

National retningslinje for screening for diabetisk retinopati

Afsnit:

1. Arbejdsgruppe
2. Interessekonflikter
3. Anvendte forkortelser
4. Indledning
5. Klassifikation af diabetisk retinopati
 - 5.1. Skala til klassifikation af diabetisk retinopati
 - 5.2. Skala til klassifikation af diabetisk makulært ødem
6. Undersøgelsesmetode
 - 6.1. Krav til apparatur
 - 6.2. Krav til retinal visualisering
 - 6.3. Anvendelse af optikal kohærens tomografi
7. Screeningsintervaller
 - 7.1. Indledning og afslutning af screening
 - 7.2. Anvendelse af fleksible og individualiserede screeningsintervaller
 - 7.3. Patienter med særligt fokus
 - 7.3.1. Gravide
 - 7.3.2. Bariatrisk kirurgi
 - 7.3.3. Dysreguleret diabetes
 - 7.3.4. Særligt sårbare patienter
8. Fremtidige screeningsmuligheder
Tabel 1

1 – Arbejdsgruppe

Praktiserende speciallæge Nis Andersen
Praktiserende speciallæge Jens Andresen
Professor Toke Bek
Praktiserende speciallæge Per Flesner
Professor Jakob Grauslund (formand)
Praktiserende speciallæge Per Haamann
Professor Michael Larsen
Overlæge Caroline Laugesen
Overlæge Katja Schielke

Praktiserende speciallæge Jesper Skov

2 – Interessekonflikter

Ingen.

3 – Anvendte forkortelser

CSME:	Klinisk signifikant makulært ødem
DME:	Diabetisk makulært ødem
DR:	Diabetisk retinopati
ETDRS:	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
HbA1c:	Hæmoglobin A1c
ICDRDSS:	International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale
IRMA:	Intraretinale mikrovaskulære abnormiteter
NPDR:	Non-proliferativ diabetisk retinopati
OCT:	Optisk kohærens tomografi
PDR:	Proliferativ diabetisk retinopati

4 – Indledning

Det anslås, at der i Danmark er op mod 320.000 patienter med diabetes, og at dette tal vil stige fremadrettet. (1) Diabetisk retinopati (DR) er den hyppigste senkomplikation (2) og hos mange patienter en frygtet årsag til blindhed. (3, 4)

Man anvender både i Danmark og internationalt screening for DR, og i Danmark foregår dette enten hos praktiserende speciallæger i oftalmologi eller i sygehusregi. Den enkelte patient bør kun screenes ét sted. Som led i screeningen forpligter man sig til at indrapportere relevante data til DiaBase, som er den landsdækkende kliniske kvalitetsdatabase for screening af diabetisk retinopati og makulopati.

Formålet med øjenscreening er at detektere behandlingskrævende DR, inden der opstår irreversibelt synstab. Synstruende DR omfatter proliferativ diabetisk retinopati (PDR) og klinisk signifikant makulært ødem (CSME). Patienter som udvikler disse tilstande skal viderehenvises til øjenafdeling til relevant udredning og/eller behandling.

I Danmark foregår screening for DR primært ved fotoscreening (med samtidig måling af korrigeret synsstyrke), hvor der foretages retinale fundusfotos, som efterfølgende vurderes af øjenlæge eller trænet specialist. I de tilfælde, hvor der ikke kan fremstilles billeder af tilstrækkelig kvalitet, undersøges nethinden ved indirekte oftalmoskopi af øjenlæge.

Dansk Oftalmologisk Selskab udsendte i 2009 en klinisk retningslinje, som adresserede forebyggelse og behandling af diabetisk øjensygdom i Danmark, (5) og som følge af de kliniske og teknologiske landvindinger gennem seneste dekade er indeværende nationale retningslinje udarbejdet som en evidensbaseret opdatering i forhold til den screening for DR, som skal anvendes i det danske sundhedssystem.

