

סוכרת

MEDICINE

כתב עת רפואי בנושא סוכרת | יוני-אוגוסט 2008 | גיליון מס' 2

A Publication of The MEDICAL Group

יוני-אוגוסט 2008 סוכרת MEDICINE



סיבוכי סוכרת בעיניים



השתלת איי לבלב



טיפולים חדשים
לסוכרת סוג 2



טיפול אינטנסיבי
באינסולין בטיפול נמרץ



מו"ל: פורום מדיה

מנכ"ל: שלמה בואנו

עורך: אביעד בית הלחמי

עורך מדעי: פרופ' איתמר רז

עיצוב גרפי: מאיה בן דוד



דבר העורך

קוראים יקרים,

סוכרת, מגיפת האלף השלישי, מערכת כל אדם עשירי בישראל. השלכותיה קשות, מערכות מספר רב של אברי מטרה ולרובן נכון להיום רק תשובה חלקית.

הצורך של רופא משפחה להבין את המחלה וסיבוכיה ולהיות מעודכן בצורות הטיפול השונות היא רבה, וזאת כיוון שקרוב ל-90% מחולי הסוכרת מטופלים על ידי רופאי משפחה ורופאים כלליים.

היקף המחקר וכמות התרופות והאמצעים החדשים לאבחון וטיפול בסוכרת וסיבוכיה הוא רב וכמעט לא ניתן לרופא המשפחה לעקוב אחר התפתחויות אלו, ולהיות מעודכן במידה שיוכל להציע למטופל את מיטב הטיפול.

כתב העת **MEDICINE** סוכרת יוצא אחת לחצי שנה במטרה לרכז את עיקר הממצאים יוצאי הדופן בתחום המחקר והטיפול לסוכרת שפורסמו במהלך חצי השנה שלפני הופעתו.

קריאה סדירה של חוברות הסוכרת תחשוף בפני הקורא את כל המידע החדשני בתחום עם התייחסות פרטנית והמלצות של מומחי סוכרת מובילים בתחום בישראל.

בגיליון הנוכחי כלולים מאמרי סקירה הסוקרים באופן נרחב אספקטים שונים של הטיפול בחולה הסוכרתי. בין מאמרים אלו ניתן למצוא סקירות בנושא כף הרגל הסוכרתית מאת ד"ר פלדברין, סקירה בנושא הטיפול העדכני בריטנופטיה סוכרתית מאת ד"ר רוזנבלט וסקירה בנושא הטיפול הפומי בסוכרת הרינית מאת ד"ר אלחלל. גיליון זה כולל בנוסף מאמרים הדנים בסוגיות קליניות העולות בטיפול בחולה הסוכרתי - סוגיות המוכרות כ-PEARLS - פניני מידע העונים על שאלה ספציפית שעלתה תוך טיפול בחולה. בין אלו ניתן למצוא סקירה מאת ד"ר חסין הדנה ברמת ההוכחה בטיפול באיזון אינטנסיבי של סוכר הדם במחלקות לטיפול נמרץ, את מאמרה של ד"ר צור המציג דרכים לתחילת טיפול באינסולין בחולה הסוכרתי שאינו מאוזן, מאמרו של פרופ' רביד המעדכן בנושא הטיפול המשולב במעכבי האנזים המהפך וחוסמי הרצפטור לאנגיוטנסין בנפרופתיה סוכרתית ואת מאמרה של ד"ר לנדאו וד"ר וינשטיין הדין באופן השימוש בתרופות החדשות ממשפחת האינקרטינים. כמתאבן הוספנו מאמרים המציגים את חזית המחקר הבסיסי והקליני בטיפול בחולי סוכרת (שבחלקו הגדול מבוצע בארצנו) וביניהם מאמרה של ד"ר צנגן והגב' אהרון - חננאל העוסק בחקר בסיסי של השפעת ציטוקינים (ובמיוחד אינטרלאוקין-1) על תאי ביטא, עדכון בנושא השתלת איי לבלב מאת ד"ר לואיס ומר מזרחי, עדכון בנושא שיטה חדשנית לטיפול בחולי סוכרת סוג 1 בהשתלת מח עצם עצמונית מאת ד"ר שפירא וסקירה של החקר הגנטי בסוכרת סוג 2 מאת ד"ר קאסם.

החוברת נערכה ע"י ד"ר רועי אלדור, ד"ר חוליו וינשטיין ועל ידי. זה המקום להודות לכל המחברים על מאמריהם הניכרים בגיליון זה.

בברכה

פרופ' איתמר רז,

עורך מדעי,

מנהל יחידת הסוכרת, המרכז הרפואי הדסה עין כרם, ירושלים

משתתפים: ד"ר זאב פלדברין, ד"ר עירית רוזנבלט, ד"ר אוריאל אלחלל, ד"ר טל חסין, פרופ' מוטי רביד, ד"ר זהר לנדאו, ד"ר חוליו וינשטיין, ד"ר שרה צנגן, גניה אהרון-חננאל (פרושיצקי), ד"ר אלי לואיס, מרק מזרחי, ד"ר מיכאל שפירא, ד"ר סמיר קאסם, פרופ' שוקי שמר, פרופ' איתמר רז, אורלי תמיר

סמנכ"ל: רונית בואנו

מנהלת שיווק ומכירות: דנית אור

מנהלת הפקה: מגי ליצי

מחלקת כנסים: יעל קורח, תמר בקר

פורום מדיה בע"מ

רחוב הברזל 34 תל אביב

טל' רב-קווי. 03-7650500

פקס. 03-6493667

כתובת למשלוח דואר:

ת.ד. 53378 תל אביב 61534

אין המערכת מתחייבת להחזיר כתבי יד

כל הזכויות שמורות לפורום מדיה בע"מ

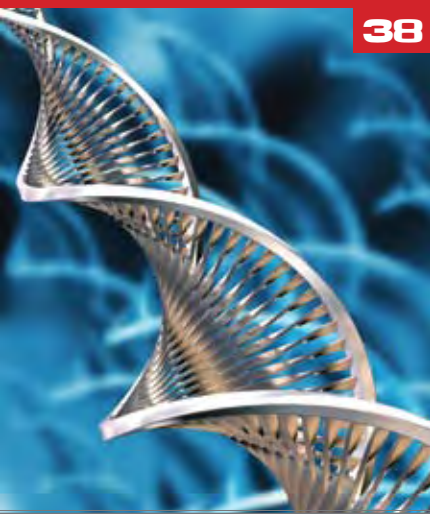
אין להעתיק, לשכפל, לצלם, לתרגם ולאחסן במאגר מידע או להפיץ מגזין זה או קטעים ממנו בשום צורה ובשום אמצעי, אלקטרוני, אופטי או מכני ללא אישור בכתב מהמוציא לאור. כל המידע, הנתונים והדעות הכלולים במגזין הנם לאינפורמציה בלבד ואין לראות בהם המלצה או יעוץ לקורא, בין באופן כללי ובין באופן אישי לצורך מתן טיפול 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, סלל כעובת, לפקס: 03-6493667

ט.ל.ח.

6	לא חייבים לקטוע הנחיות למניעת סיבוכים וטיפול בכך הרגל הסוכרתית ד"ר זאב פלדברין
12	סיבוכי סוכרת בעיניים רטינופטיה סוכרתית - מעקב, אבחון וטיפול ד"ר עירית רוזנבלט
18	סוכרת הריונית וטרומ הריונית תכשירים פומיים לטיפול ד"ר אוריאל אלחלל
21	טיפול אינטנסיבי באינסולין בטיפול נמרץ טיפול הכרחי או חרב פיפיות? ד"ר טל חסין
22	סוכרת סוג 2 - טיפול באינסולין עדכונים בשיטות, מחקרים והמלצות ד"ר ענת צור
26	נפרופתיה סוכרתית התרופות היעילות בהורדת לחץ דם, בהקטנת הפרשת האלבומין בשתן ובהגנה מפני ירידה בתפקוד הכליות פרופ' מוטי רביד
30	טיפולים חדשים לסוכרת סוג 2 על תרופות מקבוצת האינקרטינים ד"ר זהר לנדאו, ד"ר חוליו וינשטיין
32	טיפולים עתידיים למחלת הסוכרת המחקרים, הטיפולים והתכשירים החדשים לחולי סוכרת סוג 1 ו-2 גניה אהרון - חננאל [פרושיצקי], ד"ר שרה צנגן
34	השתלת איי לבלב בחולי סוכרת מחקר ישראלי מנסה למנוע את דחיית השתלים לטווח ארוך ד"ר אלי לואיס, מרק מזרחי
36	השתלת מח עצם עצמית בחולי סוכרת סוג 1 חלון הזמן הקצר להתערבות אימונית בחולי סוכרת 1 הוליד ניסוי קליני ראשון מסוגו ד"ר מיכאל שפירא
38	סוכרת סוג 2: מחלה פוליגנית מורכבת מהפכה בהבנה הגנטית של מחלות פוליגניות דוגמת סוכרת מסוג 2 ד"ר סמיר קאסם
41	להקדים תרופה למגיפת הסוכרת תוכנית לאומית למניעת סוכרת תחסוך מאות חולים חדשים וסכומי עתק למערכת הבריאות ד"ר חוליו וינשטיין, פרופ' איתמר רו, פרופ' שוקי שמר, אורלי תמיר



38



36



12



הנחיות למניעת סיבוכים וטיפול בכף הרגל הסוכרתית

ד"ר זאב פלדברין

להתפתחות של כיב סוכרתי (כ"ס)³⁻⁴. הנזירותפטיה המוטורית, עלולה לגרום לעיוותים גרמיים כגון Charcot Arthropathy, אשר בשילוב עם אובדן תחושת ההגנה עלולים לגרום להתכייבות של העור בשל כוחות לחץ או גזירה⁵. גורמי סיכון ידועים נוספים הינם זיהום קודם בכף הרגל, כ"ס בעבר או קטיעה קודמת.

הנזירותפטיה האוטונומית מובילה לאובדן הטונוס הווסקולארי התקין ומנגנון בקרת טמפרטורה הגורמים לגודש ורידי ומהווים קרקע פורייה לזיהום. בנוסף, החולים מפתחים כתוצאה מההפרעה האוטונומית עור יבש וסדוק

צורך במערכת הדרכה לצוות הרפואי, לחולים ולמשפחתם¹.

כיום, רווחת הדעה שאסטרטגיית טיפול הכוללת מניעה, הדרכה לחולים ולצוות הרפואי, צוות רב תחומי לטיפול בכיבים ומעקב צמוד, יכולים להפחית את אחוז הקטיעות ב-49-85 אחוז².

אתיולוגיה ופתופיזיולוגיה

נזירותפטיה פריפרית - משפיעה על הסיבים הסנסורים, המוטורים והאוטונומים. הנזירותפטיה הסנסורית מונעת את היכולת לזהות את סימני האזהרה הראשונים-הכאב והזיהום. אובדן תחושת ההגנה הינו גורם הסיכון הראשוני

סיבוכי כף הרגל הסוכרתית (כר"ס) הינם מהסיבוכים החמורים וה"יקרים" מהם סובלים חולי הסוכרת. כיבים בכר"ס מקדימים ב-85 אחוז מהמקרים את הקטיעה של הגפה התחתונה. בכל זמן נתון, כ-3-4 אחוז מחולי הסוכרת סובלים מכיבים בכפות הרגליים, המלווים בזיהום. כ-15 אחוז מהחולים הסוכרתיים יפתחו כיב בכף הרגל במהלך חייהם. הסכנה לקטיעה של הגפה עולה לפי שמונה ברגע שהתפתח כיב בכף הרגל. במעקב של שנתיים אחר חולים שעברו קטיעה מתחת לברך, נמצא שכ-36 אחוז מהם נפטרו. סיבוכי כר"ס ניתנים ברובם למניעה ולכן יש



הציפורניים, קאלוס (עור מעובה), יובש, סדקים, מצרציה בין הבהונות.

עצמות/מפרקים: עיוותים כרוגמת אצבעות פטיש או בליטות גרמיות וירידה בתנועתיות כגון הלוקס ריגידוס.

הנעלה וגרביים: בדיקה חיצונית ופנימית. **אובדן תחושה:** ירידה בתחושה בכפות הרגליים אצל חולי הסוכרת ניתן לבדוק באמצעות הטכניקות הבאות:

❖ **בדיקת לחץ:** תוך שימוש ב-Semmes-Weinstein Monofilament 10 גר'.

❖ **בדיקת ויברציה:** שימוש בקולן 128 Hz בנקודות שנקבעו כגון על גבי הברך.

❖ **בדיקת תחושה:** גזיר צמר גפן בצד הגבי של כף הרגל.

❖ **רפלקסים:** רפלקס אכילס.

זיהוי כפות הרגליים בסיכון נוכחות של נירופטיה סנסורית ו/או עיוותים ובליטות גרמיות ו/או סימנים של איסכמיה פריפרית ו/או כיב או קטיעה בעבר¹¹.

חינוך החולים, בני משפחותיהם והצוות הרפואי

❖ חולי סוכרת צריכים ללמוד כיצד לזהות בעיות בכפות הרגליים ולהיות מודעים לאמצעים שעליהם לנקוט.

❖ הנקודות אליהן יש לשים לב כאשר מדריכים חולה בסיכון גבוה לתחלואה בכפות הרגליים, הן: ❖ בדיקה יומית של כפות הרגליים כולל האזורים בין הבהונות.

❖ הצורך באדם נוסף שיבדוק את כפות הרגליים במידה והחולה עצמו מוגבל (כאשר יש הפרעה בראייה של החולה, הוא אינו מסוגל לבדוק את כפות רגליו בעצמו)

❖ רחצה יומית של כפות הרגליים עם ייבוש מוקדם, בעיקר בין הבהונות.

❖ (טמפרטורת מים מתחת ל-37°C).

❖ איסור שימוש במחמם חשמלי או בקבוק מים חמים לחימום כפות הרגליים.

