

סוכרת

MEDICINE

כתב עת רפואי בנושא סוכרת | נובמבר - דצמבר 09 | גיליון מס' 5

A Publication of The **MEDICAL** Group

מאפייני הלב הסוכרתי

הגורמים לתחלואה ולתמותה
המוגברת ממחלת כלי דם גדולים

השפעת הטיפול התרופתי
לסוכרת על הלב והגישה הטיפולית
לסוכרתיים עם תסמונת כלילית

הלב הסוכרתי
גיליון מיוחד



דבר המערכת

קוראים יקרים,

בעשור האחרון אנו צופים ירידה בהיארעות מחלת לב כללית באוכלוסייה. הגורם הבולט לכך הוא הטיפול המניעתי לצד השיפור בטכנולוגיה הקרדיולוגית. שיפור זה פסח על אוכלוסיית הסוכרתיים. נכון להיום, כ-70 מהמאושפזים ביחידות לטיפול נמרץ לבבי הם חולי סוכרת או חולים עם סוכרת סמויה.

בשנים האחרונות למדנו כי לא רק איסכמיה מובילה לפגיעה הלבבית בסוכרתיים, עודף הגלוקוז וחומצות השומן גם הם עלולים לגרום לפגיעה ישירה בשריר הלב. מטרת חוברת זו היא לרדך במאפיינים של הלב הסוכרתי, בגורמים לתחלואה ולתמותה המוגברת ממחלת כלי דם גדולים בסוכרת ומדוע לא ניתן לצמצם את הפער בפרוגנוזה בין החולה הסוכרתי ליתר האוכלוסייה.

הגיליון המונח לפניכם מסכם את החידושים והעדכונים האחרונים בהקשר ל"לב הסוכרתי". פרופ' צבעוני פותח במאמר המפרט את הקשר בין סוכרת וטרשת העורקים. פרופ' מוסרי מבהיר מדוע חשוב לאתר את מחלת הלב בקרב סוכרתיים מוקדם ככל שניתן. פרופ' הנקין מפענח את אחת השאלות החשובות, האם יש קשר בין איזון קפדני של רמות הסוכר בדם ושיפור בפרוגנוזה הקרדיוסקולרית. פרופ' קנובלר מתייחס להיפר-אינסוליןמיה כאל גורם סיכון אפשרי וד"ר כהן בוחן את הטיפול באינסולין בהקשר למחלת לב. בהמשך, פרופ' קריסיק, ד"ר צור וד"ר ברוך מפרטים את המידע לגבי השפעת הטיפול בחיקוי ההורמון GLP-1 ואקרבוז על הלב. פרופ' מוסרי מתייחס לנושא הטיפול באוגוניסטים של הקולטן PPAR והקשר שלו עם מניעת מחלות לב וכלי דם. פרופ' צבעוני מציג את הגישה הטיפולית לחולה סוכרת עם תסמונת כלילית חריפה ופרופ' בנאי מתמודד עם השאלה הלא קלה, מה עדיף, צנתור טיפולי או ניתוח מעקפים.

ד"ר דיקר מעלה אפשרות של טיפול בחיקוי ההורמון GLP-1 בהשמנת יתר וד"ר וינשטיין עורך השוואה בין הטיפולים השונים מקבוצת האינקרטינים ומעלה את בקשת המועצה הלאומית לסוכרת להכללתם בסל שירותי הבריאות, תוך פירוט דרך פעילות המועצה בנושא סל הבריאות.

פרופ' רביד מתייחס להשפעתן של הסולפונילאוריה והמטפורמין על הסיכון הקרדיוסקולרי. ד"ר קליין מסביר מדוע ביצוע פעילות גופנית מונע סיבוכים בכלי דם בחולי סוכרת וד"ר שור מעמיקה על הקשר בין חוסר ויטמין D בחולי סוכרת מסוג 2 ומחלות לב. ד"ר כץ מתאר את יחסי הגומלין בין הפגיעה בתפקוד המיני, התסמונת המטבולית והתחלואה הקרדיוסקולרית ולבסוף, פרופ' יודפת מתייחס לגישה הטיפולית לחולה סוכרת היפרטנסיבי.

קריאה בגיליון זה תיתן לקורא אבני דרך בטיפול בחולי הסוכרת, במטרה לצמצם את התחלואה והתמותה הכרוכות ב"לב הסוכרתי".

פרופ' איתמר רז

מנהל היחידה לסוכרת, האגף הפנימי, בית החולים הדסה עין כרם, ירושלים

פרופ' דן צבעוני

מנהל המחלקה הקרדיולוגית, המרכז הרפואי שערי צדק, ירושלים

ד"ר חוליו וינשטיין

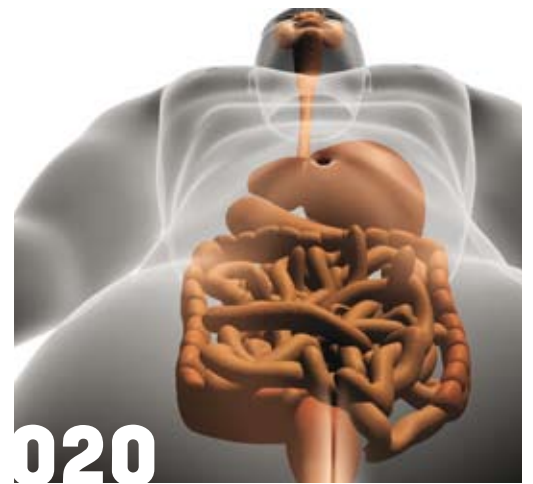
מנהל היחידה לסוכרת, בית החולים וולפסון, חולון

עורכת: אסתר קטן **עורכים מדעיים:** פרופ' איתמר רז, פרופ' דן צבעוני, ד"ר חוליו וינשטיין **עיצוב גרפי:** מאיה פרי **משתתפים:** פרופ' דן צבעוני, פרופ' מוריס מוסרי, פרופ' יעקב הנקין, פרופ' הילה קנובלר, ד"ר יוסי כהן, פרופ' אברהם קריסיק, ד"ר ברוך יצחק, פרופ' שמואל בנאי, ד"ר דרור דיקר, ד"ר חוליו וינשטיין, ד"ר ענת צור, פרופ' מוטי רביד, ד"ר יעקב קליין, ד"ר רנה שור, פרופ' יאיר יודפת, ד"ר רן כץ **מנכ"ל:** שלמה בואנו **סמנכ"ל:** רחביה בואנו **מנהלת שיווק ומכירות:** דנית אור **מנהלת הפקה:** מגי ליצי **מחלקת כנסים:** תמר בקר, טלי פירשטיין **מערכת:** פרום 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 להוועץ לפני מתן הטיפול. הפרסום במגזין הנו באחריות המפרסמים בלבד ואין המערכת אחראית על תוכן המודעות ועיצובן. **אם ברצונך להסיר את שמך ממאגר ההפצה אנא שלח את פרטיך**

כולל כתובת לפקס: 03-6493667 **ט.ל.ח.**

חשיבות איתור מחלת לב בחולי סוכרת פרופ' מוריס מוסרי	6
סוכרת וטרשת עורקים פרופ' דן צבעוני	
האם היפראינסולינמיה היא גורם סיכון למחלות לב וכלי דם? פרופ' הילה קנובלר	8
האם איזון קפדני של סוכרת משפר את התוצא הקרדיוסקולרי? פרופ' יעקב הנקין	
הטיפול באינסולין בסוכרת מסוג 2 והלב הסוכרתי ד"ר יוסי כהן	10
השפעת GLP-1 על הלב פרופ' אברהם קרטיק	12
אקרבוז ומניעת סוכרת וסיבוכי מחלות לב וכלי דם ד"ר ברוך יצחק	14
סוכרת ותסמונת כלילית חריפה פרופ' דן צבעוני	16
הטיפול באגוניסטים PPAR למניעת מחלות לב וכלי דם פרופ' מוריס מוסרי	
רה-וסקולריזציה של העורקים הכליליים בחולי סוכרת: צנתור טיפולי או ניתוח מעקפים? פרופ' שמואל בנאי	18
GLP-1 כטיפול להפחתת משקל במחלת ההשמנה ד"ר דרור דיקר	20
השוואה בין הטיפולים השונים מקבוצת האינטקרטניים ד"ר חוליו וינשטיין	24
שתי תרופות וטכנולוגיה אחת לטיפול טוב יותר בחולי סוכרת ד"ר חוליו וינשטיין	28
מטפורמין וסולפונילאוריה והסיכון לתחלואה קרדיוסקולרית בחולי סכרת מסוג 2 פרופ' מוטי רביד	32
השפעת אקסנטייד על הלב ד"ר ענת צור	
פעילות גופנית כגורם מונע סיבוכים במחלות לב וכלי דם בסוכרתיים ד"ר יעקב קליין	
חוסר ויטמין D, סוכרת סוג 2 ומחלות לב ד"ר רננה שור	32
הפגיעה בתפקוד המיני, התסמונת המטבולית והתחלואה הקרדיוסקולרית ד"ר רן כץ	36
הגישה לחולה סוכרת עם יתר לחץ דם פרופ' יאיר יודפת	38



חשיבות איתור מחלת לב בחולי סוכרת

פרופ' מוריס מוסרי

טיפול רפואי נועד לשפר תסמינים בהווה, למנוע תחלואה בעתיד ולשפר את תוחלת חיים. איתור מחלת לב בחולים א-תסמיניים נועד למנוע תחלואה בעתיד ולשפר תוחלת חיים. חולי סוכרת נוטים יותר לאוטמים שקטים ולאיסכמיה שקטה. למרות זאת, לאחר הופעת אירוע לבבי כאוטם, מהלך המחלה של חולים הסוכרתיים גרוע במיוחד הן בעת האשפוז בבית החולים והן בטווח הארוך. יתר על כן, הסיכון להופעת מחלה כלילית בחולי סוכרת א-תסמיניים שווה לסיכון של חולי לב ללא סוכרת (חולים שכבר עברו אירוע כלילי). לפיכך, יש חשיבות מיוחדת למניעת מחלה כלילית ואירועים כליליים חריפים בחולי סוכרת. מהנ"ל ניתן לכאורה להסיק שיש לסקור את כל חולי הסוכרת ללא תסמינים לבביים כדי לאתר מחלה כלילית ולטפל בה טרם התבטאה קלינית. מאידך, ייתכן שהתהליכים בבסיס המחלה הכלילית בחולי סוכרת הם כה אנרגטיים, שכל טיפול המוכר לנו היום אינו יכול לעכב את התהליך באופן ממש. לשיקולים אלה יש להוסיף את תופעות הלוואי והסיכונים הפוטנציאליים הטמונים בכל טיפול, תרופתי או פולשני, השכיחים אף יותר בחולי סוכרת.

בשנים האחרונות הוחל בכיצוע מחקרים המנסים לענות על השאלה באם יש לסקור חולי סוכרת א-תסמיניים או חלקם למחלה כלילית. כדי לענות על השאלה בעידן ה-Evidence Based Medicine נחווך:

1. להבין את הפתופיזיולוגיה והייחוד של מחלה כלילית בחולי סוכרת.
2. לנסות להעריך על פי הפיזיולוגיה את הסיכוי התיאורטי לעכב מחלה כלילית בסוכרתיים על ידי הטיפולים המצויים בידינו.
3. לבדוק האם אמצעי האבחון של מחלה כלילית יעילים באיתור מחלת לב בחולי סוכרת ומהי ההשקעה הכספית הכרוכה בכך.
4. לבדוק האם הטיפול בחולי סוכרת א-תסמיניים משנה בפועל את מהלך המחלה ואת תוחלת החיים.

פרופ' מוריס מוסרי, מנהל מערך הלב, מרכז רפואי מאיר כפר סבא

לפי סקר שנערך באירופה ופורסם בשנת 2004⁵, מכלל חולים הסובלים ממחלת לב כלילית, ל-31 אחוז היתה סוכרת ידועה, ל-15 אחוז התגלתה סוכרת לראשונה בעת אבחון של מחלת לב כלילית שלא היתה ידועה קודם ול-25 אחוז היתה העמסת סוכר פתולוגית, כך שרק ל-29 אחוז לא היו סימני סוכרת.

סוכרת משפיעה על פרופיל השומנים של החולים בה⁶. רמת טריגליצרידים גבוהה מ-235 מ"ג% נמצאה ב-20 אחוז מחולי סוכרת, לעומת תשעה אחוזים באוכלוסייה שאינה סובלת מסוכרת. רמת ה-LDL היתה מוגברת במידה קלה בחולי סוכרת אך רמת ה-HDL נמוכה מ-31 מ"ג% נצפתה ב-21 אחוז מכלל חולי הסוכרת בהשוואה ל-12 אחוז מכלל האוכלוסייה.

רמה גבוהה של סוכר, תנגודת לאינסולין כפי שקיימת בחולי סוכרת ורמה גבוהה של חומצות שומן חופשיות מגבירות במידה משמעותית את המתח החמצוני בדם. כתוצאה מכך יש פגיעה בתפקוד תאי האנדותרל עם נטייה להתכווצות כלי הדם הכליליים וכן לשכיחות מוגברת של יתר לחץ דם. כמו כן, מצב זה תורם לעלייה ברמת ציטוקינים דלקתיים שגם הם מגבירים את הנטייה לטרשת עורקים, וכן הדבר קשור גם בנטייה לתהליכים תרומבובטיים, אקטיבציה של תסיות, שגם הם תורמים לאירועים כליליים חריפים⁷.

המחלה הכלילית בחולי סוכרת מתאפיינת בטרשת ממושטת. התהליך הטרשתי, כפי שנראה בצנתור, פוגע הן בחלקים המקורבים והן בחלקים המרוחקים של העורקים הכליליים, אך בעיקר קיימת פגיעה בחלקים היותר מרוחקים. כמו כן ידוע שהרובד הטרשתי בחולי סוכרת מאופיין בכמות מוגברת של מקרופגים ותאי דלקת אחרים והדבר מגביר את נטיית רכדים אלה להיקרע ולהתפתח לאוטמים בשריר הלב. בנוסף, בחולי סוכרת קיימת נטייה מוגברת לניא-וסקולריזציה וכן הרכב הקולגן שונה, דבר המגביר את הנטייה לקרע ולסדקים בתוך הרובד הטרשתי⁸ ובעקבות כך הגברת השכיחות של אוטמים בשריר הלב.

ארגוני הלב וארגון הבריאות העולמי מתייחסים לסוכרת כאל זהה למחלת לב. על כן, בחולים הסובלים מסוכרת כמו חולים הסובלים ממחלת לב, המטרה היא להגיע לרמת LDL מתחת ל-100 מ"ג% בחולים יציבים ומתחת ל-80 מ"ג% בחולים לאחר אירוע כלילי חריף. לחולים הסובלים משילוב של סוכרת ומחלת לב, ההמלצה היא להוריד את רמת ה-LDL לערכים בין 70 ל-80 מ"ג%.

פרופ' דן צבעוני, מנהל המחלקה הקרדיולוגית, המרכז הרפואי שערי צדק, ירושלים

סוכרת וטרשת עורקים

פרופ' דן צבעוני

תחלת החיים של גברים או נשים בני 50 שנה חולי סוכרת קצרה בשבע שנים בהשוואה לחולים שאינם סובלים מסוכרת¹. בחולי סוכרת, הסיכון לפתח אוטם בשריר הלב בנשים גדול פי 2.7 בהשוואה ללא סוכרת ובגברים גדול פי 2.3. ההסתברות לאירוע מוחי גבוהה פי 2.1 בנשים ופי 1.8 בגברים. נוכחות עקומת סוכר פתולוגית בעת העמסת סוכר גם היא כרוכה בהגברת הסיכון להתפתחות מחלת לב טרשית בהשוואה עם עקומת סוכר תקינה². לפי מחקר שנערך בהונגולו³, ככל שרמת הסוכר בעת העמסת הסוכר היתה גבוהה יותר, הסיכון להתפתחות טרשת עורקים ולתמותה ממחלת לב היה גבוה יותר.

באנשים עם מספר גורמי סיכון למחלת לב, כגון יתר לחץ דם, רמה גבוהה של כולסטרול, או במעשנים, קיום סוכרת מגביר את הסיכון לתחלואה ממחלות לב במידה ניכרת. כאשר קיים גורם סיכון אחד ואליו מתווספת סוכרת, הסיכון להתפתחות מחלת לב מוגבר פי שלושה ובנוכחות שני גורמי סיכון, הסיכון מוגבר פי ארבעה⁴.

1. Roper, et al. Brit Med J 2001;322:1389-1393
2. Tominaga M, et al. Diabetes Care 1999;229:20-24.
3. Donahue RP, et al. Diabetes Care 1987;36:689-692.
4. Stamler, et al. Diabetes Care 1993;16:434-444.
5. Bartnick H, et al. Eur Heart J 2004;25:1880
6. Garg A, et al. Diabetes Care 1990;13:153-169.
7. Creager MA, et al. Circulation 2003;108:1527-1532
8. Purushothman K-R, et al. J Am Coll Cardiol 2006;47:295A

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

האם היפראאינסולינמיה היא גורם סיכון למחלות לב וכלי דם?

פרופ' הילה קנובלר

סוכרת סוג 2 היא גורם סיכון משמעותי להתחילך מואץ של טרשת עורקים וחולי סוכרת סוג 2 מפתחים מחלות לב וכלי דם CVD (cardiovascular disease) בשכיחות גבוהה יותר, בגיל צעיר יותר וברמת חומרה קשה יותר מאשר באוכלוסייה הכללית^{1,2}.

כבר בשנות ה-80 דווח שקיים קשר בין CVD לבין צבר של הפרעות הקורות יחדיו בשכיחות גבוהה מהמצופה: סוכרת סוג 2, יתר לחץ דם ודיסליפידמיה אופיינית הכוללת רמות גבוהות של טריגליצרידים, רמות נמוכות של HDL כולסטרול וחלקיק LDL קטן יחסית ובעל צפיפות גבוהה³. הבסיס לתסמונת הזו הוא מצב של תנגורת יתר לאינסולין ולכן התסמונת זכתה לשם "תסמונת העמידות לאינסולין" (insulin resistance syndrome).

הופעת העמידות לאינסולין מקדימה בשנים רבות את הופעת מחלת הסוכרת ובשנים ה"פרה-סוכרתיות" הללו נשמרים ערכי הגלוקוז בתחום התקין עקב הפרשת יתר של אינסולין על ידי תאי בטא בלבד ולכן קיים מצב של היפראאינסולינמיה. כבר בשנים ה"פרה-סוכרתיות" הללו נצפו באנשים עם עמידות לאינסולין רמות גבוהות יותר של לחץ דם ודיסליפידמיה אשר הקדימו את הופעת הסוכרת. בחלק מהמחקרים האפידמיולוגיים נמצא שרמה גבוהה של אינסולין היוותה מנבא של התפתחות CVD⁴ ולכן הועלתה סברה על ידי חלק מהחוקרים שהיפראאינסולינמיה היא גורם סיכון ל-CVD.

האם אכן רמות גבוהות של אינסולין מהוות גורם סיכון בלתי תלוי ל-CVD או שמדובר רק בסמן של תסמונת העמידות לאינסולין? לשאלה זו חשיבות היות שאם מצב של היפראאינסולינמיה הוא גורם סיכון ל-CVD, יש עדיפות ברורה לטיפולים שאינם מעלים את רמות האינסולין אלא פועלים במנגנון של הגברת הרגישות לאינסולין.

תפקיד האינסולין בכלי הדם

אינסולין הוא הורמון בעל השפעה על מגוון תהליכים מרכזיים בגוף, וקולטנים לאינסולין קיימים כמעט בכל התאים. בשנים האחרונות התברר שבמצב של עמידות לאינסולין, מלבד השינויים המטבוליים - ההיפרגליקמיה והדיסליפידמיה - המהווים גורמי סיכון ל-CVD, יש הפרעות נוספות בעלות תפקיד חשוב בתהליך הטרשת המואץ, הנובעות מפגמים בהשפעה הישירה של אינסולין על המערכת הקרדיוסקולרית⁵.

אחת ההשפעות החשובות ביותר של אינסולין על המערכת הקרדיוסקולרית היא בהעלאת רמת ה-NO (Nitric oxide) המופרש מתאי האנדותרל וגורם להרחבת כלי דם. הטונוס של כלי הדם מושפע משווי המשקל בין שני מתווכים המופרשים מתאי האנדותרל: NO הגורם להרחבת כלי-דם ו-ET-1 (endothelin-1) הגורם לכיווץ כלי דם. ההשפעה התקינה של אינסולין מתרחשת דרך תהליך תוך-תאי מורכב שבו מתרחש זרחון של חלבוני מפתח ובעיקר PI3-Kinase-1 ו-AKT. במצבים של עמידות לאינסולין יש זרחון לקוי של חלבונים אלה שגורם לירידה ביכולת אינסולין להעלות את רמת NO. מנגד, אין פגיעה במסלול תוך תאי אחר שבו מתרחש זרחון של חלבון המפתח MAPK. במצב שבו יש עמידות לאינסולין המלווה בעלייה ברמת האינסולין, יש אפילו הפעלת יתר של MAPK ועלייה ברמת ET-1. במצב של עמידות לאינסולין נמצא גם פגם ביכולת של תאי שריר חלק לעבור הרפיה ומנגנון זה מגביר עוד יותר את העלייה בטונוס של כלי הדם⁵. מנגנונים נוספים התורמים לשכיחות הגבוהה של יתר לחץ דם בחולים עם עמידות לאינסולין הם הפעלת יתר של המערכת הסימפטטית ופגם ביכולת של אינסולין לגרום להפרשת נתן בכליה⁶.

האם די במצב של היפראאינסולינמיה שאיננה מלווה במצב של עמידות לאינסולין, לגרום להשפעות שתוארו לעיל? באנשים עם גידולי לבלב מפרישי אינסולין - insulinoma - יש ערכי אינסולין גבוהים שאינם משניים למצב של עמידות לאינסולין. מספר מחקרים שברקו חולים אלה לא מצאו אצלם שכיחות גבוהה יותר של יתר לחץ דם או דיסליפידמיה לעומת קבוצת ביקורת^{7,8}. תוצאות אלו תומכות בכך שיש צורך בקיום מצב של עמידות לאינסולין, והיפראאינסולינמיה בלבד אינה גורמת לשכיחות מוגברת של גורמי סיכון קרדיוסקולריים.

השפעת אינסולין במחקרים קליניים

במחקר הפרוספקטיבי הגדול שנערך בחולים חדשים עם סוכרת סוג 2, UKPDS (Prospective Diabetes Study UK) נמצא שטיפול אינטנסיבי על ידי אינסולין או תרופות מקבוצת הסולפונילאוריה, שמעלות הפרשת אינסולין, הקטין באופן משמעותי סיבוכים קרדיוסקולריים לעומת טיפול קונבנציונלי (בעיקר על ידי דיאטה) במעקב ארוך של 17 שנה⁹. יש לציין שבאותו המחקר טיפול במטפורמין גרם לירידה באירועים קרדיוסקולריים שהסתמנה עוד קודם לכן.

לאחרונה פורסמו תוצאות מחקר BARI 2 - מחקר פרוספקטיבי התערבותי שבו נעשתה חלוקה אקראית של קבוצה גדולה של חולים עם סוכרת סוג 2 ומחלת לב לשתי זרועות טיפול בסוכרת: זרוע ראשונה שבה השתמשו בתרופות המגבירות רגישות לאינסולין (מטפורמין ו-thiazolidinedione) וזרוע שנייה שטופלה באינסולין או בסולפונילאוריה. במחקר עקבו אחרי החולים במשך חמש שנים ולא נראה הבדל בין שתי הקבוצות מבחינת אירועים קרדיוסקולריים, למרות שבקבוצה הראשונה הושג איון גליקמי טוב יותר¹⁰.

מחקר חשוב נוסף שפורסם השנה בדק את השפעת הוספת מטפורמין לחולי סוכרת סוג 2 שטופלו באינסולין¹¹. במחקר הראו ששילוב של מטפורמין ואינסולין גרם לירידה של 39 אחוז באירועים קרדיוסקולריים לעומת הטיפול באינסולין בלבד! מעניין לציין בהקשר זה שמטפורמין, תרופה המגבירה את הרגישות לאינסולין, נמצאה כבעלת השפעה חיובית על העלאת שחרור NO מתאי אנדותרל והורדת רמות ET-1⁵.

יש, כמובן, צורך לבצע מחקרים נוספים שיאשרו את תוצאות מחקר זה, אך הוא מרמז על כך ששילוב של אינסולין, שמשפר את האיון הגליקמי, יחד עם מטפורמין, שמשפר את התגובה לאינסולין, הוא טיפול מועדף בחולי סוכרת סוג 2.

לסיכום, תסמונת העמידות לאינסולין היא גורם סיכון מרכזי למחלות קרדיוסקולריות. ההשפעות מתווכות בחלקן על ידי השכיחות הגבוהה של גורמי הסיכון ל-CVD שקיימת במצב זה, כאשר היפראאינסולינמיה היא בעיקר סמן של התסמונת. מנגנון נוסף וחשוב לקשר בין עמידות לאינסולין ושכיחות יתר של CVD הוא פגמים בהשפעה הישירה של אינסולין על כלי הדם, בעיקר פגיעה ביכולת להעלות את רמת NO. טיפול באינסולין הוכח כיעיל בהורדת מחלות קרדיוסקולריות בעיקר כאשר הוא חלק מטיפול שמטרתו השגת איון גליקמי טוב מוקדם, עם תחילת מחלת הסוכרת. מחקרים אחרונים מרמזים ששילוב של אינסולין עם מטפורמין הוא יעיל אף יותר.

פרופ' הילה קנובלר, היחידה לסוכרת ומחלות מטבוליות, המרכז הרפואי פלן, רחובות

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K & Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998 339 229-234.
2. Kannel WB & McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. Diabetes Care 1979 2 120-126.

באירועים קרדיוסקולריים, אך מצא עלייה בתמותה הכללית בקבוצה שקיבלה טיפול תרופתי אינטנסיבי. שני המחקרים האחרים לא מצאו הברל משמעותי בתחלואה או בתמותה בין טיפול אינטנסיבי לטיפול סטנדרטי. בניתוח משני של תת קבוצות בשלושת המחקרים, נמצא שאנשים עם משך סוכרת קצר יחסית (פחות מ-12 שנה) וללא עדות למחלה כללית חוו שיפור בתחלואה ובתמותה בעקבות טיפול אינטנסיבי, בעוד שאנשים עם משך מחלה ארוך ו/או קיום מחלה קרדיוסקולרית ניזוקו מהטיפול.

לסיכום, בחולים חדשים, צעירים וללא מחלה קרדיוסקולרית מומלץ לנסות להגיע לאיזון אופטימלי של הגלוקוז בדם. תרופת הבחירה הראשונה היא מטפורמין (בעיקר בחולים עם משקל עודף) וניתן להוסיף תרופות נוספות במידת הצורך. מאידך, בחולים מבוגרים עם משך מחלה ממושך ו/או קיום מחלה קרדיוסקולרית, מומלץ להסתפק באיזון בינוני של ההיפרגליקמיה ($HbA1C < 7.0\%$) ולהימנע מאירועי היפרגליקמיה. בכל החולים מומלץ להקפיד על איזון אופטימלי של יתר גורמי הסיכון, ובעיקר לחץ הדם ופרופיל השומנים בדם.

פרופ' יעקב הנקין, המערך הקרדיולוגי, המרכז הרפואי סורוקה, באר שבע

3. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. 1988. Nutrition 1997 13 65
4. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S & Lupien PJ. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. N Engl J Med 1996 334 952-957.
5. Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK & Quon MJ. Cardiovascular actions of insulin. Endocr Rev 2007 28 463-491.
6. 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.
7. Leonetti F, Iozzo P, Giaccari A, Sbraccia P, Buongiorno A, Tamburrano G & Andreani D. Absence of clinically overt atherosclerotic vascular disease and adverse changes in cardiovascular risk factors in 70 patients with insulinoma. J Endocrinol Invest 1993 16 875-880.
8. O'Brien T, Young WF, Jr., Palumbo PJ, O'Brien PC & Service FJ. Hypertension and dyslipidemia in patients with insulinoma. Mayo Clin Proc 1993 68 141-146.
9. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA & Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008 359 1565-1576.
10. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY & Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. N Engl J Med 2009 360 2503-2515.
11. Kooy A, de Jager J, Lehert P, Bets D, Wulflele 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 2009 169 616-625.

האם איזון קפדני של סוכרת מקטין סיכון לאירועים קרדיוסקולריים?

פרופ' יעקב הנקין

גורם התמותה העיקרי בסוכרת מסוג 2 הוא מחלות לב וכלי דם, ומחקרים אפידמיולוגיים הראו קשר ישיר בין תמותה קרדיוסקולרית לרמת הסוכר וה- $HbA1C$ בדם. היפרגליקמיה מלווה בפגיעה בתפקוד האנדותל, גליקוליזציה של ליפופרוטאינים וחלבונים נוספים, הגברת התהליך הדלקתי והשפעות נוספות על מרכיבים שונים הקשורים בתהליכים הגורמים לטרשת עורקים. מחקרים התערבותיים הראו שאיזון טוב של לחץ הדם ופרופיל השומנים בסוכרת מפחית את התחלואה והתמותה הקרדיוסקולריות, אך נסיונות להוכיח שאיזון רמת הגלוקוז בדם מפחית בצורה דומה את הנזק הקרדיוסקולרי נתקלו בקשיים ובחילוקי דעות.

