

AIMO AMD SID SISO

L'attuazione dello screening della retinopatia diabetica nella realtà assistenziale italiana

Documento intersocietario di buona pratica clinica

Alessandra Balestrazzi¹, Francesco Bandello², Graziano Di Cianni³, Carlo Bruno Giorda⁴, Sandro Inchiostro⁵, Alberto Piatti⁶, Fabiana Picconi⁷, Francesco Romeo⁸, Vincenza Spallone⁹, Gianpaolo Zerbini¹⁰

¹UOC Oftalmologia ASL ROMA 2; ²Unità di Oculistica dell'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano; ³UOC Diabetologia ASL Toscana Nordovest; ⁴Associazione Chaira Medica e past president AMD; ⁵Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Provincia Autonoma di Trento; ⁶Oculistica ASL TO5; ⁷UOS di Endocrinologia, Ospedale Isola Tiberina - Gemelli Isola, Roma; ⁸Diabetologia Territoriale ASL TO5; ⁹Endocrinologia, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata; ¹⁰Diabetes Research Institute - IRCCS Ospedale San Raffaele Milano

Coordinamento: Carlo Bruno Giorda e Alberto Piatti

Lo screening in medicina: criteri di appropriatezza e il caso specifico della retinopatia diabetica

Lo screening è un intervento sanitario volto a identificare precocemente una malattia in soggetti asintomatici, con l'obiettivo di ridurre la morbidità e la mortalità attraverso un trattamento tempestivo. Perché un programma di screening sia considerato appropriato e vantaggioso, deve rispondere a criteri ben definiti, storicamente formalizzati da Wilson e Jungner per l'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 1968 (48) e successivamente aggiornati da varie istituzioni sanitarie internazionali. Tra questi criteri, i principali includono:

1. Elevata prevalenza della malattia nella popolazione target.
2. Esistenza di una fase preclinica rilevabile e prolungata.
3. Disponibilità di un test di screening accurato, semplice e sicuro.
4. Efficacia di un trattamento precoce nel modificare la storia naturale della malattia.
5. Accettabilità del test per la popolazione.
6. Rapporto costo-beneficio favorevole.

La retinopatia diabetica (RD) rappresenta una delle situazioni cliniche che meglio rispondono a questi criteri. È una delle principali complicanze microvascolari del diabete mellito e costituisce ancora oggi, nei Paesi ad alto reddito, la principale causa di cecità prevenibile in età lavorativa (47, 50).

La prevalenza della RD tra le persone con diabete è elevata: circa il 30-40% e molti pazienti presentano complicanze retiniche già alla diagnosi del diabete di tipo 2, e la probabilità di svilupparla aumenta con la durata della malattia e in relazione al controllo glicemico (26). Il decorso della RD è inizialmente asintomatico: nella fase precoce non compromette la visione, ma se non individuata e trattata, può progredire a forme più gravi, come la retinopatia proliferante o l'edema maculare diabetico, entrambe associate a un rischio significativo di perdita della vista.

Per questo motivo, l'identificazione tempestiva mediante screening consente interventi efficaci in fase precoce (ottimizzazione del controllo glicemico e pressorio, trattamenti laser o intravitreali), capaci di prevenire o rallentare l'evoluzione verso la cecità. Questo aspetto rende lo screening per la RD non solo efficace, ma anche altamente vantaggioso in termini di salute pubblica (10).

Tipologie di screening

Lo strumento principale utilizzato nei programmi di screening per la retinopatia è la fotografia del fondo oculare, eseguita mediante retinografi digitali, spesso non midriatici. Questo esame ha numerosi vantaggi: è rapido, non invasivo, generalmente non richiede dilatazione pupillare ed è facilmente accettato dai pazienti.

I vantaggi del retinografo non midriatico includono:

1. Facilità di utilizzo: l'assenza di midriasi riduce il tempo di esame e azzerà le limitazioni visive post-esame, consentendo ai pazienti di tornare immediatamente alle loro attività quotidiane e lavorative.
2. Aumento dell'aderenza allo screening: grazie alla maggiore comodità e rapidità dell'esame, più pazienti sono disposti a sottoporsi regolarmente allo screening.
3. Identificazione precoce delle lesioni: le immagini ad alta qualità consentono di rilevare anche i minimi segni di retinopatia diabetica, permettendo interventi tempestivi.

4. Monitoraggio: il retinografo non midriatico facilita il monitoraggio regolare dei pazienti diabetici, aiutando a valutare l'efficacia dei trattamenti e a prevenire la progressione della malattia.

Le immagini ottenute possono essere archiviate, inviate in telemedicina, e interpretate da specialisti o da sistemi automatizzati con intelligenza artificiale, permettendo una lettura centralizzata e standardizzata. La fotografia del fondo ha dimostrato elevata sensibilità e specificità per la rilevazione delle lesioni diabetiche, in particolare se vengono acquisite due immagini per occhio (una del polo posteriore e una nasale alla macula) (2, 32).

Tuttavia, in molte realtà – in particolare in contesti con risorse limitate o in ambulatori territoriali, di oftalmologia e/o diabetologia – lo screening può essere effettuato anche mediante esame diretto del fondo oculare con oftalmoscopio, eseguito da medici oculisti o opportunamente formati (come il diabetologo o il medico di medicina generale). Questo approccio, pur richiedendo una maggiore formazione clinica e una buona esperienza, rappresenta un'alternativa valida, soprattutto in assenza di dispositivi fotografici. L'oftalmoscopia diretta o indiretta ha una discreta sensibilità nella rilevazione delle lesioni retiniche significative, ma è più dipendente dalla competenza dell'operatore e non consente una documentazione oggettiva delle immagini. Inoltre, lo screening con oftalmoscopio richiede una maggiore organizzazione dei tempi di visita (la dilatazione pupillare è spesso necessaria), un ambiente idoneo (luce controllata, posizione del paziente), e più tempo-operatore rispetto alla fotografia. Per questi motivi, la sua applicazione come screening sistematico su larga scala è più complessa e meno standardizzabile. Tuttavia, in ambiti clinici ben strutturati, può essere una valida opzione, in particolare per la valutazione di pazienti selezionati o in contesti ambulatoriali di diabetologia integrata.

Le prestazioni disponibili nel Nomenclatore Italiano

Attualmente in Italia sono disponibili le seguenti metodiche per eseguire lo screening della retinopatia diabetica:

1. Visita oculistica di controllo.

La prestazione viene effettuata da un medico oculista. Rientra nell'esenzione per la patologia diabete (013) e sostituisce l'esame del fondo oculare che dal 1 Gennaio 2025 non

è più compreso fra le prestazioni erogabili con il SSN nell'ambito del Nomenclatore Nazionale delle prestazioni ambulatoriali.

La prestazione consiste in un “esame clinico parziale, mirato solo ad alcuni aspetti del sistema visivo in coerenza con il quesito diagnostico” (cfr prestazione 89.01 del Nomenclatore Nazionale). Andrà indicato come quesito clinico “screening della retinopatia diabetica” e il medico oculista concentrerà la sua prestazione su questo aspetto. Seguirà un referto con la classificazione della RD.