❖ איסור על הליכה יחפה בבית ובחצר ואיסור על הליכה בנעליים ללא גרביים.

❖ איסור על שימוש במשחות ופלסטרס להסרה של יבלות.

❖ בדיקה יומית של הנעליים מבפנים.

❖ איסור על נעילת נעליים הדוקות או נעליים עם גימור גס וקשה.

❖ שימוש בקרם לשימון עור יבש - אך לא בין הבהונות.

❖ שימוש בגרבי כותנה, כאשר התפר נמצא בחוץ ועדיף גרביים ללא תפר.

❖ איסור על גרביים ארוכות עד הברך או הירך.

❖ גזיזת ציפורנים ישרה.

מניעה

בדיקה תקופתית

כל חולי הסוכרת צריכים לעבור בדיקה של כפות הרגליים לפחות פעם בשנה¹⁰. חולים הסובלים מגורמי סיכון צריכים לעבור בדיקה תכופה יותר. היעדר תלונות מצד החולה אינו מצביע על כך שרגליו בריאות. רגלי החולה צריכות לעבור בדיקה כאשר הוא שוכב ועומד ויש צורך לבדוק גם את נעליו וגרבייו.

אנמנזה: כיבים בעבר, קטיעה חלקית, בידוד חברתי, היעדר תובנה לטיפול עצמי, הליכה ברגליים יחפות.

נירופטיה: עקצוץ או כאב בכפות הרגליים, בעיקר בשעות הלילה. אובדן תחושה.

מצב וסקולארי: צליעה לסידוגין, כאב במנחה או בהליכה, דפקים פריפריים, שינוי בצבע בעת הורדת הרגליים, שינוי בחום, בצקת ואובדן תשעות. **עור:** שינוי בציפורניים, פטרת, גזירה לקויה של

ועיוותים של הציפורניים.

מחלת כלי הדם - PVD - Vascular Disease - הינה גורם הסיכון הגדול הבא להתפתחות של כיבים בכר"ס. חולי סוכרת בדרך כלל מפתחים כיב שיהיו בו שני המרכיבים - הנירופטי והאיסכמי⁶⁻⁷. **הפרעה אימונולוגית** - גורם סיכון שלישי, המיוחס לפגיעה במערכת החיסון כולל בין היתר גליקוזילציה של נוגדנים הפוגעת בפעילותם ופגיעה במרכיבים התאיים של מערכת החיסון כולל גרנולוציטים, מאקרופגים ועוד. פרט לכך, ריפוי הפצע בחולה הסוכרתי איטי, הפרץ החימצוני במיטת הפצע פגום וצמיחת פיברובלסטים מואטת⁸.

הגישה לכר"ס

הגישה לכף הרגל הסוכרתית מורכבת ממניעה⁹, אבחון וטיפול.

פי רמת HbA1c, מעכב ריפוי תקין של הכיב בנוסף לפגיעה במערכת האימונית. סיבוכים סיסטמיים כגון מחלת לב, כליות ומחלת כלי הדם הפריפריים, משפיעים על יכולת האדם להתרפא מהכיב.

מחלת כלי דם פריפריית

נוכחות דפקים מהווה אינדיקציה טובה למצב הגפה, אך באם לא ניתן למשש דופק, משתמשים במדדים נוספים כגון אובדן שיעור, שינויים טרופיים בעור, הטמפרטורה של העור ואטרופיה של העור. אם דופק לא נמוש, יש לבצע בדיקת דופלר ובדיקות נוספות להערכת מידת חמצון הרקמות לאחר התייעצות עם כירורג כלי דם¹³. ה- $Ankle\ Brachial\ Index$ (מתחת ל 0.9 מציין הפריעה וסקולארית) הוא מדר חשוב אך לעתים לא אמין, בשל חוסר הגמישות של העורקים בחולי הסוכרת. בדיקות אמינות יותר הן, בין היתר, $Toe\ Pressure$ או מדירה של לחץ חמצן $transcutaneous\ (TcPo_2)$ Pressure Of Oxygen¹⁴.

קלסיפיקציה של הכיבים

מקובלת החלוקה הישנה של WAGNER¹⁵ וההרחבה של BRODSKY¹⁶:
 GRADE A - ללא זיהום וללא איסכמיה.
 GRADE B - יש איסכמיה ללא גנגרנה.
 GRADE C - גנגרנה של חלק מכף הרגל.
 GRADE D - גנגרנה מלאה של כף הרגל.
 GRADE 0 - העור שלם.
 GRADE 1 - כיב שטחי.
 GRADE 2 - הכיב חודר לגיד או לקופסית.
 GRADE 3 - הכיב חודר לעצם או למפרק.

חיקום ועומק

להערכת עומק הכיב יש לבצע הטרייה של שולי הכיב והעומק של הכיב צריך להיבדק באפליקטור סטרילי, לבדיקת חדירה לעצם או למפרק. כיבים נזירופטים בדרך כלל מופיעים באזור הפלנטארי של כפות הרגליים ו/או אזורים שמעל לבליטה גרמית. כיבים איסכמיים מופיעים בקצות הבהונות ו/או בשול החיצוני של כפות הרגליים. בכיבים איסכמיים רצוי להימנע מהטרייה, במידה ואין סימני זיהום.

זיהוי נוכחות של תהליך זיהומי

כל הכיבים מזוהמים. לשאלה האם הזיהום מקומי או שהוא עמוק וסיסטמי, יש חשיבות מכרעת. בזיהום עמוק, מורסה וזיהום סיסטמי קיימת סכנה לגפה וסכנת חיים ויש לנקוט בפעולה דחופה למניעת התדרדרות מהירה¹⁷. סימני זיהום כוללים הפרשה מוגלתית מסריחה, נפיחות, אודם ונמק של רקמה.

רחבות אך לא רופפות, המתאימות לקלוט את הבהונות ואת העיוותים בבהונות ללא לחץ. יש צורך בהתאמת נעליים במכון מוסמך¹².

טיפול בפתולוגיה שאינה כיבית, חולים בסיכון זקוקים לטיפול בעור הקשה, בציפורניים, בעור היבש ובסדקים.

איבחון והערכה של כ"ס

מצב רפואי כללי
 חוסר איזון בסוכרת, כפי שניתן להיווכח על-

הסרה של יבלות ועור קשה צריכה להיעשות על ידי אדם המוסמך לכך.

החולה צריך לדעת שיש צורך בבדיקה תקופתית של כפות הרגליים על ידי גורם מוסמך.

יש ליידע את הגורם המוסמך על שלפוחית, חתך, שריטה או שפשוף שהתפתחו בכף הרגל.

הנעלה נכונה

חולים אשר חשים תחושה יכולים לקנות נעליים "מהמדף" כאשר הם מקפידים על נעליים רחבות, רכות ונחות. חולים עם נזירופטיה זקוקים לנעליים



חלק מהחולים לא יתלוננו על כאב בשל הנוירופתיה. חום, כאב, עלייה בספירה לבנה או שקיעת דם עלולים לא להופיע, אך במידה וכן מופיעים הם מהווים סימן לנזק רקמתי רב. התפשטות קווית של אדם קריבנית לכיב מצביעה על התפשטות הזיהום לאורך מעטפת הגידים או הפסיה הפלנטארית. נוכחות גז ברקמה במישוש או בצילום, בצקת קשה, רקמה נמקית שהופיעה בפתאומיות - מצביעים על זיהום עמוק ויצירה של מורסה הדורשת התערבות מידית. הופעה של בוחן כחולה ונפוחה בנוכחות של כיב בסמיכות מצביעה על החמרה בתהליך הזיהומי על רקע של איסכמיה מקומית¹⁸. כאשר חושדים בנוכחות של מורסה אין להסס לנקר האזור לקבלת דגימה.

במידה וממשיכים בתוך הכיב עצם, יש להניח שהעצם מזוהמת. זיהום שטחי בדרך כלל נגרם על ידי חיידקים גרם חיוביים. זיהומים עמוקים יש צורך בתרבות רקמה עמוקה וזיהומים אלו בד"כ פולימיקרוביאליים וכוללים הן גרם חיוביים והן גרם שליליים.

הדמיה

עיבוד הדמייתי כולל צילומי רנטגן, בדיקת אולטרא-סאונד, מיפוי, בדיקת CT ובדיקת MRI. הסיבה העיקרית לשימוש באמצעי ההדמיה הינה כדי להדגים או לשלול תהליך של זיהום בעצם - אוסטאומיאליטיס. צילומי רנטגן רגילים מדגימים, לעתים, מעורבות גרמית באזור הכיב.

מיפוי טכנציום לעתים קרובות מוגבל בשל התהליך הדלקתי והארטרטי, שלא מאפשרים לבודד את הממצאים מזיהום בעצם. מיפוי ליוקוציטים מסומנים הינו אמן ויכול לעזור באבחנה של זיהום בעצם.

MRI הינה בדיקת הבחירה עם אחוזי הדיוק הגבוהים ביותר - רגישות וספציפיות העולים על 90 אחוז. לעתים, גם בבדיקה זו קיים קושי בפענוח בשל קיום Charcot Arthropathy, שברים ושינויים שלאחר ניתוח¹⁹.

CHARCOT ARTHROPATHY

כיום, פגיעה מסוג זה מופיעה בעיקר בחולי סוכרת. האטיולוגיה הינה נאורו-טראומטית או נאורו-וסקולארית. האטיולוגיה הטראומטית מכוונת לחבלות חוזרות. בשל היעדר תחושה נגרמים מיקרו-שברים ומופיעה תגובה היפרטרופית. התאוריה הווסקולארית מכוונת לאספקת דם מוגברת ושאינה הולמת לאזור הנגע. הנגעים סווגו על ידי Eichenholtz כאשר ב-1 stage - (פאזה פרולפירטיבית) קיימת נפיחות אך אין

עדיין סימן רנטגני. stage 2 - שבר, פריקה ופרגמנטציה. stage 3 - קונסולידציה וחיבור. הטיפול המקובל היום הינו מניעה של דריכה בגבס או באמצעי אחר המוביל להורדת עומס מהגפה. ניתן לנסות למנוע עיוות של הגפה על ידי שימוש במקבעים מתאימים במהלך השלבים 2 ו-3²⁰.

הטיפול בכר"ס

טיפול בכיבים

הטיפול האופטימלי שואף להוריד את הגורם הטראומטי למיטת הכיב, לטפל באיסכמיה ובזיהום. חולים עם כיב שהינו עמוק מהרקמה התת-עורית, זקוקים לטיפול אינטנסיבי ועדיף באשפוז.

העקרונות של הטיפול בכיבים:

◀ הורדה של העומס המכאני על הכיב הינה הכרחית ליכולתו להחלים.

◀ שימוש ב-Total Contact Cast או טכניקה אחרת להורדת העומס בעיקר מכיבים כפיים.

◀ הימנעות מדריכה, הגבלה בהליכה, שימוש בקביים או הליכון²¹⁻²².

◀ שימוש בהנעלה זמנית מיוחדת, במדרסים לפי מידה ונעליים מותאמות.

טיפול באספקת הדם לכף הרגל

◀ רווסקולריזציה עורקית בחולי סוכרת הוכחה שאינה שונה בתוצאותיה מחולים אחרים, אך רווסקולריזציה רחיקנית כגון אנגיפלסטיקה וניתוחי מעקפים, נדרשים יותר בחולי סוכרת²³.

◀ לא הוכח חד משמעית שתכשירים פרמקולוגיים לשיפור אספקת הדם, מועילים.

◀ יש להדגיש ששיפור בגורמי סיכון קרדיו-וסקולאריים כגון הפסקת עישון, טיפול ביתר לחץ דם, דיסליפידמיה ושימוש באספירין מועילים גם לחולי כר"ס.

טיפול בזיהומים

בכיבים שטחיים עם זיהום בעור: הטרייה, הרחקה של רקמה נמקית ושימוש באנטיביוטיקה אוראלית המכוונת לסטפילוקוקוס אאוראוס וסטרפטוקוקוס. בזיהום עמוק (המהווה סכנה לגפה):

◀ ניקוז כירורגי בדחיפות, הרחקה של רקמה נימקית כולל עצם נגועה.

◀ ניתוח לרווסקולריזציה במידת הצורך.

◀ אנטיביוטיקה רחבת טווח לווריד כנגד חיידקים גרם חיוביים ושליליים, כולל אנאנרובים.

איוון מטבולי וגורמים נלווים איוון סוכרת קפדני הוא מנדטורי, במידת הצורך מעבר לאינסולין, לשמור את רמות הסוכר מתחת ל-140 mg/dl. טיפול בבצקות ובתת תזונה.

טיפול חקומי בפצעים

◀ בדיקה תכופה של הפצעים.

◀ הטרייה חוזרת של הפצעים תוך שימוש בלהב.

◀ בקרה של הפרשות ושמירה על סביבה לחה.

◀ שימוש בלחץ שלילי UM-VAC בפצעים שעברו הטרייה.

◀ ישנן שיטות טיפול שלא הוכרו כרוטינה בטיפול בפצעים: מוצרים ביולוגיים (כגון פקטורי צמיחה, קולגן ועוד).

◀ טיפול סיסטמי בחמצן היפרברי.

שימוש בתרכובות כסף או בחומרים אנטיבקטריאליים אחרים בתוך החבישה.

יש לשים לב שביצוע אמבטיות לכף הרגל הנה קונטראינדיקציה, מאחר והן גורמות למצרציה.

הדרכה לחולים ולמשפחה

החולה והמשפחה צריכים לדעת להבחין בהחמרה במצב הפצע, החמרה בזיהום, חום והיפר גליצמיה.

קביעת הסיבה ונקיטת אמצעים למניעה של הישנות: הסיבה להתכייכות צריכה להיבדק ולהיקבע כך שניתן יהיה למנוע הישנות של הכיב ברגל זו, או ברגל השנייה. החולה יודק למעקב לכל ימי חייו, למניעה של תחלואה בכף הרגל.