המחקר הראשון שבדק קשר זה היה ה-UKPDS הבריטי. במחקר זה חולקו כ-5,000 חולי סוכרת באופן אקראי לשלוש קבוצות טיפול תרופתי: מטפורמין (בחולים עם עודף משקל בלבד), סולפונילאוריה ואינסולין. קבוצת הביקורת קיבלה טיפול תזונתי בלבד. כעבור כ-11 שנות מעקב נמצאה ירידה משמעותית בתחלואה ובתמותה קרדיוסקולרית בקבוצה שקיבלה מטפורמין בהשוואה לקבוצת הביקורת, אך המדדים המקבילים בקבוצות שקיבלו סולפונילאוריה ואינסולין היו על סף המשמעות הסטטיסטית בלבד ($p=0.051$). המשך מעקב אחרי חלק ממשתתפי המחקר למשך עשר שנים נוספות, לאחר שהפסיקו את טיפולי המחקר, הראה ירידה משמעותית בתחלואה ובתמותה קרדיוסקולריות בכל קבוצות הטיפול התרופתי, למרות שבמהלך תקופה זו לא היה הברל בטיפול התרופתי או במדדים המטבוליים בין הקבוצות. תוצאות המחקר פורשו על ידי החוקרים כהוכחה שקיים "זיכרון מטבולי" המבטא השפעות חיוביות של הטיפול התרופתי בהיפרגליקמיה שנים רבות לאחר הפסקתו.

מחקרים נוספים שבדקו את ההשפעה של טיפול תרופתי אינטנסיבי בהיפרגליקמיה על התחלואה והתמותה הקרדיוסקולרית היו ה-ACCORD, VADT ו-ADVANCE. מחקר ה-ACCORD לא הראה הברל משמעותי

אינסולין, סוכרת מסוג 2 והלב הסוכרתי

השפעת התרופות ההיפוגליקמיות על התפתחות הסיבוכים הקרדיוסקולריים והאם נכון לטפל באינסולין בסוכרת מסוג 2

ד"ר יוסי כהן

סוכרתיים מסוג 2 מצויים בסיכון גבוה למחלות לב וכלי דם. על פי סקרים אפידמיולוגיים, מחלות לב כליליות שכיחות בסוכרתיים פי שניים או יותר מאשר בקרב האוכלוסיה הכללית. גורמים רבים נוספים לרמות הסוכר אחרים לשכיחות גבוהה של טרשת העורקים הכליליים בסוכרת, ביניהם: יתר לחץ דם, הפרעות בשומני הדם, השמנה, חוסר פעילות גופנית, נטייה לקרישות יתר ותהליכים דלקתיים - כל אלה ידועים כגורמי סיכון למחלת לב כלילית.

משנות ה-70 של המאה הקודמת נשאלת השאלה, האם לתרופות היפוגליקמיות השפעות מטיבות או לחלופין, מזיקות, על התפתחות הסיבוכים המקרוסקולריים. במשך שנים רבות נחשד האינסולין, או ליתר דיוק עודף אינסולין, כגורם עצמאי המזרז את טרשת העורקים. לאינסולין תכונות ידועות שיכולות לעודד את מנגנון הטרשת בהיותו גורם גדילה הפועל גם על שריר העורק והאנדותרל, המרצת הטרומבוגנוזה והפרעה לתהליך הפירונוליזיס. מחקרים אפידמיולוגיים רבים אשר בדקו את הקשר בין רמות גבוהות של אינסולין אנדוגני לסיבוכים קרדיוסקולריים, שלא בסוכרת גלויה או במצבים של סוכרת שאינה מטופלת באינסולין, הציגו תוצאות סותרות, בעיקר מפאת הקושי להפריד בין רמות אינסולין גבוהות כשלעצמן ליתר גורמי הסיכון הנלווים אליהן, ביניהם: תנגודת לפעולת האינסולין, השמנה בעיקר מרכזית, יתר לחץ דם ודיסליפידמיה¹⁻⁸.

האם נכון לטפל באינסולין בסוכרת מסוג 2?

כדי להשיב על כך, עלינו לבחון את הסוגיות הבאות:

- א. תוספת אינסולין במחלה המאופיינת בתנגודת לפעולתו מעלה את הסיכון להתפתחות מחלת לב כלילית.
- ב. אינסולין כגורם מעודד גדילה עלול להחמיר היצרות העורקים לאחר התערבות פולשנית לצורך הרחבת כלי דם כליליים או ניתוחי מעקפים.
- ג. קיימת השפעה שונה לתרופות המפחיתות תנגודת: גליטזונים - מטפורמין לבין תוספת אינסולין אקווגני על התפתחות הסיבוכים בכלי הדם.

באופן טבעי שאלות אלו עלו מהרגע שהתאפשר לטפל בסוכרת מסוג 2 ביותר מאשר בתרופה אחת, והן עולות ביתר שאת כיום, כאשר מגוון התרופות לטיפול בסוכרת מסוג 2 התרחב מאוד בעשור האחרון.

עיון מדוקדק בספרות מעלה מחקר משמעותי אחד הקושר רמות אינסולין אקווגני בצום למחלת לב כלילית, בסוכרתיים מסוג 2 מטופלי אינסולין. 116 חולים בני 65 ומעלה, ללא מחלת לב מוכחת, נחלקו לארבע קבוצות על פי רמות אינסולין בצום. המעקב ארך בין חמש לתשע שנים. מספר האירועים הכליליים ברבע החולים עם רמות האינסולין הגבוהות ביותר היה

פי 5.6 גבוה יותר מאשר ברבע עם רמות האינסולין הנמוכות ביותר. לאחר ניפוי גורמי סיכון אחרים הצביעו תוצאות המחקר על רמות אינסולין גבוהות בצום כגורם סיכון עצמאי למחלת לב כלילית. לא נמצאו מחקרים נוספים המאשרים הנחה זאת¹⁰.

בשנת 1970 התפרסמה העבודה הראשונה UKPDS (University Group Diabetes Study Program) אשר השוותה טיפול באינסולין לעומת סולפונילאוריה (טולבוטאמיד) מבחינת תוצאים קרדיוסקולריים. תוצאות המחקר הצביעו על סיכון גבוה לתמותה קרדיוסקולרית במטופלי סולפונילאוריה לעומת אינסולין. מחקר זה זכה לקיתונות של ביקורת ושנים רבות היה נושא לוויכוח כאשר לבחירת החולים וניתוח סטטיסטי של תוצאותיו¹¹.

UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), המחקר המשמעותי, הגדול והארוך ביותר בתחום סוכרת מסוג 2, התפרסם בשנת 1996. משתתפיו היו סוכרתיים מאובחנים חדשים אשר נחלקו לשלוש זרועות בטיפול אינטנסיבי: אינסולין, סולפונילאוריה וקבוצה יחסית קטנה שטופלה במטפורמין. תוצאות המחקר שללו את ההנחה השרויה במחלוקת על כך שסולפונילאוריה "רעיל" ללב הסוכרתי. בנוסף לא הוכח יתרון מבחינה זאת לטיפול באינסולין, ראוי לציין ש-60 אחוז מאלה שהחלו טיפול בסולפונילאוריה נזקקו לאינסולין במהלך המחקר כדי לעמוד ביעדי הגליקמיה שנקבעו. נמצא יתרון יחסי למטפורמין לעומת אינסולין/סולפונילאוריה מבחינת היארעות סיבוכים מקרו-וסקולריים, על נתון זה מעיב מספר משתתפים יחסית מועט לעומת זרועות הטיפול באינסולין וסולפונילאוריה. לסיכום, במחקר ה-UKPDS לא נמצא שוני בין מטופלי סולפונילאוריה לעומת אינסולין מבחינת תוצאים קרדיוסקולריים¹².

סוכרתיים מסוג 2 ידועים כבעלי סיכון גבוה להיצרות מחדש (restenosis) של כלי הדם הכליליים לאחר ניתוח מעקפים או הרחבתם עם או בלי תומכנים. מטא-אנליזה של מספר מחקרים אשר השוו תרופות שונות לסוכרת והשפעתן על תהליך ההיצרות מחדש, לאחר התערבות פולשנית, הראו יתרון לתרופות המפחיתות את התנגודת לאינסולין כגון: מטפורמין ורוזיגליטזון לעומת האינסולין או סולפונילאוריה. מחקר BARI 2 D (Artery Disease A Randomized Trial of Therapies for Type 2 Diabetes and Coronary) בדק יעילות הטיפול הפולשני לעומת טיפול שמרני בסוכרתיים מסוג 2. בנוסף בחן המחקר את הנחת היסוד שטיפול בסוכרת בתרופות מכוונות להפחתת התנגודת יצמצם את תהליך ההיצרות מחדש לעומת טיפול באינסולין, ברווח ההתערבות הפולשנית. תוצאות המחקר לא הראו הבדל תוצאים קרדיוסקולריים בכל הקבוצות: מנותחי מעקפים כליליים/ מורחבי עורקים לעומת טיפול שמרני, ולא נצפה הבדל בין

האם טיפול מוקדם באינסולין בתחילת המחלה ובמצבים טרום סוכרתיים עשוי לשנות את מהלך התפתחות סיבוכיה?

הנחה זאת נברקת במחקר ORIGIN (Outcome Reduction with Initial) (Glargine Intervention). למחקר גויסו 10,000 משתתפים, לכולם סיבוכים קרדיווסקולריים ידועים או הפרשת חלבון בשתן, מחציתם מטופלים באינסולין גלארגין, במטרה להגיע לרמות גליקמיה של עד 95 מיליגרם בצום, וקבוצת הביקורת מטופלת שמרנית. תוצאות המחקר אמורות להתפרסם בשנת 2011 ועשויות לשפוך אור נוסף על הקשר בין טיפול מוקדם באינסולין להתקדמות הסיבוכים הקרדיווסקולריים¹⁶.

לסיכום, נכון לעכשיו, אין הוכחות שטיפול באינסולין בסוכרת מסוג 2 מאיץ את התהליך האטרונגי ואין תימוכין שתורפות אשר פועלות על התנגדות לאינסולין מפחיתות את הסיכון הלבבי בחולה הסוכרתי. תהליך ההיצרות מחדש של כלי הדם הכליליים לאחר התערבות פולשנית אינו שונה במטופלי אינסולין לעומת מטופלים בתרופות היפוגליקמיות אחרות. על הפתח עומדים מחקרים נוספים ארוכי טווח, דוגמת ה-ORIGIN, ומחקרים בתרופות מפחיתות תנגודת כרוגמת הגליטוזונים ותורפות חדשות ממשפחת האינקרטינים, בניסיון להוכיח שאכן לתרופות הללו יכולת לשנות תוצאים מקרווסקולריים, שעדיין מהווים את הסיבה העיקרית לתחלואה ולתמותה ממחלה זאת.

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

מטופלי אינסולין למטופלים בתרופות המפחיתות תנגודת לאינסולין⁹⁻¹⁵. מחקר ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in) (Diabetes Study Group), אשר בחן טיפול אינטנסיבי במטרה להגיע לרמות סוכר קרובות לנורמה על פי HbA1c, הופסק טרם זמנו עקב מקרי מוות רבים יותר ברוע הטיפול האינטנסיבי. באופן טבעי עלה נושא השימוש הנרחב באינסולין ברוע האינטנסיבי לעומת השמרנית לתוצאות המחקר: האם הטיפול באינסולין תרם לכך באופן ישיר, באמצעות פעולתו על התהליך האטרונגי, או בעקיפין, כאחראי ליותר מצבים של היפוגליקמיה? ניתוח של התוצאות מראה שדווקא בקבוצה שטופלה אינטנסיבית נצפו משמעותית פחות מקרי אוטם שריר הלב.

למחקר VADT (Glucose Control and Vascular Complications) (in Veterans with Type 2 Diabetes) גויסה קבוצת חולים עם נתונים דומים. ברוע האינטנסיבי טופלו יותר חולים באינסולין (85.9 אחוז) מאשר במחקר ACCORD (77.3 אחוז). תוצאות המחקר לא הראו שוני בהתפתחות הסיבוכים המיקרו והמקרווסקולריים בין שתי זרועות המחקר ולא נצפתה יותר תמותה בקבוצה שטופלה באינטנסיביות. משני מחקרים אלה ניתן להסיק שטיפול אינטנסיבי בסוכרת סוג 2 במבוגרים עם שנות מחלה רבות, כולל אינסולין באחוז גבוה של חולים, במטרה להגיע ליעדי איזון קרובים ככל שניתן לנורמוגליקמיה, אינו משפר את הארעות סיבוכי המחלה בכלי הדם הקטנים והגדולים, אך אינו מחשיד טיפול אינטנסיבי באמצעות אינסולין כמחמיר תוצאים¹³.

1. Ruige JB, Assenfeldt WJJ, Dekker JM, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM 1998 Insulin and risk of cardiovascular disease. A meta-analysis. *Circulation* 97:996-1001
2. Reaven GM. Banting Lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
3. Laakso M 1996 Insulin resistance and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 7:217-226
4. Du X, Edelstein D, Obici S, Higham N, Zou MH, Brownlee M. Insulin resistance reduces arterial prostacyclin synthase and eNOS activities by increasing endothelial fatty acid oxidation. *J Clin Invest* 2006;116:1071-80.
5. Ginsberg S, Block MB, Mako ME, Rubenstein AH 1973 Serum insulin levels following administration of exogenous insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 36:1175-1179.
6. Barazzoni R, Kiwanuka E, Zanetti M, Cristini M, Vettore M, Tessari P 2003 Insulin acutely increases fibrinogen production in individuals with type 2 diabetes but not in individuals without diabetes. *Diabetes* 52:1851-1856
7. 14. Perry IJ, Wannamethee G, Whincup PH, Shaper AG, Walker MK, Alberti KGMM 1996 Serum insulin and incident coronary heart disease in middle aged British men. *Am J Epidemiol* 144:224-234
8. Ferrara A, Barrett-Connor E, Edelstein SL 1994 Hyperinsulinemia does not increase the risk of fatal cardiovascular disease in elderly men or women without diabetes: the Rancho Bernardo Study, 1984-1991. *Am J Epidemiol* 140:857-869.
9. Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:584-9

10. Kronmal RA, Barzilay JI, Tracy RP, Savage PJ, Orchard TJ, Burke GL. The relationship of fasting serum radioimmune insulin levels to incident coronary heart disease in an insulin-treated diabetic cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2852-8.
11. University Group Diabetes Study Program Diabetes. 1970;19:Suppl:789-830
12. 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; 352:837-53.
13. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation* 2009;119:351-7.
14. Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:584-9.
15. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996;335:217-25.
16. Rationale, design, and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycemia: the ORIGIN Trial (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention) *Am Heart J* 2008 Jan;155(1):26-32.

השפעת GLP-1 על הלב

לתכשירי GLP-1 השפעה חיובית על המשקל ועל מטבוליזם הגלוקוז. בזכות השפעה חיובית זו הם משרים מצב בריאותי חיובי על גורמי התחלואה האטרוסקלרוטית הפוגעים בלב ובנוסף הודגם לתכשירים אלה יש השפעה ישירה על תאי שריר הלב ועל מצבם

פרופ' אברהם קרטיק

הבנה ראשונית זו כי קיים תפקיד פוטנציאלי מייטיב ל-GLP-1 על הלב הובילה לבחינת האפקט המייטיב של מתן ההורמון על שריר לב העובר, פגיעה איסכמית ופגיעה בתפקוד. עבודת רכות באו מקבוצתו של Shanon⁶⁻⁴. Nikolaidis וחב'⁴ היו הראשונים להראות כי בכלבים העוברים איסכמיה, הפגיעה המכונה effect stunning - דהיינו שיתוק פעולת הלב בעקבות ירידה באספקת החמצן - מתקצרת על ידי מתן הזלפה של GLP-1. התאוששות תנועת שריר הלב באזור האיסכמי נצפתה לאחר שש שעות בחיות שטופלו ב-GLP-1 בהשוואה ל-24 שעות בחיות בקבוצת הביקורת. גם הרלקסציה האיזוולומטרית של חדר שמאל, תהליך שהוא תלוי ATP ומושפע ממצב המטבוליזם של השריר, השתפרה בהשוואה לחיות בקבוצת הביקורת. המדדים נבחנו ב-24 השעות הראשונות. מתן GLP-1 לא השפיע על קצב הלב או על הזרימה בעורקים הכליליים, דבר המציע כי ההשפעה של ההורמון היא אכן ישירה על תאי שריר הלב הסובלים מפגיעה בתפקודם בעקבות איסכמיה.

כדי לבחון נקודה זו באופן ישיר, Zhao⁷ בידד לבכות מחולדות וחשף אותם לזרימת דם מופחתת. הורדת הפרפוזיה אירעה בנוכחות ובהעדר GLP-1. לחץ ההתכווצות בניסוי זה נמצא 98 מ"מ כספית כאשר ניתן GLP ורק 66 מ"מ כספית בהעדרו של ההורמון. כושר ההתכווצות המבוטא כ-LV dp/dtmax נמדד כפול לערך בנוכחות GLP-1 בהשוואה לביקורת. גם ההתאוששות של תפקוד הלב היתה מהירה פי כמה, בהתאמה למה שנמצא בכלבים. מדדי צריכת הגלוקוז היו טובים יותר בתאי שריר הלב ושחרור הקראטין פוספוקינז (CPK) - מדד של נזק לשריר הלב - היה מופחת בשריר שנחשף ל-GLP-1.

יש לציין כי עוצמתם של אפקטים אלה דומה לאפקטים הנצפים בניסיונות דומים שבהם מוזלפים לשריר הלב בפרפוזט גלוקוז ואינסולין.

תצפית נוספת נוגעת לגודל אוטם שריר הלב בלבבות אשר נחשפו ל-GLP-1 לפני חסימה של העורקים הקורונריים. בחולדות הראה Bose⁸ הורדה של שטח האינפרקט עד כדי מחצית בלבבות שהזולפו ב-GLP-1, גם In vivo וגם Ban. In Vitro⁹ וחב' הראו כי כל האפקטים הללו קורים על ידי הפעלה של הקולטנים הספציפיים של GLP-1 ושל שרשרת האירועים המופעלים על ידי הקולטן. ברם, גם בעכברים שבהם בוצע knock-out של הקולטן ל-GLP-1 נצפו אפקטים דומים. מעבר לכך, מתן של GLP-1 קטוע³⁶⁻⁹, שאינו נקשר לקולטן הרגיל, מפעיל ומביא לאפקטים החיוביים הנ"ל. עבודה זו מדגימה כי רב הנסתר על הגלוי בנושא השפעת GLP-1 מחוץ

יר האנקרטינים ובמיוחד הורמון ה-GLP-1 נלמד ונחקר כאחד מהצירים ההורמונליים המווסתים את משק הסוכר וזכה להבנה מעמיקה בשנים האחרונות. על סמך הבנה זו נרתם השימוש בציר זה כאמצעי לטיפול בסוכרת ובהשמנת יתר בכני אדם.

שימוש באנלוגים ל-GLP-1, כמו גם בחוסמי DPP4 המכוונים להעלאת רמת האינקרטינים בחולי סוכרת, מבוסס על ההכרה בהשפעת ה-GLP-1 על הפרשת האינסולין והגלוקגון כמו גם על ניסויים קליניים שבהם הודגמה השפעתם על הורדת רמת הגלוקוז בחולי סוכרת. שימוש בתרופות אלו מוביל לירידה במשקל כמו גם לשיפור בפרמטרים מטבוליים ופיזיולוגיים אחרים כהורדה בשומני הדם ובלחץ הדם. השיפור בפרמטרים המטבוליים חזקה עליו שישפיע באופן חיובי, אך לא ישיר, על בריאות הלב על ידי הורדת גורמי סיכון למחלת לב אטרוסקלרוטית. במקביל לכיוון קליני זה, המחקר המתפתח מכוון אותנו להכרה כי לציר האנקרטינים ובמיוחד להורמון ה-GLP-1 השפעות על מערכות גוף נוספות מעבר למשק הגלוקוז וההורמון הגלוקגון והאינסולין. כך התברר כי להורמונים האנקרטינים השפעה במוח, בתאי עצם ואף בשריר הלב.

ההכרה בתפקיד ה-GLP-1 הביאה למספר עבודות שביססו את האפשרות כי מעבר להשפעה החיובית הבלתי ישירה של האנלוגים ל-GLP-1 על גורמי הסיכון הפוגעים בלב, יש להורמון גם השפעה ישירה על שריר הלב. השפעה זו היא נושא הסקירה הקצרה שלפנינו וחשיבותה בכך שהיא יוצרת בסיס לשימוש עתידי בתכשירים המעלים את רמת ה-GLP-1 לטיפוליים בחולי לב, מעבר לאיזון גלוקוז הדם ולירידה במשקל.

האפקט המייטיב על תאי שריר הלב בעקבות איסכמיה

תחילת המחקר במציאת קולטנים ל-GLP-1 בשריר הלב ובתאי האנדותרל של כלי הדם בחיות ניסיון, כולל במכרסמים¹. בניסוי פיזיולוגי ראשון שבוצע בחולדות רגישות למלח במשך 14 יום, הזלפה של GLP-1 הביאה לירידה בלחץ הדם, לשיפור בפרוטאינוריה ולשיפור בתפקוד האנדותרליום מבלי להשפיע על רמות הגלוקוז או האינסולין². מעבר לכך נמצא אפקט יונטרופי וכרונוטרופי חיובי בעקבות הזלפת ישירה של GLP-1 על תאי המיוקרדיום של החולדות. הבנה מעמיקה יותר באשר לתפקיד ה-GLP-1 נבעה מעבודה שבה הדגימו את חשיבות הקולטן להתפתחות תקינה של שריר הלב בחולדות. בעבודה זו נמצא כי בחולדות שבהן בוצע knock-out לקולטנים ל-GLP-1, נצפתה הרחבת הלב וכשלון לב³.

נהגו מהטיפול הרגיל באי ספיקת לב. הקבוצה שטופלה ב-GLP-1 הדגימה שיפור במקטע הפליטה, עלייה בניצול החמצן בלב, מרחק הליכה לאחר שש דקות צעירה ושיפור באיכות החיים לפי שאלון. במקביל נצפה שיפור במשק הסוכר עם עלייה ברמות האינסולין וירידה ברמת חומצות השומן החופשיות. פרמטרים המודינמיים שהשתפרו כללו שיפור בתפוקת הלב, מדדי נפח חדר שמאל ונפח סוף דיאסטולי כמו גם מדדי עמידות פריפרית של כלי הדם.

השפעות חיוביות במחלות לב שאינן קשורות לאיסכמיה ולאי ספיקת לב

שורת הניסויים הקליניים שתוארו לעיל מעלה את השאלה באם למתן ההורמון יש גם השפעות חיוביות במחלות לב שאינן קשורות לאיסכמיה ולאי ספיקת לב.

השפעת הטיפול בחולים שעברו ניתוח מעקפים, לא היו לאחר אוטם ולא סבלו מפגיעה בתפקוד שריר הלב, נבדקה ב-20 חולים¹². אלה חולקו לטיפול רגיל או לתוספת של עירוי ההורמון של 12 שעות לפני ו-48 שעות לאחר ניתוח המעקפים. למרות שלא נראו הבדלים במקטע הפליטה או בתפקוד החדר, בסוף הניסוי החולים שלא קיבלו את העירוי נזקקו למנות גבוהות יותר של תרופות וזואטיביות ואנטי ריתמיות על מנת להגיע לאותן תוצאות. במקביל, נצפה שיפור ניכר במדדים מטבוליים בחולים אלה.

לסיכום, ניתן לומר כי לתכשירי GLP-1 השפעה חיובית על המשקל ועל מטבוליזם הגלוקוז. בזכות השפעה חיובית זו הם משרים מצב בריאותי חיובי על גורמי התחלואה האטרסקלרוטית הפוגעים בלב. מעבר לכך הודגם כי לתכשירי GLP-1 גם השפעה ישירה על תאי שריר הלב ועל מצבם. השפעה חיובית זו, המתווכת הן באמצעות הקולטנים ל-GLP-1 והן בדרך נוספת משפרים מדדים חשובים של תפקוד השריר באופן ישיר. במודלים בחיות וכבני אדם נצפתה השפעה על התגברות על פגיעה איסכמית וצמצום מדדי אוטם, שיפור תפקוד שריר הלב במצבי איסכמיה ואי ספיקת לב לא-איסכמית וכנוסף, הגנה על הלב העובר במצבי פגיעה כמו בניתוח מעקפים. הפוטנציאל התרופתי הגדול הנובע מהמתואר לעיל נבחן כיום במספר ניסויים קליניים רחבי היקף בשלב 3 לקראת אישור לשימוש בתכשירים ממשפחה זו להתוויה של הגנה ללבית בחולים סוכרתיים ושיאנים סוכרתיים.

פרופ' אברהם קרטיק, מנהל המכון לאנדוקרינולוגיה, המרכז הרפואי ע"ש שיבא והפקולטה לרפואה באוניברסיטת תל אביב

למערכת הגלוקוז והפרשת האינסולין וכי ל-GLP-1 תפקידים והשפעות בדרכים שאינן ברורות כעת.

בכל העבודות שתוארו עד כה השתמשו החוקרים בתכשירי GLP-1 נטיביים העוברים דגדרציה על ידי אנזים DPP4. לאחרונה בוצעה¹⁰ עבודה דומה תוך שימוש באנזימט ל-GLP-1 העמיד דגדרציה - לירגלוטייד. שימוש בלירגלוטייד במודל דומה של איסכמיה לבבית בחולדות הביא לתוצאה דומה לזו שנצפתה בשימוש ה-GLP-1 הנטיבי. השימוש בלירגלוטייד הביא להקטנת גודל האוטם, ירידה בשיעור הקרעים בשריר ושיפור בהתכווצות שריר הלב. כן תועד ביטויים של גנים קרדיופרוטקטיביים שהושרו על ידי לירגלוטייד.

עבודות אלו בחיות מעבדה שעברו איסכמיה לבבית הורחבו גם למצבים שבהם קיימת פגיעה בשריר הלב שאינה בעלת אופי איסכמי. כאשר Nikolaidis וחב'⁵ הולילו GLP-1 במהלך 48 שעות לכלבים נורמליים, לא היתה לכך כל השפעה על תפקוד הלב. הזלפה בכלבים שבהם הושרה כשלון לב (Dilated Cardiomyopath), באמצעות קיצוב מהיר, הביאה לשיפור ניכר במדדים המודינמיים של הלב הכושל. המדדים כללו עלייה בכושר ההתכווצות LV dp/dt, נפח הפעימה, תפוקת הלב ומקטע הפליטה LVEF. שיפור זה נראה במקביל לשיפור בקליטת הגלוקוז ולשיפור במצב המטבולי של שריר הלב.

בעקבות ניסויים אלה בחיות מעבדה בוצעו מספר מחקרים בבני אדם, הן בקטגוריה של האיסכמיה והן במצבים של אי ספיקת לב שאינה קשורה לאיסכמיה. Nikolaidis⁶ דיווח על הזלפה בת 72 שעות של GLP-1 מעבר לטיפול הרגיל בחולים עם אוטם בשריר הלב עם תפקוד חדר שמאל ירוד ומקטע פליטה של פחות מ-40 אחוז לאחר אנגיופלסטיה. השפעות הטיפול נבדקו שש שעות עד 12 שעות לאחר השלמה של עירוי בן 72 שעות. התפקוד הגלובלי והאזורי השתפר בקבוצת החולים שטופלה ב-GLP-1. האפקט המיטיב ניכר הן בחולים הסוכרתיים והן באלה שאינם סוכרתיים. האפקט נצפה גם באוטם קדמי וגם באלה שלא עברו אוטם קדמי. התמותה בבית החולים ירדה אף היא (עשרה אחוזים לעומת 27 אחוז) ומשך השהייה בבית החולים קוצר מ-9.8 ל-6.1 ימים - כל זאת בקבוצת החולים שטופלה ב-GLP-1.

"Sokos היה הראשון לבחון את השפעת עירוי ב-GLP-1 על תפקוד הלב בחולים עם אי ספיקת לב מתקדמת ללא איסכמיה. במחקר חד מרכזי גויסו 21 חולים עם מקטע פליטה של פחות מ-40 אחוז ודרגת אי ספיקת לב III או VI בסולם ה-NYHA אשר חולקו לכאלה שקיבלו עירוי של GLP-1 למשך חמישה שבועות, או מנה קטנה של תמיסה פיזיולוגית. כל החולים

1. Bullock BP, Heller RS, Habener JF: Tissue distribution of messenger ribonucleic acid encoding the rat glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology* 1996, 137:2968-2978.
2. Yu M, Moreno C, Hoagland KM, et al.: Antihypertensive effect of glucagon-like peptide 1 in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens* 2003, 21:1125-1135.
3. Gros R, You X, Baggio LL, et al.: Cardiac function in mice lacking the glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology* 2003, 144:2242-2252.
4. Nikolaidis LA, Doverspike A, Hentosz T, Zourelis L, Shen YT, et al. Glucagon-like peptide-1 limits myocardial stunning following brief coronary occlusion and reperfusion in conscious canines. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;312:303-308.
5. Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T, Doverspike A, Huerbin R, et al. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2004;110:955-961.
6. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, Miske G, Shah A, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation.* 2004;109:962-965.
7. Zhao T, Parikh P, Bhashyam S, Bolukoglu H, Poornima I, et al. Direct effects of glucagon-like peptide-1 on myocardial contractility and glucose

uptake in normal and postischemic isolated rat hearts. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;317:1106-1113.
8. Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, Brand CL, Yellon DM. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes.* 2005;54:146-151.
9. Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hofer J, Bolz SS, Drucker DJ, Husain M.: Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. *Circulation.* 2008;117:2340-50
10. Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K, Sadi AM, Zhou YQ, Riazi AM, Baggio LL, Henkelman RM, Husain M, Drucker DJ. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes.* 2009;58:975-83
11. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail.* 2006;12:694-699.
12. Sokos GG, Bolukoglu H, German J, Hentosz T, Magovern GJ Jr, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) on glycemic control and left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 2007;100:824-829.

