

סוכרת

MEDICINE

כתב עת רפואי בנושא סוכרת | יולי - ספטמבר 09 | גיליון מס' 4

קדם סוכרת

בירור, טיפול ומעקב בחולי קדם סוכרת
סקירת מחקרים אחרונים

6

HbA1c אישי

גישה חדשה להורדת רמת הסוכר בדם,
ללא השמנה והיפוגליקמיה

12

תסמונת מטבולית במתבגרים ובצעירים

והקשר בינה לבין התפתחות
עמידות לאינסולין
וטרשת עורקים מואצת

30

דיסגליקמיה וליקויים קוגניטיביים

סוכרת והסיכון להידרדרות
קוגניטיבית ולהתפתחות דמנציה

38



דבר העורך

קוראים יקרים,

בגיליון זה תמצאו סיכום של מירב המחקרים המובילים בתחום הסוכרת שפורסמו במהלך 2008-2009. הגיליון מתמקד בחשיבות איזון הסוכרת ובדיון מקיף על יעדי המטרה באיזון. מודגשת החשיבות של הטיפול האישי באיזון הסוכרת תוך התחשבות באפקטיביות הטיפול מחד ובתופעות הלוואי והסיכונים הכרוכים בו מאידך.

הגיליון כולל מאמרי סקירה והמלצות חדשות לשינוי הגישה הטיפולית בהתבסס על המחקרים האחרונים שפורסמו במהלך השנה האחרונה, מחקרים שהעלו סימן שאלה לגבי חשיבות האיזון האופטימלי בחולה הסוכרת.

ד"ר אלדור ואנוכי מביאים המלצה לגישה חדשה לאיזון הסוכרת בחולה עם סוכרת סוג 2, תוך התייחסות למחקרים אחרונים בפרט: VADT, ADVANCE, ו-ACCORD. ד"ר ויינשטיין מפרט יותר לגבי מחקר ה-VADT ואני מתייחס לטיפול המוקדם באינסולין, לתיאוריה על "זיכרון הגלוקוז" שהולכת ותופסת מקום מרכזי בגישה הטיפולית לחולה וכן מעלה ביקורת על מאמר הקונצנזוס לטיפול בחולי סוכרת, ה-ADA/EASD. לאור חשיבות הטיפול המוקדם בסוכרת מובאים שני מאמרים, מאת ד"ר דיקר וד"ר תירוש, המאפיינים את השלב הפרה-סוכרתי בצעירים ובאוכלוסיה בכלל.

גיליון זה מתייחס גם לחידושים בסיכוכי הסוכרת. ד"ר טלי צוקרמן מתארת את השכיחות הגבוהה של הפרעות זיכרון בחולה הסוכרת. ד"ר קלינמן נותן סקירה נרחבת על כך הרגל הסוכרתית ודרכי מניעה וטיפול וד"ר כרוב מסכמת את הידוע והחדש בטיפול ברטינופתיה סוכרתית.

את הגיליון סוגר מאמר של פרופ' שחאדה על GLP1 חדש שאמור להיכנס לטיפול בישראל בימים אלה, ה-Liraglutide.

קריאת המאמרים תשים אתכם בקדמת הידע של עיקר החידושים בתחום הסוכרת בשנים 2008-2009.

בברכה,

פרופ' איתמר רו

מנהל יחידת הסוכרת,

המרכז הרפואי הדסה עין כרם, ירושלים

עורכת: אסתר קטן **עורך מדעי:** פרופ' איתמר רו **עיצוב גרפי:** מאיה פרי **תמונת שער:** ASAP

משתתפים: ד"ר דחור דיקר, פרופ' איתמר רו, ד"ר רועי אלדור, ד"ר חוליו וינשטיין, פרופ' נעים שחאדה, ד"ר אמיר תירוש, ד"ר טלי צוקרמן-יפה, ד"ר קלודט כרוב, ד"ר יוסף קלינמן

מו"ל: פורום מדיה בע"מ **מנכ"ל:** שלמה בואנו **סמנכ"ל:** רותית בואנו **מנהלת הפקה:** מגי ליצ' **מנהלת שיווק ומכירות:** דנית אור **מחלקת כנסים:** טלי פיירשטיין, תמר בקר

מערכת: פורום מדיה בע"מ, רחוב הברזל 34 תל אביב **טל.** 03-7650500 **פקס.** 03-6493667 **כתובת למשלוח דואר:** מדיקל, ת.ד. 53378 תל אביב 61534

דוא"ל: info@themedical.co.il

אין המערכת מתחייבת להחזיר כתבי יד כל הזכויות שמורות לפורום מדיה בע"מ אין להעתיק, לשכפל, לצלם, לתרגם ולאחסן במאגר מידע או להפיץ מגזין זה או קטעים ממנו בשום צורה ובשום אמצעי, אלקטרוני, אופטי או מכני ללא אישור בכתב מהמוציא לאור. כל המידע, הנתונים והדעות הכלולים במגזין 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 באחריותם המלאה. בכל מקרה יש להועץ לפני מתן הטיפול. הפרסום במגזין הנם באחריות המפרסמים בלבד ואין המערכת אחראית על תוכן המודעות ועיצובן. **אם ברצונך להסיר את שמך ממאגר ההפצה אנא שלח**

את פרטיך סלל כתובת לפקס: 03-6493667 ט.ל.ח

קדם סוכרת ד"ר דרור דיקר	006
הגישה הטיפולית לנבדקים עם קדם סוכרת. סקירת מחקרים אחרונים	
טיפול מוקדם באינסולין פרופ' איתמר רז	010
חשיבות הטיפול המוקדם באינסולין לשימור תאי הבטא ואיזון טוב יותר לאורך זמן. סקירה	
HbA1c אישי ד"ר רועי אלדור, פרופ' איתמר רז	012
גישה חדשה להורדת רמת הסוכר בדם ללא השמנה והיפוגליקמיה	
בהחלט לא קונצנזוס פרופ' איתמר רז	018
ביקורת על הנחיות ה-ADA/EASD	
VADT: The Veterans Affairs Diabetes Trial ד"ר חוליו וינסטיין	020
מסקנות מחקר ה-VADT (NEJM, ינואר 2009)	
הזיכרון המטבולי פרופ' איתמר רז	024
שינוי הגישה לטיפול בסוכרת	
Liraglutide - אנלוג הומאני חדש של GLP1 פרופ' נעים שחאדה	026
על יעילות התרופה החדשה, יתרונותיה ובטיחותה	
תסמונת מטבולית במתבגרים ובצעירים ד"ר אמיר תירוש	030
ועל הקשר בינה לבין התפתחות עמידות לאינסולין וטרשת עורקים מואצת	
הקשר בין דיסגליקמיה וליקויים קוגניטיביים ד"ר טלי צוקרמן-יפה	038
סוכרת וסיכון להידרדרות קוגניטיבית מואצת ולהתפתחות דמנציה	
סוכרת וסיבוכי עיניים ד"ר קלודט כרוב	044
בדיקות העזר, פעולות המנע, הסיבוכים והטיפולים לסוכרתיים טרם איבוד הראייה	
רגל סוכרתית ד"ר יוסף קלינמן	048
דרכי מניעה וטיפול בגורם מספר אחת לתמותה מסוכרת	



קדם סוכרת

האם לקדם סוכרת יש מהלך טבעי של התקדמות? האם יש ביסוס וצורך בטיפול בקדם סוכרת ומהי הגישה הטיפולית לבדקים עם קדם סוכרת? סקירת מחקרים אחרונים

ד"ר דרור דיקר



קדם סוכרת - האם יש צורך בהגדרה? קדם סוכרת (ק"ס) הוגדרה על ידי ה-ADA בשנת 2002 "כמצב אשר רמות הסוכר בדם גבוהות מהטווח התקין מחד, אולם אינן עונות להגדרת הסוכרת כפי שנקבעו על ידי ארגון הבריאות העולמי"¹. הטווח שנקבע על ידי האיגוד האמריקאי עמד על ערכי סוכר בצום גבוהים מ-100 מ"ג/ד"ל ונמוכים מ-126 מ"ג/ד"ל וסוגה IFG. גם מצב בו 120-125 דקות לאחר העמסת 75 גרם סוכר, טווח ערכי הסוכר בדם של 140-199 מ"ג/ד"ל המוגדר כ-IGT (אי סבילות לסוכר) נכלל בהגדרת קדם סוכרת. באופן מעשי נדרשת בדיקה אחת בצום של רמות סוכר בדם בתנאים ללא דחק או תחלואה כדי להגדיר קדם סוכרת.

בתפישה זו, השימוש של קדם סוכרת הוא כסמן להפרעה מטבולית או כגורם סיכון



להתפתחות סוכרת סוג 2 ומחלות לב וכלי דם. בשלב זה אין ביסוס מדעי מי מבין השימושים נכון יותר. בנוסף, ברוב האוכלוסיות לשני מצבי קדם הסוכרת, קרי IFG ו-IGT, אין סף לערך הסוכר המבטא התפתחות עתידית של סוכרת או מחלות לב וכלי דם². יתרה מכך, הגדרת ערך הסף לסוכרת כיום מתבססת על הגברת השכיחות של תחלואה מיקרוסקולרית כגון רטינופתיה³. אולם, במחקר ה-DPP כ-7.9 אחוזים מהמשתתפים עם IGT ביטאו רטינופתיה, כמו גם 12.6 אחוז מחולי הסוכרת בשלבים המאוד ראשוניים של המחלה⁴.

תובנה זו שייכת גם להתפתחות תחלואות לב וכלי דם. מחקרים פרוספקטיביים רבים מודגימים את הקשר הליניארי בין רמות ערכי הסוכר לאחר העמסת סוכר והתפתחות תחלואות לב וכלי דם גם בערכים מתחת לערכי הגדרת הסוכרת, כפי שהודגם במחקר ה-DECODE⁵⁻⁶. לפיכך, יש להטיל ספק בנכונות הגישה הרואה ערך סף נקשה להגדרת סוכרת ולהתפתחות תחלואה עוקבת ולאמץ את הגישה הרואה בערכי סוכר עולים כסיכון רציף להתפתחות סוכרת ותחלואות לב וכלי דם, כפי שהודגם בעבודתם של תירוש וחבריו⁷. תובנה זו דורשת התייחסות והבנה מעמיקה יותר של קדם סוכרת והשלכותיה על הגישה הקלינית ללוקים בה ולפיכך, נסה לעמוד על השלכות אלו במאמר זה.

האם לקדם סוכרת יש מהלך טבעי של התקדמות?

סוכרת - כשלושה עד עשרה אחוזים מהלוקים בק"ס יפתחו סוכרת כל שנה בהשוואה ל-0.7 אחוזים באוכלוסייה עם ערכי סוכר תקינים⁸⁻⁹. בעיקר נכונות הערכות לגבי IGT, על פי מחקר ה-DPP שבו עשרה אחוזים מהנבדקים שביטאו IGT פיתחו סוכרת כל שנה. השילוב של קיום הן IFG והן IGT מעצים את הסיכון להתפתחות סוכרת, אולם IGT מבטא רגישות גבוה יותר לניכוי התפתחות סוכרת וסגוליות נמוכה יותר בהשוואה ל-IFG. כיום מקובל להניח כי יותר מ-25 אחוז מאלה המבטאים ק"ס יחזרו לבטא ערכי סוכר תקינים וכ-50 אחוז בלבד במעקב ארוך טווח יפתחו סוכרת.

מחלות לב וכלי דם - בהשוואה לאנשים המבטאים ערכי סוכר תקינים, לנבדקים המבטאים ק"ס יש סיכון פי שניים עד שלושה לפתח תחלואה ותמותה ממחלות לב וכלי דם¹⁰⁻¹¹. ממצא זה בולט במיוחד באנשים צעירים ומשתווה לסיכון לתחלואות לב וכלי דם בחולי סוכרת ותיקים. מבין שני מדדי ק"ס, IGT נמצא כגורם סיכון בלתי תלוי להתפתחות תחלואה זו¹¹.

טיפול בקדם סוכרת - האם יש לכך ביסוס או צורך?

העובדה כי התערבות ושינוי בהרגלי חיים וטיפולים תרופתיים שונים דוחים את ההידרדרות של ק"ס לסוכרת מוכחת היטב. אבל מספר תהיות עדיין קיימות: האם זאת באמת מניעה או טיפול מוקדם ברמות הסוכר בלבד? האם ההשפעה נשמרת לאורך זמן? והחשוב מכל, האם לדחיה זו יש משמעות במניעת הנזקים המיקרו והמקרוסקולריים, קרי רטינופתיה, פגיעה נירופתית, פגיעה כליתית ומחלות לב וכלי דם?

שינוי הרגלי חיים

מחקר ה-DPP הדגים כי הכוונה להפחתת משקל של חמישה עד שבעה אחוזים ופעילות גופנית של 150-200 דקות בשבוע מביאה להפחתת 58 אחוז בהתפתחות סוכרת בחולים עם ק"ס. למרות התוצאות המעוררות, יש לזכור כי במבחן המציאות הדימויות ב-DPP רק 38 אחוז הצליחו להגיע ליעד של הפחתת שבעה אחוזים מהמשקל במשך 2.8 שנים (ממוצע של שישה אחוזים ו-5.6 ק"ג הפחתת משקל) וכ-57 אחוז התמידו ביעדי הפעילות הגופנית¹². שלושה מחקרים גדולים נוספים הדגימו אף הם את ההשפעה המיטיבה של הפחתה קלורית, פעילות גופנית ושילוב של שתי השיטות בדחיית התפתחות סוכרת בחולים עם IGT¹³⁻¹⁵ וביססו את ההכרה בחשיבות השפעת שיטות אלו על דחיית התפתחות סוכרת בחולים עם ק"ס.

במודל ממוחשב על תוצאות ה-DPP נמצא כי לעומת 83 אחוז מחולי ק"ס שהשתתפו במחקר וטופלו שמרנית, הרי שרק 63 אחוז מחולי ק"ס שטופלו בשינוי הרגלי חיים ו-75 אחוז שטופלו על ידי מטפורמין יפתחו סוכרת. שינוי הרגלי חיים

	ADA consensus statement (2007) (11)	Indian Health Services Guidelines for care of adults with prediabetes and/or the metabolic syndrome in clinical settings (2006) (45)	Australian Diabetes society and Australian Diabetes Educators Association position statement (2007) (46)
Definition			
IFG	FPG > 100 mg/dl (5.6 mmol/liter) but < 126 mg/dl (7.0 mmol/liter) and 2Hpg < 200 mg/dl (11.1 mmol/liter)	FPG > 100 mg/dl (5.6 mmol/liter) but < 126 mg/dl (7.0 mmol/liter)	FPG > 110 mg/dl (6.1 mmol/liter) and < 126 mg/dl (7.0 mmol/liter) with 2hPG < 140 mg/dl (7.8 mmol/liter)
IGT	FPG < 126 mg/dl (7.0 mmol/liter) and 2Hpg > 140 mg/dl (7.8 mmol/liter) but < 200 mg/dl (11.1 mmol/liter)	2hPG > 140 mg/dl (7.8 mmol/liter) but < 200 mg/dl (11.1 mmol/liter)	FPG > 126 mg/dl (7.0 mmol/liter) and < 126 mg/dl (7.8 mmol/liter) and 2hPG < 140 mg/dl (7.8 mmol/liter) but < 200 mg/dl (11.1 mmol/liter)
Who should be screened for prediabetes? Method of screening	Individuals with risk factors for diabetes should be screened for prediabetes 1. FPG 2. 2-h OGTT if Metformin therapy is considered	Annual testing of individuals at risk for developing diabetes 1. FPG 2. Optional 2-h OGTT if resources permit	Incidental detection when screening for diabetes Incidental detection when screening for diabetes
Recommended treatment	Lifestyle modification for IFG or IGT Lifestyle modification and/or Metformin for IFG and IGT and at least one of the following: age < 60 yr, BMI > 35 kg/m ² , family history of diabetes in first degree relatives, elevated triglycerides, reduced HDL-c, hypertension, HbA1c > 6.0%	Lifestyle changes Consideration of Metformin on an individualized basis; depression screening and cardiovascular risk reduction also recommended	Intensive lifestyle intervention For a minimum of 6 months before consideration of pharmacotherapy
Follow-up	1) Metformin treatment: semiannual HbA1c 2) Lifestyle intervention: annual follow up	Monitor glucose values every 6 months	75-g OGTT, initially performed annually, then individualized retesting every 1-3 yr

ממצא המרמז על השפעה אמיתית של התרופה ולא רק מסך התפתחות הסוכרת. במחקר ה-STOP-NIDDM שבו טופלו הנבדקים באקורב 100 מ"ג שלוש פעמים ביום, הודגמה הפחתה של 25 אחוז בסיכון לפתח סוכרת בנבדקי IGT ו-IFG במשך 3.3 שנים. כאשר הופסק מתן הטיפול התרופתי, השפעה זו נעלמה, עובדה היסלה לדמו כי הטיפול באקורב ממסך את ההתקדמות לסוכרת בנבדקים אלה¹⁶. בנוסף, נמצאו באופן ייחודי במחקר זה הפחתה יחסית של 49 אחוז בתחלואת לב וכלי דם, הפחתה בערכי לחץ הדם ועובי היחס אינטימה/מדיה בעורק התרדמה. תוצאות אלו מרמזות על האפשרות כי שמירה על ערכי סוכר תקינים עשויה למנוע נזקים מקרוסקולריים עתידיים, אולם יש עדיין צורך לחזור ולבדוק ממצא זה.

מחקר ה-TIPOD PIPOD, אשר בהם נטלו פיזיולוגיות וטרוגליטוזן בהתאמה, בנשים היספניות בעלות רקע של סוכרת הרינית, הדגימו ייצוב של תפקוד תאי בטא בלבד ומניעת הידרדרות התפקוד בהשוואה לקבוצת הביקורת שנטלה אינבו. במחקר ה-PIPOD הודגמה השפעה זו אף לאחר הפסקת נטילת הפיזיולוגיות. בנוסף, נמצא בשני המחקרים שיפור ביחס אינטימה/מדיה בעורק התרדמה כרמו להגנה מקרוסקולרית עתידית. במחקר ה-DREAM נמצא כי רזיגליטוזן הפחית את הסיכון להתפתחות סוכרת או תמותה ב-60 אחוז במשך שלוש שנים בנבדקים עם IGT ו-IGF¹⁷. למרות ממצאים אלה, מחירי השפעה מיטיבה זו התבטאו בהגברת השכיחות של אי ספיקת לב, עלייה במשקל ושרירים ולפיכך יש להתחשב במחיר זה מול הרווח במניעת סוכרת בשימוש בתרופה זו¹⁸.

מחקר ה-XENDOS, שבו טופלו הנבדקים באורליסטטט, הדגים הפחתה של 37 אחוז בסיכון להתפתחות סוכרת במשך ארבע שנים בנבדקים שונים.

במחקר האחרון שדווח, ה-ACT NOW, פיזיולוגיות הפחיתו את הסיכון להתפתחות סוכרת ב-81 אחוז במשך 2.6 שנים בנבדקים עם IGT בהשוואה לביקורת. נמצא גם שיפור ברגישות לאינסולין ובתפקוד תאי הבטא בלבד, למרות עלייה במשקל של 3.9 ק"ג בקבוצת הטיפול מול 0.8 בקבוצת הביקורת¹⁹.

כאן המקום לציין כי למרות ממצאים אלה, אין עדיין תהליך או הוראה בקווי המנחה של האיגודים המקצועיים השונים לשימוש בתרופות אלו בנבדקים עם ק"ס.

מדי, אם כן, הגישה הטיפולית לנבדקים עם קדם סוכרת?

קיימים בספרות העדכנית שלושה קווים מנחים המפרטים את הגישה לבידור, טיפול ומעקב בחולי ק"ס:

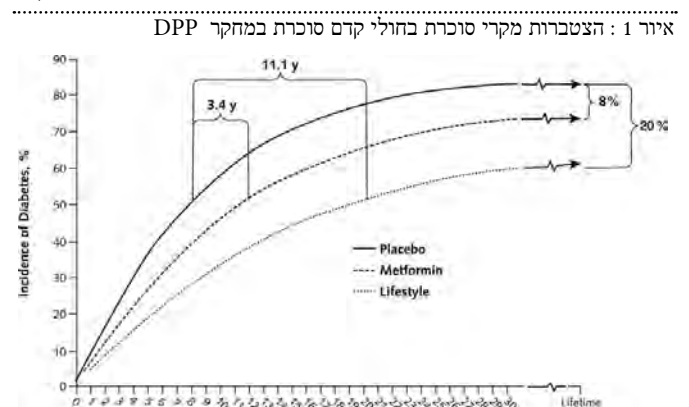
הצהרת ה-ADA20, קווי המנחה של שירותי הבריאות ההודים (IHS)²¹, והצהרת האיגוד האוסטרלי לסוכרת²² (טבלה 1). כפי שניבט מהטבלה, הגדרות ק"ס שונות בין שלושה קווי המנחה, אולם בהגדרת הצורך בסקירה קיים שוני בולט בין קיום צורך בסקירה בפרטים באוכלוסייה הנמצאים בסיכון לסוכרת על פי קווי המנחה

ידחה את התפתחות הסוכרת ב-11.1 שנים וטיפול במטפורמין ב-3.4 שנים. הטיפול בשינוי הרגלי חיים יאריך את משך החיים ב-0.5 שנה ויפחית עיוורון ב-39 אחוז, אי ספיקת כליות סופנית ב-38 אחוז, קטיעת גפיים ב-35 אחוז, אירוע מוחי בתשעה אחוזים ואירוע כלילי בשמונה אחוזים¹⁴ (איור 1).

ניסיון להשוות נתונים ממודל ממוחשב זה למציאות מחקרית בעייתית בבסיסו בשל חוסר מחקרים ארוכים, אולם ממחקר סיני אשר בדק את התוצאות כ-14 שנה לאחר תום שש שנות התערבות של שינוי הרגלי חיים בנבדקים עם IGT, נמצא כי לאחר 20 שנה חלה הפחתה של 43 אחוז בשכיחות הסוכרת, אולם לא נמצאה הפחתה באירועים כליליים בקבוצת הטיפול לעומת הביקורת. נתונים אלה צריכים להימדד בהזדויות לאור העובדה כי למחקר לא היה כוח סטטיסטי לבחון נושא זה¹⁵.

טיפול תרופתי

מספר תרופות נבדקו במחקרים תצפיתיים מבוקרים ואקראיים בשאלה של דחיית סוכרת וסיבוכיה בנבדקים עם ק"ס. בכל אותם מחקרים, כל הנבדקים קיבלו הדרכה לשינוי הרגלי חיים והגברת הפעילות הגופנית בשילוב עם טיפול תרופתי או אינבו. במחקר ה-DPP הנבדקים שטופלו במטפורמין 850 מ"ג פעמיים ביום הדגימו הפחתת הסיכון להתקדמות לסוכרת ב-31 אחוז בהשוואה לטיפול באינבו. בקבוצת החולים הצעירים מגיל 60 ובעלי משקל עודף נמצאה אף השפעה טובה יותר וההיצמדות לנטילת מטפורמין הגיעה לשיעור של 70 אחוז בהשוואה ל-75 אחוז בנטילת אינבו¹². ממצא מרשים נמצא כאשר הופסקה נטילת המטפורמין אולם השפעתו המיטיבה בדחיית התפתחות הסוכרת נשמרה ב-83 אחוז מהנבדקים, איור 1: הצטברות מקרי סוכרת בחולי קדם סוכרת במחקר DPP



W. H. Herman et al.: Ann Intern Med 142:323, 2005 ©American College of Physicians

האמריקאיים וההודיים, לעומת קווי המנחה האוסטרליים אשר אינם מעודדים סקירה פעילה לבירור קדם סוכרת.

קווי המנחה האמריקאיים מפרטים ומגדירים היטב את הטיפול בבדיקים עם קדם סוכרת. ההמלצות מתוות הפחתת משקל של חמישה עד עשרה אחוזים ופעילות גופנית יומית של 30 דקות לפחות. הטיפול במטופרמין מותווה על פי המסקנות ממחקר ה-DPP באנשים עם IFG או IGT הנמצאים בסיכון מוגבר להתפתחות סוכרת מחד ובעלי רוח העולה על הסיכון בשימוש תרופתי מאידך. לפיכך, השימוש במטופרמין יישקל באנשים בעלי ק"ס עם לפחות אחד מגורמי הסיכון הבאים: צעיר מ-60 שנה, BMI של 35 ק"ג/מ² ומעלה, היסטוריה משפחתית של סוכרת בקרובים דרגה ראשונה, רמת טריגליצרידים גבוהה או רמות HDL מופחתות, יתר לחץ דם, רמות המוגלובין מסוכר HbA1c גבוהות משישה אחוזים.

קווי המנחה ההודיים ממליצים על שינוי הרגלי חיים כבסיס, תוך שילוב מטופרמין על בסיס הערכת הסיכון האישית לכל נבדק. גם קווי המנחה האוסטרליים ממליצים על שימוש בשינוי הרגלי חיים כבסיס, אולם מגדירים בזמן את ההמתנה לשיפור ובמידה שלאחר שישה חודשים לא חל שיפור מספק, יש לשקול התחלת טיפול תרופתי כאשר מטופרמין 850 מ"ג פעמיים ביום היא אפשרות טובה אולם גם טיפול באורליסטאט 120 מ"ג שלוש פעמים ביום, אקרוכו 100 מ"ג שלוש פעמים ביום או פיגליטון, הן אפשרויות נוספות.

במקרה של התחלת טיפול תרופתי יש לשוחח עם החולה ולהסביר לו את הצורך בטיפול ארוך טווח ומחויבותו של החולה לטיפול כמו גם את חוסר הבחירות לגבי היתרונות ארוכי הטווח בהשוואה לשינוי הרגלי חיים בטיפול התרופתי. לגבי סוג הטיפול התרופתי, מלבד ההוכחות ארוכות הטווח בשימוש במטופרמין ממחקר

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

ה-DPP, הרי שנחזין בירור מדעי ומחקרי לגבי קיום טיפול בעל בטיחות ארוכת טווח יחד עם יעילות במניעה ובהשפעה על התהליכים הביולוגיים של תחלואת סוכרת וכלי דם מעבר לאיזון הערכים של סוכר בדם.

סוף דבר או התחלה

מספר תובנות בדבר הטיפול בסוכרת סוג 2 התחדדו בעת האחרונה והן כוללות את ההבנה כי חלק חשוב בטיפול בסוכרת סוג 2 הוא המניעה של הופעת המחלה כמו גם ההבנה, לאור שלל המחקרים שהתפרסמו לאחרונה, כי כדי להשיג את ההשפעה המיטיבה על תחלואת לב וכלי דם, יש להתחיל את הטיפול בסוכרת בגיל הכרונולוגי ובגיל המחלה הצעיר ביותר שניתן מחד. מאידך, לאיזון רמות הסוכר לטיפול בסוכרת יש השפעה ארוכת טווח ו"זיכרון מטבולי" מטיב במידה שאכן מתחילים את הטיפול בשלבי המחלה המקדמים. תובנות אלו מצטרפות לממצאי מחקר המתבסס על נתוני מחקר ה-Whitehall II²⁴ אשר התפרסם בעת כתיבת מאמר זה ומוסיף נדבך נוסף לתובנת התהליך הכרונולוגי של התפתחות הסוכרת שלוש עד שש שנים טרם ביטוי המחלה. על פי התוצאות, "ייתכן כי המצב המוגדר היום כקדם סוכרת אף הוא מתקדם מדי בהיבט של הפרשת אינסולין ועמידות לאינסולין ויש לקדם את הבירור והמעקב אף טרם תקופה זו.

אשר על כן נראה כי בעת הזאת יהיה נכון לקדם ולאמץ את התובנות בדבר חשיבות האיור והטיפול במצבי קדם הסוכרת תוך דיון וקביעת הדרך הטיפולית, כולל התרופתית, הנכונה ביותר להשגת יעדי מניעת הסוכרת.

ד"ר דודו דיקר, פנימית ד' ומרפאת עוזף משקל, בית חולים השרון

1. US Department of Health and Human Services, American Diabetes Association. HHS, ADA warn Americans of "pre-diabetes". Press release. 27 Mar 2002. Washington, DC: DHHS, 2002. <http://www.hhs.gov/news/press/2002pres/20020327.html> (accessed Mar 2007). provisional report of a WHO consultation. Diabet Med 1998; 15: 539-553.
2. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al; Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003; 26: 3160-3167.
3. Ito C, Maeda R, Ishida S, Harada H, Inoue N, Sasaki H Importance of OGTT for diagnosing diabetes mellitus based on prevalence and incidence of retinopathy. Diabetes Res Clin Pract 2000; 49:181-186.
4. Diabetes Prevention Program Research Group The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. Diabet Med 2007; 24:137-144.
5. DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? Diabetes Care 2003; 26:688 - 696.
6. DECODE Study Group Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. BMJ 1998; 317:371-375.
7. Amir Tirosch, M.D., Ph.D., Iris Shai, R.D., Ph.D., Dorit Tekes-Manova, M.D., Eran Israeli, M.D., David Pereg, M.D., Tzipora Shochat, M.Sc., Ilan Kochba, M.D., Normal Fasting Plasma Glucose Levels and Type 2 Diabetes in Young Men. N Engl J Med 2005;353:1454-62.
8. 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. Diabetes Care 2004; 27: 1365-1368.
9. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D, Yazdi H, Booker L Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. Diabetes Res Clin Pract 2007; 78:305-312.
10. Decode Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. Arch Intern Med 2001; 161: 397-405.
11. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, et al. 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 1999; 22: 233-240.
12. 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. Diabetes Care 2004; 27: 1365-1368.
13. The Da Qing IGT and Diabetes Study. Diabetes Care 1997; 20: 537-544. 38Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, 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: 152-162.
14. 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- 297.
15. Chasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, STOPNIDDM Trial Research Group Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. Lancet 2002; 359:2072-2077 17. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, 17. 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; 368:1096-1105
16. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, Haffner SM, Herman WH, Holman RR, Kravitz BG, Yu D, Heise MA, Aftring RP, Viberti G; Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) Study Group Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an Analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). Diabetes Care 2008; 31:845-851
17. DeFronzo R, Banerji MA, Bray G, Buchanan T, Clement S, Henry R, Kitabchi A, Mudaliar S, Musi N, Ratner R, Reaven P, Schwenke D, Stenz F, Tripathy D, ACTosNOWfor the Prevention of Diabetes (ACTNOW) Study. American Diabetes Association 68th Scientific Sessions, San Francisco, 2008 (Late Breaking Abstract)
18. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, Zinman B. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. Diabetes Care 2007; 30:753-759
19. Indian Health Services 2006 IHS guidelines for care of adults with prediabetes and/or the metabolic syndrome in clinical settings. <http://www.ihs.gov/MedicalPrograms/Diabetes/resources/rindex.asp>. Accessed April 28, 2008
20. Twigg SM, Kamp MC, Davis TM, Neylon EK, Flack JR; Australian Diabetes Society; Australian Diabetes Educators Association. Prediabetes: a position statement from the Australian Diabetes Society and Australian Diabetes Educators Association. Med J Aust 2007; 186:461-465
21. Vanita R, Aroda and Robert Ratner; Approach to the Patient with Prediabetes J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 3259-3265.
22. Adam G Tabak, Markus Jokela, Tasnime N Akbaraly, Eric J Brunner, Mika Kivimäki, Daniel R Witte; Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. LANCET 2009; Online June 8.

טיפול מוקדם באינסולין - האם הגיע הזמן לשינוי כיוון?

מספר מחקרים שפורסמו לאחרונה האירו את חשיבות הטיפול המוקדם באינסולין לשימור תאי הבטא ואיזון טוב יותר של הסוכרת לאורך זמן. סקירה

פרופ' איתמר רז

מחקר ה-¹ACCORD¹, שעקב אחרי יותר מ-10,000 איש, חציים תחת טיפול אינטנסיבי בניסיון להורידם לרמת HbA1c - 6%, הופסק לאחר שלוש שנים וחצי כיוון שהיתה עלייה של 22 אחוז בתמותה של חולים בזרוע האינטנסיבית. החולים שנפגעו מהטיפול היו בעיקר חולים עם משך סוכרת ארוך, HbA1c גדול משמונה אחוזים ואחוז גבוה של מחלות לב. כ-77 אחוז מהחולים בזרוע האינטנסיבית, שבה היתה תמותת יתר של 22 אחוז, טופלו באינסולין במספר זריקות ביום, דבר המעלה את החשד שעצם טיפול באינסולין והסיכויים הכרוכים בו, בעיקר היפוגליקמיה, היו הגורמים לתמותת היתר (אם כי דבר זה לא הוכח).

הטיפול באינסולין היה נתון לוויכוח זה שנים. החשש הרב של החולים מעצם הצורך להזריק אינסולין והחשש של הרופא מהיפוגליקמיה ומהקושי המלווה את הטיפול באינסולין, גרמו לכך שהטיפול באינסולין נדחה בדרך כלל לשלבים מאוחרים של מחלת הסוכרת. לרוב, מתן טיפול ויותר מכך, טיפול אינטנסיבי באינסולין, יתבצע רק לאחר כשלון התרופות דרך הפה ולרוב רק במצב שבו רמת HbA1c היא מעל שמונה אחוזים ולעתים אף יותר. אולם, מחקרים אחרונים, שפורסמו במהלך 2008-2009, העלו ספקות לגבי תזמון הטיפול באינסולין ויעד המטרה לו אנו מצפים תחת טיפול זה.

