

Kliniske retningslinjer for diabetisk øjensygdom – retningslinier for screening, forebyggelse og behandling

Rapportgruppe

Dansk Oftalmologisk Selskab

Sven Sparholt, sven@sparholt.dk

Caroline Schmidt Laugesen, csla@regionsjaelland.dk

Michael Larsen (sekretær for øjenrapportgruppen), miclar01@glo.regionh.dk

Dansk Endokrinologisk Selskab

Steen Andersen, stan@steno.dk

Søren Tang Knudsen, stk@dadlnet.dk

Peter Rossing (formand for de samlede arbejdsgrupper), pro@steno.dk

Dansk Almenmedicinsk Selskab

Jette Kolding Kristensen, jjk@alm.au.dk

Thomas Bo Drivsholm, thdrivs@sund.ku.dk

Diabetesforeningen

Malene Bagger, mba@diabetes.dk

Formål

Disse retningslinjer er udarbejdet som praktisk vejledning for håndteringen af diabetespatienters særlige behov for forebyggelse og behandling af øjensygdom i Danmark. Retningslinjerne dækker ikke almene behov, som diabetespatienter deler med andre personer, såsom screening for glaukom. Retningslinjerne beskriver kun i begrænset omfang de afvigelser, som kan begrundes under hensyntagen til nedsat kompliance, anden samtidig sygdom, m.m., hvor individuelle skøn må anlægges.

Definition

Diabetisk retinopati er betegnelsen for visse nethindeforandringer, som optræder i relation til diabetes. Nethindesygdommen er operationelt defineret som en retinal mikroangiopati. De lette grader af retinal småkarsygdom er ikke ledsaget af subjektive synsforstyrrelser, men kan påvises ved inspektion af øjenbaggrunden. Regelret undersøgelse efter dagens standard kræver in vivo mikroskopi med håndholdt linse (såkaldt spaltelampeundersøgelse) eller fundusfotografering. Begge dele foretages bedst i medikamentel pupildilatation.

Synsnedsættelse som følge af diabetisk retinopati er langt overvejende forårsaget af to tilstande, som kan optræde alene eller sammen, nemlig proliferativ diabetisk retinopati og diabetisk maculaødem. Den proliferative retinopati har navn efter en nydannelse af blodkar udgående fra nethindens inderside eller på iris, som i sig selv er asymptomatisk, men som i løbet af kort tid kan føre til blindhed pga. blødning eller fibrotisk skrumpning med deraf følgende afløsning af nethinden. Diabetisk makulaødem er også initialt asymptomatisk. Begge tilstande skal, for at et rimeligt resultat kan opnås, behandles i den asymptomatiske fase, når visse veldefinerede morfologiske tærskler er overskredet. Det følger heraf, at der er behov for at screene diabetespatienter for behandlingskrævende retinopati.

Screening for behandlingskrævende retinopati: Hvor tit?

Som tommelfingerregel bør enhver diabetespatient have foretaget øjenundersøgelse en gang hvert år. Før puberteten foretages screening med 1-5 års intervaller, idet behandlingskrævende retinopati sjældent eller aldrig optræder før puberteten. Kortere eller længere intervaller kan dog anvendes i særligt kyndigt regi. Kendte risikofaktorer, som kan danne baggrund for en mere individuel fastsættelse af intervallet for øjenundersøgelserne er høj retinopati grad, lang diabetesvarighed (principielt er varigheden ukendt ved type 2 diabetes), højt blodglukoseniveau, højt blodtryk, graviditet, hastigt progredierende retinopati, og nyligt intensiveret blodglukosekontrol. Sådanne oplysninger bør derfor ideelt set være tilgængelige for øjenlægen.

Gravide diabetespatienter undersøges hyppigere, så tidligt som muligt efter konstatering af graviditeten, igen omkring 24.-28. graviditetsuger og omkring 3 – 6 måneder efter fødslen. Hyppigere kontroller, specielt et 3. besøg omkring 32. – 36. graviditetsuger bør overvejes hos kvinder med svære øjenforandringer og ved progression af den diabetiske retinopati under graviditeten (se Retningslinjer for diabetesbehandling ved graviditet hos kvinder med kendt diabetes før graviditeten).

