

<b>Título</b>	Resumen de evidencia: Uso de RetinaRisk
<b>Código de Identificación</b>	23122021CG
<b>Área Solicitante</b>	Presidencia Global Keralty
<b>Nombre</b>	Dr. Sergio Martínez-CEO
<b>Fecha de Respuesta</b>	27 12 2021

**Pregunta 1: ¿Vale la pena el uso de RetinaRisk en pacientes con Diabetes Mellitus para la optimización de tamizaje y la identificación de pacientes con alto riesgo de retinopatía diabética?**

**Metodología:** Se realizó una Revisión Sistemática Rápida (Manual de Revisiones Sistemáticas Rápidas. Instituto Global de Excelencia Clínica. 2019)

**Términos de Búsqueda:** “RetinaRisk”; “Algorithm & Diabetic & Retinopathy.”

**Tipos de estudio:**, revisiones sistemáticas de la literatura (RSL), metanálisis, guías de práctica clínica (GPC), ensayos clínicos y otros estudios primarios.

**Fuentes de Información:** National Library of Medicine (Pubmed.gov), Google Scholar, documentos públicos, así como sitio web de fabricante.

#### 1. Antecedentes:

##### a. La retinopatía diabética :

El número de personas con diabetes aumentó de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014 a nivel mundial. En Colombia según datos de la cuenta de alto costo de la población con Diabetes Mellitus entre 01 de Julio de 2019 a 30 de Junio de 2020 fueron de 168.778 nuevos casos con una incidencia cruda de 3,38 casos nuevos por 1.000 habitantes y una prevalencia de 1.426.574 personas diagnosticadas con esta condición. La prevalencia de esta enfermedad ha aumentado más rápidamente en los países de ingresos medianos y bajos que en los de rentas altas. La diabetes es una causa importante de ceguera, insuficiencia renal, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y amputación de los miembros inferiores. (1,2)

La retinopatía diabética es una complicación microvascular de la diabetes mellitus y es una causa común de discapacidad visual y pérdida de la vista. (3) Se estima que aproximadamente un tercio de todas las personas con diabetes mellitus en todo el mundo tienen signos de retinopatía diabética y un tercio más de estos tienen diabetes que amenaza la visión (STDR). (4,5). La retinopatía diabética es causada por un exceso de glucosa en sangre, que conduce a bloqueos de los pequeños vasos sanguíneos que suministran sangre a la retina en la parte posterior del ojo. Estos bloqueos desencadenan el crecimiento de muy pequeños, a menudo poco desarrollados vasos sanguíneos con fugas (6). En las primeras etapas de la enfermedad, la retinopatía diabética puede pasar desapercibida ya que generalmente no hay síntomas, pero si no se trata, eventualmente conducirá a la ceguera (7). Los factores de riesgo de la retinopatía diabética incluyen diabetes controlada, diabetes de mayor duración, hipertensión, colesterol alto, embarazo, pubertad y determinadas etnias. (5, 8, 9)

Hay dos etapas principales de la retinopatía diabética: retinopatía diabética temprana (más comúnmente llamada retinopatía diabética no proliferativa (NPDR) y retinopatía diabética avanzada (más comúnmente llamada retinopatía diabética proliferativa (PDR)). En NPDR, no hay crecimiento de nuevos vasos sanguíneos, sin embargo, las paredes de los vasos sanguíneos existentes se debilitan. Pequeñas protuberancias, llamadas microaneurismas, sobresalen del vaso y paredes de los vasos más pequeños, a veces filtrando líquido y sangre hacia la retina. Los vasos retinianos más grandes también pueden comenzar a dilatarse y volverse de diámetro irregular. La NPDR puede progresar de leve (también clasificada como retinopatía diabética de fondo) a moderada o grave (también clasificada como retinopatía preproliferativa), ya que con más sangre los vasos se bloquean (6). La PDR es una etapa más grave de la retinopatía diabética en la que la sangre es muy pequeña y frágil. Los vasos crecen desde la superficie de la retina y hay una fuga al líquido vítreo (delante de la retina) que puede llevar a una hemorragia vítrea. Este proceso es debido a que el cuerpo intenta restaurar el suministro de sangre y, por lo tanto, salvar la retina, sin embargo, puede conducir a cicatrización de la retina, desprendimiento de retina, glaucoma y eventualmente ceguera si se deja sin tratar (6). La PDR puede ocurrir en hasta el 50% de las personas con diabetes tipo uno y en aproximadamente el 10% de las personas con diabetes tipo 2 que han tenido la enfermedad durante 15 años o más. (7)