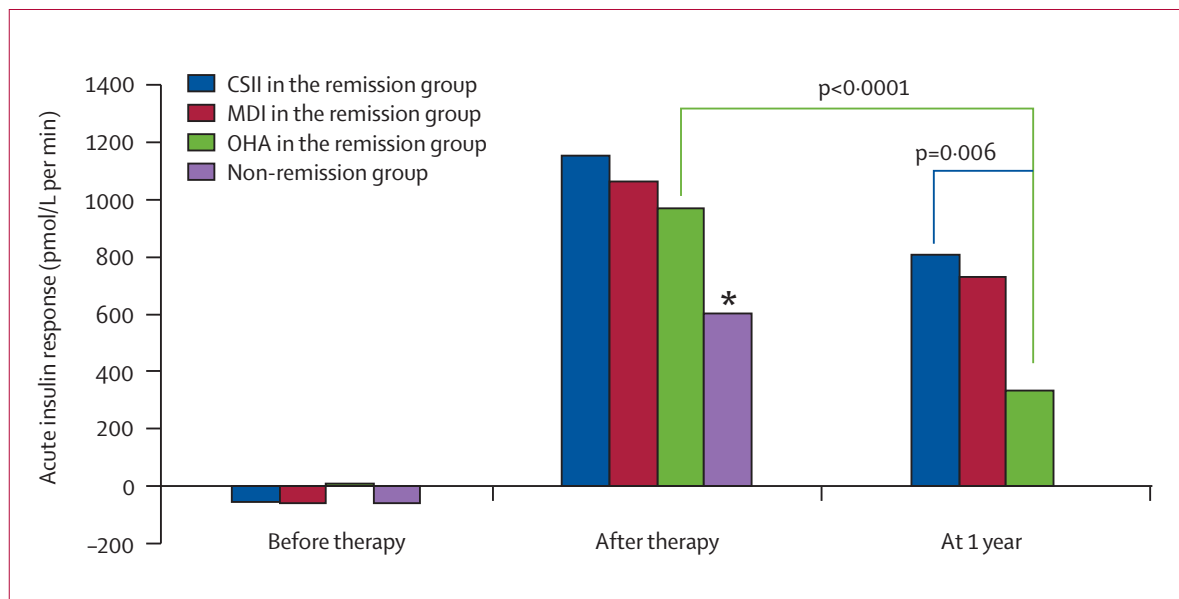


Figure 1: Acute insulin response (shown as median) before and after different interventions and at 1 year

*p<0.05 in the non-remission group compared with that in each intervention in the remission group (after treatment).

במחקר ה-VADT² על כ-1,800 חולים עם HbA1c ממוצע של 9.5 אחוזים ומשך מחלה ממוצע של 11 שנים וחצי, טיפול אינטנסיבי הביא לירידת HbA1c ל-6.9 אחוזים בזרוע האינטנסיבית בהשוואה ל-8.4 אחוזים בזרוע הקונבנציונלית. היתרונות לאחר חמש-שש שנות מעקב בממוצע היו מעטים, בפרט ירידה משמעותית בהתפתחות מיקרואלבומינופיה, אך הטיפול האינטנסיבי היה כרוך בעלייה של 1.5 אחוזים ב-BMI ובקרב לפי ארבעה היפוגליקמיות.

מכאן, נראה שהגישה לתיקון מאוחר של רמות הסוכר בחולים שאינם מגיבים לטיפול דרך הפה מעמידה את החולה בסיכון יחסית גבוה, בפרט לתופעות לוואי של היפוגליקמיה ועלייה במשקל ובמקביל אינה נותנת יתרונות ברורים של עצם האיוון.

יתרונות הטיפול המוקדם באינסולין

בניגוד מלא לממצאים אלה, טיפול מוקדם באינסולין הוא בדרך כלל קל יותר, כרוך בפחות סיבוכים ויעיל יותר.

ב-UKPDS³, אחת הזרועות היתה של טיפול באינסולין. הטיפול המוקדם היה כרוך בפחות היפוגליקמיות אם כי גרם לעלייה ניכרת במשקל והיה יעיל כמו יתר התרופות במניעת סיבוכים משנית להורדת HbA1c.

מספר מחקרים שפורסמו לאחרונה^{4,5,6,7,8} האירו את חשיבות הטיפול המוקדם באינסולין לשימור תאי הבטא ואיוון טוב יותר של הסוכרת לאורך זמן. המחקר החלוצי היה על 16 חולי סוכרת חדשים עם רמות סוכר גבוהות באבחנת המחלה. החולים טופלו שבועיים על ידי אינסולין במספר זריקות ליום ולאחר מכן היו במעקב אחרי דיאטה או תרופות. לאחר שלושה שבועות, ויותר מכך לאחר שנה, נצפה שיפור ניכר בתפקוד תאי הבטא ובעיקר באיוון הסוכרת. מחקר אחר השווה טיפול ראשוני באינסולין לעומת גליבטיק בחולי סוכרת סוג 2 שאובחנו לראשונה. לאחר שנה היה תפקוד תאי בטא טוב באופן ברור בחולים שטופלו באינסולין ולאחר שנתיים היתה רמת האיוון, כפי שהשתקפה ב-HbA1c, טובה יותר באופן משמעותי במטופלי האינסולין.

ב-2008 פורסמו שני מחקרים מרשימים על משמעות טיפול מוקדם באינסולין בחולי סוכרת סוג 2 שאובחנו לראשונה. המחקר הראשון עקב אחרי 50 חולים, 30 שטופלו באינסולין ו-20 שטופלו בסולפוניל אוראה ובמטפורמין. לאחר חצי שנה היתה רמת HbA1c נמוכה באופן משמעותי במטופלי האינסולין. בשלב זה הועברו כל החולים לטיפול בכדורים דרך הפה ועדיין, שנה לאחר תחילת המחקר נשמר האיוון הטוב יותר של החולים שטופלו מלכתחילה באינסולין.

מרשים אף יותר הוא המחקר שפורסם לאחרונה ב-LANCET על 374 חולי סוכרת חדשים עם רמות סוכר בדם גבוהות מ-300 מ"ג% שטופלו מיידית באינסולין במשאה או במספר זריקות ליום, או טופלו על ידי כדורים. המטרה היתה להביאם לרמות סוכר בצום של פחות מ-7 מילימול/ליטר ולאחר אוכל פחות מ-10 מילימול/ליטר, מצב שנקרא רמיסה, ולאחר מכן לטפל בהם באינסולין שבועיים נוספים ולעבור לטיפול בדיאטה.

תחת הטיפול באינסולין הושגה רמיסה ב-95 אחוז בתוך כארבעה-חמישה ימים, בעוד שבטיפול בכדורים הושגה רמיסה ב-83 אחוז בלבד ורק לאחר ממוצע של תשעה ימים.

שנה לאחר תחילת הטיפול, עדיין היו כ-60 אחוז ברמיסה בקבוצה שטופלה באינסולין מלכתחילה, לעומת 25 אחוז בלבד בקבוצה שטופלה בכדורים (fig 1).

המסקנה ממחקרים אלה היא שיש מקום לטיפול מוקדם ואגרסיבי באינסולין, בפרט בחולים מאוזנים גרוע בעת האבחנה. יש מקום לאשפו חולים אלה לטיפול אינטנסיבי או להפנותם ישירות למומחה שיטפל בהם במספר זריקות ביום, לפחות שבועיים עד ארבעה שבועות.

כמו כן, יש מקום לתוספת טיפול באינסולין בזלי בחולים עם סוכר בדם מעל 140 מ"ג% למרות טיפול פומי, וזאת עקב סיכון נמוך יחסית להיפוגליקמיה ורווח רב בשימור תאי הבטא בשלב זה של המחלה.

פרופ' איתמר רז, מנהל יחידת הסוכרת, האגף הפנימי, האגף הפנימי, בית החולים הדסה עין כרם, ירושלים

.....{רשימה ביבליוגרפית}.....

1. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2545-2559.
2. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360:129-139.
3. 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* 1998; 352(9131):837-853.
4. Weng J, Li Y, Xu W et al. Effect of intensive insulin therapy on beta cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet* 2008; 371:1753-1760.
5. Ilkova H, Glaser B, Tunckale A, Bagriacik N, Cerasi E. Induction of long-term glycaemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients by transient intensive insulin treatment. *Diabetes Care* 1997; 20:1353-1356.
6. Ryan EA, Imes S, Wallace C. Short-term insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:1028-1032.
7. Li YB, Xu W, Liao ZH et al. Induction of long-term glycaemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. *Diabetes Care* 2004; 27:2597-2602.
8. Li Y, Liao Z, Yao B, Huang Z, Weng J. The effect of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) on glucose metabolism and induction of long-term glycaemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients (Abstract) *Diabetes* 29094; 53 (Suppl 2):A112

HbA1c אישי

גישה חדשה להורדת רמת סוכר הדם ואת הסיכון לתחלואה מקרוסקולרית ללא השמנה
והיפוגליקמיה

ד"ר רוני אלדור, פרופ' איתמר רז





נת 2008 נקראה בפי רבים שנת ה-HbA1c בשל המספר הרב של מחקרים קליניים גדולים שפורסמו בשנה זו ושפכו אור על הבנתנו את איוון רמות סוכר הדם בסוכרת מסוג 2. עם זאת, תוצאות אלו היו לא פעם סותרות ומבלבלות ומכאן עלולות להוליך שולל את הרופא המטפל בחולה הסוכרתי. במאמר זה נסקור את העבודות השונות ונציע שיטה חדשה לקביעת יעד איוון הסוכר והדרך להגיע ליעד זה.

הורדת HbA1c במחקרים גדולים

עד שנת 2008 נאספו עדויות רבות לכך שאיוון ערכי סוכר הדם קשור לאיוון תחלואה מיקרוסקולרית. מחקרים רבים (כגון ה-UKPDS, קוממוטו ו-DCCT⁴) הראו את יעילותה של גישה זו בטיפול בחולה הסוכרתי בתחילת מחלתו. לאחרונה פורסמו מספר מחקרים שהראו כי גישה זו יעילה גם במחלה מתקדמת יותר. במחקר ה-ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon) נכללו כ-11,140 חולי סוכרת מסוג 2 (משך מחלה שמונה שנים בממוצע) שחולקו לטיפול אינטנסיבי להורדת סוכר ולטיפול רגיל. כעבור חמש שנות מחקר, ממוצע ה-HbA1c בקבוצה האינטנסיבית היה 6.5 אחוזים לעומת 7.3 אחוזים בקבוצת הביקורת. תוצאות אלו לוו בירידה משמעותית בנפרופתיה סוכרתית (אך ללא אפקט על רטינופתיה)⁵. רמזים דומים לתהליך זה נמצאו גם במחקר ה-VADT⁶. 1,791 יוצאי צבא אמריקאי (גיל ממוצע 60.4, משך סוכרת 11.5 ומעל 40 אחוז עם מחלה קרדיוסקולרית קודמת). החולים במחקר זה חולקו גם כן לקבוצת איוון סוכר אינטנסיבית (עם הגעה ל-HbA1c של 6.9 אחוזים לאחר 5.6 שנים) או לטיפול רגיל (HbA1c - 8.4%). בקבוצה האינטנסיבית נצפתה ירידה משמעותית (גבולית) בהופעת פרוטאינוריה חדשה⁶.

עם זאת, מחקרים אלה (עם מחקר ה-ACCORD⁷) גרמו לקושי בהבנת תרומתו של איוון סוכר הדם לירידה בתחלואה המקרוסקולרית. ברור כי רמות סוכר גבוהות בדם מהוות גורם סיכון ישיר לתחלואה זו⁸ אך השאלה החשובה, לגבי מידת תרומת איוון סוכר הדם באמצעות תרופות לירידה בסיכון, נשארה בעינה. מכאן מתחילה ה"דרמה" המחקרית שהתחוללה ב-2008.

ראשון להתפרסם וה"מסתורי" מכולם, מחקר ה-ACCORD, שכלל 10,251 חולים (גיל ממוצע 62.2, משך סוכרת ממוצע עשר שנים ומעל 35 אחוז מהחולים סבלו בעבר ממחלה קרדיוסקולרית). מחקר זה שם לו למטרה לבדוק את השפעת איוון סוכר הדם בצורה הדוקה על האירועים סיבוכיים מקרוסקולריים. החולים במחקר חולקו לקבוצת טיפול אינטנסיבי או רגיל. כעבור שנה, תוך שימוש במגוון רב של תרופות ושילובים (מטפורמין ב-94 אחוז מהחולים, סקרטגוג ב-86.6 אחוז מהחולים, רוזיגליטזון ב-91.7 אחוז מהחולים ואינסולין ב-77.3 אחוז) הגיע רמת ה-HbA1c בקבוצה האינטנסיבית ל-6.4 אחוזים לעומת 7.5 אחוזים בקבוצה הרגילה (HbA1c התחלתי 8.1 אחוזים). ירידה זו התרחשה בעיקרה כבר בחודשי המחקר הראשונים (ירידה עד ל-6.7 אחוזים בתוך ארבעה חודשים בקבוצת הטיפול האינטנסיבי).

למרות ההצלחה באיוון החולים, המחקר הופסק בטרם עת, כעבור 3.5 שנים, לאחר שהופיע עלייה משמעותית בתמותה בקבוצת הטיפול האינטנסיבי (257 לעומת 207 מקרי מוות)⁷. לא ברור מה גרם לתוצאה מפתיעה זו. חלקה הגדול נובע מעלייה משמעותית במוות פתאומי בקבוצת האיוון האינטנסיבי. בנוסף, הופיעה עלייה משמעותית באירועי היפוגליקמיה חמורים, למרות שאלה לא נמצאו כגורם מנבא תמותה.

כעבור מספר חודשים פורסמו מחקרי ה-ADVANCE⁵ וה-VADT⁶

(שתוארו לעיל). בשניהם, לא היתה לאיוון סוכר הדוק השפעה על תמותה ותחלואה קרדיוסקולרית. עם זאת נצפתה בהם עלייה משמעותית באירועי היפוגליקמיה חמורים (עלייה של 117 אחוז במחקר ה-VADT). במחקר ה-VADT נצפתה היפוגליקמיה כגורם מנבא לאירועים קרדיוסקולריים. תוצאות מחקרים אלה מגובות בתוצאות מחקר ה-HEART 2 D (Hyperglycemia and Its Effect After Acute Myocardial Infarction on Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus)⁹, שבו 1,115 חולים סוכרתיים לאחר אירוע לבבי כלילי חריף טופלו באינסולין בוריקות בזאליות או פרנדיליות, למשך 963 ימים. המחקר הופסק לאור העדר כל הבדל בתחלואה ותמותה לבביים בין הקבוצות השונות.

תוצאות אלו מעלות שאלות רבות. האם פירושן הוא שאין לאיוון סוכר הדם השפעה מיטיבה (ואולי להפך) על תחלואה ותמותה מסיבוכיים מקרוסקולריים? הסיפור אינו כה פשוט. אנו מודעים מזה זמן להשפעה המיטיבה של איוון סוכר הדם בהורדת תחלואה ותמותה לבביות בחולי סוכרת מסוג 1. מחקר ה-EDIC שעקב אחרי חולי ה-DCCT הדגים שאיוון הדוק של סוכר הדם בשלבים הראשונים של המחלה מעורר "זיכרון מטבולי" שמתבטא בירידה בתחלואה מקרוסקולרית שנים לאחר סיום המחקר¹⁰. מחקר דומה למחקר ה-EDIC התפרסם השנה ובו עקבו אחרי חולי סוכרת מסוג 2 שהשתתפו במחקר ה-UKPDS^{11,12}. במחקר זה נמצא שכעשר שנים לאחר סיום המחקר המקורי ולמרות איוון דומה בין קבוצות המחקר השונות עם סימום, הופיעו הבדל משמעותי בהאירעות אירועים כליליים חריפים ותמותה. השפעה זו היתה גדולה יותר בקבוצת החולים שטופלו במטפורמין.

תוצאות אלו נתמכות בתוצאות מחקר נוסף שפורסם ב-2008, מחקר ה-STENO2. במחקר זה קיבלו חולי סוכרת הסובלים מנפרופתיה מתקדמת (ומכאן נמצאים בסיכון גבוה לתמותה לבבית) טיפול אינטנסיבי מקיף שכלל הורדת סוכר, כולסטרול, לחץ דם וייעוץ ומעקב לשינוי אורחות חיים. ממצאי המחקר הדגימו השפעה מיטיבה על סיבוכים מיקרוסקולריים (כעבור ארבע שנים), סיבוכים מקרוסקולריים (כעבור שמונה שנים) וירידה בתמותה (כעבור 12 שנות מעקב)¹³.

לעדויות אלו מצטרפים מספר מחקרים שבהם תרופות להורדת סוכר בדם גרמה להורדת תחלואה לבבית: מחקר ה-Proactive שבו נצפתה ירידה משמעותית בשילוב של תמותה, תחלואה לבבית כללית ושכיח מוחי בחולים שטופלו בפיגליטזון (ממשפחת הטיזולידנידיון) לעומת אינבו¹⁴ ומטה-אנליזה שסקרה מחקרים שבהם נבדקה התרופה אקרוז ומצאה השפעה מובהקת בהורדת אירועים כליליים חריפים¹⁵. מחקר נוסף שהתפרסם השנה, מחקר ה-HOME, הדגים אף הוא ירידה משמעותית בתחלואה מקרוסקולרית עם הוספת מטפורמין לחולי סוכרת מסוג 2 שטופלו קודם לכן באינסולין בלבד¹⁶.

אם כך, מהו הגורם לשוני בתוצאות המחקרים שהוזכרו לעיל? הסבר אפשרי הוא שוני מהותי בקבוצת החולים שנבדקה בכל מחקר. בעד שבמחקר ה-UKPDS החולים היו צעירים יחסית ללא סיבוכים מקרוסקולריים קודמים ובתחילת מחלתם, במחקרים ה-ACCORD, ה-ADVANCE וה-VADT החולים היו מבוגרים יותר (גיל בין 60 ל-66), משך המחלה היה ארוך יותר (8-11.4) וליותר מ-30 אחוז היתה מחלה לבבית קודמת מוכחת. בנוסף, אופי ומידת האגרסיביות באיוון הסוכר היו שונים בין מחקר למחקר כשבראשם מחקר ה-ACCORD שבו יעד ה-HbA1c היה הנמוך ביותר, זמן ההגעה אליו היה הקצר ביותר ומספר התרופות שבהן השתמשו כדי להגיע ליעד זה היה הגדול ביותר.

פירוש אפשרי לתוצאות אלו הוא שמידת חשיבות איוון סוכר הדם למניעת

טבלה 2. השוואה בין התרופות הקיימות לטיפול בסוכרת בהתבסס על תכונות "התרופה האידיאלית לסוכרת" Table 2. Drug efficacy table based on the "ideal hypoglycemic drug criteria" score. The final score of the different drugs suggests possible alternatives that should be tailored to the patient in a customized treatment plan.

Sitagliptin	Exenatide	Sibutramine	Orlistat	Basal Insulin	TZD	Sulfonylurea	Acarbose	Metformin	Lifestyle	
0	4	4	4	0	-4	-4	0	0	4	השמנה
6	8	2	2	8	8	8	6	8	6	איזון סוכר
1	-1	-1	-1	0	-2	-2	-1	1	1	תופעות לוואי
0	0	0	0	0	*	0	2	2	2	השפעה קרדיוסקולרית
0	0	1	1	1	1	1	1	1	2	ניסיון רב בשימוש
1	1	0	0	1	1	0	0	0	1	"שרידות גליקמית"
1	-1	1	1	-1	1	1	1	1	1	דרך מתן
9	11	7	7	9	5	4	9	13	17	סה"כ

טבלה 1. הצעה לניקוד המתבסס על תכונות התרופה האידיאלית לסוכרת. מספרים חיוביים משקפים השפעה מיטיבה. סיכום הניקוד מאפשר השוואה בין תכשירים קיימים בטיפול בסוכרת מסוג 2

התרופה האידיאלית לסוכרת – ניקוד אפשרי				
השמנה	-4	0	+4	
איזון סוכר	2	6	8	
תופעות לוואי	-2	-1	0	1
השפעה קרדיוסקולרית	0		2	
ניסיון רב בשימוש	0		1	
"שרידות גליקמית"	0		1	
דרך מתן	פומי = 1	זריקה = -1		

תחלואה מקרוסקולרית שונה בין חולים שונים על פי משך מחלתם, גילם ומחלות הרקע. השערה זו נתמכת בין היתר בניתוח התוצאות בתת קבוצות במחקר ה- ACCORD – בקבוצת החולים הצעירים, שנכנסו למחקר עם רמת HbA1c נמוכה יותר וללא מחלת לב בעברם, נמצא שהטיפול האינטנסיבי הוריד תחלואה לבבית בצורה משמעותית.

לסיכום ניתן לצטט את פרופ' אל פריני, נשיאה לשעבר של האגודה האירופאית לסוכרת (ה- EASD), שבהתייחסו לתוצאות מחקר ה- ACCORD אמר את הדברים הבאים: "אני חושב שאנו נסחפים ולרוב מוליכים שולל בקדחת המחקרים הקליניים. זוהי מגיפה הפוגעת בדיאבטולוגים ומחליפה שיקול דעת וחשיבה קלינית מפקחת. לדוגמה, איני יכול למצוא איש מעמיתי שהיה נלחם להוריד את ה-A1c לערכים נמוכים מ-6.5 בחולה בן 65 עם מחלת לב ממושכת, תוך שימוש בתערובת של סולפונילאוריאה ואינסולין בתוך מספר שבועות מועט. אך זה בדיוק מה שנעשה במחקר ה- ACCORD."

על בסיס המחקרים שהוצגו כאן, אנו מציעים שיטה חדשה לקביעת יעד ה-HbA1c המותאם לחולה. בנוסף אנו מציעים שיטה להגיע ליעד תוך פגיעה מינימאלית בחולה המטופל.

HbA1c אישי

חשוב לזכור שסוכרת היא מחלה רב ממדית, כל נשכח שחלק אינטגרלי בטיפול בחולה הסוכרתי כולל איזון לחץ דם, איזון כולסטרול בעזרת סטטין, חינוך למניעה, דיאטה מתאימה ופעילות גופנית¹⁷. הטיפול בהיפרגליקמיה הוא רק נדבך אחד בטיפול הכולל בחולה.

כאשר מטפלים בהיפרגליקמיה בחולה הסוכרת – מטרת הטיפול הן:

מניעת סיבוכים מיקרו/ מקרוסקולריים.

שימור תאי בטא.

איזון פיזיולוגי מיטבי של רמות סוכר בדם.

מיעוט תופעות לוואי.

קביעת HbA1c האישי מתבצעת על פי הכללים הבאים:

ככלל, יעד האיזון הוא HbA1c < 7%. שינויים ביעד זה יתבססו על הקריטריונים הבאים:

לחולה סיכון מוגבר לאירוע היפוגליקמיה (חולים המשתמשים בתרופות הגורמות להיפוגליקמיה – סקרטגוגים, אינסולין. חולים הנוטים לפתח אירועי היפוגליקמיה בשל סוכרת בלתי יציבה).

לחולה סיכון מוגבר מאירוע היפוגליקמיה (חולים שלהם האירועים מסוכנים יותר – חולים לאחר אירוע לבבי חריף, חולים קשישים, חולים הנוטים לפתח הפרעות קצב וכדומה).

לחולה יפיק תועלת מועטה מאיזון הדוק של רמות סוכר בדם (חולים קשישים, חולים הסובלים מסיבוכי סוכרת רבים וכדומה).

בהסתמך על קריטריונים אלה, יעד HbA1c ייקבע כך:

חולים בסיכון נמוך ותועלת מרובה – חולים אלה אינם עונים על אף קריטריון. יעד האיזון בהם שואף לערכי HbA1c תקינים או נמוכים מ-6.5% HbA1c.

חולים בסיכון בינוני/תועלת בינונית – חולים שבהם אחד הקריטריונים נכון. בחולים אלה יעד האיזון הוא HbA1c < 7%.

חולים בסיכון גבוה/תועלת נמוכה – חולים שבהם שני קריטריונים נכונים. בחולים אלה יעד האיזון ייקבע באופן אישי על ידי רופא הסוכרת. טווח אפשרי הוא 7.5-8% HbA1c.

לאחר קביעת יעד האיזון, כיצד נגיע אליו? קביעת מדרגות טיפול קבועות שבהן עוברים מתרופה לתרופה (כפי שהוצע לאחרונה בקווי ההנחיה של ה-EASD/ADA)²⁴ לא תמיד יתאימו לכל חולה. בנוסף, קווי הנחיה מסוג זה עלולים להמעיט בחשיבות הדו-שיח בין רופא הסוכרת לחולה. לפיכך אנו מציעים שיטה חלופית המאפשרת השוואה בין התרופות השונות והחלטה על התרופה "הבאה" על פי תכונותיה השונות ותוך התחשבות במדרגים שאותם הגדרנו מראש. כדי להקל בקביעת ההמלצות, אנו מתייחסים כאן אך ורק לחולה הסובל מסוכרת מסוג 2 ועודף משקל או השמנה (קבוצה זו כוללת את מרבית החולים כיום).

בחירת התרופה האידיאלית

התרופה האידיאלית לאיזון סוכר בדם בחולה סוכרת מסוג 2 הסובל מעודף משקל/השמנה – כדי לקבוע מדרגים על פיהם נבחר את התרופה שבה נטפל בחולה, נגדיר לעצמנו תחילה את התרופה האידיאלית לטיפול בחולה זה. בראש וראשונה עליה להוריד את רמות הסוכר בדם. מעבר לכך היא צריכה להיות בעלת תכונות נוספות כגון השפעה מיטיבה (או

זו ניתן ללמוד על עוצמתו של שינוי באורחות חיים בטיפול במחלה. בנוסף התרופה, בקו הראשון – מטפורמין, ולאחריה אפשרויות רבות ממשפחות תרופות שונות: אינקרטינים, מעכבי דיפפטידיל פפטידז, אינסולין בזאלי ואף תרופות הניתנות ל"הרזיה". מאידך, תרופות כגון הסקרטגוגים, שעד כה ניתנו כקו שני, מאבדות מכוון. שימוש בטבלה זו יקל לא רק על הופא בבחירת התכשיר הבא אלא אף על חברות התרופות בנסיגות עתידיים לפתח תרופות חדשות.

לסיכום, עולם הסוכרת משתנה ללא הרף בעוד אנו למדים עוד על המחלה המהווה כיום מגיפה כלל עולמית. במאמר זה אנו מציעים פירוש למחקרים גדולים שפורסמו לאחרונה ומנסים להבין את משמעותם והשפעתם על הטיפול בחולה במרפאה. עם זאת כל נשכח שאף המלצה הכתובה בספרות אינה תחליף לשיקול הקליני ולדו שיח עם החולה ב"תפירת" הטיפול לחולה הסוכרתי.

ד"ר רוני אלדור, פרופ' איתמר רז, יחידת הסוכרת, האגף הפנימי,
בית החולים הדסה עין כרם, ירושלים

נייטרלית) על משקל הגוף, בעלת תכונות של שימור תפקוד תאי בטא (מונח הנקרא שרירות גליקמית, glyceimic durability) ובעלת מעט תופעות לוואי. לשיקולים אלה נוסף גם את אופן מתן התרופה (בוזיקה או בכדור) ואת הניסיון שנצבר בשימוש בה. בהסתמך על מדדים אלה אנו מציעים שיטת ניקוד המסווגת את אפשרויות הטיפול השונות (טבלה 1). הניקוד הניתן לכל תכונה ניתן באופן שונה, כאשר מספרים חיוביים מסמלים השפעה חיובית ושליליים השפעה מרעה. עיקר הניקוד מתבסס על תכונות התרופה בהורדת סוכר הדם, תופעות הלוואי והשפעתה על משקל.

אנו מאמינים ששיטת ניקוד זו משקפת את השינוי בדרך שבאמצעותה אנו מעריכים ומחליטים על הטיפול בחולה. לא רק יעילות התרופה בהורדת הסוכר אלא גם יעילותה בהורדת משקל, שימור תא הבטא, תופעות הלוואי ועד. אין השמנה בריאה²²⁻¹⁸ ועל כן נכוונתנו לרשום תרופות המורידות סוכר אך גורמות לעלייה במשקל פחתה. בנוסף, "שרירות גליקמית", המבטאת את משך יעילות התרופה לפני שנזדקק לתכשיר נוסף, מופיעה כשיקול נוסף המשפיע על החלטותינו²³.

על בסיס שיטת ניקוד זו בנינו טבלה הכוללת את מרבית התכשירים הקיימים כיום (טבלה 2). טבלה זו "חיה ונושמת" ונתונה לשינויים תכופים בעד עדויות חדשות מצטברות ותרופות חדשות מתווספות. מהתבוננות בטבלה

.....[רשימה ביבליוגרפית].....

1. 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
2. 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* 352:854-865, 1998
3. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 28:103-117, 1995
4. The effect of intensive 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
5. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompont S, de Galan BE, Joshi R, Travert F: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2560-2572, 2008
6. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360:129-139, 2009
7. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH, Jr., Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2545-2559, 2008
8. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Bmj* 321:405-412, 2000
9. Raz I, Wilson PW, Strojek K, Kowalska I, Bozikov V, Gitt AK, Jermendy G, Campaigne BN, Kerr L, Milicevic Z, Jacober SJ: Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care* 32:381-386, 2009
10. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353:2643-2653, 2005
11. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359:1577-1589, 2008
12. Ronnema T: Intensive Glycemic Control and Macrovascular Disease in Type 2 Diabetes - A Report on the 44th Annual EASD Meeting, Rome, Italy, September 2008. *Rev Diabet Stud* 5:180-183, 2008
13. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:580-591, 2008
14. 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, Wilhelmssen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Mokan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J: 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
15. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M: Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 25:10-16, 2004
16. Kooy A, de Jager J, Leher P, Bets D, Wulffle MG, Donker AJ, Stehouwer CD: Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 169:616-625, 2009
17. Standards of medical care in diabetes--2008. *Diabetes Care* 31 Suppl 1:S12-54, 2008
18. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL: Central adiposity, regional fat distribution, and the risk of cholecystectomy in women. *Gut* 55:708-714, 2006
19. Ogren M, Eriksson H, Bergqvist D, Sternby NH: Subcutaneous fat accumulation and BMI associated with risk for pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis: a population study based on 23 796 consecutive autopsies. *J Intern Med* 258:166-171, 2005
20. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC: Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *Jama* 293:455-462, 2005
21. Choi HK, Atkinson K, Karlson GW, Curhan G: Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study. *Arch Intern Med* 165:742-748, 2005
22. Rapp K, Schroeder J, Klenk J, Stoeck S, Ulmer H, Concin H, Diem G, Oberaigner W, Weiland SK: Obesity and incidence of cancer: a large cohort study of over 145,000 adults in Austria. *Br J Cancer* 93:1062-1067, 2005
23. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G: Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 355:2427-2443, 2006
24. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 31:173-175, 2008

ביקורת על הנחיות ה-ADA/EASD

מדובר במסמך שאינו מחדש דבר מחד ומאידך, פוסל מספר רב של תרופות ומתעלם מהצורך לטיפול אגרסיבי יותר, מוקדם יותר, בחולי סוכרת

פרופ' איתמר רז

מעל 300 מ"ג % או רמת HbA1c מעל תשעה אחוזים. מספר מחקרים שפורסמו בשנים האחרונות מצביעים על יתרון רב בטיפול מוקדם וקצר טווח (שבועיים-שלושה) באינסולין במצבים אלה, דבר המשמר את תאי הבטא ואת איזון החולה לאורך זמן^{5,4,3,2,1}. לסיכום, מדובר במסמך שאמור להיות קונצנזוס, שאינו מחדש דבר מחד ומאידך, פוסל מספר רב של תרופות ומתעלם מהצורך לטיפול אגרסיבי יותר, מוקדם יותר בחולי סוכרת, דבר שנלמד ממחקרים שפורסמו במהלך 2009-2008. לאור זאת, התכנסנו שמונה אנשים מובילי דעה בתחום הסוכרת בעולם: ד"ר ראלי דפרונזו, ד"ר פאולו פוזילי, ד"ר לואי מונייר, ד"ר זוליאנה שאן ד"ר סטפנו דל פרטו, ד"ר דוד לסלי ואנכי וכתבנו מסמך חדש שבא לענות על כל החסרים במסמך הנוכחי.

הצענו גישה לחולה הסוכרת המתייחס לגילו, לסיכון בטיפול ולאפשרות להרוויח מהטיפול, והשאירו בידי הרופא את ההחלטה על סוג התרופה שאותה יש לתת בכל שלב, תוך דיון יתרונות וחסרונות של כל תרופה.