טיפול כירורגי

על מנת להשתלט על זיהום יש צורך בניקוז כירורגי, שימוש באנטיביוטיקה, הטרייה של הרקמות הנימקיות ולעתים קטיעה חלקית של כף הרגל²⁴. לאחר השלב הכירורגי מגיע הטיפול בפצע, אשר לעתים קרובות דורש זמן רב תוך שימוש באמצעים שונים, כולל שימוש במכשיר ואקום ושתל עור.

כל זיהום חריף דורש התערבות מהירה והפניה לחדר המיון. זיהומים כגון צלוליטיס ואפילו אוסטאומיאליטיס כרונית בבהונות וראשי המסרק ניתנים לטיפול באנטיביוטיקה פומית, אם כי לעתים נדרש ניקוז והטרייה.

בחולה המתקבל לאשפוז יש צורך בהערכה רפואית כוללת, כולל בדיקה מקיפה, בדיקות דם רחבות תרבות דם ותרכיב מאזור הפצע (מחומר שהוסר בהטרייה עמוקה ולא מטוש הנלקח ממיטת הפצע). לאחר לקיחת התרבויות

המדע מתייחס ליכולת להגיע לאבחנה נכונה של חומרת הפגיעה והאמנות מתייחסת ליכולת הכירורגית לבצע ניתוח מינימאלי - Minimal Invasive Surgery במרפאה או ניתוח מורכב יותר בחדר ניתוח. לצורך הצלחת הטיפול יש צורך בצוות רב תחומי.

שינויים תרבותיים, חברתיים, הזדקנות האוכלוסייה, שינויים תזונתיים וירידה בפעילות הגופנית כולם תורמים לעלייה במספר חולי הסוכרת בעולם. בשנת 2006 פורסם ש-5.9 אחוז מאוכלוסיית העולם סובלים מסוכרת. הצפי הוא שב-2025 מספר זה יעלה ל-7.1 אחוז.

לאור העלייה במספר חולי הסוכרת בעולם ובארץ, יש להקים מרפאות ייעודיות למטרה זו על מנת להביא להקטנה משמעותית בסיכוי כר"ס ובמספר הקטיעות.

ד"ר זאב פלדברין, סגן מנהל מחלקה אורטופדית, מרכז רפואי ע"ש וולפסון, חולון, הפקולטה לרפואה, אוניברסיטת תל אביב, מנהל השירות לכף הרגל, הקרסול וכף הרגל הסוכרתית

בהקרה של כל הגפה תחת הברך או מעל הברך על מנת להכינה לפרוטזה, שתאפשר לו להמשיך לשאת משקל ולהתנייד.

הקטיעה הינה שלב בשיקום החולה. השאיפה היא לקבל גפה שתוכל לשאת עומס ולכן יש להימנע משתלי עור באזורים נושאי משקל, להוריד בליטת עצם שעלולה לגרום לעומס מקומי. הארכה של גיד האכילס באקוניס²⁷ מונעת עומס יתר מהחלק הקדמי של כף הרגל.

טיפולנים נלווים

טיפולים שמטרתם לשפר את החמצון בגפה כוללים קשת רחבה של אמצעים, מאמצעים פשוטים להורדת בצקת²⁸ ועד טיפול בחמצן היפרבריי²⁹⁻³⁰. קיימים טיפולים שמשפרים זרימת דם לגפה כגון אילומדין.

קיימים טיפולים אוטוריים כגון טיפול באוזון³¹ ושימוש ברימות³² לצורך הטרייה של רקמה נימקית.

סיכום

הטיפול בכף הרגל הסוכרתית הינו מדע ואומנות, כפי שהגדיר זאת ד"ר STRAUSS³³.

יש להתחיל בטיפול אנטיביוטי רחב טווח, איוון אלקטרוליטיים, רמות סוכר, איוון לכבי וכליית. במידה ומאבחנים מורסה, יש לבצע פתיחה מיידית. לעתים הדבר אפשרי ליד מיטת החולה. ניקוז מוקדם משפר מיידית את מצב החולה. כאשר קיימים סימני זיהום עמוק, יש לבצע ניקוז כיורגי עמוק של הזיהום בחדר ניתוח. הניקוז בחדר הניתוח מתבצע לאורך הפיסטולה עד למקור הקריבני של הזיהום וכולל את כל האלמנטים המזוהמים - גידים, קופסית ועצם²⁶⁻²⁵.

לאחר שמשלטים על הזיהום, מטופלת הגפה בהורדת עומס (off loading) וטיפול מקומי בפצע.

לעתים, ניתוח מינימליסטי כגון שחרור של הגיד המכופף באצבע פטיש, יביא להסרה של העומס מקצה האצבע ולרפוי של יבלת או כיב באזור זה. תיקון של אצבע פטיש או Claw Toe יביא לרפוי כיב גבי בגובה המפרק הבין-גלילי הקריבני.

מטרת הטיפול היא להביא לכך שלחולה תהיה כף רגל עליה יוכל להמשיך וללכת. לעתים, הדבר מושג על ידי קטיעה חלקית של הגפה תוך התאמת מדרס ו/או נעל מתאימה ולעתים יש צורך

- Larsson J. Apelqvist J. Agardh CD. Stenström A. Decreasing incidence of lower limb amputation in diabetic patients: a consequence of multidisciplinary foot care approach? *Diab. Med.* 1995;12:770-7
- Practical Guidelines on the management and the prevention of the diabetic foot. International Working Group on the Diabetic Foot/ Consultative Section of the IDF. 2007
- Andreassen CS. Jakobsen J. and Andersen H. Muscle weakness: a progressive late complication in diabetic distal symmetric polyneuropathy. *Diabetes* 2006;55:808-12
- Andersen CA. Rousky TS. The diabetic foot. *Surg Clin North Am.* 2007 Oct;87(5):149-77
- Kizitan ME. Gunduz A. Kizitan G. Akalin Ma. Uzun N. Peripheral neuropathy in patients with diabetic foot ulcers: clinical and nerve conduction study. *J Neurol. Sci.* 2007 Jul;15:258(1-2) Epub 2007 Apr 2
- Beks PJ. Mackaay AJ. De Neeling JN. De Vries H. Boutar Lm. Heine Rj. Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly Caucasian population: the Hoorn study. *Diabetologia* 1995 Jan;38(1):86-96
- Adler AI. Stevens Rj. Neil A. Stratton IM. Boulton AJ. Holman RR. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002 May;25(5):894-9
- Selvin E. Wattanaki K. Steffes MW. Coresh J. Sharrett AR. HbA1c and peripheral arterial disease in diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care.* 2006 Apr;29(4):877-82.
- Pinzur MS. Solvenkai MP. Trepman E. Shields NN. Guidelines for diabetic foot care: recommendations endorsed by the Diabetes Committee of the American Orthopaedic Foot and Ankle Society. *Foot Ankle Int.* 2005 Jan;26(1):113-9.
- Albert SG. Plummer ES. Foot care assessment in patients with diabetes: a screening algorithm for patient education and referral. *J Am. Geriatr Soc.* 1996 Mar;44(3):310-3
- Veves A. Giurini JM. Harkless LB. Harvey C. Armstrong DG. Pham H. Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration: a prospective multicenter trial. *Diabetic Care* 2000 May;23(5):606-11
- Reiber GE. Smith DG. Wallace C. Sullivan K. Hayes S. Vath C. Maciejewski ML. YU O. Heagerty Pj. LeMaster J. Effect of therapeutic footwear on foot ulceration in patients with diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002 May 15;287(19):2552-8
- Norgren L. Hiatt WR. Dormandy JA. Nehler MR. Harris KA. Fowkes FG. TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007 Jan;45 Suppl S:S5-67
- Hauser CJ. Tissue salvage by mapping of skin surface transcutaneous oxygen tension index. *Arch Surg.* 1987 Oct;122(10):1128-30

- Wagner F. A classification and treatment program for diabetic, neuropathic and dysvascular foot problem. *Inst Course Lectu* 28:143-165, 1977
- Brodsky J. Outpatient diagnosis and management of diabetic foot. *Inst. Course Lect.* 43, 1993
- Infectious problems of the foot in diabetic patients. In, *The Diabetic Foot*, 6TH edition. J.H. Bowker MA. Pfeifer, eds St Louis, Mosby 2001, 467-80
- International Working Group on the Diabetic Foot. International Consensus on the Diabetic Foot. May 1999 Amsterdam 1-96
- Wrobel JS. Connolly JE. Making the diagnosis of osteomyelitis. The role of prevalence. *J Am Podiatr Med Assoc.* 1998 Jul;88(7):337-43.
- Pinzur MS. Shields N. Trepman E. Dawson P. Evans A. Current practice patterns in the treatment of Charcot foot. *Foot Ankle Int.* 2000 Nov;21(11):916-20.
- Myerson M. Papa J. Eaton K. Wilson K. The total-contact cast for management of neuropathic plantar ulceration of the foot. *J Bone Joint Surg Am.* 1992 Feb;74(2):261-9.
- Myerson MS. Edwards WH. Management of neuropathic fractures in the foot and ankle. *J Am Acad Orthop Surg.* 1999 Jan;7(1):8-18.
- Sumpio BE. Lee T. Blume PA. Vascular evaluation and arterial reconstruction of the diabetic foot. *Clin Podiatr Med Surg.* 2003 Oct;20(4):689-708.
- Early JS. Hansen ST. Surgical reconstruction of the diabetic foot: a salvage approach for midfoot collapse. *Foot Ankle Int.* 1996 Jun;17(6):325-30.
- Strauss MB. Surgical treatment of problem foot wounds in patients with diabetes. *Clin Orthop Relat Res.* 2005 Oct;439:91-6.
- Rauwerda JA. Surgical treatment of the infected diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004 May-Jun;20 Suppl 1:S41-4.
- Willrich A. Angirasa AK. Sage RA. Percutaneous tendo Achillis lengthening to promote healing of diabetic plantar foot ulceration. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2005 May-Jun;95(3):281-4.
- Armstrong DG. Nguyen HC. Improvement in healing with aggressive edema reduction after debridement of foot infection in persons with diabetes *Arch Surg.* 2000 Dec;135(12):1405-9
- Niinikoski JH. Clinical hyperbaric oxygen therapy, wound perfusion, and transcutaneous oximetry. *World J Surg.* 2004 Mar;28(3):307-11. Epub 2004 Feb 17
- Niinikoski J. Hyperbaric oxygen therapy of diabetic foot ulcers, transcutaneous oximetry in clinical decision making. *Wound Repair Regen.* 2003 Nov-Dec;11(6):458-61
- Martínez-Sánchez G. Al-Dalain SM. Menéndez S. Re L. Giuliani A. Candelario-Jalil E. Alvarez H. Fernández-Montequín JI. León OS. Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. *Eur J Pharmacol.* 2005 Oct 31;523(1-3):151-61. Epub 2005 Sep 29
- Sherman RA. Maggot therapy for treating diabetic foot ulcers unresponsive to conventional therapy. *Diabetes Care.* 2003 Feb;26(2):446-51.
- Strauss MB. Surgical treatment of problem foot wounds in patients with diabetes. *Clin Orthop Relat Res.* 2005 Oct;439:91-6.

סיבוכי סוכרת בעיניים - מעקב, אבחון וטיפול

רטינופטיה
סוכרתית היא
הסיבה העיקרית
למקרי עיוורון
חדשים וראייה
ירודה בקרב אנשים
בגילאי 20-65.
חלק ניכר מעיוורון
זה הוא בר-מניעה
על ידי גילוי מוקדם
וטיפול נכון ובזמן,
באמצעות מעקב
מסודר, וכן על ידי איזון
קפדני של רמות הסוכר,
לחץ הדם ורמות השומנים
בדם של חולה הסוכרת

ד"ר עירית חזנבלט

רטינופטיה סוכרתית (ר.ס.) היא אחד הגורמים המובילים לעיוורון בעולם המערבי והסיבה השכיחה ביותר לאובדן ראייה חמור אצל אנשים בגילאי 20-65. בארץ - לפי נתוני משרד הרווחה/השרות לעיוורון, גורמת ה-ר.ס. ל-14%-16% ממקרי העיוורון החדשים בשנה בכלל האוכלוסייה. ר.ס. היא הסיבה העיקרית למקרי העיוורון החדשים בגילאי 40-65 (29%) והסיבה השנייה בשאר קבוצות הגיל הבוגרות.¹ גם בארה"ב השכיחות דומה, וה-ר.ס. גורמת שם ל-12% מכלל מקרי העיוורון החדשים מדי שנה. אובדן ראייה נחשב לסיכון המאיים ביותר, פרט למוות, של כל מחלה. הסוכרת יכולה לפגוע בעין ובראייה במספר צורות, אך השכיחה ביותר היא פגיעה ברשתית העין. צורה זו נקראת רטינופטיה סוכרתית Diabetic Retinopathy (ר.ס. או DR). הרטינופטיה הסוכרתית (ר.ס.) יכולה לגרום לירידה בראייה, לעיתים עד כדי עיוורון. למרות שלא ניתן כיום עדיין למנוע את התפתחות ה-ר.ס., הרי שניתן להקטין את שכיחותה וחומרתה על ידי איוון הסוכרת, הדיסליפידמיה, ולחץ הדם, וכן ברוב המקרים בהם כבר התפתחה ה-ר.ס. - טיפול נכון ובזמן יכול למנוע אובדן ראייה חמור.