En Colombia, la Guía No. GPC-2015-51 – “*Guía para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2 en la población mayor de 18 años*”, establece que en la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2) suele comenzar en forma silenciosa, puede transcurrir un tiempo largo desde el inicio de la enfermedad hasta el diagnóstico y no es infrecuente encontrar manifestaciones clínicas de microangiopatía en el paciente con DMT2 recién diagnosticada. Esto obliga a una búsqueda sistemática (tamización) de estas complicaciones desde el inicio, y luego anualmente con el fin de evitar su progresión. La tamización de retinopatía se hace mediante la fotografía no midriática de la retina o por oftalmoscopia hecha por un profesional especializado. (10)

Los factores de riesgo de incidencia y progresión de la diabetes y la retinopatía son bien conocidas e incluyen la duración y el tipo de diabetes, glucemia media o HbA1c, presión sistólica y presencia de retinopatía (11).

### **b. La tecnología (12):**

La aplicación móvil **RetinaRisk** permite calcular el riesgo personalizado de retinopatía diabética. Según el fabricante la pérdida de la visión debido a la diabetes se puede prevenir en el 90% de los casos con una detección temprana, un tratamiento oportuno y cambios preventivos en el estilo de vida. RetinaRisk puede desempeñar un papel fundamental en la detección temprana al calcular el riesgo de enfermedad ocular diabética y permitir que los usuarios comprendan cuáles son los factores de riesgo subyacentes claves y qué cambios en el estilo de vida pueden reducir el riesgo. La función ayuda a realizar un seguimiento de sus citas de examen visual: registrar sus citas, realizar un seguimiento de todas las evaluaciones anteriores y leer blogs sobre la importancia de la salud ocular; permite a los usuarios ver cómo progresa su riesgo a lo largo del tiempo para que puedan descubrir tendencias que pueden conducir a cambios positivos. Los usuarios pueden establecer metas de riesgo que aparecerán en el gráfico para poder comparar la progresión con metas anteriores. Los usuarios pueden comentar los resultados individuales y compartirlos con terceros, como médicos. Las exportaciones están en formato “csv”, lo que permite a los usuarios incorporar datos de RetinaRisk en otras plataformas también. La sección de análisis le permite profundizar el cálculo de riesgo para cada persona y qué factores están impulsando su riesgo futuro de retinopatía diabética que amenaza la visión. Esta información le permite determinar el mejor curso de acción para reducir su riesgo si es necesario. Finalmente, una sección educativa tiene todo lo que necesita saber sobre diabetes,

retinopatía diabética y otros asuntos relacionados. Puede leer sobre cómo controlar mejor su diabetes y conocer las diferentes etapas de la retinopatía diabética. Se puede determinar la puntuación de riesgo del paciente, los factores de riesgo clave y recomendación el intervalo apropiado para el examen ocular de cada paciente.

Otra de las herramientas complementarias a la aplicación es la **API**, que permite una conexión de sistema a sistema para acceder al algoritmo RetinaRisk validado clínicamente para hospitales, clínicas, plataformas de diabetes, productos farmacéuticos y aseguradoras de salud con el fin de agilizar el examen ocular, identificar pacientes de alto riesgo y brindar más atención personalizada. Esta herramienta utiliza 6 factores de riesgo (tipo de diabetes, duración de la diabetes, género, diagnóstico de retinopatía, HbA1c, presión sanguínea). A su vez proporciona el cálculo del riesgo, factores de riesgo claves para cada paciente, recomendaciones para intervalos variables de tamizaje ocular. De otra parte, identifica los pacientes de alto riesgo, mejora la seguridad clínica, concientiza al paciente, incrementa el compromiso, ahorra tiempo, permite detección automática temprana, estratifica cohortes de pacientes y ahorra costos. Según fabricante reduce la frecuencia de tamizaje ocular en un 60% en pacientes de bajo riesgo con ahorro de mas de 60% en costos de cuidado en salud en programas de tamizaje.