5 – Klassifikation af diabetisk retinopati

5.1 – Skala til klassifikation af DR

DR er en degenerativ neurovaskulær lidelse, der afficerer den retinale mikrovaskulatur og som i screeningsøjemed kan klassificeres i henhold til International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale (ICDRDSS) uafhængigt af eventuel tilstedeværelse af diabetisk makulært ødem (DME). (6)
Synsstyrke indgår ikke i klassifikationen, idet denne både kan være normal ved begge typer af synstruende DR (PDR og CSME) og nedsat (evt. grundet konkurrerende øjensygdom) ved alle grader af DR.

Grad 0 - Ingen DR:

Ingen diabetesbetingede retinale abnormiteter.

Grad 1 - Mild non-proliferativ diabetisk retinopati (NPDR):

Mikroaneurismer/punktblødninger alene.

Grad 2 - Moderat NPDR:

Mere end blot mikroaneurismer/punktblødninger, men færre forandringer end ved grad 3.

Grad 3 – Svær NPDR:

Omfatter mindst én af følgende forandringer (4-2-1 reglen):

1. Mere end 20 intraretinale hæmragier i hver af de fire nethindekvadranter.
2. Venøs haustrering i mindst to nethindekvadranter.
3. Tydelige intraretinale mikrovaskulære abnormiteter (IRMA) i mindst en nethindekvadrant.

Grad 4 – PDR:

Præretinal karproliferation, diabetesbetinget glaslegemeblødning eller tegn efter tidligere panretinal laserbehandling (med vurdering af hvorvidt de observerede proliferationer er aftagende/stabile eller progredierende).

5.2 – Skala til klassifikation af diabetisk makulært ødem

DME inddeles i henhold til klassifikationen, som er defineret i Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), idet der specifikt defineres CSME som en synstruende undergruppe, der bør henvises til øjenafdeling med henblik på supplerende undersøgelser og/eller behandling for at undgå synstab. (7)

Diabetisk makulært ødem (DME):

Diabetesbetinget retinal fortykkelse og/eller hårde eksudater inden for en papildiameters afstand fra centrum af makula.

Klinisk signifikant diabetisk makulært ødem (CSME):

Omfatter mindst én af følgende forandringer:

1. Retinal fortykkelse inden for 500 µm afstand fra centrum af makula.
2. Hårde eksudater indenfor 500 µm fra centrum af makula med nærliggende retinal fortykkelse.
3. Retinal fortykkelse > 1 papilareal med en hvilken som helst del af det fortykkede område beliggende < 1 papildiameter fra makulas centrum.

Der skelnes i klassifikationen ikke mellem om makula er tidligere behandlet eller ej, men i forhold til om patienten skal (gen)henvises til udredning og/eller behandling er det naturligvis væsentligt at tage højde for om tilstanden er progredierende, stabil eller regredierende.

DME uden CSME:

DME der ikke opfylder de anførte betingelser for CSME, og som derfor ikke kræver udredning og/eller behandling.

6 – Undersøgelsesmetoder

6.1 – Krav til apparatur

Følgende minimumskrav til fundusfotografering skal være opfyldt:

1. Digitalt funduskamera med billedsensor indeholdende minimum 3 megapixels (8) og optik med en central opløsning på 60 liniepar/mm. (9)
2. Billedvinkel på minimum 45 grader.
3. Monitor med en vertikal opløsning på minimum 1080 pixels. (8)

6.2 – Krav til retinal visualisering

Det er essentielt at diagnostikken foretages på baggrund af en sufficient retinal fremstilling, som om muligt bør omfatte følgende krav:

1. Screening for DR udføres ved fundusfotografering, som har en højere sensitivitet end indirekte oftalmoskopi. Patienter med uklare medier, der forhindrer fundusfotografering af en brugbar kvalitet, bør vurderes via indirekte oftalmoskopi af øjenlæge. (10)
2. Billedoptagelse skal foretages efter pupildilatation. (11, 12) Det sikres inden pupildilatation, at der ikke er fare for vinkelaflukning eller allergi overfor det anvendte mydriatikum.
3. Minimum to fotos med henholdsvis makula og papil i centrum. (10, 13)
4. Fotos skal dække mindst 70-80 grader i horisontalplanet samt 45 grader i vertikal planet. (13)
5. Hvis retina fotograferes uden pupildilatation, skal der anvendes fotografering med vidvinklet kamera, som dækker mindst 70 grader. (14, 15)

6.3 – Anvendelse af optisk kohærens tomografi (OCT)

1. Ved tegn på CSME i henhold til EDTRS-kriterierne (7) eller klinisk signifikant synstab (≥ 2 linjer Snellen), som ikke er begrundet af konkurrerende øjensygdom, bør der om muligt foretages supplerende OCT-scanning af makula, idet den diagnostiske sikkerhed herved øges. (16, 17)

2. OCT-scanning kan således hjælpe med at afklare mistanke om CSME allerede i screeningsforløbet, hvorefter de rette patienter henvises til videre udredning og evt. behandling i sygehusregi. Hermed er det også i visse tilfælde muligt straks at udelukke synstruende CSME og dermed reducere unødvendig sygdomsbekymring hos patienterne. (18, 19)

7 – Screeningsintervaller

7.1 – Indledning og afslutning af screening

1. Patienter med type 1 diabetes bør henvises til screening efter 5 års diabetesvarighed, dog tidligst ved det fyldte 12. år i henhold til DanDiabKids' retningslinjer. (20-22) DR ses sjældent før 18 års alderen i lande med fri adgang til sundhedsydelser. Derfor bør screeningshyppigheden i 12-18 års alderen individualiseres i samråd med den screenende klinik.
2. Patienter med type 2 diabetes bør henvises ved sygdomsdebut. (20, 22-27)
3. Der er risiko for at udvikle synstruende DR gennem hele screeningsforløbet og patienterne bør derfor følges livslangt. Dette gælder også for patienter, der alene behandles med kostomlægning, motion, mm. (23-25)

7.2 – Anvendelse af fleksible og individualiserede screeningsintervaller

Der er evidens for, at det med fleksible og individualiserede screeningsintervaller (til sammenligning med faste intervaller) er muligt at øge screeningsintervallet knap 3 gange (28) og reducere behovet for screeningsundersøgelser med 40%. (29, 30) Denne gevinst beror primært på, at det især hos patienter med DR-grad 0-1 oftest er muligt at forlænge screeningsintervallet ud over 12 måneder. (21, 31-37)

1. Det anbefales, at man anvender fleksible og individualiserede screeningsintervaller (se Tabel 1).
2. I forhold til fastsættelse af rette screeningsinterval skelnes mellem velreguleret og dysreguleret diabetes ud fra Dansk Endokrinologisk Selskabs retningslinjer, (38) hvor velreguleret diabetes defineres som $HbA1c \leq 53$ mmol/mol (7,0%) og blodtryk $< 130/80$ mmHg. Hvis patientens risikofaktorer ikke er kendt, bør screeningsintervallet i det væsentligste følge anbefalingerne for dysregulerede patienter (se Tabel 1).

7.3 – Patienter med særligt fokus

7.3.1 – Gravide

Risikofaktorer for forværring af DR under graviditet inkluderer lang diabetes varighed, højt blodsukker, hurtig glykæmisk nedregulation, højt blodtryk, højt serumkolesterol, nedsat nyrefunktion og høj grad af præeksisterende DR. Efter fødslen er der ligeledes en øget risiko for forværring af den DR i op til 6-12 måneder post partum. (39, 40)

1. Forud for indtrådt graviditet anbefales en glykæmisk regulation, der ligger så tæt på normal som mulig.
2. Gravide diabetespatienter bør screenes så tidligt som muligt efter konstatering af graviditeten (1. trimester), igen omkring 24.-28.graviditetsuge og 3-6 måneder efter fødslen.