שכיחות המחלה

סיבוכי הסוכרת בעיניים שכיחים מאוד! שכיחות ה-ר.ס. עולה עם משך הסוכרת והיא קיימת בכ-85% מכלל הסוכרתיים החולים בה מעל 25 שנה. שכיחות ה-ר.ס. ובעיקר חומרתה, משתנה. היא יכולה להתבטא בכל קשת האפשרויות - החל משינויים עדינים מאוד ובלתי מסוכנים שרק בבדיקות מאוד יסודיות ניתן לאבחן ושאינם דורשים כל טיפול - ועד לעיוורון מוחלט. לסוכרתיים - סיכון של פי 25 לעיוורון בהשוואה לאוכלוסייה בריאה בגיל תואם. לפי מחקר הוויסקונסין, נמצא כי 3.6% מחולי הסוכרת מסוג I ו-1.6% מהחולים מסוג II התעוורו במהלך חייהם. ללא טיפול, תפתח ר.ס. קשה, שיגשוגית, אצל 60% מהחולים ובמחציתם תוביל לירידה חמורה בראייה.² גורמי הסיכון העיקריים להתפתחות המחלה ולהחמרתה הם:

- משך סוכרת ארוך
- איוון לקוי של הסוכרת
- קיום מחלות נלוות כמו יתר לחץ דם, אי ספיקת כליות וכד'

- סיפור משפחתי של ר.ס. קשה
- הריון
- גורמי סיכון משניים:
- השמנת יתר
- עישון
- חוסר פעילות גופנית

ממצאי הרטינופטיה הסוכרתית

ה-ר.ס. היא מחלה של כלי הדם הקטנים - Micro-Angiopathy. השלב הראשון של המחלה - רטינופטיה לא שיגשוגית: NPDR (Non Proliferative DR), מתבטא בהפרעה במבנה התקין של דופן כלי הדם הקטנים המאבדים את שלמות הדופן שלהם. מופיעים אזורים דקים יותר עם התרחבויות מקומיות ויצירת מיקרואנאוריזמות (תמונה 1). יש שבירה של מחסום הדם-רשתית (Blood-Retinal Barrier), הופעת דימומים קטנים ודלף מכלי הדם עם יצירת בצקת מקומית ושקיעת חומרים בשכבות הרשתית הנראים כתפליטים קשים (תמונה 1). שינויים אלה גורמים להפרעה הולכת ומתגברת בראייה. במקביל לדלף, יכולות להיווצר גם חסימות של כלי דם קטנים עם אוטמים מקומיים הנראים כתפליטים "רכים" (Soft exudates או cotton wool spots), ויצירת אזורים של פרפוזיה פחותה ואיכסמיה, אותם מזוהים בצילומי פלורסצאין. (תמונות 2-4) בתמונה 2 נראה צילום פלואורסאין של רשתית בריאה. בתמונה 3 נראה דלף של חומר ניגוד ממיקרואנאוריזמות ומדפנות כלי הדם הפגועים. בתמונה 4 מודגמים אזורים של חסר פרפוזיה ואיכסמיה וכן חסימות כלי דם קטנים. גם הרכב הדם אצל חולה סוכרת שונה מאדם בריא. הובלת החמצן על ידי הדם נפגעת ועל ידי כך מגיע פחות חמצן לרקמות הגוף השונות ובהן לרשתית העין, דבר המגביר את השינויים האיסכמיים בה. שלב זה של המחלה יכול להיות ללא סימנים כלל, או להתקדם עד לירידה קשה בחדות הראייה. בשלב זה יכולה להיות ירידה בראייה בדרגות חומרה שונות בהתאם למיקום כלי הדם הדולפים, למרחקים מאזור מרכז הראייה ולמיקום הצטברות המשקעים. דלף ניכר באזור המקולה יכול לגרום לבצקת מקולרית ציסטואידית עם ירידה בראייה. חלק ניכר

מהירידה בראייה, כבר בשלבים אלה, הוא בלתי הפיך אם כי עיוורון מלא ממצב זה נדיר מאוד.

שינויים איסכמיים אלה מהווים גירוי ליצירת חומרים אנגיוגנים מסוג VEGF במנגנון של Regulation Up³ ומובילים לשלב המתקדם במחלה שהוא השלב השיגשוגי - PDR (Proliferative DR): בשלב זה, במנגנון של אנגיוגנזיס רטינלי, גדלים כלי דם חדשים על פני הרשתית או על פני עצב הראייה ואל תוך הזוגית (תמונה מספר 5). כלי הדם החדשים דולפים, דקים ושבירים ויכולים לדמם ולגרום לראייה מעורפלת. בשלבים מאוחרים, בתהליך של התארגנות ופיברוזיס, עלולים כלי הדם החדשים להתכווץ, למשוך את הרשתית ולהפרידה ממקומה (תמונה מספר 6). מצבים אלה גורמים לירידה קשה בראייה ואף לעיוורון וזו הסיבה העיקרית לעיוורון בקרב חולי הסוכרת. באותו מנגנון של עלייה ברמת ה-VEGF ואנגיוגנזיס עקב איכסמיה, יכולים להיווצר גם כלי דם חדשים על פני הקשתית (Iris) עם הפרעה בניקוז נוזלי העין, עלייה בלחץ התוך עיני ויצירת בריקת (גלאוקומה).⁴

סימני המחלה

למרות הנזק הקשה שיכול להיגרם לראייה במחלה זו - אין היא מלווה בכאבים. לעיתים אין כלל סימני אזהרה והראייה נשארת טובה למרות התקדמות המחלה. הירידה בראייה מופיעה רק כשהמחלה כבר בשלבים מתקדמים או כשהיא מערבת את אזורי הרשתית המרכזיים: במקרים בהם יש בצקת באזור המקולה, מופיע עיוות התמונה. במקרים בהם יש דימום אל תוך הזוגית מכלי הדם החדשים, מופיעים כתמים שחורים בשדה הראייה וכאשר הדימום מסיבי או במקרים בהם כבר קיימת הפרדה של הרשתית, יתכן אובדן ראייה מוחלט. בשלבים אלה הטיפול יעיל פחות ולא תמיד יכול להחזיר ראייה שאבדה. לכן, אין לחכות עד להופעת סימנים וכל חולה סוכרת חייב להיבדק על ידי רופא עיניים בצורה מסודרת ותקופתית. הצורך בטיפול או בשכיחות הביקורות ייקבע על ידי רופא העיניים. החשיבות הגדולה של אבחון מוקדם וטיפול נכון ובזמן, הוכחה באין ספור מחקרים ולכן יש חשיבות עליונה איתור הרטינופטיה הסוכרתית

אבחון

בדיקה: אבחון המחלה נעשה על ידי רופא עיניים המבצע את בדיקת הרשתית לאחר הרחבת האישונים (או באמצעות צילום במצלמה לעתים ללא הרחבת האישונים - בעיקר משמש לבדיקות סקר).

גם אם הבדיקה מתבצעת על ידי רופא עיניים מיומן, לא תמיד ניתן לאבחן את השינויים הראשונים של המחלה: מיקרואנאוריזמות קטנות מאוד אינן בתחום האבחנה על ידי אופטלמוסקופ, ואילו אזורי איסכמיה, חוסר זילוף (פרפוזיה) וחסימות נימיות (קפילרים), אינם באים לידי ביטוי במראה הרשתית. גם כלי דם חדשים כשהם עדיין קטנים ועדינים מאוד אינם ניתנים תמיד לאבחון בבדיקה על ידי אופטלמוסקופ ולכן יש צורך בבדיקות עזר.

צילום פלואורסצין: צילום של רשתית העין מתבצע לצורך אבחון מדויק יותר או לפני טיפול בלייזר. בצילום מיוחד זה מודגמים כלי הדם של הרשתית באמצעות חומר צבע (פלואורסצין) המוזרק לפני הבדיקה לווריד היקפי. צילום זה מזהה מקורות דלף מכלי הדם, אזורי חסימות בכלי דם ואת כלי הדם החדשים (תמונות 2-4).

OCT (Ocular Coherent Tomography): בדיקה לא חודרנית דמוית אולטרה סאונד המתבצעת דרך אישונים מורחבים ובה מקבלים מיפוי מדויק של פני הרשתית בדיוק של כ-15 מיקרון. ניתן להדגים בה את מבנה שכבות הרשתית, עובייה, אזורים המכילים נוזלים, בצקת או משיכת רשתית.

בדיקה זו מתאימה מאוד לאבחון בצקת מקולרית וחשובה במיוחד בהערכת מצב הרשתית בחולים עם רגישות לפלואורסצין, בהם לא ניתן לבצע את הצילום.

הבדיקה נותנת מדדים כמותיים לעובי הרשתית ולכן משמשת כמדד הערכה לשינוי (תמונה 7).

Ultra Sound: בדיקת US חיצונית של גלגל העין נותנת תמונה אנטומית של מנח הרשתית ויכולה לאבחן הפרדות רשתית משיכתית מ-ר.ס. מתקדמת, במידה ויש עכירות ניכרת במדיה השקופה של העין (קטרקט מתקדם או דימום ניכר בוגגית). הבדיקה משמשת בעיקר לתכנון ניתוחי ויטרקטומיה (ניקוי והוצאת הזוגית).

הטיפול במחלה

התערבות ראשונית

איוון סוכרת: כבר במחקרים אפידמיולוגיים

מוקדמים, נמצא קשר בין רמות ה-HbA1c ובין שכיחות הופעת ה-ר.ס. וחומרתה⁵. ממצאים אלה הוכחו באופן ברור גם במחקרים גדולים ומבוקרים. נמצא שאיוון טוב של הסוכרת ורמות סוכר קרובות ככל האפשר לערכים הנורמלים, מעכבים בצורה משמעותית הן את התפתחות סיבוכי הסוכרת (ובהם הרטינופטיה, מחלת הכליות והעצבים) והן את החמרתם אם הם כבר קיימים. ממצאים אלה הוכחו במחקרים מקיפים כ: DCCT - Diabetic Control and Complication Trial for IDDM Type I⁶⁻⁹ בו נמצאה ירידה של 76% בסיכון לפתח ר.ס. וירידה של 54% בסיכון להתקדמות המחלה בקבוצת האיוון הקפדני בהשוואה לקבוצת האיוון הרגיל. UKPDS - United Kingdom Prospective Diabetes Study (for NIDDM - Type II)¹⁰ בו נמצאה ירידה של 25% בסיכון לפתח סיבוכי סוכרת בחולים עם סוכרת מסוג II המאוזנים היטב. כן נמצאה ירידה ב-29% בצורך טיפול לייזר.

איוון קפדני עוד לפני הופעת הסיבוכים, מניב את התוצאות הטובות ביותר. מעקב ממושך שנערך במחקר ה-DCCT מצא שהתקדמות הרטינופטיה הייתה פחותה בצורה משמעותית בקרב החולים שהיו בעבר בקבוצת האיוון הקפדנית לעומת החולים שהיו בקבוצת האיוון הרגילה¹¹.

בבדיקת השפעת איוון הסוכרת לטווח ארוך, נמצא קשר ישיר בין התפתחות המחלה וחומרתה לבין איוון הסוכרת כפי שמבוטא בערכי ה-HbA1c. ה-DCCT הראה ירידה של כ-40% בסיכון להתקדמות ה-ר.ס. עם כל הורדה של 10% ברמות ה-HbA1c (לדוגמה מ-8% ל-7.2%).

ה-UKPDS הראה ממצאים מאוד דומים: ירידה בערך ה-HbA1c ב-1% (לדוגמה מ-8% ל-7%) הורידה את הסיכון לסיבוכים מיקרו וסקולרים ב-35%.

יש להיזהר מאיוון מהיר וחד!! איוון מהיר מדי גורם דווקא להתפתחות והתקדמות רטינופטיה סוכרתית - בגלל איסכמיה יחסית. ב-DCCT הופיעה ר.ס. מוקדמת ב-13% מהחולים שאווננו, לעומת 7% בלבד אם האיוון היה הדרגתי. תופעה זו הייתה הפיכה בטווח של 18 חודשים באם נמשך האיוון הקפדני.

איוון לחץ דם: ה-UKPDS בדק גם את השפעת איוון לחץ הדם על התפתחות והחמרה של ה-ר.ס. נמצא שבחולים עם איוון הדוק (<85/150)

הייתה הפחתה של 34% בהתקדמות המחלה, הפחתה של 47% בירידה בחדות הראייה והפחתה של 35% בצורך בביצוע טיפול לייזר - בהשוואה לקבוצה עם איוון לחץ הדם הרגיל - (180/105) <.

לטיפול ב-ACE INHIBITORS לא הייתה עליונות על פני טיפולים אחרים לאיוון לחץ הדם בהשפעתו על הרטינופטיה¹²⁻¹³. בימים אלו מתבצע מחקר קליני גדול הבודק את יעילות תרופת הקנדרסטן (תרופה מקבוצת מעכבי הקולטן לאנגיוטנסין (ARB) בפעולתה להורדת הרטינופטיה הסוכרתית¹⁴.

טיפול באספירין: במחקר ה-ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) נבדקה השפעת טיפול באספירין במינון של 650 מ"ג ליום על התפתחות והתקדמות ה-ר.ס. ונמצא כי טיפול באספירין אינו משפיע על רטינופטיה סוכרתית, ולא על התפתחות או משך דימום תוך עיני. אין גם התוויות נגד לשימוש באספירין מסיבות אחרות בחולי סוכרת עם רטינופטיה סוכרתית.

איוון רמת השומנים והכולסטרול: נמצא שירידה ברמות הכולסטרול ו-LDL, קשורה בהפחתת כמות המשקעים הקשים והתפליטים ברשתית שיכולה למנוע הידרדרות בראייה, אך אינה משפרת את חדות הראייה⁶². כמו כן, נמצא שבחולים עם רמת כולסטרול גבוהה, התגובה לטיפול לייזר אינה טובה ולכן, מומלץ כי בחולי סוכרת יש לשמור על רמת כולסטרול נמוכה מ-200 מ"ג %.

התערבות שניונית

(secondary Intervention):

עד כה לא נמצא טיפול תרופתי לרטינופטיה הסוכרתית. תרופות כ-Protein Kinase C Inhibitors (69) Aldose Reductase Inhibitors ו-Growth Hormons Inhibitors - לא נמצאו בעלי השפעה על מהלך המחלה. בחלק מהצורות הקלות של המחלה אין צורך לטיפול, אך יש להתמיד במעקב מסודר על מנת לקבל טיפול בעת הצורך.

