

远程医疗在糖尿病视网膜病变筛查项目中应用的价值及前景

李淑婷¹, 吴强²

引用: 李淑婷, 吴强. 远程医疗在糖尿病视网膜病变筛查项目中应用的价值及前景. 国际眼科杂志 2021; 21(2): 257-261

基金项目: 江苏省自然科学基金青年项目 (No. BK20190162); 常州市应用基础研究计划项目 (No. CJ20190090)

作者单位: ¹(213000) 中国江苏省常州市第一人民医院眼科; ²(200233) 中国上海市, 上海交通大学附属第六人民医院眼科

作者简介: 李淑婷, 博士, 医师, 研究方向: 糖尿病视网膜病变的血管神经损伤机制的基础研究及多模式眼底影像学临床研究。

通讯作者: 吴强, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 白内障、视网膜眼底病变的临床及基础研究. qiang.wu@shsmu.edu.cn

收稿日期: 2019-11-25 修回日期: 2020-12-22

摘要

糖尿病视网膜病变(DR)是工作年龄人群中可预防性失明的疾病最常见原因,全球糖尿病患者众多,医疗卫生资源不平衡,患者眼底检查依从性低,DR筛查任务艰巨。远程眼科可通过网络信息技术传输患者医学影像和相关信息至远端医生,增加了偏远地区的糖尿病患者接受及时DR评估的机会。本文应用Wilson和Jungner关于慢性疾病筛查的10个标准评估DR筛查的远程医疗项目,并按照美国远程医疗协会制定的《糖尿病视网膜病变远程医疗实践指南》中筛查项目的临床验证分类,对目前发表的DR远程筛查项目应用研究的概况进行综述分析。

关键词: 糖尿病视网膜病变; 远程医疗; 远程眼科; 筛查

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2021.2.13

Research advances in telemedicine program for diabetic retinopathy screening

Shu-Ting Li¹, Qiang Wu²

Foundation items: Natural Science Foundation for Youths of Jiangsu Province (No. BK20190162); Changzhou Science and Technology Project (No. CJ20190090)

¹Department of Ophthalmology, the First People's Hospital of Changzhou, Changzhou 213000, Jiangsu Province, China;

²Department of Ophthalmology, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China

Correspondence to: Qiang Wu. Department of Ophthalmology, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China. qiang.wu@shsmu.edu.cn

Received: 2019-11-25 Accepted: 2020-12-22

Abstract

• Diabetic retinopathy (DR) remains a major cause of worldwide preventable blindness among working-age adults. DR screening programs are challenged by the rising burden of diabetes, unbalancing distribution of health resources and poor compliance with regular fundus examination. Teleophthalmology provide a viable method for rural remotely diabetic patients evaluated and monitored by the ophthalmologist at far location by exchange of medical data through electronic telecommunications technology. This review apply Wilson and Jungner's all 10 criteria of screening for chronic diseases to evaluate telemedicine screening program, summarizes and compares telemedicine screening programs according to American Telemedicine Association validation level.

• KEYWORDS: diabetic retinopathy; telemedicine; teleophthalmology; screening

Citation: Li ST, Wu Q. Research advances in telemedicine program for diabetic retinopathy screening. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021; 21(2): 257-261

0 引言

流行病学调查显示全球范围的成人糖尿病(diabetic mellitus, DM)患病率已达4.22亿人次^[1],而糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病最常见的微血管并发症,荟萃分析数据显示,在DM患者中DR患病率已经达到35.36%,其中严重影响视力的DR(vision-threatening diabetic retinopathy, VTDR)为11.72%^[2]。1990/2010年全球失明原因分析指出DR是第五位可预防性失明的最常见原因,也是第五位严重损害视力的最常见原因^[3]。视网膜激光凝治疗、眼内注射抗血管内皮生长因子药物以及及时的玻璃体切割手术,可改善增殖期糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)和糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)的视力预后^[4-6],而定期眼底筛查是早期发现并给予及时合理治疗,从而降低DR患者的视觉损害及致盲率的重要措施^[4]。由于各国糖尿病患病率逐年增加上升,医疗资源分布不平衡,对医疗服务较差区域的糖尿病人群进行DR筛查的挑战也随之增加。近年来,随计算机技术和电信通讯技术的发展,远程医疗信息系统可通过互联网传输患者医学影像和相关信息,医生通过图片、语音、视频等方式进行远程筛查和会诊,增加了医疗服务缺乏地区的糖尿病患者接受DR评价和及时治疗的机会。美国^[7]、加拿

