprattutto all'utilizzo dell'OCT (Tomografia Ottica a luce coerente) nelle sue varie tecnologie.

Se lo *spectral domain* OCT (OCT-SD) ha costituito un grande passo avanti per la gestione del DME, l'angiografia OCT (OCT-A) consente oggi di seguire anche forme ischemiche senza utilizzare accertamenti invasivi come la fluorangiografia, almeno nelle forme di retinopatia diabetica iniziale.

Infine, la possibilità di estendere l'osservazione della retina fino alla media (*widfield* - WF) e in qualche caso estrema periferia retinica (*ultrawidfield* - UWF) sia per le tecnologie retinografiche che per l'angiografia OCT, consente uno studio veramente a 360° gradi del paziente anche in contesti extraospedalieri.

L'utilizzo contemporaneo delle metodiche diagnostiche retinografiche, tomografiche e angiografiche con le tecnologie WF e UWF, costituisce la *multimodal imaging* degli autori anglosassoni, oggi parte irrinunciabile per un corretto inquadramento del paziente con RD.

L'imaging multimodale

Numerosi sono i lavori in letteratura disponibili sul *multimodal imaging* per il follow-up soprattutto del DME e delle forme più avanzate di RD⁽²⁻⁵⁾.

I retinografi tradizionali consentono un angolo di osservazione di 30° e 45° che espresso in mm corrisponde all'incirca a un campo di 6x6 mm. Gli SD-OCT possono avere campi di scansione di 3x3 mm fino a 6x6 mm.

Quando allarghiamo il campo di osservazione a 12x12 mm (comunque maggiore di 10x10 mm) per l'OCT, corrispondenti ad un angolo maggiore di 50° per il retinografo, parliamo di tecnologia *widfield*.

Alcuni strumenti riescono ad estendere il campo di osservazione anche più in periferia. Questo risultato lo si può ottenere o attraverso un montaggio di più immagini (mosaico - Figure 1, 2) o in un'unica scansione (Figura 3). È possibile rag-

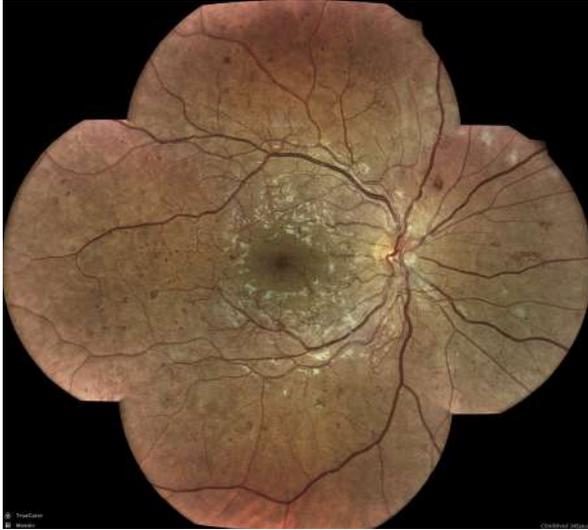


Figura 1 | Retinografia widefield ottenuta con mosaico digitale.

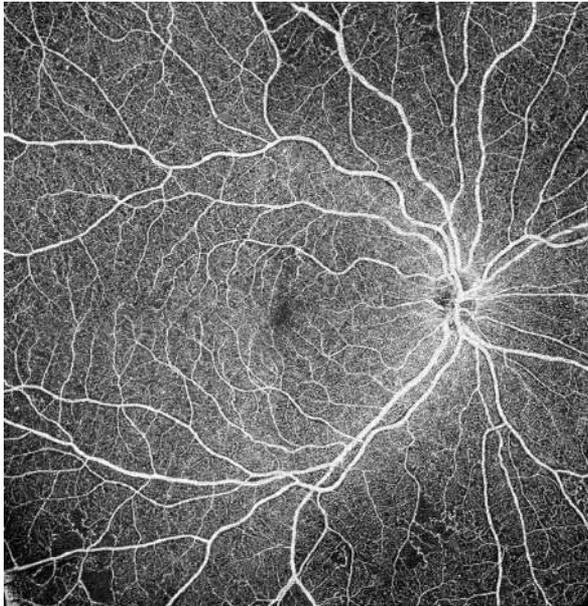


Figura 2 | OCT-A widefield ottenuto con mosaico digitale.

giungere estensioni periferiche fino 17x17 (con mosaico digitale) o 23x23 mm con OCT-A UWF⁽²⁾. Parimenti alcuni retinografi UWF arrivano a 200° di angolo di visione.