במידה וקיימת ר.ס. המצריכה טיפול - קיימים מס' סוגי טיפול:

- טיפול בפוטו-קואגולציה על ידי לייזר
- ניתוח ויטרקטומי וניתוחי רשתית
- הזרקה תוך עינית של סטרואידים או מעכבי VEGF (VEGF מופרש בעורף, בזמן היפוקסיה, ונחשב לגורם עיקרי ביצירת כלי דם חדשים והגברת הדלף מדפנות כלי הדם).

לפעמים, הטיפול בשלבים המתקדמים יותר של המחלה, מורכב משילוב של הטיפולים הנ"ל.

טיפול בלייזר

כיום, הדרך היחידה לשמור על ראייה טובה לאורך זמן היא טיפול לייזר בזמן ולפני הופעת מחלה קשה ומתקדמת. לפעמים גם לפני הופעת סימנים או הפרעות בראייה.

זהו הטיפול השכיח ביותר ברטינופטיה סוכרתית: מתבצע במרפאת העיניים, ללא צורך בהכנה מוקדמת וללא אשפוז.

• נעשה לאחר הרחבת האישונים והרדמה מקומית של העין, (על ידי טיפות עיניים)

• אינו כרוך בכאב

• לעיתים יש צורך במספר טיפולים

הלייזר נמצא בשימוש לטיפול ב-ר.ס. מזה למעלה מ-25 שנה. קרן הלייזר ממוקדת על הרשתית ועל ידי צריכות מקומיות ויצירת הצטלקויות נקודתיות, מביאה להקטנת כמות הרשתית האיסכמית ועל ידי כך להורדת הגירוי לייצור גורמים אנגיו גנטיים (VEGF ודומים). הפחתה בכמות החומרים האנגיוגנים מביאה להפחתה בדלף מכלי הדם החולים במקרים של בצקת, ולנסגה של כלי דם חדשים במקרים של רטינופטיה שגשוגית. אזורי הטיפול גם מחזקים את ההצמדה של הרשתית למקומה ובמקרים התחלתיים יכולים למנוע התקדמות של הפרדת הרשתית.

הטיפול ב-ר.ס. לא שגשוגית הוא טיפול מקומי ממוקד (Focal) על פני מוקדי הדלף הנקודתיים שמונחה על פי תוצאות צילום הפלואורסצאין, או טיפול אזורי (Grid) במקרה של מחלה נרחבת עם דלף מפורש.

הטיפול ב-ר.ס. שגשוגית נעשה על פני כל שטח הרשתית ומטרתו להקטין את האזורים האיסכמיים ולהפחית את הגירוי להפרשת ה-VEGF ובכך לעצור את התפתחות כלי הדם החדשים ולהביא לנסגת כלי הדם החדשים שכבר קיימים (תמונה מספר 8).

שני המחקרים העיקריים: ה-DRS (Diabetic Retinopathy Study) ל-ר.ס. שגשוגית¹⁵ וה-ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) ל-ר.ס. לא שגשוגית¹⁶, הוכיחו את יעילות הטיפול בלייזר בעצירת התקדמות המחלה ומניעת אובדן ראייה חמור כתוצאה ממנה.

במחקר ה-DRS הוריד הטיפול בלייזר ברטינופטיה שגשוגית את הסיכון לאיבוד ראייה חמור ביותר מחצי לעומת הבקרה (6.5% לעומת 16%). רק 11% מהחולים המטופלים

שהיו בקבוצת הסיכון הגבוהה (High Risk Characteristics) איבדו את הראייה במהלך המעקב, לעומת 26% בחולים דומים מקבוצת הבקרה.

במחקר ה-ETDRS נמצאה ירידה קשה בחדות הראייה לאחר מעקב של שנתיים בקרב 12% מהחולים עם רטינופטיה לא שגשוגית ובצקת מקולרית שטופלו בלייזר, לעומת 24% בקרב אלו שלא טופלו.

יעילות הטיפול בלייזר הוכחה במחקרים רבים - אך יש לזכור את התופעות הנלוות לטיפול - פגיעה בשדה הראייה, בראיית הלילה, ובראיית צבעים וכן תופעות עיניות נדירות יותר - כפגיעת לייזר במרכז הראייה, התגברות הבצקת המקולרית ויצירת הפרדות רשתית משיכתית.

כאמור, תופעות הלוואי הקשות הן נדירות והדבר אינו צריך להאפיל על התפקיד המרכזי שיש לטיפול בלייזר בייצוב ושמירת הראייה בחולי רטינופטיה סוכרתית. יש לזכור שטיפול לייזר נרחב נעשה רק במקרים של רטינופטיה קשה המסכנת בצורה משמעותית את הראייה. ללא טיפול במקרים אלה, יורדת הראייה בצורה משמעותית לפעמים עד כדי עיוורון. אין ספק בנחיצות הטיפול בלייזר, ויעילותו עולה על תופעות הלוואי האפשריות.

הטיפול בלייזר עוצר בדרך כלל את התקדמות המחלה, אך אינו יכול לתקן את הנזקים הבלתי הפיכים של ר.ס. מתקדמת, וברוב המקרים אינו משפר את הראייה. לכן, ככל שהטיפול נעשה מוקדם יותר, כך גדלים סיכויי להועיל ולאפשר ראייה טובה לאורך זמן.

תוצאות המחקרים הגדולים מראים שעל ידי טיפול נכון ובזמן, ניתן למנוע עיוורון בכ-90% מהמטופלים ובכ-50% מהם ניתן למנוע ירידה משמעותית בראייה.

ניתוח ויטרקטומיה

ויטרקטומיה מבוצעת כאשר לא ניתן עוד להועיל על ידי טיפולי לייזר בלבד. הניתוח מבוצע במקרים של ר.ס. מתקדמת מאוד עם בצקת מתמשכת באזור הראייה המרכזית או במקרים בהם כלי הדם החדשים דיממו וחלל העין התמלא בדם שאינו נספג ואינו מאפשר ראייה או במצבים בהם הרשתית כבר ניתקה ממקומה. הניתוח יכול לשפר ירידה קשה בראייה בעקבות הדימום. שיפור זה לאחר הניתוח יהיה תלוי במצב הרשתית ובנזקים שנגרמו לה עקב המחלה לפני הניתוח. חלק ניכר מניתוחי הויטרקטומיה מבוצעים היום בעזרת מכשור ממוזער, דרך פתחים

קטנטנים, דבר המשפר את תוצאות הניתוח ומקטין בצורה משמעותית את משך הניתוח ואת מהלך ההחלמה. (17,18) במקרים קשים במיוחד של הפרדות רשתית והצטלקויות - יהיה צורך בניתוחי רשתית מסובכים.

הזרקת תוך עינית של חומר סטרואיד או נוגדי VEGF

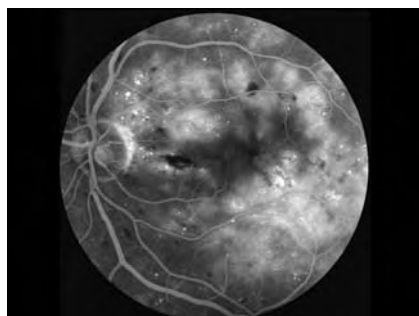
ההכרה בגורמי גדילה (Growth Factors) כמשפיעים על תהליך האנגיוגנזה הוצע עוד בשנת 1948 על ידי פרופ' מייקלסון מישראל¹⁹. בעשור האחרון, הביאה התפתחות הרפואה המולקולארית להבנה בתהליכי האנגיוגנזה, בהתהוות השינויים בחדירות כלי הדם ובייצורם מחדש, במחלות הרשתית בכלל וב-ר.ס. בפרט.

הבנה זו גררה פיתוח מספר חומרים מעכבי אנגיוגנזה, בהם חומרים סטרואידים ומעכבי VEGF (Ranibizumab (Lucentis ו-Avastin) Bevacizumab²⁰⁻²¹, וחומרים (בשלבי ניסוי מתקדמים) הפועלים ברמת התא המייצר את ה-VEGF לשיכוש הייצור על ידי siRNA או מתן סיסטמי של קולטני VEGF המכונים גם מלכודות (VEGF trap)²².

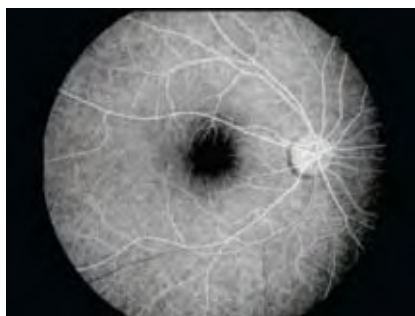
בשנים האחרונות הצטברו עדויות רבות על התועלת בטיפול בחומרים אלה בחולי רטינופטיה סוכרתית עקשנית המלווה בבצקת קשה או כלי דם חדשים שאינם נסוגים למרות הטיפול המקובל. כמו כן, בהשוואה לפוטוקואגולציה, נמצא שלאחר 12 שבועות טיפול, Bevacizumab גרם לשיפור ניכר יותר בראייה כטיפול ראשוני ב-diabetic²³ macular edema - הטיפול ניתן כיום בהזרקה תוך עינית בלבד! ההזרקה נעשית בתנאים סטריליים, לאחר הרדמה מקומית, ואינה דורשת אשפוז. בעקבות הזריקה יש בחלק ניכר מהמקרים הפחתה בדלף מכלי הדם, נסיגת הבצקת, ירידה משמעותית בעובי הרשתית (מודגם בבדיקת OCT), נסיגת כלי דם חדשים וגם שיפור מה בראייה. בדרך כלל יש צורך בהזרקות חוזרות.

מרבית המחקרים עוסקים כיום במציאת הטיפול המתאים ובפיתוח שיטות קלות יותר ליישום, כגון החדרה לעין של תרופה בעלת שחרור איטי או מתן מקומי על ידי טיפות וכד'.

כל הטיפולים הללו נמצאים עדיין בשלבי מחקר שונים. אמנם מקובל כבר היום טיפול בהזרקות סטרואידים וחלק מנוגדי ה-VEGF, אך אין עדיין מחקרים מבוקרים רבי מרכזים



תמונה 3. צילום אנגיוגרפיה עם כלאורסאין של רשתית עם רס. מודגם מילוי כלי הדם ע"י חומר הניגוד - עם דלף ניכר של חומר ניגוד מכלי הדם, מודגמים גם דימומים קטנים ומיקרואמוריוזמות



תמונה 2. צילום אנגיוגרפיה עם כלאורסאין של רשתית בריאה מודגם מילוי כלי הדם ע"י חומר הניגוד - ללא דלף של מחוץ לכלי הדם



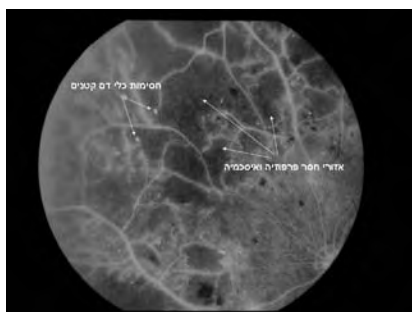
תמונה 1. רטינומפטיה סוכרתית לא שגשוגית. מודגמים דימומי תכליטים ומיקה אמאוריזמות



תמונה 6. צילום של רשתית עם רס. שגשוגית כיבחונית עם משיכת הרשתית והפרדתה



תמונה 5. צילום של רשתית עם רס. שגשוגית מודגמת רשת מסועפת של כלי דם חדשים-כתולג' עם אזורי דימום מהם



תמונה 4. צילום אנגיוגרפיה עם כלאורסאין של רשתית עם רס. מודגם מילוי כלי הדם ע"י חומר הניגוד - עם אזורים כהים יתר - ללא כפרוזיה, לא מילוי קפילרי וחסימות של נימיות,

הכרזת ליברפול:

"מדינות אירופה מחויבות להפחית את שיעור הפגיעה בראייה עקב ר.ס. עד שנת 2010 ע"י:

- * תוכנית סקירה שיטתית שתגיע ל-80% מאוכלוסיית חולי הסוכרת במדינה
- * שיתוף צוותים מיומנים ומודעים
- * נגישות טובה לטיפול לייזר"

מהמרכזים העיקריים של יישום ההכרזה: שיתוף פעולה בין ספקי הבריאות והצוותים הרפואיים השונים תקציב לאומי הולם ניהול מידע ונתונים

ישראל, כחלק מהמדינות המפותחות והמתקדמות, צריכה לפעול ליישם ההכרזה הזו על מנת להוריד בצורה משמעותית את שכיחות העיוורון אצל חולי הסוכרת.

סיכום והמלצות

סוכרת היא עדיין הסיבה המובילה למקרי עיוורון חדשים וראייה ירודה בקרב אנשים בגיל העבודה (20-60). חלק ניכר מעיוורון זה הוא בר-מניעה! על ידי גילוי מוקדם וטיפול נכון ובזמן, באמצעות מעקב מסודר, וכן על ידי איוון קפדני של רמות הסוכר, לחץ הדם ורמות השומנים בדם של חולה הסוכרת. שילוב

בעיניהם או לחשיבות הבדיקה התקופתית גם ללא סימנים המחשידים לקיום בעיה כלשהי. חלקם אף היה משוכנע שאין לבדיקת העיניים כל חשיבות כל עוד הראייה טובה. בקרב 30% מהם נמצאה רטינופטיה שהצריכה טיפול מבלי שהיו מודעים לכך. כלומר, יש מקום גם למערך הסברה מסודר על ידי הצוות הרפואי המטפל.

עד היום - אין שינוי משמעותי בממצאים אלו ולפי נתוני קופות החולים שיעור החולים הסוכרתיים הנמצא במעקב קבוע אינו עולה על 60%.

גם על החולה הסוכרתי להיות מודע לכך שעניו וראייתו עלולים להיפגע בצורה לא הפיכה אם לא יטופל בזמן, ולהיות אחראי בעצמו להתמיד במעקב להיבדק באופן מסודר.

