

עידכון על רטינופתיה שמסוכרת

אהוד רכטמן¹, אלון הריס²¹יח' רשתית, מכון העיניים על-שם גולדשלגר, מרכז רפואי שיבא, תל-השומר, ²אופתלמולוגיה, פיזיולוגיה וביופיזיקה, הפקולטה לרפואה, אוניברסיטת אינדיאנה, ארה"ב

ת ק צ י ר

רטינופתיה שמסוכרת היא הסיבוך המיקרוואסקולרי השכיח ביותר בחולי סוכרת. במחקרים שנערכו בעשורים האחרונים הוכחה חשיבות האיוון של רמת הסוכר ולחץ-הדם, והוכחה יעילות הטיפולים השונים בעיניים להקטנת הסיכון להתעורר מסיבוך זה. למרות זאת, רטינופתיה שמסוכרת במדינות המערב נותרה הגורם העיקרי לעיוורון באוכלוסייה בגיל העבודה, והנזק הכספי ממנה הוא הגבוה ביותר מבין מחלות העיניים. בסקירה זו נדונים ההיבטים השונים של רטינופתיה שמסוכרת, וזו כוללת עידכון על המחקרים החדשים בנושא.

ה ק ד מ ה

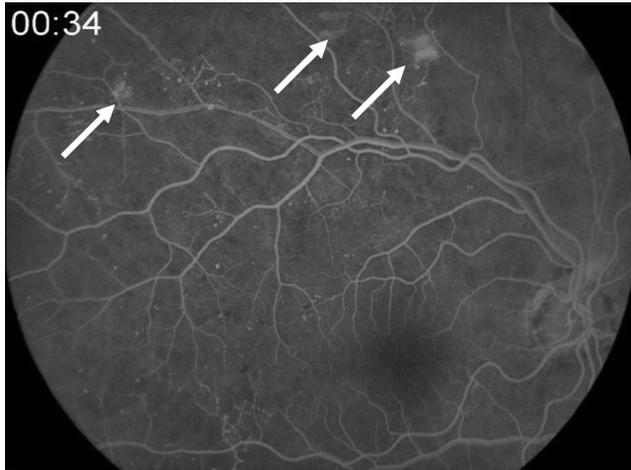
רטינופתיה שמסוכרת (Diabetic retinopathy, DR) היא מחלת עיניים כרונית, המאופיינת בשינויים מיקרו-ואסקולריים ברשתית ועלולה להופיע עם הזמן, בדרגה כלשהי, בכל חולה סוכרת מסוג 1 ו-2. עקב הרטינופתיה שמסוכרת וללא טיפול מתאים, לחולה סוכרת סיכון הגבוה פי 25 להתעורר בחייו ממי שאינו חולה סוכרת [1,2]. על-ידי איוון מערכתי וטיפולים בעיניים במועד, ניתן להקטין את הסיכון להתעורר מרטינופתיה שמסוכרת ב-90% ומעלה. למרות זאת, רטינופתיה שמסוכרת היא עדיין הגורם העיקרי לעיוורון בישראל ובשאר מדינות המערב באוכלוסייה בגילאי 20-74 שנה [3] והגורם השני בשכיחותו לעיוורון במערב בכלל. בסקירה זו נדונים ההיבטים השונים של רטינופתיה שמסוכרת: פתופיזיולוגיה, אפידמיולוגיה, דירוג חומרת מחלת העיניים, המחקרים השונים שנבחנו בהן השפעת הטיפולים המערכתיים והעיניים ברטינופתיה שמסוכרת, וההמלצות למעקב וטיפול בו.

פתופיזיולוגיה של רטינופתיה שמסוכרת

למרות שהפתוגנזה של רטינופתיה שמסוכרת אינה ברורה לגמרי, מעריכים כי מעורבים בנוק המיקרוואסקולרי עקב ההיפרגליקמיה המסלולים הביוכימיים הבאים: הצטברות Polyol, יצירת Advanced glycation end products (AGEs), נזק כימיוני (Oxidative stress) ושיפעול של Protein kinase C (PKC) [4]. תהליכים אלה גורמים לשינויים בחילוף-החומרים בתאים, ב-Signaling ובגורמי הגדילה. עוד בטרם קיימים מימצאים קליניים ברשתית, ניתן למצוא רמות גבוהות מהרגיל של Vascular

מילות מפתח: סוכרת; רשתית; רטינופתיה שמסוכרת; בצקת במקולה; עיוורון.
Key words: Diabetes mellitus; Retina; Diabetic retinopathy; Macular edema; Blindness.