表1 Wilson 和 Jungner 筛查试验的 10 条原则和 DR 远程筛查项目

| Wilson 和 Jungner 筛查项目的原则 | DR 远程筛查项目 |
|---------------------------|---|
| (1) 被筛查的疾病或因素是一个重要的卫生问题 | 全球有 4.22 亿糖尿病患者,而 PDR 及 DME 是致盲和视力损害的主要原因,DM 及 DR 筛查是重要卫生问题 |
| (2) 检出的患者有相应的治疗方法 | 视网膜激光光凝治疗、眼内注射抗 VEGF 药物、玻璃体切割手术可明显改善威胁视力 DR 的预后 |
| (3) 具备诊断和治疗的各种设施 | 绝大多数的眼科医疗机构均具有视力和视网膜检查的设备,以及 DR 治疗的措施。 |
| (4) 被筛查疾病处于疾病的潜伏期或早期阶段 | 在视力损失之前,眼底既可以出现 DR 病变 |
| (5) 具备适宜的检查方法 | 直接或间接眼底镜检查,裂隙灯生物显微镜检查,视网膜(眼底)照相,荧光素血管造影和光学相干断层成像均可用于临床检查 |
| (6) 筛查方法应为人群所接受 | 糖尿病患者已接受需要定期眼底筛查 |
| (7) 对疾病的自然史应有足够的了解 | WESDR, ETDRS, DCCT-EDIC, UKPDS, DRCR 等研究已经对 DR 的自然病史有足够的了解 |
| (8) 应有相应的政策规定筛出的患者 | 各国均有指南指导 DR 的诊断和治疗 |
| (9) 筛查的成本应与医疗保健的可能支出总体上持平 | 已有很多研究表明,远程筛查可以降低筛查成本,降低患者医疗花费 |
| (10) 筛查不是一劳永逸的,需要长期持续进行 | 指南中已经明确规定对 DR 患者进行长期的定期随访和新患者筛查 |

注:DM:糖尿病;DR:糖尿病视网膜病变;PDR:增殖期糖尿病视网膜病变;DME:糖尿病性黄斑水肿;VEGF:血管内皮生长因子;WESDR:威斯康辛糖尿病视网膜病变流行病学研究;ETDRS:早期糖尿病视网膜病变治疗研究;DCCT-EDIC:糖尿病控制与并发症研究-糖尿病干预与并发症流行病学研究;UKPDS:英国前瞻性糖尿病研究;DRCR:糖尿病性视网膜病变临床研究网络。

大^[8]、法国^[9]、英国^[10]、澳大利亚^[11-12]、新加坡^[13]和印度^[14]等地均报道了远程医疗在 DR 筛查中的应用,多数筛查 DR 项目的研究方法灵敏度超过 80%,特异性在 90%以上,并证实了远程 DR 筛查项目可以提高筛查效率、提高糖尿病患者定期参加筛查的依从性,降低筛查成本^[15]。

由于目前远程筛查项目多依据本国国情和当地医疗卫生资源,从研究目标、筛查对象和方法上均有所差异。美国远程医疗协会(ATA)制定的《糖尿病视网膜病变远程医疗实践指南》^[16]明确指出 DR 远程医疗项目应明确其目标和性能与公认的临床标准的关系,需要显示此项目与参考标准相比较的诊断一致性,如评估 DR 等级和 DME 诊断的假阳性、假阴性、阳性预测值、阴性预测价值、敏感性和特异性等。本文应用 1968 年 Wilson 和 Jungner 提出的关于慢性疾病筛查的 10 个标准原则评估 DR 筛查项目^[17],应用 ATA 的指南关于筛查项目的临床验证分类,对目前发表并有临床验证的 DR 筛查远程医疗项目进行分析。

