

A Publication of The MEDICAL Group

סוכרת

MEDICINE

נובמבר 2007



גליון מיוחד לרגל

Diabetic2007

הוועידה הלאומית השנתית לסוכרת

- < איזון סוכרת בעת אשפוז
- < הטיפול המשולב בחולה
סוכרת מסוג 2
- < טיפול תרופתי בסוכרת
- < המלצות למתן אינסולין

ניטור סוכר < השמנה וסוכרת < מחלות לב וסוכרת < כבד שומני וסוכרת < סוכרת, הפרעות קוגניטיביות ודמנציה

דבר העורך

קוראים יקרים,

התסמונת המטבולית, ובמרכזה הסוכרת, נפוצות באוכלוסייה ובפרט באוכלוסיית החולים הזקוקה לטיפול רפואי. 30% מהמאושפזים כיום סובלים מסוכרת גלויה או סמויה.

התייחסות בלתי מספקת לגורם מרכזי זה במחלתם, כרוכה בעלייה ניכרת בתחלואה ובתמותה הן באשפוז, והן מחוצה לו. הוועידה הלאומית לסוכרת לוקחת על עצמה להעלות את המודעות והידע על הסוכרת, סיבוכיה, והטיפול האופטימלי בה. עקב החשיבות הרבה לטיפול בגורמי הסיכון המלווים את הסוכרת, בפרט השמנה ויתר לחץ דם, נמשיך לערוך מדי שנה את ועידת DOT – הוועידה השנתית להשמנה, יתר לחץ דם וסוכרת – שתתקיים ב-19.03.08 בהנחייתם של פרופ' נפתלי שטרן, פרופ' אהוד גרוסמן ואנוכי, תתמקד בגורמי הסיכון המלווים סוכרת ותדון בחשיבות המרכזית של גורמים אלו, ביחס ובהשוואה להפרעה במטבוליזם הסוכר.

השנה, יתמקד הכינוס בסקירה מקיפה של הסוכרת וסיבוכיה. בגיליון זה, אנו מציגים את הנושאים המרכזיים שיועלו בכינוס, ע"י הרופאים המובילים בתחום בארץ ובעולם.

פרופ' רביד מנתח את מטרות הטיפול בחולי הסוכרת ואת הדרכים האופטימליות להשגתן. בהמשך, ניתנת על ידי סקירה מקיפה של ארסנל התרופות הקיים לאיזון רמות סוכר הדם, עם המלצות לשילוב בטיפול בחולה הסוכרת. ד"ר כהן נותן סקירה מעמיקה של טיפול באינסולין בקהילה וד"ר ויינשטיין סוקר את מקומם של האינזרטינים בטיפול בחולה סוכרת סוג 2. ד"ר קלינמן מתמקד בקשר בין השמנה בטנית לתסמונת המטבולית והתרופות החדשניות שבאות לפתור בעיה זו. ד"ר סובחי אבו עביד, יחד עם עמיתיו ד"ר יגאל ברייטמן, ד"ר יוסף קוריאנסקי ופרופ' יוסף קלאוזנר, מעדכנים בנוגע למקום הניתוח הבריאתי בחולה הסוכרת השמן. ד"ר ליבוביץ ופרופ' רפופרט, מביאים את ניסיונם והמלצותיהם לגבי הטיפול בחולה המאושפז, ד"ר צור וד"ר וייס דנים בדרכים לנטר את רמות הסוכר בחולה המאושפז והאמבולטורי.

החוברת מייחדת מקום גם לסיבוכי הסוכרת המקרו וסקולריים. פרופ' מוסרי נותן סקירה מקיפה של הבעיות הייחודיות ללב הסוכרתי, פרופ' בורנשטיין סוקר את המוח הסוכרתי וד"ר עזרי מצביע על נזקי העישון בבריאים ובסוכרתיים.

בנוסף מופיעות סקירות של פרופ' אורן וד"ר שירה זלבר-שגיא, המתמקדים בהשפעת הסוכרת הלא מאוזנת על הכבד, ושל ד"ר איתי גור-אריה יחד עם ד"ר סלבי בריל, הנותנים סקירה מעמיקה של נאורופטיה סוכרתית כואבת ודרכי הטיפול בה. על הטיפול בכך הרגל הסוכרתית, כתב ד"ר לנדאו. כל נושא מנושאים אלו, שידון במהלך הכינוס, יהיה פתוח לדיון ובעיקר לשאלות, הערות וויכוח, במטרה להגיע לקונצנזוס לגבי האבחנה, הטיפול והמעקב האופטימליים בחולים אלו.

במידה ויש לכם הצעות, תגובות והארות, אנא שילחו אותן למערכת, בכתובת rinat@themedical.co.il

בברכה

פרופ' איתמר רז

עורך מדעי

מנהל יחידת הסוכרת, המרכז הרפואי הדסה עין כרם, ירושלים

מו"ל: פורום מדיה בע"מ

עורכת: רינת אלוני

עורך מדעי: פרופ' איתמר רז

עיצוב גרפי: רונן שאס

טל. 03-7650500 פקס. 03-6493667

כתובת למשלוח דואר:

תד. 53378 תל אביב 61534

דוא"ל: rinat@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

טלח.

משתתפים: פרופ' מרדכי רביד, פרופ' נתן בורנשטיין, פרופ' מיכה רפופרט, ד"ר גיל ליבוביץ, ד"ר חוליו ויינשטיין, פרופ' איתמר רז, ד"ר ענת צור, ד"ר יוסף קלינמן, ד"ר יוסף כהן, ד"ר סובחי אבו עביד, ד"ר יגאל ברייטמן, ד"ר יוסף קוריאנסקי, פרופ' יוסף קלאוזנר, ד"ר איתי גור-אריה, ד"ר סלבי בריל, ד"ר יוסי עזרי, ד"ר צבי לנדאו, ד"ר שירה זלבר-שגיא, פרופ' רן אורן, פרופ' מוריס מוסרי, ד"ר רם וייס

מנכ"ל: שלמה בואנו

מנהלת הפקה: מגי ליצי

מנהלת שיווק ומכירות: דנית אור

מחלקת כנסים: יעל קורח, תמר בקר

פורום מדיה בע"מ

רחוב הברזל 34 תל אביב



20



40



42

- 6 מטרות ודרכי השגתן בטיפול המשולב בחולה סוכרת מסוג 2**
פרופ' מרדכי רביד
על נחיצות השינוי בגישה העקרונית לחולה הסוכרת
- 10 סוכרת, הפרעות קוגניטיביות ודמנציה**
פרופ' נתן בורנשטיין
השפעת הסוכרת על תפקודים קוגניטיביים ועל התפתחות דמנציה
- 12 איזון סוכרת באשפוז**
פרופ' מיכה רפפורט
תמונת מצב והנחיות קליניות
- 16 היפרגליקמיה בחולים מאושפדים**
ד"ר גיל ליבוביץ
הטיפול הלקוי בהיפרגליקמיה באישפוז מחייב שינוי הרגלי עבודה
- 20 טיפול בבייטה וג'נוביה בחולה הסוכרת הבלתי מאוזן**
ד"ר חוליו ויינשטיין
דרך פעולתו, היעילות המושגת ותופעות הלוואי של התרופות החדשות בייטה וג'נוביה
- 24 גישה לאיזון אופטימלי מאלגוריתם לחולה הבודד**
פרופ' איתמר רו
התרופות הנמצאות בשימוש להורדת סוכר הדם והמלצות לשילוב במצבים שונים
- 30 נזקי העישון**
ד"ר יוסי עזורי
תוצאות המחקרים האחרונים שבדקו את הקשר שבין עישון לתחלואה
- 34 Diabetes - צימוד מודרני, דרכים חדשות לטיפול משולב**
ד"ר יוסף קלינמן
על הקשר הפיזיולוגי שבין השמנה וסוכרת ואפשרויות הטיפול המשולב
- 36 טיפול באינסולין בסוכרת מסוג 2**
ד"ר יוסף כהן
סקירת מחקרים והמלצות בנוגע למתן אינסולין
- 40 מקום הניתוח הבריאתי בטיפול בחולי הסוכרת**
ד"ר סובחי אבו עבד, ד"ר יגאל ברייטמן,
ד"ר יוסף קוריאנסקי, פרופ' יוסף קלאוזנר
השינוי המושג ברמות הסוכר אחרי ניתוחים בשל השמנת יתר
- 42 נאורופטיה סוכרתית כואבת**
ד"ר איתי גור-אריה, ד"ר סילביו ברי
אפשרויות הטיפול בכאב עצבי, השכיח בקרב חולי סוכרת
- 49 ניטור עצמי של ערכי הסוכר בחולי סוכרת סוג 1 וסוג 2**
ד"ר ענת צור
אספקטים שונים הקשורים בניטור העצמי של רמות הגלוקוז
- 52 מניעה וטיפול בכף רגל סוכרתית**
ד"ר צבי לנדאו
הדרכים השונות לטיפול בכיבים כתוצאה ממחלת הסוכרת
- 54 הכבד השומני בחולה הסוכרת: מניעה וטיפול**
ד"ר שירה זלבר-שגיא, פרופ' רן אורן
תיאור הקשר בין כבד שומני והסידרום המטבולי ובחינת ההשפעה ההדדית
- 56 גישה לאבחון וטיפול בלב הסוכרתי**
פרופ' מוריס מוסרי
מאפייני מחלות הלב וכלי הדם בחולים סוכרתיים ודרכי הטיפול בגורמי הסוכרת
- 60 סנסורים לניטור סוכר רציף בחולי סוכרת מסוג 1 ו-2**
ד"ר רם וייס
אופן השימוש המיטבי בסנסורים רציפים למדידת רמת הסוכר בדם



מטרות

ודרכי השגתן בטיפול המשולב בחולה סוכרת מסוג 2

על נחיצות השינוי בגישה העקרונית לחולה הסוכרתי

פרופ' מרדכי רביד

מחקרים ארוכי טווח אשר בדקו את ההשפעה של התערבות מולטיפקטוריאליה בחולי סוכרת, מראים באופן חד משמעי כי ניתן לדחות בשנים רבות את התפתחות רוב סיבוכי הסוכרת.

מחקרים

במעקב בן 8 שנים אחר 110 חולים שחולקו לקבוצת טיפול רגיל ואינטנסיבי, הצליחו Gaede וחבריו⁶ להוריד את שיעור כלל סיבוכי הסוכרת בשיעור של 50%. מטרות הטיפול שהם קבעו היו HbA1c 6.5%, לחץ דם 135/85 מ"מ כספית, כולסטרול 190 מ"ג%, טריגליצרידים 150 מ"ג%. כמו כן, נקבעה מדיניות של מתן חוסמי ACE ואספירין לכל החולים בקבוצת הטיפול האינטנסיבי ללא קשר לגובה לחץ הדם. החולים בעבודה הדנית טופלו במרכז רפואי אוניברסיטאי. במחקר ארוך טווח מישראל הוכיחו רחמני וחבריה⁷ כי אפשר להשיג תוצאות דומות ע"י חינוך והשמת החולים ובשיתוף פעולה של רופאי הקהילה. מטרות הטיפול שנקבעו בעבודה זו והוסברו לחולים היו HbA1c 7%, לחץ הדם 130/80, LDL כולסטרול – 100 מ"ג%. במעקב בן 8 שנים נמצאה ירידת סיכון (RR) בשיעור 0.6 לגבי אירועים קרדיווסקולריים, 0.50 – לגבי נפרופטיה סוכרתית ו-0.60 לגבי רטינופתיה.

תוצאות מחקרים אלה ומחקרים נוספים, פתחו מגמה במרכזים רבים לנסות שיטות טיפול אינטנסיבי תוך קביעת קווים מנחים ברורים לגבי ערכי מטרה. ברוב המחקרים, נקבעו ערכי מטרה דומים לאלה של המחקרים הראשונים. עקרונות הטיפול גם הם דומים וכוללים תוספת חוסמי ACE (או ARB) ואספירין לכל החולים. שני מחקרים הוצגו בכנס האחרון של ה-EASD באמסטרדם (אבסטרקטים 107, 106) מקבוצות הולנדית וגרמנית. המחקרים קצרים מכדי להסיק לגבי התוצאות אולם במדידות

כחולי סוכרת שיעורי תמותה ממחלת לב וכלי דם, העולים פי שניים עד פי ששה מאלה שבאוכלוסייה הכללית. בהתאמה לגיל ובתיקון לגורמי סיכון אחרים, שיעור ההיארעות של אוטם בשריר הלב ואירועים מוחיים כפול ויותר בין חולי סוכרת לבין אלה שאינם סוכרתיים^{1,2}.

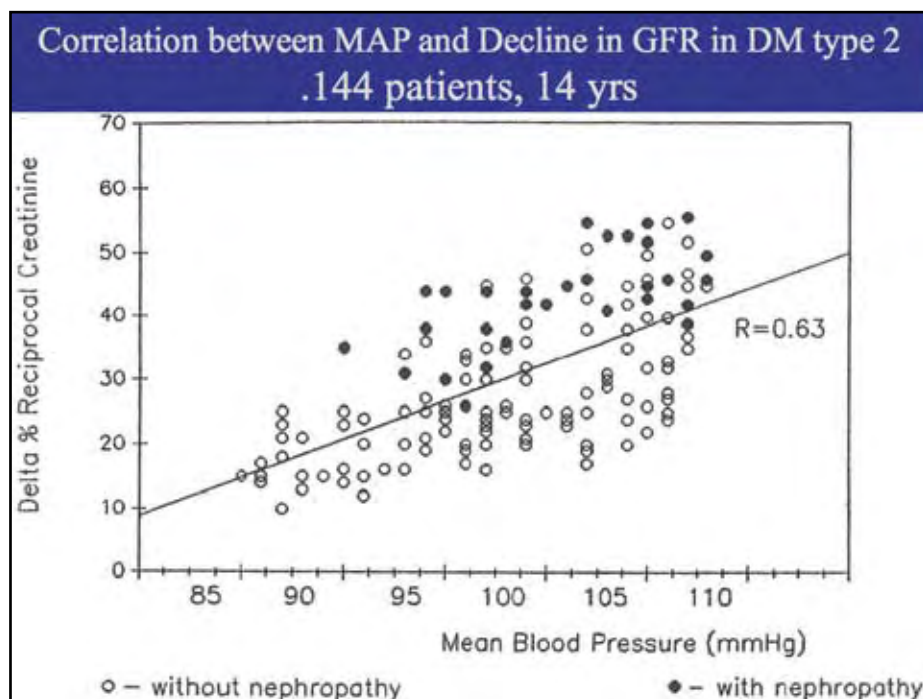
המחלות הקרויות יחד סיבוכי סוכרת ובראשן מחלת כליה, רטינופטיה ונפרופטיה וכן מחלת עורקים היקפיים, פוגעות באופן קשה ביותר באיכות החיים של חולי סוכרת, תורמות לתמותה המוגברת ומהוות גורם משמעותי בעלות הגבוהה של הטיפול בחולי סוכרת. עלות טיפול ממוצעת מתוקנת לגיל לחולה סוכרת, גבוהה ב-70% – 100% מהממוצע. שיעור האשפוזים של חולי סוכרת גבוה פי ארבעה יחסית לשאינם סוכרתיים. התצפית המתסכלת בנושא זה היא כי בשני העשורים האחרונים, לא חל שיפור משמעותי בשיעורי התחלואה והתמותה היחסיים של חולי סוכרת, למרות ההתקדמות המשמעותית בידע בכל התחומים הרלוונטיים. בנשים סוכרתיות, אפילו בשיעורי התמותה המוחלטים, חלה ירידה שולית בלבד בשיעור הקטן מ-10%. תוחלת החיים הממוצעת של חולי סוכרת נמוכה ב-12-13 שנה מזו של מקביליהם הלא סוכרתיים^{3,4}.

ה-CDC בארה"ב פרסם בראשית שנת 2007 נתוני תחלואה ותמותה ממחלות קרדיווסקולריות בשנים 1980-2000: חלה ירידה עד כדי מחצית בגברים, (מ-542 עד ל-266 לכל 100,000) וירידה מקבילה בנשים (מ-263 ל-134 ל-100,000). מגמת הירידה הפכה להיות שטוחה יותר בשנים האחרונות, בעיקר עקב עלייה בשיעור חולי הסוכרת והתמותה המוגברת ביניהם⁵. תוצאות של מחקרים רבים שבדקו גורם סיכון בודד ומספר

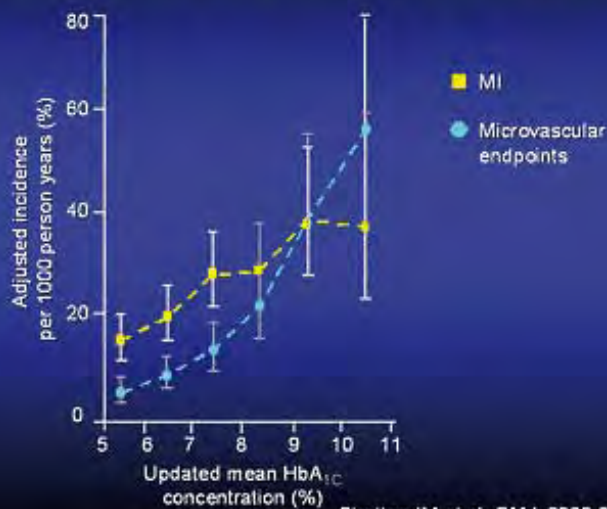
אינסולין בטיפול הייתה כרוכה בירידת סיכון בשיעור 0.66 לתמותה קרדיוסקולרית לאורך שש שנים, לאחר תיקון לכל גורמי הסיכון הידועים. תוצאות מרשימות ביותר, העומדות בסתירה לידוע לנו עד כה על הפרוגנוזה של חולים שטופלו באינסולין. בעייתה היחידה של העבודה היא השינוי של חברת Eli-Lilly שהיא יצרן אינסולין⁹. מחקרים מבוקרים מתמקדים בקבוצות מוגדרות מבחינת קריטריונים ומבחינת גודל. השוואת התוצאות היא בדרך כלל לטובת חולי המחקר, שהם מיעוט באוכלוסיית החולים והרוב המכריע של החולים נותר בקבוצת הטיפול הקונבנציונלי שבו מידת השיפור מפגרת בדור שלם אחרי האפשרויות. דוגמאות בולטות לקיפאון המחשבתי המוכתב ע"י חשיבה ביוקרטית של קובעי מדיניות, הן קביעת מטרות טיפול מוגדרות בערכים מוחלטים, כאשר ברור מאוד כי המדובר במשתנים רציפים שהשפעתם נמצאת ביחס ישר או אקספוננציאלי לערכים הנמדדים.

כבר בשנת 1992 הראינו, כי קיים יחס ישר ורציף בין גובה לחץ הדם לבין הירידה בתיפקוד הכליות בחולי סוכרת החל מערכי לחץ דם של 110/70⁹ (ראה תמונה מס' 1). בשנת 2000 פורסמו תוצאות מעקב של מחקר ה-UKPDS¹⁰ והודגמה עליה רצופה בסיכון לסיבוכים מאקרו ומיקרוסקולריים עם העלייה בלחץ הדם, החל מערכים סיסטוליים של 115–110 מ"מ כספית. למרות זאת, כל ההנחיות שפורסמו בשנים שלאחר מכן הזכירו ערך מטרות של 135–130 סיסטולי. רק לאחרונה, בהנחיות האירופיות לטיפול ביתר לחץ דם¹¹, יש התייחסות לאפשרות להקטין את הסיכון ע"י שמירה על ערכי לחץ דם נמוכים ככל האפשר. מאמר מערכת ב-Lancet¹² עדיין מצייר תמונה מתסכלת של פיגור משמעותי בהתמודדות עם בעיית איוון לחץ הדם.

איוון חילוף החומרים של הסוכר סובל מבעיה דומה. ה-UKPDS בשנת 2000¹³ מתאר עלייה רציפה בסיכון לסיבוכים החל מהמוגלובין A1c של 6%. (ראה תמונה מס' 2). למרות נתון זה שאושר גם במחקרים אחרים, נותר בכל הנחיות הטיפול ערך מטרות של 7.5%–7%. גורם הסיכון השלישי, תבנית שומני הדם, זכה גם הוא לטיפול דומה. הירידה בתמותה קרדיוסקולרית ובסיבוכים נוספים נצפתה בכל המחקרים הפרוספקטיביים אך כיוון שכולם מומנו ע"י חברות התרופות, היה מוקד תשומת הלב בהשוואה בין המטופלים לקבוצות הבקרה ולא הובלטו ערכי הליכידים יחסם לתמותה¹⁵. רק לאחרונה, פורסמו מחקרים המתייחסים ישירות לרמות ה-LDL מהן ניתן ללמוד כי ערכים בתחום 70–80 מ"ג% קשורים לירידה משמעותית בתמותה ותחלואה ועשויים אף לגרום לנסיגה של רבדים טרשתיים^{16,17}. למרות שפע המידע בדבר היחס הרצוף בין רמת LDL או יחס LDL/HDL לבין הסיכון לטרשת עורקים, נותרו ההנחיות קפואות ברמות LDL ב-100 מ"ג% והורדה נוספת מומלצת רק בחולים עם מחלה טרשתית מוכחת¹⁸.



MI and Microvascular Endpoints: Incidence by Mean HbA_{1c} Concentration



Stratton IM et al. BMJ. 2000;321:405-412.

המחקר רב ההיקף הראשון אשר מנסה לשבור מעגל קסמים זה הוצג בכנס ה-EASD באמסטרדם בספטמבר 2007 (עבודה 99) ע"י צוות מאוניברסיטת Tulane ב-New-Orleans. בשיתוף צוות המחקר של חברת Eli-Lilly. בסקירה רטרוספקטיבית של למעלה מ-350,000 חולי סוכרת מטיפוס 2 שהשתתפו בתוכנית טיפול מובנית, נמצא שהכללת

גורמי הסיכון הושגו ירידות משמעותיות. המחקרים השונים נבדלים זה מזה בבחירת הטיפול התרופתי אולם עד כה לא הוצג שינוי מהותי בעקרונות הטיפול. הגישה המדורגת של תחילת טיפול במינונים נמוכים והתקדמות איטית ככל שערכי מטרות אינם מושגים, תקפה לגבי כל שלושת גורמי הסיכון העיקריים. בכל העבודות נקבעים תמדי ערכי מטרות קשיחים.

microvascular sequelae of type 2 diabetes mellitus – a randomized prospective 8-year follow-up study. *Diabetes Med* 2005;22:410-14.

8. Sun P, Buesching D, Engel-Nitz N, et al. The relationship between the prevalence of cardiovascular disease and the use of insulin among patients with type 2 diabetes mellitus – a large, national observational study in managed care setting. *Diabetologia* 2007;50(suppl-1) 5-47.

9. Ravid M, Savin H, Lang R, et al. Proteinuria, renal impairment, metabolic control and blood pressure in type 2 diabetes mellitus. A 14-year follow-up report on 195 patients. *Arch Intern Med* 1992;152:1225-9.

10. 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;321:412-9.

11. ESH – ESC guidelines for the management of hypertension.

Europ Heart J 2007;28:1462-536.

12. Editorial. Hypertension: uncontrolled and conquering the world. *Lancet* 2007;370:539.

13. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS-35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.

14. Stratton IM, Cull CA, Adler AI, et al. Additive effects of glycemia and blood pressure exposure of risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75). *Diabetologia* 2006;49:1761-9.

15. Simes J, Furber CD, Braunwald E, et al. Effects of pravastatin on mortality in patients with and without coronary heart disease across a broad range of cholesterol levels. The prospective pravastatin pooling project. *Eur Heart J* 2002;23:207-15.

16. Deedranian P, Barter P, Carmena R, et al. Reduction of low density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome. Analysis of the Treating to New Targets Study. *Lancet* 2006;368:919-28.

17. Corti R, Fuster V, Feyad ZA, et al. Effects of aggressive versus conventional lipid lowering therapy by simvastatin on human atherosclerotic lesions. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:106-12.

18. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BH, et al. Drug therapy of high-risk lipid abnormalities. *Circulation* 2007;115:1948-67.

19. Cramer JA, Pugh MJ. The influence of insulin use on glycemic control: how well do adults follow prescriptions for insulin. *Diabetes Care* 2005;28:78-83.

20. Ciechanowski P, Russo J, Katon W, et al. Influence of patient attachment style on self-care and outcomes in diabetes. *Psychosom Med* 2004;66:720-8.

גישה כזו, מחייבת את המבטחים להקצות את המשאבים הדרושים על-מנת לחסוך מאוחר יותר את העלויות האדירות של טיפול בחולי סוכרת.

בגישה הוליסטית השמה את החולה במרכז, יהיה זה מובן מאליו כי ככל שהחולה יטופל באינטולין מוקדם יותר, כך ייטב. השימוש באינטולין כטיפול תחליפי מובן מאליו ולא כמוצא אחרון, ישנה את גישת החולים, יגביר היענות וקורב לוודאי יצליח למנוע את מעגל הקסמים של העלייה במשקל והגדלת המינון הנובעת בעיקר מן השינוי הדרסטי שהאינטולין מחולל, כשהוא ניתן בשלבים מתקדמים ובהיעדר איזון.

גישה הוליסטית תתייחס לתרופות שהחולה יקבל כאל תוספים לשמירת הבריאות ותזכה להיענות. נראה היום, שכל הנתונים מצביעים על כך שסטטין, חוסם ACE, אספירין ומתפורמין חייבים להיותן מייד עם האבחנה. השאלה באיזה מן התכשירים יש להשתמש היא משנית, כיוון ששימוש תוך ניטור תוצאות ממילא יכוון לתכשיר האופטימלי לכל חולה.

כדי לצאת לדרך חדשה בהתמודדות עם מגפת הסוכרת, אנו זקוקים לחפא מומחה לסוכרת מסוג חדש: רופא משפחה או פנימאי, שיקבל על עצמו כמשימה לעבוד מול קבוצת חולים ויועך על פי התוצאות.

פרופ' מרדכי רביד, המרכז הרפואי מעייני הישועה, בני-ברק, הפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל-אביב

רשימת מקורות

1. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors and 12 yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-44.
2. Manson JE, Colditz GA, Stanpfer MJ, et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med* 1991;151:1141-7.
3. Mannuel DG, Schultz SE. Health-related quality of life and health adjusted life expectancy of people with diabetes in Ontario Canada 1996-97. *Diabetes Care* 2004;27:407-14.
4. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, et al. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic disease, stroke and death: a population based study of 13000 men and women with 20 years follow-up. *Arch Intern Med* 2004;164:1422-6.
5. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in US death from coronary disease 2000 – 1980. *N Engl J Med* 2007
6. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
7. Rachmani R, Slavachevski I, Berla M, et al. Teaching and motivating patients to control their risk factors retards progression of cardiovascular as well as

מה ניתן ללמוד ומה ניתן ליישם מהמידע העומד לרשותנו?

אין כל ספק, כי מדיניות הטיפול הנוכחית מפגרת אחרי המידע, מאחרת בהתערבות ומתפשרת על ערכי ביניים. הקושי נעוץ בתובנה של הרופאים המועברת באוסמחה לחולים כי חולה המקבל טיפול אינטנסיבי הוא חולה יותר כאשר המצב בפועל יכול להיות הפוך, וכי אין להוסיף או להעמיק התערבות טיפולית אלא כשיש לכך הוריות ברורות. הקושי השני במערכות רפואה מנוהלת (Managed Care), הוא במדיניות המבטחים שהיא לרוב קצרת ראות ומחשבת את ההוצאה המיידית לטיפול ואינה נוטה להשתכנע בערך הכלכלי של מניעה ראשונית ושניונית אלא באיחור רב.

הטיפול הנכון בחולה סוכרת הוא הדוגמה הקלאסית ביותר לגישה הוליסטית במובן הנכון של מושג זה. הבעיה היא שתכנית טיפול הוליסטית היא עתירת פתרונות וגורמת לחולה לשינוי כל כך דרסטי באורח חייו, עד שקיימת סכנה ממשית ליצירת התנגדות ולירידה דרסטית בהיענות, אשר הרופא במערכת ציבורית עמוסה אינו מסוגל להתמודד עמה. בניגוד לשפע המחקר בשאלות של בחירת סוגי תרופות וציודים שונים, מעט מאוד מחקר מוקדש לליבון הגישה הנכונה לחולים, על-מנת להבטיח היענות לטיפול והתמדה^{19,20}.

נראה לי, כי השינוי בגישה העקרונית לחולה הסוכרתי חייב להתבסס בתודעת הרופאים ובתודעת המבטחים (במצאות הישראלית – הנהלות ארבע קופות החולים).

הסיסמה שתבטא טוב ביותר את הגישה הטיפולית ההוליסטית היא "מוקדם יותר ואינטנסיבי יותר תוך מזעור הפגיעה באיכות החיים, ואבטחת שיתוף הפעולה של החולה".

גישה ידידותית לחולה צריכה לכלול מערך הסבר וחיון על מטרות הטיפול שאינם מספרים, אלא שאיפה להשגת ערכים קרובים ככל האפשר לנורמה בשלושת הפרמטרים העיקריים עליהם אפשר להשפיע – ערכי לחץ הדם, הרכב שומני הדם ואיזון הסוכר. הגישה חייבת לתת בידי החולה אמצעים לניטור, כלומר, כלי מדידה ויכולת להבין תוצאות מעבדה, חייב להתקיים דיאלוג של שווים בין החולה לרופא ויש להיפטר ככל האפשר מן הגישה הפטרנליסטית המתסכלת את החולה ומעוררת התנגדות. תובנה נכונה על ערכם של אמצעי הטיפול וחשיבות סילוקם של מפגעי אורח החיים כמו עישון, היעדר פעילות גופנית, עודף משקל ותזונה לקויה יכולים להעמיד את החולה כאחראי לבריאותו וכמנהל תכנית הבריאות שלו בעזרת הרפואה ולא כאדם פסיבי מסכן המטלטל בין גורמי הטיפול השונים.

גישה כזו מחייבת בניית דור רופאים שיוכלו להתמודד עם מכלול הבעיות של חולי סוכרת תוך הקטנת שימוש ביועצים וכאשר היועצים באים אל החולה והוא אינו מטולטל ביניהם.

סוכרת, הפרעות קוגניטיביות ודמנציה

פרופ' נתן בורנשטיין

והפרעה קוגניטיבית². גם מחקר פרמינגהם מצא קשר בין סוכרת לירידה בזיכרון ותפקוד קוגניטיבי⁸. במטה-אנליזה של סקירת 40 מחקרים שדנו בנושא נמצא, כי רוב המחקרים אמנם מצאו קשר בין סוכרת להפרעה קוגניטיבית ודמנציה, אך לא כולם⁹. בסקירה כוללת אחרת של מחקרים תצפיתיים פרוספקטיביים, מצאו המחקרים כי לאנשים עם סוכרת היו פי 1.2–1.5 שינויים בפרמטרים קוגניטיביים במהלך המחקר מאשר לחבריהם הלא סוכרתיים³. מחקרים מסויימים הראו כי הסוכרת קשורה פחות להתפתחות מחלת אלצהיימר ויותר להתפתחות דמנציה ווסקולרית, כפי שהראו התוצאות במחקר העוקבה של וטרדם² ומחקר הנוולו¹⁰.

אתיולוגיה ומנגנונים להתפתחות דמנציה בחולי סוכרת

המכנים הנאורו-ביולוגי שבו סוכרת גורמת לירידה קוגניטיבית ודמנציה לא ברור לגמרי, אך קשור נראה לאינטראקציה בין המטבוליזם הלא תקין

(mild cognitive impairment) הכוללות ירידה בזיכרון, פגיעה בתפקודים מנהליים וכן בין סוכרת ודמנציה בכלל. המחקרים שבדקו את הקשר בין סוכרת לירידה קוגניטיבית היום ברובם מסוג של case-control עם בעיות מתודולוגיות, כולל הטרוגניות בבחירת הבדיקות והמדדים שהגדירו את הירידה הקוגניטיבית. כמו כן, פרמטרים היכולים להשפיע על הקוגניציה כדפרסיה, שתית אלכוהול, תרופות ומחלות סיסטמיות לא נלקחו בדרך כלל בחשבון במחקרים אלו. מחקרי עוקבה פרוספקטיביים היום מועטים ביותר והניבו תוצאות סותרות. במחקר של 1,500 מבוגרים הגרים בקהילה שעברו מבחנים לזיכרון ותפקודים מנהליים, לא נמצא הבדל בין הסוכרתיים ללא סוכרתיים לאחר שהתוצאות תוקנו לגיל, יתר לחץ דם, דיכאון והשמנת יתר⁵. במחקר הקנדי לגילאים המבוגרים לא נמצא קשר בין דמנציה או ירידה קוגניטיבית וסוכרת⁶. לעומת המחקרים שהוזכרו, מצאו ההולנדים במחקר Zutphen שכלל אנשים מבוגרים הגרים בקהילה, קשר בין הסוכרת

מחלת האלצהיימר ומחלת הסוכרת מסוג 2 הינן שתי מחלות נפוצות בגיל המבוגר, הגורמות לנכות קשה, הפרעה תפקודית משמעותית וירידה קשה באיכות החיים. השכיחות של סוכרת באנשים מעל גיל 65 הגרים בקהילה הינה של 8.5%, כפי שנצפתה במחקר PAQUID¹ ו-11.4% בגילאים בין 55–99 במחקר וטרדם². באיחפה מעריכים, כי שכיחות הדמנציה הינה של 6.4% באנשים מעל גיל 65 (4.4% אלצהיימר, 1.6% דמנציה ווסקולרית ו-0.4% דמנציות אחרות). שכיחות הדמנציה בכלל עולה עם הגיל ונעה בין 1.2% בגילאים בין 65–69 ועד 28.5% בגילאים מעל 90. השכיחות של דמנציה ווסקולרית מוערכת בכ-0.3% בגילאים 65–69 עד 5.2% בגילאים מעל 90³. דמנציה שכיחה יותר בנשים מאשר בגברים בגילאים מעל 80.