endothelial growth factor ברשתית [5]. המימצאים הקליניים הראשונים ברטינופתיה שמסוכרת הם מיפרצות (Aneurysms) על-פני נימי הרשתית ודימומים נקודתיים ברשתית. שינויים כאלה ניתן למצוא כמעט בכל חולי הסוכרת מסוג 1 וב-80% מחולי הסוכרת מסוג 2 הלוקים בסוכרת מעל 20 שנה. בחתכים היסטולוגיים של ריקמת רשתית עם רטינופתיה שמסוכרת, ניתן לראות אובדן של חלק מה-Pericytes העוטפים את תאי האנדותרל בנימי הרשתית. ל-Pericytes יכולת לשנות את קוטר הנימים ולווסת את זרימת הדם. איבוד ה-Pericytes גורם בהמשך לאיבוד תאי האנדותרל ולאיסכמיה ברשתית עקב אזורים ללא זילוח (Non-perfusion) [5]. ההיפוקסיה ברשתית גורמת לייצור-יתר של גורמים הפוגעים במחסום דם-רשתית ומובילים ליצירת כלי-דם חדשים ברשתית כאשר הרטינופתיה שמסוכרת מתקדמת וההיפוקסיה ברשתית מחמירה, גדלים מספר הדימומים והיקפם, וייתכן אף למצוא Cotton-wool spots (אוטמים שטחיים ברשתית) [5]. כמורכב, ורידי הרשתית יכולים להיות רחבים יותר. מפותלים ובלתי-סדירים. בשלב מתקדם במחלה נוצרים כלי-דם חדשים (NV, neovascularization) באזור ראש עצב הראייה (NV disc), וביתר הרשתית (NVE, NV elsewhere), אשר גדלים אל תוך חלל הזגוגית ומלווים בריקמת לייפת הנוטה להתכווץ. תהליך זה עלול לגרום להיפרדות רשתית (Tractional retinal detachment, TRD), דימום קדמית לרשתית (Pre-retinal hemorrhage) ובחלל הזגוגית (Vitreous hemorrhage), עקב קרע בכלי-הדם החדשים, ואלה עלולים לגרום לפגיעה ניכרת בראייה. בשלבים מאוחרים של רטינופתיה שמסוכרת, ההיפוקסיה כה קשה עד כי נוצרים כלי-דם חדשים על הקשתית (Iris NV), ובאזור ניקוז הנזלים בלישכה הקדמית בעין (אזור הזווית, NV ANGLE, NVA), דבר העלול לגרום לבעיה בניקוז נוזל הלישכה הקדמית בעין, עליית לחץ תוך-עינית, עין כואבת, ונזק חמור ותמידי לעצב הראייה עקב Neovascular glaucoma (NVG) [5]. תהליך חשוב נוסף המופיע ברטינופתיה שמסוכרת הוא Diabetic macular edema (DME). DME נוצר עקב פגיעה במחסום במחסום דם-רשתית עם דלף של פלסמה מהנימים באזור המקולה (האזור המרכזי ברשתית האחראי לראייה החדה). תהליך זה מוביל להתעבות אזורים במקולה. כאשר מתרחשת ספיגה של נוזלי הפלסמה, נוצרים משקעים צהבהבים הנקראים Hard exudates (HE) והמכילים ליפידים וליפופרוטאינים. למרות ש-DME אינו מוביל לעיוורון מלא, הוא עלול לגרום לפגיעה חמורה בראייה החדה עד כדי זכאות לתעודת עיוור. במדינות המערב, DME היא הסיבה העיקרית לזכאות לתעודת עיוור בחולי סוכרת [6]. חולים רבים עם DME לוקים בנוסף באיסכמיה משמעותית במקולה עקב איבוד נימי דם.



תמונה 2: צילום פלואורסצאין בחולה סוכרת מסוג 2 המדגים רטינופתיה שיגשוגית שמסוכרת. בחלק העליון של התמונה מודגמים שלושה אזורים (מסומנים בחיצים) עם כלי-דם חדשים ברשתית (NVE), מהם הפלואורסצאין מתחיל לדלוף. כמו-כן, ניתן לראות מיקרואנוריזמות רבות ושינויים איסכמיים נוספים. בבדיקה קלינית של עין זו אין CSME, ובבדיקת ה-FA מודגם כי רשת כלי-הדם במרכז המקולה שמורה.

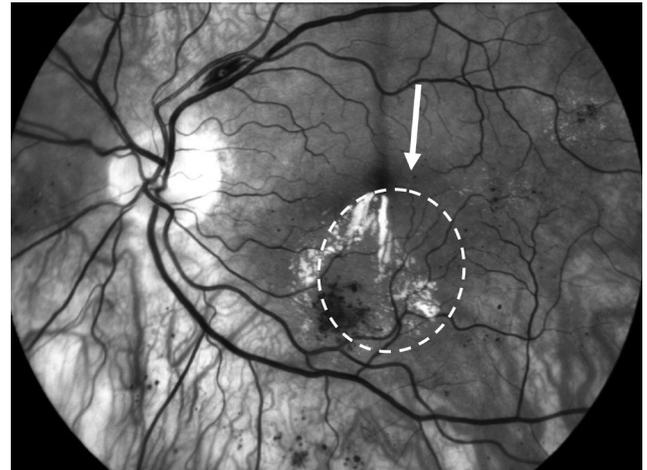
צילום צבע כזה עוזר בתיעוד מצב הרשתית ובמעקב אחר התגובה לטיפול. הבדיקה מצריכה אומנם הרחבה של האישונים באמצעות תרופות, אולם אינה מסוכנת. בעולם קיימות כיום מצלמות פונדוס המצליחות לצלם את הרשתית ללא הרחבה ונמצאות בשימוש בסקירה אחר רטינופתיה שמסוכרת.