יעדים עולמיים ויעדים לאומיים

בנובמבר 2005, 15 שנה לאחר פרסום הצהרת סנט-וינסנט, התקיימה בליברפול שבאנגליה ועידה כלל אירופאית בהשתתפות נציגים רשמיים מ-43 ממדינות אירופאיות וגם ישראל יוצגה בוועידה. מטרת הוועידה הייתה לסקור את מצב בדיקות הסקר והמעקב המסודר אחרי חולי הסוכרת, וליוזם הכרזה מעודכנת למען קידום הנושא.

שסיימו את המעקב וההוכחות וכן אין עדיין הנחיות ברורות ומקובלות לטיפולם אלה לגבי סוג הטיפול, הזמן הנכון להתחלת הטיפול, משך הטיפול, מספר ההזרקות והאינדקציות להזרקה חוזרת.

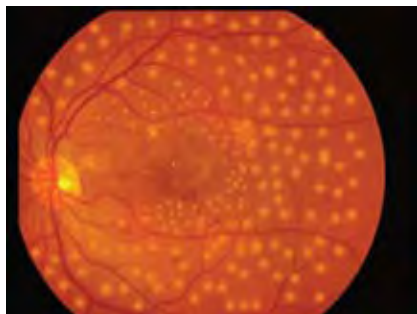
פגיעות נוספות של הסוכרת בעיניים

בחולי סוכרת עולה גם שכיחות מחלות עיניים אחרות כגון קטרקט (ירוד), גלאוקומה (ברקית), מחלות עצב הראייה, ופגיעות נירולוגיות אחרות.

חשיבות האבחון - ומודעות

כיום, כשהאמצעי היחיד העומד לרשותנו במחלה מעוררת זו הוא טיפול משמר ועוצר, וידוע שהוא יעיל יותר ככל שמתבצע בשלבים מוקדמים יותר של המחלה - אין תחליף לגילוי מוקדם וטיפול בזמן. לכן, חשובה מאוד המודעות בקרב החולים והרופאים המטפלים בסוכרת לסיכונים שטומנים בחובם הסיכונים העיניים. כידוע, ניתן להסיק מחומרת המחלה ברשתית על מצב כלי הדם הקטנים גם במקומות אחרים בגוף כמו בכליות, בלב ובמערכת העצבים ההיקפית.

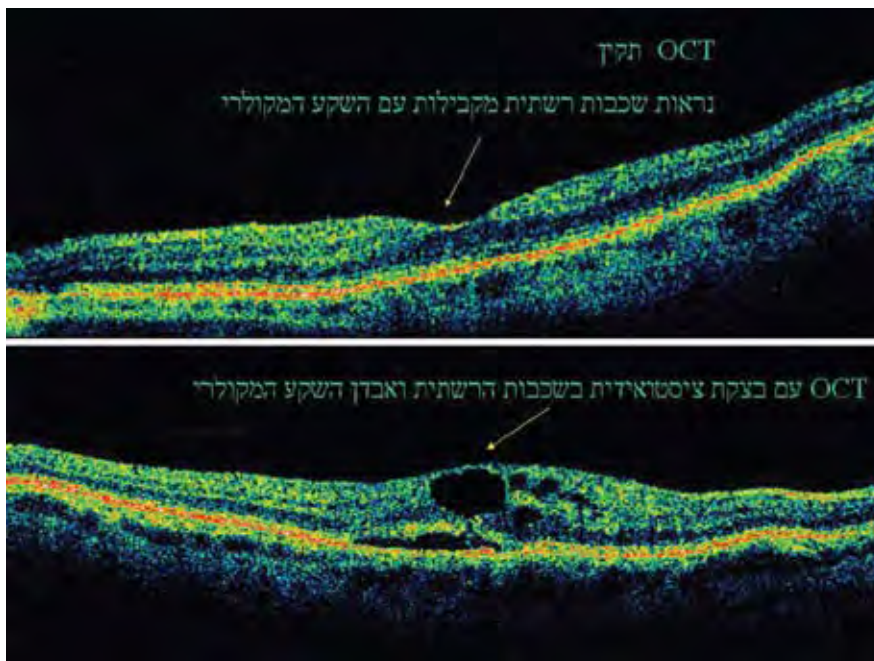
במחקר שנערך במרפאות הקהילה בבאר שבע לפני כ-20 שנה, נמצא שכ-50% מכלל חולי הסוכרת לא היו מודעים לסיכון של פגיעה



תמונה 8

* בסוכרת סוג 2 - בדיקה ראשונה סמוך לגילוי המחלה
 * בשני סוגי המחלה - בדיקות המשך של רופא עיניים מיומן אחת לשנה, בדיקות תכופות יותר אם קיימת ר.ס.
 * נשים סוכרתיות חייבות בבדיקת עיניים והערכת מצב ה-ר.ס. בעת תכנון ההריון. בזמן ההריון מומלץ על ביצוע בדיקה בשליש הראשון, ומעקב צמוד במהלך כל ההריון. (אין מדובר בסוכרת הריונית!)
 * יש להפנות חולים עם ר.ס. לרופא עיניים מומחה בשטח הסוכרת ולא להשהות את ההפניה עד להחמרת המחלה.

ד"ר עירית רוזנבלט, מנהלת שרות עיניים, קמפוס גולדה, מרכז רפואי רבין, פתח תקווה



תמונה 7. צילום של בדיקת OCT של רשתית בריאה ובה מודגמות שכבות הרשתית התקינות, ושל רשתית עם בצקת מקולרית ציסטואידית ובה מודגמים חולים עגולים מלאי מול, ובצקת בין שכבות הרשתית.

סקר כלל ארצית לאיתור החולים וטיפול בהם.

המלצות למעקב: 24

* בסוכרת סוג 1 - בדיקה ראשונה 3-5 שנים מגילוי המחלה (בד"כ אין ר.ס. לפני גיל 10)

זה דורש שיתוף פעולה ואחריות משותפת של הרופא המטפל ורופא העיניים.

עקב העובדה שבחלק ניכר מהחולים עם מחלה מתקדמת המאיימת על הראייה, אין סימנים שיביאו אותם לבדיקה, יש הכרח בביצוע תוכנית

רשימת מקורות

1. זכאות לתעודת עיוור, דו"ח מסכם לשנת 2000 משרד הרווחה אגף השיקום השרות לעיוור
2. Aiello LP. Angiogenic pathways in diabetic retinopathy NEJM volum353:839-841 August 25, 2005
3. Pe'er J, Foldberg R, Itina et al. Up regulated expression of VEGF in proliferative diabetic retinopathy Br. J. Ophthal. 80:241-245 1996
4. Pe'er J, Shweki D, Itina, et al. Hypoxia induced expression of VEGF by retinal cells is a common factor of neovascular ocular disorders Lab invest. 72: 638-645 1995
5. Klein R, Palta M, Allen C, Shen G, Han DP, D'Alessio DJ. Incidence of retinopathy and associated risk factors from time of diagnosis of insulin-dependent diabetes. Arch Ophthalmol. 1997;115(3):351-356
6. Genuth S. Insight from the diabetic control and complication trial Endocr. Pract. 2006 Jan-Feb; 12 Suppl 1:34-41
7. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. Ophthalmology. 1995;102(4):647-661.
8. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. N Engl J Med. 2000;342(6):381-389.
9. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. Diabetes. 1995;44(8):968-983.
10. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998;352(9131):837-853
11. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. JAMA. 2002;287(19):2563-2569
12. Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ, Holman RR, Kohner EM, UK Prospective Diabetes Study Group. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69. Arch Ophthalmol. 2004;122(11):1631-1640
13. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. Diabetes Care. 2000;23(suppl 2):B54-B64

14. Sjolje AK, Porta M, Parving HH, Bilous R, Klein R: The Diabetic REtinopathy Candesartan Trials (DIRECT) Programme: baseline characteristics. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 6:25-32, 2005
15. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Am J Ophthalmol. 1976 Apr;81(4):383-96.
16. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group Arch Ophthalmol. 1985 Dec;103(12):1796-806.
17. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 5. Arch Ophthalmol 1990 Oct; 108(10):1452.
18. Kralinger MT, Pedri M, Kralinger F, et al. Long-term outcome after vitrectomy for diabetic macular edema. Department of Ophthalmology, University of Innsbruck, Medical School, Innsbruck, Austria.
19. Michaelson IC. The mode of development of the vascular system of the retina, with some observations on the significance for certain retinal diseases Trans Ophthalmol Soc UK 1948;68:137-180
20. Van Wijngaarden P et al Inhibitors of Ocular Neovascularization JAMA Vol. 12th March 23/30 2005
21. Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, et al; Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2005 Oct;112(10):1747-57.
22. Saishin Y, Saishin Y, Takahashi K et al. VEGF-TRAP (R1R2) suppresses choroidal neovascularization and VEGF-induced breakdown of the blood-retinal barrier J Cell Physiol 2003;195:241-248
23. Soheiliani M, Ramezani A, Bijanzadeh B, Yaseri M, Ahmadi H, Dehghan MH, Azarmina M, Moradian S, Tabatabaei H, Peyman GA: Intravitreal bevacizumab (avastin) injection alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation as primary treatment of diabetic macular edema. Retina 27:1187-1195, 2007
24. Fong DS, Aiello L, Gardner TW et al Diabetic Retinopathy Diabetes Care 26:S99-S102, 2003

תכשירים פומיים לטיפול בסוכרת בהריון - למי, מתי ואיך?

**נשים הסובלות מסוכרת הריונית וטרם
הריונית והשלכות הטיפול בתכשירים
פומיים מסוג גליבנקלאמיד ומתפורמין**

ד"ר אוריאל אלחלכ

לסוכרת בהריון שתי צורות התבטאות שונות מבחינת האבחון, הסיכון ההריוני, הסיכונים, הטיפול והתחזית הרפואית (פרוגנוזה) לאם ולעובר: 1. סוכרת טרום הריונית (Pregestational Diabetes) אשר הייתה ידועה עוד טרם ההריון (לרוב סוג 1 או סוג 2) ואשר ממשיכה להיות גורם משפיע על ההריון כולו. 2. סוכרת הריונית (Gestational Diabetes Mellitus) שהיא תופעה של אי סבילות לסוכרים אשר מופיעה במהלך ההריון בדרך כלל בשליש השני או השלישי להריון, לא הייתה ידועה לפני ההריון והיא נחשפת מפאת השפעת הורמוני ההריון אשר גורמים להופעתה בעת ההריון. כ-10% מכלל הנשים הסובלות מסוכרת בהריון סבלו גם מסוכרת טרום הריונית ואילו שאר הנשים פיתחו סוכרת במהלכו. סוכרת המופיעה במהלך ההריון חולפת לרוב לאחר סיומו אך מהווה גורם סיכון להופעת סוכרת סוג 2 בהמשך החיים.

סוכרת סוג 1 נובעת מחוסר אינסולין בשל הרס תאי הבטא בבלבל ולכן אינה מתאימה לטיפול תרופתי פומי. אי לכך, הטיפול המקובל בסוכרת סוג 1 בהריון הוא בעזרת אינסולין לסוגיו השונים. סוכרת סוג 2 לעומת זאת מתאפיינת בכך שהיא מופיעה בגיל מבוגר יותר, עם תנגודת פריפריית לאינסולין וחוסר יחסי של אינסולין ביחס לדרישה המטבולית. הופעתה קשורה בנטייה גנטית עם מרכיב סביבתי של השמנת יתר והיא עלולה לגרום כמו סוכרת סוג 1 לסיכונים בעיניים, בכליות, בלב ולהפרעות נוירולוגיות. השכיחות הגוברת של סוכרת סוג 2 בהריון נובעת בין היתר מהנטייה ללדת בגיל מבוגר יותר, ממגיפת ההשמנה הפוקדת כעת את העולם המערבי¹.



ההפכת האינסולין

מאז גילוי האינסולין בשנת 1921 ועם התפתחות המדע, הטכנולוגיה והפרמקולוגיה, השתפר הטיפול בסוכרת באופן משמעותי. לפני עידן השימוש באינסולין הסיכוי של נשים עם סוכרת להרות היה קלוש ובאלו שהרו, שיעורי התמותה האימהיים הגיעו לכ-50% עם שיעורי תמותה ותחלואה עוברית עצומים. כיום, נשים הסובלות מהמחלה בגיל הפרייה אך מטופלות היטב, בעלות סיכוי ללדת ילוד בריא המתקרב לזה (אם כי אינו זהה) של נשים בריאות – בהחלט מהפכה של ממש. White הייתה הראשונה לזהות את הקשר בין משך הסוכרת, גיל הופעת המחלה קיומם של סיבוכי סוכרת כגון פגיעה כליתית, פגיעה ברשתית העין, פגיעה נירולוגית ופגיעה בכלי הדם הגדולים והקטנים בגורמים העיקריים היכולים לפגוע ביכולת ללדת ילוד בריא². עוד בשנת 1949 היא דיווחה על תוצאות 439 הריונות, של נשים עם סוכרת. 25 אחוזים מבין ההריונות הסתיימו בהפלות ספונטניות ו-18% הסתיימו באובדן העובר (לידת מת או מוות בחודש הראשון לאחר הלידה). 80 אחוז מהילודים החיים סבלו ממאקרוזומיה (משקל יתר של הוולד בלידתו) ומהפרעות מטבוליות שונות. 15 שנים מאוחר יותר, דיווחו Pedersen וחבריו על אובדן הריונות בשיעור של 6.9% ב-176 הריונות³. אף אחת מן הנשים שהשתתפו במחקר לא סבלה מהסכמים המנבאים "הרעים" של הריון סוכרתי כגון הופעת גפי קטון ברמה מסוכנת (קטואצידוזיס, diabetic ketoacidosis) או רעלת הריון (פרה-אקלמפסיה).