הקשר בין סוכרת להפרעות קוגניטיביות תואר לפני 80 שנה על-ידי ROOT-MILES⁴. מספר סקירות אפידמיולוגיות הוכיחו את הקשר בין סוכרת לבין הפרעות קוגניטיביות ביוניות

למרות שידוע שלסוכרת יש השפעה על תפקודים קוגניטיביים ושהיא קשורה להתפתחות דמנציה, עדיין לא ברור מהם המנגנונים שבגינם היא משפיעה על התפתחות הירידה הקוגניטיבית



בסוכרת ובין סוכרי סוכרת ייחודיים אחרים¹¹. בעצם היות הסוכרת גורם סיכון לטרשת עורקים, היא יכולה לגרום לירידה קוגניטיבית ודמנציה על-ידי ההפרעה הווסקולרית ההמונימית בעקבות פגיעה בתפקוד האנדוטל בדפנות כלי הדם ועל-ידי כך פגיעה בתגובה הווסקולרית של כלי הדם ומאידך לגרום לאוטמים מרובים ברקמת המוח ועל-ידי כך לדמנציה ווסקולרית (multi-infarct dementia). מצד שני ידוע, כי מחלות כלי הדם המוחיים ואוטמים יכולים להוות טריגר להתפתחות מחלת אלצהיימר וכך, שתי הפתולוגיות הללו למעשה מתחברות ומשולבות זו בזו. הוכח, כי גליקוליזציה מתקדמת יכולה לגרום להעצמת רעילות של העמילואיד ביתא ועל-ידי זה להתפתחות דמנציה מסוג אלצהיימר. במודלים בחיות הראו כי ירידה במעבר כולינרי במחוסם דם-מוח, יכולה להוות טריגר להתפתחות ירידה קוגניטיבית ואלצהיימר^{12,13}.

דמנציה לאחר שבץ מוח

נושא מעניין אחר הוא התפתחות דמנציה לאחר

אירוע מוחי וסקולרי אסכמי-Post Stroke Dementia (PSD). כ-25% מהחולים לאחר אירוע מוחי, יפתחו דמנציה במהלך של שישה חודשים לאחר האירוע. אך מעט ידוע מהם גורמי הסיכון או סמנים אחרים, המנבאים התפתחות דמנציה לאחר שבץ מוח. Stewart & Liolista¹⁵ סקרו את הספרות על-מנת לבדוק את התרומה של סוכרת להתפתחות דמנציה לאחר אירוע מוחי אסכמי ומצאו תוצאות לא חד משמעיות ואף סותרות. לאחרונה, מצא Desmond¹⁶ כי 26.3% מהחולים אחרי שבץ מוח פתחו דמנציה ובניתוח רגרסיה נמצא כי סוכרת היתה קשורה להתפתחות הדמנציה (סיכון יחסי (RR) = 1.8). Henon וחבריה¹⁷ מצאו, כי במעקב של 3 שנים 28.5% מהחולים היו דמנטיים, כאשר רובם פתחו את התופעה לאחר כחצי שנה. בניתוח התוצאות מנבאי הדמנציה מלבד גיל היו סוכרת, חומרת השבץ ואוטמים קטנים "שקטים". יתכן, שיש אפשרות להניח כי בחולים סוכרתיים התפתחות הדמנציה מואצת יחסית ולא שהסוכרת לכשעצמה גורמת להתפתחות הדמנציה לאחר שבץ מוח.

מניעה וטיפול

1. ידוע, כי שילוב של סוכרת עם גורמי סיכון ווסקולריים אחרים, בעיקר עם יתר לחץ דם, גורם להגברת הסיכון להתפתחות הפרעה קוגניטיבית. נמצא, כי לתרופות המורידות לחץ דם ורמת כולסטרול יש השפעה מיטיבה על התפתחות דמנציה אך עדיין לא נמצאה אותה התוצאה בתרופות נגד סוכרת, המורידות את רמת הגלוקוז בדם. 2. במחקרים מסוימים נמצא, כי טיפול הורמונלי חלופי משפר את התפקוד הקוגניטיבי וגם את הפרוטאינומיה הנגרמת על-ידי סוכרת ויתר לחץ דם ולכן ייתכן כי טיפול הורמונלי חלופי ישיג תוצאות מיטיבות בחולי סוכרת וימנע או יעכב התפתחות דמנציה. 3. הוכח גם כי לא רק ההפירגליקמיה הינה הרסנית למוח אלא גם לפגם בפעילות האינסולין על המוח יש חשיבות ולכן ייתכן וטיפול באינסולין לא רק שיאזן ויוריד את רמת הגלוקוז, אלא גם תהיה לו השפעה ישירה מיטיבה על המוח¹⁴. **לסיכום:** סוכרת בהחלט משפיעה על תפקודים קוגניטיביים וקשורה להתפתחות דמנציה. עדיין לא ברורים המנגנונים שבגינם הסוכרת משפיעה על התפתחות הירידה הקוגניטיבית. התקדמות והתפתחות בהבנת התהליכים בהם סוכרת גורמת להתפתחות ירידה קוגניטיבית ומחלת אלצהיימר יעזרו בפתוח אסטרטגיות מניעה מחד גיסא ותכשירים ותחופות חדשות שיגנו על המוח בפני אותן תוצאות ההרסניות של הסוכרת, מאידך גיסא.

**פרופ' נתן בותשטיין, מנהל יחידת שבץ-מוח,
המחלקה הניירולוגית, המרכז הרפואי ע"ש
סוראסקי, ת"א**

רשימת מקורות

1. Bourdel-Marchasson I et al. Prevalence of diabetes and effect on quality of life in older French living in the community: the PAQUID Epidemiological Survey. J. Am Geriatr Soc 1997;45:295-301
2. Ott A et al. Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam Study. Diabetologia 1996;39:1392-7
3. Lobo A et al. Prevalence of dementia and major subtypes is Europe: a collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology 2000;54:54-59
4. Miles WR, Root HF. Psychologic tests applied to diabetic patients. Arch Intern Med 1922;30:767-77
5. Scott RD et al. The association of non-insulin-dependent diabetes mellitus and cognitive function in an older cohort. J Am Geriatr Soc 1998;46:1217-22
6. Ebly EM et al. Results from the Canadian Study of Health and Aging. Arch Neurol. 1995;52:612-9
7. Kalmijn S et al. Glucose intolerance, hyperinsulinemia and cognitive function in a general population of elderly men. Diabetologia 1996;39:1096-102
8. Elias PK et al. NIDDM and blood pressure as risk factors for poor cognitive performance. Diabetes Care 1997;20:1388-95
9. Cukierman et al. Cognitive decline and dementia in diabetes – systematic overview. Diabetologica. 2005;48(12) 2460-9
10. Curb JD et al. Longitudinal association of vascular and Alzheimer's dementias, diabetes and glucose intolerance. Neurology 1999;52:971-5
11. Strachan MW et al. Is type II diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? A critical review of published studies. Diabetes Care 1997;20:438-45
12. Pasquer F. et al Diabetes Mellitus and Dementia. Diabetes Metab. 2006;32:103-14
13. Whitmer RA. Type 2 diabetes and risk of cognitive impairment and dementia. Current Neurol Neurosci Rep. 2007; 7 (5): 373-80
14. Gispen WH, Biessels GJ. Cognition and synaptic plasticity in diabetes mellitus. Trends Neurosci 2002;23:542-9
15. Stewart R, Liolista D. Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. Diab Med 1999;16:93-112
16. Desmond DW et al. Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke. Neurology 2000;54:1124-31
17. Henon H et al. Post stroke dementia: incidence and relationship to post stroke cognitive decline. Neurology 2001;57:1216-22



בשנת 2004 חברו יחד פרופ' מיכה רפפורט ממרכז רפואי אסף הרופא, ד"ר אילנה הרמן ממרכז רפואי סורוקה ופרופ' איתמר רו ממרכז רפואי הדסה ירושלים, שלושתם פנימאים העוסקים בסוכרת, כדי להפיק קווי הנחייה ונייר עמדה משותף לחברה הישראלית לרפואה פנימית ולאגודה הישראלית לסוכרת, בנושא שהופץ לכלל הרופאים הפנימאים בישראל. הסקירה הנוכחית מתבססת על נייר עמדה זה, ומעדכנת אותו

פרופ' מיכה רפפורט

ההתמודדות עם מחלת הסוכרת קשה, ארוכה ומתסכלת. במישור הציבורי, שכיחות הסוכרת עולה בצורה מדאיגה – הן בארצות המפותחות בהן נהוג סגנון חיים מערבי והן בארצות מתפתחות. במישור האישי, חלק ניכר מחולי הסוכרת ואולי אף רובם, אינם מגיעים ליעדים הטיפוליים הרצויים באיזון הסוכר ואיזון המחלות הנלוות לסוכרת, קרי השמנה, יתר לחץ דם ויתר שומני הדם. יתרה מכך, מעקב ארוך טווח מלמד כי רמות הסוכר נוטות לעלות עם השנים בחולי סוכרת ללא קשר לסוג הטיפול אותו הם מקבלים. המסקנה המתבקשת היא לא "הרמת ידיים" נוכח הקשיים אלא להיכף, שימוש מושכל ויעיל יותר באמצעים הטיפוליים הזמינים אשר בידון, כדי לשפר את הטיפול בחולי הסוכרת ולהפחית את התחלואה שלהם.

סקירה זו מוקדשת, לכן, לשאלת איזון הסוכרת של החולה המאושפז. שאלה זו חשיבותה רבה, משום שחולי הסוכרת המאושפזים נחשבים כקבוצת החולים הקשה ביותר במחלקות האשפוז הכלליות והייחודיות ומאופיינים ע"י תחלואה ותמותה מוגברות בהשוואה למאושפזים ללא סוכרת. עד לאחרונה, לא היו בנמצא הסכמות באשר לצורך ולמידת האיזון הרצוי של רמות הסוכר בזמן אשפוז. בשנים האחרונות הופיעו מספר מאמרים חשובים בעיתונות בין לאומית מובילה, שהראו כי איזון סוכרת בזמן אשפוז קצר טווח של ימים ספורים יכול, ואכן משפר בצורה משמעותית, את התחלואה והתמותה של חולים הנמצאים ביחידות לטיפול נמרץ. בעקבות תוצאות מעודדות אלו, הלכה והתבססה בשנים

איזון

סוכרת באשפוז-

תמונת מצב והנחיות קליניות



האחרונות גישה רפואית השונה מהמקובל עד כה, כולל ניירות עמדה חשובים בין לאומיים, המעודדת איזון הדוק של רמות סוכר באשפוז. יחד עם זאת חשוב להדגיש, כי הנתונים התומכים באיזון סוכר הדוק באשפוז, רובם ככולם ביחידות לטיפול נמרץ ואין כיום עדיין מידע מבוסס נתונים המוכיח כי גישה זו מיטיבה גם עם החולים המאושפזים במחלקות האשפוז הכלליות. שאלת ישימות ויעילות של איזון הסוכרת של החולים המאושפזים במחלקה הפנימית או הניתוחית הכללית נשארת עדיין פתוחה, ומחכה לתוצאות מחקרים נוספים.

רקע

חלק ניכר מהחולים המאושפזים בכל רגע נתון במחלקות הפנימיות והכירורגיות של בתי החולים, לוקים בסוכרת. האחד המדויק של חולים עם סוכרת בקרב המאושפזים אינו ידוע ונע בין 10% ללמעלה מ-30%. קרוב לוודאי שהשכיחות האמיתית של סוכרת בקרב המאושפזים גבוהה אף יותר, בהתחשב בכך שחלק ניכר מהם אינם מאובחנים או מדווחים כחולי סוכרת בעת שחרורם. החולים הסוכרתיים המאושפזים, מהווים את קבוצת החולים הקשים והמורכבים במחלקות הפנימיות והכירורגיות, ומאכלסים את היחידות לטיפול נמרץ לבבי, נשימת, יחידות הדיאליזה ומחלקות לניתוחי לב, שם מספרם היחסי גבוה יותר בהשוואה לכל קבוצת חולים אחרת. במקרים רבים איזון הסוכרת של חולים אלו לקוי בבואם, בהשוואתם ובצאתם מאשפוז. חלק מהחולים מאובחנים לראשונה כחולי סוכרת רק בזמן אשפוזם וחלק אחר נחשף לראשונה לרפואת סוכרת עדכנית רק בזמן אשפוז.

עד לאחרונה, לא היה בממצא נייר עמדה מוסכם מטעם גוף מקצועי בר-סמך, הקובע מדיניות והנחיות באשר לצורך באיזון ומידת האיזון הרצוי של רמות הסוכר אצל חולי סוכרת באשפוז, בין אם מדובר בחולים ידועים ובין אם מדובר בחולים שמחלתם נתגלתה בזמן האשפוז. בשנים האחרונות, ראו אור שני ניירות עמדה חשובים: האחד, שפורסם כבר בחודש דצמבר 2003 מטעם האיגוד האמריקאי של אנדוקרינולוגים קליניים¹ וזכה לעדכון נוסף בשנת 2006 והשני, סקירה מקיפה מטעם "הוועדה האמריקאית לסוכרת בבתי חולים"². ניירות עמדה אלו סוקרים בצורה מקיפה את הספרות העדכנית בנושא ומכילים לראשונה הנחיות ברורות בנושא חשוב זה.

סקירה זו, בנושא האיזון של חולה הסוכרת באשפוז היא פרי שיתוף פעולה בין האגודה הישראלית לסוכרת והחברה הישראלית לרפואה פנימית ומסתמכת על ניירות העמדה הבין לאומיים שהוזכרו, על ספרי רפואה כלליים וייחודים לסוכרת ועל ניסיון קליני רב שנים. עקב קוצר היריעה מתמקדת הסקירה באיזון סוכרת ע"י תרופות בחולים בוגרים ולא כוללת התייחסות לאיזון סוכרת בילדים או בנשים הרות. כמו כן, לא נכללת התייחסות לפן התזונתי או הסייעודי של ניהול חולה הסוכרת המאושפז.

כדי להציג את הנושא הסבוך הזה בצורה הבהירה ביותר נשאלו ונענו השאלות הבאות:

האם סוכרת לא מאוזנת כרוכה בתחלואה או בתמותה יתר באשפוז?

ספרות רפואית עשירה מראה באופן חוזר ונשנה שרמות סוכר גבוהות, בין אם בחולי סוכרת ידועים ובין אם בחולים שמחלתם אובחנה לראשונה בזמן אשפוז, כרוכה בעליה משמעותית ביותר בתחלואה ותמותה בזמן האשפוז. נתונים אלו נכונים במגוון של מחלות ומחלקות אשפוז. במחלקות הפנימיות והכירורגיות הכלליות התמותה עולה פי 2.7 בחולי סוכרת ידועים ומגיעה עד פי 18 בחולים עם סוכרת שלא אובחנה קודם לכן. מהלך האשפוז בחולי הסוכרת במחלקות הפנימיות והכירורגיות ארוך, מורכב ומצריך אשפוז ביחידות לטיפול נמרץ יותר מאשר חולים ללא סוכרת. תמונה דומה, קרי עלייה משמעותית בתמותה ובתחלואה, נצפתה במחלקות לטיפול נמרץ למיניהן, יחידות לטיפול באוטם בשריר הלב, מחלקות לניתוחי לב, ובחולים עם אירוע מוחי חריף, אוטם או דימום. נמצא קשר ישיר בין רמות הסוכר והעלייה בתחלואה והתמותה המתחילה להופיע ברמות סוכר החורגות אך במעט מהסף האבחוני העליון < 126 מג% בצום. עיקר העלייה בתחלואה והתמותה בחולי הסוכרת המאושפזים נגרם עקב מחלות קרדיווסקולריות וזיהומיות, אם כי קיימת עליה במגוון מחלות חריפות אחרות כמו פגיעה עצבית ואי ספיקה כליתית חריפה. נתונים אלו מצביעים על כך שסוכרת בכלל, וסוכרת לא מאוזנת שנתגלתה לראשונה בזמן אשפוז עקב מחלה חריפה בפרט, כרוכות בתחלואה ותמותה מוגברות באשפוז. יחד עם זאת חשוב לציין, כי אין בתצפיות אלו כדי לקבוע קשר סיבתי בין רמות סוכר מוגברות וחומרת מחלתם של חולי הסוכרת המאושפזים.

כיצד היפרגליקמיה מחמירה בתחלואה?

מחקרים מרובים, חלקם במודלים ניסויים בחיות ותרבויות רקמה וחלקם תצפיות בבני אדם בריאים וחולי סוכרת, מראים כי רמות סוכר מוגברות יכולות בפרק זמן קצר, הנמדד בשעות וימים, לגרום לעלייה בתחלואה ובתמותה במספר מנגנונים. היפרגליקמיה בנוכחות חוסר מלא או יחסי באינסולין גורמת למעבר ממטבוליזם גליקוליטי לפרוק שומן וכתוצאה מכך לעלייה ברמות חומצה לקטית, קטונים וחשוב מכל חומצות שומן חופשיות (FFA). העקה החימצונית מתגברת עקב עליה בכמות הרדיקלים החופשיים יחד עם עליה בגורמי שעתוק ומתווכי צמיחה למיניהם וזנק מתגבר לתאי האנדוטל ותאי שריר הלב. בסופו של התהליך מופיעה עלייה בנזק רקמתי בין אם איסכמי או דלקתי, עלייה במוות תאי מתוכנן (אפופטוזיס) וקושי בהחלמת הרקמה הפגועה. במקביל לפגיעה בשריר ודופן כלי הדם, ניזוקה המערכת החיסונית עקב פגיעה תפקודית בתאי הדם הלבנים נאוטרופילים ולימפוציטים, הבאה לידי ביטוי בפגוציטוזיס וכמוטקסיס מופחתות וירידה בפעילות נוגדים ומערכת המשלים, הגורמים להחמרה בסיבוכים זיהומיים. חשוב לציין, שמתן אינסולין יכול

למתן ואף למנוע נזקים אלו. השפעתו המיטיבה של אינסולין מתווכת בחלקה ע"י הפחת ברמות סוכר ובחלקה קרוב לוודאי ע"י מנגנון שאינו תלוי סוכר.

האם איזון סוכרת טוב יותר משפר תחלואה/תמותה באשפוז?

שאלה זו, ללא ספק, היא השאלה המרכזית הנשאלת באשר לאיזון סוכרת בחולים המאושפזים. מספר עבודות שפורסמו בשנים האחרונות בעיתונות רפואית יוקרתית, מראות כי איזון טוב יותר של רמות סוכר בחולה המאושפז גורם לירידה משמעותית ביותר בתחלואה ותמותה תוך אשפוז, ואף משפר את מהלך מחלתם של חולים אלו לאחר שחרורם. עבודות אלו, רובן ככולן נעשו ביחידות לטיפול נמרץ כירורגי או לבבי, או לאחר ניתוח לב פתוח. מחקר שפורסם בשנת 2001 בעיתון New England Journal of Medicine³ הראה כי איזון סוכר אינטנסיבי ע"י מתן אינסולין תוך ורידי לחולים היפרגליקמיים שאושפזו ביחידה לטיפול נמרץ כירורגי, הביא לשיפור משמעותי של 40% עד 30% בתמותה בזמן שהותם ביחידה לטיפול נמרץ ובבית החולים בהתאמה, בהשוואה לחולים שאיזון הסוכר שלהם היה פחות מיטבי. ערך הסוכר הממוצע של החולים שאוזנו היטב היה 103 מג%, בהשוואה ל-153 מג% בחולים שלא אוזנו בצורה מיטבית. מחקר נוסף שהראה תוצאות דומות הוא מחקר ה-DIGAMI⁴. מחקר זה, שערך בחולי סוכרת עם אוטם חריף בשריר הלב, הראה שאיזון סוכר מיטבי ע"י מתן תוך ורידי של אינסולין באשפוז ומתן אינסולין תת עורי במשך שלושה חודשים לאחר מכן, הביא לירידה יחסית של כ-30% בתמותה באשפוז ובמשך למעלה משלוש שנים לאחר מכן. ערך הסוכר הממוצע בקבוצת החולים שאוזנה בצורה מיטבית היה 170 מג%, בהשוואה לערך של 210 מג% בקבוצת הטיפול המקובל והתוצאות הטובות ביותר נצפו באותם חולים שלא טופלו באינסולין קודם לאשפוזם. סדרת מחקרים נוספת⁵ שבוצעה החל משנת 1999 במחלקות ניתוחי לב פתוח, הראתה כי מתן אינסולין תת עורי או בעירי תוך ורידי לחולים לאחר ניתוח מעקפים, הפחית בצורה משמעותית את זיהומי הפצע הניתוחי ואת התמותה שלאחר ניתוח. רמת הסוכר המיטבית בחולים אלו הייתה נמוכה מ-150 מג%. המחקר היוקרתי העדכני ביותר העוסק בנושא, פורסם אף הוא בתחילת שנת 2006 בעיתון New England Journal of Medicine⁶ על ידי אותה קבוצה בלגית שפרסמה את מאמרה הראשון בשנת 2001. עבודה זו הראתה יתרון לאיזון סוכר הדוק בתחלואה ובתמותה גם אצל קבוצת חולים אשר שהתה בטיפול נמרץ כללי. מחקרים אלו ואחרים, מדגישים את הצורך להגיע לאיזון מיטבי של רמות סוכר בחולה הסוכרת המאושפז. יחד עם זאת, חשוב להדגיש כי מחקרים אלו, חשובים ככל שיהיו, כללו מספר מועט יחסית של חולים, בוצעו בתת קבוצות ייחודיות של מאושפזים, בדרך כלל בטיפול נמרץ, ולא זכו עדיין לאישוש על ידי מחקרים חוזרים. יתרה מכך, לא קיימים מחקרים דומים שבוצעו במחלקות

לסיכום: מצד אחד, לא ניתן להתעלם מהנתונים התומכים באיזון סוכרת מיטבי באשפוז ומצד שני, נתונים אלו אינם בהכרח גורפים או ישימים לכלל חולי הסוכרת המאושפזים במחלקות הפנימיות והכירורגיות. במחלקה הפנימית והכירורגית הכללית קיים קושי יחסי לניטור הדוק של רמות הסוכר בהשוואה ליחידות לטיפול נמרץ. יתרה מכך, איזון סוכרת הדוק על אחת כמה וכמה בחולה הסוכרתי המורכב המאושפז, אינו נטול סיכונים ובמיוחד תת סוכר הדם. המסקנה המתבקשת היא שיש לאזן את החולה הסוכרתי המאושפז בצורה מיטבית ככל הניתן ליישום בהתאם לתנאי האשפוז והניטור, תוך הקפדה מרבית על מניעת תת סוכר הדם.

מהם ערכי הסוכר המומלצים ואצל מי מהחולים?

ההמלצה המקובלת המתבססת על ערכי המטרה של סוכר המדווחים בספרות הרפואית, היא לנסות לשמור את ערכי הסוכר הממוצעים של חולה הסוכרת המאושפז בטווח שבין 110 מג% בצום ועד ערך מקסימלי של 180 מג% לאחר ארוחות. חשוב להדגיש, כי איזון הסוכרת של החולה במחלקות האשפוז הכלליות מהווה פשרה בין הרצוי למצוי. ברור, שאין ערך סוכר אחד המתאים או הניתן ליישום לגבי כלל החולים. ערך הסוכר המומלץ, מן הראוי שיהיה בתחום האסימפטומטי, קרי ללא שיגורם הסתמנות הנובעת מתת או יתר סוכר הדם, בר יישום בתנאי האשפוז של אותו חולה, מותאם למאפייני המחלה האישיים של כל חולה ונמוך ככל האפשר בהתחשב במגבלות האמורות.

מהי שיטת האיזון המומלצת?

חלק ניכר מחולי הסוכרת המאושפזים, מטופלים על ידי תרופות היפוגליקמיות פומיות. אין בספרות מחקרים משמעותיים שבדקו את הקשר בין איזון סוכרת באשפוז על ידי תרופות אלו ותוצאות האשפוז במונחים של תחלואה ותמותה. חשוב לזכור, כי חלק ניכר מהחולים המגיעים לאשפוז ומטופלים על ידי טיפול פומי, אינם מאוזנים כראוי עוד קודם לאשפוזם עקב סיבות רבות, ביניהן אי התאמה של תרופות אלו למצבם. יתרה מכך, השימוש בתרופות הגורמות לשחרור אינסולין לא מבוקר מהלבלב כמו סולפונילאוריאה או מטגלינידים בזמן אשפוז עם מחלה חריפה, אינו מומלץ עקב מספר מאפיינים המגבילים את השימוש בהם וחושפים את החולה המטופל לסכנת תת סוכר הדם, כגון: זמן תגובה איטי, משך פעולה ארוך ותזונה לקויה או לא סדירה. השימוש בתרופות אחרות כמו מטפורמין או גליטזונים, מוגבל עקב הוראות נגד יחסיות או מוחלטות כמו אי ספיקת לב או אי ספיקת כליות, השכיחות בחולה הסוכרת המאושפז. הכלי הטיפולי היחיד המאפשר גמישות, עוצמה ומהירות הנוחים לאיזון חולה הסוכרת באשפוז, הוא אינסולין. חשוב להדגיש, שכל העבודות שהראו כי איזון מיטבי של סוכרת באשפוז משפר את התחלואה והתמותה של חולי סוכרת עשו שימוש באינסולין בצורות מתן

שונות. בהקשר זה חשוב לציין עבודה שבוצעה ע"י ד"ר אנדראס בוקס, ממחלקה פנימית ג' בבית החולים אסף הרופא. בעבודה זו אוחזו בצורה הדוקה כ-80 חולים במחלקה פנימית במשך אשפוז ממוצע של 4 ימים, על ידי טיפול רב זריקות באינסולין, ללא שנגרמו אצלם אירועים חריגים של היפוגליקמיה. מסקנת העבודה היא שאיזון הדוק של רמות סוכר במחלקה הפנימית הוא ישים וגם יעיל. סקירה זו אינה יכולה, מטבע הדברים, להכיל הנחיות פרטניות לגבי אופן ושיטת האיזון על ידי אינסולין באשפוז והקורא מופנה לסקירות רחבות היקף בנושא. הטיפול באינסולין מומלץ במיוחד אצל החולה המורכב, הדינמי והקשה, בין אם הוא נמצא במחלקה לטיפול נמרץ או במחלקת אשפוז כללית, בחולה התלוי באינסולין, החולה שאינו מאוזן, החולה המאופיין על ידי תנודות קיצוניות ברמות סוכר, החולה לקראת ואחרי ניתוח והחולה המטופל בגלוקוקורטיקוסטרואידים. היבטים מעשיים כלליים של איזון ע"י אינסולין באשפוז, כוללים:

1. הימנעות משימוש בסרגל איזון קשיח (Sliding Scale) – שיטה, שתדומתה לאיזון לא הוכחה ועשויה להיות מסוכנת לחולה.
2. הקפדה על משמעות תזונתית וטיפולית – סדר יום קבוע.
3. הימנעות ככל הניתן מאיזון סוכר לילי, הגורם לתת סוכר הדם.
4. הקפדה על מתן טיפול, גם אם ערך הסוכר הנמדד לפני המתן תקין או נמוך בהיעדר הסתמנות קלינית של תת סוכר הדם.
5. מתן טיפול על סמך זיהוי דפוס של ערכי סוכר במשך היממה ולא בדיקות מזדמנות.
6. הימנעות מתת מיון תוך ניטור צמוד.
7. חשוב מכל – התאמה אישית של תוכנית הטיפול למאפיינים של כל חולה.

הנחיות טיפוליות לאחר השחרור - האם הן מוצדקות?

סוכרת היא מחלה כרונית רבת שנים וניהולה נעשה מחוץ לבית החולים, על ידי רופאים ראשוניים ועל ידי מרפאות סוכרת רב תחומיות ייחודיות. איזון הסוכרת נוטה להשתבש בחלק ניכר מהחולים בזמן האשפוז עקב מחלתם החריפה, השינוי בתזונה והפעילות הגופנית וסדר היום השונה. יחד עם זאת, חלק ניכר מחולי הסוכרת אינם מאוזנים בבואם ובצאתם מאשפוז, אינם מאובחנים כחולי סוכרת בקהילה, אינם נמצאים במעקב מסודר של מרפאת סוכרת או מטופלים בטיפול מוטעה או לא מספק. השהות במחלקת אשפוז היא עבור חלקם המכנס הראשון עם רפואת סוכרת עדכנית. מכאן נובע, שלמחלקה הפנימית יש תפקיד חשוב ביותר באבחנה, קביעת טיפול ראשוני והנחיות באותם חולי סוכרת, שאינם נמצאים במעקב מסודר של מרפאות סוכרת בקהילה.

מה הגישה המומלצת לגבי החולה הפרה-סוכרתי?

חולים רבים עם קדם סוכרת מאושפזים בעיקר במחלקות הפנימיות. חולים אלו מאופיינים על ידי

רמות סוכר בצום הגבוהות מ-100 מג% או רמות לאחר העמסת סוכר בטווח שבין 140-200 מג%. חולים הלוקים ביתר שומני הדם, משקל עודף ובעיקר השמנה מרכזית, יתר לחץ דם או מחלות קרדיו-וסקולריות כמו תסמונת תעוקתית או איתור מוחי, או בעלי רקע משפחתי של סוכרת מוגדרים גם הם כקדם-סוכרת. קבוצת חולים זו, הגדולה לאין ערוך מחולי הסוכרת המאובחנים, נמצאת בסיכון יתר משמעותי לתחלואה ותמותה קרדיו-וסקולרית. טיפול מנע בגורמי הסיכון אצל חולים אלו, בין אם על ידי שינוי בהרגלי חיים ובין אם על ידי תרופות, מפחית במידה משמעותית את התחלואה והתמותה ואת הופעת הסוכרת אצלם. מכיוון שבדומה לחולי סוכרת, החולה עם קדם סוכרת אינו מאובחן פעמים רבות בהיותו בקהילה, תפקיד המחלקות הפנימיות הוא לאבחן ולהנחות טיפול בחולים אלו.

סיכום ומסקנות

- חלק ניכר מחולי הסוכרת המאושפזים אינו מאוזן.
- קיימות עדויות משמעותיות לכך שסוכרת לא מאוזנת כרוכה בתחלואה ובתמותה מוגברות בזמן אשפוז, ואיזון סוכרת טוב יותר בחלק מהחולים יכול לשפר תחלואה ותמותה.
- אין נתונים גורפים, חד משמעיים או ישימים לכלל החולים המאושפזים.
- יש צורך במחקרים נוספים לבדיקת הקשר בין איזון סוכרת לתחלואה/תמותה בחולה הסוכרת המאושפז.
- עד ביצוע מחקרים נוספים, איזון מיטבי של רמות הסוכר מומלץ במידת האפשר בכל חולי הסוכרת באשפוז, בהתחשב במאפיינים האישיים של כל חולה.
- אינסולין הוא הטיפול המועדף באיזון סוכר באשפוז.
- למחלקה הפנימית יש תפקיד חשוב ביותר בחינוך רפואי של חולים וצוות רפואי, כדי לשפר את איזון הסוכרת בחולה המאושפז והחולה בקהילה.

פרופ' מיכה רפפורט, מנהל מחלקה פנימית ג', השרות לסוכרת, יו"ר החטיבה הפנימית, מרכז רפואי אסף הרופא

רשימת מקורות

1. Inpatient Diabetes & Metabolic Control – Position Statement - American College of Endocrinology Dec 2003, 2006. www.aace.com/pub
2. Management of Diabetes & Hyperglycemia in Hospitals – Technical Review – The Diabetes in Hospitals Writing Committee Diabetes Care Feb 2004
3. Intensive Insulin Therapy In Critically Ill Patients Van den Berghe G et al. NEJM 345(19): 1359-1367 2001.
4. The Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) Trial Malmberg et al. Circulation 99: 2626-2632 1999.
5. Continuous Insulin Infusion Reduces Mortality in Patients with Diabetes Undergoing Coronary Bypass Artery Grafting Furnary et al. J Thoracic Cardiovascular Surgery 125: 1007-1021, 2003.
6. Intensive Insulin Therapy In Critically Ill Patients Van den Berghe G et al. NEJM 354(5): 449-61, 2006

היפרגליקמיה בחולים מאושפדים

היפרגליקמיה באשפוז הינה בעייה שכיחה, המגבירה את הסיכון לתחלואה ותמותה אצל חולים מאושפדים. אף על פי כן, הטיפול בה לקוי ומחייב שינוי הרגלי עבודה קיימים ע"י הצוות הרפואי המטפל

ד"ר גיל ליבוביץ

היפרגליקמיה הינה הפרעה מטבולית שכיחה המופיעה ב-25%-40% מהחולים המאושפדים בבתי חולים^{1,2}. בשני שליש מהמקרים מדובר בחולים עם סוכרת ידועה ובשאר המקרים היפרגליקמיה מופיעה משנית לסטרס, הנובע מהמחלה החריפה או כביטוי לסוכרת קיימת שלא אובחנה לפני האשפוז³. שכיחות מחלת הסוכרת נמצאת בעלייה מתמדת והוגדרה ע"י ארגון הבריאות העולמי כמגפה כלל עולמית. תדירות האשפוזים של חולים הסובלים מסוכרת גבוהה פי 3 מזו של חולים ללא סוכרת. לכן, צפוי ששכיחות הבעיה של סוכרת באשפוז תעלה בשנים הקרובות.

עד לאחרונה, ההתייחסות להיפרגליקמיה בזמן אשפוז הייתה כאל תופעה משנית בעלת משמעות קלינית קטנה. בשנים האחרונות, הופיעו מספר מחקרים שהראו שטיפול אינטנסיבי למניעת היפרגליקמיה משפר את התוצאים הקליניים (clinical outcomes) של חולים מאושפדים⁴⁻⁶. למרות זאת, הטיפול בהיפרגליקמיה בזמן אשפוז לקוי בכל רחבי העולם ולעיתים יש התעלמות מוחלטת של הצוות המטפל מהבעיה¹⁻³. לאור כל זאת, קיימת חשיבות רבה לשיפור איכות הטיפול בהיפרגליקמיה במסגרת אשפוז.

הקשר בין היפרגליקמיה לבין מחלה חריפה

הקשר בין היפרגליקמיה למחלה חריפה, מורכב. היפרגליקמיה שכיחה בזמן אשפוז עקב עלייה ברמת הורמוני עקה (סטרס) דוגמת אפינפרין וקורטיזול. כמו כן, הפעילות הגופנית קטנה יותר בזמן אשפוז בהשוואה לזו המתבצעת ע"י החולה בסביבתו הטבעית. בנוסף, חלק מהחולים נזקק לטיפול בגלוקוקורטיקואידים ואחרים מקבלים הזנה אנטרלית ופראנטרלית רציפה. גורמים אלה עלולים לגרום לעלייה קיצונית בערכי הסוכר בזמן אשפוז.