Alcuni strumenti disponibili in commercio dispongono di tutte le tecniche di Multimodal Imaging comprese in unico device. Negli altri casi si può ricorrere a strumenti diversificati, ognuno specifico per la tecnologia di imaging necessaria. L'imaging multimodale è stato molto utilizzato nella diagnosi e nel follow-up del DME, soprattutto per

i controlli nei pazienti sottoposti a terapia intravitreale. Con l'OCT-A WF si è ripresa la valutazione della componente ischemica sovente localizzata in media periferia. La possibilità di valutare le aree di non perfusione e di individuare precocemente iniziali neovasi senza utilizzare l'angiografia con fluoresceina consente di ridurre notevolmente gli eventi avversi legati alla tecnica tradizionale e consente anche di seguire i pazienti con retinopatia diabetica in un ambiente extraospedaliero. Infatti, l'angiografia retinica richiede la disponibilità in struttura di un medico anestesista-rianimatore per il rischio di shock anafilattico che può verificarsi, seppur in una percentuale molto bassa di casi.

La retinografia

L'esame retinografico viene utilizzato soprattutto per lo screening della RD. La maggior parte delle fundus-camere oggi in commercio sono digitali e consentono di fotografare la retina senza ricorrere alla midriasi. Classicamente nello screening vengono fatti due campi, uno sul polo posteriore e uno nasale con un angolo di osservazione di 45°. Ma la retinografia può essere utilizzata anche per il follow-up del paziente con retinopatia diabetica *mild*. Nel nostro centro retinopatia diabetica dell'Asl To5 utilizziamo la retinografia in tutte le visite di controllo fatte ai positivi dello screening. A differenza però dello screening nel percorso di presa in carico utilizziamo la retinografia WF (Figura 1) che ci consente una visione complessiva

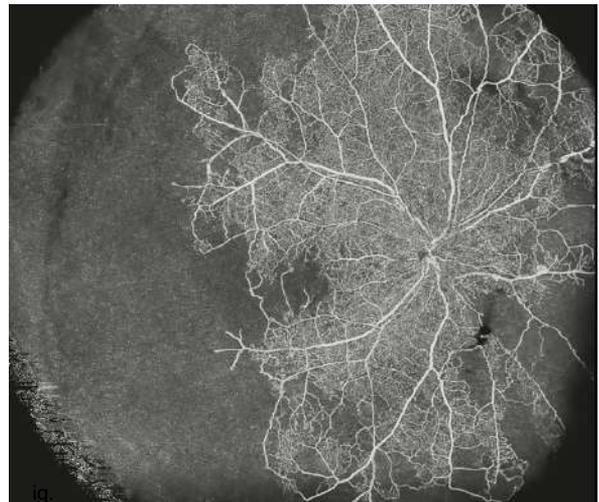


Figura 3 | OCT-A Ultra-widefield con unica scansione di 23x23 mm.

del fondo oculare, con la possibilità anche di individuare neovasi periferici.

Come anticipato in precedenza l'esplorazione WF può essere ottenuta in un'unica scansione o in più scansioni creando un mosaico digitale. Nel nostro centro utilizziamo la funzione mosaico che è disponibile nel medesimo strumento che utilizziamo anche per lo screening, in questo modo è sufficiente una sola macchina sia per lo screening che per il follow-up retinografico.

La tomografia retinica (SD-OCT, OCT-A)

L'introduzione della tecnologia OCT alla fine degli anni '90 ha senz'altro rivoluzionato la diagnostica di molte patologie retiniche. Anche la retinopatia diabetica ha tratto grandi vantaggi dalle metodiche tomografiche soprattutto per quanto riguarda il follow-up dell'edema maculare diabetico.

Ultimamente (2020) è stata proposta dal Gruppo ESASO⁽⁶⁾ una classificazione tomografica dell'edema maculare in corso di retinopatia diabetica. La stadiazione prevede una suddivisione dell'edema in "iniziale" (*early DME*), "avanzato" (*advanced DME*), "severo" (*severe DME*) fino alla forma finale "atrofica" (*atrophic maculopathy*) in base a criteri esclusivamente tomografici di un SD-OCT strutturale. I biomarcatori analizzati sono: lo spessore retinico subfoveale (CST) o il volume maculare (MV), la presenza e le dimensioni di cisti intraretiniche, lo stato di integrità della zona ellissoide e della membrana limitante esterna, la presenza e il numero di foci iper-riflettenti, la presenza di una disorganizzazione degli strati retinici interni (DRIL), la presenza di fluido subfoveale e la valutazione dell'interfaccia vitreoretinica. Per la Classificazione ESASO è dunque sufficiente uno SD-OCT.

I biomarcatori tomografici rilevabili con un SD-OCT^(2,4,5,7,8) sono molto importanti non solo per la stadiazione del DME e per il suo monitoraggio post-terapia intravitreale, ma anche per il follow-up della retinopatia diabetica *mild*^(7,9). Ad esempio, i foci iper-riflettenti sono sovente presenti nelle forme iniziali di retinopatia e il loro numero può essere correlato con un peggioramento della stessa. Così pure valutare l'integrità della zona ellissoide che esprime lo stato di salute dei fotorecettori retinici, è utile per prevedere un po-

tenziale recupero della funzione visiva dopo terapia intravitreale.