צילום פלואורסצאין (FA, fluorescein angiography) – בדיקת ה-FA חשובה בהערכה של מידת האיסכמיה במקולה, לפני טיפול לייזר במצבי CSME. בנוסף, הבדיקה מסייעת בהערכת האיסכמיה ביתר הרשתית, ומדגימה יפה כלי-דם חדשים בדיסקה וברשתית (תמונה 2). הבדיקה בטוחה יחסית ומבוצעת באופן שגנתי ברבים מחולי הסוכרת. בדיקת ה-FA אסורה במי שארטיג לפלואורסצאין. נמצא כי הסיכוי לתגובות משמעותיות ממנה הוא 1 ל-2,000, והסיכון לתמותה ממנה נדיר (1:222,000) [1]. כיוון שהפלואורסצאין מועבר לעובר, מומלץ להימנע מבדיקה זו בנשים הרות.

OCT (Optical Coherence Tomography) – ה-OCT דומה לבדיקת העל-שמע, (אך מבוסס על גלי אור ולא על גלי שמע) ומאפשר לצפות בחתכים של המקולה כאילו היו חתכים היסטולוגיים. ה-OCT מסייע באיבחון ובמעקב אחר יעילות הטיפול במקולה ב-DME [7] ובמחלות מקולריות אחרות (תמונה 3).

אפידמיולוגיה של רטינופתיה שמסוכרת

על-פי מחקרים בארה"ב, שכוחות הרטינופתיה שמסוכרת בקרב חולי סוכרת מסוג 2 היא 40% וב-8% היא בדרגה המסכנת את הראייה [8]. בקרב חולי סוכרת מסוג 1, שכוחות הרטינופתיה שמסוכרת היא 86% וב-42% היא בדרגה המסכנת את הראייה [9].



תמונה 1: בצקת "קלינית" במקולה (CSME, מוקפת באליפסה) בחולה סוכרת סוג 2 עם רטינופתיה שמסוכרת לא שיגשוגית בדרגה בינונית (Moderate non-proliferative diabetic retinopathy) וראייה של 6/6. צריבות לייזר על המיקרומיפרצות (המיקרואנוריזמות) באזור הבצקת (Focal laser photocoagulation) עשויות לעצור את דלף הנוזלים מהן, להפחית את הבצקת ולמנוע את הגעתה למרכז המקולה (מסומן בחץ). הודות לטיפול זה ניתן להפחית באופן משמעותי את הסיכוי לנזק תמידי לחדות הראייה.

דירוג חומרת הרטינופתיה שמסוכרת

רטינופתיה שמסוכרת שבה אין עדיין כלי-דם חדשים ברשתית או על ראש עצב הראייה נקראת רטינופתיה לא-שיגשוגית שמסוכרת (Non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR). ל-NPDR יש 4 דרגות: קלה, בינונית, קשה וקשה מאוד. רטינופתיה שמסוכרת עם כלי-דם חדשים נקראת רטינופתיה שיגשוגית שמסוכרת (Proliferative diabetic retinopathy – PDR). רטינופתיה שיגשוגית שמסוכרת מסווגת לשניים: High risk PDR ו-Non high risk PDR, בהתאם למיקום וחומרת כלי-הדם החדשים הקשורים לסיכון לאיבוד ראייה קשה בתוך שנתיים (28% ו-7%, בהתאמה). ככל שדרגת ה-NPDR עולה, כך גובר הסיכון להגיע ל-High risk PDR [1].

דרגות הבצקת המקולרית שמסוכרת (Diabetic macular edema)

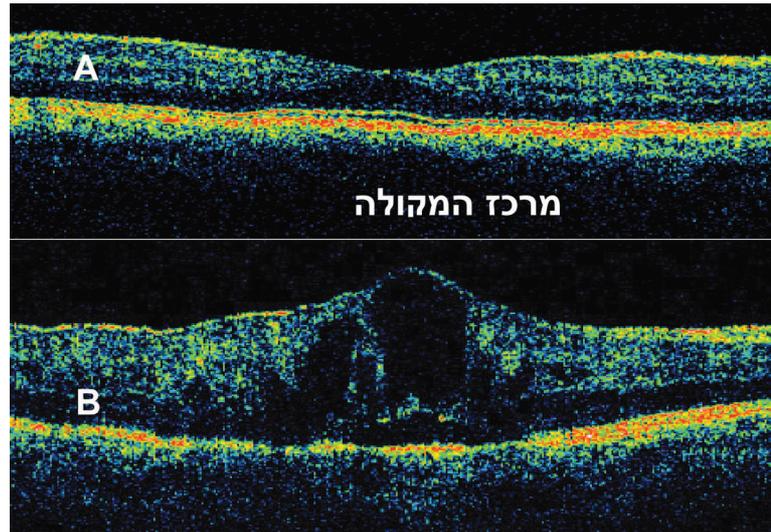
בצקת מקולרית שמסוכרת מסווגת לשתי דרגות: Non-clinically significant macular edema (non-CSME) שאינה מחייבת טיפול עיניים, כיוון שאין בה סכנה מיידית לראייה ו-Clinically significant macular edema (CSME, תמונה 1), המחייבת טיפול עיניים מידי ובה השינויים במקולה חמורים יותר, ובחלק מהחולים הם אף מערבים את מרכז המקולה, האחראי לראייה החדה ביותר. ללא טיפול מתאים בעיניים, לעין עם CSME יש סיכון של 25% לאיבוד ראייה משמעותי (של 3 שורות ומעלה) בתוך 3 שנים [1]. DME ו-CSME יכולים להיות בכל דרגת רטינופתיה שמסוכרת ובכללם Mild NPDR.