2. Retinografia digitale (non midriatica).

La prestazione può essere eseguita da personale appartenente alle professioni sanitarie, come l'infermiere della struttura di diabetologia o l'assistente in oftalmologia - ortottista che potrà operare sia in strutture oculistiche, ma anche in diabetologia o sul Territorio nelle Case di Comunità. La prestazione è presente sul Nomenclatore delle prestazioni ambulatoriali (codice 9511) ed è suddivisa in fotografia fundus (retinografia) occhio destro, codice 9511.0, e fotografia fundus (retinografia) occhio sinistro, codice 9511.1.

La prestazione è stata inserita come parte dell'aggiornamento complessivo dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) tramite il “Primo aggiornamento del DPCM 12 gennaio 2017”, reso effettivo con il decreto-tariffe del 30 dicembre 2024.

Qualora le immagini non siano di buona qualità, e quindi non refertabili, è necessario prevedere la possibilità di eseguire una visita oculistica di controllo, prestazione che può essere riservata ai pazienti in cui non è possibile eseguire una retinografia valida per la refertazione.

Le retinografie vanno refertate da un medico specialista in oftalmologia; in alcuni casi la refertazione può essere fatta da un medico specialista in diabetologia che può avvalersi del consulto in telemedicina di un medico oculista (15,16).

Periodicità e organizzazione dello screening

Le linee guida internazionali raccomandano di eseguire lo screening al momento della diagnosi per le persone con diabete di tipo 2, entro 5 anni dalla diagnosi per quelle con diabete di tipo 1, proseguendo poi con controlli annuali o biennali a seconda del rischio

individuale (2, 33). I pazienti con esami ripetutamente negativi e con buon controllo metabolico possono essere seguiti anche ogni due anni (44), mentre quelli con RD presente o fattori di rischio elevati richiedono controlli più frequenti.

In particolare, la periodicità con cui deve essere eseguito lo screening della retinopatia diabetica è la seguente:

Pazienti con diabete di tipo 1

1. alla diagnosi, per fini educativi/dimostrativi;
2. dopo 5 anni dalla diagnosi o alla pubertà;
 - a. in assenza di retinopatia, almeno ogni 2 anni;
 - b. in presenza di retinopatia non proliferante lieve ogni 12 mesi;

Pazienti con diabete di tipo 2

1. alla diagnosi, perché è già possibile riscontrare retinopatia a rischio;
 - a. in assenza di retinopatia, almeno ogni 2 anni;
 - b. in presenza di retinopatia non proliferante lieve ogni 12 mesi;
 - c. in presenza di retinopatia non proliferante moderata, ogni 6-12 mesi;
 - d. in presenza di retinopatia più avanzata, a giudizio dell'oculista.

Un'attenzione particolare andrebbe riservata ai pazienti con particolari condizioni patologiche e/o comorbidità.

Nelle donne con diabete la gravidanza può accelerare il decorso della RD soprattutto se, prima del concepimento, la retinopatia era nello stadio non proliferante moderato, grave o proliferante. Si consigliano pertanto controlli oculistici alla programmazione (quando possibile) del concepimento, alla conferma dello stesso e almeno trimestralmente durante il periodo gestazionale.

Per la realizzazione di un efficace programma di screening è altresì consigliabile l'esame del fondo oculare in tutti i pazienti diabetici ospedalizzati per cause diverse dal diabete, in caso di insufficienza renale e in caso di malattie intercorrenti di una certa gravità.

Dato che l'intervento di cataratta può determinare un'accelerazione nella progressione della retinopatia diabetica, è importante che il fondo oculare del paziente diabetico venga valutato sia prima dell'intervento che appena possibile dopo lo stesso.

Nei pazienti con diabete di tipo 1 che siano avviati ad un programma di trapianto di pancreas isolato o combinato rene-pancreas occorre una rivalutazione oculistica dello stato della RD ed una stabilizzazione delle lesioni attive prima dell'ingresso in lista attiva. La RD può peggiorare nel 10-35% dei pazienti con lesioni instabili immediatamente nel periodo successivo al trapianto di pancreas. Il trapianto porta comunque negli altri casi benefici che diventano evidenti dopo circa 3 anni dalla rinormalizzazione e dalla stabilizzazione della glicemia dopo il trapianto o almeno la non progressione della retinopatia (circa il 50% dei trapiantati) (12).

Affinché lo screening sia realmente efficace, è essenziale che faccia parte di un programma organizzato, che preveda (10):

1. l'identificazione attiva della popolazione target;
 2. l'invito sistematico dei pazienti alla visita;
 3. l'acquisizione e la lettura standardizzata dei dati;
 4. la comunicazione rapida dei risultati;
 5. l'avvio a percorsi di diagnosi e trattamento specialistico per i casi sospetti o confermati.
- La semplice disponibilità del test, senza un'organizzazione strutturata, ha dimostrato di essere inefficace nel raggiungere gli obiettivi di copertura e precocità necessari.

Setting

Lo scopo è quello di andare incontro al paziente e rendere il più semplice possibile l'accesso al luogo dove lo screening verrà effettuato.

I luoghi più indicati per effettuare lo screening della RD sono i Distretti Sanitari Territoriali comprendenti gli ambulatori di oculistica e di diabetologia e le Case di Comunità, gli Ospedali con gli ambulatori delle SC di diabetologia e oculistica.

Anche luoghi di facile accesso quali Mercati e Centri Commerciali rappresentano potenziali setting per iniziative organizzate e gestite da personale medico, come pure ambulatori oculistici mobili (automezzi dedicati) possono risultare molto utili.

Le farmacie, vista la assidua frequentazione da parte dei pazienti diabetici, potrebbero essere utili per lo screening della RD, nell'ambito di iniziative gestite e organizzate da medici diabetologi e oculisti.

Il farmacista potrebbe avere un ruolo nell'educazione sanitaria dei pazienti diabetici, in particolare nell'incrementare la conoscenza e la consapevolezza sulle possibili complicanze oculari del diabete.

In Italia ci sono già alcune iniziative in atto a questo riguardo, come ad esempio il progetto “Diabete? Vediamoci in farmacia” (<https://diabetevediamociinfarmacia.it>).

Benefici clinici ed economici

I benefici dello screening per la RD sono documentati da numerosi studi. Programmi sistematici, come quello implementato nel Regno Unito (35), hanno portato a una drastica riduzione della cecità evitabile nelle persone con diabete, trasformando una complicanza un tempo frequente in un evento relativamente raro. Anche in Italia, laddove lo screening è stato introdotto come programma strutturato regionale (15, 32), si sono osservati miglioramenti significativi negli esiti visivi.

Dal punto di vista economico, lo screening per la RD è considerato altamente costo-efficace. Il costo per anno di vista salvato è competitivo con quello di altri screening di massa, come quello mammografico o colon rettale. L'adozione di sistemi di telemedicina e intelligenza artificiale (IA) può ulteriormente migliorare la sostenibilità, riducendo i costi del personale e aumentando l'efficienza della lettura (2).

Lo screening della RD rappresenta un intervento di sanità pubblica appropriato, efficace e sostenibile. La malattia è comune, grave se non trattata, e presenta una lunga fase preclinica durante la quale l'intervento può modificarne significativamente il decorso. Esistono test diagnostici semplici e sicuri – come la fotografia del fondo o l'esame con oftalmoscopio – che, se inseriti in un programma organizzato, possono ridurre in modo sostanziale la cecità evitabile nelle persone con diabete. Per questi motivi, lo screening della RD dovrebbe essere considerato parte integrante di ogni percorso assistenziale per il diabete (6).