1 远程医疗在 DR 中的应用概况

远程医疗(telemedicine)的概念最早是由美国提出,60 年代由美国国家宇航局(NASA)建立了远程医学试验台,为太空中的宇航员以及亚利桑那州印第安人提供远程医疗服务。到 80 年代后期,第二代远程医疗在远程咨询、远程会诊、远程会议、医学图像的远距离传输等方面取得了很大进展。加拿大、欧洲各国、日本、印度等国先后分别建立了针对本国国情的远程医疗系统。表 1 所示,DR 筛查远程医疗项目符合 Wilson 和 Jungner 筛查试验的 10 条原则。远程筛查系统一般主要由筛查中心、传输网络和读片中心组成,由当地眼科医生、验光师、社区全科医师或经过培训的技术员使用数字化眼底照相机采集图像,集中上传至数据库软件,通过专用的互联网传输到读片中心,由有经验的眼科专家远程读片并将诊断结果反馈至当地。比较代表性的是美国 Joslin 糖尿病中心的远程医疗项

目——Joslin 视觉网(JVN)系统,拍摄不散瞳的 3 张 45°眼底照片,通过内部的网络传输到读片中心进行读片分级,已在美国国防部、退伍军人管理组织和印第安人医疗服务多地方使用^[18]。我国自 20 世纪 80 年代开始远程医疗试验探索,上海市自 2003 年在北新泾社区构建了 DR 远程筛查系统^[19],表明远程筛查模式人均社会总成本远低于传统筛查模式(20.62 vs 63.18 元/人)^[20]。2010 和 2011 年国家实施了两期区域性远程医疗试点项目,依托三甲综合医院如北京协和医院、中日友好医院、浙江大学附属第一医院等建立远程医学中心,支援中西部欠发达省份的医疗卫生工作。近年来,移动通信、物联网、云计算、人工智能、深度学习等新技术,推动了智能化、个体化的第三代远程医疗从最初的高科技研究领域向公众民用医疗转变。

实施 DR 远程医疗的目的有:减少由 DR 造成的视力损失,提高对 DR 的诊断和管理,降低识别 DR 患者的成本,提高 DR 临床评估、诊断和管理的效率和有效性,提高 DR 的远程评估的实用性、质量、效率以及成本效益。但远程眼科也存在一定的缺点:数字化眼底照相并不能替代详细的眼部检查;需要设备和技术投资;需要培训技术人员和数据管理人员;需要共享患者医疗信息的软件和远程通信设备等。

2 DR 远程医疗分类

目前比较公认 DR 的评估标准有 DR 早期治疗研究组(ETDRS)和国际临床 DR、国际临床 DME 严重程度分级标准。ATA 以 EDTRS 推荐方案(30°的 7 个标准视野 35mm 立体眼底彩照)为参考标准,按项目临床验证的功能分为四类。

第一类系统仅可将患者分为两类:无或轻微 DR(ETDRS 级别 20 及以下)与轻度 DR 及以上(级别 20 以上),无治疗推荐。如 Digiscope^[21-22](美国,马里兰州)。该系统 2002 年首次报道,该系统专门为初级保健医生设

计,以增加筛查 DR 糖尿病患者数量为目的,采用半自动 Digiscopie 眼底照相机拍摄无赤光的眼底图像后,利用 Digiscopie 软件自动收集图像并通过互联网传送到眼科阅片中心^[21]。并在 2004 年对 111 例糖尿病患者中验证该系统的数码眼底照片和 7 个视野 ETDRS 立体彩色照片诊断 DR 的一致性,两者任何水平的视网膜病变检出率分别为 85% 和 88%,一致性 Kappa 值为 0.96 (0.87 ~ 1.00)^[23],到 2012 年在美国和外地已超过 100000 例 DR 筛查量^[24]。系统设计只是为了筛查有无 DR,没有进一步的风险分层评估。