Screening for behandlingskrævende diabetisk retinopati: Metode

Regelmæssig øjenundersøgelse kan udføres af øjenlæge eller af øjenlægesuperviseret personale, som foretager fundusfotografering. Billederne analyseres for tilstedeværelse af abnorme tilstande og der henvises til øjenlægeundersøgelse efter veldefinerede kriterier. Det gælder i denne forbindelse, at screening for behandlingskrævende diabetisk retinopati er rationel og omkostningseffektiv. Der er derimod ikke rationale for at screene for andre øjenrelaterede tilstande, fx refraktionsanomali, hvorfor man ikke behøver at indrette screeningen således, at den erstatter en øjenlægeundersøgelse. Det anses dog her i landet for indiceret at undersøge den korrigerede synsstyrke i forbindelse med

retinopatiscreeningen, som ofte tilbydes på endokrinologiske klinikker som del af et samlet diabetestilbud. I andre sammenhænge, fx når diabetesbehandlingen udbydes af alment praktiserende læger, er det typisk praktiserende øjenlæger, der står for retinopatiscreeningen. Tilfælde, som har overskredet eller nærmer sig en tærskel for intervention henvises til øjenlæge. Tilfælde, som ikke har nået et sådant stadie tildes en ny tid til screening. Tilfælde, som afsluttes efter endt fotokoagulation eller glaslegemeoperation kan i visse tilfælde genoptage fundusfotografisk screening.

Klassifikation

Udover at tage stilling til om et eller begge øjne har nået en tærskel for behandlingskrævende retinopati foretager man i almindelighed en klassifikation af retinopatigraden i begge øjne, blandt andet for med baggrund i den at fastsætte intervallet til næste screeningbesøg. Et eksempel på en sådan klassifikation ses herunder:

Definition	Aktion eller tid til næste screening (mdr.)
Ingen eller kun beskeden ikkeproliferativ retinopati	12-24
Moderat ikkeproliferativ retinopati Præproliferativ retinopati Lettere makulaødem*	12 - 24 3 – 6 3 – 6
Behandlingskrævende maculaødem	Henvises til øjenklinik, hvor behandling bør ske indenfor ventetidsgarantien på 1 md.
Fotokoaguleret makulaødem og/eller proliferativ retinopati	6
Fotokoaguleret makulaødem med resterende ødem	3
Proliferativ diabetisk retinopati med højrisikotegn eller med fornyet aktivitet efter tidligere fotokoagulation	Henvises til øjenklinik, hvor behandling bør ske indenfor ventetidsgarantien på 1 md.
Tidligere fotokoaguleret proliferativ retinopati med fibrose	6
Gravide diabetikere	Først i graviditeten, i 24.-28. graviditetsuge (+ evt. i 32.-36. graviditetsuge) samt 3-6 mdr. efter fødslen

* ved ødem eller lipidudfældning tæt på centrum suppleres evt. med optisk kohærenstomografi.

I andre sammenhænge anvendes mere detaljerede klassifikationssystemer, hvor retinopatiklassen (også kaldet retinopatigraden eller *retinopathy level*) bestemmes efter forudgående semikvantitativ opgørelse (gradering) af mængden af hver enkelt læsionstype samt læsionernes beliggende og størrelse. Der er ikke behov for sådan klassifikation i klinisk operationel sammenhæng.

Overgangstilfælde

Nydiagnosticerede patienter og nyhenviste patienter med ukendt øjenstatus undersøges uden unødigt opsættelse.

Blodglukosekontrol

HbA1c >10 % (86 mmol/mol) kan begrunde halvering af screeningintervallet. Planlagt forbedring af den metaboliske kontrol bør føre til særlig agtpågivenhed, idet der kan indtræde *tidlig forværring*, en acceleration af retinopatiprogressionen, som skønt den er forbigående, kan medføre varig synsnedsættelse. Problemstillingen er særligt påtrængende for nyopdagede type 2-diabetespatienter, som kan have en meget lang diabetesvarighed. Det skønnes, at HbA1c ikke bør falde mere end 0,5 % pr. måned (6 mmol/mol) når man intensivere den metaboliske kontrol hos sådanne patienter. Det svarer til en sænkning af blodglukose niveauet på 10–15 % pr måned. Den begrænsede erfaring, som ligger bag denne retningslinje, er baseret på observation af patienter, som havde diabetisk retinopati da reguleringen blev påbegyndt. Der bør således gøres øjenstatus **før** nedregulering af blodglukose hos type 2-diabetespatienter. Det vides ikke, om hurtig blodglukose sænkning kan have synstruende bivirkninger når der ikke forinden optræder retinopati.