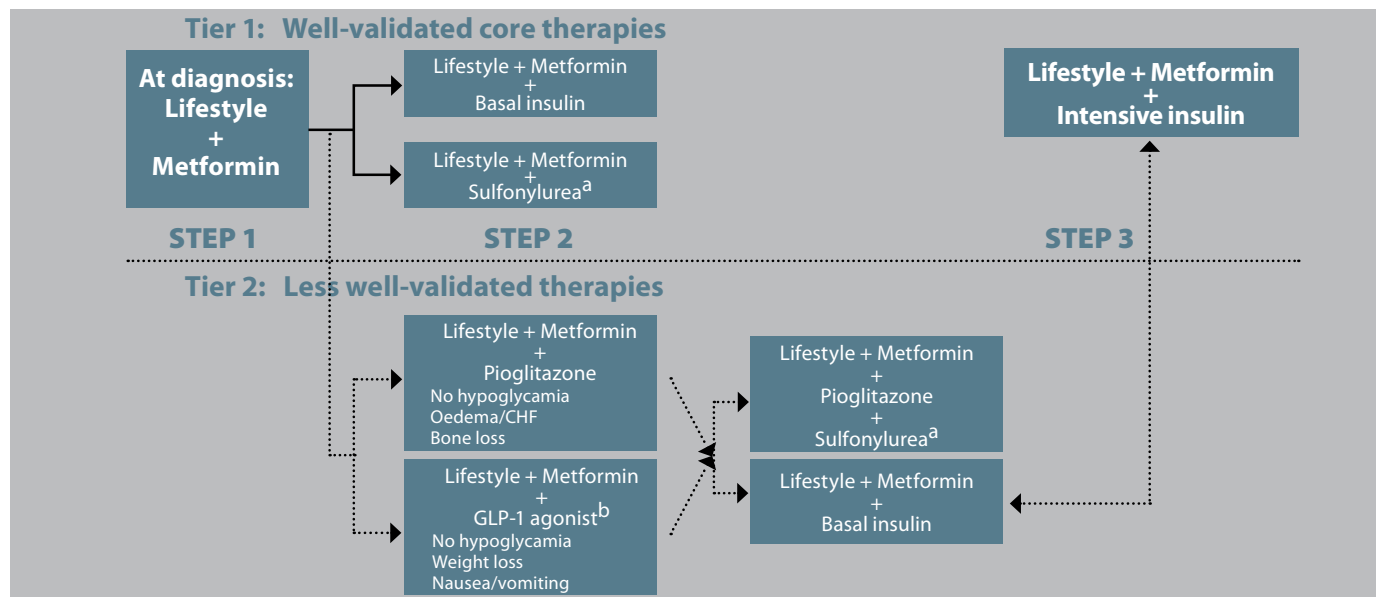
האלוגריתם שאותו הצענו נובע מהמחקרים האחרונים, מהצורך בטיפול מוקדם ואגרסיבי ומהרצון לשמור על רמת HbA1c קרובה לטווח הנורמל ולהימנע מהסיכונים הכרוכים בטיפול בחלק מהתרופות. אלגוריתם זה יוצג ב-EASD הקרוב בספטמבר ומיד לאחר מכן אדאג להפיצו לקורא בישראל.

פרופ' איתמר רז, מנהל יחידת הסוכרת, האגף הפנימי, האגף הפנימי, בית החולים הדסה עין כרם, ירושלים

הנחיות ה-ADA/EASD ממליצות על התחלת טיפול במטפורמין ועל שינוי אורח חיים בכל חולה סוכרת חדש, ובמידה ורמת HbA1c מעל שבעה אחוזים, מומלץ להוסיף לטיפול סולפוניל אוראה או אינסולין ארוך טווח כאלטרנטיבה מוכחת. פחות מומלץ מעבר לטיפול בבזיטא או בפיוגליטזון (fig 1). תרופות כמו אקרבז נוגדי DPP4 ואוונדיה כלל לא מוזכרות כאלטרנטיבה טיפולית. מסמך זה, שפורסם ב-DIABETES CARE בסוף 2008, עורר כעס אצל מובילי דעה רבים בעולם וביקורת נוקבת על המסמך ועל מחבריו. ראשית, נציין שלא מדובר במסמך שיש בו קונצנזוס, זהו מסמך שנכתב על ידי חוקר בודד ונתמך על ידי מספר חוקרים נוספים.

המסמך סותר הנחיות של אגודות סוכרת רבות בעולם, כמו האגודה הקנדית לסוכרת ואגוד האנדוקרינולוגים האמריקאי, הממליצים לרופא לבחור טיפול נוסף לאחר גלוקופג מכל ארסנל התרופות שהוזכרו, מבלי להמליץ לו במה לבחור, מתוך הנחה שרופא ממוצע ער לחסרונות ויתרונות של כל תרופה ויודע היכן לשבץ תרופות אלו בטיפול.

החלטתם של נתן וחבריו לשבץ תרופות מסוימות ולהימנע מאחרות לא מתבססת כלל על מחקרים מוכחים ולא ברור בדיוק מהו מקורה. יתר על כן, האלגוריתם המוגש במסמך שלהם מתעלם מהמטופל, גילו, מינו, מוצאו וכו'. בעיקר, המסמך מיושן וממליץ על תוספת טיפול רק ב-HbA1c מעל שבעה אחוזים, בעוד אנו כיום ממליצים לנסות ולהביא את החולה לרמות סוכר תקינות, וזה בפרט בשנים הראשונות לאבחנת מחלתו. נתן וחבריו גם אינם מתייחסים כלל לאפשרות לטיפול מוקדם באינסולין בחולי סוכרת חדשים עם רמת סוכר בדם



(רשימה ביבליוגרפית)

1. Weng J, Li Y, Xu W et al. Effect of intensive insulin therapy on beta cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. Lancet 2008; 371:1753-1760.
2. Ilkova H, Glaser B, Tunckale A, Bagriacik N, Cerasi E. Induction of long-term glycaemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients by transient intensive insulin treatment. Diabetes Care 1997; 20:1353-1356.
3. Ryan EA, Imes S, Wallace C. Short-term insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Care 2004; 27:1028-1032.
4. Li YB, Xu W, Liao ZH et al. Induction of long-term glycaemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. Diabetes Care 2004; 27:2597-2602.
5. Li Y, Liao Z, Yao B, Huang Z, Weng J. The effect of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) on glucose metabolism and induction of long-term glycaemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients (Abstract) Diabetes 2004; 53 (Suppl 2):A112.

VADT: The Veterans Affairs Diabetes Trial

האם נורמוגליקמיה מיטיבה או לא עם הסיבוכים המקרווסקולריים? האם טיפול אינטנסיבי ברמות הסוכר בדם משפיע על התחלואה והתמותה הקרדיווסקולריות בקרב חולי סוכרת מסוג 2? מסקנות מחקר ה-VADT (ינואר 2009, NEJM)

ד"ר חוליו וינשטיין

עם הסיבוכים המקרווסקולריים, אולם יש בהם כדי לשפוך אור חדש המאיר היבטים חשובים וחיוניים שהולכים ומתבהרים עתה יותר. במאמר זה אתרכו באחרון בסדרת מחקרים אלה, אשר פורסם בינואר 2009 ב-NEJM, מחקר ה-VADT. המחקר החל בסוף שנות ה-90 ומטרתו הייתה לבדוק האם טיפול אינטנסיבי ברמות הסוכר בדם משפיע על התחלואה והתמותה הקרדיווסקולריות בקרב חולי סוכרת מסוג 2.

נתוני המחקר

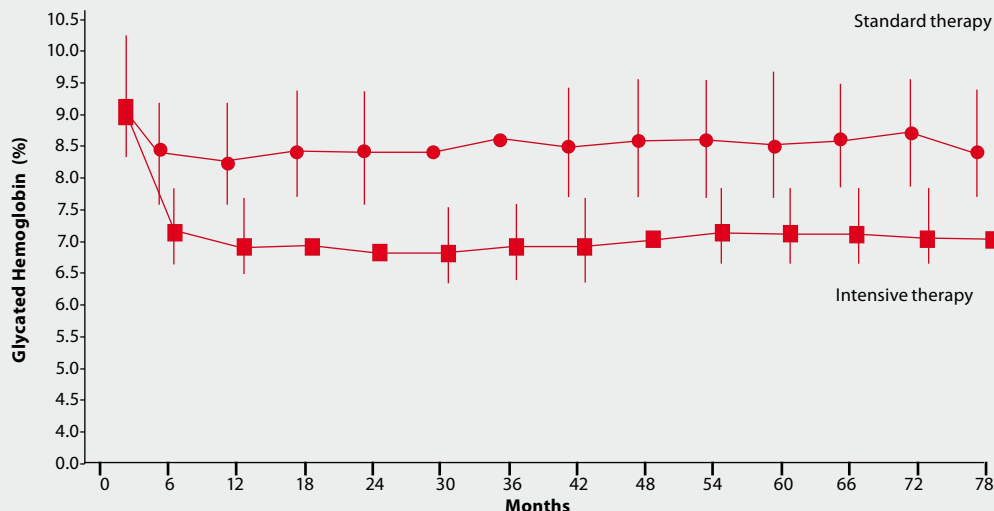
1,791 איש עם סוכרת מסוג 2, בגיל ממוצע 60.4, עברו רנדומיזציה לקבלת טיפול סטנדרטי או אינטנסיבי. מטרת הטיפול האינטנסיבי הייתה להוריד את ערך ה-HbA1c, ב-1.5 אחוזים בהשוואה לטיפול הסטנדרטי. ממוצע משך הסוכרת של המשתתפים היה 11.5 שנה ול-40 אחוז מהם היה כבר אירוע קרדיווסקולרי בעבר. התוצאה הראשונה של המחקר היה (primary outcome), הזמן שחלף מאז

מרות שהקשר בין דרגת איזון הסוכרת והסיבוכים המקרווסקולריים נבדק ונחקר במספר רב של מחקרים במשך 40 השנים האחרונות, עדיין המסקנות אינן חד משמעיות, מרבית השאלות בנושא ספציפי זה נשארו עדיין פתוחות ורב הנסתר על הגלוי. האם הטיפול האגרסיבי בגליקמיה מועיל או מזיק? האם יש גם חשיבות למדדים נוספים ומקבילים לרמת הגליקמיה, כגון: משך הסוכרת, גיל החולה בזמן פריצתה, מחלות נלוות והטיפול בהן, השפעתן של תרופות אנטי-היפרגליקמיות והיפוגליקמיות וזמן ההגעה לאיזון מדויק?

יש לזכור כי איזון מדויק של הסוכרת מושג על ידי מתן טיפול אינטנסיבי הכרוך בעלות גבוהה יותר מאשר הטיפול הסטנדרטי, בצריכת יתר של משאבים, בפגיעה אפשרית באיכות החיים וכן בשיעור גבוה יותר של היפוגליקמיה, עלייה במשקל, אפשרות של תופעות לוואי ואף אינטראקציה בין תרופות.

במהלך 2008 פורסמו תוצאות של מספר מחקרים, אשר אמנם לא הביאו לתשובה חד משמעית שיש בה בכדי לסיים את הוויכוח, האם נורמוגליקמיה מיטיבה או לא

גרף 1.



No. at Risk

Standard therapy	899	811	812	759	760	727	727	707	688	667	644	472	329	225
Intensive therapy	892	801	805	763	754	729	706	692	668	661	639	489	340	223

Changes in Median Glycated Hemoglobin Levels from Baseline through 78 Months.

The vertical bars represent interquartile ranges

Table 1. Characteristics of Patients at Baseline and Follow-up.*

Variable	Baseline			Follow-up		
	Standard Therapy (N = 899)	Intensive Therapy (N = 892)	P Value	Standard Therapy (N = 329)	Intensive Therapy (N = 344)	P Value
Age (yr)	60.3±9.0	60.5±9.0	0.64			
Sex (no)			0.98			
Male	873	866				
Female	26	26				
Time since diagnosis of diabetes (yr)	11.5±7.0	11.5±8.0	0.96			
Patients with previous cardiovascular event (no)	368	355	0.62			
Patients with hypertension (no)**	650	642	0.83			
Race or ethnic group (no)***			0.51			
Non-Hispanic white	572	539				
Hispanic white	136	155				
Black	147	152				
Other	44	46				
Glycated hemoglobin level (%)****	9.4±2.0	9.4±2.0	0.91			
Weight (lb)	214±36	214±36	0.97	223±42	232±44	0.01
Body-mass index	31.2±4.0	31.3±3.0	0.61	32.3±5.0	33.8±6.0	0.01
Blood pressure (mm Hg)						
Systolic	132±17	131±17	0.66	125±15	127±16	0.27
Diastolic	76±10	76±10	0.91	69±10	68±10	0.20
Cholesterol (mg/dl)						
Total	185±53	182±40	0.17	153±40	150±40	0.25
Low-density lipoprotein	108±34	107±30	0.33	80±31	80±33	0.98
High-density lipoprotein	36±10	36±10	0.43	41±12	40±11	0.63
Triglycerides (mg/dl)	223±352	201±162	0.09	159±104	151±173	0.47
Creatinine (mg/dl)	1.0±0.2	1.0±0.2	0.60	1.2±0.5	1.2±0.6	0.54
Tobacco smoking status (no)			0.82			
Total Patients	897	892				
Current	145	154		32	21	
Past	505	494		NA	NA	
Never	247	244		NA	NA	

*Plus-minus values are means + SD. The body-mass index is the weight in Kilograms divided by the square of the height in meters. To convert the values for weight to kilograms, multiply by 0.45. To convert the values of cholesterol to millimoles per liter, multiply by 0.02586. To convert the values for triglycerides to millimoles per liter, multiply by 0.01129. To convert the values for creatinine to micromoles per liter, multiply by 88.4. NA denotes not available.

**Hypertension was defined as current treatment for hypertension or a blood pressure of 140/190 mm Hg or more.

*** Race or ethnic group was self-reported by the patients.

**** Glycated hemoglobin levels from baseline through 78 months are detailed in figure 2.

ליעדי האיזון המתוכננים, הוסף אינסולין. גורמי הסיכון הקרדיוסקולריים האחרים, כגון יתר לחץ דם ויתר שומני הדם, טופלו באותו האופן בשתי הקבוצות בהתאם להמלצות האגודה האמריקאית לסוכרת (ADA). כל החולים קיבלו הנחיות לשמירה על אורח חיים בריא וחיוני לטיפול עצמי בסוכרת. בנוסף, כולם קיבלו סטטינים ואספירין במינון נמוך. 1,791 המשתתפים היו במעקב של 5.6 שנים. רמת ה-HbA1c הממוצעת ההתחלתית הייתה 9.4 אחוזים וה-BMI הממוצע היה 31.3 אחוז. 72 אחוז מהמשתתפים היו היפרטנסיביים ול-40 אחוז מהם היה כבר אירוע קרדיוסקולרי בעבר. 52 אחוז מהמשתתפים היו מטופלים באינסולין עוד לפני גיוסם למחקר (טבלה מס' 1).

תוצאות

כשלושה חודשים לאחר רנדומיזציה, ירד ממוצע ה-HbA1c בשתי הקבוצות והתייצב לאחר שישה חודשים, בערך של 8.4 אחוזים בקרב קבוצת הטיפול הסטנדרטי ובערך של 6.9 אחוזים בקרב קבוצת הטיפול האינטנסיבי. תוצאה זו השיגה את מטרת החוקרים, הפרש אבסולוטי של 1.5 אחוזים בין שתי הקבוצות (גרף 1).

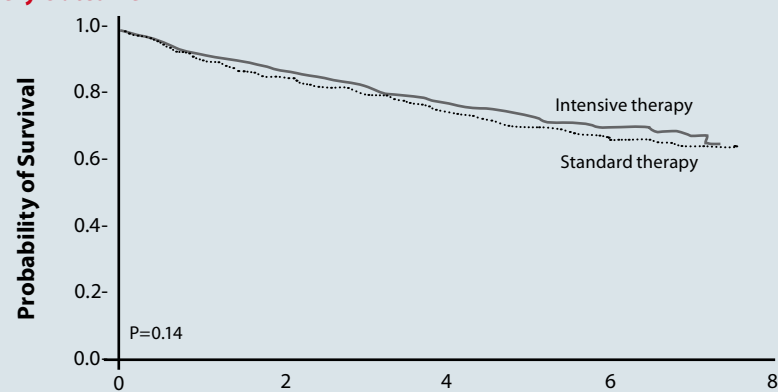
לא נמצא הבדל משמעותי בזמן שחלף עד להופעת האירוע הקרדיוסקולרי הראשון

הרנדומיזציה עד לאירוע הקרדיוסקולרי הראשון: אוטם שריר הלב, אירוע מוחי, מוות מסיבה קרדיוסקולרית, אי ספיקת לב, ניתוח וסקולרי, מחלה כלילית שאינה ניתנת לטיפול כירורגי וקטיעה על רקע גנגרה איסכמית. תוצאים משניים כללו: תעוקת חזה, צליעה סירוגית, רטיטפתיה, נפרופתיה, טרופתיה, איסת חיים, תפקוד קוגניטיבי ועלות-תועלת.

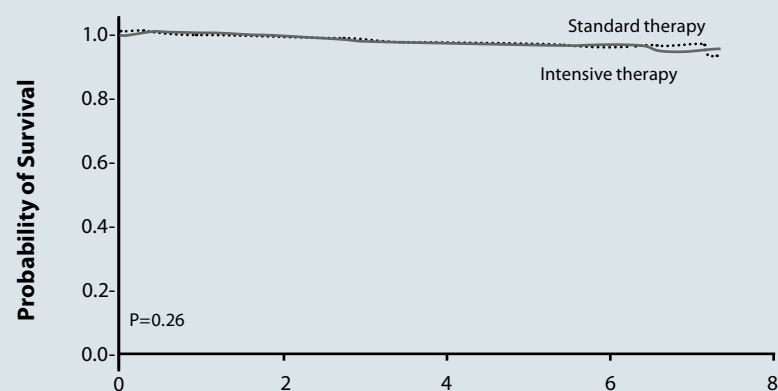
משתתפי המחקר היו חולי סוכרת אשר למרות נטילת טיפול פומי ממשפחה אחת או יותר של תרופות אנטי-דיאבטיות ובמינון מרבי, כולל אינסולין, היו בלתי מאוזנים ורמת ה-HbA1c שלהם הייתה מעל 7.5 אחוזים. לא הוכללו במחקר חולים בעלי היענות נמוכה, עם אי ספיקת לב, כבד או כליות וגם לא כאלה שעברו אירוע קרדיוסקולרי בששת החודשים שקדמו ליום גיוסם למחקר.

פרוטוקול המחקר קבע כי בורע האינטנסיבי יש להגיע לערך של HbA1c נמוך משישה אחוזים ואילו בורע הסטנדרטי נמוך מתשעה אחוזים.

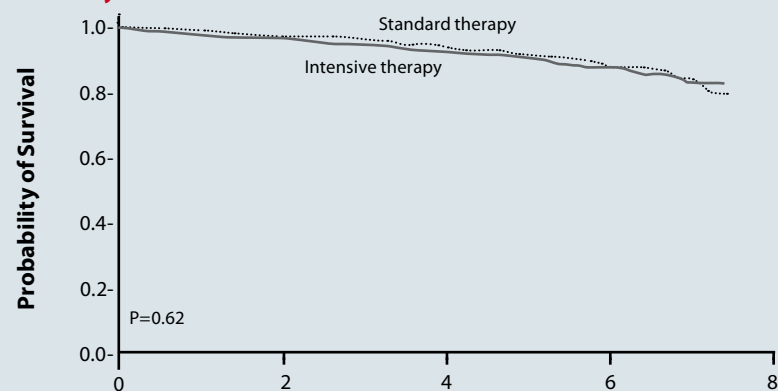
בשתי קבוצות הטיפול הוחל טיפול תרופתי פומי בהתאם ל-BMI. המשתתפים עם BMI מעל 27 ק"ג למטר 2 החלו טיפול משולב שכלל rosiglitazone-1 metformin. באלה אשר ה-BMI שלהם היה נמוך מ-27 ק"ג למטר 2, הוחל ב-glimperide (amaryl) rosiglitazone-1. החולים בורע הטיפול האינטנסיבי טופלו במינון מרבי ואילו בורע הטיפול הסטנדרטי, במחצית המינון. לחולים אשר לא הגיעו

A Primary Outcome**No. at Risk**

Standard therapy	899	770	693	637	570	471	240	55	0
Intensive therapy	892	774	707	639	582	510	252	62	0

B Death from Cardiovascular Causes**No. at Risk**

Standard therapy	899	833	797	767	724	635	320	75	0
Intensive therapy	892	828	786	746	713	646	337	85	0

C Death from any Causes**No. at Risk**

Standard therapy	899	836	801	772	727	637	322	76	0
Intensive therapy	892	832	791	752	720	650	341	86	0

בין שתי הקבוצות. בשתי הקבוצות נצפו פחות אירועים קרדיוסקולריים מאלה שחזו החוקרים. אכן קצב האירועים כפי שסברו החוקרים שיתרחש היה 40 אחוז בקבוצת הטיפול הסטנדרטי ו-31.6 אחוז בקבוצת הטיפול האינטנסיבי, עם הפחתה יחסית של 21 אחוז (גרף מס' 2).

תוצאות המחקר הראו כי קצב האירועים בקבוצת הטיפול הסטנדרטי היה 33.5 אחוז ואילו בקבוצת הטיפול האינטנסיבי - 29.5 אחוז, עם הפחתה יחסית של 11.9 אחוז בלבד. לא נמצא הבדל משמעותי לעובדת היות החולה מטופל באינטנסיב בטרם גויס למחקר או לאירוע קרדיוסקולרי קודם.

לא נמצאו הבדלים משמעותיים בתוצאים העיקריים ובמשניים בין שתי קבוצות הטיפול. לא נמצא הבדל משמעותי בזמן שחלף עד מוות מאירוע קרדיוסקולרי (33 מקרי מוות מסיבות קרדיוסקולריות בקבוצת הטיפול הסטנדרטי לעומת 40 בקבוצת הטיפול האינטנסיבי). נמצאו ארבעה מקרי מוות פתאומיים בקבוצת הטיפול הסטנדרטי לעומת 11, כמעט פי שלושה, בקבוצת הטיפול האינטנסיבי. נמצאו 95 מקרי מוות בקרב קבוצת הטיפול הסטנדרטי לעומת 102 בקבוצת הטיפול האינטנסיבי, ללא משמעות סטטיסטית ($p=0.62$).

תופעת הלוואי השכיחה ביותר היתה היפוגליקמיה, אשר אירעה בשכיחות הרבה יותר גבוהה, כמצופה, בקבוצת הטיפול האינטנסיבי ($p<0.001$). ליותר חולים בקבוצת הטיפול האינטנסיבי, היה לפחות אירוע בלתי רצוי רציני אחד (24.1 אחוז) בהשוואה לקבוצת הטיפול הסטנדרטי (17.6%, $p=0.05$).

לא נמצאו שינויים משמעותיים מיקרוסקולריים בין שתי קבוצות הטיפול, פרט להחמרה בהפרשת אלבומינוריה בקרב אלה שבקבוצת הטיפול הסטנדרטי ($p=0.005$).

דיון

יותר מ-60 אחוז מחולי סוכרת מתים על רקע מחלה קרדיוסקולרית. שכיחות המחלה הווסקולרית, במקביל ליתר לחץ הדם ולהפרעה בשומני הדם, היא גבוהה ביותר בקרבם והתוצאות של הפרעות אלו מהוות נטל עצום לחולים, למשפחותיהם ולחברה כולה.

התערביות כגון שינוי באורח החיים, איוון ערכי לחץ הדם ורמת השומנים בדם עשויות לצמצם התפתחות, התקדמות והיווצרות סיבוכים עתידיים הקשורים עם סוכרת מסוג 2.

איוון רמות הסוכר בדם עשוי לצמצם סיבוכים מיקרוסקולריים, אך לא קרדיוסקולריים. עדיין בסיבוכים המיקרוסקולריים נראה כי לאיוון קפדני של ערכי לחץ הדם יש יתרון על איוון רמות הסוכר.

השאלה הבלתי פתורה היא האם בחולי סוכרת מסוג 2, עם מחלה מתקדמת, איוון מדויק של הגליקמיה מצמצם את הסיבוכים המיקרוסקולריים. העדויות המדעיות הנמצאות בידינו מספקות נתונים שונים ואף סותרים לשאלה זו. מחקר ה-UKPDS² הראה נטייה חסרת משמעות סטטיסטית להפחתה באירועי אוטם חד בשירי הלב ($p=0.052$) בקרב חולי סוכרת עם סוכרת חדשה, המטופלים אינטנסיבית. חולים אלה לא הובאו ליעדי איוון של לחץ הדם ושומנים, כפי שמקובל היום. גם במחקר ה-DCCT³ אשר בדק צעדים עם סוכרת מסוג 1, לא נמצאה הפחתה באירועים קרדיוסקולריים באמצעות מטרם טיפולי נמרץ, אולם בהמשך, במחקר ה-EDIC⁴ הממצאים המיקרוסקולריים קיבלו תפנית. במהלך עשר שנות המשך מעקב בחולים אלה, בעלי אותו ערך של HbA1c, המשתתפים

אשר טופלו במחקר המקורי בורוד האינטנסיבית לקו משמעותית בפחות אירועים בהשוואה למשתתפים בורוד הסטנדרטית.

תוצאות דומות ניתן לראות בעשר שנות מעקב במשתתפי ה-UKPDS⁵. כבר לאחר כשנה מסיום המחקר הראשון, כל המשתתפים הגיעו לאותו ערך של HbA1c. למרות זאת, נמצאה הפחתה משמעותית במרבית האירועים בקרב אלה שטופלו אינטנסיבית, גם מיקרו וגם מקרוסקולריים. הנטייה חסרת המשמעות שהושגה במחקר המקורי, בהפחתת אירועי אוטם חד בשירי הלב, קיבלה משמעות סטטיסטית במהלך עשר שנות מעקב המשך ($p=0.01$). גם אירועי מוות מכל סיבה פחתו משמעותית בהמשך המחקר ($p=0.007$). נראה כי השפעה מעובכת זו קשורה להשפעתה המצטברת של ההיפוגליקמיה.

המחקר הנוכחי, במקביל לשני המחקרים הנוספים שפורסמו גם הם במהלך 2008 באותו נושא, ה-ADVANCE⁶ וה-ACCORD⁷, בחנו אוכלוסיות שונות עם גישות שונות אך הגיעו למסקנות דומות מאוד: טיפול אינטנסיבי ברמות הגלוקוז בדם אינו מצמצם אירועים קרדיוסקולריים בחולי סוכרת מסוג 2. ב-ACCORD נאלצו החוקרים להפסיק את המחקר כבר לאחר שלוש שנים וחצי עקב תמותה יתר בקרב קבוצת הטיפול האינטנסיבית. ב-ADVANCE נמצאה אמנם הפחתה בהתקדמות לאלבומינוריה אך לא נמצאו שינויים משמעותיים בקצב האירועים הקרדיוסקולריים.

ממוצע גיל משתתפי ה-ACCORD היה 62 שנה ומשך מחלתם היה עשר שנים, כאשר 35 אחוז מהם מטופלים באינטנסיב. במחקר הנוכחי, כאמור, הגיל הממוצע היה 60 שנה, כאשר 52 אחוז מהמשתתפים מטופלים באינטנסיב והשאר במינון מרבי של טיפול פומי. משך הסוכרת שלהם היה 11.5 שנה. ב-ADVANCE היו המשתתפים עוד יותר מבוגרים (66 שנה בממוצע), עם שמונה שנות סוכרת ו-1.5 אחוזים מהם מטופלים באינטנסיב.

עם תחילת המחקר היתה רמת ה-HbA1c 7.2 אחוזים ב-ADVANCE, 8.1 אחוזים ב-ACCORD ו-9.4 אחוזים ב-VADT. לאחר מתן טיפול אינטנסיבי הגיע ערך זה ל-6.4 אחוזים ב-ACCORD וב-ADVANCE ול-6.9 אחוזים במחקר הנוכחי. זרוע הטיפול הסטנדרטי היה 7.5 אחוזים, שבעה אחוזים ו-8.4 אחוזים בהתאמה. אף לא אחד משלושת המחקרים הראה ירידה באירועים קרדיוסקולריים. עלייה במשקל ואירועי היפוגליקמיה היו משמעותית גבוהים יותר במשתתפים שטופלו אינטנסיבית בכל שלושת המחקרים.

מחקר ה-VADT לא הראה שיפור משמעותי גם לא בסיבוכים המיקרוסקולריים. לא ברטנפתיה, לא בנרופתיה ואף לא בנרופתיה, למרות שנמצאה הפחתה משמעותית בהפרשת אלבומינוריה בקרב המטופלים אינטנסיבית ($p=0.05$). בסך הכל מסכמים החוקרים, הורדת ה-HbA1c מ-8.4 אחוזים ל-6.9 אחוזים הביאה לתועלת מוגבלת ואולי אף מינימלית בקרב חולי סוכרת מבוגרים, עם משך ארוך של הסוכרת וגורמי סיכון קרדיוסקולריים רבים. מסקנות החוקרים אינן הולמות את אלו שנתקבלו במחקרי המשך ה-DCCT וה-UKPDS. נראה כי השוני באוכלוסיית החולים, הנבדלים בעיקר בגיל הצעיר יותר ובמשך קצר יותר של הסוכרת, הוא קריטי בהשפעת איוון הסוכרת על התוצאים הקרדיוסקולריים המאוחרים.

ד"ר חוליו וינשטיין, מנהל היחידה לסוכרת, המרכז רפואי ע"ש א. וולפסון, נשיא האגודה הישראלית לסוכרת

1. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. William Duckworth et al. N England J Medicine 2009 ;360:129-139.
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 1998;352:837-853.
3. 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 1993;329:977-986.
4. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005;353:2643-2653.
5. 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 2008;359:1577-1589.
6. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-2572.
7. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545-2559.

הזיכרון המטבולי - שינוי הגישה לטיפול בסוכרת

יש לשנות הגישה הטיפולית שרווחה עד לאחרונה. הזמן להתחיל לטפל הוא בשלב הפרה-סוכרתי ובוודאי מיד עם התגלות המחלה. הטיפול צריך להיות אגרסיבי תוך ניסיון להביא לרמות סוכר נורמליות ולרמת $HbA1c < 6\%$. חשוב להתייחס לאפקטיביות הטיפול מחד ולתופעות הלואי ולסיכון בטיפול מאידך בהחלטה לגבי יעד המטרה ל- $HbA1c$

פרופ' איתמר רז

מחקר מקביל שנערך באירופה ובאסיה ³ADVANCE באוכלוסייה דומה עם יעדי מטרה דומים של $HbA1c$ על יותר מ-11 אלף חולים, לא היה כרוך בתמותת יתר בקבוצות החולים שטופלה אינטנסיבית, למרות שהשיגי האיוון ($HbA1c$ 6.5%) היו דומים לאלה של ה-ACCORD. מחקר זה גם הדגים יתרון בשימור הכליה והוריד כ-20 אחוז את מספר החולים שפיתחו מיקרואלבומינוריה או עברו ממיקרו למקרואלבומינוריה.

במחקר שלישי ⁴VADT על כ-1,800 חולים היה ממוצע ה- $HbA1c$ עם תחילת המחקר 9.5 אחוזים. בקבוצה האינטנסיבית הורד ה- $HbA1c$ ל-6.9 אחוזים לעומת 8.4 אחוזים בקבוצת הבקרה. השיפור הדרמטי ב- $HbA1c$ בקבוצת הטיפול האינטנסיבי היה כרוך בעליית BMI של 1.5 אחוזים ובעלייה של קרוב לפי ארבעה באירועים היפוגלקמיים ביום ובליילה וכמובן, בירידה משמעותית באיכות החיים של המטופלים בזרוע האינטנסיבית. למרות כל זאת, במהלך מעקב ממוצע של חמש-שש שנים, התועלת מהטיפול היתה מועטה ולמעט שיפור קל אך משמעותי בנטייה לפתח מיקרואלבומינוריה או לעבור ממיקרואלבומינוריה למקרואלבומינוריה, לא הושג שום יתרון בטיפול האגרסיבי.

מהסתכלות על שלושת המחקרים שהוזכרו עולה כי באף לא אחד מהם הודגם הקשר בין שיפור באיוון הסוכרת ומניעת מאורעות קרדיווסקולריים. יחד עם זאת, בכל שלושת המחקרים, בחולים שאצלם היתה סוכרת עם משך קצר יחסית, או איוון סוכרת טוב יותר עם הכניסה למחקר, או חסר סיפור מוכח של מחלה קרדיווסקולרית, הטיפול האינטנסיבי הוריד את האירועים הקרדיווסקולריים. לעומת זאת, בחולים עם משך מחלה ארוך היה הטיפול האינטנסיבי כרוך ביותר אירועים קרדיווסקולריים.

הצורך בטיפול חוקדם

מחקרים אלה מדגימים את הצורך לטיפול מוקדם ככל שניתן בסוכרת. הגישה הטיפולית שרווחה עד לאחרונה אינה עומדת במבחן. הזמן לטפל הוא כבר בשלב הפרה-סוכרתי, IFG/IGT ובוודאי מיד עם התגלות המחלה. הטיפול צריך להיות אגרסיבי תוך ניסיון להביא לרמות סוכר נורמליות ולרמת $HbA1c < 6\%$.