מומים מולדים מהווים את הסיבה המובילה למות העובר והוולד סביב הלידה (תמותה פרינטאלית), דבר המצביע על חשיבות איזון הסוכרת באופן מיטבי לפני ההריון. מחקרים רבים דיווחו על כך שאיזון סוכר מיטבי (עד לערכים בתחום התקין) כבר לפני ההריון, קשור באופן מובהק ללידת תינוקות בריאים לאמהות סוכריות (בשיעור המתקרב לזה של תינוקות לאמהות בריאות)⁴⁻⁶.

טיפול פומי בסוכרת בהריון - בעד

הפיזיולוגיה של ההריון מתאפיינת בתנגודת לאינסולין המגיעה לשיאה בשליש השלישי של ההריון. תנגודת זו נובעת מעליית הורמונים שיליתיים כגון לקטוגן שיליתי (HPL) פרוגסטרו, פרולקטין, הורמון הגדילה, וקורטיזול. לאחרונה נמצא כי גם לפטין ו-אלפא-Tumor Necrosis Factor alpha) מעורבים בהופעת תנגודת לאינסולין בהריון. התנגודת לאינסולין מהווה את הגורם

העיקרי הן לסוכרת הריונית והן לסוכרת טרום הריונית סוג 2.

הטיפול בסוכרת טרום הריונית סוג 2 בעת ההריון היה מבוסס עד כה על שלושה נרבימים: 1. איזון סוכרת קפדני בעזרת אינסולין. 2. דיאטה. 3. פעילות גופנית. לאחרונה הצטבר מידע על אפשרות הטיפול בתכשירים פומיים (במקום אינסולין) בעת ההריון.

נשים הסובלות מסוכרת הריונית וסוכרת טרום הריונית סוג 2 מתאפיינות בהיפריאנסולנימיה, והוספת אינסולין חיצוני מחמירה מצב זה ומלווה בעלייה במשקל. מכאן שהאפשרות לטיפול תרופתי פומי אשר מגביר את הרגישות לאינסולין ואינו גורם לעלייה במשקל אטרקטיבית ביותר בתנאי גורמי סיכון את יעילותה ובטיחותה לאם ולעובר. בטיחות תרופה לאם ולעובר במהלך הריון הם תנאי לשימוש בה. גורם חשוב ביותר בכך הוא יכולת של תרופה לחצות את השליה. ב-1974, החלו קאוצי וג'קסון מדרום אפריקה לטפל בנשים הרות הסובלות מסוכרת הריונית לצורתייה, בגליבנקלאמיד (גליבוריד - סולפונילאוריאיה מדור שני) ומתפורמין (ביגואניד) בשל העדר תנאים טובים לאחסון אינסולין ומחירו היקר^{7,8}. הטיפול בתכשירים פומיים אלו לווה בידיה משמעותית בתחלואה ותמותה פרינטלית. יתרה מזאת, טיפול פומי בטרמסטור הראשון (בנשים סוכריות שגילו את קיום הריון לאחר תחילת טיפול זה) לא היה כרוך בעלייה בשיעור המומים המולדים. מאידך, נשים סוכריות שלא טופלו וסבלו מהיפרגליקמיה לאורך ההריון, ילדו ילודים עם שיעור מומים עובריים גבוה. מחקר זה לא היה מבוקר ולכן במשך שנים רבות נזנח הטיפול הפומי מחשש להשפעה אפשרית על העובר (טרטוגניות והשפעות מטבוליות). עם זאת, לאחרונה, לאור שכחותה העולה של הסוכרת ההריונית והטרם הריונית בארה"ב, החל חיפוש לפתרון פשוט יותר מהטיפול המקובל באינסולין בנשים אלו. בשנת 2000 פרסמו לגר וחב' את הפרסום הראשון והיחיד עד כה שמשווה את הטיפול הפומי בגליבוריד לאינסולין⁹. במחקר זה שכלל 404 נשים הסובלות מסוכרת הריונית (201 נשים טופלו בגליבוריד ו-203 נשים טופלו באינסולין) נמצא כי הטיפול הפומי בגליבוריד יעיל ומהווה אלטרנטיבה טובה ובטוחה לטיפול באינסולין. מאז פרסומו עוד מספר מאמרים על השימוש בגליבנקלאמיד בסוכרת הריונית¹⁰⁻¹². במאמר סקירה שכלל חמישה מחקרים רטרופקטיביים דיווח מור כי הכישלון הטיפולי באיזון סוכרת הריונית עם גליבנקלאמיד מגיע לכ-20%, ומלווה בנטייה לעלייה בשיעור ההיפוגליקמיה וההיפרבילירובינמיה בילוד (ללא משמעות סטטיסטית). לא נמצאה עדות בסקירה

זו לשיעור מוגבר של מאקרוזומיה עוברית¹³. מור ממליץ על מתן גליבנקלאמיד כשעה לפני הארוחה עד 3 פעמים ביום ועד למינון יומי כולל של 20 מ"ג (לפי הפרוטוקול של לגר וחב'). אליז וחב' בדקו את המעבר השיליתי של גליבוריד ומצאו שאינו עובר שיליה באופן משמעותי¹⁴. לגבי מתפורמין, קאוצי וג'קסון פרסמו תוצאות טובות בטיפול בתחלואה ותמותה פרינטלית בקרב נשים הסובלות מסוכרת שאינה תלויה באינסולין, אולם מחקרם לא היה כפול סמיות¹⁵. מחקר ה-MIG שפורסם לאחרונה (the Metformin in Gestational Diabetes [MiG] trial) הצביע על בטיחות ויעילות הטיפול במתפורמין מול טיפול באינסולין בנשים עם סוכרת הריונית באופן פרוספקטיבי ראנדומלי¹⁶.

תוצאות המחקר הצביעו על כך שאין הבדל בתוצאות המיילדותיות ובסיבוכי ההריון בין נשים אשר טופלו במתפורמין לעומת נשים אשר טופלו באינסולין, אולם כ-46% מהנשים מהנשים שטופלו במתפורמין נזקקו גם לטיפול באינסולין על מנת להגיע לאיזון מיטבי של הסוכרת. השימוש במתפורמין לצורך השגת ביון בנשים הסובלות מהתסמונת הפוליציסטית השחלתית (Polycystic ovary syndrome) הסובלות מתנגודת מוגברת לאינסולין, הביא לכך שהסוכלות מסתדרות זה ביצו, הרו והמשיכו את הטיפול למשך ההריון. גלואק וחב' עקבו אחר 90 נשים הרות ומצאו כי הטיפול בטוח ומלווה בהיראות מופחתת של סוכרת הריונית בנשים אלו ביחס לצפוי¹⁷. בנוסף, במחקר אחר על 214 נשים עם סוכרת סוג 2 נמצא כי בקבוצת הנשים שטופלה במתפורמין (93 נשים ומתוכן כ-32 נטלו את הטיפול עד הלידה) למרות גורמי סיכון רבים, לא היה הבדל מבחינת תוצאות ההריון¹⁸. מחקר רטרופקטיבי נוסף לא מצא עדות לעלייה בתמותה הסב לידתית בשימוש במתפורמין כתכשיר יחיד או בשילוב עם גליבנקלאמיד¹⁹. מתפורמין חוצה את השליה (כ-50 אחוז מהרמה בדם המושגת אצל האם מופיעה בדם העובר) אך מגביר את הרגישות לאינסולין ולכן דרושים מחקרים ארוכי טווח אחר הילודים (אחת ממטרות מחקר ה-MIG הוא לענות על סוגיה זו)²⁰.

טיפול פומי בסוכרת בהריון - נגד

מחקרים שונים מעידים על כך שערך הגלוקוז החשוב ביותר מבחינת איזון הסוכרת בהריון הוא ערך השיא המופיע כשעה לאחר האוכל ולא הערך הממוצע של מדדי הגלוקוז ביממה^{21,22}. במחקר ה-DIEP (Diabetes In Early Pregnancy Study) נמצא כי 28.5% מהילודים לאמהות סוכריות היו במשקל

PCOS והמשיכו את הטיפול בתכשיר בטרימסטר הראשון מ-30% ל-16%²⁶ תכשיר זה עובר את השלייה וההשפעה ארוכת הטווח על העובר אינה ברורה די צורכה. בנוסף, יתכן ומתפורמין יעיל פחות במניעת ההיפוגליקמיה לאחר הארוחה בחולות הסובלות מסוכרת סוג 2 (ראה הערה לעיל). לגבי גליבנקלאמיד, הוא אמנם אינו עובר את השלייה²⁷, אך יעילותו בשמירה על ערכי סוכר פוסט-פראנדילים תקינים בסוכרת הריונית טרם הוכח.

לסיכום, הטיפול בתכשירים פומיים מסוג גליבנקלאמיד ומתפורמין אפשרי ויעיל בנשים הסובלות מסוכרת הריונית ואולי אף בחלק קטן מהנשים הסובלות מסוכרת טרם הריונית קלה ביותר סוג 2. הדבר מתאים במיוחד לנשים המתקשות בשימוש באינסולין, קרשי מנטאלי או באזורים עניים בהם מחירו גבוה וההדרכה הצמודה ההכרחית לשימוש באינסולין חסרה. מאידך, בנשים הרות עם סוכרת טרם הריונית משמעותית סוג 2 וכמובן בסוכרת סוג 1, הטיפול בתכשירים פומיים דרוש הוכחה נוספת, וכינתיים הטיפול באינסולין הוא הטיפול המועדף.

ד"ר אוריאל אלחלל, מנהל המרפאה לסוכרת ולהריון בר סיכון, בית החולים הדסה עין כרם, ירושלים

לריבוי מי שפיר בשל דיוורה אוסמוטית. במצב זה, גם עלייה חולפת ברמות הגלוקוז באם גורמת לעליית רמות הגלוקוז במי השפיר למשך שעות. עלייה קבועה של רמות הגלוקוז מעבר לגורמה לאחר האוכל עלולה להוביל לחשיפה ממושכת של העובר לערכי סוכר גבוהים, דרך ספיגת הגלוקוז במעי (ממי השפיר). העלייה ברמות הגלוקוז בעובר גורמת לעלייה תגובתית בהפרשת האינסולין בלבב העובר ובהיותו הורמון אנאבולי למאקרוזומיה. יש הסכמה כי הדרך לטפל בסוכרת בהריון היא לנסות ולהביא את ערכי הגלוקוז קרוב לערכי הנורמה ואולם הדרך לכך שנויה במחלוקת. דיאטה דלת פחמימות ופעילות גופנית מתונה מהוות את הנדבך הראשון בטיפול ואולם חלק מהנשים הסובלות מסוכרת הריונית ורוב הנשים הסובלות מסוכרת טרם הריונית סוג 2 יודקו לטיפול נוסף. נשים אלה זקוקות לטיפול תרופתי באינסולין על נגזרותיו השונות או לטיפול פומי. לכאורה, הטיפול כפומי אידיאלי מאחר ואינו דורש מאמץ הסברה אינטנסיבי ומבוך הוראות המאפיינים את הטיפול באינסולין. טיפול זה הביא לירידה משמעותית בשיעור המאקרוזומיה מ-40% ללא טיפול לכ-20% (אך עדיין כולל מזה של תינוקות לאמהות לא סוכרתיות-10%)²⁵. למרות שמתפורמין הוריד את שכחות ההפלות בנשים שטופלו בו בשל

מעל האחוזון ה-90 (לעומת כ-10% באוכלוסייה הבריאה). משקל הלידה נמצא קשור הן לרמת ההמוגלובין A1C והן לרמת הגלוקוז בצום בטרימסטר הראשון. אך לאחר נטרול גורמים אלה במודל רב משתנים, רמת הגלוקוז כשעה לאחר האוכל נמצאה כמנבאה המשמעותית ביותר של מאקרוזומיה. כמו כן נמצא כי הסיכון הוא רציף ככל שרמת הגלוקוז גבוהה יותר לאחר האוכל. מחקר חשוב אחר הראה כי קיים שיפור מבחינת שיעורי המאקרוזומיה, שיעור ההיפוגליקמיה הניאונטלית וירידה בשיעור הניתוחים הקיסריים כאשר נשים הסובלות מסוכרת הריונית (GDM) טופלו להפחתת רמות הגלוקוז שעה לאחר האוכל בניגוד לנשים שטופלו רק לפי ערכי הגלוקוז לפני האוכל²³.