Gravide diabetikere har af ikke-oftalmologiske årsager behov for hurtig optimering af blodsukkerkontrollen, idet højt blodsukkerniveau øger neonatal morbiditet og mortalitet. Nedregulering af blodglukose bør foretages i tæt samarbejde mellem endokrinolog, obstetriker og øjenlæge. Se iøvrigt ”Retningslinjer for diabetesbehandling ved graviditet hos kvinder med kendt diabetes før graviditeten”.

Blodtryksskontrol

Behandling af forhøjet blodtryk hos diabetespatienter forebygger progression af diabetisk retinopati. Der tilstræbes blodtryk <130/80 mmHg uanset diabetestype. Den antihypertensive behandling følger gængse diabetologiske retningslinier.

Anden medicinsk behandling

Diabetisk retinopati er hverken indikation eller kontraindikation for acetylsalicylsyrebehandling.

Fysisk aktivitet

Ved aktiv proliferativ diabetisk retinopati med blødning frarådes fysisk aktivitet, som kræver brug af bugpressen. Aktiviteter som tunge løft og at stå på hovedet frarådes af nogle, også ved lettere grader af retinopati, fordi det anses for at fremme udviklingen af nethindeblødninger.

Forebyggelse af diabetisk retinopati samt forebyggelse af progression af diabetisk retinopati

Metabolisk kontrol og blodtryksskontrol af høj kvalitet er afgørende midler til forebyggelse af diabetisk retinopati og synstab som følge af diabetisk retinopati. Dertil kommer rettidig diagnostik, hvad angår type 2 diabetes, idet tilstedeværelse af retinopati ved tidspunktet for diagnostik og behandlingsstart er forbundet med en dårligere synsprognoсе. I forbindelse med udtalt, hastigt indsættende og vedvarende nedsættelse af blodglukose niveauet kan det dog komme til opblussen af diabetisk retinopati, hvorfor særlig tæt kontrol af øjenstatus anbefales i denne situation.

Henviѕning og visitation af patienter med behandlingskrævende diabetisk retinopati

Eftersom den diagnostiske referencemetode for diagnostik af proliferativ diabetisk retinopati og diabetisk maculaødem er stereoskopisk spaltelampemikroskopi kan diagnostik i princippet udføres af enhver øjenlæge. For at se tilstrækkelig mange patienter til at opnå erfaring med findiagnostik og behandling kræves dog et selekteret henviѕningsmønster, som i Danmark sjældent opnås udenfor hospitalssektoren. Derfor henviѕes de fleste tilfælde til sygehusenes øjenafdelinger.

Behandling af diabetisk retinopati: Fotokoagulationsbehandling

Fotokoagulationsbehandling af øjenbaggrunden med grønt laserlys er den eneste solidt validerede behandling af diabetisk retinopati. I kontrollerede studier har behandlingen halveret synstab betinget

af diabetisk maculaødem og elimineret godt og vel tre fjerdedele af synstab betinget af proliferativ diabetisk retinopati.

Fotokoagulationsbehandling foretages som udgangspunkt efter entydige morfologiske kriterier, som blev udviklet på baggrund af Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). Kriterierne for fotokoagulationsbehandling følger almindeligvis kriterierne i Tabel 1. ETDRS viste, at fotokoagulation halverer risikoen for synstab over en observationsperiode på 3 år og øger chancen for synsfremgang fra 5% til 17%.

Tabel 1. Vejledende kriterier for fotokoagulationsbehandling af diabetisk retinopati