אמצעי העזר לדירוג חומרת הרטינופתיה שמסוכרת ובצקת מקולרית מפורטת הוא צילום צבע סטריאוסקופי של רשתית העין.

במחקר 1,441 חולים עם מעקב ממוצע של 6.5 שנים. רמת ה-HbA1c הממוצעת בקבוצה עם הטיפול האינטנסיבי הייתה 7.2% לעומת 9.2% בקבוצה עם הטיפול הרגיל. בשלוש השנים הראשונות לא נמצא הבדל במניעה ראשונית (Primary prevention) בין הקבוצות, אולם מאותו השלב נמצא יתרון סטטיסטי ברור לטיפול האינטנסיבי. טיפול אינטנסיבי במשך 6 שנים הקטין את הסיכוי לפתח Early NPDR ב-76% (Secondary prevention) במניעה משנית ($P < 0.002$). במניעה הראשונה חלה החמרה רבה יותר בחולי רטינופתיה שמסוכרת דווקא בקבוצה עם הטיפול האינטנסיבי (13.1% לעומת 7.6%, $P < 0.001$), אולם השפעת-לוואי זו לא הזיקה סטטיסטית לטווח-ארוך. כמו-כן, לא הוכח כי איזון סוכרת הדרגתי יותר עשוי להפחית את הסיכון להחמרה ראשונית זו. החל ממשך טיפול של 3 שנים היה יתרון לטיפול הניכר (האינטנסיבי) וסך-הכל טיפול זה הקטין את הסיכון להתקדמות הרטינופתיה שמסוכרת ב-54% ($P < 0.011$).

במחקר ה-Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) נערך מעקב אחר החולים שנכללו ב-DCCT במשך 4 שנים נוספות [15]. בתקופה זו הצטמצם מאוד הפער בערכי ה-HbA1c בין הקבוצות (פחת בקבוצה שהייתה בטיפול רגיל מ-9.1% ל-8.2% ועלה בקבוצת הטיפול האינטנסיבי מ-7.2% ל-7.9%), אולם למרות זאת, הקבוצה שטופלה באינטנסיביות ב-DCCT, המשיכה להפיק תועלת מסיכוי נמוך ב-72%-87% להחמרת רטינופתיה שמסוכרת מוקדמת (Early DR), ובכלל זה הופעת רטינופתיה שיגשוגית שמסוכרת, בצקת מקולרית שמסוכרת וצורך בטיפול לייזר [15]. ב-UKPDS נכללו 3,867 חולי סוכרת מסוג 2, חדשים, בגיל ממוצע של 54 שנים, וסווגו ל-2 קבוצות: טיפול אינטנסיבי עם Chlorpropamide, Glibenclamide, or Sulfonylurea (Glipizide) או אינסולין וקבוצת בקרה עם ברות (Diet) בלבד [17,16]. כעבור 10 שנות מחקר הייתה רמת ה-HbA1c 7% בקבוצת הטיפול האינטנסיבי (ללא הבדל בין התרופות השונות) ו-7.9% בקבוצה שטופלה ברות (Diet). תחת הטיפול האינטנסיבי פחתו בשיעור ממוצע של 25% ה-End points המיקרו-ואסקולריים השונים, ובין השאר פחת הסיכון להתקדמות רטינופתיה שמסוכרת ב-21% והצורך בטיפול לייזר לרשתית ב-29%.

איזון יתר-לחץ-הדם — במחקרים אפידמיולוגיים עלה, שיתר-לחץ-דם מגביר את הסיכון להתפתחות והתקדמות הבצקת המקולרית. ב-Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) נמצא, כי התקדמות הרטינופתיה שמסוכרת קשורה ליתר-לחץ-דם דיאסטולי [18]. כמו-כן, יל"ד דיאסטולי היה קשור לבצקת מקולרית בחולי סוכרת מסוג 2 [11]. במיסגרת ה-UKPDS נבדקה השפעת איזון יל"ד על סיכוי הסוכרת בקרב 1,148 חולי סוכרת מסוג 2 שלקו גם ביל"ד



תמונה 3: OCT של רשתית תקינה (A) ובמקרה של בצקת במקולה עקב סוכרת (B). A: רשתית תקינה, אזור הפוביאה, האחראי לראייה החדה ביותר ומצוי במרכז המקולה, דק יותר מיתר המקולה סביבו. B: אזור הפוביאה מלא בחללים כיסתיים המלאים בנוזל. הרשתית לידו מעובה. דרגת ההפרדה של הסריקה במכשיר הנפוץ בישראל (Zeiss, Stratus OCT) היא של 10 מיקרון. לאחרונה החלו להימכר בעולם מכשירי OCT עם דרגת הפרדה של 5-4 מיקרון.