במודלים ניסויים שונים, הראו שהיפרגליקמיה קשה (ערכי גלוקוז גבוהים מ-250 מג/דל" (13.9 מילימול/ליטר) גורמת לפגיעה בתפקוד המערכת האיתומית, בריכוזי פצעים ובתפקוד האנדוקרין. היפרגליקמיה גורמת לעקה חמצונית, מגבירה הפרשת ציטוקינים דלקתיים ועלולה לגרום להפרעות במלחים בדם ואובדן נוזלים. בנוסף, תיתכן החמרה באיטיות לבבית ומוחית.

מחקרים רטרוספקטיביים הראו שקיים קשר בין היפרגליקמיה לבין פרוגנוזה גרועה אצל חולים מאושפדים^{3,7}. ערכי גלוקוז גבוהים מנבאים הופעת זיהומים לאחר ניתוחי לב-חזה^{8,9}. בנוסף, נמצא שבחולים עם אוטם חריף בשריר הלב, היפרגליקמיה ביום האשפוז בבית החולים מנבאת תמותה במהלך האשפוז ושנה לאחר מכן¹⁰. ממצאים דומים דווחו בחולים לאחר אוטם מוחי (stroke), לאחר ניתוחים ובחולים המאושפדים ביחידה לטיפול נמרץ פנימי^{11,12}. בחלק מהעבודות, הקשר בין היפרגליקמיה לתמותה נותר משמעותי גם לאחר תיקון לחומרת המחלה. Umpierrez וחב' בדקו את השפעת היפרגליקמיה על פרוגנוזה כלל החולים המאושפדים בבית חולים. החוקרים מצאו שהיפרגליקמיה הינה סמן בלתי תלוי לתחלואה ותמותה הן ביחידות לטיפול נמרץ והן במחלקות האשפוז, בעיקר אצל חולים ללא סוכרת ידועה³.

נתונים אלה מעידים על אסוציאציה בין היפרגליקמיה לפרוגנוזה גרועה, אך אינם מוכיחים קשר סיבתי. האם טיפול אינטנסיבי באינסולין למניעת היפרגליקמיה משפר את הפרוגנוזה של החולה המאושפד?

השפעת טיפול אינטנסיבי באינסולין על תחלואה ותמותה חולים מאושפדים

מספר מחקרים בדקו השפעת טיפול אינטנסיבי באינסולין ביחידות לטיפול נמרץ. מחקרים אלה



נבדלים באוכלוסיות החולים שנבדקו, בתכנון הניסוי, ביעדי איון הסוכר ובאסטרטגיית הטיפול באינסולין. התוצאות של מחקרים אלה אינן אחידות. במחקר פרוספקטיבי קטן, הראו Lazar וחב' שטיפול אינטנסיבי באינסולין תוך ורידי לאחר ניתוח לב-חזה מפחית זיהומים בפצע ניתוח ותחלואה קרדיוסקולרית⁴. כמו כן, הייתה ירידה קטנה אך משמעותית, סטטיסטית, בתמותה. ממצאים דומים התקבלו במחקרים לא מבוקרים, שהראו ירידה בשכיחות זיהומים בפצע ניתוח לאחר ניתוחי לב-חזה כתוצאה מטיפול אינטנסיבי באינסולין¹³.



באינסולין מפחית תחלואה ותמותה של חולים מאושפדים ביחידות לטיפול נמרץ, הינן העבודות הגדולות והמבוקשות של Van den Berghe וחב'. העבודה הראשונה פורסמה ב-New England Journal of Medicine בשנת 2001.⁵ 1,253 חולים מושמים ביחידה לטיפול נמרץ כירורגי עברו רדומיזציה לטיפול אינטנסיבי באינסולין תוך ורידי, על מנת לשמור את ערכי הסוכר בין 80–110 מ"ג/דל' (4.4–6.1 מילימול/ליטר) או לטיפול שמרני (התחלת אינסולין כאשר ערכי הסוכר היו גבוהים מ-215 מ"ג/דל' (11.9 מילימול/ליטר). טיפול אינטנסיבי

הקטנת התמותה נבעה מהטיפול באינסולין לתוך הווריד ביממה הראשונה או מהטיפול האינטנסיבי שניתן לאחר מכן. עבודת ההמשך, ה-DIGAMI-2, נועדה לענות על שאלה זו. במחקר זה לא היו הבדלים בתמותה בין זרועות הטיפול השונות. יש לציין, שהתמותה במחקר זה הייתה נמוכה בהרבה מזו שנצפתה במחקר ה-DIGAMI-1. יעדי המטרה של ערכי הגלוקוז לא הושגו ולא היה הבדל באיזון הגליקמי בין הקבוצות השונות. לכן, קשה מאוד להסיק מסקנות ממחקר זה.¹⁵ העדויות החשובות ביותר שטיפול אינטנסיבי

מחקר ה-DIGAMI בדק השפעת טיפול אינטנסיבי באינסולין לאחר אוטם חריף בשריר הלב על התמותה.¹⁴ אוכלוסיית המחקר הייתה חולי סוכרת והטיפול התבסס על טיפול באינסולין תוך ורידי במשך 24 שעות ולאחר מכן מתן של זריקות אינסולין יומיות מרובות (multiple injections) במשך 3 חודשים לפחות לאחר השחרור מבית החולים. טיפול אינטנסיבי באינסולין הפחית את התמותה ב-29% בהשוואה לקבוצת הביקורת שטופלה באופן שמרני. ההבדלים בתמותה התמידו עד 5 שנים לאחר האוטם. מבנה המחקר לא אפשר לקבוע האם



באינסולין הפחית תמותה ב-42%. ההפחתה בתמותה הייתה בקבוצת החולים ששהו ביחידה לטיפול נמרץ מעל 5 ימים. בנוסף, נצפתה ירידה דרמטית בהופעת סכסכים ובצורך בדיאליזה, עירוי דם ותמיכה נשימתית. עבודת המשך בדקה את השפעת פרוטוקול הטיפול על התמותה ביחידה לטיפול נמרץ פנימי⁶. בניגוד לעבודה הקודמת, לא הייתה ירידה בתמותה והיא נותרה גבוהה מאוד – בסביבות 40%. כמו כן, לא הייתה ירידה בהופעת סכסכים. למרות זאת, התחלואה של מטופלים בקבוצת ההתערבות הייתה נמוכה יותר – דבר, אשר בא לידי ביטוי במשך הנשמה קצר יותר ושחרור מוקדם יותר מהיחידה לטיפול נמרץ. בתת קבוצה של חולים ששהו ביחידה מעל 3 ימים הייתה ירידה בתמותה, אם כי לא ניתן היה לנבא מראש את משך השהות ביחידה לטיפול נמרץ. יש לציין שהייתה עלייה מסוימת, אם כי לא משמעותית סטטיסטית, בתמותה של חולים ששהו ביחידה לטיפול נמרץ פחות מ-3 ימים. בנוסף, היפוגליקמיה (ערכי גלוקוז נמוכים מ-40 מ"ג/דל' (2.2 מילימול/ליטר) הייתה שכיחה והופיעה ב-18.6% מהמקרים. חשוב לציין, שבכל העבודות טיפול אינטנסיבי באינסולין תוך ורידי העלה שכיחות היפוגליקמיה פי 6-10. הממצא מטריד שכן היפוגליקמיה מהווה סמן בלתי תלוי לתמותה ביחידות לטיפול נמרץ.

לסיכום: טיפול אינטנסיבי באינסולין מקטין תמותה ותחלואה כולל התפתחות זיהומים ביחידה לטיפול נמרץ כירורגי. כמו כן, הטיפול מפחית תחלואה ומשפר הישרדות בחולים השווים ביחידה לטיפול נמרץ פנימי מעל 3 ימים. עם זאת, הטיפול מעלה מאוד את שכיחות הופעת היפוגליקמיה. מעניין לציין, שההשפעה המיטיבה של טיפול אינטנסיבי באינסולין הייתה בעיקר בחולים עם היפרגליקמיה חדשה ובמידה פחותה בחולים עם סוכרת ידועה.

יעדי איזון סוכר ביחידות טיפול נמרץ ובמחלקות אשפוז

בעקבות פרוטוקול העבודות אודות השפעת טיפול אינטנסיבי באינסולין על הפחתת תמותה ביחידות לטיפול נמרץ, קבעו ה-American College of Endocrinology וה-American Diabetes Association המלצות לגבי יעדי איזון הגלוקוז ביחידות לטיפול נמרץ ובמחלקות אשפוז כלליות²¹⁶. לפי האגודה האמריקאית לאנדוקרינולוגיה, יש לשמור את ערכי הגלוקוז אצל חולים ביחידות לטיפול נמרץ מתחת ל-110 מ"ג/דל' ובמחלקות אשפוז מתחת ל-110 מ"ג/דל' לפני ארוחות ומתחת ל-180 מ"ג/דל' לאחר ארוחות. המלצות האגודה האמריקאית לסוכרת דומות: ביחידות לטיפול נמרץ ערכים קרובים ככל האפשר ל-110 מ"ג/דל' ובכל מקרה מתחת ל-180 מ"ג/דל'. במחלקות אשפוז ערכים קרובים ככל האפשר ל-90-130 מ"ג/דל' ונמוכים מ-180 מ"ג/דל' לאחר ארוחות.

אינסולין בזאלי בצורת NPH או אנאלוג ארוך טווח מסוג glargine (Lantus) או detemir (Levemir) שדרוש למניעת היפרגליקמיה בצום ובין הארוחות. הטיפול היעיל ביותר מבוסס על מתן אינסולין לפי עיקרון ה-basal-bolus: 40%-50% ממנת האינסולין ניתנת כזריקה חד יומית של אינסולין לטווח בינוני (NPH) או ארוך (glargine או detemir), 15%-20% ממינון האינסולין היומי ניתן לפני כל ארוחה (3 פעמים ביום) כאינסולין רגיל (regular) או אנאלוג שפועל מיידי, דוגמת אינסולין lispro (Humalog), aspart (Novorapid), או glulisine (Apidra). במסגרת השירות האנדוקריני ויחידת הסוכרת בבי"ח הדסה, המקום נבנה פרוטוקול המבוסס על עיקרון זה לטיפול בהיפרגליקמיה אצל חולים מאושפדים. מינון האינסולין ההתחלתי נקבע לפי משקל הגוף וצורך אלגוריתם לשינוי מינון האינסולין בהתאם לערכי הגלוקוז. יעילות ובטיחות הפרוטוקול נבדקה במחלקות הפנימיות בבי"ח הדסה עין כרם¹⁸. נמצא, שטיפול לפי הפרוטוקול הביא לירידה בערך הגלוקוז הממוצע ל-178 מ"ג/דל' בתקופת ההתערבות לעומת 198 מ"ג/דל' בתקופה שקדמה לכך. אצל חולים שטופלו ב-4 זריקות אינסולין יומיות הייתה ירידה של 43 מ"ג/דל' בערכי הגלוקוז ביום השחרור (ממוצע 4 הבדיקות האחרונות) לעומת יום הקבלה (ממוצע 4 בדיקות ראשונות) למחלקה. לעומת זאת,

ההמלצות לגבי יעד האיזון ביחידות טיפול נמרץ ובמחלקות אשפוז שנויות במחלוקת²¹⁷. הן מבוססות על עבודות, אמנם גדולות ומבוקרות, של קבוצה אחת בלבד. בנוסף, השפעת טיפול אינטנסיבי באינסולין על הפרוגנוזה של חולים ביחידות טיפול נמרץ שונה בקרב אוכלוסיות שונות של חולים, כפי שמוגדם בהבדלים בין יחידות טיפול נמרץ כירורגי ופנימי. הורדת ערכי הגלוקוז מתחת ל-110 מ"ג/דל' עלולה לגרום לעלייה ניכרת בהופעת היפוגליקמיה. הבעיה עלולה להיות חמורה במיוחד, כאשר הטיפול ניתן ע"י צוות שאינו מיומן בטיפול אינטנסיבי באינסולין. בהתחשב בשיקולים אלה, ייתכן שניתן לקבוע יעדי איזון גמישים יותר הן ביחידות לטיפול נמרץ והן במחלקות אשפוז. יש צורך בעבודות נוספות לקבוע את יעדי האיזון הרצויים באוכלוסיות שונות של חולים ביחידות לטיפול נמרץ ובמחלקות אשפוז פנימיות וכירורגיות.

כיצד יש לאזן חולים מאושפדים

הטיפול בהיפרגליקמיה במחלקות אשפוז מבוסס לרוב על מתן אינסולין רגיל (regular) לפי טבלאות, על מנת לתקן היפרגליקמיה כאשר הערכים חריגים. שיטה זו, המכונה sliding scale, אינה יעילה באיזון הגלוקוז שכן הטיפול ניתן בתגובה לעלייה בערכי הגלוקוז ולא באופן מניעתי. בנוסף, החולה לא מקבל

outcomes and decreases recurrent ischemic events. Circulation 2004;109:1497-502.

5. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med 2001;345:1359-67.

6. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. N Engl J Med 2006;354:449-461.

7. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. Mayo Clin Proc 2003;78:1471-8.

8. Golden SH, Peart-Vigilance C, Kao WHL, Brancati FL. Perioperative glycemic control and the risk of infectious complications in a cohort of adults with diabetes. Diabetes Care 1999;22:1408-14.

9. Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL, Bookin S, Kanhere V, Starr A. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. Ann Thorac Surg 1997;63:356-61.

10. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. Circulation 1999;99:2626-32.

11. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. Stroke 2001;32:2426-32.

12. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. Circulation 2005;111:3078-86.

13. Hruska LA, Smith JM, Hendy MP, Fritz VL, McAdams S. Continuous insulin infusion reduces infectious complications in diabetics following coronary surgery. J Card Surg 2005;20:403-7.

14. Malmberg K. Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. BMJ 1997;314:1512-5.

15. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. Eur Heart J 2005;26:650-61.

16. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2005;28:Suppl 1:S4-S36.

17. Inzucchi SE. Management of Hyperglycemia in the hospital setting. N Engl J Med 2006;355:1903-11.

18. Elinav H, Wolf Z, Szalat A, Bdolet-Abram T, Glaser B, Raz I, Leibowitz G. In-hospital treatment of hyperglycemia: effects of intensified subcutaneous insulin treatment. Curr Med Res Opin. 2007;23:757-65.

השימוש בפרוטוקול היה בטוח והביא לשיפור באיזון הגליקמי של החולים המאושפזים, אם כי נצפתה עליה בהופעת היפוגליקמיה (ערכי גלוקוז נמוכים מ-60 מ"ג/דל"). ארועים אלה טופלו במהירות ולא לוו בפגיעה נוירולוגית או המודינמית. בימים אלה אנו מרחיבים את השימוש בפרוטוקול ליחידות טיפול נמרץ נוספות בבית החולים.

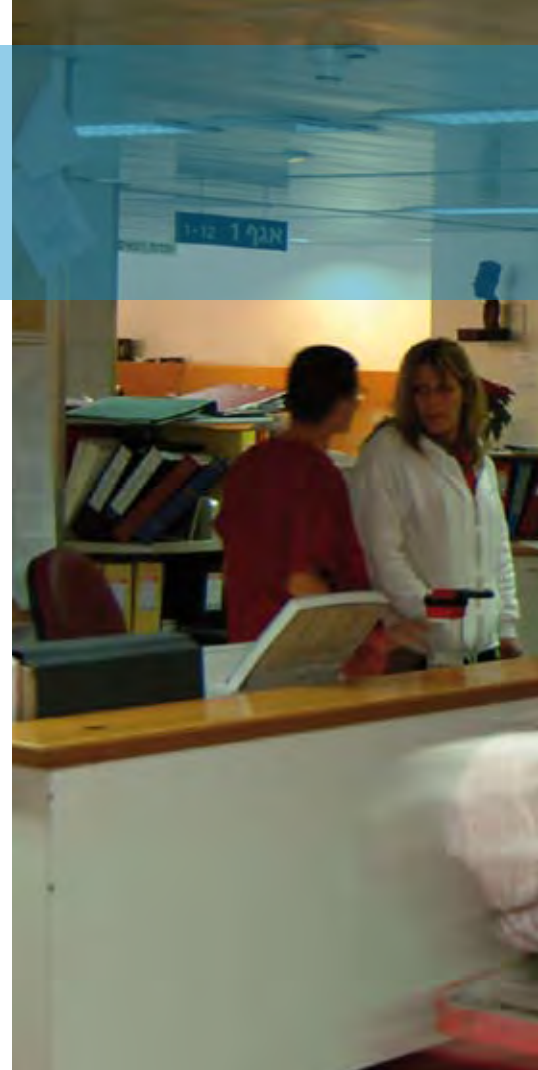
סיכום

הנושא של היפרגליקמיה באשפוז הוזנח שנים רבות. צורת הטיפול הניתנת לבעיה שכיחה זו לוקה בחסר ומבוססת לרוב על שיטות מיושנות של מתן אינסולין שנמצאו לא יעילות. עבודות פרוספקטיביות גדולות ומבוקרות שפורסמו בשנים האחרונות, הראו שטיפול אינטנסיבי באינסולין וכתוצאה מכך שיפור באיזון ערכי הגלוקוז, מפחית תמותה של חולים מאושפזים ביחידה לטיפול נמרץ כירורגי וייתכן שגם פנימי. יעדי האיזון הגליקמי ביחידות טיפול נמרץ ובמחלקות אשפוז שנויים במחלוקת, בעיקר לאור הסיכון המוגבר להיפוגליקמיה. הפער הקיים בין יעדי האיזון השאפתניים למציאות העגומה בשטח מחייב פיתוח של פרוטוקולים חדשים לטיפול בהיפרגליקמיה בבית החולים, תוך התחשבות בצרכים המיוחדים של כל מחלקה. יש צורך ביצירת מנגנונים שיבטיחו הטמעה של פרוטוקול הטיפול במחלקות השונות והמשך השימוש בהם לאורך זמן. שיפור איכות הטיפול בסוכרת בבית החולים דורש שינוי תודעתי בהכרה בחשיבות הנושא ובצורך בשינוי הרגלי עבודה קיימים ע"י הצוות הרפואי המטפל וכן ברמה המערכתית של בית החולים, מבחינת הקצאת משאבים וכוח אדם למשימה זו.

ד"ר גיל ליבוביץ, רופא בכיר, השירות לאנדוקרינולוגיה ומטבוליזם, החטיבה לרפואה פנימית, המרכז הרפואי אוניברסיטאי הדסה, ירושלים

רשימת מקורות

1. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. Diabetes Care 2004; 27:553-91.
2. Garber AJ, Moghissi ES, Bransome ED Jr, et al. American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. Endocr Pract 2004;10:77-82.
3. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:978-82.
4. Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, Bao Y, Cabral H, Apstein CS. Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative



לא נצפתה ירידה בערכי הגלוקוז אצל חולים שטופלו בצורות אחרות. השכיחות של היפוגליקמיה הייתה נמוכה ולא עלתה בתקופת הטיפול האינטנסיבי. נתונים אלה מעידים, שטיפול בהיפרגליקמיה על פי פרוטוקול במחלקות האשפוז אפשרי ובטוח ומביא לשיפור חלקי באיזון רמות הגלוקוז ללא עלייה בשכיחות היפוגליקמיה. יש צורך בהכנסת שינויים נוספים, דוגמת הרחבת השימוש באנלוגים חדשים של אינסולין על מנת להביא לשיפור נוסף באיזון רמות הגלוקוז.

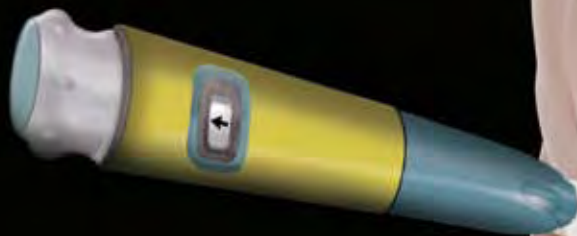
לאורך זמן הייתה ירידה בהיענות לטיפול על פי הפרוטוקול ובמקביל הידרדרות באיזון הגליקמי של החולים, ביטוי לקושי בהטמעת פרוטוקולים טיפוליים חדשים בבתי חולים.

ביחידות לטיפול נמרץ טיפול הבחירה הינו אינסולין תוך ורידי. הטיפול מאפשר גמישות רבה יותר בהתאמת מינוני האינסולין לשינויים מהירים בערכי הגלוקוז. הטיפול היעיל ביותר מבוסס על אלגוריתמים של מתן אינסולין, אשר לוקחים בחשבון את קצב השינוי של ערכי הגלוקוז בתגובה לטיפול הניתן. השתמשנו בפרוטוקול מסוג זה ביחידה לטיפול נמרץ כירורגית-לב חזה ב"ח הדסה עין כרם. לאחר הדרכה ראשונית, בוצעה הטמעת הפרוטוקול ע"י הצוות הסיעודי של היחידה עם תמיכה וגיובי של יחידת הסוכרת של בית החולים.

טיפול בבייטה וג'נוביה בחולה הסוכרת הבלתי מאוזן

דרך פעולתו, היעילות המושגת
ותופעות הלואי של התרופות
החדשות בייטה וג'נוביה

ד"ר חוליו ויינשטיין



האינקרטינים הם הורמונים המיוצרים במעי הדק על ידי האנטרוציטים ומופרשים כתגובה לאחרונה. על כן, ריכוזם בדם ופעילותם עולים משמעותית לאחר אכילה.

תפקידם העיקרי של האינקרטינים הוא להשפיע על הרקמה האנדוקרינית שבלבלב, דרך הציר אנטר-פנקריאטי (מעי לבלב). על תאי ביטא, השפעה זו מתבטאת בגירוי להפריש אינסולין. על תאי אלפא, השפעת האינקרטינים מתבטאת בדיכוי הפרשת גלוקגון. עלייה ברמת האינסולין והפחתה ברמת הגלוקגון יחדיו, מונעות את ההיפרגליקמיה שלאחר הארוחה, ואפקט זה הוא תלוי גלוקוז. אדם בריא, ללא סוכרת, שומר על נורמוגליקמיה גם לאחר הארוחה, הודות, בין השאר, לתפקודה התקין של מערכת האינקרטינים. בחולי סוכרת מסוג 2, ריכוזם ופעילותם של הורמונים אלו לקויים, דבר המאפיין את ההיפרגליקמיה שלאחר הארוחות בסוכרתיים.

תפקידים נוספים של האינקרטינים הם: האטת קצב התכווצות הקיבה, דבר הגורם ותורם לצמצום ההיפרגליקמיה הפוסט-פראנדיאלית. נראה, כי הורמונים אלו מדכאים את מרכז הרעב ומעודדים את מרכז השובע. בחיות מעבדה נמצא, כי יש לחומר זה השפעה מיטיבה על התאים האנדוקריניים שבלבלב. השפעה מיטיבה זו מתבטאת הן בהפחתת קצב ה-APOPTOSIS של התאים מחד והן בהגברת שגשוגם מאידך¹.

האינקרטינים החשובים ביותר הם:

1. GLUCAGON LIKE PEPTIDE, GLP-1.
2. GIP GLUCOSE DEPENDENT INSULINOTROPIC PEPTIDE.

ה-GLP-1, מיוצר על ידי תאי L-ILEUM ובנוסף להשפעתו על תאי אלפא וביטא בבלב, פועל גם על מערכת העיכול, במערכת העצבים המרכזית, בריאות ובלב.

ה-GIP מיוצר על ידי תאי K שב-JEJUNUM ובנוסף לפעולתו בבלב האנדוקריני, פועל גם בתאי שומן.

שני ההורמונים פועלים באמצעות קולטנים.

אפקט האינקרטינים: באם משווים את כמות האינסולין המיוצרת והמופרשת בבלב באדם בריא בהעמסת גלוקוז פומית לעומת העמסה תוך ורידית, לומדים כי ריכוז האינסולין גבוה משמעותית יותר בהעמסה הפומית, כאשר הגלוקוז עובר דרך המעי וגורם לגירוי בריית והפרשת האינקרטינים. בקרב חולי סוכרת, אפקט האינקרטינים ירוד.

נמצא, שאם מזליפים GLP-1 באופן רציף, דרך הווריד או תת עורית באמצעות משאבה, בחולי סוכרת מסוג 2 עם היפרגליקמיה, מתקבלת נורמו-גליקמיה. במקביל, מופיעות גם עלייה ברמת האינסולין וירידה ברמת הגלוקוז. כמו כן, האים גם הפסקה בעליית רמת האינסולין בדם והפסקה בירידת הגלוקוז. המשמעות הקלינית היא שפעילותו של ה-GLP-1 תלויה בריכוז הגלוקוז בדם ובנוכחות נורמוגליקמיה אינו פעיל. מכאן, שאין לחומר זה יכולת לגרום להיפוגליקמיה.

זמן פעולתו של ה-GLP-1 בדם קצר מאוד ומסתכם בכ-2-3 דקות בלבד. על כן, הוא חייב להינות באופן רציף. הסיבה למשך פעולה כה קצר נעוצה בעובדה שהאנזים (DPP-4) (DYPEPTIDIL PHOSPHATASE 4) מנטרל אותו כמעט מיד עם הגיעו לדם. על מנת להתגבר על בעיה זו, מוצא החוקרים שני פתרונות:

1. ייצור של חומר אנלוג של GLP-1, עמיד יותר בפני האנזים הפרוטאוליטי DPP-4. כמו כן נוצר שתי תרופות חדשות, ה-(EXENATIDE) (BYETTA) וה-(LIRAGLUTIDE), הניתנות בהזרקה תת-עורית.
 2. מולקולה המסוגלת לבלום ולעכב את פעילות האנזים DPP-4 ובכך להאריך את משך פעולתם של האינקרטינים בצורתם הפעילה, ה-(SITAGLIPTIN) (JANUVIA) וה-(VILDAGLIPTIN) (GALVUS).
- בסקירה זו, נתייחס רק לשתי התרופות אשר כבר אושרו לשימוש, בייטה וג'נוביה.

BYETTA

מתוך האנלוגים של GLP-1, EXENATIDE, ה-BYETTA כבר אושרה לשימוש במרבית המדינות בעולם, כולל ישראל. כאמור, מדובר בחומר דומה מאד ל-GLP-1, אשר עבר שינוי מולקולרי כך שהוא עדיין מסוגל להשפיע על תאי בטא ואלפא בבלב, כתגובה להיפרגלימיה, בהגברת הפרשת האינסולין וזיכוי הגלוקוז, אך עמידותו בפני האנזים DPP-IV גבוהה יותר, ועשויה להמשך כ-8 שעות. התרופה נקשרת ומפעילה את הקולטן ההומיני ל-GLP-1.²

יעילות

ב-6 מחקרים קליניים, נבחרו חולי סוכרת מסוג 2 עם HBA1C בין 7.1% ל-11% עם BMI מעל 25 Kg/m2.

החולים קבלו BYETTA, 5 או 10 מ"ק פעמיים ביום כתוספת לטיפול האנטי-דיאבטי הקיים (מטפורמין ו/או סולפוניל אוריאד).

בחולים שטופלו ב-5 מ"ק בייטה פעמיים ביום נצפתה ירידה של HBA1C בין 0.4% ל-0.6% ואילו בקרב אלו שטופלו ב-10 מ"ק פעמיים ביום, הירידה הייתה בין 0.8% ל-0.9%. בנוסף, במטופלי BYETTA נצפתה גם ירידה במשקל, בין 0.9 ל-1.6 ק"ג במינון הנמוך (בין 1.6 ל-2.8 ק"ג במינון הגבוה) בקרב 1,447 משתתפים במשך כ-30 שבועות.

במחקרים השוואתיים מול אינסולין, נבדקה התרופה מול גלגין (לנטוס) במשך 26 שבועות ב-55 חולים ומול תערובת מוכנה – נובומיקס 30, (NPH) 70% ואספרט-נובוריד, (30%) במשך 52 שבועות בקרב 505 חולים. כל המשתתפים היו חולי סוכרת מסוג 2, עם HBA1C בין 7% ל-11% ו-BMI מעל 25 ק"ג מטר² ומטופלים במטפורמין וגם ב-SU. לא נמצא הבדל בהורדת ה-HBA1C בין קבוצת ה-BYETTA ובין שתי קבוצות האינסולין וממוצע הירידה היה כ-1% בכלם.

חולים שטופלו בייטה ירדו בין 2.3 ל-2.5 ק"ג בו בזמן שאלו שטופלו באינסולין עלו במשקל³⁻⁵.

בטיחות

תופעות הלואי העיקריות היו: בחילה, הקאה, שלשול והיפוגליקמיה. שכיחות הבחילה הייתה בין 33% ל-57% בקבוצת הטיפול בייטה לעומת 0.4%–9% בקבוצת הטיפול באינסולין. הקאה, 7%–9% בקבוצת הטיפול בייטה לעומת 2%–4% בקבוצת האינסולין. מרבית מקרים אלו תוארו על ידי החוקרים כקלים עד בינוניים, היו תלויים במינון והלכו ופחתו ככל שהחולים המשיכו בטיפול. דווח גם על מספר מקרי דלקות חריפות בבלב (ACUTE PANCREATITIS) באנשים עם גורמי סיכון לק⁶. שכיחות ההיפוגליקמיה נמצאה גבוהה יותר בקבוצה שטופלה בתרופת המחקר SU+, ונראה, כי האחראית לכך היא ה-SU ולא ה-BYETTA. חלק מהחולים שטופלו ב-BYETTA פתחו נוגדינים נגד החומר הפעיל EXENATIDE, ונראה, כי אין לכך משמעות קלינית.

לסיכום: ה-BYETTA נמצאה יעילה ובטוחה לטיפול בחולי סוכרת מסוג 2 בלתי מאוזנים, כתוספת לטיפול פומי במטפורמין ו/או SU וכן לא נמצאה פחותה מהטיפול באינסולין בחולים אלו.

JANUVIA

מתוך מעכבי האנזים DPP-4, SITAGLIPTIN – JANUVIA, אושרה לשימוש גם באירופה וגם בארה"ב כטיפול עבור חולי סוכרת מסוג 2 אשר אינם מאוזנים עם מטפורמין, אבנדיה. בארה"ב מאושרת לשימוש גם כתרופה יחידה וגם כתוספת ל-SU. מדובר בתרופה האשונה בשוק העולמי ממשפחת מעכבי האנזים DPP-4.⁸

יעילות

כטיפול יחיד עבור חולי סוכרת מסוג 2 בלתי מאוזנים, נמצאה ירידה בין 0.48% ל-0.61% ב-HBA1C בהשוואה לעלייה של 0.12%–0.18% עם אינוב^{9,10}.

תוספת של ג'נוביה לחולי סוכרת מסוג 2 בלתי

מאוזנים מטופלים במטפורמין (HBA1C ממוצע=8%) הייתה קשורה בהפחתת ה-HBA1C ב-0.67% בהשוואה לירידה של 0.02% עם תוספת של אינוב¹¹. במחקר אחר נמצא, כי שילוב של ג'נוביה ומטפורמין, יעיל יותר מאשר כל אחד מהטיפולם לחוד¹².

מחקר שבדק 1,172 סוכרתיים מסוג 2 במשך 52 שבועות, מצא כי תוספת של ג'נוביה או גליפיזיד (GLUCORITE) למטופלי מטפורמין, מורידה את ה-HBA1C במידה דומה (0.67%-). השפעת התחפה על משקל הגוף היא ניטרלית, ואינה גורמת להיפוגליקמיה. מספר מחקרים הראו כי טיפול בג'נוביה משפר את ה-HOMA-B MODEL (ASSESSMENT OF BETA CELL FUNCTION).

ממצא זה קשור להשפעה מיטיבה על תפקודם של תאי הביטא^{11,13,14}. בחיות מעבדה השפעה מיטיבה זו הוכחה ובאם תוכח גם בבני אדם, תהיה זו נקודת מפנה בגישה לטיפול בחולי סוכרת.

תופעות לוואי

דלקות של הנז-פרינקס ושל דרכי השתן, כאבי בטן וראש עלולות להתפתח על רקע נטילת התרופה, אולם בסה"כ במרבית המחקרים לא נמצאו תופעות לוואי משמעותיות.

לסיכום: תרופה פומית נוספת הצטרפה לארגז הכלים הקיים להתמודדות ואיזון של סוכרת מסוג 2, ללא תופעות לוואי משמעותיות.

שתי התרופות החדשות, בייטה והג'נוביה, המנצלות מנגנון טבעי של הגוף הבריא לשמירה על איזון הסוכרת ומשקל הגוף, ללא גרימת היפוגליקמיה, מבטיחות עתיד טוב ובריא יותר עבור חולי הסוכרת מסוג 2. מאחר ומדובר בתרופות חדשות, אין אנו יודעים כיצד תרופות אלו תשפעה על תוצאים חיוניים כגון המחלה הקרדיו-וסקולרית ואחרים ורק הזמן ישיב על שאלה זו ושאלות רבות נוספות.

ד"ר חולי ויינשטיין, מנהל היחידה לסוכרת, מרכז רפואי וולפסון, נשיא האגודה הישראלית לסוכרת

רשימת מקורות

1. Davidson M et al, Nature Reviews Drug Discovery 4: 713, 2005.
2. Joy S et al, Ann Pharmacother 39: 110, 2005.
3. De Fronzo R et al, Diabetes Care 28: 1092, 2005.
4. Buse J et al, Diabetes Care 27:2628, 2004.
5. Kendall D et al, Diabetes Care 28: 1083, 2005.
6. European Public assessment report (Byetta), December 2006.
7. WWW.fda.gov/cder/drug/infosheets/hcp/exenatideHCP 7.
8. Deacon C.Curr Opin Inversting Drugs 6:419,2005.
9. Raz I et al, Diabetologia 49:2564, 2006.
10. Aschner P et al, Diabetes Care 29:2632, 2006.
11. Charbonnel B et al, Diabetes Care 29: 2638, 2006.
12. Goldstein B et al, Diabetes Care, Online 2 May 2007.
13. Nauck M et al, Diabetes Obes Metab 9:194,2007.
14. Rosenstock J et al, Clin Ther 28:1556, 2006.



גישה לאיזון אופטימלי מאכלגוריתם לחולה הבוגד

סקירת התרופות הנמצאות בשימוש להורדת
סוכר הדם והמלצות לשילוב במצבים שונים

פרופ' איתמר ח

עד המטרה המקובל באיזון רמות סוכר בחולה סוכרת הוא $A1C > 7\%$.