Por último, el **iClinic** es un servicio de apoyo a la toma de decisiones clínicas basado en la web le permite identificar a los pacientes con alto riesgo de desarrollar retinopatía diabética que amenaza la vista para una intervención oportuna. Ofrece los siguientes servicios:

- Evaluación de riesgos: calcula con precisión el riesgo de retinopatía diabética que amenace la vista durante los próximos doce meses.
- Intervalo de tamizaje variable: el software iClinic puede recomendar cuándo evaluar a cada paciente en función de su puntuación de riesgo individualizada.
- Interfaz interactiva La interfaz de iClinic es muy interactiva y muestra información fácilmente tanto para los profesionales sanitarios como para los pacientes.
- Exportación PDF: genera un informe que pueda compartirse con pacientes y profesionales de la salud por igual.

## 2. Resumen de la Evidencia:

Se realizó una primera búsqueda con el término “RetinaRisk”, encontrando una revisión sistemática realizada por el Health Information and Quality Authority de Irlanda (13), en el cual se menciona esta aplicación y dos estudios clínicos observacionales con problemas de calidad. Se realiza una segunda búsqueda de información de manera general buscando la utilidad de algoritmos en prevención de retinopatía en pacientes diabéticos, encontrando varias revisiones sistemática, estudios clínicos que demuestran seguridad o eficacia de inteligencia artificial usando algoritmos para prevenir o seguir esta condición, sin embargo, ninguna publicación adicional que mencionara la tecnología que se está buscando evaluar.

### a. Mecanismos de detección de retinopatía diabética:

Los programas de detección de la retina diabética pueden prevenir STDR mediante la detección oportuna y tratamiento de casos (14, 15).

El tamizaje de la retina diabética se puede realizar de varias formas, incluidas las directas e indirectas como por ejemplo: oftalmoscopia, bio-microscopia con lámpara de hendidura dilatada, midriática (es decir, dilatación de la pupila) o fotografía de retina no midriática, detección de tele-retina y video de retina (14). Además, estos programas de detección pueden ser entregados por diferentes profesionales como optometras, médicos generales (GP), técnicos en tamizaje, fotógrafos clínicos y oftalmólogos (8). También hay varios sistemas de clasificación utilizados por diferentes programas de tamizaje como el ETDRS- Sistema de clasificación para tratamiento temprano, la Escala Internacional de Gravedad de la retinopatía diabética clínica y de la enfermedad del edema macular diabético, y los criterios de calificación del Comité Nacional de Selección de Inglaterra (14, 16, 17).

Los intervalos de tamizaje en varios países son como en Colombia de un año, sin embargo algunos programas nacionales se han trasladado a Intervalos más largos para aquellos pacientes considerados de bajo riesgo de progresión de retinopatía diabética ( 18, 19) . En las guías de práctica clínica difieren en el intervalo óptimo para el tamizaje de retina, e incluso se muestran intervalos de hasta tres años en pacientes con diabetes controlada y sin retinopatía basal (20).

La revisión sistemática realizada por el *Health Information and Quality Authority* de Irlanda muestra evaluaciones de tecnología y revisiones sistemáticas, en donde se demuestra la seguridad de intervalos mayores a un año y hasta cada 5 años de manera segura y eficaz en pacientes con Diabetes tanto Tipo I como II, dependiendo del riesgo de progresión de retinopatía. (21) (22) (23). Concluyendo en la revisión realizada que hay evidencia consistente de evaluaciones de tecnologías sanitarias (HTA), revisiones sistemáticas, ECA y estudios observacionales para sugerir que para aquellos en bajo riesgo de progresión de la retinopatía, los intervalos de detección menos frecuentes pueden ser más eficientes y dan lugar a resultados similares para los pacientes (en términos de años de vida ajustados por calidad (AVAC)), en comparación con el tamizaje anual. Alguna evidencia sugiere que, para pacientes con alto riesgo de progresión de retinopatía, un intervalo de detección más corto de menos de un año puede ser justificado.