第二类系统分可以准确地确定存不存在威胁视力的 DR,并定义了哪些患者需要转诊治疗即重度 NPDR (ETDRS 级别 53 或更严重),PDR (级别 61 或更差)和/或任何程度的 DME。如 Ophdiat[®]^[9] (法国巴黎), EyePAC^[7] (美国,加利福尼亚州),国家卫生服务糖尿病眼部筛查计划^[25-27] (NDESP,英国), EyeCheck^[28] (荷兰)。法国巴黎的 Ophdiat[®] 远程筛查系统成立于 2004 年,至 2009 年共有 17 家医院,11 家初级卫生保健中心和 2 家监狱的 38596 例患者参加了 DR 筛查,其中 13726 例患者因中重度以上 DR、DME、被推荐转诊给眼科专家^[29]。此项目的实施将筛查率从 2001 年的 50% 提高到 2005 年的 72.4% ($P < 0.001$),即使筛查的总患者数量增加了 20%,眼科医生诊断每例 DR 花费的时间却减少了 60%^[30]。Ophdiat[®] 项目由经过培训的护士、验光师或技术员拍摄以黄斑和颞侧、鼻侧为中心三张或者以黄斑和视盘为中心两张 45° 免散瞳眼底照片,上传的图像由几名眼科医生在两个工作日内进行远程评级,并将报告发回给初级保健人员,后者再将结果和后续建议传达给患者^[9]。在所有图像中随机选择 5% 由另一名眼科医师重新分级以确保内部一致性,不同的分级人员之间的一致率达到了 92% ~ 99%^[31]。而英国国家卫生服务糖尿病眼部筛查项目 (NDESP),是首个由政府主持实施的大型筛查项目,在英格兰,威尔士和北爱尔兰,每只眼睛散瞳后拍两个视野眼底照片^[25],而在苏格兰则拍摄一张选择性散瞳照片^[32]。NDESP 利用训练有素的非眼科医生图像分级,初级分级者确定是否存在 DR,若发现任何水平的 DR,图像将转给中级分级者进行进一步分级,在评定为“无视网膜病”的所有图像中由中级分级者筛选 10%,再次分级以保证质量。当出现不一致的情况下,由高级分级者如眼科医生,视网膜专家或经过训练的内分泌医生来判决^[33]。NDESP 分级方案定义了四种视网膜病变水平 (R0 至 R3) 和 CSDME (M0 或 M1) 的存在与否。如果发现 R2 级视网膜病 (静脉串珠、静脉襻、视网膜内微血管异常、多个斑点出血或棉絮斑) 或 M1 级黄斑病变,需要转诊给医生,如果发现增殖性改变 (R3 级),则需要紧急尽快转诊给眼科医生进行治疗。在 2012 年有近 200 万人参与 DR 筛查,在 2013 年大约有 74000 例被转给眼科专家,约有 4600 例患者接受了治疗^[26, 34]。在 NDESP 实施之后,DR 在 50a 来首次不再是英格兰和威尔士失明的主要原因^[35]。美国加利福尼亚州的 EyePAC 系统^[7] 是为基层医疗机构设计的基于网络的 DR 筛查工具,该系统使用三个非立体眼底图像,最初于 2006 年在 3500 例患者中进行筛查,到 2008 年

VTDR 转诊率为 8.21%,截至 2010 年已达到 53000 例^[36-37],但参考标准比较的诊断一致性是参考既往文献报道,3 个视野的眼底照像和 ETDRS 金标准相比,灵敏度和特异度分别是 89% 和 97%。荷兰的 EyeCheck^[28] 分级方案则定义了三种水平即无 DR、无紧急转诊 DR 和紧急转诊 DR 之间 (定义为视盘的新生血管形成),在 2010 年大约 30% 的糖尿病患者通过这一项目完成 DR 筛查。虽然该系统声称 ATA 的第 2 类验证,但它也没有与 ETDRS 直接相比较诊断的一致性,仅有一项在 442 眼中比较散瞳后 2 个视野的数码眼底照相和间接检眼镜检查任何 DR 的一致性,结果显示两者检出率分别为 16% 和 8%,一致性仅为 0.54^[38]。