אקרבוז ומניעת סוכרת וסיבוכי מחלות לב

וכלי דם

ד"ר ברוך יצחק

אקרבוז, תרופה פומית לטיפול בסוכרת, היא מעכב תחרותי של האנזים אלפא-גלוקוזידאז בריית המעי הדק¹. אנזים זה מעורב בתהליך הפירוק של הפחמימות במעי לצורך ספיגתן².

על ידי הקטנת ספיגת הסוכר במעי, האקרבוז פועל בעיקר במישור ההיפרגליקמיה שלאחר הארוחה (Post Prandial Glucose) PPG ומאפשר ירידה ברמת הגלוקוז לאחר האוכל³. מחקרים רבים הראו קשר בין היפרגליקמיה שלאחר הארוחה (PPG) ושכיחות גבוהה של אירועים לבביים אצל חולים עם אי סבילות לגלוקוז (Impaired Glucose Tolerance) IGT וסוכרת מסוג 4^{5,2}. עלייה חדה ב-PPG גורמת לנזק בתפקוד האנדוטל של כלי הדם וכן השפעה שלילית על וזימת הדם הלבבית⁶. היפרגליקמיה שלאחר הארוחה מביאה למצבי דחק חמצוני ומפעילה תהליכים דלקתיים הגורמים לפגיעה בכלי הדם ומובילים לתחלואה ולתמותה קרדיוסקולריות – אוטם בשירי הלב ואירועים מוחיים⁷ (תמונה 1).

היעילות הקלינית של אקרבוז בהורדת רמת הגלוקוז לאחר ארוחה בחולי סוכרת מסוג 2 ואצל חולים עם אי סבילות לגלוקוז (IGT) מוכחת ומעוגנת במחקרים קליניים רבים^{8,9}.

מטא-אנליזה של כל המחקרים הראויים בשיתוף Cochrane הראתה כי אקרבוז כתרופה יחידה הביאה לירידה של 0.8 אחוז בהמוגלובין מסוכר, לירידה של כ-20 מ"ג לד"ל ברמת הגלוקוז בצום ולירידה של כ-40 מ"ג לד"ל ברמת הגלוקוז תמונה מס' 1. הפתופיזיולוגיה של ההיפרגליקמיה המתמשכת

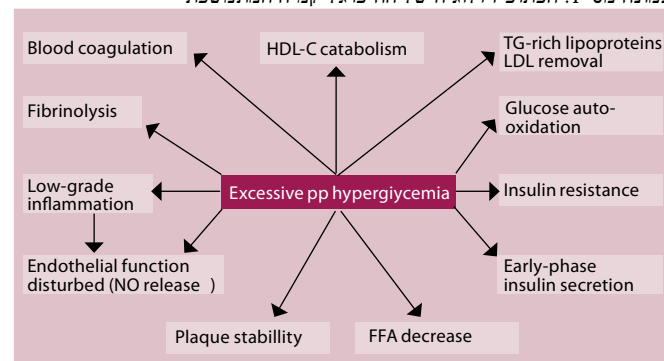


Figure 1. Pathophysiology of postprandial state due to excessive hyperglycemia. FFA: free fatty acid; HDL: Low-density lipoprotein; NO: Nitric oxide; pp: Postprandial Hanefeld & Schaper

לאחר האוכל¹⁰. ירידה דומה נצפתה כאשר אקרבוז הוסף לתרופות אחרות דוגמת מטפורמין וסולפונילאורידה¹¹.

ארגון הסוכרת הבינלאומי, כמו גם ארגוני סוכרת אחרים בעולם, מדגישים את חשיבות ההתערבות הטיפול המוקדמת בסוכרת ואת חשיבות הטיפול ברמת הגלוקוז בדם לאחר האוכל כגורם בלתי תלוי לתחלואה ותמותה ממחלות לב וכלי דם³.

התועלת הקרדיוסקולרית של האקרבוז הוכחה במחקר STOP-NIDDM¹². מחקר רב לאומי זה, בהשתתפות ישראל, הראה כי שימוש באקרבוז לעומת קבוצת פלצבו הביא לירידה של 36 אחוז בשכיחות המעבר מאי סבילות לגלוקוז (IGT) לסוכרת מסוג 2 אצל חולים עם אי סבילות לגלוקוז. כמו כן, נצפתה במחקר ירידה של 49 אחוז בתחלואה הקרדיוסקולרית ובאופן משמעותי בהיארעות אוטם שריר הלב אצל מקבלי האקרבוז. מחקר STOP-NIDDM התנהל במשך שלוש שנים והדגים בטיחות שימוש באקרבוז, ללא עלייה במשקל, ללא היפרגליקמיה וללא הופעה של אי ספיגת לב. מטאנליזה של מחקרים נוספים אצל חולי סוכרת המטופלים באקרבוז הראתה ירידה של 35 אחוז באירועים קרדיוסקולריים (MERIA)¹⁴.

מחקר מקיף המתנהל ב-ACE (Acarbose Cardiovascular Evaluation), מחקר מקיף המתנהל ב-150 מרכזים ביבשת אסיה ואשר תוצאותיו אמורות להתפרסם בשנת 2014, בודק את יעילות הטיפול באקרבוז במניעת אירועים קרדיוסקולריים בקרב חולים עם אי סבילות לסוכר ומחלה כללית ידועה.

האקרבוז, תרופה ותיקה ובטוחה לשימוש, הושקה בראשית שנות ה-90. זו היתה התרופה הראשונה שגרשמה ב-25 מדינות להתוויה טיפולית באי סבילות לגלוקוז (IGT). בישראל היא רשומה כיום לטיפול בסוכרת מסוג 2. בהנחיית האגודה הישראלית לסוכרת (ינואר 2009), האקרבוז מופיעה כקו שני לטיפול, לאחר נסיון טיפול במטפורמין. הטיפול באקרבוז יכול להינתן כמנוטרפיה או כתוספת לתרופות סוכרת מקבוצות אחרות. התוויות נגד הטיפול הן מחלת מעי דלקתית, מחלות כבד וקראטינין מעל 2 מ"ג%. מעשית, המגבלה בשימוש באקרבוז היא הסימפטומים במערכת העיכול, הנובעים מכמות גדולה של פחמימות המגיעה למעי הגס ויוצרת גזים בתהליכי פירוק. תופעות לוואי אלו תלויות במידה רבה במינון ההתחלתי של התרופה, בקצב עליית המינון וכן בכמות הפחמימות באוכל. עלייה הדרגתית במינון מקטינה את תופעות הלוואי של התרופה. קיים גם תהליך של הסתגלות לתרופה. המינון המירבי של אקרבוז הוא 100 מ"ג, שלוש פעמים ביום¹⁵.

לסיכום, היפרגליקמיה שלאחר האוכל קשורה לשכיחות גבוהה של אירועים לבביים אצל חולים עם אי סבילות לגלוקוז (IGT) וסוכרת מסוג 2. אקרבוז, שמנגנון פעולתו מביא לדחיית ספיגת הגלוקוז במעי ולהורדת רמת הגלוקוז לאחר האוכל, עשוי להקטין את התחלואה הלבבית בקרב חולי הסוכרת ולהיטיב עם החולים בתסמונת מטבולית.

ד"ר ברוך יצחק, מומחה לרפואת משפחה, שירותי בריאות כללית, מחוז חיפה

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. puls w. pharmacology of glucosidase inhibitors. Oral antidiabetics 119, 497-525 (1996)
2. Krause HP, Ahr HJ. Pharmacokinetics and metabolism of glucosidase inhibitors. In: Handbook of Experimental pharmacology: Oral antidiabetics. Vol 119. Kuhlmann J, Puls W (Eds). Springer, Berlin, Germany (1996)
3. Hanefeld M. Normanthe postprandiale Hyperglykämie – eine essenzielle Komponente gutter Diabeteskontrolle und prevention kardiovaskularer Erkrankungen. Diabetologic 2, 62-69 (2007)
4. 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 26(3), 688-696 (2003)
5. Hanefeld M, Fischer S, Julius U et al; the DIS Group. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: The diabetes Intervention Study, 11 years follow-up. Diabetologia 39(12), 1577-1583 (1996)
6. Kawano H, motoyama T, Hirashima o et al. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. J. Am Coll. Cardiol. 34(1), 146-154 (1999)
7. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. Ameta-regression analysis of published data from 20 studies of 95, 783 individuals followed for 12.4 years. Diabetes care 22(2), 233-240 (1999)

8. Hanefeld M, Haffner SM, Menschickowski M et al. different effects of acarbose and glibenclamide on proinsulin and insulin profiles in people with Type 2 diabetes. Diabetes Res. Clin. Pract. 55(3),221-227 (2002)
9. Chiasson JL, Josse RG, Leiter LA, et al. The effect of acarbose on insulin sensitivity in subjects with impaired glucose tolerance. Diabetes Care 19(11), 1190-1193 (1996)
10. van de laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, van de Lisdonk EH, Rutten GE, van Weel C, α-glucosidase inhibitors for patients with Type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. Diabetes care 28(1), 154-163 (2005)
11. Mertes G. Safty and efficacy of acarbose in the treatment of Type 2 Diabetes: data from 5-year surveillance study. Diabetes Res. CLIN. Pract. 2, 193-204 (2001)
12. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of Type2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trail. Lancet 359 (9323), 2072-2077 (2002)
13. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. Eur. Heart J. 25(1), 10-16(2004)
14. May C. Efficacy and tolerability of step wise increasing dosage of acarbose in patients with non-insulin-dependent diabetes (NIDDM) treated with sulfonylureas. Diabetes Stoffwechsel 4, 3-7 (1995)

הטיפול באגוניסטים PPAR למניעת מחלות לב וכלי דם

פרופ' מוריס מוסרי

קולטנים גרעיניים הם קבוצת חלבונים הנמצאים בתוככי התאים ברקמות הגוף השונות ואחראים לחוש מולקולות אחרות בסביבתם. הרגולציה של ביטוי גנים על ידי קולטני גרעין מתרחשת על ידי "ליגנד" - מולקולה המשפיעה על התנהגות הקולטן באמצעות שינוי במבנה הקולטן הגורם לשפועלו. ליגנדים הנקשרים לקולטני גרעין ומשפיעים אותם כוללים חומרים ליפופיליים כהורמונים אנדרוגניים וויטמינים A ו-D. רבים מהגנים העוברים רגולציה קשורים למחלות שונות. עובדה זו מסבירה מדוע קולטנים גרעיניים מהווים מטרה לכ-13 אחוז מהתרופות המאושרות לשימוש על ידי רשות המזון והתרופות האמריקאית.

פרוקסיומים (Peroxisomes) הם גופיפים תוך תאיים דמויי ליזוזומים בגודלם (1-0.5 מיקרון), מוקפים ממברנה יחידה ושונים בכך שהם עוברים הנצה מהרטקולום האנדופלזמתי (בעוד שהליזוזומים עוברים הנצה מהאפרטוס ע"ש גולג'י).

קבוצת החומרים הקרויים PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptors) זוהתה בתחילה בצפרדעים מסוג *Xenopus* כקולטנים המשרים שגשג פרוקסיומים בתאים. רק מאוחר יותר גילו שלחומרים אלה, הקרובים מבחינה פרמקולוגית לפיברטים, יש השפעות ביולוגיות חשובות והם כונו PPAR ligands.

הוגדרו שלושה איזוורמים PPAR: אלפא, גאמא ודלתא, ולכל אחד מהם השפעות מגוונות. ל-PPAR אלפא השפעה כבדה, בלב, בכליה ובשרירי השלד, ול-PPAR גאמא השפעה על רקמת השומן, אנדותל כלי הדם, שלפוחית השתן, המערכת החיסונית, המאקרופאגים והמעי הגס. בין האגוניסטים PPAR-אלפא התרופתיים המאושרים לשימוש יש לציין את הפיברטים, ובין האגוניסטים PPAR-גאמא המאושרים יש לציין את הרוזיגליטזון (אבאנריה) והפיוגליטזון. האגוניסטים PPAR-גאמא משחקים תפקיד חשוב בייצור רקמת שומן, במטבוליזם של שומן וברגולציה של סוכר והם מתבטאים במידה רבה בתאי אנדותל, בתאי שריר חלק, בלימפוציטים ובמאקרופאגים. בין האפקטים הביולוגיים בחיות מעבדה נכללים ריגוש לאינסולין, הפחתת דלקת ברובד הטרשתי, גירוי לביטוי של adhesion molecules ושל ציטוקינים, דיכוי ייצור מטלופרוטאינון, הפחתת נטייה לקרישיות והגברת פיברינוליזה, הקטנת כמות הכולסטרול ברובד הטרשתי והפחתת היפרפליזיה של האינטימה. בניסויים קליניים בחולים נמצא כי אגוניסטים PPAR-גאמא מפחיתים ייצור טרשת בעורקי התרדמה, משפרים את התגובה הוון-מוטורית של עורקים כליליים, מקטינים שגשג ניאואינטימה והיצרות חוזרת בתוך תומכנים ואולי אף מקטינים היארעות אוטם חריף.

במקביל לממצאים המעודדים הללו, החלו בשנים האחרונות להסתמן עדויות לתופעת לוואי של צבירת נוזלים והופעת אי ספיקת לב בחולים המטופלים באגוניסטים PPAR-גאמא.

מ בין החולים המאושפים בבתי החולים עם תסמונת כלילית חריפה, כ-25 אחוז ידועים כסובלים מסוכרת ול-40 אחוז יש הפרעה ברמת הסוכר (היפרגליקמיה או העמסת סוכר פתולוגית) ורק כ-35 הם ללא סימני סוכרת. רמה גבוהה של סוכר שכיחה בקבלה לבית החולים בחולים עם אוטם בשריר הלב, הן בחולים הידועים כסובלים מסוכרת והן בכאלה שאינם ידועים כסובלים מהמחלה. ככל שרמת הסוכר גבוהה יותר, בקבלה לבית החולים בחולים עם אירוע כלילי חריף, שיעור התמותה בבית החולים גבוה יותר¹. בעת אירוע כלילי חריף, נוכחות סוכרת מגבירה את שיעור התמותה בין פי 1.7 ל-2.85² בנתונים על 62 אלף חולים עם תסמונת כלילית חריפה³, 17 אחוז מהחולים סבלו מסוכרת. בחולי סוכרת אשר עברו צנתור, ל-62 אחוז היתה מחלה כלילית המערבת מספר עורקים כליליים בהשוואה ל-48 אחוז מהחולים ללא סוכרת. בעבודה זו, התמותה בחולי סוכרת עם תסמונת כלילית חריפה היתה גבוהה ב-40 אחוז בהשוואה לכאלה שלא סבלו מסוכרת.

במחקר המכונה EMERALD⁴ על חולים עם אוטם המלווה בהרמת מקטע ST, בתוך 30 יום מהקבלה לבית החולים נפטרו עשרה אחוזים חולי הסוכרת בהשוואה לאחוז אחד בחולים שלא היו סוכרתיים. בקבוצת חולים זו נבדקה זרימת דם בעורקים הכליליים לאחר שחולים אלה עברו צנתור דחוף. למרות שהעורקים נפתחו בהצלחה ב-90-92 אחוז מכלל החולים (כולל חולי סוכרת), זרימת הדם לשריר הלב היתה תקינה לאחר פתיחת העורק ב-84 אחוז בחולים ללא סוכרת בהשוואה ל-64 אחוז בלבד מכלל חולי הסוכרת. הדבר היה מלווה בכך שחזרת מקטע ST לכיוון התקין נצפתה בתוך 30 דקות ב-65 אחוז מחולים ללא סוכרת ורק ב-44 אחוז מכלל חולי הסוכרת. חוסר חזרה של מקטע ST לכיוון התקין היה מלווה בשיעור תמותה גבוה יותר.

התופעה של עורקים פתוחים לאחר צנתור דחוף בעת אוטם חריף בשריר הלב אך ללא פרפוזיה לשריר הלב מכונה "no reflow", דהיינו: העורק פתוח אך שריר הלב אינו מקבל זרימת דם תקינה וזאת עקב כך שמשתחררים חומרים וזו-אקטיביים הגורמים להתכווצות כלי הדם הקטנים ובנוסף לכך קרישים בגודל מיקרוסקופי חוסמים את כלי הדם הקטנים. ככל שתופעת no reflow חמורה יותר, שיעור התמותה בחולי אוטם הוא גבוה יותר. רמה גבוהה של סוכר כרוכה בשיעור גבוה יותר של תופעת no reflow והדבר כרוך גם ברמה גבוהה יותר של ערכי CPK, אוטמים גדולים יותר וגם שיעורי התמותה גבוהים יותר⁵.

כידוע, במרבית החולים אשר עוברים הרחבת עורקים בעת אוטם חריף לשריר הלב, מושתלים תומכנים. במחקר HORIZON שהתפרסם לאחרונה⁶ נמצא ששיעור חסימת התומכנים - הן חסימה חריפה והן חסימה מאוחרת - היה גבוה יותר בחולי סוכרת בהשוואה לחולים שאינם סובלים מסוכרת. בעיקר, שיעור החסימה על ידי קריש היה גבוה בחולי סוכרת המטופלים באינסולין (סיכון פי 3.4). בנוסף לכך, כתוצאה מהנזק הגדול יותר לשריר הלב, אחוז גבוה יותר של חולי סוכרת סובל מאי ספיקת לב.

פרופ' מוריס מוסרי, מנהל מערך הלב, המרכז הרפואי מאיר, כפר סבא

פרופ' דן צבעוני, מנהל המחלקה הקרדיולוגית, המרכז הרפואי שערי צדק, ירושלים

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. Norhammer A, et al. Lancet 2002;359:2140-2144
2. Malmberg K, et al. Circulation 2000;102:1014
3. Donahue, et al. JAMA 2007;298:765-775.
4. Marso, et al. Am J Cardiol 2007;100:206-210.
5. Iwakura K, et al. J Am Coll Cardiol 2003;41:1-7
6. Stone G, et al. New Engl J Med 2008;358:2218-2230

רה-וסקולריזציה של העורקים הכליליים בחולי סוכרת: צנתור טיפולי או ניתוח מעקפים?

פרופ' שמואל בנאי

מחלת לב כלילית טרשתית היא הסיבה העיקרית לתמותת חולי סוכרת. כ-80 אחוז מכלל מקרי התמותה בקרב חולי סוכרת נגרמים כתוצאה מטרשת העורקים, לעומת 30 אחוז בלבד בלא סוכרתיים². סוכרת גורמת להאצה של קצב התפתחות טרשת העורקים, גורמת לכך שמספר רב יותר של עורקים יהיו מעורבים ושהרובים הטרשתיים יהיו מפושטים ונרחבים יותר ובעלי נטייה גדולה יותר לחוסר יציבות והתבקעות. חוסר יציבות ונטייה להתבקעות של רוב טרשתי גורמים להתפתחות אירועים של טרומבוזיס תוך כלילי, המתבטאים קלינית כאירועים כליליים חריפים (אוטם בשריר הלב, תעוקה בלתי יציבה).

סוכרת מהווה גורם סיכון חזק למחלה כלילית ולאירוע מוחי. בהשוואה ללא סוכרתיים, לחולי סוכרת סיכון כפול לפתח אירוע מוחי איסכמי, פי שניים עד ארבעה סיכוי למוות כתוצאה ממחלה כלילית או אירוע מוחי. אם לא די בכך, לסוכרתיים שלקו באוטם בשריר הלב סיכוי גבוה יותר ללקות באוטם חוזר ולמות מאוים חוזר¹⁻⁷.

טרשת העורקים הכליליים בחולי סוכרת מתאפיינת בקיום תהליך דלקתי בולט ונרחב יותר, התקדמות מואצת יותר וסיכון גדול יותר להתפתחות קרישי דם על פני הרובים הטרשתיים הבלתי יציבים שבדפנות העורקים. לעומת הלא-סוכרתי, הרוב הטרשתי בחולה הסוכרתי מכיל יותר תוכן שומני וריכוז גדול יותר של מאקרופאגים. דמו של חולה סוכרת הסובל ממחלה כלילית מכיל ריכוז גדול יותר של חלבוני דלקת, כמו: soluble CD40 ligand, TNF alpha, CRP,⁸⁻¹⁰ וגם ביטוי רב יותר של $\alpha_5\beta_1$ adhesion molecule.

רה-וסקולריזציה כלילית – לרה-וסקולריזציה תפקיד חשוב בטיפול בחולי סוכרת הסובלים ממחלה כלילית טרשתית חסימתית. כ-25 אחוז מכלל החולים הנוקקים לרה-וסקולריזציה על ידי צנתור או ניתוח מעקפים הם סוכרתיים. בחירת השיטה הנכונה לביצוע רה-וסקולריזציה בסוכרתיים עם מחלה כלילית רב-כלילית מהווה נושא חשוב ושנוי במחלוקת.

ניתוח מעקפים או צנתור טיפולי, מהי השיטה הנכונה לביצוע רה-וסקולריזציה בסוכרתיים עם מחלה כלילית רב-כלילית?

מחקרים אשר השוואו תוצאות של ניתוח מעקפים לאלה של הרחבת היצרויות בעורקים כליליים על ידי בלון או סטנט ללא תרופה הראו יתרון לניתוח המעקפים. אולם, חלף העידן של הרחבת עורקים עם בלון בלבד ללא סטנט או עם סטנטים ללא תרופה בחולי סוכרת. האלטרנטיבות הטיפוליות הקיימת היום בעבור חולה סוכרת הסובל מהיצרויות בעורקים הכליליים הן: ניתוח מעקפים או צנתור טיפולי עם השתלת סטנטים משחררי תרופה.

מספר עבודות מדעיות מהשנים האחרונות בדקו את הסוגיה, מהי האלטרנטיבה העדיפה לביצוע רה-וסקולריזציה בחולה הסוכרתי: ניתוח מעקפים או צנתור טיפולי והשתלת סטנטים משחררי תרופה?

ה-ARTS II (Arterial revascularization therapies study, Part II) הוא מחקר שבדק את התוצאות ארוכות הטווח (מעקב של שלוש שנים) של חולים סוכרתיים ולא-סוכרתיים עם מחלה כלילית רב-כלילית אשר טופלו בסטנטים משחררי תרופה מסוג סייפר¹⁵. נמצא כי רה-וסקולריזציה על ידי צנתור טיפולי, תוך שימוש בסטנטים משחררי תרופה, מהווה אלטרנטיבה בטוחה ויעילה לניתוח מעקפים הן בסוכרתיים כמו גם בלא סוכרתיים.

בחודש מרץ 2009 התפרסמו תוצאות מחקר ה-SYNTAX¹⁶ בכ-1,800 חולים

עם מחלה כלילית חסימתית תלת-כלילית או עם מחלה של העורק הכלילי השמאלי הראשי שעברו רנדומיזציה ביחס של 1:1 לטיפול על ידי ניתוח מעקפים או צנתור טיפולי עם השתלת סטנטים משחררי תרופה מסוג TAXUS. כ-45 אחוז מאוכלוסיית החולים סבלו מהתסמונת המטבולית. לאחר שנה של מעקב, לא נמצא הבדל בין שתי הקבוצות בהיארעות של מוות, אוטם שריר הלב ואירוע מוחי. בקבוצת הצנתור הטיפולי היה באופן משמעותי יותר צורך בצנתור טיפולי חוזר. בחולים הסוכרתיים התוצאות היו דומות לאלו של כלל האוכלוסיה ולא היה הבדל בהיארעות של מוות, אוטם ואירוע מוחי בין שתי קבוצות הטיפול. בקבוצת החולים אשר הוגדרה בעלי SYNTAX SCORE גבוה, החולים המורכבים ביותר עם מחלה כלילית קשה ומסוכנת במיוחד היה יתרון לטיפול על ידי ניתוח מעקפים.

גם במעקב לשנתיים לא היה שינוי בתוצאות ולא נמצא הבדל בתמותה ובהיארעות של אוטם ואירועים מוחיים. כצפוי, נמצא הבדל משמעותי בצורך בצנתור חוזר בחולים שטופלו בצנתור טיפולי והשתלת סטנט TAXUS, בהשוואה לחולי סוכרת אשר הופנו לניתוח מעקפים.

האם כל הסטנטים משחררי התרופה יעילים באותה מידה?

שאלה זו נבדקה בעבודה ISAR-DIABETES אשר פורסמה בשנת 2005¹⁷. החוקרים בדקו את השכיחות של הופעת היצרות מחודשת בעורק כלילי אשר הורחב על ידי השתלת סטנט משחרר תרופה מסוג סייפר לעומת סטנט מסוג טקסוס בחולים עם סוכרת. התוצאות הראו כי לסטנט מסוג סייפר יתרון וכי סוכרתיים שבהם הושג הסטנט סייפר סבלו באופן משמעותי פחות מתופעת ההיצרות המחודשת (רסטנוזיס) בעורק כלילי שהורחב.

אם כן, מה הן ההמלצות לטיפול בחולה הסוכרתי הסובל ממחלה כלילית חסימתית רב-כלילית?

בעידן הדור החדש של סטנטים משחררי תרופה בעלי פרופיל יעילות ובטיחות גבוה, הסיכוי להיצרות מחודשת וצורך בצנתור התערבותי חוזר (רסטנוזיס) הוא נמוך (כחמישה אחוזים). לכן, ברוב חולי הסוכרת עם מחלה כלילית חסימתית, כולל חולים עם מחלה תלת-כלילית, צנתור טיפולי עם השתלת סטנטים משחררי תרופה הוא פתרון יעיל ובטוח. בחולים שהמחלה הכלילית אצלם היא קשה ומפושטת וכוללת היצרויות בעורק הכלילי הראשי, ניתוח מעקפים הוא הטיפול העדיף.

לסיכום, בחולי סוכרת עם מחלה כלילית חסימתית, בהם האנטומיה מאפשרת הרחבה של ההיצרויות בצנתור, הפתרון העדיף הוא הרחבת ההיצרויות עם סטנטים משחררי תרופה בשילוב עם טיפול פרמקולוגי אנטיסיב בגורמי הסיכון, בפרופיל השומנים ובאיזון הסוכרת.

פרופ' שמואל בנאי, מנהל היחידה לקרדיולוגיה התערבותית,

המערך הקרדיולוגי, המרכז הרפואי תל אביב

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. Wild S: Diabetes Care 2004;27:1047-53
2. Grundy SM: Circulation. 1999;100:1134-1146
3. Grundy SM: Circulation. 1999; 100: 1134
4. Folsom AR: Diabetes Care. 1999; 22: 1077
5. Wilson PWF: Circulation. 1998; 97: 1837
6. Folsom AR: Diabetes Care. 1997; 20: 935
7. Panzram G: Diabetologia. 1987; 30: 123
8. Abbott RD: JAMA. 1988; 260: 3456
9. Pullicino PM: J Intern Med. 1992; 231: 287
10. Moreno PR: Circulation. 2000;102:2180-21
11. Pickup JC: Life Sci. 2000;67:291-300
12. Marx N: Circulation. 2003;107:1954-1957
13. Blucher M: Diabetologia. 2002;45:210-216
14. Blankenberg S: Circulation. 2001;104:1336-1342
15. Daemen J: J Am Coll Cardiol 2008;52:1957-67
16. Serruys PW: N Engl J Med 2009;360:961-72
17. Dibra A et al: NEJM 2005;353:663-670

GLP-1 כטיפול להפחתת משקל במחלת ההשמנה

האם נפתח צוהר לגישה טיפולית חדשה במחלת ההשמנה? נראה כי מעבר להשפעתו של GLP-1 על הפרשת אינסולין והגברת הרגישות לאינסולין, יש לו תפקיד בתהליכי השובע ובהגבלת הצריכה הקלורית

ד"ר זרור דיקר

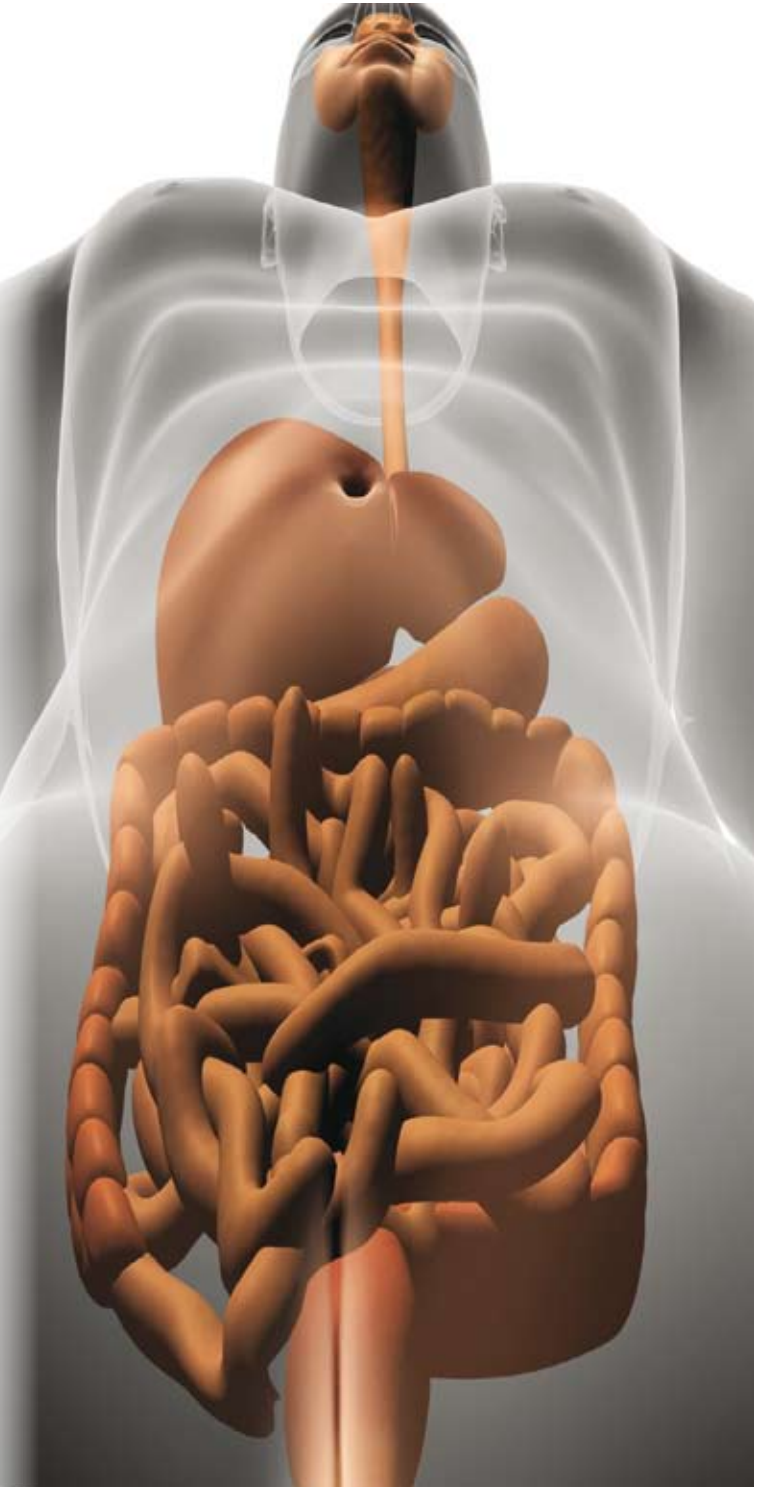
מחלת ההשמנה קשורה להגברת הסיכון לתחלואות לב, כלי דם, אי סבילות לסוכר ועמידות לאינסולין. הגברת הצריכה הקלורית היא אחת הגורמים העיקריים המובילים להשמנה מחד ומאידך צריכה זו מבוקרת על ידי גורמים הומוראליים המעורבים בעיבוד המזון ובעיכולו. לאחרונה הולכת ומתבססת התוכנה כי ל-GLP-1 (Glucagon Like Peptide-1), מעבר להשפעתו על הפרשת האינסולין והגברת הרגישות לאינסולין, תפקיד בתהליכי השובע והגבלת הצריכה הקלורית. בכך ייתכן שנפתח צוהר לגישה טיפולית חדשה לטיפול במחלת ההשמנה. סקירה זו תעסוק בהוכחות לקיום השפעה זו דרך השפעת GLP-1 על מסלול צריכת האוכל.