לחולה סוכרת המאובחן לראשונה מומלץ בדרך כלל להקפיד על שינוי באורח החיים. דיאטה מתאימה ופעילות גופנית יביאו לשיפור במטבוליזם הסוכר ויותר מכך יכולים להיות גורם מרכזי בירידה במשקל החולה (הגורם המרכזי לסוכרת לא מאוזנת בקרוב ל-90 אחוז מהחולים).

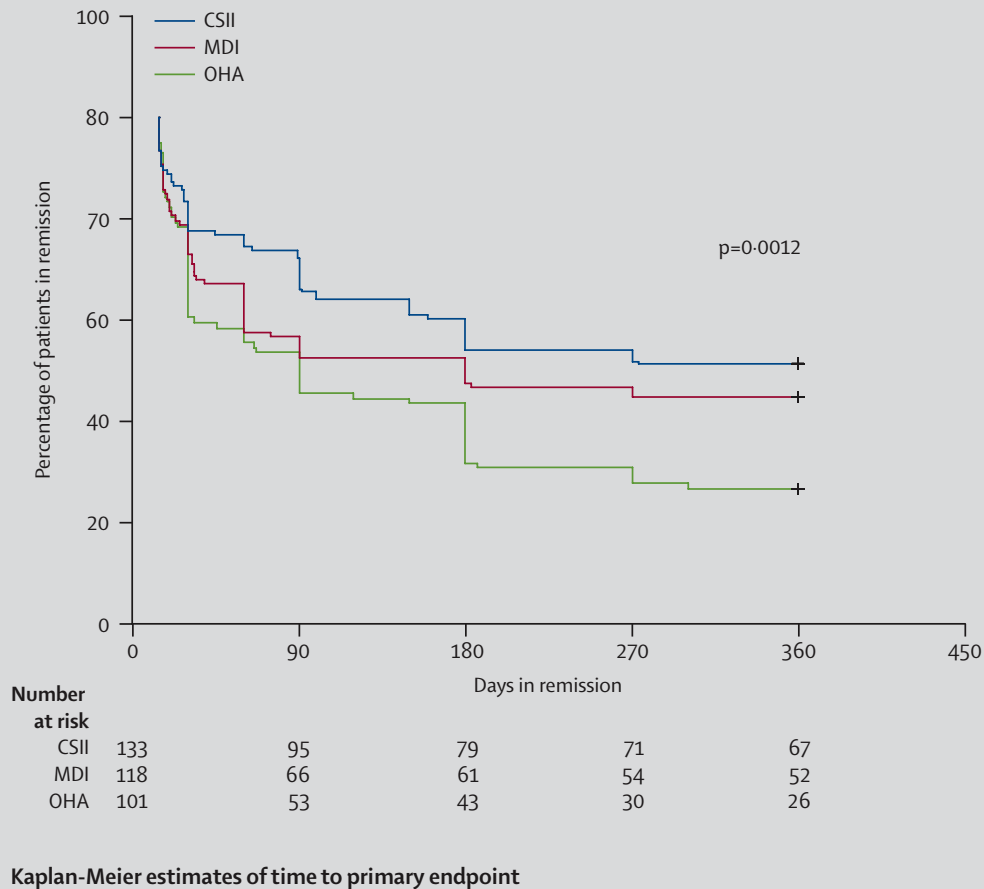
כבר בזמן אבחנת הסוכרת איבדו רוב החולים יותר מ-60 אחוז מתאי הבטא מפרישי האינסולין ויותר מכך, יש ירידה קשה בתפקוד תאי הבטא שנותרו. הירידה בתפקוד תאי הבטא והמוות המואץ של תאים אלה נגרמו, בין היתר, עקב "הרעלה" משנית לרמות הגבוהות בדם של הגלוקוז וחומצות השומן. טיפול מוקדם ואגרסיבי להורדת גלוקוז הדם, המלווה בהורדת רמת חומצות השומן, ישמר את תאי הבטא וישפר את תפקודם. במחקר שפורסם לאחרונה ב-Lancet ¹ השתתפו 380 חולי סוכרת מאובחנים לראשונה עם רמות סוכר הדם מעל 300 מ"ג%. החולים טופלו אגרסיבית באינסולין או בתרופות דרך הפה למשך שבועיים. הוכח שהטיפול המוקדם באינסולין שיפר ושימר את תפקוד תאי הבטא, לאחר שנה, ב-60 אחוז מהחולים, לעומת 25 אחוז בלבד במטופלי הכדורים (1 fig).

ממצא יוצא דופן זה, המחזק על ידי עבודות נוספות במהלך חמש השנים האחרונות, מצריך אותנו לחשיבה חדשה ולגישה אגרסיבית יותר בטיפול בחולי סוכרת חדשים.

מסתבר שלטיפול המוקדם בסוכרת יש חשיבות רבה לא רק בשימור תאי הבטא ושיפור תפקודם אלא גם במניעה של סיבוכים מאוחרים.

מספר מחקרי ענק שפורסמו במהלך 2008-2009 מדגישים את החסרונות היחסיים בטיפול המאוחר הכרוך בסיכון גבוהה יותר מחד ובאפקטיביות נמוכה יותר מאידך:

מחקר ה-ACCORD ², על יותר מ-10,000 חולי סוכרת בגיל מעל ל-60 עם סוכרת ממושכת, הדגים את הסיכון הקיים כשאנו מנסים להביא לאיוון אופטימלי $HbA1c < 6\%$ בחולי סוכרת סוג 2 עם סוכרת מתקדמת וצורך בטיפול אינטנסיבי באינסולין (77 אחוז) או שילוב של מספר תרופות בדרך הפה. במחקר זה, הניסיון להביא לאיוון מקסימלי היה כרוך בעלייה בתמותה של 22 אחוז.



יתרה מכך, הן ה-DCCT⁵ וה-UKPPS^{7,6}, לימדו אותנו שטיפול מוקדם בסוכרת בשלביה הראשונים של המחלה היה כרוך בפחות סיבוכים מחד ומאידך הביא להורדה בסיבוכים מיקרו ומקרוסקולריים לאחר כ-15 שנה בקבוצת הטיפול האינטנסיבית. זאת, למרות שאיזון הגלוקוז השתווה בשתי הקבוצות לאחר כשמונה שנות מעקב.

לסיכום, היפרגליקמיה גורמת נזק ניכר לכלי דם גדולים וקטנים כבר בשלביה המוקדמים של הסוכרת. חוסר טיפול מוקדם חושף את החולים לסיבוכים מאוחרים, גם אם מתקנים את רמות הסוכר מאוחר יותר, לפני שהופיעו הסיבוכים. יתר על כן, בשלביה המוקדמים של הסוכרת קל לשמור על ערכי גלוקוז תקינים מבלי לסכן את החולה ותוך מינימום תופעות לוואי, בעוד שהטיפול המאוחר כרוך בתופעות לוואי, בפרט השמנה והיפוגליקמיה, ויתרונותיו הולכים ומתמעטים ככל שהמחלה ממושכת יותר.

יתרון הטיפול המוקדם הוא ביכולת להביא לנרמול רמות סוכר הדם תוך סיכון מינימלי לחולה עם תרופות בטוחות: מטפורמין, אקרבוז, ג'נוביה ובייטא או מינונים נמוכים של סולפניל אוראה.

אם החולה מאובחן עם רמות סוכר גבוהות מ-300 מ"ג % או יותר $A1C > 9\%$, יש לשקול טיפול אינטנסיבי באינסולין למשך מספר שבועות כדי להעלות את סיכויי לשמר את תאי הבטא לאורך זמן.

הגישה הקיימת לטיפול בחולה סוכרת חדש מיד עם האבחנה, קרי שינוי אורח חיים וטיפול במטפורמין, מספקת רק אם הביאה אותנו ליעד מטרה של $A1C \leq 6\%$. עם $HbA1c > 6.5\%$, יש להוסיף טיפול נוסף.

זיכרון סוכר

גורם מרכזי להחלטות אלו הוא הממצא שתואר לאחרונה ונקרא "זיכרון סוכר". אם נשתדל לשמור חולה סוכרת בערכי $HbA1c < 7\%$, כלומר גבי בטיפול נוסף רק לאחר ש- $HbA1c > 7\%$, נחשוף את החולה לשנים של היפרגליקמיה וכתוצאה מכך, התיקון המאוחר של ערכי הסוכר, כפי שבוצע ב-ADVANCE, ב-ACCORD וב-VADT, לא ימנע כמעט את סיבוכי הסוכרת אך יגרום לתופעות לוואי קשות עקב הצורך בטיפולים בעל סיכון גבוה יותר (סולפניל אוראה, תיאזולידין ויאנסולין).

פרופ' איתמר רז, מנהל יחידת הסוכרת, האגף הפנימי, האגף הפנימי, בית החולים הדסה עין כרם, ירושלים



לירגלוטייד אנלוג הומאני חדש של GLP1

לירגלוטייד (Liraglutide), תרופה חדשה שנחשבת לאנלוג ההומאני הראשון ל-GLP1 וניתנת פעם אחת ביום. על יעילות התרופה, יתרונותיה ובטיחותה

פרופ' נעים שחאדה

שתי תרופות: Sitagliptin (Januvia) ו-Vildagliptin (Galvus).
Liraglutide היא תרופה חדשה שנחשבת לאנלוג ההומאני הראשון ל-GLP1 וניתנת פעם אחת ביום (מיוצרת על ידי חברת NovoNordisk). במאמר זה נדון ביעילות ובבטיחות תרופה חדשה זו.

רקע כללי

הירידה בתפקוד תאי β בלב לב היא אחת הבעיות המרכזיות בהתפתחות סוכרת מסוג 2. בעת קביעת האבחנה של הסוכרת, כ-50 אחוז מתאי β בלב לב אינם מתפקדים בהשוואה לאנשים עם סבילות תקינה לסוכר^{1,2}. בהסתמך על ניתוח מחקר UKPDS, הירידה בתפקוד תאי β היא תהליך פרוגרסיבי על אף טיפול תרופתי מתאים. אי לכך, רוב החולים מגיעים בסופו של דבר לאי ספיקה של תאי β המחייבת טיפול חלופי באינסולין^{1,2}. בחולי סוכרת מסוג 2, איבוד אפקט האינקרטינים מהווה גורם חשוב בירידה

סוכרת מסוג 2 היא מחלה פרוגרסיבית המתאפיינת בירידה בתפקוד תאי β , עמידות לאינסולין והיפרגליקמיה. הבנה יותר טובה של חשיבות האינקרטינים בפתופיזיולוגיה של מחלת הסוכרת מסוג 2 הביאה לפיתוח מגוון חדש של תרופות המתבססות על האפקט הטיפולי החיובי של GLP1. אפקטים חיוביים אלה כוללים: הגברת הפרשת האינסולין ודיכוי הפרשת הגלוקגון באופן תלוי ברמות הסוכר, האטת הפינוי הקיבתי, הגברת הרגשת השובע וירידה במשקל. כמו כן, אפקטים חיוביים אחרים על המערכת הקרדיווסקולרית.

התרופה הראשונה אשר אושרה בתחום זה על ידי ה-FDA בשנת 2005 היתה Exenatide (Byetta) של חברת Eli Lilly. תרופה זו בעלת אפקט אגונסטי לקולטן של GLP1 וגורמת להשגת האפקטים המטבוליים הרצויים של GLP1. גישה אחרת היתה העלאת רמת GLP1 בדם על ידי עיכוב האנזים המפרק GLP1 Dipeptidyl peptidase-4 (DPP4). כיום מאושרות לשימוש

של תפקוד תאי β . כידוע, אפקט זה מביא להגברת הפרשת האינסולין כתגובה לעלייה ברמות הסוכר והוא מתווח בעיקר על ידי שני פפטידים, GIP ו-GLP1, המופרשים מתאי K ו-L הנמצאים בירידת המעי כתגובה לאכילה³. הירידה באפקט האינקרטינים בחולי סוכרת מסוג 2 נובעת בעיקר מעמידות תאי β ל-GIP ו-GLP1. חשוב לציין שעמידות זו ממשיכה להיות עיקשת במינונים על-פיזיולוגיים של GIP לעומת תגובתיות טובה ל-GLP1 ולמעשה, טיפול תוך ורידי בפפטיד GLP1 בחולי סוכרת מביא לשיפור ניכר בהפרשת האינסולין תלויית הסוכר⁴. יתר על כן, עבודות שונות בחיות ניסיון הראו ש-GLP1 מפחית אפופטוזיס של תאי β ומגביר את התרבותם כך שהמסה של תאי β עולה⁵.

הבעיה העיקרית שעמדה בפני השימוש בהורמון זה כטיפול בחולי סוכרת היתה העובדה שמחצית החיים של GLP1 הומאני היא קצרה מאוד, דקה עד שתי דקות, וזה עקב הפירוק המהיר על ידי האנזים DPP4. עובדה זו הובילה לפיתוחם של תכשירים עמידים ל-DPP4 ובעלי מחצית חיים ארוכה יותר. יש לציין שרוב הטיפולים המקובלים היום בסוכרת אינם משמרים את התפקוד של תאי β ואינם מיועדים לטפל ברמות הגבוהות של גלוקוגן.

התכשירים החדשים המבוססים על אינקרטינים כוללים תרופות המעכבות את האנזים DPP4, Vildagliptin ו-Stagliptin (ניתנות דרך הפה) מורידות את HbA1c ב-0.7-1 אחוזים ואינן משפיעות על המשקל. (Byetta) Exenatide, שהיא GLP1 אנלוג עמיד ל-DPP4, ניתנת בשתי זריקות ביום וגורמת לירידה ב-HbA1c וגם לירידה במשקל⁶.

היתרון העיקרי של תכשירים אלה הוא שהם אינם גורמים לעלייה במשקל או לאירועי היפוגליקמיה, שני נושאים המהווים מחסום רציני בפני השגת איזון מטבולי מיטבי. מבחינת תופעות לוואי, ל-Exenatide יש תופעות לוואי גסטרואינטסטנליות, בעיקר בחילות והקאות, ולגבי מעכבי DPP4, תופעות הלוואי הן מינימליות⁷.

המבנה המולקולרי של לירגלוטייד

Liraglutide הוא אנלוג הומאני של GLP1 הניתן פעם ביום. הפיתוח נעשה על ידי הצבת חומצת אמינו ארג'נין במקום ליזין בעמדה 34 וחידור חומצת שומן לליזין בעמדה 26 (איור 1). הוספה זו מביאה להאטת הספיגה התת עורית ולקשירת הלירגלוטייד בצורה הפיכה לאלבומין, דבר המגן על המולקולה מפני הפירוק על ידי האנזים DPP4¹⁰. שינויים אלה מקנים לאנלוג זמן מחצית חיים של 11-13 שעות ופעילות ממושכת של 24 שעות. שלושה-ארבעה ימים לאחר תחילת הטיפול, רמת התרופה מגיעה לריכוז יציב בדם¹⁰.

יעילות קלינית

לירגלוטייד פועל כאגוניסט מלא לרצפטור של GLP1 ומקנה את פעילותו באיזון רמות הסוכר בחולי סוכרת מסוג 2 בעיקר על ידי:

- < הגברה תלוייה בסוכר של הפרשת האינסולין.
- < דיכוי הפרשת גלוקוגן (תלוי סוכר).
- < האטת פינוי הקיבה.

במחקרים קליניים בבני אדם דווח שטיפול בלירגלוטייד הביא לירידה משמעותית בערכי הסוכר בצום (ירידה של 60 מ"מ%), לירידה במשקל של כ-2.9 ק"ג וירידה של 1.7% ב-HbA1c¹¹. יתר על כן דווח על שיפור בתפקוד תאי β ¹², על ירידה בלחץ דם סיסטולי ודיאסטולי¹¹ ועל שיפור במדדים המעידים על סיכון קרדיווסקולרי: CRP, BNP, PATI¹³.

לירגלוטייד כטיפול יחיד – במחקר שנמשך כ-52 שבועות והשווה טיפול בלירגלוטייד לעומת סולפונילאוריה (Glimepiride) בחולי סוכרת מסוג 2, שיעור המטופלים אשר השיגו HbA1c פחות משבעה אחוזים היה משמעותי גדול יותר באלה שטופלו בלירגלוטייד לעומת טיפול ב-Glimepiride. כמו כן היה הבדל משמעותי בשינוי במשקל של המטופלים כאשר במוצע

החולים המטופלים בלירגלוטייד ירדו ביותר משני ק"ג, לעומת עלייה ביותר מק"ג אחד בחולים שטופלו בסולפונילאוריה. 29 אחוז מהחולים שטופלו בלירגלוטייד דיווחו על בחילות, לעומת תשעה אחוזים בקבוצת הסולפונילאוריה. מספר התקפי היפוגליקמיה קלים היה משמעותי גבוה יותר בקבוצה שטופלה בסולפונילאוריה¹⁴.

לירגלוטייד בטיפול משולב – בנושא שילוב של לירגלוטייד עם תרופות אחרות לטיפול בסוכרת מסוג 2, דווח על שתי עבודות (הוספת לירגלוטייד לתרופה אחרת):

שילוב לירגלוטייד עם סולפונילאוריה לעומת רויגלטזון עם סולפונילאוריה: הירידה ב-HbA1c וברמת הסוכר בדם היתה משמעותית גדולה יותר בקבוצה שטופלה בלירגלוטייד לעומת רויגלטזון¹⁵.

שילוב של לירגלוטייד עם מטפורמין לעומת סולפונילאוריה עם מטפורמין: במחקר זה הוספת לירגלוטייד פעם ביום לטיפול ראשוני במטפורמין גרמה לירידה במשקל ולפחות התקפי היפוגליקמיה בהשוואה להוספת סולפונילאוריה (Glimepiride), אצל חולי סוכרת מסוג 2. לא היה הבדל מבחינת איזון ערכי הסוכר¹⁶.

לירגלוטייד בטיפול משולש – נעשו שתי עבודות שהעריכו לירגלוטייד בטיפול משולש עם מטפורמין + רויגלטזון ועם מטפורמין + סולפונילאוריה.

הוספת לירגלוטייד לטיפול במטפורמין + רויגלטזון הביאה לירידה משמעותית ב-HbA1c ובערכי סוכר בצום. יש לציין ש-30 אחוז מהמטופלים דווחו על בחילות¹⁷. במחקר השני, הוספת לירגלוטייד לטיפול במטפורמין + סולפונילאוריה הראתה יתרון מבחינת הורדת HbA1c והורדת משקל בהשוואה לאינבול¹⁸. באותה עבודה נעשתה השוואה בין הוספת לירגלוטייד לבין הוספת אינסולין בזאלי (Glargine). מבחינת ערכי סוכר בצום, לא היה הבדל בין שתי הקבוצות, אך מבחינת השגת ערכי יעד של HbA1c ומבחינת משקל המטופלים, התוצאות היו טובות יותר בקבוצה שקיבלה תוספת של לירגלוטייד. בקבוצת הלירגלוטייד דווח על חמישה מקרי היפוגליקמיה קשה (כנראה עקב השילוב עם סולפונילאוריה) ו-14 אחוז מהמטופלים דיווחו על בחילות. אחוז זה ירד לשני אחוזים עד ארבעה אחוזים במהלך המחקר.

בטיחות התכשיר

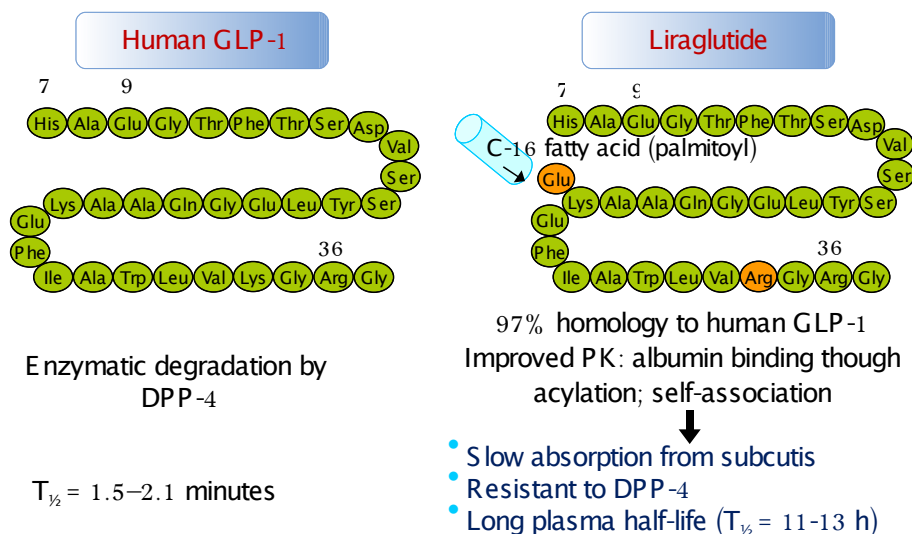
לירגלוטייד הוא תכשיר חדש הנסבל יפה על ידי המטופלים. הסיכון לפתח היפוגליקמיה הוא נמוך מאוד אפילו אצל מטופלים המקבלים סולפונילאוריה. תופעת הלוואי השכיחה ביותר היא הופעת בחילות בשבועות הראשונים של הטיפול ולאחר מכן יש ירידה משמעותית בחומרתן עד כדי היעלמות. כמו כן דווח על אחוז קטן של מטופלים אשר מפתחים נוגדנים כנגד התכשיר. בעניין הימשכות הבחילות והופעת הנוגדנים, יש יתרון ברור של לירגלוטייד לעומת Exenatide¹⁹.

נושאים בטיחותיים שעדיין לא סוכמו סופית כוללים: דווח על מקרים של גידולים בתאי C, בבלוטת התריס בחיות ניסיון מכרסמים, אך לא דווח על מקרים דומים בבני אדם (נראה שמדובר בתופעה מיוחדת למכרסמים)¹¹. כמו כן דווח על הקשר בין רמות גבוהות של GLP1 והתפתחות nesidioblastosis והיפוגליקמיה בחלק קטן מהחולים אשר עברו ניתוח מעקף קיבה²⁰. נושאים אלה דורשים המשך מעקב וביור.

לסיכום, המחקרים שהוצגו הראו בצורה ברורה את היעילות והבטיחות של האנלוג ההומני של GLP1, לירגלוטייד, בטיפול בחולי סוכרת מסוג 2.

לירגלוטייד ניתן פעם אחת ביום וגורם לרגולציה תלוייה ברמת הסוכרת של הפרשת אינסולין וגלוקוגן ביחד, דבר המביא לאיזון יעיל אצל חולי סוכרת מסוג 2 עם סיכון נמוך מאוד להתפתחות היפוגליקמיה. יתר על כן, לעומת טיפול באינסולין, סולפונילאוריה או גליטזונים, לירגלוטייד מביא לירידה במשקל בחולי סוכרת מסוג 2 שמנים, עובדה המהווה יתרון טיפולי עצום.

Liraglutide is a once-daily, human GLP-1 analogue



Knudsen et al, J. Med Chem 2000;43:1664-1669; Degn et al, Diabetes 53:1187-1194, 2004.

הוספת סולפונילאוריה, אינסולין בזאלי וכאופציות נוספות אנלוג של GLP1 או פיוגליטזון. אין ספק שהוספת טיפול באנלוג של GLP1 כמו לירגלוטייד הניתן פעם ביום היא אופציה אטרקטיבית ביותר כתוספת למטפורמין, במיוחד כאשר יש צורך בהורדת משקל והקטנת הסיכון של היפוגליקמיה. אופציה זו תהפוך להיות מתבקשת יותר לאחר סיומן של עבודות המראות את יעילות האנלוגים של GLP1 במניעת התהליך הפרוגרסיבי של המחלה, בנוסף לאפקטים חיוביים על המערכת הקרדיווסקולרית.

פרופ נעים שחאדה, מנהל המרפאה לסוכרת ילדים ומתבגרים, הקריה הרפואית לבריאות האדם, רמב"ם; חבר בוועדה המדעית המייעצת של לירגלוטייד

עדויות ראשוניות מראות אפקט חיובי של לירגלוטייד על המסה והתפקוד של תאי β אך יש צורך במחקרים ממושכים בבני אדם להערכת ההשפעה החיובית הזו. כמו כן, בדיקת ההשפעה על מניעת התקדמות המחלה והתפתחות אי הספיקה של תאי β .

נושא מעניין מאוד הוא השפעת התרופה על המערכת הקרדיווסקולרית: שיפור התפקוד הקרדיאלי לאחר התקף לב, שיפור התפקוד האנדותרליאלי, הורדת לחץ הדם והגברת הפרשת הנתרן דרך הכליות^{24,13,11}. כל זה מחייב תכנון מחקרים שמטרתם הראשונית היא בדיקת האפקטים הקרדיווסקולריים. בהתאם לקווים המנחים של ה-ADA וה-EASD, הטיפול הראשוני בסוכרת מסוג 2 הוא מטפורמין ושינוי אורח חיים. השלב השני של הטיפול מתבסס על

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. Turner RC. Diabetes Care 21 (suppl. 3), c35-c38: 1998.
2. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. JAMA 281 (21): 2005-2012: 1999.
3. Vilsboll T, Holst JJ. Diabetologia 47 (9), 357-366: 2004.
4. Kjems LL, Holst JJ, Volund A, Madsbad S. Diabetes 52 (2), 380-386: 2003.
5. Baggio LL, Drucker DJ. Gastroenterology 132 (6), 2131-2157: 2007.
6. Amori RE, Lau J, Pittas AG. JAMA 298 (2), 194-206: 2007.
7. Madsbad S, Krarup T, Deacon CF, Holst JJ. Cur. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care 11 (4), 491-499: 2008.
8. Richetr B, Banderia - Echlter E, Bergerhoff K, Lerch CL. Cochrane Database Syst. Rev. (2), Cd006739: 2008.
9. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Diabetes Care 32 (1), 193-203: 2009.
10. Agerso H, Vicini P. Eur. J. Pharm. Sci. 19 (2-3), 141-150: 2003.
11. Vilsboll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, et al. Diabetes Care 30 (6), 1608-1610: 2007.
12. Vilsboll T, Brock B, Perrild H, et al. Diabet. Med. 25 (2), 152-156: 2008.
13. Courreges JP, Vilsboll T, Zdravkovic M, et al. Diabet. Med. 25 (9), 1129-1131: 2008.
14. Garber A, Henry R, Ratner R et al. Lancet 373 (9662), 473-481: 2009.
15. Marre M, Show J, Brandle M, et al. Diabet. Med. 26(3), 268-278: 2009.
16. Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Diabetes Care 32 (1), 84-90: 2009.
17. Zinman B, Gerich J, Buse J, et al. Diabetologia 51 (suppl. 1) S359: 2007.
18. Russell Jones D, Vaag A, Schmitz O et al. Diabetes 57, A159-A160: 2008.
19. Blonde L, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide: superior glycemic control vs. exenatide when added to metformin and / or SU in type 2 diabetes. Presented at: Canadian Diabetes Association Annual General Meeting. Montreal QB, Canada, 16 October 2008.
20. Service GJ, Thompson GB, Service FJ, et al. N. Eng. J. Med. 353 (3), 163-167: 2002.
21. Moreno C, Mistry M, Roman RJ. Eur. J Pharmacol. 434 (3), 163-167: 2002.

תסמונת מטבולית במתבגרים ובצעירים

הגדרת התסמונת המטבולית בקרב ילדים, מתבגרים וצעירים, איתור גורמי סיכון ייחודיים לקבוצת גיל זו, מאפייניה והקשר בינה לבין התפתחות עמידות לאינסולין וטרשת עורקים מואצת

ד"ר אמיר תירוש

התסמונת המטבולית היא צבר של הפרעות מטבוליות, פיזיולוגיות ואנדרופומטריות, המופיעות בשכיחות גבוהה יחידו, במנגנון שאינו ברור דיו, ומהווה גורם סיכון חשוב להתפתחות סוכרת מסוג 2 ולתחלואה קרדיווסקולרית. עם העלייה בשכיחות סוכרת ומחלת לב איסכמית בקרב קבוצות גיל צעירות יותר בשנים האחרונות, התעורר עניין רב וצורך באפיון גורמי הסיכון ואיתורם כבר בגילאים צעירים על מנת שניתן יהיה להפעיל התערבות למניעה ראשונית של תחלואה ותמותה ממחלות אלו. הגדרת התסמונת המטבולית בקרב ילדים, מתבגרים וצעירים וכן איתור גורמי סיכון ייחודיים לקבוצת גיל זו, שאינם בהכרח נכללים בהגדרת התסמונת בגיל המבוגר יותר, הם חיוניים לצורך הבנה טובה יותר של התהליכים הפתופיזיולוגיים המקשרים בין התסמונת המטבולית על מאפייניה השונים ובין התפתחות עמידות לאינסולין וטרשת עורקים מואצת, הבאות לידי ביטוי קליני מוקדם.

במסגרת סקירה זו נעשה מאמץ להציג גם את הנתונים הקיימים כיום לגבי האוכלוסיה הצעירה בישראל, אשר למרות מאפיינים סביבתיים שונים ורקע גנטי מגוון, דומה בהיבטים רבים לאוכלוסיית הצעירים במדינות מערביות רבות אחרות.

הגדרת התסמונת המטבולית

התיאור הראשון של התסמונת בספרות כבר לפני כ-90 שנה מופיע כנוכחות של יתר לחץ דם, היפרגליקמיה והיפראוריזמיה¹. עם זאת, התסמונת המטבולית קיבלה תשומת לב אמיתית רק ב-20 השנים האחרונות, בעקבות פרסומו של Reaven² ב-1988, שהצביע על הקשר בין עמידות לאינסולין והתופעות הרבות הנלוות להפרעה מטבולית זאת. חשוב לציין כי כבר כשלוש שנים לפני מאמרו של Reaven, התפרסם מחקר ישראלי של Modan וחב³ שהצביע על רמות אינסולין גבוהות כחוליה המרכזית המקשרת בין עמידות לאינסולין, השמנה ויתר לחץ דם, והיווה את הבסיס להגדרת התסמונת המטבולית כפי שאנו מכירים אותה כיום.

במהלך השנים נוספו נתונים ממחקרים רבים במבוגרים המצביעים על מספר תופעות המופיעות בשכיחות גבוהה עם השמנה ועמידות לאינסולין, אשר הוצעו להיכלל בהגדרה של התסמונת המטבולית, כגון הפרעות במשק הגלוקוז והשומנים, ערכי לחץ דם גבוהים, עלייה במדרי דלקת, קרישיות יתר ועוד.

רק ב-1998, ארגון הבריאות העולמי היה הראשון שהציע הגדרה רשמית לתסמונת המטבולית בבוגרים⁴, כאשר ב-2001 הציע ה-NCEP (National Cholesterol Education Program) הגדרה פשוטה יותר לשימוש⁵, אשר רווחת בשימוש גם כיום. הגדרה חדשה יותר, המתאימה למגוון אוכלוסיות רחב יותר, הוצעה על ידי פדרציית הסוכרת הבינלאומית (IDF) בשנת 2005⁶. איגודים מקצועיים שונים ברחבי העולם פרסמו בשנים האחרונות הגדרות רבות נוספות ושינויים או הסתייגויות מהגדרות אלו^{7,8}, שלא מצאתי לנכון לפרטם

בסקירה זו.

שלוש ההגדרות המרכזיות של התסמונת המטבולית במבוגרים מפורטות בטבלה מס' 1, שבה ניתן להבחין כי למרות ההבדלים בהגדרת התסמונת, רב המשותף על השונה וכולן מתבססות בהגדרת התסמונת המטבולית על השמנה מרכזית, דיסגליקמיה, לחץ דם מוגבר, רמות HDL כולסטרול נמוכות ורמות טריגליצרידים גבוהות.

בשנים האחרונות, עם העלייה המדאגה בשיעורי ההשמנה בקרב הגיל הצעיר הן בישראל והן בעולם כולו, התעורר עניין רב בהגדרה ואפיון של התסמונת המטבולית גם בילדים, במתבגרים ובמבוגרים צעירים^{9,10}. מגוון ההגדרות לתסמונת המטבולית בקרב קבוצה זו גדול בהרבה ממספר ההגדרות אשר קיימות עבור האוכלוסיה הבוגרת ועד כה לא קיימת אף הגדרה רשמית לאבחנה של תסמונת מטבולית בגיל הצעיר. השפעתה של השמנה מרכזית על הפרמטרים השונים המרכיבים את התסמונת המטבולית אינה ברורה באותה המידה בגילאים אלה. בנוסף, גם הסיכון העתידי לתחלואה לבבית ולסוכרת אינו נחקר דיו בגילאים הצעירים. חשוב לזכור כי במהלך גיל ההתבגרות קיים מצב פיזיולוגי של עמידות לאינסולין, המקשה עוד יותר את קביעת ערכי הסף להגדרת ערכים פתולוגיים בקבוצת הגיל השנונית. מקובל להשתמש באחת מההגדרות הקיימות עבור האוכלוסיה הבוגרת (לרוב זו של ה-NCEP) עבור צעירים מעל גיל 20 שנה. בגילאים צעירים יותר ובעיקר באוכלוסיית הילדים מקובל להשתמש באחוזונים של הפרמטרים השונים על מנת לקבוע ערכים פתולוגיים להרכבת התסמונת המטבולית. טבלה מס' 2 מתארת מספר מההגדרות לאבחנה של התסמונת המטבולית במתבגרים¹¹⁻²⁷.

