

# MEDICINE

כתב עת רפואי בנושא סוכרת | נובמבר-דצמבר 2008 | גיליון מס' 3

A Publication of The MEDICAL Group

## סוגיית יעד המטרה באיזון סוכרת פאנל מומחים מרחבי העולם

# 8

משנים כיוון בגישה הטיפולית  
לאור ארסנל התרופות החדש  
14

בעד ונגד טיפול מוקדם  
באינסולין בסוכרת סוג 2  
16

בחינה מחדש של הנחיות  
ה-ADA לגבי הטיפול בסכסוכיים  
29

# דבר העורך



מו"ל: פורום מדיה בע"מ

מנכ"ל: שלמה בואנו

עורכת: אסתר קטן

עורך מדעי: פרופ' איתמר רו

עיצוב גרפי: מאיה בן דוד

## קוראים יקרים,

במקביל להתקדמות הרבה בהבנת הקשר בין גורמי סיכון קרדיוסקולריים לתחלואה ותמותה בחולה הסוכרתי, פורסמו מחקרים רבים שהדגימו באופן חד משמעי את הקשר בין תיקון יתר לחץ דם, או הפרעה בשומני דם, להורדת התחלואה והתמותה בחולי סוכרת סוג 2.

כמעט מביכה היא העובדה שלא נמצאה עד היום הוכחה חותכת לכך שתיוקן רמת סוכר הדם יוריד באופן דומה את התחלואה והתמותה הקרדיוסקולרית בחולים אלה.

מחקר ACCORD אף הוסיף לבלבל בהדגימו עלייה ב-20 אחוז בתמותה בחולים שבהם נעשה מאמץ להגיע לרמת HbA1c של שישה אחוזים. כאשר מחקרים נוספים, VADAT-1 ADVANCE, לא הדגימו שינוי בפרוגנוזה הקרדיוסקולרית של החולים שבהם הגיעו לערכי A1c טובים יותר. דבר זה מביך במיוחד לאור הקושי הרב באיזון רמות סוכר הדם ותופעות הלוואי הנלוות לו, בפרט היפוגליקמיה והשמנה.

מחקרי ההמשך של DCCT ו-UKPDS, שבהם עקבו אחרי החולים שנים רבות לאחר תום המחקר, הוכיחו עם זאת את חשיבות הורדת רמת סוכר הדם במניעת אירועים קרדיוסקולריים. מחקרים אלה מקבלים תמיכה, לפחות חלקית, במחקר STENO-2, שהדגים ירידה ניכרת בתחלואה ובתמותה קרדיוסקולרית עם תיוקן גורמי הסיכון הקרדיוסקולריים, קרי: יתר לחץ דם, שומני דם ורמת סוכר הדם.

בגיליון הנוכחי, המסכם את הכינוס השלישי לסוכרת, נעשה ניסיון להעביר לרופא המשפחה את הגישה בטיפול בחולי הסוכרת, נכון להיום, לאור המחקרים שפורסמו והיכולת לנצל ארסנל של תרופות חדשות שנמצאות בידנו.

המאמר הראשון דן ביעד המטרה באיזון סוכרת לאור המחקרים שהוזכרו. ד"ר וינשטיין מתאר את השינוי בגישה הטיפולית לאור ארסנל התרופות החדש. פרופ' רביד מתמקד על מקומו של הטיפול המקדם באינסולין בחולי סוכרת סוג 2, ד"ר לנדאו מתארת את מקומו של הטיפול הפומי וד"ר כהן מרחיב לגבי מיקומם של מעכבי האנזים DPP4. ד"ר אלדור מסכם את הגישה לטיפול בסטטינים וד"ר קאסם את הטיפול בנוגדי חמצון. הטיפול התרופתי באין-אונות מקבל סקירה רחבה על ידי ד"ר רפי חרותי.

סוגרים את החוברת שלושה מאמרים בתחום הניתוח הבריאתי: ד"ר בכרך מתארת את הדרך לאתר ולנתב את החולים עם השמנה חולנית לניתוח בריאתי. ד"ר קידר נתן סקירה ממצה על סוגי הניתוחים השונים וגב' שולה זק מתארת את הניתוח מצד המטופל.

אני משוכנע שהחוברת תוסיף רבות לרופא המטפל בבואו להחליט על הטיפול לחולה היושב מולו.

בברכה,

פרופ' איתמר רו,

מנהל יחידת הסוכרת, המרכז הרפואי

הרסה עין כרם, ירושלים

**משתתפים:** פרופ' איתמר רו, ד"ר חוליו וינשטיין, פרופ' מוטי רביד, ד"ר זהר לנדאו, ד"ר יוסי כהן, ד"ר סמיר קאסם, ד"ר רועי אלדור, ד"ר רפי חרותי, ד"ר רקפת בכרך, ד"ר אנדי קידר, שולה זק, ד"ר יעקב פוגלמן, אורלי טמיר

**משתתפי הפאנל:** פרופ' לואיס מוניר, פרופ' פיליפ הום, פרופ' וינשטיין, פרופ' לארי ליטר, פרופ' פיטר מ. נילסון, פרופ' מריה טסקינן, פרופ' ליאון ליטווק, פרופ' סטפנו דל פרטו, פרופ' מלינה פטקובה, ד"ר אנסלם גיט, פרופ' בפיסט גלויץ, פרופ' מוטי רביד, פרופ' איבן טאק, פרופ' פאולו פוזילי, פרופ' מוחמד עבר אל-גני, פרופ' ברנרד זימן, פרופ' ניקולס קטסילמברוס, פרופ' פייר לפבר, פרופ' אלן גרבר, ד"ר חוליו וינשטיין, פרופ' מייקל נאוק, פרופ' יאן שראהה, פרופ' ג'רמיה בולי

סמנכ"ל: רונית בואנו

מנהלת הפקה: מגי ליצי

מנהלת שיווק ומכירות: דנית אור

מחלקת כנסים: יעל קורח, תמר בקר

פורום מדיה בע"מ

רחוב הברזל 34 תל אביב

טל. 03-7650500 פקס. 03-6493667

כתובת למשלוח דואר:

ת.ד. 53378 תל אביב 61534

אין המערכת מתחייבת להחזיר כתבי יד

כל הזכויות שמורות לפורום מדיה בע"מ

אין להעתיק, לשכפל, לצלם, לתרגם ולאחסן במאגר מידע או להפיץ מגוון זה או קטעים ממנו בשום צורה ובשום אמצעי, אלקטרוני, אופטי או מכני ללא אישור בכתב מהמוציא לאור. כל המידע, הנתונים והדעות הכלולים במגוון הנם לאינפורמציה בלבד ואין לראות בהם המלצה או יעוץ לקורא, בין באופן כללי ובין באופן אישי לצורך מתן טיפול רפואי. הכתבות המוגשות מטעם הרופאים מייצגות את דעתם בלבד והנם באחריות המלאה. בכל מקרה יש להוועץ לפני מתן הטיפול. הפרסום במגוון הנם באחריות המפרסמים בלבד ואין המערכת אחראית על תוכן המודעות ועיצובן.

**אם ברצונך להסיר את שמך ממאגר ההפצה אנא שלח את פרטיך, כולל**

**כתובת, לפקס: 03-6493667**

ט.ל.ח.

|    |                                                                                                                                         |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6  | <b>סוגיית יעד המטרה באיזון סוכרת</b><br>פרופ' איתמר רו                                                                                  |
| 8  | <b>מה אומרים המומחים</b><br>תשובות מומחים מרחבי העולם לגבי הגישה לטיפול ויעד המטרה שאכ"י יש לשאוף בחולי סוכרת<br>רשימת השמות בעמ' מס' 3 |
| 14 | <b>שינוי כיוון במניעה וטיפול בסוכרת סוג 2</b><br>ד"ר חוליו וינשטיין                                                                     |
| 16 | <b>טיפול מוקדם באינסולין בסוכרת סוג 2 - בעד ונגד</b><br>פרופ' מוטי רביד                                                                 |
| 20 | <b>הערך המוסף של הטיפול התרופתי הפומי בסוכרת מסוג 2</b><br>ד"ר זהר לנדאו                                                                |
| 24 | <b>טיפול בנוגדי חמצון בסוכרת</b><br>ד"ר סמיר קאסם                                                                                       |
| 26 | <b>טיפול במעכבי האנזים DPP4 בסוכרת מסוג 2 - איך, למי ומתי</b><br>ד"ר יוסי כהן                                                           |
| 29 | <b>סטטין לסוכרתיים - מהן ההוכחות?</b><br>ד"ר רועי אלדור, פרופ' איתמר רו                                                                 |
| 36 | <b>סוכרת ותפקוד מיני</b><br>ד"ר רפי חרותי                                                                                               |
| 42 | <b>איתור המטופל המתאים לניתוח בריאטרי וניתובו</b><br>ד"ר רקפת בכרך                                                                      |
| 46 | <b>טיפולים כירורגיים בהשמנת יתר חולנית</b><br>ד"ר אנדרי קידר                                                                            |
| 49 | <b>מה שניתוח יכול לעשות - עדות אישית</b><br>שולה זק                                                                                     |
| 50 | <b>הגישה, הטיפול והמניעה ב"אי סבילות לגלוקוז" בראי רפואה נסמכת עובדות</b><br>ד"ר יעקב פוגלמן                                            |
| 54 | <b>התכנית לאיתור אוכלוסיה בסיכון</b><br>ד"ר חוליו וינשטיין                                                                              |
| 56 | <b>תכנית לאומית למניעת השמנה וסוכרת בילדים - האתגר וההזדמנות</b><br>אורלי טמיר                                                          |



# סוגיית יעד המטרה באיזון סוכרת

**יעד המטרה באיזון סוכרת, כפי שהוא מכוסרם על ידי האגודות השונות בעולם העוסקות בכך, נע בין 6.5 אחוזים לשבעה אחוזים. יעד זה הפך לאחרונה לנושא לוויכוח עקב מספר מחקרים. פרופ' איתמר רו בוחר לאמץ את הנחיות ה-NICE ומנהל פאנל מומחים בנושא**

פרופ' איתמר רו

עד המטרה באיזון סוכרת, כפי שהוא מפורסם על ידי האגודות השונות בעולם העוסקות בכך, נע בין 6.5 אחוזים לשבעה אחוזים. יעד זה הפך לאחרונה לנושא לוויכוח עקב מספר מחקרים ובעיקר מחקר ה-ACCORD, אשר בו הגיעה ליעד מטרה של 6.5 אחוזים ומטה היתה כרוכה בעלייה של 20 אחוז בתמותה<sup>1</sup>. יתר על כן, איזון מקסימלי של רמות סוכר בדם כרוך פעמים רבות בתופעות לוואי שהן כשלעצמן פוגעות בבריאות המטופל, כגון: עלייה במשקל, היפוגליקמיה ותופעות לוואי אחרות ייחודיות לתרופת הטיפול. גורם מרכזי נוסף במשוואה הוא העובדה שבחולי סוכרת סוג 2, שהם רוב חולי הסוכרת (כ-90 אחוז), מהוות התחלואה והתמותה ממחלות כלי דם גדולים, בעיקר בלב ובמוח, בעיה מרכזית, וכאמור, עצם הטיפול להורדת סוכר עלול לעתים לגרום להשמנה ולהיפוגליקמיה המהוות גורם חשוב בתחלואה ובתמותה קרדיוסקולרית. יותר מכך, מחקרים מובילים, כמו UKPDS, מראים שהורדת לחץ הדם ותיקון הפרעה בשומני הדם הם בעלי ערך רב יותר במניעת אירועים קרדיוסקולריים באוכלוסיה זו מאשר עצם הורדת רמת סוכר הדם<sup>2</sup> וכן, כמעט שלא ניתן למצוא עבודות משכנעות שמראות קשר בין הורדת רמת A1C לערך מטרה ומניעת אירועים קרדיוסקולריים. מחקרים בודדים שהציגו קשר שכזה, כמו מחקר UKPDS בטיפול עם מטפורמין<sup>3</sup>, מחקר STOP NIDDM בטיפול עם אקרבח<sup>4</sup>, או מחקר PROVE IT בטיפול בפיזגליטזון<sup>5</sup>, עקבו אחרי אוכלוסיות קטנות עם מספר בודד של אירועים ולכן קשה לקבל אותם כהוכחה לצורך להגיע ליעד מטרה באיזון סוכרת כדי להפחית תחלואה ותמותה קרדיוסקולרית.

מחקרי ההמשך של DCCT-1 UKPDS<sup>6,7</sup> מדגימים קשר ברור בין איזון טוב יותר של רמת סוכר הדם להורדה במספר האירועים הקרדיוסקולריים לאחר כ-15 שנה ומהווים הוכחה לחשיבות הורדת סוכר

הדם ליעד מטרה באוכלוסיות אלו, מעבר לצורך לטיפול בעדמי סיכון קרדיוסקולריים. בסך הכל, הממצאים מהמחקרים השונים והסיכון לתמותות יתר בטיפול אגרסיבי מעמידים את הרופא במקום לא פשוט כאשר הוא שואף להגיע ליעד מטרה של A1C קטן משבעה אחוזים או 6.5 אחוזים כמומלץ כיום.

הבלבול שנגרם ממגוון המחקרים שהוזכרו גרם לי לערוך משאל בין מובילי דעה בעולם בתחום לגבי הגישה לטיפול יעד המטרה שאליו יש לשאוף בחולי סוכרת. בעמודים הבאים תמצאו את תשובותיהם של מובילי דעה בתחום בעולם. רובם מדגישים שסוכרת היא מחלה רב מערכתית, שבה יש לטפל בצורה אגרסיבית בכל גודמי הסיכון הגלויים כמו יתר לחץ דם, הפרעה בשומני הדם, השמנה ונטייה לקרישת יתר, כפי שהודגם במחקר STENO 2<sup>8</sup>. כולם מדגישים את הקשר הברור בין רמות הסוכר הדם לסיכונים מיקרו-וסקולריים וכפי שהודגם לאחרונה במחקר ADVANCE<sup>9</sup>, הורדת רמת A1C אל מתחת ל-6.5 אחוזים תוריד ב-20 אחוז את הסיכוי לפתח נפרופתיה סוכרתית. כולם אחוזים בדעה שיש להמשיך ולשאוף להורדת רמת A1C אל מתחת לשבעה אחוזים, כל עוד הסיכון בטיפול הוא נמוך. מחקרי ה-DCCT-EDIC ומחקר ההמשך של UKPDS מראים שהורדת רמת A1C אל מתחת לשבעה אחוזים תפחית בעתיד לא רק סיכונים מיקרו-וסקולריים אלא גם תחלואה ותמותה ממחלות לב. נראה לי שיש לאמץ את המלצת ה-NICE (תרשים 1) לטיפול בסוכרת וליעדי מטרה. ההמלצות לנרמול רמות הסוכר בדם בחולי סוכרת סוג 2 נשענות על מספר עובדות והנחות:

## העובדות

איון סוכרת מונע התפתחות או הידרדרות של סיכונים מיקרו-וסקולריים.  
איון סוכרת מונע תחלואה ותמותה קרדיוסקולרית

(עדיין זקוק להוכחה נוספת).

איון סוכרת כרוך בעלייה במשקל ובהיפוגליקמיה.

איון סוכרת אגרסיבי עלול לגרום לעלייה בתמותה (ACCORD).

## ההנחות

הורדת רמת HbA1c לפחות משישה אחוזים משמרת את תאי הבטא לאורך זמן ומונעת סיבוכי סוכרת מאוחרים.

הורדת רמת HbA1c לפחות משישה אחוזים היא בעלת ערך במניעת מחלה קרדיוסקולרית בעתיד.

חולי סוכרת עם מחלת לב פעילה וכן חולים המטופלים במספר רב של תרופות ובעיקר במינני אינסולין גבוהים הם בסיכון גבוה יותר לתחלואה ולתמותה מעצם הטיפול.

חולי סוכרת בגילאים מעל 75 הם בסיכון גבוה יותר לסיכונים מהטיפול מחד ונמוך יותר לתועלת מהטיפול מאידך.

## ההמלצות

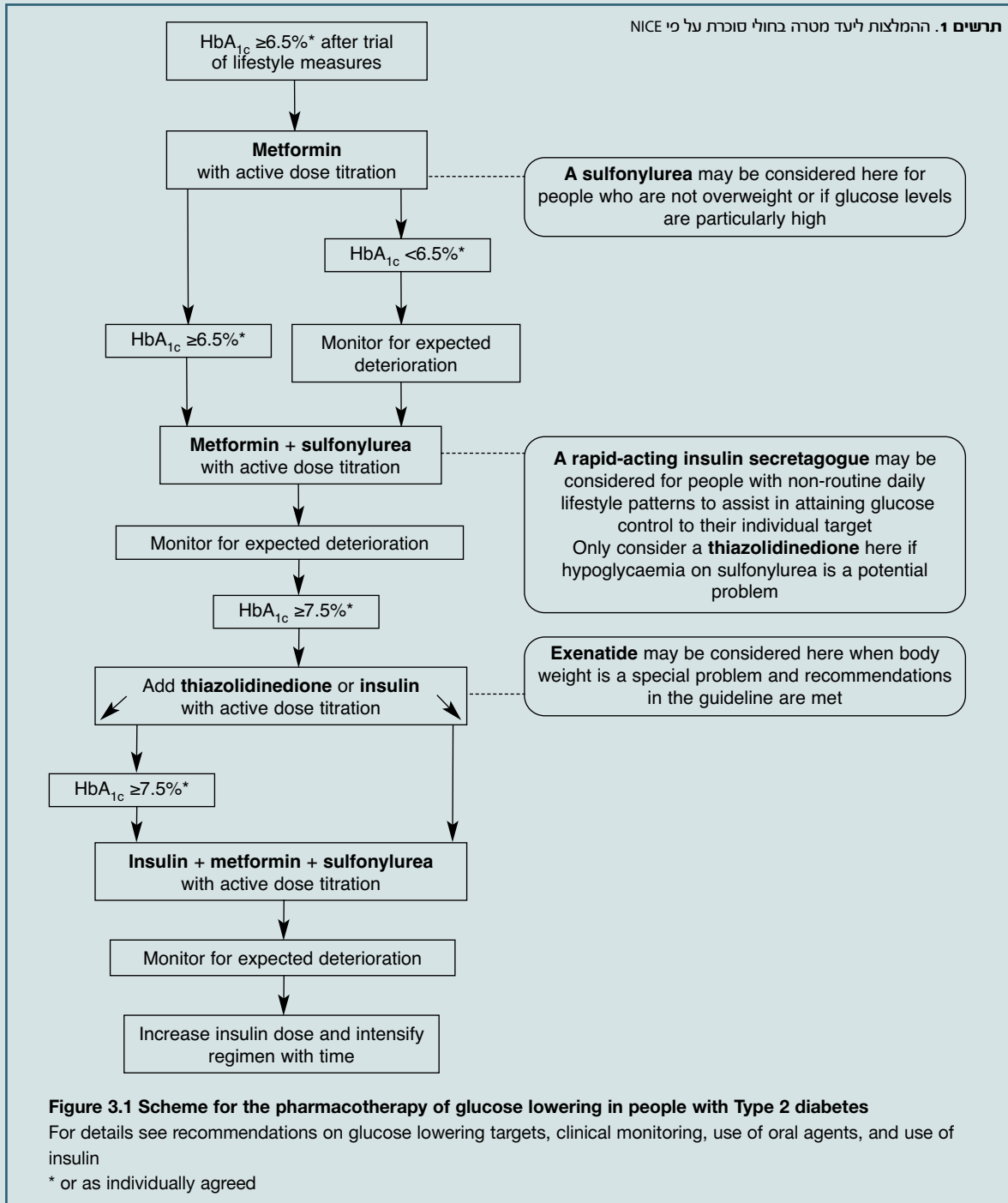
ההמלצות ליעד מטרה בחולי סוכרת בהתבסס על העובדות וההנחות הבאות (תרשים 1) הן:

יש לשאוף ל-A1C < 6.5% כאשר תופעות הלוואי והסיכון בטיפול הם נמוכים.

יש לשאוף ל-HbA1c > מ-7% בכלל אוכלוסיית חולי הסוכרת.

יש לשאוף ל-HbA1c > מ-7.5% באוכלוסיות בסיכון מהטיפול בסוכרת. בעיקר חולי סוכרת עם מחלת לב פעילה, חולי סוכרת מעל גיל 75, חולי סוכרת המטופלים במינני מקסימלי של שלוש או יותר תרופות דרך הפה או אינסולין במינני שמעל 1.2 יחידה לק"ג ליום.

פרופ' איתמר רו, מנהל יחידת הסוכרת, המרכז הרפואי הדסה עין כרם, ירושלים



רשימת מקורות

1. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2545-2559, 2008
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837-853, 1998
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352:854-865, 1998
4. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group: STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 290:486-494, 2003
5. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus

- A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; PROactive Investigators: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 366:1279-1289, 2005
6. The Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group: Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 353: 2643 - 53, 2005
7. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW: 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 359: 1-13, 2008
8. Gaede P, Lude-Andersen H, Parving HH, Pedersen O: Effects of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 358: 580-591, 2008
- The ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2560-2572, 2008



# מה אומרים המומחים בעולם

## משאל בין מובילי דעה בינלאומיים מביא את תשובותיהם של המומחים לגבי הגישה לטיפול ויעד המטרה שאליז יש לשאוף בחולי סוכרת

### פרופ' לואיס מוניר

**Prof. Louis Monnier**

מחקר ACCORD מודגם כי "יותר הוא לא בהכרח טוב יותר" במושגים של בקרת רמות הסוכר בדם בסוכרת סוג 2. לעניות דעתי, יש להתחיל בטיפול באינסולין בשלב מוקדם ככל האפשר של המחלה. לעומת זאת, אני בטוח לחלוטין כי יש צורך להגיע לבקרה של רמת סוכר בדם קרובה ככל היותר לאידאלי. בנוסף, אני סבור כי שני מטופלים עם סוכרת סוג 2 וערך HbA1c דומה (לדוגמה, 7.5 אחוזים) לא נמצאים באותו סיכון לפתח סיבוכי סוכרת אלא במידה שהם מטופלים באינסולין או רק ב-OHA (oral hypoglycaemic agents).

חולי סוכרת שמטופלים באינסולין לרוב מצויים עם פרופיל שומנים טוב יותר ועם רמת אקטיבציה של עקה חמצונית נמוכה יותר מאשר אלה המטופלים רק ב-OHA. לדוגמה, קבוצת המחקר שלנו אספה נתונים (שלא פורסמו עד כה) אשר מצביעים על כך שיש פחות אקטיבציה של עקה חמצונית בחולי סוכרת אשר מטופלים באינסולין מאשר אלה אשר לא מטופלים באינסולין. כל שאר הפרמטרים נמצאו שווים בין שתי הקבוצות, בייחוד במושגים של רמות HbA1c. אין הכוונה כי חולים דיאבטיים לא צריכים להקפיד על רמות סוכר. אולם, כאשר כל התנאים הם כאלה המבטיחים השגה בטוחה של ערכי HbA1c מתחת לשבעה אחוזים או 6.5 אחוזים, אזי אין צורך לשמור על המטופל מעל רמה זו. אולם, עבור חולים דיאבטיים אשר יעדים אלה הם לא ברי השגה עבורם באופן בטוח, יש להקפיד על רמה 7.5 אחוזים תחת טיפול של אינסולין מאשר טיפול אוראלי.

לסיכום, אני מסכים עם רוב ההערות ובעיקר עם אלה של ד"ר/פרופ' פייר לפברדי (Pierre Lefebvre) אשר לדבריו הטיפול בסוכרת סוג 2 לא צריך להיות יותר מדי "גלוקצנטרי".

### פרופ' פיליפ הום

**Prof. Philip Home**

אני סבור כי מחקר ACCORD הדגים עלייה של 20 אחוז בשיעור התמותה. הנתונים אינם משכנעים. אני "בינה" על תפקוד או מסת תאי בטא, אשר אני לא מודדים בפרקטיקה הקלינית.

אין סיבה לשנות את המטרה הטיפולית שנקבעה לפני 19-20 שנה של HbA1c מתחת לערך 6.5 אחוזים אם ניתן להשיג יעד זה בעזרת כל שילוב של טיפול אוראלי, או בקלות עם מנות אינסולין נדרמליז

(60 מנות/יום). אני מסכים כי אם ניתן להשיג בקלות רמות נמוכות בעזרת טיפול אוראלי, אזי יש להשתמש בטיפול זה. דבר זה שכח כיום.

אני רואה סיבה למנוע סולפנילאוראה, אלא אם היפוגליקמיה היא בעיה אמיתית. אולם, אני נלהב לייצג לגבי שימוש ברמות גבוהות של אינסולין במתכונת של טיפול אינטנסיבי עם או ללא sensitizers לאינסולין (PPARs) בכדי להוריד רמות HbA1c מתחת לשבעה אחוזים. אני מניח כי לא היפוגליקמיה היא הבעיה כאן אלא אפקט מטבולי כלשהו.

### פרופ' וויטש היינר

**Prof. Vojtech Hainer**

אני מסכים עם פרופ' הום על כך שאין סיבה לשנות את ערך המטרה של HbA1c לערך שבמקרה 6.5-6. אחוזים. אין ספק כי אני חייבים להביא בחשבון את כל התחלואות הנספות וגורמי הסיכון כאשר אנו בונים אסטרטגיית טיפול מקיפה ש"תפודה" אישית לכל מטופל ומטופל.

### פרופ' לארי ליטר

**Prof. Larry Leiter**

אני נאמן כי הדין בין כל המומחים המסבדים בתחום הוא מעניין מאוד, אך אני מסכים עם כמה מהמסקנות שהועלו. אין ספק כי בקרת רמות הסוכר בדם צריכה להיות רק מרכיב אחד בגישה הכללית להשגת המטרה הסופית של הורדת הסיכון לסיבוכי מחלת הסוכרת. אך עם זאת, אין להתעלם מהתועלת שמתועדת היטב בספרות של בקרת גלוקוז בהורדת הסיבוכים המיקרו-וסקולריים של מחלת הסוכרת. עניין היפוגליקמיה הוא בעל חשיבות רבה. למרות שברור כי עלינו לנסות להימנע מהיפוגליקמיה, אני חש כי קיימת הוכחה מוצקה כי היפוגליקמיה אחראית להעדר תועלת/עלייה בסיכון של הורדת גלוקוז שנמצאו במחקרים האחרונים. העובדה כי, על פי VADT, היפוגליקמיה במשך שלושה חודשים מהווה פרדיקטור לעלייה באירועים לא אומרת בהכרח כי ההיפוגליקמיה כשלעצמה אחראית לאירועים אלה. אפשר כי המטופלים אשר נמצאו עם היפוגליקמיה היו המטופלים אשר פחות מקפידים על דיאטה ועל טיפול תרופתי ובעלי יותר סיבוכי סוכרת, למשל נפחפתיה סוכרתית וכו'.

לפיכך, היפוגליקמיה יסלה להיות מרקז למטופל אשר נמצא ב"סיכון" מאשר גורם ישיר לתוצאות המחלה שנצפו. בנוסף על כך, במחקר ACCORD,

היפוגליקמיה לא נמצאה כפרדיקטור לתוצאה גרועה. לפיכך, השימוש בחומר פרמקולוגי שלא גורם להיפוגליקמיה, למרות שמדובר בדבר רצוי, לא חייב להיות הפקטור האולטימטיבי בקבלת ההחלטות.

לטעמי, אין צורך בהצבת יעדי טיפול שונים לקבוצות שונות של מטופלים כגלות בטיפול האוראלי שניתן. על פי הקווים המנחים הקנדיים החדשים שפורסמו לגבי סוכרת, אנו נמשך בהמלצה של הורדת רמות HbA1c מתחת לשבעה אחוזים עבור רוב המטופלים. בנוסף על כך, הורדה של רמות HbA1c מתחת ל-6.5 אחוזים היא בעלת יתרון נוסף בהורדת הסיכון לנפחפתיה (ADVANCE), אולם הפוטנציאל לתועלת זו צריך להיות משוקלל כנגד העלייה בשיעור התמותה אשר קשור עם הורדה נספת של ערך HbA1c (ACCORD).

לפני הסקת מסקנות יש לוודא כי איננו יודעים עדיין מהו הגורם לעלייה בתמותה שנצפתה ב-ACCORD ואין הוכחה ב-ACCORD עד כה כדי להציע כי היה זה HbA1c שאחראי לכך.

### פרופ' פיטר מ. נילסון

**Prof. Peter M Nilsson**

אני מסכים עם אלה הסבורים כי הבקרה של מספר גורמי סיכון היא בראש סדר העדיפויות. אולם, בכדי להימנע מסיבוכים מיקרו-וסקולריים, יעד המטרה של HbA1c צריך להיות מתחת ל-6.5-7 אחוזים ולא נמוך משישה אחוזים. בכל המטופלים אשר יכולים לשאת זאת (ללא היפוגליקמיה או טכחות מחלה קרדיוסקולרית מתקדמת). הובא לידיעתי כי sitagliptin, מעכב DPP4 של Merck, ייבדק בסוף השנה במסגרת מחקר התערבותי רנדומלי על 10,000 נבדקים. אני מקווה כי מחקר זה יוכל לסייע במענה על השאלות והנשאים במחלוקת.

### פרופ' מריה טסקינן

**Prof. Marja-Riitta Taskinen**

אני מסכימה לחלוטין עם העמדות של הקולגות שלי כפי שסוכמו על ידי פרופ' פייר לפבר (Lefebvre). סוכרת סוג 2 היא מחלה מורכבת עם גורמי סיכון קרדיוסקולריים רבים, כולל היפוגליקמיה, דיסליפידמיה ועמידות לאינסולין. אל לנו להיות יותר מדי "גלוקצנטריים" בטיפול. עד כה אין בדיע כלים טובים להורדת רמת גלוקוז באופן יעיל. לפיכך, יהיה מעניין לבדוק האם תוצאות הטיפול במעכב DPP4 ישנו את התמונה בעתיד. עד אז, עלינו להבין כי תחת

הטיפול עם הכלים שעומדים בפנינו כיום עלולות להתפתח תופעות לוואי בלתי צפויות כפי שנמצאו במחקר ACCORD.

### פרופ' ליאון ליטווק Prof. Leon Litwak

אני סבור כי מדובר בדיון מאתגר מאוד. אני מסכים לחלוטין כי סוכרת סוג 2 היא מחלה מאוד הטרוגנית וכי עלינו לפתח שיטה לקטלוג כל מטופל וכמו כן לבחירת הטיפול המתאים לכל מטופל. כאשר מתחשבים בפנטזים השונים של סוכרת סוג 2 ובתוצאות המחקרים החדשים, ברצוני להציע את הקווים המנחים הבאים לכל המטופלים בחולי סוכרת:

1. טיפול אינטנסיבי עם הצבת יעד מטרה של HbA1c של מתחת ל-6.5 אחוזים; חולה סוכרת סוג 2 פחות מחמש שנים; BMI מתחת ל-30; ללא מחלת לב כלילית; ללא אי ספיקת לב; ללא נירופתיה אוטונומית; טיפול ללא תרופות משחררות אינסולין או אינסולין אקסוגני.

2. HbA1c בין 6.5 אחוזים לשבעה אחוזים; חולי סוכרת סוג 2 אשר אוּבְּחוּ בחמש עד עשר השנים האחרונות; BMI מעל 30; ללא מחלת לב כלילית; ללא אי ספיקת לב; ללא נירופתיה אוטונומית. טיפול בתרופות משחררות אינסולין אך לא אינסולין.

3. HbA1c בין שבעה אחוזים ל-7.5 אחוזים; חולה סוכרת סוג 2 מעל עשר שנים; מחלת לב כלילית מסוימת; אי ספיקת לב בדרגה כלשהי. תחת טיפול באינסולין.

למרות שעלינו להתחשב בכל שיקולים אלה, יש להקפיד על החוקים הבאים:

- א. התחלת טיפול מוקדם ככל האפשר (זיסרון מטבולי).
  - ב. התחלת טיפול בטרם לחץ דם ודיסליפידמיה.
  - ג. לשקול צורך בטיפול אינטנסיבי במטופלים קשישים.
- מובן שתמיד יימצאו מקרי ביניים, אולם לעניות דעתי, ניתן לבנות קווים מנחים מסוג זה.

### פרופ' סטפנו דל פרו Prof. Stefano Del Freto

אני חש כי כולם תרים אחרי כלל אחד שיסייע בטיפול בחולי סוכרת סוג 2. דבר זה הוא בניגוד לאופי ומהלך מחלה זו שהיא מורכבת, הטרוגנית ביותר וכרונית. מאפיינים אלה יהיו ברורים עוד יותר בעתיד הקרוב כאשר סוכרת סוג 2 תאובחן בגיל צעיר יותר. כיום מנסים לבנות כלל אצבע לטיפול, אשר מבוסס על נתונים של חולי סוכרת סוג 2 ותיקים עם סיכון גבוה ל-CV, או שכבר עברו CV. אני סבור כי הגיע הזמן להדגיש כי יש צורך בטיפול אינטנסיבי עם האבחנה הראשונית של סוכרת סוג 2. סוכרת היא לא מחלה קשה רק כאשר היא מאובחנת עם CV אלא מהיום שקדם לאבחנה. יש צורך ביכולת, כישרי אבחנה וטיפול,

ידע מעמיק בטיפול התרופתי האנטי-דיאבטי וכמו כן טיפול והתייחסות בפקטורי הסיכון הרבים. מבחינת נקודות הספציפיות לגבי המאמר:

1. אני רואה בשימור תאי בטא כלי להבטחת בקרה ארוכת טווח של רמת הסוכר בדם מאשר מטרת הטיפול. לדבר זה מספר השלכות כיוון שהפגיעה בתאי בטא היא לרוב בשלב מוקדם מאוד ואיני בטוח כי קיים האחד עם רזרבה של תאי בטא אשר לא טופל ספציפית עם האבחנה.
2. בל נשכח את המרכיב המיקרו-וסקולרי אשר משפיע על קרימינולוגיה סוכרתית וירידה ברזרבה הכלילית.

### פרופ' מלינה פטקובה Prof. Malina Petkova

אני סבורה כי ההמלצות מפורטות ומורכבות מדי עבור רופאי משפחה וקרדיולוגים. היה עדיף לו הקווים המנחים היו פשוטים יותר, למשל: בחולה סוכרת סוג 2 שרק אוּבְּחוּ, היעד הטיפולי הוא שימור תפקוד תאי בטא ומניעה של CV וטיפול בגורמי הסיכון הנוספים: יתר לחץ דם, דיסליפידמיה, משקל ועישון.

ערך היעד הטיפולי של HbA1c בחולי סוכרת סוג 2 עם CVD הוא שבעה אחוזים עד 7.5 אחוזים, ובאלה ללא CVD -  $\geq 7\%$ .

### ד"ר אנסלם גיט Dr. Anselm Gitt

ראשית כל, אני רוצה להודות לך על כך שחלקת את מחשבותיך בנושא "כה חם". אני מוסמך כקרדיולוג לענות על שאלה כה ספציפיות. אולם, ברצוני להזכיר לכולנו כי אוכלוסיית החולים הסוכרתיים, גם אלה שנמצאה בהם מחלה קרדיוסקולרית, לא מטופלים מספיק בתרופות קרדי-פרוטקטיביות, כגון סטטינים, בטא-בלוקרים וכו'. אם אהיה פרובוקטיבי אומר כי לו היה לי חולה אחד עם סוכרת סוג 2 על אי בודד ובידי רק משאלה אחת לטיפול בו, לא יהיה לי אכפת מרמת ה-HbA1c שלו ואבקש עבורו סטטין.

### פרופ' פיליפ הום בתגובה לד"ר אנסלם גיט

אולי פרובוקטיבי, אולם אני חי או עובד על אי בודד. סטטינים הם מצוינים (אולם כמעט כל המטופלים אשר מופנים על ידי הרופא הכללי נמצאים תחת טיפול בסטטינים), אספירין הוא כנראה טוב (עדות חלשה באוכלוסיות סוכרתיות, ורוב המטופלים שמופנים נמצאים תחת טיפול זה), עישון עדיין מהווה בעיה ב-50 אחוז (אין RCT שניתן להתבסס עליו), הורדה של ערכי לחץ דם ליעדי המטרה היא קשה (ואין כמעט עדות מבוססת מחקרית) ובקרת רמת סוכר היא נושא הדיון. אנו לא חיים בעולם מושלם

כפי שאנו מקווים. עלינו לבסס את הפרקטיקה על האיזון בין הסתברויות, אידיאלית אחרי סקירה סיסטמטית של כל העדויות של קבוצות המומחים.

### פרופ' בפיסט גלויץ Prof. Baptist Gallwitz

אני מסכים עם הצהרת המרכז הסוכרת הערמני אחר פרסום המחקרים ACCORD, Advanc-e ו-VA. עלי להוסיף כי עבור מטופלים מבוגרים יותר עם תחלואה נוספת יש למצוא יעדי HbA1c שונים וכי מניעת היפוגליקמיה היא מטרה טיפולית חשובה מאוד.

### פרופ' מוטי רביד Prof. Moti Ravid

הנושא של בקרה הדוקה על רמות גלוקוז בדם נע מטוסת סוג 1 לסוכרת סוג 2 מבלי שהיו סימוכין מתוך מחקרים מבוקרים אשר הדגימו את המשמעות המובהקת האמיתית של דבקות במשטר קפדני מאוד לעומת בקרה משוחררת יותר. תוצאות המחקרים על סוכרת סוג 2 ידועות לכל ואין צורך לחזור עליהן. באופן כללי, נמצא כי בקרה קפדנית (HbA1c 7) בהשוואה לבקרה פחות קפדנית (HbA1c 7.8) נמצאה קשורה עם יתרון צנוע מבחינת התקדמות והופעת סיבוכים מיקרו-וסקולריים, והפקטים וריאביליים ולא עקביים על מחלות כליליות או מקרו-וסקולריות.

לפיכך, עד כה, אין סיבה אמיתית לבקרת גלוקוז בסוכרת סוג 2 מתחת ל-7 HbA1c. מובן שיש לעודד מטופלים אשר יכולים להגיע לערכי HbA1c נמוכים יותר מבלי שהיה צורך להפריש בשינוי ניהול חייהם העדמליים והמשטר הטיפולי שבו הם מצויים. אולם, על הרופאים לא לספק מעט אינסולין גבוהות, שהן מסוכנות ולא משכנעות לכשעצמן, רק כדי להוריד את רמות HbA1c מתחת לשבעה אחוזים ובקשישים מתחת ל-7.5 אחוזים.

עלינו לוודא כי יש גורמי סיכון מובהקים יותר מבקרת גלוקוז, והדגש צריך להיות על בקרת לחץ דם ושומנים, שברוך כלל דורשים פחות מהמטופל וברוב המקרים קל יותר לטפל בהם.

לסיכום אני מבקש לשים את כל העניין בפרספקטיבה המתאימה. בדיקת גורמי הסיכון בסוכרת סוג 2 צריכה לכלול את כל האלמנטים החשובים בסדר החשיבות הנכון.

### פרופ' איבן טאק prof. Ivan Tkac

הרעיון ליצור קווים מנחים אשר "תפריד" על המטופל הוא מאוד שימושי אך קשה לביצוע. אני סבור כי את הקונספט של שימור והגנה על תאי בטא אין צורך לציין בתוך הקווים המנחים לעוסקים בדבר ולקרדיולוגים. אני מסכים לחלוקה קטגוראלית של המטופלים, אך לטעמי יש לעשות זאת בצורה מפורטת יותר.

1. בחולים אשר מטופלים במרגשים (sensitizers) לאינסולין או מעכבי DPP4 (סיכון נמוך להיפוגליקמיה), יעד הטיפול הוא HbA1c של שישה אחוזים.

2. בחולים אשר מטופלים בקומבינציה, כולל סולפנילאוריאד או glinide, ללא אידוע קרדיוסקולרי קודם (MI, שבץ וכו'), יעד הטיפול הוא HbA1c של 6.5 אחוזים.

3. בחולים אשר מטופלים באינסולין או שבעברם אידוע קרדיוסקולרי, יעד הטיפול הוא HbA1c של שבעה אחוזים.

בעזרת אסטרטגיה זו תתקבל ירידה בסיכונים המקור-וסקולריים עם סיכון מינימלי להיפוגליקמיה. שני המחקרים ADVANCE ו-VADT הראו כי מטופלים ללא מחלה מקור-וסקולרית או מחלה מקור-וסקולרית פחות מתקדמת יסלים למצוא תועלת במניעת התקדמות מחלה מקור-וסקולרית, לפיכך, יעד של שישה אחוזים (6.5 אחוזים) הוא הגיוני עבדים.

כפי שטענו הקולגות, טיפול אנטי-סוכרתי צריך להינתן יחד עם טיפול להורדה של רמות שומנים, טיפול כנגד יתר לחץ דם ואנטי-טסיות.

## פרופ' פאולו פוזיילי Prof. Paolo Pozzily

אני מסכים עם העדויות של פרופ' דל פרטו. בציני להדגיש את הקונספט של שימור ההגנה על תאי בטא כפקטור מפתח שיש להביא בחשבון בטיפול סוכרת סוג 2.

## פרופ' מוחמד עבד אן-ג'ני Prof. Abed il-gani Muhammad

בציני לציין שתי הערות, בנוסף למה שכבר נאמר:

1. מדוע מחלה קרדיוסקולרית בעבר מציבה את המטופל בקטגוריה של סיכון גבוה להיפוגליקמיה? לדוגמה, אם מטופל עם מחלת לב איסכמית וסוכרת מטופל ב-Actus ומטפחורמן, מדוע לא לנסות להשיג יעד של HbA1c מתחת ל-6.5 אחוזים או אפילו שישה אחוזים?

2. תרופות שפועלות דרך ציר incretin בעלות סיכון נמוך להיפוגליקמיה, אלא אם הן בשימוש יחד עם סולפנילאוריאד. לפיכך, יש להבטיח לקטגוריה של סיכון נמוך להיפוגליקמיה.

לטעמי, מתוך המחקרים האחרונים אנו למדים כי המטרה אשר ניצבת בפנינו היא למנוע מהיפוגליקמיה להתרחש ואחר כך להוריד עד כמה שניתן את ערך HbA1c תחת מגבלה זו. עדיף, אם אפשר, לעשות זאת בעזרת תרופות בעלות סיכון נמוך להיפוגליקמיה. במידה שמטופל נוקט לאינסולין על מנת להגיע לבקרה גליקמית, עלינו לעודד את הרופאים להתחיל עם Basal insulin ולא premixed insulin, זאת כיוון שאינסולין בזאלי קשור עם פחות היפוגליקמיות (מחקר T4) וזכיום אנו יודעים, מתוך מחקר HEART 2D, כי המגענות להשגת בקרת רמות סוכר בדם (אחרי צום או ארוחה) אינו משפיע על התוצאה הקרדיוסקולרית.

## פרופ' ברנרד זינמן Prof. Bernard Zinman

אני סבור כי יש עודף קטגוריות. מתוך המחקרים הרבים, אין ספק כי ערך HbA1c מתחת לשבעה אחוזים מוריד סיכון לסיכונים מיקר-וסקולריים. עבדי, זה מספיק כדי לקבוע את ערך היעד של HbA1c מתחת לשבעה אחוזים או קרוב לנורמה, אם ניתן להשיג זאת באופן בטוח. לטעמי, במחקר ACCORD היה שימוש בגישה אגרסיבית - עד חמש תרופות שונות ואינסולין. יש לציין גם את חשיבות עניין הטיפול ביתר לחץ דם ובשומנים.