Se lo SD-OCT strutturale consente un'ottima valutazione della regione maculare, l'OCT-A è in grado di studiare gli aspetti funzionali della retina.

L'imaging funzionale OCT-A rileva il movimento misurando le fluttuazioni di intensità nelle scansioni OCT ripetute e consente la visualizzazione del flusso ematico.

In particolare, valutando il microcircolo retinico a vari livelli di profondità può mostrare le aree di non perfusione che quando si utilizzano tecniche WF o UWF possono evidenziare l'ischemia retinica periferica^(2,3). Per quantificare le aree di non perfusione si analizza in prevalenza il plesso capillare superficiale che in condizioni fisiologiche appare come una fitta rete con segnale iper-riflettente al livello delle cellule ganglionari.

Nel passato solo la fluorangiografia era in grado di far conoscere la presenza e l'estensione dell'ischemia retinica. L'utilizzo dell'OCT-A può sostituire questa metodica invasiva, che come ricordato in precedenza non è scevra da eventi avversi. Nella nostra pratica clinica eseguiamo sempre l'OCT-A in tutte le forme di RD non proliferante moderata riscontrate mediante retinografia WF. L'OCT-A viene eseguito con tecnica a mosaico che consente un'analisi WF della retina, permettendo un campo di osservazione di 17x17 mm, con centro sulla fovea⁽³⁾ (Figura 2).

Solo nei casi di RD sottoposta a trattamento laser eseguiamo l'angiografia retinica con fluoresceina, perché l'OCT-A non distingue le aree non perfuse dovute all'ischemia da quelle dovute alla cicatrizzazione del laser.

La presa in carico dei pazienti con retinopatia diabetica

Normalmente l'oculista prende in carico i pazienti con RD che necessitano di una terapia, che può essere il trattamento di fotocoagulazione laser sia delle aree ischemiche che del DME, oppure la terapia intravitreale con iniezioni di anti VEGF o di steroidi. Le forme iniziali di RD vengono di solito seguite negli ambulatori territoriali, sovente senza la strumentazione adeguata.

Il Centro Retinopatia Diabetica dell'Asl To5 è sorto proprio per migliorare il monitoraggio di questa

importante fase della storia naturale della RD. Il Centro è stato creato nell'anno 2002 e da allora si occupa di gestire lo screening delle complicanze oculari nei diabetici della nostra Asl oltre che attuare la presa in carico dei pazienti con RD iniziale. Tutto il percorso è inserito in un PDTA aziendale che coinvolge le SC di Diabetologia, di Oculistica e la branca specialistica territoriale di Oculistica. Il Centro è localizzato a livello distrettuale e al momento dispone di tre ambulatori (nei distretti di Moncalieri, Nichelino e Carmagnola) dedicati alla presa in carico dei pazienti positivi allo screening.

Un corretto monitoraggio delle forme *mild* di RD è fondamentale per rallentare la loro evoluzione come per attuare trattamenti tempestivi. Proprio in questi pazienti è importante una sorveglianza del quadro clinico con imaging multimodale. Peraltro, il monitoraggio dei biomarcatori tomografici associato al monitoraggio dei principali biomarcatori diabetologici (come l'emoglobina glicata) consente una gestione integrata diabetologo-oculista fondamentale in questa fase. È di grande aiuto l'utilizzo di una cartella clinica digitale condivisa con i colleghi diabetologi.

Il nostro PDTA prevede la presa in carico dei pazienti con retinopatia diabetica "more than mild". Le persone con RD *mild* restano nel programma di screening ma con frequenza annuale, rispetto ai due anni previsti per coloro che non presentano RD.

Il follow-up viene gestito utilizzando la visita oculistica di controllo associata alle metodiche di imaging multimodale. Eseguiamo sempre una retinografia WF con funzione mosaico e un SD-OCT con valutazione di alcuni biomarcatori tomografici come la CST, il MV, la presenza di cisti intraretiniche e la presenza di foci iperriflettenti. Nelle forme di retinopatia più avanzate (dalla moderata in poi) eseguiamo anche un OCT-A WF con funzione mosaico che ci consente oltre alla valutazione della regione maculare anche la possibilità di rilevare la presenza di aree periferiche di non perfusione (Figura 4).

Sarebbe importante diffondere maggiormente i Centri Retinopatia Diabetica, previsti peraltro anche nelle Linee Guida Italiane, perché possa svilupparsi una presa in carico appropriata dei pazienti con retinopatia fin dalle prime fasi, utilizzando in modo prioritario le tecnologie di imaging multimodale che hanno raggiunto livelli di efficacia veramente notevoli.