כפי שניתן להבחין, למרות שימוש בפרמטרים דומים בין המחקרים השונים, הרי שהקריטריונים להגדרת התסמונת שונים בין קבוצה לקבוצה בערכיהם ובשיטות המדידה. בנוסף, ההבדלים הניכרים בין קבוצות גיל שונות ובין מקומות שונים ברחבי העולם כמעט שאינם מאפשרים את קביעתה של הגדרה אחידה. המשמעות, כפי שניתן לראות בטבלה 2, היא כי לא ניתן לקבוע היום בוודאות את שיעורי הימצאותה של התסמונת המטבולית בקרב בני נוער ומבוגרים צעירים, הנעים במחקרים השונים בין אחוזים בודדים ועד כדי 50 אחוז מהאוכלוסיה.

כיצד בכל זאת מומלץ להגדיר את התסמונת המטבולית באוכלוסייה הצעירה? לאחרונה פרסמה פדרציית הסוכרת הבינלאומית (IDF) הצעה לאבחנה של התסמונת המטבולית באוכלוסיה הצעירה על מנת לשמור על אחידות במחקרים הקליניים השונים ברחבי העולם. ההצעה דומה מאוד לקריטריונים הקיימים עבור האוכלוסיה הבוגרת ועל פיה, בנערים בגיל 16 ומעלה יש להשתמש בקריטריון ה-IDF שנקבע עבור האוכלוסיה הבוגרת (טבלה מס' 1). עבור נערים צעירים יותר, בגילאי עשר שנים עד 16 שנה, יש לקבוע את קריטריון היקף המותניים כחריג אם הוא שווה או גבוה יותר מאחוזון 90 לגיל ולמין. יתר ארבעת

הקריטריונים המשמשים לאבחנה (רמות סוכר, לחץ דם, רמות HDL כולסטרול ורמות טריגליצרידים) נותרו זהים בערכיהם לאלה שבאוכלוסיה המבוגרת.

אפידמיולוגיה

כאשר משתמשים בקריטריונים של ה-IDF המפורטים לעיל להערכת שיעורי התסמונת המטבולית במתבגרים ובמבוגרים צעירים, נמצא כי במהלך גיל ההתבגרות קיימת עלייה במאות אחוזים בשיעורי התסמונת. באחד המחקרים נמצא כי שיעור התסמונת המטבולית בצפון אמריקה הוא שלושה אחוזים בקרב ילדים בגיל 13 שנים ועולה פי שלושה עד לכדי תשעה אחוזים במעקב אחרי אותם ילדים עד גיל 19 שנה²⁸. גם במחקרים אחרים עולה כי שיעור התסמונת המטבולית בקרב מתבגרים נע בין חמישה עד עשרה אחוזים^{29,30} ועד כ-11.5 אחוז בקרב בני נוער מקנדה³¹.

לגבי שכיחות התופעה בישראל, קיים מעט מידע. ככל הידוע לי, עד מועד כתיבת סקירה זו לא בוצע בישראל סקר אפידמיולוגי נרחב על קבוצת הגיל הצעירה (מתבגרים ובוגרים צעירים) על מנת להתחקות אחרי שיעורי התסמונת המטבולית. עם זאת, ממספר מאמרים שפורסמו לאחרונה עולה כי בקבוצות ספציפיות באוכלוסיה, כגון ילדים הסובלים מהשמנת יתר³² או גברים ערבים בעלי עודף משקל ($BMI < 27$ ק"ג/מ²)³³, שיעור התסמונת המטבולית דומה ברובו למדווח בעולם המערבי ואולי אף גבוה יותר בחלק מהמקרים. הדומגת טובה להערכת גורמי הסיכון הקרדי-מטבוליים ומאפייני התסמונת המטבולית בקרב האוכלוסיה הישראלית ניתן למצוא בנתוני חיל הרפואה של צה"ל, המבצע בדיקות תקופתיות עתיות לאוכלוסיית משרתי הקבע ובהן נבדקים פרמטרים רבים. בשנים האחרונות הצטברו במאגרי המידע של חיל הרפואה נתונים על עשרות אלפי נבדקים ובאמצעות הפרסומים הרבים המופיעים בספרות המקצועית ממאגר נתונים זה, ניתן ללמוד רבות על שכיחות מאפייניה של התסמונת המטבולית במדינת ישראל בקרב האוכלוסיה הצעירה.

במאמרים קודמים בהם עסקנו בתיאור גורמי הסיכון לסוכרת ולמחלה קרדיוסקולרית בקרב אוכלוסיה זו (גילאי 20-35 שנה), זיהינו כי למרות השוני הרב במבנה האוכלוסיה בישראל, ברקע הגנטי שלה ובמאפייניה הדמוגרפיים, בהשוואה לנתוני קוהורטות שפורסמו בעולם על האוכלוסיה הצעירה, קיים דמיון רב בפרמטרים המטבוליים והאנדרופומטרים³⁴. טבלה מס' 3 מסכמת את ממוצע הערכים של פרמטרים שונים בין האוכלוסיה הצעירה בישראל, בהשוואה לאוכלוסיות אחרות בעולם. ניתן לראות כי בדומה לאוכלוסיות אחרות, ממוצע מסת הגוף בקרב גברים ישראלים בשנות ה-30 לחייהם הוא כבר בתוך הטווח המוגדר כעודף משקל. באופן יוצא דופן ראוי לציין את ערכי ה-HDL כולסטרול

בקרב הנשים הישראליות, שנמצא גבוה במיוחד בהשוואה לאוכלוסיות אחרות. בבואנו לחקור את שיעורי התסמונת המטבולית בקרב אוכלוסיה זו, בשימוש בקריטריונים של ה-NCEP (טבלה מס' 1), ניתן לראות כי באוכלוסיה הישראלית קיימת עלייה הדרגתית בשיעור התסמונת המטבולית בגילאים הצעירים, באופן ליניארי, הן בנשים והן בגברים. בגילאי ה-20, שיעור התסמונת הוא כ-7.4 אחוזים בקרב הגברים וכ-3.8 אחוזים בנשים. בגילאי ה-40 המוקדמים, שיעור זה מונק לכ-25.9 אחוז בגברים ולכ-16 אחוז בקרב הנשים (גרף מס' 1). כאשר בוחנים את המאפיינים השונים של התסמונת המטבולית על פי מין (גרף מס' 2), ניתן לראות בבירור כי למרות שיעורי השמנה דומים בקרב נשים וגברים, עיקר ההבדל בשיעורי התסמונת המטבולית נובע מכך שבקרב גברים שיעור אלה שנמצאו עם ערכי לחץ דם גבוהים (מעל 130/85 מ"מ כספית) וערכי טריגליצרידים גבוהים (שווה או גבוה ל-150 מ"ג/ד"ל) היה גבוה עד כדי פי שניים מאשר בנשים. שיעור הגברים בגילאים צעירים אלה, שכבר נמצאים עם ערכי HDL נמוכים, נמצא גבוה במיוחד, כ-35 אחוז(1).

מאפייני התסמונת המטבולית בגיל צעיר - עמידות לאינסולין

רבים מצביעים על עמידות לאינסולין כעל המרכיב המרכזי בפתוגנזה של התסמונת המטבולית, כפי שבא לידי ביטוי בקריטריונים של ארגון הבריאות העולמי (WHO) לאבחנת התסמונת באוכלוסיה המבוגרת (טבלה מס' 1). יחד עם זאת, הביטוי לעמידות לאינסולין הוא שונה ככל הנראה בין אנשים שונים ותלוי ברקמות הספציפיות שבהן נצפית ירידה בפעילות הביולוגית של אינסולין. בנוסף, הצורך בקיום שיטה פשוטה ונוחה להגדרת התסמונת המטבולית, הן במסגרת מחקרים והן בשימוש קליני יומיומי, מחייב שימוש במדדים עקיפים לעמידות לאינסולין, רבים מהם אינם מדויקים דיו. לדוגמה, שימוש בערכי סוכר בצום מעל 100 מ"ג/ד"ל כאחד מהקריטריונים לאבחנת עמידות לאינסולין מבוסס על כך שעמידות לאינסולין בכבד, הגורמת לפגיעה ביכולת הכבד לדכא את תהליך יצירת הגלוקוז (גלוקוניאוגנזה), תתבטא ברוב המקרים בערכי סוכר גבוהים בצום. לעומת זאת, ייתכנו מצבים רבים שבהם קיימת עמידות לאינסולין שאינה באה לידי ביטוי בעלייה ברמות הגלוקוז בצום. אחת הדוגמאות לכך היא שחרור מוגבר של חומצות שומן חופשיות (de novo lipogenesis) מהכבד בעקבות עמידות לאינסולין, שגורם לפגיעה בתגובתיות לאינסולין ברקמת השריר³⁵.

הקשר בין עמידות לאינסולין בגיל הצעיר להתפתחות מואצת של תחלואה קרדיוסקולרית הוכח כבר בילדים, בהם נצפה כי רמות אינסולין גבוהות בגילאי

טבלה מס' 1. קריטריונים לאבחנת התסמונת המטבולית במבוגרים:

Component	WHO diagnostic criteria רמות גלוקוז גבוהות הין חיוניות לאבחנה + 2 קריטריונים נוספים	NCEP ATP III diagnostic criteria 3 מותץ 5 הקריטריונים	International Diabetes Federation הקריטריון הראשון הינו חובה לאבחנה + 2 קריטריונים נוספים
Abdominal/central obesity	Waist to hip ratio: >0.90 (men), >0.85 (women), or BMI >30 kg/m ²	Waist circumference: >102 cm in men, >88 cm in women	waist circumference ≥ 94cm for Europid men and ≥ 80cm for Europid women, with ethnicity specific values for other groups
Hypertriglyceridemia	≥150 mg/dL	≥150 mg/dL	≥ 150 mg/dL, or specific treatment for this lipid abnormality
HDL cholesterol	< 35 mg/dL for men, <39 mg/dL for women	<40 mg/dL for men, <50 mg/dL for women	< 40 mg/dL in males and < 50 mg/dL in females, or specific treatment for this lipid abnormality
blood pressure	>=140/90 mm Hg or documented use of antihypertensive therapy	≥130/85 mmHg or documented use of antihypertensive therapy	systolic BP ≥ 130 or diastolic BP ≥ 85 mmHg, or treatment of previously diagnosed hypertension
Glucose levels	Impaired glucose tolerance, impaired fasting glucose, insulin resistance, or diabetes	≥100 mg/dL *	FPG ≥ 100 mg/dL, or previously diagnosed type 2 diabetes if above 100 mg/dL, OGTT is strongly recommended
Microalbuminuria	Urinary albumin to creatinine ratio: 30 mg/g, or albumin excretion rate: 20 mcg/minute		

טבלה מס' 2. מספר הצעות לאבחנת תסמונת מטבולית בילדים ובמתבגרים (רשימת המאמרים המלאה מופיעה ברשימת המבואות, מאמרים 11 עד 27):

Components	Park 2006	Vikram 2006	Whincup 2005	Atabek 2005	Park 2005	Klein-Platat 2005	Esmailzadeh 2006	Gilardini 2006
Definition approach	NCEP	NCEP	NCEP	NCEP	NCEP	NCEP	NCEP	WHO
Waist circumference		MS-1A						≥97th P (controls)
Body mass index	90th P (age, sex)	≥90th P (sex)	>90th P (age, sex)		≥90th P (age, sex)	>95th P	≥90th P (age, sex)	≥97th P (controls)
Skinfolds				95th P (age, sex)				
Triglycerides	≥110 mg/dL	≥90th P	>90th P (age, sex)	>105 mg/dL (<10 y), >136 mg/dL (10+ years)	≥140 mg/dL	>90th	≥110 mg/dL	≥95th P (controls)
High-density lipoprotein cholesterol	≤40 mg/dL	<10th P	<10th P (age, sex)	<35 mg/dL	<40 mg/dL	<5th P	≤40 mg/dL	≤5th P (controls)
Blood pressure	SBP/DBP NHBPEP 1996: ≥90th P	SBP/DBP: ≥90th P or medication	SBP/DBP: NHBPEP 1996: >90th P (age, sex, height)	SBP/DBP: >95th P (age, sex)	SBP/DBP: ≥95th P (age, sex)	>90th P	SBP/DBP: 90th P (age, sex, height)	≥95th P (controls)
Glucose	≥110 mg/dL	110-126 mg/dL	>109 mg/dL	IFG (≥110 mg/dL) or IGT	≥110 mg/dL or known DM	>109 mg/dL	≥110 mg/dL	IFG, IGT, DM (WHO 1999)
Insulin								HOMA-IR >median (Tanner stage)
ALT				Mid-puberty: >30 mU/L				
Micro-albuminuria								AER 20-200 µg/min
Definition	3 or more	3 or more						IFG, IGT, or DM and/or IR plus 2 or more
Study Population	Nuclear families	Adolescents and young Adults	4 towns	Obese children	Population-based	Intervention study	Population-based	Obese children
Study location	Seoul, Korea	India	UK	Konya, Turkey	Korea	France	Tehran, Iran	Milan, Italy
Age (range or mean)	11 to 19	14 to 19	13 to 15	7 to 18	10 to 19	12	10 to 19	9 to 18
Sample size	229	793	383	169	1594	120	3036	162
Prevalence	1.9 to 10.3%	0.50%	2%	27.20%	3.30%	0 to 25%	NS	25%

רשימת המאמרים המצוינים בטבלה מופיעה על פי מספרם ברשימת המבואות בסיומו של מאמר זה. גרף מספר 1: הקריטריונים לאבחנה מפורטים בטבלה מס' 2, על פי ה-NCEP ATP-III. יש לציין כי עבור נתוני ההשמנה, בהעדר מידע על היקף המותניים באוכלוסיה זו, הוגדרו הערכים הפתולוגיים לצורך הגדרת השמנה מרכזית בהתאם למקובל בספרות ועל פי עקומות מתאם בין BMI והיקף המותניים. על פי עקומות אלו, BMI פתולוגית הוגדרה כערך הגדול או שווה ל-28.8 ק"מ/מ"ר בגברים או גדול/שווה ל-26.2 ק"מ/מ"ר בנשים³⁰⁰.

בקרוב גברים בעלי עודף משקל והשמנה, מנבאים סיכון מוגבר להתפתחות סוכרת מסוג 2. ייתכן שבגילאים אלה ערכי סוכר הקרובים לגבול העליון של הגדרת הנורמוגליקמיה כבר משקפים מידה מסוימת של עמידות לאינסולין ברמת הכבד³⁴.

השמנה

השמנה נמצאת באסוציאציה חזקה עם עמידות לאינסולין, התפתחות עתידית של סוכרת ושל תחלואה קרדיווסקולרית^{42,41}. בדומה לתצפיות באוכלוסיה הבוגרת, ירידה במשקל בקרב מתבגרים נמצאה כמשפרת את התגובות לאינסולין⁴³. למרות ששיעורי ההשמנה בקרב ילדים ובני נוער עלו מאוד בשנים האחרונות ובארצות הברית דווח כי יותר מ-20 אחוז מהילדים והמתבגרים סובלים מעודף משקל⁴⁴, טרם פורסמו עבודות המצביעות על ירידה בהתפתחות סוכרת ואירועים קרדיווסקולריים בעקבות התערבות לירידה במשקל בגיל הצעיר. חשוב לציין כי השמנה בקרב בני נוער וילדים מהווה את גורם הסיכון החזק ביותר להשמנה בגיל המבוגר⁴⁵ וייתכן כי מרבית הסיכון העודף להתפתחות סוכרת ומחלות לב מתווך דרך ההשמנה בגיל המבוגר יותר. עם זאת, הן בקרב ילדים ומתבגרים והן בקרב בוגרים בקבוצות הגיל הצעירות (20-30 שנה) טרם נמצא כי התערבות להורדת משקל מונעת את התפתחותן של מחלות אלו. נתונים תומכים לכך ניתן למצוא בשני מחקרי מעקב תצפיתיים בקרב משרתי הקבע בחיל הרפואה הישראלי אשר הדגימו כי גברים בגילאי ה-20 אשר ירדו במשקלם במהלך שנות המעקב שיפרו משמעותית את פרופיל ההפרעות המטבוליות הנלוות להשמנה (פרמטרים שונים של התסמונת המטבולית) והורידו משמעותית את הסיכון שלהם לפתח סוכרת מסוג 2 כחמש עד עשר שנים מאוחר יותר, ובמידה פחותה

שש עד תשע שנים מהווה גורם סיכון לעלייה בלחצי הדם בגיל ההתבגרות³⁶. במחקר אחר נמצא כי רמות אינסולין גבוהות בילדות ובגיל ההתבגרות מנבאות צבירה מהירה של גורמי סיכון קרדיווסקולריים בקרב בוגרים צעירים (בשנות ה-20 וה-30 לחייהם)³⁷. חשוב לזכור כי בגיל ההתבגרות קיים מצב פיזיולוגי של עמידות לאינסולין^{39,38}. מבחני CLAMP איאוגליצמים (הדרך הרגילה ביותר לאבחנה של עמידות לאינסולין) הדגימו כי ירידה ברגישות לאינסולין נצפית כבר בתחילת תהליך ההתבגרות, תהליך הפיך המסתיים עם סיום שלב זה³⁹. אחת הסיבות המוצעות לכך היא שינוי בפרופיל ההורמונלי בגילאים אלה ועלייה ניכרת ברמות הורמון הגדילה, IGF-1, והורמוני המין, אשר ידועים כבעלי אפקטים נוגדים לפעילות האינסולין (Counter regulatory effects)⁴⁰.

לא ברור האם התפתחות של התסמונת המטבולית, המבטאת עמידות לאינסולין חמורה יותר מזו הנצפית בתהליך הפיזיולוגי של ההתבגרות, נובעת מהפרשה גבוהה יותר של הורמונים המאפיינים את תהליך ההתבגרות, או עקב תהליכים אחרים, כפי שתואר באוכלוסיה המבוגרת יותר, שאינם כוללים בהכרח רמות גבוהות של הורמונים הנוגדים את פעילות האינסולין.

כיון ששימוש בערכי הסוכר בצום הוא קריטריון מקובל לצורך אבחנה של תסמונת מטבולית וללא ספק הנוח והזמין ביותר לשימוש בעבודה הקלינית, חשוב לזכור כי ייתכן שעבור קבוצת הגיל הצעירה (דוגמת אנשים בגילאי 20-30 שנה), ניתן להדגים עלייה בסיכון לסוכרת ובגורמי סיכון קרדיווסקולריים כבר בערכי סוכר נמוכים מ-100 מ"מ/ד"ל, המשמש כיום כערך הסף להגדרת רמות סוכר מופרעות בצום³⁴. במחקר גדול מנתוני חיל הרפואה בישראל, נמצא כי עבור קבוצת הגיל הצעירה, ערכי סוכר הגבוהים מ-85-90 מ"מ/ד"ל, בעיקר

טבלה מס' 3. ממוצע הערכים של פרמטרים שונים בין האוכלוסיה הצעירה בישראל, בהשוואה לאוכלוסיות אחרות בעולם

		Israeli		Finland ³¹		USA (south) ³²		USA ³³	USA ³⁴
		population ³⁰						(north)	(nation wide)
Sex	(M/F)	M	F	M	F	M	F	M	M F
Age	(years)	34.1	33.7	33.1	33	32	32	29.7	24.9 24.9
BMI	(kg/m2)	26.1	24.3	26	24.7	28	27	26	24.4 24.5
Systolic BP	(mmHg)	117.5	109	122.5	113	115	108	134.6	114.9 106.4
Diastolic BP	(mmHg)	75.6	70.7	73.9	69.3	71	68	78.2	70.6 66.8
Fasting Glucose	(mM)	92	86	-	-	-	-	-	85 81
Total chol.	(mg/dL)	200	200.1	206.2	196.7	-	-	189.9	176.5 177.2
LDL chol.	(mg/dL)	127.4	120.8	134.7	122.8	137	123	-	110.3 143
HDL chol.	(mg/dL)	44.8	58.4	44.8	53.7	42	51	-	50.1 55.6
Triglycerides	(mg/dL)	137.3	103.8	139.3	103.5	143	130	-	80.5 66.2

רשימת המאמרים המציינים בטבלה מופיעה על פי מספרם ברשימת המבואות בסיומו של מאמר זה.

הרגימה שיפור בפרמטרים המטבוליים או בשיעורי התחלואה העתידית הנלווים לתסמונת המטבולית.

יתר לחץ דם

יתר לחץ דם היא אחת מההפרעות הנפוצות ביותר הנלוות להשמנה ולעמידות לאינסולין⁵⁶. עלייה בטוונס הסימפטטי הוכחה כבר בקרב בני נוער הלוקים בהשמנה⁵⁷ ונמצא כי, ככל הנראה, גם לאינסולין וגם ללפטין יש קשר ישיר להפעלת מערכת העצבים הסימפטטית⁵⁸. אינסולין גם נמצא כגורם באופן ישיר לאגירת נתון בכליה⁵⁹ ולגדילה של שריר חלק במערכת הווסקולרית⁶⁰ ובדרך זו תורם במנגנונים נוספים להתפתחות יתר לחץ דם.

במחקר גדול שנערך בפנילנד על מתבגרים ומבוגרים צעירים (אפיון האוכלוסיה מפורט בטבלה מס' 3) נמצא כי רמות אינסולין בצום ניכאו את רמות לחץ הדם שהתפתחו כשנים מאוחר יותר⁶⁶, עובדה המכוונת לכך שכלל הנראה השמנה ועמידות לאינסולין הן מהתופעות הראשוניות המופיעות בתסמונת המטבולית ואילו עלייה בערכי לחץ הדם מתפתחת מאוחר יותר.

במספר מחקרי מעקב נמצא כי רמות לחץ דם גבוהות בקרב ילדים ונערים מהוות גורם סיכון חזק להתפתחות התסמונת המטבולית במבוגרים יותר⁶¹. גם במחקרים שבוצעו בקרב האוכלוסיה בישראל נמצא כי עלייה בערכי לחץ הדם בקרב נערים, כבר בתוך הטווח התקין של ערכי לחץ הדם (ערכים הקטנים מ-85/130 מ"מ"כ ואף בטווח ערכים נמוך יותר) עולה הסיכון להתפתחות יתר לחץ דם מוקדם (בגילאי ה-30)⁶². בעבודה נוספת באוכלוסיה זו, שטרם פורסמה, נמצא גם שיעור גבוה במיוחד של התפתחות תסמונת מטבולית עד כדי 30 אחוז בקרב מבוגרים צעירים שערכי לחץ הדם שלהם היו גבוהים מ-80/120 מ"מ"כ בהיותם בני נוער.

הפרעות בשומני הדם ובכולסטרול

בדומה לתסמונת המטבולית בגיל המבוגר, גם בקרב צעירים ואפילו בקרב ילדים, נמצא כי השמנה מלווה בשכיחות גבוהה ביותר בעלייה ברמות הטריגליצרידים וירידה ברמות ה-HDL כולסטרול^{63,64}, הפרעה שכיחה מאוד בקרב אנשים עם עמידות לאינסולין וסוכרת מסוג 2. נתונים שהתקבלו מה-Bogalusa Heart Study הדגימו בנוסף גם עלייה בסך רמות הכולסטרול וברמות LDL כולסטרול⁶⁵. בקרב אנשים הלוקים בהשמנה מרכזית ובתסמונת המטבולית נמצא שיעור גבוה יותר גם של אפוליפופרוטאין CIII, המהווה סמן לליפופרוטאנים עשירים בטריגליצרידים וגורם ככל הנראה לעיכוב בפניניים מהפלזמה⁶⁶. במקביל לחלקיקים אלה, כבר בקרב ילדים הסובלים מהשמנה נמצא שיעור גבוה במיוחד גם של חלקיקי LDL קטנים ודחוסים^{67,68}. פרופיל שומנים זה הוא אטרוגני במיוחד ומסביר, לפחות בחלקו, את תהליך הטרשת המואצת המופיעה בגילאים

יותר גם את הסיכון לפתח היצרות קורונרית משמעותית^{47,48}.

מנתונים רבים שהצטברו בשנים האחרונות עולה כי למרות שמסת הגוף (BMI - Body Mass Index) נמצאת בקורלציה חזקה לתסמונת המטבולית ולהתפתחות סוכרת ומחלת לב בגיל הצעיר, המדד האנטרופומטרי של היקף המותניים, המעריך באופן טוב יותר את ההשמנה המרכזית (או הבטנית) ויסצרלית, נמצא כמנבא טוב יותר לגורמי הסיכון הקרדיו-מטבוליים^{49,48}. השומן היסצרלי, הממוקם בעיקר באומטוס וסביב איברי הבטן, הוכח בשיטות דימות מתקדמות (כגון MRI) כיעיל יותר מ-BMI או יחס מותן-יד, במיוחד בהערכת הסיכון הקרדיוסקולרי^{51,50}. בדומה לערכי ה-BMI, גם בערכי היקף המותניים קיים קושי בקביעת סטנדרטים אחידים לאבחנה ברחבי העולם עקב רמות שונות של סיכון עבור אותו היקף המותניים בקרב קבוצות אתניות שונות, ולכן הציעה ה-IDF ערכים עבור קבוצות אתניות שונות לצורך אבחנה של התסמונת המטבולית.

בישראל, מקובל להשתמש בערכי היקף המותניים הנקובים עבור האוכלוסיה הלבנה (Caucasian). חשוב לציין שהקשר בין השמנה וסמני דלקת כגון CRP (C-reactive protein) הודגם גם בצעירים⁵² ומהווה ככל הנראה חוליה מקשרת חשובה המסבירה את השכיחות המוגברת של אטרוסקלרוזיס מואץ בקרב צעירים הסובלים מהשמנה כמפורט מטה.

דלקת ועקה חמצונית חוגבת

בניגוד למידע רב הקיים על מבוגרים הסובלים מהשמנה ומהתסמונת המטבולית לגבי הקשר ההדוק הקיים במצבים אלה עם מדדי דלקת כגון CRP, IL-6 ו-TNFα⁵³ וכן על היותם של פקטורים אלה גורמי סיכון חשובים להתפתחות טרשת עורקים; הקשר בין השמנה, דלקת ותחלואה עתידית בקבוצות הגיל הצעירות יותר חסר ברובו. במספר מחקרים נמצא ככל זאת כי כבר באוכלוסיית הילדים ניתן למצוא רמות גבוהות של CRP באסוציאציה עם השמנה, רמות אינסולין גבוהות, דיסליפידמיה וערכים גבוהים של לחץ דם³⁰. לגבי הקשר בין התסמונת המטבולית ועלייה במדדים של סטרס חמצוני, קיימות מספר עדויות הקושרות עקה חמצונית עם פרמטרים שונים של התסמונת המטבולית בקרב מתבגרים ובוגרים צעירים^{54,28}. באחד המחקרים שבו בדקו 295 מתבגרים, נמצא כי עקה חמצונית מוגברת היא בקורלציה חזקה למידת ההשמנה והעמידות לאינסולין²⁸. גם בקרב ילדים צעירים יותר בעלי עודף משקל נמצאה עדות כי בנוכחות של התסמונת המטבולית נצפו ערכים גבוהים יותר של 8-איופורוסטאן (סמן לעקה חמצונית סיסטמית)⁵⁵. למרות העדויות הקיימות, דרוש עוד מידע רב לגבי התפקיד של תהליכים דלקתיים ועקה חמצונית בהתפתחות מואצת של תחלואה בצעירים הלוקים בתסמונת המטבולית. חשוב לציין כי נכון לעכשיו לא דווח על כל התערבות, תזונתית או תרופתית, למניעת תהליכים אלה אשר

מסוג 462 ובמידה פחותה גם את הסיכון לפתח אירועים קרדיוניים.⁴⁷

מחלות נוספות המופיעות בצעירים עם תסמונת מטבולית

הפרעה שכיחה המופיעה בשיעור גבוה בקרב נשים צעירות הסובלות בעלייה במסת השומן הויסצלי (התוך בטני) ומהתסמונת המטבולית היא היפראנדרוגניות⁶⁹. במצבים אלה, עד כדי 50 אחוז מרמות הטסטוסטרון בסירקולציה מקורם מהפיתתם של אנדרוגנים חלשים המיוצרים באדרנל ובשחלה לטסטוסטרון ברקמת השומן. קיים קשר הדוק בין רמת טסטוסטרון גבוהה, במיוחד בקרב נשים, לבין עמידות לאינסולין, למרות שטרם הוכח קשר סיבה-תוצאה בין השתיים. האסוציאציה החזקה בין עמידות לאינסולין ורמות טסטוסטרון גבוהות מסבירה את השכיחות הגבוהה במיוחד של תסמונת מטבולית בקרב נשים צעירות הסובלות מתסמונת השחלות הפוליציסטית⁷⁰.

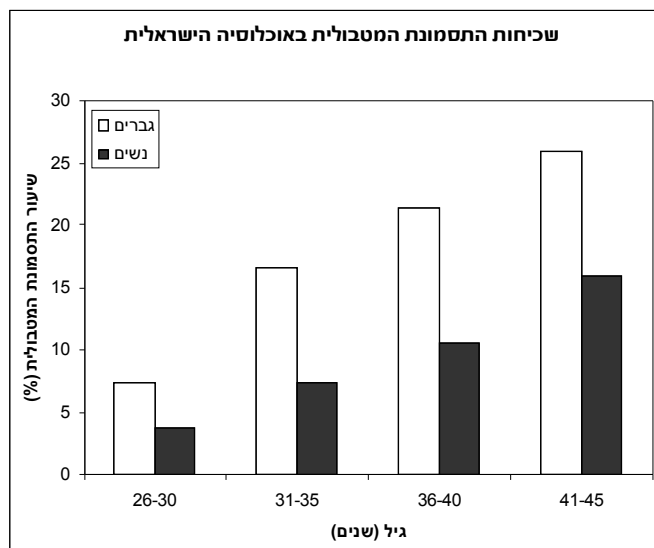
מחלה נוספת המופיעה בשכיחות גבוהה בקרב צעירים עם השמנה מרכזית ותסמונת מטבולית היא מחלת הכבד השומני שלא עקב אלכוהוליזם (NAFLD)⁷¹. הקשר בין הפרעה זו והתסמונת המטבולית במבוגרים ידוע שנים רבות, אבל לאחרונה נמצאו שיעורים גבוהים של NAFLD גם בקרב צעירים וילדים. במחקר שפורסם לאחרונה ובדק נוכחות כבד שומני בתינוקות שלאחר המוות נמצא כי NAFLD הגיע לשיעור של כ-38 אחוז בקרב ילדים שסבלו מהשמנת יתר⁷². הפרעה זו, שנובעת מקליטה מוגברת בכבד של חומצות שומן חופשיות המשחררות מתאי השומן העמידים לאינסולין, גורמת להיווצרות מצבורי שומן בתוך רקמת הכבד ולהתפתחות "hepatic steatosis" אשר בהמשך יכול להתקדם עד להתפתחות צירדהויס⁷³.

טיפול

נכון להיום, לא קיים טיפול ספציפי לתסמונת המטבולית או למצבור גורמי הסיכון הנכללים בה בקרב מתבגרים או בוגרים צעירים, למעט ירידה במשקל והגברת הפעילות הגופנית. מובן שכאשר קיימת אבחנה ברורה של דיסליפידמיה, יתר לחץ דם או סוכרת מסוג 2, המתפתחים בשכיחות גבוהה באוכלוסיה זו, יש לטפל בכל הפרעה על פי הקווים המנחים המקובלים. חשוב לזכור שירידה במשקל ושינוי אורח החיים נמצאו כטיפול היעיל ביותר עד כה, למרות שיעורי התמדה מאכזבים. עם זאת, גם ירידה במשקל של כעשרה אחוזים ממסת הגוף משפרת סבילות לגלוקוז ומורידה את מידת העמידות לאינסולין ואת ערכי לחץ הדם כבר בתוך שלושה חודשים והשפעתה החיובית נותרת גם כשנה לאחר ההתערבות⁷⁴. בילדים ובמבוגרים צעירים נמצא גם כי פעילות גופנית משפרת את הרגישות לאינסולין ואת תפקוד האנדותרל מעבר להשפעתה על ערכי הסוכר ורמות לחץ הדם^{75,76}.