## פרופ' ניקולס קטסילמברוס Prof. Nicholas Katsilambros

לדעתי, "סופר-הקלסיפיקציה" לתת קטגוריות קטנות לא תסייע להופאים הכלליים. אני מציע חלוקה פשוטה יותר. הבקרה החיובית של המלצות אלו היא הדגש שנתן על ההיפוגליקמיה.

אני סבור כי יש להוסיף הצעות כלליות יותר על מנת להדגיש חשיבות מצבים מקבילים (למשל, יתר לחץ דם), משום שמצבים אלה הם חשובים מאוד לפרוגנוזה ולתוצאות חשוכים אף יותר מההיפוגליקמיה.

## פרופ' פייר לפבר Prof. Lefebvre Pierre

למרות שאני מבין כי יעד HbA1c הוא מאוד מבלבל עבד הרבה דופאים, אני סבור כי מאמרו זה הוא מאוד "גלוקצנטרי". חשוב לזכור כי הגישה הטיפולית בסוכרת סוג 2 היא רחבה וכוללת בקרת לחץ דם ושומנים, הורדה של עודף משקל והפסקת עישון. רמות גלוקוז בדם ורמת HbA1c צריכות להיות חלק מאסטרטגיה זו. עם זאת, מדובר במורכב חשוב מאוד בשל המניעה של מחלות מיקר-וסקולריות.

## פרופ' אלן גרבר Prof. Alan Garber

המסקנה שביקשת שנסקור מבוסס ברובו על מידע שלא הוכח בעבר וכיום ברור שהוא אינו נכון - ההיפותזה ש"נרמול" רמות גלוקוז יגרמל את הדפקטים ואת הסיכונים של סוכרת.

למרות שקונספט זה מקורו מתצפיות בסוכרת סוג 1, הוא הורחב באופן לא מבוקר לסוכרת סוג 2 בידי דופאים רבים. קונספט זה נמצא במחקר DCCT כקשור עם סיכונים מיקר-וסקולריים, אך מעולם לא הוכח כי קשור עם סיכונים מקור-וסקולריים, למעט מחקר EDIC שבו היה ניסיון (מעיק) למעקב ארוך טווח אשר הדגים כנראה עיטוב בסיכונים אלה. חשיבה כזו מובילה לנסינות ליצור אפקט דומה על סיכונים מקור-וסקולריים כפי שלא נמצאו ב-UKPDS. מחקר זה יחד עם מחקר Kumamoto הראו את התועלת של בקרה גליקמית על סיכונים מיקר-וסקולריים אך לא מקור-וסקולריים.

בשל הכשלונות שנצפו במחקרים בסוכרת סוג

2, המחשבה היתה שככל שנוהד יותר את רמות הגלוקוז, נשפר את הסיכונים המקור-וסקולריים. נאמצים אלה עם בקרת גלוקוז דומים באופן גם למאמצים של הפיזיקאים שעוסקים בחלקיקים סאב-אטומיים ומנסים ליצור תיאוריה מאוחדת לכל דבר. שלושה מחקרים גדולים הוצגו ב-ADA. רוב החשש נובע מעודף התייחסות לתוצאות ACCORD. שיעורי CHD הכלליים בשתי זרועות המחקר היו די נמוכים, בעיקר בגלל הצלחת המודיפיקציה האגרסיבית של גורמי הסיכון ל-CHD. נמצאה עלייה קטנה ומובחנת סטטיסטית במספר ובפרופורציה של האירועים הללו אשר הוכחו כפאטאלים בודע האינטנסיבית. אין אפשרות לתת הסבר לאפקט זה בשל אופי מבנה המחקר, אשר ברובו לא מובנה מבחינת התערבות טיפולית. בניגוד לכך, לא VADT ולא ADVANCE מצאו סיכון או תועלת ל-CHD מבקרה גליקמית אינטנסיבית. לפיכך, מתוך ממצאים אלה ניתן להסיק כי אין קשר בין בקרה גליקמית והורדת סיכון ל-CHD - האזור גרם באופן בלתי נמנע לשני. בנוסף, אפשר שיימצא או לא ימצא קשר סיבתי ישיר בין סיכון ל-CHD והיפוגליקמיה סוכרתית בסוכרת סוג 2 או אפילו בסוכרת סוג 1.

במקום זאת, מה ששוב הוכח הוא שהיפוגליקמיה סוכרתית וסיכונים מיקר-וסקולריים הם קשורים סיבתי ולפיכך ירידה בהיפוגליקמיה מובילה לירידה בסיכונים מיקר-וסקולריים. מכאן שהעדים נותרו עבד מניעת מחלה מיקר-וסקולרית. מובן שזהו מאמץ חשוב.

ההודת סיכון של מחלה מקור-וסקולרית חשובה וידועה לכל. העוסחה לכך תלויה במודיפיקציה אגרסיבית של גורמי הסיכון הידועים ל-CHD, לדוגמה הורדת LDL עם סטטינים, טיפול ביתר לחץ דם וטיפול אנטי-טסיות, למשל אספירין. מחקרים רבים הוכיחו כי גישה זו עובדת בחולי סוכרת כגישה ברורה או בשילוב עם גישות טיפוליות אחרות, ומחקרים אחרונים הראו ירידה של CHD בחולי סוכרת.

לפיכך, טיפול בסוכרת הוא טיפול בשני מסלולים עם תרופות שונות לכל מסלול, תלוי במסלול. מובן שהיה פשוט יותר לו יכלנו לעקוב אחרי מסלול טיפולי אחד, אולם נכון להיום זה לא מציאות. על פי ממצאים אלה, אין לנעוץ בקרת גלוקוז אלא אם מישוה מוכן לבחור עיוורון ואי ספיקת כליות באוכלוסיה הסוכרתית. אחרי הכל, אוסף של מטופלים עיוורים על דיאליזה אך ללא מחלת לב הוא עדיף במעט על קבוצת מטופלים עם ראייה מצוינת אשר מתים בשיעורים דומים.

## ד"ר חוליו ויינשטיין Dr. Julio Vainstein

באופן כללי, אני סבור כי המאורעות האחרונים ופרסום מחקרים קליניים חשובים במהלך השנה האחרונה גרמו לבלבל רב. לפיכך, חשוב לנסות להביא סדר בדברים.

הארסנל היחסית גדול של תרופות אנטי-דיאבטיות



העניק כלים רבים וטובים יותר כדי לטפל במטופלים שלנו. יש בדינו EBV של מעל 25 שנה אשר מתייחס לצורך להשיג רמות של HbA1c מתחת לשבעה אחוזים. אני בטוח כי אין ספק בכך. כיום, אחרי קבלת תוצאות UKPDS, עלינו ליישם המלצות אלו. עבור המטופלים הצעירים, או אלה המטופלים בתרופות אנטי-היפרגליקמיות (ללא סיכון להיפוגליקמיה) נדרוש רמות סוכר נמוכות ו-HbA1c של 6.5 אחוזים ואפילו שיש אחוזים. ככל שאנו לומדים יותר על מחלת הסוכרת, אנו יודעים פחות. יש צורך במחקרים נוספים כדי להבין מחלה מורכבת זו.

### כחפי ז'אן לואיס צ'ייסון Prof. Jean-Louis Chiasson

אני חייב להודות כי הפתעתי מזהמלצות עבור רופאי המשפחה והקרדיולוגים, אך אני מופתע מההתנגדות של מובילי הדעה בעולם. לאחר שהאזנתי, קראתי ודנתי במחקר ACCORD, ADVANCE-1 ו-VADT, אני מוצא הוכחה חדשה ומרעננת לשנות את הקווים המנחים של CDA לטיפול גליקמי בסוכרת סוג 2 ( $HbA1c \geq 7.0\%$ ). בדרך לי היפרגליקמיה היא הפקטור העיקרי שמעורב בסיכונים מיקרו-וסקולריים, הדבר נתמך על ידי עדויות חזקות - כל נשכח זאת. אולם, לא בדרך עדיין אם היפרגליקמיה קשה בהתפתחות מחלה קרדיווסקולרית. במחקר ACCORD, שיעור האירועות של מחלה קרדיווסקולרית הוא נמוך מאוד ותוצאות האירועים הקרדיווסקולריים (CV) יכולות להיות "מזל סטטיסטי". אם בחנים מחקר זה יחד עם המחקרים של VADT ו-ADVANCE, ניתן להסיק כי הורדת מתחת ל-6.5 אחוזים בחולים שמטופלים כגון פקטורי סיכון אחרים (דיסליפידמיה ויתר לחץ דם) לא מקנה יתרון נוסף. אולם, אני מאמין כי יש לפרש זאת כעובדה שאין קשר בין בקרה גליקמית הורדה של סיכון למחלה קרדיווסקולרית. אני כן מסכים כי על הקווים המנחים יש להוסיף את הטיפול האגרסיבי בכל גורמי הסיכון של מחלה קרדיווסקולרית. עבור רופאי המשפחה, אין ספק כי הפתולוגיה הקלה ביותר לטיפול היא דיסליפידמיה, אחריה יתר לחץ דם, בעוד המצב הקשה ביותר לטיפול הוא היפרגליקמיה. מובן כי יש גם לעודד הפסקת עישון והורדה של משקל עודף.

מבחינת יעדים מיוחדים עבור אוכלוסיית הקשישים, אני בטוח כי ניתן לקיים דיון דומה לגבי הגדרת מהו קשיש! אולם, אני מסכים כי היעדים צריכים להיות אינדיבידואליים. מובן ששימור תאי בטא הוא רצוי. כאשר יש חוקר תרופות אשר ישמור תאי בטא, אהיה הראשון להשתמש בהן. בעיניים, הורדת רמות גלוקוז בדם אכן מורידה את הגלוקוטוקסיות ומשפרת את תגובת תאי בטא. מעניין כי במחקר VADT, היפרגליקמיה נמצאה כפרדיקטור חזק למחלה קרדיווסקולרית, חזק מ-MI קודם. שוב, יש להזהר

מלפרש זאת כחסי סיבה-תוצאה. אפשר כי גורמים אחרים, למשל טיפוליות אוטונומית, יהיו פקטור מאיץ. אין אחד מהמחקרים לא בני לענות על שאלות אלו. לפיכך, יש כאן אינפורמציה כדי להעלות היתוותה נוספת ולבנות RCT חדש מתאים. לסיכום, אני מעדיף לשמור על הקווים המנחים של ADA ו-CDA-1 לגבי  $HbA1c \geq 7.0\%$ . אני מאמין שהורדה נוספת של HbA1c מתחת ל-6.5 אחוזים תהיה בעלת השפעה משמעותית על הסיכונים המיקרו-וסקולריים וכמובן לא על הסיכונים המקרו-וסקולריים. יש לציין כי יש לטפל במקביל באגרסיביות בפקטורי סיכון האחרים למחלה קרדיווסקולרית.

### כחפי מייקל נאוק Prof. Michael Nauck

אני מסכים עם המלצות הקולטות שלי. ברצוני להעיר רק הערה אחת: אתה קובע את ערך היעד של HbA1c רק על בסיס הסיכון להיפוגליקמיה.

### כחפי יאן שראהה Prof. Jan skrha

הרעיון שלך מעניין מאוד בהתחשב בממצאים האחרונים. סוכרת סוג 2 היא מחלה מורכבת ויש לשקול את כל האפקטים הנוספים כגון דיסליפידמיה, השמנת יתר ויתר לחץ דם. מבחינה פרקטית, כמה מהטיפולים הם קלים יותר (תרופות להורדת שומנים ויתר לחץ דם), אולם מבחינת הטיפול להורדת רמות גלוקוז בדם, אנו מצויים באתגר קשה ומתמיד. הרבה מהמטופלים שלנו עם סוכרת סוג 2 לא נמצאים עם תוצאות טובות יותר למרות שאנו מקפידים על טיפול (פעילות גופנית מועטה פועלת כתגובה סותרת). ברצוני להציע עוד שתי קטגוריות של מטופלים, אלה עם סיכון נמוך לאירועים קרדיווסקולריים לעומת אלה עם סיכון גבוה. בקבוצה הראשונה אנו יכולים לטפל בצורה אינטנסיבית יותר (HbA1c עד שישה אחוזים), אולם בקבוצה השנייה היעד יכול להיות פחות קפדני ( $HbA1c \leq 8\%$ ). דבר זה יכול להיות נוח יותר לרופא הכללי. מובן שכל מקרה צריך להיות מותאם למטופל וההחלטות שלנו מתבססות על תגובת המטופל (ותופעות הלוואי). יש לשקול כל טיפול תרופתי (לא רק עבור הורדת רמות סוכר בדם). מובן שתוצאות טובות יותר לרוב קשורות עם פרוגנוזה טובה יותר.

### כחפי ג'רמיה בולי Prof. Geremia Bolli

אני רוצה להודות לך עבור הערותיך לגבי יעד המטרה של HbA1c אחרי פרסום מחקרי ACCORD/Advance/Vadat וכו'. נהדר כי יש מישהו שמביע עניין ופועל למען רופאים כלליים ופנימאים אשר לא תמיד מעודכנים בנושאי הסוכרת. באיטליה, קרדיולוג אחד כבר ציין: "...

אין טעם לטפל בסוכרת...!!!  
DIABETES CARE פרסם באוקטובר האחרון את המלצות הספציפיות של ה-ADA. מומלץ לבחון המלצות אלו.

ראשית כל, מחקרי ACCORD /Advance/Vadat וכו' הם לא מחקרים שליליים. Steno 2 הראה כי האפקטים ה"טובים" של טיפול ובקרה אינטנסיביים מופיעים לאחר יותר משמונה שנים אך לא לפני. כל המחקרים הללו הופסקו מוקדם מדי כדי לבדוק את ההשפעה המקרו-וסקולרית. זה אומר כמובן כי HbA1c בערך המטרה "משתלם" בצעירים מאשר בחולים מבוגרים עם ירידה בתוחלת החיים שלהם.

נקודה שנייה, יעד HbA1c. מחקר ACCORD ודומיו לא מסייעים כיוון שמשך המחקר כל כך קצר ובנוסף השימוש בתרופות להורדת גלוקוז בדם הוא בסימן שאלה. הרופאים האמריקאים ב-ACCORD עשו הכל כדי להוריד את רמות הגלוקוז בדם מבלי להתייחס למשקל הגוף, היפרגליקמיה וכו'. לטעמי, לא מדובר בטיפול טוב.

מובן ש-HbA1c של שישה אחוזים לא יכול להיות מסוכן, זהו הרי ערך "נורמלי" ומה שנורמלי הוא על פי הגדרה חייב להיות טוב. אני מניח כי מה שרע היא הדרך שבה מושג HbA1c נורמלי (היפרגליקמיה, עלייה במשקל הגוף).

עליך להיות רופא טוב כדי להוריד HbA1c לשישה אחוזים ללא היפרגליקמיה ועלייה במשקל הגוף. רוב הרופאים לא מסוגלים לעשות זאת.

נקודה שלישית, המסמן שלך הוא נהדר, כיוון שאתה מזכיר ומזכיר לכולם את הסיכונים בשימוש בתרופות. ניתן לפשט זאת:

< מטפורמין אינו גורם להיפרגליקמיה אך מעלה היפרגליקמיה כאשר ניתן יחד עם סולפנילאוראה (SU) או אינסולין. יש לזכור זאת.

< SU הוא פחות אופטימלי, ומעכבי DPP-IV עדיפים בגלל סיכון נמוך יותר להיפרגליקמיה. היפרגליקמיה שנגרמת מ-SU היא שכיחה מאוד אולם לא מוערכת מספיק בעיקר בשילוב עם אינסולין.

< אינסולין - יש להפסיק את השימוש ב-premixed insulin, שבו הרופאים הכלליים נוטים להשתמש רבות. יש לעודד את השימוש באינסולין בזאלי ואם יש צורך להשתמש גם באינסולין של הארוחה (prandial), בזריקות.

נקודה רביעית, אני ממליץ על HbA1c כמטרה אלא על מניעה של היפרגליקמיה ( $BG > 4.0 \text{ mmol/l}$ ), או  $BG > 72 \text{ mg/dl}$  על פי ההגדרה החדשה) ואחר כך להשיג את ערך HbA1c: טוב (אם הרופא והמטופל טובים), רע (אם שניהם רעים). כן, ניתן לשמור על עניין שבעת האחרים אך אתה יכול להצליח טוב יותר (מבלי לגרום להיפרגליקמיה) או פחות טוב (אם למטופל יש היפרגליקמיה).

# שינוי כיוון במניעה וטיפול בסוכרת סוג 2

**בניסיון למנוע, לדחות או לצמצם את נזקי ה-CVD בחולי סוכרת, איזון מדוקדק עשוי להיות מכריע. עיתויו של האיזון המדוקדק חשוב לא פחות ואולי אף יותר מהאיזון עצמו ובתנאי שהוא ניתן מוקדם, עם פרוץ המחלה. מסקנות המחקרים האחרונים ד"ר חוליו וינטטיין**

סוכרת מסוג 2 מאופיינת בהיפרגליקמיה ובסיכון גבוה לפתח מחלה קרדיווסקולרית.

היפרגליקמיה היא הקריטריון העיקרי המשמש גם לאבחון סוכרת, מהווה גם מטרת הטיפול בה וגם (ביחד עם HbA1c) כסמן לאיזון המחלה. ללא קשר לטיפול התרופתי והתזונתי, במרבית החולים מופיעה הרעה פרוגרסיבית באיזון, במקביל (ואולי בעקבות) לירידה במסת תאי בטא. עובדה זו תוארה ופורשה על ידי חוקרי ה-UKPDS כמחלה הטבעי של מחלת הסוכרת מסוג 2.<sup>1</sup> אף על פי כן, שמירה על רמות סוכר בדם בטווח הנורמה היא חיונית ביותר, מאחר שהיא קשורה בהפחתה ניכרת בהתפתחות ובהחמרה של סיבוכים מיקרו-וסקולריים כגון רטינופתיה, נפרופתיה ונירופתיה, הן בסוכרת מסוג 1 והן בסוכרת מסוג 2.<sup>1,2</sup> ברם, השאלה הנשאלת היא האם שמירה והקפדה יתרה על רמות סוכר בדם, בשאיפה להגיע לנורמו-גליקמיה, קשורה גם בהפחתת הסיכון המקרו-וסקולרי הקשה, המחלה הקרדיווסקולרית (CVD).

CVD מהווה את הסיבה העיקרית לתחלואה ולתמותה באנשים הלוקים בסוכרת ולנטל כלכלי עצום על מערכת הבריאות.<sup>3,4</sup> על אף ההתקדמות המרשימה שחלה בשני העשורים האחרונים ביכולתנו למנוע CVD ולטפל בה, עדיין חולי סוכרת לוקים פי שניים עד שלושה יותר באוטזמים בשירי הלב ובאירועים מוחיים, ופי שניים בתמותה, בהשוואה לאנשים ללא סוכרת.<sup>5</sup> טרשת העורקים היא קשה, מוחשת ומוקדמת יותר בסוכרתיים. סוכרת מהווה גורם סיכון עצמאי ובלתי תלוי ל-CVD,<sup>6</sup> כמו גורמי הסיכון הקלאסיים האחרים.

## הקשר להיפרגליקמיה

העוריות האפידמיולוגיות מצביעות על עלייה בתמותה על רקע CVD במקביל לעלייה ברמת הגלוקוז בדם וה-HbA1c.<sup>7,8</sup> בנוסף, נגזלו מספר מנגנונים אטורוגניים המשועלים על ידי היפרגליקמיה.<sup>9</sup> למרות עדויות מבוססות אלו, המסבירות היטב את הקשר בין היפרגליקמיה ו-CVD ובניגוד מוחלט לציפיות, כמה מהמחקרים ההתערבותיים לא הצליחו לאמת את הקשר בין היפרגליקמיה ו-CVD. תוצאות רצנטיות של שלושה מחקרים גדולים שבדקו קשר זה אינן מאפשרות להניח כי הטיפול האינטנסיבי

בהיפרגליקמיה עשוי לצמצם ולהפחית מהתחלואה ומתמותה על רקע CVD בקרב חולי סוכרת.

מחקר ה-ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes),<sup>10</sup> ה-ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular Disease) ומחקר ה-VADT (Veterans' Administration Diabetes Trial),<sup>12</sup> מערערים את ההנחה כי איזון מדוקדק של רמות הסוכר בדמם של חולי סוכרת מסוג 2 עשוי לצמצם תחלואה ותמותה על רקע CVD.

במחקר ACCORD שבדקו השפעת הטיפול האינטנסיבי (במטרה להגיע ל-HbA1c תקין) והשפעתו על תחלואה ותמותה על רקע CVD בחולי סוכרת מבוגרים (גיל ממוצע בתחילת המחקר - 62 שנה), עם משך מחלה ארוך (עשר שנים) וגורמי סיכון נוספים ל-CVD. תוצאות המחקר מצביעות על כך שהורדת ה-HbA1c מ-8.1 אחוזים ל-6.7 אחוזים בתוך כארבעה חודשים ועד 6.3 אחוזים כעבור שמונה חודשים נוספים, למשך תקופה של כשלוש שנים וחצי, היתה כרוכה בתמותה יתר. נמצאו 282 מקרי מוות, מכל הסיבות, בקרב הקבוצה שטופלה אינטנסיבית, לעומת 242 בקבוצת הביקורת. החוקרים שללו היפרגליקמיה כמורה כהסבר לתמותה היתר בקבוצת הטיפול. הם גם לא איתרו תרופה או קבוצת תרופות אשר ניתן לייחס להן את הממצאים שתוארו.

מחקר ה-ADVANCE עקב אחרי 11,140 חולי סוכרת מסוג 2 מ-20 מדינות שונות במשך כחמש שנים. מטרת המחקר היתה לבדוק את השפעת האיזון האינטנסיבי (HbA1c נמוך מ-6.5 אחוזים) והורדת לחץ הדם באמצעות מעכב ACE ומשתן, על תוצאים מקרו ומיקרו-וסקולריים. רמת ה-HbA1c ירדה בקבוצת הטיפול מ-7.5 אחוזים ל-6.5 אחוזים ול-7.3 אחוזים בקבוצת הביקורת. נמצאה ירידה כללית בשיעור ממוצע של עשרה אחוזים פחות בתוצאים המקרו והמיקרו-וסקולריים, בשתי קבוצות הטיפול. שכיחות ההיפרגליקמיה, כמו גם הצורך באשפוזים, היתה באופן משמעותי גבוהה יותר בקבוצת הטיפול האינטנסיבי.

מחקר ה-VADT עקב במשך כשש שנים אחרי 1,791 חולי סוכרת מסוג 2. ממוצע גיל המשתתפים היה 60 שנה, עם משך של כ-12 שנה וממוצע HbA1c = 9.4%. בדומה לשני המחקרים שתוארו,

גם מחקר זה חילק באופן אקראי את החולים לשתי קבוצות, באחת מהן קיבלו טיפול אינטנסיבי (טיפול פומי מדי 1 ואו אינטולין) ואילו הקבוצה השנייה טופלה קונבנציונלית. קבוצת הטיפול השיגה ערך של HbA1c של 6.9 אחוזים לעומת 8.4 אחוזים בקבוצת הביקורת. אירועי היפרגליקמיה היו פי ארבעה שכיחים יותר בקבוצת הטיפול, ובשתי הקבוצות נצפתה עלייה במשקל, אם כי מעט גדולה יותר בקבוצת הטיפול. נצפו 29 מקרי מוות על רקע CVD בקרב קבוצת הביקורת, לעומת 36 מקרים בקבוצת הטיפול.

אחת התצפיות המעניינות של מחקר זה היא שלמשך של הסוכרת היה כוח חיזוי משמעותי לגבי התוצאים הראשוניים (primary end point) ונמצא כי הטיפול האינטנסיבי אשר הביא לאיזון מדוקדק במהלך העשור הראשון למחלה היה קשור עם פחות אירועים קרדיווסקולריים באופן משמעותי. לעומת זאת, האיזון המדוקדק, כאשר ניתן ומיושם בעשור השני של הסוכרת, לא רק שלא הועיל אלא אף הזיק מבחינה קרדיווסקולרית.

ממצא זה עשוי להסביר כי מניעת CVD בחולי סוכרת מתחילה עם איזון מדוקדק, מיד עם פרוץ הסוכרת, בשלביה המוקדמים ביותר של הסוכרת ואולי אף בתקופה הטרום-סוכרתית (IGT) ואו (IFG). ממצא חשוב זה עשוי גם להסביר חלקית את התוצאות הסותרות כביכול הבלתי צפויות בחלק מהמחקרים השונים, כאשר נבדק הקשר בין איזון מדוקדק ו-CVD.

מחקר ההמשך של ה-UKPDS, שאף הוא פורסם השנה<sup>13</sup>, עקב אחרי חלק מהמשתתפים במחקר ה-UKPDS המקורי<sup>1</sup> (3,277 מתוך 4,209 חולים שעברו רטומיזציה במחקר המקורי), מעקב שנמשך כעשר שנים. עם גמר המחקר המקורי, בשנת 1998, המשתתפים שקיבלו טיפול קונבנציונלי עברו לטיפול אינטנסיבי יותר ואילו אלה שהיו על טיפול אינטנסיבי קיבלו טיפול פחות אגרסיבי. התוצאה הסופית משנייהם אלה, לאחר תום המחקר המקורי, היתה איזון סוכרת דומה בשתי הקבוצות. כל המשתתפים ב-UKPDS המקורי גויסו למחקר כאשר היו בשלבים ההתחלתיים של מחלת הסוכרת שלהם.

בניגוד לשלושת המחקרים שהוזכרו כאן, במחקר המשך של ה-UKPDS נמצא שיפור משמעותי בתחלואה ובתמותה מ-CVD לאחר כעשר שנות

מעקב, בקרב אותם חולים אשר במחקר המקורי הוענק להם טיפול אינטנסיבי. זאת, למרות העובדה שכאמור בזמן המעקב לא היה הבדל משמעותי ב-HbA1c בין שתי הקבוצות. החוקרים מתרשמים וסבורים כי האיוון המדויק אשר הוענק לחולים אלה במחקר המקורי, כ-15 שנה קודם, מיד עם פרץ הסוכרת, הוא אשר תרם להפחתת אירועי תחלואה ותמותה על רקע CVD בהמשך חייהם.

נראה, אם כן, כי על מנת למנוע, לדחות או לצמצם את מקי ה-CVD בחולי סוכרת, איוון מדויק עשוי להיות מכריע ובתנאי שהוא ניתן מוקדם, עם פרץ המחלה. עיתוי של האיוון המדויק חשוב לא פחות ואולי אף יותר מהאיוון עצמו. החוקרים מייחסים חשיבות עליונה לממצא זה ומכנים אותו "גורם הירושה" – Legacy effect.

ממצא זה מזכיר את שתואר כבר במחקר ההמשך של ה-DCCT, ה-EDIC<sup>14</sup>, שבו מצאו החוקרים כי שבע שנים לאחר תום המחקר, חולי סוכרת מסוג 1, שטופלו אז אינטנסיבית, ממשיכים להיבנות מבריאות כללית טובה יותר, עם הפחתה משמעותית הולכת ועולה בסיבוכים המיקרו ובעיקר המקרו-וסקולריים. זאת, למרות שבתקופת המעקב לא היה כבר הבדל משמעותי ב-HbA1c מאזור ששתי הקבוצות טופלו אינטנסיבית. החוקרים הסיקו כי פער זה בהתפתחות ובחומרת הסיבוכים בין שתי הקבוצות נובע עדיין מהתקופה שבה החולים השתתפו במחקר, כ-15 שנה קודם. לדעתם, האיוון האינטנסיבי שהוענק לחולים עם תחילת המחלה ממשיך להיות רלבנטי גם לאחר שנים רבות. הם כינו תופעה זו בשם Metabolic Memory.

מחקר ה-STENO 2<sup>15</sup> פורסם אף הוא השנה. החוקרים בדקו ועקבו אחרי 160 חולי סוכרת מסוג 2 עם מיקרו-אלבומינוריה במשך כ-13 שנה. חלקם קיבל טיפול קונבנציונלי וחלקם טיפול אינטנסיבי, אשר נועד לטפל באופן אגרסיבי לא רק ברמות הסוכר בדם כי אם גם בגורמי הסיכון הגלויים לסוכרת. תוצאותיו מראות כי טיפול אינטנסיבי לאורך זמן ולכל גורמי הסיכון הקרדיווסקולריים עשוי לצמצם משמעותית תחלואה ותמותה על רקע CVD.

נושא מקביל חשוב ביותר, אשר לא הוזכר כאן ומפאת חשיבותו ראוי לזכור, נוסף ונפרד, הוא הטיפול התרופתי להיפרגליקמיה והקשר שלו עם CVD.

היפרגליקמיה ועלייה במשקל הן תופעות לוואי ידועות, שכחות, צפויות ובלתי רצויות בחלק ניכר מהתרופות לטיפול בסוכרת. מרבית החולים העורבים לטיפול אינטנסיבי גם עולים במשקל וגם מסתכנים בסיכון יתר ללקות בהיפרגליקמיה. במקביל, שתי תופעות לוואי אלו מהוות בעצמן גורמי סיכון נוספים ל-CVD וכוכב משקלן כגורם מחמיר סיבוכי סוכרת טרם הוכר עד תום. קיימות קונטר-ורסיות, תוצאות סותרות והפוכות, במחקרים שונים ועדיין הנסתר עולה על הגלוי גם בנושא חשוב זה.

הנתונים שהוזכרו עד כאן, המהווים רק חלק יחסית זעיר מאסוף מידע בעניין הקשר בין היפרגליקמיה ו-CVD הכניסו סימני שאלה רבים לגבי הגישה לטיפול בחולה הסוכרת ובעיקר הובילו לשאלת השאלות: טיפול אינטנסיבי או קונבנציונלי? לטפל? במי? מתי? ואם לטפל, במה? נראה כי עדיין אין בידינו את כל התשובות לכל השאלות ונדרשים מחקרים רבים נוספים כדי לשפוך אור ולהשיב על שאלותינו. חלקם נמצא כבר בשלבים מתקדמים ואחרים בראשיתם.

## עקרונות בסיסיים לטיפול מוצלח בסוכרת

עבור אחדים מבכירי רפואת הסוכרת בעולם, המצב הנוכחי, על אף סימני השאלה שפתוחים עדיין, מהווה תשתית ראייתית מוצקה מספקת על מנת לקבוע בוודאות כי הטיפול בחולה הסוכרת החדש, הנאיבי, צריך לכלול מלכתחילה, מיד עם הגילוי, שלושה סוגי תרופות אנטי-דיאבטיות במקביל<sup>16</sup>: מטפורמין, במטרה להוריד מהתנגדות לאינסולין; גליטוזון, במטרה להוריד תנגדות לאינסולין וגם לשמר את תאי הבטא, ואקסנטייד (ביאטה), במטרה להוריד משקל גוף עודף.

בנוסף, לשלוש התרופות מספר יתרונות משותפים: שלושתן מורידות את רמות הסוכר בדם מחזר מבלי

לגרום לא לעלייה במשקל ולא להיפרגליקמיה. על סמך הנתונים את התגובות הקיימים, הולכים ומתגבשים קריטריונים והמלצות, עדיין באופן בלתי רשמי (בשלב זה, בעיקר כאמור מפי דעתם של מומחים בעלי שם בארץ ובעולם), אשר ניתן באמצעותם להבין את העקרונות המנחים הבסיסיים לטיפול מוצלח בסוכרת וסיבוכיה:

1. איוון מדויק של הסוכרת מלווה במניעה ובשיפור משמעותיים של הסיבוכים המקרו-וסקולריים.
2. ככל שגילה מוקדם יותר את הסוכרת, הסיכוי למנוע את סיבוכיה גדל יותר.
3. מיד עם גילוי הסוכרת, לטיפול האינטנסיבי עשוי להיות יתרון עתיד משמעותי.
4. לטיפול האינטנסיבי בגורמי הסיכון ל-CVD הנספים, באמצעות סטטינים, מעכבי או בלמי RAS ומדללי-דם, בסמוך לגילוי המחלה, יש יתרון בריאותי במניעת הסיבוכים הנמאחרים.
5. נראה כי לטיפול בתרופות אנטי-דיאבטיות, אשר אינן ידועות כמהוות בעצמן גורם ירועני להחמרת סיבוכי הסוכרת (מטפורמין, אקרוס, רימונבט, מעכבי ה-DPP4 ומחקות ה-GLP-1), יש יתרון לטוח הארוך.
6. לסוכרת, סוכרת היא מחלה קשה, מורכבת ומסוכנת. לחולים שונים, מאפיינים שונים. שונה הגישה הטיפולית בחולה הצעיר לעומת החולה הזקן, בחולה החדש לעומת החולה הוותיק, בחולה עם רקע או בלי רקע קרדיווסקולרי, בחולה השמן והרזה, בחולה עם או בלי גורמי סיכון נוספים, בחולה עם או בלי אלבומינוריה, רטינופתיה או נירופתיה וכן הלאה.
7. קיים היסוס מבחר גדול של תרופות המאפשרות לט בטר קלות, בהשוואה לעבר, להתאים את "החליפה ההולמת" עבור כל אחד ואחד ממטופליו. שימוש מושכל בהן, בעיתוי הנכון, כתוספת להקפדה על אורח חיים בריא, עשוי לסייע משמעותית במניעה ובטיפול במגיפת הסוכרת.

**ד"ר חולי וינשטיין, מנהל היחידה לסוכרת, מרכז רפואי ע"ש א. וולפסון, נשיא האגודה הישראלית לסוכרת**

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) Lancet 352:837-853, 1998  
2. The 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 329:977-986, 1993  
3. Pyorala K. et al.: Diabetes and atherosclerosis: An epidemiologic view. Diabetes Metab Rev 3:463-524, 1987.  
4. King H et al. Global burden of diabetes- 1995-2025: prevalence, numerical estimates and projections. Diabetes Care. 1998;21:1414-31.  
5. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 16:434-444, 1993  
6. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H: The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. Arch Intern Med 164:1422-1426, 2004  
7. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S: The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. Diabetes Care 22:233-402, 1999

8. Khaw KT, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, Welch A, Day N: Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk). BMJ 322:15-18, 2001  
9. Brownlee M: Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature 414:813-820, 2001  
10. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 358:2545-2559, 2008  
11. The ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 358:2560-2572, 2008  
12. Presented at the 68th Scientific Session American Diabetes Association, June 2008 California.  
13. 10-Year Follow-up of intensive Glucose Control in type 2 Diabetes.  
14. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. NEJM 2005;353:2643-53  
15. Gaede P et al.: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. Steno 2. N Engl J Med 358:580-591, 2008.  
16. Ralph De Fronzo. Presented at the 68th Scientific Session American Diabetes Association, June 2008 California.USA.

# טיפול מוקדם באינסולין בסוכרת מטיפוס 2



## האפשרויות, היעילות והמגבלות של טיפול מוקדם באינסולין בחולי סוכרת מטיפוס 2

פרופ' מוטי רביד

המצטברת של נפרופתיה ושל רטינופתיה. במחקר ה-UDPDS נכללו אמנם חולים חדשים בלבד, אולם ההשוואה נעשתה בין חולים שטופלו אינטנסיבית בעזרת תרופות פומיות עם או ללא תוספת אינסולין ושמרו על HbA1c של שבעה אחוזים, לבין הקבוצה שקיבלה טיפול סטנדרטי ושמרה על ערכי HbA1c של 7.9 אחוזים בממוצע. במחקר נמצא קשר מובהק הפוך בין מידת איוון הסוכר לבין ההיארעות המצטברת של סיבוכים מיקרו-וסקולריים והיארעות אוטם בשריר הלב (תמונה מס' 1).

שני מחקרים אלה ורבים נוספים מאפשרים לומר כי שמירה על איוון מיטבי של הסוכר קשורה בשיעור נמוך יותר של סיבוכים מיקרו ומקרו-וסקולריים בסוכרת מטיפוס 2. אין במחקרים אלה כל מידע המאפשר לומר כי יש עדיפות לאיוון בעזרת אינסולין לעומת איוון על ידי תרופות אחרות.

דגם המחקר הנדרש על מנת לענות על השאלה בדבר היתרון של טיפול מוקדם באינסולין הוא כדלקמן: יש לגייס חולים שזה עתה אובחנו ולחלק אותם אקראית לשתי קבוצות, האחת תטופל באינסולין והשנייה בתרופות פומיות. בשתי הקבוצות תישמר רמה זהה של HbA1c ובשתייהן יישמר איוון טוב ושווה של לחץ הדם והשומנים. מטרת המחקר העיקרית (Primary end-points) יהיו שיעור הופעה או החמרה של רטינופתיה,

סוכרת מטיפוס 2. הבעיה הקונספטואלית בנושא זה היא העדר מודעות להבדל העקרוני התיאורטי בין השפעת טיפול מוקדם באינסולין לבין השפעת איוון טוב של רמות הסוכר. רוב המחקרים הכותבים בזכות טיפול מוקדם באינסולין מביאים לחיזוק טיעוניהם את תוצאות המחקרים שמצאו ירידה בסיבוכים המיקרו-וסקולריים והמקרו-וסקולריים בעקבות איוון מוקדם של הסוכר והורדה ממושכת של HbA1c.

דוגמה בולטת לסוג זה של חשיבה אפשר למצוא במאמר שפורסם לאחרונה על ידי צמד חוקרים מהולנד וארצות הברית<sup>6</sup>. המאמר פותח במשפט (בתרגום לעברית): "התחלה מוקדמת של טיפול באינסולין מסייעת בהורדת הסיכון לסיבוכים המיקרו והמקרו-וסקולריים של סוכרת מטיפוס 2". המאמרים המצוטטים הם שניים: המחקר של Ohkubo<sup>7</sup> והנתונים מאיוון הסוכר במחקר

ה-UKPDS<sup>8</sup>. במחקר של Ohkubo לא השתתפו חולים עם סוכרת חדשה. משך הסוכרת בעת הכניסה למחקר היה 6.6 שנים. כמו כן, כל החולים טופלו באינסולין וההשוואה נעשתה בין אלה שקיבלו טיפול אינטנסיבי ושמרו על HbA1c בערך ממוצע של שבעה אחוזים לבין אלה שקיבלו טיפול "רגיל" ושמרו על HbA1c ממוצע של 7.7 אחוזים. הפרש זה של 0.7 נקודות אחוז תרם, לדעת החוקרים, לירידה משמעותית בהיארעות

סוכרת מטיפוס 2 הולכת ולוכשת ממדי מגיפה לא רק בארצות המפותחות, אלא אף ואולי בעיקר בארצות המתפתחות. לפי הערכת ארגון הבריאות העולמי, חיים כיום בעולם קרוב ל-250 מיליון חולי סוכרת, ומספרם יעלה ל-380 מיליון ב-2025. כבר כיום, יותר מ-50 אחוז מחולי הסוכרת שמתחת לגיל 20 הם מטיפוס 2<sup>1,2</sup>.

על גבי הרקע התורשתי של תנגדות לאינסולין, גורם עודף קלוריות ממושך ורצוף לעלייה בתנגדות הכבד לאינסולין, ירידה ביעילות האינסולין בריכוז ייצור גלוקוז בכבד, השמנה של הכבד, עלייה בייצור שומנים (בעיקר VLDL – triacyl glycerol) הגורמים נוק לתאי בטא שבלבל ולכן פגיעה נמשכת ביכולת הפרשת אינסולין, עד לעלייה בסוכר הדם והתפתחות סוכרת<sup>3</sup>.

לטיפול באינסולין יש יכולת להוריד את התנגדות לאינסולין ולהסב לאחר את הקסקדה של שלבי הנוק לחילוף החומרים של הפחמימות והשומנים<sup>4,5</sup>, לכן הרעיון של טיפול מוקדם באינסולין בחולי סוכרת מטיפוס 2 זוכה לתשומת לב גוברת והולכת מצד קלינאים וחוקרים, אולם כמו לגבי מזג האוויר, יש הרבה מאוד דיבורים, כלומר כתיבת מאמרי סקירה ומאמרי מערכת, אך מעט מאוד מחקר מתוכנן אשר יאפשר להסיק מסקנות ברורות לגבי האפשרויות, היעילות והמגבלות של טיפול מוקדם באינסולין בחולי



שיעור הכפלה של קריאטינין או התפתחות של אי ספיקת כליות סופנית ואינדקס משולב של סיבוכים מקרו-וסקולריים.

מחקר מסוג זה לא בצע מעולם ואף לא תוכנן עד כה. לכן, בעוד אנו משופעים במידע בדבר התועלת באיזון מיטבי של הסוכר, אין בידינו כל עדות ישירה שאיזון על ידי אינסולין עדיף על איזון באמצעים אחרים.

ההנחה המובנית במאמרים רבים התומכים בשימוש מוקדם באינסולין היא כי בעזרת אינסולין ניתן להשיג איזון טוב ביותר קלות מאשר בעזרת טיפול פומי. אולם כנגד דעה זו, אשר כאמור לא הוכחה מחקרית, עומדת הרתיעה של חולים ושל רופאים רבים להתחיל טיפול מוקדם באינסולין כיוון שהחולה המטופל באינסולין נתפש, פסיכולוגית, כחולה קשה יותר.

מחקרי תצפית, המתפרסמים חרשות לבקרים, מראים תמותה מוגברת ושיעור סיבוכים מוגבר בין החולים המטופלים באינסולין<sup>9</sup>. המסקנה, המובנת מאליו, היא כי ההשוואה אינה ראויה כיוון שלא מדובר במחקר אקראי פרוספקטיבי, אלא שהחולים המבוגרים יותר, שהמחלה בהם ממושכת יותר, הם אלה המקבלים אינסולין. מסקנה זו איננה מסייעת להוריע את החולים ואף לא את הרופאים המטפלים בהם.

לדוגמה: Khalangot וחב<sup>9</sup> פרסמו נתונים על יותר מ-30,000 חולי סוכרת מטיפוס 2 באוקראינה והראו שבין החולים אשר טופלו באינסולין היתה תמותה גבוהה בשיעור פי 2.34 לעומת החולים שטופלו בתרופות פומיות. הדיווח אמנם כולל הימצאות יחס ישר בין שיעור התמותה לבין משך הסוכרת וגיל החולים, אך לא די בעובדות אלו כדי למחוק, או לפחות לאזן, את הורשם הקשה הנוצר למקרא הנתונים בדבר עודף התמותה הניכר תחת טיפול באינסולין.

למרות כל ההסתייגויות שהוזכרו, עדיין חוקרים רבים יותר ויותר מאמינים כי גם בחולי סוכרת מטיפוס 2 נכון להתחיל טיפול באינסולין מוקדם ככל האפשר. מלבד תחושת בטן, האם יש בידינו מידע של ממש שעליו אפשר לבסס נטיית לב זו? המחקרים המתחייבים לשאלה זו אינם מגובשים דיים וקיימים ספקות רבים לגבי מידת האובייקטיביות של רובם כיוון שהם זוכים לעידוד ודחיפה חזקה מאוד מחברות התרופות המייצרות אינסולין וחלקם הגדול נערך ביוזמת יצרניות האינסולין. עם ולמרות הסתייגויות אלו, העדויות ההולכות ומצטברות מאפשרות להתחיל דיון בשאלה זו.