Inquadramento dello screening della retinopatia diabetica nel Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR)

Introduzione

La Missione 6 del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR), denominata "Salute", ha l'obiettivo di rafforzare il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano, migliorando l'efficacia delle cure e rispondendo ai bisogni dei cittadini, anche alla luce delle criticità emerse durante la pandemia COVID 19 (24).

La missione si articola in due componenti principali: reti di prossimità, strutture intermedie e telemedicina per l'assistenza territoriale, e innovazione, ricerca e digitalizzazione del SSN.

Prevede quindi il rafforzamento della prevenzione, della assistenza territoriale e della integrazione tra servizi sanitari e sociali; il miglioramento delle garanzie di accesso alle cure; l'ammodernamento della dotazione strutturale del SSN (capitale umano, risorse digitali, strumentali e tecnologiche).

Lo screening della RD si inquadra perfettamente nel PNRR in quanto l'individuazione precoce e il trattamento tempestivo della RD, attraverso programmi mirati, possono ridurre drasticamente la cecità correlata al diabete e generare risparmi socio-sanitari. In Italia, dove tali programmi non sono ancora ampiamente diffusi. E' fondamentale informare pazienti e operatori sanitari sull'importanza della prevenzione e della gestione di questa complicanza e avviare gli opportuni interventi strutturali e tecnologici.

Obiettivi del PNRR relativi alla retinopatia diabetica possono essere così riassunti.

1. Riduzione della cecità: attraverso programmi di screening e trattamento, si punta a diminuire significativamente la cecità causata dalla RD. Lo screening della RD è fondamentale per individuare precocemente la malattia, quando è ancora asintomatica o presenta sintomi lievi. La diagnosi precoce permette di intervenire tempestivamente con trattamenti mirati, come la fotocoagulazione laser o farmaci specifici, per rallentare la progressione della malattia e prevenire la perdita della vista.
2. Aumento della consapevolezza: informare pazienti e operatori sanitari sull'importanza dello screening e del trattamento tempestivo della RD.

3. Miglioramento della qualità della vita: la prevenzione e la gestione della RD possono migliorare la qualità della vita dei pazienti diabetici.
4. Equità di accesso alle cure: programmi di screening diffusi a livello nazionale con anche il supporto della telemedicina e della refertazione a distanza possono garantire una diagnosi precoce anche a chi è economicamente e/o geograficamente svantaggiato.
5. Risparmio socio-sanitario: programmi efficaci di screening e trattamento possono portare a una riduzione dei costi legati alla gestione delle complicanze della RD.

Importanza della gestione multiprofessionale

L'esperienza emergenziale e le nuove opportunità offerte dal PNRR delineano la possibilità di ragionare in un contesto più ampio di potenziamento e rafforzamento di salute dedicata alla cronicità di cui il diabete rappresenta l'esempio paradigmatico per eccellenza.

Il successo del PNRR nella gestione della malattia diabetica, e in questo ambito in particolare, dipende dalla collaborazione tra diverse figure professionali, tra cui diabetologi, oculisti, medici di medicina generale, ortottisti, farmacisti e personale sanitario coinvolto nell'assistenza ai pazienti diabetici. Tali interventi possono avvenire anche presso le Case di Comunità, gli ospedali di Comunità e le RSA garantendo prossimità, accessibilità ed equità, anche attraverso le innovazioni tecnologiche. Inoltre, è fondamentale il coinvolgimento delle associazioni dei pazienti e degli *stakeholder* per diffondere la consapevolezza e promuovere la partecipazione allo screening.

Si può quindi concludere che il PNRR mira a ridurre l'impatto della RD attraverso un approccio integrato che include screening, trattamento precoce, informazione e collaborazione tra professionisti, pazienti e portatori di interesse nella prevenzione e cura della malattia diabetica.

Algoritmi di lettura automatica delle immagini del fondo oculare

Negli ultimi anni, l'IA ha rivoluzionato il campo dello screening della RD, grazie allo sviluppo di algoritmi di lettura automatica delle immagini del fondo oculare. Questi sistemi, basati prevalentemente su reti neurali profonde (deep learning), sono in grado di

analizzare le fotografie del fondo per identificare i segni tipici della RD, come microaneurismi, essudati, emorragie e anomalie vascolari.

Diversi algoritmi hanno già ricevuto l'approvazione da parte delle autorità regolatorie, come la FDA negli Stati Uniti (2) e l'MDR in Europa, per l'uso clinico. Tra i più noti vi è IDx- DR, il primo sistema approvato che fornisce un referto diagnostico in autonomia, senza necessità di interpretazione clinica da parte dell'operatore. Altri algoritmi, come quelli sviluppati da Google (EyePACS/DeepMind), hanno mostrato performance in termini di sensibilità e specificità paragonabili, o in alcuni casi superiori, a quelle degli specialisti umani.

L'integrazione di questi sistemi nei programmi di screening può contribuire ad aumentare l'accesso e la copertura, soprattutto in aree con carenza di specialisti, migliorando l'efficienza e riducendo i tempi di risposta (31). Tuttavia, l'impiego su larga scala richiede un'attenta valutazione dei percorsi organizzativi, della qualità delle immagini acquisite e della necessità di supervisione clinica nei casi incerti o non classificabili.

È importante sottolineare che, pur rappresentando un'opportunità concreta, l'IA non sostituisce l'oculista, ma si configura come uno strumento di supporto, utile a ottimizzare le risorse e garantire una diagnosi precoce ed equa della RD nella popolazione diabetica (34).

1. Vantaggi dell'utilizzo di algoritmi IA

L'adozione di algoritmi IA nello screening della RD comporta numerosi vantaggi:

1. Elevata accuratezza diagnostica: studi hanno dimostrato che alcuni algoritmi raggiungono sensibilità e specificità comparabili, se non superiori, a quelle degli specialisti umani.
2. Efficienza operativa: l'analisi automatica delle immagini consente di processare un elevato numero di pazienti in tempi ridotti.
3. Accessibilità: l'utilizzo di dispositivi portatili e la possibilità di analisi remota permettono di estendere lo screening a popolazioni difficilmente raggiungibili.
4. Standardizzazione: l'IA garantisce una valutazione uniforme delle immagini, riducendo la variabilità inter-operatoria.
5. Supporto decisionale: gli algoritmi possono fornire indicazioni utili per la gestione clinica, facilitando il triage dei pazienti.

2. Svantaggi e limiti

Nonostante i numerosi vantaggi, l'utilizzo di algoritmi IA presenta anche alcune criticità:

1. Qualità delle immagini: la performance degli algoritmi dipende dalla qualità delle immagini acquisite; immagini sfocate o con artefatti possono compromettere l'accuratezza diagnostica.
2. Bias nei dataset di addestramento: se i dati utilizzati per l'addestramento non sono rappresentativi della popolazione target, l'algoritmo potrebbe non generalizzare bene.
3. Implicazioni medico-legali: l'affidamento a sistemi automatizzati solleva questioni legali in caso di errori diagnostici.
4. Accettazione da parte del personale sanitario: l'integrazione dell'IA nella pratica clinica richiede un cambiamento culturale e formazione adeguata.
5. Privacy e sicurezza dei dati: la gestione delle immagini e dei dati dei pazienti deve rispettare le normative sulla privacy e garantire la sicurezza delle informazioni.