הרכב המזון כגורם משפיע ל-GLP-1

בנבדקים בריאים, רמות GLP-1 בפלזמה עולות באופן זמני לאחר הזלפת 60 ק"ל של תמיסה המכילה פחמימות או שומן לאילאום. רמות אלו קשורות באופן הדוק לקצב התרוקנות הקיבה¹.

יש עדויות המצביעות כי שומן חד לא רווי הוא פוטנטי יותר בשחרור GLP-1 מתאי L במעי מאשר פחמימות, אולם יש צורך לבסס הערכות אלו². הבסיס המולקולרי להבנת הקשר בין תכולת המזון לשחרור ההורמון הוא רחוק מהבנה, אולם מציאת קולטנים ממשפחת חלבוני G בתאי L במעי, אשר משופעלים על ידי שרשראות ארוכות של חומצות שומן לא-רוויות, מבססת את ההערכה כי לתכולת המזון השפעה על שחרור ההורמון³.

פן נוסף בקשר זה הוא קיום של קולטני טעם למתוק ומר. שפעול קולטנים אלה בתאי L מגביר את שחרור GLP-1 וחסימת קולטני הטעם חוסמת שחרור GLP-1 כתגובה לממתק Sucralose, עובדה המצביעה על רגישות התהליך⁴⁻⁵. ממצאים אלה מרחיבים את ההבנה כי למרכיבי מזון מסוימים - קרי שומנים ופחמימות - היכולת המוגברת והייחודית לשחרור ושפעול GLP-1 ללא תלות בצפיפות או בערך הקלורי שלהם.



GLP-1 כמשפיע על תנועתיות הקיבה

אחד הממצאים הראשונים המסבירים את הפחתת המשקל היה השפעת GLP-1 על תנועתיות הקיבה. נמצא כי רמות גבוהות של ההורמון מפחיתות את התרוקנות הקיבה ואת הפרשת החומצה, המובילות לתחושת רעב מופחתת ולשבוע מוקדם⁶. הטענה כי תחושת הבחילה והאנורקסיה, הנלוות לטיפול ב-GLP-1, היא זו המובילה להפחתת המשקל הופרכה במספר מחקרים בחיות מעבדה ובפרימטים אשר הדגימו הפחתה בכמות המזון הנצרכת ובגודל המנות ולא במספר הארוחות או בהגברת תחושת הבחילה והאנורקסיה תחת טיפול באנלוג של GLP-1⁷.

בהקשר הזה, מעניין להיווכח כי בחולים שעברו ניתוחים בריאטריים, רמות GLP-1 ו-PYY בתקופת בטר אוכל היו גבוהות יותר מרמתן בטר אוכל לפני הניתוח. במחקר שבדק חולים שעברו ניתוח מעקף ג'אג'נ-אילאלי, נמצאה עלייה משמעותית ברמות ההורמונים אלה הן במצב של שבוע והן במצב רעב, עד כדי כך שכיום יש שסוברים כי חלק מההשפעה המיטיבה המרשימה של ניתוחים אלה קשור בשפעול המוגבר של ההורמונים אלה⁸. במחקר שבדק חולים שעברו ניתוח מעקף קיבתי, נמצא כי החולים הללו דיווחו על תחושת רעב מופחתת ועל שבוע מוקדם⁹.

לאור התהליך הניתוחי והשינוי הפיזיולוגי והמבני בחולים שעברו ניתוחי מעקף קיבה, עליית רמת GLP-1 בפלזמה והשפעתה המיטיבה על תחושת השבוע ועל הפחתה במשקל אינן יכולות להיות מוסברות על ידי השפעתה על תנועתיות הקיבה אלא על ידי השפעה מרכזית על תהליכי רעב ושבוע של הורמוני המעי כדוגמת GLP-1. ממצאים נוספים התומכים בתיאוריית ההשפעה המרכזית של GLP-1 כוללים את הממצא כי הזרקה היקפית של אנלוג של ההורמון מביאה לאותן תחושות של שבוע מוקדם ורעב מופחת ללא קשר לתנועתיות הקיבה, וכן הממצא כי הפחתה זו של תנועתיות הקיבה דורש כי מערכת העצב התועה (ואגוס) תהיה שלמה ותקינה וכי באנשים עם הפרעה בשלמות מבנית או תפקודית בעצב התועה, הפחתה זו של תנועתיות הקיבה כתוצאה של רמות גבוהות של GLP-1 מופרעת ביותר¹⁰. ניתן לסכם ולומר כי ל-GLP-1 יש השפעה מעכבת על תנועתיות הקיבה ולפיכך על תחושת שבוע מוקדמת והפחתת כמות המזון הנצרכת, אולם השפעה זו מתווכת על ידי השפעה מרכזית, קרוב לוודאי באמצעות העצב התועה.

השפעה מרכזית של GLP-1 על משקל הגוף

האזור היחיד במוח המכיל סיומת עצב המכילות GLP-1 הוא נירונים של פרה-פרוגלוקגון בגרעין של NTS (Soitary Tract) בגזע המוח¹¹. האותות לנירונים אלה של GLP-1 בגזע המוח באים מעצבי העצב התועה המוליכים אותות תחושתיים ממערכת העיכול התחתונה. האותות הללו מועברים לאזורים האמצע-תחתונים של גרעין ההיפוטלמוס ולאזורים נוספים במערכת הלימבית האחראיים על שמירת משקל הגוף.

הבנתנו את התהליכים הפיזיולוגיים והגירויים המעורבים בהשפעה האנורקטית המרכזית של GLP-1 והמאון האנרגטי השלילי רחוקה מלהיות ברורה, אולם בנסינות בחיות מעבדה התברר כי הזרקה של GLP-1 מקומי באזורים שונים בגרעינים ההיפוטלמיים מביאה לצריכת מזון מופחתת תלויה מינון GLP-1 מוזר. התפקיד של Arcuate Nucleus בהיפוטלמוס התברר כחשוב בהקשר של השפעת GLP-1 על המאון האנרגטי. באזור זה נמצאים הנירונים האנורקסוגניים (מעלי השבוע ומבזבי האנרגיה), POMAC/CART, והאורקסוגניים (מעלי הרעב ומפחיתי בזבוז האנרגיה), NPY/AGRP¹². לפטין משפיע באזור זה על הנירונים האנורקסוגניים ומעכב את האורקסוגניים ובכך פועל את פעולתו האנורקטית. הקשר בין לפטין ו-GLP-1 קוסם בשל ההשפעה האנורקטית של שני ההורמונים אלה ברמת המוח. ואכן, קולטנים של לפטין נמצאו מבוטאים על ידי נירונים של GLP-1¹³ וטיפול בלפטין הגביר

ביטוי mRNA ברמת המוח. יתרה מכך, הזרקה אנטיגוניסט לקולטן ל-GLP-1 מרכזית עיכבה את פעולתו של לפטין ובכך מנעה הפחתת משקל והגבלה בצריכת מזון.

שורה חדשה של עדויות הרגימה כי הרחבה ומתיחה של הקיבה, הן באמצעות אוכל או באמצעים מלאכותיים כבלון, הובילו לשפעול הקולטן ל-GLP-1 מרכזית¹⁴. לחלופין, חסימה של קולטנים אלה ברמת המוח הובילה לחוסר שבוע ולאכילה לא מבוקרת בהעמסת מזון או בניפוח בלון קיבתי בנסינות בחיות מעבדה¹⁵.

ממכלול עדויות אלו עולה התיאוריה כי גירויים הומורליים או עצביים, כדוגמת התרחבות ומתיחת דפנות הקיבה, מובלים על ידי העצב התועה אל גרעין Soitary Tract בגזע המוח, משם מובלים האותות לקולטנים של GLP-1 ב-Arcuate Nucleus בהיפוטלמוס, המשפעלים תהליכים אנורקטיים כדוגמת הורמון הלפטין ובעזרתו (איור 1).

השפעה היקפית של GLP-1 על משקל הגוף

מספר עבודות תצפיתיות תומכות בהשפעה היקפית של GLP-1 על הפחתת רעב ומאון אנרגטי שלילי.

במחקר בחולדות עם נזק היפותרמי שטופלו באנלוג של GLP-1 לירגלוטייד בהזרקה כרונית היקפית, בהשוואה לחולדות בריאות, נמצאה הפחתת משקל בשתי הקבוצות ללא הבדל באפקט האנורקטי כמו גם בהפחתת משקל ומכאן הסיקו החוקרים כי הגיוני לחשוב כי קולטנים ל-GLP-1 המובילים לאנורקסיה ולהפחתת משקל נמצאים גם מחוץ למערכת העצבים המרכזית¹⁶. זאת ועוד, בשל גודל המולקולה היא אינה עוברת את מחסום דם-מוח ולפיכך אינה יכולה להשפיע מרכזית. טענה נוספת קשורה למהירות הפירוק של GLP-1 על ידי האנזים DPP-IV, כך שרק כ-20 אחוז מההורמון המופרש מגיע לזרימה המערכתית. עובדות אלו עשויות לרמז כי עיקר פעולתו של ההורמון נעשית בקרבה למקום הפרשתו קרי תאי L במעי.

בהתחשב במעורבות סיבי תחושה היקפיים בתיווך הפעילות האינקרטית של GLP-1, סיבי התחושה של העצב התועה עשויים להיות המתווך של ההשפעה ההיקפית על תחושת השבוע. נמצא כי הזלפת GLP-1 ישירות לווריד הפרוטאלי מעלה משמעותית את הגירוי העצבי הוואגלי בלבד. תופעה זו נעלמת לחלוטין בפגיעה בזרוע התחושתית הכבדית של העצב התועה. לפיכך, התיאוריה הפריפרית מניחה כי חלק גדול מההשפעה האנורקטית של GLP-1 מתווך דרך סיבי תחושה של העצב התועה במערכת העיכול וכי קיימת קשת תגובתית מעי-גזע מוח-היפוטלמוס-מעי /בלב כתוצאה של השפעת GLP-1 מקומית במעי.

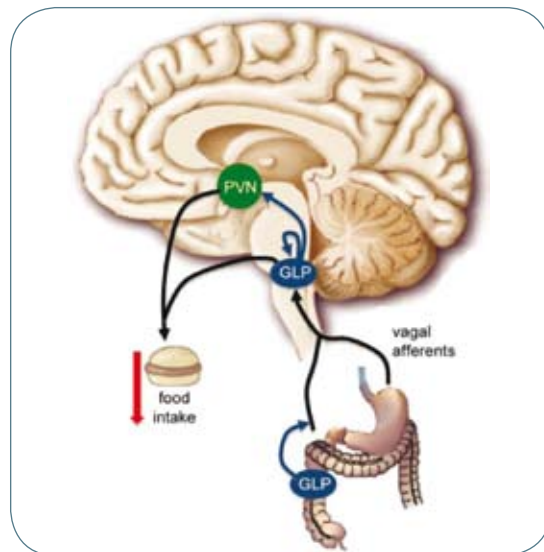
הפחתת משקל במחקרים קליניים עם אגוניסטים ל-GLP-1

מטא-אנליזה של תשעה מחקרים בבני אדם שבדקו השפעת מתן אנלוגים של GLP-1 על שבוע וצריכת מזון, בנבדקים רזים מול שמנים, עם או ללא אי סבילות לסוכר, מצאה כי הטיפול התוך ורידי ב-GLP-1 הוביל לאנורקסיה ולאיבוד תיאבון תלוי מינון¹⁷. נבדקים עם סוכרת אשר טופלו באקסנטיד (בייטה) שמרו על הפחתת משקל של 5.3 ק"ג ממשקלם למשך 3.5 שנים¹⁸. נבדקים סוכרתיים אשר טופלו במשך 14 שבועות בלירגלוטייד (ויקטוזה) הפחיתו 2.99 ק"ג לעומת 1.21 ק"ג בקבוצת הביקורת¹⁹.

לאחרונה התפרסמה עבודה אשר בחנה השפעת האנלוגים הללו ב-464 חולי סוכרת סוג 2 במשך 26 שבועות. גם כאן נמצאה השפעה משמעותית על הפחתת משקל: לירגלוטייד במינון של 1.8 מ"ג פעם ביום הוביל להפחתה של 3.24 ק"ג ואקסנטייד במינון של 10 מיקרוגרם פעמיים ביום הוביל להפחתה של 2.87 ק"ג, ללא הבדל מובהק בין הקבוצות, אולם בקבוצת מטופלי הלירגלוטייד נמצאו פחות תופעות לוואי של בחילות והיפוגליקמיות²⁰. תוצאות

ראשוניות של מחקר בן 20 שבועות שבדק השפעת טיפול בלירגלוטייד על הפחתת משקל ב-564 נבדקים מצא כי הטיפול הביא להפחתה של 2.1-4.4 ק"ג (במינון של 3-1.2 מ"ג בהתאמה) מעבר להפחתת המשקל שהושגה בקבוצת הביקורת אשר טופלה רק בהפחתת 500 קק"ל והגברת הפעילות הגופנית. הטיפול בלירגלוטייד הביא בנוסף להפחתה משמעותית בלחץ הדם. עבודה נוספת שבדקה אנלוג נוסף של GLP-1, טאסופוגלוטייד, בכ-300 נבדקים סוכרתיים אשר לא אוזנו על מינון מקסימלי של גלוקופג, מצאה הפחתה של שני ק"ג במשך שמונה שבועות²¹.

לסיכום, העדויות המחקריות ההולכות ומצטברות מדגימות כי השפעת GLP-1 על המאזן האנרגטי היא דרך הפחתת תנועתיות הקיבה, הפחתת תחושות הרעב והקטנת כמויות המזון הנצרכות. דרכי הפעולה אינן ברורות דיין אך ממה שידוע עד כה נראה כי השפעה מרכזית בתיווך העצב התועה ובשפעול קולטנים של GLP-1 ולפטין באזור ההיפותלמוס. מחקרים קליניים מקיפים מדגימים השפעה קלינית זו גם בבני אדם ולאורך זמן. נותר לנו רק להתפעם מהתפתחות חשובה זו ולקוות כי היא תממש את התקוות התלויות בה ולא תכזיב לאורך זמן ובכך תעניק כלי טיפולי ייחודי חשוב לטיפול מטבולי משולב הן בסוכרת, הן במחלת ההשמנה והן במחלות לב וכלי דם.



אכילת מזון מביאה להפרשה מהמעיי של GLP-1 (הומרים אחרים המאותתים על שובע, כגון כולציסטוקינין (Cholecystokinin)). יחד עם התרחבות הקיבה, איתותים אלה משפיעים סיבים וגאליים (Afferent), אליהם מגיבים תאים בגרעין ה-Tractus Solitarius (Nucleus of the Solitary Tract) NTS, כולל ניורונים המייצרים GLP-1. מסלולי מערכת העצבים המרכזית המעורבים בבקרת צריכת המזון כוללים שחרור GLP-1 בתוך ה-NTS ושליחת ניורונים של GLP-1 לגרעין הפאראונטרקולרי בתלמוס, מקום שבו שפעול קולטני GLP-1 מביא לתחושת חוסר תיאבון ו/או שובע.

ד"ר דרור זיקר, מנהל פנימית ד' ומרפאת עודף משקל, בית החולים השרון, המרכז הרפואי רבין, פתח תקוה

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

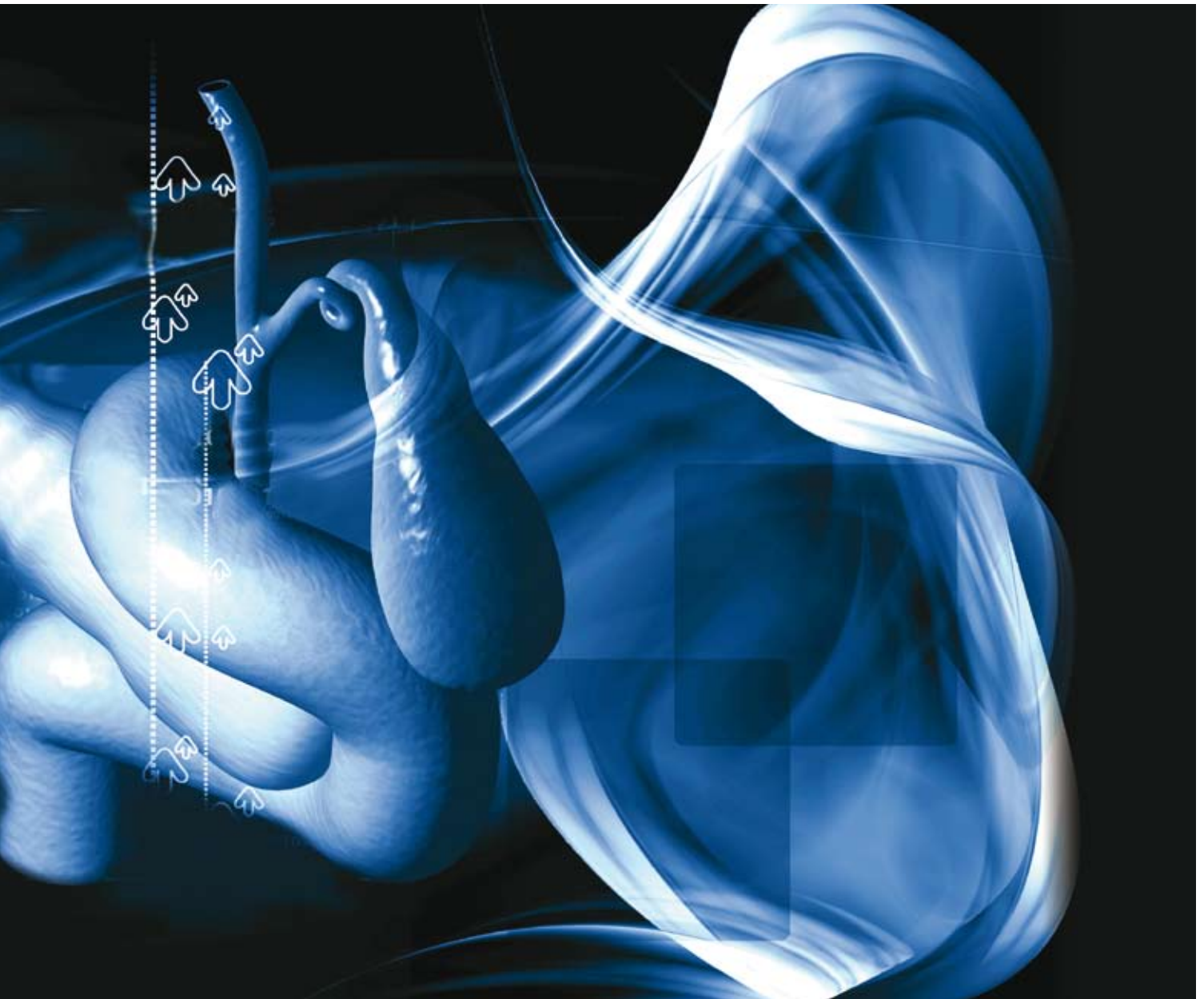
1. Layer P, Holst JJ, Grandt D, Goebell H. Ileal release of glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Association with inhibition of gastric acid secretion in humans. *Dig Dis Sci* 1995;40:1074-82
2. Brynes AE, Frost GS, Edwards MB et al. Plasma glucagon-like peptide-1 (7-36) amide (GLP-1) response to liquid phase, solid phase, and meals of differing lipid composition. *Nutrition*1998;14:433-6.
3. Hirasawa A, Tsumaya K, Awaji T et al. Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR120. *Nat Med* 2005;11:90-4
4. Mace OJ, Affleck J, Patel N, Kellett GL. Sweet taste receptors in rat small intestine stimulate glucose absorption through apical GLUT2. *J Physiol* 2007;582:379-92.
5. Jang HJ, Kokrashvili Z, Theodorakis MJ et al. Gut-expressed gustducin and taste receptors regulate secretion of glucagon-like peptide-1. *Proc Natl Acad Sci U S A*2007;104:15069-74
6. Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen PE et al. Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. *Dig Dis Sci* 1993;38:665-73
7. Scott KA, Moran TH. The GLP-1 agonist exendin-4 reduces food intake in nonhuman primates through changes in meal size. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*;2007
8. Naslund E, Gryback P, Hellstrom PM et al. Gastrointestinal hormones and gastric emptying 20 years after jejunoileal bypass for massive obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*1997;21:387-92.
9. le Roux CW, Welbourn R, Werling M et al. Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg*2007;246:780-5.
10. Wettergren A, Wojdemann M, Meisner S et al. The inhibitory effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 7-36 amide on gastric acid secretion in humans depends on an intact vagal innervation. *Gut*1997;40:597-601.
11. Larsen PJ, Tang-Christensen M, Holst JJ, Orskov C. Distribution of glucagon-like peptide-1 and other proglucagon-derived peptides in the rat hypothalamus and brainstem. *Neuroscience*1997;77:257-70.
12. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr et al. Central nervous system control of food intake. *Nature*2000;404:661-71.43.

13. Goldstone AP, Mercer JG, Gunn I, Moar KM, Edwards et al. Leptin interacts with glucagon-like peptide-1 neurons to reduce food intake and body weight in rodents. 1997; *FEBS Lett* 415:134-138
14. Vrang N, Phifer CB, Corkern MM, Berthoud HR 2003 Gastric distension induces c-Fos in medullary GLP-1/2-containing neurons. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 285:R470-R478
15. Hayes MR, Brodley L, Grill HJ Endogenous hindbrain GLP-1 receptor activation contributes to the control of food intake by mediating gastric satiation signaling. *Endocrinology* in press, 16. Larsen PJ, Fedelius C, Knudsen LB, Tang-Christensen M. Systemic administration of the long-acting GLP-1 derivative NN2211 induces lasting and reversible weight loss in both normal and obese rats. *Diabetes*2001;50:2530-9.
17. Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP et al. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*2001;86:4382-9.
18. Stonehouse A, Guan X, Holcombe JH et al. 3.5 years of exenatide maintained progressive weight reduction and was associated with improvements in cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes (T2DM). *Obesity*2007;15(suppl):A85.
19. Vilsbøll T, Zdravkovic M, Le-Thi T et al. Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1608-10
20. John B Buse, Julio Rosenstock, Giorgio Sesti, et al for the LEAD-6 Study Group Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet online* June 8, 2009 DOI:10.1016/S0140-6736(09)60659-0.
21. Nauck MA, Ratner RE, Kapitza C, Berria R, Boldrin M, Balena R Treatment with the human once-weekly glucagon-like peptide-1 analog taspoglutide in combination with metformin improves glycemic control and lowers body weight in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a double-blind placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2009 Jul;32(7):1237-43

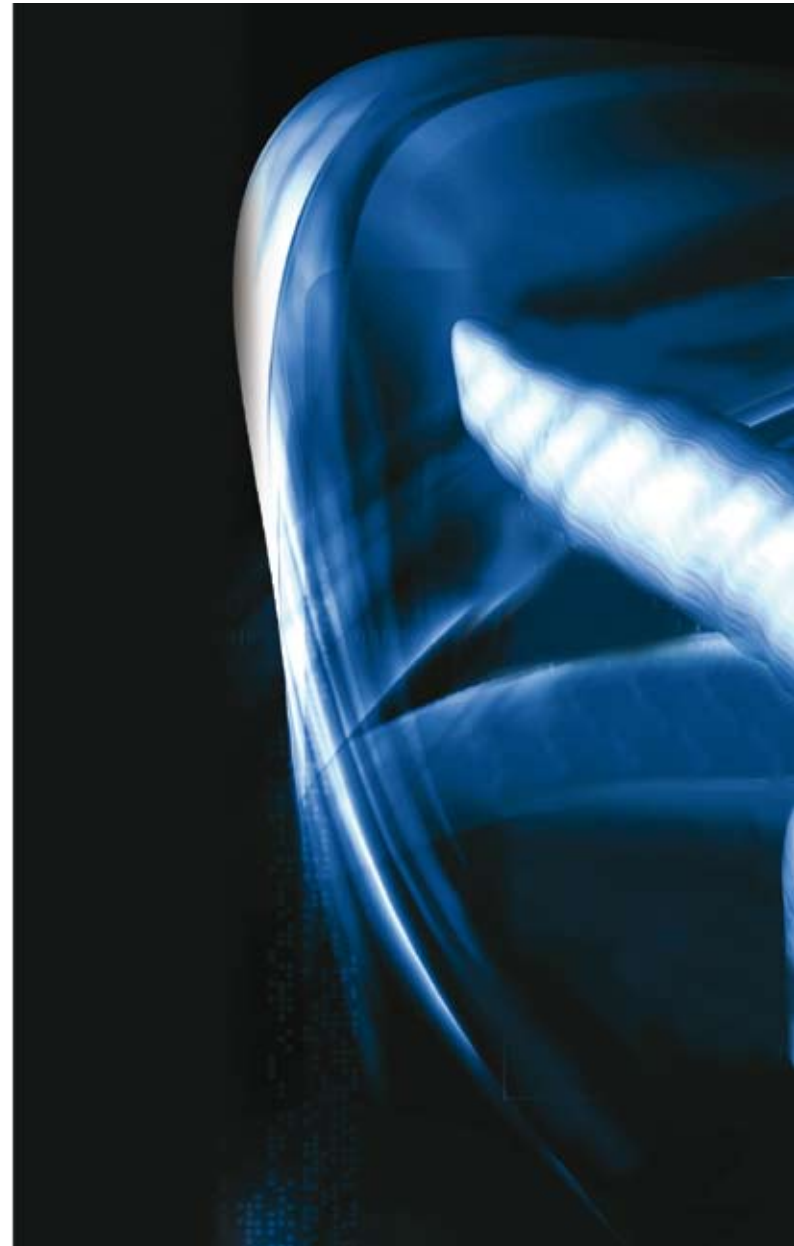
האינקרטינים

השוואה בין הטיפולים השונים מבוססי אינקרטין, המהווים פריצת דרך משמעותית בטיפול בסוכרת

ד"ר חוליו וינשטיין



התצפית כי אכילה מהווה גירוי חזק יותר להפרשת אינסולין מאשר עירוי המכיל כמות דומה של גלוקוז תוך-ורידית הביאה לגילוי הורמוני האינקרטין (Incretin), שהחשובים שבהם הם GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) ו-GLP-1 (Glucagon-like peptide-1). הורמונים אלה מופרשים מתאי K ו-L שבמערכת העיכול ומגבירים את הפרשת האינסולין ואת ייצורו בתגובה לנוכחות גלוקוז. יחד, אחראים GLP-1 ו-GIP לעד 60 אחוז מהפרשת האינסולין בתגובה לארוחה. כיוון שהורמונים אלה מגרים את הפרשת אינסולין באופן תלוי-גלוקוז ומצד אחר, ומצד שני לא מעכבים את תגובת הורמוני הנגד (counter-regulatory hormones), אפילו בריכוזים פרמקולוגיים, הם אינם גורמים להיפוגליקמיה. בנוסף לכך מביא GLP-1 להקטנת הפרשת גלוקגון, להפחתת גלוקוקואגנזה בכבד, להאטת הריקון הקיבתי, לתחושת שובע ולירידה במשקל. השפעות אלו מובילות, ככל הנראה, להקטנה משנית של התנגדות לאינסולין, בנוסף להשפעה



מתווכת-עצבית על ניצול הגלוקוז בגוף. דרך השפעתו על הפרשת גלוקגון וייצור הגלוקוז בכבד, ל-GLP-1 השפעה קריטית על רמת הגלוקוז בצום. ירידה בהשפעה האינסולינוטרופית של GIP היא הגורם העיקרי להיחלשות אפקט אינקרטין הנצפית בחולי סוכרת סוג 2, בעוד שרגישות תאי בטא ל-GLP-1 נותרת שמורה ויש רק ירידה קלה בהפרשתו. דבר זה פותח אפיקים חדשים לטיפול המתמקד באובדן גירוי אינקרטין להפרשת אינסולין, שבאופן טבעי מתמקדים בעיקר ב-GLP-1. רמת GLP-1 נמוכה במצבי צום ועולה במהירות לאחר אכילה. GLP-1, כמו גם GIP, עובר אינאקטיבציה בתוך דקות על ידי האנזים dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) (מגיביר אינקרטין, כן שמשך החיים של GLP-1 טבעי נמדד ברקות ספורות). דבר זה הוביל לפיתוח שתי קבוצות טיפולים: אגוניסטים של קולטן GLP-1 (חקייני אינקרטין, Incretin mimetics) העמידים לפירוק על ידי DPP4 ומעכבי DPP4 (מגיבירי אינקרטין, Incretin enhancers). בקבוצה הראשונה נכללים פפטידים זרים המשפעלים את קולטן GLP-1 (כגון Exenatide), ונגזרות. GLP-1 העמידות לפירוק עקב שינויים במבנה המולקולרי (כגון Liraglutide). בקבוצה השנייה נכללות תרופות כגון Sitagliptin (Januvia) ו-Vildagliptin.