יחד עם זאת, הוא תוצאה של מחקרים ארוכי טווח כ-DCCT, UKPDS, המדגימים ירידה משמעותית בסיבוכים מאוחרים מיקרו ומקרו וסקולאריים, בחולים שהגיעו ליעד מטרה זה^{1,2}.

יחד עם זאת, רמות HBA1C סביב 7% עדיין כרוכות בסיכון מוגבר לסיבוכים קרדיוסקולאריים ולכן כיום, עם השיפור בעזרים ובתרופות לאיזון סוכרת, יש מקום לשאוף לנורמליזציה של רמות סוכר הדם ורמת HBA1C.

קשה להתעלם ממחקרים כמו UKPDS ו-STENO2³, אשר מצביעים על כך שתיתרון גורמי סיכון קרדיוסקולאריים – בפרט יתר לחץ דם והיפרליפידמיה – הם בעלי חשיבות רבה יותר במניעת אירועים קרדיו וסקולאריים בעתיד, אף יותר מאיזון רמת הסוכר.

איזון אופטימלי של רמות סוכר הדם כרוך לעיתים קרובות בעלייה במשקל, עם השפעה נלווית של עלייה בלחץ הדם ובשומני הדם, דבר המעמיד את הרופא המטפל בדילמה קשה בזמן בחירת התרופה לאיזון הסוכר בדם.

יתר על כן, השיקולים לגבי סוג ויעד המטרה של הטיפול, שונים באוכלוסיות שונות. זקנים לעומת צעירים, גברים לעומת נשים, סיפור משפחתי של מחלה קרדיוסקולארית וכדומה.

לאחרונה, נוסף לסל הטיפול בחולי סוכרת ארסנל של תרופות, אשר משפר מאוד את יכולתנו לאזן את רמת סוכר הדם בחולים אלו.

נותאר בקצרה את ארסנל התרופות להורדת סוכר הדם: היתרונות והחסרונות של כל אחת מהן והדרך לשילובן בטיפול בחולה הסוכרת.

ביגואנידים - מטפורמין

מטפורמין היא תרופת הבחירה בטיפול בחולי סוכרת. יעילותה בהורדת רמות סוכר הדם דומה לזו של Oral Hypoglycemic Drugs (OHG) אחרים. נראה, שיש לתרופה יעילות בשימור מסה ותפקוד תאי בטא, כנראה עקב העובדה שהיא מאקטבת הפרשת GLP1 במעי ומעלה את רמתו בדם. התרופה אינה גורמת להעלאת משקל לאורך זמן ונראה שיש לה גם אפקט למניעת אירועים קרדיוסקולאריים, שאינו קשור בהשפעתה על גורמי הסיכון הקרדיוסקולאריים.

סולפוניל אוראה [גליבנקלמיד, גליפיזיד, גליפיריד]

סולפוניל אוראה יעילים ביותר להורדה מהירה של רמות סוכר הדם. יחד עם זאת, לאורך זמן תרופות אלו כרוכות בעלייה ברמת A1C, כנראה על רקע הפחתה של מסת ותפקוד תאי בטא⁴.

תרופות אלו קשורות גם בהיפוגליקמיות ועלייה במשקל, וחלקן (גליבנקלמיד) מהוות סיכון לחולה בתקופות של אסכמיה חריפה.

תיאזולידינדיין (אוונידיה, פיגליטוזון)

קבוצה זו משמרת מסה ותפקוד של תאי בטא טוב יותר מכל קבוצה⁵. יחד עם זאת, הטיפול בתרופות אלו כרוך בעלייה ניכרת במשקל, בצבירת נוזלים, באי ספיקת לב, באנמיה, בנטייה מוגברת לשברים בנשים לאחר גיל הבלות ולאחרונה הועלתה האפשרות שהן מגבירות סיכון למאורעות קרדיוסקולאריים (אוונידיה).

אקרבז

מוריד רמת סוכר לאחר האוכל, יעילותו גבולית ופעמים רבות גורם אי נוחות לחולה. יחד עם זאת, מדובר בתרופה בטוחה עם סיכון טיפולי נמוך מאוד. יתרה מכך, תרופה זו הוכחה כמורידה סיכון למאורעות קרדיוסקולאריים בחולים עם הפרעה במטבוליזם הסוכר.

רפגלניד (נובוורם)

יעילה בהורדת סוכר לאחר האוכל, בעלת פעילות דומה לסולפוניל אוראה, פחות משמיה וכרוכה פחות בהיפוגליקמיות, פעילות חלשה של DPP4 INHIBITOR, לא ברורה השפעתה על תא הבטא לאורך זמן.

תרופות שמעלות פעילות GLP1

ל-GLP1 שני רצפטורים בתא הבטא, שיפעול, האחד גורם לעלייה ב-CAMP בתא הבטא עם עלייה ברמת הקלציום ושיפור בהפרשת אינסולין. השני מעלה רמת פרוטאין קינו A ועקב כך מעלה יצירת אינסולין, משפיעל פרוליפרציה של תאי הבטא ומדכא אפופטוזיס ועל ידי כך משמר את תא הבטא⁶.

3 סוגי תרופות המעלות רמת GLP1 עומדות לרשותנו: 1. תרופות בעלות פעילות של GLP1 (BYETTA).

2. תרופות המונעות פירוק של GLP1 ע"י עיכוב האנזים 4 DIPEPTIDIL PEPTIDASE (DPP4) ומעלות רמה אנדוגנית של GLP1 פעיל בדם (JANUVIA).

3. תרופות המעלות הפרשת GLP1 במעי (מטפורמין). עלייה ב-GLP1 בדם כרוכה גם בירידה בתאבון ותחושת שובע. אפקט זה קיים בעיקר בטיפול בבייטה וכמעט ואינו קיים בטיפול בג'נוביה או במטפורמין.

טיפול בבייטה במינון של 10 מיקרוגרם X 2 ליום, כרוך בירידה ב-A1C בתוך 3 חודשים של למעלה מ-1% וכן ירידה במשקל של 4-5 ק"ג בשנה הראשונה של הטיפול.

טיפול ב-JANUVIA כרוך בירידת A1C בין 0.6%-1% בתוך 3 חודשים.

טיפול בשילוב של METFORMIN ו-JANUVIA במינון מקסימאלי, יביא לירידת HBA1C עד 3% יעילות. השילוב בשימור תא הבטא עדיין לא הוכח⁶.

ACCOMPLIA (RIMONABAND)

האקומפליה עובדת דרך עיכוב הרצפטור ל-CB1 וגורמת לדיכוי של התיאבון דרך השפעת מרכזית, ובמקביל גורמת להורדת השומן הבטני, ותיתרון התסמונת המטבולית בין אם באופן ישיר, ובין אם באמצעות הורדה במשקל. טיפול באקומפליה כרוך בהורדת A1C עד 1%⁷.

אינסולין

אינסולין היא תרופה טבעית. חסרונה בכך שהטיפול בה מצריך מעקב רציף, ולעיתים קשר תכוף עם הרופא. היא כרוכה בהשמנה ובהיפוגליקמיות.

מצורפת טבלה, המעריכה את יעילות כל אחת מהתרופות, תוך התייחסות ליעילות התרופה בהורדת רמות סוכר הדם, השפעה על משקל, על התסמונת המטבולית, בשימור תא הבטא, הגנה קרדיוסקולארית, תופעות לוואי ומחיר (ראה טבלה מס' 1 בעמוד הבא).

מטרת הטבלה הינה לעזור בבחירת התרופות המתאימות לאדם ספציפי לפי צרכיו של אותו אדם. **אורח חיים** – שילוב של דיאטה ופעילות גופנית הוא עדיין המרשם החשוב ביותר להורדת משקל, הורדת השומן הבטני והורדת הסיכון להתפתחות מחלה קרדיוסקולארית.

במחקר למניעת סוכרת סוג 2 בחולים בסיכון גבוה לפתח סוכרת נמצא, ששינוי אורח החיים, בפרט עיסוק בפעילות גופנית המשולבת בדיאטה מתאימה, הוא הטיפול היעיל ביותר למניעת סוכרת⁸.

המלצות לטיפול בחולה סוכרת סוג 2

ההמלצות לטיפול קשורות ברמת הסוכר בעת האבחנה. בחולה שבו רמת הסוכר שאובחנה קטנה מ-200 מ"ג%, הסיכון למוות מואץ של תאי בטא קטן ביותר. מומלץ להתחיל טיפול בהטמעת אורח חיים לחצי שנה. באם יעד איזון $A1C < 6.5\%$ לא מושג, מומלץ להוסיף לטיפול מטפורמין ולעלות בהדרגה במינון עד 2,550 מ"ג ביממה. באם תחת טיפול זה עדיין רמת $A1C > 6.5\text{mg\%}$, מומלץ להוסיף תרופות נוספות בסדר הבא:

תיאזולידינדיין (אוונידיה)

מומלץ בחולה שאינו סובל ממחלת לב פעילה ואינו בסיכון לפתח אי ספיקת לב וכן בחולה שאינו שמן ($BMI < 30$) והסיכון שישמין תחת טיפול זה, נמוך (עדיף לא לטפל באישה בתקופת הבלות).

גינביה (SITAGLIPTIN)

מומלץ באם החולה אינו שמן או בחולה הסובל מהשמנת יתר שבו יש קושי במתן בייטה, או קיימת קונטרה אינדיקציה יחסית למתן תיאזולידינדיין.

אם בתוך 3 חודשים רמת A1C אינה יורדת מ-6.5% ו/או רמת הסוכר בדם אינה קטנה מ-140 מ"ג%, מומלץ להוסיף אינסולין ארוך טווח. שילוב של מטפורמין וג'נוביה משלש את האפקט על הפרשת אינסולין והורדת סוכר הדם.

בייטה

בחולה שמן ולא מאוזן, תחת טיפול באורח חיים נכון וגלוקובג, יש להתחיל במינון של 5 מיקרוגרם אחת ליום, ובהמשך פעמיים ביום למשך חודש ולהגיע עד 10 מיקרוגרם X פעמיים ביום.

סולפוניל אוראה וגלינידים

מומלצים כקו שני בחולים שאינם מאוזנים אופטימלית,

עם מטפורמין ו/או קו שלישי בחולים עם שילוב מטפורמין ואוונדיה, או ג'נוביה, או בייטה. זאת, לאור מחקר ADOPT שמדגים אובדן מוקדם של מסה ותפקודו תאי בטא תחת טיפול ממושך בסולפוניל אוראה.

RIMONABAND

בחולה הסובל מהשמנת יתר בטנית ותסמונת מטבולית עם רמת מ"ג $A1C < 8\%$, תוספת אקומפליה למטפורמין יכולה להביא לירידה ניכרת במשקל, תיקון התסמונת המטבולית והורדת $A1C$ אל מתחת ל-7%. מתאים למתן בעיקר בחולים המסרבים להתנסות בטיפול בייטה.

במצב בו רמת סוכר הדם באבחנה גדולה מ-200 מ"ג%, יש מקום למתן ראשוני של סולפוניל אוראה ו/או אינסולין למשך 2-3 חודשים ומעבר לטיפול במטפורמין, לאחר הורדת רמות סוכר הדם עם הפסקה של הטיפול בסולפוניל אוראה/אינסולין.

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

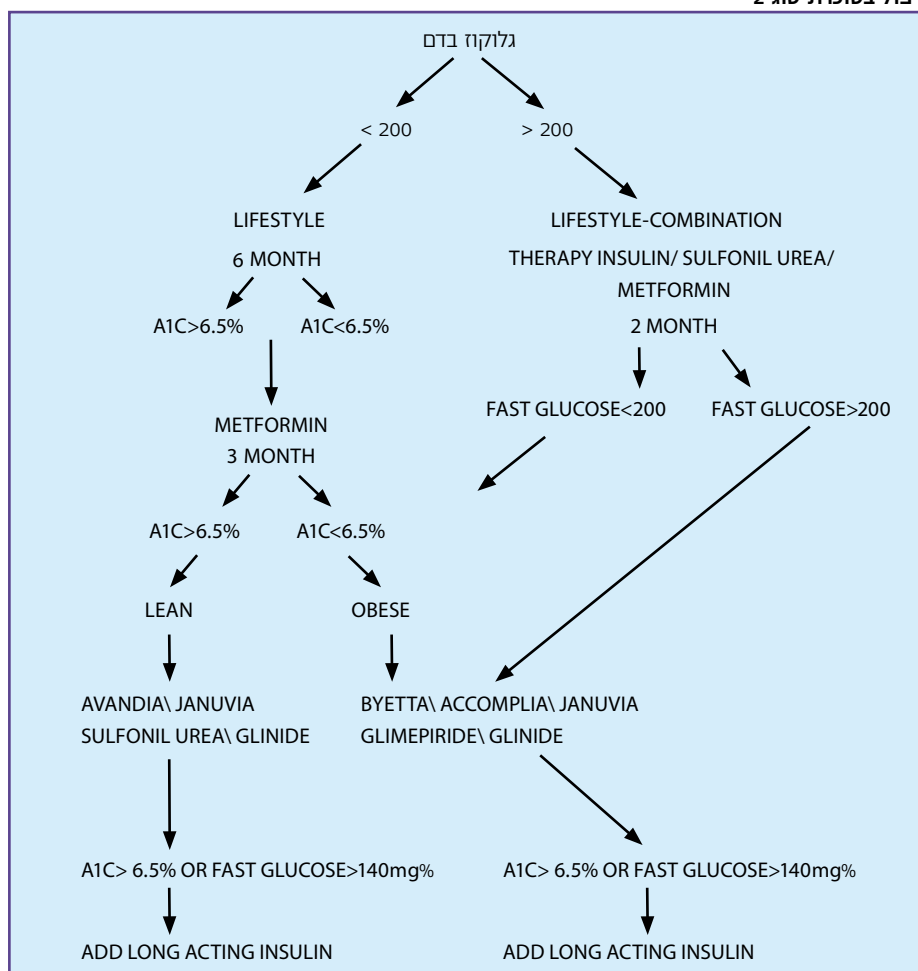
רשימת מקורות

- Meneghini L, Kennedy L, Koff R, Kuritzky L, Leal S, Peterson K, Zamudio V: Appropriate advancement of type 2 diabetes therapy. J Fam Pract 56(10):19A-30A, 2007
- Higgins GT, Khan J, Pearce IA: Glycaemic control and control of risk factors in diabetes patients in an ophthalmology clinic: what lessons have we learned from the UKPDS and DCCT studies? Act Ophthalmol Scand 85(7):772-6, 2007
- Goede P, Vedel P, Larson N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. NEJM 348:383-393, 2003
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP et al: Glycemic durability of rosiglitazone, metformin or glyburide monotherapy. NEJM 355:2427-43, 2006
- Holst JJ: The physiology of glucagon-like peptide 1. Physiol Rev 87(4):1409-39, 2007
- Xu L, Williams-Herman DE: Initial combination therapy with sitagliptin, a selective DPP-4 inhibitor and metformin leads to marked improvement in beta cell function in patients with type 2 diabetes. Diabetologia 50[Suppl1]:S365, 2007
- Jensen MD: What is the potential role of cannabinoid-1 receptor blockade in glucose and lipid management? Am J Med 120:S25-31; discussion S31-2, 2007
- Krousel-Wood MA, Berger L, Jiang X, Blonde L, Myers L, Webber L: Does home-based exercise improve body mass index in patients with type 2 diabetes? Results of a feasibility trial. Diabetes Res Clin Pract Oct 15 2007 [Epub ahead of print] PMID:17942181

	Metformin	Acarbose	Sulfonil urea	TZD	Insulin	Orlistat	Rimonaband	Exenatide	DPP IV inhibitors
Obesity	0	0	-1	-2	-1	2	4	4	0
Hyperglycemia control	4	2	4	4	4	1	1	4	4
Side effects	3	2	1	-2	1	3	2	2	4
Atherosclerosis	0	0	X	2	X	0	X	X	X
CV disease	2	2	X	-1	X	0	X	X	X
Cost	4	4	4	2	4	2	1	1	1
Prolonged experience	4	3	4	3	4	3	X	X	X
Beta cell survival	2	0	-2	4	2	0	X	2	2
Lipid deposition\ Inflammation	0	0	0	4	2	2	2	X	0
Sum	19	14	10	14	16	13	10	12	11

הערכת תרופות על-סמך התכונות הבאות: מניעת השמנה, הורדת רמת הגלוקוז, תופעות לוואי, השפעה על התפתחות טרשת עורקים, השפעה על מאורעות קרדיווסקולאריים, עלות, ניסיון ממושך, השפעה על תפקוד תאי הבטא, השפעה על שקיעת שומנים ברקמות לא שומניות.
 • אפקט שלילי -2, -1 • אפקט חיובי -1-4 • ניקוד גבוה - תרופת בחירה (מטפורמין) • ניקוד בינוני - להחלטה הרופא על-סמך נתוני החולה • ההערכה היא של המחבר בלבד ופתוחה לביקורת.

טיפול בסוכרת סוג 2



נזקי העישון

מה לא נאמר על העישון ועל הנזקים הנגרמים כתוצאה מהתמכרות לטבק. ד"ר עזורי ריכז את תוצאות המחקרים האחרונים על הקשר שבין עישון לתחלואה

ד"ר יוסי עזורי

כרבע מהאוכלוסייה הבוגרת בישראל (מעל גיל 18) הם מעשנים. שיעור המעשנים בארץ אמנם נמצא בירידה בשנים האחרונות, אולם בהשוואה למדינות מפותחות אחרות בעולם, דוגמת ארה"ב, אנגליה ומדינות סקנדינביה ועוד, שיעור המעשנים בישראל עדיין גבוה. הנתונים המחקריים מצביעים על כך שהעישון מביא להתמכרות המעשן מבחינה פיזית (בעיקר בגלל הניקוטין שבטבק) ומבחינה נפשית (הרגל העישון במצבים ובסיטואציות מסוימות כמו בליווי לאלכוהול, לארוחות, לקפה, בזמן שעמום, מתח ועוד). יחד עם זאת, מחקרים שונים הראו שבכל רגע נתון, שיעור ניכר מהמעשנים מבטאים רצון להפסיק לעשן. בין הסיבות לכך ניתן למנות את תחושת ההתמכרות לעישון, ההגבלות החברתיות והנזקים הבריאותיים הכרוכים בעישון.

הנזקים הבריאותיים הקשורים בעישון נסקרו בעשרות ובמאות אלפי מאמרים רפואיים שנכתבו בעשרות השנים האחרונות. במאמר זה, ננסה לבחון נזקים אלה. חשוב להדגיש, שלמרות הקושי האפידימיולוגי הרב להוכיח קשרים סיבתיים בין הרגל כלשהו לנזקים בריאותיים, הרי שעישון הוא אחד הנושאים שבהם קשרים סיבתיים כאלה הוכחו לגבי מספר רב של מחלות. קשרים סיבתיים אלה

באו לידי ביטוי בדו"ח שר הבריאות האמריקאי (ה-Surgeon general) כבר בשנת 2004. בדו"ח זה קיים פרק שלם הנוגע לגוף הידע הרחב בנושא נזקי העישון המאפשר הוכחה סיבתית זו.

עישון הוא גורם התחלואה והתמותה החשוב ביותר הניתן למניעה והשפעות העישון ניכרות בכל אחת ממערכות הגוף. הסיבות לנזקי העישון קשורות בחומרים השונים הנוצרים כחלק מתהליך בעירת הטבק. חומרים אלה נספגים בגוף באופן יעיל דרך מערכת הנשימה, הריריות ומערכת העיכול ובכך עלולים לגרום לעלייה משמעותית בתחלואה. יחד עם זאת, הפסקת העישון עשויה להביא להפחתה משמעותית בסיכון, אם כי הפחתה זו היא הדרגתית מאוד לאורך מספר שנים. כצוות המטפל, חשוב לכולנו להבהיר למטופלים את הסכנות בעישון ולהציע עזרים לגמילה. ההיצע הקיים כיום לסייע למעשנים בתהליך הגמילה כולל, בין השאר, סדנאות לגמילה מעישון, תחליפי ניקוטין ותרופות מרשם. ניתן גם להיעזר במומחים בתחום, דרך קופות החולים והאגודה למלחמה בסרטן. השימוש בעזרים אלה, הוכח כמסייע באופן משמעותי לסיכוי ההצלחה בגמילה ארוכת טווח ובכך עשוי לסייע בהפחתת ואף במניעת התחלואה הרבה הקשורה בעישון.

פגיעה רב מערכתית

בדיון על נזקי העישון אין להפריד בין מוצרי הטבק השונים: סיגריות, טבק במקטרת, סיגרים ונרגילות – כולם מזיקים. בכלם, תהליך בעירת עלי הטבק מביא ליצירת יותר מ-4,000 חומרים כימיים שונים, בהם חומרי הדברה, חומרי שימור, מתכות, רעלים, חומרים המוכרים כמסרטנים ועוד. חומרים אלה נספגים לגופו של המעשן דרך הריאות, הריריות ומערכת העיכול (עקב בליעת החומרים הנמסים ברוק), מגיעים למחזור הדם ודרכו למערכות שונות בגוף ועלולים לגרום נזקים בריאותיים רבים. כך, למשל, חשיפה ממושכת לעשן הסיגריות עלולה להביא להפרת האיזון בין האוקסידנטים לאנטיאוקסידנטים בגוף (כפי שניתן להדגים למשל בירידה בווטמינים אנטיאוקסידנטים בדמם של מעשנים כמו ויטמין A וויטמין C). במעשנים קיימת גם תגובה דלקתית סיסטמית מתונה, הניתנת להדגמה בעלייה ברמות CRP, פיברינוגן interleukin 6-1, כמו גם עלייה ברמות הליקוקסיטים

בדם. קיימים גם שינויים במנגנוני הקרישה ובסימנים לתפקוד אנדותליאלי כפי שניתן לצפות בשינויים ברמות fibrin, d-dimer, circulating adhesion molecules (intracellular adhesion molecule-1, selectins) tissue plasminogen activator antigen, plasminogen activator inhibitor type I ועוד. חשוב להדגיש, כי כמה מהשינויים חוזרים לרמות תקינות לאחר הפסקת העישון, בעוד שאחרים נשארים ברמות חריגות גם לאחר הפסקת העישון. כך, למשל, CRP עלול להישאר ברמות מוגברות גם עשרות שנים לאחר הפסקת העישון.

מחלות סרטן

מחלות הסרטן קשורות היטב בתודעה הציבורית לעישון ולא בכדי, שכן בעשן הסיגריות ניתן למצוא 43 חומרים המוכרים כמסרטנים. חומרים אלה נספגים בריכוז גבוה במחזור הדם של המעשן ובחשיפה חוזרת עלולים להביא להתפתחות מחלות סרטן. כבר בשנת 1950 פורסם על ידי דול וחבריו הקשר בין סרטן הריאות ועישון סיגריות. מחקרים שבוצעו בהמשך הראו שהסיכון לחלות בסרטן הריאות עולה פי 20

בקרב מעשנים. כ-90% ממקרי התמותה מסרטן הריאות בקרב גברים וכ-80% בקרב נשים הם בקרב מעשנים, מעשנים לשעבר או מי שנחשפו לעישון. פורסמו מחקרים רבים שקשרו סוגים נוספים של סרטן לעישון. ניתן למצוא קשרים סיבתיים בין עישון וסרטן חלל הפה (המופיע יותר מפי עשרה בקרב מעשנים בהשוואה ללא מעשנים), סרטן הלוע, הוושט, הקיבה והלבלב, אליהם מגיעים החומרים המסרטנים שבעשן הטבק דרך הרוק. כך גם ליקמיה מיילואידית חדה, סרטן הכליה, אגן הכליה, כיס השתן וסרטן צוואר הרחם. בשל ריבוי גורמים המשפיעים על התפתחות והופעת המחלות השונות, קשה להתייחס באופן מפורש לשינוי בהיארעות המחלות השונות באוכלוסייה בישראל בעקבות העישון.

מחלות לב וכלי דם

ארגון הבריאות העולמי, ה-WHO, הכריז על העישון כגורם הסיכון החשוב ביותר הניתן למניעה. למעשה, כבר בשנת 1979 פורסם בדו"ח שר הבריאות האמריקאי כי עישון נקשר בקשר סיבתי למחלת לב כלילית בגברים ובנשים. הסיכון לתמותה ממחלת לב כלילית בקרב מעשנים עלול להיות גבוה עד כדי פי ארבעה. בשנת 1983 פורסם, שעישון סיגריות הוא גורם הסיכון החזק ביותר לנטייה למחלת עורקים פריפרית. מחקרים נוספים קשרו בין עישון לבין מחלות כלי הדם במוח, לרבות שבץ מוחי. גם מוות בעקבות קרע מפרצת הווריד הבטני (abdominal aortic aneurysm) תואר בשכיחות גבוהה יותר בקרב מעשנים.

מחלות ריאה ודרכי הנשימה

עישון הוכח גם כגורם למחלות שונות בדרכי הנשימה: מחלת ריאות חסימתית כרונית, לרבות התמותה מהמחלה, שיעור גבוה של דלקות ריאה ומחלות דרכי הנשימה (לרבות שיעול צפופים, כיח וקוצר נשימה), ירידה בתפקודי הריאות, פגיעה באיזון ובטיפול באסתמה ועוד. אולם, השפעות אלו אינן מסתכמות רק במבוגרים וכללות גם פטוטרות ובני נוער. התפתחות הריאות עלולה להפגע בילדים ובבני נוער מעשנים, כמו גם התחלת הידרדרות בתפקוד הריאתי והופעת צפופים, שיעול כרוני וכיח כבר בגיל צעיר.

סיבוכים הקשורים בפרייון הריון ולידה

סיבוכים הקשורים בהריון ובלידה כוללים הן את האם והן את העובר, עקב פגיעה בזרימת הדם לשליה ובכך הפחתה בכמות החמצן המגיעה לעובר. ניתן למצוא תפקוד ריאתי ירוד בתינוקות שנולדו לאמהות שעישנו במהלך ההריון. קיים קשר סיבתי בין עישון וירידה בפרייון בנשים, קיימת גם פגיעה בפרייון אצל גברים מעשנים. המשך העישון במהלך ההריון עלול להביא למשקל לידה נמוך, לפגיעה בקרומי השפיר ולפיקועם המוקדמת, לפגיעה בשליה לרבות

הפרדות שליה ושלילת פתח. עישון במהלך ההריון ואחריו נקשר גם בסיכון מוגבר למות עובר ואף למות עריסה (Sudden infant death syndrome).

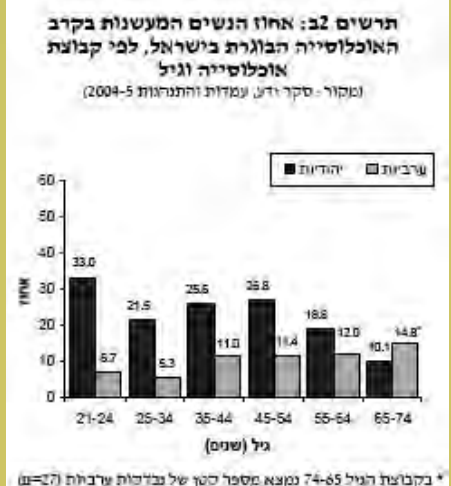
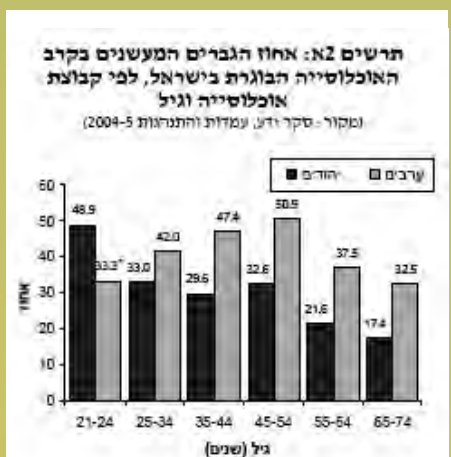
עישון ומחלות נוספות

עישון קשור באיבוד מסת עצם ובשברים, כולל שברים בצוואר הירך, כגורם סיכון עצמאי ללא קשר לגיל, משקל, מין או בלות. המנגנון שבו נגרמים אובדן העצם והשברים אינו ברור, אולם ממחקרים שונים עולה, כי קיים קשר בין כמות העישון לעלייה בסיכון לתחלואה. הוכח כי עישון, בדומה ליתר לחץ דם וסוכרת, משפיע על העקה החמצונית ועל רמות הרדיקלים החופשיים, דבר העשוי לתרום לתהליך אובדן מסת העצם. מעשנים נוטים לסבול יותר מכאבי גב ותהליך ההחלמה ארוך יותר. טבק, מהווה גורם סיכון חשוב מאוד גם לתחלואה אוראלית. בנוסף לסיכון להתפתחות סרטן בחלל הפה, קיים סיכון לנגעים בריריות, מחלות פריודונטליות ואיבוד שיניים וכן פגיעה בתהליכי ריפוי ושיקום לאחר טיפולים שונים. גוף הידע הקיים כיום, מצביע על כך שקיים קשר בין כמות העישון לבין הסיכון למחלות חלל הפה. הסיבה לכך קשורה כנראה במגוון גורמים, כולל השפעה חיסונית, השפעה על איבוד עצם אלבולרית, השפעה על פתוגנים פריודונטליים, תהליך החלמת פצעים ועוד. מעשנים העוברים ניתוחים עלולים לסבול משיעור גבוה של סיבוכים סביב הניתוח, בפרט סיבוכים הקשורים בפצע הניתוח וסיבוכים הקשורים במערכת הנשימה. במחקרים שונים הוכח, כי גמילה מעישון לפני הניתוח ואף הימנעות מעישון סביב מועד הניתוח, עשויה לשפר את סיכויי ההחלמה ולהפחית את שיעור הסיבוכים.

אצל מעשנים קיים גם סיכון גבוה להופעת קטרקט, מחלות כיב פפטי ואף קיים שיעור גבוה של מעשנים הסובלים מאובדן שמיעה הקשור ברעש.

לסיכום: העישון גורם לעלייה בתחלואה הכללית, שעלולה להתבטא גם באובדן ימי עבודה מוגבר ובשימוש עודף בשיירות רפואיים. ידוע, כי שמירה על אורח חיים בריא הכולל דיאטה, פעילות גופנית, הימנעות מאלכוהול והימנעות מעישון, עשויה למנוע מחלות סרטן בשיעור גבוה, למשל הפחתה של כ-50% בסיכון לתחלואה בסרטן המעי הגס.

חשוב להדגיש, כי הסיבוכים השונים קשורים בחשיפה לעישון ולכן גם המעשנים הפסיביים (החשופים לעשן שפולט המעשן האקטיבי) חשופים לסיבוכים הבריאותיים השונים.



Diabetes

צימוד מודרני, דרכים חדשות לטיפול משולב

הקשר הפיזיולוגי שבין השמנה
וסוכרת והטיפול המשולב בהן

ד"ר יוסף קלינמן

עלייה בהיקף המותניים (כביטוי להשמנה)^{4,5}. הסיכון הקרדיו-מטבולי קשור לסינדרום המטבולי. סינדרום זה ידוע שנים רבות, עבר גלגולים רבים, והוגדר לאחרונה על ידי ה-AHA&NHLBI כסינדרום הכולל עלייה בהיקף המותניים, הפרעה בשומני הדם, יתר לחץ דם והפרעה במשק הסוכר⁶.

הסינדרום המטבולי

לא צריך להיות חולה מאד על מנת לסבול מהסינדרום המטבולי. מספיקה הפרעה מועטה בגורמי סיכון מרובים, על מנת להיכלל בקטגוריה של הסינדרום המטבולי (7). בנוסף, הגורמים שצוינו אינם היחידים: ההפטלוגיים מדגישים את החשיבות של (NASH=nonalcoholic-steato-hepatitis),

את הסיכון לפתח סוכרת סוג 2 ו/או מחלת כלי דם כלילית או מוחית, כתוצאה מגורמי סיכון או סמנים אשר ניתן להשפיע עליהם טיפולית. מנתונים עולמיים ניתן ללמוד, כי עלייה של כ-15 ק"ג במשקל מלווה בעלייה בשכיחות מחלת עורקים כלילית ויתר לחץ דם פי 2, בעוד שהעלייה בשכיחות הסוכרת היא פי 6 בין בגברים ובין בנשים¹. במשך שלושים השנים האחרונות, ישנה ירידה מתמדת בשיעור התמותה ממחלה כלילית ומאירוע מוחי^{2,3}. בפילוח הגורמים לשיפור זה, יש לציין את הטיפול הטוב יותר במחלה בעצמה, אולם בעיקר את ההורדה המשמעותית בגורמי הסיכון. אכן, חלה ירידה גלובלית בכולסטרול, בלחץ הדם ובעישון, אך לעומת זאת חלה עלייה בשכיחות הסוכרת וגם

נ אז תחילת המילניום הנוכחי, אנו עדים לשכיחות הולכת וגוברת של מחלת הסוכרת. הסיבה העיקרית לעלייה בשכיחות זו, איננה מוטציה של גנים או הופעת גנים חדשים אלא עלייה ניכרת בשכיחות ההשמנה. הקשר הפיזיולוגי שבין השמנה וסוכרת אינו בחר דיו ומהווה בסיס למחקר איוטנסיבי. עד היום, זוהו מספר גורמים אשר יכולים להשפיע על התפתחות השמנה כמו רסיסטין, אדיפונקטין, לפטין ואחרים ולחלקם יש תרופות בפיתוח. עם זאת, אין ספק כי אנו נמצאים עדיין בשלבים הראשונים של מחקר לפיצוח אגוז קשה זה. מבחינה קלינית, אנו מדברים על הסיכון הקרדיו-מטבולי (Cardio-metabolic risk – CMR) שמשקף

רשימת מקורות

1. Willett WC et al (1999). Guidelines for healthy weight. NEJM , 341:427-34.
2. Bethesda, M. N. (2004). Morbidity and mortality: chart book on cardiovascular, lung, and blood 2004 diseases.
3. Ford ES et al (2007). Explaining the Decrease in U.S. Deaths from Coronary Disease, 1980–2000. NEJM 356:2388-2398.
4. Gregg EW et al, (2005). Secular trends in cardiovascular disease risk factors according to body mass index in US adults. JAMA , 293(15):1868-1874.
5. Keinan-Boker, L et al (2005). Overweight and obesity prevalence in Israel: findings of the first national health and nutrition survey (MABAT). IMAJ 7(4): 219-23.
6. Stone, N-J et al, (2005). Recent National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III update: adjustments and options. Am-J-Cardiol. 96(4A): 53E-59E.
7. McNeill AM et al, (2005). The Metabolic Syndrome and 11-Year Risk of Incident Cardiovascular Disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Diabetes Care 28: 385-390.
8. Klein BEK et al, (2002). Components of the Metabolic Syndrome and Risk of Cardiovascular Disease and Diabetes in Beaver Dam. Diabetes Care 25: 1790-1794.
9. Reaven, G, (1999). Syndrome X: 10 years after. Drugs.; 58 (Suppl 1): 19-20.
10. Eckel, RH et al, (2005). The metabolic syndrome. Lancet.; 365: 1415-28.
11. Despres, J-P et al, (2001). Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. BMJ 322: 716-20.
12. Tuomilehto J et al, (2001). prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. NEJM 344:1343-50.
13. DPP research group (2002). reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. NEJM 346:393-403.
14. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. Lancet. 2002; 360: 7-22.
15. Rinaldi-Carmona M et al (1994). SR141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor. FEBS-Lett. 350(2-3): 240-4.
16. Pi-Sunyer FX et al, (2006). Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. JAMA. 295(7): 761-75.
17. Despres JP et al (2005). Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. N-Engl-J-Med. 353(20): 2121-34.
18. Van-Gaal L, (2007). Reducing cardiometabolic risk through selective antagonism of CB1 receptors. Clin-Cornerstone. 8 Suppl 6: S24-9.