3. Esperienze recenti e evoluzioni tecnologiche

Negli ultimi anni, numerosi studi hanno valutato l'efficacia degli algoritmi IA nello screening della RD:

1. Molti studi clinici fra cui alcuni italiani (28, 29) hanno dimostrato che gli algoritmi di IA hanno un'elevata sensibilità nell'identificare forme moderate e severe di RD. In particolare, uno di questi algoritmi è integrato nella cartella clinica elettronica MètaClinic ® (Meteda, Roma, Italia), utilizzata nel 90% dei centri diabetologici italiani.
2. Fundus camere portatili non midriatiche, combinate con un algoritmo IA, hanno mostrato una sensibilità del 95.24% e una specificità del 95.38% nello screening della RD (30).
3. Google AI: ha sviluppato un algoritmo di deep learning per la diagnosi della RD, dimostrando prestazioni elevate in diversi studi clinici.

Questi esempi evidenziano come l'IA stia diventando una componente sempre più integrata nei programmi di screening della RD, migliorando l'efficienza e l'accessibilità.

4. Integrazione con le cartelle cliniche elettroniche (CCE)

L'integrazione degli algoritmi IA con le CCE rappresenta un passo fondamentale per una gestione efficace dello screening della RD:

1. Automazione del flusso di lavoro: l'analisi delle immagini e la registrazione dei risultati possono essere automatizzate, riducendo gli errori manuali.
2. Accesso centralizzato ai dati: i clinici possono accedere facilmente alle immagini e ai referti, facilitando il monitoraggio e la gestione dei pazienti.
3. Analisi dei dati su larga scala: l'integrazione consente l'analisi di dati aggregati per valutare l'efficacia dei programmi di screening e identificare aree di miglioramento.
4. Personalizzazione del follow-up: i dati possono essere utilizzati per personalizzare i piani di follow-up in base al rischio individuale del paziente.

Tuttavia, l'integrazione presenta anche sfide, come la necessità di standardizzazione dei formati dei dati, la compatibilità tra sistemi diversi e la protezione della privacy dei pazienti.

5. Prospettive future

L'utilizzo di algoritmi di AI per la lettura automatica delle immagini del fondo oculare rappresenta una svolta epocale nello screening della RD. Queste tecnologie, grazie alla loro capacità di analizzare grandi volumi di dati in tempi ridotti, offrono un'opportunità concreta per migliorare l'accessibilità, l'efficienza e l'equità dei programmi di prevenzione, soprattutto in contesti caratterizzati da carenza di specialisti o da limitate risorse sanitarie.

Abbiamo voluto verificare con una *rapid review* su PubMed quali tassi medi di sensibilità e di specificità siano riportati in letteratura per algoritmi di AI negli ultimi 5 anni. La possibilità di effettuare delle *rapid review* (RR) viene incoraggiata proprio per la redazione di buone pratiche clinico-assistenziali da pubblicare sul portale del Centro Nazionale dell'Eccellenza Clinica (CNEC).

La ricerca su PubMed ha utilizzato la seguente query: Diabetic retinopathy screening AND Artificial intelligence accuracy AND Any retinopathy detection.

Sono stati applicati i filtri: ricerche pubblicate negli ultimi 5 anni e come tipologia solo meta-analisi e review sistematiche.

Si sono ottenuti 32 lavori di ricerca, di questi ne sono stati scartati 27 perché non attinenti (as esempio perché comprendenti anche valutazioni OCT nello screening o perché review narrative o comprendenti solo la valutazione della retinopatia "more than mild").

Nella tabella sottostante vengono riportati gli studi sull'uso di algoritmi di IA per lo screening di RD presi in considerazione (40, 22, 14, 39, 49).

Tipologia di studio	Dati pubblicazione	Dimensioni campione	Tipo di algoritmo AI	Sensibilità	Specificità
Systematic Review + Meta-analysis	Artificial intelligence versus manual screening for the detection of diabetic retinopathy: a comparative systematic review and meta-analysis. Tahir HN et al (40)	613.690 immagini	Non specificati	90% (CI 95% 85-94%) Non midriasi	94% (CI 95% 91-96%) Non midriasi
Systematic Review + Meta-analysis	Diagnostic Accuracy of IDX-DR for Detecting Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis Khan Z et al (22)	13.233 partecipanti	IDX-DR	95% (82-99%)	91% (84-95%)
Meta-Analysis	Diagnostic accuracy of smartphone-based artificial intelligence systems for detecting diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis Hasan SU et al (14)	3931 partecipanti	Smartphone-based AI	88%	91.5%
Systematic Review + Meta-analysis	The Utility of Smartphone-Based Artificial Intelligence Approaches for Diabetic Retinopathy: A Literature Review and Meta-Analysis Sheikh A et al (39)		Smartphone-based AI	89.5 %	92.4%
Systematic Review + Meta-analysis	Performance and Limitation of Machine Learning Algorithms for Diabetic Retinopathy Screening: Meta-analysis Wu J-H et al (49)	445.175 immagini	Machine-Learning AI	94% (91-96%)	92% (88-95%)

Va evidenziato come la ricerca ha voluto dare importanza non solo alla capacità degli algoritmi di IA di rilevare le forme “*referable*” di RD, cioè quelle di competenza oculistica per il follow up e le terapie, ma anche le forme *mild* di competenza diabetologica. Infatti, si ritiene importante l’azione di prevenzione secondaria del medico diabetologo che su queste forme può intervenire sia migliorando il compenso metabolico, sia agendo sulle comorbidità costituenti fattori di rischio, come l’ipertensione arteriosa in associazione

anche con altre figure delle professioni sanitarie, migliorando gli stili di vita (vedi lo status di fumatore).

I valori medi di sensibilità e specificità presenti nelle ricerche di meta-analisi e revisione sistematica sono rispettivamente: 91.30 ± 3.03 e 92.18 ± 1.14 .

Si suggerisce pertanto di prendere in considerazione per il supporto alla refertazione solo i software che hanno dimostrato performance di sensibilità e specificità $\geq 90\%$ nell'individuare tutte le forme di RD, comprendendo perciò anche la forma *mild* o altrimenti detta *background*.

Tuttavia, il successo dell'integrazione dell'IA nella pratica clinica non dipende solo dalle performance tecniche degli algoritmi, ma richiede una visione sistemica che consideri la qualità delle immagini acquisite, la formazione del personale, l'accettazione da parte degli operatori sanitari, e soprattutto l'integrazione fluida con le infrastrutture digitali esistenti, come le CCE. È inoltre necessario affrontare in modo proattivo le problematiche relative alla protezione dei dati e alla responsabilità medico-legale.

Nel prossimo futuro, ci si attende un'ulteriore evoluzione di questi strumenti, con algoritmi sempre più personalizzati e in grado di integrare non solo immagini, ma anche dati clinici e anamnestici per una valutazione del rischio più completa. Parallelamente, sarà fondamentale promuovere studi multicentrici su larga scala e *real-world evidence* per validare i risultati preliminari di efficacia, fattibilità e sostenibilità di questi approcci (5) nei diversi contesti sanitari.

In sintesi, l'IA applicata allo screening della RD non è una tecnologia futuristica, ma una realtà già presente che, se adeguatamente governata, può rappresentare un alleato prezioso nella lotta contro la cecità evitabile nella popolazione con diabete.