זמינות ביולוגית וזמן מחצית חיים

ל-Exenatide, אגוניסט קולטן GLP-1 המבוסס על חלבון מארס הלסאה Heloderma suspectum, הומולוגיה של 53 אחוז ברצף חומצות האמינו ל-GLP-1 וזיקה חזקה אף יותר לקולטן שלו. התרופה, שזמן מחצית החיים שלה עומד על כארבע שעות, מוזרקת תת-עורית פעמיים ביום ומשפיעה במשך שמונה שעות.

Liraglutide, לעומת זאת, היא אנלוג עמיד חלקית לפירוק על ידי DPP4 עקב החלפת חומצת אמינו ליזין שבעמדה 34 בארגינין והוספת חומצת שומן בעזרת גלוטמט לחומצת האמינו ליזין שבעמדה 26 להגברת הקישור לאלבומין והקטנת הפיני הכלייתי. כך משיגה התרופה זמן מחצית חיים של 11-13 שעות וניתנת פעם אחת ביום בלבד בהזרקה תת-עורית.

ל-Sitagliptin (Januvia), הניתנת דרך הפה, זמינות ביולוגית של 87 אחוז ללא קשר לאכילה. היא מגיעה לשיא הריכוז בתוך שעה עד שש שעות וזמן מחצית החיים שלה עומד על שמונה שעות עד 14 שעות, כך שמתן יומי של 100 מ"ג משיג עיכוב של יותר מ-80 אחוז מפעילות DPP4 למשך 24 שעות. כיוון ש-80 אחוז מהמנה הניתנת מופרשת דרך הכליה ללא שינוי, יש צורך לקטין את המינון במידה שהתפקוד הכלייתי ירד. באופן דומה, גם ל-Vildagliptin, התרופה השנייה ממשפחה זו, זמינות ביולוגית גבוהה שאינה תלויה באכילה, אולם זמן מחצית חיים קצר יותר של שעתיים, כך שהיא משיגה עיכוב של 60 אחוז מפעילות DPP4 לאחר 24 שעות. תרופה זו עוברת ברובה (69 אחוז) מטבוליזם כבד, אולם באחד מהניסויים לא נמצא הבדל מובהק בחשיפה אליה בחולים עם ירידה בתפקוד הכבדי.

השפעה ועילות כתוספת לטיפול קיים וכטיפול בודד

תרופות אלו נבדקו בניסויים שונים, הן כתוספת לטיפול הקיים והן כטיפול בודד. בהשוואה לפלסבו, תוספת של Exenatide במינון של 10 מ"ג פעמיים ביום למשך 30 שבועות לטיפול הקיים במטפורמין, סולפונילאוריה, שילוב שלהן או תיאזולידינדיאון, הביאה לירידה של 0.8-1.0 אחוז ברמת HbA1c בהשוואה לעלייה קלה שהשיגה הוספת פלסבו לטיפול הנ"ל. בנוסף הביא Exenatide לירידה במשקל של כ-1.5 ק"ג עד שלושה ק"ג, שהיוותה שיפור מובהק בהשוואה לשינוי במשקל שנצפה בקרב אלה שטופלו בפלסבו. המשך הטיפול ב-Exenatide במסגרת ניסוי תווית פתוחה השיג הפחתה נוספת במשקל עד ארבעה-חמישה ק"ג לאחר 80 שבועות טיפול.

בסדרת ניסויים בני 24 שבועות שבהם נבדקה סיטגליפטין כטיפול בודד, כטיפול התחלתי יחד עם מטפורמין וכתוספת לטיפול קיים במטפורמין, פיוגליטזון,

בנוסף להפחתה מובהקת סטטיסטית בריכוז הגלוקוז בצום ולאחר ארוחת בוקר בהשוואה ישירה בין שני הטיפולים מקבוצת חקייני-אינקרטיין, הראה ניסוי LEAD 6 שלירגלוטייד במתן פעם אחת ביום הוא יעיל יותר מאשר Exenatide במתן פעמיים ביום בהפחתת HbA1c (הפחתה של 1.12 אחוז לעומת 0.79 אחוז, בהתאמה) כאשר הם הוספו לטיפול במטפורמין ו/או סולפונילאוריה, בנוסף לשיפור מובהק שהשיגה לירגלוטייד בריכוז הגלוקוז בצום. יעילותה של לירגלוטייד התבטאה גם במדדים אחרים של איזון הסוכרת, כגון שיעור החולים שהצליחו להשיג את היעד הטיפולי לפי American Diabetes Association של $HbA1c < 7.0\%$. בניסויים השונים, שיעור החולים שהשיגו יעד זה היה גבוה יותר באופן מובהק בקרב מטופלי לירגלוטייד במתארים השונים בהשוואה למטופלי גלימפייריד ורוזיגליטון אך לא בהשוואה למטופלי אינסולין. יש לציין כי גם בהשוואה ל-Exenatide, הצליחה לירגלוטייד להשיג שיעור גבוה יותר באופן מובהק של השגת יעד זה (54 אחוז לעומת 43 אחוז).

תופעות לוואי

אחת מתופעות הלוואי הבעייתיות של הטיפולים הקיימים בסוכרת, הן ה-OAD והן אינסולין, היא עלייה במשקל, במיוחד עקב העובדה שמרבית חולי סוכרת מסוג 2 סובלים מעודף משקל או השמנת יתר. לטיפולים מבוססי אינקרטיין יש הפוטנציאל להשרות ירידה במשקל, עקב השפעותיו של GLP-1 על הריקון הקיבתי ותחושת השובע. עם זאת, רק חקייני אינקרטיין, לירגלוטייד ו-Exenatide נחשבים למפחתי משקל, בעוד שמעכבי DPP4 נמצאו כניטרליים מבחינת משקל הגוף. הן כחלק ממשלב תרופתי והן כטיפול בודד הביאה לירגלוטייד לירידה מובהקת במשקל בהשוואה ל-OAD ואינסולין, ירידה שניכרה בעיקר באלה עם $BMI < 35$ ק"ג למטר רבוע. בהשוואה ישירה, לירגלוטייד ו-Exenatide השיגו ירידה במשקל בשיעור דומה של 3.2 ו-2.9 ק"ג, בהתאמה.

תופעת הלוואי הנפוצה ביותר בקרב מטופלי לירגלוטייד ו-Exenatide היתה בחילה (11-30 אחוז ו-11-57 אחוז, בהתאמה), אולם הבחילות היו לרוב קלות וחלפו עם הזמן, כמו גם עם העלאה איטית של מינון לירגלוטייד. במטא-אנליזה נמצא כי רק ארבעה אחוזים ממטופלי Exenatide פירשו מהניסויים עקב תופעות לוואי גסטרואנטסטטיות, כולל בחילות והקאות. בניגוד לכך, טיפולים מקבוצת מגביירי-אינקרטיין אינם גורמים לתופעות לוואי גסטרואנטסטטיות אך גורמים לתופעות לוואי אחרות, בעיקר נופרניגיטיס, כאבי ראש, זיהומים בדרכי השתן, דלקת עור ממגע ואוסטיאוארטריטיס.

היפוגליקמיה היא אחד מהסוגיות המרכזיות בכל טיפול לסוכרת. בהתאם למנגנון הפיזיולוגי שעליו הן מתבססות, לתרופות מבוססות אינקרטיין סיכון נמוך יחסית לגרום להיפוגליקמיה. גם בקרב חולים שטופלו במקביל בסולפונילאוריה, לירגלוטייד נמצאה קשורה לסיכון נמוך יחסית לגרום להיפוגליקמיה, ובהשוואה ל-Exenatide, ללירגלוטייד סיכון נמוך באופן מובהק לגרום לאירועי היפוגליקמיה מינוריים.

בהיותן בעצם חלבונים זרים, ללירגלוטייד ול-Exenatide הסיכון להשראת ייצור נוגדנים כנגדן. דבר זה אירע ב-41-49 אחוז ממטופלי Exenatide ובשיעור נמוך יותר (15 אחוז) בקרב מטופלי לירגלוטייד, אולם בשני המקרים לא נצפתה השפעה על איזון הסוכרת.

לסיכום, טיפולים מבוססי אינקרטיין מהווים פריצת דרך משמעותית בטיפול בסוכרת. לקבוצת חקייני אינקרטיין (הכוללת את לירגלוטייד ו-Exenatide) יתרון מבחינת היעילות בהורדת רמת HbA1c וירידה במשקל. אולם, הצורך בהורקה תת עורית פעם (לירגלוטייד) או פעמיים ביום (Exenatide) מעיב על יתרונות אלה. למגביירי אינקרטיין (סיטגליפטין וילדגליפטין) יתרון בהיותן תרופות פומיות, אולם הן יעילות פחות, לא מביאות לירידה במשקל וסוגיית יעילותן לטווח הארוך טעונה בירור.

סולפונילאוריה ושילוב סולפונילאוריה ומטפורמין, ההפחתה הגדולה ביותר ברמת HbA1c, 1.9 אחוז, הושגה כאשר התרופה ניתנה כטיפול התחלתי בשילוב עם מטפורמין, בהשוואה להפחתה של 0.8 אחוז ו-1.13 אחוז שהושגה בעזרת טיפול התחלתי עם סיטגליפטין בלבד ומטפורמין בלבד, בהתאמה. כתוספת לטיפול הקיים, הוספת סיטגליפטין לטיפול הקיים במטפורמין, גליפייד או פיגליטון השיגה הפחתה של 0.6-0.7 אחוז ברמת HbA1c בהשוואה להוספת פלסבו למשטרי טיפול אלה. גם במעקב ארוך יותר, טיפול התחלתי בסיטגליפטין בשילוב עם מטפורמין ותוספת סיטגליפטין לטיפול קיים במטפורמין, שמר על ההפחתה ברמת HbA1c גם לאחר 54 שבועות. עם זאת, עקב תוצאות ניסוי שהראו כי בהשוואה להוספת גלימפייריד (Amaryl) לטיפול קיים במטפורמין, הוספת סיטגליפטין השיגה הפחתה דומה ברמת HbA1c של 0.7 אחוז, אולם לאחר 30 שבועות טיפול, חלה עלייה ברמת HbA1c עד לחזרה לרמה שלפני הטיפול לאחר 108 שבועות טיפול ועלו חששות לגבי ירידה ביעילותה של סיטגליפטין עם התמשכות השימוש בה.

בחולים שלא טופלו תרופתית קודם לכן, וילדגליפטין במינון 50 מ"ג פעמיים ביום כטיפול בודד נמצאה יעילה כמו רוזיגליטון 8 מ"ג פעם ביום ואקרוז 100 מ"ג שלוש פעמים ביום, אולם יעילה פחות מטיפול התחלתי בעזרת מטפורמין 100 מ"ג פעמיים ביום. כטיפול התחלתי, שילוב וילדגליפטין עם פיגליטון נמצא יעיל יותר מאשר טיפול בעזרת וילדגליפטין או פיגליטון בלבד. כתוספת לטיפול קיים השיגה וילדגליפטין הפחתה נוספת ברמת HbA1c בחולים שלא הצליחו להשיג איזון מספק של הסוכרת בעזרת סולפונילאוריה (0.6 אחוז), מטפורמין (0.9 אחוז), תיאזולידנידיאון (1.0 אחוז) או אינסולין (0.5 אחוז).

יעילותה של לירגלוטייד הוערכה במסגרת ניסויי LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes), קבוצת ניסויי שלב 3 שבדקה את יעילות התרופה במתארי טיפול שונים, בניסוי LEAD 2 נמצא כי הוספת לירגלוטייד (במינון 0.6, 1.2 ו-1.8 מ"ג ליום) לטיפול הקיים במטפורמין השיגה הפחתה גדולה יותר (עד 1.3 אחוז) ברמת HbA1c בהשוואה לטיפול במטפורמין בלבד, ושני המינונים הגבוהים הצליחו להשיג ירידה גדולה יותר במשקל בהשוואה לשילוב של מטפורמין וגלימפייריד.

בניסוי LEAD 1, תוספת של לירגלוטייד במינונים 1.2 ו-1.8 מ"ג ליום לטיפול בגלימפייריד (Amaryl) הפחיתה את רמת HbA1c בשיעור של 1.1 אחוז, תוצאה טובה יותר באופן מובהק מוז שהושגה על ידי תוספת רוזיגליטון (-0.4%) או פלסבו (0.2%+).

גם כחלק מטיפול משולש, לירגלוטייד (במינון 1.2 ו-1.8 מ"ג ליום) למשך 26 שבועות השיגה הפחתה של 1.5 אחוז ברמת HbA1c כאשר הוספה לטיפול קיים במטפורמין ורוזיגליטון, לעומת הפחתה קטנה יותר באופן מובהק של 0.5 אחוז שהשיג טיפול בעזרת פלסבו (ניסוי LEAD 4). בניסוי LEAD 5, 26 שבועות טיפול בעזרת לירגלוטייד (1.8 מ"ג) בשילוב עם מטפורמין (1 גרם פעמיים ביום) וגלימפייריד (2-4 מ"ג ביום) השיגה הפחתה של 1.3 אחוז ברמת HbA1c שנמצאה טובה באופן מובהק מההפחתה שהשיגה הוספת פלסבו (0.2 אחוז) או אינסולין גלרין (1.1 אחוז).

גם בהשוואה לטיפול באינסולין השיגו תרופות מבוססות אינקרטיין שיפור באיזון הסוכרת. בניסוי תווית-פתוחה בן 26 שבועות השיגה הוספת טיפול ב-Exenatide לחולים שלא השיגו איזון מספק של המחלה תחת טיפול במטפורמין וסולפונילאוריה הפחתה ברמת HbA1c דומה לזו שהשיגה הוספת אינסולין גלרין, 1.1 אחוז, אולם Exenatide השיגה הפחתה משמעותית יותר בריכוז הגלוקוז לאחר ארוחה, בעוד שריכוז הגלוקוז בצום הופחת יותר במטופלי אינסולין. תוצאות דומות נמצאו בניסוי LEAD 5: לירגלוטייד השיגה הפחתה טובה יותר באופן מובהק בהשוואה לאינסולין גלרין (1.3 אחוז לעומת 1.1 אחוז), אולם הן לא נבדלו באופן מובהק בהפחתת ריכוז הגלוקוז בצום (1.6 לעומת 1.8 מילימול לליטר, בהתאמה).

כטיפול בודד, הצליחה לירגלוטייד להשיג הפחתה ניכרת יותר באופן מובהק ברמת HbA1c בהשוואה לגלימפייריד 8 מ"ג ליום (1.14 אחוז לעומת 0.51 אחוז),

ד"ר חוליו וינשטיין, מנהל היחידה לסוכרת, בית החולים וולפסון, חולון



שתי תרופות וטכנולוגיה אחת, באם יאושרו על ידי ועדת הסל, יעזרו לטיפול טוב יותר בחולי סוכרת

ד"ר חוליו ויינשטיין

שונים, ומהווים נטל כלכלי קשה ביותר. על פי נתוני הוועדה לבריאות מדוי איכות של משרד הבריאות, כמחצית מחולי הסוכרת בישראל אינם מאוזנים בהתאם להמלצות וקווי ההנחיה בארץ ובעולם. זאת הסיבה שיש לראות בטיפול הנכון במחלה גם טיפול המאריך חיים, בנוסף לכך שהוא משפר את איכותם. ניהול נכון ומושכל של מחלת הסוכרת מחייב התייחסות למניעת ראשונית של המחלה. במדינות רבות בעולם הוחל כבר בצעדים ראשוניים לקראת מניעת סוכרת, או לכל הפחות לדחייתה/ עיכובה. גם בישראל, הוועדה למניעת סוכרת, מטעם המועצה הישראלית לסוכרת, מתקדמת לעבר יישום תכנית לאומית למניעת סוכרת מסוג 2 ("תלמ"ס 2").

כאשר שלב המניעה הראשונית נכשל והמחלה פורצת - וזאת המציאות בעולם ובכלל זה גם בישראל - ההמלצה היא להשקיע במניעה שניונית, במטרה לחסוך את סיבוכי הסוכרת המאוחרים, הקשים והיקרים. אנו חיים כיום בתקופה שבה אין יותר ספקות לגבי הקשר בין איזון טוב

סוכרת היא אחת המחלות השכיחות בעולם, עד כדי כך שהאו"ם הגדיר אותה כמגיפה, למרות שאינה מחלה זיהומית מידבקת. כ-250 מיליון איש בעולם לוקים בסוכרת ועל פי הערכות שונות, מספר החולים יגדל לכ-300 מיליון כבר בשנים הקרובות.

מספר הלוקים בסוכרת ידועה בישראל מוערך בכ-500 אלף איש. עוד 500 אלף איש לוקים בסוכרת בלתי ידועה (סוכרת שטרם אובחנה) ובמצבי טרום סוכרת שונים. במילים אחרות, אחד מכל שבעה אזרחי ישראל לוקה בסוכרת (בין אם הוא יודע על כך ובין אם לאו) או במצב קדם סוכרתי.

סוכרת, כאשר אינה מטופלת כרצוי וכמומלץ, מלווה בתחלואה קשה ויקרה והיא מחלה המקצרת את החיים. ביטויי הסוכרת נמצאים בדרגות שונות של הפרעה בראייה ובתפקוד הכלייתי, כיבים כרוניים ברגליים ובעיקר סיבוכים קרדיווסקולריים בשכיחות ובחומרה קשות במיוחד. כל אלה כרוכים באשפוזים רבים וממושכים במחלקות פנימיות וביחידות לטיפול נמרץ, בניתוחים קשים ויקרים, בצנתורים ובשימוש בתרופות ובתומכנים מסוגים

ומוקדם של הסוכרת והתפתחות הסיכוכים, הן המיקרוסקולריים והן המקרוסקולריים. על כן, הטיפול המיטבי בסוכרת, העשוי לשפר את מדדי האיזון, הוא לא רק צורך הכרחי כי אם גם כדאי בהיבט עלות-תועלת. בשל היות מחלת הסוכרת כה נפוצה בעולם כולו עד כדי מגיפה, אין זה מפתיע שחברות התרופות, כמו גם משקיעים רבים אחרים, רואות בה פוטנציאל עסקי מהמדרגה הראשונה.

זאת אולי הסיבה העיקרית אשר בעטיה מושקעים משאבים וממון רב במחקר קליני בסוכרת. ההערכה היא שיש מאות ואף אלפי מחקרים החוקרים אספקטים שונים של מחלת הסוכרת ונמצאים בעיצומם ברחבי העולם. בישראל, בלבד, נערכים עתה יותר מ-80 מחקרים קליניים הרשומים באתר Clinical trials.

אחוז קטן מאוד מ"מ"ם המחקרים" הנערכים בעולם מסתיים לבסוף בגילוי מוצר בעל חידוש משמעותי, כזה המסייע לחולה הסוכרת להתמודד טוב יותר עם מחלתו וסיכוכיה, אם זה במניעה ראשונית או שניונית, באיזון המחלה, בשיפור איכות החיים ואף בהארכתם.

במצב זה, אנו, רופאי הסוכרת בישראל, עוקבים יום יום אחרי ההתפתחויות במטרה להבין, לדעת, להתנסות ולאחר מכן להמליץ לאנשי הסל כיצד לנהוג.

מי וכיצד מחליצים לחברי סל הבריאות

המועצה הלאומית לסוכרת הקימה מתוך מניין חבריה את "ועדת הסל" המורכבת מדיאבטולוגים בכירים של ארבע קופות החולים. תפקידה של ועדה זו היא לבחון כל אחת מהטכנולוגיות המוצעת להיכלל בסל השירותים בהיבט של יעילות, בטיחות, הערכה של מספר החולים העשוי ליהנות ממנה וגם הערכה כלכלית. במקרים מסוימים קובעת הוועדה קריטריונים לקבלת טכנולוגיה זו או אחרת. בתום הדיונים מרכיבה הוועדה רשימת טכנולוגיות מתועדת, לפי סדר חשיבות, אשר צריכה לעבור את אישור חברי המועצה.

רק לאחר שהרשימה המומלצת מאושרת על ידי המועצה, היא מועברת לחברי ועדת הסל הממלכתית, אשר רואה ברשימה זו את סיכום המלצת מומחי הסוכרת בישראל, המהווים את הסמכות המדעית הגבוהה ביותר. בהמשך, במסגרת תת ועדת הסל, נערכות פגישות בהנהגה בין חבריה ונציגים של ועדת הסל של המועצה הלאומית לסוכרת, בהן הם עוברים בשנית, יחדיו, על כל אחת ואחת מהטכנולוגיות המוצעות. בשלב הבא מחליטה ועדת הסל להוסיף תרופה זו או אחרת, בהתאמה לראייה הכללית של כל הבקשות עבור כל המחלות.

לשיטת עבודה זו יתרון בולט: שיתוף פעולה מלא בין כל הגורמים הרלבנטיים, המסתיים במסמך אחד המקובל על הכל. רשימת המלצה לסל מורכבת מדעותיהם של טובי רופאי הסוכרת המייצגים את כל הקופות, דבר שמקל מאוד על עבודת אנשי הסל, האמורים להתמודד עם בחירה של מאות ואף אלפי טכנולוגיות שונות מדי שנה.

שיטת עבודה זו כבר הוכיחה את יעילותה ומהווה מודל לחיקוי עבור דיסציפלינות אחרות.

רשימת הנקשות

רשימת הטכנולוגיות אשר תוגש לסל שירותי הבריאות, במטרה להכלילן בשנת 2010, כוללת את התרופות הבאות:

GLP-1 Agonists – מדובר בקבוצה פרמקולוגית חדישה לטיפול בחולי סוכרת מסוג 2, המורכבת ממולקולה דומה להורמון טבעי, הנמצא בחסר בחולי סוכרת מסוג 2 ונקרא Glucagon Like Peptide-1. באמצעות טיפול זה, הניתן בהזרקה עצמית, צפויה ירידה ברמת הגלוקוז בדם, במיוחד לאחר הארוחות, מבלי לגרום להיפוגליקמיה. אחת התכונות החיוניות ביותר של

תרופה זו היא השפעתה על משקל הגוף, אשר בניגוד למרבית התרופות האנטי-דיאבטיות, כולל אינסולין, הגורמות לעלייה במשקל, תרופה זו עשויה להביא לירידה במשקל. בישראל נצבר כבר ניסיון משמעותי ב-Exenatide (Byetta), הממתינה לאישור משרד הבריאות. המוצר השני מאותה משפחה הוא Liraglutide (Victoza).

מנגנון הפעולה של התרופה, המערב את מערכת ההורמונים הטבעיים, האיקרטינים, תוקף את מחלת הסוכרת מזווית שונה, מידע שלא היה מצוי בידינו עד לאחריה. שתי תופעות הלוואי העיקריות המלוות איזון מדויק של הסוכרת, עלייה במשקל והיפוגליקמיה, אינן חלות על קבוצת תרופות אלו ומדובר ביתרון משמעותי מאוד. התרופה עלולה לגרום לתופעות בלתי רצויות במערכת העיכול, כגון בחילה ואף הקאה. לצורך כך, מומלץ על התחלת טיפול במינון נמוך ועל טיטור הדרגתי.

התרופה הוגשה כבר ב-2009 לסל הבריאות בעדיפות ראשונה, אולם לא התקבלה. הסיבה לדחייתה מצד חברי הסל היתה מיעוט יחסי של ניסיון קליני בארץ, במקביל לפרסומים על קשר אפשרי בין שימוש בתרופה לדלקת חריפה בלבלב. בינתיים חלפה שנה והשימוש בתרופה גבר ועימו הניסיון הקליני. במקביל, התברר כי אין שכיחות יתר של פנקריאטיטיס על רקע השימוש בתרופה זו, אם כי כדאי להימנע מלתת אותה לאנשים עם גורמי סיכון ידועים לסיכוך זה.

התרופה מיועדת לחולי סוכרת מסוג 2 אשר אינם מצליחים להתאזן למרות הטיפול, במיוחד עבור השמנים שבהם. אנו סבורים כי מדובר בטכנולוגיה האמורה לסייע רבות בשיפור איזון הסוכרת בישראל.

DPP-IV Inhibitors – קבוצה פרמקולוגית חדישה זו מערכת את מערכת ההורמונים-אינקרטינים. מדובר בתרופה המעכבת את פעילותו של האנזים Dipeptidyl Phosphatase 4, המפרק במהירות את ההורמון הטבעי GLP-1. התוצאה הסופית היא הארכת חייו של ההורמון הרצוי, המשפיע לטובה על רמת הגלוקוז בדם, הן עקב דיכוי הפרשת הגלוקוגון מתאי אלפא והן עקב עידוד הפרשת האינסולין מתאי בטא. בניגוד למשפחת התרופות הקודמת, מדובר בתרופה פומית, קלה מאוד לנטילה וללא תופעות לוואי משמעותיות. התרופה אינה גורמת להיפוגליקמיה וגם אינה גורמת לעלייה במשקל, אולם אינה אמורה לגרום לירידה במשקל.

בישראל נצבר כבר ניסיון קליני עם התרופה Sitagliptin (Januvia) שחולים רבים מטופלים בה דרך הביטוח המושלם.

תרופה נוספת אשר כבר אושרה אף היא לשימוש בישראל היא Galvus (Vildagliptin). התרופה מיועדת לחולי סוכרת מסוג 2 אשר לא הגיעו לאיזון המומלץ למרות הטיפול.

מערכת לניטור גלוקוז רציף, (סנסור) – מדובר בטכנולוגיה המאפשרת לנטר באופן רציף את רמות הגלוקוז בנוזל הבין-תאי ולהסיק מהן את רמת הגלוקוז בדם. הסנסור נמצא בשימוש קליני קרוב לעשר שנים, במהלכן עבר שדרוגים משמעותיים.

החולה המחובר לטכנולוגיה זו יודע בזמן אמת מהי רמת הגלוקוז בדמו וכן תרחיש עתידי של רמות הגלוקוז שלו. כך יכול החולה לדעת מבעוד מועד שהוא עומד ללקות בהיפוגליקמיה או בהיפרגליקמיה ולהימנע מכך.

הטכנולוגיה כבר אושרה לשימוש בישראל עבור ילדים הלוקים בהיפוגליקמיה חמורה א-תסמינית. מספר המשתמשים כיום בטכנולוגיה זו בארץ, דרך הסל, הוא קטן מאוד, כמה עשרות בלבד.

אנחנו מבקשים לאשר שימוש בטכנולוגיה זו גם עבור נשים בהריון עם סוכרת אשר לא ניתן לאזן כרצוי וכמומלץ וגם עבור מבוגרים העומדים בקריטריונים מבחינת קושי באיזון ומניעת היפוגליקמיה חמורה א-תסמינית.

ד"ר חוליו וינסטיין, מנהל היחידה לסוכרת, מרכז רפואי ע"ש א. וולפסון

מטפורמין וסולפונילאוריה והשפעתם על הסיכון לתחלואה קרדיוסקולרית בחולי סוכרת מסוג 2

פרופ' מוטי רביד

חומצות אמיניות המופרש מהמעיי בתגובה לעיכול מזון. GLP-1 עובר פירוק מהיר על ידי דיפפטידזה DPP-4 ל-GLP-1 (9-36), מה שגורם לכך שזמן מחצית החיים של GLP-1 הוא שתי דקות.

Exendin-4 נמצא בבלוטות הרוק של הלטאה ה-"Gila Monster" והוא אגוניסט עם אפיניות גבוהה לקולטן של GLP-1. חומר זה זהה ב-53 אחוז לרצף חומצות האמיניות של ה-GLP-1 והוא עמיד לפירוק של DPP-4. לכן, הוא בעל זמן מחצית חיים ארוך יותר. אקסנטייד (Exenatide) הוא התכשיר הסינטי של Exendin-4 והוא האגוניסט הראשון של GLP-1 שאושר לשימוש בסוכרת. עבודות קליניות הראו את יעילות הטיפול באקסנטייד בהורדת רמות הגלוקוז המשולבות לעתים קרובות בירידה במשקל. בנוסף, הטיפול באקסנטייד בעל השפעה קרדיוסקולרית פוטנציאלית דרך השפעה על ירידת לחץ דם, ירידה ברמות כולסטרול LDL-CRP-1.