Weng וחב<sup>10</sup>, חילקו 382 חולי סוכרת חדשים לשלוש קבוצות, האחת טופלה פומית, השנייה בהזרקות אינסולין והשלישית במשאבת אינסולין. בשלוש הקבוצות הושגה החזרת ערכי סוכר הדם לתחום התקין (Euglycemia), כאשר ההשפעה

של משאבת האינסולין היתה המהירה ביותר וזו של התרופות הפומיות האטית ביותר (ראו טבלה מס' 1). הממצא המרשים הוא כי ביותר ממחצית החולים שטופלו במשך כשבועיים במשאבת אינסולין נצפתה תסוגה מליאה של הסוכרת גם כעבור שנה, לעומת רבע בלבד מבין אלה שטופלו פומית. בדיקת יכולת הגיוס להפרשת אינסולין מראה כי הטיפול האינטנסיבי באינסולין היה יעיל יותר מטיפול פומי הן בהורדת התנגדות לאינסולין והן בשחזור יכולת ההפרשה המהירה של אינסולין, וזאת על אף השגת איזון מטבולי מלא בשתי השיטות. הסיכוי להשגת רמיסה ממושכת על ידי החזרה מהירה של מצב אאוגליקמי מעזרת טיפול אינטנסיבי באינסולין תלוי ככל הנראה במצב הרורבה התפקודית של תאי בטא בעת האבחנה של סוכרת<sup>11</sup>.

יצרניות האינסולין<sup>12</sup>, במיוחד אלו אשר מייצרות את התערובות הקבועות, מעודדות מחקר אשר יראה את יתרונות המוצרים שלהן. דוגמה למחקר כזה היא ה-IMPROVE Trial<sup>12</sup> שבו נכללו יותר מ-58 אלף חולי סוכרת מטיפוס 2. החולים לא היו חדשים, משך המחלה הממוצע היה 5.9 שנים. המחקר איננו אקראי ואינו השוואתי ולכן הלקחים ממנו מוגבלים ביותר.

עד היום יש נתונים מלאים על כ-30 אלף חולים. רמת ה-HbA1c בחולים שגויסו למחקר היתה 9.4 אחוזים וכעבור כחצי שנה הושגה, בממוצע, ירידה עד 6.9 אחוזים - הישג מרשים ביותר אף שמדובר בחולים מיפן וממזרח אסיה אשר אינדקס מסת הגוף (BMI) שלהם היה 25.6 בלבד.

החולה האירופאי הממוצע, בעת האבחנה של סוכרת מטיפוס 2, הוא מבוגר יותר, שמן יותר (BMI ממוצע 32) וסובל מיתר לחץ דם ודיסליפידמיה<sup>13</sup>.

בחולים אלה, ההשפעה של התערבות טיפולית, עד היום, קטנה בהרבה מזו המתוארת לגבי חולים במזרח וקיימת בעיה של עלייה במשקל תחת הטיפול באינסולין. אמנם פורסמו מספר מחקרים (אשר נתמכו על ידי תעשיית התרופות) המקדמים טיפול באינסולין Determir ככזה שאינו כרוך בעלייה במשקל<sup>14</sup>. משך מחקר זה ושל אחרים הדומים לו היה קצר. עובדה זו, יחד עם המעורבות המסיבית של חברות התרופות, אינה מאפשרת הסקת מסקנות משמעותיות לגבי היעילות ארוכת הטווח של טיפול זה.

נתוני אמת, אשר פורסמו מתוך המאגר של חברת Eli Lilly<sup>15</sup> על 13,000 חולי סוכרת שבהם הוחל טיפול באינסולין Glargin בוריקה חד יומית של 0.4 יחידות לק"ג משקל הגוף, מראים, לאחר מעקב בן שנה אחת, הורדה של HbA1c מערך ממוצע של 9.8 אחוזים ל-8.2 אחוזים, כאשר כ-27 אחוז מהמטופלים הושג ערך HbA1c נמוך מ-7.6 אחוזים. אלו תוצאות ריאליות, אשר מכל הידוע לנו על ההשפעה המטיבה של איזון כמות הסוכר נותנות מקום לאופטימיות באשר להשפעת טיפול זה בטווח הארוך. מיותר לחזור ולהדגיש כי שיפור באיזון בסדר גודל כזה הושג פעמים חוזרות גם תוך טיפול בתכשירים פומיים<sup>16,17</sup>.

השאלה היא האם לטיפול באינסולין יש עדיפות על פני טיפול אינטנסיבי בשינוי אורח חיים ותוספת תרופות פומיות, במיוחד מתפורמן והקבוצה החדשה של האנלוגים לאינקרטיין? לשאלה זו אין, בשלב זה, אפילו ראשית תשובה.

נתונים שפורסמו לאחרונה על ידי צוות המחקר מאוקספורד שעוקב אחרי החולים במחקר ה-UKPDS<sup>18</sup>, מראה כי ההשפעה של שיפור באיזון רמת הסוכר, הן על ידי אינסולין והן על

**טבלה מס' 1.** הזמן עד להחזרת ערכי הסוכר לנורמה ושיעור הרמיסה לאחר שנה, בחולי סוכרת מטיפוס 2. ההשוואה בין טיפול באינסולין, בוריקות או במשאבה, לבין טיפול פומי

| Restoration of Beta-Cell Function by Short-term Insulin administration |     |    |       |  |
|------------------------------------------------------------------------|-----|----|-------|--|
| patients with newly diagnosed DM - 2 382 •                             |     |    |       |  |
| Treatment groups •                                                     |     |    |       |  |
| Insulin                                                                | OAD |    |       |  |
| CSII                                                                   | MDI |    |       |  |
| Time to Euglycemia(days)                                               | 4   | 5  | 9 •   |  |
| Remission 1year                                                        | 56  | 44 | 26% • |  |
| Weng J. Lancet 2008;371:1753-60 •                                      |     |    |       |  |



של שינוי בדופן כלי הדם הנמשך גם אם אין הסוכר משתפר, לכן לחולים המאוזנים היטב בתחילת מחלתם יש יתרון הנשמר לאורך שנים. תהליכי השינוי הטרשתי בהשפעת יתר לחץ דם מתרחשים במהירות יחסית ולכן יתרון של איזון טוב נמחק כאשר האיזון מופר.

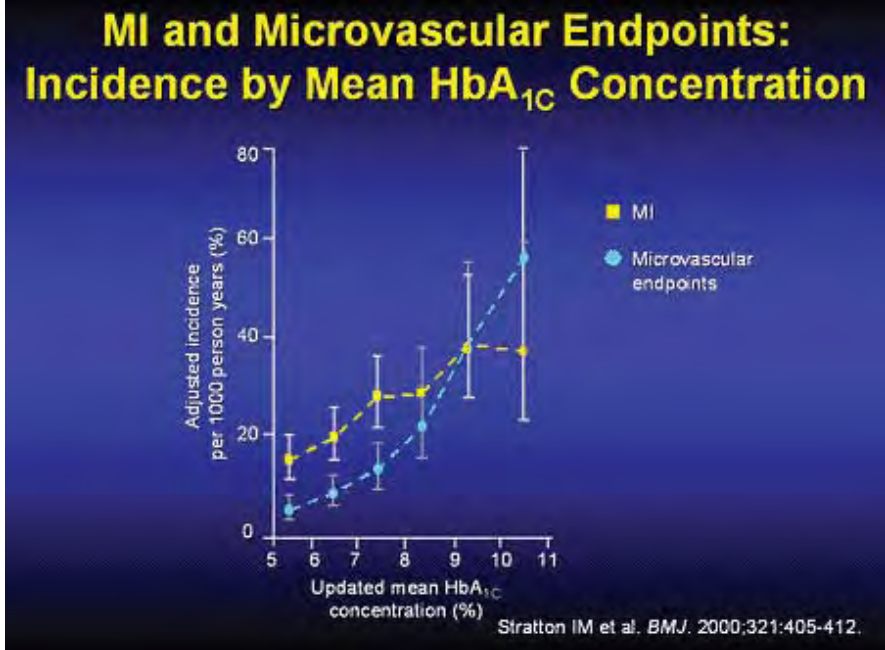
**לסיכום**, לשאלה האם לטיפול באינסולין מוקדם במהלך סוכרת מטיפוס 2 או מיד לאחר האבחנה תהיה יכולת לשנות לטובה את מהלך המחלה מבחינת איכות חיים והופעת סיבוכים, אין כיום אפילו תשובה ראשונית.

עדויות קליניות מצטברות ממחקרים פרוספקטיביים מבוקרים היטב מצביעות בבירור על יתרון משמעותי לחולים אשר רמות הסוכר שלהם אחוז לתחום הקרוב לנורמה התבטאו בערכים נמוכים של HbA<sub>1c</sub> לאורך זמן. בחולים אלה שיעור הסיבוכים מכל הסוגים נמוך ב-25-50 אחוז מחולים שלהם רמת HbA<sub>1c</sub> גבוהה יותר, ושיעורי התמותה נמוכים יותר.

לא ברור האם השגת איזון טוב בעזרת אינסולין עדיפה על פני טיפול פומי, לא ברור האם לתוספת אינסולין לטיפול הפומי יש יתרון מעבר לשיפור באיזון הסוכר כאשר זה ניתן להשגה גם בדרכים אחרות. עם זאת, אין ספק כי הרגיעה מפני טיפול באינסולין בין כתוספת לטיפול פומי ובין כטיפול עיקרי בחולים שאינם מאוזנים, איננה מוצדקת ודיאגנוזה נוק רב מאוד.

המטרה הראשונית והעיקרית בתחום המטבולי היא להשיג ולקיים איזון מיטבי של רמות הסוכר. לא ברור האם לשיטה מסוימת יש עדיפות על פני שיטות אחרות או שכל שיטה טובה בתנאי שהאיזון מושג.

**פרופ' מוטי רביד, הפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל אביב, המרכז הרפואי מעיני הישועה, בני ברק**



**תמונה מס 1.** הקשר בין איזון רמת הסוכר בדם לבין היארעות מצטברת של סיבוכים מיקרו-וסקולריים ושל אוטם בשריר הלב

ב-1988<sup>8</sup>. תופעה זו, של השתמרות היתרון לאחר איזון מדויק של רמות הסוכר, אינה מתקיימת לגבי איזון לחץ הדם. לאחר שלב ההתערבות, כאשר ערכי לחץ הדם משתווים בין החולים שהיו שייכים מלכתחילה לשתי קבוצות המחקר, ההבדל בתוצאות הולך ומיטשטש<sup>19</sup>. ההבדל בתוצאות ארוכות הטווח בין איזון הסוכר לאיזון לחץ הדם מעניין מאוד ואינו ברור כל צורכו. ייתכן שהתהליכים בדופן כלי הדם, במיוחד ההפרעות באנדותרל והשינויים הדלקתיים הנובעים מרמות גלוקוז גבוהות ונזכחות AGEs (תוצרי גליקמיה של חלבונים), מתחילים תהליך

ידי תרופות פומיות, נמשכת גם לאחר תם השלב ההתערבותי של המחקר. חמש שנים לאחר תום השלב ההתערבותי עדיין נשמר יתרון ברור לחולים שנכללו בקבוצת הטיפול האינטנסיבי (רמת HbA<sub>1c</sub> 7%), לעומת החולים בקבוצת הטיפול הרגיל (HbA<sub>1c</sub> 7.9%). שיעור ההפחתה בסיבוכים המיקרו-וסקולריים עמד על 24 אחוז, היו 15 אחוז פחות אירועים של אוטם בשריר הלב ומרשים מכל, שיעור התמותה הכללי היה נמוך ב-27 אחוז בקבוצה האינטנסיבית. הבדלים אלה בין הקבוצות דומים מאוד לאלה שהיו קיימים מיד לאחר תום שלב ההתערבות במחקר,

1. Zimmet P, Alberty G. The metabolic syndrome: progress towards one definition of an epidemic of our time. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2008;4:239.
2. Nader NS, Kumar S. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: where do we stand with drug treatment and behavioral management. Curr Diab Rep 2008;8:383-8.
3. Schenk S, Saberi M, Olefski JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. J Clin Invest 2008;118:2992-3062.
4. Ilkova H, Glaser B, Tunckale A, et al. Induction of long term glycemic control in newly diagnosed, type 2, diabetic patients by transient intensive insulin treatment. Diabetes Care 1997;20:1353-6.
5. Li Y, Xu W, Liao Z, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed, type 2, diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. Diabetes Care 2004;27:2597-602.
6. Ligthelm R, Davidson J. Initiating insulin in primary care. The role of modern pre-mixed formulations. Primary Care Diabetes 2008;2:9-16.
7. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diab Res Clin Pract 1995;28:103-17.
8. UKPDS Group. Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment, and risk of complications in patients with type 2 diabetes. (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-53.
9. Khalangot M, Tronko M, Kravchenko V, et al. The joint effect of different types of glucose-lowering treatment and duration of diabetes on total and cardiovascular mortality among subjects with type 2 diabetes. Diab Res Clin Pract 2008;82:139-47.
10. Weng J, Li Y, Xu W, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicenter, randomized, parallel-group trial. Lancet 2008;371:1753-60.

11. Li YB, Zhu HT, Yao B, et al. Influencing factors for the curative effects of short-term continuous subcutaneous insulin of newly diagnosed type 2 diabetes. Zonghua YI Xue Za Zhi 2005;85:602-5.
12. Valensi P, Benroubi M, Borzi V, et al. The IMPROVE trade-mark study – a multi-national observational study in type 2 diabetes. Int J Clin Pract 2008;Sep 22 (Ahead of print).
13. Passmusen SS, Glumer C, Sandback A, et al. General effect on high-risk persons when general practitioners are trained in intensive treatment of type 2 diabetes. Scand J Prim Health Care 2008;26:166-73.
14. Dornhorst A, Ludeke HJ, Koenen C. Transferring to insulin Determir from NPH insulin or insulin glargine in type 2 diabetes patients on basal-only therapy with oral antidiabetic drugs improves glycemic control and reduces weight-gain and risk of hypoglycemia: 14-week follow-up data from PRDICTIVE. Diab Obes Metab 2008;10:75-81.
15. Miruski D, Eli Lilly Co. Abstract EASD Rome 2008.
16. Gaede P, Vedel L, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003; 348:383-93.
17. Rachmani R, Slavachevski I, Berla M, et al. Teaching and motivating patients to control their risk factors retards progression of cardiovascular as well as microvascular sequelae of type 2 diabetes mellitus: a randomized prospective 8-year follow-up study. Diab Med 2005;22:410-4.
18. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577-89.
19. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. Long-term follow-up after light control of blood pressure in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1565-76.

# הערך המוסף של הטיפול התרופתי הפומי בסוכרת מסוג 2

הגנה על המערכת הקרדיווסקולרית, שמירה על המשקל ואף ירידה במשקל. על השפעתן המיטיבה של תרופות שונות בטיפול בסוכרת, שאינן מטפלות בהורדת רמת הסוכר בדם

ד"ר זהר כנדאו

הטיפול הראשוני בסוכרת מסוג 2 מתרכז בתיקון ההיפרגליקמיה, ובכך מפחית את הסיכון להתפתחות סיבוכים מיקרו- וסקולריים, כפי שהודגם במחקר ה-UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)<sup>1,2</sup>. בנוסף לתיקון ההיפרגליקמיה, הטיפול התרופתי צריך לתת מענה לבעיות הפתופיזיולוגיות שבבסיס התפתחות מחלת הסוכרת ולהקטין את גורמי הסיכון הקרדיווסקולריים הידועים. מובן שבאופן אופטימלי הטיפול צריך להיות נטול תופעות לוואי, בטוח לשימוש בטווח הקצר והארוך ובעלות נמוכה.

ההשפעות הרצויות של הטיפול התרופתי בסוכרת, מעבר להורדת ערכי הגלוקוז, הן:

- הורדת העמידות לאינסולין.
- שימור ושיפור בתפקוד תאי הבטא מפרישי האינסולין.
- הורדת ייצור הגלוקוז על ידי הכבד.
- העלאת הפרשת GLP-1.
- ירידה במשקל או שמירה על המשקל (ללא עלייה במשקל).
- הגנה מפני התפתחות סיבוכים מיקרו- וסקולריים.
- הקטנת גורמי הסיכון הקרדיווסקולריים.
- לעתים קרובות, הטיפול התרופתי המקובל אינו נותן מענה הולם לבעיות הללו. בסקירה זו אנסה לעמוד על השפעת התרופות השונות בטיפול בסוכרת, מעבר להורדת רמת הסוכר בדם.
- הבסיס הפתופיזיולוגי להתפתחות הסוכרת מורכב וכולל תנגודת לאינסולין, הפרעה בתפקוד תאי הבטא בלבב ועלייה בייצור הגלוקוז על ידי הכבד.
- נראה כי התנגודת לאינסולין היא הפגם הבסיסי הקיים בסוכרת מסוג 2. רקמת השריר היא המקור העיקרי התורם לתנגודת לאינסולין והיא תורמת כ-75 אחוז מסילוק הגלוקוז באנשים ללא סוכרת.<sup>3</sup> התנגודת לאינסולין בשריר מהווה את הגורם החשוב ביותר להיפרגליקמיה שלאחר ארוחה<sup>4,5</sup>. בשלבים הראשונים קיים פיצוי על ידי הפרשת אינסולין מוגברת על ידי הלבב<sup>4,5</sup>. התרופות אשר מביאות לירידה בתנגודת לאינסולין הן המטפורמין והתרופות

מקבוצת ה-TZDs.

כאשר קיימת הנטייה הגנטית להתפתחות הידרדרות תפקודית של תאי בטא של הלבב, הדבר יתבטא תחילה ברמת גלוקוז גבוהה בצום או בחוסר סבילות לגלוקוז ועם הזמן בהתבטאות של סוכרת. אובדן תפקוד תאי הבטא הוא הדרגתי, ובזמן אבחנת הסוכרת מיעוט תאי הבטא מתפקד כראוי<sup>6</sup>. הסיבות המדויקות המביאות לחוסר תפקוד תאי הבטא אינן ברורות לגמרי. המנגנונים המוצעים סלילים חשיפה ממושכת לרמות גלוקוז גבוהות (glucotoxicity) ולרמות חומצות שומן חופשיות גבוהות (lipotoxicity). תנגודת גבוהה ממושכת לאינסולין יוצרת דרישה להפרשה קומפנסטורית של אינסולין על ידי תאי הבטא, דבר המביא לחוסר תפקוד פרוגרסיבי של תאים אלה. הנחה זו נתמכת על ידי עדויות אשר הראו כי TZDs, המביאים לירידה בתנגודת לאינסולין, יכולים לשמר את תפקוד תאי הבטא לאורך זמן<sup>7,8</sup>. כמו כן, לתרופות המעלות את רמת ה-GLP-1 גם כן תפקיד חשוב בשימור תאי הבטא.

המרכיב הפתופיזיולוגי השלישי הוא עלייה בייצור גלוקוז על ידי הכבד, הנובעת מתנגודת כבדית לאינסולין. ייצור הגלוקוז בכבד אינו הגורם המשמעותי להיפרגליקמיה בתחילת המחלה, אך הוא תורם לשמירת המצב הסוכרתי ולהיפרגליקמיה בצום<sup>3</sup>. למטפורמין ולתרופות המעלות את רמת ה-GLP-1 תפקיד חשוב בהורדת ייצור הגלוקוז על ידי הכבד.

פרט להתייחסות לגורמים הפתופיזיולוגיים התורמים להתפתחות הסוכרת, נתייחס גם לתרופות התורמות להגנה על המערכת הקרדיווסקולרית והגורמות לשמירה על המשקל או אפילו לירידה במשקל.

נראה כי לתרופות המגבירות את הפרשת האינסולין (מקבוצת הסולפונילאוריאה ושאינן סופנילאוריאה) ולחוסמי האנזים אלפא-גלוקוזידאז אין השפעות מיטביות, פרט להורדת ערכי סוכר הדם, ולפיכך לא נתייחס לקבוצות אלו בסקירה זו. טבלה מספר 1 מסכמת את ההשפעות הגולות של תרופות שונות, מעבר להורדת רמת הסוכר בדם.

## מטפורמין

המטפורמין הוא תרופת הקו הראשון לטיפול בסוכרת מסוג 2. הוא אינו גורם לעלייה במשקל (ולעתים אף גורם לירידה מתונה במשקל) והסיכון להיפרגליקמיה עם הטיפול בו נמוך. מנגנון הפעולה העיקרי של מטפורמין הוא ירידה בייצור גלוקוז על ידי הכבד, וכתוצאה מכך לירידה בערכי הגלוקוז בצום<sup>9</sup>. בנוסף, מטפורמין גורם לירידה בתנגודת לאינסולין ברקמת שריר ובכבד ובכך גורם לירידה בערכי הסוכר שלאחר ארוחה<sup>9</sup>. כטיפול בודד הוא מביא לירידה של כ-1.5 אחוזים בערך ה-HbA1c.

השפעת המטפורמין על הסיכון הקרדיווסקולרי – למטפורמין השפעות מיטביות על גורמי הסיכון הקרדיווסקולריים, כמו רמת טריגליצרידים ו-PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1), כמו גם השפעות אפשריות על שכיחות האירועים הקרדיווסקולריים<sup>9</sup>. השפעתו המיטיבה של המטפורמין הוכחה במחקר ה-UKPDS. נמצא כי בחולים אשר טופלו במטפורמין היתה ירידה בסיכון לאוטם שריר הלב ב-39 אחוז לעומת הסיכון בחולים אחרים אשר קיבלו טיפול אינטנסיבי לתרופות אחרות, והסיכון לאוטם מוחי ירד ב-41 אחוז<sup>1</sup>.

## Thiazolidinedione (TZDs)

ה-TZDs הם אגוניסטים של PPAR $\gamma$  (peroxisomeproliferators-activated receptor- $\gamma$ ). זהו רצפטור תוך תאי המווסת שעתוק של גנים המעורבים במטבוליזם הגלוקוז ושומנים. לתרופות ממשפחה זו מספר השפעות מיטביות על המנגנונים הפתופיזיולוגיים השונים המעורבים בסוכרת מסוג 2.

השפעת ה-TZDs על תאי הבטא – במחקרים פרה-קליניים במודל עכבר של סוכרת מסוג 2 ובתרכיות תאי לבב אנשיים, נצפו שיפור ביכולת הפרשת האינסולין, ירידה באפופטוזיס של תאי הבטא, שמירה על האוגנוז וירידה בתכולת העמילואיד באיים ע"ש לנגרנס<sup>10</sup>. מנגנון הפעולה הם ישירים ובלתי ישירים. ההשפעות הבלתי ישירות קשורות לפעולת ה-TZDs כמגבירי רגישות לאינסולין<sup>9</sup>.

**טבלה מספר 1.** ההשפעות, מעבר להורדת רמת הסוכר בדם, של תרופות שונות

| תרופה / קבוצה                   | ערך מוסף טיפולי                                                                      |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| מספרומין                        | ירידה בייצור גלוקוז על ידי הכבד<br>ירידה בתנגודת לאינסולין<br>אפקט מגן קרדיווסקולרי  |
| TZDs                            | ירידה בתנגודת לאינסולין<br>שימור ושיפור תפקוד תאי בטא<br>אפקט קרדיווסקולרי - ?       |
| אנלוג ל-GLP-1 / מעכב אנזים DPP4 | ירידה בייצור גלוקוז על ידי הכבד<br>דיכוי הפרשת גלוקגון<br>שימור ושיפור תפקוד תאי בטא |
| אנטגוניסט לרצפטור ל-GB1         | ירידה במשקל<br>שיפור בכוחפיל שומנים<br>ירידה בהיקף מותניים                           |

האנדרתול. נמצא כי GLP-1 משפר את תפקוד האנדרתול בחולי סוכרת<sup>23</sup> ובחולים לאחר אוטם לבבי חד ואי ספיקה של החדר השמאלי<sup>24</sup>. נראה כי ל GLP-1 יש השפעה מיטיבה ישירה על התפקוד הלבבי. המחקר הנוגע לאפקט זה של GLP-1 נמצא בתחילתו ונראה כי בעתיד הקרוב נושא זה ייחקר וייבדק. עדיין אין בידינו נתונים לגבי ההשפעות של קבוצת תרופות זו על סיבוכים קרדיווסקולריים בטווח הארוך.

### המערכת האנדוקנבידאית (ECS)

המערכת הקנבידאית מורכבת מרצפטור (CB1 receptor) ומליגנדים אנדוגניים המוחסותים את מטבוליזם הגלוקוז והשומן ברקמות פריפרייות, כגון: רקמת שומן, כבד, לבלב ושרירי שלד. בפרטים עם השמנה וסכרת וסוכרת נצפית רמה גבוהה של אנדוקנבידאיים<sup>25</sup>. מספר עבודות בחנו את השפעת rimonabant, האנטגוניסט הסלקטיבי הראשון של הרצפטור CB1 - בחולי סוכרת מסוג 2 ומצאו כי הטיפול מביא לירידה במשקל ולשיפור במטבוליזם הגלוקוז<sup>26-28</sup>.

היעילות והסבילות של רימנאבאנט, בשני מינונים, נבחנו בחולי סוכרת מסוג 2 במחקר שכלל 1,047 מטופלים עם משקל יתר והשמנה<sup>29</sup> שהיו מטופלים בתרופה אנטי-דיאבטית אחת. בקבוצת המטופלים נצפתה ירידה במשקל וכן שיפור ברמת ה-HbA1c, שהיתה מעבר לצפוי מהירידה במשקל. בנוסף, נצפתה הטבה בהיקף המותניים, ברמת HDL ובקבוצה שטופלה במינון הגבוה יותר נצפתה הטבה גם ברמת הטריגליצרידים. מסקנת החוקרים היתה כי לרימנאבאנט יעילות בטיפול בסוכרת, עם שיפור באיזון הסוכרת, מעבר לאפקט המצופה על ידי הירידה במשקל. כלומר, לתרופה זו השפעה ישירה על איזון הסוכרת.

יעילות הרימנאבאנט נבחנה במחקר נוסף שכלל חולי סוכרת נאיביים תרופתית. זהו המחקר הראשון בסוכרתיים אשר טופלו ברימנאבאנט ב-HbA1c היווה את נקודת הסיום. כל החולים היו בעלי משקל יתר. המטופלים ברימנאבאנט הראו ירידה טובה יותר של HbA1c, הקטנה של היקף המותניים, עלייה ב-HDL

אנזימית, בעיקר על ידי האנזים dipeptidyl (DPP4) (peptidase 4). בסוכרת מסוג 2 רמת הפרשת GLP-1 נמוכה לאחר ארוחה<sup>16</sup>, דבר התורם להפרעה בויסות ערכי הגלוקוז. GLP-1 גורם לירידה בהפרשת הגלוקגון ומתאי אלפא בבלבל. הגלוקגון נוגד את פעילות האינסולין על ידי גירוי ייצור הגלוקגון בכבד בצום. באופן תקין, הפרשתו מדוכאת לאחר ארוחה. בסוכרת מסוג 2, הפרשת הגלוקגון אינה מדוכאת מספיק לאחר ארוחה, דבר המביא לעלייה בייצור הגלוקגון על ידי הכבד.

השפעות ה-GLP-1 ניסו ברקמות שונות (שריר, כבד, רקמת שומן, מוח, לב, קיבה ולבלב), בהן נמצא הרצפטור ל-GLP-1<sup>17,18</sup>.

**השפעות ה-GLP-1 הנוגעות לסוכרת הן:**<sup>15,19,20</sup>

1. מגביר הפרשת אינסולין התלויה ברמת הגלוקוז.
2. הופך בלתי פעיל בירידה ברמת הגלוקוז או בערכי גלוקוז תקינים.
3. מדכא את הפרשת הגלוקגון לאחר ארוחה.
4. מעכב פינוי הקיבה.
5. גורם לירידה בצריכת המזון ובכך לירידה במשקל.

מקדם גיליה/ שגשוג של תאי בטא. בשנים האחרונות פותחו ונבחנו לשימוש מספר תרופות המביאות לעליית רמת ה-GLP-1: אגוניסטים לרצפטור ל-GLP-1 ומעכבי האנזים הגורם לאינאקטיבציה של ה-GLP-1, ה-DPP4. קבוצת התרופות הללו מביאה לעלייה ברמת ה-GLP-1.

**השפעת GLP-1 על גיליה והרס תאי הבטא -** בעבודות פרה-קליניות בבעלי חיים ובתרכיזי תאי בטא אנשיים נצפו השפעות חשובות של GLP-1 על תאי הבטא: נמצא כי GLP-1 ואנלוגים לו מגרים ישירות גיליה ורפליקציה של תאי בטא בבלבל, כך שנצפית עלייה במסת תאי הבטא<sup>21</sup>. בטסץ קיימת עדות כי GLP-1 מונע אפופטוזיס של תאי בטא ובכך גם מסייע להגדלה של מסת התאים<sup>22</sup>. מאחר שעם התקדמות הסוכרת חלה ירידה במסת תאי הבטא, הרי שלהשפעות אלו יכולה להיות חשיבות רבה לקצב התקדמות המחלה.

**ההשפעות הלבביות של GLP-1 -** הרצפטור ל-GLP-1 מבוטא על גבי תאי האנדרתול בלב ונראה כי קיימת השפעה ישירה של GLP-1 על שריר הלב

הנורדה של הטוקסיות בשל רמות גבוהות של גלוקוז ושומנים<sup>11</sup>. הפעילות הישירה נעשית על ידי שפעול ה-PPRγ. במחקרים שונים עולה כי תרופות ממשפחה זו משפרות את התנגדות לאינסולין ומביאות להחלמה או לשיפור בתפקוד תאי הבטא. השפעתן זו יכולה להימשך זמן רב.

**השפעת ה-TZDs על הסיכון הקרדיווסקולרי -** קיימת מחלוקת לגבי ההשפעה הקרדיווסקולרית של ה-TZDs (רחיגליטאזון ופיוגליטאזון). נצפה כי התרופות משפרות את הפרמטרים הבאים: רמות שומנים, לחץ דם, סמני דלקת, תפקוד אנדוטליאלי ואת המצב הפיזיולוגי<sup>12</sup>. חלק מההשפעות הללו, כולל ההשפעות נוגדות הטרשת, מתוון על ידי קישור התרופות הללו ל-PPRγ (peroxisomeproliferators-activatedreceptor-γ). בניגוד להשפעות המיטיבות, קבוצת תרופות זו עלולות לגרום לבצקות. יתר על כן, בצקות המופיעות עם הטיפול ב-TZDs יכולות להעיד על אי ספיקה לבבית<sup>13</sup>. פוטנציאל ה-TZDs להחמיר אי ספיקת לב ולגרום לעלייה במשקל מגביל את היכולת להשתמש בתרופות הללו למניעה של מחלה קרדיווסקולרית. לאחרונה פורסמו מספר עבודות ומטה-אנליזות אשר בדקו את הקשר בין סיכון קרדיווסקולרי וטיפול ברחיגליטאזון. המאמרים הללו מציגים נתונים רבים ומבלבלים, כמו גם עמדות שונות ומנוגדות. בשלב זה יש צורך בעבודות פרוספקטיביות נוספות אשר ייתנו מענה הולם לסוגיה זו.

**השפעת ה-TZDs על מניעת התפתחות הסוכרת** - נעשו מספר מחקרים אשר בדקו את השפעת ה-TZDs על מניעת התפתחות סוכרת. שני מחקרים כללו נשים אשר לקו בסוכרת היריונית ולפיכך היו בעלות סיכון גבוה לפתח סוכרת מסוג 2. עבודות אחרות בדקו את השפעת קבוצת תרופות זו במטופלים עם IGT ו-IFG. נמצא כי תרופות אלו מעכבות או מונעות התפתחות הסוכרת במצבים פרה-דיאבטיים<sup>7,8,14</sup>.

### מערכת ההורמונים

#### האינקרטינים: אנלוגים של

#### GLP-1 ומעכבי האנזים DPP4

פעילות מערכת האינקרטינים אופיינה לראשונה על ידי Elrick ח'ב' אשר תיארו כי מתן מזון דרך מערכת העיכול מביא לגירוי חזק יותר של הפרשת אינסולין בהשוואה למתן כמות דומה של גלוקוז תוך ורידי. אפקט זה נקרא "אפקט האינקרטינים". האינקרטין החשוב והרלבנטי מבחינה פיזיולוגית להומאוסטאזיס הגלוקוז הוא ה-GLP-1 (glucagon like peptide-1). GLP-1 מופרש מהאליים הסופני והקולון בתגובה למזון המצוי במעי<sup>15</sup>. באופן תקין הרמה בפלזמה של האינקרטינים נמוכה בצום ועולה במהירות, בתוך דקות, מהתחלת ארוחה, עוד לפני הגעת חומרי המזון למעי הדק הסופני. לאחר הארוחה, הרמה יורדת במהירות הודות לפינוי כלייתי ואינאקטיבציה

אלו על סיבוכי הסוכרת. נראה כי לרימונאבנט השפעות מיטיבות על ירידה במשקל וכן השפעות מיטיבות אחרות על ערכי הגלוקוז השומנים. גם כאן אנו מצפים לפרסום תוצאות מחקרים פרוספקטיביים אשר יבחנו את ההשפעה ארוכת הטווח של התרופה על סיבוכים קרדיוסקולריים.

הסוכרת היא מחלה בעלת מספר מרכיבים פתופיזיולוגיים. בבחירת הטיפול יש מקום לטפל במרכיבים השונים הללו. המטרה הראשונית בטיפול בסוכרת היא הורדת רמת סוכר הדם. יחד עם ההתייחסות לאספקט זה יש לתת מענה גם למרכיבים הנוספים הקיימים במחלה.

**ד"ר זור לנדאו, היחידה לסוכרת, המרכז הרפואי ע"ש א. וולפסון, חולון**

האינקרטינים ו-TZDs. בהמשך, עם הרס תאי הבטא, אין תחליף לטיפול באינסולין. המטפורמין, תרופה יעילה ובטוחה, בעלת השפעה טובה על התנגדות לאינסולין, כמו גם הגנה קרדיוסקולרית. התרופות מקבצת ה-TZDs משפרות גורמי סיכון למחלות קרדיוסקולריות, משפרות פרופיל שומנים, תורמות לשימור תפקוד תאי הבטא ויכולות למנוע או לדרות התפתחות סוכרת במצבים של קדם סוכרת. השפעתן על המערכת הקרדיוסקולרית מורכבת ועדיין לא נאמרה המילה האחרונה בנושא זה.

לתרופות המערכות את מערכת האינקרטינים השפעות מרובות: ירידה ברמת הגלוקוז, ירידה בייצור הגלוקוז בכבד וכן השפעה על שימור תפקוד תאי בטא. העבודות אשר פורסמו עד היום התמקדו בהשפעתן על איזון הסוכרת, והנתונים אודות השפעתן על פרופיל השומנים הם מובלים. כמו כן, עדיין אין עבודות שברקו לטווח ארוך את השפעת תרופות

וירידה ברמת טריגליצרידים בהשוואה לחולים אשר טופלו באינבו. בשני המחקרים הללו נצפתה ירידה ברמת HbA1c בד בבד עם שיפור בגורמי הסיכון הקרדיו-מטבוליים (היקף מותניים ופרופיל שומנים). מכאן נראה כי לטיפול ברימונאבנט השפעה מגנה על המערכת הקרדיוסקולרית, מעבר לשיפור רמת הסוכר בדם הנצפית עם הטיפול.

**לסיכום**, לתרופות פומיות רבות, המהוות חלק מהארסנל הטיפולי בסוכרת, השפעות מיטיבות שונות, מעבר לפעולתן בהורדת ערכי הסוכר בדם. יש חשיבות רבה בבחירת הטיפול התרופתי המתאים וכן לעיתוי התחלת הטיפול. בשילוב תרופות ממשפחות שונות ניתן לתקוף את המרכיבים הפתופיזיולוגיים אשר בבסיס המחלה מווחות שונות. בשלבי המחלה הראשוניים יש מקום לטיפול בתרופות המשמרות ומונעות הידרדרות תפקוד תאי הבטא, כדוגמת התרופות המערכות את מערכת

1. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):854-65.
2. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):837-53.
3. DeFronzo RA. Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*. 1988 Jun;37(6):667-87.
4. Bays H, Mandarino L, DeFronzo RA. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004 Feb;89(2):463-78.
5. Ramlo-Halsted BA, Edelman SV. The natural history of type 2 diabetes. Implications for clinical practice. *Primary care*. 1999 Dec;26(4):771-89.
6. Gastaldello A, Ferrannini E, Miyazaki Y, Matsuda M, DeFronzo RA. Beta-cell dysfunction and glucose intolerance: results from the San Antonio metabolism (SAM) study. *Diabetologia*. 2004 Jan;47(1):31-9.
7. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes*. 2002 Sep;51(9):2796-803.
8. Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, Ochoa C, et al. Effect of pioglitazone on pancreatic beta-cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes. *Diabetes*. 2006 Feb;55(2):517-22.
9. Uwaifo GI, Ratner RE. Differential effects of oral hypoglycemic agents on glucose control and cardiovascular risk. *The American journal of cardiology*. 2007 Feb 19;99(4A):51B-67B.
10. Wajchenberg BL. beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocrine reviews*. 2007 Apr;28(2):187-218.
11. Ahmed I, Furlong K, Flood J, Treat VP, Goldstein BJ. Dual PPAR alpha/gamma agonists: promises and pitfalls in type 2 diabetes. *American journal of therapeutics*. 2007 Jan-Feb;14(1):49-62.
12. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA. Nohypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Annals of internal medicine*. 2001 Jan 2;134(1):61-71.
13. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2004 Jan;27(1):256-63.
14. Durbin RJ. Thiazolidinedione therapy in the prevention/delay of type 2 diabetes in patients with impaired glucose tolerance and insulin resistance. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2004 Jul;6(4):280-5.
15. Barnett A. DPP4 inhibitors and their potential role in the management of type 2 diabetes. *International journal of clinical practice*. 2006 Nov;60(11):1454-70.
16. Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, Hughes TE, Michelsen BK, et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001 Aug;86(8):3717-23.
17. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2

- diabetes: a parallel-group study. *Lancet*. 2002 Mar 9;359(9309):824-30.
18. Drucker DJ. Glucagon-like peptides: regulators of cell proliferation, differentiation, and apoptosis. *Molecular endocrinology* (Baltimore, Md. 2003 Feb;17(2):161-71.
19. Ahren B. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: clinical data and clinical implications. *Diabetes care*. 2007 Jun;30(6):1344-50.
20. Riddle MC, Drucker DJ. Emerging therapies mimicking the effects of amylin and glucagon-like peptide 1. *Diabetes care*. 2006 Feb;29(2):435-49.
21. Xu G, Stoffers DA, Habener JF, Bonner-Weir S. Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes*. 1999 Dec;48(12):2270-6.
22. Wang X, Zhou J, Doyle ME, Egan JM. Glucagon-like peptide-1 causes pancreatic duodenal homeobox-1 protein translocation from the cytoplasm to the nucleus of pancreatic beta-cells by a cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A-dependent mechanism. *Endocrinology*. 2001 May;142(5):1820-7.
23. Nystrom T, Gutniak MK, Zhang Q, Zhang F, Holst JJ, Ahren B, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *American journal of physiology*. 2004 Dec;287(6):E1209-15.
24. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, Miske G, Shah A, Elahi D, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation*. 2004 Mar 2;109(8):962-5.
25. Matias I, Gonthier MP, Orlando P, Martiadis V, De Petrocellis L, Cervino C, et al. Regulation, function, and dysregulation of endocannabinoids in models of adipose and beta-pancreatic cells and in obesity and hyperglycemia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006 Aug;91(8):3171-80.
26. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *Jama*. 2006 Feb 15;295(7):761-75.
27. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet*. 2005 Apr 16;365(9468):1389-97.
28. Despres JP, Golay A, Sjostrom L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *The New England journal of medicine*. 2005 Nov 17;353(20):2121-34.
29. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet*. 2006 Nov 11;368(9548):1660-72.
30. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Oct 8;366(9493):1279-89.
31. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes--an interim analysis. *The New England journal of medicine*. 2007 Jul 5;357(1):28-38.
32. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *The New England journal of medicine*. 2007 Jun 14;356(24):2457-71.
33. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *The New England journal of medicine*. 2006 Dec 7;355(23):2427-43.



# טיפול בנוגדי חמצון בסוכרת

בשנים האחרונות הולך ומצטבר מידע על אודות מנגנוני הנזק שנוצר לכלי הדם בחולי סוכרת. אחד המנגנונים העיקריים הוא נזק חמצוני לתאים הנובע מרמות סוכר מוגברות. עקה חמצונית מהווה מסלול משותף שבו היפרגליקמיה גורמת נזק לתאים במנגנונים שונים. הקטנת הנזק החמצוני על ידי חומרים אנטיאוקסידנטים מהווה יעד אטרקטיבי להתערבות פרמקולוגית

ד"ר סמיר קאסם

של האנדוהל נפגע. יש פעילות ירודה של גורמים וחדילטורים כגון NO (Nitric Oxide), פעילות יתר של גורמים חוקנסטריקטורים כגון אנגיוטנסין-2 ואנדוהל-1 ושחרור גורמים מגבירי חדירות כגון VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). התהליכים הללו גורמים לחסימת כלי הדם הקטנים, לפגיעה באספקת חמצן לרקמות וגורמים ליצירת תגובה דלקתית ותהליכי ריפוי הכוללים יצירת כלי דם חדשים (Neovascularization), שקיעת רקמת חיבור, ולבסוף ליצירת צלקת ונזק בלתי הפיך לרקמה.

## כיצד מתורגמת היפרגליקמיה לעקה חמצונית

רמות הסוכר הפיזיולוגיות נשמרות בטווח מצומצם מאוד של ערכים באנשים בריאים. לעומת זאת, בסוכרתיים יש הפרעה קשה בשמירה על ערכי סוכר בטווח הפיזיולוגי ונוצר מצב של היפרגליקמיה כרונית. רמות הסוכר המוגברות מובילות לתהליכים ביוכימיים שבאופן נורמלי רדומים או מופעלים במידה זניחה בלבד. רמות גלוקוז גבוהות בתא גורמות להפעלה ביתר של

## עקה חמצונית ונזק תאי בסוכרת

בשנים האחרונות הולך ומצטבר מידע אודות תפקיד נזק חמצוני בהתפתחות סיבוכי סוכרת ואף סוכרת עצמה<sup>3</sup>. רמות סוכר מוגברות גורמות ליצירת רדיקלים חופשיים ופגיעה בתאים. רדיקלים חופשיים מסיבים נזק לתאים בשני מנגנונים: הראשון על ידי נזק למרכיבי התא, כולל נזק ישיר לדנ"א, לחלבונים ולליפידים, והשני על ידי הפעלת מסלולים רגשי עקה בתוך התא, המובילים בסופו של דבר לנזק ואף למוות של אותו תא והתאים הסמוכים.