3. En ekstra øjenscreening omkring 32.-36-graviditetsuge bør overvejes ved svære øjenforandringer, hurtig progression af den DR under graviditeten og ovennævnte almene risiko faktorer.
4. Findes der ved den første øjenscreening i 1. trimester ingen DR, god glykæmisk regulation og ingen af ovennævnte almene risiko faktorer, kan der i visse tilfælde overvejes udeladelse af øjenscreening i 24.-28. graviditetsuge.
5. Et år post partum anbefales vanlig øjenscreening som hos andre ikke gravide.

7.3.2 – Bariatrisk kirurgi

Effekten af bariatrisk kirurgi på vægt og glykæmisk kontrol er ofte umiddelbar hos de fleste patienter med præoperativ type 2 diabetes og langt de fleste opnår remission af deres diabetes. DR er postoperativt i de fleste tilfælde enten uændret eller regredierer. Dette gælder især for patienter som præoperativt har DR-grad 0-1. Der har imidlertid været flere publikationer om en paradoks forværring af DR. Risikoen for sådan forværring er større, hvis der forud for den bariatriske operation findes DR-grad 2-4 eller DME. Længere diabetesvarighed, højere præoperativ HbA1c og blodsukker, højere blodtryk, serum kolesterol og nedsat nyrefunktion udgør ligeledes en øget risiko for forværring af DR. (35, 41-43)

1. Forud for bariatrisk kirurgi bør der foreligge en øjenundersøgelse, som ikke er ældre end 12 måneder. Denne øjenundersøgelse skal danne baggrund for en samlet risiko vurdering hos den enkelte patient. Generelt anbefales postoperativt de samme screeningsintervaller som for den øvrige diabetespopulation.

7.3.3 – Dysreguleret diabetes

Der er i flere studier fundet øget risiko for progression af DR ved højere grad af DR, længere diabetesvarighed, forhøjet HbA1c og forhøjet blodtryk. (22-25, 35)

1. Det er vigtigt, at disse oplysninger om muligt er tilgængelige for den person, der foretager diabetisk øjenscreening, således at de kan indgå i en samlet risikovurdering og evt. afkortning af screeningsinterval.
2. Man bør ved dysreguleret diabetes generelt anvende kortere screeningsintervaller end vanligt, og må i mange tilfælde bero på et individuelt skøn (se Tabel 1).

7.3.4 – Særligt sårbare patienter

1. Der bør fokuseres på, at patienter af anden etnisk herkomst end dansk samt socioøkonomisk svage grupper følger programmet for screening af DR. (44)

8 – Fremtidige screeningsmuligheder

Man har især i forskningsøjemed udviklet automatisk retinal billedanalyse og testet brugen af kunstig intelligens til brug for screening for DR.

1. Automatisk retinal billedanalyse har god sensitivitet, men utilstrækkelig specificitet i forhold til at kunne blive anvendt i det danske screeningsprogram. I de undersøgte studier har graderingen af DR ofte været baseret på et enkelt fundusfoto, hvilket ikke vurderes at være af tilstrækkelig diagnostisk sikkerhed. (45, 46)

2. Der foreligger foreløbig kun få studier vedrørende automatisk gradering af DR ved hjælp af kunstig intelligens (deep-learning algoritmer). Disse systemer har både høj sensitivitet og specificitet i forhold til at detektere både DR og henvisningskrævende DR. (46, 47) Hvis disse systemer udvikles og testes til dansk brug, vil de formentlig på et senere tidspunkt kunne inkluderes ved screening for DR.

Tabel 1

Anbefalede antal måneder til næste undersøgelse ved screening for diabetisk retinopati (DR).