אמנם הפעילות העיקרית של GLP-1 קשורה לאיזון רמת הגלוקוז, אך מתרבות הראיות לכך שהוא גם בעל תפקיד במערכת הקרדיוסקולרית. קולטנים ל-GLP-1 נמצאים בלב ובכלי הדם של מכרסמים וגם אצל בני אדם. בשנים האחרונות הראו ש-GLP-1 ואגוניסטים שלו משפיעים על קצב הלב, לחץ דם, טונוס וסקולרי, התכווצות הלב ואולי גם על מחלות לב. לדוגמה, נמצא ש-GLP-1 היה בעל השפעה מגנה על הלב במודל של dilated cardiomyopathy, אי ספיקת לב על רקע יתר לחץ דם ואוטם שריר הלב.

עירוי GLP-1 יכול לשפר את התכווצות הלב בחולים עם אי ספיקת לב עם או בלי סוכרת ובחולים לאחר אוטם שעברו אנגיפלסטיה. על סמך ממצאים אלה ייתכן ש-GLP-1 ישמש בעתיד לא רק כטיפול בסוכרת אלא כטיפול חדשני למחלות קרדיוסקולריות.

תוצר הפירוק העיקרי של GLP-1 לאחר פעולת הדיפפטידז LP-1 (9-36) נחשב עד כה למטבוליט לא פעיל. נושא מעניין שהמחקר אודותיו בעיצומו הוא האם למטבוליט זה יש תפקיד משל עצמו. בעבודות שפורסמו בשנה האחרונה נמצא כי גם למטבוליט זה השפעה על שיפור תפקוד הלב, השפעה שאינה מתווכת על ידי הקולטן הידוע ל-GLP-1 ושאינה נחסמת על ידי אנטגוניסט לקולטן של ה-GLP-1.

לסיכום, GLP-1 נמצא מגן על שריר הלב מפני איסכמיה במודלים של חיות, משפר תפקוד הלב במטופלים בסיכון גבוה ומשפר את תפקוד תאי האנדותרל בחולי סוכרת סוג 2. פעולתו נעשית בחלקה דרך הקולטן ל-GLP-1 ובחלקה דרך קולטנים שעדיין לא זוהו והמחשבה היא שגם לפפטידז GLP-1 (9-36) יש השפעה קרדיוסקולרית.

מחקרים מוקדמים אלה מעודדים יצירת תרופות שמטרתן להשפיע על פיזיולוגית מערכת האינקרטינים כך שתהיה תועלת אדיטיבית גם למערכת הקרדיוסקולרית באנשים עם סוכרת ומחלת לב.

ד"ר ענת צור, מומחית ברפואה פנימית ובאנדוקרינולוגיה, מרפאות סוכרת ואנדוקרינולוגיה בקהילה

.....(רשימה ביבליוגרפית)
The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Drucker DJ, Nauck MA. Lancet. 2006 Nov 11;368(9548):1696-705. Review.
Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hoefler J, Bolz SS, Drucker DJ, Husain M. Circulation. 2008 May 6;117(18):2340-50.
Emerging cardiovascular actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1: potential therapeutic benefits beyond glycaemic control? Grieve DJ, Cassidy RS, Green BD. Br J Pharmacol. 2009 Aug;157(8):1340-51.
Protective effects of GLP-1 analogues exendin-4 and GLP-1(9-36) amide against ischemia-reperfusion injury in rat heart. Sonne DP, Engström T, Treiman M. Regul Pept. 2008 Feb 7;146(1-3):243-9
Glucagon-like peptide-1 and myocardial protection: more than glycaemic control.

מטפורמין, חומר טבעי המופק מפרח הדומה לאורכדיאה, הוכנס לשימוש בצרפת כבר בשנות ה-40 של המאה הקודמת והוכח כיעיל בטיפול בהיפרגליקמיה בעיקר על ידי האטת פירוק הגליקוגן בכבד במצב בסיסי, כלומר בשעות הלילה. בניגוד לאמונה רווחת, השפעתו על התנגדות לאינסולין היא זניחה.

במחקר ה-UKPDS נמצא לראשונה כי למטפורמין יתרון בהיותו בחיים של חולי הסוכרת לעומת טיפול פומי בתכשירי סולפונילאוריה. יתרון נוסף של התרופה הוא שעד להופעת האגוניסטים לרצפטור של GLP-1 המטפורמין היה התרופה היחידה שהשימוש בה לא היה כרוך בעלייה במשקל. לעומת תכשירי הסולפונילאוריה, למטפורמין השפעה להורדת לחץ הדם בשיעור צנוע של 4-2 מ"מ כספית-סיסטולי וכן השפעה מסוימת על הרכב שומני הדם בכיוון לעלייה ב-HDL וירידה קלה ב-LDL.

בעקבות התוצאות של ה-UKPDS, בוצעו מספר מחקרים השוואתיים ישירים ובלתי ישירים שבהם נבדקה השוואתית השפעת המטפורמין על תחלואה ועל תמותה ממחלות הלב וכלי הדם בהשוואה לתכשירים פומיים אחרים מקבוצת הסולפונילאוריה. בכל המחקרים נמצא יתרון למטפורמין בסדרי גודל צנועים אך מובהקים של ירידה בסיכון אבסולוטי לתמותה בשיעור של שני אחוזים עד שלושה אחוזים.

כיון שמרבית חולי סוכרת מסוג 2 לוקים בעודף משקל משמעותי (BMI ממוצע בעת האבחנה - 31), יש היגיון רב בהמלצה להשתמש במטפורמין כתרופה הראשונה וכן להשתמש בה בסנידרום המטבולי לדהיית התפתחות סוכרת, שימוש שהוכח כיעיל במספר מחקרים.

עם היותה תרופת הבחירה הראשונה בחולי סוכרת, השימוש בה מוגבל לחולים עם תפקוד כליות תקין וללא אי ספיקת לב. לכן, עם חלוף הזמן הולך ופוחת מספר החולים היכולים ליהנות מהתרופה.

פרופ' מוטי רביד, הפקולטה לרפואה, אוניברסיטת תל אביב, המרכז הרפואי מעייני הישועה, בני ברק

השפעת אקסנטייד על הלב

ד"ר ענת צור

אינקרטינים הם חומרים המופרשים ממערכת העיכול בתגובה למזון ומגבירים את הפרשת האינסולין. שני האינקרטינים העיקריים הם ה-GLP-1 וה-GIP.

הבנת פעילות האינקרטינים בפתופולוגיה של הסוכרת גרמה בעשור האחרון למאמץ אינטנסיבי בפיתוח של קבוצה חדשה של תכשירים לטיפול בסוכרת: מימטים (אגוניסטים) לאינקרטינים או מגבירי אינקרטינים. תכשירים אלה משפיעים על מגוון פעולות פיזיולוגיות לשיפור האיזון הגליקמי, כגון הגברת שחרור אינסולין התלוי ברמת הגלוקוז, דיכוי גלוקוגון, האטה בריקון הקיבה וירידה בצריכת המזון.

GLP-1 Glucagon-like peptide (7-36) הוא הורמון אינקרטין בעל 29

פעילות גופנית כגורם מונע סיבוכים קרדיווסקולריים בחולי סוכרת

ד"ר יעקב קליין

סוכרת מהווה גורם סיכון חשוב ובלתי תלוי בהתפתחות מחלות לב וכלי דם. שכיחות סוכרת באוכלוסייה הכללית הולך ועולה ובמקביל עולה מאוד שכיחותה בקרב חולים אחרי אירועי לב. מחלת הלב הכללית שכיחה מאוד בקרב חולי סוכרת ומהווה את הסיבה העיקרית לתמותה ולתחלואה בחולים אלה. אחד האתגרים הגדולים בקרדיולוגיה הוא המניעה השניונית, דהיינו האטת התקדמות טרשת העורקים, והפחתת סיבוכי המחלה כגון אוטם חוזר, מוות, אי ספיקת הלב, הפרעות קצב מסכנות חיים, וכמו כן הופעת סימפטומים מגבילים ופגיעה באיכות החיים.

בחולי לב סוכרתיים, החשיבות במניעה השניונית היא גדולה לאין שיעור לעומת חולי לב שאינם סוכרתיים, זאת עקב היותם של חולי הסוכרת חולים יותר ובסיכון גבוה יותר לתמותה ולאירועי לב חוזרים, מהסיבות הרבות הבאות: לחולי סוכרת גורמי סיכון מרובים אשר בנוכחות סוכרת השפעתם מתגברת במידה ניכרת, בחולי סוכרת שכיחות יתר ללחץ דם והשמנה גבוהה יותר. בכל שלוב של גורמי סיכון, קיום סוכרת מגדיל את הסיכון לתמותה פי שניים עד ארבעה. לחולי סוכרת מחלה טרשתית ומפושטת יותר, הסתיידויות עורקים קשות יותר, יותר היצרויות בעורק הכלילי הראשי ופחות קולטרלים. קיימת מגמה של טרשת מתקדמת ונטייה לקרע של הפלאק ולטרומבוזיס, שסיבתם: מצב דלקתי מוגבר, עלייה בדחק החימצוני, פגיעה בתפקוד תאי האנדוטל, הפרעות בקרישה ובתפקוד הטסיות ופגם בפיברינוליזה. גורמים נוספים המגבירים את הסיכון לתמותה ותחלואה כוללים: תנגודת לאינסולין, היפרגליקמיה ואינסולינמיה, שכיחות גבוהה של אי ספיקת כליות ואי ספיקת לב, והיפרטרופיה של שריר הלב. שכיחות דיכאון וחוסר פעילות גופנית גבוהה יותר בחולי סוכרת. אירועי הלב וניתוחי הלב בחולי לב סוכרתיים הם קשים יותר ועם סיבוכים רבים יותר ומשך האשפוז ארוך יותר.

אבן היסוד של המניעה השניונית בחולי לב סוכרתיים הוא שינוי אורח חיים, דהיינו: פעילות גופנית, תזונה נכונה והימנעות מעישון, והוא מהווה כ-50 אחוז מהטיפול.

לפעילות גופנית השפעה מועילה על כל אחד מגורמי הסיכון והמצבים הפתופיזיולוגיים בחולה הלב הסוכרתי, כולל שיפור משמעותי באיכות החיים הגופנית והנפשית, הפחתת תמותה, תחלואה ואשפוזים חוזרים. השפעת פעילות גופנית על גורמי הסיכון: הפחתת לחץ דם סיסטולי בשיעור ממוצע של 6.6 מ"מ"כ, לחץ דם דיאסטולי בשיעור 5.5 מ"מ"כ בממוצע, איזון דיסליפידמיה: הפחתת טריגליצרידים בשיעור 26% ועלייה ב-HDL בשיעור ממוצע של 5 מ"מ"כ, ירידה במשקל ו-BMI.

השפעת הפעילות הגופנית על האיזון המטבולי: שיפור באיזון המטבולי מתבטא בשיפור הרגישות לאינסולין, הפחתת ערכי היפרגליקמיה ו-HbA1c. כמו כן, פעילות גופנית משפיעה על רמת טרנספורטרים של גלוקוז כגון GLUT4. הפחתת דחק חימצוני, הפחתת שומן ויסצרלי ומשקל גוף, ויחס מותן אגן תוך עלייה במסה הלא שומנית (lean body mass) ועלייה במסת השריר.

השפעת פעילות גופנית על שיפור בהרכב הגוף: פעילות גופנית משפרת

כושר גופני קרדיווסקולרי, מחזקת שרירים ומגבירה סיבולת לב-ריאה והרכב הגוף. כמו כן, פעילות גופנית מפחיתה את אחוז השומן בגוף בשיעור ממוצע של 15 אחוז, בעיקר השומן הויסצרלי המזיק, ומונעת או מפחיתה אוסטיאופורוזיס.

השפעת פעילות גופנית על מדדי דלקת וקרישה: הפחתת סמני דלקת וציטוקינים כגון CRP, TNF, IL6, הפחתת אגרזיה של טסיות, עלייה בפיברינוליזה והפחתת PAI1.

השפעת פעילות גופנית על תמותה ותחלואה: פעילות גופנית מפחיתה תמותה כללית ולבבית, אירועי לב חוזרים ואשפוזים חוזרים.

השפעת פעילות גופנית על איכות חיים: פעילות גופנית קבועה משפרת את תחושת ה-well being, מפחיתה סימפטומים של עייפות, תעוקת חזה, קוצר נשימה וצלעיה לסירוגין, ומשפרת את הביטחון העצמי ואת מידת העצמאות החשובה בחולים מבוגרים. כמו כן, פעילות גופנית משפרת את התפקוד המיני ומעודדת לחזרה מוקדמת לעבודה. הוכח כי פעילות גופנית מפחיתה חרדה ודיכאון בשיעור ניכר ובכך משפרת את היענות החולה לאורח חיים בריא ולנטילת תרופות.

הפעילות הגופנית המומלצת לחולי לב: 30-60 דקות של פעילות גופנית בעוצמה בינונית, לפחות חמישה ימים בשבוע. עיקר הפעילות המומלצת היא פעילות אירובית (כגון הליכה, רכיבה על אופניים, שחייה) אך רצוי לשלב גם פעילות מול התנגדות לחיזוק שרירים.

בטיחות: פעילות גופנית בחולי לב סוכרתיים היא בטוחה עם שכיחות נדירה לאירועי לב בזמן או סביב הפעילות.

תכנית שיקום לב ומניעת מחלות לב הן מסגרת אידיאלית לחולי לב סוכרתיים. זוהי תכנית רב תחומית וכוללנית העוסקת בחינוך לבריאות ואורח חיים בריא, הערכת הסיכון הקרדיאלי, אימון גופני מבוקר המתאים למצבו הקרדיאלי של חולה הלב הסוכרתי, ייעוץ תזונתי, ייעוץ פרטני לאיזון כל גורמי הסיכון על ידי שינוי אורח חיים וגם איזון תרופתי וכן ייעוץ פסיכו-סוציאלי. תכנית שיקום הלב נמשכת כשישה עד תשעה חודשים וכלולה בסל הבריאות באינדיקציות הבאות: חולים לאחר אוטם, ניתוח מעקפים ומסתמים, אי ספיקת הלב, לאחר השתלת דפיברילטור, והכוונה לכלול גם חולים לאחר צנתור טיפולי. חשוב ביותר להפנות כל חולה לב כנ"ל לתכנית שיקום לב. ההשפעות המועילות של תכניות שיקום לב מגובות במחקרים מרובים ולכן ההפניה לשיקום לב ברוב חולי הלב מוגדרת כ-class I indication. גם על פי חוזר מנכ"ל משרד הבריאות, תכניות שיקום לב מהוות חלק בלתי נפרד מהטיפול בחולה הקרדיאלי וחלה חובה על כל רופא להפנות כל חולה לב לתכנית שיקום לב.

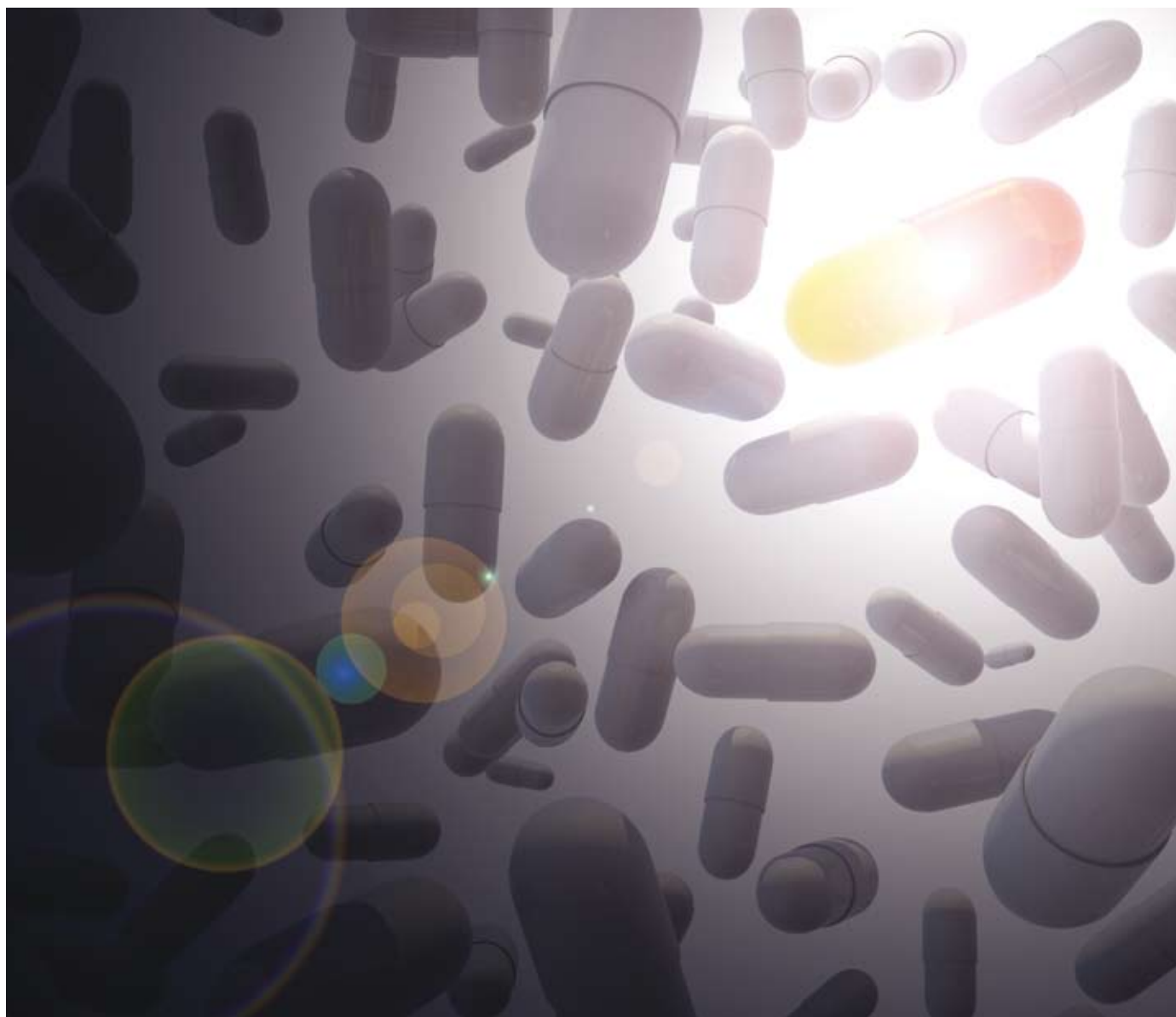
לסיכום, פעילות גופנית היא אבן יסוד בטיפול בחולי לב סוכרתיים. זהו טיפול קל לביצוע, זול, נגיש, ללא תופעות לוואי ובעל השפעה מיטבית רב מערכתית על הפתופיזיולוגיה של טרשת העורקים והסוכרת וכל גורמי הסיכון. הפעילות הגופנית משפרת את איכות החיים ומפחיתה תמותה, תחלואה וסיבוכי סוכרת מאחר וההשפעה השלילית של כל אחד מגורמי הסיכון מוגברת במידה ניכרת בחולי סוכרת, חשיבות יתרה קיימת לאורח החיים הבריא ובעיקר לפעילות גופנית באוכלוסייה זו.

ד"ר יעקב קליין, מנהל המכון לשיקום ומניעת מחלות לב, המחלקה הקרדיולוגית, המרכז הרפואי שערי צדק, ירושלים

חוסר ויטמין D, סוכרת מסוג 2 ומחלות לב

חשיבותו של ויטמין D באטיולוגיה של מחלת לב איסכמית וסוכרת מסוג 2. סקירת מחקרים

ד"ר רננה שור



רמה נמוכה (insufficiency) = ערך של 21-29ng/ml.
רמה אופטימלית (optimal) = ≥ 30 ng/ml.
טוקסיסיות (toxicity) = ערך של > 150 ng/ml.¹⁻⁴

חוסר ויטמין D ומחלה קרדיוסקולרית

קיימים מספר מחקרים אפידמיולוגיים המתפרשים על פני רוב ארצות העולם ומדווחים על קשר בין רמות ויטמין D ותחלואה לבבית. כך, מחקר דני אשר מצא רמות ויטמין D נמוכות בחולים אשר אושפזו בבית חולים עקב מחלת לב, לעומת קבוצת ביקורת של אנשים ללא מחלה.⁸ מחקר נוסף, הפעם מניו זילנד, מצא כי הסיכון לאוטם שריר הלב בקרב חולים שאושפזו הלך וירד ככל שעלה ריכוז הויטמין על פני רביעונים שונים:

< 10 ng/ml:RR,1(ref)
10-13ng/ml:RR,0.56[95%CI0.32-1.03]
13.1-16.8ng/ml:RR,0.33[95%CI0.17-0.64]
 > 16.8 ng/ml:RR,0.3[95%CI0.15-0.61].⁹

נתונים דומים הופיעו גם במחקר קטן בצפון נורבגיה, אם כי הללו לא הגיעו למובהקות סטטיסטית.¹⁰

בשנים האחרונות, לאור הממצאים המדאיגים שהעלו המחקרים הנ"ל, בוצעו מחקרים גדולים יותר אשר תמכו אף הם בקשר שבין רמות ויטמין D נמוכות לבין מחלת לב איסכמית. כך לדוגמה, בוצע באוסטריה מחקר שהקיף 3,258 חולים שעברו צנתור כליילי ונמצא כי רמת ויטמין D נמוכה היתה קשורה באופן עצמאי לסיכון גבוה פי שניים לתמותה קרדיוסקולרית וכללית לאורך תקופת מעקב מקסימלית של 7.7 שנים וזאת כאשר השוואת את שני הרביעונים הנמוכים ביותר (ng/ml 7.6, 13.3) עם השניים הגבוהים ביותר (18.9, 28.4ng/ml).

HR,2.08;95%CI,1.6-2.7; anD HR,1.53;CI,1.17-2.01.¹¹

מחקר גדול נוסף שעקב אחרי 1,739 משתתפי ה-Framingham Offspring Study, אשר היו חופשיים ממחלת לב בכניסתם למחקר, הדגים כי נקודת הקצה (אוטם פטאלי/ לא פטאלי, איסכמיה, שבץ מוחי, אי ספיקת לב) היתה גבוהה ב-53-80 אחוז בקרב החולים עם רמות ויטמין D נמוכות. הברל זה בלט עוד יותר כאשר החולים סבלו גם מיתר לחץ דם בכניסתם למחקר.¹²

האחוזים הגבוהים ביותר של חוסר ויטמין D הודגמו במחקר שדווח על אוכלוסיית הנסקרים במסגרת NHANES (National Health and Nutrition Survey) 2001-2004). במחקר זה נמצא כי שכיחות חוסר ויטמין D היתה 74 אחוז וכי שכיחות המחלה הקרדיוסקולרית הלכה ועלתה ככל שירדה רמת ויטמין D. בחולים שסבלו משילוב של מחלת לב איסכמית ואי ספיקת לב הגיעו אחוזי החסר בויטמין ל-89 אחוז.¹³

האימות הסופי לתצפיות אלו התקבל מהמחקר הגדול ביותר שבוצע עד כה וכלל 18,225 גברים ללא מחלת לב ידועה שנבדקו לאורך תקופה של 10 שנים במסגרת ה-Health Professional Follow Up Study.¹⁴ נמצא כי גברים עם רמת ויטמין D < 15 ng/ml היו בסיכון מוגבר ללקות באוטם שריר הלב ביחס לגברים עם רמות ויטמין של ≥ 30 ng/ml, וזאת לאחר תקנון לגורמי סיכון סטנדרטיים למחלת לב (RR,2.09;95%CI:1.24-3.54).

חוסר ויטמין D וסוכרת

בדומה לדיווחים לגבי מחלת לב, כך גם בסוכרת, נמצא כי קיים קשר בין קווי רוחב גיאוגרפיים ועונות השנה לבין שכיחות סוכרת סוג 2. ידוע גם כי רמת הסוכר בדם ואיזון הסוכרת ירודים יותר בעונת החורף.¹⁵⁻¹⁷ המחקר הגדול ביותר שתיעד השפעות אלו של ויטמין D על סוכרת אסף מידע מתוך מחקר ה-NHANES ובו נמצא כי רמות ויטמין D היו ביחס הפוך לשכיחות סוכרת וזאת בחולים לבנים לא-היספנים ומקסיקנים-אמריקאים.¹⁸ יתרה

ויטמין D נחשב במשך שנים רבות לאחראי על מטבוליזם של סידן ובריאות העצם, אולם לאחרונה הולכת ומתבהרת התמונה ונראה כי הויטמין משפיע על תהליכים רבים ומגוונים בגוף, החל מפרולiferציה של תאים וכלה במודולציה של הפרשת הורמונים. הקשר בין חוסר בויטמין D ובין התהוות מחלת לב איסכמית וסוכרת סוג 2 אף הוא הולך ומתבהר. חוסר בויטמין D הוא הפרעה שכיחה בעולם המערבי.¹⁻³ כאשר עוקבים אחרי רמת הסיכון לפתח מחלת לב איסכמית וסוכרת סוג 2, רואים עלייה בתמותה ובתחלואה ככל שמתרחקים מקו המשווה ובעונת החורף. עלייה זו מקבילה לחשיפה מועטה יותר לשמש ובמקביל לייצור מופחת של ויטמין D.¹⁻³ ההסבר הפתופיזיולוגי לקשר זה הולך ומתבהר בשנים האחרונות ובמקביל הולכות ומתבססות המלצות למתן הויטמין, הן כטיפול מניעתי והן ברמה הטיפולית.

במאמר זה נעסוק במטבוליזם של הויטמין, במידע האפידמיולוגי המקשר בין היפויטמינוזיס D ובין מחלת לב איסכמית וסוכרת סוג 2 וכן ידונו המנגנונים העומדים בבסיס הקשר שבין חוסר ויטמין D לבין המחלות הללו ויוצגו דרכים מקובלות לטיפול.

הפיזיולוגיה של ויטמין D

אור השמש הוא המקור העיקרי לייצור ויטמין D באדם והוא מספק 80-90 אחוז מהתצרוכת היומית.¹⁻⁴ מזון מהווה את המקור השני בחשיבותו לויטמין D, כאשר רק מקורות מזון בודדים (צלופחים, דגי הרינג, סלמון ושמן דגים) מסוגלים להוות מקור טוב מספיק לויטמין.¹⁻⁴

ויטמין D, בין אם מקורו בדיאטה ובין אם הוא נוצר בעור, מועבר לכבד ושם הוא הופך על ידי 25(OH)D₂ hydroxylase ל-25(OH)D₂. שלב זה בסיתתה אינו נמצא תחת יסות הדוק, ומאחר שהויטמין אינו נאגר בכבד, הוא מופרש מיד לדם, כאשר זמן מחצית החיים שלו הוא 19-12 יום. בהמשך דרכו הופך 25(OH)D על ידי 1αhydroxylase בכליה ל-1,25(OH)₂D₂ (קלצטריול), שהוא החומר הפעיל.¹⁻³ 1,25(OH)₂D נמצא תחת בקרה הדוקה של PTH והוא בעל זמן מחצית חיים קצר של שעות.¹⁻⁴

מדירת רמת 25(OH)D מקובלת כמייצגת את סטטוס ויטמין D בגוף. אין קורלציה בין רמת קלצטריול לבין רמת ויטמין D בגופנו ולכן אין היא משמשת כבדיקה שגרתית.¹⁻⁴ ידוע כיום כי קלצטריול מפעיל רצפטורים לויטמין D (VDR) על פני יותר מ-30 רקמות בגוף, כולל תאי שריר חלק ומשורטט, תאי מיקרו, תאי β בכלב מונוציטים, לימפוציטים, תאי אנדותל ורקמות שריר פרוסטטה וקולון ובעזרתם הוא משפיע על פעילות של יותר מ-200 גנים. פעילות זו מאפשרת לו שליטה בתהליכי מיון, גרילה, הפרשה ואפופטוזיס, דבר ההופך אותו לאחד הויטמינים החשובים בגוף.¹⁻⁴

חוסר ויטמין D

מאחר שעיקר ייצורו של הויטמין מקורו בחשיפה לשמש, לא מפתיע כי קיימת שונות עונתית ניכרת ברמתו, כאשר ריכוזו של הויטמין עולה בקיץ ויורד בחורף. במקביל, ככל שמתרחקים מקו המשווה, הולכת רמתו ויורדת וכך גם קורה כאשר יורדים לעמקים המרוחקים מרחק רב מהשמש.^{1,2,3,4} אוכלוסיות נוספות הנמצאות בסכנה לפתח חוסר בויטמין D הן אוכלוסיות אנשים כהי עור, אנשים עם BMI גבוה, היספנים, חולי מחלת כליה וכבד כרונית, אנשים הנוטלים סטרואידים, תרופות אנטי אפילפטיות ותרופות לטיפול באיידס.³⁻⁵

הגדרת חוסר ויטמין D

למרות שלא קיים קונצנזוס באשר לרמה האופטימלית של ויטמין D, הרי שרוב המומחים העוסקים בתחום מסכימים לגבי הנתונים הבאים:
חסר (Deficiency) = רמת 25(OH)D הקטנה מ-20ng/ml.