אחד המאפיינים המוקדמים של סוכרת הוא הפגיעה בתפקוד האנדוהל. נוסף על תפקידו כמשטח בלתי דביק וממברנה חצי חדירה למקרומוקולות, האנדוהל מתפקד כאיבר האנדוקריני הגדול בחולייתנים. המערכת האנדוהלילית מבקרת מספר תהליכים כולל טונס של כלי הדם, גדילה והיפרטרופיה של השריר החלק במעטפת כלי הדם, בקרת אטרגיה וקרישה מקומית ועוד. בתנאים של היפרגליקמיה וכתוצאה מפגיעה באנדוהל על ידי רדיקלים חופשיים, היכולת של כלי הדם להתרחב מוגבלת, המבנה החצי-חדיר

אין זה סוד שמחלת הסוכרת מהווה אתגר עצום בפני הקהילה המדעית והרפואית בארץ ובעולם. קצב ההתפשטות המבהיל והסיבוכים הגורמים מהמחלה מדרים שינה מעיני כל. התמונה המוגברת כתוצאה ממחלת הסוכרת נובעת בעיקר מסיבוכים מקרו-וסקולריים כולל מחלות לב, איירועים מוחיים ופגיעה בכלי דם בגפיים. למרות זאת, חלק נכבד מהתחלואה הכרונית והנכות נגרם מסיבוכים מיקרו-וסקולריים כולל רטינופתיה, נפרופתיה ונירופתיה. סוכרת כיום היא הגורם מספר אחת בעולם לעיוורון, אי ספיקת כליות עד ריאליה, וקטיעות גפיים לא טראומטיות.

למרות שיש תהליכים פתולוגיים נוספים המלווים את המחלה וגורמים, יחד עם ערכי הסוכר המוגברים לתחלואה ותמותה, עדיין היפרגליקמיה היא המאפיין העיקרי של סוכרת. בשנים האחרונות הולך ומצטבר מידע על אודות מנגנוני הנזק שנוצר לכלי הדם בחולי סוכרת. אחד המנגנונים העיקריים הוא נזק חמצוני לתאים הנובע מרמות סוכר מוגברות. ככל הנראה, מנגנון זה גורם לעיקר הפגיעה בכלי הדם הקטנים ועל כן, תיקון היפרגליקמיה בולם סיבוכים מקרו-וסקולריים בשני סוגי הסוכרת, סוג 1 וסוג 2<sup>1,2</sup>.

הגליקוליה וכתוצאה מכך מיוצרות כמויות גדולות של פירובט. פירובט שעובר חמצון במיטוכונדריה גורם ליצירת יתר של תורמי אלקטרונים כגון NAD<sup>+</sup>. עודף NAD<sup>+</sup> גורם להעברת אלקטרון אחד במקום שניים למולקולת חמצן במיטוכונדריה וליצירת רדיקלים חופשיים במקום יצירת מים. הרדיקלים החופשיים בראש גורמים לנוק תאי חרוץ-תאי דרך הפעלת ארבעה מנגנונים עיקריים<sup>4</sup>. המנגנון הראשון עובר דרך מסלול הפוליאל (Polyol Pathway). במסלול זה האנדים אלדוז דרוקטן מחוץ שיניים סוכריים בתוך התא (ובין היתר גלוקוז) לסורביטול. האפניות של האנדים לגלוקוז יחסית נמוכה ולכן רק אחוז קטן חניח של גלוקוז מומר לסורביטול בתנאים נורמליים. מאידך, כאשר רמות הסוכר עולות לערכים גבוהים בהרבה מערכי העומד, יותר גלוקוז עובר חיזור לסורביטול ומצטברת כמות משמעותית של סורביטול בתוך התא. החיזור של גלוקוז על ידי האנדים אלדוז דרוקטן נעשה באמצעות הפיכת NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) ל-NAD<sup>+</sup>. הצריכה של NADPH בראש גורמת להפרעה בחיזור גלוקטטון ולעלייה בעומס החמצוני בתוך התא.

המנגנון השני שבו היפרגליקמיה גורמת לנוק תאי הוא גליקציה בלתי ספציפית של מרכיבי התא. כתוצאה מרמות גלוקוז גבוהות בתוך התא, הסוכר עובר חמצון הופך לזר-פחמן המסוגל להגיב עם חומצות אמינו בתוך חלבונים שונים ליצירת תוצרי גליקציה AGE (Advanced Glycation End products). כתוצאה מכך, הפעילות האנטימית של החלבונים בתוך התא נפגעת, המבנה של המטריקס החוץ תאי משתנה וכך גם מופרעת האנטראקציה בינו לבין התאים מסביב. נוסף לכך, מרכיבי פלזמה שהופכים ל-AGE מפעילים רצפטורים על תאי אנדוהל ומקורפגים וגורמים לשינוי בביטוי גנים וליצירת רדיקלים חופשיים באותם תאים. המנגנון השלישי לנוק התאי עובר במסלול Protein Kinase C (PKC). רמות סוכר מוגברות גורמות ליצירת יתר של Diacylglycerol (DAG) אשר גורם להפעלת איזופורמים מסוימים של PKC. הפעלת PKC גורמת לירידה ביצירת NO ולעלייה ביצירת אנדוהל-1 ודרם להפרעה בורמת הדם לקרמה. המנגנון הרביעי מערב את מסלול ההקסאמין Hexosamine

Pathway. הפעלת מסלול זה כתוצאה מרמות סוכר גבוהות גורמת לשינויים בביטוי גנים מסוימים ולפעילות חלבונים שונים התורמים להתפתחות סיכונים סוכרת. דוגמה לכך היא העלייה בביטוי PAI (Plasminogen Activator Inhibitor) והידוע במעורבותו בקואגולופתיה הנצפית במחלת הסוכרת. יש לציין כי לא רק היפרגליקמיה סוכרית גורמת לעקה ולנוק חמצוני, תנודות חדות בערכי הסוכר, כפי שקורה בחולי סוכרת, עלולות לגרום לנוק אף גדול יותר. עדות לזאת באה מעבודות בתרבות של אנדוהל. שינויים חדים בריכוז הסוכר במזרים הובילו ליצירה מוגברת של סמנים המצביעים על עקה חמצונית משמעותית<sup>5</sup>. תוספת של מעכב האנדים סופראוקסיד דיסמוטזי הובילה לירידה משמעותית במוות תאי מתוכנן (אפופטוזיס) באותם תאים, עדות נוספת לתפקיד הרדיקלים החופשיים בנוק תאי כתוצאה מהיפרגליקמיה אינזימטיבית<sup>6</sup>. נוסף על כך, בעבודה שפורסמה לאחרונה הראו כי בחולי סוכרת מסוג 2, תנודות בערכי הסוכר גרמו ליותר נוק חמצוני מאשר ממוצעי סוכר גבוהים בלבד<sup>7</sup>.

## טיפול בעקה החמצונית לסוכרת ולסיבוכיה - מה ידוע?

תיקון היפרגליקמיה מהווה אכן הפינה העיקרית בכל מדיניות טיפולית בסוכרת וסיבוכיה. ברם, היות שברור לכל כי נוק חמצוני נמצא בבסיס הפתולוגיה בסוכרת, נשאלת השאלה האם צריכת אנטיאוקסידנטים יכולה לשפר סוכרת או למנוע סיבוכים. הרוכ המכריע של המידע בתחום זה מגיע מעבודות בחיות. בבני אדם התשובה לשאלה זו אינה חד משמעית וטרם קיבלה מענה מדעי מלא במחקרים קליניים גדולים מבוקרים.

מרבית האנטיאוקסידנטים הם חומרים טבעיים הנמצאים במזרי מזון בריכוזים משתנים. פירות וירקות טריים מכילים חומרים המסוגלים למנוע יצירה מוגברת של רדיקלים חופשיים במיטוכונדריה כגון ויטמינים שונים (ויטמין C, E, B), יסודות קורט כגון אבץ וסלניום, חומצה אלפא ליפואית וקרניטין או חומרים אחרים דוגמת הפנולים ופוליפנולים שמקנים עמידות בפני נוק חמצוני על ידי הפעלת אנזימים מפרקי רדיקלים חופשיים או חומרים טוקסיים

אחרים בראש. לגבי שני הויטמינים שנמצאים בשימוש הרחב ביותר, ויטמין C וויטמין E, אין כיום הוכחה חד משמעית כי הם עוזרים במניעת סוכרת ובשיפור סיכונים בבני אדם.

חומצה אלפא ליפואית מסוגלת לשמור על התא במצב מחזור על ידי נטרול רדיקלים חופשיים וחיזור מרכיבי תא חיוניים כגון גלוקטטון. בחולדות סוכריות, תוספת של חומצה ליפואית הורידה באופן משמעותי את הנוק החמצוני ואף מנעה התפתחות רטיטפתיה באותן חולדות<sup>8</sup>. שילוב של חומצה ליפואית ובנפוליאמין (נגזרת מסיסת שומן של תיאמין) הביא לירידה במחקרים של נוק חמצוני בחולי סוכרת מסוג 1<sup>9</sup>.

אכילת ירקות מצליבים כמו כרוב וברוקולי, המכילים כמויות גדולות של איזוציאנאט וסולפוראפן (isothiocyanate, sulforaphan), נמצאה קשורה בהיראות נמוכה יותר של מספר סרטנים כלל סרטן פרוסטטה, ריאה, קולון ושר. סולפוראפן, הנמצא בעיקר בברוקולי, נוסף לפעילותו האנטיאוקסידנטית הוא מדאם פעילות האנדים ציטוכרום P450, מעכב התרבות תאים, מפעיל מסלולים אפופטוטיים בראש ומדאם דלקת ומעכב יצירת כלי דם חדשים בגידול-אנגיוגנזה<sup>10</sup>.

יש נטייה לפתח תרבות דמויות אנזימים הקיימים באופן טבעי בתאומנטרלים רדיקלים חופשיים. לדוגמה, תרבות בעלות פעילות דומה לאנדים סופראוקסיד דיסמוטאז, או האנדים קטלאז. עד שתרבות אלו יהיו זמינות, ניתן היום להשתמש בתרופות קיימות שמציעות פרופיל אנטיאוקסידנטי מסוים. דוגמאות לתרופות אלו כלולות: סטטינים, מעכבי ACE (Angiotensin Converting Enzyme), מעכבי רצפטור לאנגיוטנסין (ARB) ועוד<sup>11</sup>.

**לסיכום**, עקה חמצונית מהווה מסלול משותף שבו היפרגליקמיה גורמת נוק לתאים במנגנונים שונים. הקטנת הנוק החמצוני על ידי חומרים אנטיאוקסידנטים מהווה יעד אטרקטיבי להתערבות פרמקולוגית. נדרש מחקר רפואי נוסף בבני אדם על מנת לבחון יעילות ובטיחות חומרים אנטיאוקסידנטים שונים.

**ד"ר סמיר קאסם, השירות לאנדוקרינולוגיה ומטבוליזם, מרכז רפואי הדסה**

- treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 329:977-986, 1993
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 352:837-853, 1998
- Ha H, Hwang IA, Park JH, Lee HB: Role of reactive oxygen species in the pathogenesis of diabetic nephropathy. Diabetes Res Clin Pract, 2008
- Brownlee M: Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature 414:813-820, 2001
- Piconi L, Quagliaro L, Da Ros R, Assaloni R, Giugliano D, Esposito K, Szabo C, Ceriello A: Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1, E-selectin and interleukin-6 expression in human umbilical endothelial cells in culture: the role of poly(ADP-ribose) polymerase. J Thromb Haemost 2:1453-1459, 2004
- Piconi L, Quagliaro L, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, Zuodar G, Ceriello A:

- Constant and intermittent high glucose enhances endothelial cell apoptosis through mitochondrial superoxide overproduction. Diabetes Metab Res Rev 22:198-203, 2006
- Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R, Boemi M, Giugliano D: Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. Diabetes 57:1349-1354, 2008
- Kowluru RA, Odenbach S: Effect of long-term administration of alpha-lipoic acid on retinal capillary cell death and the development of retinopathy in diabetic rats. Diabetes 53:3233-3238, 2004
- Du X, Edelstein D, Brownlee M: Oral benfotiamine plus alpha-lipoic acid normalises complication-causing pathways in type 1 diabetes. Diabetologia 51:1930-1932, 2008
- Juge N, Mithen RF, Traka M: Molecular basis for chemoprevention by sulforaphane: a comprehensive review. Cell Mol Life Sci 64:1105-1127, 2007
- Ceriello A: New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a "causal" antioxidant therapy. Diabetes Care 26:1589-1596, 2003

..... רשימת מקורות .....

# טיפול במעכבי האנזים DPP4 בסוכרת מסוג 2 אין, למי ומתי?

**יידרש עוד זמן רב להוכיח שמחקי פעולת GLP-1 ומעכבי DPP4 יכולים לעצור את ההידרדרות ביכולת ייצור והפרשת אינסולין ואולי אף למנוע את המחלה בשלביה הראשונים. עד אז, לתרופות אלו יש תועלת משמעותית שכדאי לנצל בהתוויה הנכונה** | ד"ר יוסי כהן

פתופיזיולוגיים שונים של המחלה. בעזרת מגוון התרופות ניתן להשיג שיפור ביעילות הטיפול, הפחתה של תופעות הלוואי, שיפור באיכות חיי המטופל ולעיתים אולי גם שינוי במהלך המחלה.

האינקרטינים הידועים ביותר הם GLP-1 המופרש מתאי L במעי בתגובה למעבר מזון במערכת העיכול. GLP-1 נחשב לאחד מממריצי הפרשת האינסולין הפעילים ביותר, ובדומה ל-GIP, הפעילות האיסולינורופית של ה-GLP-1 נעשית בהפעלה ישירה של הקולטנים הספציפיים הממוקמים על תאי הבטא. ל-GLP-1 יש גם השפעה אנאבולית ישירה בתהליך הסינתזה של האינסולין דרך תעתוק (transcription) של הגן האחראי להרכבתו. הפרשת האינסולין תלויה גם בפעולתו של ה-GLP-1 דרך מערכת העצבים המרכזית, בעקבות הפעלה סנסורית מובילה במערכת עצב הווגוס מדופן המעי, בווריד הפורטלי ובכבד. פעולתו דרך מערכת העצבים היא משמעותית והאיל ובפלזמה זמן מחצית חייו הוא קצר ביותר.

זמן הישרדותם של GLP-1, GIP הוא דקות ספורות<sup>1,2</sup>, פירוקם המהיר נעשה באמצעות האנזים DPP4 (Dipeptidyl Peptidase-4), אנזים הממוקם ברקמות רבות בגוף, בהן: כבד, כליה, מעי, לימפוציטים, תאי אנדוטל ועוד.

תרופות המעכבות את פעולת האנזים DPP4 (Inhibitors) מעלות את רמות ה-GLP-1 האנדוגני כמו גם ה-GIP, ובעזרתן אנו מקבלים אפקט ממושך של האינקרטינים



פעולתם בתאי הבטא ותאי האלפא בבלב, נוסף לפעולתם על קצב התרוקנות הקיבה ופעולתם במוח באזור ההיפותלמוס על הרגשת השובע. השפעתם המטיבה על ההיפרגליקמיה בצום ולאחר הארוחות ידועה לפחות כ-20 שנה.

המחקר הרב בתחום האינקרטינים תרם לפיתוחם של תרופות חדשות המבוססות על דרך פעולתם בבלב ומחוצה לו. היריעה הטיפולית בסוכרת מסוג 2 כוללת כיום תרופות ממשפחה זאת ומקנה למטפל אפשרויות טיפול רחבות יותר במנגנונים

וכרת מסוג 2 נחשבת בדרך כלל למחלה המאופיינת על ידי תנגודת לפעולת האינסולין ברקמות השומן, השריר וליקוי בתפקוד תאי הבטא בבלב. בארבעת העשורים האחרונים נחקרו תהליכים נוספים בעלי חשיבות בפתוגנזה של המחלה. נמצאו מנגנונים נוספים המושפעים מפעולת האינקרטינים, פוליפטידים, המופרשים מתאי L במעי הדק. מדובר בעיקר ב-GLP-1 (Glucagon Like Peptide) ו-β-GIP (dependent Glucose Inulinotropic Peptide), המעורבים במטבוליזם של הגלוקוז, דרך

## תימוכין לשילוב מעכבי האנזים DPP4 כקו שני לטיפול בסוכרת מסוג 2

נתונים חדשים שהתפרסמו בכנס האחרון של האיגוד האירופאי לחקר הסוכרת (EASD), שהתקיים בספטמבר 2008, הראו ששילובם של Sitagliptin עם מטפורמין יעיל ביותר באיזון רמות הסוכר על פי מדד HbA1c ובהפחתת רמות סוכר בצום ולאחר הארוחות, בתקופת המחקר שנמשכה שנתיים. במחקר האמור לא נרשמו תופעות לוואי משמעותיות מול אינבו, כפי שנצפה במחקרים קליניים נוספים שבדקו את יעילות ובטיחות התרופה.

נמצא מספר רב מאוד של משתמשים ברחבי העולם מאז אוקטובר 2006 ללא דיווחים עד כה על תופעות לוואי משמעותיות. המלצות האגודה הקנדית לסוכרת בספטמבר 2008 מתייחסות ל-Sitagliptin כקו שני לטיפול לאחר כשלון במטפורמין, כמו גם המלצות איגוד האנדוקרינולוגים האמריקאי (AACE). בנוסף, התרופה נכללת בסל התרופות של רוב מדינות אירופה המערבית כקו שני לטיפול בסוכרת מסוג 2.

## הסוכרתי שעשוי להפיק תועלת משילוב מעכבי DPP4

קיימת הסכמה רחבה, בהעדר התוויות נגד ברורות, כי הטיפול הראשוני בסוכרת מסוג 2 יתבסס על שינוי באורח חיים בתוספת מטפורמין. תרופות המעכבות את פעולת האנזים DPP4 מרחיבות את אפשרויות הבחירה בהשגת יעדי האיזון המומלצים לטווח ארוך יחסית במטופלים רבים בשלב זה של המחלה.

כיצד, אם כן, אמורה להיבנות מערכת השיקולים בבחירת הטיפול, בהתבסס על הידע המדעי הקיים ובהסתמך על נסיונו של המטפל והיכרותו עם המטופל וצרכיו (מבלי להיכנס לשיקולים כלכליים עכשוויים)?

א. לפני כל שינוי תרופתי יש לוודא שאכן המטופל עושה את המרב בשמירה על אורח חיים בריא, תזונה נכונה ופעילות גופנית. קיימות די הוכחות מדעיות ששינוי באורח חיים משפר משמעותית את איזון הסוכרת ומפחית משקל.

ב. יש לקבוע יעדי איזון המתאימים למטופל בהתחשב בגילו, שנות המחלה, נוכחות סיבוכים פעילים ותפקוד כליתי.

ג. משקלו של החולה – האם המאמץ בעיקרו צריך להיות מופנה להפחתת משקל.

ד. האם יעד האיזון אינו בר השגה בגלל רמות סוכר גבוהות בצום ו/או לאחר הארוחות.

היתרונות והחסרונות של כל אחת מהאפשרויות המוזכרות הם:

**אינסולין** – תוספת אינסולין לטווח ארוך בשילוב מטפורמין או טיפול אינטנסיבי באינסולין.

**יתרונות:** יעילות מבחינת איזון הגליקמיה; התרופה הוותיקה והמוכרת ביותר ללא הגבלת מינון.

**חסרונות:** עלייה במשקל, סיכון גבוה יחסית להיפוגליקמיה, רתיעת המטופל מהחדרת תרופה בהזרקה, צורך במעקב רפואי ובניטור רמות סוכר בתדירות גבוהה כדי לעמוד ביעדי האיזון, ומכאן הגדלת ההוצאה והעומס על מערכת הבריאות. חוסר הוכחות מדעיות שמתן אינסולין הוא בעל ערך מוסף במניעת סיבוכי המחלה או בשינוי מהלך המחלה.

**סולפניל-אוראה** – תרופות מוכרות זמן רב, יעילות בהפחתת רמות הסוכר ובעלות נמוכה.

**חסרונות:** יותר אירועי היפוגליקמיה משמעותית, על פי מחקר ADOPT (ADOPT Diabetes Outcome Progression Trial) לעומת מטפורמין או רוזיגליטון, עלייה במשקל על פי UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study).

בממוצע של 4.5 ק"ג במעקב של שמונה שנים. יותר סיבוכים קרדיווסקולריים בשילוב עם מטפורמין לפי UKPDS. יעילות פוחתת עם הזמן מהירה יותר לעומת מטפורמין ורוזיגליטון לפי ADOPT.

**רוזיגליטון** – בהעדר פיגולטון במדינת ישראל, אתיחס בלבד לידוע על רוזיגליטון.

**יתרונות:** תרופה הפועלת על הרגישות לאינסולין, יעילה לזמן ארוך יותר יחסית מאשר סולפניל-אוראה ומטפורמין על פי ADOPT, עם פחות אירועי היפוגליקמיה כטיפול יחיד ובשילוב מטפורמין.

**חסרונות:** עלייה במשקל, בצקות, סיכון לשברים בעצמות ארוכות. מנייתח המחקרים הקיימים עולה האפשרות לסיכון גבוה יותר משמעותית בניתוח סטטיסטי לאוטם שריר הלב ולא ספיקת לב.

מדוע לא נכללו האינקרטינים, מחקי פעולת ה-GLP-1 ומעכבי האנזים DPP4 בהמלצות האחרונות של האיגוד האירופאי והאגודה האמריקאית כאפשרות בחירה שנייה לאחר כשלון טיפול במטפורמין? נימוקי הממליצים מתייחסים להעדר הוכחות לבטיחות התרופה לטווח הארוך כמו גם העלות הכלכלית. ראוי לציין שההמלצות, שיצאו לאור בתחילת 2008, נכתבו כמובן מוקדם יותר. התרופה הראשונה ממשפחת מעכבי ה-Sitagliptin, DPP4, אושרה לשיווק על ידי ה-FDA כבר באוקטובר 2006.

הטבעיים על תאי הבטא בהפרשת אינסולין בתגובה לארוחות, דיכוי בהפרשת הגלוקגון מתאי אלפא, בנוסף להשפעה מיטבה במידת מה על התורוקנות הקיבה. תרופות מעכבות DPP4 נמצאו יעילות כטיפול יחיד בהפחתת רמות הסוכר מול אינבו בסוכרתיים מסוג 2, ב-0.5-0.8 אחוז מה-HbA1c ההתחלתי. מחקרים שונים הוכיחו הפחתה של רמות הסוכר בצום בממוצע של 12-23 mg/dl, ולאחר ארוחות בממוצע של 49 mg/dl. בתרופות הקיימות ממשפחת מעכבי DPP4 לא נמצאה השפעה על המשקל מול אינבו. אינקרטינים מחקי פעולת ה-GLP-1 הטבעי, לדוגמה Exenatide, נמצאו כמשמרי תפקוד תאי הבטא בתרבויות תאים ובבעלי חיים (in vivo) בתהליכים שבהם מעורבים יצירה מחדש של תאים (neogenesis) ומניעת הרס תאים קיימים (apoptosis). מעכבי האנזים DPP4 הראו תוצאות דומות בבעלי חיים, במחקרים קליניים שבהם נבדק תפקוד תאי הבטא על פי מדדים ביוכימיים, כגון רמת C-PEPTIDE ו-INSULIN/PROINSULIN. במקביל Sitagliptin מול אינבו או סולפניל אוראה נמצא שיפור בתפקוד תאי בטא על פי המדדים האמורים. יידרש כמובן זמן רב להוכיח שאכן מחקי פעולת GLP-1 ומעכבי DPP4 יכולים לשנות את מהלכה הטבעי של המחלה המאופיינת על ידי הידרדרות ביכולת הייצור והפרשת האינסולין ואולי אף למנוע את המחלה בשלביה הראשונים.

## מקומם של מעכבי האנזים DPP4 בטיפול בסוכרת מסוג 2

ההמלצות העדכניות של האגודה האמריקאית לסוכרת (ADA) והאיגוד האירופאי לחקר הסוכרת (EASD) לטיפול בסוכרת מסוג 2, כבחירה ראשונית הן, כמובן, שינוי באורח חיים כולל תזונה נכונה ופעילות גופנית ותוספת מטפורמין. בעבר, התחלת ההתערבות התבססה רק על שינוי באורח חיים ללא תוספת תרופות. ההמלצות הנוכחיות כוללות שילוב מטפורמין בשלב אבחון המחלה. נותרה בעינה ה"דילמה" מהי תרופת הבחירה השנייה לאחר מטפורמין, כאשר יעד האיזון לא הושג. בהגדרת היעד קיימים חילוקי דעות. האגודה האמריקאית עדיין דבקה ביעד של  $HbA1c \leq 7.0\%$ , לעומת איגוד האנדוקרינולוגים האמריקאי והאיגוד האירופאי המצביעים יעד של 6.5 אחוזים. בהמלצות הנוכחיות לאחר כישלון בהשגת היעד באמצעות אורח חיים ומטפורמין, מועלה שילובן של שלוש אופציות: אינסולין, סולפניל-אוראה ותיאזולידנידיונים.



**משמעותי** – הטיפול בהם צריך לכלול תרופות וטכנולוגיות מפחיתות משקל, לדוגמה: מחקי פעילות GLP-1, תוספת Rimonabant, ובמקרים קיצוניים המלצה לניתוחים בריאטריים.

**לסיכום**, מעכבי DPP4 הם תוספת חשובה לתרופות הקיימות בסוכרת מסוג 2. הידע הקיים לגביהם, נכון להיום, מאשר רמת בטיחות גבוהה אך עדיין חסרות הוכחות מדעיות לגבי יכולתם לשנות את מהלך המחלה ולמנוע את התקדמותה דרך פעולתם על תאי הבטא. כמו כן, חסרות הוכחות מדעיות לגבי ערך מוסף במניעת או עיכוב סיבוכי המחלה המאוחרים. מדובר, אם כן, בתרופות היפוגליקמיות יעילות לטיפול בסוכרת מסוג 2 בעיקר בשילוב מטפורמין, כטיפול יחידי ובשילוב האמור, שאינן גורמות לעלייה במשקל ועם סיכון נמוך להיפוגליקמיה בעקבות נטילתן.

**ד"ר יוסי כהן, מנהל מכון סוכרת, מחוז השפלה, מכבי שירותי בריאות**

בסוכרת גם בחולים באי ספיקת כליות מתונה ומתקדמת, ויש כמובן להתאים מינון בהתאם לתפקוד הכליה. בחולים אלה, התרופה יכולה לשמש כבחירה ראשונית לטיפול פומי, עקב התוויית נגד למטפורמין והסיכון הגבוה להיפוגליקמיה מסולפניל-אוראה.

## מתי לוותר על תוספת מעכבי DPP4

**קבוצת החולים שלגביהם עדיין אין די הוכחות מספקות ליעילות התרופה הם:** סוכרתיים להם שנות מחלה רבות, אשר נכשלו בטיפול משולב בסולפניל-אוראה ומטפורמין ו/או ורוזיגלטון – מטופלים אלה בדרך כלל איבדו חלק נכבד מיכולת תאי הבטא לייצר ולהפריש אינסולין.

**סוכרתיים הנמצאים בחוסר איזון חמור מלווה בסימני היפרגליקמיה קליניים, כולל ירידה במשקל** – במקרים אלה, הטיפול המתבקש הוא אינסולין כתוספת לטיפול פומי קיים או כטיפול אינטנסיבי.

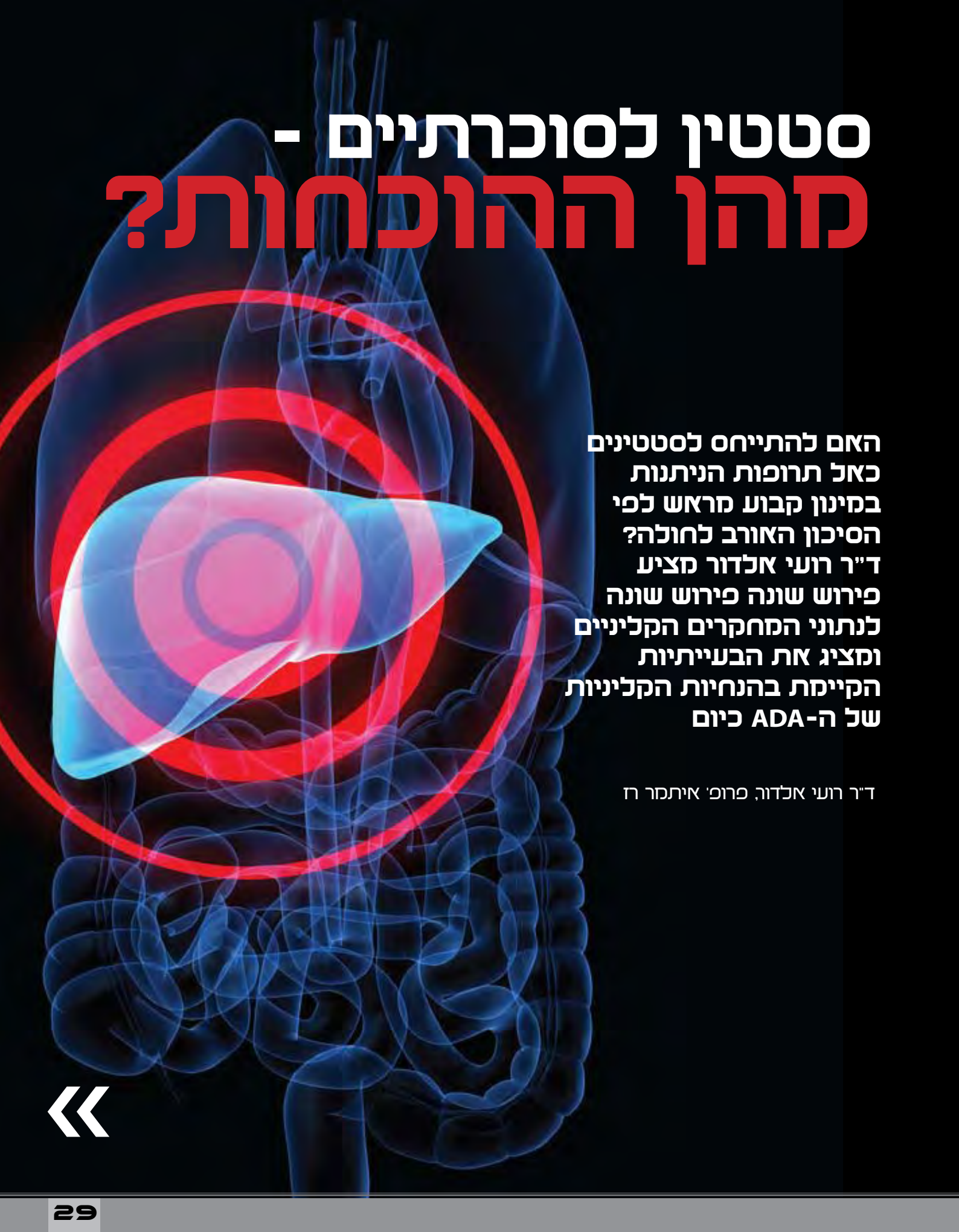
**מטופלים הסובלים מיתר משקל באופן**

האם למטופל יכולות להתמודד בטיפול באינסולין, כולל זיהוי וטיפול עצמי בהיפוגליקמיה.

לאחר שבידינו תמונה כוללת ככל הניתן לגבי המטופל וצרכיו, ובהתייעצות איתו המציגה את החסרונות והיתרונות הירועים משילוב התרופות השונות, תוספת מעכבי DPP4 צריכה להישקל כאשר מוצה שלב הטיפול התרופתי במטפורמין. למעכבי האנזים יתרונות ברורים לעומת האלטרנטיבות הקיימות, בהיותם, ראשית, ניטרליים מבחינת ההשפעה על המשקל לעומת אינסולין, סולפניל-אוראה ורוזיגלטון, וכל מטפל בסוכרת מודע לחשיבות שמירת המשקל בחולה הסוכרתי. שיקול נוסף לזכות הוא מיעוט הסיכון להיפוגליקמיה בשילוב מטפורמין לעומת תוספת אינסולין או סולפניל-אוראה. היפוגליקמיה, גם בעוצמה קלה, היא בעלת משמעות על איכות חיי המטופל, והחשש ממנה מונע במקרים רבים השגת יעדי איזון סוכרת טובים יותר.

Sitagliptin נמצא יעיל ובטוח כטיפול

- ..... **רשימת מקורות** .....
1. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Lancet. 1999;354:617-621.
  2. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). Diabetes Care. 2003;26:881-885.
  3. Weir GC, Bonner-Weir S. Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes. Diabetes. 2004;53(suppl 3):S16-S21.
  4. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. Diabetes. 2003;52:102-107.
  5. Liljenquist JE, Mueller GL, Cherrington AD, et al. Evidence for an important role of glucagon in the regulation of hepatic glucose production in normal man. J Clin Invest. 1977;59:369-374.
  6. Dunning BE, Foley JE, Ahren B. Alpha cell function in health and disease: influence of glucagon-like peptide-1. Diabetologia. 2005;48:1700-1713.
  7. Holst JJ, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2004;287:E199-E206.
  8. Fehmann HC, Habener JF. Insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1(7-37) stimulation of proinsulin gene expression and proinsulin biosynthesis in insulinoma beta TC-1 cells. Endocrinology. 1992;130:159-166.
  9. Gutzwiller JP, Drewe J, Goke B, et al. Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type 2. Am J Physiol. 1999;276:R1541-R1544.
  10. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet. 2006;368:1696-1705.
  11. Raz I, Hanefeld M, Xu L, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia. 2006;49:2564-2571.
  12. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, et al. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2006;29:2632-2637.
  13. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. Diabetes Care. 2006;29:2638-2643.
  14. Scott R, Wu M, Sanchez M, et al. Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. Int J Clin Pract. 2007;61:171-180.
  15. Schwarz B, Gouveia M, Chen J, et al. Cost-effectiveness of sitagliptin-based treatment regimens in European patients with type 2 diabetes and haemoglobin A1c above target on metformin monotherapy. Diabetes Obes Metab. 2008;10(suppl 1):43-55.
  16. Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D, et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2007;76:132-138.
  17. Bosi E, Camisasca RP, Collober C, et al. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. Diabetes Care. 2007;30:890-895.
  18. Covington P, Christopher R, Davenport M, et al. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and tolerability profiles of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study in adult patients with type 2 diabetes. Clin Ther. 2008;30:499-512.
  19. Rosenstock J, Sankoh S, List JF. Glucose-lowering activity of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2008;10:376-386.
  20. Rosenstock J, Aguilar-Salinas CA, Klein E, et al. Once-daily saxagliptin monotherapy improves glycemic control in drug-naïve patients with type 2 diabetes. Presented at: American Diabetes Association 68th Scientific Session, June 6-10, 2008, San Francisco, California.
  21. Nauck M, Ellis G, Fleck P, et al. Efficacy and safety of alogliptin added to metformin therapy in patients with type 2 diabetes. Presented at: American Diabetes Association 68th Scientific Session; June 6-10, 2008; San Francisco, California.
  22. Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. Endocr Pract. 2007;13(suppl 1):3-68.
  23. Ahren B, Pacini G, Foley JE, et al. Improved meal-related beta-cell function and insulin sensitivity by the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin in metformin-treated patients with type 2 diabetes over 1 year. Diabetes Care. 2005;28:1936-1940.
  24. UK prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. UK Prospective Diabetes Study Group. Diabetes. 1995;44:1249-1258.
  25. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2006;29:1963-1972.
  26. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2008. Diabetes Care. 2008;31(suppl 1):S12-S54.
  27. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet. 2006;368:1696-1705.
  28. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. JAMA. 2007;298:194-206.
  29. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007;356:2457-2471.
  30. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006;355:2427-2443.

An anatomical illustration of a human torso in blue, showing the internal organs. A red target with concentric circles is overlaid on the liver, indicating a focus on liver health. The title is at the top in large, bold letters.

# סטטין לסוכרתיים - מהן ההוכחות?

האם להתייחס לסטטינים  
כאל תרופות הניתנות  
במינון קבוע מראש לפי  
הסיכון האורב לחולה?  
ד"ר רוני אלדור מציע  
פירוש שונה פירוש שונה  
לנתוני המחקרים הקליניים  
ומציג את הבעייתיות  
הקיימת בהנחיות הקליניות  
של ה-ADA כיום

ד"ר רוני אלדור, פרופ' איתמר רז



אגודה האמריקאית לסוכרת ממליצה על טיפול בסטטין לחולי סוכרת הסובלים מגורמי סיכון נוספים לתחלואה קרדיוסקולרית, כשיעור המטרה הוא רמות כולסטרול LDL נמוכות מ-100 מג'%. בנוסף ניתן לשאוף לרמות LDL כולסטרול הנמוכות מ-70 מג'% בחולי סוכרת הסובלים ממחלה קרדיוסקולרית מוכחת. בסקירה קצרה זו נבחן את העדויות מאחורי יעדי המטרה לכולסטרול LDL. מסקירתנו עולה שרוב המחקרים שבהם נבדקה השפעת סטטינים על חולי סוכרת היו מחקרים שבהם ניתנה מנה קבועה של סטטין ללא יעד מטרה ברור (בשונה מהמקובל במחקרים שבהם ניתנות תרופות להורדת סוכר ובמיוחד אינסולין), וזאת למרות שניתן לעלות במינון התרופה. מכאן שכאשר בוחנים את המלצות ה-ADA, ובמיוחד בהתייחס ל"קצוות" – החולים בסיכון נמוך מאוד והחולים בסיכון גבוה מאוד – יש לשקול מחדש את ההנחיות הקליניות. בקבוצת חולים זו הטיפול בסטטין צריך להתבסס על מינון קבוע (כפי שנבדק במחקרים הקליניים) ולא על יעד כולסטרול LDL.

## הנחיות ה-ADA לטיפול בסטטינים 2008

האגודה האמריקאית לסוכרת, ה-ADA, מפרסמת מדי שנה מסמך הנקרא ADA standards of clinical care המפרט את עקרונות הטיפול וההנחיות הקליניות בטיפול בחולי סוכרת בהסתמך על גוף ההוכחות ההולך וגדל בתחום. ב-2008 ההנחיות לגבי הטיפול בסטטינים היו כדלהלן:

1. יש לטפל בסטטין בחולי סוכרת ללא קשר לרמות הכולסטרול הבסיסיות בחולים בהם:
  - א. לחולה מחלה קרדיוסקולרית ברורה (רמת ההוכחה הגבוהה ביותר A). יעד המטרה להורדת LDL כולסטרול הוא מתחת ל-100 מג'%. רמה הנמוכה מ-70 מג'% תוך שימוש במינון סטטין גבוה אפשרית (רמת ההוכחה הנמוכה ביותר E).
  - ב. חולה ללא מחלה קרדיוסקולרית שגילו מעל 40 והוא סובל מגורם סיכון נוסף לתחלואה קרדיוסקולרית. יעד המטרה הוא כולסטרול LDL נמוך מ-100 מג'% (רמת הוכחה A).
  2. לגבי חולים בסיכון נמוך יותר מהמפורט (ללא תחלואה קרדיוסקולרית ושגילם נמוך מ-40), יש לשקול טיפול בסטטין בנוסף לשינוי באורחות חיים, כאשר רמות כולסטרול ה-LD גבוהות מ-100 מג'% או באלה הסובלים מגורמי סיכון קרדיוסקולריים

מרובים.

3. במידה שתחת הטיפול בסטטין לא ניתן להוריד את רמת ה-LDL מתחת ליעדים שפורטו, ירידה של מעל 40 אחוז מהרמה הבסיסית אפשרית כיעד טיפולי חליפי (רמת הוכחה A).

4. שילוב של סטטין עם תרופות אחרות להורדת כולסטרול אפשרי כדי להגיע ליעד המטרה אך לא הוכח במחקרי תמותה ותחלואה קרדיוסקולרית (רמת הוכחה E).

5. יש להימנע מטיפול בסטטין בהריון (רמת הוכחה E).

הנחיות אלו מבוססות על אינספור מחקרים המראים תועלת בטיפול בסטטין במניעה ראשונית ושניונית של תחלואה ותמותה קרדיוסקולריות<sup>2-7</sup>. עם זאת, רוב המחקרים לא קבעו יעד מטרה של רמות כולסטרול LDL בטיפול בסטטין, אלא בחנו מינון קבוע של התרופה שנבדקה<sup>2-5</sup>. מתוך מחקרים אלה וממחקרים אפידמיולוגיים רבים<sup>8-11</sup>, יעד LDL של 100 מג'% נראה הולם את מירב החולים. עם זאת, לאור הקושי העולה בקביעת יעד מטרה בטיפול שלא נבחן במחקרים מראש, יעדי טיפול אפשריים אחרים צצו, כגון ירידה בכולסטרול של 40 אחוז מרמת הבסיסית (בחולים שבהם לא ניתן להגיע לרמות LDL נמוכות מ-100 מג'%), או הורדת רמות כולסטרול אל מתחת ל-70 מג'% (בחולים שבהם רמת הסיכון גבוהה ביותר – חולים שחוו אירוע לבבי בעבר).

מספר שאלות עולות מההנחיות קליניות אלו: יעילותם הרבה של הסטטינים במניעה ראשונית מעלה את השאלה למי לא לתת סטטין. כלומר, מהי רמת ההוכחה בשימוש בסטטין במניעה ראשונית של תחלואה קרדיוסקולרית בחולה הסוכרת? האם צריך לרשום סטטין על בסיס רמת LDL, קיום גורמי סיכון קרדיוסקולריים וגיל, או ללא קשר לכל אלה ובמינון קבוע (בדומה לשימוש באספירין)?

השאלה השנייה היא מהי רמת ההוכחה ליעד כולסטרול LDL במניעה שניונית בחולים בסיכון גבוה. עד כמה אגרסיביים עלינו להיות בטיפול בחולים אלה והאם עלינו להגביל את עצמנו ביעד כולסטרול LDL או להשתמש בסטטין במינון גבוה בכל החולים? שוב, שאלת הטיפול ליעד LDL לעומת הטיפול מבוסס ההוכחה (evidence based) תוך שימוש במינון קבוע. שאלות אלו מקבלות חיזוק מעילותם הנמוכה יחסית של תכשירים אחרים המשפיעים על שומני הדם. במחקר ה-FIELD Fenofibrate Intervention and Event)

(Lowering in Diabetes), תרופת הפנופיברט נכשלה בהגעה ליעד המטרה שכלל ירידה משמעותית באירועים לבביים (מוות ממחלת לב כלילית, או אוטם שירי הלב שלא גרם לתמותה), למרות ירידה משמעותית של 12 אחוז ברמת כולסטרול LDL<sup>12</sup>. מחקר ה-ENHANCE שפורסם לאחרונה לא הראה ערך מוסף לטיפול באזטימיב בהורדת עובי שכבת האינטימה-מדיה בעורקי הכסל והתרדמה (carotid and femoral intima-media thickness) בחולים הסובלים מהפרוכולסטרולמיה משפחתית (וזאת למרות ירידה משמעותית של 16.5 אחוז ברמת ה-LDL<sup>13</sup>. בנוסף, ממחקרים אפידמיולוגיים שונים עולה כי רמת LDL כולסטרול אינה המנבא החזק ביותר של תחלואה קרדיוסקולרית<sup>10,11</sup> ומכאן ייתכן שלסטטינים ערך מוסף ללא קשר לתכונותיהם בהורדת כולסטרול.