Un estudio observacional revisado por pares publicado en 2019, evalúa el examen de detección de retinopatía individualizado para diabéticos (IDSR) y tuvo como objetivo investigar la seguridad, eficacia y costo- efectividad de un intervalo de tamizado prolongado en personas con diabetes en riesgo de progresión de la retinopatía, y un intervalo más frecuente en aquellos con alto riesgo. Un cálculo de riesgo (RCE) desarrollado por los autores se basó en un gran conjunto de datos de epidemiología. Este RCE se utilizó para estimar el riesgo de progresión de la retinopatía en los participantes del estudio en función de sus factores de riesgo que comprenden la edad, la duración de la diabetes, hemoglobina glucosilada (HbA1c), presión arterial sistólica y colesterol total. El RCE junto con el proceso de asignación al azar, utilizó factores de riesgo del paciente para calcular y asignar el intervalo de tamizaje. (24)

Una revisión sobre el rol de la inteligencia artificial (IA) indica que la investigación sobre la implementación clínica de aplicaciones de IA aún se encuentra en una etapa temprana a pesar del gran potencial. Se necesita más investigación para evaluar los beneficios y desafíos asociados con las aplicaciones clínicas de IA a través de una metodología más rigurosa. (25)

### **Uso de Retinarisk:**

Un estudio observacional de cohorte retrospectivo realizado por Estil et al. en la práctica oftalmológica en Noruega examinó el impacto de la introducción de un algoritmo basado en el riesgo (RETINARISK) sobre los resultados clínicos y la frecuencia de visitas de detección para la retinopatía diabética. Un

total de 444 pacientes con diabetes fueron incluidos en el programa de perfil de riesgo personal y 399 en el intervalo fijo durante un período de cinco años entre 2014 y 2019. El algoritmo RETINARISK calculó 563 intervalos de cribado para el grupo de intervalo variable, que fue en promedio  $23 \pm 16$  meses (media  $\pm$  desviación estándar (DE)), en comparación con  $14 \pm 5$  meses para el grupo con intervalos de detección fijos. Sin demora en detectar cambios en la retina diabética y no se causaron daños a los pacientes en el grupo de intervalo variable. Sin embargo, hubo sesgo de selección, ya que los pacientes eligieron por sí mismos a qué grupo querían unirse, y tan importantes las diferencias de población son evidentes entre los grupos. Como control de factores de confusión no fue realizada por los autores, comparaciones directas de la eficacia y la seguridad no se pueden lograr entre los dos grupos. (26)

Existe evidencia indirecta del uso de este algoritmo, con un sesgo importante con dos estudios encontrados: (i) El primero un estudio retrospectivo utilizando el algoritmo sobre la base de datos de la retinopatía diabética en el Departamento de Oftalmología de la Universidad de Aarhus Hospital, Dinamarca, en donde se utilizó para probar empíricamente la eficacia del algoritmo. Existen datos clínicos de 5.199 pacientes durante 20 años. El objetivo de este estudio fue reducir la frecuencia de visitas de tamizaje ocular para diabéticos, manteniendo seguridad, mediante el uso de tecnologías de la información y evaluación de riesgos para determinar los intervalos de detección. El algoritmo recomienda intervalos de detección que van de 6 a 60 meses con una media de 29 meses. Esto es un 59% menos visitas que con un cribado anual fijo. Esto asciende a 41 visitas anuales por cada 100 pacientes. Este estudio concluye que, en la tecnología de la información basada en epidemiología, los datos lógicos pueden facilitar la determinación individualizada de intervalos de detección para la enfermedad ocular diabética. Las pruebas sugieren que este enfoque puede ser menos costoso que el tamizaje anual convencional, sin comprometer la seguridad. El algoritmo determina el riesgo individual y el intervalo de detección se determina individualmente en función del perfil de riesgo de cada persona. El algoritmo tiene potencial para ahorrar en recursos sanitarios y pacientes horas de trabajo, reduciendo el número de visitas de tamizaje para un número cada vez mayor de pacientes diabéticos en el mundo (11). (ii) Un segundo estudio buscó validar el algoritmo matemático que calcula el riesgo de progresión en Reino Unido durante un periodo de dos años; corroborando que el algoritmo identifica de forma fiable a los pacientes en alto riesgo de desarrollar etapas avanzadas de retinopatía por diabetes. La mayoría de los pacientes tienen menos del 5% de riesgo de progresión entre etapas dentro de un año y un pequeño grupo de alto riesgo fue identificado. La frecuencia de las visitas de detección y presumiblemente costos en un sistema de detección de retinopatía diabética puede ser reducida en un 40% mediante el uso de un techo de 2 años. Individualizado la evaluación de riesgos con un límite máximo de 2 años en los intervalos de detección, puede ser un siguiente paso pragmático en el tamizaje de retinopatía diabética en el Reino Unido, ya que se maximiza la seguridad y se reduce el costo en aproximadamente un 40%. (27)

En cuanto a evaluaciones económicas publicadas, no se encontró ninguna publicación que indique la efectividad de la aplicación RetinaRisk..