Grad af DR	Subgruppe	Velreguleret diabetes*	Dysreguleret diabetes eller manglende information herom
0 – Ingen DR		24-48**	12-24
1 – Mild NPDR	Ingen DME	24	12
	DME uden CSME	3-6 (inkl. OCT)	3 (inkl. OCT)
2 – Moderat NPDR	Ingen DME	12-24	6-12
	DME uden CSME	3-6 (inkl. OCT)	3 (inkl. OCT)
3 – Svær NPDR	Ingen DME	3-6	3
	DME uden CSME	3 (inkl. OCT)	3 (inkl. OCT)
4 – PDR	Nyopstået/recidiv	Henvises til øjenafdeling	Henvises til øjenafdeling
	Stabil (efter behandling)	6-12****	3-12
CSME	Nyopstået/recidiv	Henvises til øjenafdeling	Henvises til øjenafdeling
	Stabil (efter behandling)	3 (inkl. OCT) ****	3 (inkl. OCT)

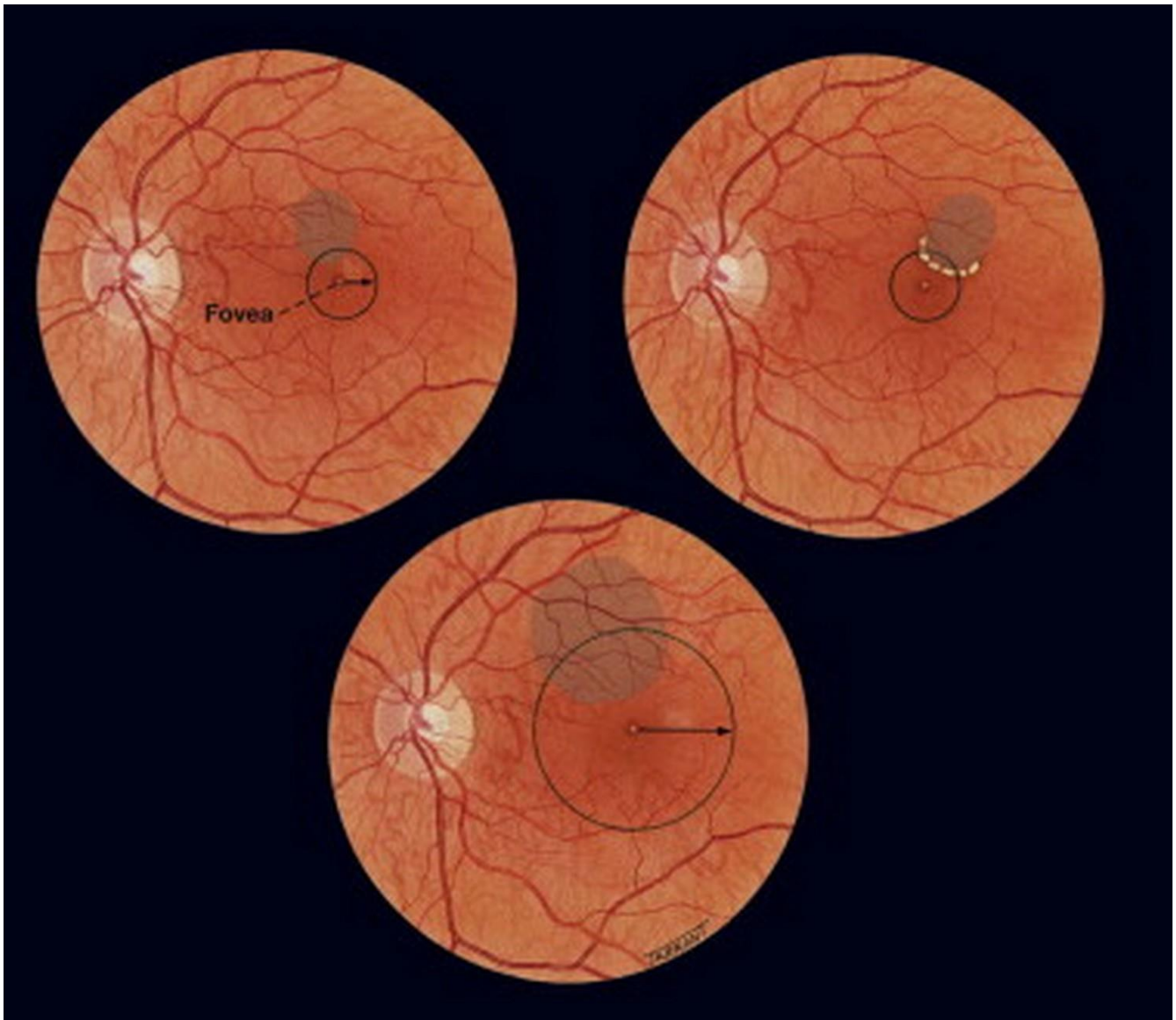
CSME: Klinisk signifikant diabetisk makulært ødem. DME: Diabetisk makulært ødem (både behandlet og ubehandlet).