השפעה מיטיבה זו (הנקראת גם האפקט הפלאוטרופי של הסטטין) עולה במספר תהליכי מחלה: סטטינים נמצאו כבעלי אפקט על יציבות הפלך הטרשת<sup>14</sup>, ירידה בתהליך הדלקתי (ירידה בסמן הדלקתי CRP)<sup>15</sup>, השפעה מיטיבה וישידה על אנדויתל במצב של dysfunction endothelial<sup>16</sup> וירידה בטרומבוגניות הדם<sup>17</sup>. הסבר אפשרי לתכונות אלו הוא ירידה בייצור תרכובות פרו-דלקתיות ממשפחת האיזופרנואיד (nonsteroidal isoprenoid compounds) דרך עיכוב עיבוד חומצה מוולונית (mevalonic acid) על ידי 3-hydroxy-3-methyl-3-glutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase<sup>18</sup>. הוכחה לחשיבות השפעה פלאוטרופית זו נמצא בדיסוציאציה בין האפקט המיטיב המיירי של סטטין בתהליך כלילי חריף, לבין השפעתו על רמות ה-LDL<sup>19</sup>. בסקירה קצרה זו נבחן את רמת ההוכחה לשאלות שהועלו לעיל, נציג פירוש שונה של נתוני המחקרים הקליניים הקיימים ונחוות את דעתנו לגבי הבעייתיות הקיימת בהנחיות הקליניות של ה-ADA כיום.

## מניעה ראשונית - האם יש סוכרתי שלא צריך לקבל סטטין?

סוכרת היא גורם סיכון קרדיוסקולרי משמעותי (עלייה של פי שלושה בסיכון למוות קרדיוסקולרי). בנוסף בחולה הסוכרתי קיים קשר לוגריתמי ישיר בין רמות הכולסטרול למחלה קרדיוסקולרית, ללא קשר לרמות הכולסטרול<sup>20</sup>. מכאן ניתן להניח שללא קשר לרמת הכולסטרול LDL



ההתחלתית, הורדת רמת ה-LDL תוביל לירידה בהיארעות תחלואה קרדיוסקולרית. הנחה זו הובילה למספר מחקרים שבהם נבדקה השפעת סטטין על מניעת תחלואה ראשונית. מחקרים אלה הדגימו באופן ברור (ומכאן הוטמעו בהנחיות ה-ADA שהחולה הסוכרתי הסובל ממספר גורמי סיכון לבביים צריך לקבל טיפול בסטטין<sup>4,5</sup>). עם זאת, רק קומץ מחקרים בדק גם את השפעת הסטטינים על תחלואה לבבית ראשונית בחולי סוכרת שאינם סובלים מגורמי סיכון לבביים אחרים. במחקר ה-HPS (Heart Protection Study), 5,963 מתנדבים סוכרתיים חולקו לקבוצה המקבלת סימבסטטין 40 מ'ג או אינבו (פלצבו), ללא קשר לרמת ה-LDL הבסיסית או מחלה וסקולרית קודמת. ירידה משמעותית של 25 אחוז בהיארעות אירוע קרדיוסקולרי ראשון (אירועי כלילי משמעותי ראשון, שבץ מוחי או צורך ברהווסקולריזציה) נצפה בכל קבוצת הסטטין<sup>2</sup>. על בסיס נתוני מחקר זה, חישוב התועלת הכלכלית (cost effectiveness), הצומחת מטיפול בסימבסטטין לכל אורך חיי החולה הסוכרתי, מצא כי הטיפול בסימבסטטין מוצדק כבר מגיל 35 או כאשר הסיכון המחושב לאירוע קרדיוסקולרי משתווה לחמישה אחוזים בשנה (סיכון הנחשב לסיכון "נמוך" לתחלואה קרדיוסקולרית)<sup>21</sup>. קריטריונים מחושבים אלה כוללים כמעט את כל חולי הסוכרת: חולי סוכרת מסוג 1 שעברו את גיל 22<sup>30</sup>, גברים עם סוכרת מסוג 2 שעברו את גיל 32 ונשים עם סוכרת מסוג 2 שעברו את גיל 38<sup>23</sup>.

מאידך, במחקר שבוצע לאחרונה ASPEN, Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (study), לא נצפה קשר משמעותי בין טיפול באטורוסטטין 10 מ'ג לבין אירוע וסקולרי משמעותי ראשון (מוות מאירוע וסקולרי, התקף לב שלא גורם לתמותה, שבץ מוחי שלא גרם לתמותה, צורך בהתערבות פולשנית לרהווסקולריזציה, ניתוח מעקפים, דום לב הדורש החייאה או תעוקת חזה חדשה או לא יציבה הדורשת אשפוז). העדר אפקט זה מוסבר בחלקו במשך מעקב קצר אחרי חולי המחקר, שינוי בהנחיות הקליניות שהופיע במהלך המחקר והוביל לכך ש-26.9 אחוז מהחולים בקבוצת הביקורת טופלו בתכשיר להורדת כולסטרול והיארעות נמוכה של אירועים וסקולריים בכלל קבוצת המחקר<sup>3</sup>.

בהנחיות הקליניות של ה-ADA, רמת ההוכחה נקבעת לפי טבלה (טבלה 1). הרמה הגבוה ביותר, רמה A, מוגדרת כהוכחה הנובעת

ממטה-אנליזה של מחקרים איכותיים. מטה-אנליזה כזו פורסמה לאחרונה על ידי קבוצת ה-CTT (Cholesterol Treatment Trialists Collaborators)<sup>24</sup>. בעבודה זו נבדקה השפעת סטטין ב-18,686 סוכרתיים ב-14 עבודות כפולות סמיות (כללי הכללת מחקר במטה-אנליזה זו היו מחקרים סדורים שבהם ניתן טיפול להורדת כולסטרול ליותר מ-1,000 מתנדבים למשך שנתיים לפחות). זמן המעקב הממוצע בכל המחקרים היה 4.3 שנים. בכלל הסוכרתיים במטה-אנליזה זו נצפתה ירידה של תשעה אחוזים בתמותה מכל גורם שהוא (all-cause mortality) עבור כל ירידה של יחידה אחת בכולסטרול LDL (ב-1 mmol/L, משתווה בערך לירידה של 40 מ'ג%) (RR 0.91, 99% CI 0.82-1.01; p=0.02). ההשפעה הכוללת היתה הורדה עקבית של 21 אחוז באירועים וסקולריים משמעותיים (שילוב של התקף לב, מוות מאירוע כלילי, שבץ או צורך ברהווסקולריזציה כלילית) (p<0.0001, 0.72-0.86; 99% CI 0.79-0.86) עבור כל ירידה של יחידת LDL (mmol/L) (תוצאות אלו לא השתנו בצורה משמעותית גם לאחר הכללת תוצאות מחקר ה-ASPEN). בפילוח לתת קבוצות, נמצא כי הורדת התחלואה והתמותה הייתה עקבית ללא קשר למחלה וסקולרית קודמת, גורמי סיכון נוספים (תר) לחץ דם, עישון, השמנה, אי ספיקת כליה,

רמות כולסטרול (HDL), רמות ה-LDL הבסיסיות (בפילוח לפי רמות מעל 100 או מתחת). מכאן שגם בסוכרתי ללא כל גורמי סיכון עם רמות LDL נמוכות נצפה אפקט מגן של סטטין. ייתכן שחלק מהשפעה זו הוא תוצאה של האפקט הפלאוטרופי של הסטטין בהגנה מפני תחלואה קרדיוסקולרית ללא קשר להורדת כולסטרול.

מחקרים אלה גורמים לנו לבחון מחדש את הנחיות ה-ADA. הרושם הוא שבהסתמך על הנתונים הקיימים כיום, טיפול בסטטין צריך להינתן לכל חולי הסוכרת אלא עם הם עומדים בכללי "אי-הכללה" חמורים. כללים אלה כוללים חולי סוכרת מסוג 2 שגילם נמוך מ-32 (גברים) או 38 (נשים), משך מחלתם קצר מעשר שנים, הם אינם סובלים מאף גורם סיכון אחר לתחלואה וסקולרית ורמת ה-LDL הבסיסית שלהם נמוכה מ-100 מ'ג%. בחולי סוכרת מסוג 1, גיל תחילת הסטטין צריך להיות 30. כדי לא לקבל סטטין, על החולה הסוכרתי לעמוד בכל הכללים המפורטים.

מה, אם כן, יהיה הטיפול המטרה בחולים אלה? לשאלה זו אין עדיין תשובה. רמז לכך נמצא במחקר ה-SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) - שמצא יעילות בהגעה לכולסטרול מטרה הנמוך מ-70 מ'ג% בהאטת התקדמות עובי שכבת האינטימה מדיה בעורקי התרדמה

#### טבלה 1. ההמלצות הקליניות של ה-ADA

##### ADA evidence-grading system for clinical practice recommendations (adapted from)

- A**  
Clear evidence from well-conducted, generalizable, randomized controlled trials that are adequately powered, including:
- Evidence from a well-conducted multicenter trial
  - Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis
- Compelling nonexperimental evidence, i.e., "all or none" rule developed by the Centre for Evidence-Based Medicine at Oxford
- Supportive evidence from well-conducted randomized controlled trials that are adequately powered, including:
- Evidence from a well-conducted trial at one or more institutions
  - Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis
- B**  
Supportive evidence from well-conducted cohort studies, including:
- Evidence from a well-conducted prospective cohort study or registry
  - Evidence from a well-conducted meta-analysis of cohort studies
- Supportive evidence from a well-conducted case-control study
- C**  
Supportive evidence from poorly controlled or uncontrolled studies, including:
- Evidence from randomized clinical trials with one or more major or three or more minor methodological flaws that could invalidate the results
  - Evidence from observational studies with high potential for bias (such as case series with comparison with historical controls)
  - Evidence from case series or case reports
- Conflicting evidence with the weight of evidence supporting the recommendation
- E**  
Expert consensus or clinical experience



חלופי לתחלואה וסקולרית<sup>25</sup>. עם זאת, עד הופעת הוכחות "חזקות" (קרי ירידה בתחלואה ובתמותה ווסקולריות בהגעה לערכי LDL הנמוכים מ-70 מג'), אנו ממליצים להתחיל טיפול במינון קבוע המבוסס על מינוני הסטטין שנבדקו במחקרים הקליניים השונים (ז"א, אטורבסטטין 10 מג' או סימבסטטין 40 מג'), ללא התחשבות ברמת ה-LDL כיעד מטרה בטיפול.

## מניעה שניונית - עד כמה נמוך עלינו לרדת?

ההנחיות הקליניות בסוכרתיים הסובלים ממחלה קרדיוסקולרית פותחות פתח להגדיר את רמת ה-LDL המטרה כנמוכה מ-70 מג'. המלצה זו מבוססת על מספר מחקרים שפורסמו לאחרונה ובהם נבדקה הורדה "אגרסיבית" של ה-LDL תוך שימוש במינונים גבוהים של סטטין בסוכרתיים בסיכון גבוה. מחקר ה-PROVE-IT TIMI 22 כלל כ-4,162 חולים עשרה ימים לאחר אירוע כלילי חריף (התקף לב המלווה בעליית מקטע ST, התקף לב ללא עליית ST, או תעוקת חזה בלתי יציבה). החולים חולקו לטיפול פורבסטטין במינון 40 מג' (זרוע הטיפול "הרגיל") או אטורבסטטין במינון 80 מג' (זרוע הטיפול "האגרסיבית").<sup>15</sup> במהלך מעקב של 18 עד 36 חודשים, החולים הגיעו לרמת ה-LDL ממוצעת של 62 מג' בטיפול האגרסיבי ו-95 מג' בטיפול הרגיל. במקביל, תחת טיפול באטורבסטטין במינון גבוה, נצפתה ירידה משמעותית של 16 אחוז ביעד המחקר הראשוני (שילוב של מוות מכל סיבה, התקף לב, תעוקת חזה בלתי יציבה הדורשת אשפוז חוזר, צורך ברהווסקולריזציה ושכב מוח). מחקר זה כלל כ-1,600 סוכרתיים (כ-18 אחוז מכלל אוכלוסיית הנבדקים) ובהם נצפה אפקט דומה. ניתוח התוצאות לאחר מעשה הרגים הורדה הן של רמות ה-LDL והן של CRP. ירידה זו ב-CRP (המהווה סמן לתהליך דלקתי בגוף) קשורה באופן מובהק סטטיסטית בירידה באירועים הוסקולריים ללא קשר למידת הירידה ב-LDL.<sup>26</sup>

מחקר חשוב נוסף הוא מחקר ה-TNT (Treating to New Targets).<sup>27</sup> באחת הדורעות של מחקר זה, חולקו כ-1,501 חולי סוכרת הסובלים ממחלת לב כלילית יציבה וערכי ה-LDL נמוכים מ-130 מג' לטיפול במינון נמוך (10 מג') או גבוה (80 מג') של אטורבסטטין. המעקב נמשך כ-4.9 שנים.

במהלך המחקר נצפו רמות ה-LDL ממוצע סביב 77 מג' במינון הגבוה ו-98 מג' במינון הנמוך. הבדל זה נמצא קשור לירידה משמעותית של כ-25 אחוז בהיארעות אירועים קרדיוסקולריים משמעותיים (שילוב של מוות ממחלה לבבית כלילית, התקף לב שלא גרם למוות, דום לב לאחר החיאה ושכב מוחי שגרם או לא לתמותה) בקבוצת המינון הגבוה.

התערבויות דומות בוצעו במחקרי ה-A to Z וה-IDEAL. במחקר ה-A to Z, מעל 2,200 חולים שסבלו מאירוע כלילי חריף חולקו לטיפול באינבו למשך ארבעה חודשים ואז טיפול בסימבסטטין 20 מג' (טיפול רגיל), או לטיפול "אגרסיבי" בסימבסטטין 40 מג' למשך חודש (מיד עם גיוס למחקר) ולאחריו עלייה במינון ל-80 מג'. משך המעקב היה בין שישה חודשים ל-24 חודשים. רמת ה-LDL בקבוצת הטיפול הרגיל ירדה ל-77 מג' ובטיפול האגרסיבי ל-63 מג' לאחר כשמונה חודשי טיפול. למרות שלא נמצאה מובהקות סטטיסטית, נצפתה נטייה ברורה לירידה בהיארעות יעד המחקר הראשוני (שילוב של מוות קרדיוסקולרי, התקף לב לא ממות, אשפוז חוזר בשל תעוקת בלתי יציבה ושכב) בקבוצת ההתערבות ה"אגרסיבית".<sup>28</sup> במחקר ה-IDEAL, כ-8,888 חולים לאחר התקף לב חולקו לטיפול בסימבסטטין 20 מג' או אטורבסטטין במינון גבוה (80 מג'). משך המעקב היה 4.8 שנים בממוצע. זרוע הטיפול האגרסיבי כשלה בהדגמת יעילות בעלת מובהקות סטטיסטית בהורדת כלל האירועים הקרדיוסקולריים המשמעותיים, אך הדגימה ירידה משמעותית בהיארעות התקפי לב שלא גרמו לתמותה, צורך ברהווסקולריזציה כלילית ומחלת כלי דם פריפרים.<sup>29</sup> מחקרים אלה נתמכים במספר עבודות המראות כי לטיפול האגרסיבי השפעה על סמני מחלה קרדיוסקולרית, כגון ירידה בעובי האינטימה-מדיה בעורק התרדמה<sup>25</sup> (כפי שפורט לעיל) או נפח הפלג הרשתית הנמדד בעזרת intravascular ultrasound<sup>14</sup>.

אף לא אחד מהמחקרים הקליניים שפורטו, לא שם את רמת ה-LDL כיעד לטיפול. בכולם הטיפול ניתן במינון קבוע מראש של סטטין, על בסיס אלגוריתם מובנה שאינו מתחשב ברמת ה-LDL ההתחלתית ותוצאתה לאחר הטיפול. מכאן שלא ניתן להכתיר את הירידה ב-LDL בלבד כאירוע המשמעותי ביותר שהוביל לתוצאות הטיפול. כפי שנראה ב-PROVE-IT TIMI 22, לפחות חלק מהאפקט

המשמעותי של הסטטין קשור (כנראה) לירידה בתהליכים דלקתיים (כפי שמתבטא בירידה ברמת ה-CRP<sup>26;30</sup>). התייחסות "מדעית" יותר לתוצאות המחקרים היא לבסס את הטיפול בסוכרתי בסיכון גבוה, על מינון קבוע וגבוה של אטורבסטטין (פרט לחולים בהם רמת ה-LDL ההתחלתית נמוכה מ-70 מג' בשל העדר הוכחות ליעילות הטיפול באוכלוסייה נדירה זו).

כיום מתבצעים מספר מחקרים הבאים לענות על חלק מהשאלות שהועלו כאן. מחקר ה-IMPROVE-IT (Examining Outcomes in Subjects With Acute Coronary Syndrome: Vytorin [Ezetimibe/Simvastatin] vs Simvastatin) מיועד להסתיים ב-2011 ויבדוק את יעילותו של אזטימיב (תכשיר שאינו מקבוצת הסטטין) כטיפול נוסף לסטטין בחולים הסובלים מאירוע כלילי חריף.<sup>31</sup> מחקר ה-HPS2-THRIVE (Treatment of High density lipoprotein to Reduce the Incidence of Vascular Events) יכלול חולים בסיכון גבוה (כולל חולי סוכרת וחולים הסובלים ממחלה לבבית כלילית תסמינית) ויבדוק את השפעת הוספת ניאצין לטיפול בסטטין על משך הזמן עד לאירוע הוסקולרי הראשון, תוך שימת דגש לא רק על רמות ה-LDL אלא גם על מידת העלייה ב-HDL המושרת מניאצין.<sup>32</sup> מחקר שלישי הוא מחקר ה-ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk) שבדוק האם שילוב של שינוי בפרופיל ליפידים אתרוגני (זאת אומרת, הורדת ה-LDL וטריגליצרידים והעלאת רמות ה-HDL) תוך שימוש בסטטנים ופריפרים ישפיע על תחלואה וסקולרית בחולי סוכרת מסוג 2 המאוזנים באופן מיטבי.<sup>32</sup> מחקר ה-JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) הוא מחקר המבוסס על טיפול בסטטין בחולים להם רמות CRP גבוהות אך רמות ה-LDL נמוכות מ-130 מג'. המחקר בא לבדוק את השפעת הטיפול במניעה ראשונית של תחלואה קרדיוסקולרית.<sup>33,34</sup> למרות שמחקרים אלה יבהירו את מקומם בטיפול של סמני מחלה ותורפות חדשות, הם אינם מתוכננים כמחקרי "טיפול ליעד מטרה". אין כיום (וייתכן שלעולם לא יהיו) מחקרים הבודקים את יעילותו של טיפול שמטרתו הישירה הורדת ערכי ה-LDL ליעד ה-LDL קבוע מראש (מחקרי "treat to target" המבוססים על הורדת ה-LDL, כפי שמקובל בתכשירים

של סטטין לטיפול מכוון מטרת LDL הוא שנוי במחלוקת. בקביעת הנחיות קליניות, יש להתבסס על הוכחות המבוססות על תוצאות קליניות (clinical outcomes) ולא על אקסטרפולציה של ממצאים אפידמיולוגיים.

**ד"ר רועי אלדור, פרופ' איתמר רו, היחידה לסוכרת, בית החולים האוניברסיטאי הדסה עין כרם, ירושלים**

חולה. אך בחולה הסוכרתי שלו רמות LDL בטווח ה"תקין", יש לשקול זאת. ההתוויה לטיפול בסטטין בסוכרתיים צריכה להתבסס לא רק על רמות כולסטרול LDL הראשוניות אלא גם על מידת הסיכון לחולה מעצם היותו סוכרתי.

אנו מאמינים שהנחיות קליניות צריכות לשקף את תוצאות המחקרים הקליניים הגדולים בתחום. מכאן שהחלפת טיפול במינון קבוע

המורידים את סוכר הדם). לסיכום, הן במניעה ראשונית והן בטיפול בחולים להם גורמי סיכון מרובים, אין יוכוח שלסטטינים אפקט משמעותי בהורדת תחלואה קרדיווסקולרית. כמו כן ברור שתופעה זו אינה קשורה רק עם רמות ה-LDL המושגות. אם כן, האם עלינו להתייחס לסטטינים כתרופות הניתנות במינון קבוע מראש לפי הסיכון העובר לחולה? לא בכל

- ..... **רשימת מקורות**
- Standards of medical care in diabetes--2008. *Diabetes Care* 31 Suppl 1:S12-54, 2008
  - Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 361:2005-2016, 2003
  - Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ: Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 29:1478-1485, 2006
  - Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, Collins R, Beevers G, Caulfield M, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J: Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 28:1151-1157, 2005
  - Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 364:685-696, 2004
  - Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G: Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 20:614-620, 1997
  - Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moye LA, Howard BV, Howard WJ, Davis BR, Cole TG, Pfeffer MA, Braunwald E: Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. The Care Investigators. *Circulation* 98:2513-2519, 1998
  - Stamler J, Wentworth D, Neaton JD: Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screeners of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Jama* 256:2823-2828, 1986
  - Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., Hobbs HH: Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 354:1264-1272, 2006
  - Simons LA, Simons J, Friedlander Y, McCallum J: Cholesterol and other lipids predict coronary heart disease and ischaemic stroke in the elderly, but only in those below 70 years. *Atherosclerosis* 159:201-208, 2001
  - Ingelsson E, Schaefer EJ, Contois JH, McNamara JR, Sullivan L, Keyes MJ, Pencina MJ, Schoonmaker C, Wilson PW, D'Agostino RB, Vasan RS: Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women. *Jama* 298:776-785, 2007
  - Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Ford P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesaniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M: Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 366:1849-1861, 2005
  - Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, Visseren FL, Sijbrands EJ, Trip MD, Stein EA, Gaudet D, Duivenvoorden R, Veltri EP, Marais AD, de Groot E: Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 358:1431-1443, 2008
  - Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN: Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *Jama* 291:1071-1080, 2004
  - Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 350:1495-1504, 2004
  - Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS, Zhang J, Bocuzzi SJ, Cedarholm JC, Alexander RW: Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 332:481-487, 1995
  - Rosenson RS, Tangney CC: Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *Jama* 279:1643-1650, 1998
  - Corsini A, Ferri N, Cortellaro M: Are pleiotropic effects of statins real? *Vasc Health Risk Manag* 3:611-613, 2007
  - Patti G, Pasceri V, Colonna G, Miglionico M, Fischetti D, Sardella G, Montinaro A, Di Sciascio G: Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 49:1272-1278, 2007
  - Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D: Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 16:434-444, 1993
  - Mihaylova B, Briggs A, Armitage J, Parish S, Gray A, Collins R: Lifetime cost effectiveness of simvastatin in a range of risk groups and age groups derived from a randomised trial of 20,536 people. *Bmj* 333:1145, 2006
  - Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH, Leland OS, Asmal AC, Rand LI, Christlieb AR, Bradley RF, Kahn CR: Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 59:750-755, 1987
  - Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV: Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 368:29-36, 2006
  - Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C: Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 371:117-125, 2008
  - Howard BV, Roman MJ, Devereux RB, Fleg JL, Galloway JM, Henderson JA, Howard WJ, Lee ET, Mete M, Poolaw B, Ratner RE, Russell M, Silverman A, Stylianou M, Umans JG, Wang W, Weir MR, Weissman NJ, Wilson C, Yeh F, Zhu J: Effect of lower targets for blood pressure and LDL cholesterol on atherosclerosis in diabetes: the SANDS randomized trial. *Jama* 299:1678-1689, 2008
  - Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, Pfeffer MA, Braunwald E: C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 352:20-28, 2005
  - Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, Hsia J, Breazna A, LaRosa J, Grundy S, Waters D: Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 29:1220-1226, 2006
  - de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E: Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *Jama* 292:1307-1316, 2004
  - Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendiksen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J: High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *Jama* 294:2437-2445, 2005
  - Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, Orazem J, Magorien RD, O'Shaughnessy C, Ganz P: Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 352:29-38, 2005
  - Drazin JM, Jarcho JA, Morrissey S, Curfman GD: Cholesterol lowering and ezetimibe. *N Engl J Med* 358:1507-1508, 2008
  - Mitka M: Therapies aim to boost "good" cholesterol. *Jama* 299:509-510, 2008
  - Ridker PM, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, Khurmi NS, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ: Baseline characteristics of participants in the JUPITER trial, a randomized placebo-controlled primary prevention trial of statin therapy among individuals with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein. *Am J Cardiol* 100:1659-1664, 2007
  - Davignon J, Leiter LA: Ongoing clinical trials of the pleiotropic effects of statins. *Vasc Health Risk Manag* 1:29-40, 2005

בעיות חשק ועוררות, הפרעות כאב ובעיות באורגזמה הן ליקויים שכיחים מאוד בתפקוד מיני של גברים ונשים חולי סוכרת. הגיע הזמן להתגבר על מחסום המבוכה ולשלב שאלות בנושא תפקוד מיני כחלק מאנמנזה ראשונית, שכן לעתים הליקוי המיני הוא הסמן הראשון לפתולוגיה נוירו-וסקורלית כלשהי, אשר מחייבת מעקב צמוד אף יותר

ד"ר רפי חרותי

# סוכרת ותפקוד מיני



סוכרת היא אחת המחלות הנפוצות בעולם המערבי. ממחקרים אפידמיולוגיים עולה ששכיחותה מתחת לגיל 60 עומדת על כעשרה אחוזים ובעשרה אחוזים עד 20 אחוז באנשים מעל גיל זה<sup>1</sup>. בשל השינוי שחל באורחות החיים (הזדקנות האוכלוסיה, הפחתה בפעילות הגופנית, צריכת מזון עשיר בקלוריות והשמנה), כמות החולים צפויה להשליש עצמה באפריקה, במזרח התיכון ובדרום מזרח אסיה, וכמעט להכפיל עצמה באמריקה ובאירופה עד שנת 2025<sup>1,2</sup>.

בסוכרת קיימת שכיחות גבוהה של סיבוכים כרוניים, הנובעים מבעיות מיקרו-וסקולריות (רטינופתיה, נפרופתיה ונירופתיה) ובשל בעיות מיקרו-וסקולריות (וסקולופתיות לבביות, מוחיות ופרפיריות). המהלך הטבעי של רוב חולי סוכרת סוג 2 הוא מוכר<sup>3-1</sup>. שילוב של גורמים סביבתיים, כולל השמנה או עודף משקל, פעילות גופנית ידודה ועמידות לאינסולין עם היפר-אינסוליןמיה, עלול להוביל לסוכרת באותם פרטים עם נטייה גנטית מוקדמת למצב. שילוב של היפרגליקמיה כרונית עם גורמי סיכון אחרים כגון יתר לחץ דם ודיסליפידמיה, עלול לפגוע בעצבים ובכלי דם מכל הסוגים, החל מכלי דם זעירים ברשתית ובכליות וכלה בכלי דם גדולים במוח, בלב ובגפיים. סיבוכים מאוחרים אלה גורמים נזק לרקמות ובהמשך גם נכויות, עיוורון, אי ספיקה כליתית, מחלה קרדיווסקולרית, קטיעות ועוד. בעיות במערכת איברי המין והשתן כלולות בתוך קבוצת הסיבוכים המאוחרים וקשורות לנירופתיה (אוטונומית) ווסקולופתיה סוכרתית<sup>2</sup>.

ליקויים בתפקוד מיני מופיעים במחצית הגברים חולי סוכרת מתחת לגיל 60<sup>4</sup>. המידע בקרב נשים לוקה ועדיין מועט<sup>5</sup>. ליקויים אלה מסווגים לארבע קבוצות עיקריות: בעיות חשק, בעיות עוררות (כגון בעיות סיכך בנשים ובעיות זקפה בגברים), בעיות באורגזמה (כגון, אנאורגזמה בנשים ושפיכה אחורית אצל גברים) והפרעות כאב. הם עשויים להיגרם בשל סיבות וסקולריות, הורמונליות, עצביות, אך גם בשל גורמים נפשיים, תופעות לוואי של תרופות ועוד. תיתכן מעורבות מעבר להפרעות רפואיות אלו, שכן תפקוד מיני לקוי משפיע בדרך כלל גם על מצב רגשי, נפשי, זוגי ואף עלול לפגוע בפעילות ברמה החברתית<sup>5-8</sup>. סוכרת עלולה לגרום לכל אחד מהליקויים המוזכרים, אך בשל קוצר הידיעה אפרט לגבי הסיבוכים השכיחים יותר.

בעיות בתפקוד המיני בקרב גברים סוכרתיים:

## כשל זקפתי

כשל זקפתי (כ"ז, Erectile Dysfunction) מהווה אי יכולת של הגבר להשיג ולשמר זקפה המאפשרת קיום יחסי מין עם חזירה למשך זמן מספק<sup>9</sup>.

נמצא ששכיחות הבעיה בקרב האוכלוסיה הכללית קשורה לגיל ויכולה להגיע ל-60-70 אחוז בקרב בני 60 ומעלה. בדו"ח קינסי הנודע מ-1948 מצוין שהשכיחות בקרב גברים צעירים היא נמוכה מאוד אך עלולה להגיע ליותר מ-75 אחוז בקרב בני 80 ומעלה<sup>10</sup>. בעבודה רחבת היקף משנות ה-90, MMAS (Massachusetts Male Age Study) נמצאה שכיחות של כ"ז מלא בשיעור של חמישה אחוזים עד 15 אחוז בבני 40-70<sup>11</sup>. באותה עבודה נמצא שיש מידה כלשהי של כ"ז בכ-52 אחוז מהגברים מעל גיל 50, כאשר 17 אחוז, 25 אחוז ועשרה אחוזים סובלים מדרגת חומרה קלה, בינונית וקשה, בהתאמה.

גם בקרב 5,836 צעירים (גיל ממוצע 34.7 שנה; טווח 26-45 שנה) נמצאה כ"ז בשכיחות של 26.9 אחוז עם דרגת ליקוי כלשהי (19 אחוז, שבעה אחוזים ואחוז אחד בדרגות חומרה קלה, בינונית וקשה, בהתאמה)<sup>12</sup>. בעבודה זו, שבמסגרתה נעשה שימוש בשאלון הערכת תפקוד מיני מקובל, מתוקן ומהימן בשם IIEF (International Index of Erectile Function) הודגם הקשר בין שכיחות כ"ז לבין גיל, עם עלייה בשכיחות הבעיה כבר בעשור הרביעי לחיים. כמו כן הודגם שגורמים נוספים, פרט לגיל, עלולים להעלות במידה משמעותית את הסיכון לכ"ז, כגון עישון, סוכרת ודיסליפידמיה, אך מידת החומרה של כ"ז נמצאה בקורלציה לגיל וסוכרת בלבד. בקבוצת המבוגרים, יתר לחץ דם מהווה גורם סיכון ברור להתפתחות כ"ז, בעוד בקבוצת הצעירים הוא מהווה גורם מגן דווקא (כנראה טרם התפתחות הנזק האנדותרליאל)<sup>13,14</sup>.

במחקר אפידמיולוגי רחב יריעה שנערך באיטליה, נערכו ראיונות לכ-10,000 חולי סוכרת (משני הסוגים) בני 18-70, ו-36 אחוז דיווחו על כ"ז (פי שלושה לעומת אוכלוסיה בריאה)<sup>15</sup>. לפי MMAS, מדובר על שכיחות של 28 אחוז בקרב חולי סוכרת, לעומת עשרה אחוזים בקבוצת הגיל המקבילה הבריאה<sup>11</sup>. במחקר הידוע MALES study נמצא כ"ז בשכיחות של 39 אחוז בקרב סוכרתיים לעומת עשרה אחוזים בקרב בריאים<sup>16</sup>. גם בעבודה שבוצעה בקרב צעירים בישראל נמצאה שכיחות כ"ז גבוהה יותר בסוכרתיים<sup>13</sup>. באותה עבודה הודגם שסוכרת דומיננטית בהתפתחות כ"ז לעומת גורמי סיכון אחרים (עישון, דיסליפידמיה ולחץ דם) (תרשים 1)<sup>13</sup>.

בחולים עם סוכרת השכיחות של כ"ז נמצאה קשורה לגיל, לעישון, לסוג הסוכרת (51 אחוז בקרב חולי סוג 1, לעומת 37 אחוז בקרב חולים עם סוג 2), משך המחלה, דרגת האיוון וסוג הטיפול (טבלה 1)<sup>15,16</sup>. כ"ז נמצא קשור גם לנוכחות סיבוכים אחרים של סוכרת כמו נירופתיה ווסקולופתיה<sup>2,16</sup>. גם מידע עדכני יותר מאשר את העובדה שחומרת כ"ז קשורה במשך

המחלה, איוון מטבולי וסיבוכים אחרים<sup>2,4,16</sup>. יש מעט מידע לגבי היארעות של כ"ז. על פי MMAS, מדובר על היארעות שנתית של 2.6 אחוזים בקרב בריאים לעומת חמישה אחוזים בסוכרתיים, נתון המשקף עלייה של 80 אחוז בסיכון לפתח כ"ז בשל סוכרת<sup>11</sup>. בעבודה שנעשתה בברזיל בקרב גברים בני 40-69, ההיארעות של כ"ז היתה גבוהה לעומת MMAS (65.6 מקרים חדשים ל-1,000 שנות חיים), אך עדיין נמצא OR של 2.49 בקרב חולי סוכרת. כשבודקים נושא זה בהתייחס לסוג הסוכרת, הרי ששיעור ההיארעות של כ"ז היה 4.5 אחוזים ו-7.4 אחוזים בסוג 1 וסוג 2, בהתאמה<sup>4</sup>. בדומה לשכיחות, גם היארעות של כ"ז תלויה בגיל, באיוון סוכרת ובמשכה (טבלה 2)<sup>4</sup>.

נתון אחרון נוסף אך מעניין בקשר להיארעות כ"ז. במחקר בריטי נמצאה עלייה בהיארעות כ"ז לאחר הופעת תרופות משרפות און (חוסמי PDE5) - סילדנאפיל (ויאגרה), טדלפאפיל (סיאליס), ורדנאפיל (לויטרה) לפני כעשור<sup>17</sup>. נתון זה מצביע על כך שתורפה יעילה עשויה לגרום להעלאת מודעות לבעיה רפואית ובמקביל גם להעלות את מספר הפניות לרופא/ה המטפלת.

## פתוגנזה

הסברה המקובלת כיום היא שכ"ז נובע משילוב של ליקוי במנגנון עצבי, עלייה בתוצרי גליקויליזציה, AGE (Advanced Glycated Endproducts) ונזק לאנדותרל הנובע מייצור לקוי של NO (Nitric Oxide)<sup>3,4</sup>. חשוב להדגיש שכל גורמי הסיכון העיקריים של כ"ז, כולל גיל, סוכרת, מחלות קרדיווסקולריות, יתר לחץ דם ודיסליפידמיה, גורמים גם הם נזק אנדותרלי<sup>2</sup>. כלומר, אותם גורמי סיכון הקשורים לסוכרת, כגון גיל, יתר לחץ דם ודיסליפידמיה, עלולים לגרום לוסקולופתיה במנגנון של טרשת עורקים וכן לנירופתיה. מצד שני, אותם סיבוכים לכשעצמם עלולים לגרום ישירות להפרעות תפקוד מיני בשל הקשר שלהם למצבים נפשיים ושימוש בתרופות<sup>6,8</sup>.

נראה שהמנגנון לכ"ז סוכרתי משותף למנגנונים הגורמים לסיבוכים המקרו- ומיקרו-וסקולריים האחרים של המחלה, בעיקר הצטברות AGE, סורביטול ופרוקטוזו ברקמות, שפעול של פרוטאזין קינאז C ומתח חמצוני המוביל לעלייה בכמות רדיקלים חופשיים<sup>4</sup>. ארבעת המנגנונים המולקולריים הללו משקפים תוצאה של גורם בודד - היפרגליקמיה, אשר גורמת לייצור יתר של אניונים סופר-אקסידיים על ידי המיטוכונדריות<sup>18</sup>. גורם אטיולוגי נוסף עשוי להיות הורמונלי, שכן שכיחות היפר-גונדרים נמצאה גבוהה יותר בקרב גברים עם סוכרת סוג 2<sup>19</sup>.



רפואית, מינית ורגשית בסיוע שאלונים מובנים; בדיקה גופנית מלאה ובדיקות דם בהתמקד בסוכרת, דיסליפידמיה והיפו-גונדיום (רמות טסטוסטרון)<sup>23</sup>. לפי הצורך ועל פי שיפוט קליני, ניתן לבצע בדיקות נוספות, כולל בדיקות כלי דם (כגון, דופלר של עורקי התרדמת, בדיקת מאמץ וכדומה), בדיקות עצביות (כגון EMG), בדיקות הורמונליות והערכה פסיכו-סקסואלית. בשל הסיבות שנמנו לעיל, חשוב להעריך תפקוד לבבי טרם התחלת טיפול<sup>21</sup>.

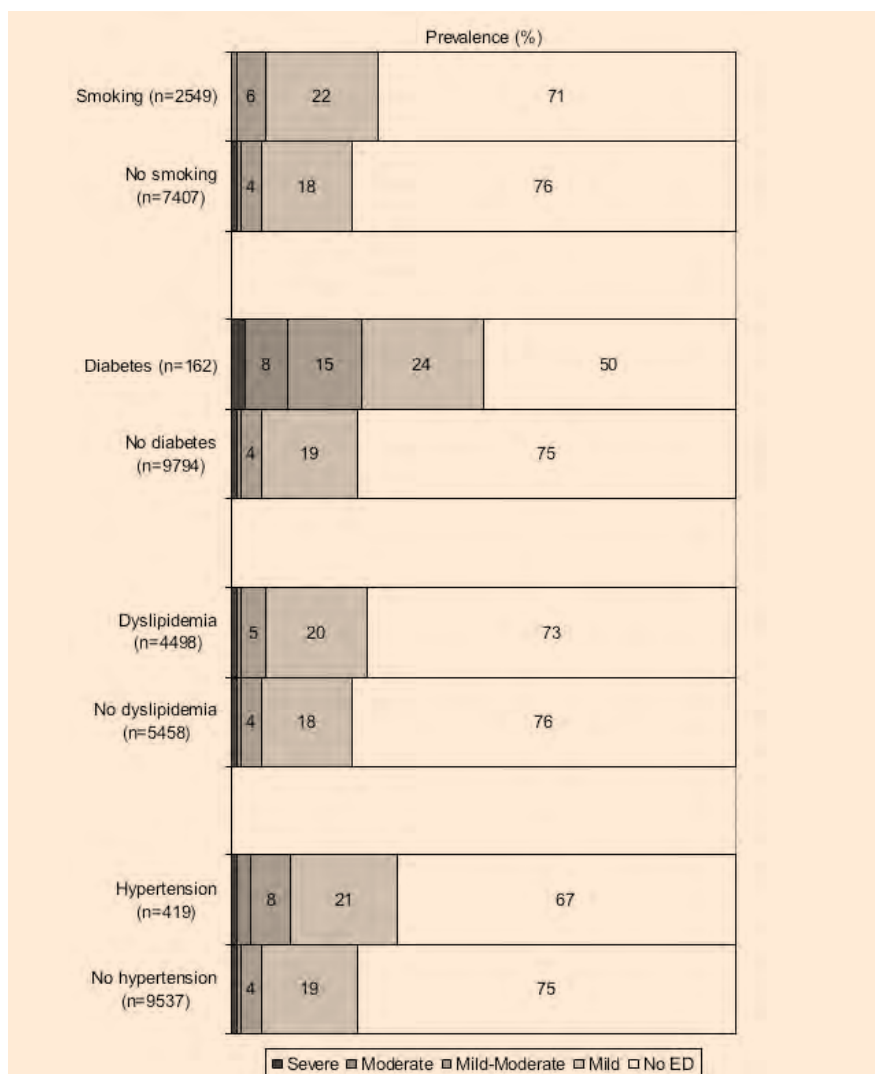
## טיפול

קו הטיפול הראשון בטיפול בכ"ז הוא התרופות הניתנות דרך הפה מקבוצת חוסמי פוספודי-אסטרז 5 (PDE5 inhibitors): סילדנאפיל, ורדנאפיל או טדלאפיל<sup>7,23</sup>. התרופות נוחות לנטילה ובעלות היענות גבוהה, בשל יעילותן ומיעוט תופעות הלוואי. חוסמי PDE5 מאיטות את פירוק cGMP בתאי האנדותרל של כלי הדם בפין. עלייה בריכוזו של חומר זה גורמת להגברת פעולתו של NO ולשיפור בהרחבת כלי הדם באזור זה ומכאן גם לשיפור ביכולת הזקפתית. תרופות אלו בטוחות לחלוטין לשימוש, למעט במקרים של שילוב עם תרופות מקבוצת הניטראטים, או במקרים של חולים קרדיאליים לא מאוזנים (לדוגמה, לאחר אירוע איסכמי)<sup>7</sup>. למרבה הצער, בחולי סוכרת שיעור ההצלחה תוך שימוש בתרופות אלו נמוך יחסית למצבים אחרים ועומד על כ-60-70 אחוז בלבד, כנראה בשל העובדה שברובם מקור משולב לכ"ז (וסקולופתי וניורופתי - סומטי ואוטונומי)<sup>3,4</sup>.

במקרים של כשלון הטיפול התרופתי, ניתן להשתמש בהורקות של PGE1 (Prostaglandin E1) (דוגמת Alprostadil) ישירות אל הגוף המחילתי בפין או להשתמש במכשיר ואקום<sup>23</sup>. יש לדון על אפשרויות הטיפול עם המטופל ובמידת האפשר גם עם בת זוגו. במקביל, הטיפול חייב לכלול התייחסות לשיפור אורחות חיים וייעוץ מיני בשל השינוי הצפוי בחיי המין, כולל הדרכה לעינוג שאינו כרוך בהכרח בחידרה<sup>4,6</sup>. בשל אופיו של הטיפול, רצוי לקבלו במרפאה ייעודית לבריאות מינית, אשר משלבת עבודת צוות, שעשוי לספק פתרון לסוגי הבעיות השונים (תרופות, הורקות, טיפול מיני, טיפול זוגי, וכדומה). ניתן לשקול טיפול ניתוחי במקרים שבהם הטיפול הרפואי נכשל וכאשר למטופל חשובה היכולת לחדור<sup>23</sup>.