מכך, חוסר ויטמין D היה בקורלציה לתנגודת גבוהה יותר לאינסולין¹⁸. כאשר משלבים את המידע מכל המחקרים שעסקו בקשר בין רמות ויטמין D לשכיחות סוכרת סוג 2 נמצא O.R.0.36[95%CI, 0.16-0.8] וזאת עבור השוואה בין הערך הגבוה ביותר לבין זה הנמוך ביותר של הויטמין בחולים שאינם אפרו-אמריקאים (25-38ng/ml vs.10-23ng/ml)¹⁸⁻²¹. גם כשבדקים היארעות של סוכרת סוג 2 ולא רק שכיחות, נמצא כי קיים יחס הפוך בין רמות ויטמין D לבין היארעות המחלה. הדבר הודגם במספר מחקרים גדולים^{16,22,23}.

הסבר פתופיזיולוגי לקשר בין היפויטמינוזיס D, מחלת לב איסכמית וסוכרת סוג 2

הסיבות לקשר שבין היפויטמינוזיס D לבין מחלת לב איסכמית וסוכרת סוג 2 הן רבות ולצורך הדיון נחלקן לשלוש קבוצות:
א. קבוצת הסיבות המשותפת לשתי המחלות גם יחד.
ב. קבוצת הסיבות הייחודית למחלת לב איסכמית.
ג. קבוצת הסיבות הייחודית לסוכרת סוג 2.
קבוצת הסיבות המשותפת לשתי המחלות גם יחד:
מערכת רנין-אנגיוטנסין-אלדוסטרון (ראא) - מחסור בויטמין D גורם לעלייה ברמת ראא, וזאת ללא תלות במטבוליזם של סידן²⁴. מערכת זו מתווכת מחד גיסא מאון אלקטרוליטים ונפח גוף, עלייה בלחץ דם, היפרטרופיה של שריר הלב והיפרטרופיה מיקארדיאלית, ומאידך קיימים דיווחים לפיהם חוסמי אנגיוטנסין או הרצפטור שלו הפחיתו היארעות של סוכרת סוג 2 חדשה²⁴⁻²⁶.

המנגנונים האפשריים המסבירים את התועלת המטבולית שבחסימת ראא בחולי סוכרת כוללים:

שיפור בצריכת סוכר בפריפריה וברגישות לאינסולין, שיפור המטבוליזם של סוכר במאמץ וברגישות השריר לאינסולין ושיפור בפרופוזיה של תאי β בלבלב. יתרה מכך, ירידה ברמת ראא תורמת גם לגיוס פרה-אדיפוציטים, שהם תאים קטנים הרגישים לאינסולין, ולפינוי של תאי שומן מרקמת שריר, דבר המשפר אף הוא רגישות לאינסולין^{27-18,19,33}.

PTH - חוסר ויטמין D גורם לעלייה ברמת PTH וזו מצידה גורמת לעלייה בסיכון לפתח מחלת לב איסכמית וסוכרת סוג 2. הקשר למחלת לב נובע מכך ש-PTH גורם לעלייה בקונטרקטיליות הלב, להאצת התהליך האטרוסקלרוטי, פיברוטי ואטרומטוטי, ולשקיעת סידן בכלי הדם במסתמים ובמיקורד^{34-14,36}.

באשר לסוכרת, עלייה ב-PTH גורמת לעלייה פרדוקסלית בריכוז הסידן התוך תאי בתאי β בלבלב, וזו פוגעת ביכולת הסינגל של סידן לגרום להפרשת אינסולין התלויה בגלוקוז. אותה עלייה פרדוקסלית בסידן תוך תאי גורמת גם לירידה ברגישות לאינסולין בפריפריה, ברקמות המטרה^{15,37}. לא מפתיע, אם כן, כי דווחו מקרים רבים שבהם פאראתירואידקטומיה שיפרה איוון סוכרת בקרב החולים^{15,17}.

דלקת - לויטמין D אפקט מודולטורי על מגוון תאי המערכת האימונית בגוף. באמצעות השפעתו על ציטוקינים המופרשים ממקרופאגים, הוא מווסת דיפרנציאציה של תאי T ו-B, מעכב סינתזה של ציטוקינים פרואינפלמטורים (IL₁, IL₆, TNF_α) ומעורר ייצור ציטוקינים אנטי אינפלמטורים (IL₁₀).

גם יכולת הצגת אנטגינים של המאקרופאגים ללימפוציטים מעוכבת על ידי הויטמין^{1,3,4,6}.

קיימות כיום הוכחות ברורות לכך שציטוקינים פרואינפלמטורים והמערכת האימונית משתתפים באופן פעיל בגרימת נזק קרדיוסקולרי ותורמים אף ליצירת תנגודת לאינסולין ולהרס תאי β בלבלב, ולפיכך מחסור בויטמין D המשדר מצב דלקתי תורם את חלקו להיווצרות המחלות הנ"ל^{3,4,6,15}.

קבוצת הסיבות הייחודית למחלת לב איסכמית: קלציפיקציה וסקולרית - קיים יחס הפוך בין קלציפיקציה בכלי דם לבין רמות ויטמין D. יתרה מכך, נוכחות קלציפיקציה בכלי דם מהווה סמן לסיכון מוגבר להתפתחות מחלת לב איסכמית ולהישרדות גרועה יותר לחמש שנים³⁸. עיכוב הקלציפיקציה מתווך על ידי חלבון בשם Matrix GLa המסוננת על ידי כונדרוציטים ותאי שריר חלק בעירודו של ויטמין D^{39,40}.

פרוליפרציה של תאי שריר חלק בכלי הדם - רמות תקינות של ויטמין D תורמות למניעת פרוליפרציה של תאי שריר חלק בדופן כלי הדם ופעולה זו מונעת התקדמות של תהליך טרשתי המוביל בסופו גם להיווצרות מחלת לב איסכמית. לפיכך, מחסור בויטמין יזרו הופעת טרשת עורקים ומחלות לב איסכמיות^{1,3,34}.

קבוצת הסיבות הייחודית לסוכרת סוג 2:

סינתזת אינסולין והפרשתו - בתגובה לירידה ברמות ויטמין D פוחתת תגובת אינסולין לגירוי על ידי גלוקוז, אולם לא פוחתת הפרשת האינסולין הבזאלית. התופעה נובעת מהאפקט של הויטמין על VDR הנמצא בתאי β בלבלב⁴¹⁻⁴³.

תנגודת לאינסולין - היפויטמינוזיס D כרוכה בירידה ברמת הרצפטורים לאינסולין בפריפריה. במקביל פוחתת גם כמות הקלציום התוך תאי ברקמת המטרה ובעקבותיה פוחתת תגובתן לאינסולין^{44,45}.

מתן ויטמין D

במחלת לב - לאור הקשר ההדוק בין התחלואה הקורונרית, סוכרת וחוסר ויטמין D, נשאלת השאלה האם מתן תוספי ויטמין D עוזר למניעת מחלות אלו לפחות בחלקן?

באשר למחלת לב, הרי שלאחרונה פורסמה מטאנליזה שכללה בתוכה 18 מחקרים שבהם ניתן ויטמין D והקיפה 57 אלף חולים. נמצא כי צריכה יומית של 500IU/D הפחיתה תמותה כוללת (בחלקה על ידי שיפור בתחלואה הקרדיוסקולרית)⁴⁶. מאידך, לא הודגמה כל השפעה לכאן או לכאן על ידי מתן מינון נמוך יותר של הויטמין (200IU/D) בשילוב עם סידן ל-36,282 נשים במהלך תקופת מעקב של שבע שנים. ייתכן שהשילוב של סידן עם מינון נמוך של ויטמין D הוא שאחראי לשונות בין שני המחקרים⁴⁷.

בסוכרת - נראה כי מתן משולב של סידן וויטמין D בחולים ללא סוכרת (בעיקר באוכלוסיות בסיכון) עשוי למנוע התפתחות מחלה²³. ייתכן גם שמתן ויטמין D בשלב של אי סבילות לסוכר יוכל לעכב את ההתקדמות למחלה גלוייה. דרגת ההשפעה המושגת על ידי מתן הויטמין דומה לזו של מתן מטפורמין ושינוי אורחות חיים¹⁷.

כמה ויטמין D לתת וכיצד

קיימות בספרות המלצות כלליות למתן ויטמין לאוכלוסיה ולפיהן: מעל גיל 50 יש לתת 200IU/D.

בגיל 50-70 יש לתת 400IU/D. מעל גיל 70 יש לתת 600IU/D. אולם, נראה כי מתן ויטמין בכמות העולה על זו המומלצת עדיף מבחינת התוצאות הקליניות. רצוי כעיקרון להגיע לרמות ויטמין בגוף של 30-40 ng/ml^{3,4,36}. יש לזכור כי כל 100IU של הויטמין מעלות את ריכוזו בדם ב-1 ng/ml בקירוב⁴.

כיצד לתת ויטמין D? כדי להגיע לרמות הרצויות באדם עם רמות ויטמין נמוכות, יש תחילה לתת מנת העמסה של 50,000IU/w. מנה זו יש לתת למשך שישה עד שמונה שבועות. לאחר מכן ניתן לתת מינון אחזקה באחת משלוש דרכים:

א. 50,000IU/2w

ב. 2,000IU/D-1,000

ג. חשיפה לשמש למשך חמש עד עשר דקות ביום, בין השעות עשר

לויטמין חשוב זה ונטפל בזמן באוכלוסיה, ייתכן שנוכל להשפיע על מספר החולים ועל חומרת מחלתם, לטובתם הם ולטובת הכלל.

ד"ר רננה שור, מומחית ברפואה פנימית, פנימית א', בית החולים אסף הרופא, צריפין

בבוקר לשלוש אחרי הצהריים מספקת כ-3,4,363,000IU/D של ויטמין D חלק חשוב באטיולוגיה של מחלת לב איסכמית וסוכרת סוג 2, שתי המגפיות של המאה הנוכחית. לקהל הרופאים תפקיד מהותי בשמירת רמות תקינות של הויטמין באוכלוסיית החולים והשוב לא פחות גם באלה שעדיין לא פיתחו מחלה. אם נקפיד לעורר מודעות

.....[רשימה ביבליוגרפית].....

- Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *Br J Nutr.* 2005 Oct;94(4):483-92.
- Stechschulte SA, Kirsner RS, Federman DG. Vitamin D: bone and beyond, rationale and recommendations for supplementation. *Am J Med.* 2009 Sep;122(9):793-802.
- Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr.* 2003 May;89(5):552-72.
- Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol.* 2008 Dec 9;52(24):1949-56.
- Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E, Harris SS, Booth SL, Peterson J, Saltzman E, Dawson-Hughes B. Vitamin D(3) in fat tissue. *Endocrine.* 2008 Feb;33(1):90-4.
- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2004 Dec;80(6 Suppl):1678S-88S.
- Martins D, Wolf M, Pan D, Zadhira A, Tareen N, Thadhani R, Felsenfeld A, Levine B, Mehrotra R, Norris K. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2007 Jun 11;167(11):1159-65.
- Lund B, Badskjaer J, Lund B, Soerensen OH. Vitamin D and ischaemic heart disease. *Horm Metab Res.* 1978 Nov;10(6):553-6.
- Scragg R, Jackson R, Holdaway IM, Lim T, Beaglehole R. Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D3 levels: a community-based study. *Int J Epidemiol.* 1990 Sep;19(3):559-63.
- Vik B, Try K, Thelle DS, Forde OH. Tromsø Heart Study: vitamin D metabolism and myocardial infarction. *Br Med J.* 1979 Jul 21;2(6183):176.
- Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, Kinkeldei J, Boehm BO, Wehrauch G, Maerz W. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med.* 2008 Jun 23;168(12):1340-9.
- Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Wolf M, Vasan RS. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2008 Jan 29;117(4):503-11.
- Kim DH, Sabour S, Sagar UN, Adams S, Whellan DJ. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol.* 2008 Dec 1;102(11):1540-4.
- Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med.* 2008 Jun 9;168(11):1174-80.
- Danescu LG, Levy S, Levy J. Vitamin D and diabetes mellitus. *Endocrine.* 2009 Feb;35(1):11-7.
- Mattila C, Knekt P, Männistö S, Rissanen H, Laaksonen MA, Montonen J, Reunanen A. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007 Oct;30(10):2569-70.
- Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jun;92(6):2017-29.
- Scragg R, Sowers M, Bell C. Third National Health and Nutrition Examination Survey. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care.* 2004 Dec;27(12):2813-8.
- Wareham NJ, Byrne CD, Carr C, Day NE, Boucher BJ, Hales CN. Glucose intolerance is associated with altered calcium homeostasis: a possible link between increased serum calcium concentration and cardiovascular disease mortality. *Metabolism.* 1997 Oct;46(10):1171-7.
- Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia.* 2005 Jul;48(7):1247-57.
- Scragg R, Holdaway I, Singh V, Metcalf P, Baker J, Dryson E. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels decreased in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995 Mar;27(3):181-8.
- Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, Hu FB. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care.* 2006 Mar;29(3):650-6.
- Liu S, Song Y, Ford ES, Manson JE, Buring JE, Ridker PM. Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care.* 2005 Dec;28(12):2926-32.
- Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest.* 2002 Jul;110(2):229-38.
- Wolf M, Shah A, Gutierrez O, Ankers E, Monroy M, Tamez H, Steele D, Chang Y, Camargo CA Jr, Tonelli M, Thadhani R. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007 Oct;72(8):1004-13.
- Lee GH, Benner D, Regidor DL, Kalantar-Zadeh K. Impact of kidney bone disease and its management on survival of patients on dialysis. *J Ren Nutr.* 2007 Jan;17(1):38-44.
- Sowers JR. Insulin resistance and hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004 May;286(5):H1597-602.
- Balon TW, Nadler JL. Evidence that nitric oxide increases glucose transport in skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 1997 Jan;82(1):359-63.
- Leighton B, Budohoski L, Lozeman FJ, Challiss RA, Newsholme EA. The effect of prostaglandins E1, E2 and F2 alpha and indomethacin on the sensitivity of glycolysis and glycogen synthesis to insulin in stripped soleus muscles of the rat. *Biochem J.* 1985 Apr 1;227(1):337-40.
- Carlsson PO, Berne C, Jansson L. Angiotensin II and the endocrine pancreas: effects on islet blood flow and insulin secretion in rats. *Diabetologia.* 1998 Feb;41(2):127-33.
- Santoro D, Natali A, Palombo C, Brandi LS, Piatti M, Ghione S, Ferrannini E. Effects of chronic angiotensin converting enzyme inhibition on glucose tolerance and insulin sensitivity in essential hypertension. *Hypertension.* 1992 Aug;20(2):181-91.
- Perkins JM, Davis SN. The renin-angiotensin-aldosterone system: a pivotal role in insulin sensitivity and glycemic control. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008 Apr;15(2):147-52.
- Abuissa H, O'Keefe J Jr. The role of renin-angiotensin-aldosterone system-based therapy in diabetes prevention and cardiovascular and renal protection. *Diabetes Obes Metab.* 2008 Dec;10(12):1157-66.
- Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006 Sep;92(1):39-48.
- Soubassi LP, Papadakis ED, Theodoropoulos IK, Poulos GD, Chaniotis D, Tsapakidis IP, Zerefos SN, Douli M, Chiras TCh, Kouvelis A, Daglas GK, Soubassi SP, Valis DN, Zerefos NS. Incidence and risk factors of coronary artery disease in patients on chronic hemodialysis. *Int J Artif Organs.* 2007 Mar;30(3):253-7.
- Ogard CG, Engelmann MD, Kistorp C, Nielsen SL, Vestergaard H. Increased plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and markers of inflammation related to atherosclerosis in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Nov;63(5):493-8.
- Fujita T, Palmieri GM. Calcium paradox disease: calcium deficiency prompting secondary hyperparathyroidism and cellular calcium overload. *J Bone Miner Metab.* 2000;18(3):109-25.
- Moon J, Bandy B, Davison AJ. Hypothesis: etiology of atherosclerosis and osteoporosis: are imbalances in the calciferol endocrine system implicated? *J Am Coll Nutr.* 1992 Oct;11(5):567-83.
- Schurgers LJ, Dissel PE, Spronk HM, Soute BA, Dhore CR, Cleutjens JP, Vermeer C. Role of vitamin K and vitamin K-dependent proteins in vascular calcification. *J Kardiol.* 2001;90 Suppl 3:57-63.
- Luo G, Ducey P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, Karsenty G. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature.* 1997 Mar 6;386(6620):78-81.
- Bourlon PM, Billaudel B, Faure-Dussert A. Influence of vitamin D3 deficiency and 1,25 dihydroxyvitamin D3 on de novo insulin biosynthesis in the islets of the rat endocrine pancreas. *J Endocrinol.* 1999 Jan;160(1):87-95.
- Zeit U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J.* 2003 Mar;17(3):509-11.
- Milner RD, Hales CN. The role of calcium and magnesium in insulin secretion from rabbit pancreas studied in vitro. *Diabetologia.* 1967 Mar;3(1):47-9.
- Draznin B, Sussman K, Kao M, Lewis D, Sherman N. The existence of an optimal range of cytosolic free calcium for insulin-stimulated glucose transport in rat adipocytes. *J Biol Chem.* 1987 Oct 25;262(30):14385-8.
- Draznin B, Sussman KE, Kao M, Sherman N. Relationship between cytosolic free calcium concentration and 2-deoxyglucose uptake in adipocytes isolated from 2- and 12-month-old rats. *Endocrinology.* 1988 Jun;122(6):2578-83.
- Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2007 Sep 10;167(16):1730-7.
- Hsia J, Heiss G, Ren H, Allison M, Dolan NC, Greenland P, Heckbert SR, Johnson KC, Manson JE, Sidney S, Trevisan M; Women's Health Initiative Investigators. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation.* 2007 Feb 20;115(7):846-54.

הפגיעה בתפקוד המיני, התסמונת המטבולית והתחלואה הקרדיוסקולרית - יחסי גומלין

ד"ר רן כץ

הירידה בתפקודו המיני היא בעיה בריאותית נפוצה באוכלוסייה בעשור האחרון חלה התקדמות רבה בהבנת הפתופיזיולוגיה של הפגיעה בתפקוד המיני ובמציאת תרופות יעילות לפגיעה זאת. אנו יודעים כיום שלפגיעה הזקפתית גורמים רבים, אולם חקר המרכיב הווסקולרי בפגיעה הזקפתית הוביל לתובנות נרחבות לגבי יחסי הגומלין בין התפקוד המיני, טרשת העורקים, אי ספיקה אנדותליאלית והפרעות הורמונליות ומטבוליות.

מנגנון הזקפה

הפין מורכב משלושה גופים גליליים. כל גליל הוא למעשה רשת של סיבי שריר חלק מצופים אנדותל, מעין ספוג וסקולרי. בשעת מנוחה ורפיון, זרימת הדם דרך הגופים אפסית. בעת זקפה, חלה עלייה ניכרת בזרימת הדם אל הפין מעורקי האגן והוא מתנפח. הגוף התחתון מכונה הגוף הספוגי והוא עוטף את השופכה. שני הגופים העליונים מכונים הגופים המחילתיים. הם עטופים ברקמת חיבור קשיחה. מילוי שלהם כדם עורקי בלחץ גבוה הוא זה שמחזיק את הזקפה. לאחר הפורקן המיני חלה ירידה מהירה בלחץ הדם בתוך הגופים המחילתיים והזקפה יורדת.

הפיקוח על זרימת הדם אל הפין נעשה על ידי סיבי העצב של המערכת האוטונומית. גירוי סימפטי קבוע יוצא מסיבי עצב בגובה D10 עד L2. גירוי זה גורם לווקונסטריקציה וליירידה בזקפה. לעומתו, גירוי פאראסימפטי יוצא משורשי העצבים S2 עד S4. גירוי פאראסימפטי גורם לוודילטציה, לעלייה בזרימת הדם אל הפין ולזקפה.

ההשראה לתהליך הזקפה היא הורמונלית ונשענת בעיקר על טסטוסטרון, ההורמון הזכרי. רמות תקינות של טסטוסטרון אחראיות לליבידו, הדחף המיני, של הגבר. ברמה התאית והמולקולרית, רמה תקינה של טסטוסטרון נדרשת על מנת לשמר את כל המרכיבים של הזקפה ומבטיחה תגובה וסקולרית נאותה לאיתות העצבי.

התפקוד המיני והתחלואה הקרדיוסקולרית

מאחר שהזקפה היא אירוע וסקולרי מעיקרו, גורמי הסיכון לתחלואה קרדיוסקולרית ולתחלואה זקפתית הם זהים לחלוטין. עישון, יתר לחץ דם, השמנה ודיסליפידמיה, סוכרת שאינה מאוזנת - כל אלה גורמים להפרעה משמעותית בזקפה. המכנה המשותף לכך הוא אי ספיקה אנדותליאלית וקושי בוודילטציה בעת הצורך, ברקמת הפין או בעורקים הכליליים. שיעור הגברים הלוקים באין אונות גבוה בצורה משמעותית בקרב גברים הסובלים ממחלת לב איסכמית או מתחלואה וסקולרית אחרת, לעומת כלל האוכלוסייה. בחולים הסובלים מאין אונות וגורמי סיכון קרדיוסקולריים, הודגמה ירידה ניכרת בהיענות העורקים הפריפריים והריאקטיביות הוסקולרית.

טיפול נאות בגורמי הסיכון הקרדיוסקולריים משפר גם את תפקודו המיני של הגבר. הרופא המטפל בחולה עם מחלת לב איסכמית צריך להיות ער לאפשרות שהמטופל שלו סובל גם מירידה בתפקודו המיני. לשיפור ושיקום התפקוד המיני קיימת חשיבות מעבר לתפקוד המיני עצמו - קיימת חשיבות רבה לשיקום המיני כחלק פעיל מהשיקום הלבבי.

התסמונת המטבולית ותפקידו של הטסטוסטרון

השמנה וסוכרת הן המגפות של המאה ה-21. השמנה, בעיקר בטנית, גורמת לתנגודת מוגברת לאינסולין והתפתחות אי סבילות לגלוקוז ובהמשך סוכרת. אלה הם גורמי סיכון ידועים לתחלואה קרדיוסקולרית. אולם, ההשמנה גורמת גם ליירידה ברמת הטסטוסטרון. רקמת השומן הפריפריית עשירה באנזים ארומטאז וזה מפרק את הטסטוסטרון לאסטרוגן. בחוסר טסטוסטרון חלה ירידה במסת השריר של הגבר ועלייה נוספת ברמת השומן. בהעדר שרירים, חלה ירידה בצריכת הגלוקוז בגוף ורמות הסוכר בדם עולות עוד יותר. מכאן מתפתח מעגל מרושע של השמנה, תנגודת לאינסולין והתפתחות סוכרת, ירידה ברמת הטסטוסטרון והשמנה נוספת וחזור חלילה.

ליירידה בטסטוסטרון השפעה נרחבת על תפקודו של הגבר. ירידה כזאת גורמת לחולשה ועייפות, לקשיי ריכוז, לאנמיה, לאוטיאופורוזיס מואצת וליירידה בליבידו. מבחינה לבבית, יירידת טסטוסטרון פוגעת בתפקוד הלב הן על ידי אנמיה, אשר מחמירה את העומס על הלב, והן על ידי השפעה ישירה של הטסטוסטרון על תאי השריר החלק בדפנות כלי הדם ועל ידי הגברת גורמי הסיכון לתחלואה קרדיוסקולרית. קיימת עלייה משמעותית בתחלואה לבבית בקרב חולים הסובלים מחוסר בטסטוסטרון.

לסיכום, אנו יודעים כיום על קשרי הגומלין המסועפים בין השמנה, סוכרת, תסמונת מטבולית, אין אונות ותחלואה קרדיוסקולרית. אלה הם היבטים שונים של אותה בעיה ועלינו כרופאים להכיר את ההיבטים הללו ולטפל בחולה בגישה רב מערכתית - קרדיוסקולרית, מינית, מטבולית והורמונלית.

ד"ר רן כץ, אחראי אורולוגיה, הדסה הר הצופים, ירושלים

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

Abdulmaged MT, Feeley RJ, Guay A: Mechanizms of obesity and related pathologies: Androgen deficiency and endothelial dysfunction may be the link between obesity and erectile dysfunction. FEBS Journal 276:5755-5767:2009.
Tamlar R: Diabetes, obesity and erectile dysfunction Gender Med 6:4-16:2009.
Sarkar NN: Hormonal profiles behind the heart of a man. Cardiol J 16(4):300-307:2009.

הגישה לחולה סוכרת עם יתר לחץ דם

ההגדרה, השכיחות והגישה לטיפול

פרופ' יאיר יודפת

בין 20 ל-60 אחוז מחולי הסוכרת סובלים גם מיתר לחץ דם (להלן יל"ד). יל"ד הוא אחד מגורמי הסיכון העיקריים לאירועים קרדיווסקולריים כמו אוטם שריר הלב ושבץ מוחי וכן לסיבוכים מיקרווסקולריים כמו רטינופתיה ונפרופתיה. מחלה קרדיווסקולרית היא אחת הסיבוכים הקשים של סוכרת וגורמת ל-86 אחוז מהתמותה בין חולים אלה¹. בסקירה זאת נעסוק בהגדרה, בשכיחות ובגישה לטיפול בחולי יל"ד עם סוכרת.

הגדרת יל"ד בקרב סוכרתיים

במחקרים האפידמיולוגיים שעסקו בהשפעת הטיפול ביל"ד בסוכרת היתה ההגדרה מהו יל"ד בחולי סוכרת שונה ממחקר למחקר. מרביתם הגדירו עדיין יל"ד כערכים שגבוהים מ-160/90 מ"מ"כ (מילימטר כספית), ללא כל קשר אם קיימת מחלה נוספת או לא. סף יתר לחץ הדם בחולי סוכרת הורד בהמלצות ה-JNC VII האמריקאיות לערכים מעל 130/85 מ"מ"כ². במחקרים אפידמיולוגיים שפורסמו לאחרונה נמצא שקיימת הורדה נוספת בסיכון מורידים את לחץ הדם גם מתחת ל-80/130 מ"מ"כ³. ערך זה נכלל גם בהמלצה האחרונה של ה-ADA (American Diabetes Association) משנת 2004⁵.

שכיחות יל"ד בקרב חולי סוכרת

שכיחות יל"ד בקרב חולי סוכרת גבוהה פי 1.5-3 בהשוואה לשכיחותה בקרב אותה שכבת גיל ללא סוכרת ובתיקון להשמנה⁶. כשליש מחולי סוכרת מסוג 1 יפתחו יל"ד אחרי מספר שנים כאשר הביטוי הראשון יהיה הופעת נפרופתיה סוכרתית⁴. יל"ד בחולי סוכרת מסוג 2 מקדים או מאובחן יחד עם אבחנת הסוכרת⁶. גם בסוג זה יכולה הנפרופתיה להיות הסימן הראשון ליל"ד וחולים אלה נמצאים בסיכון מוגבר למחלה קרדיווסקולרית, רטינופתיה ונירופתיה⁷.

הגישה לחולה יל"ד וסוכרת

ההערכה הראשונית בחולה יל"ד וסוכרת דומה בשתי המחלות. החשיבות הגדולה היא לברר גורמי סיכון קרדיווסקולריים נוספים ולאבחן סיבוכים שכיחים לשתי מחלות אלו. את לחץ הדם יש לבדוק בשכיבה (לפחות בבדיקה הראשונה) ובעמידה, בעיקר לשלילת נפילת לחץ דם תנוחתית⁸. כל צניחה של הלחץ הסיסטולי מעל 20 מ"מ"כ ובלחץ הדיאסטולי מעל 10 מ"מ"כ מאשרת אבחנה זאת. כאמור לעיל, כל ערך מעל 130/80 מ"מ"כ במדידות חוזרות במרפאה בחולים אלה ייחשב ליל"ד. יש לעודד חולים אלה לבצע מדידות עצמיות של לחץ הדם (עם מכשיר אמיץ ורק בורע) כדי לנטרל את אפקט "החלוק הלבן". אני נוהג להדריכם למדוד את לחץ הדם עם הקימה בבוקר ולפני השינה. עליהם לבצע שתי מדידות בהפרשי זמן קצרים ובמידה שקיים פער גדול בין שתי המדידות, יש לבצע מדידה נוספת ולרשום את הממוצע, כולל הרופק. בשלבים הראשונים ניתן לבצע את המדידות כל כמה ימים ולאחר מכן ניתן לבצע מדידה במשך שלושה ימים רצופים פעם בשבועיים.

יש להפנות חולים עם "קפיצות" בלחץ הדם או עם מדידות בלתי אמינות לניטור אמבולטורי של לחץ הדם במשך 24 שעות (ABPM). ניטור אמבולטורי של לחץ הדם מאפשר מעקב טוב יותר אחרי האריאביליות של לחץ הדם ובעיקר כדי לברר האם החולה הוא dipper (ממוצע צניחת לחץ הדם הלילית נמוכה

בין עשרה אחוזים ל-20 אחוז ממוצע לחץ הדם בערנות) או non-dipper. שיעור גדול של סוכרתיים הם non-dippers, ממצא שקשור בעליית הסיכון לתמותה כללית בחולים אלה ללא כל קשר לגורמי סיכון אחרים ולאירועים קרדיווסקולריים^{9,10}. בכל החולים יש לבצע בדיקות תקופתיות של קרקעית העיניים ובדיקת שתן למיקרואלבומין.

אין עדיין המלצה לערכי לחץ הדם התקינים במדידה ביתית או אמבולטורית בחולי סוכרת. ערכי לחץ הדם המומלצים בחולי יל"ד ללא סוכרת הם ב-5 מ"מ"כ פחותים הן מהערך הסיסטולי והן מהערך הדיאסטולי (135/85 מ"מ"כ במקום 140/90 מ"מ"כ). בתיקון לערכים אלה נקבל שכל ערך גבוה מ-125/75 מ"מ"כ במדידה ביתית בחולי סוכרת ייחשב ליל"ד¹¹. יתרה מכך, כיום נחשב כל ערך של לחץ דם מעל 120/80 כאנשים ללא סוכרת לטרם-יל"ד (prehypertension).