Implicazioni medico-legali

Lo screening della RD ed in particolare l'analisi delle immagini retiniche che ne derivano è una procedura che, è ormai pratica attuale, può essere svolta con estrema precisione e rapidità dalla IA ma va comunque interpretata criticamente da medici oculisti (34). Ad oggi, almeno in Italia, la diagnosi effettuata dallo strumento deve comunque essere validata da un medico oftalmologo che la conferma e firma il referto finale. Il problema medico-legale che sta affiorando in questi anni e che, per forza di cose, diventerà presto impellente riguarda l'attribuzione della colpa in caso di errore diagnostico che si potrebbe verificare quando i sistemi di IA usati nello screening della RD saranno messi nelle condizioni di lavorare in autonomia.

Nel caso che in corso di screening della RD l'IA arrivi per qualche motivo a formulare una diagnosi errata creando un falso positivo o un falso negativo, non è chiaro chi ne sarà responsabile. La responsabilità potrebbe ricadere sul direttore dell'Ospedale o della Farmacia o di altro Istituto dove lo strumento è installato. Secondo un'altra interpretazione, la responsabilità potrebbe essere attribuita all'azienda che ha messo a punto la IA. Purtroppo, al momento non vi sono leggi europee che chiariscano questo importante argomento. Negli Stati Uniti lo screening autonomo della RD è già realtà e, nel caso lo strumento (approvato dalla FDA) faccia diagnosi di RD, il paziente viene indirizzato ad una visita oculistica immediata. In caso di diagnosi negativa il paziente viene invitato a ripresentarsi l'anno successivo per il nuovo controllo. Questo mette ovviamente al riparo da un possibile falso positivo, ma non da nessuna garanzia di poter evitare la creazione di falsi negativi.

In conclusione, è ragionevole pensare che l'IA diventerà a breve un elemento essenziale nell'ambito della diagnostica in campo medico e, nello specifico, nello screening della RD. E' auspicabile che vengano promulgate rapidamente delle leggi a livello europeo che ne regolamentino l'uso e permettano di dare soluzioni certe alle controversie che potrebbero svilupparsi in futuro.

Selezione dei candidati allo screening della retinopatia diabetica

Tra i requisiti di un programma di screening efficace vi è l'identificazione della popolazione candidata. Sebbene sia raccomandato uno screening universale, la selezione dei candidati allo screening iniziale e la personalizzazione della frequenza dello screening stanno guadagnando crescente interesse per considerazioni sia di tipo economico sanitario (fronteggiare la limitata disponibilità di risorse e le disparità socio-regionali), sia di efficacia dell'intervento (ridurre la mancata diagnosi nei soggetti a maggior rischio) e di medicina di precisione (adattare lo screening a sottogruppi a maggior rischio, riducendo errori e rischi e massimizzando l'efficacia) (8). Ci si può quindi chiedere se una stratificazione del rischio su base clinica possa favorire l'efficacia della strategia di screening della RD.

Modelli di stratificazione del rischio di RD: razionale e requisiti

Un approccio alla stratificazione del rischio si è sviluppato per le complicanze del diabete sia micro- sia macro-angiopatiche ed è stato declinato principalmente in senso prognostico di predizione del rischio, con lo sviluppo di modelli basati su profili individuali di rischio e con finalità di prevenzione e trattamento (37). Si colloca in un'ottica di medicina di precisione, la "prognosi di precisione" basata su modelli probabilistici su dati longitudinali che utilizzano informazioni demografiche, sullo stile di vita, fattori biologici (altre complicanze, parametri clinici, dati patologici, biomarkers genetici e omici), e socio-ambientali per costruire un valore di rischio individuale di sviluppo di complicanze. Altra declinazione è quella diagnostica: identificare le caratteristiche cliniche più frequentemente associate alla RD, spesso in studi trasversali, e costruire dei nomogrammi di calcolo del rischio di presenza di RD di cui verificare la performance diagnostica e l'applicabilità.

Vi sono comunque aspetti metodologici condivisi come:

1. lo sviluppo del modello;
2. la valutazione della sua performance (diagnostica/prognostica);
3. la necessità di validazione esterna;
4. la verifica della sua validità nei processi decisionali;
5. la capacità di implementazione nella pratica clinica.

La fase di sviluppo è particolarmente rilevante per l'applicazione del modello, riguardo alla rappresentatività della popolazione rispetto a quella di interesse, la scelta dei parametri predittori, tenendo presente dati statistici, valore fisiopatologico, numerosità, e accessibilità, e la definizione diagnostica della complicanza, spesso non uniforme tra gli studi. Inoltre, la performance del modello viene valutata come capacità di discriminare i casi mediante la statistica della concordanza (indice C) e l'area sotto la curva ROC (AUC), e come calibrazione cioè la corrispondenza tra la probabilità prevista di sviluppare l'*outcome* entro un certo periodo di tempo e la frequenza di fatto osservata (37).

I parametri solitamente utilizzati in questi modelli, selezionati statisticamente in base alle caratteristiche della popolazione che risultano associate o predittive della complicanza, rappresentano consolidati fattori di rischio della RD come durata del diabete e controllo glicemico, ma anche età, pressione arteriosa, dislipidemia, nefropatia, e fumo (11).

Modelli di stratificazione del rischio di RD: analisi della letteratura

Sono stati sviluppati numerosi modelli predittivi per la RD negli ultimi anni, alcuni dei quali con utilizzo dell'IA e di tecniche di machine learning (ML), e sono anche disponibili alcune analisi sistematiche e meta-analisi degli studi che li hanno proposti.

Una di queste ha selezionato 12 studi longitudinali nel diabete di tipo 2 realizzati in Europa, USA e Canada fino al 2019, che includono 16 modelli predittivi per il rischio di RD (qualsiasi forma o cecità) (45). Otto modelli sono stati selezionati per una validazione esterna nella coorte olandese del Hoorn Diabetes Care System (DCS) di 10715 soggetti con diabete di tipo 2. Quattro modelli sono risultati predire accuratamente il rischio di sviluppo di RD di diverso grado a 5 anni (4, 36, 38, 42) con un valore di indice C da 0.71 a 0.89 per RD e migliore capacità di discriminazione con stadi più gravi di RD. La maggior parte dei modelli includeva variabili correlate al diabete facili da misurare tra cui HbA1c e funzione renale.

Una successiva analisi sistematica (41) di modelli ottenuti con ML ha identificato 7 studi nel diabete di tipo 2 con 26 modelli (9, 17, 23, 45, 51) di cui 3 studi con utilizzo anche di metodi non ML, con una performance migliore per i metodi ML *neural network*, *random foreste* *support vector machine* (AUC 0.82-0.89), un alto rischio di bias e l'assenza di misure di calibrazione e di validazione esterna in tutti gli studi. I predittori erano età, durata

del diabete, dislipidemia, pressione arteriosa, BMI, HbA1c, glicemia, terapia del diabete (41). Una rassegna più recente di studi longitudinali con utilizzo di IA fino al 2023 (21) ha identificato 20 studi con 47 modelli predittivi per diversi *outcome* correlati alla RD con C index complessivo di 0.74 (0.77 per la diagnosi di RD con esame del fondo oculare) nella validazione interna e 0.71 (0.73 per RD con fondo oculare) in quella esterna. Solo 6 studi utilizzavano modelli di ML, un numero minore disponeva di validazione esterna, 16 avevano modelli con discreta capacità di discriminare la RD ($AUC \geq 0.70$), di cui tre realizzati in soggetti con diabete di tipo 2 in Italia (9, 25, 38). I predittori usati in più di 2/3 degli studi erano HbA1c, durata del diabete, pressione arteriosa, età, e sesso, e le tecniche più performanti erano quelle di ML Markov, XGBoost, *random forreste* la regressione logistica (21).