NPDR: Non-proliferativ diabetisk retinopati. OCT: Optisk kohærens tomografi. PDR: Proliferativ diabetisk retinopati.

* Velreguleret diabetes defineres ud fra de mest betydende parametre: HbA1c ≤ 53 mmol/mol (7,0%) og blodtryk < 130/80 mmHg. For så vidt angår LDL-kolesterol, diabetestype og diabetesvarighed er disse parametre af så relativ lille betydning for fastsættelse af intervallet, at der for alle praktiske formål kan ses bort fra disse. (35)** Ved første screeningsundersøgelse anbefales dog et maksimalt interval på 24 måneder. ****Efter individuelt skøn kan øvre grænse forlænges efter velbehandlet PDR/CSME.

Figur 1

Illustration af klinisk signifikant makulært ødem (CSME)



CSME omfatter enten 1) retinal fortykkelse inden for 500 µm afstand fra centrum af makula (øverst venstre), 2) hårde eksudater indenfor 500 µm fra centrum af makula med nærliggende retinal fortykkelse (øverst højre) eller 3) retinal fortykkelse > 1 papilareal med en hvilken som helst del af det fortykkede område beliggende < 1 papildiameter fra makulas centrum (nederst). (7)

Referencer:

1. Green A, Sortso C, Jensen PB, Emneus M. Incidence, morbidity, mortality, and prevalence of diabetes in Denmark, 2000-2011: results from the Diabetes Impact Study 2013 (vol 7, pg 421, 2015). *Clin Epidemiol.* 2016;8.
2. Grauslund J, Green A, Sjolie AK. Prevalence and 25 year incidence of proliferative retinopathy among Danish type 1 diabetic patients. *Diabetologia.* 2009;52(9):1829-35.
3. Klein R, Lee KE, Gangnon RE, Klein BE. The 25-year incidence of visual impairment in type 1 diabetes mellitus the wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 2010;117(1):63-70.
4. Grauslund J, Green A, Sjolie AK. Blindness in a 25-year follow-up of a population-based cohort of Danish type 1 diabetic patients. *Ophthalmology.* 2009;116(11):2170-4.
5. Dansk Oftalmologisk Selskab: Kliniske retningslinier for diabetisk øjensygdom – retningslinier for screening, forebyggelse og behandling <http://www.dansk-oftalmologisk-selskab.dk/arkiver/486> [
6. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology.* 2003;110(9):1677-82.
7. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Archives of Ophthalmology.* 1985;103(12):1796-806.
8. NHS diabetic eye screening (DES) programme. Guidance: Diabetic eye screening: approved cameras and settings <https://www.gov.uk/government/publications/diabetic-eye-screening-approved-cameras-and-settings> [
9. International Organization for Standardization. ISO 10940:2009 <https://www.iso.org/standard/39140.html> [
10. Scanlon PH. The English National Screening Programme for diabetic retinopathy 2003-2016. *Acta Diabetol.* 2017;54(6):515-25.
11. Boucher MC, Gresset JA, Angioi K, Olivier S. Effectiveness and safety of screening for diabetic retinopathy with two nonmydriatic digital images compared with the seven standard stereoscopic photographic fields. *Can J Ophthalmol.* 2003;38(7):557-68.
12. Shi L, Wu H, Dong J, Jiang K, Lu X, Shi J. Telemedicine for detecting diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *The British journal of ophthalmology.* 2015;99(6):823-31.
13. Aldington SJ, Kohner EM, Meuer S, Klein R, Sjolie AK. Methodology for retinal photography and assessment of diabetic retinopathy: the EURODIAB IDDM complications study. *Diabetologia.* 1995;38(4):437-44.
14. Rasmussen ML, Broe R, Frydkjaer-Olsen U, Olsen BS, Mortensen HB, Peto T, et al. Comparison between Early Treatment Diabetic Retinopathy Study 7-field retinal photos and non-mydriatic, mydriatic and mydriatic steered widefield scanning laser ophthalmoscopy for assessment of diabetic retinopathy. *J Diabetes Complications.* 2015;29(1):99-104.
15. Kernt M, Hadi I, Pinter F, Seidensticker F, Hirneiss C, Haritoglou C, et al. Assessment of diabetic retinopathy using nonmydriatic ultra-widefield scanning laser ophthalmoscopy (Optomap) compared with ETDRS 7-field stereo photography. *Diabetes Care.* 2012;35(12):2459-63.