第三类要求系统可以识别 ETDRS 水平定义的 NPDR (轻、中、重度)的,PDR (早期、高风险),DME,并且有足够的准确性来确定适当的随访和治疗策略,和临床上通过扩瞳后视网膜检查的临床建议相符合。如 JVN^[18, 39-40] (美国,马萨诸塞州),阿尔伯塔^[41-42] (加拿大,阿尔伯塔), SiDRP^[13, 43] (新加坡)。JVN 是 2000 年 Joslin 糖尿病中心与退伍军人健康管理局 (VA) 和国防部合作开发的用于 DR 筛查和诊断的远程系统,拍摄 3 张不散瞳 45° 眼底照片,通过内部的内联网传送到读片中心,由训练有素的眼科专家使用软件读取图像,依据 ETDRS 评分量表评估患者的疾病严重程度并给出随访推荐意见^[40, 44]。VA 已经使用 JVN 进行了超过 12 万次的远程眼科检查,与传统的筛查项目相比,远程眼科患者每年参加筛查比率明显提高 (87% vs 77%, $P < 0.01$)^[45]。在印度卫生服务机构应用远程 DR 筛查的研究显示,筛查和激光治疗率在 4a 内增加了 50%^[46]。新加坡综合糖尿病视网膜病变项目 (SiDRP) 是 2010 年起实施的国家级远程筛查项目,经过训练的读片分级小组 1h 内完成读片并将结果发回至家庭医生,由家庭医生根据结果制定治疗和随访计划^[47]。目前从参加此项目的约 17000 例糖尿病患者的卫生经济系统数据来看,只包括直接的医疗费用,每个人的成本节约是 144 新元,以此推断远程医疗在患者未来一生的时间里预计可节省共 2940 万新元^[48]。

第四类系统和 ETDRS 图片识别病灶和确定 DR 水平的能力相当或者超越,可能取代 ETDRS 拍照方案,目前无此类系统。

3 计算机图像自动检测和人工智能在远程 DR 筛查中应用

由于筛查的眼底图像判读主要采用眼科医生人工分析,工作量大、主观性强、缺乏量化手段。采用计算机图像自动识别与分析技术对于 DR 进行智能分析研究成为解决该问题的重要手段。目前已经有许多文献报道应用于远程 DR 筛查的视网膜图像自动化分析软件,如英国的 iGradingM 和 ARIASs^[49],美国的 EyeArt^[50]、IDx-DR^[51-52],葡萄牙的 Retmarker DR^[53-54],新加坡的 SiDRP 和 SELENA^[55]等,显著降低筛查工作的人力成本,减轻眼科医师的负担,减少检查者间的差异,扩大了筛查人群范围。基于眼底彩色图像的自动化分析工作,主要涉及对眼底图像预处理、视网膜图像解剖结构的检测、图像的病变特征与结构信息提取和病变区域的量化标注^[56]。眼底图像预

处理主要研究图像的亮度均衡化、对比度调整等图像增强的方法。视盘、眼底血管定位和分割算法主要有血管跟踪、数学形态学、匹配滤波、模型的阈值、监督像素分类等。病变提取主要基于颜色和形态特征的聚类、像素、阈值/区域生长算法、数学形态学,基于小波和混合的方法^[57-58]。

最近,谷歌团队提出利用深度学习来构建眼底照片中自动检测DR和DME的算法,并可对患病与否以及严重程度做出评估^[59]。首先用128000多张图像的开发数据集训练该算法,每一张图像都得到了3~7位眼科医生评估,而后在EyePACS-1(9963张眼底图像)和Messidor-2(1748张)两个数据集中验证该算法检测DR的能力。中度及以上的DR受试者工作特征曲线下面积(AUC)分别达到0.991和0.990,具有非常高的灵敏度和特异性。新加坡眼科研究所基于SiDRP项目的图片利用深度学习系统构建检测DR和相关眼病的算法,并在糖尿病社区和临床多种人群中验证^[60]。该算法检测DR(使用112648幅图像)的AUC为0.936,敏感度为90.5%,特异度为91.6%。可能的青光眼(71896张图像)和年龄相关性黄斑变性(35948张图像)的AUC分别达0.942和0.931。也有其他研究报道关于利用深度学习在DR诊断中适用性的探索^[61-62]。