## שפיכה אחורית

שפיכה מושגת על ידי פעילות מורכבת ומסונכרנת של מערכת העצבים האוטונומית, שבמרכזה פעילות סימפטטית דרך העצב ההיפוגסטרי. השגת שפיכה קדמית דרך השופכה מחייבת סגירת צוואר השלפוחית, תוך שילוב כיווץ



תרשים 1. שכיחות כשל זקפתי בקרב צעירים בריאים ובקרב צעירים עם גורמי סיכון קרדיווסקולריים

## הערכה

אבחון של גבר סוכרתי עם כ"ז צריך לכלול אנמנזה רפואית מפורטת ובדיקה גופנית מלאה, כולל בדיקות דם כמפורט בהמשך. לעתים כ"ז יהווה הסמן הראשון לנזק אנדותרלי ובשל כך החשיבות לביצוע בירור מדויק<sup>2,3</sup>. הערכה על ידי שימוש בשאלון תפקוד מיני עשויה לסייע הן באבחון והן ככלי למעקב<sup>20</sup>. לעתים מתגלה במסגרת האבחון מחלת לב כלילית א-סימפטומטית (לדוגמה, במבחן מאמץ), מה שמחזק את ההנחה שכ"ז מנבא מחלת לב כלילית בחולים עם סוכרת סוג 2<sup>2,3,21</sup>. מעבר לכך, נמצא שחומרת כ"ז עשויה להיות קשורה לפרוגנוזה לבבית בגברים סוכרתיים ללא מחלה כלילית<sup>22</sup>. קיימים קווים מנחים מבוססי-ראיות (EBM) אשר במרכזן המטופל, והם כוללים הערכה סטנדרטית בסיסית לגברים סוכרתיים עם כ"ז: אנמנזה

טבלה 1. OR של כשל זקפתי ביחס לטיפול בסוכרת

| טיפול                    | מזאתם לגיל OR (CI 95%) |
|--------------------------|------------------------|
| דיאטה                    | 1                      |
| תרופות דרך הפה           | 2.14 (1.87-2.46)       |
| אינסולין                 | 3.07 (3.13-4.40)       |
| תרופות דרך הפה ואינסולין | 4.14 (3.42-5.02)       |

OR = Odds Ratio

טבלה 2. גורמי סיכון לנשל זקפתי בגברים

- סוכרתיים
- גיל (> 50 שנים)
- עישון
- גיל צעיר בעת האבחון
- איזון לקוי של רמת גלוקוז
- תרופות (הורמונים, להפחתת לחץ דם)
- מונחות סיבוכים אחרים (ניורופתיה, וסקולופתיה)

פרה-סימפטומי של שריר בולבו-קברנוזי ושריר איסקיו-קברנוזי וכיוון שרירי רצפת האגן. לא כאן המקום לפרט על מנגנון מורכב זה.

שפיכה אחורית, Retrograde Ejaculation ("שפיכה יבשה"), מוגדרת כהתקדמות הזרע מהשפוכה האחורית רטרוגרדית לכיוון שלפוחית השתן. תופעה זו יכולה להיות מלאה או חלקית (כלומר, עדיין ייצא חומר אנטגרדית). ניתוחים בצוואר השלפוחית ובבלוטת הערמונית מהווים סיבה עיקרית לשפיכה אחורית, אך היא יכולה להיות סיכון של נירופתיה אוטונומית סוכרתית. קשיים בשפיכה מרווחים על ידי שליש מהגברים הסוכרתיים<sup>4,8</sup> ואף מהווים את הסיבה העיקרית לפגיעה בפוריות בקבוצה זו. ההנחיה לטיפול בקבוצה זו, בנוסף לאנמנזה ובדיקה גופנית, כלולות בדיקת שתן לאחר אוננות לנזכחות תאי זרע שנדדו הפוך<sup>23</sup>. ניתן לשלב תרופות כגון אגוניסטים של אלפא או אנטי כולינרגיקה, אשר מגבירות טונוס סימפטטי או מפחיתות את הפרה-סימפטטי באזור שלפוחית השתן. במקרים של רצון לפרייה, ניתן להשתמש בזרע שנמצא בשתן (לאחר שפיכה אחורית) לצורך הזרעה במסגרת מרפאות לפרייה<sup>23</sup>.

## בעיות פסיכו-סקסואליות

בדרך כלל לתפקוד מיני קלוי יש השלכות גם במישור הפסיכו-סקסואלי, בשל הקשר ההדוק בין גוף לנפש, כגון פגיעה בדימוי גברי ומיני וכיטחון עצמי ירוד<sup>6</sup>. יש מעט מידע לגבי יעילות התערבות פסיכולוגית כאשר קיימים ליקויים בתפקוד מיני וכן לגבי טיפול משולב (תרופתי ומיני). ההמלצות המקובלות לטיפול נובעות מהיות הפגיעה ביו-פסיכו-סוציאלית, בעלת השפעה על המטופל, בת זוגו והתא הווגי<sup>8</sup>. התערבות בודדת (לדוגמה, מתן תרופה, הורמון או טיפול מיני בלבד) עשויה להספיק, אך חשוב להתייחס אל שאר ההיבטים על מנת לספק התערבות נכונה, מה שמחייב שיתוף פעולה של מטפלים מכל הדיסציפלינות לצורך אבחון, טיפול וחינוך כנונים (רפואה, טיפול מיני, טיפול זוגי וכדומה)<sup>6</sup>.

## בעיות תפקוד מיני בקרב נשים סוכרתיות

השפעת סוכרת על מיניות האישה נבדקה במספר עבודות מצומצם. למרות זאת, ידוע ששינויים סיכוני הסוכרת וזהו בקרב נשים המינים<sup>1,2</sup> ועל כן סביר שגם בקרב נשים חולות סוכרת קיימת שכיחות גבוהה של ליקויים בתפקוד מיני<sup>24</sup>. יש עבודות שסותרות הנחה זו, לדוגמה זו שנערכה בקרב 80 חולות סוכרת ואשר במהלכה נבדק תפקוד מיני באמצעות שאלון לעומת נשים בריאות<sup>25</sup> ולא נמצא הבדל בשכיחות ליקויים בתפקוד מיני (27.5 אחוז בסוכרתיות לעומת 25

אחוז בבריאות), אך עבודה זו נערכה רק בקרב נשים צעירות יחסית (גילאי 26-45) בתקופת הווסת והתבססה על שאלונים סובייקטיביים. בעבודה אחרת, שהתבססה אף היא על שאלונים שנאספו מ-161 נשים סוכרתיות, דיווחו 64 אחוז מהן על חוסר עניין במין, שייתכן שנבע מהפחתת הסיכון שנמצאה ב-70 אחוז מקרבן. 36 אחוז ו-47 אחוז מהנשים התלוננו על ירידה בתחושה ועל ירידה בהנאה, בהתאמה. נתונים אלה היו גבוהים משמעותית לעומת קבוצת ביקורת. ייתכן שהמספרים אף גבוהים מהמדווח, שכן 58 נשים (36 אחוז) הוצאו מקבוצת המחקר, שכן הן דיווחו על הימנעות מיחסי מין, שייתכן שהיא לכשעצמה נובעת מליקויים בתפקוד מיני.

## ליקויים בעוררות

זרימת הדם לנרתיק היא דרך העורקים: Internal Pudendal, Posterior Labial ו-Perineal. בעוד את הדגדגן מספקים העורקים, Cavernosal. בשלב העוררות, הרקמה באיברי המין ככלל ומסביב לנרתיק בפרט הופכת לגדושה ובמקביל חל סיכון הנרתיק (לובריקציה) כהכנה למשגל. טרם החזירה, הרחם וצוואר הרחם עולים וכתוצאה, שני השלישים הפנימיים של הנרתיק מתרחבים ככלון. גם הדגדגן תופח, קצהו בולט והאזור הופך לרגיש יותר. הגודש הנרתיקי מספק כעצם מעין מנגנון הגנה מפני פגיעה בעת המשגל. פגיעה באספקת הדם לאזור הפחתה ביכולת הסיכון של פתח הנרתיק עלולות לגרום לשינויים אטרופיים ולמשגל מכאיב (דיספראוניה). נשים שחוות הפחתה בסיכון מתארות בדרך כלל את הדגדגן שלהן כ"מת" וכחסר תחושה<sup>26</sup>. סביר להניח שאספקת דם תקינה לאיברי המין אצל האישה חשובה לפחות כמו המקבילה הזקפתית אצל הגבר<sup>2</sup>.

הסברה הרווחת היא שבשל השינויים המטבוליים וההורמונליים המתרחשים בשל הסוכרת, נשים פרה-מנופאוזליות מאבדות את מנגנון ההגנה הנשי, הקשור במיעוט שכיחות מחלות לב יחסית לגברים בני אותו גיל<sup>24,27</sup>. כאמור לעיל, גורמי הסיכון העיקריים להיווצרות מחלות לב וכלי דם בגברים ובנשים עם סוכרת הם דיסליפידמיה, יתר לחץ דם וליקויים באנדוטל<sup>2,3,4,21</sup>.

לשפעול תחמוצת החנקן (NO) בקצות עצבי הפין בעת עוררות מינית יש תפקיד חשוב במנגנון הזקפה. הפחתה בתחמוצת החנקן קשורה עם וסקולופתיה סוכרתית ובהעלאת הסיכון להופעת סיכון בכלי הדם וכנראה גם בהפחתת גודש בנרתיק. לאור זאת, נעשו נסיונות שימוש בסילדנאפיל (ויאגרה) על מנת להגביר גודש בנשים סוכרתיות, אך התוצאות אינן פסקניות<sup>28</sup>. השפעת הסוכרת על הסיכון הנרתיקי נבדקה גם על ידי השוואה בין נשים חולות אל מול קבוצת

ביקורת של נשים בריאות, כאשר מידת הסיכון נמדדה על פי דיווח סובייקטיבי של הנשים. סיכון לא מספק נמצא אצל עשרה אחוזים מהנשים הסוכרתיות לעומת שני אחוזים בקבוצת הביקורת. למרות שפגיעה בסיכון בנשים סוכרתיות דווחה במספר עבודות ונחשבת למשקפת פתולוגיה בכלי הדם, לא נמצאה קורלציה ברורה בין מחלות כלי דם לסיכון נרתיקי<sup>24,26</sup>. היפרגליקמיה, אשר כאמור לעיל מהווה את הגורם העיקרי לכשל זקפתי בגברים, עלולה לגרום לתהליך דלקתי של הפות ולדיספראוניה<sup>24</sup>.

## ליקויים הורמונליים

ההשפעות המרכזיות וההיקפיות של הורמונים על תפקוד מיני בנשים אינן מובנות לחלוטין, אך ידוע שאסטרוגן דומיננטי בהשפעתו על התופעות הפיזיולוגיות המתרחשות בשלב העוררות<sup>29</sup>. כמו בגברים, טסטוסטרון חופשי בנשים נמצא בקורלציה הפוכה לרמת החלבון הקושר אותו (SHBG - Sex Hormone Binding Globulin). טיפול בתחליפי אנדרוגן בנשים עם רמות טסטוסטרון נמוך הוא שנוי במחלוקת, אם כי יש עבודות המצביעות על שיפור החשק.

דווח רבות על ההשפעה השלילית שיש למחלת הסוכרת על המערכת האנדוקרינית, גם בגברים וגם בנשים<sup>30,31,49</sup>. במחקר מבוקר, שבמסגרתו נבדקו רמות הורמונים ב-186 גברים וב-104 נשים חולי סוכרת סוג 2, מול קבוצת ביקורת של בריאים, נמצא שלגברים סוכרתיים רמות טסטוסטרון נמוכות. לעומת זאת, אצל נשים סוכרתיות נמצאה רמת SHBG נמוכה, שמשקפת רמות טסטוסטרון גבוהות. גם בעבודות אחרות נמצאה רמות SHBG נמוכות ועודף אנדרוגנים בקרב נשים סוכרתיות לפני ואחרי הפסקת הווסת. נמצא גם שבקרב נשים סוכרתיות לאחר הפסקת וסת רמות טסטוסטרון חופשי, DHEA-S, אנדרוסטנדיון ואסטרוגן הן גבוהות משמעותית לעומת נשים בריאות<sup>31</sup>. כלומר, בנשים סוכרתיות יש באופן כללי עלייה הן ברמת אנדרוגנים והן ברמת אסטרוגנים. מדדים הקשורים במיניות לא נבדקו בעבודה זו, אך ידוע שרמות אנדרוגנים גבוהות בנשים יכולות להביא לסימני מין משניים בגברים<sup>29</sup>.

יש דיווחים שטיפול בהורמונים חלופיים (HRT) לאחר הפסקת הווסת משפר חשק מיני, סיכון נרתיקי, הנאה מינית ואף תחושה גנטלית<sup>29</sup>. עם זאת, נשים סוכרתיות מקבלות טיפול מסוג זה בהיקף נמוך משמעותית לעומת נשים בריאות. נשים סוכרתיות שקבלו טיפול באסטרוגן במשך חודשיים ולאחר מכן ארבעה חודשים פרוגסטרוגן דיווחו על שיפור במדדי תפקוד מיני שונים, אך שיפור זה היה מבוסס על מדדים סובייקטיביים והתרחש במקביל לשיפור במצב רפואי ובאיכות

חשובה מודעות של הרופאים בעת לקחת ההיסטוריה, שכן רוב ההפרעות ניתנות לאבחון באנמנזה או בשילוב בדיקות פשוטות. הרגש צריך להיות במניעת הופעת סיבוכים על ידי ביצוע מעקב צמוד. עם זאת, על הרופאים המטפלים להתגבר על מחסום המבוכה ולשלב שאלות בנושא תפקוד מיני כחלק מאנמנזה ראשונית<sup>3,20,21,23,29</sup>, שכן לעיתים הליקוי המיני הוא הסמן הראשון לפתולוגיה נירי-וסקורלית כלשהי, אשר מחייבת מעקב צמוד אף יותר.

חלק גדול מהליקויים ניתן לפתור במסגרת מרפאה ראשונית, אך במידת הצורך ניתן להפנות למרפאה העוסקת בבריאות מינית. בתחום זה חשובה עבודת צוות, שכן נדרשת התייחסות למרכיב הגופני של ההפרעה, אך במקביל חשובה ההתייחסות למרכיבים הפסיכו-סקסואלי, הוגי והחברתי. רשימת מרפאות מוסמכות ומידע עליהן ניתן למצוא באתר האגודה הישראלית לטיפול מיני, [www.ITAM.org.il](http://www.ITAM.org.il) וכן באתר החברה הישראלית לבריאות מינית, [www.sexual-health.org.il](http://www.sexual-health.org.il)

**ד"ר רפי חרות, מרפאה לשיקום מיני, מרכז רפואי "רעות", יד אליהו, תל אביב**

אך לא הודגם קשר. אורגנזמה עדיין מהווה המרכיב הכי פחות מובן במעגל התגובה המינית של האישה וכנראה קיים פיצוי מוחי על ירידת התחושה הגניטילית<sup>29</sup>. נירופתיה עלולה לעכב שפעול תחמוצת החנקן ובשל כך להשפיע באופן עקיף על תגובת כלי הדם בשלב העוררות<sup>29</sup>.

לסיכום, ליקויים בתפקוד מיני שכיחים מאוד בקרב גברים ונשים חולי סוכרת, בשל פתולוגיה בכלי הדם ובעצבים. הסיבה העיקרית לכל אותן פתולוגיות נובעת מהפר-גליקמיה כרונית כסיכון של סוכרת ממושכת ולא מאוזנת. עליית שכיחות מחלת הסוכרת מביאה במקביל לעלייה בשכיחות ליקויים בתפקוד מיני.

מקובל לחשוב שהבסיס הפיזיולוגי של גורש הפין והדגדגן בשלב העוררות דומה, אך בעוד חשיבות הזקפה בולטת תרתי משמע, הרי יש פחות מידע לגבי חשיבות גורש זה במעגל התגובה הנשי. עובדה זו, בצמוד לכך שפתרונות תרופתיים רוחצים בעיקר עבור גברים, מכוונת לקיום מחקרים רבים יותר לגבי השפעת הסוכרת על תפקוד מיני של נשים. עם זאת, גם בקרב גברים עדיין רב הלא נודע, בעיקר לגבי אספקטים פסיכו-סקסואליים והשפעה על הווגיות.

חיים. נצפה שטיפול בחלופות אסטרונג גרם להפחתת רמות אנדרוגנים בנשים סוכריות, אך תפקוד מיני לא נבדק לפני ולאחר ההתערבות<sup>24</sup>.

## בעיות פסיכו-סקסואליות

היבטים פסיכו-סקסואליים נבדקו בקרב חולות סוכרת המטופלות באינסולין תוך שימוש בראיונות ושאלונים מובנים ומתוקפים. למרות שנמצאו ליקויים בתפקוד מיני הנשים, לא נמצא קשר בין בעיות אלו לבין סיבוכי המחלה האחרים ועל כן ההשערה היתה שיתכן שמקור הליקויים פסיכוגני<sup>5</sup>. בקרב נשים סוכריות תוארו הפרעות פסיכו-סקסואליות ובעיקר ירידה בדימוי עצמי (בעיקר של רק עלייה במשקל וצורת אזור ההזרקה)<sup>6</sup> והרגשה של בדידות<sup>24</sup>. עם זאת, רק בקרב תשעה אחוזים מבני זוג של חולות סוכרת נמצאה השפעה שלילית של המחלה על הווגיות 211- אחוז אף ציינו שיפור בוגיות ובקריבה לאחר אבחון המחלה בשל גישה אכפתית יותר<sup>30</sup>.

## בעיות אורגנזמה

המחקרים המוקדמים שבהם נבדקה השפעת הסוכרת על תפקוד מיני בנשים התמקדו על מידת השפעת הנירופתיה על תחושת האורגנזמה,

רשימת מקורות

- The DECODE study group. Age and sex specific prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care*. 2003 26: 61-69.
- Mazzone T, Chait A, Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. *Lancet*. 2008 May 24;371(9626):1800-9.
- Buse JB et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2007 Jan;30(1):162-72.
- Fedele D. Therapy Insight: sexual and bladder dysfunction associated with diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Urol*. 2005 Jun;2(6):282-90.
- Grandjean C, Moran B. The impact of diabetes mellitus on female sexual well-being. *Nurs Clin North Am*. 2007 Dec;42(4):581-92; vi.
- Althof SE, Leiblum SR, Chevet-Measson M, Hartmann U, Levine SB, McCabe M, Plaut M, Rodrigues O, Wylie K. Psychological and interpersonal dimensions of sexual function and dysfunction. *J Sex Med*. 2005 Nov;2(6):793-800.
- Jackson G, Rosen RC, Kloner RA, Kostis JB. The second Princeton consensus on sexual dysfunction and cardiac risk: new guidelines for sexual medicine. *J Sex Med*. 2006 Jan;3(1):28-36.
- Corona G, Mannucci E, Mansani R, Petrone L, Bartolini M, Giommi R, Forti G, Maggi M. Organic, relational and psychological factors in erectile dysfunction in men with diabetes mellitus. *Eur Urol*. 2004 Aug;46(2):222-8.
- NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA*. 1993 Jul 7;270(1):83-90.
- Kinsey AC et al. Sexual behaviour in the human male. 1948. Philadelphia: WB Saunders.
- Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*. 1994 Jan;151(1):54-61.
- Heruti R, Shochat T, Tekes-Manova D, Ashkenazi I, Justo D. Prevalence of erectile dysfunction among young adults: results of a large-scale survey. *J Sex Med*. 2004 Nov;1(3):284-91.
- Heruti RJ, Steinvil A, Shochat T, Saar N, Mashav N, Arbel Y, Justo D. Screening for Erectile Dysfunction and Associated Cardiovascular Risk Factors in Israeli Men. *IMAJ*. 2008 Oct;10(10):1-5.
- Heruti RJ, Sharabi Y, Arbel Y, Shochat T, Swartzon M, Brenner G, Justo D. The prevalence of erectile dysfunction among hypertensive and prehypertensive men aged 25-40 years. *J Sex Med*. 2007 May;4(3):596-601.
- Fedele D, Bortolotti A, Coscelli C, Santeusano F, Chatenoud L, Colli E, Lavezzari M, Landoni M, Parazzini F. Erectile dysfunction in type 1 and type 2 diabetics in Italy. On behalf of Gruppo Italiano Studio Deficit Erettile nei Diabetici. *Int J Epidemiol*. 2000 Jun;29(3):524-31.
- Rosen RC, Fisher WA, Eardley I, Niederberger C, Nadel A, Sand M; Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) Study. The multinational Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) study: I. Prevalence of erectile dysfunction and related health concerns in the general population. *Curr Med Res Opin*. 2004 May;20(5):607-17.
- Kaye JA, Jick H. Incidence of erectile dysfunction and characteristics of patients before and after the introduction of sildenafil in the United Kingdom: cross sectional study with comparison patients. *BMJ*. 2003 Feb 22;326(7386):424-5.
- Romeo JH, Seftel AD, Madhun ZT, Aron DC. Sexual function in men with diabetes type 2: association with glycemic control. *J Urol*. 2000 Mar;163(3):788-91.
- Corona G, Mannucci E, Petrone L, Ricca V, Balercia G, Mansani R, Chiarini V, Giommi R, Forti G, Maggi M. Association of hypogonadism and type II diabetes in men attending an outpatient erectile dysfunction clinic. *Int J Impot Res*. 2006 Mar-Apr;18(2):190-7.
- Heruti RJ, Yossef M, Shochat T. Screening for erectile dysfunction as part of periodic examination programs--concept and implementation. *Int J Impot Res*. 2004 Aug;16(4):341-5.
- Ma RC, So WY, Yang X, Yu LW, Kong AP, Ko GT, Chow CC, Cockram CS, Chan JC, Tong PC. Erectile dysfunction predicts coronary heart disease in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2008 May 27;51(21):2045-50.
- Heruti RJ, Uri I, Arbel Y, Swartzon M, Galor S, Justo D. Erectile dysfunction severity might be associated with poor cardiovascular prognosis in diabetic men. *J Sex Med*. 2007 Mar;4(2):465-71.
- Lue TF, Giuliano F, Montorsi F, Rosen RC, Andersson KE, Althof S, Christ G, Hatzichristou D, Hirsch M, Kimoto Y, Lewis R, McKenna K, MacMahon C, Morales A, Mulcahy J, Padma-Nathan H, Pryor J, de Tejada IS, Shabsigh R, Wagner G. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med*. 2004 Jul;1(1):40-23.
- Rutherford D, Collier A. Sexual dysfunction in women with diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. 2005 Oct;21(4):189-92.
- Jensen SB. Diabetic sexual dysfunction: a comparative study of 160 insulin treated diabetic men and women and an age-matched control group. *Arch Sex Behav*. 1981 Dec;10(6):493-504.
- Doruk H, Akbay E, Cayan S, Akbay E, Bozlu M, Acar D. Effect of diabetes mellitus on female sexual function and risk factors. *Arch Androl*. 2005 Jan-Feb;51(1):1-6.
- Sowers RJ. Diabetes mellitus and cardiovascular disease in women. *Arch Intern Med*. 1998 Mar 23;158(6):617-21.
- Perelman MA. FSD partner issues: expanding sex therapy with sildenafil. *J Sex Marital Ther*. 2002;28 Suppl 1:195-204.
- Basson R, Leiblum S, Brotto L, Derogatis L, Fourcroy J, Fugl-Meyer K, Graziottin A, Heiman JR, Laan E, Meston C, Schover L, van Lankveld J, Schultz WW. Revised definitions of women's sexual dysfunction. *J Sex Med*. 2004 Jul;1(1):40-8.
- Olarinoye J, Olarinoye A. Determinants of sexual function among women with type 2 diabetes in a Nigerian population. *J Sex Med*. 2008 Apr;5(4):878-86. Epub 2007 Dec 7.
- Phillips GB, Tuck CH, Jing TY, Boden-Albala B, Lin IF, Dahodwala N, Sacco RL. Association of hyperandrogenemia and hyperestrogenemia with type 2 diabetes in Hispanic postmenopausal women. *Diabetes Care*. 2000 Jan;23(1):74-9.

# איתור המטופל המתאים לניתוח בריאטרי וניתובו

**פחות מחמישה אחוזים מהחולים הסובלים מהשמנת יתר חולנית, על תחלואה הנלווים, יצליחו לרדת במשקל ולשמור עליו לאורך שנים בעזרת הטיפולים השמרניים. הפתרון היעיל ביותר לירידה במשקל ולשמירתה לאורך שנים הוא הפתרון הניתוחי, אך הרופאים בקהילה ממעטים להמליץ עליהם את החולים לגביו**

ד"ר רקפת בכרך

**ה**שמנת יתר חולנית היא בין המחלות הקשות של המאה הנוכחית. שכיחות המחלה בקרב האוכלוסיה בעולם המערבי עולה בהתמדה וכיום היא גורם תמותה שני לאחר עישון בארצות הברית. השמנת יתר חולנית היא מחלה קשה לטיפול בפני עצמה ומהווה גורם סיכון עיקרי למחלות כרוניות נוספות וקשות לטיפול. סוכרת סוג 2, יתר לחץ דם, דום נשימה בשינה, תסמונת מטבולית, בעיות אורטופדיות רבות וסוגי סרטן מסוימים הם רק חלק מרשימת המחלות הקשורות באופן ישיר להשמנת יתר חולנית. השמנת יתר חולנית מוגדרת על ידי ארגון הבריאות העולמי אצל מטופלים עם מדד מסת גוף מעל 40 ואצל חולים עם מדד מסת גוף מעל 35, וגורמי סיכון או מחלות הקשורים בה. מנתוני משרד הבריאות עולה כי בישראל יש כיום כ-200 אלף חולים הסובלים מהשמנת יתר חולנית, כ-2.8 אחוזים מהגברים וכתשעה אחוזים מהנשים. המשמעות היא שלכל רופא משפחה יש בממוצע 35 חולים הסובלים מהמחלה. בקרב הרופאים המומחים בטיפול במחלת הסוכרת, כ-17 אחוז מחוליהם סובלים גם מהשמנת יתר חולנית. בארצות הברית, שם הנתונים מדויקים יותר, במחקר של המרכז לבקרת מחלות שפורסם בעיתון ה-JAMA בשנת 2002 וסקר שכיחות מחלות בקרב אוכלוסיות במדדי מסת גוף שונים, נמצא כי בטווח של מדד מסת גוף בין 30 ל-40, ובמדד אחוז מהנסקרים חולים גם בסוכרת סוג 2, ובמדד

מסת גוף מעל 40, 29 אחוז מהנסקרים חולים בסוכרת סוג 2. מובן שהחולים הללו נמצאים במערכת הבריאות כולה, אם אצל תזונאיות, אורטופדים, נפרולוגים, גניקולוגים ועוד. האמצעים השמרניים לטיפול במחלה, כגון דיאטה ותרופות, כמעט ואינם מצליחים לעזור לחולים לרדת במשקל ולשמור עליו לאורך זמן<sup>3</sup>, ובמקרים רבים הרפואה מתמקדת בניסיון לאזן את המחלות הקשות שנלוות למחלת ההשמנה. מטרתנו כרופאים היא לרפא את החולים, אולם כאשר מדובר במחלות כרוניות קשות כמו סוכרת סוג 2, יתר לחץ דם ורמות גבוהות של טריגליצרידים, אנחנו מסתפקים בניסיון לאיזון המחלות. פעמים רבות ומסיבות שונות אנו נכשלים במשימה זו. כשלונות אלה גורמים לתסכול של המטופל ושל הרופא המטפל. מחקרים מראים כי אפילו ירידה של עשרה אחוזים מהמשקל תביא לשיפור ניכר במחלות הקשות שאותן אנו מנסים לאזן. נשאלות השאלה כיצד והאם ניתן להניע את החולים לירידה משמעותית במשקל ולשמור עליה לאורך זמן? את התשובה לשאלה זו ניתן למצוא במחקרים רבים המוכיחים כי פחות מחמישה אחוזים מהחולים הסובלים מהשמנת יתר חולנית יצליחו לרדת במשקל ולשמור עליו לאורך שנים<sup>4</sup>. נכון שמרבית המטופלים יצליחו לרדת במשקל, אולם סטטיסטית הם יחזרו וישמינו אף יותר ממה שהיו בתחילת התהליך. אז מה עושים עם החולים שלנו?

יש פתרון שקיים שנים רבות אך הרופאים בקהילה ממעטים להמליץ עליו וליידע את החולים לגביו. הפתרון היעיל ביותר לירידה במשקל ולשמירתה לאורך שנים הוא הפתרון הניתוחי<sup>1,5</sup>. קיימים היום כמה ניתוחים המיועדים להשפיע על ירידה במשקל וכולם נקראים קבוצה "ניתוחים בריאטריים". הניתוחים הבריאטריים קיימים כבר עשרות שנים, אולם בשנים האחרונות עם התפשטות והחמרת מחלת ההשמנת היתר, ועם השינויים וההתקדמות הטכנולוגית בטכניקות הניתוחיות, הם הפכו לפתרון הרפואי הטוב ביותר שאותו אנו יכולים להציע לחולים שנכשלו בטיפולים השמרניים. **השינויים העיקריים בעשור האחרון היו:** **1** התפתחות הטכניקה הזעיר-פולשנית כטכניקה ניתוחית ככלל וכטכניקה בניתוחים בריאטריים בפרט. המשמעות עבור החולים היא שבמקום פתיחת הבטן נעשים כיום בין ארבעה לשבעה חתכים קטנים של 2-3 ס"מ, דרכם מתבצעים הניתוחים. טכניקה זו מפחיתה את סיבוכי פתיחת הבטן, מקטינה צלקות ומאפשרת זמן החלמה מהיר של בין יום לשלושה ימים. **2** אם בעבר היה בארץ רק ניתוח אחד, ניתוח הטבעת המתכווננת, היום נעשים מגוון ניתוחים (ניתוח מעקף קיבה ושרוול קיבה) וניתן להתאים באופן אופטימלי יותר את סוג הניתוח לחולה<sup>6</sup>. **3** יש התמקצעות של רופאים בתחום הניתוחים הבריאטריים בארץ, יש רופאים שצברו ניסיון רב ורופאים שעברו התמחויות ייעודיות בתחום.



« פתיחת מרכזים רב תחומיים על מנת להכין את החולים לקראת הניתוח ולתמוך בהם בהיבטים רפואיים, תזונתיים ונפשיים לאחר הניתוחים.

« כל הניתוחים נמצאים כיום בסל הבריאות ובמסגרת המערכת הציבורית אינם עולים כסף לחולים.

« מקבץ מחקרים חשובים שפורסמו בשנים האחרונות ב-New England וב-JAMA<sup>1,2,5</sup> הראה ירידה במשקל ושמירה לאורך שנים, שיפור ניכר או ריפוי מוחלט ממחלות קשות כמו סוכרת סוג 2, יתר לחץ דם, דום נשימה בשינה וכולסטרול, יחד עם הפחתה לסיכויי תמותה משמעותיים אצל חולים שעברו ניתוחים בריאטרים מול קבוצות ביקורת מקבילות שטופלו באופן שמרני.

מגוון הדיסציפלינות הרפואיות שפוגשות את החולים הללו הוא רחב וכולל בתוכו את רופאי המשפחה, רופאי הסוכרת, אנדוקרינולוגים, נפרולוגים, קרדיולוגים, אורטופדים וגניקולוגים. חובתם של אלה כמטפלים בחולים הללו להכיר את נושא הפתרונות הניתוחיים, ליידע את החולים אודות הפתרונות הללו ולעבור איתם את התהליך הנדרש.

## תפקיד הרופאים בקהילה

ראשית, אסור לוותר על מדידה אמיתית וחוזרת של מדד מסת הגוף על ידי הרופא/ אחות. בדרך זו ניתן לאתר אותם חולים עם מדד מסת גוף מעל 35 ולברר את מצב בריאותם תוך התייחסות לקיומן של מחלות נלוות. לאחר מכן חשוב לסווג את החולים לקבוצות:

1. קבוצת חולים עם מדד מסת גוף מעל 40 ו/או מעל 35 עם מחלות נלוות אשר נראה לנו כי הפתרון הניתוחי הוא הפתרון המתאים עבורם (אנשים שאיכות החיים שלהם ירודה, רוצים בשינוי, לא צעירים מדי/ מבוגרים מדי, לא חולים מדי).

2. קבוצת חולים עם אותה מסת גוף, שלגביה אנחנו מתלבטים באשר להתאמת המטופל לניתוח בריאטרי (האם יוכל לעמוד בניתוח מבחינה רפואית, נפשית).

3. קבוצת חולים עם אותה מסת גוף, שלגביה נשלל הפתרון הניתוחי (חולי נפש, מסרבים, "שמן בריא", חולים מדי).

יש חולים שיומו מעצמם שיחה בנושא הניתוחים ואחרים שמגיעים באופן שגרתי למרפאה ואפשר

ליוזם עימם שיחה ראשונה בנושא ולפי תגובתם לזמן לשיחה נוספת. יש חולים שרצוי לזמן אותם במיוחד לשיחה בנושא (חולים לא מאוזנים, שממעטים להגיע לבדיקות).

על מנת שנוכל דבר עם החולים, אנחנו כרופאי הקהילה צריכים ללמוד את הנושא ולהכיר מאמרים מרכזיים בתחום, את סוגי הניתוחים ומנגנון פעולתם, הימצאות הניתוחים בסל הבריאות, תוצאות בהיבטים של ירידה במשקל, ריפוי/שיפור מחלות נלוות, שינוי באיכות החיים, סיכויים בטווח המיידי ובטווח הארוך וכן את מגוון המרכזים שבהם מבצעים את הניתוחים. בנוסף ובדומה לגמילה מעישון, חשוב להכיר את אוכלוסיית החולים ולדעת כיצד לעבור איתם את התהליך.

מחקר שוק איכותי ומחקר כמותי שבוצעו בקרב מאות חולים הסובלים מהשמנה קלינית הובילו להכרת אוכלוסיית החולים, הבנתם, חשיפת צורכיהם והבנת דרכי הגישה אליהם. במחקר זה חולקה אוכלוסיית החולים לארבע קבוצות:

1. מיעוט החולים פתוחים לניתוח, חשבו או חושבים לעשות ניתוח ופנייה בנושא מצד הרופא



| ניטרלי / חיובי                                                                                                                                                                                | שלילי                                                                                                                                                                                                      | חשב על ניתוח כאופציה עבור    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| <b>A - בשל לתהליך</b><br>אנשים שחשבו על הניתוח כמשהו מוחשי שהם מתכננים לבצע. ניתן להניע אותו בקלות להתקדם בתהליך                                                                              | <b>B - פתוח לתהליך</b><br>אנשים שחשבו על האופציה הניתוחית, אולם מרבית המידע שיש ברשותם היום הוא מידע שלילי. יש לתת להם מידע "מתקן" אודות הפתרונות הניתוחיים                                                |                              |
| <b>C - פתוח לתהליך</b><br>אנשים שלא חשבו על הפתרון הניתוחי כאופציה עבורם, אולם שיחה על הנושא, תוך דגש על "שידוכס" למישהו שעבר ניתוח ומתן מידע מנסיונו האישי של הרופא יכולים לפתוח אותם לכיוון | <b>D - סגור לתהליך</b><br>אנשים שזכרו נמצאים בשלב שבו הם מדחיקים את מצבם הבריאותי עקב ההשמנה. סביר להניח שיהיה כמעט בלתי אפשרי להניע אותם בשלב שבו הם נמצאים. חשוב לתת להם חוברת או סרט מידע ולעקוב אחריהם | לא חשב על ניתוח כאופציה עבור |

הניתוחיים עבורו בעזרת חוברת הסברה. יש להזכיר את הנושא בכל פגישה תוך ניסיון למציאת נקודות תורפה:

- בעיות איכות חיים ותפקוד ביומיום למי שסובל מדום נשימה בשינה.
- אישור לניתוח אורטופדי.
- קבלה לעבודה.
- כאבים בלתי נסבלים.
- פגיעה באיכות חיים.
- תוצאות של מחלות נלוות.
- עלויות כספיות בגין מחלה.
- בנדים.
- בטיח (בעיקר מהזלדים).
- מוגבלות פיזית (ללכת לשידורתיים).

במידה שהחולה הסכים להתחיל את התהליך, רופא המשפחה צריך לדעת להיכן לנתב אותו, לאיזה כירורג להפנות אותו ולאיזה מרכז רפואי, לברר מראש היכן הוא יטופל במסגרת תמיכתית לאחר הניתוח וכמובן לשלוח חוות דעת לכירורג המנתח ובו, אם ניתן, להמליץ על טיפול ניתוחי שלדעתך, מהירותך את המטופל, יתאים לו ביותר. המשך הקשר עם הכירורג חשוב על מנת להבין איזה ניתוח יעבור החולה ומהן הבריקות וההכנות הנדרשות ממנו.

**לסיכום**, הניתוחים הבריאטרים אינם ניתוחים קוסמטיים. אלה ניתוחים שנועדו להציל חיים, לשפר ו/או לרפא מחלות קשות ולשפר את איכות חיי המטופלים. אנחנו כרופאי משפחה, שפוגשים את החולים בתדירות הגדולה ביותר, חייבים להכיר את הנושא ואת הכירורגים המטפלים, לידע את החולים אודות הפתרונות הללו וללוות אותם בתהליך שלפני ואחרי הניתוח. ניתן היום להיעזר בחוברות הסברה, אתרי אינטרנט<sup>7,8</sup> וסרטי המחשה.

ד"ר רקפת בכרך, מנהלת מרפאה מקצועית רגני, שידורי בריאות כללית

להבין שזוהי תחילתו של תהליך שיתכן שתחזור על עצמה בפגישות נוספות.

לאחר שאפיינו את פתיחות החולה לטיפול במחלת ההשמנה, חשוב להבין מהם דעותיו בנושא הפתרונות הניתוחיים. נשאל את החולים, האם שמעת על הפתרונות הניתוחיים שעוזרים לרדת במשקל ומה אתה חושב על האפשרות הזאת? לאור התשובות לשאלות אלו נוכל להבין האם עמדת החולה אודות הניתוחים היא שלילית, חיובית או ניטרלית. בשלב זה יזהה בידע המידע שבעזרתו נוכל לאפיין את החולה (ראו טבלה 1).

כעת נשאר לעבוד עם החולה לפי השלב בו הוא נמצא:

**בשל לתהליך - חושב על האופציה הניתוחית - זקוק לחיזוק והתנעת התהליך: A**

- על איזה ניתוח חשב
- האם בידע על מרכזים רפואיים וסוגי ניתוח
- להציע טופס הפניה ליעוץ עם כירורג/ מרפאה בריאטרית
- לתת חומרים במידה שמעוניין לקבוע פגישה עם כירורג

**פתוח לתהליך - זקוק למידע קליני או להבנת התהליך ממישהו שעבר ניתוח: B ו-C**

- להעביר מידע קליני, למי מתאים, מדוע זהו הפתרון עבורו, סוגי ניתוחים התהליך; מידע אישי - הצלחות של חולים שלך, עמותה, פורומים; לתת חומרי הסברה, עידוד ליצירת קשר עם מנתחים.
- **פגישה שנייה:** האם קרא חומר, האם דיבר עם חולה. מה הוא חושב עכשיו? מה צריכים. להציע לפגוש כירורג: "מקסימום תפסיד שעה מהחיים ותרוויח ידע". יש לזכור כי ההחלטה לעבור ניתוח היא רק של החולה.

• **המשך מעקב אחרי תהליך:** האם שוחח עם כירורג ומה דעתו.

**חולה שלא חשב לעשות ניתוח ושעמדתו שלילית: D**

- יש לידע את החולה על מצבו ועל הפתרונות

המטפל תעזור להם להתקדם ולהחליט.

2. ישנו אחוז מהחולים בעלי עמדות חיוביות או ניטרליות בנושא הניתוחים ולא חשבו על הניתוח כאופציה עבורם.

3. ישנו אחוז מהחולים שחשבו לעשות ניתוח, אולם מידע שלילי, ברובו מהתקשורת או מפה לאוזן אודות הניתוחים, מנע מהם להמשיך את התהליך.

4. וכמובן שיש חולים שמעולם לא חשבו לעשות ניתוח וגם הם קיבלו מידע שלילי על הניתוחים. זוהי האוכלוסייה הסגורה ביותר לתהליך ובדרך כלל זוהי האוכלוסייה שמתכחשת למחלת ההשמנה ולתוצאותיה.

המטרה שלנו היא לאפיין את החולים, לנסות להבין היכן הם נמצאים ביחס לקבוצות ולהתחיל את התהליך מנקודת המוצא. אפיון החולים יכול להיעשות באמצעות סדרה פשוטה של שאלות ומידע העולה מהן, כגון: האם ניסה לרדת במשקל, באילו דרכים, האם הצליח לרדת במשקל ולשמור עליו, האם חשוב לו לרדת במשקל, האם קיימות סיבות רפואיות או אישיות להשמנה, מה הוא חושב לעשות על מנת לרדת במשקל?

בעקבות סדרת השאלות נוכל לדעת האם החולה פתוח ומעוניין לטיפול בהשמנה. במידה שהחולה פתוח ומוכן לטפל בהשמנה, חשוב לחזק אותו ולהבהיר לו שאי הצלחתו לרדת במשקל אינה מהווה כישלון אישי שלו וכי מרבית האוכלוסייה אינה מצליחה במשימה. הסבר לו כי הסיבות לכך הן רבות וקשורות לתהליכים מטבוליים והורמונליים ולא דווקא לכוח הרצון שלו. שתף אותו בהחלטת ארגון הבריאות העולמי וספר לו על הפתרונות הניתוחיים.

במידה שהחולה אינו מעוניין בטיפול במחלה, יש לשתף אותו במידע הרפואי על כך שהשמנה הוגדרה כמחלה שיש לטפל בה, לחשוף אותו לסכנות ההשמנה ולתת לו מידע אודות הפתרונות השונים: דיאטה, טיפול תרופתי וניתוחים. חשוב

1. Sjostrom L, Lindroos A, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors in 10 years after bariatric surgery. The New England Journal of Medicine 2004, December 23  
2. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric Surgery. A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA 2004 Oct;292(14):1728  
3. Dansinger, et al. JAMA 2005;293(1).  
4. Presutti R, Gorman R, Swain J. Concise Review for Clinicians. Primary Care

Perspective on Bariatric Surgery. Mayo Clin Proc 2004 Sept;79(9):1158-1166.  
5. Sjostrom L. Effects of Bariatric Surgery on Mortality in Swedish Obese Subjects. The New England Journal of Medicine, 2007, August 23;357(8):741-752  
6. Peter F. Crookes, Surgical Treatment for Morbid Obesity, Annu Rev. Med, 2006. 57:243-264  
7. <http://www.mishkal-b.co.il/>  
8. <http://wecan.co.il>

# טיפול בהשמנת יתר חולנית

## סקירת הניתוחים הקיימים כיום והשפעתם על מחלת הסוכרת

ד"ר אנדרי קידר

הכיס העליון. השליטה בקצב התרוקנותו של הכיס העליון מתאפשרת הודות לכך שהטבעת היא בעלת חלל פנימי, המתחבר בעזרת צינור להתקן ניפוח (port), אשר מושתל בתת עור של דופן הבטן.

עד לפני כשנה היתה זו שיטת הניתוח הנפוצה והשכיחה ביותר במדינת ישראל ועד לפני ארבע שנים היתה היחידה בארץ. הניתוח אינו מתאים לאנשים שצורכים מזון מתוק, משום שמעבר רוב המזונות המתוקים לא מוגבל במידה משמעותית. אי לכך, על המועמד גם להיות בעל משמעת עצמית.

קצב הירידה במשקל הצפוי איטי ותלוי מאוד בתדירות הניפוחים (adjustments), לכן יכולה הירידה להימשך גם שלוש שנים.

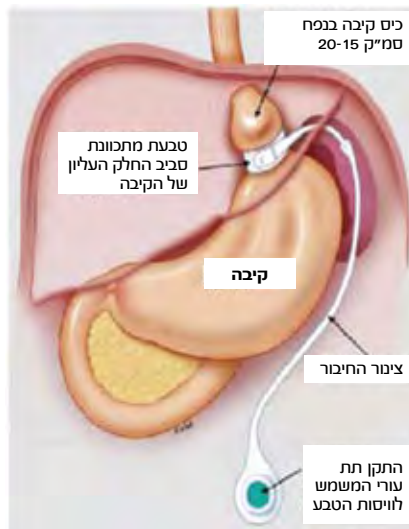
מכל הניתוחים שמבוצעים היום לטיפול בהשמנה, ניתוח LAGB הוא הניתוח עם שיעורי התמותה והסיבוכים מסכני חיים הנמוכים ביותר. שיעורי תחלואה ותמותה סב-ניתוחיים עומדים על 11.3 אחוז ו-0.05-0.1 אחוזים, בהתאמה. הסיבוכים המיידיים הקשים של הניתוח כרוכים בפגיעה באזור מעבר ושט-קיבה והם נדירים מאחוז אחד - 1%<sup>2</sup>.