16. Wang YT, Tadarati M, Wolfson Y, Bressler SB, Bressler NM. Comparison of Prevalence of Diabetic Macular Edema Based on Monocular Fundus Photography vs Optical Coherence Tomography. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(2):222-8.
17. Virgili G, Menchini F, Dimastrogiovanni AF, Rapizzi E, Menchini U, Bandello F, et al. Optical coherence tomography versus stereoscopic fundus photography or biomicroscopy for diagnosing diabetic macular edema: a systematic review. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(11):4963-73.
18. Wong RL, Tsang CW, Wong DS, McGhee S, Lam CH, Lian J, et al. Are we making good use of our public resources? The false-positive rate of screening by fundus photography for diabetic macular oedema. *Hong Kong Med J.* 2017;23(4):356-64.
19. Mackenzie S, Schmermer C, Charnley A, Sim D, Vikas T, Dumskyj M, et al. SDOCT imaging to identify macular pathology in patients diagnosed with diabetic maculopathy by a digital photographic retinal screening programme. *PLoS One.* 2011;6(5):e14811.
20. Dansk Diabetes Database. Dansk Voksen Diabetes Database (DVDD). Dansk Register for Børne- og Ungdomsdiabetes (DanDiabKids). Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for screening af diabetisk retinopati og maculopati (DiaBase) https://www.sundhed.dk/content/cms/87/4687_%C3%A5rsrapport_dansk-diabetes-database_2016-17.pdf [
21. Kristinsson JK, Gudmundsson JR, Stefansson E, Jonasson F, Gislason I, Thorsson AV. Screening for diabetic retinopathy. Initiation and frequency. *Acta Ophthalmol Scand.* 1995;73(6):525-8.
22. Lueder GT, Silverstein J, American Academy of Pediatrics Section on O, Section on E. Screening for retinopathy in the pediatric patient with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics.* 2005;116(1):270-3.
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. *Archives of Ophthalmology.* 1984;102(4):520-6.
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. *Archives of Ophthalmology.* 1984;102(4):527-32.
25. American Academy of Ophthalmology. Diabetic Retinopathy PPP <https://www.aaopt.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp-updated-2017> [
26. Diabetes Prevention Program Research G. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabet Med.* 2007;24(2):137-44.
27. Donaghue KC, Wadwa RP, Dimeglio LA, Wong TY, Chiarelli F, Marcovecchio ML, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2014;15 Suppl 20:257-69.
28. Mehlsen J, Erlandsen M, Poulsen PL, Bek T. Individualized optimization of the screening interval for diabetic retinopathy: a new model. *Acta Ophthalmol.* 2012;90(2):109-14.
29. Aspelund T, Thornorisdottir O, Olafsdottir E, Gudmundsdottir A, Einarsdottir AB, Mehlsen J, et al. Individual risk assessment and information technology to optimise screening frequency for diabetic retinopathy. *Diabetologia.* 2011;54(10):2525-32.