Scarsi sono i modelli sviluppati per il diabete di tipo 1 e mancano loro valutazioni sistematiche. Uno studio che includeva l'1.9% con diabete di tipo 1 non documentava un bias per tipo di diabete, suggerendo quindi una sovrapposizione tra predittori nei due tipi di diabete. Le analisi sistematiche tendono ad escludere studi trasversali (più centrati sulla diagnosi di RD), come uno studio su un database di Shanghai di 6374 soggetti con diabete di tipo 2 in cui un modello di ML XGBoost a 19 variabili mostrava una elevata performance per RD (AUC 0.85), con HbA1c, comunità, glicemia, rapporto colesterolo/trigliceridi, durata e albuminuria come i predittori più rilevanti (19).

Uno studio successivo alle precedenti analisi sistematiche ha analizzato retrospettivamente la coorte di 276794 pazienti del Kaiser Permanente Northern California Diabetes Registry (89% con T2D) per sviluppare due algoritmi di stratificazione del rischio di RD utilizzando il metodo di ML XGBoost a 43 variabili e un più semplice modello di regressione logistica a 9 variabili (facilmente disponibili: terapia insulinica, HbA1c, età, pressione sistolica, BMI, neuropatia periferica, LDL, albumin creatinin ratio, creatininemia). Entrambi i modelli presentavano performance alte per RD proliferativa (AUC 0.86 e 0.82), edema maculare (AUC 0.76 e 0.73) e RD da riferire allo specialista (AUC 0.78 e 0.75). Di interesse sono i dati sulla superiorità di uno screening con preselezione, con uso del modello a 9 variabili, rispetto allo screening casuale. Lo screening con preselezione riduceva i casi di RD proliferativa non diagnosticati di quasi l'80% rispetto allo screening casuale a capacità del 50%, documentando quindi il vantaggio dell'adozione di un modello semplice che potrebbe essere di facile implementazione in contesti diversi (43).

Criticità e sviluppi futuri

Infatti, un punto critico è l'applicabilità dei modelli predittivi disponibili in contesti clinici diversi. Quelli elaborati con metodiche di IA richiedono l'accesso agli algoritmi, la corrispondenza dei codici di classificazione delle comorbidità, la disponibilità di un'interfaccia con calcolatore basato sulle formule sviluppate. Con ChatGPT-4 e Hypertext Markup Language (HTML) è stato sviluppato un semplice calcolatore di rischio per RD e edema maculare basato sui dati trasversali del Korea National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES), con variabili facilmente accessibili (età, durata, terapia, pressione sistolica, HbA1c, glicemia, emocromo), operativo come un'applicazione funzionante anche offline, senza l'uso di codici e con possibilità di personalizzare il calcolatore in base alla propria popolazione (7). Questo studio testimonia la velocità di progressione e di offerta in questo campo ma anche la necessità di discernere per ogni proposta la soddisfazione dei requisiti suddetti, tra cui in questo caso la performance diagnostica non alta per l'edema maculare e la mancanza di validazione esterna. Uno studio ulteriore ha sviluppato e validato longitudinalmente in una popolazione indipendente di diabete di tipo 2, un punteggio di rischio di RD basato su 7 predittori identificati da una meta-analisi di 21 coorti (sesso, fumo, durata, albuminuria, HbA1c, pressione sistolica e trigliceridi) e di facile calcolo. Al cut-off di 16, questo punteggio mostrava valori discreti di accuratezza diagnostica (AUC 0.77), sensibilità e specificità (71% e 77%) (13).

Per la ricerca futura occorre garantire un disegno rigoroso, coorti diverse per validazione interna ed esterna, scelta di tecniche di ML efficaci, *outcome* clinicamente rilevanti, orizzonte temporale di predizione appropriato (equilibrio tra il consentire l'osservazione dell'evento e mantenere la rilevanza dei predittori valutati al baseline), predittori di facile acquisizione, minimizzare i bias, stabilità e valore predittivo. La selezione dei predittori deve bilanciare la rilevanza clinica e fisiopatologica con la stabilità temporale, l'accuratezza della misurazione e la capacità di generalizzazione tra diverse popolazioni. Inoltre, sarà opportuno valutare modelli a minore complessità di quelli ML che sono spesso "black box" non trasparenti per il ruolo delle singole variabili e più difficili da implementare (43).

Conclusioni

Di fronte alla realtà di un aumento crescente dei potenziali candidati allo screening della RD e della diffusa inadeguata applicazione dello screening, la selezione dei candidati sulla base di sistemi di stratificazione del rischio appare una possibile soluzione per favorire una strategia di screening più efficace. La selezione dei soggetti a maggior rischio può ridurre la quota di casi non diagnosticati, orientare il processo decisionale e le risorse disponibili ad una frequenza personalizzata di monitoraggio, favorire la costo-efficacia e l'appropriatezza dell'intervento.

Per diversi sistemi di stratificazione del rischio e predizione prognostica è stata documentata una buona performance diagnostica e predittiva per la RD, in particolare per i modelli ottenuti con IA e ML, e per la forma proliferativa e l'edema maculare. Persistono criticità e bisogni da soddisfare per favorirne l'implementazione nella pratica clinica quali la documentazione di validazione esterna in popolazioni e contesti diversi (anche italiani), l'accesso a modelli semplici di facile applicazione (nomogrammi e formule) e con variabili cliniche di routine, e la documentazione sinora solo preliminare di efficacia in situazioni a bassa capacità di screening.

Bibliografia di riferimento

1. 35th Meeting of the European Association for the Study of Diabetes Eye Complications Study Group (EAsDEC) St George's Hall, Liverpool, UK June 5th - 7th 2025. Eur J Ophthalmol. 2025 Jun;35(1_suppl):1-44. doi: 10.1177/11206721251331374.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1;48(Supplement_1):S252-S265. doi: 10.2337/dc25-S012.
3. Annali AMD 2023 <https://aemmedi.it/annali-amd/>
4. Aspelund T, Thornórisdóttir O, Olafsdottir E, Gudmundsdottir A, Einarisdóttir AB, Mehlsen J, Einarsson S, Pálsson O, Einarsson G, Bek T, Stefánsson E. Individual risk assessment and information technology to optimise screening frequency for diabetic retinopathy. Diabetologia. 2011 Oct;54(10):2525-32. doi: 10.1007/s00125-011-2257-7. Epub 2011 Jul 27.
5. Berrada L, Crenier L, Lytrivi M, Burniat A, Motulsky E, Cnop M. Real-world performance of an AI system for diabetic retinopathy screening. Sci Rep. 2026 Feb 6;16(1):7609. doi: 10.1038/s41598-026-37292-6.
6. Burton MJ, Ramke J, Marques AP, Bourne RRA, Congdon N, Jones I, Ah Tong BAM, Arunga S, Bachani D, Bascaran C, Bastawrous A, Blanchet K, Braithwaite T, Buchan JC, Cairns J,