הסיבוכים המאוחרים השכיחים של הניתוח הם החלקת הטבעת (Band Slippage), סיבוכים הקשורים בהתקן הזרקה, או בפורט (Portsite complications) וחידירת הטבעת לתוך דופן הקיבה (Band Erosion). ושכיחותם הכוללת היא בין חמישה אחוזים ל-25 אחוז. הטווח הרחב הזה של הסיבוכים מוסבר על ידי הברלים בבחירת החולים, טכניקה ניתוחית, קפדנות ותדירות המעקב. שיעור סיבוכים אלה עולה ככל שגדל אורך המעקב, בקצב של שלושה-ארבעה אחוזים בשנה ומגיע לשיעור מצטבר של 20-50 אחוז במעקב של שבע עד עשר שנים - משך המעקב הארוך ביותר שמדווח כיום<sup>3,4,5</sup>.

31. ניתוח שרוול קיבה (Sleeve Gastrectomy, Vertical Sleeve Gastrectomy SG)

3. ניתוח המשלב הגבלה עם תת ספיגה: Roux-en-Y Gastric Bypass

א1. ניתוח השתלת טבעת מתכווננת בשיטה הלפרוסקופית. Laparoscopic Adjustable Gastric (Banding) - בניתוח זה, טבעת מתכווננת העשויה מסיליקון מושתלת סביב החלק העליון של הקיבה. הטבעת מחלקת את הקיבה לשני חללים נפרדים, הכיס העליון ושאר הקיבה וגורמת להגבלת נפח המזון שהקיבה יכולה להכיל בעת אחת. המעבר הצר בין שני החללים מעכב את התרוקנות



תמונה א1. טבעת מתכווננת

ה מושג "קיצור קיבה" מעורר בקרב ציבור הרופאים ובכלל הציבור אסוציאציות לא נעימות, אך בעשור האחרון נצפתה עלייה חדה במספר הניתוחים המבוצעים להשמנת יתר חולנית.

קיימים מחקרים קליניים המצביעים על קשר נסיבתי מובהק בין העלייה ב-BMI לבין תחלואה המתלווה להשמנה, כגון: סוכרת, מחלות לב וכלי דם וסוגי סרטן רבים<sup>1</sup>. ההכרה בעובדה כי האמצעים הלא-ניתוחיים גורמים לירידת משקל לא מספקת וזמנית בלבד הביאה להגדרת הוריות ברורות למועמדות לניתוח. בנוסף הופיעו אופציות כירורגיות חדשניות הניתנות לביצוע בגישה לפרוסקופית, והן פחות ידועות לציבור הרופאים (טבלה מס' 1 מפרטת את שיעורי ההצלחה של טיפולים שונים בהשמנה חולנית).

סוגי הניתוחים על פי מנגנון הפעולה האנטומי לירידה במשקל כל הניתוחים המופיעים כאן ניתנים לביצוע בגישה לפרוסקופית

1. ניתוחים מגבילים (רסטריקטיבים):

א. השתלת טבעת מתכווננת.

ב. שרוול קיבה.

2. ניתוחים היוצרים תת ספיגה:

א. Biliopancreatic Diversion, or Scopinaro Procedure, (BPD)

ב. Biliopancreatic Diversion with Duodenal Switch (BPD-DS)

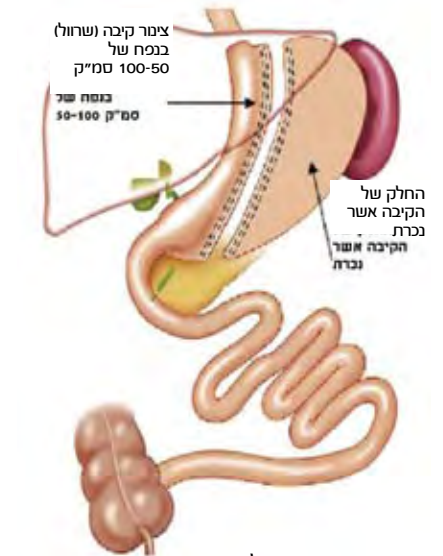
טבלה מס' 1. שיעורי הצלחה של טיפולים שונים בהצלחה חולנית

| טיפול                 | אובדן משקל עודף לטווח קצר (שנה אחת)(%) | אובדן משקל עודף לטווח ארוך (10-15 שנה)(%) |
|-----------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|
| דיאטה/ טיפול התנהגותי | 8-12                                   | 2                                         |
| תרופות                | 10                                     | אין נתונים                                |
| ניתוח טבעת מתכווננת   | 50-65                                  | 35-50                                     |
| ניתוח מעקף קיבה       | 60-75                                  | 50                                        |
| ניתוח שרוול קיבה      | 40-65                                  | אין נתונים                                |
| ניתוח מעקף תריסריון   | 75-90                                  | 70-75                                     |



כיוון שבעבר שימש הניתוח רק כשלב ראשון בניתוח גדול יותר, מעקף תריסריון, אין היום נתונים על תוצאות ניתוח זה לטווח ארוך משנתיים.

בניתוח זה מבוצעת כריתה תת-שלמה של הקיבה בציר האורכי, מהשוער עד הזווית ע"ש היס, על ידי הרחקת כל העקומה הגדולה. נפח הקיבה החדשה הוא 50-100 סמ"ק. ניתוח זה נחשב ל"פיזיולוגי" יחסית, בהיותו משמר את העצבוב הוגאלי והשוער של הקיבה ואת ההמשכיות האנטומית של מערכת העיכול.



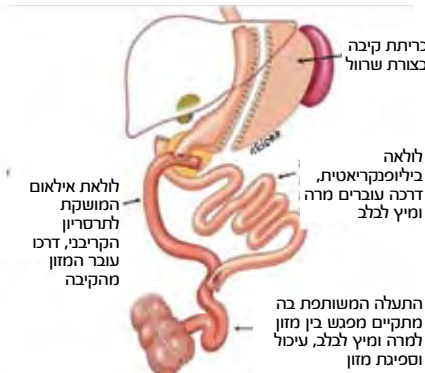
**תמונה 21.** ניתוח שחול קיבה בנוסף למנגנון המגבילי העומד בבסיס הירידה במשקל ב-SG, מצטברות עדויות על ירידה בריכוז ה-ghrelin, התורמת להגברת השובע ושינוי בהרגלי האכילה.<sup>6</sup> בשנים האחרונות דווח ש-SG הוא ניתוח יעיל, המוביל לאיבוד ממוצע של 40-60 אחוז מהמשקל העודף כעבור שנה. הניתוחים הראשונים בוצעו בארץ לפני שנתיים בלבד.

ההתוויה המקובלת כיום לניתוח זה היא כשלב ראשון בטיפול בחולים עם ערכי BMI גבוהים או בחולים עם סיכון ניתוחי גבוה. לאחר הירידה במשקל פוחת הסיכון הניתוחי וכך ניתן לבצע בשלב שני ניתוח דפיניטיבי - מעקף קיבה או מעקף תריסריון. עם זאת, ההתוויות הנוספות מתפתחות זה עתה והן מגדירות את ה-SG כניתוח דפיניטיבי (בשלב אחד ויחיד) בחולים על פיהאנירקיזיות הרגילות. הסיבוכים האפשריים של הניתוח הם דלף מקור סיכות והיצרות בשרוול ושיעורם עומד על אחוז אחד ועל אחוז עד שלושה אחוזים, בהתאמה<sup>7,8,9</sup>. החיסרון המובהק של הניתוח הוא הפוטנציאל להרחבת השרוול ועלייה חוזרת במשקל.

לניתוח יתרונות רבים, ביניהם שימור על תפקוד שוער הקיבה ואפשרות לנטילת תרופות שלא רצויות בניתוחים אחרים, כגון NSAIDs.<sup>9</sup>

## 22. ניתוח הטיה ביליופנקראטית עם מעקף תריסריון BPD-DS (Biliopancreatic Diversion with Duodenal Switch)

זהו הדור השני של ה-BPD והוא מוכר כ-BPD-DS או מעקף תריסריון. הניתוח בוצע לראשונה ב-1988 והוא משלב מרכיב מגביל (רסטריקטיבי) בצורת שריוול קיבה כפי שתואר לעיל עם מעקף תריסריון, ותת ספיגה על ידי מעקף של רוב האורך של המעי הדק, ללא כריתתו.



## תמונה 22. ניתוח הטיה ביליופנקראטית עם מעקף תריסריון

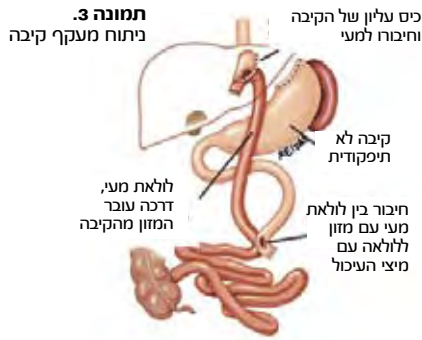
התוצאות הערכניות עם מעקב קפדני של עשר שנים בסדרות גדולות מעידות על ירידה של 75 אחוז מעודף המשקל, עם שיעור תמותה של 0.6-1.4 אחוזים<sup>10,11</sup>. יתרונות הניתוח הם שמירה טובה על הירידה במשקל לטווח ארוך והעדר סיבוכים האופייניים למעקף קיבה - תסמונת דמפינג ומחלת כיב. הוא גם גורם לירידת משקל מצוינת בחולים בעלי BMI גבוהים מאוד (מעל 50-60)<sup>12</sup>.

לרוב המכריע של המנותחים תדירות היציאות נעה בין שתיים לשלוש ביום ומיעוטם סובלים מחסרים של ויטמינים, סידן, ברזל וחלבון ברמה הקלינית, ולכן למעקב אחרי ניתוח זה חשיבות עליונה במניעת סיבוכים.

ניתוח זה נחשב לניתוח אולטימטיבי לטיפול בהשמנה חולנית. כמו כן הוא גורם לשינויים המשמעותיים ביותר במערכת האנדוקרינית. ניתוח זה מבוצע בישראל.

## 3. מעקף קיבה Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass

ניתוח מעקף קיבה הוא ניתוח שמשלב מנגנון מגביל (רסטריקטיבי) עם מנגנון של תת ספיגה מתונה. תוצאותיו ידועות טוב



יותר מכל הניתוחים שמוצעים היום לטיפול בהשמנה חולנית והוא מהווה כ-75 אחוז מכלל הניתוחים לטיפול בהשמנה בארצות הברית ומבוצע בישראל זה כשלוש-ארבע שנים.

בניתוח זה מחלקים את הקיבה לשני חלקים נפרדים זה מזה: הכיס העליון (פאוי'), כנפח של 15-20 סמ"ק, אשר מהווה את החלק הרסטריקטיבי, ושאר הקיבה. לאחר מכן מחברים לולאת מעי (ג'ג'ונים) לכיס העליון בשיטת Roux-en-Y. המזון עובר דרך כיס הקיבה ללולאת ג'ג'ונים וכך עוקף את רוב הקיבה, התריסריון וחלק קטן של מעי דק הפרוקסימלי.

הניתוח נחשב לגורם לשינויים משמעותיים במערכת האנדוקרינית. רוב הירידה מושגת בשנה הראשונה, בטווח של 60-75 אחוז מעודף המשקל.

במהלך השנה החמישית ואילך, יש עלייה מתונה של עד 15 אחוז במשקל ולאחר מכן מתייצב המשקל, כאשר במעקב הארוך ביותר המדווח בספרות (14 שנה), אובדן המשקל העודף נאמד בכ-50 אחוז<sup>13</sup>. הניתוח גורם לירידת תיאבון ועל ידי כך מפחית את כמות המזון הנצרך.

הסיבוכים המשמעותיים לאחר מעקף קיבה הם דלף מההשקה - אחוז עד שני אחוזים, חסימת מעי - 2.9 אחוזים וסיבוכי מחלת כיב פפטי - סביב שלושה אחוזים. התמותה בניתוח זה היא 0.5 אחוז<sup>14,15</sup>.

עקומת הלמידה של הניתוח הלפרוסקופי נחשבת לתלולה מאוד, והיא כ-75-100 מקרים<sup>16</sup>.

## בחירת ניתוח

קיים דיון לוהט בין המנתחים הבריאטרים לגבי הניתוח האופטימלי. שני ניתוחים שמהווים את רוב הנפח בעולם הם מעקף קיבה וטבעת מתכווננת. בארצות הברית, הניתוח השכיח שנחשב ל-Gold standard ותופס כ-75 אחוז מכלל הניתוחים הוא מעקף קיבה, ואילו באירופה המצב הוא



| ניתוח        | משך הניתוח (שעות) | משך אשכז (ימים) | סיבוכים (%) | סיבוכים מסכני חיים (%) | תמותה (%) |
|--------------|-------------------|-----------------|-------------|------------------------|-----------|
| ניתוח טבעת   | 1.5-0.5           | 2-1             | 20%-5       | 1%>                    | 0.1%-0.05 |
| מעקף קיבה    | 3-1.5             | 5-1             | 15%-5       | 5%-1                   | 0.5%-0.1  |
| שרוול קיבה   | 2-1               | 5-1             | 10%-1       | 1%                     | 0.5%-0.1  |
| מעקף תריסרון | 4-2               | 7-3             | 20%-5       | 5%-1                   | 1.1%-0.4  |

טבלה מס' 3. שיעור היעלמות הסוכרת על פי הניתוח

| Operation/diabetes Resolution | Gastric banding | Gastric bypass | Duodenal switch |
|-------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Resolution of diabetes        | 47.8%           | 83.6%          | 97.9%           |

מחלות ומצבים רפואיים הניתנים לשיפור, ריפוי או מניעה על ידי ניתוח

סוכרת: כבר יותר מעשור ידועה העובדה שניתוחים לטיפול בהשמנה חולנית (ניתוחים בריאטרים) גורמים להיעלמות או לשיפור של מחלת הסוכרת. יתר על כן, גם התמותה מסיבוכי סוכרת הולכת וקטנה באופן משמעותי, כפי שהראו חוקרים במחקר שהתפרסם בעיתון היוקרתי New England Journal of Medicine. התברר שסיבוכי התמותה מסוכרת פחתו בקבוצת המנותחים ב-92 אחוז לעומת קבוצת החולים שטופלו שמרנית<sup>20</sup> (שיעור היעלמות הסוכרת על פי הניתוח מפורט בטבלה מס' 3)<sup>21</sup>.

מחלות נוספות המשתפרות או נעלמות אחרי ניתוח:

- יתר לחץ דם
- דיסליפידמיה
- דום נשימה בשינה
- סוגי סרטן שונים
- קרישיות יתר
- אסופגיטיס
- הפרעות בפוריות
- כבד שומני ודלקת כבד מסוג NASH
- אוסטאוריטיס
- היפראוריצימיה

ד"ר קידר אנדרי, מרפאה כירורגית לטיפול בהשמנה חולנית, מחלקה כירורגית, הרסה עין כרם

## לפני הניתוח

יש לדאוג שהמועמד לניתוח יקבל מידע מלא על הטיפול המוצע לו ועל משמעות הטיפול. הוא חייב להיות בעל מוטיבציה לרדת במשקל ולהביע נכונות להשתתף במעקב ובטיפול ארוכי טווח. עליו להבין שיהיה שינוי ניכר בתצורות המזון ובהרגלי החיים שלו<sup>19</sup>. חשוב שהמועמד לניתוח יוערך על ידי צוות רב תחומי הכולל מנתח, פסיכולוג, פנימאי/אנדוקרינולוג, אחות ותזונאית. הרצאות לקבלת מידע, קבוצות תמיכה, חומר כתוב על מהות הפרוצדורות ותזונה לאחר ניתוח חשובים להבנת החולה את משמעות השינוי שאותו הוא עומד לעבור. חייבת להיות נגישות למומחים בתחומים שונים כמו (קרדיולוגים, אנדוקרינולוגים, פסיכיאטרים, פסיכולוגים).

הפוך. השוני הזה מצביע על כך כי בחירת הניתוח בעצם מוכתבת יותר על ידי שונות גיאוגרפית, ניסיון והכשרת הכירורג מאשר על ידי עובדות רפואיות מוצקות (Evidence based). הדעה המקובלת היום היא שניתוחים רסטריקטיביים (LAGB) קלים יותר לביצוע, עם סיכון ניתוחי נמוך יותר, אך תוצאתם מבחינת תועלתם לטווח ארוך ואיכות חיים היא פחותה. ניתוחים המשלבים רסטריקציה ותת ספיגה גדולים יותר מלווים בסיכון ניתוחי מיידי גבוה יותר, אבל עם תועלת מרבית הן בנוגע לירידת משקל לטווח ארוך והן בכל מה שנוגע לאיכות חיים ומגבלות תזונתיות. מוסכמה מקובלת כיום טוענת כי אכילת מתוקים, אכילה בצורת binge eating ובעלי BMI מעל 50 הם גורמי ניבוי שליליים להצלחת ניתוחים רסטריקטיביים<sup>5,17,18</sup>.

## רשימת מקורות

1. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM. Body mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. N Engl J Med 1999;341:1097-1105
2. Chapman AE, Kiroff G, Game P, et al. Laparoscopic adjustable gastric banding in the treatment of obesity: a systematic literature review. Surgery 135: 326-351, 2004
3. Weiner R, Blanco-Engert R, Weiner S, et al. Outcome after laparoscopic adjustable gastric banding – 8 years experience. Obes Surg 13: 427-434, 2003.
4. Suter M, Calmes JM, Paroz A, Giusti V. A ten year experience with laparoscopic gastric banding for morbid obesity: high long-term complication and failure rate. Obes Surg, 2006, 16, 829-835.
5. Tolonen P, Victorzon M, Makela J. 11 years experience with laparoscopic adjustable gastric banding system for morbid obesity – what happened to the first 123 patients? Obes Surg. 2008 Jan 24; [Epub ahead of print]
6. Langer FB, Reza Hoda MA, Bohdjalian A, Felberbauer FX, Zacherl J, Wenzl E, Schindler K, Luger A, Ludvik B, Prager G. Obesity Surgery 2005; 15: 1024-1029
7. Cottam D, Qureshi FG, Mattar SG, Sharma S, Holover S, Bonanomi B, Ramanathan R, Schauer P. Laparoscopic sleeve gastrectomy as an initial weight-loss procedure for high-risk patients with morbid obesity Surg Endosc (2006) 20: 859–863
8. Clinical Issues Committee of the American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. Sleeve gastrectomy as a bariatric procedure: position statement. Surgery for Obesity and Related Diseases 3 (2007) 573–576
9. Hess DS, Hess DW, Oakley RS. The biliopancreatic diversion with the duodenal switch: results beyond 10 years. 2005, Obes Surg 15:408-416.
10. Anthone GJ, Lord RVN, DeMeester TR, Crookes PF. The duodenal switch operation for the treatment of morbid obesity. Ann Surg, 2003, 238(4) 618-628.
11. Baltasar A, Handsewn laparoscopic duodenal switch. Surgery for Obesity and Related Diseases 3 (2007) 94-97.
12. Duodenal switch provides superior weight loss in the super-obese (BMI>50kg/m2) compared with gastric bypass. Prachand VN, DaVee RT, Alverdy JC. Ann Surg 2006;244: 611–619
13. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset of diabetes mellitus. Ann Surg 1995; 222:339–352.
14. Podnos YD, Jimenez JC, Wilson SE, Stevens CM, Nguyen N. Complications after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: review of 3464 cases. 2003, Arch Surg 138, 957-961
15. McCarty TM, Arnold DT, Lamont JP, Fisher TL, Kuhn JA. Optimizing outcomes in bariatric surgery: outpatient laparoscopic gastric bypass. Ann Surg 2005, 242: 494-501
16. Shikora SA, Kim JJ, Tarnoff ME, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: results and learning curve of a high-volume academic program. Arch Surg. 2005;140:362–367.
17. Korenkov M, Sauerland S, Junginger T. Surgery for obesity. Curr Opin Gastroenterol 2005, 21:679-683
18. Crookes PF. Surgical treatment of morbid obesity. Annu Rev Med 2006. 57:243–64
19. Buchwald H. Health Implications of Bariatric Surgery. J Am Coll Surg. 2005; 200: 593-604.
20. Adams T.D., et al., Long-term mortality after gastric bypass surgery. N Engl J Med, 2007. 357(8): p. 753-61.
21. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E et al. Bariatric surgery a systematic review and metaanalysis. JAMA 292(14): 1724-1737, 2004.

# מה שניתוח יכול לעשות

## השמנת יתר קלינית

השמנת יתר (Obesity) אינה עניין אסתטי אלא מחלה כרונית מסכנת חיים. זה מכבר הוכחה השמנת יתר כמגפה מספר אחת של המאה ה-21. ההערכות הן כי כ-300 מיליון איש ברחבי העולם סובלים מהשמנת יתר וכ-40 מיליון איש סובלים מהשמנת יתר חולנית (Morbid Obesity). בשנת 2013, כך צופים מומחים, מספר הסובלים מהשמנת יתר יתקרב ל-400 מיליון. הנטייה להשמנת יתר נובעת, בין השאר, מהסביבה שבה אנו חיים: החל מחוסר בפעילות גופנית, דרך זמינות המזון בעולם המערבי וכלה בצריכה קלורית גבוהה. כמו כן, אצל חלק מהסובלים מהשמנת יתר חולנית, קיימת נטייה גנטית לעלייה במשקל ולצבירת שומן.

על פי נתוני ארגון הבריאות העולמי, כ-95 אחוז מהסובלים מהשמנת יתר חולנית אינם מסוגלים להפחית משקל ולשמור על ההפחתה לטווח ארוך באמצעות דיאטה, תרופות ופעילות גופנית ובמקרים אלה יש לשקול אופציה ניתוחית כפתרון לירידה משמעותית במשקל ולפתרון התחלואה הגלולית.

## תחלואה נלווית להשמנת יתר חולנית

במקרים רבים, בעלי משקל יתר רב מדי אינם מייחסים את בעיותיהם הבריאותיות להשמנה, אולם הוכח כי השמנה היא גורם סיכון בריאותי להתפתחות מחלות נלוות רבות, כגון: סרטן לסוגיו, סוכרת, לחץ דם גבוה, כשל בתפקוד הלב והמוח, כשל בתפקוד הכליות, כשל בדרכי מרה, עודף כולסטרול, דלקת מפרקים, בעיות אורתופדיות, אי פוריות, דום נשימה במהלך שינה ועוד. עוד נמצא במחקרים כי לאחר ירידה במשקל, בעיותיהם הבריאותיות של הסובלים מהשמנת יתר חולנית נפתרות ברוב המקרים.

בהיבט הנפשי, השמנת יתר קיצונית עלולה לגרום לדיכאון ולהימנעות מיחסים חברתיים ויחסים אינטימיים. להשמנת יתר יש גם השלכות כלכליות היות שהיא גורמת לקשיים במציאת עבודה וכמובן השלכות כלכליות על שירותי הבריאות, שכן אנשים אלה סובלים מהרבה יותר מחלות ומגיעים לביקורים תכופים יותר אצל רופאים ובתי חולים. החברה אינה סלחנית כלפי שמנים וכיוון שאינה מתייחסת אל הבעיה כמחלה, הגישה כלפי השמנים היא ביקורתית מאוד. הסובלים מהשמנת יתר סובלים מסטריאוטיפים כגון: חסרי מוטיבציה, בעלי אופי חלש, חסרי שליטה עצמית, מכוערים ועצלים.

עמותת משקל בריא, [www.mishkal-b.co.il](http://www.mishkal-b.co.il)

## עדות אישית: מ-33 ק"ג, סוכרת, כולסטרול גבוה, פסוריאזיס ומחלת לב, אפס חיי חברה ובדידות, להרזיה של כ-70 ק"ג, ובעקבותיה החלמה מלאה וחיים טובים ומאושרים יותר. שולה זק, יו"ר עמותת משקל בריא, מעידה בגוף ראשון

שולה זק

אנרג'יזר + דוראסל = כדור מרץ. בגיל 58, סבתא לשני נכדים, אני מרגישה כעלמה צעירה מלאת אנרגיות שרוצה, רוצה ורוצה לחיות, ליהנות ולתרום וכמובן לנסות לעזור לכל אלה שחושבים שהיופי בחיים שייך לאחרים ולא להם. אני רוצה שיצטרפו אלי וייווכחו שאפשר גם אחרת. חשוב שאנשים יבינו שהפתרון הכירורגי הוא רק אמצעי בדרך אל המטרה, אך כדי לשמור על ההישגים צריך לעשות סוויץ' בראש ולהקפיד על תזונה נכונה ועל פעילות גופנית, ספורטיבית.

כיו"ר עמותת משקל בריא, אני עוזרת להעלות את המודעות לסכנות השמנת היתר ולהביא את הסובלים מהמחלה להבנה שקיימת עבורם דרך טיפול, דרך לצאת מהמעגל של חולים כרוניים למעגל החיים הטובים.

## עמותת משקל בריא

עמותת משקל בריא היא העמותה הראשונה בישראל המיועדת לתת מענה לאוכלוסיית הסובלים מהשמנת יתר חולנית וקיצונית. על פי הערכות מומחים, אוכלוסייה זו מונה כ-200 אלף איש בישראל.

מטרות העל של העמותה הן: העלאת המודעות להשמנת יתר חולנית, הנבדלת מ"השמנה רגילה", משמעותה והסכנות הנלוות; מתן מידע ותמיכה בדבר דרכי התמודדות וטיפולים; קידום גישה רב תחומית לטיפול במחלה.

העמותה פועלת למתן מידע על המחלה, דרכי ההתמודדות והטיפול; למתן תמיכה וסיוע לסובלים מהשמנת יתר קיצונית; בסיוע במקרים של אפליה על רקע השמנת יתר; תמיכה לפני ואחרי ניתוח לטיפול בהשמנת יתר חולנית; תמיכה לשמירה על משקל בריא במסגרת קבוצות תמיכה; קידום הקמת מסגרות טיפוליות רב תחומיות; קידום פעילות מול גורמים בכנסת ומשרד הבריאות; הצגת נתונים ומחקרים עדכניים; העלאת המודעות לאורח חיים בריא הכולל תזונה מאוזנת, פעילות גופנית ועוד.

באוגוסט 2001 שקלתי 133 ק"ג (גובהי הוא 1.53 מטר). הייתי כ"גוש בשר" נטול חיים. לקום מהכורסה לשירותים היה בשבילי "מסע אלונקות". בתקופה זו, חיי היו נטולים קשרים חברתיים, זוגיים וכמובן נטולי חיים אינטימיים לשמם. מיעטתי לצאת מהבית מלבד לעבודה, חשתי מבודדת בגלל המוגבלויות הפיזיות שלי ולכן גם סבלתי מעצבות תמידית. כל פעילות בסיסית יומיומית, כגון רחצה או הליכה מהסלון לשירותים, הייתה קשה וכמעט בלתי אפשרית עבורי. במקום העבודה, בשל הקושי הפיזי לתפקד, נאלצתי לבקש סיוע מהעובדים, אשר לא פעם מאסו בהתנהגותי ולא גילו אמפתיה למצבי. כתוצאה מההשמנה הקיצונית, סבלתי גם ממחלות נלוות, כגון: סוכרת, סלסטורל גבוה, פסוריאזיס והשיא היה התקף לב חריף וצנתור עם החודרת בלון שעברתי בעקבותיו.

מצבי הלך והידרדר וכל מאמץ להרזיה הסתיים בכישלון ובעליות משקל בריבית. ידעתי כי אם לא אפתור את בעיית ההשמנה, אודרדר למקום לא רצוי. המסקנה היחידה הייתה שיש לחפש פתרון יעיל עם תוצאות מיידיות וארוכות טווח.

פניתי לרופא המשפחה ולקרדיולוג שלי בבקשה שיפנו אותי לניתוח לטיפול בהשמנה חולנית, אולם הם לא המליצו לי על הניתוח בשל התקף הלב שעברתי ובשל כל המחלות הנלוות כתוצאה מהשמנת היתר (הייתי חולה כרונית קשה). בדעבר גיליתי כי ניתוח כזה מיועד בדיקת לאנשים כמוני, שהסכנה הממשית שלהם אינה הניתוח אלא השומן והמחלות שנלוות אליו וכי מדובר בחוסר מודעות לנישוא ההשמנה ולפתרון הכירורגי.

בעקבות הניתוח הפחתי ממשקלי כ-70 ק"ג והחלמתי מכל המחלות הנלוות (כן, גם מהסוכרת ומהפסוריאזיס). היום אני יכולה להצהיר שקיבלתי את חיי בחזרה במתנה. אני מנהלת חיי חברה פעילים: חיה ומתפקדת, אפילו קושרת את שרוכי הנעליים בקלות, הולכת, שוחה, מבלה עם חברים. ילדיי טוענים שאני "מוטציה" של

# לאתר את הסוכרתי הבא

## הגישה, הטיפול והמניעה ב"אי סבילות לגלוקוז" בראי רפואה נסמכת עובדות

ד"ר יעקב פוגלמן

בהרגלי חייו, הכוללות שינויים בתזונתו, בפעילותו הגופנית ואף בטיפול התרופתי. קיימות עדויות רבות כי שינויים בהרגלי חיים משפרים לא רק את הסבילות לגלוקוז אלא גם פרמטרים מטבוליים רבים אחרים. רבים מאיתנו טוענים כי על אף הרצון והניסיון לגרום לשינויים באורח חיים בקרב אנשים שמנים ובלתי פעילים, מדובר במשימה כמעט בלתי אפשרית. אולם, טענה זו אינה מוצדקת תמיד. במספר מחקרים הוכח כי גם אנשים בעלי אורח חיים יושבני ובעלי משקל יתר מוכנים, לצד הסבר מתאים, להשתתף בתכניות התערבות תובעניות, כאשר אלו זמינות להם. המסקנה מכך היא כי ניתן למנוע סוכרת מסוג 2 על ידי שינויים באורח החיים, המלווים לעתים באמצעים תרופתיים עם הקדשת זמן להסבר מתאים ומעקב אחרי חולים משתפי פעולה, גם במערכת הרפואה הראשונית.

מטרת סקירה זו היא לעמוד על האפשרויות הטיפוליות למניעת הופעת סוכרת גלויה מסוג 2, ולבדוק עד כמה המלצותינו על שינויים אלה נסמכות על רפואה נסמכת עובדות. נסקור במאמר זה גם את הפעולות הנדרשות והמומלצות ברפואה הראשונית לאיתור חולים סוכרתיים בלתי מאובחנים.

### אבחנה

אבחנת אי סבילות לגלוקוז כוללת בתוכה למעשה שתי אבחנות: אבחנת IGT (impaired glucose tolerance) נעשית אם רמת הסוכר בדם נעה בין 140 ל-200 מ"ג/ד"ל לאחר ביצוע בדיקת העמסת סוכר, לאחר שתייה של 75 גרם סוכר בתוך ¾ כוס מים. אפשר להכניס להגדרה זו גם את IFG (impaired fasting Glucose) שהגדרתו היא

מחלת הסוכרת משפיעה על 230 מיליון בני אדם בעולם כולו, על פי איגוד הסוכרת האמריקאי והפרדציה הבינלאומית לסוכרת. נתונים אלה מצביעים על עליית שכיחות הסוכרת עד לכדי מגיפה עולמית. בארצות הברית בלבד תפגע המחלה ביותר מ-48 מיליון אמריקאים באם המגמה הנוכחית תימשך. בישראל חיים כ-400 אלף סוכרתיים, כ-95 אחוז מהם לוקים בסוכרת מסוג 2 ו-90 אחוז מהם עם עודף משקל או שמנים. סוכרת מסוג 2 מתחילה בדרך כלל באי סבילות לגלוקוז אשר מתרחשת לרוב מספר שנים קודם להופעת הסוכרת הגלויה. אין רופא משפחה שאין לו מספר מטופלים גדול עם אי סבילות לגלוקוז.

אורח החיים המערבי מאפיין בצריכת קלוריות עודפת לצד מיעוט בהוצאה האנרגטית על ידי פעילות גופנית. זוהי אחת הסיבות העיקריות להתפרצות מגיפת הסוכרת, לקושי באיזון הסוכרת, לעלייה בלחץ הדם ולאי איזון פרופיל השומנים. עם העלייה במשקל הגוף, מתפתחת תנגודת לאינסולין ורמתו עולה בדם.

הצידוק המרכזי למחקר קבוצות סיכון להתפתחות סוכרת, כמו אלה הסובלים מאי סבילות לגלוקוז, הוא הסיכוי למנוע סיבוכים מאקרו ומיקרו וסקולריים עתידיים על ידי התערבות מוקדמת. לרבים מהמטופלים יש גם גורמי סיכון נוספים למחלות קרדיווסקולריות, יתר לחץ דם ושומני דם גבוהים. בחולים אלה קיימת כבר עדות להפרעה מטבולית ללא תלונות וממצאים קליניים של סוכרת "של ממש". ההערכה היא כי שיעור האנשים שנמצאים במצב מטבולי כזה במדינת ישראל עומד על כ-25 אחוז מהאוכלוסייה, חלקם אינם מודעים למצבם.

בבואנו לטפל באדם אשר לו אי סבילות לגלוקוז, אנו נדרשים לתת עצות והמלצות לגבי שינויים



רמות סוכר בדם בצום בין 100 ל-125. שמות אחרים של אי סבילות לגלוקוז נקראים גם כ"מצב טרום סוכרתי" או "סוכרת סמויה". שכיחות התופעה היא עצומה. בסקר שנערך והתפרסם בארצות הברית בין השנים 1999-2002 נמצא כי 26 אחוז, שהם 54 מיליון אמריקאים, סובלים מ-<sup>1</sup>IFG. אי סבילות לגלוקוז מעלה את השכיחות להופעתה של מחלת הסוכרת. באנשים שלהם היה גם IFG וגם IGT, שכיחות הופעת הסוכרת היתה 64 אחוז לעומת 4.5 אחוזים בלבד אצל אנשים ללא אי סבילות לגלוקוז. יתרה מכך, אי סבילות לגלוקוז בגברים ללא סוכרת, שאחריהם נערך מעקב כ-cohort study לאורך 38 שנה, נמצאה קשורה לעליית מקרי מוות משבץ מוחי. במחקר זה חלה עלייה בשכיחות השבץ המוחי אצל מטופלים שלאחר העמסת הסוכר נמצאו אצלם ערכים של  $83 \text{ מ"ג} \%$  ומעלה.<sup>2</sup> מחקר יפני, המבוסס על case control study, בדק 722 פנים שלקו באוטם שריר הלב הראשון שלהם והשווה לאנשים בריאים שעברו התאמה. נמצא כי אי סבילות לגלוקוז (בנוסף להיפרכולסטרולמיה, יתר לחץ דם ו-HDL נמוך) מהווה גורם סיכוי בלתי תלוי להופעת אוטם שריר הלב.<sup>3</sup> במחקר עוקבה פרוספקטיבי גדול שפורסם לפני מספר חודשים שעקב אחר 18,406 גברים לא סוכרתיים במשך 38 שנה התרחשו 1,189 מקרי מוות כתוצאה משבץ מוחי. נמצא כי לאנשים עם אי סבילות לגלוקוז יש סיכוי גבוה יותר למות מסיבות הקשורות לשבץ מוחי (3A).

אם כן, לפנינו מצב רפואי הדורש התייחסות טיפולית כדי למנוע תחלואה קשה יותר בעתיד.

## המלצות לטיפול

**ההמלצות המקובלות כיום לטיפול באי סבילות לגלוקוז הן:**

1. שינויים בהרגלי חיים, הכוללים שינויים בברות (דיאטה) ופעילות גופנית, הם טיפול הבחירה במצב זה. השינויים התזונתיים כוללים הפחתת כמות השומן וסוכר לבן והגדלת תצרוכת מאכלים עתירי סיבים, ירקות ופירות, דגנים מלאים וחומצות שומן מסוג אומגה 3. ההמלצה לפעילות גופנית בעלת עצימות בינונית (כמו הליכה נמרצת או רכיבה על אופניים) למשך 150 דקות בשבוע וליירידה במשקל של חמישה עד שבעה אחוזים ממשקל הגוף.
2. שקילת מתן טיפול תרופתי להורדת משקל יחד עם השינויים בהרגלי החיים.

**ההתערבויות הטיפוליות שהוכחו במחקרים אקראיים כמפחיתות את התקדמות אי הסבילות לגלוקוז לסוכרת גלויה:**

1. שינויים בתזונה, פעילות גופנית והפסקת עישון – כאמור, עם היירידה בכמות הפעילות

הגופנית ומעבר לאורח חיים יושבני, שכיחות הסוכרת עולה. מחקרים אקראיים הראו כי שמירה על ירידה מתונה במשקל על ידי ברות (דיאטה) מתאימה ופעילות גופנית מקטינות את שכיחות סוכרת מסוג 2 אצל אנשים בעלי סיכון גבוה ב-40 עד 60 אחוז בטווח של שלוש-ארבע שנים.<sup>4</sup> מחקר עוקבה פרוספקטיבי נוסף התבסס על 15 שנה של מעקב אחרי 7,142 מטופלים אנגלים בגיל הביניים (40-59), ללא עדות למחלת לב וכלי דם, סוכרת או שבץ מוחי.<sup>5</sup> נמצא כי שינויים בהרגלי חיים, שכללו הפסקת עישון, ירידה במשקל ופעילות גופנית, גרמו לשיעור הנמוך ביותר של הופעת שבץ מוחי, אוטם שריר הלב וסוכרת במטופלים אלה לאורך השנים.

2. **מטפורמין (metformin) במינון של שלושה כדורים ליום (בישראל, תרופה זו עדיין אינה מותרת למניעת סוכרת אלא רק לטיפול במחלה)** – יעילות התרופה פחותה מהשינויים באורחות החיים. ה-NNT לגבי תרופה זו במניעת סוכרת גלויה הוא 14, לעומת NNT של 7 בשינויים באורחות החיים.

3. **אורליסטאט, במינון שלוש פעמים ביום – לתרופה זו NNT של 5.4 שמבוסס על שני מחקרים.<sup>7A</sup>**

4. **רוזיגליטזון (אבנדיה), 8 מ"ג פעם ביום – יש לשים לב כי תרופה זו יכולה לגרום לעלייה בתמותה עקב עלייה במחלת לב ובעיקר בשכיחות אי ספיקת לב.<sup>8A</sup>**

5. **אקרבז (פראנדיא) – על פי עבודה שפורסמה בשנת 2002 ובה לקחו חלק גם מרכזים רפואיים בישראל, מטופלים עם IGT שטופלו באקרבז הצליחו להימנע מהמעבר מסוכרת סמויה לגלויה בשיעור של 29 אחוז. עוד דווח כי בחלק משמעותי מהמשתתפים נעלמה גם הסוכרת הסמויה. הוספה של אקרבז בסוכרת גלויה יכולה לשפר במעט את איוון הסוכרת אך שיעור גבוה של תופעות לוואי מפחית את היענות המטופלים לתרופה.**

## המלצות תזונתיות

למרות ההמלצה לאכילת דגנים מלאים בברות הרגילה, סקירת הקוקריין שנערכה לאחרונה<sup>6</sup> הצביעה על כל שאין מספיק מחקרים טובים התומכים או דוחים גישה זו. הסקירה שיקללה 11 מחקרי עוקבה פרוספקטיביים שנמשכו מעל חמש שנים שהעריכו את הקשר בין צריכה של דגנים מלאים להיארעות מחלת הסוכרת.

לעומת זאת, במחקר עוקבה פרוספקטיבי שפורסם לאחרונה ושנערך ב-64,191 נשים סיניות ללא סיפור של סוכרת או מחלות כרוניות אחרות, נבדק הקשר בין צריכת ירקות והיארעות מחלת הסוכרת. נמצא כי צריכת

ירקות גבוהה יותר (אך לא פירות) גרמה לירידה בשכיחות המחלה.<sup>7</sup> לעומת זאת, צריכה מתונה של אלוהול (כוסית אחת עד שלוש כוסיות אלוהול ליום) קשורה להפחתת היארעות סוכרת ב-33-56 אחוז. בסקירה סיסטמטית של 32 מאמרים מבוססי מחקרי עוקבה ו-case control נמצא כי צריכה מתונה של אלוהול אכן קשורה להפחתת הסוכרת.<sup>8</sup> לעומת זאת, צריכה גבוהה של יותר משלוש כוסיות ליום הביאה לעלייה של 43 אחוז בשכיחות הסוכרת, ולכן ההמלצה לגבי שתיית אלוהול למטופל צריכה להדגיש נתונים משמעותיים אלה ולברר עם כל מטופל ספציפי את נטייתו לצריכת יתר של אלוהול.

אינני יודע עד כמה רופאי משפחה ממליצים על שתיית קפה כגורם להופעת סוכרת בשכיחות מופחתת, אבל סקירה סיסטמטית של תשעה מחקרי עוקבה שכללו 193,473 מטופלים הראתה כי צריכה ארוכת טווח של קפה קשורה לירידה בשכיחות סוכרת.<sup>9</sup> במחקרים אלה צריכת קפה נחשבת ליותר מארבע כוסות קפה ליום. במחקר עוקבה נוסף, פרוספקטיבי, שכלל כ-22 אלף איש מפילנד בגילאי 35 עד 74 שנה וארך בממוצע 13.4 שנה, ירד הסיכון ל-75 אחוז ללקות בסוכרת אצל אלה שצרכו שלוש עד שש כוסות קפה ליום ול-61 אחוז אצל אלה שצרכו מעל שבע כוסות קפה ליום, לעומת אלה שלא צרכו כלל.<sup>10</sup>

לכל אלה המסוגלים וצורכים את תה ירוק, משקה פופולרי בדרום מזרח אסיה, נאמר כי הם תורמים לבריאותם בשתייתו. תה זה מופק מעלי הצמח *camelia sinensis* הגדל בדרום מזרח אסיה זה אלפי שנים. במחקר עוקבה יפני שנמשך חמש שנים וכלל כ-17 אלף איש בגילאים 40 עד 65, נמצאה שכיחות מופחתת של סוכרת בשליש מהאנשים – אלה שצרכו שש כוסות ויותר של תה ירוק, לעומת אלה שצרכו פחות מכוס אחת ליום.<sup>11</sup> הבשורה הפחות טובה כי לא נמצא כל קשר בין צריכת "תה שחור" (התה המקובל במערב. תהליך ייצורו כרוך בייבוש העלים ובהמשך בתסיסה ממושכת) לשכיחות מופחתת של הופעת סוכרת. עקב כך ובשל ההנחה כי היירידה בשכיחות הסוכרת מיוחסת לתכונה האנטיאוקסידנטית של התה הירוק, נבדקו מספר חומרים להם מיוחסת תכונה זו.