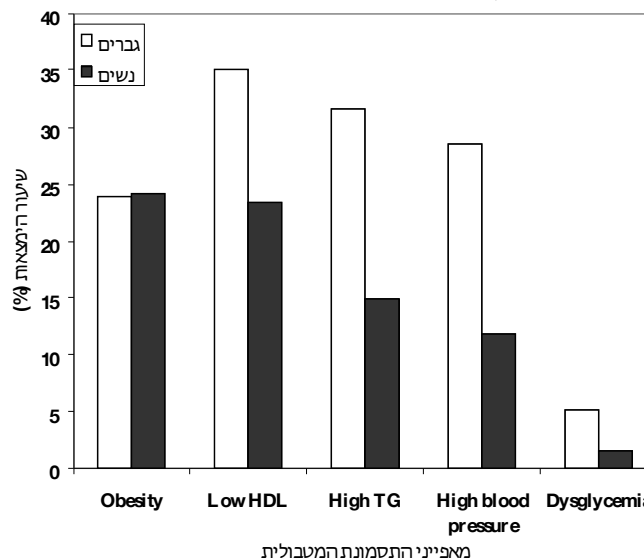
במחקרים קטנים יותר הוכח כי טיפול במטפורמין נמצא יעיל במתבגרים עם סוכרת מסוג 2 להורדת המשקל ולשיפור איזון ערכי הסוכר^{77,78}. טרם בוצעו מחקרים שבהם נוסה טיפול במטפורמין או בתרופות אנטי היפרגליקמיות אחרות בקרב מתבגרים או צעירים הנמצאים בסיכון להתפתחות סוכרת (כגון אלה הסובלים מהתסמונת המטבולית) עוד טרם התפתחותה.

לסיכום, ללא קשר לשיטת האבחנה או לקריטריונים הנבחרים לאפיין את התסמונת המטבולית בקרב מתבגרים וצעירים, במרכז של האבחנה בצעירים נמצאת ההשמנה המרכזית והעמידות לאינסולין הנלווית אליה. יחד עם זאת חשוב לזכור כי למרות שמרבית הלוקים בתסמונת המטבולית סובלים מהשמנה מרכזית, הרי שאנשים רבים בעלי עודף משקל בגילאים אלה לא מציגים את מגוון ההפרעות הנלוות לתסמונת. לאור הקושי הרב ליישם תכניות לירידה במשקל ולשינוי אורח החיים, חשוב למצוא כלים לאיתורן של קבוצות האנשים אשר נמצאים בסיכון גבוה במיוחד להתפתחות סוכרת ומחלת לב על מנת להשיג יעילות מקסימלית. דרושים מחקרי מעקב נוספים אחרי צעירים עם צבר גורמי הסיכון המאפיין את התסמונת המטבולית לצורך הבנת ההיסטוריה הטבעית של הפרעות אלו ועל מנת לאתר גורמי סיכון אשר משפיעים שונה על



שכיחות התסמונת המטבולית המבוססת על האבחנה של ה-NCEP ATP III (טבלה 2) באוכלוסיית משרתי הקבע במדינת ישראל על פי מין וקבוצות הגיל

גרף מספר 2. שכיחות נוכחות קריטריונים של התסמונת המטבולית בקרב נשים וגברים בישראל



אלה ואשר באה לידי ביטוי קליני באירועים קרדיוניים מוקדמים. מהמידע הקיים לגבי האוכלוסיה בישראל, ניתן לראות כי קיים הבדל ניכר בשכיחות הדיסליפידמיה בין גברים לנשים בגילאים הצעירים, כאשר שכיחות רמות גבוהות של טריגליצרידים ורמות נמוכות של HDL בקרב גברים גבוהה פי שניים בהשוואה לשכיחות הנצפית בנשים (גרף 2). במחקרים שערכנו נמצא כי בקבוצת הגיל הצעירה רמות הטרנזליצרידים קשורות בקשר חזק עם אורח החיים של הנבדק כגון הרגלי האכילה, מידת העישון ודרגת הפעילות הגופנית וכי רמות גבוהות של טריגליצרידים מהוות גורם סיכון חזק ובלתי תלוי בגורמי הסיכון האחרים להתפתחות תחלואה קרדיונית וסוכרת מסוג 2^{46,47}. חשוב לציין כי שינוי ברמות הטרנזליצרידים לאורך השנים, המלווה בשינוי באורח החיים, מספקות מדרד מהימן על שינוי בסיכון להתפתחות מחלות אלו. גברים צעירים בשנות ה-20 לחייהם, ששינוי את אורח חייהם, החלו לעסוק בפעילות גופנית וירדו במשקלם, הדימוי ירידה ניכרת בסיכון להתפתחות סוכרת

בהכרח לאוכלוסיה שאותה אנו פוגשים בעבודה הקלינית. עם זאת, עלינו להתייחס לצעיר הסובל מהשמנת יתר, גם אם סיבת פנייתו לרופא אינה קשורה למשקלו, כאל מי שטומן בחובו צבר גורמי סיכון קרידו-מטבוליים וכמי שתורמתנו המכרעת ביותר לבריאותו תושג בהערכת גורמי סיכון אלה, בהסתת תשומת ליבו של המטופל לצורך בירידה במשקל ולשיפור אורח חייו ובמידת הצורך בטיפול תרופתי להורדת סך הסיכון.

ד"ר אמיר תירוש, המכון האנדוקריני, המרכז הרפואי ע"ח. שיבא, תל השומר

אוכלוסיית הגיל הצעיר בהשוואה לאוכלוסיה המבוגרת, הנחקרת יותר (דוגמת הסיכון הרב שיש לרמות טריגליצרידים גבוהות דווקא בגיל הצעיר) וכן לאיתור גורמי סיכון חדשים המאפיינים את אוכלוסיית הגיל הצעיר. לגבי שיטת האבחנה של התסמונת המטבולית באוכלוסיה הצעירה, למרות הצורך הברור באחידות למטרות מחקר, הרי שבחיי היומיום ובאינטרקציה בין הרופא למטופל הצעיר, חשוב יותר, לעניות דעתי, לזכור את הקונספט של צבר גורמי הסיכון מאשר את ערכי הסף המדויקים עבור גיל, מין או קבוצה אתנית. ברוב המקרים, ערכים אלה המוצעים כתכופות בספרות המקצועית (טבלה 2) תקפים לאוכלוסיית המחקר שנבדקה בלבד ולא

.....{רשימה ביבליוגרפית}.....

- Kylin E. Studien ueber das hypertonie-hyepglykämie-hyperurikämiesyndrom. Zentralblatt fuer Innere Medizin 1923;44:105-27.
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595-607.
- Hyperinsulinemia. A link between hypertension obesity and glucose intolerance. Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M, Shitrit A, Fuchs Z. J Clin Invest. 1985 Mar;75(3):809-17.
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med 1998;15:539-53.
- Expert Panel on Detection EaToHBCIA. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486-97.
- International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2005. http://www.idf.org/webdata/docs/Metabolic_syndrome_definition.pdf. Accessed May 8, 2007.
- Grundt SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 2005;112:2735-52.
- Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. Endocrinol Pract 2003;9:237-52.
- Gross R, Brammli-Greenberg S, Gordon B, Rabinowitz J, Afek A. Population-based trends in male adolescent obesity in Israel 1967-2003. J Adolesc Health. 2009; 44:195-8.
- Daniels SR, Jacobson MS, McCrindle BW, Eckel RH, Sanner BM. American Heart Association Childhood Obesity Research Summit Report. Circulation. 2009; 119:e489-517.
- Torok K, Szelenyi Z, Porszasz J, Molnar D. Low physical performance in obese adolescent boys with metabolic syndrome. Int J Obes Relat Metab Disord 2001; 25:966-70
- Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Pediatr Adolesc Med 2003; 157:821-7.
- Andersen LB, Wedderkopp N, Hansen HS, Cooper AR, Froberg K. Biological cardiovascular risk factors cluster in Danish children and adolescents: the European Youth Heart Study. Prev Med 2003;37:363-7.
- Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TT, Ball G, Shaibi GQ, Goran MI. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:108-13.
- Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. N Engl J Med 2004;350:2362-74.
- Lambert M, Paradis G, O'Loughlin J, Delvin EE, Hanley JA, Levy E. Insulin resistance syndrome in a representative sample of children and adolescents from Quebec, Canada. Int J Obes Relat Metab Disord 2004;28:833-41.
- Goodman E, Daniels SR, Morrison JA, Huang B, Dolan LM. Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents. J Pediatr 2004;145:445-51.
- de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Circulation 2004;110:2494-7.
- da Silva RC, Miranda WL, Chacra AR, Dib SA. Metabolic syndrome and insulin resistance in normal glucose tolerant Brazilian adolescents with family history of type 2 diabetes. Diabetes Care 2005;28:716-8.
- Park HS, Park JY, Cho SI. Familial aggregation of the metabolic syndrome in Korean families with adolescents. Atherosclerosis 2006;186:215-21.
- Vikram NK, Misra A, Pandey RM, Luthra K, Wasir JS, Dhingra V. Heterogeneous phenotypes of insulin resistance and its implications for defining metabolic syndrome in Asian Indian adolescents. Atherosclerosis 2006;186:193-9.
- Whincup PH, Gilg JA, Donald AE, Katterhorn M, Oliver C, Cook DG, et al. Arterial distensibility in adolescents: the influence of adiposity, the metabolic syndrome, and classic risk factors. Circulation 2005;112:1789-97.
- Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S. Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents. Diabetes Res Clin Pract 2006;72:315-21.
- Park HS, Han JH, Choi KM, Kim SM. Relation between elevated serum alanine aminotransferase and metabolic syndrome in Korean adolescents. Am J Clin Nutr 2005;82:1046-51.
- Klein-Platat C, Drai J, Oujaa M, Schlienger JL, Simon C. Plasma fatty acid composition is associated with the metabolic syndrome and low-grade inflammation in overweight adolescents. Am J Clin Nutr 2005;82:1178-84.
- Esmailzadeh A, Mirmiran P, Azizi F. Clustering of metabolic abnormalities in adolescents with the hypertriglyceridemic waist phenotype. Am J Clin Nutr 2006;83:36-46.
- Gilardini L, McTernan PG, Girola A, da Silva NF, Alberti L, Kumar S, et al. Adiponectin is a candidate marker of metabolic syndrome in obese children and adolescents. Atherosclerosis 2006;189:401-7.
- Sinaiko A, Steinberger J, Moran A, Prineas RJ, Vessby B, Basu S, Tracy R, Jacobs DR Jr. Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence. Circulation. 2005;111:1985-1991.
- Rodríguez-Morán M, Salazar-Vázquez B, Violante R, Guerrero-Romero F. Metabolic Syndrome among children and adolescents aged 10-18 years. Diabetes Care. 2004;27:2516-2517.
- Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Pediatr Adolesc Med. 2003;157:821- 827.
- Insulin resistance syndrome in a representative sample of children and adolescents from Quebec, Canada. Int J Obes Relat Metab Disord. 2004;28:833- 841.
- Weiss R, Shaw M, Savoye M, Caprio S. Obesity dynamics and cardiovascular risk factor stability in obese adolescents. Pediatr Diabetes. 2009 Mar 11.
- Abdul-Ghani MA, Sabbah M, Muati B, Dakwar N, Kashkosh H, Minuchin O, Vardi P, Raz I. High frequency of pre-diabetes, undiagnosed diabetes and metabolic syndrome among overweight Arabs in Israel. Isr Med Assoc J. 2005; 7:143-7.
- Tirosh A, Shai I, Tekes-Manova D, Israeli E, Pereg D, Shochat T, Kochba I, Rudich A; Israeli Diabetes Research Group. Normal fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes in young men. N Engl J Med. 2005 Oct 6;353(14):1454-62.
- Sinha R, Dufour S, Petersen KF, LeBon V, Enoksson S, Ma YZ, Savoye M, Rothman DL, Shulman GI, Caprio S. Assessment of skeletal muscle triglyceride content by (1)H nuclear magnetic resonance spectroscopy in lean and obese adolescents: relationships to insulin sensitivity, total body fat, and central adiposity. Diabetes. 2002;51:1022-1027.

36. Taittonen L, Uhari M, Nuutinen M, Turtinen J, Pokka T, Åkerblom HK. Insulin and blood pressure among healthy children: cardiovascular risk in young Finns. *Am J Hypertens*. 1996;9:194-199.
37. Bao W, Srinivasan SR, Berenson GS. Persistent elevation of plasma insulin levels is associated with increased cardiovascular risk in children and young adults: the Bogalusa Heart Study. *Circulation*. 1996;93: 54-59.
38. Caprio S, Plewe G, Diamond M, Simonson DC, Boulware SD, Sherwin RS, Tamborlane WV. Increased insulin secretion in puberty: a compensatory response to reductions in insulin sensitivity. *J Pediatr*. 1989;114:963-967.
39. Moran A, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Hong CP, Prineas R, Luepker R, Sinaiko AR. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes*. 1999;48:2039-2044.
40. Moran A, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Cohen P, Hong CP, Prineas R, Sinaiko AR. Association between the insulin resistance of puberty and the insulin-like growth factor-1/growth hormone axis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4817-4820.
41. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC. Diet, lifestyle and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*. 2001;345:790-797.
42. Rexrode KM, Manson JE, Hennekens CH. Obesity and cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol*. 1996;11:490-495.
43. Rocchini AP, Katch V, Schork A, Kelch RP. Insulin and blood pressure during weight loss in obese adolescents. *Hypertension*. 1987;10: 267-273.
44. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA*. 2006;295:1549-1555.
45. Steinberger J, Moran A, Hong CP, Jacobs DR Jr, Sinaiko AR. Adiposity in childhood predicts obesity and insulin resistance in young adulthood. *J Pediatr*. 2001;138:469-473.
46. Tirosh A, Shai I, Bitzur R, Kochba I, Tekes-Manova D, Israeli E, Shochat T, Rudich A. Changes in triglyceride levels over time and risk of type 2 diabetes in young men. *Diabetes Care*. 2008; 31:2032-7.
47. Tirosh A, Rudich A, Shochat T, Tekes-Manova D, Israeli E, Henkin Y, Kochba I, Shai I. Changes in triglyceride levels and risk for coronary heart disease in young men. *Ann Intern Med*. 2007; 147:377-85.
48. Brambilla P, Bedogni G, Moreno LA, Goran MI, Gutin B, Fox KR, Peters DM, Barbeau P, De Simone M, Pietrobello A. Crossvalidation of anthropometry against magnetic resonance imaging for the assessment of visceral and subcutaneous adipose tissue in children. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30:23-30.
49. Caprio S, Hyman LD, McCarthy S, Lange R, Bronson M, Tamborlane WV. Fat distribution and cardiovascular risk factors in obese adolescent girls: importance of the intraabdominal fat depot. *Am J Clin Nutr*. 1996;64:12-17.
50. Björntorp P. Abdominal fat distribution and disease: an overview of epidemiological data. *Ann Med*. 1992;24:15-18.
51. Björntorp P. Abdominal fat distribution and the metabolic syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;20(suppl 8):S26-S28.
52. Retnakaran R, Hanley AJ, Connelly PW, Harris SB, Zimman B. Elevated C-reactive protein in Native Canadian children: an ominous early complication of childhood obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8:483-491.
53. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO III, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107:499-511.
54. Türi S, Friedman A, Bereczki C, Papp F, Kovács J, Karg E, Németh I. Oxidative stress in juvenile essential hypertension. *J Hypertens*. 2003; 21:145-152.
55. Kelly AS, Steinberger J, Kaiser DR, Olson TP, Bank AJ, Dengel DR. Oxidative stress and adverse adipokine profile characterize the metabolic syndrome in children. *J Cardiometab Syndr*. 2006;1:248-252.
56. Sorof J, Daniels S. Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions. *Hypertension*. 2002;40:441-447.
57. Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL, Sivitz WI. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest*. 1997;100:270-278.
58. Landsberg L. Hyperinsulinemia: possible role in obesity-induced hypertension. *Hypertension*. 1992;19(suppl):161-166.
59. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest*. 1975;55:845-855.
60. Stout RW, Bierman EL, Ross R. Effect of insulin on the proliferation of cultured primate arterial smooth muscle cells. *Circ Res*. 1975;36: 319-327.
61. Sun SS, Grave GD, Siervogel RM, Pickoff AA, Arslanian SS, Daniels SR. Systolic blood pressure in childhood predicts hypertension and metabolic syndrome later in life. *Pediatrics*. 2007;119:237-246.
62. Israeli E, Korzets Z, Tekes-Manova D, Tirosh A, Shochat T, Bernheim J, Golan E. Blood-pressure categories in adolescence predict development of hypertension in accordance with the European guidelines. *Am J Hypertens*. 2007; 20:705-9.
63. Csábi G, Török K, Jeges S, Molnár D. Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. *Eur J Pediatr*. 2000;159:91-94.
64. Jiang X, Srinivasan SR, Webber LS, Wattigney WA, Berenson GS. Association of fasting insulin level with serum lipid and lipoprotein levels in children, adolescents, and young adults: the Bogalusa Heart Study. *Arch Intern Med*. 1995;155:190-196.
65. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 1999;103(pt 1):1175-1182.
66. Olivieri O, Bassi A, Stranieri C, Trabetti E, Martinelli N, Pizzolo F, Girelli D, Friso S, Pignatti PF, Corrocher R. Apolipoprotein C-III, metabolic syndrome, and risk of coronary artery disease. *J Lipid Res*. 2003;44:2374-2381.
67. Kang HS, Gutin B, Barbeau P, Litaker MS, Allison J, Le NA. Low density lipoprotein particle size, central obesity, cardiovascular fitness, and insulin resistance syndrome markers in obese youths. *Int J Obes*. 2002;26:1030-1035.
68. Miyashita M, Okada T, Kuromori Y, Harada K. LDL particle size, fat distribution and insulin resistance in obese children. *Eur J Clin Nutr*. 2006;60:416-420.
69. Wabitsch M, Hauner H, Heinze E, Böckmann A, Benz R, Mayer H, Teller W. Body fat distribution and steroid hormone concentrations in obese adolescent girls before and after weight reduction. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:3469-3475.
70. Rossi B, Sukalich S, Droz J, Griffin A, Cook S, Blumkin A, Guzik DS, Hoeger KM. Prevalence of metabolic syndrome and related characteristics in obese adolescents with and without polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93:4780-6.
71. Fishbein MH, Miner M, Mogren C, Chalekson J. The spectrum of fatty liver in obese children and the relationship of serum aminotransferases to severity of steatosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;36:54-61.
72. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics*. 2006; 118:1388-1393.
73. Roden M. Mechanisms of disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes: pathogenesis and clinical relevance. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2006;2:335-348.
74. Nemet D, Barkan S, Epstein Y, Friedland O, Kowen G, Eliakim A. Short- and long-term beneficial effects of a combined dietary/behavioral- physical activity intervention for the treatment of childhood obesity. *Pediatrics*. 2005;115:e443-e449.
75. Jiang X, Srinivasan SR, Bao W, Berenson GS. Association of fasting insulin with blood pressure in young individuals: the Bogalusa Heart Study. *Arch Intern Med*. 1993;153:323-328.
76. Stewart KJ. Exercise training and the cardiovascular consequences of type 2 diabetes and hypertension: plausible mechanisms for improving cardiovascular health. *JAMA*. 2002;288:1622-1631.
77. Freemark M, Bursey D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics*. 2001;107:e55.
78. Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, Park JS, Tomlinson MJ. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2002;25:89-94.
300. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyörälä K, Kjekshus J, Pedersen TR, Beere PA, Gotto AM, Clearfield M; 4S Group and the AFCAPS/TexCAPS Research Group. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS).

הקשר בין דיסגלקימיה וליקויים קוגניטיביים

חולי סוכרת הם בעלי סיכון מוגבר להידרדרות קוגניטיבית מואצת ולהתפתחות דמנציה. על היקף הבעיה והמנגנונים האפשריים המסבירים את הקשר בין שתי הפתולוגיות

ד"ר טלי צוקרמן-יפה

עם הזדקנות האוכלוסיה, השכיחות הן של סוכרת והן של דמנציה צפויה לעלות. ליקויים קוגניטיביים ודמנציה הם סיכונים פחות מוכרים של מחלת הסוכרת. אנשים עם סוכרת הם בעלי סיכון של פי 1.5 לחוות הידרדרות קוגניטיבית מואצת ופי 1.6 לפתח דמנציה. זאת בשל עלייה בסיכוי הן לדמנציה וסקולרית והן למחלת אלצהיימר.

סקירה זו תדון בהיקף הבעיה, תפרט את ההוכחות לקיום קשר בין סוכרת לבין ליקויים קוגניטיביים ולאחר מכן תרחיב בנושא מנגנונים אפשריים שיכולים להסביר את הקשר הזה. לבסוף, יתוארו מחקרים קליניים בתחום הסוכרת המתבצעים כיום בעולם, שלהם מרכיב קוגניטיבי.

חשיבות הקשר בין דיספונקציה קוגניטיבית וסוכרת

שכיחות דמנציה צפויה לעלות עם הזדקנות האוכלוסיה. לדוגמה, ב-Canadian Study of Health and Aging, שכיחות דמנציה היתה שמונה אחוזים באנשים מעל גיל 65 ועלתה ל-34 אחוז מעל גיל 85.¹ ניתוח של 11 מחקרים אירופאיים דיווח על שכיחות כללית מתוקנת גיל של 6.4 אחוזים ובאלה מעל גיל 90 של 28.4 אחוז.² מחקר מארצות הברית העריך כי מספר האנשים הסובלים ממחלת אלצהיימר ישלש עצמו מ-4.5 מיליון בשנת 2000 ל-13.2 מיליון בשנת 2050.³

את הופעת הדמנציה מקדימה תקופה ארוכה של הידרדרות קוגניטיבית, כך שליקויים קוגניטיביים הם שלב בדרך בין תפקוד קוגניטיבי תקין להופעת דמנציה. השכיחות של ליקויים קוגניטיביים גם היא צפויה לעלות עם הזדקנות האוכלוסיה. לדוגמה, ב-Cardiovascular Health Study דווח כי 19 אחוז מכלל המשתתפים מעל גיל 65 סבלו מ-MCI (Mild Cognitive Impairment) (אחת ההגדרות הקליניות של ליקויים קוגניטיביים) שעלה ל-29 אחוז בבני 85 ומעלה.⁴

השכיחות של מחלת הסוכרת, ובמיוחד סוכרת סוג 2, צפויה אף היא לעלות עם הזדקנות האוכלוסיה. השכיחות העולמית של סוכרת צפויה לעלות מ-2.8 אחוזים בשנת 2000 ל-4.4 אחוזים בשנת 2030.⁵

נתוני השכיחות הללו, האופי הכרוני הממושך הן של סוכרת והן של דמנציה, הנטל הכלכלי הצפוי לחברה בשילוב עם הקושי בטיפול העצמי (סוכרת היא מחלה מורכבת, שבמהלכה נזקק המטופל לתפקודים קוגניטיביים תקינים על מנת לטפל במחלתו) והנטל על פרטים ומטפלים, מדגישים מדוע חשוב לנסות ולהבין את הקשר בין שתי פתולוגיות אלו.

נתונים התומכים בקשר בין סוכרת להידרדרות קוגניטיבית ודמנציה

סוכרת סוג 2 היא מחלה מטבולית המתאפיינת בהיפרגליקמיה. היא נגרמת כתוצאה מחסר יחסי באינסולין (פעילות ו/או יצירה מופחתת) ומתאפיינת בסיכוי מוגבר לסיבוכים כרוניים. סוכרת סוג 2 היא גורם סיכון למחלות עיניים, כליות, תחלואה ותמותה קרדיווסקולרית. סקירת ספרות שיטתית של מחקרי אורך תצפיתיים (פרוספקטיבים) הראתה כי אנשים עם סוכרת הם גם בעלי

סיכון מוגבר להידרדרות קוגניטיבית מואצת והתפתחות דמנציה. הסקירה כללה מחקרים שמשך המעקב שלהם היה בין שנתיים ל-18 שנה וכללה כ-9,000 איש. היא הראתה כי אנשים עם סוכרת, בהשוואה לאלה ללא סוכרת: א. חוו הידרדרות קוגניטיבית מואצת. ב. היו פי 1.5 יותר צפויים לחוות הידרדרות קוגניטיבית מואצת. ג. היו פי 1.6 יותר צפויים לפתח דמנציה (תרשים 1)⁶. ייתכן שכצפוי, בהינתן הקשר בין סוכרת לבין תחלואה וגורמי סיכון קרדיווסקולריים, שחלק מהקשר תווך על ידי תחלואה קרדיווסקולרית ואכן



Figure 1: Risk for Dementia: Diabetes vs No Diabetes

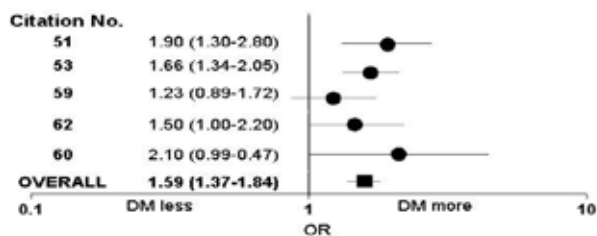
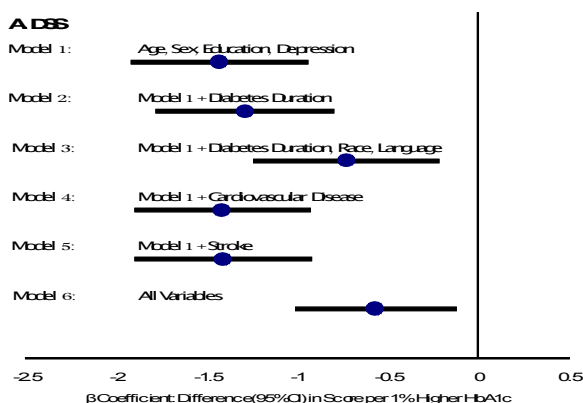


Figure 2: Difference in DSS score per 1% higher A1C value after adjustment ...for



הבסיס של ONTARGET-TRANSCEND הראתה כי כ-20,000 אנשים ללא סוכרת רמות גבוהות יותר של ערכי גלוקוז בצום היו באסוציאציה לציון נמוך יותר ב-Mini Mental State Examination – מבחן שבודק תפקודים קוגניטיביים גלובליים¹⁹.

כל הניתוחים המתוארים עד כה היו ממחקרי חתך ולכן, על סמך אלה קשה לקבוע סיבתיות. קיימים מספר מחקרים פרוספקטיביים שהשוו קטגוריות שונות של דיסגליקמיה: סוכרת, מצבים פרה סוכרתיים (Impaired Fasting Glucose, Impaired Glucose Tolerance) ונורמוגליקמיה ביחס להידרדרות הקוגניטיבית שחוו במהלך המעקב. מחקרים אלה הראו כי בחלק מהמבחנים הקוגניטיביים אנשים עם פרה סוכרת, בהשוואה לנורמוגליקמים, היו בעלי סיכון מוגבר להידרדרות קוגניטיבית מואצת^{20,21}.

מספר מנגנונים הוצעו כמסבירים את הקשר בין דיסגליקמיה וליקויים קוגניטיביים. ראשית, ייתכן שחשיפה כרונית של המוח לרמות גבוהות של גלוקוז לשעצמה מאיצה תהליכים של הידרדרות קוגניטיבית. אכן, תפולוגיה של אנשים שנפטרו ממחלת אלצהיימר הדגימה תוצרי אוקסידציה הקשורים בהיפרגליקמיה. מחקר אחר שהתפרסם לאחרונה הראה כי באנשים מבוגרים ערכים גבוהים יותר של גלוקוז בצום היו באסוציאציה לתיפקוד ירוד של dentate gyrus, אזור במוח שקשור בזיכרון²². שנית, ייתכן שדיסרגולציה של הציר Hypothalamic-pituitary-adrenal עם עלייה כרונית ברמות גלוקוז וקטורטיקואידים גורמת לדיסגליקמיה מחד ולליקויים קוגניטיביים מאידך²³⁻²⁷. שלישית, ייתכן שמחלה מיקרוסקולרית היא האחראית לקשר בין דיסגליקמיה לבין ליקויים קוגניטיביים. מחלה מיקרוסקולרית מוחמרת על ידי היפרגליקמיה כרונית. באנשים

לאנשים עם סוכרת היה סיכוי של פי 2.2-3.4 לפתח דמנציה וסקולרית⁷⁻¹⁰, אך לאנשים עם סוכרת בהשוואה ללא סוכרתיים היה גם סיכוי של פי 1.2-2.3 לפתח דמנציה מסוג אלצהיימר⁷⁻¹⁰. מחקרים פרוספקטיביים עם משך מעקב ארוך יותר מחזקים תצפיות אלו.

The Adult Health study עקב אחרי אנשים ששרדו את הפצצה האטומית בהירושימה ונאגאסקי. אחרי 34-39 שנות מעקב, 1,774 משתתפים עברו הערכה לדמנציה. בהשוואה לאלה שלא היתה להם סוכרת בתחילת המעקב, לאלה עם סוכרת היה סיכוי של פי 1.3 לפתח דמנציה וסקולרית וסיכוי של פי 4.4 לפתח דמנציה מסוג אלצהיימר.

IHDS (The Israel Ischemic Heart Disease Study) הראה כי לאנשים עם אבחנה של סוכרת באמצע החיים היה סיכוי של פי 2.8 לפתח דמנציה שלוש עשורים מאוחר יותר בהשוואה לאנשים ללא סוכרת¹¹. לסיכום, קיים כיום בסיס ידע רחב התומך בטענה כי ליקויים קוגניטיביים הם עוד אחד מהסיכונים ארוכי הטווח של מחלת הסוכרת.

הסברים אפשריים לקשר בין סוכרת לפגיעה קוגניטיבית

קיימות מספר אפשרויות לקשר בין פגיעה קוגניטיבית לסוכרת. ראשית, סוכרת היא גורם סיכון למחלה קרדיווסקולרית וקשורה גם בגורמי סיכון כמו יתר לחץ דם ודיסליפידמיה, כך שבהחלט ייתכן כי הקשר בין סוכרת לבין ליקויים קוגניטיביים מתווך על ידי מחלה קרדיווסקולרית והדבר מודגש בגיל המבוגר. שנית, דיכאון שכזה יותר באנשים עם סוכרת וקשה לעתים להבדיל בין דיכאון לבין ליקויים קוגניטיביים. שני אלה יכולים להסביר חלק מהקשר אך במחקרים שתיקנו לגורמים אלה, הקשר עדיין נשמר^{12,13}. שלישית, ייתכן כי היפרגליקמיה משפיעה על תפקודים קוגניטיביים, אך בניגוד להשפעה השלילית של היפרגליקמיה אקוטית על קוגניציה, קיימות מעט עדויות לכך שהיפרגליקמיה עלולה להוביל לליקוי קוגניטיבי כרוני. אכן, באנשים עם סוכרת סוג 1 טיפול אינטנסיבי (להורדת רמות הגלוקוז) היה כרוך במספר גבוה יותר של אירועים היפרגליקמיים אך גם לתפקודים קוגניטיביים ירודים בהשוואה לקבוצה שטופלה קונבנציונלית^{14,15}.

מחקר שהתבסס על מאגרי מידע קיימים של קופת חולים אמריקאית הראה כי קיים קשר בין דמנציה לבין היפרגליקמיה קודמת של היפרגליקמיה חריפה, אם כי כיוון הקשר אינו ברור¹⁶. לבסוף, ייתכן כי היפרגליקמיה כרונית והפרעות בציר גלוקוז-אינסולין (דיסגליקמיה) תורמים להתפתחות ליקויים קוגניטיביים בחולי סוכרת.

הקשר בין היפרגליקמיה כרונית, דיסגליקמיה וליקויים קוגניטיביים

נתונים התומכים בקשר בין היפרגליקמיה כרונית, דיסגליקמיה וליקויים קוגניטיביים: נתונים התומכים בהסבר הנ"ל באים בעיקר מתוך מחקרי חתך (cross sectional). במחקר חתך של 378 אנשים עם סוכרת ללא דיספונקציה קוגניטיבית, רמות גבוהות יותר של A1C (מדד של איזון גלוקוז כרוני) היו באסוציאציה לציונים נמוכים בשני מבחנים קוגניטיביים¹⁷. מחקר חתך אחר ב-3,000 איש עם סוכרת סוג 2 (המשתתפים ב-ACCORD-MIND) הדגים יחס הפוך בין התפקוד הקוגניטיבי וערכי A1C לאחר תיקון לגיל. התפקוד הקוגניטיבי נבדק על ידי ארבעה מבחנים שבודקים: מהירות-יעילות מחשבה (Digit Symbol Substitution Test DSS); זיכרון ורבלי (Rey Auditory Verbal Learning Test); יכולת להתמודד עם מספר משימות בו זמנית (Stroop) ומבחן של תפקוד קוגניטיבי גלובלי (Mini Mental Examination Test). אחרי תיקון למחלה וגורמי סיכון קרדיווסקולריים, הקשר נחלש אך לפחות לגבי DSS שמר על מובהקות סטטיסטית (תרשים 2), דבר שמחזק את ההשערה כי ערכי גלוקוז כרוניים גבוהים הם גורם סיכון עצמאי לליקויים קוגניטיביים¹⁸. נתונים באנשים ללא סוכרת מדרגים תמונה דומה. לדוגמה, אנליזה של נתוני

וליקויים קוגניטיביים עלולים לחבל ביכולת זו. מבחינה מחקרית נדרשים עוד מחקרים שיסייעו במציאת כלים לאיתור מוקדם של ליקויים קוגניטיביים וכלים למעקב באוכלוסיה הסוכרתית. נדרשים עוד מחקרים להבנת הפתופיזיולוגיה וגורמי הסיכון להידרדרות הקוגניטיבית המואצת. כל זאת כבסיס למציאת טיפול מניעתי שיאט את ההידרדרות הקוגניטיבית המואצת שאנשים עם סוכרת חווים.