שונים כמו TNF α , IL-6 וחומצות שומן חופשיות, שיכולים להחמיר דלקות, קרישיות יתר, לחץ דם, דיסליפידמיה, סוכרת ובהמשך להביא לטרשת עורקים¹⁰. ניתן למדוד שומן תוך בטני באופן ישיר עם CT. נמצא, כי יש התאמה טובה מאד בין השמנה תוך בטנית הנצפית ב-CT ובין היקף הבטן¹¹ ולכן המדידה האנתרופומטרית של היקף הבטן, היא מספקת.

טיפולים

טיפול התנהגותי הכולל פעילות פיזית ותזונה מתאימה, במידה וייעשה בצורה מקצועית ותחת הדרכה, יכול לשפר במידה רבה (60%, כך נמצא במחקר אחד¹²) את הסיכון קרדיו-מטבולי, אך הדבר לא פרקטי בחולים שאנו פוגשים בחיי היום יום במרפאה. גם המטפורמין יכול להשפיע ב-31%¹³ אך המטפורמין לא משפיע על משקל, לחץ דם, ליפידים או דלקות. כך גם הסטטינים, המורידים ב-25%¹⁴ אך עדיין נותר סיכון גבוה מאד. במשך שנים היה ידוע, כי עישון חשיש מגביר ותיאבון במידה רבה. רק לפני כ-20 שנה נמצא הרצפטור המוחי CB1 (Tetrahydrocannabinol). בהמשך, בעקבות מציאת הליגנד הטבעי של הרצפטור ל-CB1 (anandamide) ודרך עבודת גנטיות בבע"ח, ניתן היה לאשר כי הרצפטור הזה שולט על ויסות התיאבון ומשקל הגוף. כך, פונוטיפ רזה (בע"ח ללא רצפטור ל-CB1) היה עמיד להשמנה ולדיסליפידמיה כתוצאה מתזונה. בשנת 1994¹⁵ נמצא אנטגוניסט סלקטיבי Rimonabant, ודרכו ניתן היה לאשר גם כי הרצפטור נמצא לא רק במוח, אלא גם ברקמות פריפריות כמו הכבד, השומן המעי והשריר.

רמת האנדוקנבינואידים נמצאה גבוהה יותר בנשים שמנות בהשוואה לנשים רזות, באנשים עם השמנה בטנית לעומת השמנה פריפריית, ובחולי סוכרת בהשוואה לנורמוגליקמיים. בסדרת מחקרים רב מרכזית סמוי כפולות הקריים RIO¹⁶⁻¹⁸ נבדקו חולים שמנים, חלקם סוכרתיים וחלקם דיסליפידמיים, אשר קיבלו דיאטה היפוקולורית ו-Rimonabant. חולים בקבוצת הטיפול ירדו פי שלושה במשקל ופי שניים בהיקפים, דבר השווה לירידה כ-30% בהשמנה הבטנית. בסוכרתיים, ירדו ערכי הסוכר וערכי ה-AIC. בדיסליפידמיים, כולל באלו שקבלו סטטינים הייתה ירידה בערכי ה-TG ועלייה בערכי HDL. כמו כן נמצאו פחות LDL קטנים וצפופים שהם אטרופיים. הייתה נטייה לירידת לחץ דם, אם כי לא בכל המחקרים. רימונבנט הביא לירידה של 29% ב-CRP ועלייה באדיפונקטין. במסגרת תופעות הלוואי נמצא, כי התחופה מגבירה נטייה לדיכאון. השכיחות עלתה בחולים בעלי היסטוריה של דיכאון או מחלות פסיכיאטריות אחרות. התחופה אושרה לשימוש קליני באירופה אך לא בארה"ב, ולאחרונה אושרה לשימוש גם בארץ. יש לזכור, כי זו איננה תחופה קוסמטית. היא לא נועדה לאנשים בעודף משקל בלבד, ומיועדת לחולים עם השמנה בטנית וגורמי סיכון אחרים בשילוב של טיפול תזונתי, פעילות פיזית וטיפול תרופתי אחר.

ד"ר יוסף קלינמן, מנהל מחלקה פנימית, ביה"ח ביקור חולים, ירושלים



הליפידילוגים מדגישים את החשיבות של APOB ו-LDL קטן וצפוף, ההמטולוגים מדגישים את החשיבות של קרישיות יתר עם עלייה בערכי PAI-1, הנפרולוגים מדגישים את החשיבות של מיקרו-אלבומינוריה, והאנדוקריןולוגים מדגישים את החשיבות של אדיפונקטין ו-CRP. מדובר, אם כן, במצב מורכב מאד. ככל שיש יותר מדדים של הסינדרום המטבולי, גובר הסיכון לסוכרת ומחלה קרדיו-וסקולארית⁸.

השמנה תוך בטנית

נמצא, כי השמנה מרכזית ובעיקר השומן התוך בטני, מהווים גורם סיכון קרדיו-מטבולי במנגנון התפתחות תנגודת לאינסולין והיפראינסולנמיה⁹. השומן התוך בטני הוא איבר מטבולי פעיל. הוא יכול לשחרר ציטוקינים

טיפול באינסולין



סקירת מחקרים והמלצות בנוגע למתן אינסולין

ד"ר יוסף כהן

מהן ההוכחות לגבי יעילות הטיפול באינסולין בסוכרתיים מסוג 2?

השוואת יעילותן של התרופות הפומיות המאושרות לשימוש בישראל, מול אינבו במחקרים שונים, מראה השפעה על רמות הסוכר בצום בין 20–60 מיליגרם. השפעתן על רמות הסוכר לאחר הארוחות נבדקה רק בחוסמי האנזים אלפא-גלוקוזידאז ומגליטידינים, שנמצאו יעילים בהפחת הרמת הסוכר שעתיים לאחר הארוחה ברמות בין 20–74 מיליגרם. יעילותן הכוללת במחקרים מבוקרים מול אינ-בו על פי רמת HbA1c נעה בין 0.3%–2.0%. מחקר ADOPT 2006 (A Diabetes Outcome Progressive Trial) בדק את יעילותם של גליבוריד – מטפורמין – רזיגליטון, כטיפול יחיד בסוכרתיים מאובחנים חדשים מסוג 2. לאחר 5 שנים נמצא בהתאמה שרק 35%–45%–60% מהמטופלים עמדו ביעד של HbA1c פחות מ-7.0%. הטיפול באינסולין מאפשר כמובן להגיע ליעדים משופרים ואף לעמוד ביעדים המחמירים של איזון סוכרת, כפי שנקבעו ע"י האיגודים המקצועיים השונים בארץ בעולם. החסם העיקרי להגיע ליעדי האיזון בעזרת אינסולין הוא הסיכון בהיפוגליקמיה, אשר עולה ככל שהטיפול יותר אינטנסיבי.

היותך שתחילת הטיפול באינסולין מצטיירת בעיני המטופל כמשבר חמור במהלך המחלה וללא דרך חזרה. החדרת תרופה בהזרקה מרתיעה ומאיימת, קיימים חששות מהיפוגליקמיה, מעלייה במשקל וממגבלות בניהול אורח חיים רגיל בעבודה ובשעות הפנאי. מכשולים רגשיים בהם האשמה עצמית וגם ניסיונם של קרובי משפחה והורים בהם הטיפול המאוחר באינסולין סימן את הסיבוכים הקשים, תורמים להתנגדות פסיכולוגית לטיפול.

בקרב המטופלים, הסיבות לעיכוב בהתחלת הטיפול דווחו יותר מרופאים ראשוניים מאשר ממומחים והן דומות בחלקן לסיבות שהעלו החולים, דהיינו, חשש מהיפוגליקמיה ועלייה במשקל, פגיעה באיכות החיים, חוסר אמון ביעילות הטיפול, חוסר ניסיון והיעדר שיתוף פעולה עם צוות רב מקצועי הנדרש להדרכה טכנית ותמיכה נפשית. בקורים קצרים בזמן במסגרת רפואת המשפחה, אינם מאפשרים הדרכה כנדרש של המטופל ומהווים חסם להתחלת טיפול. ישנם פערים משמעותיים בקרב רופאים בארצות שונות בגישה לטיפול באינסולין והדבר קשור, כמובן, למבנה מערכת הבריאות. בישראל, חוב התחלות הטיפול באינסולין נעשות במסגרת מרפאות מקצועיות או תוך כדי אשפוז בבתי חולים, בגלל מצבי חירום וסיבוכים של המחלה.

וכרת מסוג 2 מאופיינת בליקוי משולב בהפרשת האינסולין ובפעולתו המכונה גם "תנגודת". הליקוי ביכולת הבלבל להפריש אינסולין מחמירה עם הזמן. על פי מחקר UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), כבר בעת האבחון מייצרים חולי סוכרת מסוג 2 רק כ-50% מכמות האינסולין הצפויה. לאחר 6 שנות מחלה, כמות האינסולין המופרשת תעמוד על כ-25% בלבד. איזון טוב של רמות הסוכר בסוכרתיים רבים מסוג 2 מצריך תוספת אינסולין לטיפול פומי או כטיפול יחיד במספר הזרקות. למרות העובדות הברורות וחורף הכישלון של למעלה ממחצית חולי הסוכרת להגיע ליעדי איזון מומלצים, עדיין רבים מהסוכרתיים מסוג 2, להם אינסולין עשוי לסייע להגיע ליעד גליקמיה טוב יותר, מתממההים בהתחלת טיפול. על פי נתוני התכנית "מדדי איכות לרפואת הקהילה בישראל" של משרד הבריאות בשנת 2006, רק 19% מכלל חולי הסוכרת טופלו באינסולין הנתון, כולל סוכרתיים מסוג 1. הסיבות לאיחור בהתחלת טיפול באינסולין ידועות וקשורות למטופל ולמטפל. סוכרתיים רבים מתנגדים להתחלת הטיפול בעיקר בגלל דעות קדומות וסטיגמות הקשורות לאינסולין. בסקרים שבדקו את הסיבות להתנגדות נמצא, בין

בסוכרת מסוג



גליקמיה בצום, עשוי למנוע את התקדמות הסיבוכים הקרדיו-וסקולריים ולשנות את מהלכה הטבעי המתקדם של מחלת הסוכרת.

מתי הזמן המתאים להתחלת טיפול באינסולין בסוכרת מסוג 2?

בשנים אחרונות מתחזקת הדעה שהתחלת הטיפול באינסולין חייבת להיות מוקדמת, מתוך ראייה מוכחת על התקדמות המחלה ויעילותן של התרופות הפומיות שברשותנו לאורך זמן. לגבי אינסולין כטיפול ראשוני, אין עדיין מספיק הוכחות

עצמי, ללא יעדי איזון לאחר הארוחות וטרם עידן האינסולינים האנאלוגים. במחקר UKPDS רק 30% מהמטופלים בזרוע הסולפניל-אוראה עמדו ביעד HbA1c של פחות מ-7.0% לאחר 6 שנים מתחילת המחקר. בזרוע המטפורמין עמדו ביעד רק 35%. מחקר Outcome Reduction with Initial) ORIGIN (Glargine Intervention בעיצומו, משתתפים בו 10,000 טרום סוכרתיים (IGT-IFG) וסוכרתיים בתחילת המחלה, להם מחלה קרדיו-וסקולרית מוכחת. הנחת המחקר היא שטיפול מוקדם באינסולין Glargine במטרה להגיע לרמות נורמו-

האם אינסולין כטיפול ראשוני עשוי להועיל בהתקדמות הטבעית של המחלה ו/או למנוע את סיבוכיה?

עד כה, אין בידינו הוכחות מבוססות מבחינה מדעית שאינסולין כטיפול ראשוני בסוכרת סוג 2 יעיל יותר או מונע סיבוכים לעומת טיפול פומי בסולפניל אוראה או מטפורמין וזאת, בהתבסס על תוצאות ה-UKPDS אשר לא הוכיח יתרונות לאינסולין מבחינת התקדמות המחלה או במניעת סיבוכיה. מחקר ה-UKPDS החל בשנות השבעים המוקדמות, ללא אפשרות לניטור

Glycemic control from 1988 to 2000 among U.S. adults diagnosed with type 2 diabetes: a preliminary report. Diabetes Care 2004;27:17-20.

8. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006;355:2427-43.

9. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al.

Management of hyperglycemia in type

2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy:

a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2006;29:1963-72.

10. Wright A, Burden ACF, Paisey RB, Cull CA, Holman RR. Sulfonylurea inadequacy:

efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes

in the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57).

Diabetes Care 2002;25:330-6.

11. Holman RR, Turner RC. A practical guide to basal and prandial insulin therapy.

Diabet Med 1985;2:45-53. The EuroQol Group. EuroQol — a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy 1990;16:199-208.

12. Bastyr EJ III, Stuart CA, Brodows RG, et al. Therapy focused on lowering postprandial glucose, not fasting glucose, may be superior for lowering HbA1c. Diabetes Care 2000;23:1236-41.

Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition

of glargine or human NPH insulin. to oral therapy of type 2 diabetic patients.

Diabetes Care 2003;26:3080-6.

13. Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Kliebe- Frisch C, Schweitzer MA, Yki-Jarvinen

H. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed

insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. Diabetes Care 2005;28:254-9.

14. Raskin P, Allen E, Hollander P, et al. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes:

a comparison of biphasic and basal insulin analogs. Diabetes Care 2005;28: 260-5.

15. Davies M, Storms F, Shutler S, Bianchi- Biscay M, Gomis R. Improvement of

glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: comparison of two treatment

algorithms using insulin glargine. Diabetes Care 2005;28:1282-8.

16. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). Diabetes Care 2003;26:881-5.

17. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. N Engl J Med 2007;357.



רשימת מקורות

1. U.K. Prospective Diabetes Study Group. U.K. Prospective Diabetes Study
16: overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. Diabetes 1995;44:1249-58. (Erratum, Diabetes 1996; 45:1655.)
2. Levy J, Atkinson AB, Bell PM, McCance DR, Haddon DR. Beta-cell deterioration determines the onset and rate of progression of secondary dietary failure in type 2 diabetes mellitus: the 10-year follow- up of the Belfast Diet Study.
Diabet Med 1998;15:290-6.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352:837-53. 602.)
4. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study.
Diabetes Res Clin Pract 1995;28:103-17.
5. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications of insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329: 977-86.
6. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). JAMA 1999;281:2005-12.
7. Koro CE, Bowlin SJ, Bourgeois N, Fedder DO.

שהוא בעל יתרון על התרופות הפומיות המקובלות. האם מקומו צריך להיות לאחר כשלוש בעמידה ביעד האזון בטיפול בסוג אחד של תרופה לסוכרת, לדוגמה מטפורמין, (תרופת הבחירה הראשונית המומלצת), או לאחר כשלוש בטיפול משולב של שני סוגי תרופות או יותר? לדעת, ניתן לשלב יותר מתרופה פומית אחת לפני התחלת הטיפול באינסולין זאת תוך כדי מעקב בטווחי זמן קצרים, במטרה להגיע ליעדי האזון. האלטרנטיבה של תוספת אינסולין לטיפול פומי חייבת להוות נושא לדיון עם הסוכרתי כבר בשלבים המוקדמים של המחלה, תוך הדגשה של יתרונות הטיפול.

מהי הגישה הטיפולית המומלצת באינסולין?

מאמר שהתפרסם לאחרונה ב-NEJM (ספטמבר 2007), מסייע לנו להבין את היתרונות והחסרונות בגישות הטיפוליות השונות באינסולין בסוכרת מסוג 2. במחקר השתתפו 807 סוכרתיים אשר לא עמדו ביעדי האזון הנדרשים (HbA_{1c} – 8.6% ממוצע) בטיפול פומי מירבי בסולפניל-אוראה ומטפורמין. הללו נחלקו לשלוש זרועות טיפול: 1. אינסולין ארוך טווח מסוג (DETERMIR) אחת ליום. 2. תערובת אינסולין אנאלוגית (BIFASIC ASPART) פעמיים ביום. 3. טיפול באינסולין אנאלוג לטווח קצר (ASPART) עם כל ארוחה. לאחר שנת מעקב מוכיחות תוצאות המחקר שיפור משמעותי באזון לפי HbA_{1c} בשלוש הזרועות:

$1.7\% = 7.6\%$, $2.3\% = 7.2\%$, בתוספת האנאלוג הארוך נמצא פחות שיפור מבחינת איזון הסוכרת, אך משמעותית פחות איחוי היפוגליקמיה וכחות עלייה במשקל מאשר בטיפול בתערובת אספארט פעמיים ביום, או במתן אספארט עם כל ארוחה. בהיעדר הוכחות מבוזרות נוספות משמעותיות, בהסתמך על מחקר זה וניסיון האישי, ובעיקר בהיבט של התחלת טיפול באינסולין בקהילה, המלצתי היא על טיפול התחלתי של תוספת אינסולין אנאלוג לטווח הארוך לטיפול פומי קיים בשלב הראשון והצבת יעד לאזון רמות סוכר בצום. בשלב הבא יש לאמוד את רמות הסוכר לאחר הארוחות ולשקול תוספת אינסולין לטווח קצר על פי הצורך.

לסיכום: הטיפול באינסולין צריך להיות חלק מ"ארגז הכלים" של הרופא הראשוני. אינסולין אינו צריך להדחות בגלל דעות קדומות ויש להציגו כאלטרנטיבה טיפולית יעילה ובטוחה כבר בשלבים הראשונים של המחלה. אינסולינים אנאלוגים לטווח הארוך בשילוב תרופות פומיות, מאפשרים שיפור משמעותי באזון סוכרת מסוג 2, עם סיכון קטן להיפוגליקמיה ועלייה מתונה מאד במשקל. ההשפעה על איכות החיים בטיפול מעין זה היא מינווירית. התאמת המינון והטיפול פשוטה למטפל ולמטופל ונדרשת הדרכה בסיסית ותמיכה של צוות רב מקצועי, הזמין ברוב מרפאות הקהילה בישראל.

ד"ר יוסף כהן, מנהל מכון סוכרת, מכבי שירותי בריאות מחוז ירושלים והשפלה

מקום הניתוח הבריאטרי בטיפול בחולי הסוכרת

השינוי המושג
ברמות הסוכר
אחרי ניתוחים
בשל השמנת
יתר



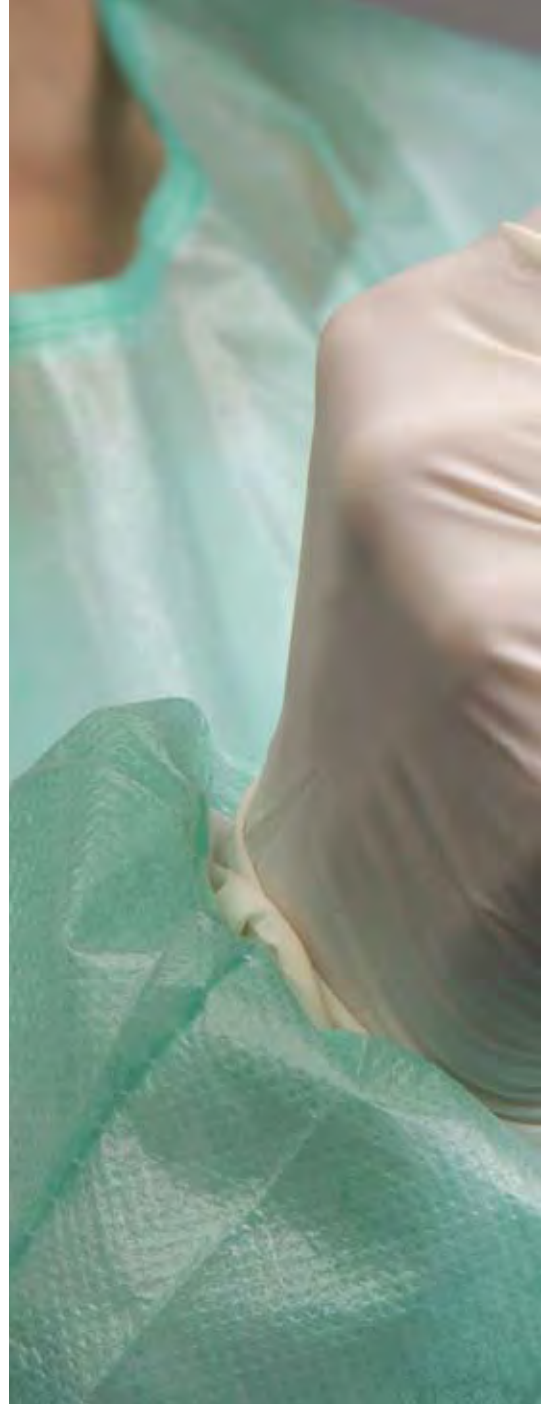
ד"ר סובחי אבו עבד, ד"ר יגאל ברייטמן, ד"ר יוסף קוריאנסקי, פרופ' יוסף קלאוזנר

חולים ושיטות

חולים הסובלים מהשמנה חולנית הופנו להערכה טרום ניתוחית במסגרת המרפאה לטיפול בהשמנת יתר כרונית במרכז הרפואי ת"א. לחולים בוצעה תחילה אנמנזה מפורטת ובדיקה גופנית ע"י אנדוקרינולוג ובהמשך נשלחו לבירור מקיף הכולל על קול של הבטן, צילום ושט קיבה ותרסריון, צילום חזה ותרשים א.ק.ג, הערכה קרדיאלית או ריאית נוספת במידה ויש רקע מתאים, בנוסף לבדיקות דם להערכת המצב האנדוקריני והמטבולי כולל רמת סוכר ו-HbA1c. החולים קיבלו מידע מפורט על האפשרויות הניתוחיות (טבעת, ניתוח שררול או מעקף קיבה). מרבית החולים היו מלווים בבני

אפשרית בחולה הסובל מהשמנה חולנית והסיבות לכך יכולות להיות קשורות למערכת האדיפוסטית הפיזיולוגית, המגרה את מערכת העצבים המרכזית בכדי ליצור פיצוי בשל השינוי בארוחות ובפעילות הגופנית. להורמוני מערכת העיכול יש תפקיד מכריע במערכת מורכבת זו – איזון משקל הגוף, תחושת השובע והתרומה לאיזון רמת הסוכר. מאמרים רבים מהשנים האחרונות מדווחים על שיפור משמעותי ברמות הסוכר אחרי ניתוחים בשל השמנת יתר ולעיתים מיידית אחרי ניתוח הרבה לפני הירידה במשקל, מה שמדגיש את חשיבות מעורבות הורמוני מערכת העיכול באיזון רמת הסוכר.

השמנת יתר חולנית וסוכרת מסוג 2, הן מחלות שכיחות ביותר בעולם המערבי כיום. לאורך זמן, יכולה להיות לשתייה השפעה מרעטת על בריאותו של הנושא אותן. שתי המחלות ניתנות לאיזון מסוים ושליטה תחת טיפול שמרני אך לא ניתנות לריפוי מלא. בעוד שהשמנת יתר מטופלת בהצלחה יחסית ע"י כירורגיה בריאטרית, אין "פתרון בית ספר" כירורגי או פתרון אחר לסוכרת. התפקיד האנדוקריני של מערכת העיכול ידוע מזה שנים רבות. לאחרונה, הופיעו מחקרים רבים המדגישים את תפקידה בהתייחס לסוכרת ולהשמנת יתר. אובדן משקל הינה משימה כמעט בלתי



(38-63). רמת גלוקוז בצום לפני ניתוח הייתה 143 מ"ג % טווח (86-200) ורמת HbA1c הייתה 7.6 טווח (5.6-12.5). רמות הסוכר בצום, חודש לאחר הניתוח, ירדו ל-113 (73-150) ורמות HbA1c 5.3 (3-6.8). הסוכרת נעלמה ב-17 חולים (74%) ושיפור משמעותי היה ב-6 חולים (26%). BMI לאחר 6 חודשים היה 35 (טווח 26-50) ולאחר שנה 32 (26-43).

יש לציין, שבנוסף לשינויים ברמת הסוכר הופיעו שיפורים רבים במחלות רקע נוספות כגון יתר לחץ דם, היפרליפידמיה ואוסטיאורטרזיס, בנוסף לשיפור בהרגשה הכללית מבחינה נפשית וחברתית.

דיון

שתי האפידמיות הגדולות של השמנה חולנית וסוכרת קשורות זו לזו בקשר הדוק. עדויות אפידמיולוגיות רבות מאשרות את הקשר בין עלייה במשקל והתפתחות של סוכרת מסוג 2 ובין ירידה במשקל ושיפור השליטה בסוכרת.

היעילות של ניתוחים בריאטרים להשגת ירידה ארוכת טווח במשקל מוכחת גם היא. שורה של פרסומים הדגימו את היעילות של כירורגיה בריאטרית בטיפול בסוכרת. בסקירת ספרות בנושא שפורסמה ע"י Buchwald ממניסוטה ב-JAMA 2004 וכללה 16,342 חולים סוכרתיים ו-BMI ממוצע של 46.9 שעברו ניתוח בריאטרי, נצפתה בתוך כשנתיים ירידה ממוצעת של כ-59% במשקל העודף (42 ק"ג או 14 BMI) וב-76.8% מהחולים הסוכרת נעלמה לחלוטין. יש לציין, שעבודה זו מבוססת בעיקר על סדרות מקרים וזמן המעקב הסופי אינו מוגדר בה.

עבודה בין מרכזית, פרספקטיבית ורנדומלית, שבוצעה בשוודיה ופורסמה ב-NEJM 2004¹² והתבססה על אוכלוסיית חולים עם השמנה חולנית שעברו ניתוח בריאטרי וקבוצת ביקורת עם התאמה אישית של אחד לאחד שטופלה טיפול שמרני הדוק לירידה במשקל, מצאה תוצאות דומות. בקרב אוכלוסיית המחקר וקב' הביקורת שהיו במעקב של שנתיים (N=4047) נצפתה ירידה של 23% ועלייה של 0.1% במשקל הגוף הכולל בהתאמה, ובקרב אלו שהיו תחת מעקב 10 שנים (N=1703) ירידה של 16.1% ועלייה של 1.6% במשקל בהתאמה (P>0.0001).

לאחר שנתיים בין הסוכרתיים שנותחו (N=342) ואלו שטופלו שמרנית (N=248), הסוכרת נעלמה ב-72% ו-21% מהחולים בהתאמה (P>0.001) ולאחר 10 שנים הסוכרת נעלמה ב-36% מהמנותחים (N=118) ו-13% מאלו שטופלו שמרנית (N=84) (P>0.00). עבודות פרספקטיביות נוספות כמו גם זו שלנו, הראו תוצאות דומות. שיעור היעלמות הסוכרת בסדרה שלנו של 74% דומה לשיעור של 76.8% ו-72% שהודגם בפרסומים אלו.

היעלמות/שיפור הסוכרת בסדרה שלנו הודגמו בתוך זמן קצר של חודש ימים בלבד לאחר הניתוח ואינם יכולים להיות מוסברים ע"י ירידה משמעותית במשקל. תצפית זו, של שיפור מהיר ברמות הסוכר לאחר ניתוח, מתוארת בסדרות רבות. למעשה, ירידה משמעותית ברמות הסוכר מדווחת כבר בתוך

ימים מהניתוח. היו שניסו לייחס ירידה זו לנפילה הדרמטית בכמות הקלוריות הנצרכת לאחר הניתוח אך לאור העובדה שהתמונה הטיפוסית בכלל החולים הסוכרתיים לאחר הטראומה הניתוחית היא של יציאת הסוכרת מאיזון והעובדה שהתופעה של ירידה מיידיית ברמות הסוכר אופיינית יותר לאחר ניתוחי מעקף ולא ניתוחים רסטורטיביים (שהטראומה הניתוחית הלוות אליהם קטנה יותר בדרך כלל), מרמזת על מנגנון שונה בתכלית.

מקובל כיום לחשוב, שהשינוי המתחולל בציר ההורמונלי של מעי - מערכת העצבים ומעי - לבלב הוא האחראי לירידה המיידיית ברמות הגלוקוז והוא שמסביר את האפקט של ניתוחי המעקף על איזון הסוכרת, שלא רק באמצעות ירידה משמעותית במשקל. השינוי ההורמונלי המדובר מיוחס לעובדה שבניתוחים אלו (RYGB, BPD) משתנה מבנה מער' העיכול, כך שהחלק העליון של מער' העיכול אינו נחשף למעבר מזון והחלק הדיסטלי לעודף של תוכן. תצפיות רבות הראו ששינויים אלו במער' העיכול גורמים לשינויים ברמות של הורמונים שונים בעלי השפעה על הציר מעי-מער' עצבים (Ghrelin) והציר מעי-בלב (Glucagon like factor I GLF-I, Peptide YY). ה-GLF-I נחשב כ"שחקן" מפתח בשינוי בציר מעי-בלב ורבים סוברים שהעלייה ברמות GLF-I בסרום ביחד עם הירידה בקלוריות ובכמות השומן הם הגורמים לירידה בתנגודת לאינסולין והאיזון ברמת הגלוקוז. כמו בדיווחים אחרים, גם בסדרה שלנו הודגמו היעלמות או שיפור ניכר בסוכרת כבר לאחר חודש ימים ולעיתים תוך ימים מביצוע הניתוח. העובדה שלשינוי ההורמונלי יש כנראה תפקיד חשוב בוויסות הסוכרת (כפי שבא לידי ביטוי לאחר מעקף קיבה), פותחת פתח למניפולציות כירורגיות או פרמקולוגיות נוספות בחולים סוכרתיים.

האם השינוי במשקל הגלוקוז נשאר קבוע לאורך זמן רב? האם יש אק ירידה בשיעור סיכוי הסוכרת העתידיים? האם יש קשר בין חומרת הסוכרת הראשונית להיעלמותה לאחר ניתוח? האם חולים סוכרתיים שאינם עומדים בקריטריונים המקובלים לניתוח להשמנת יתר "הנו" באותה מידה משיפור בסוכרת אם יעברו ניתוח של מעקף קיבה? לשאלות אלו צריכות עבודות עתידיות לתת מענה.

ד"ר סובחי אבו עבד, ד"ר יגאל ברייטמן, ד"ר יוסף קוריאנסקי ופרופ' יוסף קלאחנר, חטיבה כירורגית ב', היחידה להשמנת יתר ואנדוסקופיה מתקדמת, המרכז הרפואי ע"ש סוראסקי, ת"א

רשימת מקורות

1. Effects of Bariatric Surgery on Mortality in Swedish Obese Subjects Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, Lystig T, Sullivan M, et al. N Engl J Med 357:741, August 23, 2007
- Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors 10 Years after Bariatric Surgery Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S, Larsson B et al. N Engl J Med 351:2683, December 23, 2004

משפחה, אשר קיבלו מידע אף הם והיו שותפים לבחירת סוג הניתוח. לחולים עם הפרעה במאזן הסוכר או חולים שנכשלו בניתוח בריאטרי קודם, הוצע ניתוח מעקף קיבה. החולים קיבלו מידע מקיף על הסיכויים והסיכונים הכרוכים בפעולה זו. בעבודה זו נתרכז בקבוצת החולים עם סוכרת מסוג 2, שעברו מעקף קיבה לפרוסקופי.

תוצאות

23 חולים (14 נשים ו-9 גברים) נותחו בשל השמנה חולנית כאשר ברקע סוכרת מסוג 2. טווח הגילאים היה 19-62, עם גיל ממוצע של 44 שנים. BMI ממוצע לפני ניתוח היה 46.2 טווח



נאורופטיה סוכרתית כואבת



הכאב העצבי, השכיח בקרב חולי סוכרת, פוגע בצורה קשה באיכות חייהם של החולים. בשל העובדה שאין מענה אחיד לכל סוגי הכאב, חשוב לאבחנו במדויק. אפשרויות הטיפול מגוונות, מתרופות ועד התערבות כירורגית

ד"ר איתי גור-אריה, ד"ר סילביו בריכ

של מספר תהליכים. הפגיעה המרכזית היא כנראה נויר-ווסקולרית. כל דם ועצבים אינם זקוקים לאיסולין על מנת להכניס את הגלוקוז לתאים ולכן, כאשר נוצרות רמות גבוהות של גלוקוז תוך-תאי, חומרים אוקסידטיבים כמוצרי גליקולציה מתקדמים (advanced glycation end products), הפרוטאין קינז C, וחומרים במסלול יצירת הפוליאול מחמצנים חלבונים וליפידים תוך תאיים. הפגיעה המשולבת בכלי הדם המספקים את העצבים (Vasa Nervorum) הגורמת לכיווץ כלי הדם (חסימה פיזיולוגית) וחסימה ע"י פלקים (מכנית) שלהם מצד אחד והפגיעה החימצונית בתאי העצב מצד שני, מעצימה את הפגיעה. השילוב בין חוסר באספקת חמצן לתא אחד וחוסר פינוי של מטבוליטים מאידך, גורם להתגברות הנוקז לאקסונים. בנוסף, כלי הדם הגדולים נפגעים כתוצאה ממחלת כלי דם פריפריים (PVD) הנפוצה ביותר בחולי סוכרת, ולכן לחץ הדם הפריפרי יורד, ובעקבותיו הזרימה. מודלים נסיוניים בחיות מעבדה הראו, כי שימוש בתרופות המרחיבות את כלי הדם כ-ACE inhibitors ותרופות החוסמות פרוטאין קינאזות מסוג C, מאיטות את התקדמות הנאורופטיה ואף משפרות אותה.