<p>Proliferativ diabetisk retinopati</p> <p><i>Alle diabetespatienter::</i></p> <p>Papilproliferation $> \frac{1}{2}$ papilareal, med eller uden blødning.</p> <p>Papilproliferation uanset størrelse, hvis blødning i eller bag glaslegemet.</p> <p>Proliferation andetsteds $> \frac{1}{2}$ papilareal, hvis blødning i eller bag glaslegemet.</p> <p><i>Ældre patienter med type 2-diabetes:</i></p> <p>Proliferationer, uanset størrelse og beliggenhed</p> <p>Tilstedeværelse af mindst 2 af følgende egenskaber:</p> <ul style="list-style-type: none">- Blødninger og mikroaneurismer i alle 4 nethindekvadranter.- Venøs kaliberveksling i 2 nethindekvadranter.- Intraretinale mikrovaskulære abnormiteter i 1 nethindekvadrant. <p><i>Gravide diabetespatienter:</i></p> <p>Retningslinjer som ovenfor, eventuelt med udvidet tilpasning til den enkelte patients karakteristik</p>
<p>Maculaødem</p> <p>Nethindefortykkelse omfattende centrum af fovea.</p> <p>Hårdt eksudat indenfor 500 μm fra centrum af fovea med tilhørende nethindefortykkelse.</p> <p>Nethindefortykkelse > 1 papilareal, hvis nogen del heraf er < 1 papildiameter fra centrum af fovea.</p>

Ved proliferative retinopati er målet at eliminere eller inaktivere alle karnydannelser ved multifokal destruktion af pigmentepitel og fotoreceptorer i den perifere del af nethinden, dog således at der efterlades et sammenhængende urørt område mellem de afsatte spor, som kan sikre et perifert syn, som for praktiske formål ikke er ringere end før fotokoagulationsbehandlingen. En standardbehandling omfatter, afhængig af sporenes diameter, fra 500 -2000 spor, afsat med en indbyrdes afstand svarende til disses diameter og dækkende området fra de temporale karbuier til et område foran øjets ækvator. I særligt aggressive tilfælde kan der behandles så langt frem som muligt og bagtil indtil en afstand af 1 papildiameter fra fovea.

Ved maculaødem er behandlingsmålet at reducere fortykkelsen af det behandlede område og, ved fjernvirkning, at reducere en eventuel fortykkelse af fovea. Et godt resultat af fotokoagulationsbehandling for diabetisk maculaødem er betinget af en præcis differentialdiagnose, en nøjagtig kortlægning af ødemets udbredelse og sværhedsgrad, samt identifikation af kilden eller kilderne til lækagebetinget fortykkelse af nethinden. De nyeste studier (DRCR.net) viser, at den gennemsnitlige patient kan forvente en vis bedring af synet efter fotokoagulationsbehandling. Der er imidlertid risiko for såvel underdosering – med ringe eller ingen effekt på nethindefortykkelse og synsprognose – som overdosering – med deraf følgende unødvendig synsfeltindskrænkning samt eksponering for risiko for sekundære komplikationer i form af krybende randatrofi i fovea og sekundær subretinal karnydannelse. Mange detaljer er fortsat genstand for kontrollerede undersøgelser. Det er fx ikke længere almindeligt, at man behandler områder med manglende kapillær perfusion, hvad der ellers var en valgmulighed i ETDRS. Fotokoagulationsbehandling af diabetisk macu-

lødem skal derfor foretages af øjenlæger, som vedvarende opretholder høj kompetence og volumen på området.

Ved diabetisk maculaødem placeres fotokoagulationssporene inden for karbuerne i områder med mikrovaskulær lækage ledsaget af intraretinal væskeansamling (fokal makulær fotokoagulationsbehandling). Ved udbredt lækage fra store områder omkring fovea anvender nogle behandlere at lægge et ensartet mønster af jævnt fordelte, men ikkekonfluerende fotokoagulationsspor ud over et større circumfovealt område (makulær gitter- eller *grid*-behandling). Det er almindeligt at anvende både optisk kohærenstomografi og fluoresceinangiografi til at kortlægge og dokumentere udbredelsen af hhv. tykkelse og lækage, men i udvalgte tilfælde kan behandlingen udføres foruden. Behandling af maculaødem med foveafortykkelse fører under gunstige forhold til mindsket fovea-tykkelse og forbedret synsstyrke i løbet af 1-3 måneder. Behandling af fortykkelse, som i den aktuelle sammenhæng er synonymt med ødem, som ikke involverer fovea udføres for at forebygge synstab og påvirker ikke synsstyrken, men også her bør man kunne iagttage en mindsket nethinde-tykkelse efter behandling.