ממחקרים שפורסמו לאחרונה התברר שגם טרום-יל"ד הוא גורם סיכון קרדיווסקולרי¹². במחקר Strong Heart Study נמצא שטרם-יל"ד שכיח הרבה יותר בחולי סוכרת מאשר בלא סוכרתיים, שיחס הסיכון הקרדיווסקולרי (HR) בחולי סוכרת עם טרום-יל"ד הוא 3.70 לעומת 1.80 בלא סוכרתיים ו-2.90 בסוכרתיים ללא יל"ד¹². גם הפרעה ברמת הגלוקוזה בצום (IFG) והפרעה בסבילות לגלוקוזה (IGT) מגבירה את הסיכון הקרדיווסקולרי באנשים עם טרום-יל"ד. סביר להניח שכל ערך מעל 115/75 מ"מ"כ בחולי סוכרת ייחשב לטרם-יל"ד.

שינויים בהרגלי החיים

אין מחקרים ייחודיים שבהם נבדקה השפעת הירידה במשקל, הגבלת צריכת המלח או פעילות גופנית על יל"ד בחולי סוכרת. ירידה של 1 ק"ג במשקל בחולי יל"ד ללא סוכרת מורידה בממוצע 1 מ"מ"כ¹³. ירידה בצריכת המלח ל-230-460 מ"ג ליום הורידה את לחץ הדם הסיסטולי ב-10-12 מ"מ"כ¹⁴. פעילות גופנית כמו הליכה בין 30 ל-45 דקות במרבית ימי השבוע, הפסקת עישון וצריכה מצומצמת של אלכוהול מורידות את לחץ הדם (2).

טיפול תרופתי

בניסויים קליניים בחולי סוכרת עם יל"ד שכללו מספר רב של חולים, נמצא שהטיפול במרבית משפחות התרופות נגד יל"ד הוריד את שיעור האירועים הקרדיווסקולריים והסיבוכים המיקרווסקולריים². משפחות התרופות במחקרים השונים כוללות את הדיורטיקה, מעכבי האנזים המהפך (להלן ACEIs), חוסמי קולטני האנגיוטנסין (להלן ARBs), חוסמי תעלות הסידן הדיהידרופירידיניים (להלן CCBs), חוסמי תעלות הסידן שאינם דיהידרופירידיניים וחוסמי בטא. במחקר האקראי והמבוקר ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease) נמצא שהורדה אינטנסיבית של לחץ הדם בחולי סוכרת מסוג 2 על ידי טיפול משולב ב-ACEI ודיורטיקה (פרינדופריל/אינדאפאמיד) הוריד משמעותית את שיעור הסיכון היחסי לתמותה ב-14 אחוז, את התמותה הקרדיווסקולרית ב-18 אחוז ואת האירועים המיקרו והמקרווסקולריים בתשעה אחוזים. זאת, בניגוד לטיפול האינטנסיבי להורדת רמת ההמוגלובין המסוכרר, שהביא רק לירידה מיקרווסקולרית בעיקר

בהתפתחות נפרופתיה^{15,16}.

אין כיום חילוקי דעות שלתורפות שחוסמות את הציר רנין-אנגיוטנסין יש עדיפות בטיפול ביל"ד בחולי סוכרת. לעומת זאת, קיים עדיין ויכוח לגבי תרומתם של חוסמים אלה בהורדת הסיכון הקרדיוסקולרי והכלייתי מעבר להורדת לחץ הרום בחולי יל"ד בלי או עם סוכרת¹⁷⁻¹⁹. בקטעים הבאים נדון בתרומתן של משפחות התרופות השונות להורדת סיכונים אלה.

תרופות שחוסמות את הציר רנין-אנגיוטנסין-אלדוסטרון

חסימת הציר רנין-אנגיוטנסין על ידי ACEIs ו-ARBs מורידה את שיעור האירועים הקרדיוסקולריים בדומה ליתר התרופות נגד יל"ד בחולי סוכרת(22-20). טיפול על ידי ACEI (רמיפריל) בחולי סוכרת, גם באלה עם דרגת סיכון גבוהה (רובם גם עם יל"ד), במחקר MICRO-HOPE (Microalbuminuria Cardiovascular Renal Outcomes Prevention Evaluation substudy) ובתת המחקר PERSUADE (Microalbuminuria Cardiovascular Renal Perindopril Substudy in Coronary Artery Disease and Diabetes) של מחקר EUROPA (על ידי פרנדופריל), הוריד בצורה משמעותית את הסיכון הקרדיוסקולרי לעומת הבקרה^{23,24}. מסקנת החוקרים היתה שהיירידה בסיכון היתה גבוהה יותר מהמצופה מהורדת לחץ הרום בלבד ולכן יש לייחס לטיפול בחוסמים אלה תכונות נוספות.

גם תוצאות מחקרים אחרים תומכות בהנחה זאת, כמו מחקר יפני שבו נמצאה גרסיה יעילה יותר של היפרטרופיה של החדר השמאלי בחולי סוכרת עם יל"ד על ידי טיפול ב-ARB (קנדוסטרון) לעומת טיפול ב-CCB (אמלודיפיין), למרות ירידה דומה בלחץ הרום²⁵. גם תוצאות מחקר LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study) הראו שטיפול ב-ARB (לוסטרון) היה יעיל יותר מאשר הטיפול בחוסם בטא (אטנולול) בהורדת התחלואה והתמותה באוכלוסייה סוכרתית מבוגרת עם LVH²⁶.

לעומת זאת, לא נמצאה תמיכה למסקנת החוקרים הנ"ל בתוצאות האנליזה של חולי הסוכרת שנכללו במחקר ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) ובתוצאות של מטה-אנליזה של 27 מחקרים אקראיים שכללו מעל 30 אלף סוכרתיים עם יל"ד^{17,18}. במטה-אנליזה זאת נמצא שלטיפול ב-ARBs, ACEIs, חוסמי תעלות הסיידן ודיריטיקה/ חוסמי בטא היתה השפעה דומה בהורדת הסיכון הקרדיוסקולרי וזאת יש לייחס אך ורק להורדת לחץ הרום.

במספר מחקרים אקראיים נמצא שטיפול ב-ACEI או ב-ARB, לעומת טיפול ביתר משפחות התרופות נגד יל"ד, קשור בהיארעות נמוכה יותר של סוכרת חדשה. ממצא זה נמצא במחקר VALUE (עומת CCB)²⁷ או במחקר ASCOT (CCB/ACEI לעומת חוסם בטא/דיריטיקה)²⁸. בסקירת כל תוצאות המחקרים האלה ואחרים, לא נמצאה כל השפעה של הופעת סוכרת חדשה על התמותה או התחלואה הקרדיוסקולרית²⁹.

בניגוד לחילוקי הדעות על תרומתם הנוספת מעבר להורדת לחץ הרום של חוסמי הציר רנין-אנגיוטנסין במניעת אירועים קרדיוסקולריים בחולי סוכרת, קיימת הסכמה רחבה יותר שלתורפות אלו יש "ערך מוסף" בהגנה על הכליות מעבר להורדת לחץ הרום. הסכמה זאת מתבטאת גם בהמלצות האיגודים האמריקאיים והקנדיים^{2,5,30}. במחקר האיטלקי BENEDICT (Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial) נמצא שטיפול על ידי ACEI (טרנדולפריל) בחולי סוכרת מסוג 2 עם יל"ד וללא הפרשת חלבון עיבב התפתחות של מיקרואלבומיוריה לעומת הטיפול בחוסם תעלות הסיידן שאינו דיידרופירידיני (verapamil)³¹. במחקר נוסף נמצא שגם ACEI (אנלפריל) וגם ARB (טלמיטרטון) האטו במידה שווה את ההירדרדות בשיעור הסיכון הגלומרולרי בחולים עם נפרופתיה סוכרתית³².

במחקר MARVAL (Microalbuminuria Reduction With Valsartan) נמצא

שיפול בואלטרטן היה עדיף על טיפול באמלודיפיין בשיפור המיקרואלבומיוריה בחולי סוכרת מסוג 2 למרות ירידה דומה בלחץ הרום³³. כ-30 אחוז ממוטפולי הואלטרטן הפסיקו להפריש מיקרואלבומין לעומת כ-15 אחוז ממוטפולי האמלודיפיין. ממצאים דומים במניעה שניונית נמצאו גם במחקר IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) - אירבסרטן לעומת אמלודיפיין³⁴. באנליזה נוספת של מחקר זה נמצא שהורדת לחץ הרום לערכים מעל 125/85 מ"מ כ"כ נותנת את ההגנה המיטבית נגד אירועים קרדיוסקולריים ואילו ערכים שווים או נמוכים יותר מעלים את הסיכון³⁵. בשני מחקרים נוספים הודגמה היעילות של טיפול ב-ARBs במניעה שניונית (IRMA-2 על ידי אירבסרטן) ושלישונית (RENAAL על ידי לוטרטון) של ההירדרדות בתפקודי הכליות בחולי סוכרת מסוג 2^{36,37}.

השפעת הטיפול בחוסמי הציר רנין-אנגיוטנסין פוסקת כאשר רמת הקראטינין עולה מעל 3 מ"ג/ד"ל³⁸. יש לזכור לבצע ניטור של האלקטרוליטים ותפקודי הכליה כל שבוע עד שבועיים לאחר תחילת הטיפול או לאחר כל שינוי במינון, היות שטיפול בחוסמים אלה בחולים עם הפרעה בתפקוד הכלייתי יכול לגרום להירדרדות נוספת ולעלייה ברמת האשלגן. בכל מקרה, יש להפסיק טיפול בתרופות אלו במידה שקיימת ירידה מעל 30 אחוז בתפקודי הכליות³⁹.

אחת ההמלצות היא לטפל ביל"ד בחולי סוכרת מסוג 2 עם מיקרואלבומיוריה (מעל 300 מ"ג ליום) ב-ARBs וב-ACEIs בחולי סוכרת מסוג 1⁴⁰.

עדיין לא ברור האם הגנת הכליות על ידי חוסמי הציר רנין-אנגיוטנסין יעילה לכל חולי סוכרת ויל"ד או רק לאלה שמפרישים חלבון³⁹. במחקר ALLHAT לא נמצא כל הבדל בשיעור החולים עם החמרה בתפקודי הכליות בין ACEI (ליזינפריל), חוסם תעלות הסיידן (אמלודיפיין) או דיריטיקה (כלורתאלידון)⁴⁰.

השאלה האם שילוב של טיפול משולב ב-ACEIs עם ARBs ייתן תוצאות טובות יותר, הן מבחינה קרדיוסקולרית והן מבחינה נפרולוגית, עדיין לא נפתרה. לפי מטה-אנליזה שפורסמה בשנת 2005, אין כל עדות להטבה קרדיוסקולרית אבל קיימת הטבה בהורדת שיעור הפרשת החלבון ב-30-40 אחוז לעומת הטיפול בכל תרופה בנפרד⁴¹. לעומת זאת, במחקר האקראי והמבוקר ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial) שתוצאותיו פורסמו בשנת 2008, נמצא שיעור גבוה יותר של תמותה (לא משמעותי) בטיפול המשולב (רמיפריל/ טלמיטרטון) עם הידרדרות משמעותית בתפקודי הכליה (1.1 אחוז לעומת 0.7 אחוז בטיפול על ידי רמיפריל - $p < 0.001$)⁴². במחקר נכללו גם חולי סוכרת, אבל אין עדיין עיבוד נפרד להשפעת הטיפול המשולב בחולים אלה.

השפעת הטיפול בנוגד אלדוסטרון נבדקה בשני מחקרים אקראיים קצרי טווח^{43,44}. נמצא שהוספת ספירונולקטון במינון של 25 מ"ג לטיפול מרבי ב-ACEI או ב-ARB הורידה את לחץ הרום עוד יותר ואת הפרשת החלבון ב-33 אחוז. טיפולים אלה יכולים להעלות את רמת האשלגן בצורה חמורה ולכן יש לעקוב ברציפות אחרי רמה זאת.

בחודש יוני 2008 התפרסמו תוצאות המחקר האקראי והמבוקר AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes) שבו נבדקה ההשפעה המגנה על הכליות בחסימה כפולה של המערכת רנין-אנגיוטנסין-אלדוסטרון על ידי תוספת של נוגד רנין-אליסקירן (Rasilez, Novartis) למינון מרבי של לוטרטן וטיפול אופטימלי נגד יל"ד בחולי יל"ד וסוכרת מסוג 2 עם נפרופתיה. הטיפול באליסקירן במינון של 300 מ"ג ליום הוריד בצורה משמעותית את הפרשת המיקרואלבומין (ממדד על ידי יחס אלבומין/קראטינין) בממוצע ב-20 אחוז עם ירידה משמעותית של 50 אחוז או יותר בכ-25 אחוז מהחולים שטופלו באליסקירן, לעומת ירידה של 12.5 אחוז בבקרה⁴⁵. במחקר בשם ALTITUDE תיבדק השפעת הטיפול באליסקירן (לעומת אינבו) במינון של 300 מ"ג ליום בנוסף לטיפול הקונבנציונלי (כולל ACEI ו-ARB) על הופעת אירועים קרדיוסקולריים וכלייתיים בחולי סוכרת מסוג 2 עם סיכון קרדיוסקולרי או כלייתי גבוה. גם בטיפול זה יש לעקוב אחרי רמת האשלגן.

טיפול דיורטי

במשך שנים היתה רתיעה לטיפול בדירורטיקה בחולי סוכרת עם יל"ד בגלל ההשפעות המטבוליות השליליות של טיפול זה. במחקר ALLHAT נמצא שטיפול דיורטי (כלורתאלידון) היה יעיל במידה שווה כמו טיפול ב-ACEI (ליזינופריל) או חוסם תעלות הסיכון (אמלודיפין) בהורדת האירועים הקרדיווסקולריים הגדולים בחולי סוכרת מסוג 2¹⁹. יתרה מכך, הטיפול הדיורטי הוריד בצורה משמעותית את הסיכון לאי ספיקת הלב. במעקב אחרי החולים שהשתתפו במחקר ALLHAT נמצאה עלייה משמעותית ברמת הגלוקוזה או הופעת סוכרת חדשה במטופלי הדיורטיקה אלא שעלייה זאת לא התבטאה בעליית הסיכון הקרדיווסקולרי⁴⁶. הטיפול הדיורטי מאבד בהדרגה את השפעתו נגד יל"ד כאשר שיעור הסיכון הגלומרולרי יורד מתחת ל-45 מ"ל/דקה ל-1.73 מטר בריבוע (שווה ערך ל-1.8 מ"ג/ד"ל קראטינין בגברים ו-1.6 בגינקים)³¹. במקרים אלה יש לטפל בדירורטיקה "הלולאה" (פוסיד, פעמיים ביום) למרות שאין עדיין נתונים על השפעתו בהורדת הסיכון הקרדיווסקולרי. טיפול זה מוריד בצורה יעילה את הנפח החוץ-תאי ואת לחץ הדם בחולים עם יל"ד ואי ספיקת הכליות.

חוסמי תעלות הסיכון

הטיפול בחוסמי תעלות הסיכון הן הדיהידרופירידינים (כמו אמלודיפין, פלודיפין, ואורפי, אוסמו-אדלט) והן שאינם דייהידרופירידינים (דילטאום וואראפאמיל) מוריד את הסיכון הקרדיווסקולרי והכלייתי בחולי סוכרת עם יל"ד כמו יתר התרופות נגד יל"ד והוא יעיל יותר בהורדת הסיכון לשבץ מוחי^{48,49}. חוסמי תעלות הסיכון שאינם דייהידרופירידינים מורידים בצורה משמעותית את הפרשת החלבון ומורידים את התקדמות מחלת הכליות לעומת הדיהידרופירידינים שהם פחות יעילים מאשר חוסמי הציין-רנין-אנגיוטנסין⁴⁹. במחקר INVEST (International VErampil SR-Trandolapril study) נמצא שהטיפול בוראפאמיל היה יעיל כמו הטיפול בחוסם בטא (אטנולול) בהורדת הסיכון הקרדיווסקולרי בחולים כלייליים עם סוכרת⁵⁰. מצד שני, הדיהידרופירידינים יעילים מאוד להורדת לחץ הדם ולכן ניתן לשלבם בטיפול עם חוסמי הציין-רנין-אנגיוטנסין כדי להאט את התקדמות הנפרופתיה הסוכרתית⁴⁹.

חוסמי בטא

הטיפול בחוסמי בטא יעיל פחות מאשר התרופות בהורדת הסיכון לשבץ מוחי ויעיל כמו כולם בהורדת הסיכון לאוטם שריר הלב. במחקר LIFE נמצא שטיפול ב-ARB (לוטרטן) לעומת חוסם בטא (אטנולול) הוריד את שיעור האירועים הקרדיווסקולריים ב-25 אחוז בחולי סוכרת עם יל"ד והגדלת החרד השמאלי²⁴. לחוסמי בטא החדשים עם תכונה נוספת של חסימת אלפא, כמו carvedilol, יש יתרון על פני חוסמי הבטא האחרים (מטופרולול) במניעת מיקוראלובומיוריה ואין להם השפעה מטבולית שלילית⁵¹. הטיפול בחוסמי בטא בחולי סוכרת ויל"ד מומלץ רק בשלב השלישי או הרביעי אבל כטיפול ראשוני יחד עם חוסמי הציין-רנין-אנגיוטנסין בחולי אי ספיקת הלב או באלה שסבלו מאוטם בשריר הלב^{32,52}.

חוסמי אלפא

הסיכון לאי ספיקת לב בחולים שטופלו ב-doxazosin במחקר ALLHAT היה גבוה ב-85 אחוז לעומת מטופלי הדיורטיקה, אבל ללא הברל בהיארעות של אוטם שריר הלב⁵². הטיפול בתרופות אלו אינו מומלץ כמוותרפיה גם בחולים עם הגדלת העימונית ויש להשתמש בהן רק כתוספת לתרופות אחרות נגד יל"ד.

איך מטפלים תרופתית בחולה סוכרת עם יל"ד?

עד לאחרונה היתה ההמלצה להתחיל במינון נמוך חד יומי של ACEI או ARB ולעלות בהדרגה עד למינון המרבי ורק אחר כך להוסיף תרופות נוספות^{25,30,32}.

כיום מומלץ להתחיל מיד בתכשיר משולב של שתי תרופות כאשר יש לשלב ACEI או ARB עם דיורטיקה בטבליה אחת (כמו וסקייס פלוס, טריטיס קומפ, אוקסאר פלוס, אטקנד פלוס או קו-דיובאן) או עם CCB דייהידרופירידיני בטבליה של ואלסרטן/אמלודיפין - Exforge של חברת Novartis במינונים שונים). במידה שמופיעה היפוקלמיה בגלל הטיפול הדיורטי, ניתן להחליף את הדיורטיאזיד בקלוריד.

יש להתחיל ב-ACEI וחוסם בטא במקרים של אי ספיקת הלב או לאחר אוטם שריר הלב². כאמור לעיל, יש לשאוף להוריד את לחץ הדם מתחת ל-125/75 מ"מ כ"כ במדידות הביתיות. יש להחליף את הטיפול הדיורטי מתיאזידים לפורוזומיד (פוסיד) במדידה שקיימת אי ספיקה כלייתית משמעותית.

יש להוסיף תרופות ממשפחות אחרות במטרה לאזן את לחץ הדם, כולל חוסמי בטא, אם אין הוראות נגד (כמו קונקור, נורמיטן או לופרטור כאשר קרבדילול לא אושר עדיין לטיפול ביל"ד) או חוסם אלפא (אני מוסיף דוקסאזוסין - קרדורול, קרקס, דוקסלוק 1-8 מ"ג) עם מעקב אחרי אפשרות של ירידת לחץ דם תנחתית. אין לשלב חוסם תעלות הסיכון שאינו דייהידרופירידיני עם חוסם בטא בגלל סכנה לבריאריטמיה. במקרים רבים הוספת נוגד אלדוסטרון (ספירונולקטון או אפרלרן - Inspra) יכולה לאזן את לחץ הדם⁵³. תכשיר נוסף שנמצא יעיל הוא נוגד הרנין - אליסיקין (Rasilez) ויתרונו הוא באפשרות לשילוב עם מעכב אחר של המערכת רנין-אנגיוטנסין ללא כל השפעה לרעה על תפקודי הכליות, כפי שנמצא בשילוב של ARB עם ACEI במחקר ONTARGET.

בכל החולים יש לעקוב אחרי רמת האלקטרוליטים (בעיקר רמת האשלגן באלה המטופלים בנוגדי הציין-רנין-אנגיוטנסין-אלדוסטרון) והקראטינין. נשים מבוטרות נוטות לפתח היפותרמיה ויש להמליץ על שתייה מופחתת. לפי נסיוני ונסיונם של חבריי בחברה ליל"ד, אנו מצליחים לאזן לפי ההנחיות רק כשליש מהחולים והאת בשילוב כל משפחות התרופות. למרות זאת, כל הורדה של לחץ הדם תורמת להורדת הסיכון הקרדיווסקולרי. בכל מקרה יש לבדוק היענות לטיפול, שימוש בתרופות אחרות כמו NSAIDs ומצבים שקשורים בדם נשימה בשינה. במקרים עמידים לטיפול, יש לשלול יל"ד בגלל היפראלדוסטרוניזם ראשוני או משני (יחס אלדוסטרון/רנין מעל 25 או רמה גבוהה של אלדוסטרון).

לסיכום, כל לחץ דם מעל 130/80 מ"מ כ"כ במדידה במרפאה בחולי סוכרת הוא יל"ד. אין עדיין הגדרת לחץ דם בקרב חולי סוכרת במדידה עצמית או בניטור אמבולטורי, אבל הסף המומלץ במדידה ביתית הוא 125/75 מ"מ כ"כ. השכיחות של יל"ד בקרב חולי הסוכרת גבוהה פי 1.5-3 בהשוואה לשכיחותה בקרב אותה שכבת גיל ללא סוכרת. בכל מקרה יש לברר קיום גורמי סיכון נוספים (ולטפל בהם) ולבצע מדידות חוזרות במכשירים אמינים.

הטיפול הלא תרופתי כולל דיאטה דלת מלח, ירידה במשקל ופעילות גופנית. כל משפחות התרופות מורידות את לחץ הדם והסיכון הקרדיווסקולרי בחולי סוכרת. הטיפול הראשוני המומלץ ביל"ד בחולי סוכרת הוא שילוב של חוסמי הציין-רנין-אנגיוטנסין עם דיורטיקה או חוסמי תעלות הסיכון דייהידרופירידינים. אין לשלב טיפול של ACEI עם ARB. בשלבים הבאים ניתן להוסיף חוסמי בטא סלקטיביים (בעיקר אם יש טכיקרדיה, אי ספיקת לב או לאחר אוטם), חוסמי אלפא ונוגד אלדוסטרון ובעתיד גם חוסם רנין במקרים עמידים לטיפול. יש לעקוב אחרי רמת האלקטרוליטים ותפקודי הכליות ולאתר התפתחות נפרופתיה סוכרתית.

פרופ' יאיר יודפת, הקתדרה לרפואת המשפחה ע"ש רוזאן, בית הספר לרפואה של האוניברסיטה העברית והדסה, ירושלים ויועץ יל"ד בסקר מנהלים, בית החולים שיבא, תל השומר

רשימת מקורות בעמ' הבא

1. Wingard DL, Barrett-Connor E: Heart disease and diabetes. In *Diabetes in America*. Washington, DC, U.S. Govt. Printing Office, 1995, p. 429-448 (NIH publ. no. 95-1468).
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252.
3. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412.
4. Nishimura R, LaPorte RE, Dorman JS, et al. Mortality trends in type 1 diabetes: the Allegheny County (Pennsylvania) Registry 1965-1999. *Diabetes Care* 2001;24:823-827.
5. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 28 2005;(Suppl. 1):S4-S36.
6. Hypertension in Diabetic Study (HDS). Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens* 1993;11:309-317.
7. Knuiman MW, Welborn TA, McCann VJ, et al. Prevalence of diabetic complications in relation to risk factors. *Diabetes* 1986;35:1332-1339.
8. Maser RE, Pfeiffer MA, Dorman JS, et al. Diabetic autonomic neuropathy and cardiovascular risk: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study III. *Arch Intern Med* 1990;150:1218-1222.
9. Astrup AS, Nielsen FS, Rossing P, et al. Predictors of mortality in patients with type 2 diabetes with or without diabetic nephropathy: a follow-up study. *J Hypertens*. 2007;25:2479-85.
10. Ohkubo TA, Howzawa AA, Yamaguchi JB, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-H blood pressure: The Ohasama study. *J Hypertens* 2002;20:2183-9.
11. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach: National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis*. 2000;36:646.
12. Zhang Y, Lee ET, Devereux RB, et al. Prehypertension, diabetes, and cardiovascular disease risk in a population-based sample: the Strong Heart Study. *Hypertension*. 2006;47:410-4.
13. Staessen J, Fagard R, Lijnen P, et al. Body weight, sodium intake and blood pressure. *J Hypertens* 1989;7(Suppl. 1):S19-S23.
14. Cutler JA, Fohnann D, Allender PS. Randomized trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997;65 (Suppl. 2):643S-651S.
15. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:829-40.
16. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-72.
17. Bakris GL, Gaxiola E, Messerli FH, et al. Clinical outcomes in the diabetic cohort of the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Hypertension* 2004;44:643-648.
18. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005;165:1410-1419.
19. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, et al. ALLHAT Collaborative Research Group. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005;165:1401-1409.
20. UKPDS Group. UK Prospective Diabetes Study 38. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ* 1998;317: 703-713
21. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetics on albuminuria, retinopathy, and strokes. *Kidney Int* 2002;61:1086-1097.
22. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, et al. LIFE Study Group: Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in Hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-101.
23. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-259.
24. Daly CA, Fox KM, Remme WJ, et al on behalf of the EUROPA Investigators. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy. *Eur Heart J* 2005;26:1369-1378.
25. Iwashima Y, Okada M, Haneda M, et al. Regression of cardiac hypertrophy in type 2 diabetes with hypertension by candesartan. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;74:8-14.
26. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
27. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, for the VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet*. 2004;363:2022-2031.
28. Gupta AK, Dahlöf B, Dobson J, et al. Determinants of new-onset diabetes among 19,257 hypertensive patients randomized in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Blood Pressure Lowering Arm and the relative influence of antihypertensive medication. *Diabetes Care*. 2008;31:982-8.
29. Gillespie EL, White CM, Kardas M, et al. The impact of ACE inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers on the development of new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:2261-6.
30. Hemmelgarn BR, McAlister FA, Myers MG, et al. The 2005 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension. *Can J Cardiol* 2005;21:645-656.
31. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al, Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941-1951.
32. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al, Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004;351:1952-1961.
33. Viberti G, Wheeldon N for the Microalbuminuria Reduction With Valsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria Reduction With Valsartan in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Blood Pressure-Independent Effect. *Circulation* 2002; 106: 672-678.
34. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
35. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al. The Collaborative Study Group. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:2170-9.
36. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:870-878.
37. Brenner B, Cooper M, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-869.
38. National Kidney Foundation: Guideline 8: pharmacological therapy: diabetic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43(Suppl. 1):S142-S159.
39. Stults B, Jones RE. Management of hypertension in diabetes. *Diabetes Spectrum* 2006;19:25-31.
40. Rahman M, Pressel S, Davis BR, et al, for the ALLHAT Collaborative Research Group. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the ALLHAT Trial. *Arch Intern Med* 2005;165:936-946.
41. Doulton TWR, He FJ, MacGregor GA. Systematic review of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin receptor blockade in hypertension. *Hypertension* 2005;45:880-886.
42. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al for the ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547.
43. Rossing K, Schjoedt KJ, Smidt UM, et al. Beneficial effects of adding spironolactone to recommended antihypertensive treatment in diabetic nephropathy: a randomized, double-masked, cross-over study. *Diabetes Care* 2005;28:2106-2112.
44. Rachmani R, Slavachevsky I, Amit M, et al. The effect of spironolactone, cilazapril, and their combination on albuminuria in patients with hypertension and diabetic nephropathy is independent of blood pressure reduction: a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2004;21:471-475.
45. Parving H-H, Persson F, Lewis JB, et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *New Engl J Med* 2008;358:2433-2446.
46. Barzilay JI, Davis BR, Cutler JA, et al. ALLHAT Collaborative Research Group. Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment. *Arch Intern Med*. 2006;166:2191-2201.
47. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999;340:677-684.
48. Grossman E, Messerli FH. Calcium antagonists. *Prog Cardiovasc Dis*. 2004;47:34-57.
49. Nathan S, Pepine CJ, Bakris GL. Calcium antagonists: effects on cardio-renal risk in hypertensive patients. *Hypertension* 2005;46 : 637-642.
50. Bakris GL, Gaxiola E, Messerli FH, et al. Clinical outcomes in the diabetes cohort of the International Verapamil SR-Trandolapril study. *Hypertension* 2004;44:637-42.
51. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al, for the GEMINI Investigators. Differential effects of β -Blockers on albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Hypertension* 2005;46:1309-1315.
52. Barzilay JI, Davis BR, Bettencourt J, et al, ALLHAT Collaborative Research Group. Cardiovascular outcomes using doxazosin vs. chlorthalidone for the treatment of hypertension in older adults with and without glucose disorders: a report from the ALLHAT study. *J Clin Hypertens* 2004;6:116-125.
53. Sartori M, Calo LA, Mascagna V, et al. Aldosterone and refractory hypertension: a prospective cohort study. *Am J Hypertens*. 2006;19:373-9.