ככל שמשך מחלת הסוכרת רב יותר, כך גובר הסיכוי ל-PDR (Proliferative Diabetic Retinopathy) ו-DME (Diffuse Macular Edema). כעבור 15 שנה של סוכרת, 50% מחולי הסוכרת מסוג 1 ו-10% מחולי הסוכרת מסוג 2 לוקים ברטינופתיה שיגשוגית שמסוכרת [10]. כמו-כן, כעבור עשור של סוכרת, מתפתחת בצקת מקולרית שמסוכרת ב-20.1% מחולי סוכרת מסוג 1, ב-25.4% מחולי הסוכרת מסוג 2 המטופלים באינסולין, וב-13.9% מחולי הסוכרת מסוג 2 המטופלים ללא אינסולין [11]. על-פי שיעורים אלו, ובהתאם ליחס האוכלוסייה בין ארה"ב וישראל, אמורים להיות בישראל כ-106,000 בני-אדם עם רטינופתיה שמסוכרת ו-23,000 חולי סוכרת עם רטינופתיה שמסוכרת בדרגה המסכנת את הראייה.

טיפולים מערכתיים למניעת רטינופתיה שמסוכרת והקטנת הסיכוי להתקדמות

איזון הסוכרת — הטיפול בתרופות היעיל ביותר כיום למניעת הופעה והתקדמות הרטינופתיה שמסוכרת הוא איזון רמת הסוכר בדם. מסקנות אלו באו משני מחקרים מבוקרים אקראיים גדולים:

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) ו-U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS). ה-DCCT כלל רק חולי סוכרת מסוג 1 ונבדק בו, בין השאר, אם איזון קפדני של רמת הגליצמיה מונע או מעכב את הופעת NPDR בדרגה קלה או בינונית (Primary prevention) ואם הוא מעכב התקדמות NPDR קלה או בינונית לדרגה חמורה יותר (Secondary intervention) [12-14]. החולים סווגו לשתי קבוצות: איזון סוכרת אינטנסיבי (לפחות 3 זריקות אינסולין או הפעלת משאבה והתאמה על-פי רמת סוכר בדם) ורגיל (1-2 זריקות ליום ללא התאמה). נכללו

ברשתית מחוץ למקולה (Panretinal photocoagulation, PRP, scatter) מפחית את הסיכון לאיבוד ראייה קשה (חדות ראייה של 5/200 וגרוע מכך) כאשר קיים High risk PDR, מ-26% ל-11% [26]. תכופות ניתן לתת טיפול זה בדרגות רטינופתיה שמסוכרת קלות יותר (Early PDR ו-severe NPDR), בהתאם לגורמי-סיכון נוספים, כגון מצבו הרפואי הכללי של החולה, יכולתו לבצע מעקב מסודר ותכוף או התקדמות מהירה של הרטינופתיה שמסוכרת בעין השנייה. טיפול ב-Scatter מצליח לרוב לעצור את תהליך היווצרות כלי-הדם החדשים ברשתית, גורם לנסיגתם ולהפיכת המצב של ה-PDR ללא פעיל. כאשר קיים דימום משמעותי ומומשך בזוגיות המסתיר את הרשתית ומונע אפשרות טיפול Scatter, יש צורך

בניתוח הוצאת תוכן הזוגית (Pars Plana Vitrectomy, PPV) וביצוע לייזר בעת הניתוח (Endolaser photocoagulation) [27]. כאשר ה-PDR מלווה בהיפרדות רשתית (TRD) המאיימת לגרום להפרדת המקולה ממקומה, יש צורך בניתוח לתיקון היפרדות הרשתית. לאחרונה דווח, כי בניתוח TRD ניתן אף להזריק Bevacizumab (Avastin®), Anti vascular growth factor (anti VEGF), המסייע לנסיגת כלי-הדם החדשים ברשתית [28]. עוד נמצא, כי Bevacizumab עשוי לגרום לנסיגת כלי-הדם חדשים על-פני הקשתית (iris Neovascularization) [29]. למרות ההתלהבות הראשונית מה-Bevacizumab, יעילותו ובטיחותו טרם נבדקו כראוי. כמורכב, איתור PDR וטיפול ב-Scatter בזמן מפחית באופן משמעותי את הסיכון לדימום ממושך בזוגיות, מקטין מאוד את הצורך בניתוח לתיקון היפרדות הרשתית ומאפשר לרוב לשמור על חדות ראייה טובה לאורך זמן. ב-Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), מחקר רב-מרכזי נוסף של ה-NIH, הוכח כי טיפול לייזר במקולה מפחית ב-50% את הסיכון לאיבוד ראייה משמעותי בחולים עם בצקת המקולה שהגיעה לחומרת CSME [30]. טיפול זה יעיל בעיקר במניעת החמרה במצב הראייה, ולכן עיתוי הטיפול חשוב. קיימים גם מצבים שבהם הוצאת הזוגית עשויה לעזור ב-DME שלא הגיב היטב לטיפול לייזר [27]. בשנים האחרונות מטופלים חולי DME במצב קשה בהזרקת לתוך חלל הזוגית של הסטרואיד Triamcinolone acetonide (Kenalog) [31]. יעילות טיפול זה נבדקת כעת באופן מבוקר במימון ה-NIH (#2 DRCRNet Protocol). בזריקות לתוך הזוגית משיגים רמות גבוהות של התרופה בעין, תוך עקיפת המחסום דם-רשתית ועם השפעות-לוואי מערכתיות מזעריות. השפעות-הלוואי העיקריות של טיפול זה הן התהוות והחמרה של