综上所述,DR远程筛查系统项目可以突破地域、时间的限制,实现医疗资源共享,有效节约卫生资源,降低就医成本。但远程筛查系统项目应该有明确的目标人群、科学的筛查项目有效性依据和质量控制保证。DR的远程筛查项目正从有线到无线,从简单的判读有无DR(分类1)到细化分级、风险评估和治疗管理(分类3),从人工手动判读到计算机自动检测病变的转变。

参考文献

- 1 Zhou B, Lu Y, Hajifathalian K, et al. Worldwide trends in diabetes since 1980; a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* 2016;387(10027):1513
- 2 Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 2012; 35(3):556-564
- 3 Bourne RR, Stevens GA, White RA, et al. Causes of vision loss worldwide, 1990-2010; a systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2013; 1(6):e339-349
- 4 Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991;98(5 Suppl):766-785
- 5 Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Results of a randomized trial -- Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 3. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. *Ophthalmology* 1988;95(10):1307-1320
- 6 Virgili G, Parravano M, Menchini F, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10(10):CD007419
- 7 Cuadros J, Bresnick G. EyePACS: an adaptable telemedicine system for diabetic retinopathy screening. *J Diabetes Sci Technol* 2009;3(3):509
- 8 Ng M, Nathoo N, Rudnisky CJ, et al. Improving access to eye care: teleophthalmology in Alberta, Canada. *J Diabetes Sci Technol* 2009;3(2):289
- 9 Massin P, Chabouis A, Erginay A, et al. OPHDIAT: A telemedical network screening system for diabetic retinopathy in the Île-de-France.

- Diabetes Metab* 2008;34(3):227-234
- 10 Prescott G, Sharp P, Goatman K, et al. Improving the cost-effectiveness of photographic screening for diabetic macular oedema: a prospective, multi-centre, UK study. *Br J Ophthalmol* 2014; 98(8):1042
- 11 O'Day R, Smith C, Muir J, et al. Optometric use of a teleophthalmology service in rural Western Australia: comparison of two prospective audits. *Clin Exp Optom* 2016;99(2):55
- 12 Johnson KA. Real-time teleophthalmology in rural Western Australia. *Aust J Rural Health* 2015;23(3):142-149
- 13 Dsw T, Tan G. Telemedicine for Diabetic Retinopathy Screening. *JAMA Ophthalmol* 2017;135(7):722-723
- 14 Rachapelle S, Legood R, Alavi Y, et al. The cost-utility of telemedicine to screen for diabetic retinopathy in India. *Ophthalmology* 2013;120(3):566-573
- 15 Shi L, Wu H, Dong J, et al. Telemedicine for detecting diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 2015;99(6):823
- 16 Li HK, Horton M, Bursell SE, et al. Telehealth Practice Recommendations for Diabetic Retinopathy, Second Edition. *Telemed J E Health* 2004;10(4):469
- 17 Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease[EB/OL]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37650>
- 18 Cavallerano AA, Cavallerano JD, Katalinic P, et al. A telemedicine program for diabetic retinopathy in a Veterans Affairs Medical Center--the Joslin Vision Network Eye Health Care Model. *Am J Ophthalmol* 2005;139(4):597-604
- 19 彭金娟, 邹海东, 王伟伟, 等. 上海市北新泾社区糖尿病视网膜病变远程筛查系统的应用研究. *中华眼科杂志* 2010;46(3):258-262
- 20 彭金娟, 邹海东, 王伟伟, 等. 上海市北新泾糖尿病视网膜病变社区远程筛查与传统筛查系统的成本比较. *中华健康管理学杂志* 2010;4(5):297-298
- 21 Zeimer R, Zimmer-Galler I, Meeder T. Screening for Diabetic Retinopathy in the Primary Care Physician's Office: Pilot Implementation of the DigiScope. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(13):3859
- 22 Zimmer-Galler I, Zeimer R. Results of implementation of the DigiScope for diabetic retinopathy assessment in the primary care environment. *Telemed J E Health* 2006;12(2):89-98
- 23 Schiffman RM, Jacobsen G, Nussbaum JJ, et al. Comparison of a digital retinal imaging system and seven-field stereo color fundus photography to detect diabetic retinopathy in the primary care environment. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36(1):46-56
- 24 Zimmer-Galler IE. Diabetic Retinopathy Assessment in the Primary Care Environment; Lessons Learned from 100,000 Patient Encounters. Berlin Heidelberg: Springer 2012
- 25 Harding S, Greenwood R, Aldington S, et al. Grading and disease management in national screening for diabetic retinopathy in England and Wales. *Diabet Med* 2003;20(12):965-971
- 26 Scanlon PH. The English National Screening Programme for diabetic retinopathy 2003-2016. *Acta Diabetol* 2017;54(6):515-525
- 27 Scanlon PH. The English national screening programme for sight-threatening diabetic retinopathy. *J Med Screen* 2008;15(1):1-4
- 28 Abramoff MD, Suttrop-Schulten MS. Web-based screening for diabetic retinopathy in a primary care population: the EyeCheck project. *Telemed J E Health* 2005;11(6):668-674
- 29 Schulze-Döbold C, Erginay A, Robert N, et al. Ophdiat®: five-year experience of a telemedical screening programme for diabetic retinopathy in Paris and the surrounding area. *Diabetes Metab* 2012;38(5):450-457