Bibliografia

1. Scanlon PH. The English National Screening Programme for diabetic retinopathy 2003-2016. *Acta Diabetol* 54:515-525 doi:10.1007/s00592-017-0974-1, 2017.
2. Parravano M, Cennamo G, Di Antonio L, et al. Multimodal imaging in diabetic retinopathy and macular edema: a update about biomarkers. *Surv Ophthalmol* 69:893-904 doi:10.1016/j.survophthal.2024.06.006, 2024.

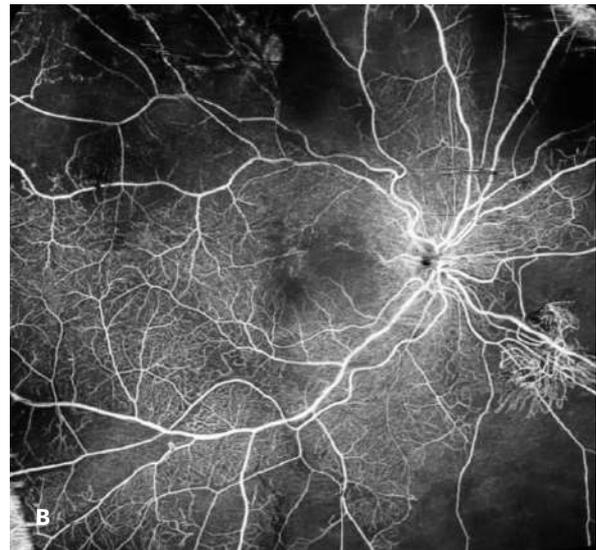
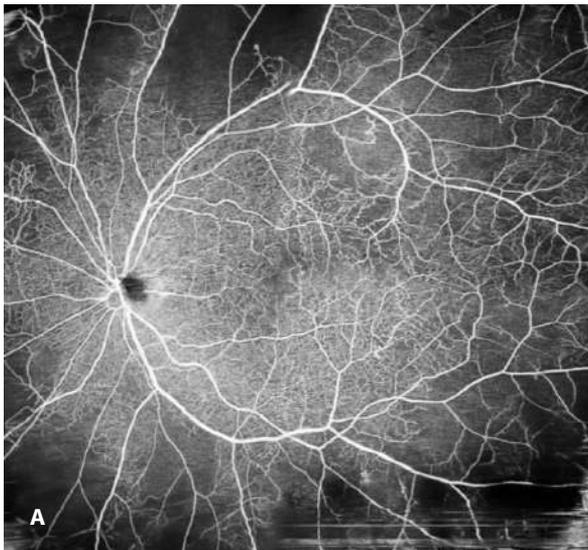


Figura 4 | Aree di non perfusione (A) e neovasi retinici nel nasale inferiore (B) in OCT-A widefield.

3. Drira I, Noor M, Stone A, et al. Comparison of Widefield OCT Angiography Features Between Severe Non-Proliferative and Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmol Ther* 13:831-849 doi:10.1007/s40123-024-00886-2, 2024.
4. Liu T, Hu AY, Kaines A, Yu F, Schwartz SD, Hubschman JP. A pilot study of normative data for macular thickness and volume measurements using cirrus high-definition optical coherence tomography. *Retina* 31:1944-1950 doi:10.1097/IAE.0b013e-31820d3f13, 2011.
5. Markan A, Agarwal A, Arora A, Bazgain K, Rana V, Gupta V. Novel imaging biomarkers in diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Ther Adv Ophthalmol* 12:25158414209505132020 doi:10.1177/2515841420950513, 2020.
6. Panozzo G, Cicinelli MV, Augustin AJ, et al. An optical coherence tomography-based grading of diabetic maculopathy proposed by an international expert panel: the European School for Advanced Studies in Ophthalmology classification. *Eur J Ophthalmol* 30:8-18 doi:10.1177/1120672119880394, 2020.
7. De Benedetto U, Sacconi R, Pierro L, Lattanzio R, Bandello F. Optical coherence tomographic hyperreflective foci in early stages of diabetic retinopathy. *Retina* 35:449-453 doi:10.1097/IAE.0000000000000336, 2015.
8. Darwish A. The significance of hyper-reflective spots in OCT imaging in retinal diseases. *Adv Ophthalmol Vis Syst* 12:49-50 doi: 10.15406/aovs.2022.12.00417, 2022.
9. Lee CC, Hsing SC, Lin YT, et al. The Importance of Close Follow-Up in Patients with Early-Grade Diabetic Retinopathy: a Taiwan Population-Based Study Grading via Deep Learning Model. *Int J Environ Res Public Health* 18:9768, doi:10.3390/ijerph18189768, 2021.