(160/94 מ"מ"כ בממוצע) [19-21]. החולים סווגו לשתי קבוצות ביחס 1:2: איזון קפדני של לחץ-הדם (150/85 מ"מ"כ <) ופחות קפדני (180/105 מ"מ"כ <) באמצעות מעכבי ACE או חוסמי β. כעבור מעקב של 8.4 שנים היה לחץ-הדם הממוצע 144/82 בקבוצה עם האיזון הקפדני לעומת 154/87 בקבוצה עם האיזון הפחות קפדני. האיזון הקפדני של לחץ-הדם הביא להפחתה של 34% בהתקדמות הרטינופתיה שמסוכרת ולהפחתה של 47% בסיכון לאיבוד ראייה בינוני בהשוואה לאיזון הפחות קפדני. בנוסף, האיזון הקפדני הפחית גם את הסיכון לתמותה ולאירוע מוח. לא נמצא הבדל בהשפעה בין חוסמי ה-ACE לחוסמי β [22].

◀ **רטינופתיה שמסוכרת היא סיכון נפוץ של מחלת הסוכרת, ונזקיו ניתנים לצימצום משמעותי באמצעות איזון מערכתי של רמת הסוכר, יתר-לחץ-הדם וטיפולים שונים בעיניים. הטיפול ברטינופתיה שמסוכרת כדאי כלכלית למשק.**

◀ **מעקב מסודר על-ידי רופא עיניים הבקיא בתחום הרטינופתיה שמסוכרת חשוב לשם זיהוי העיתוי המתאים לטיפול בעיניים, הנגרם לרוב עוד בטרם החולה חש הפרעה כלשהי בראייה. רצוי לבצע את בדיקות העיניים התקופתיות על-ידי רופא העיניים באישונים מורחבים.**

◀ **יש צורך לשפר את שיתוף הפעולה בין רופאי המשפחה, הפנימאים, רופאי הסוכרת ורופאי העיניים, על-מנת לייעל את המעקב והטיפול אחר החולים ברטינופתיה שמסוכרת. תכופות, שיתוף פעולה מספק מושג רק לאחר שנגרם לחולה נזק בלתי הפיך לראייה.**

איזון השומנים – קיימות עדויות לא ישירות לכך שדיסליפידמיה מהווה גורם-סיכון להתקדמות רטינופתיה שמסוכרת ולבצקת מקולרית. במחקר ה-WESDR, נוכחות תפליטים קשים (משקעי שומן) ברשתית של חולי סוכרת מסוג 1 נמצאה קשורה לרמות גבוהות של כולסטרול בדם [23]. כמורכב, במחקר Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) נמצא, כי חולים עם רמת כולסטרול כולל, LDL או תלת-גליצרידים גבוהים היו בסיכון-יתר להופעת תפליטים קשים במהלך המעקב [24]. מאחר שהסיכון לאיבוד ראייה קשור בכמות התפליטים הקשים ברשתית, ניתן להניח ממחקרים אלו, כי איזון השומנים עשוי לעזור בהקטנת העיורון מרטינופתיה שמסוכרת [4]. אולם רק כעת נחקרת השפעת איזון השומנים בדם על רטינופתיה שמסוכרת באופן ישיר, במחקר ה-ACCORD של ה-NIH בארה"ב.

פעילות גופנית – לא נמצא כי פעילות גופנית מחמירה את הרטינופתיה שמסוכרת, וקיימות מספר עדויות לכך שהיא אף מסוגלת להקטין את סיבוכי הסוכרת השונים [1].

נטילת אספירין – במחקר ה-ETDRS נבדקה השפעת האספירין במינון יומי של 650 מ"ג בקרב 3,711 חולים עם NPDR או Early PDR [25]. אספירין לא הפחית את הסיכון לפתח רטינופתיה שיגשגית בסיכון-גבוה או איבוד ראייה. בנוסף, אספירין לא הגביר את הסיכון לדימום בחלל הזוגית. ממימצאים אלו ניתן להסיק, כי אין הורייט-נגד לטיפול באספירין בחולי סוכרת (במינון זה או קטן יותר) אם הדבר מתבקש מסיבות אחרות [1].