30 Chabouis A, Berdugo M, Meas T, *et al.* Benefits of Ophdiat, a telemedical network to screen for diabetic retinopathy: a retrospective study in five reference hospital centres. *Diabetes Metab* 2009;35(3):228–232

31 Erginay A, Chabouis A, Viens-Bitker C, *et al.* OPHDIAT: quality-assurance programme plan and performance of the network. *Diabetes Metab* 2008;34(3):235–242

32 Scotland N. DiabeticRetinopathy Screening Services in Scotland Outline vision of a National Service [EB/OL]. https://www.ndrs.scot.nhs.uk/?wpfb_dl=5

33 Sellahewa L, Simpson C, Maharajan P, *et al.* Grader agreement, and sensitivity and specificity of digital photography in a community optometry-based diabetic eye screening program. *Clin Ophthalmol* 2014;8:1345–1349

34 Looker HC, Nyangoma SO, Cromie DT, *et al.* Rates of referable eye disease in the Scottish National Diabetic Retinopathy Screening Programme. *Br J Ophthalmol* 2014;98(6):790–795

35 Liew G, Michaelides M, Bunce C. A comparison of the causes of blindness certifications in England and Wales in working age adults (16–64 years), 1999 – 2000 with 2009 – 2010. *BMJ Open* 2014;4(2):e004015

36 Litvin TV, Ozawa GY, Bresnick GH, *et al.* Utility of hard exudates for the screening of macular edema. *Optometry Vis Sci* 2014;91(4):370–375

37 Bresnick GH, Mukamel DB, Dickinson JC, *et al.* A screening approach to the surveillance of patients with diabetes for the presence of vision-threatening retinopathy. *Ophthalmology* 2000;107(1):19–24

38 van Leiden HA, Moll AC, Dekker JM, *et al.* Photography or ophthalmoscopy for detection of diabetic retinopathy? *Diabetes Care* 2003;26(4):1318–1319

39 Aiello LM, Bursell SE, Cavallerano J, *et al.* Joslin Vision Network Validation Study: pilot image stabilization phase. *J Am Optometric Associ* 1998;69(11):699

40 Cavallerano AA, Cavallerano JD, Katalinic P, *et al.* Use of Joslin Vision Network digital – video nonmydriatic retinal imaging to assess diabetic retinopathy in a clinical program. *Retina* 2003;23(2):215–223

41 Rudnisky CJ, Tennant MT, Weis E, *et al.* Web-based grading of compressed stereoscopic digital photography versus standard slide film photography for the diagnosis of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2007;114(9):1748–1754