- Cama A, Chagunda M, Chuluunkhuu C, Cooper A, Crofts-Lawrence J, Dean WH, Denniston AK, Ehrlich JR, Emerson PM, Evans JR, Frick KD, Friedman DS, Furtado JM, Gichangi MM, Gichuhi S, Gilbert SS, Gurung R, Habtamu E, Holland P, Jonas JB, Keane PA, Keay L, Khanna RC, Khaw PT, Kuper H, Kyari F, Lansingh VC, Mactaggart I, Mafwiri MM, Mathenge W, McCormick I, Morjaria P, Mowatt L, Muirhead D, Murthy GVS, Mwangi N, Patel DB, Peto T, Qureshi BM, Salomão SR, Sarah V, Shilio BR, Solomon AW, Swenor BK, Taylor HR, Wang N, Webson A, West SK, Wong TY, Wormald R, Yasmin S, Yusufu M, Silva JC, Resnikoff S, Ravilla T, Gilbert CE, Foster A, Faal HB. The Lancet Global Health Commission on Global Eye Health: vision beyond 2020. *Lancet Glob Health*. 2021 Apr;9(4):e489-e551. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30488-5. Epub 2021 Feb 16
7. Choi EY, Choi JY, Yoo TK. Automated and code-free development of a risk calculator using ChatGPT-4 for predicting diabetic retinopathy and macular edema without retinal imaging. *Int J Retina Vitreous*. 2025 Jan 31;11(1):11. doi: 10.1186/s40942-025-00638-9.
 8. Chung WK, Erion K, Florez JC, Hattersley AT, Hivert MF, Lee CG, McCarthy MI, Nolan JJ, Norris JM, Pearson ER, Philipson L, McElvaine AT, Cefalu WT, Rich SS, Franks PW. Precision medicine in diabetes: a Consensus Report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2020 Sep;63(9):1671-1693. doi: 10.1007/s00125-020-05181-w
 9. Dagliati A, Marini S, Sacchi L, Cogni G, Teliti M, Tibollo V, De Cata P, Chiovato L, Bellazzi R. Machine Learning Methods to Predict Diabetes Complications. *J Diabetes Sci Technol*. 2018 Mar;12(2):295-302. doi: 10.1177/1932296817706375. Epub 2017 May 12.
 10. Diabetic retinopathy screening: a short guide. Increase effectiveness, maximize benefits and minimize harm. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2020. Licence: [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](#)
 11. Erandathi MA, Wang WYC, Mayo M, Lee CC. Comprehensive Factors for Predicting the Complications of Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Curr Diabetes Rev*. 2024;20(9):e040124225240. doi: 10.2174/0115733998271863231116062601.
 12. Giri G, Doherty D, Azmi S, Khambalia H, Giuffrida G, Moinuddin Z, van Dellen D. The impact of pancreas transplantation on diabetic complications: A systematic review. *Transplant Rev (Orlando)*. 2025 Apr;39(2):100910. doi: 10.1016/j.ttre.2025.100910. Epub 2025 Jan 22
 13. Guo H, Han F, Qu JR, Pan CQ, Sun B, Chen LM. Scoring and validation of a simple model for predicting diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes based on a meta-analysis approach of 21 cohorts. *Ann Med*. 2024 Dec;56(1):2413920. doi: 10.1080/07853890.2024.2413920. Epub 2024 Oct 11.
 14. Hasan SU, Siddiqui MAR. Diagnostic accuracy of smartphone-based artificial intelligence systems for detecting diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023 Nov;205:110943. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110943. Epub 2023 Oct 5.
 15. <https://www.aziendazero.piemonte.it/wp-content/uploads/2024/11/Linea-di-indirizzo-Retinopatia-Diabetica.pdf>.

16. <https://www.eyedoctor.it/articoli-scientifici/aggiornamento-professionale/retinopatia-diabetica-il-percorso-diagnostico-terapeutico/>
17. Hua CH, Huynh-The T, Kim K, Yu SY, Le-Tien T, Park GH, Bang J, Khan WA, Bae SH, Lee S. Bimodal learning via trilogy of skip-connection deep networks for diabetic retinopathy risk progression identification. *Int J Med Inform.* 2019 Dec;132:103926. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2019.07.005. Epub 2019 Aug 5.
18. IDF Diabetes Atlas 2025 <https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-2025/>
19. Islam MM, Rahman MJ, Rabby MS, Alam MJ, Pollob SMAI, Ahmed NAMF, Tawabunnahar M, Roy DC, Shin J, Maniruzzaman M. Predicting the risk of diabetic retinopathy using explainable machine learning algorithms. *Diabetes Metab Syndr.* 2023 Dec;17(12):102919. doi: 10.1016/j.dsx.2023.102919. Epub 2023 Dec 4
20. Javitt JC, Aiello LP, Chiang Y, Ferris FL 3rd, Canner JK, Greenfield S. Preventive eye care in people with diabetes is cost-saving to the federal government. Implications for health-care reform. *Diabetes Care.* 1994 Aug;17(8):909-17. doi: 10.2337/diacare.17.8.909
21. Kanbour S, Harris C, Lalani B, Wolf RM, Fitipaldi H, Gomez MF, Mathioudakis N. Machine Learning Models for Prediction of Diabetic Microvascular Complications. *J Diabetes Sci Technol.* 2024 Mar;18(2):273-286. doi: 10.1177/19322968231223726. Epub 2024 Jan 8.
22. Khan Z, Gaidhane AM, Singh M, Ganesan S, Kaur M, Sharma GC, Rani P, Sharma R, Thapliyal S, Kushwaha M, Kumar H, Agarwal RK, Shabil M, Verma L, Sidhu A, Manan NBA, Bushi G, Mehta R, Sah S, Satapathy P, Samal SK. Diagnostic Accuracy of IDX-DR for Detecting Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Ophthalmol.* 2025 May;273:192-204. doi: 10.1016/j.ajo.2025.02.022. Epub 2025 Feb 20
23. Liu B, Li Y, Ghosh S, Sun Z, Ng K, Hu J. 2018. Simultaneous Modeling of Multiple Complications for Risk Profiling in Diabetes Care. In *Proceedings of ACM conference, City, State USA, July 2018 (Conf'18)*, 9 pages. DOI: 10.475/123 4
24. Missione 6 del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) <https://www.agenas.gov.it/pnrr/missione-6-salute>
25. Nicolucci A, Romeo L, Bernardini M, Vespasiani M, Rossi MC, Petrelli M, Ceriello A, Di Bartolo P, Frontoni E, Vespasiani G. Prediction of complications of type 2 Diabetes: A Machine learning approach. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Aug;190:110013. doi: 10.1016/j.diabres.2022.110013. Epub 2022 Jul 21.
26. Owens DR, Gurudas S, Sivaprasad S, Zaidi F, Tapp R, Kazantzis D, Evans L, Thomas RL. IDF diabetes Atlas: A worldwide review of studies utilizing retinal photography to screen for diabetic retinopathy from 2017 to 2024 inclusive. *Diabetes Res Clin Pract.* 2025 Aug;226:112346. doi: 10.1016/j.diabres.2025.112346. Epub 2025 Jun 25
27. Peto T, et al. Screening for diabetic retinopathy: widefield imaging and artificial intelligence. *ClinExpOptom.* 2020;103(5):516–523.
28. Piatti A, Romeo F, Manti R, Doglio M, Tartaglino B, Nada E, Giorda CB. Feasibility and accuracy of the screening for diabetic retinopathy using a fundus camera and artificial intelligence pre-evaluation application. *Acta Diabetol.* 2024 Jan; 61(1): 63-68. doi: 10.1007/s00592-023-02172-2. Epub 2023 Sep 7.