הטיפול בעיניים ברטינופתיה שגשגית שמסוכרת (PDR) ובבצקת מקולרית משמעותית קלינית (CSME)

במחקר ה-Diabetic Retinopathy Study (DRS), מחקר רב-מרכזי מבוקר שנתמך על-ידי ה-NIH בארה"ב, הוכח כי טיפול לייזר

ט ב ל ה 1: תכיפות המעקב המזערי המומלץ אחר חולה סוכרת

גיל חולה הסוכרת	מועד הבדיקה הראשונה	תכיפות מזערית למעקב אח"כ
29 שנים או צעיר יותר (סוכרת סוג 1)	3-5 שנים מהאיבחון ובתנאי שהחולה הוא בן 10 שנים ומעלה	כל שנה אם אין DR בבדיקה הקודמת, פעם ב 9 חודשים. במידה ויש NPDR בדרגה קלה, פעם ב 6 חודשים במידה ויש NPDR בדרגה בינונית, כל 3 חודשים או לפי הנחיות רופא העיניים אם קיימת DME ו/או NPDR בדרגה חמורה ומעלה.
30 שנים ומעלה (סוכרת סוג 2)	עם גילוי המחלה	כנ"ל
בחולת סוכרת לפני הריון	סמוך להריון ובשליש הראשון	לפי הנחיות רופא העיניים

נמצאה DME בדרגה כלשהי, מומלץ להפנות את החולה לבדיקה של רופא עיניים המתמחה בתחום הרשתית.

לסיכום, רטינופתיה שמסוכרת היא סיבוך עיניים נפוץ, המסכן את הראייה ואף גורם לנזק כלכלי רב. על-ידי שיתוף פעולה הדוק ויעיל בין חולי הסוכרת, רופאי המשפחה, רופאי העיניים והצוות הסיעודי, ניתן לצמצם במידה רבה את הנזק הנגרם מסיבוך קשה זה.

תודות: לפרופ' יוסף מויסייב וד"ר אמיר אלחלל על הערותיהם.

ביבליוגרפיה

1. Aiello LP, Gardner TW, King GL & al, Diabetic retinopathy. Diabetes Care, 1998; 21: 143-56.
2. Kahn HA & Hiller R, Blindness caused by diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol, 1974; 78: 58-67.
3. Standards of Medical Care in Diabetes. Position Statement. American Diabetic Association. Diabetes Care, 2005; 28: S4-S36.
4. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL 3rd & Klein R, Diabetic retinopathy. Diabetes Care, 2004; 27: 2540-53.
5. Frank RN, Diabetic retinopathy. N Engl J Med, 2004; 350: 48-58.
6. Ciulla TA, Amador AG & Zinman B, Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. Diabetes Care, 2003; 26: 2653-64.
7. Browning DJ, McOwen MD, Bowen RM Jr & O'Marah TL, Comparison of the clinical diagnosis of diabetic macular edema with diagnosis by optical coherence tomography. Ophthalmology, 2004; 111: 712-5.
8. Kempen JH, O'Colmain BJ, Leske MC & al, Eye Diseases Prevalence Research Group. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. Arch Ophthalmol, 2004; 122: 552-63.
9. Roy MS, Klein R, O'Colmain BJ & al, The prevalence of diabetic retinopathy among adult type 1 diabetic persons in the United States. Arch Ophthalmol, 2004; 122: 546-51.
10. Klein R, Klein BE, Moss SE & al, The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. Arch Ophthalmol, 1984; 102: 527-32.
11. Klein R, Klein BE, Moss SE & Cruickshanks KJ, The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. Ophthalmology, 1995; 102: 7-16.
12. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): design and

הירוד (Cataract), יתר-לחץ תוך-עיני מוגבר וברקית (Glaucoma). סטרואיד נוסף, Dexamethasone, המצוי בתוך גליל פולימר המתפרק באופן עצמוני והנקרא Posurdex, מצוי כעת בשלב 3 (Phase 3) כטיפול ל-DME. לאחרונה אנו מדווחים על תוצאות מעורדות ממחקרים קליניים של DME שבהם מזורקים לחלל הזוגית Pegaptanib (Macugen®) [32] ו-Ranibizumab (Lucentis®) [33], שני ה-anti VEGF היחידים המאושרים כיום על-ידי ה-FDA לטיפול במחלת עיניים אחרת – ה-Age-related macular degeneration. כמו-כן, במחקר RESOLVE של ה-NIH נבדקת כעת יעילות ה-Bevacizumab (Avastin®) ב-DME. דרך נוספת הנבדקת כיום לטיפול ב-DME היא על-ידי מתן בדרך פומית של מעכבי Protein kinase C בחולים שטרם נזקקים לטיפול בלייזר [34]. שילוב בין הטיפולים שתוכח יעילותם עשויה להניב את התוצאות המיטביות.

המעקב בעיניים אחר חולה הסוכרת

טיפולים שונים בעיניים נמצאו יעילים בהקטנת הסיכון לעיוורון. עיתוי הטיפול קריטי להצלחה זו. על-מנת למצוא בזמן את חולי הסוכרת הזקוקים לטיפול עקב PDR ו-DME, יש צורך במעקב מסודר של העיניים אחר מצב הרטינופתיה שמסוכרת בכל חולה סוכרת (סוגים 1 ו-2) [1,35]. בחולי סוכרת מסוג 1, רטינופתיה שמסוכרת המחייבת טיפול נדירה לפני ההתבגרות המינית. על-פי ה-UKPDS, רטינופתיה שמסוכרת קיימת בעת גילוי המחלה ב-21% מחולי סוכרת מסוג 2 וב-3% מכלל החולים הללו, הרטינופתיה שמסוכרת כבר משמעותית ומחייבת טיפול עיניים.