For begge typer af fotokoagulationsbehandling gælder, at der ikke behandles indenfor den foveale avaskulære zone eller i dennes umiddelbare nærhed. Fotokoagulationssporen er atrofi-ske ar, som hos nogle patienter kan vokse i omfang flere år efter at de er afsat, og som kan fremprovokere subretinal karnydannelse med sekundær invasion af fovea. Sporadiske observationer giver indtryk af, at store laserspor med høj energi giver mere atrofi end små spor afsat ved lavere intensitet og varighed, men emnet er ikke systematisk undersøgt og patientens individuelle disposition kan også spille en rolle. De potentielle komplikationer taler for tilbageholdenhed med fotokoagulationsbehandling, men det gælder på den anden side, at fotokoagulationsbehandling, som ikke omfatter foveanære kilder til synstruende lækage, har ringe ødemreducerende virkning. Fotokoagulationsbehandling af diabetisk makulaødem er derfor en opgave, som bør prioriteres på niveau med avancerede kirurgiske indgreb med skarpe instrumenter.

Fotokoagulationsbehandling udføres sædvanligvis ambulantly og i lokal øjendråbebe-døvelse over flere seancer per øje. Retrobulbær injektionsanæstesi eller universel anæstesi kan anvendes i udvalgte tilfælde.

Behandling af diabetisk retinopati: Vitrektomi

Kirurgisk fjernelse af glaslegemet med ledsagende fjernelse af præretinale fibrovaskulære proliferationer er en værdifuld metode til behandling af svært fremskreden proliferativ diabetisk retinopati med træk på nethinden, som har ført til eller truer med at føre til afløsning af macula. Derudover kan behandlingen overvejes i udvalgte tilfælde af tilbagevendende glaslegemeblødninger trods vel-udført fotokoagulationsbehandling for proliferativ diabetisk retinopati. Frekvensen af vitrektomi er meget lav i populationer med adgang til rettidigt indsættende moderne diabetesomsorg, inklusive retinopatiscreening. Ekstern transskleral fotokoagulation med infrarød stråling eller ekstern frysebehandling af den perifere nethinde anvendes nu kun sjældent, men kan være indiceret ved svær proliferativ diabetisk retinopati i øjne med uklare brydende medier, specielt hvis der er neovaskulært glaukom.

Behandling af diabetisk retinopati: Eksperimentelle lægemidler

Vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF) er markant forhøjet ved proliferativ diabetisk retinopati og tilførsel af VEGF alene kan fremkalde de fleste morfologiske træk ved diabetisk retinopati. Der findes hæmmere af VEGF til intravitreal injektion, som har været forsøgt som middel til behandling af diabetisk makulaødem. Præliminære meddelelser om gunstig effekt giver, som det er tilfældet med intravitreal injektion af depotglukokortikoidet triamcinolon, ikke grundlag for rutinemæssig

anvendelse af disse lægemidler. Kontrollerede kliniske studier af relevant størrelse og design er undervejs, hvad angår fenofibrat, ruboxistaurin, angiotensinreceptorhæmmer og ranibizumab.

Rapportering og tværsektorielt samarbejde

Resultater af undersøgelse for diabetisk retinopati bør løbende meddeles til den læge, der er ansvarlig for patientens diabetesbehandling, det være sig patientens almenpraktiserende læge og/eller patientens endokrinolog. Ved tætte forløb, fx fotokoagulation i flere seancer, kan man nøjes med at sende en orienterende skrivelse (evt. epikrise) ved forløbets afslutning. Ved lange hospitalsbaserede forløb bør der mindst en gang om året sendes en statusrapport. På same måde bør øjenklinikker og øjenlæger have adgang til information om status ved henvisning og i forbindelse med væsentlige ændringer i den systemiske status og behandling.

Registerbaseret overvågning af retinopatiscreening og retinopatibehandling

Det Nationale Indikatorprojekt (NIP) indsamler oplysninger om aktivitet og klinisk status for patienter med diabetes fra forskellige dele af sundhedsvæsenet. Indberetning af oplysninger om retinopati sker vidtgående fra regionernes databaser, som opsamler retinopatidata fra lokale databaser, hvor sådanne er etableret og i stand til at eksportere data. Som eksempel på en regionsbaseret funktion kan nævnes Diabetes-Rask, som dækker institutionerne i Region Sjælland, Region Syddanmark undtagen Fyn og dele af Region Hovedstaden. De dertil hørende øjenklinikker indtaster kliniske øjenoplysninger i Diabetes Rask-databasen i forbindelse med patienternes øjenkontrolbesøg. Data overføres centralt til siden NIP. Øjenlæger deltager i forskellige fora i udvikling og udbygning af lokale eller landsdækkende løsninger, fx den af Sundhedsstyrelsen støttede Diabase. Der er endnu ikke etableret en fuld landsdækkende indberetning af retinopatidata til NIP. Dansk Oftalmologisk Selskab søger at fremme opnåelsen af dette mål.