42 Tennant MT, Rudnisky CJ, Hinz BJ, *et al.* Tele-ophthalmology via stereoscopic digital imaging: a pilot project. *Diabetes Technol Ther* 2000;2(4):583–587

43 Wong TY, Ting D, Tan G, *et al.* Cloud-based Automated Software for Diabetic Retinopathy Screening and Monitoring in a National Screening Program. Macula Society Meeting. 2016

44 Conlin PR, Fisch BM, Orcutt JC, *et al.* Framework for a national teleretinal imaging program to screen for diabetic retinopathy in Veterans Health Administration patients. *J Rehabil Res Dev* 2006;43(6):741–748

45 Conlin PR, Fisch BM, Cavallerano AA, *et al.* Nonmydriatic teleretinal imaging improves adherence to annual eye examinations in patients with diabetes. *J Rehabil Res Dev* 2006;43(6):733–740

46 Wilson C, Horton M, Cavallerano J, *et al.* Addition of primary care-based retinal imaging technology to an existing eye care professional referral program increased the rate of surveillance and treatment of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2005;28(2):318–322

47 Bhargava M, Cheung CY, Sabanayagam C, *et al.* Accuracy of diabetic retinopathy screening by trained non-physician graders using non-mydratic fundus camera. *Singapore Med J* 2012;53(11):715–719

48 Nguyen HV, Tan GS, Tapp RJ, *et al.* Cost-effectiveness of a National Telemedicine Diabetic Retinopathy Screening Program in Singapore. *Ophthalmology* 2016;123(12):2571–2580

49 Philip S, Fleming AD, Goatman KA, *et al.* The efficacy of automated “disease/no disease” grading for diabetic retinopathy in a systematic screening programme. *Br J Ophthalmol* 2007;91(11):1512–1517

50 Solanki K, Ramachandra C, Bhat S, *et al.* EyeArt: Automated, High-throughput, Image Analysis for Diabetic Retinopathy Screening. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(7):1429

51 Abràmoff MD, Reinhardt JM, Russell SR, *et al.* Automated early detection of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2010;117(6):1147

52 Abràmoff MD, Folk JC, Han DP, *et al.* Automated analysis of retinal images for detection of referable diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2013;131(3):351

53 Haritoglou C, Kernt M, Neubauer A, *et al.* Microaneurysm formation rate as a predictive marker for progression to clinically significant macular edema in nonproliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2014;34(1):157–164

54 Dias JMP, Oliveira CM, Cruz LADS. Retinal image quality assessment using generic image quality indicators. *Information Fusion* 2014;19(1):73–90

55 Tan PC, Cheung CY, Lamoureux E, *et al.* Cloud-based Imaging Program for Diabetic Retinopathy Screening and Monitoring. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(7):1430

56 Sinthanayothin C, Boyce JF, Williamson TH, *et al.* Automated detection of diabetic retinopathy on digital fundus images. *Diabet Med* 2002;19(2):105–112

57 Mookiah MR, Acharya UR, Chua CK, *et al.* Computer-aided diagnosis of diabetic retinopathy: a review. *Computers Biol Med* 2013;43(12):2136–2155

58 Sim DA, Keane PA, Tufail A, *et al.* Automated Retinal Image Analysis for Diabetic Retinopathy in Telemedicine. *Curr Diab Rep* 2015;15(3):14

59 Gulshan V, Peng L, Coram M, *et al.* Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Photographs. *JAMA* 2016;316(22):2402–2410

60 Ting D, Cheung CY, Lim G, *et al.* Development and Validation of a Deep Learning System for Diabetic Retinopathy and Related Eye Diseases Using Retinal Images From Multiethnic Populations With Diabetes. *JAMA* 2017;318(22):2211–2223

61 Gargeya R, Leng T. Automated Identification of Diabetic Retinopathy Using Deep Learning. *Ophthalmology* 2017;124(7):962

62 Keel S, Wu J, Lee PY, *et al.* Visualizing Deep Learning Models for the Detection of Referable Diabetic Retinopathy and Glaucoma. *JAMA Ophthalmol* 2019;137(3):288–292