29. Piatti A, Rui C, Gazzina S, Tartaglino B, Romeo F, Manti R, Doglio M, Nada E, Giorda CB. Diabetic retinopathy screening with confocal fundus camera and artificial intelligence – assisted grading. *Eur J Ophthalmol* 2025 Mar; 35(2) 679- 688. doi: 10.1177/11206721241272229. Epub 2024 Aug 7.
30. Rajesh AE, Davidson OQ, Lee CS, Lee AY. Artificial Intelligence and Diabetic Retinopathy: AI Framework, Prospective Studies, Head-to-head Validation, and Cost-effectiveness. *Diabetes Care*. 2023 Oct 1;46(10):1728-1739. doi: 10.2337/dci23-0032
31. Ran AR, Ding JL, Tang Z, Lam C, Nguyen TX, Zhou J, Zhang S, Fang D, Yang D, Ng V, Lin D, Lin H, Tham CC, Chan CKM, Szeto SKH, Wong TY, Sivaprasad S, Cheung CY. Real-World Prospective Validation and Economic Evaluation of Deep Learning- Based Diabetic Retinopathy Detection From Fundus Photographs: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2026 Mar 1;49(3):510-525. doi: 10.2337/dc25-1493
32. Romeo F. Diabetic Retinopathy screening: tools, guidelines, paths and innovations. December 2024. *The Journal of AMD* 27(4):229. DOI:10.36171/jamd24.27.4.
33. Royal College of Ophthalmologists. Diabetic Retinopathy Guidelines, 2012 update.
34. Savastano MC, Rizzo C, Fossataro C, Bacherini D, Giansanti F, Savastano A, Arcuri G, Rizzo S, Faraldi F. Artificial intelligence in ophthalmology: Progress, challenges, and ethical implications. *Prog Retin Eye Res*. 2025 Jul;107:101374. doi: 10.1016/j.preteyeres.2025.101374. Epub 2025 Jun 3
35. Scanlon PH. The English national screening programme for diabetic retinopathy 2003–2016. *Acta Diabetol*. 2017;54(6):515-525.
36. Scanlon PH, Aldington SJ, Leal J, Luengo-Fernandez R, Oke J, Sivaprasad S, Gazis A, Stratton IM. Development of a cost-effectiveness model for optimisation of the screening interval in diabetic retinopathy screening. *Health Technol Assess*. 2015 Sep;19(74):1-116. doi: 10.3310/hta19740
37. Schiborn C, Schulze MB. Precision prognostics for the development of complications in diabetes. *Diabetologia*. 2022;65:1867-1882. doi: 10.1007/s00125-022-05731-4. Epub 2022 Jun 21
38. Semeraro F, Parrinello G, Cancarini A, Pasquini L, Zarra E, Cimino A, Cancarini G, Valentini U, Costagliola C. Predicting the risk of diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 2011 Sep-Oct;25(5):292-7. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2010.12.002. Epub 2011 Feb 21.
39. Sheikh A, Bhatti A, Adeyemi O, Raja M, Sheikh I. The Utility of Smartphone-Based Artificial Intelligence Approaches for Diabetic Retinopathy: A Literature Review and Meta-Analysis. *J Curr Ophthalmol*. 2021 Oct 22;33(3):219-226. doi: 10.4103/2452-2325.329064.
40. Tahir HN, Ullah N, Tahir M, Domnic IS, Prabhakar R, Meerasa SS, Abdelneam AI, Tahir S, Ali Y. Artificial intelligence versus manual screening for the detection of diabetic retinopathy: a comparative systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2025 May 7;12:1519768. doi: 10.3389/fmed.2025.1519768.

41. Tan KR, Seng JJB, Kwan YH, Chen YJ, Zainudin SB, Loh DHF, Liu N, Low LL. Evaluation of Machine Learning Methods Developed for Prediction of Diabetes Complications: A Systematic Review. *J Diabetes Sci Technol*. 2023 Mar;17(2):474-489. doi: 10.1177/19322968211056917. Epub 2021 Nov 3.
42. Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Yamashita H, Katayama S, Akanuma Y, Yamada N, Araki A, Ito H, Sone H, Ohashi Y; Japan Diabetes Complications Study Group; Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Group. Predicting macro- and microvascular complications in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complications Study/the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial risk engine. *Diabetes Care*. 2013 May;36(5):1193-9. doi: 10.2337/dc12-0958. Epub 2013 Feb 12.
43. Tarasewicz D, Karter AJ, Pimentel N, Moffet HH, Thai KK, Schlessinger D, Sofrygin O, Melles RB. Development and Validation of a Diabetic Retinopathy Risk Stratification Algorithm. *Diabetes Care*. 2023 May 1;46(5):1068-1075. doi: 10.2337/dc22-1168.
44. Taylor-Phillips S, Mistry H, Leslie R, Todkill D, Tsertsvadze A, Connock M, Clarke A. Extending the diabetic retinopathy screening interval beyond 1 year: systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2016 Jan;100(1):105-14. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305938. Epub 2015 Jan 13
45. Thomas PB, Robertson DH, Chawla NV. Predicting onset of complications from diabetes: a graph based approach. *Appl Netw Sci*. 2018;3(1):48. doi: 10.1007/s41109-018-0106-z. Epub 2018 Nov 15.
46. van der Heijden AA, Nijpels G, Badloe F, Lovejoy HL, Peelen LM, Feenstra TL, Moons KGM, Sliker RC, Herings RMC, Elders PJM, Beulens JW. Prediction models for development of retinopathy in people with type 2 diabetes: systematic review and external validation in a Dutch primary care setting. *Diabetologia*. 2020 Jun;63(6):1110-1119. doi: 10.1007/s00125-020-05134-3. Epub 2020 Apr 3.
47. Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study; GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators. Global estimates on the number of people blind or visually impaired by diabetic retinopathy: a meta-analysis from 2000 to 2020. *Eye (Lond)*. 2024 Aug;38(11):2047-2057. doi: 10.1038/s41433-024-03101-5. Epub 2024 Jun 27.
48. Wilson, James Maxwell Glover, Jungner, Gunnar & World Health Organization. Principles and practice of screening for disease. World Health Organization 1968. <https://iris.who.int/handle/10665/37650>
49. Wu JH, Liu TYA, Hsu WT, Ho JH, Lee CC. Performance and Limitation of Machine Learning Algorithms for Diabetic Retinopathy Screening: Meta-analysis. *J Med Internet Res*. 2021 Jul 3;23(7):e23863. doi: 10.2196/23863
50. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, Chen SJ, Dekker JM, Fletcher A, Grauslund J, Haffner S, Hamman RF, Ikram MK, Kayama T, Klein BE, Klein R, Krishnaiah S, Mayurasakorn K, O'Hare JP, Orchard TJ, Porta M, Rema M, Roy MS, Sharma T, Shaw J, Taylor H, Tielsch JM, Varma R, Wang JJ, Wang N, West S, Xu L, Yasuda M, Zhang X, Mitchell P, Wong TY; Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study

Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. Diabetes Care. 2012 Mar;35(3):556-64. doi: 10.2337/dc11-1909. Epub 2012 Feb 1

51. Yousefi L, Swift S, Arzoky M, Saachi L, Chiovato L, Tucker A. Opening the black box: Personalizing type 2 diabetes patients based on their latent phenotype and temporal associated complication rules. Computational Intelligence. 2021;37:1460-1498. <https://doi.org/10.1111/coin.12313>

Si ringrazia l'Associazione Chaira Medica per il contributo organizzativo ed editoria