**גשילת ויטמין E לסירוגין, יום כן ויום לא** – במחקר אקראי שעקב במשך כעשר שנים אחרי 38,716 נשים לאחר חדילת האורח (פוסטמנופאוזליות), מתן ויטמין E לא גרם לירידה משמעותית בשכיחות הופעת סוכרת.<sup>12</sup> מחקר נוסף שפורסם לאחרונה הראה שוב שלא ויטמין E ולא בטא קרוטן מנעו הופעת סוכרת בקרב כ-30 אלף גברים מעשנים, לעומת אלה שנטלו פלצבו.<sup>13</sup> לעומת זאת, ייתכן שויטמין



## בדיקות סקירה לסוכרת

ה-ADA, אגודת הסוכרת האמריקאית, המליצה לבצע בדיקות סקירה לגילוי מחלת הסוכרת בקבוצות סיכון באוכלוסיה הכללית. עדיין לא הצטברו מספיק עדויות מחקריות לסקור את כל האוכלוסיה הבורגית ללא תלות בגורמי סיכון. הכלים לביצוע הסקירה כוללים: ביצוע בדיקת סוכר בצום או העמסת סוכר. קבוצת הסיכון הנכללת היא אנשים מעל גיל 45 שסובלים מעודף משקל. עם זאת המליצה האגודה לשקול ביצוע בדיקות סקירה גם באוכלוסיות צעירות יותר להן סיפור משפחתי של סוכרת, HDL מתחת ל-35 מ"מ<sup>3</sup> וטריגליצרידים מעל 250 מ"מ<sup>3</sup>, כאלה הסובלים מלחץ דם גבוה, סיפור של סוכרת היריונית, סינדרום השחלות הפוליציסטיות או מצבים קליניים הקשורים לתנגדות לאינסולין מוגברת כמו Acanthosis nigricans, מחלות כלי דם והרגלי חיים יושבניים. יש לשקול ביצוע הבדיקה גם בקבוצות אתניות שאצלן ידועה שכיחות גבוהה של המחלה. באם ערך הסוכר נמצע תקין (מתחת ל-100 מ"מ<sup>3</sup> ג' בצום ו-140 מ"מ<sup>3</sup> ג' שעתיים לאחר האוכל, יש לחזור על הבדיקה כל שלוש שנים<sup>17</sup>. כל תכנית סקירה טובה צריכה לשקלל בתוכה האם היא גורמת נזק פסיכולוגי לאוכלוסיה הנסקרת. במחקר אקראי שכלל 7,380 מבוגרים בני 40 עד

E מוריד שכיחות של אוטם שריר הלב בחולים סוכרתיים שלהם יש גנוטיפ של הפטוגלובין 2-2. הפטוגלובין 2-2 נפוץ ב-36 אחוז מהאוכלוסיה הכללית. במחקר RCT מתוצרת הארץ שנעשה במסגרת רפואה ראשונית בקהילה ב-1,434 חולים, השוו בצורה אקראית וכפולת סמיות מתן ויטמין E מול פלצבו. המחקר הופסק טרם זמנו עקב התוצאות המשמעותיות של יעילות הויטמין בהפחתת אוטם שריר הלב<sup>14</sup>. מחקרים נוספים שבדקו אבץ וסלניום, גם הם לא הצביעו על השפעה כלשהי של תוספים אלה<sup>15</sup>. הטענה כי הכרומויום פיקולינאט גורם ליידה ברמת הסוכר אצל חולי סוכרת הועלתה פעמים רבות בעבר וגרמה לחילוקי דעות רבים בקרב הקהילה המדעית. מטופלים רבים משתמשים בו ללא דיווח לרופא המשפחה. בסקירה סיסטמטית מכל עבודות ה-RCT פורסמו ב-Medline ובמאגרי מידע נוספים על השפעתו החיובית של הכרומויום פיקולינאט, שנמשכו יותר משלושה שבועות וכללו יותר מעשרה משתתפים, נמצאו סימוכין חזקים לדעה על יעילותו המשמעותית בהפחתת רמות הסוכר בחולים סוכרתיים<sup>16</sup>. לעומת זאת, העובדות אינן תומכות בדחיית הופעת הסוכרת אצל אנשים בריאים שנטלו כרומויום פיקולינאט<sup>16</sup>.

49, לא נמצא נזק שכזה<sup>18</sup>.

בעבודת מחקר שניסתה לסקור את כל האוכלוסיה מעל גיל 45 לגילוי סוכרת על ידי בדיקת סוכר בצום, נמצאה שכיחות נמוכה ביותר של 0.2 אחוזים גילוי באוכלוסיה ללא גורמי סיכון, לעומת 2.8 אחוזים באוכלוסיה עם גורמי סיכון (יתר לחץ דם, סיפור משפחתי של סוכרת והשמנת יתר)<sup>19</sup>. רובנו כרופאי משפחה משתמשים בסקירה מסוג case finding עבור מטופלים שבאים אלינו למרפאה. אחד מכללי בדיקות הסקירה והערכת כדאיות ביצוען הוא האם גילוי מוקדם יותר של המחלה, ובמקרה זה של מחלת הסוכרת, יביא להפחתת סיבוכים מאוחרים יותר. קיים קושי בביצוע מדויק של הערכה כזאת במחלת הסוכרת עקב משתנים רבים והצורך בהנחות מרובות. במחקר של ה-CDC שהתמודד עם שאלה זו וכלל מודל של סימולציית מחשב, נמצא כי ייתכן שגילוי מוקדם של סוכרת בבדיקה חד פעמית במרפאה מוריד שכיחות של אידיעים קרדיוסקולריים לאורך החיים<sup>20</sup>. לא נצפתה במחקר זה תוספת בשנת חיים אלא דחיית הסיבוכים ותוספת לאיכות חיי המטופל.

**ד"ר יעקב פוגלמן, מרפאת סוכרת, חיפה, קופת חולים לאומית**

## רשימת מקורות

- Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Eberhardt MS, Flegal KM, Engelgau MM, Saydah SH, Williams DE, Geiss LS, Gregg EW. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National Health And Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care*. 2006 Jun;29(6):1263-8.
- Batty GD, Kivimäki M, Davey Smith G, Marmot MG, Shipley MJ. Post-challenge blood glucose concentration and stroke mortality rates in non-diabetic men in London: 38-year follow-up of the original Whitehall prospective cohort study. *Diabetologia*. 2008 Jul;51(7):1123-6. Epub 2008 Apr 26.
- Oyama N, Sakuma I, Kishimoto N, Saijo Y, Sakai H, Urasawa K, Kitabatake A, Kishi R, Tsutsui H. Low HDL-cholesterol, hypertension and impaired glucose tolerance as predictors of acute myocardial infarction in northern area of Japan. *Hokkaido Igaku Zasshi*. 2006 Jan;81(1):25-30.
- Batty GD, Kivimäki M, Davey Smith G, Marmot MG, Shipley MJ. Post-challenge blood glucose concentration and stroke mortality rates in non-diabetic men in London: 38-year follow-up of the original Whitehall prospective cohort study. *Diabetologia*. 2008 Jul;51(7):1123-6. Epub 2008 Apr 26.
- Williamson DF, Vancin F, Bowman BA; Centers For Disease Control And Prevention Primary Prevention Working Group. Primary prevention of type 2 diabetes mellitus by lifestyle intervention: implications for health policy. *Ann Intern Med*. 2004 Jun 1;140(11):951-7.
- Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M, Ebrahim S. Lifestyle and 15-year survival free of heart attack, stroke, and diabetes in middle-aged British men. *Arch Intern Med*. 1998 Dec 7-21;158(22):2433-40.
- MG Priebe, JJ van Binsbergen, R de Vos, RJ Vonk. Whole grain foods for the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008 Issue 2.
- Villegas R, Shu XO, Gao YT, Yang G, Elasy T, Li H, Zheng W. Vegetable but not fruit consumption reduces the risk of type 2 diabetes in Chinese women.
- Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *Lancet*. 2007 Jan 6;369(9555):71-7.
- Howard AA, Arntsen JH, Gourevitch MN. Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2004 Feb 3;140(3):211-9.
- DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 Sep 23;368(9541):1096-105.
- van Dam RM, Hu FB. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA*. 2005 Jul 6;294(1):97-104.
- Hu G, Jousilahti P, Peltonen M, Bidel S, Tuomilehto J. Joint association of coffee consumption and other factors to the risk of type 2 diabetes: a prospective study in Finland. *Int J Obes (Lond)*. 2006 Dec;30(12):1742-9. Epub 2006 Apr 25.
- Iso H, Date C, Wakai K, Fukui M, Tamakoshi A; JACC Study Group. Relationship between green tea and total caffeine intake and risk for self-reported type 2 diabetes among Japanese adults. *Ann Intern Med*. 2006 Apr 18;144(8):554-62.
- Liu S, Lee IM, Song Y, Van Denburgh M, Cook NR, Manson JE, Buring JE. Vitamin E and risk of type 2 diabetes in the women's health study randomized controlled trial. *Diabetes*. 2006 Oct;55(10):2856-62.
- Kataja-Tuomola M, Sundell JR, Männistö S, Virtanen MJ, Kontto J, Albanes D, Virtamo J. Effect of alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation on the incidence of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2008 Jan;51(1):47-53. Epub 2007 Nov 10.
- Milman U, Blum S, Shapira C, Aronson D, Miller-Lotan R, Anbinder Y, Alshiek J, Bennett L, Kostenko M, Landau M, Keidar S, Levy Y, Khemlin A, Radan A, Levy AP. Vitamin E supplementation reduces cardiovascular events in a subgroup of middle-aged individuals with both type 2 diabetes mellitus and the haptoglobin 2-2 genotype: a prospective double-blinded clinical trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Feb;28(2):341-7. Epub 2007 Nov 21.
- Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, Trevisan M, Combs GF, Cappuccio FP, Ceriello A, Reid ME. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007 Aug 21;147(4):217-23. Epub 2007 Jul 9.
- Balk EM, Tatsioni A, Lichtenstein AH, Lau J, Pittas AG. Effect of chromium supplementation on glucose metabolism and lipids: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2007 Aug;30(8):2154-63. Epub 2007 May 22.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2008. *Diabetes Care*. 2008 Jan;31 Suppl 1:S12-54.
- Eborall HC, Griffin SJ, Prevost AT, Kinmonth AL, French DP, Sutton S. Psychological impact of screening for type 2 diabetes: controlled trial and comparative study embedded in the ADDITION (Cambridge) randomised controlled trial. *BMJ*. 2007 Sep 8;335(7618):486. Epub 2007 Aug 30.
- Lawrence JM, Bennett P, Young A, Robinson AM. Screening for diabetes in general practice: cross sectional population study. *BMJ*. 2001;323:548-551.
- The cost-effectiveness of screening for type 2 diabetes. CDC Diabetes Cost-Effectiveness Study Group, Centers for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 1999 Jan 27;281(4):325.

# התכנית לאיתור אוכלוסיה בסיכון

**אבחון מאוחר של מחלת הסוכרת כרוך בתחלואה קשה יותר וייתכן שאף בתמותת יתר ומחמיץ את העיתוי למניעת סוכרת. על חשיבות התכנית למניעת סוכרת מסוג 2 (תלס"ס 2)**

ד"ר חוליו וינשטין

**ס**וכרת מסוג 2 נוצרת מאינטראקציה בין גורמים גנטיים וסביבתיים. למרות שהרקע המשפחתי הוא גורם סיכון חשוב ביותר להתפתחות סוכרת, הנטייה הגנטית האינדיבידואלית אינה יכולה להיות מוסברת רק על ידי פולימורפיזם או מוטציה<sup>1</sup>.

הגורמים המנבאים הטובים ביותר העומדים לרשותנו לעלייה בסיכון לפתח סוכרת הם:

◀ עלייה ברמת הסוכר בצום (Impaired Fasting Glucose).

◀ הפרעה בסבילות לגלוקוז (Impaired Glucose Tolerance).

◀ השמנה.

◀ עדות לתנגודת לאינסולין<sup>2-4</sup>.

◀ IFG - ערכי גלוקוז בצום בין 100 ל-125 מ"ג לד"ל

◀ IGT - ערכי גלוקוז בין 140 ל-199 מ"ג לד"ל, שעתיים לאחר שתיית גרם גלוקוז עם מים.

שני מצבים אלה מאופיינים בכך שהם מגדירים ערך של רמת סוכר בדם מספיק גבוה, החורג מהגבול העליון של הנורמה מחד אך עדיין אינו מספיק גבוה לאפשר הגדרת סוכרת מאידך. מדובר בשני מצבי ביניים, המקדימים את הופעת הסוכרת.

לרוב מצבי ביניים אלה, המכונים גם "סוכרת סמויה", נמשכים במשך שנים רבות והם הפיכים. קצב ההפיכה (conversion rate) מסוכרת סמויה לגלויה עומד על כשבעה אחוזים בשנה.

לאורח החיים בתקופה קריטית זו יש משקל מכריע באשר לעתידם הבריאותי של האנשים הלוקים במצבי ביניים אלה. אורח חיים יושבני מלווה בעלייה במשקל, במרבית המקרים, יגרום לסוכרת הסמויה להפוך לגלויה. לעומת זאת, אורח חיים בריא עשוי לדחות את הופעת הסוכרת הגלויה.

אנשים הלוקים בסוכרת סמויה הם קהל היעד המתאים ביותר להתערבות מבחינת מניעת



סוכרת. הזמן הארוך יחסית הדרוש להפיכת הסוכרת הסמויה לגלויה מאפשר איתור וטיפול במטרה מניעתית.

על אף ההתקדמות שחלה ברפואה בכלל ובנושא סוכרת בפרט בעולם כולו וגם בישראל, עדיין מרבית חולי הסוכרת מאובחנים באיחור רב. לעתים כאשר הם כבר לקו בסיבוכיה המאחרים של המחלה. אבחון מאוחר, לא רק שהוא כרוך בתחלואה קשה יותר ואולי אף בתמותת יתר אלא גם מחמיץ ומאבד את העיתוי למניעת סוכרת.

קיימים דיווחים על כך שסוכרת מסוג 2 היא מחלה ברת מניעה. על פי מספר עדויות מבוססות ראה<sup>5-12</sup>, ניתן לקבוע בוודאות כי אפשר לעכב את הופעת הסוכרת במספר שנים. עדיין לא ברור כיצד דחיה זו תשפיע על התחלואה והתמותה הקשות הקשורות עם סוכרת מסוג 2. שאלה זו נותרה עדיין פתוחה.

מאחר שההתוות הסיבוכים המאחרים, גם המקור וגם המיקור-וסקולריים, כרוכה, בין השאר, במשך הסוכרת, הגיוני וסביר מאוד להניח כי קיצור משך הסוכרת ילווה בהפחתת סיבוכים מאוחרים. נושא חשוב זה מחייב בדיקה והוכחה. רק מחקר פרוספקטיבי אשר יעקוב במשך זמן ארוך אחרי שתי קבוצות של אנשים עם גורמי סיכון דומים לפתח סוכרת, כאשר קבוצה אחת מקבלת טיפול למניעת סוכרת והשנייה ממשיכה את חייה כרגיל, יוכל לתת מענה הולם לשאלה.

מאחר שלמרות שמחקר מסוג זה טרם בוצע, נוטה הקהילה הרפואית להאמין, בארץ ובעולם, כי טיפול העשוי לדחות את הופעת הסוכרת, גם אם לבסוף לא ימנע אותה, יתרום לשיפור הבריאות הכללית של האוכלוסייה.

בנוסף לפן הבריאותי, יישום תכנית למניעה או דחיית סוכרת אמור להעניק יתרונות רבים נוספים בהיבט החינוכי, הכלכלי ואיכות החיים.

## תלמ"ס 2

תכנית למניעת סוכרת מסוג 2 (תלמ"ס 2)<sup>13</sup> הוגשה

כבר על ידי האגודה הישראלית לסוכרת והמועצה הישראלית לסוכרת בישראל. מדובר בפנייה לכלל האוכלוסייה במטרה לאתר בה את האנשים הלוקים ב-IFG ו/או ב-IGT (סוכרת סמויה).

השלב הראשון של התכנית הוא איתור האנשים הנמצאים בסיכון לפתח סוכרת. שלב זה אחראי גם לכך שהמועמדים שאותו ונמצאו ראויים להשתתף בתכנית יגיעו לשלב השני.

השלבים הבאים אחריו, בשרשרת תכנית זו, הם: הבריקה - הכוללת אנמנוזה קצרה, בדיקה פיזיקלית ונטילת בדיקת דם לגלוקוז ופרופיל שומנים.

פיענוח הבריקה - בשלב זה מדרגים ומגדירים את רמת הסיכון לפתח סוכרת (דרגה נמוכה, בינונית וגבוהה).

הדיווח - זה השלב האחראי לרישום מסודר של התוצאות המתקבלות מהפעלת התכנית (במכון גרטר).

הפעלת הסדנאות - לשלב זה מגיעים האנשים אשר נמצאו ראויים ומתאימים להשתתפות בסדרה של שש סדנאות לשינוי אורח החיים, אשר תינתן על ידי צוות מומחים שיוכשר במיוחד למטרה זו.

המשך מעקב דו-שנתי - מדובר בשלב שבו משתתפי התכנית עוברים בדיקה, פעמיים בשנה, לצורך המשך מעקב ושקילת טיפול תרופתי למניעת סוכרת, באותם מקרים שבהם השינוי באורח החיים נכשל, מכל סיבה שהיא.

הנחת התכנית היא כי יישומה עשוי להקטין את קצב ההפיכה מסוכרת סמויה לגלויה ב-50 אחוז מהמשתתפים.

כפי שניתן להבין, שלב האיתור, הראשון, מהווה במידה מסוימת תנאי הכרחי להצלחת התכנית כולה. כישלון באיתור המועמדים להשתתף בתכנית ו/או אי-הגעתם של המועמדים לשלב השני, הבריקה, עלולים לגרום אחריהם כישלון בביצוע התכנית כולה.

## שלבי האיתור

שלב האיתור יתחיל במסע פרסום ארצי נרחב

במטרה לעודד אנשים בסיכון, לבוא להיבדק, כאשר קהל היעד הוא כל אזרחי מדינת ישראל, כ-7.3 מיליון איש. מסע הפרסום יימשך כשנה (ויימשך בהמשך לפי הצורך), ב"טפטוף" במשך כל השנה ובעוצמה רבה יותר ארבע פעמים בשנה (אחת לרבעון למשך שלושה שבועות), בפרסום במדיה: טלוויזיה, רדיו, עיתונים, אינטרנט ואוטובוסים. המסר: "אם הנך בסיכון, בוא לבצע בדיקה", סיסמת מסע הפרסום: "לפני שהמתוק הופך למר".

תיעשה פנייה ישירה לכל מבטחי ארבע הקופות מבטחות הבריאות בישראל, באמצעות טופס "גילוי מוקדם", המסביר את מהות התכנית ומזמין לעבור לשלב השני, הבריקה, במידה שקיימים גורמי סיכון.

התכנית מתייחסת באופן ספציפי לאוכלוסיות מיוחדות, מוגשת בשפות שונות ועל פי צרכים מיוחדים של האוכלוסיות הללו (ערבים, אתיופים, יוצאי ברית המועצות לשעבר ועוד). התקציב הדרוש לביצוע שלב זה של התכנית הוערך בכשני מיליון שקל.

התכנית למניעת סוכרת מסוג 2 בישראל, בדומה למתרחש במרבית מדינות המערב, טרם קרמה עור וגידים. יישומה מהווה שינוי דרסטי ומשמעותי בתפישת העולם של קובעי מדיניות הבריאות. שינויים מסוג זה, מטבע הדברים, אורכים זמן. יחד עם זאת, קיימת היום הכרה בחיוניותה של התכנית, במטרה להאט ואולי אף לבלום את מגיפת הסוכרת בישראל. משרד ראש הממשלה, כמו גם משרדי ממשלה נוספים, נתן את ברכתו להפעלת התכנית, ביחד ובמקביל לתכנית ארצית למניעת השמנה בילדים.

ד"ר חוליו וינשטיין, מנהל היחידה לסוכרת

מרכז רפואי ע"ש א. וולפסון, נשיא האגודה

הישראלית לסוכרת

1. Florez JC et al. The inherited basis of diabetes mellitus: implications for the genetic analysis of complex traits. Annu Rev Genomics Hum Genet 2003;4:257-291.
2. Bonora E. et al. Population-based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in white individuals: the Bruneck study. Diabetes 2004;53:1782-1789.
3. Hanefeld M. et al. Insulin secretion and insulin sensitivity pattern is different in isolated impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose: the risk factor in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes study. Diabetes Care 2003;26:868-874.
4. Mensink M. et al. Study on lifestyle-intervention and impaired glucose tolerance Maastricht (SLIM): design and screening results. Diabetes Res Clin Pract 2003;61:49-58.
5. Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. Diabetes Care 1997;20:537-44.
6. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al., Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001;344:1343-50.
7. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al., Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention

- or metformin. N Engl J Med 2002;346:393-403.
8. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al., STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. Lancet 2002;359:2072-7.
9. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, et al. Preservation of pancreatic beta-cell function by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. Diabetes 2002;51:2796-803.
10. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöröström L. XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care 2004;27:155-61.
11. Kosaka K, Noda M, Kuzuya T. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. Diabetes Res Clin Pract 2005;67:152-62.
12. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, et al., Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). Diabetologia. 2006;49:289-97.

# תכנית לאומית למניעת השמנה וסוכרת בילדים - האתגר וההזדמנות

ההכרה בהשלכות ההשמנה בילדים על  
הבריאות, החברה והכלכלה, העלתה  
את הבעיה לראש סדר היום של ממשלות  
וארגונים רבים ברחבי העולם וגם בישראל.  
על התכנית לשיפור אורח חיים ולמניעת  
השמנה בילדים המופעלת כבר בימים  
אלה בארץ

אורלי טמיר

במחשב, עידוד צריכת פירות וירקות, הגבלת צריכת מזונות עתירי-אנרגיה ודלים במיקרונutriants והגבלת חשיפת הילדים לשיווק מוצרים אלה, הגבלת צריכת משקאות ממותקים, שינוי הסביבה על מנת להגביר את הפעילות הגופנית במוסדות הלימוד ובקהילה, אכילה במסגרת ביתית, מסירת מידע חיוני והקניית מיומנויות שסייעו בבחירת מזונות בריאים.

## פעולות למניעת השמנה ולהפחתתה - הניסיון העולמי

ההכרה בהשלכות ההשמנה בילדים על הבריאות, החברה והכלכלה הציבה את הבעיה בראש סדר היום בתכניות של ממשלות וארגונים רבים. לדוגמה, משנת 2005 מפעיל בספרד המשרד לענייני בריאות וצרכנים (Ministry of Health and Consumer Affairs) תכנית אסטרטגית לתזונה, פעילות גופנית ומניעת השמנה, בבתי הספר ובקהילה. בנוסף לכך, משרד זה הגיע להסכם שיתוף

לחברה. במחקר שפורסם בשנת 2005 כניסו של המכון הלאומי לחקר שירותי הבריאות ומדיניות הבריאות, הוערכה עלות ההשמנה למשק הישראלי בכשישה מיליארד שקל. בדו"ח מבקר המדינה לשנת 2007 דווח על עלות המסתכמת בעשרה מיליארד שקל, שהם כ-20 אחוז מכלל ההוצאה הלאומית לבריאות לשנת 2006.

## אורח חיים והשמנה

הגורמים העיקריים להשמנה נובעים משינויים באורח החיים והם התנהגות תזונתית לא נכונה (כגון צריכה קלורית מוגברת, אכילת מזון מהיר ומעובד וארוחות לא מסודרות) ופעילות גופנית לא מספקת (נובעת מריבוי שעות צפייה בטלוויזיה ושימוש במחשב ומפעילות פנאי הנעשית בשיבה). כיום קיימת הסכמה לגבי ההרגלים הקשורים באורח חיים בריא שאותם יש להטמיע בקרב ילדים על מנת למנוע השמנה ומומלץ כי תכניות ההתערבות יכללו מספר פעולות: עידוד אורח חיים פעיל, הגבלת זמן צפייה בטלוויזיה ושימוש

בשנת 1998 הגדיר ארגון הבריאות העולמי את ההשמנה כמגיפה עולמית, ובשנת 2002 זכתה בתואר גם מחלת הסוכרת. בשנים האחרונות גובר והולך השימוש במונח diabetes. מונח זה מבטא את הקשר הצמוד שבין השמנה (obesity) לבין סוכרת (diabetes), אשר נצפה גם בישראל ובגילאים צעירים מבעבר. היקפה הגובר של ההשמנה באוכלוסייה מתואר במדינות רבות בעולם. מטרידים במיוחד הם נתונים לגבי התרחבות התופעה בילדים, הנצפית גם בישראל בקבוצות גיל ואוכלוסיה שונות. בדומה למבוגרים, גם בקרב ילדים עורף משקל מלווה בסיבוכים מטבוליים רבים, בהם תנגודת לאינסולין, יתר לחץ דם והפרעות בשומני הדם, תוך כדי נטל נפשי כבד. בגיל מבוגר יותר, הדבר גורר את הופעתן המוקדמת של מחלות כרוניות נפוצות, כגון סוכרת ומחלת לב כלילית.

מלבד השלכותיה הבריאותיות, ההשמנה, לרבות הטיפול בה ובמחלות הנובעות ממנה, כרוכה בעלויות גבוהות במיוחד, הן לפרט והן



פעולה עם חברות המזון בספרד שבמסגרתו נקבעו הוראות לפיקוח על ייצור של מזון עתיר קלוריות לקטינים ולהגבלת פרסומות למוצרי מזון המכוונות לקטינים. באוסטרליה, במדינת ניו סאות' וולס, גובשה תכנית פעולה לשנים 2003-2007 למניעת השמנה של ילדים ושל מתבגרים בבתי ספר ובקהילה, שנועדה להתבצע בשיתוף בתי הספר, מוסדות קהילתיים, חברות המזון וחברות הפרסום. תכנית אחרת, באנגליה, מיועדת לתת מענה להצהרתה מהשנה הנוכחית של ממשלת אנגליה בדבר כוונתה לפעול לשינוי מגמת ההשמנה באוכלוסיית המדינה וזאת על ידי הבטחה כי ניתן יהיה להגיע למשקל תקין ולשמור עליו. קבוצת המיקוד הראשונה שנבחרה היא אוכלוסיית ילדים והמטרה שהוגדרה היא הפחתת אחוז הילדים הסובלים מעודף משקל ומהשמנת יתר בשנת 2020 לזה של שנת 2000.

באשר למוקדי ההתערבות, מרבית תכניות המניעה בפועל התבצעו בבתי ספר, שכן במסגרות אלו שוהים ילדים רבים בו זמנית ולמשך שעות רבות וכן המוסדות הללו מיועדים להקניית חינוך והם כוללים מתקנים, ציוד וצוותים המוכשרים לנושא הפעילות הגופנית.

בעבודות שבהן נבדקה יעילות תכניות אלו מוצג שיפור כלשהו במרכיב זה או אחר של הרגלי אכילה ופעילות גופנית, אולם לא נמצאו עדויות למניעת העלייה במשקל. הסבר אפשרי לכך הוא שמשכי זמן המחקרים לא היו ארוכים מספיק לזיהוי שינויים משמעותיים במסת הגוף (כמדר להשמנה). הסבר אחר קשור ביציאה מוחלטת ממסגרת תכנית המניעה בחודשי חופשת הקיץ, שכן הממצאים מראים כי כל השיפור שנרשם במהלכן של התכניות אובד כליל בתום תקופה זו.

## האתגר: יישום תכנית כוללת ומתמשכת ברמה הלאומית

ההערכה היא כי בישראל (אף כי לא קיימים, על פי דו"ח מבקר המדינה, נתונים מרוכזים ומלאים על משקל וגובה של ילדים), תופעת ההשמנה בילדים גבוהה ומגיעה לכדי שיעורים הנעים בין 15 ל-20 אחוז. לפיכך, גופים, ארגונים ואף משרדים ממשלתיים עוסקים בפעילות לצמצומה. בין הפעולות הבולטות: הקמה על ידי משרד הבריאות של כוח משימה למניעה וטיפול בעודף משקל והשמנת יתר; פיתוח (המושותף למשרדי החינוך והבריאות) של תכנית לחינוך לשמירה על אורח חיים בריא המופעלת בבתי ספר - "תפור עלי" - עושים בית ספר לבריאות", והפעלה בבתי ספר של

תכניות על ידי קופות חולים (כגון "גיוון זה הכיוון" של מכבי שירותי בריאות ו"עניין של מידה" של שירותי בריאות כללית).

קיימות תכניות נוספות, אולם מגבלותיהן כוללות משך זמן הפעלה יחסית קצר, התמקדות בתחום אחד או ברמת פעילות בודדת וכן ביצוע בקרב אוכלוסיות קטנות וממוקדות, להבדיל מפריסה ארצית. לפיכך, עולה צורך ממשי בגיבוש וביישום של תכנית כוללת רב-מוקדית, אשר תספק את האפשרויות לשיפור אורח חיים באמצעות שיפור הרגלי תזונה ופעילות גופנית בקרב ילדים במדינה ותתמוך בהן לאורך זמן.

## ההזדמנות בישראל: "תכנית ההזנה"

בינואר 2005 חוקק בישראל חוק "ארוחה יומית לתלמיד התשס"ה 2005", אשר נועד לקיים מפעל הזנה לתלמידי בתי ספר יסודיים השהים במוסדות הלימוד למשך יום חינוך ארוך. במסגרת תכנית ההזנה קובע החוק כי התלמידים יקבלו אחת ליום ארוחה חמה שתוכן על פי תפריט מאוזן ומגוון המתחשב בצורכי התלמידים ובגילם. חוק זה יושם בעיקר בקרב שכבות אוכלוסיה חלשות מבחינה חברתית וכלכלית ואלו הן הסובלות העיקריות מעודף משקל ומהשמנה. היות שהארוחה היומית החמה יכולה לשמש כבסיס להעברת תכנים ומסרים חינוכיים רלוונטיים לאורח חיים בריא ולמשמש מנוף לשינוי התנהגותי הן בתחום התזונה והן בתחום הפעילות הגופנית, יש בכך אפילו יתרון. גישה זו ננקטה על ידי תכניות רחבות היקף, בעיקר מארצות הברית, שהתחילו כצעד ראשון בשינוי תפריט הארוחות המוצעות לתלמידים במוסדות הלימוד.

קרן רש"י (קרן פרטית העוסקת בפעילות פילנתרופית בתחומי החינוך, הבריאות והרווחה, תוך התמקדות באוכלוסיות חלשות מבחינה חברתית וכלכלית), זכתה בהפעלה של תכנית ההזנה מתוקף החוק והקרן אף פועלת רבות לשיפור הרגלי אכילה של תלמידי בתי הספר בעזרתן של תזונאיות המספקות ייעוץ, הכוונה והדרכה להורים, לתלמידים ולצוות החינוכי. שיתוף פעולה הדוק עם קרן רש"י בתכנית שמטרתה מניעת השמנה בילדים הוא אך טבעי.

## המודל הישראלי לתכנית מניעה בילדים

התכנית לשיפור אורח חיים ולמניעת השמנה בילדים בישראל הוקמה ביוזמת עמותת D-Cure (העוסקת בחקר מחלת הסוכרת) והמועצה הלאומית לסוכרת, בשיתוף המרכז

הישראלי להערכת טכנולוגיות בשירותי הבריאות שבמכון גרטנר וקרן רש"י. לתכנית מונחה ועדת היגוי במטרה לשמש גוף מייעץ בגיבוש מטרות, יעדי ומרכיבי התכנית וכן ללוות את הפעלתה. כמו כן, לתכנית קיימים יועצים חיצוניים - מומחים בינלאומיים למניעת השמנה וסוכרת וליישום תכניות רחבות היקף, כולל בהיבט של קביעת מדיניות. ליבת התכנית מיועדת להתבצע במוסדות החינוך ובחסות משרד החינוך בשיתוף עם משרד הבריאות ומשרד המדע, התרבות והספורט, וכן גופים שונים המעורבים בקידום בריאות, חינוך לבריאות ומחקר בתחומים הללו. לתכנית ניתנה חסות על ידי משרד ראש הממשלה והיא אושרה לביצוע על ידי שרת החינוך. במקביל לתחילת הפעלתה מתבצע גיבוש של הצעה להחלטת ממשלה אשר תגדיר קווים מנחים להתמודדות ברמה הלאומית עם בעיית העלייה במשקל בקרב ילדים והשלכותיה הרבות, והיא מיועדת לשקף שיתוף פעולה בין המגזרים השונים במדינה בטיפול בנושא זה.

מטרת התכנית היא להקנות, לעצב, לשפר ולשמר הרגלי חיים בריאים בקרב ילדים במדינה, תוך התמקדות בשיפור התנהגות תזונתית, העלאת ביצוע פעילות גופנית והעדפת פעילויות פנאי אקטיביות. תכנית ההתערבות היא תלת תחומית (תזונה, פעילות גופנית וחינוך) שיוכיל לשינוי התנהגותי בתחומים הללו, שתופעל בשלוש מסגרות (מוסד חינוכי, משפחה וקהילה), וזאת מתוך כוונה לספק מענה לגורמים המרכזיים המובילים להשמנה בילדים, לכל שעות היממה ובכל המסגרות שבהן שוהה הילד.

מרכז פעילות התכנית יהיה במוסדות החינוך במהלך יום הלימודים ותכניה ישולבו בתכנית ההוראה. לדוגמה, תוצע התנסות מעשית בפעילות שתקדם תזונה נכונה ותתגבר הפעילות הגופנית. כל אלה ילוו בתכנים חינוכיים רלוונטיים. בנוסף, יוצעו פעילויות חלקן משותף עם ההורים, במוסדות הקהילתיים בשיתוף הארגונים והרשויות המקומיות, מתוך מטרה לשמר את המסגרת גם בשעות הפנאי ובחופשות, וכן על מנת לסייע ברתיעה מהמשפחה בכללותה לשינוי.

הפעילויות הפרטניות המרכיבות את התכנית ייקבעו בנפרד לכל מוסד (גן/ בית ספר) בשיתוף הצוות החינוכי, נציגי ההורים, התלמידים והרשות המקומית, ובהתאם לצרכים, להעדפות וליכולת של כל קהילה.

תכנית זו מיועדת להתפתח מתוך הקהילה בהתאם למאפייניה הספציפיים ולהיות מופעלת בעיקר על ידי האוכלוסיה המקומית, כגון צוות חינוכי, דמויות ייצוגיות בקהילה



ומתנדבים. יחד עם זאת, לכל אורכה יינתנו לצוות המקומי האמון על התכנית ייעוץ, העצמה וליווי מקצועי. אוכלוסיית היעד לתכנית הם ילדי גן ובית ספר יסודי, בגילאי חמש עד 12. היחידה המרכזית להתערבות היא גן ילדים שלם או בית ספר יסודי שלם, כאשר המוסד החינוכי יהווה את הגרעין להתערבות כוללת במסגרת המשפחה והקהילה.

## הניסיון בהפעלת התכנית בישראל

הניסיון שנצבר בארץ עד כה בהפעלת התכנית כולל קדם-פיילוט בשלושה בתי ספר יסודיים, בהם כ-1,500 תלמידים, בחודשיים האחרונים של שנת הלימודים הקודמת (מאי-יוני 2008). תקופה זו שימשה להתנסות בהפעלת פעילויות מגוונות בתחומי התזונה והפעילות הגופנית וליצירת קשר וחיבור ראשוני לתכנית עם הצוותים החינוכיים בבתי הספר, גופים עירוניים וקהילתיים ודמויות מרכזיות להן השפעה בקהילה המקומית ועל התלמידים. מטרתו המרכזית של קדם הפיילוט הייתה להעריך את היתכנות הפעלת התכנית המקיפה במסגרת מוסדות לימוד, כך שניתן יהיה להיערך באופן מיטבי לפעילות מלאה בשנת הלימודים הנוכחית. באופן פרטי, קדם-פיילוט שימש לבחינת הצרכים הנדרשים לתכנית, כך שניתן יהיה ליישמה בעלויות יחסית נמוכות. המשוב שהתקבל מהמחנכים וכלל הצוות החינוכי היה חיובי ביותר ותורם להחלטה על המשך פעילות. שנת הלימודים הנוכחית (תשס"ט) היא הראשונה להפעלת התכנית ותהווה פיילוט

על כל היבטיו. פיילוט ייכללו 40 בתי ספר וגני ילדים המשתתפים בתכנית ההזנה והמייצגים את הרכב התלמידים במערכת החינוך. עם התקדמות הפעלת התכנית ולאחר הסקת מסקנות ממחקר ההערכה שילווח את הפיילוט, הכוונה היא להרחיב באופן הדרגתי היקף הפעלתה עד לכדי כלל בתי הספר היסודיים וגני הילדים בישראל, תוך מתן דגש מיוחד להעצמת ולשיפור משאבים קיימים לשם הבטחת המשכיותה לאורך זמן.

לסיכום, אין ספק כי ממדי ההשמה, השלכותיה הרחבות על הבריאות ומשמעויותיה הכלכליות מחייבים התייחסות מיידית. פעולת מניעה סדורה, שיטתית, מקיפה ורציפה צפויה לסייע בצמצום הבעיה בישראל, הן בטווח הקצר והן בטווח הארוך.

ייחודה של התכנית הלאומית לשיפור אורח חיים ולמניעת השמנה בילדים בישראל הוא בכך שהיא מתוכננת להקיף את כל מוסדות החינוך באופן המשכי לאורך כל היממה ולאורך כל השנה, תוך הירתמות כל בעלי העניין לנושא ותוך השקעת משאבים יחסית נמוכים, כך שתהפוך לחלק אינטגרלי מהחיים השוטפים של הילדים במדינה.

## אורלי טמיר, המרכז הישראלי להערכת טכנולוגיות בשירותי הבריאות

תודתי נתונה לראשי התכנית, פרופ' איתמר רו, יו"ר המועצה הלאומית לסוכרת ונשיא עמותת D-Cure, ולפרופ' יהושע שמר, מנהל המרכז הישראלי להערכת טכנולוגיות בשירותי הבריאות, על היוזמה והתמיכה, ולכל חברי ועדת ההיגוי על פעילותם המבורכת

## ועדת ההיגוי לתכנית לאורח חיים בריא ולמניעת השמנה בילדים בישראל

יושבי ראש ועדת ההיגוי: פרופ' איתמר רו, יו"ר המועצה הלאומית לסוכרת, מנהל היחידה לסוכרת, מרכז רפואי הדסה. פרופ' יהושע שמר, מנהל המרכז הישראלי להערכת טכנולוגיות בשירותי הבריאות. מרכזת הוועדה ומנהלת התכנית: אורלי טמיר, המרכז הישראלי להערכת טכנולוגיות בשירותי הבריאות. חברי ועדת ההיגוי: מר מיכאל אברמוביץ, מנהל תכנית ההזנה, העמותה לתפנית בחינוך מיסודה של קרן רש"י. פרופ' יהודה אדלר, מנכ"ל בית חולים משגב לדך. פרופ' דן אנגלהרד, מנהל מחלקת ילדים, מרכז רפואי הדסה עין כרם. ד"ר רונית אנדולט, מנהלת שירותי התזונה, מכבי שירותי בריאות. מר אבי ביתן, ראש מינהל החינוך, עיריית אופקים. ד"ר מילכה דונחין, יו"ר רשת ערים בריאות בישראל וראש המגמה לקידום בריאות, ביה"ס לבריאות הציבור, האוניברסיטה העברית. ד"ר דרור דיקר, מנהל מחלקה פנימית, מרכז רפואי רבין. ד"ר חוליו וינשטיין, מנהל היחידה לסוכרת במרכז הרפואי ע"ש וולפסון ויו"ר האגודה הישראלית לסוכרת. ד"ר לאורה ולינסקי, מנהלת קידום בריאות, מכבי שירותי בריאות. גב' עידית ליבנה, הממונה על הבריאות, משרד החינוך. גב' אירית פרוז, דיאטנית ראשית, שירותי בריאות כללית. ד"ר אורית פנחס-חמיאל, מנהלת היחידה לאנדוקרינולוגיה וסוכרת נעורים בבית החולים ספרא לילדים, מרכז רפואי שיבא ומכבי שירותי בריאות. ד"ר נעמה קונסטנטיני, מנהלת המרכז לרפואת ספורט, הדסה אופטמל, מחלקה אורטופדית, מרכז רפואי הדסה. יועצת אפידמיולוגית: ד"ר ליאת לרנר, מנהלת היחידה לבריאות האישה והילד, מכון גרטנר לחקר אפידמיולוגיה ומדיניות בריאות

## רשימת מקורות

1. התנהגות בריאותית כיעד לאומי. כנס ים המלח השביעי. המכון הלאומי לחקר שירותי בריאות ומדיניות הבריאות, יוני 2006.
2. מניעת השמנה. מתוך: מבקר המדינה. דוח שנתי 558 לשנת 2007 ולחשבתות שנת הכספים 2006. ירושלים. אירי התשס"ח, מאי 2008. עמ' 519-548.
3. המרכז הלאומי לבקרת מחלות. סקר מצב בריאות ותזונה (מב"ת) לאומי צעיר. משרד הבריאות, 2007.
4. Baker JL, Olsen LW, Sorensen TIA. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. N Engl J Med 2007;357:2329-37.
5. Barlow SE, and the Expert Committee. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity. Pediatrics 2007;120 (Suppl 4):S164-288.
6. Carrel AL, Clark RR, Peterson S, Eickhoff J, Allen DB. School-based fitness changes are lost during the summer vacation. Arch Pediatr Adolesc Med 2007;161:561-4.
7. Doak CM, Visscher TL, Renders CM, Seidell JC. The prevention of overweight and obesity in children and adolescents: a review of interventions and programmes. Obes Rev 2006;7:111-36.
8. Gutin B, Yin Z, Johnson M, Barbeau P. Preliminary findings of the effect of a 3-year after-school physical activity intervention on fitness and body fat: the Medical College of Georgia FitKid Project. Int J Pediatr Obes 2008;3(Suppl 1):3-9.
9. Healthy Weight, Healthy Lives - A Cross Government Strategy for England, January 2008.
10. Huerta M, Gdalevich M, Haviv J et al. Ten-year trends in obesity among Israeli schoolchildren: 1990-2000. Acta Paediatr 2006;95(4):444-9.
11. Nathan BM, Moran A. Metabolic complications of obesity in childhood and adolescence: more than just diabetes. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2008;15:21-9.
12. Neira M, de Onis M. The Spanish strategy for nutrition, physical activity, and the prevention of obesity. B J Nutr 2006;96( Suppl 1): S8-S11.
13. Pinhas-Hamiel O, Bar-Zvi E, Boyko V, et al. Prevalence of overweight in kindergarten children in the centre of Israel - association with lifestyle habits. Child Care Health Dev. Accepted for publication.
14. Prevention of obesity in children and young people: NSW Government Action Plan 2003-2007.
15. Summerbell CD, Waters E, Edmunds LD, Kelly S, Brown T, Campbell KJ. Interventions for preventing obesity in children. Cochrane Database Syst Rev 2005;3:CD001871. <http://www.cochrane.org/reviews/en/ab001871.html>. Accessed September 20, 2008.
16. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. N Engl J Med 2004;350:2362-74.
17. Williams J, Wake M, Hesketh K, Maher E, Waters E. Health-related quality of life of overweight and obese children. JAMA 2005;293:70-6.