30. Lund SH, Aspelund T, Kirby P, Russell G, Einarsson S, Palsson O, et al. Individualised risk assessment for diabetic retinopathy and optimisation of screening intervals: a scientific approach to reducing healthcare costs. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(5):683-7.
31. Olafsdottir E, Stefansson E. Biennial eye screening in patients with diabetes without retinopathy: 10-year experience. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(12):1599-601.
32. Misra A, Bachmann MO, Greenwood RH, Jenkins C, Shaw A, Barakat O, et al. Trends in yield and effects of screening intervals during 17 years of a large UK community-based diabetic retinopathy screening programme. *Diabet Med*. 2009;26(10):1040-7.
33. Echouffo-Tcheugui JB, Ali MK, Roglic G, Hayward RA, Narayan KM. Screening intervals for diabetic retinopathy and incidence of visual loss: a systematic review. *Diabet Med*. 2013;30(11):1272-92.
34. Taylor-Phillips S, Mistry H, Leslie R, Todkill D, Tsertsvadze A, Connock M, et al. Extending the diabetic retinopathy screening interval beyond 1 year: systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(1):105-14.
35. Group DER, Nathan DM, Bebu I, Hainsworth D, Klein R, Tamborlane W, et al. Frequency of Evidence-Based Screening for Retinopathy in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1507-16.
36. Agardh E, Tababat-Khani P. Adopting 3-year screening intervals for sight-threatening retinal vascular lesions in type 2 diabetic subjects without retinopathy. *Diabetes Care*. 2011;34(6):1318-9.
37. Hansson-Lundblad C, Agardh E, Agardh CD. Retinal examination intervals in diabetic patients on diet treatment only. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997;75(3):244-8.
38. Selskab DE. Nationale Behandlingsvejledninger for Endokrinologi. 1. Diabetes mellitus. <http://www.endocrinology.dk/index.php/nbvhovedmenu> [
39. Morrison JL, Hodgson LA, Lim LL, Al-Qureshi S. Diabetic retinopathy in pregnancy: a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016;44(4):321-34.
40. Diabetes C, Complications Trial Research G. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes Care*. 2000;23(8):1084-91.
41. Kim YJ, Kim BH, Choi BM, Sun HJ, Lee SJ, Choi KS. Bariatric surgery is associated with less progression of diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13(2):352-60.
42. Brynskov T, Laugesen CS, Svehningsen AL, Floyd AK, Sorensen TL. Monitoring of Diabetic Retinopathy in relation to Bariatric Surgery: a Prospective Observational Study. *Obes Surg*. 2016;26(6):1279-86.
43. Cheung D, Switzer NJ, Ehmann D, Rudnisky C, Shi X, Karmali S. The Impact of Bariatric Surgery on Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg*. 2015;25(9):1604-9.
44. Kashim RM, Newton P, Ojo O. Diabetic Retinopathy Screening: A Systematic Review on Patients' Non-Attendance. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(1).
45. Tufail A, Kapetanakis VV, Salas-Vega S, Egan C, Rudisill C, Owen CG, et al. An observational study to assess if automated diabetic retinopathy image assessment software can replace one or more steps of manual imaging grading and to determine their cost-effectiveness. *Health Technol Assess*. 2016;20(92):1-72.
46. Abramoff MD, Lou Y, Erginay A, Clarida W, Amelon R, Folk JC, et al. Improved Automated Detection of Diabetic Retinopathy on a Publicly Available Dataset Through Integration of Deep Learning. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(13):5200-6.

47. Gulshan V, Peng L, Coram M, Stumpe MC, Wu D, Narayanaswamy A, et al. Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Photographs. JAMA. 2016;316(22):2402-10.