איפיון וסוג הפגיעות העצביות הינו רב ויכול לכלול כל חלק במערכת העצבים. במחקר שבא לבדוק את השפעת הכאב על שגרת היומיום של החולים נמצא, שצאל 53% מהם הכאב קיים כל יום וכל היום. אצל 30% נוספים, הכאב מופיע כל יום אבל לא במשך כל היום, ולרוב הוא מופיע בלילה או כשהם עייפים או מתוהים. הכאב הוא בעל אופי שורף ומתפרץ ויכול להופיע ללא כל גירוי מוקדם אך מתחזק במגע או בדריכה על האזור הכאוב.

אנו מזהים מספר סוגים נפוצים של פגיעות עצביות במחלת הסוכרת:

1. מונו-נאורופטיה (פגיעה בעצב בודד) – נראה, כי עצבי החולים רגישים יותר לפגיעות, ולכן במצב כמו לחץ על העצב המדיאני בבסיס כף היד ב-Carpal

כחיתה אפידמילוגית, הסוכרת היא הסיבה המובילה לפגיעה נאורופטית בעולם המערבי. היא גם הסיבה המובילה לתחלואה בין חולי הסוכרת. כשבוחנים את כלל חולי הסוכרת, ההערכה היא שכ-25% מהם סובלים מפגיעה עצבית. אלו הסובלים מפגיעה נאורופטית כואבת מהווים כ-15% מכלל החולים. במדינת ישראל יש כ-400 אלף בני אדם הסובלים מסוכרת, כך שמתוכם, יש כ-60,000 חולים כאובים מנאורופטיה סוכרתית. בלמעלה מ-90% מחולי הסוכרת החולים במחלה מעל 20 שנה, נוכל לזהות פגיעה עצבית. רק ב-50% מהם הפגיעה תהיה עם ביטוי קליני מהותי. הנאורופטיה, בשילוב עם הפגיעה הווסקולרית בחולי סוכרת, מהווה את הסיבה המרכזית (60%-70%) לקטיעות גפיים בעולם המערבי.

גורמי הסיכון להתפתחות הנאורופטיה הסוכרתית מגוונים, אך הגורם החשוב ביותר להתפתחות המחלה העצבית הוא מידת השליטה על רמות הסוכר בדם. חולים שלהם HbA1c גבוה, יפתחו יותר את הפגיעה העצבית. במחקר ה-The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) נמצא, כי שמירה קפדנית על הרמה הגליקמית בדם עם HbA1c נמוך מ-8% הקטינה את שכיחות הנאורופטיה הסוכרתית ב-60%. בחולים עם סוכרת נעורים, המחלה שכיחה הרבה יותר ומופיעה מוקדם יותר. משך זמן המחלה, כפי שהוזכר לעיל, גם הוא גורם להתגברותה. גורמים נוספים המעלים את הסיכון למחלות כלי דם פריפריים (PVD) כהשמנה, עישון, שומנים וכולסטרול גבוהים בדם, מעלים גם הם את שכיחות המחלה. הנאורופטיה הסוכרתית נפוצה יותר בגברים, בגיל המבוגר ובחולים גבוהים (אורך כלי הדם והאקסונים). ישנם כנראה גם פקטורים גנטיים המשפיעים על התפתחות הנאורופטיה, מכיוון שבמשפחות מסוימות הופעת הנאורופטיה היא מהירה ביותר, למרות שליטה על הגורמים הגליקמיים.

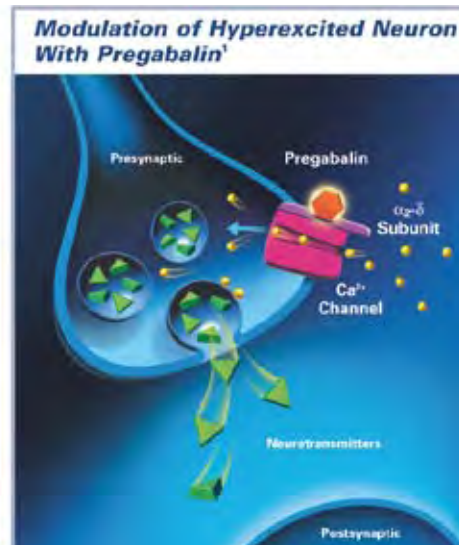
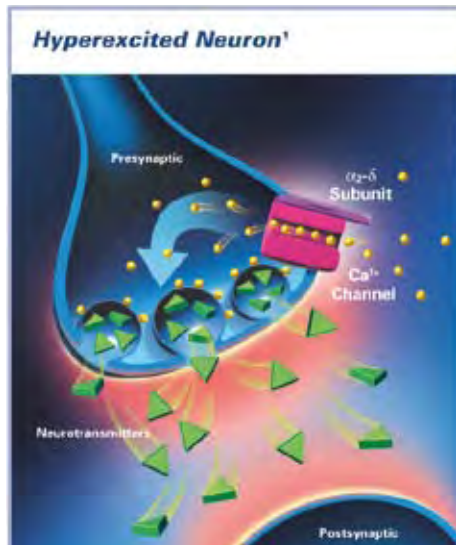
מנגנוני היווצרות הפגיעה הנאורופטית הם תוצאה

הפגיעה העצבית השכיחה ביותר מבין הפגיעות העצביות במחלת הסוכרת. הפגיעה מתאפיינת בהרס של עצבים ברגליים וידיים בפיזור של כפפות וגרביים. המחלה מתפתחת מהפריפריה לכיוון המרכז. העצבים הנפגעים הם העצבים המוטורים, העצבים הפרופיוצפטיבים והעצבים התחושתיים. הפגיעה מתפתחת לרוב לאורך זמן ובתחילה ניתנת לאיבחון רק ע"י מבחנים קליניים של תחושה (מגע עם שטח בלחץ של 10 גרם), וויברציה (קולן של 120 HZ). יש לבצע בדיקות אלו פעם בשנה לצורך איבחון ומעקב בחולי סוכרת. ביצוע EMG חשוב יותר לשלילת גורמים אחרים לנאורופתיה. ניתן למצוא את הפגיעה התחושתית המולכה פרופיוצפציה ותחושות מגע, לחץ וקור. במקביל מתפתחת הפגיעה בסיבי העצב הדקים המוליכים כאב וחום. השילוב של פגיעות אלו גורם להיפר-אסטזיה (הפרעות תחושתיות לא נעימות), לכאב עז בעל אופי שורף, ולבסוף לאלודיניה (רגישות יתר המתבטאת בכאב מגירוי שאינו כואב, כגון מגע בגד או זרם מים ואף, במצבים קשים, משב רוח) באזורי כפות הידיים והרגליים. בנוסף נגרמת חולשה בגפיים, חוסר תחושה (למרות הכאב) והליכה ותנועה לא מתואמות, שמובילות להרס של מפרקים (Charcot arthropathy) ולהיווצרות פצעים וכיבים על הרגליים (ביחד עם חוסר אספקת הדם). החולה אינו מרגיש את הכאב מהפצע/כיב כדי לטפל בו בזמן, ולכן המצב מחמיר. כל זה מוביל לקטיעת גפיים. מסיבה זו אנו ממליצים כי לאחר ביסוס אבחנה של DPN, יש מקום לבדיקה אצל מומחה לכף רגל, וזאת במטרה להפחית את הסיכון לקטיעה. הסתכלות פשוטה בכפות רגליים צריכה להתבצע אחת ל-3-6 חודשים. ממצא לא תקין בבדיקה מחייב הפניה להנעלה מיוחדת, למומחה למניעה או לטיפול פודיאטר.

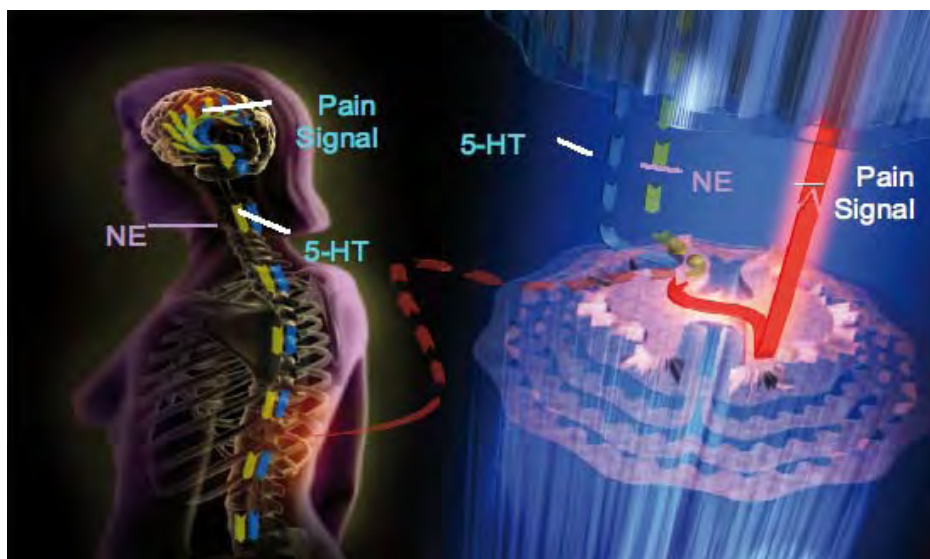
מנגנון הכאב הנאורופטי

המנגנונים המובאים בזאת, מתארים את השינויים החלים במערכת העצבים בתגובה להרס ופגיעה בעצב הפריפרי. מנגנונים אלו מתרחשים בכל פגיעה עצבית פריפרי. הבנה של שינויים אלו מאפשרת לנו להבין את הרציונל בבחירת הטיפול לשיכון כאב בכאב עצבי. כתוצאה מפגיעה עצבית פריפרי, מתרחשים שינויים לאורך כל מערכת העצביים. נסקור כאן בקצרה את השינויים המהותיים שגורמים להתגברות הכאב.

1. השינוי הראשוני קורה באיזור הפגיעה בעצב בפריפריה. כתוצאה מהרס אקסוני והרס של עטיפות המיאלין סביב האקסונים, נוצרים קשרים ברמה הפריפריית בין סיבי עצב שבדרך כלל היו מבודדים אחד מהשני. קישורים אלו מובילים ליצירת מעגלי גירוי בדומה למעגלים המתרחשים במיקרודיום במצבי Re-entry. מעגלים אלו גורמים להפעלה עצמונית של סיבי העצב חוזרי אחת הסיבות לכאב המתפרץ, המאפיין את הכאב הנוירופטי. כמו-כן, הקישור בין סיבים תחושתיים וסיבים מוליכי כאב



מנגנון לירידה פרגבלין



מסלולי הולכת כאב לתרופות לדיכאון

לירידה בתחושת הכאב בזמן התקפי לב ויצירת ה-Silent MI, ירידה בהישרדות מאירועים לבביים איסכמיים, עליה בהופעת אריטמיות לבביות, והופעת ה-Orthostatic Hypotension כתוצאה מהפגיעה ביכולת העצבים לווסת כיווץ והרחבה של כלי הדם. הפגיעה במערכת הגסטרו-איסטינלית גורמת לירידה בתנועתיות הקיבה (Gastroparesis) והמעיים עם כאבי בטן וצרבות (עקב reflux) ומובילה להקאות, שלשולים או עצירות, לעיתים עד אנורקסיה. כן עשויה להיגרם ירידה אצל גברים ונשים ביכולת התפקוד המיני, ירידה בתפקוד שלפוחית השתן ועוד דברים רבים. פגיעות אלו כולן יכולות להיות מלוות בכאב באופן ישיר, מסיבי כאב המולכים במערכת האוטונומית ומפגיעה בתפקוד האיבר הגורמת כאב.

4. פולי-נאורופתיה היקפית סנסורי-מוטורית -

מסלולי הולכת כאב לתרופות לדיכאון Tunnel Syndrome יש עליה בהופעת הפגיעה יחסית לאוכלוסייה הבריאה. 2. פלקסופתיה (פגיעה בצברי עצב) - אזורים מסוימים כמו סביב שורשי העצב בגב תחתון או בצוואר נפגעים יותר וגורמים לתופעות שבמבט ראשון נראות כפריצת בלט דסקית בין חולייתית. הערכה של נאורופתיה פוקלית או מולטיפוקלית דורשת בדיקה קלינית באזור הקשור לתסמינים הקליניים.

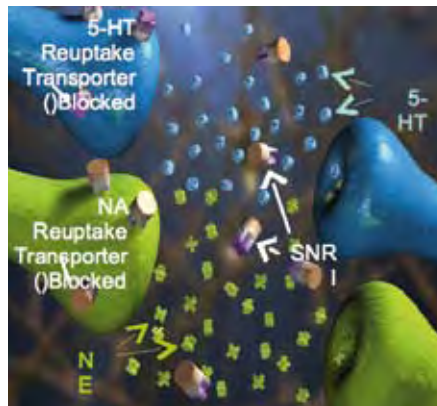
3. פגיעה במערכת העצבים האוטונומית. הפגיעה במערכת הזו גורמת לפגיעות המסוגלות בהתאם לאיבר המטרה. יש צורך באיסוף קפדני של האנמנזה וסקירת מערכות אודות נאורופתיה סוכרתית אוטונומית, ובמיוחד אודות אותם תסמינים בעלי השפעה תפקודית ואלו עליהם אנו יכולים להשפיע. Cardiovascular Autonomic Neuropathy

המופיעות בזמן כאב נאורופטי על ה-Dorsal root ganglion. התרופה נקשרת לתעלת הסיידן לחלבון ה- $\alpha_2\delta$ שמונע את מעבר הסיידן בתעלה. עקב האפינויות הגבוהה שלה לחלבון זה והסלקטיביות הגדולה של התרופה, פרופיל תופעות הלוואי הוא קטן. כמו-כן התרופה אינה עוברת מטבוליזם ידוע בגוף ומופרשת ב-99% דרך השתן. דבר זה גורם לכך ששיקולים כתפקוד כבדי והשפעה על תרופות אחרות אינו משמעותיים. יש להקטין את מינון התרופה בחולים עם פגיעה כלייתית קשה, אך גם שם ניתן פשוט להקטין מינון ותדירות מתן, מאחר והתרופה בצורתה האקטיבית תישאר בדם לאורך זמן. העלאת המינון למינון תרופתי קלה ומהירה ביותר מכלל התרופות נוגדות הכפיון והדיכאון. מינונה נע בין 300-600 מ"ג ליממה בשתי מנות מחולקות. התאמת המינון מתבצעת תוך פירוק זמן קצר. תופעות הלוואי דומות - בעיקר חוסר יציבות, עייפות, טשטוש, בצקות היקפיות ומדי פעם הפרעות במיקוד ראייה. מצד שני, התרופה עוזרת לשיפור איכות השינה של החולים, אשר בדרך כלל פגועה עקב הכאב.

הנוירונותין (gabapentine) נמצא יעיל בשיכוך כאב עצי מסוגים שונים במספר רב של מחקרים. בחלק ממדינות המערב נחשב הנוירונותין לתרופת הבחירה לשיכוך כאב עצי בשל היעילות הגבוהה ומיעוט יחסי של תופעות לוואי. מינון הנוירונותין נע בין 900 - 3600 מ"ג ליממה בשלוש מנות מחולקות. העלאת המינון מתבצעת תוך ימים ספורים. עיקר תופעות הלוואי זהות לאלו של הלייריקה אך מעט מוגברות עקב אפינויות נמוכה יותר לקולטנים העצביים. שתי התרופות נכנסו לאחרונה לסל התרופות כקו שני לטיפול בכאב עצי.

הטגרטול (carbamazepine) יעיל במיוחד להפחתת התקפי נויראלגיה טריגימינלית, אך כנראה שגם בכאבים עצביים נוספים. המינון ההתחלתי הינו 100 מ"ג פעמיים ביום, ויש לעלות במינון בהדרגה בשל ריבוי תופעות הלוואי. המינון המומלץ הוא זה שמביא להקלת כאב ללא תופעות לוואי בלתי נסבלות, וללא קשר לרמת התרופה בפלסמה. תופעות הלוואי רבות וכוללות הפרעות בשווי המשקל, ישנוניות, תפרחת על פני העור, הפרעות בתפקודי הכבד, היפונתרמיה, דיכוי מח העצם, ועוד. יש, לפיכך, צורך לערוך בדיקת אלקטרוליטים, תפקודי כבד וספירת דם לפני תחילת הטיפול ולאחר למספר חודשים בהמשך.

הלמיקטל (lamotrigine) הינה תרופה נוגדת פרכוס נוספת אשר נמצאה יעילה במספר סוגי כאב עצי דוגמת נאורופטיה סוכרתית, נויראלגיה טריגימינלית, כאב סכיזטי ועוד. המינון האפקטיבי נא בין 200-400 מ"ג בשתי מנות מחולקות אולם יש להעלות את מינון התרופה בהדרגה, פעם בשבוע, החל מ-25 מ"ג ליום כדי למנוע תופעות לוואי ובמיוחד תפרחת, העלולה להתפתח לתגובת סטיסנס-ג'ונסון.



דילוקסיטין סימבלטה

ושומנים בדם), יטופלו. ישנם עוד מספר טיפולים המבוססים על תוספי מזון וויטמינים (α -Lipoic Acid), קומפלקסים של וויטמין B עם יעילות טובה במחקרים קליניים, המומלצים לטיפול בנזק העצבי, למנוע, לעצור את התקדמותו, ואולי אף לשפרו. הטיפול בכאב עצי מתבצע במספר שלבים. מתחילים בטיפול בטיפול שמידת הסיכון בו נמוכה, ועולים במידת הצורך לטיפולים פולשניים. הטיפול מתחיל עם טיפול תרופתי פומי וחינוני, ממשיך למתן תוך ווריד, עובר להזרקות ולבסוף עובר לניתוק עצבים והשתלת אלקטרודות.

בחירת הטיפול התרופתי איתו אנו מתחילים הוא שילוב של מספר גורמים: יעילות מוצעת ממחקרים ונסיון קודם, לעומת מידת תופעות הלוואי הצפויות. התחלת הטיפול צריכה להתבצע בהדרגתיות, לאורך מספר שבועות, כדי להימנע מתופעות לוואי. נעדיף שימוש בתרופה אחת לטיפול בכאב, אך נשקול שילוב תרופתי במקרים של כאב קשה לטיפול. לרוב נעדיף תרופות הניתנות דרך הפה, לעומת מתן תוך ורידי. לבסוף ישנו השיקול הכלכלי, מאחר וחלקן של התרופות מוגבל במתן בגלל אופן רישומן בישראל ועקב מחירן.

הטיפול התרופתי הפומי דומה לטיפול בשאר הנאורופטיות ההיקפיות. הוא מורכב מטיפול תרופתי ע"י מספר משפחות של תרופות. שלוש קבוצות תרופות מהוות את אבני היסוד בטיפול בכאב העצבי והן התרופות נוגדות הפרכוס, התרופות נוגדות הדיכאון והאופיואידים.

משפחת נוגדי הכפיון משמשת לטיפול בכאב עצי שנים רבות. הסיבה לבחירה במשפחה זו היא כתוצאה מהבנה של המנגנונים היוצרים את הכאב הנאורופטי. המנגנונים של הפעלה עצמונית, מעגלי Re-entry, וירידת סף ההפעלה (עליה במתח הפנים של קרום העצב) משותפות לכאב העצבי ולאפילפסיה. ולכן, תרופות המשפיעות על האחד ישפיעו גם על השני. הלייריקה (pregabalin) הנה תרופה חדשה אשר נבדקה ונמצאה יעילה ובטוחה במספר גדול של חולים עם נאורופטיה סוכרתית או בתר-הרפטית. התרופה פועלת על תעלות הסיידן הספציפיות

גורם לכך שגירוי תחושי יכול לדלו לסיב מוליך כאב. 2. שינוי נוסף קורה באיזור הפגיעה. נראה, כי מערכות עצבים מתפקדות לא רק כמערכות הולכת מידע אלא כמערכות אימוניות ואנדוקריניות. העצבים מפרישים לאיזור הפגיעה פקטורים אימונים (NGF, CGRP, substance, P) וברדיקינין) המעוררים נדידה של נוגדים ותאי חיסון. ההתעוררות החיסונית גורמת לירידה בסף ההפעלה של קרום העצב. ירידה זו גורמת לכך, ששינוי המתח האוצילטורים הנורמלים בקרום העצב חוצים את סף ההפעלה וגורמים להתפרצויות של הולכה עצמונית (כאב שהחולה מתאר כמתפרץ משום מקום ללא כל גירוי). בנוסף, הגירוי האימוני כנראה גורם להתקשרות בין תאי עצב מהמערכת האוטונומית לתאי העצב הסומטיים.

3. כאשר נוצר הרס מושלם של עטיפות העצב יחד עם ניתוק של האקסון, נוצרת גדילה מחדש של האקסונים שיוצרים מיני-נאורומות, שגם הן רגישות להפעלה ביתר ומייצרות גירוי כאב.

4. שני סוגי שינויים קורים באזור הכניסה לעמוד השדרה. שינוי אחד הוא קישורים חדשים בין המערכת האוטונומית החולפת בסמוך, ששולחת סיבים המתחברים לגוף תא העצב נמצא ב-Dorsal root ganglion. כאשר מופרש אדרנלין לאזור מתאי עצב סימפטיים עולה רגישות ההולכה בעצב. השינוי השני הוא עלייה במספר תעלות הסיידן על קרום תא העצב. העלייה מתורגמת לכניסת סידן מוגברת לתוך גוף התא ועל ידי כך שיחרור של בעיות (וויסיקולות) המכילות חומרים מעוררים למרווח הסינפטי.

5. לאחר כניסתם של תאי העצב לקרן האחורית של עמוד השדרה, הם מתפרצים לתוך הלמינות השונות בהתאם לסוג המידע המועבר דרכם. כאשר יש מוות של האקסונים יש רא-אירגון של מיקום סיבי העצב בתוך חוט השדרה. גם תהליך זה תורם לתחושות הדיס-אסטטיות להולכה פגומה.

6. עירור יתר בתרגום הכאב נוצר במח עצמו. השינויים מורכבים לדין במסגרת מאמר זה.

7. בכל מערכת בגוף החי, ישנה העצמה והתעוררות של המערכת בתחילת פעולה שהולכת ומתחזקת, אך במקביל מופעלות מערכות שאיפשרו את סיום הפעולה כדי שלא תימשך לעד. בהולכת מידע מהפריפריה למח ישנן מערכות עצב שיוודות מהמח, שתפקידן להפחית את ההולכה. בזמן פגיעה עצבית יש ירידה בהפעלתן של מערכות אלו, ולכן הגירוי הכואב מתמשך ולא פוסק.

הטיפול בכאב הנאורופטי הסוכרתי

לפני הטיפולים חשוב לציין, כי השליטה על רמות הסוכר בדם היא הגורם החשוב ביותר כדי למנוע את המשך התקדמות המחלה ואף להיטיב את המצב הקיים. לכן, יש צורך להקפיד על כך שה-HbA1c יהיה נמוך מ-6.5% וכי שאר גורמי הסיכון הניתנים לשינוי (השמנה, עישון, רמות כולסטרול

קבוצת התרופות נוגדות הדיכאון

מנגנון פעולתן המשוער הינו הפעלת מערכות שיכון כאב מוחיות וחיזוק פעולתם של המסלולים היורדים מהמוח לכיוון חוט השדרה ומדאבים הולכה במסלולי כאב לכיוון הפריפריה. הדבר נעשה באמצעות מניעת ספיגה חוזרת של סרטונין ונוראדרנלין בסינאפסות מוחיות. יתכן, כי לתרופה מנגנוני שיכון כאב נוסף באמצעות ייצוב מעטפות תא עצביות. השפעתן של התרופות הנ"ל על הכאב היא ישירה, ואינה תלויה בהשפעתן על דיכאון. לרוב, השפעתן על הכאב היא במינויים נמוכים מהמינויים הנדרשים לטיפול בדיכאון, ומהירה יותר. חשוב לומר למטופל, כי התרופה בה הוא מטופל משמשת גם לטיפול בדיכאון.

פן הדיכאון עצמו הוא פן חשוב בכאב. למעשה, הסבל הוא הגורם המפריע בכאב (הבדל שנראה סמנטי אך אינו כזה), והאספקט הנפשי של הכאב הוא החלק המשמעותי. כמו-כן, כאב כרוני מוביל לדיכאון בחלק גדול מהמקרים ובמיוחד בקרב הסובלים מכאב עצבי. לכן, יש תועלת כפולה בשימוש בתרופות נוגדות דיכאון לכאב.

קבוצת התרופות נוגדות הדיכאון כוללת מספר תת-קבוצות.

הקבוצה הוותיקה של תרופות בעלות המבנה התלת-טבעתי (טרי-ציקלי) נחקרה רבות ונמצאה יעילות בהפחתת סוגי כאב עצבי רבים, ללא קשר להשפעתה על דיכאון. התרופות מתת-קבוצה זו אינן בררניות ומשפיעות על חומרים מוחיים נוספים ולכן גם תופעות הלוואי שלהן יותר נרחבות.

אלטרל (amitriptyline) הינו "נציג" הקבוצה. הוא ניתן במינון התחלתי בן 10-25 מ"ג. העלאת המינון חייבת להיות הדרגתית, כדי להפחית תופעות לוואי: חלק מן המטופלים מדווחים על הקלת כאב במינויים ביניים (50-75 מ"ג), אם כי לעיתים יש צורך להגיע ל-100-150 מ"ג ליממה ואף יותר במנה אחת בערב. הסיבה לכך היא שהתרופה גורמת לישנוניות, וכך אנו יכלים להשתמש בתופעת הלוואי כדי לעזור למטופל להירדם. תופעות הלוואי רבות וכוללות אפקטים של יובש בפה, עצירות, ישנוניות יתר, סחרחורת ועוד. יש להימנע משימוש בתרופה אצל חולים הסובלים מגלאוקומה מסוג זווית חדה, הגדלת הערמונית, הפרעות במערכת ההולכה בלב ולאחר אוטם חד בשריר הלב. תרופות נוספות מקבוצה זאת הן דפרקסן (desipramine), אנפריל (chlomipramine) ואחרות.

SNRI (Serotonin and Norepinephrine reuptake Inhibitor) היא הקבוצה השנייה המודרנית של תרופות נוגדות דיכאון, שנמצאה יעילה לטיפול בכאב עצבי. מאחר והחסימה יותר בררנית מאשר התרופות התלת-טבעתיות, פרופיל תופעות הלוואי שלהן נמוך יותר.

סימבלטה (duloxetine) נרשמה בארץ ואף הוכנסה בימים אלה לסל התרופות לאחר שנמצאה לה יעילות גבוהה בהפחתת כאב עצבי סוכרתי. ירידה

ב-50% ברמת הכאב ב-50% מהמטופלים. התרופה משמשת כתרופה הראשונה לטיפול בכאב נאורופטי סוכרתי לאחר מיצוי הטיפול בתרופות הקו הראשון. התרופה חוסמת את ספיגת הנווראדרנלין והסרטונין באופן סלקטיבי, ועל ידי כך מגבירה את הפעילות במסלול העצביות היוצרות מהמוח ומדאבות את הולכת הכאב מהפריפריה לכיוון המוח. ניתן להתחיל עם מינון של 30 מ"ג לשבוע ואז להעלות את המינון ל-60 מ"ג ליום במנה אחת בערב. תופעות הלוואי העיקריות שנצפו היו בחילה, נמנום וסחרחורת. רוב תופעות הלוואי היו בדרגת חומרה קלה עד בינונית, ונצפו בדרך כלל בתחילת הטיפול, וחלפו עם המשך הטיפול.

נציג נוסף ממשפחה זו הוא האפקסור (Venlafaxine) אם כי לגבי ההוכחות ליעילות נמוכות יותר, והוא אינו רשום לאבחנה של טיפול בכאב עצבי בישראל. I (Selective Serotonin reuptake Inhibitor) SSRI תת הקבוצה השלישית פועלת באופן סלקטיבי להעלאת מינון הסרטונין במוח. תרופות אלה בטוחות יותר בשימוש בהשוואה לטרי-ציקליות אולם יעילותן כמשככי כאב עצבי ירודה בהותאם. מבין תרופות אלה, ניתן לציין את הסרוקסאט/פאקסט (paroxetine) הניתן במנה אחת בת 20-40 מ"ג מאחר ונמצא יעיל בהפחתת נאורופטיה סוכרתית כואבת במחקר בודד. כנראה, שהשפעתן על הכאב נובעת בעיקר מהשפעתן על הדיכאון הנלווה. תרופות ממשפחות האופיואידים כמוורפין, אוקסיקודון ופנטניל יעילות ביותר להקלת כאב עצבי. מאחר ופרופיל תופעות הלוואי מהן גבוה יותר, וביחוד בגילאים המבוגרים, תרופות אלו מומלצות כקו שני לאחר כשלון התרופות שהוזכרו לעיל, או בשילוב עימן.

טיפולים אחרים

משחות חיצוניות על איזור הכאב יכולות לעזור עם פרופיל תופעות לוואי וסיכון נמוכים במיוחד.

הזוסטריקס (Capsaicin) משווק כמשחה למריחה על האיזור הכאוב בריכוזים שונים. עיקרון הפעולה הוא בכך שהחומר הפעיל זהה לחומר הפעיל בפלפל אדום. החומר נספג דרך העור ומרוקן את קצוות העצבים מ-Substance P, שהוא החומר הגורם לתחושת השריפה ולהורדת סף הפעלת העצב. חסרונן של החומר בכך שנוצרת צריבה חזקה בתחילת הטיפול, עד שמגיעים לשלב בו יש ריקון מוחלט של סיבי העצב.

מדבקות לידוקאין 5%: מדבקות אלו, המיוצרות בחו"ל ומיובאות ארצה, משמשות להרדמה מקומית של איזור הכאב. חסרונן במחירן הגבוה ובכך שישנה בעיה בכיסוי איזור כאב רחב.

עירויים תוך וורידים: במידה ונכשלו בטיפול התרופתי דרך הפה, השלב הבא הוא מתן **עירויי מגנזיום ולידוקאין** במרפאות כאב. טיפולים אלו עוזרים להקלה של כל כאב על רקע עצבי. חסרונן בכך שהן מחייבות את החולים להגיע לטיפול

במרפאה כעמיתים בחדש, למספר שעות בכל פעם. לאחר מכן נשקול טיפולים חודשיים כגון **הזרקות לעצבים**, ביחוד במקרי מונו-נאורופטי ופלקסופטי. הסיבה לכך היא שבסוגי פגיעה אלו יש מטרה עצבית ברורה ולא פגיעה מפושטת. בדרך כלל אנו מזריקים שילוב של חומרי הרדמה מקומיים וסטרואידים, שעוזרים באבחנתית ותרפויטית.

השתלות של אלקטרודות לעמוד השדרה (Spinal cord stimulator) יכולות להועיל במקרים רבים של כאב עצבי לסוגיו, כולל פולי-נאורופטיה סוכרתית. ההשתלה הנעשית לעו"ש צווארי וטורקלי יכולה לתת כיסוי של גפים עליונות ותחתונות (בהתאמה). מנגנון הפעולה אינו ברור לחלוטין, אך מורכב כנראה מפעולה משולבת של הפרשת חומרים מדאי הולכה במסלולי כאב כאופיואידים אנדוגנים וחומרים דמוי GABA, הפרעה בהולכה העצבית וחוסם פעילות סימפטטית, שגורם להרחבת כלי הדם בגפיים.

הפעולה כלולה בסל הבריאות מזה כעשר שנים, ויעילותה הוכחה במחקרים רבים.

השימוש **במשאבות המזליפות מורפין** ותרופות אחרות ישירות לנוזל התוך שדרתי יעילות, אך אחוז הסיבוכים בהן גבוה.

לבסוף, לחולים שדבר לא הועיל להם, ניתן לבצע נתק עצבי בטכנולוגיות שונות. פעולה זו לא מבוצעת תדיר, עקב חוסר עצב מטרה בפגיעה עצבית מפושטת כמו בפולי-נאורופטי והמורבידיות שהיא נושאת עימה.

לסיכום: הכאב העצבי לסוגיו שכיח וכוך בסבל ניכר ובפגיעה קשה באיכות חייהם של חולים רבים. ההסתמנונות הקלינית של כאב עצבי רחבה ושונה לעיתים מחולה לחולה. עקב כך ובשל העובדה שהוא מגיב לטיפולים ספציפיים בלבד, יש חשיבות מרובה לאבחון מדויק. חוסר איבחון, מעבר לסבל הנורא, יכול לגרום גם לתחלואה קשה.

אין מענה אחיד ויעיל לכל צורות הכאב ולכן חשוב להכיר את אפשרויות הטיפול השונות.

הטיפול הראשוני כולל תרופות נוגדות דיכאון ו/או נוגדות פירוקס, עם או ללא שילובם של תכשירים עוריים. שילובן של תרופות אופיואידיות נחשב לקו טיפול שני. מתן תרופות תוך ורידיות וביצוע חסימות עצב הינם עיקרי השלב הבא בטיפול. במקרים סלקטיביים יותר יבוצעו השתלות אלקטרודות, התערבות כירורגית או מתן אופיואידים תוך שדרתי. אין לשכוח לשלב טיפולים פיזיקליים ופיזיולוגיים, שהינם בעלי חשיבות עליונה להמשך תפקוד החולה.

ד"ר איתי גור-אריה, מנהל היחידה לשיכון כאב, המערך להרדמה וטיפול נמרץ, המרכז הרפואי ע"ש חיים שיבא, תל השומר

ד"ר סילביו בריל, חפא בכיר ביחידה לשיכון כאב, המערך להרדמה וטיפול נמרץ, המרכז הרפואי ע"ש חיים שיבא, תל השומר

ניטור עצמי של ערכי הסוכר בחולי סוכרת סוג 1 וסוג 2

שאלות נפוצות ותשובות בנושא הניטור העצמי

ד"ר ענת צור

שיעור הסיבוכים, הביאו לפריחה של תעשיית מכשירים לבדיקת סוכר עצמית ולהגברה עצומה בשימוש בניטור הסוכר העצמי. שימוש זה הגביר את הוצאות מערכות הבריאות שהחלו לבדוק: האם מוצדק הניטור העצמי בכל חולי הסוכרת? האם הניטור אכן משפר את איזון הגלוקוז אצל החולים?