מספר מחקרים רנדומליים מבוקרים גדולים הנערכים היום בעולם, שמטרתם המרכזית היא להעריך את השפעת איוון קפדני של גלוקוז על תחלואה ותמותה קרדיווסקולרית, הם בעלי חלק קוגניטיבי. תוצאות מחקרים אלה, כמו ה-ORIGIN, ACCORD-MIND, שיפורסמו בשנים הקרובות, יעמיקו את ההבנה שלנו בנושא המנגנונים האחראים לקשר בין פגיעה קוגניטיבית וסוכרת וכן יענו על השאלה האם טיפול אינטנסיבי לאיוון גלוקוז יוכל להאט את ההידרדרות הקוגניטיבית שאוכלוסיה זו חווה.

ד"ר טלי צוקרמן-רפה, המכון האנדוקריני, מכון גרטנר לחקר אפידמיולוגיה ומדיניות בריאות המרכז הרפואי שיבא, בית חולים תל השומר. המחלקה לאפידמיולוגיה אוניברסיטת תל אביב,

עם סוכרת היא גורמת לפתולוגיה בעין ובמערכת העצבים הפריפרית. ייתכן שמחלה מיקרוסקולרית מתרחשת גם במוח וגורמת לליקויים קוגניטיביים. תומכת בכך מטא-אנליזה שסיכמה כי קיימות עדויות לקשר חיובי בין הפרעות מיקרוסקולריות ברטינה וליקויים קוגניטיביים²³. לבסוף, ייתכן כי דיסגליקמיה משמעה חסר יחסי באינסולין בשל ייצור מופחת או פעילות ירודה ("תנגדות") של אינסולין. קיימים הרבה קולטנים לאינסולין במוח. לחלק תפקיד בהעברת גלוקוז אך לרבים ככל הנראה תפקיד בתהליכים קוגניטיביים²⁴. מספר תצפיות מחשירות כי הידרדרות קוגניטיבית היא תולדה של פעילות ירודה של אינסולין במוח: א. לאנשים עם מחלת אלצהיימר גלוקווגלוציה פחות יעילה, רמות אינסולין נמוכות בנזל השירדה ורמות גבוהות בדם בהשוואה למבוטרים בני אותו גיל. ב. חשיפה של אנשים עם אלצהיימר למצב היפראינסוליניזם אאוגליקמי שיפרה תפקודים קוגניטיביים בעוד שמצב היפרגליקמי אאואינסוליניזם לא גרם לתועבה כזו²⁵.

סיכום מחקרים מהעולם וכיוונים עתידיים

ליקויים קוגניטיביים הם אפוא עוד סיבוך של מחלת הסוכרת. מבחינה קלינית, בבואנו להעריך את המטופל עם סוכרת, יש להעריך גם סיבוך זה, במיוחד בגיל המבוגר. סוכרת היא מחלה שדורשת תהליכים סבוכים של טיפול עצמי

..... {רשימה ביבליוגרפית}

- MacKnight C, Rockwood K, Awalt E, McDowell I: Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging. *Dementia & Geriatric Cognitive Disorders* 14(2):77-83, 2002
- Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di CA, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, Jagger C, Martinez-Lage J, Soininen H, Hofman A: Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology* 54(11 Suppl 5):S4-9, 2000
- Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, Bennett DA, Evans DA: Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census.[see comment]. *Archives of Neurology* 60(8):1119-22, 2003
- Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST, Becker JT, Fitzpatrick A, Dulberg C, Breitner J, Lyketsos C, Jones B, Kawas C, Carlson M, Kuller LH: Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1. *Archives of Neurology* 60(10):1385-9, 2003
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H: Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030[see comment]. *Diabetes Care* 27(5):1047-53, 2004
- Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD: Cognitive decline and dementia in diabetes--systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 48:2460-2469, 2005
- Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, Ohmura T, Iwamoto H, Nakayama K, Ohmori S, Nomiya K, Kawano H, Ueda K: Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology* 45(6):1161-8, 1995
- Luchsinger JA, Tang MX, Stern Y, Shea S, Mayeux R: Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *American Journal of Epidemiology* 154(7):635-41, 2001
- MacKnight C, Rockwood K, Awalt E, McDowell I: Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging. *Dementia & Geriatric Cognitive Disorders* 14(2):77-83, 2002
- Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ, Honolulu-Asia AS: Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes* 51(4):1256-62, 2002
- Schneider BM, Goldbourt U, Silverman JM, Noy S, Schmeidler J, Ravona-Springer R, Sverdlid A, Davidson M: Diabetes mellitus in midlife and the risk of dementia three decades later. *Neurology* 63:1902-1907, 2004
- Gregg EW, Yaffe K, Cauley JA, Rolka DB, Blackwell TL, Narayan KM, Cummings SR: Is diabetes associated with cognitive impairment and cognitive decline among older women? Study of Osteoporotic Fractures Research Group.[see comment]. *Archives of Internal Medicine* 160(2):174-80, 2000
- Logroscino G, Kang JH, Grodstein F: Prospective study of type 2 diabetes and cognitive decline in women aged 70-81 years. *BMJ* 328(7439):548, 2004
- Reichard P, Pihl M: Mortality and treatment side-effects during long-term intensified conventional insulin treatment in the Stockholm Diabetes Intervention Study. *Diabetes* 43(2):313-7, 1994
- Musen G, Jacobson AM, Ryan CM, Cleary PA, Waberski BH, Weinger K, Dahms W, Bayless M, Silvers N, Harth J, White N: The Impact of Diabetes and its Treatment on Cognitive Function among Adolescents Who Participated in the DCCT. *Diabetes Care* 2008
- Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Jr., Selby JV: Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 301:1565-1572, 2009
- Shorr RI, de RN, Resnick HE, Yaffe K, Somes GW, Kanaya AM, Simonsick EM, Newman AB, Harris TB: Glycemia and cognitive function in older adults using glucose-lowering drugs. *Journal of Nutrition, Health & Aging* 10(4):297-301, 2006 Jul-Aug297-301, 2006
- Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Williamson JD, Lazar RM, Lovato L, Miller ME, Coker LH, Murray A, Sullivan MD, Marcovina SM, Launer LJ: Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors: the action to control cardiovascular risk in diabetes-memory in diabetes (ACCORD-MIND) trial. *Diabetes Care* 32:221-226, 2009
- Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Anderson C, Zhao F, Sleight P, Hilbrich L, Jackson SH, Yusuf S, Teo K: Glucose intolerance and diabetes as risk factors for cognitive impairment in people at high cardiovascular risk: Results from the ONTARGET/TRANSCEND Research Programme. *Diabetes Res Clin Pract* 2009
- Kanaya AM, Barrett-Connor E, Gildengorin G, Yaffe K: Change in cognitive function by glucose tolerance status in older adults: a 4-year prospective study of the Rancho Bernardo study cohort. *Archives of Internal Medicine* 164(12):1327-33, 2004
- Yaffe K, Blackwell T, Kanaya AM, Davidowitz BA, Barrett-Connor E, Krueger K: Diabetes impaired fasting glucose and development of cognitive impairment in older women. *Neurology* 63:658-663, 2004
- Wu W, Brickman AM, Luchsinger J, Ferrazzano P, Pichile P, Yoshita M, Brown T, DeCarli C, Barnes CA, Mayeux R, Vannucci SJ, Small SA: The brain in the age of old: the hippocampal formation is targeted differentially by diseases of late life. *Ann Neurol* 64:698-706, 2008
- Ding J, Patton N, Deary IJ, Strachan MW, Fowkes FG, Mitchell RJ, Price JF: Retinal microvascular abnormalities and cognitive dysfunction: a systematic review. *Br J Ophthalmol* 92:1017-1025, 2008
- Biessels GJ, van der Heide LP, Kamal A, Bley RL, Gispén WH: Ageing and diabetes: implications for brain function. [Review] [171 refs]. *European Journal of Pharmacology* 441(1-2):1-14, 2002
- Watson G.S, Craft S.: Modulation of memory by insulin and glucose: neuropsychological observations in Alzheimer's disease. *European Journal of Pharmacology* 490:97-113, 2004

סוכרת וסיבוכי עיניים

סוכרת היא הסיבה השכיחה ביותר לעיוורון באוכלוסיה העובדת בין הגילאים 20 ל-65 שנה בעולם המערבי. השכיחות של עיוורון מסוכרת בעולם המערבי היא של 1.6-1.9 ל-100 אלף איש. כ-21 אחוז מחולי הסוכרת מסוג 2 סובלים מבצקת מקולרית ואצל עשרה אחוזים מהם נמצאים כבר סימנים אחרים של רטינופתיה סוכרתית כשהמחלה מאובחנת לראשונה. על בדיקות העזר, פעולות המנע, הסיבוכים והטיפוליים לסוכרתיים טרם איבוד הראייה

ד"ר קלודט כרוב

סוכרת היא אחד האתגרים הרציניים ביותר לבריאות בכלל בכל העולם. כיום, 28 מיליון איש סובלים מסוכרת באירופה המערבית, 19 מיליון באמריקה הצפונית ו-138 מיליון באסיה. לאחר 20 שנה של מחלה, לרובם של החולים עם סוכרת מסוג 1 ול-60 אחוז מהחולים בסוכרת מסוג 2 תהיה רטינופתיה סוכרתית.

אפידמיולוגיה

משך הזמן של מחלת הסוכרת ואיזונה הם גורמים עיקריים לגבי התפתחותה של הרטינופתיה הסוכרתית וחומרתה וכמו כן לגבי התפתחותם של סיבוכים אחרים. ב-Diabetes Control and Complications Trial ב-1,441 חולי סוכרת מסוג 1, האיוון הקפדני של הסוכרת הוריד את הסיכון להתפתחות של רטינופתיה ב-76 אחוז. איוון רמת הסוכר בדם הוריד גם את ההופעה של רטינופתיה. ב-United Kingdom Prospective Diabetes Study בחולי סוכרת סוג 2 חדשים על כל אחוז של ירידה ב-HbA1c היתה ירידה של 37 אחוז בצורך לטיפול לייזר ועשרה אחוזים ירידה בצורך לניתוח הוצאת ירוד. כמו כן, לחולים שסבלו מיתר לחץ דם ואיוון ללחץ דם של 90/150 או פחות, היתה ירידה בהופעה של רטינופתיה וגם ירידה בצורך בטיפול לייזר. רק עשרה אחוזים מהחולים עם לחץ דם מאוזן איבדו שלוש שורות בבדיקת הראייה בלוח Snellen, כלומר מחצית מאלה עם לחץ דם לא מאוזן. במחקרים שבוצעו אצל חולים צעירים עם סוכרת נמצאה רטינופתיה אצל שמונה אחוזים אחרי שלוש שנים של מחלה, 25 אחוז אחרי חמש שנים של המחלה, 60 אחוז אחרי עשר שנים ו-80 אחוז אחרי 15 שנה. השכיחות של רטינופתיה גשוגית היתה 0 אחוז אחרי שלוש שנים ו-25 אחוז אחרי 15 שנה.

בדיקות עיניים

בחולים שהסוכרת התגלתה אצלם בגיל צעיר (30 שנה או פחות), יש לבצע בדיקת עיניים ראשונה בתוך חמש שנים. כאשר הסוכרת התגלתה אחרי גיל 30, הבדיקה צריכה להיות מיידית. נשים הרות צריכות להיבדק בשליש הראשון של ההריון. אם בדיקת העיניים תקינה, החולה יוזמן כל חצי שנה לביקורת. כל חולה סוכרת חייב להיבדק אצל רופא עיניים בעזרת מכשירי עזר ולפי הממצאים לעבור בדיקות נוספות שנתאר בהמשך.

בדיקת הרופא כוללת:

- בדיקת ראייה.
- בדיקה במנורת סדק (ביומיקרוסקופיה).
- בדיקת לחץ תוך עיני כדי לשלול גלאוקומה.
- הרחבת אישונים ובדיקת הקשתית כדי לשלול רובאואיס.
- בדיקת העדשה כדי לשלול ירוד (קטרקט), השכיח יותר אצל חולי סוכרת.
- בדיקת הרשתית בעזרת עדשת מגע כדי לשלול רטינופתיה סוכרתית.
- יש לציין שקשר הדוק בין רופא המשפחה ורופא העיניים יסייע מאוד, כי כאמור, איוון הסוכרת, איוון לחץ הדם, איוון השומנים בדם ופעילות פיזית יעקבו את התפתחותם של הסיבוכים בעיניים.

סוגי רטינופתיה

ניתן לחלק את הרטינופתיה הסוכרתית לשתי קבוצות עיקריות: הרטינופתיה הלא גשוגית (רטינופתיה של רקע), NPDR (Non Proliferative Diabetic retinopathy) והרטינופתיה הגשוגית, PDR (Proliferative Diabetic Retinopathy). בשני סוגי הרטינופתיה, החולים יכולים גם לסבול ממקולופתיה עם בצקת מקולרית ו/או מאיסכמיה מקולרית.

סימנים לרטינופתיה של רקע (NPDR):

מיקרואנוריסמות – התרחבות פוקלית של הנימים הרטינליים בקוטר עד 100 מיקרונים. בבדיקה אופטלמוסקופית יראו כנקודות אדומות, בדרך כלל בקוטב האחורי, בעיקר באזור הטמפורלי של הפוכאה (מרכז הראייה). פיברין ואריטרציטים מתנוספים בתוך האנוריסמות ולמרות מספר שכבות של ממברנה בזאלית, נוזלים ומולקולות גדולות דולפים דרכם וגורמים להתרבות של נוזלים ושומנים בתוך הרשתית.

דימומים – כשהדופן של המיקרואנוריסמות חלשה היא עלולה להתפוצץ ולגרום לדימומים. אלה יכולים להיות עגולים או אובליים ולהימצא בשכבות העמוקות של הרשתית ובצורת להבה כאשר הם נמצאים בשכבות החיצוניות שלה.

אקסודטים רכים (cotton wool exsudates) – תוצאה של סתימה של עורקים קטנים (קדם נימיים) רטינליים המזינים שכבה של סיבי העצב הרטינלי. הם נמצאים בשכבת סיבי העצב של הרשתית.

אקסודטים קשים – משקעים צהבהבים של שומן וחלבון הנמצאים בתוך הרשתית הסנסורית, לרוב בצורת עיגול שבמרכזו נמצאים הנימים הדולפים (circinate retinopathy).

NPDR עם מיקרואנוריזמות
דימומים



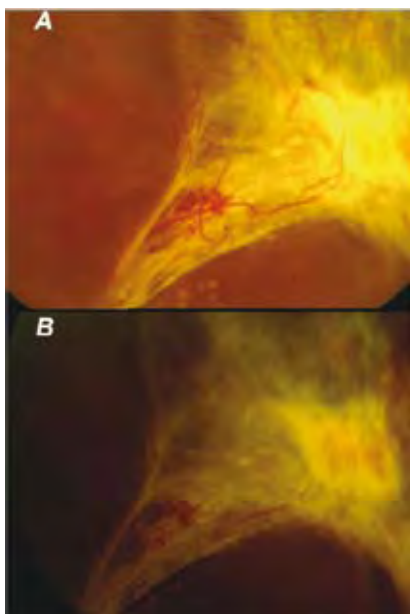
רטינופתיה קדם שגשוגית



רטינופתיה שגשוגית עם דימום
פר-רטינלי הנבע מ-NVD



הפרדות רשתית משיכתית



סימנים לרטינופתיה של רקע מתקדמת או קדם שגשוגית:

IRMA (Intra Retinal Microvascular Abnormalities) מתבטא בשינויים של הנימים הרטינליים המורחבים. השינויים הנ"ל הם אינדיקציה לכך שהרטינופתיה מתקדמת לרטינופתיה שגשוגית. **בצקת מקולרית ציסטואידית (CME)** - הסיבה העיקרית לירידה בראייה אצל חולי סוכרת נובעת מנוזלים הדולפים ממיקרואנוריזמות הסובבים את המקולה באזור ה-FAZ (Foveal Avascular Zone). הנוזלים מתווספים לציסטות הנמצאות באחת השכבות של הרשתית (outer plexiform layer). **מקולופטיה איסכמית** - נגרמת על ידי סתימת הנימים הפריפובאליים וגורמת להגדלה של ה-FAZ המתגלה בצילומי עיניים.

סימנים לרטינופתיה סוכרתית שגשוגית (PDR):

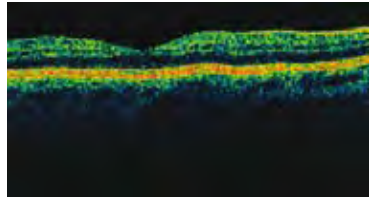
כשהאיסכמיה הרטינלית ניכרת בגלל סתימה באזורים מורחבים של הנימים הרטינליים ברשתית, מופרש VEGF (Vasoendothelial Growth Factor) שגורם להתפתחות של כלי דם חדשים שיכולים להופיע ברשתית, בעצב הראייה או בקשתית. כלי הדם החדשים אינם תקינים, דולפים, מדממים ומלווים ברקמה פיברוטית אשר מושכת את הרשתית. הדימומים הנובעים מכלי הדם החדשים יכולים להופיע כדימומים פרה-רטינליים, דימום לתוך הזוגית, ויגרמו לירידה משמעותית בראייה לפי מיקומם. התכווצותם עלולה לגרום להפרדות רשתית משיכתית בקוטב האחורי עם הפרדות של המקולה או הפרדות של הרשתית ההיקפית, חלקית או שלמה, בצורת משפך.

בדיקות עזר לחולי סוכרת

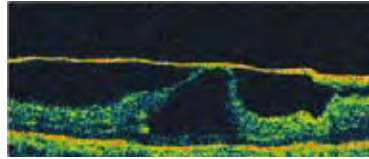
פלוריצין אנגיוגרפיה (FA) - אם יש חשד לממצאים של רטינופתיה סוכרתית, החולה מופנה לצילום של קרקעית העין הנקרא פלוריצין אנגיוגרפיה, שהתפתח מאז שנות ה-60. בצילום מוזרקם 5cc של פלוריצין בווריד היד. החומר מגיע בתוך מספר שניות לכלי הדם שבקרקעית העין. הקרקעית מצולמת בעזרת מצלמה שבה מורכב פילטר של קובלט כחול. דרך האור הכחול, כלי הדם המתמלאים פלוריצין זוהרים וכמו כן המיקרואנוריזמות (בדרך כלל רבים יותר ממה שנראה לעין של הבדוק). ניתן לבדוק האם הן דולפות, מהי קרבתן למקולה, האם קיימת בצקת מקולרית בחלק או בכל אזור מרכז הראייה. כמו כן, בצילום פלוריצין ניתן לגלות כלי דם חדשים על עצב הראייה בצורת מניפה NVD (Neovascularization of Disc) או בכל מקום אחר ברשתית NVE (Neovascularization Elsewhere). הצילום כולל את הקוטב האחורי אך חייבים לצלם גם את היקף הקרקעית כדי לגלות פגיעת הסכרת גם בהיקף. בטכניקות החדשות של היום, הצילומים עוברים בתוך מספר שניות בצורה ממוחשבת מחדר של הצלם לחדר של הרופא וניתן לפענח מיידית את הצילומים, כל זאת עם קורליציה של בדיקת העיניים.

OCT (Optical Coherence Tomography) - טכניקה חדישה ומהפכנית שהחלה להתפתח לפני כעשר שנים ב-MIT. מדובר בטכניקה לא פולשנית שמאפשרת תמונות מדויקות מאוד, צבעוניות, בחתכים היסטולוגיים של רשתית העין עם רזולוציה של 5-10 מיקרונים. התמונות מאפשרות לבדוק את החיבור הוטר-רטינלי, לראות שינויים ברקמת הרשתית ולמדוד במדויק את עובי הרשתית בכל נקודת חתך. הרופא מקבל תמונות שנראות כחתכים היסטולוגיים צבעוניים שבהם ניתן לגלות את כל שכבות הרשתית בקוטב האחורי ואף למדוד אותן. ברטינופתיה הסוכרתית, החשיבות היא בעיקר לגלות את הבצקת המקולרית שעלולה לגרום לעובי מקולה של 500-600 מיקרון. בעזרת ה-OCT ניתן גם להשוות את יעילות הטיפולים ואת מידת השתטחותה של הבצקת המקולרית כאשר קיים דימום בזוגית שאינו מאפשר את ראות הרשתית. בעזרת הטכניקה, ניתן לבדוק האם הרשתית צמודה או האם קיימת הפרדות משיכתית חלקית או שלמה של הרשתית על ידי אולטראסאונד מיוחד לבדיקת עיניים.

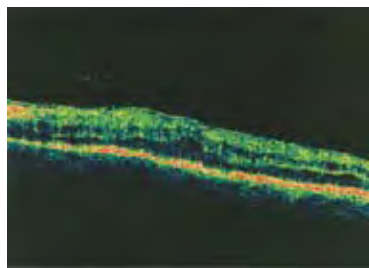
Normal OCT



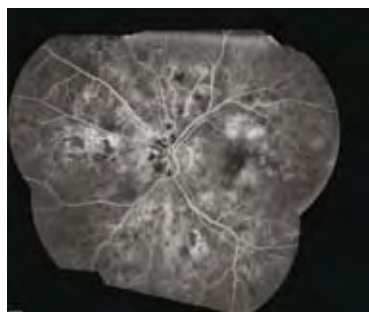
בצקת מקולורית (CME)



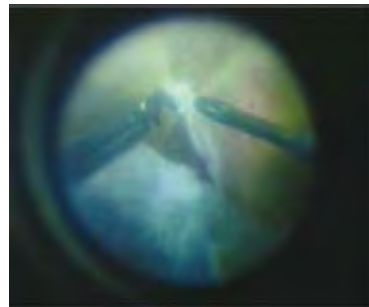
השתטחות הבצקת לאחר הזרקת Avastin



טיפול ב-PRP כפי שנראה בצילום פלורצין



שאיבת הדימום בזוגית בעת הניתוח



טיפול PRP בעין עם PDR ודימום סובאיאואידי



טיפול ברטינופתיה סוכרתית

טיפול לייזר ארגון (Argon Laser) הם הטיפולים השכיחים ביותר ברטינופתיה סוכרתית והחלו בשנות ה-70.

1. טיפולים ב-NPDR

א. טיפולים פוקליים מתבצעים בעזרת קרן לייזר בגודל של 100 מיקרונים על המיקרואנוריסמות הדולפות.

כשקיימת בצקת מקולרית, הטיפול הוא בצורת GRID, כלומר כוויות קטנות של הלייזר בעיגולים קונצנטריים סביב הפובאה. כ-77 אחוז מהמטופלים ישמרו על ראייתם לאחר הטיפול.

למרות הכל, הבצקת המקולרית היא הסיבה העיקרית לאובדן הראייה ולכן קיימות שיטות חדשניות של טיפולים בעזרת הזרקות לתוך הזוגית. קיימות שתי קבוצות של חומרים המוזרקים לתוך הזוגית לייבוש הבצקת המקולרית:

הזרקות של Triamcinolone (Kenalog) - עם תוצאות מבטיחות לשיפור הראייה בבצקת מקולרית כרונית שלא הגיבה לטיפול קונבנציונלי בלייזר. הזרקות משטחות את הבצקת המקולרית ב-50 אחוז בממוצע וגורמות להיעלמותם של האקסודטים הקשים, כפי שתוארו במספר עבודות^{12,13,14}. סיבוכי ההזרקות הם: התפתחות של ירוד, דימום בזוגית, עליית הלחץ התוך עיני זמנית או תמידית, אנדופטלמיטיס (1/10000).

הזרקות של Anti-VEGF (Lucentis, Avastin) - קיימות מעט עבודות ומחקרים אך בעבודה קלינית, הזרקות ה-Anti-VEGF מורידות את הבצקת במקולה וגורמות לשיפור הראייה^{15,16}.

חיוק לטיפול זה התקבל מה- retina study group שהגיע למסקנות ראשוניות בעבודה שבוצעה על 88 חולים שקיבלו זריקה תוך הזוגית של 1.25 מ"ג של Avastin (Bevacizumab).

2. טיפולים ב-PDR (Proliferative Diabetic retinopathy) כאשר מתגלים כלי דם חדשים ברשתית (NVE'S), בדיסקה (ראש עצב הראייה) או כאשר מוצאים דימום בזוגית (קל, המאפשר טיפול בלייזר) או דימום פור-רטינלי, הטיפול הנבחר יהיה PRP (Panretinal Photocoagulation) שנקבע כטיפול היעיל ביותר לפי (Early Trial Diabetic Retinal Study)^{17,18,19} ETDRS.

בטיפול הלייזר מבצעים כוויות בלייזר בקוטר 200-500 מיקרונים בכל הרשתית, פרט לקוטב האחורי. הטיפול מתבצע בדרך כלל בארבע ססיות טיפוליות ובכל אחת מהן הרופא יבצע כ-1,000 כוויות. יש להקפיד על טיפול צפוף המגיע עד ההיקף של הרשתית.

הטיפולים כואבים ולעתים, כחצי שעה לפני הטיפול, יש לתת למטופל אופטלגין או טרמדקס. הטיפול יעיל מאוד וברוב הגדול של המקרים כלי הדם החדשים ייעלמו. במקרים שעדיין מוצאים לאחר ארבע ססיות כלי דם חדשים בבדיקה או בצילום פלורצין, יש להוסיף טיפולים נוספים של לייזר.

ה-BEPE Study בדק הזרקה אחת של Avastin (Anti-VEGF) בחולים עם PDR ומצא שלאחר שישה שבועות לא היה יותר דלף של כלי הדם החדשים וגם ראייתם השתפרה או נשמרה²¹.

3. כשדימום סמך בזוגית מונע כל אפשרות לטיפול ב-PRP, בגלל הראות הלקויה ביותר של הרשתית, נדרש לבצע ניתוח של Pars Plana Posterior Vitrectomy שבו שואבים את הזוגית יחד עם הדימום כשמאירים את החלק האחורי של העין בעזרת סיבויים אופטיים. לאחר שאיבת הדימום, בדרך כלל המנתח מבצע טיפול ב-Endolaser על הרשתית, כפי שמבצעים את הטיפול של PRP בצורה חיצונית. אם קיימת היפרדות רשתית משיכתית, ניתן לתקנה על ידי חיתוך של הסיבים הפיברוטיים המושכים את הרשתית ובדרך כלל מוזרק לתוך החלק האחורי של העין שמן סיליקון להשטחת הרשתית. בעבודה גדולה אשר בוצעה בארצות הברית על 3,711

הקדמית. הלחצים התוך עיניים יכולים להגיע ל-28-64 מ"מ כספית, כאשר הנורמה היא מתחת ל-20.

גלאוקומה זו היא עקשנית מאוד לטיפול תרופתי ומגיבה טוב יותר לטיפול ב-PRP אגרסיבי. אצל שני שלישים של החולים נראית רגרסיה של כלי הדם החדשים והלחץ התוך עיני יורד, אצל רובם בהשפעת תרופות. כשליש מהחולים יגיעו לניתוחים נוספים כדי להוריד את הלחץ התוך עיני.

לסיכום, ידוע שרוב חולי הסוכרת מבקרים אצל רופאים שונים, כגון רופא משפחה, קרדיולוגים, נירולוגים, נפרולוגים ורופאי עיניים. קיימת חשיבות לקשר הדוק בין כל המטפלים לטובת החולה. הגילוי המוקדם של סיבוכי הסוכרת על ידי בדיקות עיניים ובדיקות העזר, מאפשר טיפולים מונעים מוצלחים ביותר.

ד"ר קלודט כרוב, מנהלת מרכז בריאות העין של שירותי בריאות כללית, חיפה

חולים עם PDR, 208 מהם הגיעו לויקטורטומיה (5.6 אחוזים), כשרובם הגדול לא עברו טיפול אגרסיבי ב-PRP לפני הניתוח. 66 אחוז מהחולים היו עיוורים לפני הניתוח בגלל דימום בזוגית ולאחר הניתוח, אצל 90 אחוז מהם השתפרה הראייה בצורה טובה.

4. ניתוח קטרקט - התפתחות קטרקט שכיחה יותר בחולי סוכרת. במחקר גדול של Beaver Dam Eye Study נמצאו השלכות של ניתוח ירוד בתוך חמש שנים אצל חולי סוכרת. פורסמו עבודות של התפתחות בצקת מקולרית ב-56 אחוז של חולי סוכרת אשר עברו ניתוח קטרקט מוצלח ללא סיבוכים, אך ברובם הבצקת חלפה בתוך שנה¹⁹.

5. גלאוקומה - אצל חולי סוכרת מוצאים שכיחות גבוהה יותר גלאוקומה בעלת זווית פתוחה, כשישה אחוזים בממוצע. כמו כן, השכיחות של חשך לגלאוקומה (כלומר חולים עם לחצים גבוהים, ללא פגיעה בעצב או בשדות הראייה) גבוהה גם היא, בהשוואה לאוכלוסיה בריאה באותם הגילאים.

גלאוקומה ניאוסקולרית (Neovascular Glaucoma) קיימת ב-21 אחוז אצל חולי סוכרת עם רטינופתיה שגשוגית. היא מאופיינת בהתפתחות כלי דם חדשים על פני הקשתית, בגבולות האישון ובזווית של הלשכה

.....(רשימה ביבליוגרפית)

1. optical coherence tomography findings in diabetic retinopathy. Lang:diabetic retinopathy.dev Ophthalmol.baskel,karger,2007.vol 39.
2. topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography/ mr hee,paliafto,duker,reichel,ophthalmology,1998-ncbi.nlm.nih.gov ophthalmology.1998 feb;105(2):360-70.
3. reproducibility of retinal mapping using optical coherence tomography. Masin,vicaud,haouchine,erginay,paques,gaudric. Arch ophthalmol,2001;119:1135-1142.
4. precision and reliability of retinal thickness measurements in foveal and extrafoveal healthy and diabetic eyes. Tangelder et al. Iovs 2008;49:2627-2634.
5. optimal optical coherence tomography-based measures in the diagnosis of clinically significant macular edema:retinal volume vs foveal thickness. Campbell et al. Arch ophthalmol 2007;125:619-623.
6. retinal thickness study with optical coherence tomography in patients with diabetes. Sanchez-tocino et al. Iovs 2002;43:1588-1594.
7. spalter photocoagulation of circinate maculopathy in diabetic retinopathy.am j ophthalmol 1971;1:242-50.
8. photocoagulation for diabetic macular edema.early treatment diabetic retinopathy study report number1.early treatment diabetic retinopathy study research group.arch ophthalmol 1985;103:17956-806.
9. treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema.early treatment diabetic retinopathy study report number 2.early treatment diabetic retinopathy study research group.ophthalmology 1987;94:761-74.
10. neubauer as,ukbig mw.laser treatment in diabetic retinopathy.ophthalmology 2007;221:95-102.
11. lang ge.laser treatment of diabetic retinopathy.developments in ophthalmology 2007;39:48-68.
12. ciardella,kiancnik,schiff.intravitreal triamcinolone for the treatment of refractory diabetic macular edema with hard exudates:an optical coherence tomography study.br j ophthalmol 2004;88:1131-6.
13. jonas,degenring,kreissig.duration of the effect of intravitreal triamcinolone acetate as treatment for diffuse diabetic macular edema.am j ophthalmol 2004;138:158-6.
14. masiini,audren,erginay.intravitreal triamcinolone acetate for diabetic diffuse macular edema:preliminary results of a prospective controlled trial.ophthalmology 2004;111:218-24.
15. haritoglou,kook,wolf.intravitreal bevacizumab(avastin)therapy for persistent diffuse diabetic macular edema.retina 2006;26:999-1005.
16. arevalo,fromow,pan american collaborative retina study group.primary intravitreal bevacizumab(avastin) for diabetic macular edema:results from the pan-american collaborative retina study group at 6-month follow-up.ophthalmology 2007;114:743-50.
17. sullivan,caldwell,alexander.long-term outcome after photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy.diabet med 1990;7:788-94.
18. blankenship.fifteen-year argon laser photocoagulation results of bascom palmer eye institutes patients participating in the diabetic retinopathy study.ophthalmology 1991;98:125-8.
19. chew,ferris,csaky.the long-term effects of laser photocoagulation treatment in patients with diabetic retinopathy:the early treatment diabetic retinopathy follow-up study. ophthalmology 2003;110:1683-9.
20. bek,erlandsen.visual prognosis after panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy.acta ophthalmol scand 2006;84:16-20.
21. intravitreal bevacizumab(avastin)for persistent new vessels in diabetic retinopathy(ibep study). Jorge,rodrigo,costa.retina 2006;26:1006-10113.
22. the diabetic retinopathy vitrectomy study research group:early vitrectomy for severe hemorrhage in diabetic retinopathy:four-year results of a randomized trial.diabetic retinopathy vitrectomy study report number 5.arch ophthalmol 1990;108:958-964.
23. the diabetic retinopathy vitrectomy study research group:early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision.clinical application of results of a randomized trial.diabetic retinopathy vitrectomy study report 4.ophthalmology 1998;95:1321-1334.
24. the natural history of macular edema after cataract surgery in diabetes dower,sehmi,hykin.
25. trans-scleral diode laser cyclophotocoagulation in the treatment of diabetic neovascular glaucoma. Nabili kirkness eye 2004;18,352-356.
26. rapid improvement of rubeosis iridis from a single bevacizumab(avastin)injection.