Patientgrupper, som kræver særlig opmærksomhed

Øjenkomplikationer til diabetes rammer i særlig grad patienter, for hvem det er vanskeligt at overholde de anbefalede behandlingsregimer. Det gælder patienter med psykiske lidelser, konkurrerende sygdom, sociale problemer, nedsat evne til egenomsorg m.m. Det må anses for en moralsk forpligtelse at man yder disse patienter en ekstra hjælp og tilskyndelse til at følge øjenkontrollerne. Har man erfaring med at patienternes fremmøde er ustabil kan det også motivere, at man fx udfører fotokoagulationsbehandling på let modificerede kriterier og i accelererede forløb.

Appendiks 1. Retinopatiklassifikation i henhold til Diabase

Retinopati (udover maculaødem):

- 0 = Ingen retinopati
- 1 = Minimal baggrundsretinopati (≤ 4 småblødninger/mikroaneurismer)
- 2 = Let baggrundsretinopati
- 3 = Moderat baggrundsretinopati
- 4 = Svær baggrundsretinopati (IRMA, CWS, veneudposning, mange pletblødninger, klynger af blødninger temporalt for centrum)
- 5 = Proliferativ diabetisk retinopati

Maculaødem:

- A = Ingen makulopati (ødem og/eller eksudat)
- B = Makulopati, som ikke opfylder C
- C = Behandlingskrævende maculaødem (såkaldt klinisk signifikant maculaødem, dvs. ødem indenfor $\frac{1}{2}$ papildiameter fra foveas centrum eller ødem større end 1 papilareal, såfremt en del af dette eller dets tilhørende eksudater ligger indenfor 1 papildiameter fra foveas centrum).

Diabase er en standard udarbejdet med henblik på indberetning af retinopatioplysninger til den danske diabetesdatabase. Standarden er indført, helt eller delvist, i visse regioner mens man andre steder arbejder på at oversætte information fra systemer, som er etableret før Diabase, således at de automatisk kan overføres til Diabase.

Referencer

- 1) Fong DS, Aiello LP, Ferris FL 3rd, Klein R: Diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2004; 10:2540-53.
- 2) Harding S, Greenwood R, Aldington S, Gibson J, Owens D, Taylor R, Kohner E, Scanlon P, Leese G; Diabetic Retinopathy Grading and Disease Management Working Party: Grading and disease management in national screening for diabetic retinopathy in England and Wales. *Diabet Med*. 2003 Dec;20(12):965-71.
- 3) McCarty CA, McKay R, Keeffe JE: Management of diabetic retinopathy by Australian ophthalmologists. Working Group on Evaluation of the NHMRC Retinopathy Guideline Distribution. National Health and Medical Research Council. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2000 Apr;28(2):107-12.
- 4) American Academy of Ophthalmology: Diabetic Retinopathy (et udvalg bind af akademiets lærebogsserie).
- 5) Soliman W, Larsen M: Photocoagulation of proliferative diabetic retinopathy. In Jousseaume and Gardner (red.): *Retinal Vascular Diseases*, Springer, 2007.
- 6) Soliman W, Larsen M: Grading of diabetic retinopathy. In Jousseaume and Gardner (red.): *Retinal Vascular Diseases*, Springer, 2007.
- 7) <http://www.ndrs.scot.nhs.uk/ExecGrp/meetings.htm>
- 8) <http://www.ndrs.scot.nhs.uk/ExecGrp/Docs/2009%2006%2009%20Retinal%20autograding%20Waugh%20FINAL.pdf>
- 9) Stefánsson E, Bek T, Porta M, Larsen N, Kristinsson JK, Agardh E. Screening and prevention of diabetic blindness. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000 Aug;78(4):374-85.
- 10) Early treatment diabetic retinopathy study research group (1991) Early photocoagulation for diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 98 (5): 766-85.