Algunos estudios indirectos muestran la rentabilidad de tamizajes con intervalos diferentes basados en el riesgo de progresión de la retinopatía. Encontrando en algunos, reducciones en comparación con una proyección fija anual. (22) (28), en otros se encontraron hallazgos inconsistentes con relación a la rentabilidad en cambios de intervalos. (29) (24). Un estudio Observacional de cohorte retrospectivo con análisis de costo-utilidad fue publicado en 2020 por Thomas y col. basado en datos de Diabetic Eye Screening Wales (N = 91,393 pacientes que asistieron al tamizaje entre 2005 y 2009). El objetivo del estudio fue determinar la rentabilidad de extender el intervalo de cribado de un a dos años, en personas sin retinopatía informada. Los autores concluyeron que realizar pruebas de detección cada

dos años era rentable para las personas con diabetes tipo dos independientemente de la HbA1c y la duración de la diabetes. Sin embargo, la incertidumbre en torno al costo decreciente. El índice de efectividad (DCER) indicó que se debe mantener el cribado anual, para aquellos con diabetes tipo uno, especialmente cuando la HbA1c excedió 80 mmol / mol (9,5%) y la duración de la diabetes fue superior a 12 años. (30).

### Recomendaciones:

1. Existe evidencia que indica que el tamizaje con diferentes intervalos, determinados por el riesgo de presentar retinopatía diabética puede ser seguro, comparándolo con el intervalo fijo de un año para todos los pacientes establecido actualmente en Colombia, por las guías de práctica clínica. Se debería proponer una actualización en tal sentido.
2. No existe en la actualidad evidencia suficiente, ni de calidad aceptable que permita determinar la seguridad, eficacia y/o efectividad de la aplicación RetinaRisk en pacientes con diabetes Mellitus para la optimización de tamizaje y la identificación de pacientes con alto riesgo de retinopatía diabética. Sin embargo, se recomienda re-evaluar en un futuro con una mayor evidencia la aplicación de este tipo de herramientas de inteligencia artificial que aún se encuentra en una etapa temprana a pesar del gran potencial. De tal manera que se pueda soportar intervalos de tamización más eficientes, con resultados similares para los pacientes, en comparación con el tamizaje anual.

### Bibliografía:

1. Situación de la ERC, la HTA y la DM y la DM en Colombia. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, Cuenta de Alto costo (CAC). Situación del VIH/SIDA en Colombia 2020. Bogotá D.C. 2021. [www.cuentadealtocosto.org](http://www.cuentadealtocosto.org)
2. Diabetes, World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. Revisión 23 Diciembre 2021.
3. Sabanayagam C, Banu R, Chee ML, Lee R, Wang YX, Tan G, et al. Incidence and progression of diabetic retinopathy: a systematic review. The lancet Diabetes & endocrinology. 2019;7(2):140-9
4. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. Eye Vis (Lond). 2015;2:17-.
5. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. Diabetes Care. 2012;35(3):556-64
6. Mayo Clinic. Diabetic retinopathy 2018 [updated 30 May 2018; cited 2020 25 Sep]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseasesconditions/diabetic-retinopathy/symptoms-causes/syc-20371611>
7. Frank RN. Diabetic Retinopathy. New England Journal of Medicine. 2004;350(1):48-58.
8. Morrison JL, Hodgson LA, Lim LL, Al-Qureshi S. Diabetic retinopathy in pregnancy: a review. Clinical & Experimental Ophthalmology. 2016;44(4):321- 34
9. Ting DSW, Cheung GCM, Wong TY. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review. Clinical & experimental ophthalmology. 2016;44(4):260-77.