הריון וסוכרת – סוכרת הריון בלבד אינה גורמת לרטינופתיה שמסוכרת. מנגד, נשים הלוקות בסוכרת מסוג 1 או 2 ומתכננות להרות, זקוקות למעקב צמוד לפני ההריון, במהלכו ובשנה הראשונה אחריו. זאת, עקב הנטייה ברטינופתיה שמסוכרת להחמיר בהריון ומעט אחריו. בטבלה 1 מסוכמות ההמלצות לגבי תכיפות המעקב המזערי אחר מצב הרשתית בחולי סוכרת בהתאם לסוג הסוכרת וחומרת הרטינופתיה שמסוכרת.

השיטה המקובלת כיום למעקב אחר דרגת הרטינופתיה שמסוכרת היא על-ידי בדיקה של רופא עיניים. זו צריכה להתבצע 20-40 דקות לאחר הרחבת האישונים באמצעות תרופות, מאחר שללא הרחבה כזו נמצא כי ניתן שלא לזהות רטינופתיה שמסוכרת או לטעות בחומרתה ב-50% מהחולים [36,37]. השפעת התרופות להרחבת האישונים נמשכת כ-4-6 שעות. בזמן זה ייתכן קושי בקריאה ומומלץ להימנע מנהיגה. אם בבדיקה נמצאה רטינופתיה לא שיגשוגית שמסוכרת בדרגה בינונית או חמורה יותר או אם

- methodologic considerations for the feasibility phase. *Diabetes*, 1986; 35: 530-545.
13. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1993; 329: 977-986.
 14. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*, 1995; 44: 968-983.
 15. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med*, 2000; 342: 381-9.
 16. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33): U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 1998; 352: 837-853.
 17. *Stratton IM, Adler AI, Neil HA & al*, Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, 2000; 321: 405-412.
 18. *Klein R, Klein BE, Moss SE & Cruickshanks KJ*, The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology*, 1998; 105: 1801-1815.
 19. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38: UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*, 1998; 317: 703-713.
 20. The United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: United Kingdom Prospective Diabetes Study report no. 38. *BMJ*, 1998; 317: 703-713.
 21. *Aiello LP, Cahill MT & Wong JS*. Systemic considerations in the management of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 2001; 132: 760-776.
 22. The United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: United Kingdom Prospective Diabetes Study report no. 39. *BMJ*, 1998; 317: 713-720.
 23. *Klein BE, Moss SE, Klein R & Surawicz TS*, The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudates. *Ophthalmology*, 1991; 98: 1261-1265.
 24. *Chew EY, Klein ML, Ferris FL 3rd & al*, Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy: the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) report no. 22. *Arch Ophthalmol*, 1996; 114: 1079-1084.
 25. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy: ETDRS report no. 8. *Ophthalmology*, 1991; 98: 757-765.
 26. Diabetic Retinopathy Study Group: Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings: DRS Report 8. *Ophthalmol*, 1981; 88: 583-600.
 27. *Mason JO 3rd, Colagross CT & Vail R*, Diabetic vitrectomy: risks, prognosis, future trends. *Curr Opin Ophthalmol*, 2006; 17: 281-5.
 28. *Chen E & Park CH*, Use of intravitreal bevacizumab as a preoperative adjunct for tractional retinal detachment repair in severe proliferative diabetic retinopathy. *Retina*, 2006; 26: 699-700.
 29. *Oshima Y, Sakaguchi H, Gomi F & Tano Y*, Regression of iris neovascularization after intravitreal injection of bevacizumab in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 2006; 142: 155-8.
 30. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS report no. 9. *Ophthalmology*, 1991; 98: 766-785.
 31. *Conti SM & Kertes PJ*, The use of intravitreal corticosteroids, evidence-based and otherwise. *Curr Opin Ophthalmol*, 2006; 17: 235-244.
 32. *Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M & al*, A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2005; 112: 1747-57.
 33. *Chun DW, Heier JS, Topping TM & al*, A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2006; 113: 1706-12.
 34. The PKC-DRS Study Group. The effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy: initial results of the Protein Kinase C beta Inhibitor Diabetic Retinopathy Study (PKC-DRS) multicenter randomized clinical trial. *Diabetes*, 2005; 54: 2188-97.
 35. *Javitt JC, Aiello LP, Chiang Y & al*, Preventative eye care in people with diabetes is cost-saving to the federal government: implications for healthcare reform. *Diabetes Care*, 1994; 17: 909-917.
 36. *Moss SE, Klein R, Kessler SD & Richie KA*, Comparison between ophthalmoscopy and fundus photography in determining severity of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 1985; 92: 62-67.
 37. *Klein R, Klein BEK, Neider MW & al*, Diabetic retinopathy as detected using ophthalmoscopy, a nonmydriatic camera and a standard fundus camera. *Ophthalmology*, 1985; 92: 485-491.

מחבר מכותב: אהוד רכטמן, מכון העיניים על-שם גולדשלגר,
מרכז רפואי שיבא, תל-השומר, 52621
טלפון: 09-7467646, פקס: 09-7711757
דוא"ל: ehudrechtman@yahoo.com