בסקירה זו נדון באספקטים שונים הקשורים בניטור העצמי של רמות הגלוקוז.

ניטור עצמי של ערכי הסוכר (Self monitoring blood glucose-SMBG) הפך לחלק בלתי נפרד מהטיפול בסוכרת ומרכיב חשוב בהליך לקיחת אחריות עצמית של המטופל הסוכרתי. הניטור מאפשר מבט מיידי על השתנות ערכי הסוכר במשך היום: לאחר אכילה, לאחר פעילות גופנית או בשעת מנוחה וכל זאת-תוך המשך שגרת החיים. עליית שכיחות מחלת הסוכרת למימדים של מגיפה והידיעה כי איזון גליקמי מפחית את





מה חשיבותו של הניטור העצמי?

1. מאפשר למטופל משוב מיידי להשפעת סוגי מזון שונים, פעילות גופנית ותורופות על רמת הגלוקוז.
2. משפר את יכולת המטופל לזהות היפוגליקמיה או היפרגליקמיה חמורה.
3. מעצים את החולה הסוכרתי ביכולתו להשפיע על רמות הגלוקוז על ידי שינוי אורח חיים וטיפול תרופתי.
4. מאפשר התאמה אישית של טיפול לפי דגם עקומת הסוכר והערכת התגובה לטיפול.
5. מאפשר גישה של Treat to target – טיפול להשגת יעדי מטרה – בעיקר במטופלי אינסולין.

שימוש במידע

ניטור רמות הגלוקוז כשלעצמו אינו בעל ערך אם לא יעשה שימוש במידע. על הניטור לספק נתונים להחלטות טיפוליות הן לגבי תזונה ופעילות גופנית והן לגבי טיפול תרופתי ומתן אינסולין. ניתוח התוצאות צריך להיעשות ברמה נקודתית פרטנית וגם ברמה כוללנית. בצורה הפרטנית, יש לנתח מה גרם לתוצאה מסוימת להיות נמוכה או גבוהה מהרגיל ולעבור על הגורמים האפשריים והמסקנות המתבקשות מכך. בנוסף, במטופלי אינסולין, רמת הגלוקוז הנקודתית תכתיב את מינון האינסולין שיוזרק. ברמה הכוללנית יש לנסות להפיק מניטור של מספר ימים דגם התנהגות של ערכי הסוכר. למשל: עלייה קבועה בערכים בעקבות ארוחת הבוקר. זיהוי מגמה כזו, יגרום להגברת הטיפול התרופתי או האינסולין בצורה ממוקדת לבוקר או להמלצה לשינוי תזונתי בארוחת הבוקר.

ירשום מסודר של רמות הגלוקוז שנמדדו עם מספר בדיקות לפני ואחרי כל ארוחה ותוספת הערות (לפני ביקור רפואי), יאפשרו לגלות דגם התנהגות של רמות הסוכר ויועילו בהתאמת הטיפול. הירשום ישמש בסיס לדיון בביקור הרפואי.

האם ניטור ערכי הסוכר משפר את האיוון הגליקמי?

מספר מחקרים בדקו את השפעת ניטור ערכי הסוכר על האיוון הגליקמי, כפי שהוא משתקף ב-HbA1c. בחולי סוכרת סוג 1 אין מחלוקת כי SMBG גרם לשיפור באיוון. מחקר ה-DCCT ומחקר ההמשך שלו, ה-EDIC, הדגימו כי טיפול אינטנסיבי מנע סיבוכים מיקרו ומאקרו וסקולריים. SMBG היה מרכיב חשוב בטיפול ולפיו בוצע שינוי במינון האינסולין והמזון, בתגובה מיידיית לרמת הסוכר שנמדדה. המדידה גם אפשרה מניעה של

היפוגליקמיה. בחולים אלו הודגם, כי השיפור ברמת ה-HbA1c היה בהתאמה לעלייה בתדירות הניטור העצמי.

גם בחולי סוכרת סוג 2 המטופלים באינסולין, הראו כי עלייה במספר הניטורים שיפרה את האיוון אצל חולים שהיו בעלי כלים לשנות את מינון האינסולין, בהתאם לרמה שנמדדה. לעומת זאת – בחולי סוכרת סוג 2 שאינם מטופלים באינסולין, חלוקת הדעות בשאלה האם יש שיפור באיוון כתוצאה מ-SMBG ומחקרים רבים לא הדגימו שינוי משמעותי באיוון בעקבות הניטור, כולל מטה-אנליזה של 8 מחקרים מבוקרים.

במרבית המחקרים קיימת בעיה מתודולוגית בניחוח התוצאות, הן באלו שהראו שיפור והן באלו שלא הראו שיפור באיוון הגליקמי בעקבות הניטור העצמי. לדוגמא: מחקר שהוא מסוג CROSS SECTIONAL אינו יכול להעיד על סיבתיות. במחקר כזה, יתכן שמבצעי הניטור מאוזנים יותר מכיוון שהם מקפידים יותר על אורח החיים וטיפול תרופתי, כפי שהם מקפידים יותר על הניטור, אך לא הניטור גרם לאיזונו. במספר מחקרים אחרים, פרוספקטיביים, לא נראה שיפור משמעותי אצל מטרי הסוכר אך לא נתנה לנבדקים הדרכה כיצד להגיב בהתאם לממצאי הניטור. חלק מהמחקרים לא היו גדולים מספיק עד כדי יכולת הדגמת שיפור משמעותי באיוון. מחקר ה-DiGEM שפורסם לאחרונה היה מחקר פרוספקטיבי מבוקר שכלל 450 חולי סוכרת שאינם מטופלים באינסולין. מחקר זה לא הראה שיפור משמעותי ברמת ה-HbA1c לאחר שנה בקרב מבצעי הניטור, לעומת אלו שלא ניטרו עצמם. גם במחקר זה נראה, שלא בוצעו כמעט שינויים תרופתיים לפי הניטורים, אלא בעיקר שינויים התנהגותיים.

אין ספק, שחלק גדול מחוסר היכולת להוכיח יתרון באיוון הסוכר בקרב אלו שמנטרים את הסוכר בדמם נובע מהיעדר תשומת לב מספקת של המטפל לניתוח הערכים והיעדר חינוך והנחיות למטופל מה לעשות עם הערכים שנמדדו.

למרות האמור לעיל, מרבית הדיאבטולוגים מסכימים כי כדאי שכל מטופל יבצע ניטורים עצמיים ושהמטופלים ירחיבו מההעצמה המוקנית על ידי הניטור העצמי, אפילו אם יעשה בתדירות נמוכה.

מהי תדירות הבדיקות המומלצות?

- תדירות המדידה תיקבע לפי סוג הטיפול ולפי צורת השימוש בתוצאות:
- במטופלים אצלם ההחלטה על כמות

האינסולין שתוזרק תלויה בתוצאה הנמדדת, התדירות תהיה גבוהה יותר ובעיקר לפני ארוחות, עם בדיקות מדגמיות גם לאחר ארוחות ולעיתים באמצע הלילה. במטופלים אלו, ההמלצה בדרך כלל הינה ל-4 בדיקות ביום לפחות: לפני הארוחות ולפני השינה.

- לחולי סוכרת מסוג 2 ללא אינסולין, ההמלצה משתנה בהתאם לטיפול התרופתי ובהתאם למידת האיוון.
- מטופלים שהטיפול התרופתי שלהם קבוע ושאינם משנים אותו בהתאם למדידה, יבצעו ניטור יומי מדי פעם על מנת לראות את מצבם. בנוסף, יסיפו בדיקות נקודתיות למשוב עצמי אחר פעילות חריגה, שינוי מזון או הרגלי אכילה, בזמן מחלה וכדומה. מטופלים אלה, אם אינם מאוזנים, יבצעו יותר בדיקות לפני ביקור רפואי, 2-4 בדיקות ביום למספר ימים, כדי לאפשר החלטה מושכלת על שינוי טיפול תרופתי.
- מטופלים אצלם בוצע לאחרונה שינוי בטיפול התרופתי, יגבירו את תדירות הניטורים על מנת לראות את השפעת הטיפול.
- יש לזכור, שעם התרבות מגוון אפשרויות הטיפול התרופתי בסוכרת, כולל תרופות הפועלות לאחר ארוחה וכן אפשרות טיפול באינסולינים קצרי טווח, הרי שניטור יומי של ערכי הסוכר יכול לשפר את בחירת הטיפול.
- המלצות ה-ADA מ-2005 לתדירות SMBG עמומות ומנעות מלהורות על מספר הבדיקות הנדרש:
- אצל חולי סוכרת סוג 1 או מטופלי אינסולין במספר זריקות ביום, מומלץ ניטור של לפחות 3 פעמים ביום.
- SMBG שימושי להשגת יעדי המטרה באלו המטופלים בזריקה או שתי זריקות אינסולין ביום, בטיפול תרופתי או בדיאטה בלבד.
- חולי סוכרת סוג 2 המטופלים באינסולין, ניטור את הסוכר בדמם לעיתים תכופות יותר מאלו שלא מטופלים באינסולין.
- הניטור צריך להיות כזה שיקל על השגת היעדים.
- כשמבוצעים שינויים בטיפול, יש להגביר את תדירות הניטור.
- להשגת יעדי טיפול שלאחר ארוחות, כדאי לבדוק רמת סוכר לאחר הארוחה.

המלצות ה-American Academy of Family Physicians – AAFP – דומות לאלו של ה-ADA אך מרבית יותר בבדיקות בחולי סוכרת סוג 2 שאינם מאוזנים.

המלצות ה-**GLOBAL CONSENSUS CONFERENCE** מ-2004 מרבית בבדיקות. מומלץ לאלו המטופלים תרופתית או בזריקה אחת של אינסולין, לבדוק את הסוכר פעם ביום ואם אינם נמצאים ביעד האיזון הנדרש לבדוק לפחות פעמיים ביום ולבצע עקומת סוכר יומית מלאה פעם פעמיים בשבוע. לאלו שלא מטופלים תרופתית, אם HbA1c נמצא מעל היעד – עקומה יומית לפחות פעם בשבוע.

מתי כדאי לבדוק את רמות הסוכר: לפני או אחרי ארוחות?

לשתי הבדיקות יש חשיבות וההמלצה בדרך כלל היא לשלב ביניהן. בכל זאת, אם מחפשים נטייה להיפוגליקמיה, הרי שכדאי לבדוק לפני ארוחות. אם רמות הסוכר תקינות לפני ארוחות אך HbA1c היו מעבר ליעד, הרי שיש לבדוק גם אחרי ארוחות. יש לזכור, כי ככל שדרגת האיזון טובה יותר, התרומה של ערכי גלוקוז שלאחר האוכל גדולה יותר. בנוסף, יש הטוענים כי עליית הסוכר בעקבות האוכל הינה גורם חשוב לסיבוכים הקרדיווסקולריים.

בדיקת דם ממקומות "אלטרנטיביים"

באופן מסורתי, דם קפילרי לבדיקת הגלוקוז נלקח מצידי האצבעות בגלל מספרם הרב של כלי הדם שם ותחלופת דם מהירה. הדקירה מומלצת בצידי האצבע מכיוון שבאיזון הכרית יש עצבוב גדול יותר. זרימת הדם באצבעות היא פי שבע מהירה יותר מאשר בזרוע ולכן שינויים ברמת גלוקוז בדם יבואו לידי ביטוי מהר יותר בדם קפילרי מהאצבע, מאשר בזרוע.

חלק מהאנשים חשים שבדיקות באזורים שונים בזרוע גורמות לפחות כאב, מכיוון שבאזורים אלו יש פחות עצבים. עם התקדמות מכשירי הבדיקה והיכולת לקבל תוצאות אמין גם ממכות קטנה ביותר של דם, ניתן לבדוק רמת גלוקוז גם מאזורים אחרים בגוף כמו הזרוע, כף היד, האמה, הירך והשוק. ערכי הסוכר באזורים חלופיים אלו "מפגרים" במעט אחרי שינויים ברמות הגלוקוז שחלו בדם. משום כך, כאשר צפוי שערכי הסוכר בדם ישתנו באופן מהיר (חשד להיפוגליקמיה/ לאחר אכילה/ פעילות גופנית/ תרופה/ אינסולין), האזור המומלץ הוא האצבעות או כף היד בלבד. לעומת זאת, כאשר נבדק הסוכר בבוקר או לפני ארוחות וההערכה היא שלא היה שינוי משמעותי בערכים סמוך לזמן הבדיקה, הרי שבדיקה באזורים החלופיים נחשבת אמינה. יש

להיות ערים לכך שקרי את הגלוקוז בבדיקה מאזור אלטרנטיבי, יכולה להיות נמוכה יותר מקריאת גלוקוז בקצה האצבע, מכיוון שחלק הדם הווריד באזורים אלו גבוה יחסית לדם שמקצה האצבע, שרובו קפילרי.

הצלחת הוצאת טיפת דם מתאימה משתנה בין אזורי דקירה שונים ויש להתאים את הדוקרן לאזור החלופי. למרות שמהימנות הבדיקה באזורים החלופיים נחותה, הרי שלאנשים שסובלים מהדקירה היא יכולה לשפר את ההיענות לביצוע הניטור.

תקלות שכיחות

מרבית שגיאות הניטור נובעות משגיאות טכניות בתפעול הגלוקומטר. הבעיות השכיחות הן:

- מקלוני בדיקה – מקלוני שכב תוקפם, אחסון לא נכון של מקלוני, מקלוני שהוצאו מהקופסא או קופסא שנפתחה לפני זמן רב, רטיבות, חוסר התאמת קוד.
- טיפת דם שגודלה לא מספיק – שגיאה נפוצה. המכשיר אמור שלא לבצע בדיקה אם טיפת הדם קטנה מדי אך לעיתים קרובות יש בכל זאת קריאה והיא שגויה.
- חוסר כיול של המכשיר.
- גלוקומטר מלוכלך.
- ידיים מלוכלכות (קרם ידיים, סוכר, אלוהול) או ידיים רטובות.
- למניעת תקלות כדאי להביא את המכשיר לבדיקה תקופתית במרפאה. יש לבדוק את תקינות המכשיר ותקניות הליך בדיקת הסוכר על ידי המטופל. בנוסף, כדאי לצייל את המכשיר על ידי תמיסות ביקורת לאחר כל כמה קופסאות.

איזה גלוקומטר לבחור?

הגלוקומטרים נבדלים זה מזה בגודל, במשקל, במהירות הבדיקה, ביכולת הזיכרון ובפונקציות התחברות למחשב והצגת נתונים. חלק מהמכשירים מאפשר בדיקת סוכר במקומות אלטרנטיביים.

בעבר, דיווחו הגלוקומטרים את רמת הגלוקוז בדם מלא, דבר שהיקשה על ההשוואה לבדיקת גלוקוז במעבדה, שנעשית מהפלזמה. כיום, מרבית הגלוקומטרים נותנים בדיקה מהפלזמה או ממירים את הערך הקפילרי לערך הצפוי בפלזמה, כך שניתן להשוות בין ערכי הגלוקוז הנמדד בגלוקומטר לערך הנמדד בפלזמה.

לסיכום: יכולת הניטור העצמי הפכה למרכיב מרכזי בטיפול העצמי של המטופל הסוכרתי.

הניטור מאפשר למטופל לקבל מידע מיידי על רמת הגלוקוז ומאפשר התאמה טובה יותר של הטיפול. הניטור מומלץ לכל חולי הסוכרת המטופלים באינסולין וכדאי לכל חולי הסוכרת ככלל. יש לכלול בהדרכת המטופל גם הנחיות לשימוש במידע "הנמדד" ולעודד את הרופאים ומחנכי הסוכרת לבקש את עקומות הסוכר ולנתח אותן עם המטופל. שימוש מושכל במדידות יכול לשפר את האיזון הגליקמי, לעזור בבחירת הטיפול ולספק משוב טוב למטופל הרוצה לשפר את מצבו.

ד"ר ענת צור, מומחית ברפואה פנימית ואנדוקרינולוגיה, מרפאות אנדוקרינולוגיה וסוכרת בקהילה, מחוז ירושלים

רשימת מקורות

1. The cost burden of diabetes mellitus: the evidence from Germany- the CoDiM study Koster et al. Diabetologia 2006 49:1498-1504
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993 329:977-986
3. Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated subjects: Open parallel group randomized trial. Farmer et al. BMJ 2007 335 132
- On behalf of the Diabetes Glycemic Education and Monitoring (DiGEM) study:
4. Blood glucose self-monitoring in management of diabetes mellitus. McCulloch D. UpToDate 2007
5. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. Welschen et al Diabetes Care 2005;28:1510-7
6. Frequency of blood glucose monitoring in relation to glycaemic control: observational study with diabetes database. Evans et al. BMJ 1999 319:83-86
7. Meal-related structured self-monitoring of blood glucose: effect on diabetes control in non-insulin-treated type 2 diabetic patients. Schwedes et al. Diabetes Care 2002 25:1928-1932
8. Glycemic control in diabetes mellitus: have changes in therapy made a difference? Nathan et al. Am J Med 1996 100:157-163
9. American Diabetes Association: Self-monitoring of blood glucose (Consensus Statement). Diabetes Care 19 (Suppl. 1):S62-S66, 1997

מניעה וטיפול

בכף רגל סוכרתית

הדרכים השונות לטיפול בכיבים כתוצאה ממחלת הסוכרת

או על ידי ביצוע EMG וכן בדיקה להערכת מצב זרימת הדם בעורקי הרגליים.

הטיפול בכף רגל סוכרתית

רוב המקרים מתחילים בזיהום בסיב קטן ושטחי הנגרם על ידי טראומה קטנה, כגון פציעה בזמן פדיקור או דריכה על חפץ חד הגורם לפגיעה קלה בעור, אשר מזדהמת.

הטיפול בפצע צריך להיות מיידי וכולל ניקוי הפצע והסרת כל רקמה נקרוטית. במקרה של פצע שטחי, הפצע צריך לעבור ניקוי, חבישה על ידי משחה שתפקידה לשמור על לחות הפצע ובמקרה הצורך טיפול אנטיביוטי. במקרה של זיהום מתקדם יותר, יש לאשפז את החולים ולדאוג לניקוז מורסות, להסרת כל רקמה נקרוטית ולטיפול עם אנטיביוטיקה רחבת טווח. כיבים עמוקים עם אזורי נמק, זקוקים לטיפול כירורגי אינטנסיבי עד לכריתה של האזור הנמקי.

חלק חשוב בכיבים נזירופטיים שאינם מזוהמים הוא הסרת הלחץ מהכיב off loading. חלק גדול מהכיבים בכפות הרגליים, לא יחלימו עד להסרת הלחץ מעליהם.

קיימות שיטות שונות להקטנת לחץ, החל ממדרסים דרך נעליים אורטופדיות ועד לגבס קל אלסטי הנקרא Tota contact cast, שבו שעורי ההחלמה הגבוהים ביותר ומגיעים לפי הספרות עד 80% ממקרי הכיבים הנזירופטיים, בטווח זמנים של 12–20 שבועות.

במקרים הקשים בהם קיים נמק של הרקמה, יש מקום לטיפול כירורגי עד לאמפוטמיה של הגפה.

לצידם של הטיפולים הקונבנציונליים, קיימת רשימה של טיפולים אלטרנטיביים הכוללים תוספת של תא לחץ, טיפולים בוואקום, טיפול בלייזר, טיפול ברימוט. לכל הטיפולים הללו, פרט לטיפול בחמצן היפרבארי שהוכיח יכולות שיפור פרוגנוזה בחולים, אין הוכחות לגבי יעילותם.

במרבית כף רגל במרכז רפואי קפלן ברחובות, נעשה טיפול בשילוב של שרול חמצן ולייזר בעל אנרגיה נמוכה. הטיפול נעשה בתוספת לטיפולים הקונבנציונליים המקובלים.

יעילות הטיפול גבוהה ומגיעה בחולים עם כיבים סוכרתיים ל-70%–80% מהמטופלים.

לטיפול זה אין תופעות לוואי ובחלק מהחולים, הטיפול נעשה באופן אמבולטורי.

ד"ר צבי לנדאו, מנהל מרפאת כף רגל סוכרתית, מרכז רפואי, קפלן, רחובות



ד"ר צבי לנדאו

מעלייה במשקל, להימנע מעישון ומשתייית אלוהול ולדאוג לאיזון מקסימלי של הסוכרת.

יש להדריך את החולים לבדוק את כפות הרגליים מדי לילה, לזהות פטרת בציפורניים ובין אצבעות הרגלים ולטפל בה. יש להיזהר מפציעה בזמן נטילת ציפורניים ולעודד את החולים ללכת לטיפול פדיקוריסטי לפי הצורך.

יש להדריך את החולים לנעול נעליים רחבות ובמקרה של דפורמציות ברגליים, לפנות לטיפול אורטופדי הכולל מדרסים ונעליים בהתאמה אישית.

כל חולה עם "רגל סוכרתית" חייב לעבור הערכה לגבי קיום נזירופטיה היקפית על ידי בדיקה במונופילמנט

ב ישראל נעשות כאלף קטעות של אצבעות רגליים ורגליים בשנה, כתוצאה מכשלון במניעה ובטיפול בכיבים של חולי סוכרת. קטעות רגליים גורמות לנסות ולסבל גופני ונפשי רב וכנסות בעלויות כספיות ניכרות של הטיפול הביתי, בעלויות הניתוח והשיקום ובאופן ניכר של המשך כושר השתכרות של החולים. זאת, למרות העובדה, שבין 50%–85% מהמקרים ניתנים למניעה על ידי הפעלת מערכת המללל הסבה וטיפול מונע, על ידי צוותים רב מקצועיים.

החלק העיקרי במניעה הוא חינוך המטופל להבנת מנגנון היווצרות הכיב ונקיטת אמצעים העלולים למנוע את הופעת הכיבים: על החולים להימנע

הכבד השומני בחולה הסוכרתי: מניעה וטיפול

תיאור הקשר בין כבד שומני והסינדרום
המטבולי ובחינת ההשפעה ההדדית

ד"ר שירה זלבר-שגיא, פרופ' רן אורן

המחלה Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) איננה מחלה חדשה, שכן היא ידועה מזה כ-4 עשורים לפחות. אולם, מחלה זו זוכה להתייחסות מחודשת בשנים האחרונות לאור ההכרה בשכיחותה – העומדת על 20%-30% ומהווה, לפיכך, את מחלת הכבד השכיחה ביותר בעולם המערבי – ובפרוגנוזה המפתיעה שלה, שאינה שפירה כפי שהיה מקובל לחשוב ועלולה להתקדם לדלקת וכיבדזיס ועד לשחמת הכבד, מצב הנקרא Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH).

הקשר התדיר של NAFLD ו-NASH עם השמנה, סוכרת מסוג 2 והיפרליפידמיה מרמז על התפקיד של תנגודת לאינסולין בהתנהויות מחלת כבד. יתרה מזאת, בשנים האחרונות מקובל להחשיב את הכבד השומני כביטוי הכבדי של הסינדרום המטבולי.

קשר חזק בין NAFLD וממצאים קליניים ומעבדתיים המעידים על תנגודת לאינסולין, דווחו זה מכבר. שכיחות NAFLD בשמנים מגיעה ל-70%-80%. ללא קשר ל-BMI, נוכחות סוכרת מסוג 2 מעלה את הסיכון ל-NAFLD ואת חומרת המחלה. המצאות NAFLD בחולים עם סוכרת מסוג 2 מוערכת ב-50%-80%. לשליש מן החולים יש סוכרת או היפרגליקמיה בצום בעת דיאגנוזה של NASH. בנוסף, סוכרת הינה גורם מנבא עצמאי חזק לפיברוזיס חמור בכבד בחולי NASH.

השמנה אבדומינלית מהווה אף היא גורם סיכון חשוב גם בבעלי משקל תקין. יש ראיות לכך כי תנגודת לאינסולין קיימת גם בחולי NAFLD רזים ולא סוכרתיים, דבר המחזק את תפקידה בפתוגנזה של NAFLD. לצד ראיות אלה, ישנן עבודות המתארות את הכבד כגורם פתוגני בהתנהויות הסינדרום המטבולי. מכאן עולה שאלת הביצה והתרנגולת – מה קדם למה, הכבד השומני או הסינדרום המטבולי? בסקירה זו נעמיק את הבנת היחסים ביניהם ונסה להשיב על שאלה זו.

כיצד משפיעה תנגודת לאינסולין על היווצרות כבד שומני?

NAFLD הינו מצב בו כמות השומן המצטברת בתוך תאי הכבד עולה על 5% ממשקלו. הצטברות השומן בתאי הכבד נובעת מייצור או מהעברה מוגברים של חומצות שומן לכבד,



העולה על קצב הוצאתו מהכבד. בתנגודת לאינסולין ישנה עליה בפעילות Hormone sensitive lipase (HSL) ולכן עלייה בליפוליזה פירפירית, שיוצרת זרם מוגבר של חומצות שומן חופשיות לכבד. הכבד קולט את חומצות השומן באופן פסיבי, אך אינו יכול להיפטר מעודף השומן בקצב הנדרש על-ידי חמצון בטא מוגבר או יצוא השומן בחזרה לפריפריה בצורה של VLDL. בנוסף, לכך, הליפוגנזה האנדוגנית בכבד גוברת תחת מצב של תנגודת לאינסולין וייצור אפוליפופורטאין 100-8 הדרוש לייצור VLDL נמצא נמוך יחסית בחולי NAFLD. זהו השלב הראשון בתיאורית ה-"two hit" שמקובלת להסברת הפתוגנזה ב-NAFLD. בשלב השני חלה העקה החימצונית אשר נובעת, בין השאר, מחמצון עודפי חומצות השומן החופשיות בתוך תאי הכבד. תוצרי החמצון מעודדים הפרשת ציטוקינים פרודלקטיים כמו TNF- α וכן משפעלים את ה-stellate-cells, התאים בכבד האחראים על ייצור קולגן ופיברוזיס. השלב השני מוביל לצורה החמורה יותר של המחלה – NASH – ועשוי להתקדם עד לשחמת הכבד בחלק קטן מן המקרים.

כיצד משפיע כבד שומני על היווצרות תנגודת לאינסולין וסוכרת? האם טיפול בכבד שומני מסייע למניעת סוכרת?

שומן המצטבר באיברים שאינם רקמת שומן כמו כבד, לבל ושריר פוגע גם במטבוליזם התקין של הרקמה, מצב הנקרא "Lipotoxicity". חומצות שומן חופשיות משרות תנגודת לאינסולין על-ידי עיכוב הסיגל והפעילות של אינסולין. בעכברים טרנסגניים ניתן להשרות ביטוי יתר של lipoprotein lipase בכבד או בשריר, דבר המוביל לכבד שומני או לשריר שומני. תהליך זה משרה תנגודת לאינסולין ספציפית לרקמה בה הצטבר השומן, שבאה לידי ביטוי בשריר בירידה ב-insulin-stimulated glucose uptake-1 ואילו בכבד, היא באה לידי ביטוי ביכולת מוגבלת של אינסולין לדכא ייצור גלוקוז אנדוגני (גלוקונוגנזה). בשתי עבודות נוספות בבעלי חיים, האחת בכלבים והשנייה בחולדות, נתנה דיאטה עשירה בשומן שהשרתה תנגודת משמעותית לאינסולין בכבד, אך בשריר כמעט שלא נראתה תנגודת לאינסולין או שזו הופיעה רק בשלב מאוחר יותר. מחברי המאמר מסקים, כי לתנגודת כבדית לאינסולין ראשוניות בהתפתחות תנגודת לאינסולין הקשורה בהשמנה. דיאטה עשירה בשומן משרה, כנראה, בשלב ראשון תנגודת לאינסולין ברקמת השומן ובכבד, דבר המוביל לאספקה עודפת של שומן וגלוקוז לשריר, אשר עשויים לעורר או להחמיר תנגודת לאינסולין ברקמת השריר. השפעתו החשובה של כבד שומני על תנגודת לאינסולין מודגמת במחקר שבדק מה משפיע על השונות הבין אישית בכמות האינסולין הדרושה לאיזון סוכרת מסוג 2, המטופלת באינסולין. תכולת השומן בכבד והשומן הוויסצלי והתת-עורי נבדקו ב-20 חולי סוכרת המאוזנים על-ידי אינסולין

NPH ומטפורמין. אחוז השומן בכבד נמצא כמשתנה בעל הקורלציה הגבוהה ביותר עם כמות האינסולין היומית הדרושה לאיזון הסוכרת ($r=0.76$, $P<0.001$). השונות בכמות השומן בכבד משפיעה על השונות בדרישה לאינסולין דרך הפחתת תגישות הכבד לאינסולין וחוסר יכולת לדכא כראוי ייצור גלוקוז אנדוגני. מכאן, שכבד שומני אינו רק תוצר של תנגודת לאינסולין אלא גם תורם פעיל לעצם התהוותה. לאור האמור לעיל ניתן להניח, שטיפול יעיל בכבד השומני בשלב מוקדם עשוי למנוע או לדחות התפרצות של סוכרת, אך הנחה זו עדיין לא מוכחת במחקר.

כבד שומני וניבוי מחלות לב/ screening

במחקר פרוספקטיבי גדול שפורסם לאחרונה נמצא, כי בקרב חולי סוכרת מסוג 2 המאובחנים כבעלי כבד שומני, קיימת נטייה מוגברת משמעותית לפתח מחלות קרדיו-וסקולריות. הקשר מתקיים באופן עצמאי, גם ללא נוכחות גורמי הסיכון המוכרים למחלות לב. נמצא, שהמתאם מתקיים מעצם נוכחות הכבד השומני ואינו נשען על אגזימי כבד, שמספר עבודות אפידמיולוגיות כמו גם מחקר מהקבוצה שלנו, מצאו שמוגברים רק במיעוט מחולי ה-NAFLD. מספר עבודות נוספות הדגימו המצאות מוגברת של גורמי סיכון למחלות לב בקרב חולי סוכרת עם כבד שומני, כגון עיבוי דופן הקרוטיד, ירידה בזרימה האנדוטילאלית בעקבות הרחבת כלי דם וכן תמותה מוגברת בגיל צעיר יחסית ושכיחות מוגברת של ארעיים קרדיו-וסקולריים. לפיכך, יתכן כי כבד שומני אינו רק סמן פרוגנוסטי למחלות קרדיו-וסקולריות בחולי סוכרת אלא מעורב במנגנון הווצרות המחלה. ככל הנראה, השחקנים הראשיים בנושא הם המתווכים הפרו-אטרוגניים, כגון CRP, פיברינוגן ומעכב שפעול פיברינוגן 1. גם הקבוצה שלנו הראתה שכיחות כפולה של כבד שומני לא אלוהולי בקרב הסובלים מאוטם לבבי חריף ומאושפזים ביחידת הלב בהשוואה לאוכלוסיה כללית ללא מחלות לב, באופן עצמאי מ-BMI וכן גורמי סיכון מקובלים אחרים למחלות לב.

האם ממצאים אלה מכוונים לצורך בסריקת אוכלוסיות להמצאות כבד שומני כסמן מוקדם לסוכרת, סינדרום מטאבולי, מחלות לב או מחלות כבד? עדיין אין מספיק נתונים או טיפול יעיל להצדיק סריקה שכזו באופן גורף, אך יש בהחלט די ראיות המצדיקות עניין והשקעה באיסוף נתונים כאלה במחקר פרוספקטיבי ושמירה על הנושא כחלק מסדר היום, לקראת הופעת טיפולים אפקטיביים במחלת הכבד השומני.

תרופות אנטי-סוכרתיות בשירות הכבד השומני

הואיל ובבסיס מנגנון הכבד השומני שאינו על רקע אלוהולי קיימת עמידות לאינסולין, הרי שתורפות הנמצאות בארסנל הטיפול בסוכרת, הינן מועמדות טבעיות לנסיון טיפולי במחלת הכבד השומני.

שתי תרופות מקבוצה זו, המטפורמין (גלוקופאג') והפיוגליטאזון, תוארו כיעילות, באופן יחסי לפחות, בטיפול בכבד השומני.

שני מחקרים קליניים מבוקרים רנדומליים שכללו ביופסית כבד חוזרת, בדקו השפעת תרופות אנטי-דיאבטיות על חולי NAFLD. הראשון מ-2005 Am J Gastroenterol, השווה טיפול במטפורמין במשך שנה לעומת דיאטה או ויטמין E ב-55 חולי NAFLD לא סוכרתיים. במחקר נראה יתרון למטפורמין על פני 2 קבוצות הביקורת בנרמול רמות ALT. בביופסית כבד חוזרת שנערכה ב-17 מטופלים מקבוצת המטפורמין, נמצאה ירידה מובהקת בסטאטוזיס, necroinflammation ובפיברוזיס.

פיוגליטאזון – הינה תרופה מקבוצת התיאזולידין-דיון, אגוניסט של PPAR GAMMA, המשפרת עמידות לאינסולין ובעקבות זאת משפרת מטבוליזם, הן של גלוקוז והן של ליפידים בסובלים מסוכרת מסוג 2. במחקר שפורסם לפני שנה בעתון היוקרתי New England Journal of Medicine, תוארו 55 חולים שסבלו מכבד שומני מוכח בביופסיה, בנוכחות IGT או סוכרת מסוג 2, וטופלו בתרופה למשך 6 חודשים בצירוף דיאטה דלת קלוריות, בהשוואה לפלצבו. קבוצת הטיפול שיפרה את משק הגלוקוז באופן משמעותי בהשוואה לקבוצת הביקורת, נירמלה את רמת אגזימי הכבד, הורידה את רמות השומן ושיפרה את הרגישות לאינסולין. שיפור משמעותי בקבוצת הטיפול לעומת הפלצבו נצפה גם בתמונה ההיסטולוגית של הכבד במדדי השומן והדלקת אך לא ברמת הצלקת (פיברוזיס). יתכן, שמשך המחקר היה קצר מכדי לאבחן שיפור ברמת הפיברוזיס.

בסקירה של Cochrane סוכם, כי המידע המוגבל הקיים מרמז על תועלת בטיפול בתרופות המשפרות תנגודת לאינסולין בחולי NAFLD אך אין די ראיות ודרושים מחקרים קליניים סמויים גדולים עם מדדי תוצאה רלוונטיים, דהיינו היסטולוגיית כבד.