רגל סוכרתית - עבר, הווה, עתיד

הרגל הסוכרתית היא הסיבה העיקרית לתמותה מסוכרת. הסיכון של חולה סוכרת לפתח פצע סוכרתי במשך חייו הוא 15 אחוז ולפי מחקרים מסוימים, עד 25 אחוז. היום היקף הבעיה אינו ברור, אין נתונים סטטיסטיים מדויקים וגם ספרי הקודים של מחלות לא ייחדו לנושא סעיפים מפורטים. למרות ההתפתחות המחקרית בנושא, אנו עדיין חסרים מידע בסיסי חשוב והדרך למניעת הבעיה היא ארוכה

ד"ר יוסף קלינמן

נירופתיה מוטורית אשר גורמת לחוסר שיווי משקל, לדפורמציות של הרגל ובעקבות כך לנטייה לפצעי לחץ ולמיקרו-טראומה. נירופתיה אוטונומית, כאשר בעקבות ירידה בהזעה ובהפרשת החלב מבלוטות החלב, מתפתח עור יבש הנוטה להתקבע בקלות, ודרך הבקיעים חודר זיהום לרקמת הרגל. בממוצע, ל-32 אחוז מחולי הסוכרת מסוג 2 יש איזושהי נירופתיה, ואילו אצל חולים מעל גיל 60 שנה, שכיחות הנירופתיה היא מעל 50 אחוז⁸.

מחלת כלי דם פריפרית המקטינה את זרימת הדם לגפה, שחשובה לריפוי כיבים וזיהומים. מחלת כלי הדם הפריפרית יכולה להיות גם מיקרו וגם מקרו וסקולרית ועולה בשכיחותה ככל שמשך מחלת הסוכרת הוא ארוך גדול⁹.

חוסר איוון הסוכר וההיפרגליקמיה פוגעים בתפקוד הנזירופילים ופוגעים בתגודת החולה לזיהום.

גורמים אחרים - נעליים לא מותאמות ולחצות, כאלו שגורמות להזעה של הרגל, גיל מבוגר, עישון, מצב סוציאקונומי נמוך וכן גורמים פסיכולוגיים הגורמים לחולה להיות אדיש או אף הרסני כלפי עצמו ומעצמים מאוד את הסיכון לפתח רגל סוכרתית.

בדרך כלל, הטראומה היא הקש ששובר את גב הגמל אשר מביא להתפתחות רגל סוכרתית. לאחר חבלה בגפה, כל הגורמים חוזרים יחד, ובצורה סינרגיסטית, למניעת החלמה רגילה ומאפשרים חדירה של זיהום לרקמות הפנימיות ולעצמות כף הרגל.

מה היה

כיום, הרגל הסוכרתית תוספת מקום חשוב במחקר המדעי. יותר ויותר מחקרים של מדע בסיסי ומחקרים קליניים מתפרסמים וידיעתנו על הפתוגנזה, האבחנה והטיפול מתרחבת.

במהלך המאה ה-19 ותחילת המאה ה-20, מחלת הגפיים בסוכרת לא נקראה "רגל סוכרתית" או "פצע סוכרתי" אלא השם הרפואי היה "גנגרנה של הרגל הסוכרתית". לא היתה הבדלה בין גנגרנה כתוצאה מחוסר אספקת דם לבין גנגרנה כתוצאה מזיהום ברגל עם זרימת דם טובה או כמעט טובה. הטרמינולוגיה של רגל סוכרתית הוטבעה רק בשנת 1893. אמנם ניתוחים אורטופדיים אספטיים (תמונה מס' 1) שיפרו את סיכוי ההישרדות של אזור הגרם, אבל עדיין הניתוחים הללו היו מסוכנים בשלב שלפני המצאת האנסולין. השימוש באנסולין בתחילת המאה ה-20 שיפר את ההישרדות לאחר ניתוח, אולם גם כיום הסיכון לתמותה מרגל סוכרתית גבוה יותר מהסיכון למוות מקומה היפרגליקמית וגם היום עדיין הרגל הסוכרתית היא הסיבה העיקרית לתמותה מסוכרת.

בעבר, החולים בדרך כלל פנו בשלב מאוחר של המחלה ובחלק גדול מהמקרים

רגל סוכרתית היא אחד הסיכונים השכיחים והמפחידים ביותר של כל חולי הסוכרת. לאמיתו של דבר, מדובר בשק גדול של פתולוגיות שונות הכוללות נירופתיה סוכרתית, מחלת כלי דם פריפרית, ניריד-ארתרופתיה ע"ש שרקו, כיבים בכפות הרגליים, אוסטאומיליטיס ואמפוטציות. הנתונים הסטטיסטיים נכון להיום בהחלט מצדיקים את הפחד הקיים מפני הסיכונים ברגליים כפי שנראה לקמן.

זיהומים בגפיים הם הסיבה העיקרית לאשפוז של חולי סוכרת ומלווים בתחלואה גבוהה²⁻¹. יותר מ-50 אחוז מהמאושפדים בעבר 33 נזקקו לקטיעה במהלך האשפוז. משך האשפוז לטיפול בפצע הסוכרתי הוא ארוך במיוחד (בממוצע 22 יום). הסיכון של חולה סוכרת לפתח פצע סוכרתי במשך חייו הוא 15 אחוז⁴ ולפי מחקרים מסוימים, עד 25 אחוז, ואין הבדל בסוג מחלת הסוכרת.

נתונים מספריים

שכיחות - מאחז אחד עד 11 אחוז מחולי הסוכרת סובלים מכיב פעיל (בתלות ביבשות). בעולם המערבי, כשניים עד שלושה אחוזים מחולי הסוכרת סובלים מכיב סוכרתי פעיל.

האירועות - אחוז עד ארבעה אחוזים כיבים חדים בשנה.

1.8-0.25 אחוזים בשנה עוברים קטיעה (ארבעה עד 18 מתוך 1,000 חולי סוכרת בשנה) לעומת 5 100,00/25 בחולים לא סוכרתיים⁵⁻⁶ ונמצא בהערכה כי יותר ממיליון סוכרתיים בעולם זקוקים לכריתת גפה כל שנה, כך שכל 30 שניות בעולם נעשית אמפוטציה של גפה לחולה סוכרתי.

ל-50 אחוז יש גורמי סיכון לפתח כיב סוכרתי ולחמישה אחוזים יש סיפור של כיב קודם.

חולים עם הפרעות בזימכניות בכפות הרגליים - 61 אחוז מהם יפתחו כיב חוזר בתוך שלוש שנים.

תמותה - פי שניים בחולים עם כיב, פי ארבעה בחולים עם קטיעה בהשוואה לחולי סוכרת ללא פצע.

ב-85 אחוז מהקטיעות היה כיב שקדם לקטיעה.

השכיחות של כיב חוזר בתוך חמש שנים היא 66 אחוז עם שכיחות של אמפוטציה של 12 אחוז⁶.

ארבעה מתוך חמישה כיבים נגרמו על ידי טראומה שקדמה לפצע⁷.

יש לזכור כי מעבר להשלכות על תחלואה ותמותה, לאמפוטציה יש השלכות סוציאליות, פסיכולוגיות וכן עומס כספי על המערכת הרפואית ועל החולה עצמו.

גורמים עיקריים לסיכון אצל חולי הסוכרת

נירופתיה תחושתית, אשר גורמת לידידה בתחושת חום-קור ולכאב וחושפת את החולה לחבלות בגפה מבלי שהחולה מרגיש.

מה הווה

בשנים האחרונות יש דגש על הצורך להקים צוותי טיפול מולטידיסציפלינריים על מנת לטפל בחולה עם רגל סוכרתית ומשרדי הבריאות במדינות רבות בעולם ובכל היבשות לקחו על עצמם את המשימה לארגן את מערכת הבריאות להתמודד עם הבעיה בצורה מרוכזת מערכתית. לצערנו, עד היום היקף הבעיה אינו ברור, אין נתונים סטטיסטיים בדוקים ומדויקים וגם ספרי הקודים של מחלות לא ייחדו לנושא סעיפים מפורטים¹⁶⁻¹⁷.

למרות ההתפתחות המחקרית בנושא זה, אנו עדיין חסרים הרבה מידע בסיסי בהבנה פתוגנית של התהליך. טיפולים רבים, במיוחד תחבושות ותכשירים המושמים על הפצע, נעשים ללא שנבדקה יעילותם במחקרים מבוקרים רנדומליים.

לא ברור האם באמת חינוך לבריאות הרגל בסופו של דבר מוריד משמעותית את שכיחות האירועים של כיבים בחולים שלהם מחלת סוכרת לא מבוקרת יחד עם גורמי סיכון נוספים. כמו כן, לא נערכו מחקרים מבוקרים על סוגי ההנעלה השונים והשפעתם על מניעת כיב או על מניעת חזרה של כיב.

מבחינה מכניסטית, יש הבנה עמוקה יותר את חשיבות הרפורמציות בכף הרגל והגבלות בתנועת מפרקים כגורמים ללחץ מכני וכגורמים ישירים ליצירת כיבים. התפתחו ומתפתחות שיטות הדמיה in-vivo, המאפשרות לבחון מקורב טוב יותר את המנגנונים הבין-מכניים האחראים להתפתחות ואי ריפוי של פצע סוכרתי. אולם, הדרך ארוכה עדיין, אין סטנדרטים, אין יכולת להעריך את הלחצים המתפתחים בתוך נעל החולה. אנו יודעים כי שיטות הקיבוע לסוגיהן מגבירות את חוסר היציבות של החולה ואת הסיכון לנפילות חוזרות, המסוכנות בגיל מבוגר. בעקבות השימוש במכשור מוריד לחץ, פעמים רבות נראית ירידה בפעילות החולה ושכיבה ממושכת שלו במיטה או בכורסה, עובדה הטומנת בחובה את הסיכון ליצירת טרומבוז והתפתחות אוסטיאופורוזיס לאורך זמן¹⁸⁻¹⁹.

מבחינת הפגיעה הווסקולרית, קבוצות רבות של חוקרים החלו לבחון את תוצאות ניתוחי המעקפים בגפה מתוך פרספקטיבה של החולה – מהו הסיכוי של החולה להישאר בחיים, לחיות לא בצורה תלונית, להישאר בעל יכולת תנועה ולא מוגבל ובאיזו מידה הפצע התרפא אחרי שישה חודשים. נמצא כי מצבם של רק 14.3 אחוז מהחולים שעברו ניתוח מעקפים היה טוב בהתאם לקריטריונים לעיל, אחרי שישה חודשים²⁰.

במקביל, חלה התפתחות מרשימה בתחום הגישות האנדוסקולריות. הדבר התאפשר בשל מספר גורמים: ההתקנים נעשו קטנים יותר, הקטטרים טובים יותר, פותחו שיטות אנגיפלסטיות תוך מעבר סוב-אינטימאלי וכן פותחו תומכוניס גם לכלי דם קטנים ומרוחקים יותר. פרוצדורות אנדוסקולריות אינן דורשות יצירה של פצעים חדשים, יש פחות איבוד דם, פחות הפרעה במאזן הנזלים בכלל, עלות קטנה יותר ומשך אשפוז קצר יותר – כל אלה הביאו

הטיפול הראשוני היה אמפוטציה. מצב זה לצערנו קיים גם כיום בחלקים גדולים של העולם. כך למשל, באיים הקריביים, Walrond דיווח בשנת 2001 כי בבית חולים אחד ב-Barbados, חולים עם רגל סוכרתית היוו 75 אחוז מהמיטות הכיורוגיות ובשליש מהם נעשת אמפוטציה של גפה⁹⁻¹⁰. אולם, גם במקומות אחרים אנו נתקלים במקרים קשים של רגל סוכרתית בעיקר כתוצאה מחוסר מודעות לחומרת הבעיה ולהשלכותיה.

שימת הדגש על אספקת דם וזיהום כגורמים העיקריים לרגל סוכרתית הביאה להזנחה של האלמנט השלישי החשוב שהוא נירופתיה. לכן, הטיפול בכיבים סוכרתיים נירופתיים נדחה לקרן זווית בעוד שבאותו זמן, הטיפול בכיבים מצרעת, שהיא מחלה נירופתית מאטילוגיה אחרת אבל תוצאתה שווה, הלך והתקדם¹¹, בעיקר בתחום של הטריה חוזרת ומכשור מוריד לחץ מהגפה הפגועה.

ד"ר פול ברנד (Paul Brand) היה הראשון שערך מחקרים על לחצים בכף הרגל בזמן הליכה והראה כי באמצעות תרמוגרפיה ניתן לנבא את האזור שעלול להתבקע בכף הרגל¹²⁻¹³. כמו כן, הוא היה הראשון שהדגיש את חשיבות הסרת לחץ מכיבים בכף הרגל והראה בשיטות אלו יכולת ריפוי זמן רב לפני המצאת הטיפול האנטיביוטי.

רק במהלך 20-30 השנים האחרונות חלה תזוזה בהבנת החשיבות של הטיפול ברגל הסוכרתית גם ברמת הטיפול בפרט, גם בהבנת ההוצאה הכספית של משרדי הבריאות וכן בגודל המשאבים המושקעים בטיפול בחולים אלה במהלך מחלתם וגם לאחר אמפוטציה. בשנת 1986 התכנס הכינוס הראשון לרגל הסוכרתית באנגליה (First Malvern Diabetic Foot Meeting) ובעקבות כך נכתב הספר הראשון על הגישה המולטידיסציפלינרית בטיפול ברגל הסוכרתית¹⁴ ובהמשך שאר אגודות הסוכרת העולמית יצרו תת איגודים מקצועיים בתחום זה, כגון Foot Council של ה-EASD, וכן EASD, שהביא לפרסום הקונצנזוס הראשון לטיפול ברגל סוכרתית בשנת 1999, המהווה עד היום אבן פינה וציון דרך חשוב בטיפול ברגל הסוכרתית.

שנת 2005 יוחדה על ידי ה-IDF (International Diabetes Federation) כשנת "הטיפול ברגל הסוכרתית" תוך הדגשת האפשרויות למניעה והעלאת המודעות של הצוות הרפואי והחולים לבעיות של רגל סוכרתית בחולי הסוכרת (תמונה מס' 2). בסוף אותה שנה, ביום הסוכרת העולמי (14 בנובמבר 2005) יצא השבועון היוקרתי LANCET בחוברת שלמה המוקדשת לנושא הרגל הסוכרתית.

החל משנת 1988 פועלת בבית החולים ביקור חולים בירושלים מרפאת כף רגל סוכרתית כאחת המרפאות הראשונות הייחודיות שנפתחו בישראל לנושא זה. במסגרת פעילותה, פותחה ושוכללה אחת הטכנולוגיות שהראתה את יכולתו של הלייזר נמוך העוצמה לרפא כיבים על רקע וסקולרי ורידי וכן כיבים של חולי סוכרת, כאשר בשילוב עם תא על לחץ חמצן גפתי הביא לריפוי באחוז גבוה חולים עם רגל סוכרתית המועמדת לקטיעה גם במצבים קשים. שילוב הטיפולים התומכים הללו עם השיטות הקונבנציונליות של אז קיצר את זמן האשפוז והתחלואה והחזיר חולי סוכרת צעירים רבים למעגל הפעילות היצרנית.

במחקר בסיסי על תפקידם של לייזרים תרפויים בעוצמות נמוכות על ריפוי פצעים, שנערך בשיתוף פעולה עם המחלקה לוויולוגיה מולקולרית של בית הספר לרפואה בהרסה עין כרם בירושלים, נמצא כי הקרנת תרבויות תאים באמצעות לייזרים נמוכי עוצמה מסוגלת להביא לסטימולציה גדילה על ידי הוצאתם מפאזה G1 לפאזה S של ריבוי תאים. כמו כן, נמצא כי הלייזרים מגרים לפרק זמן קצר (עד שעותיים) שפעול ליצירת אינטרליקנים IL-1a, IL-6 והגורמים לריבוי תאים, נדידת תאי אפיתל ודיפרנציאציה של קרטינוציטים ומקטינים את ייצור הקולגן על ידי שפעול IL-1β (תמונה מס' 3)¹⁵.

עיון ב-Pubmed תחת ערך של "Diabetic foot" מראה כי בשנת 2008 פורסמו 460 מאמרים העוסקים ברגל סוכרתית, לעומת 14 מאמרים שפורסמו בשנת 1980.

תמונה מס' 1. חדר ניתוח מהמאה ה-19, המתאר ניתוח אורתופדי של סרית כף רגל



תמונה מס' 2. לוגו איחוד כוחות של כל הגופים העוסקים ברגל סוכרתית לקראת שנת הרגל הסוכרתית בשנת 2005

2005: a Year-long Campaign



לכך כי כ-50 אחוז מהחולים, גם אלה עם איסכמיה קריטית של הרגל, עוברים תחילה טיפול אנדוסקולרי.

השאלות הנשאלות שנשארו פתוחות הן מהו דינן של חסימות ארוכות יותר, האם השיפור ההמודינמי דומה לזה לאחר ניתוח כירורגי, באיזו מידה טיפול אנדוסקולרי כושל מונע ניתוח מעקף כירורגי לאחר מכן וכיצד יש להתייחס לעובדה שהיצרות מחדש לאחר הרחבה אנדוסקולרית לא מנטרלת את היתרון שיש בטיפול זה על פי הכירורגיה הרגילה.

ככלל, חולים עם מחלה ממוקמת TASC A&B וזרימת דם טובה לאחר חסימה מגיבים טוב יותר מאשר חולים עם מחלה דיפוזית TASC C & D וזרימת דם מופחתת לאחר החסימה. במקרים הקשים, סיכויי רווסלקולריזציה על יד הטיפול האנדוסקולרי מוטלים בספק.

ומה בעתיד

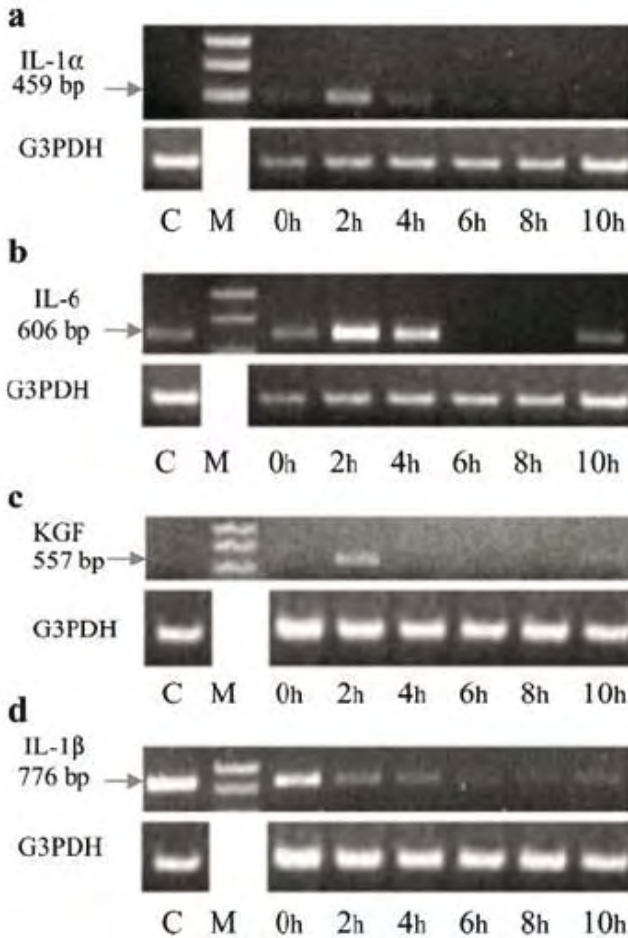
מתוך עיון ביותר מ-140 מחקרים רשומים המתנהלים היום בתחום הרגל הסוכרתית, ניתן לראות כי ההתפתחות העתידית בתחום זה יצאה לדרך בשלושה כיוונים: פיתוח אמצעים, קביעות מדיניות והנחיות קליניות טיפוליות, שיפור שיטות המטפלים.

פיתוח אמצעים – אחד המרכיבים החשובים בפצע הסוכרתי הוא זיהום. אנו יודעים כי הזיהום בפצע הסוכרתי הוא פולימקרוביאלי ככל שהפצע קיים משך זמן ארוך יותר, לחולה אמפוטציה קודמת או שקיבל בעבורו טיפולים אנטיביוטיים בעבר.

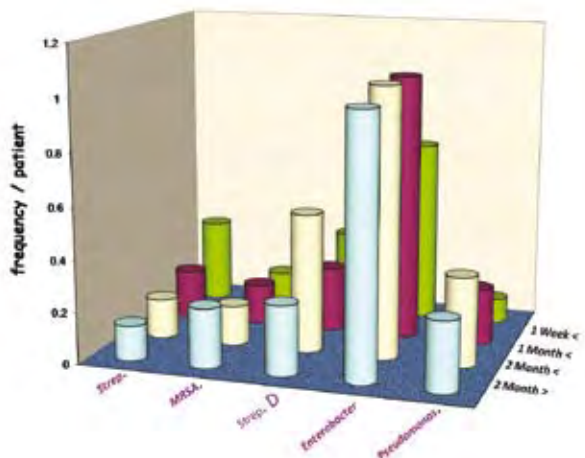
מתוך סקר שערכנו על חולי רגל סוכרתית מאושפזים עם רגל סוכרתית במצב חריף, נמצא כי כאשר המחלה ממושכת יותר, יש שכיחות עולה של חיידקים גרם שליליים אלימים כמו פסאודומונס, אנטרובקטור, Strep Group D וכן MRSA, והסיכון לקטעה עולה. הסיכון גם עולה ככל שיש פגיעה מקרווסקולרית ויותר בגברים. במקרים אלה נמצא כי החיידקים אלימים יותר ועמידים להרבה תרופות אנטיביוטיות (תמונה מס' 4)²². כבר כיום יש חיידקים עמידים בקהילה כמו MRSA, פסאודומונס או אצינטובקטור, וקרוב לוודאי שיש מקום להביא בחשבון עובדות אלו בהחלטה על טיפול אנטיביוטי אמפירי בעת אשפוז.

האבחון של אוסטאומיליטיס בפצע סוכרתי הוא קשה ועד היום אין עלי הסכמה מאחר שמושבות החיידקים קשיי הריפוי נמצאות בעיקר בתוך Haversian canals ולא מעל העצם או במוח העצם. יש לזכור גם כי הודמן שעובר מרגע לקיחת הדגימה הנכונה עד לקבלת התשובה המפורטת יכול להיות ארוך משבוע

תמונה מס' 3. ההתבטאות של גנים לציטוקינים שונים כתוצאה מהקרנה באמצעות לייזרים תראפיים על תאים קרטינוציטים. אלקטרופורזה של תוצרי PCR של גנים של ציטוקינים על ג'ל בזמנים שונים לאחר ההקרנה. C – בקרה, תאים לא מוקרנים; M – סמך; PCR-a של IL-1 α ; PCR-b של IL-6; KGF-c (keratinocyte growth factor); PCR-d של IL-1 β ; G3PDH – משמש כגן ביקורת.



תמונה מס' 4. סוגי החיידקים השונים ושכיחותם היחסית בפצע הסוכרתי, הפונקציה של משך המחלה



למניעת כף רגל סוכרתית, וממילא חולים הרבה יותר קלים יקבלו תשומת לב והנחה לבצע טיפולי מניעה על מנת להימנע מהתפתחות פצעים וכיבים בכף הרגל. גישה זו תניב פירות וללא ספק תביא להיוון חוזר באמצעות אינפורמציה חדשנית שתמשיך לקדם את בריאות החולים הסוכרתיים.²⁹

ההבנה כי חולה עם רגל סוכרתית זהה מבחינת דרגת הסיכון כמו חולה עם מחלה וסקולרית חריפה והרגל הסוכרתית היא רק קצה קרחון של פתולוגיה מורכבת של החולה, תביא לטיפול ולמניעה של כל גורמי הסיכון. החלטה מחייבת על התחלת טיפול באינסולין בכל חולה עם פצע סוכרתי תביא ליכולת לעצור את התפתחות מחלת הסוכרת בפרט ולשיפור הסטטוס הווסקולרי של החולה לאורך זמן רב בכלל.

טיפול שיטות המטפלים - הרגל הסוכרתית היא בעיה לכל החיים והיא גם סימן למעורבות רב-מערכתית של מחלת הסוכרת. ההתמודדות עם זמן הטיפול הממושך, המשברים שחווה החולה במהלך הטיפול, ההיוונים החוזרים, הטיפול בכאב, הצורך בשמירה על מתן הטיפול, קביעת מטרות ביניים והעצמת המוטיבציה במיוחד בזמנים שבהם הפצע הוא סטטי - כל אלה הן משימות לא קלות המוטלות על הצוות הרפואי ולכן יידרשו גם הכשרה נוספת להתמודדות ופיתוח כלים חדשים לטיפול פסיכוסוציאלי יעיל יותר.³⁰

הקמת בתי ספר לטיפול ברגל סוכרתית ברמות מטפלים שונות תהווה את הבסיס לשפה משותפת של כל הגופים והאנשים המטפלים, ייווצרו סטנדרטים לדיווח על מצב הפצע (PEDIS, TEXAS, WAGNER) ועל שיטות סטנדרטיות לטיפול בו, ומתוך כך המשאבים המופנים היום והמבוצים על מטפלים וטיפולים לא יעילים יופנו לאפקטים הנכונים וישרפו את מצב חולי הסוכרת.

ד"ר יוסף קלינמן, מנהל מחלקה, רפואת כף רגל ופנימית, בית החולים ביקור חולים

ואין ספק כי זהו זמן קריטי לטיפול לפני שהמצב מחמיר והופך להיות מצב של אל-חזור.

ייתכן כי פיתוח שיטות אבחון חדשות, כגון PET/CT, ייתן תשובה מספקת יותר.²⁵⁻²³ בעתיד יעמדו לרשותנו שיטות אבחון באמצעות בדיקת דם של חיידקים, דבר שיאפשר לזהות את הגורמים המזהמים בפרקי זמן קצרים, כולל בדיקת רגישות לאנטיביוטיקה ברמה הגנטית. יפותחו שיטות להערכה כמותית של מזהמים וטכנולוגיה לדעת מהו הגורם המזהם ומהו הגורם שאמנם נמצא שם אבל אינו פתוגני (למשל, פעמים רבות הימצאות של הפסאודומונס בבדיקות תרבית אינה מעידה תמיד כי זהו חיידק מזהם). פיתוח תאי גזע יביא ליצירת בנק עור "בבקשתך" לכיסוי חסרי עור גדולים ויחיש את קצב הריפוי של פצעי סוכרת וגם של כוויות ולאחר ניתוח וכו'.²⁶ הבנת מנגנון הבקרה המרכזי, RANKL/OsteoProteGenin, של תסמונת Charcot neuro-osteoarthropathy, שהוא אחד המצבים הקשים לאבחון ולטיפול, פתחה לפנינו שורה חדשה של התערבויות טיפוליות בתרופות נוגדות דלקת, נוגדות TNFα ונוגדות RANKL, כמו Denosumab, אשר אמורות להיות מתוכננות בעתיד.²⁷ כמו כן, נעשים היום מחקרים על מנת לבסס בצורה מודעת שיטות טיפול שכבר היו נהוגות משך שנים אך שלא נערכו עברון מספיק ניסויים קליניים מבקרים, כמו השימוש ב-Regranex ובתכשירים אחרים לטיפול טופיקלי על הפצע, Negative pressure Wound Treatment, Topical Hyperbaric Oxygen Therapy, High voltage pulsed current, Low Level Laser Therapy. לאחרונה אף החלו מחקרים במטרה לזהות ולנבא מראש הופעת פצע סוכרתי על ידי מדידת לחצים.²⁸ **הטמעת הידע בנושא בידי קובעי המדיניות, והרחבת הנחיות קליניות** - התחום העיקרי שישפיע על צמצום המקרים של רגל סוכרתית הוא תחום המניעה. ארגון מערכת בריאות, תוך שימת דגש על מודעות לרגל סוכרתית של הצוותים הרפואיים ברמת המרפאה הראשונית, מהווה את נקודת המפתח להצלחת הפרויקטים

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. Caputo, GM, Cavanagh, PR, Ulbrecht, JS, et al. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. N Engl J Med 1994; 331:854.
2. Khanolkar MP et al. The diabetic foot. QJM 2008; 101:685-695.
3. Wheat, LJ, Allen, SD, Henry, M, et al. Diabetic foot infections. Bacteriologic analysis. Arch Intern Med 1986; 146:1935.
4. Jeffcoate, WJ, Harding, KG. Diabetic foot ulcers. Lancet 2003; 361:1545.
5. Diabetic foot whole issue. Lancet Nov 2005
6. Hunt D. Diabetes: foot ulcers and amputations. Clinical Evidence 2009; 1:602.
7. Reiber GE: Epidemiology of foot ulcers and amputations in the diabetic foot. In Levin and O'Neal's The Diabetic Foot, 6th ed. Bowker JH, Pfeifer MA, Eds. Baltimore, Mosby, 2001, p. 13-32.
8. Franklin, GM, Kahn, LB, Baxter, J, et al. Sensory neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus: The San Luis Valley Diabetes Study. Am J Epidemiol 1990; 131:633.
9. Boulton AJM, Vileikyte L. Diabetic foot problems and their management around the world. In The Diabetic Foot (7th ed), Bowker JH, Pfeifer M (eds). Mosby Elsevier: Philadelphia, PA, 2008; 487-496.
10. Walrond ER. The Caribbean experience with the management of the diabetic foot. West Indian Med J 2001; 50(S1): 24-26.
11. Godlee RJ. On amputation for diabetic gangrene. Med Chir Trans 1893; 76: 37-55.
12. Bauman JH, Brand PW. Measurement of pressure between foot and shoe. Lancet 1963; 1: 629-632.
13. Bergtholdt HT, Brand PW. Temperature assessment and plantar inflammation. Lepr Rev 1976; 47: 211-219.
14. Connor H, Boulton AJM, Ward JD. The Foot in Diabetes (1st edn), John Wiley and Sons: Chichester, 1987; 1-168.
15. L. Gavish, Y. Becker, Y. Asher, Y. Kleinman. (2004). Low Level Laser irradiation stimulates mitochondrial membrane potential and disperses subnuclear promyelocytic leukaemia protein. Lasers in Surgery & Medicine: 35:369-376.
16. Pedrosa HC, Leme LAP, Novaes C, et al. The diabetic foot in South America: progress with the Brazilian save the diabetic foot project. Int Diabet Monitor 2004; 16(4): 17-24.
17. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, et al. Optimal organization of health care in diabetic foot disease: introduction to the Eurodiale project. Int J Low Extrem Wounds 2007; 6: 11-17.
18. Van Deursen R. Footwear for the neuropathic patient: offloading and stability. Diabetes Metab Res Rev 2008; 24(Suppl 1): S96-S100.
19. Bonnet C et al. Diabetes and postural stability: Review and hypotheses. J Motor Behavior 2009; 41:172-190.
20. Abou-Zamzam AM Jr, Lee RW, Moneta GL, Taylor LM Jr, Porter JM. Functional outcome after infrainguinal bypass for limb salvage. J Vasc Surg 1997; 25: 287-295.
21. Norgren L, Hiatt WR. Inter-Society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). Vasc Surg 2007; 45(Suppl. S): S51.
22. Kleinman Y. Evaluation of clinical microbiological characteristics and in-hospital medical treatment of 146 patients with acute diabetic foot, who were hospitalized in internal medicine ward of a community teaching hospital. Israel Diabetic Foot Association Meeting December 2005.
23. Donovan A and Schweitzer ME. Current concepts in imaging diabetic pedal osteomyelitis. Radio Clin N Am 2008; 46:1105-24.
24. Palestro CJ and Love C. Nuclear medicine and diabetic foot infections. Simin Nucl Med 2009; 39:52-65.
25. Berendt A R et al. Specific guidelines for treatment of diabetic foot osteomyelitis. Diabetes Metab Res Rev 2008; 24(Suppl 1): S190-S191.
26. Cha J, Falanga V. Stem cells in cutaneous wound healing. Clin Dermatol 2007; 25: 73-78.
27. Jeffcoate WJ. Charcot neuro-osteoarthropathy. Diabetes Metab Res Rev 2008; 24(Suppl 1): S62-S65.
28. Monami M et al. Pulse pressure and prediction of incident foot ulcers in type 2 diabetes. Diabetes Care 2009; 32:897-899.
29. Apelqvist J et al. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot. Based upon the International Consensus on the Diabetic Foot (2007) Prepared by the International Working Group on the Diabetic Foot. Diabetes Metab Res Rev 2008; 24(Suppl 1): S181-S187.
30. Price P E. Education, psychology and 'compliance'. Diabetes Metab Res Rev 2008; 24: 101-105