10. **Guía para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2 en la población mayor de 18 años** - Guía No. GPC-2015-51. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/gpc-profesionales-diabetes-mellitus-tipo2-poblacion-mayor-18-anos.pdf>
11. T. Aspelund , Ó. Þórisdóttir , E. Ólafsdóttir , A. Gudmundsdóttir, A. B. Einarisdóttir, J. Mehlsen, S. Einarsson , Ó. Pálsson , G. Einarsson, T. Bek, E. Stefánsson Individual risk assessment and information technology to optimise screening frequency for diabetic retinopathy. *Diabetologia* (2011) 54:2525–2532.
12. <https://www.retinarisk.com/>. Revisado 23 Diciembre 2021.
13. Health Information and Quality Authority. Scoping report: Extended Interval Screening by Diabetic RetinaScreen Programme.in Irelande. 16 February 2021.
14. Ting DSW, Cheung GCM, Wong TY. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2016;44(4):260-77
15. Arun CS, Ngugi N, Lovelock L, Taylor R. Effectiveness of screening in preventing blindness due to diabetic retinopathy. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2003;20(3):186-90.
16. 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.
17. Shottliff K, Duncan G. Diabetic retinopathy: summary of grading and management criteria. *Practical Diabetes International*. 2006;23(9):418-20.
18. Ministry of Health New Zealand. Diabetic Retinal Screening, Grading, Monitoring and Referral Guidance 2016 [cited 2020 18 Sep]. Available from: [Diabetic Retinal Screening, Grading, Monitoring and Referral Guidance \(health.govt.nz\)](https://www.health.govt.nz/publication/diabetic-retinal-screening-grading-monitoring-and-referral-guidance)
19. Ólafsdóttir E, Stefánsson E. Biennial eye screening in patients with diabetes without retinopathy: 10-year experience. *British journal of ophthalmology*. 2007;91(12):1599-601.
20. Sun Y, Cai Y-t, Chen J, Gao Y, Xi J, Ge L, et al. An evidence map of clinical practice guideline recommendations and quality on diabetic retinopathy. *Eye*. 2020:1-12.
21. Martín Sánchez J, Muñoz Fernández C, Blas Díez M. [Detection of complications of diabetes. Diabetic retinopathy. Economic evaluation of ophthalmoscopy by laser scanning ultra-wide field] Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS)2019 [updated 2019; cited 2020 28 Sep]. Available from: [https://www.iacs.es/wpcontent/uploads/2019/09/07\\_IACS\\_2016\\_RETINOPATIA\\_DEF\\_NIPO.pdf](https://www.iacs.es/wpcontent/uploads/2019/09/07_IACS_2016_RETINOPATIA_DEF_NIPO.pdf)
22. Scanlon PH, Aldington SJ, Leal J, Luengo-Fernandez R, Oke J, Sivaprasad S, et al. Development of a cost-effectiveness model for optimisation of the screening interval in diabetic retinopathy screening. *Health Technology Assessment*. 2015;19(74):1-116
23. Groeneveld Y, Tavenier D, Blom JW, Polak BCP. Incidence of sightthreatening diabetic retinopathy in people with Type 2 diabetes mellitus and numbers needed to screen: a systematic review. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2019;36(10):1199-208.
24. Broadbent DM, Sampson CJ, Wang A, Howard L, Williams AE, Howlin SU, et al. Individualised screening for diabetic retinopathy: the ISDR study-rationale, design and methodology for a randomised controlled trial comparing annual and individualised risk-based variable-interval screening. *BMJ open*. 2019;9(6):e025788.
25. Jiamin Yin, BA, Kee Yuan Ngiam, MBBS, and Hock Hai Teo. Role of Artificial Intelligence Applications in Real-Life Clinical Practice: Systematic Review. [J Med Internet Res](https://doi.org/10.19086/jmir.2021.234.e25759). 2021 Apr; 23(4): e25759.

26. Estil S, Steinarsson ÆP, Einarsson S, Aspelund T, Stefánsson E. Diabetic eye screening with variable screening intervals based on individual risk factors is safe and effective in ophthalmic practice. *Acta Ophthalmologica*. 2020;98(4):343-6.
27. S H Lund, T Aspelund, P Kirby, G Russell, S Einarsson, O Palsson, E Stefánsson. Individualised risk assessment for diabetic retinopathy and optimisation of screening intervals: a scientific approach to reducing healthcare costs. *Br J Ophthalmol* 2016;100:683–687.
28. Scanlon PH. Screening intervals for diabetic retinopathy and implications for care. *Current Diabetes Reports*. 2017;17(10):96.
29. 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. *British Journal of Ophthalmology*. 2016;100(1):105-14.
30. Thomas RL, Winfield TG, Prettyjohns M, Dunstan FD, Cheung W-Y, Anderson PM, et al. Cost-effectiveness of biennial screening for diabetes related retinopathy in people with type 1 and type 2 diabetes compared to annual screening. *Eur J Health Econ*. 2020;21(7):993-1002