סיכום: מערך הגורמים הקשורים בכבד שומני הולך ומתחנן בשנים האחרונות, אך הבנת מלא התהליך הפתוגני עדיין לוקה בחסר. נראה, כי הקשר כבד שומני – תנגודת לאינסולין הינו דו כיווני וכי בתוכו שלובים גורמים רבים נוספים כמו לפטין ואדיפונקטין. לשאלה האם לכבד שומני ראשוניות בהיווצרות תנגודת לאינסולין ביחס לשריר, אין תשובה חד משמעית ולצד העבודות שהוצגו כאן ישנן עבודות העשויות להעיד כי דווקא לשריר הראשוניות. נראה, כי מודלים ניסויים שונים מראים תוצאות שונות. בכל אופן, ברור כי הכבד אינו פסיבי וכי הוא לכל הפחות תורם משמעותי להחמרת הסינדרום המטבולי על-ידי גלוקונוגנזה מוגברת. דרוש מחקר פרוספקטיבי על-מנת להכריע בשאלה האם כבד שומני הוא אבן דרך חשובה בהתהוות הסינדרום המטבולי.

ד"ר שירה זלבר-שניא, דיאטנית קלינית, פרופ' רן אוקן, מנהל יחידת הכבד, המסן למחלות דרכי העיכול והכבד, המרכז הרפואי ע"ש סוראסקי, ת"א

מאפייני מחלות
הלב וכלי
הדם בחולים
סוכרתיים ודרכי
הטיפול בגורמי
הסיכון

גישת לאבחון וטיפול בלב הסוכרתי



התנגדות לאינסולין הנמצאת בבסיס התסמונת המטבולית ומחלת הסוכרת מסוג 2, גורמת לאי סבילות לסוכר ולהיפרגליקמיה, ליתר ל"ד, לדיסליפידמיה, לעודף משקל ולהפרעה בתפקוד האנדוקרי, הגוררת מחלה בכלי הדם הגדולים והקטנים. כל אלה ידועים גם כגורמי סיכון למחלת עורקים כליליים ופריפריים. אכן, סיבוכים מיקרו-ווסקולריים ומאקרו-ווסקולריים מאפיינים סוכרת קלינית. מחלות קרדיו-ווסקולריות אחראיות לתמותה הולכת ועולה בקרב חולי סוכרת ב-20 השנה האחרונות, למרות שבתקופה זו, התמותה ממחלות אלה באוכלוסייה הכללית נמצאת בירידה מתמדת. לחולי סוכרת מאפיינים מיוחדים בכל מגוון מחלות הלב וכלי הדם.

הסתמנות הלב הסוכרית

תעוקת חזה – בחלק מחולי הסוכרת, תעוקת החזה אינה שונה מהאוכלוסייה הכללית, אך בחלקם סף כאב גבוה המונע או מקטין תחושת תעוקה במאמץ. עם זאת, הסיכון למחלה כללית מוגבר באופן משמעותי בחולי סוכרת ומהלך המחלה הכללית אגרסיבי יותר. משום כך, שיעור התחלואה והתמותה הכלליים בחולי סוכרת אסימפטומטיים, זהה לזה של חולים לא-סוכרתיים שכבר עברו אירוע קרדיווסקולארי.

אוטם בשריר הלב – סף גבוה לכאב בחולי הסוכרת גורם לכך, שחלק מהחולים עוברים אוטם "שקט" ללא תסמינים. מאידך, שיעור הסיבוכים לאחר אוטם תסמיני בחולי סוכרת גבוה יותר מאשר באוכלוסייה הכללית, כלל סגירה חוזרת של העורק במהלך האשפוז ואי ספיקת לב וכתוצאה מכך ירידה בתוחלת החיים.

אי ספיקת לב – אי ספיקת לב סיסטולית ודיאסטולית שכוחה יותר בחולי סוכרת בהשוואה לאוכלוסייה הכללית והיא נובעת מגורמים נלווים כגון מחלה כללית (הגורם העיקרי), יתר ל"ד, היפרטרופיה של החדר השמאלי, מחלת עורקים כליליים קטנים ושינויים מטבוליים.

אי ספיקת לב בחולי סוכרת שאינם סובלים ממחלה כללית, היפרטנסיבית או מסתמית קרויה "קרדיומיופתיה סוכרית". במרבית הסוכרתיים אי ספיקת הלב נובעת משילוב כל הגורמים הנ"ל.

נירופתיה אוטונומית לבבית – פגיעה בעצבוב האוטונומי (סימפטטי או וגאלי) לליבם של חולי הסוכרת גורמת לשינוס טכיקרדיה, הפרעה ב-Heart rate variability, פיזור מוגבר של אורך המקטע QT והארכת מקטע QT. יתכן, שממצאים אלה מסבירים מוות פתאומי המופיע בחלק מהחולים. ההסתמנות השקטה של איסכמיה לבבית ותפקוד חדר שמאלי לקוי בחלק מחולי הסוכרת, מבטאים גם הם נירופתיה אוטונומית.

הטיפול בלב הסוכרית

טיפול מונע למחלה הכללית

בעוד סיבוכים מיקרו-ווסקולריים מופיעים בחולי סוכרת מרגע הופעת היפרגליקמיה, הסיבוכים המאקרוווסקולריים מתחילים עוד לפני הופעתה. הקטנת היארעות סיבוכים מאקרו-ווסקולריים מצריכה טיפול מונע מוקדם כולל מניעת סוכרת מסוג 2 בחולים עם תסמונת מטבולית, שיפור רמות הסוכר בדם וטיפול אגרסיבי בגורמי סיכון אחרים למחלת לב וכלי דם. ההתייחסות לטיפול המונע בחולי סוכרת שלא עברו אירוע כללי, צריכה להיות דומה לחולים לא סוכרתיים שכבר עברו אירוע כללי.

איזון רמת הסוכר בדם

במחקר ה-The UK Prospective Diabetes-UKPDS Study חולים כבדי משקל שטופלו במטפורמין כתוספת לאינסולין וסולפונילאוריאה במשך 10 שנים, נהנו מירידה מרשימה של 39% בהיארעות אוטם בשריר הלב ($p=0.01$). איזון הדוק של רמות הסוכר בחולי סוכרת מסוג 1 במחקר ה-DCCT הוריד את הסיכון למחלות לב ב-42% ולאירוע של התקף לב או שבץ ב-58%. עדויות מצטברות רומזות כי גם בסוכרת מסוג 2, איזון הדוק של רמת הסוכר בדם מפחית סיבוכים קרדיו-ווסקולריים. סוגיה זו נבדקת עתה במחקר ה-Accord.

במחקר ה-DIGAMI-The Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute MI נצפתה הפחתה משמעותית בתמותה תוך 3 שנים בחולי סוכרת שעברו אוטם חריף וטופלו באמצעות איזון גליקמיה נמרץ בעזרת אינסולין. מחקר ה-DIGAMI-2 לא הדגים הבדל בין זרועות הטיפול השונות, ככל הנראה מפני שגיל החולים בכל הקבוצות היה נמוך יותר, מצבם הבריאותי הכללי טוב יותר, וכל החולים בצורה אגרסיבית ולכן שיעור התמותה בהם היה קטן מהצפוי.

טיפול גלובלי בגורמי סיכון לטרשת עורקים – הטיפול בגורמי הסיכון האחרים בחולי סוכרת כולל יתר ל"ד, גודל חלקיקי LDL ורמת Apolipoprotein B וכן רמת HDL נמוכה ורמת טריגליצרידים מוגברת חשוב במיוחד. עישון בחולי סוכרת מכפיל את הסיכון הקרדיו-ווסקולרי והפסקתו חשובה ביותר. טיפול באספירין, סטטינים וחוסמי ACE מפחית את הסיכון למוות ממחלה קרדיו-ווסקולרית בחולי סוכרת.

ווסקולריזציה כללית

בחולי סוכרת PCI

למרות העובדה שמהלך המחלה הכללית בסוכרתיים כרוך ביותר אירועים, סוכרתיים נהנים מ-PCI באותה מידה ואפילו יותר מלא-סוכרתיים. במחקר ה-TACTICS בו טופלו כל החולים עם תסמונת כללית חריפה באגרסטט (טיורופין) ובנוסף עברו רנדומיזציה ל-PCI או לטיפול שמרני, נמצאה הפחתה של 13% בשיעור אירועי מוות, אוטם או אשפוזים

לתסמונת כללית חריפה בקרב קבוצת הסוכרתיים שטופלו ב-PCI בהשוואה לאלה שטופלו שמרנית.

PCI לעומת ניתוח מעקפים (CABG)

מחקרי ה-BARI וה-EAST הראו, כי יש עדיפות לביצוע ניתוח מעקפים על פני אנגיופלסטיה הן מבחינת הצורך בפעולות רוסקולריזציה חוזרת (כך נמצא גם בלא-סוכרתיים) והן מבחינת תוחלת החיים. במחקרי ה-ARTS נמצא, כי לצנתור טיפולי עם תומכוניס מפרשי תרופות בחולי סוכרת יש עדיין חיסרון של צורך בפעולות טיפוליות נוספות, אולם יתרונם בכחות אירועים אחרים ובעיקר אירועים מוחיים, בהשוואה לניתוח מעקפים.

במחקר ה-MASS-II שפורסם לאחרונה, בצעה רנדומיזציה לטיפול תרופתי, ניתוחי או צנתורי בחולים עם מחלה כללית רב-כלית יציבה. שיעור התמותה בקרב סוכרתיים שטופלו ע"י ווסקולריזציה צנתורית או ניתוחית היה נמוך משמעותית מאלה שטופלו תרופתית ($p<0.039$) וללא הבדל בין טיפול צנתורי וטיפול ניתוחי.

הטיפול באוטם בשריר הלב

ככלל, טיפול בתרומבוליזה וטיפול פולשני בחולי סוכרת יעילים יותר מטיפול שמרני, למרות שהתגובה לטיפולים אלה פחות טובה ומהלך המחלה מסובך יותר בהשוואה לחולים ללא סוכרת. הפרוגנוזה לאחר אירוע כללי בחולי סוכרת אף היא ירודה ביחס לחולים ללא סוכרת. במחקר מינסוטה שיעור התמותה של חולי סוכרת במעקב 5 שנים לאחר אוטם חריף נמצא גבוה באופן משמעותי בהשוואה ללא-סוכרתיים, ושיעור התמותה היה גבוה יותר בנשים סוכרתיים בהשוואה לגברים סוכרתיים.

לאחרונה נמצא, כי אנגיופלסטיה ראשונית בחולי סוכרת הפחיתה תמותה כמעט פי שניים ביחס לטיפול תרומבוליטי והחוקרים המליצו להתייחס לחולי סוכרת כאוכלוסייה מיוחדת בה האנגיופלסטיה הראשונית עדיפה לטיפול באוטם חריף אף יותר מאשר באוכלוסייה הכללית.

טיפול באי ספיקת הלב

הטיפול באי ספיקת לב בחולי סוכרת דומה ללא סוכרתיים. חשיבות מיוחדת מיוחסת לטיפול בחוסמי ACE וחוסמי קולטנים לאנגיוטנסין (ARB's). מעניין, שחוסמי ACE ותרופות ממשפחת ה-ARB's אשר ניתנו לחולים עם יתר ל"ד ומחלות לב הוכחו במחקרים רבים כמעכבים הופעת סוכרת חדשה ובה בעת מדכאים פרואינווריה והתפתחות מחלת כליות כרונית ואירועים קרדיו-ווסקולריים.

הערכת סיכון קרדיו-ווסקולרי בחולי סוכרת ללא תסמינים

שכיחות מחלה כללית שקטה בחולי סוכרת אסימפטומטיים נמצאה במחקרים פרספקטיביים כ-20%-25%. מאחר שהסיכון למחלה כללית בחולי סוכרת שלא עברו אוטם בשריר הלב זהה לסיכון של

survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ* 1997;314:1512-1515.

14. Position Statement by the American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: S87-8.

15. Position Statement by the American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: S83-6

16. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000; 355: 253-9

17. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B et al. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001; 286: 1882-5

18. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof 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 randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004-10.

19. Gaede P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003; 348: 390-3

20. Smith, SC, Allen J, Blair, SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update. *Circulation* 113: 2363-2372, 2006

21. Wilson SR, Vakili BA, Sherman W et al. Effect of diabetes on long-term mortality following contemporary percutaneous coronary intervention: analysis of 4,284 cases. *Diabetes Care* 2004; 27: 1137-42.

22. BARI investigators. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease: the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1997; 96: 1761-9.

23. Macaya C, Garcia-Garcia HM, Colombo A, et al. One year results of coronary revascularization in diabetic patients with multi-vessel coronary artery disease. Sirolimus stent versus CABG and bare metal stent. Insights from ARTS-II and ARTS-I. *EuroIntervention* 2006; 2: 69-76.

24. Soares PR, Hueb WA, Lemos PA et al. Coronary revascularization (surgical or percutaneous) decreases mortality after the first year in diabetic subjects but not in nondiabetic subjects with multivessel disease: an analysis from the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II). *Circulation* 2006; 4(114): (1 Suppl) I420-4.

25. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation*. 2002;106:1883-92.

26. Puel J, Valensi P, Vanzetto G et al. Identification of myocardial ischemia in the diabetic patient. Joint ALFEDIAM and SFC recommendations. *Diabetes Metab*. 2004;30 :353-18.

רשימת מקורות

1. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA* 1979; 241: 2035-8.
2. Zprafka JM, Burke GL, Folsom AR et al. Trends in prevalence of diabetes mellitus in patients with myocardial infarction and effect of diabetes on survival: the Minnesota Heart Survey. *Diabetes Care* 1991;14:537-543.
3. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T et al. 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: 229-34.
4. Dries DL, Sweitzer NK, Drazner MH et al. Prognostic impact of diabetes mellitus with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 421-428.
5. O'Connor CM, Gattis WA, Shaw L et al. Clinical characteristics and long-term outcomes of patients with heart failure and preserved systolic function. *Am J Cardiol*. 2000; 86: 863-867.
6. Dries D, Sweitzer N, Drazner M et al. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 421-8.
7. Whiteley L, Padmanabhan S, Hole D, Isles C. Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent? Results from 25 years of follow-up in the Renfrew and Paisley Survey. *Diabetes Care* 2005; 28: 1588-1593.
8. Bell DS. Diabetic cardiomyopathy. A unique entity or a complication of coronary artery disease? *Diabetes Care* 1995; 18: 708-14.
9. Jokinen V, Ukkola O, Airaksinen KE et al. Temporal changes in cardiovascular autonomic regulation in type II diabetic patients: association with coronary risk variables and progression of coronary artery disease. *Ann Med* 2003; 35: 216-23.
10. Iribarren C, Karter AJ, Go AS et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation*. 2001; 103: 2668-2673.
11. Aepfelbacher FC, Yeon SB, Weinrauch LA et al. Improved glycemic control induces regression of left ventricular mass in patients with type 1 diabetes mellitus. *Int J Cardiol* 2004; 94: 47-51.
12. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. *Diabetes Care* 2005; 28: 2643-2653.
13. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
14. Malmberg K, for the DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term

חולים לא סוכרתיים שעברו אוטם, נשאלת השאלה האם יש צורך לבצע הערכת סיכון בחולי סוכרת אסימפטומטיים ע"י מבחנים פיזיולוגיים (מבחן מאמץ, מיפוי תליום, אקו דובוטמין) לצורך הוסקולריזציה מוקדמת. לכאורה, חשיבות האבחון והטיפול המוקדם בחולי סוכרת צריכה להיות גדולה משל אחרים מאחר וחולי סוכרת מועדים למחלה קרדיו-ווסקולרית. מאידך, יתכן שמהלך מחלת כלי הדם של חולי סוכרת הוא כה קשה, שהתערבות מוקדמת לא תשנה את מהלך המחלה ותוחלת החיים לטווח הארוך של החולים (ואולי אף תרע אותה).

העובדה, שמיפוי לב לא תקינים בחולי סוכרת שכיחים מאד (כ-59%) ללא תלות בקיום תסמינים והעובדה שהוסקולריזציה משפרת תוחלת חיים בחולי סוכרת (אף יותר מלא-סוכרתיים) כפי שהודגם לאחרונה במחקר ה-MASS-II, תומכות בגישה אסטרטגית לאבחון מוקדם של מחלה כללית בחולי סוכרת, אולם אין היום נתונים בספרות הרפואית המוכיחים את הצורך באבחון מוקדם של מחלה כללית בחולי סוכרת ללא תסמינים. בהנחיית ה-AHA/ACC ואיגודים אחרים מצינים שמבחן המאמץ יכול להיות שימושי בחולים בסיכון מוגבר (מחלת כלי דם פריפריים, מחלה קרדיו-ווסקולרית, שינויים בתרשים א.ק.ג. במנוחה, או נוכחות שניים או יותר מגורמי הסיכון המקובלים למחלה כללית). במקרה של מבחן מאמץ חיובי מאד נראה מוצדק לבצע גם מיפוי לב ובאם הוא תומך באיסכמיה משמעותית מוצדק לבצע צנתור לב אבחוני ולשקול בכל מקרה באופן ספציפי את הסיכון והתועלת בביצוע הוסקולריזציה כנגד אי-ביצועה. בנוסף, נראה מוצדק לבצע א.ק.ג. שנתי ולבצע מבחן מאמץ אם חל שינוי בא.ק.ג. וכן נראה מוצדק בצוע מבחן מאמץ לכל חולה סוכרת המועמד להתחיל פעילות גופנית. מכל מקום, בהיעדר הנחיית ברורה, יש להשאיר את ההחלטה בידי הרופא המטפל.

מסקנות

מחלות קרדיו-ווסקולריות הן הגורם החשוב לתחלואה ותמותה בחולי סוכרת. הסיכון למחלה כללית בקרב סוכרתיים שלא עברו אוטם בשריר הלב, דומה ללא-סוכרתיים שעברו אוטם. לטיפול גלובלי בגורמי הסיכון חשיבות מיוחדת להקטנת היארעות מחלות לב וכלי דם של חולי הסוכרת. למרות שהמהלך הקליני בעת אירוע כללי חריף מסובך יותר בחולי סוכרת בהשוואה ללא-סוכרתיים, הטיפולים התרופתיים והמילוריים יעילים לשימור שריר הלב ותפקודו ולהפחתת תסמינים. הוסקולריזציה ניתוחית הוכחה כיעילה יותר מטיפול מילורני לשיפור תוחלת החיים והקטנת הצורך בבעולות חוזרות בחולי סוכרת עם מחלה רב כלית, אולם היא כרוכה בהיארעות עודפת של אירועים מוחיים.

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



סנסורים לניטור

סוכר רציף בחולי

סוכרת מסוג 1 ו-2

אופן השימוש המיטבי בסנסורים רציפים למדידת רמת הסוכר בדם



יפור האיזון המטבולי של חולי סוכרת, מקטין את הסיכויים לפתח סיבוכים מיקרו ומקרו-וסקולריים בשיעור ניכר¹.

גם לתקופה מוגבלת של איזון משופר יש אפקט מגוון ארוך טווח, כפי שנצפה במחקר ההמשך של ה-DCCT². שיפור האיזון כרוך, בדרך כלל, בטיפול אינטנסיבי (זריקות אינסולין מרובות או שימוש במשאבת אינסולין) אך הסיכון הכרוך בו נובע מעלייה פי 3 בהיארעות של היפוגליקמיה.

חשוב לציין, שעל פי ניתוח נוסף של נתוני ה-DCCT, רמת האיזון המשתקפת ממדידת HBA1C אינה משקפת את כל התמונה ואינה מספקת הסבר מלא להבדל בין הקבוצות. אחת ההשערות שהועלתה כדי לענות על כך, היא שגם לעליות סוכר חדות יש תפקיד מרכזי בגרימת חלק מסיבוכי הסוכרת ולאור זאת הוצע, שרמת האיזון תבוטא גם בווריאביליות רמות הסוכר יחד עם רמת - HBA1C³.

על מנת להגיע לאיזון מטאבולי מיטבי, על החולה למדוד סוכר באמצעות דקירת האצבע מספר פעמים ביום. זהו אחד הגורמים המגבילים את ההיענות לטיפול וזאת כיוון שהמדידה כרוכה בכאב ובאי נוחות. חסרון נוסף של שיטת המדידות היומיות המרובות נובע מכך, שרמת סוכר נקודתית לא מספקת למטופל מידע על הדינמיקה של רמות הסוכר ברגע נתון. כלומר, האם רמת הסוכר נמצאת בעלייה או בירידה ובאיזה קצב. למידע זה חשיבות רבה וזאת מכיוון שהתגובה הטיפולית הנכונה תלויה לא רק ברמת הסוכר האבסולוטית אלא גם בכיוון השינוי שלה. על מנת לענות על הצורך הטיפולי החשוב של אספקת מידע רציף על רמות הסוכר בדם, תוך המנועות מדקירות מרובות

ואי הנוחות הכרוכה בהן, הוחדרו לאחרונה לשוק מוצרי הסוכרת סנסורים רציפים למדידת רמת הסוכר בדם. מכשירים אלו, מבוססים על מדידה של רמות הסוכר בנוזל הבין תאי, ביצוע קליברציה על ידי מדידת סוכר סטנדרטית פעמיים ביום והסקה מכך על רמות הסוכר בדם בצורה רציפה. יתרונם הגדול והמשמעותי של סנסורים אלו כרוך באספקת מידע בזמן אמת על רמות הסוכר, מתן מידע לגבי קצב וכיוון השינוי של רמות הסוכר וכן ניתן לכוונם למתן התראה בפני היפוגליקמיה מתקרבת או מפני עליות חדות ברמת הסוכר. השימוש בסנסור הרציף פותח עידן חדש בפרידיגמה הטיפול בחולי סוכרת המטופלים באינסולין, מכיוון שכמות המידע החדש המסופק למטופל ולמטפל היא עצומה מחד גיסא, אך מאידך באור חדש ומוסיפה ידע עצום, היכול לשפר משמעותית את אופן והצלחת הטיפול, מאידך גיסא. דוגמא לחשיבות המידע הרציף ניתן לראות במאמרם של בולנד וחבריה⁴, אשר הדגימו לראשונה כי גם בילדים עם סוכרת מסוג 1 המאוזנים בצורה סבירה (ממוצע HBA1C 7.5 ורמות סוכר בצום הקרובות לערכים נורמליים), ב-90% מן המקרים עברו רמות הסוכר לאחר ארוחה את ערך 180 מ"ג/ד"ל וב-50% מן המקרים אף עברו את ערך 300 מ"ג/ד"ל. מחקר זה גם הראה כי בשלושה ימי מדידה רציפה, היו ל-60% מן המשתתפים ירידות סוכר ממושכות מתחת ל-60 מ"ג/ד"ל (רובן במהלך הלילה). הטמעת השימוש בסנסור רציף בקרב מטופלים המוכנים להתמודד (בסיוע הצוות המטפל) עם המידע החדש ולשנות הרגלי טיפול והתנהגות קודמים, יכולה לקדם איזון משופר, בפרט על ידי ביצוע התאמות דינמיות על סמך המידע הרציף וניתוח כיוון הטרנדים.

שימוש קליני בסנסור הרציף

הטיפול בילדים עם סוכרת מסוג 1 מאופיין בהתמודדות עם הרגלי אכילה ופעילות משתנים לצד רתיעה מפעולות מכאיבות כגון דקירות. הואיל וכך, ילדים הם קהל יעד אטרקטיבי לשימוש בסנסור סוכר רציף.

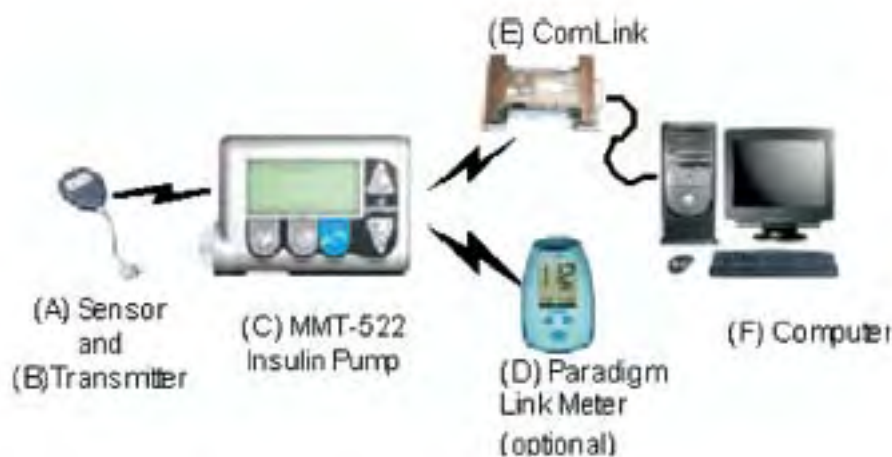
לאור זאת, נבדקה היתכנות השימוש בסנסור רציף בילדים ורמת ההיענות לטיפול זה על ידי קבוצת ה-DIRECT NET⁵ האמריקאית, אשר בדקה זאת תחילה בילדים בגיל ממוצע של 11 שנים ותחת טיפול במשאבת אינסולין. הקבוצה התאפיינה באיזון טוב (HBA1C ממוצע של 7.1% לפני הניסוי) וקיבלה סנסור רציף (NAVIGATOR של חברת ABBOT) למשך 3 חודשים⁶. במחקר זה הראו, כי רמת השימוש במכשיר הייתה גבוהה (149 שעות בשבוע בתחילה וירידה קלה עם הזמן), כך גם רמת שביעות הרצון של המטופלים והוריהם. ממוצע האיזון השתפר מ-HBA1C של 7.1% ל-6.8% עם המכשיר. רמות הסוכר בתחום הרצוי שבין 70 ל-180 מ"ג/ד"ל עלו מ-52% ל-60%. דיס וחבריו⁶, ביצעו את המחקר הרנדומלי המבוקר הראשון שהראה שבילדים עם רמת איזון לקויה ($HBA1C < 8.1\%$), על אף טיפול אינטנסיבי, השימוש בסנסור רציף לסוכר (במקרה זה GUARDIAN של חברת MEDTRONIC) הוביל לשיפור משמעותי ברמת האיזון (בכחצית מן המשתתפים ירד HBA1C ביותר מ-1% תוך שלושה חודשים) וכן הייתה ירידה ברמות הסוכר הממוצעות שנמדדו בדקירה רגילה. עבודות אלו הוכיחו לראשונה היתכנות של שימוש בסנסור סוכר רציף בילדים ונוער, למרות הסרבול המסוים הכרוך בכך לכאורה, והתועלת הנובעת מן השימוש בו לגבי רמת האיזון.

האינסולין שבשימוש, אך צפוי שבעתיד הקרוב יהיו נתונים אלו חלק מאלגוריתם מובנה במשאבות ויאפשר למטופל לקבל החלטות מושכלות, תוך הימנעות ממינון יתר. חינוך נכון בידי הצוות המטפל והקניית הכלים הנכונים למטופל להתמודד עם הנתונים המרחיבים בצורה מושכלת, מהווים מפתח להצלחת הפקת המיטב מטכנולוגיה מבטיחה זו.

ד"ר רם וייס, היחידה למטאבוליזם ותזונת האדם, ביה"ס לרפואה של האוניברסיטה העברית, ירושלים

רשימת מקורות

1. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 329:977-86, 1993
2. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. JAMA 290:2159-67, 2003
3. Brownlee M, Hirsch IB. Glycemic variability: a hemoglobin A1c-independent risk factor for diabetic complications. JAMA. 2006 12;295(14):1707-8.
4. Boland E, Monsod T, Delucia M, Brandt CA, Fernando S, Tamborlane WV. Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose: lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2001; 24(11):1858-62
5. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group, Buckingham B, Beck RW, Tamborlane WV, Xing D, Kollman C, Fiallo-Scharer R, Mauras N, Ruedy KJ, Tansey M, Weinzier SA, Wysocki T. Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. J Pediatr. 2007; 151(4):388-93
6. Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N, Kerr D, Phillip M. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. Diabetes Care. 2006;29(12):2730-2.
7. Gandrud LM, Xing D, Kollman C, Block JM, Kunselman B, Wilson DM, Buckingham BA. The Medtronic Minimed Gold continuous glucose monitoring system: an effective means to discover hypo- and hyperglycemia in children under 7 years of age. Diabetes Technol Ther. 2007; 9(4):307-16
8. Jones TW, Porter P, Sherwin RS, Davis EA, O'Leary P, Frazer F, Byrne G, Stick S, Tamborlane WV. Decreased epinephrine responses to hypoglycemia during sleep. N Engl J Med. 1998 4;338(23):1657-62.
9. Halvorson M, Carpenter S, Kaiserman K, Kaufman FR. A pilot trial in pediatrics with the sensor-augmented pump: combining real-time continuous glucose monitoring with the insulin pump. J Pediatr. 2007; 150(1):103-105.
10. Garg S, Zisser H, Schwartz S, Bailey T, Kaplan R, Ellis S, Jovanovic L. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: a randomized controlled trial. Diabetes Care. 2006;29(1):44-50



תמונה 1. משאבה משולבת סנסור של חברת מינימד. הסנסור משדר נתונים הנראים על צג המשאבה. המשאבה מתחברת למחשב על מנת להודיע נתונים ולנתחם רטרופקטיבית

(< 240 מ"ג/ד"ל) ו-26% יותר זמן בטווח המטרה (140-81 מ"ג/ד"ל).

למי יועיל השימוש בסנסור?

קיים מספר רב של מטופלים אופייניים אשר יכולים להפיק תועלת מרובה מניטור סוכר רציף בזמן אמת. חולים הסובלים מהיפוגליקמיות תכופות, בפרט אלו עם HYPOGLYCEMIA UNAWARENESS, יכולים להשתמש בניטור הרציף ובהתראות כאמצעי הגנה יעיל ואפקטיבי. לעומתם, מטופלים עם רמת איון ביונית בעלי וריאביליות גבוהה של ערכי הסוכר, יפיקו תועלת מתיקוני בולוס דינמיים בהתאם לרמת הסוכר וכיוון שינוי. במטופלות בהן איון מיטבי והדוק הוא בעל חשיבות עליונה, כגון נשים הרות או מטופלות המתכננות הריון, יש לניטור הרצף תפקיד משמעותי במיוחד. מטופלים הסובלים מגסטרופרזיס יכולים ללמוד על השפעת הספיגה המושהית של מזון על תבניות הסוכר לאחר ארוחה. פוטנציאל לשימוש עתידי בטכנולוגית ניטור הסוכר הרציף מצוי ביחידות לטיפול נמרץ, בהן נודעת חשיבות רבה להשפעת רמות סוכר גבוהות על הגברת תחלואה ותמותה. השימוש העתידי לו מייחלים החולים והמטפלים כאחד הוא שילוב של סנסור רציף ומשאבה ליצירת ה"לבלב המלאכותי" כחלק ממערכת בקרה סגורה למשתמש.

כיום יש שלושה אופנים בהם ניתן להפיק מן הטכנולוגיה את המירב:

- 1) ניתוח רטרופקטיבי של תנודות וחריגות על מנת להשפיע על טיפול בעתיד המיידי.
- 2) ניתוח בזמן אמת של התנודות לביצוע תיקונים והתאמות מיידיים.
- 3) שימוש בידע פרספקטיבי, המבוסס על ידי כיוון וקצב שינוי הסוכר, על מנת לבצע שינויים והתאמות. שימושים 2 ו-3 יעילים במיוחד לשם מניעת היפוגליקמיה מתקרבת על ידי נקיטת צעדים מתאימים. תיקון היפרגליקמיה מתפתחת הינו מורכב יותר, ודורש הבנה של היבטים פרמקוקינטיים ופרמקודינמיים של

אפליקציה אטרקטיבית במיוחד של סנסור סוכר רציף הינה באבחון מוקדם של היפוגליקמיה והערת תשומת לב המטופל בשלב בו יוכל להתמודד עם הבעיה בכוחות עצמו בצורה פשוטה. יש צורך משמעותי בכלי ניטור לילי שכזה בילדים צעירים, אשר אצלם מהווה השינה חלק משמעותי משעות היממה. בקינהם וחבריו בדקו את יעילות השימוש בסנסור רציף בילדים צעירים מגיל 7 שנים עם סוכרת מסוג 1 באמצעות ניתוח הקריאות של CGMS GOLD של חברת מינימד, וגילו שבמקרי היפוגליקמיה קלה (> 70 מ"ג/ד"ל) – אחוז התראות השוא (FALSE POSITIVE) היה 17% בלבד. באבחון היפוגליקמיה חמורה (> 40 מ"ג/ד"ל), אחוז התראות השוא עמד על 55%. המסקנה הנובעת מממצאים אלו היא שכוונת שמרני יחסית של התראות הסנסור במהלך הלילה לערך של 80 מ"ג/ד"ל כערך סף להיפוגליקמיה מתקרבת, הינו בעל פוטנציאל למנוע באופן מיטבי את הרוב המכריע של אירועי היפוגליקמיה במחיר של התראות שוא בודדות. מכיוון שהתגובה הפיזיולוגית להיפוגליקמיה בשינה מתחילה בערך סף נמוך יותר בהשוואה לשעות הערות⁹, יש אטרקטיביות משמעותית לכלי עזר היכול להגן על המטופל מפני היפוגליקמיה בשעות אלו. תוצאות ראשונות של שימוש במשאבה משולבת סנסור (ראה תמונה 1) בילדים נראות מבטיחות ומוכחות, אם כי לטווח קצר ביוניים, שניתן לשפר איון מטבולי באופן יעיל תוך שימוש בטכנולוגיה זו⁹.

השימוש בסנסור במבוגרים המטופלים באינסולין, פותח אפשרויות חדשות בפני המטופל והמטפל גם יחד בניתוח שפע המינימל המצטבר. אחד השימושים המשמעותיים של הניטור הרציף הוא בלימוד תבניות עליות הסוכר לאחר ארוחות על מנת למנוע עליות חדות (POST PRANDIAL HYPERGLYCEMIC EXCURSIONS) באמצעות לימוד דרכי מתן הבולוס באופן מיטבי. בבדיקה של ניטור רציף של 91 מבוגרים המטופלים באינסולין¹⁰, נמצא, כי אלו שנחשפו למידע בזמן אמת והתקינו מראש התראות לסוכר גבוה ונמוך היו 21% פחות זמן בטווח ההיפוגליקמי (> 55 מ"ג/ד"ל), 23% פחות זמן בטווח ההיפרגליקמי