יובג וחבריו בדקו רמות גלוקוז בנשים הרות בריאות בניטור תת-עורי רציף ומצאו כי רמות הגלוקוז בנשים בריאות היו נמוכות באופן משמעותי מהרמות להן אנו שואפים בטיפול המקובל היום בסוכרת. הרמות שנמצאו בצום היו 75 (12±) מג'%, רמות הסוכר בדם היו 184±18 מג'%, ורמות השיא היו כ-130±13 דקות לאחר הארוחה והגיעו ל-110±16 מג'%.²⁴ רמת הסף הכלייתית של העובר לגלוקוז היא 110 מג'%, וכל רמה בדם העובר מעבר לכך גורמת להפרשת גלוקוז בשתן למי השפיר. הפרשה זו יכולה להוביל

רשימת מקורות

1. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2005;115:290-6.
2. White P. Pregnancy complicating diabetes. *Am J Med*. 1949;7:609-16.
3. Pedersen J, Molsted-Pedersen L. Prognosis of the outcome of pregnancies in diabetes: a new classification. *Acta Endocrinol*. 1965; 50: 70-78.
4. Karlsson K, Kjellmer I. The outcome of diabetic pregnancies in relation to the mother's blood sugar level. *Am J Obstet Gynecol* 1972;11:213-20.
5. Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD et al. Preconception care of diabetics: glyce-mic control prevents congenital anomalies. *JAMA*. 1991;265:731-36.
6. The DCCT Research group. The effect of intensive treatment of diabetics on development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
7. Coetzee EJ, Jackson WPU. Oral hypoglycaemics in the first trimester and fetal outcome. *S Afr Med J* 65: 635-637, 1984.
8. Coetzee EJ, Jackson WPU. The management of non-insulin-dependent diabetes during pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 1: 281-287, 1986.
9. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O: A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 343: 1134-1138, 2000.
10. Kremer CJ, Duff P: Glyburide for the treatment of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 190: 1438-1439, 2004.
11. Jacobson GF, Ramos GA, Ching JY, Kirby RS, Ferrara A, Field DR: Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetes in a large managed care organization. *Am J Obstet Gynecol* 193: 118-124, 2005.
12. Chmait R, Dinise T, Moore T: Prospective observational study to establish predictors of glyburide success in women with gestational diabetes. *J Perinatol* 24: 617-622, 2004
13. Moore TR: Glyburide for the treatment of gestational diabetes. *Diabetes Care* 30 (Suppl. 2): S209-S213, 2007.
14. Elliott BD, Langer O, Schenker S, Johnson RF, Prihoda T: Comparative placental transport of oral hypoglycaemic agents in humans: a model of human placental drug transfer. *Am J Obstet Gynecol* 171: 653-660, 1994.
15. Coetzee EJ, Jackson WPU: Metformin in management of pregnant insulin-inde-pendent diabetics. *Diabetologia* 16: 241-245, 1979.
16. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP: Metformin versus insu-lin for the treatments of Gestational Diabetes. *N Engl J Med* 358: 2003-15, 2008.
17. Glueck CJ, Bornovoli CJ, Pranikoff J, Goldenberg N, Dharashivkar S, Wang P: Metformin, pre-eclampsia and pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabet Med* 21: 829-836, 2004.
18. Hughes RCE, Rowan JA: Pregnancy in women with type 2 diabetes: who takes metformin and what is the outcome? *Diabet Med* 23: 318-322, 2006.
19. Ekpebegh CO, Coetzee EJ, van der Merwe L, Levitt NS: A 10 year retrospective analysis of pregnancy outcome in pre-gestational type 2 diabetes: comparison of insulin and oral glucose-lowering agents. *Diabet Med* 24: 253-258, 2007.
20. Hague WM, Davoren PM, McIntyre D, Norris R, Xiaonian X, Charles B: Met-formin crosses the placenta: a modular for fetal insulin resistance (Letter)? *Br Med J* 4 December 2003.
21. Jovanovic L, Peterson CM, Reed GF, Metzger BE, Mills JL, Knopp RH, Aarons JH, the National Institute of Child Health and Human Development: Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes In Early Pregnancy Study. *Am J Obstet Gynecol* 164: 103-111, 1991
22. Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller JL, Gavin LA, Main EK: Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabe-tes Care* 15: 1251-1257, 1992
23. DeVeciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, Evans AT: Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 333: 1237-1241, 1995
24. Yogeve Y, Ben-Haroush A, Chen R, Rosenn B, Hod M, Langer O: Diurnal glyce-mic profile in obese and normal weight nondiabetic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 191: 949-953, 2004
25. Coetzee EJ, Jackson WPU: Oral hypoglycemic agents in the treatment of gestational diabetes. In *Controversies in Diabetes and Pregnancy*, Endocrinology and Metabolism. Jovanovic L, Ed. New York, Springer-Verlag, 1988, p. 57-76
26. Khatib S, Mohsen IA, Foutouh IA, Ramadan A, Moaz M, Al-Inany H: Metform-in reduces abortion in pregnant women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 22: 680-684, 2006
27. Langer O, Yogeve Y, Xenakis EM, Rosenn B: Insulin and glyburide therapy: dosage, severity level of gestational diabetes, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 192: 134-139, 2005

טיפול אינטנסיבי באינסולין בטיפול נמרץ - טיפול הכרחי או חרב פיפיות?

**הצורך בניטור משק הסוכר בחולי
טיפול נמרץ הוליד שורת מחקרים
חלוקים בדעתם על יעילות הטיפול
בחולים באינפוזיית אינסולין**

ד"ר טל חסין

לסוכר מטרה (180-200mg%). ערכי הסוכר הממוצעים ירדו בעקבות הטיפול מ-151mg% ל-112mg%. לא הודגם יתרון הישרדות לחולים בקבוצת הטיפול באינסולין, כולל באנליזה של תת-קבוצות. היפוגליקמיה (ערכי סוכר <40mg%) נצפתה ב-17% מהחולים בקבוצת הטיפול (וכן ב-4.1% בביקורת).

למחקר זה תוצאות דומות מאוד למחקר השני של קבוצת Van Den Berghe שכלל אוכלוסיית טיפול נמרץ כללי. ערכי הסוכר דומים, ערכי התמותה הכללית דומים ואף מספר החולים שסבלו מהיפוגליקמיה דומה. יחד עם זאת, לא הודגם כל יתרון לטיפול, כולל בניתוח של תת קבוצות או בהשוואה למדרי תחלואה. בסיכום שני המחקרים, בהינתן אחוז סיבוכים (היפוגליקמיה) גבוה ויתרון טיפולי מוטל בספק, מסתמן שאין בשלב זה בסיס מחקרי מוצק לטיפול אינטנסיבי באינסולין באינפוזיה בחולים בטיפול נמרץ כללי. הדבר מפליא לאור הממצאים במחקרים קודמים, וכן ההיגיון הקליני והבסיס המוצק של עבודות בסיסיות התומכים בטיפול.

יתכן ושינוי בפרוטוקול (איוון יותר מתירני של ערכי הסוכר שיביא לפחות אירועי היפוגליקמיה) או שיפור בניטור הסוכר (מדירת סוכר רציפה שאינה כעת בנמצא) או בחירת אוכלוסיית חולים ספציפית בטיפול הנמרץ, ישפרו את מאזן תועלת הטיפול.

ובתמותה. כתופעה נלווית מציינים החוקרים אירועי היפוגליקמיה שסווגו כלא חמורים ב-39 מהחולים. מחקר זה עורר התלהבות רבה מהטיפול באינפוזיה של אינסולין ביחידות טיפול נמרץ רבות ופרסומים שונים של עבודות ללא בקרה רנדומאלית פרוספקטיבית תמכו בממצאיו.

בעבודה נוספת של Van Den Berghe et al שפורסמה ב-2006, נבחנה יעילות הטיפול בחולים בטיפול נמרץ פנימי באינפוזיית אינסולין². לצורך המחקר גויסו 1200 חולים שטופלו באינסולין לערכי סוכר מטרה של 80-110mg% אל מול ביקורת. ערכי הסוכר שנמדדו היו 29 ± 111 בקבוצת הטיפול אל מול 31 ± 153 בביקורת. בעבודה זו לא נמצאה ירידה בתמותה בקבוצת הטיפול (אף כי נמדדה נטייה לכיוון זה), באנליזה של קבוצת החולים שאושפזו ביחידה מעל 3 ימים הודגם יתרון הישרדות בקבוצת הטיפול. גם כאן היה הטיפול קשור באירועי היפוגליקמיה (18.7% בקבוצת הטיפול). ממצאי המחקר עוררו מחלוקת לגבי יעילות הטיפול, אך סיכומו היה שטיפול באינסולין בחולים שאינם מנותחים אינו מוזק, ועשוי להועיל, במיוחד בחולים הקשים יותר שמשך אשפוזם ביחידת טיפול נמרץ נמשך למעלה מ-3 ימים.

סימני השאלה

לאחרונה פורסמה בעיתון New England Journal of Medicine עבודה מאת Brunkhorst et al המעלה סייג לגבי הטיפול באינפוזיית אינסולין בקבוצת החולים הסובלים מספסיס קשה או הלם ספטי³. במחקר רנדומאלי זה נבדקו 2 טיפולים במודל 2:2, טיפול באינפוזיית אינסולין וטיפול בקולואיד מול טיפול בקריסטלואיד. נתמקד בתוצאות הנוגעות לטיפול באינסולין. בפועל, כלל המחקר 537 חולים והופסק לפני סיום הגיוס בשל עודף אירועי היפוגליקמיה בקבוצת הטיפול. תכנון הטיפול היה דומה למחקרים הקודמים (בקבוצת הטיפול ערכי סוכר המטרה 80-110mg%, בקבוצת הביקורת ניתן טיפול באם ערכי הסוכר עלו מעל 200mg%

האשפוז החריף בטיפול נמרץ מאופיין בניטור מדרים פיזיולוגיים מגוונים של החולה ושלטיסה בהם באמצעים מכאניים או תרופתיים בעת הצורך. הדבר נכון לגבי מדדים רבים כולל דופק, לחץ דם, תפוקת שתן, ערכי הנשימה ומדדים נוספים. הניטור של משק הסוכר מתאפשר על ידי מדידות חוזרות של סוכר הדם (מדירה רציפה אינה זמינה). ערכי סוכר גבוהים הם ממצא שכיח בחולים בטיפול נמרץ בכלל, ובחולי סוכרת בפרט ומהווים סמן פרוגנוסטי גרוע. גורמים שונים תורמים פוטנציאלית להחמרת התחלואה בעקבות רמות הסוכר הגבוהות, כולל עלייה ברגישות לזיהומים, ירידה בפרפוזיה מוחית, עלייה בצמיגות הדם ובנטייה לקרישיות יתר. מכאן הרציונל לטפל בערכי הסוכר הגבוהים באשפוז.

השלטיסה בערכי הסוכר מוגבלת בשל אי היציבות המאפיינת את החולה בטיפול נמרץ, כולל האפקט הדיאבטוגני של הורמוני דחק, אי סדירות הכלכלה, והפסקת טיפול כרוני נוגד סוכרת.

טיפול באינסולין

טיפול באינפוזיה של אינסולין תוך ניטור הדוק של ערכי הסוכר, מאפשר "נירמול" הערכים. הטיפול זכה לפופולאריות רבה בעקבות מחקר קליני שפורסם על ידי Van Den Berghe et al ב-2001. במחקר זה שנערך ביחידה לטיפול נמרץ כירורגי וכלל 1548 חולים, טופלו החולים באינסולין לערכי סוכר מטרה של 80-110mg% אל מול קבוצת ביקורת. בפועל, ירדו ערכי הסוכר מ- 33 ± 155 ל- 19 ± 103 בממוצע. הטיפול היה קשור בירידה משמעותית בתחלואה

ד"ר טל חסין, מחלקה קרדיולוגית ב"ח רמב"ם

..... **רשימת מקורות**

1. van den BG, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R: Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N.Engl.J.Med. 345:1359-1367, 2001
2. Van den BG, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R: Intensive insulin therapy in the medical ICU. N.Engl.J.Med. 354:449-461, 2006
3. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oepert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Ros-saint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehn-topf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K: Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N.Engl.J.Med. 358:125-139, 2008

הטיפול באינסולין בסוכרת סוג 2 - בסכה להתחיל?

עדכונים בשיטות, מחקרים והמלצות

ד"ר ענת צור

סוכרת סוג 2 היא מחלה פרוגרסיבית בה ערכי הסוכר עולים עם הזמן במקביל להתדרדרות בתפקוד תאי ה- β של הלבלב. שמירה על ערכי גלוקוז קרובים ככל האפשר לטרמנה, מקטינה את שיעור סיבוכי הסוכרת, אך קשה להשגה. מרבית המטופלים לא מצליחים להישאר בדרגת האיוון המומלצת למרות הוספת תרופות ויזדקקו לטיפול באינסולין.

הסיבה העיקרית לדחיית הטיפול באינסולין למרות כישלון הטיפול התרופתי הינה התנגדות פסיכולוגית לאינסולין, PIR (Psychological Insulin Resistance), הן מצד החולים והן מצד הצוות המטפל. התנגדות זו נובעת משילוב של פחד מזריקות עצמיות, חשש ממורכבות הטיפול, חשש מפני היפוגליקמיה ומפני עלייה במשקל. גם כשמתחיל טיפול באינסולין, בדרך כלל הטיפול אינו אגרסיבי די הצורך.

בשנים האחרונות, עם התובנה שגם בסוכרת סוג 2 ישנו מחסור מתגבר באינסולין, הופעת עבודות שהציגו את יעילות הטיפול באינסולין בחולים אלו והכרה בחשיבות האיוון למניעת סיבוכי הסוכרת, אנו עדים לתהליך של הגברת השימוש באינסולין, הן בשלבים מוקדמים יותר של המחלה, בשילוב עם טיפול תרופתי, והן במתן טיפולים אינטנסיביים יותר כשהמחלה מתקדמת.

בנוסף, אפשרות השימוש ב"אנלוגים בזאליים" (לנטוס ולבמיי), המקטינים את הסיכון להיפוגליקמיה ולעלייה במשקל בהשוואה ל-NPH, מקלים אף הם את התחלת הטיפול באינסולין.

כיצד להתחיל את הטיפול באינסולין?

בבחירת הטיפול יש להפעיל שיקולים כמו: מה יהיה הטיפול היעיל ביותר מבחינת איוון? איזה טיפול נוח ופשוט יותר למטופל (ולמטפל)? איזה טיפול יגרום פחות לעלייה במשקל ולפחות היפוגליקמיה?

כמובן שצריכה להיות התאמה אישית בין הטיפול למטופל לפי אורח חייו ולפי התנהגות עקומת הסוכר האישית אצלו. לעיתים קרובות השיקולים נוגדים זה את זה: טיפול פשוט לא תמיד מספיק. לכן ההתאמה האישית – הכרחית.

לדוגמה: הזריקות תערובת אינסולין פעמיים ביום היא מודל פשוט יותר מ-4 זריקות ביום, אך מחייבת אורח חיים קבוע למדי עם זמני ארוחות ותכולת פחמימות קבועה. הגדלת מספר ההזריקות מגדילה את מורכבות הטיפול, אך מאפשרת אורח חיים גמיש יותר למטופל.

סוגיית השיטה המועדפת לתחילת טיפול באינסולין

שנויה במחלוקת. למעשה, אין כיום הסכמה מלאה בסוגייה ונראה שגם אין שיטת טיפול התחלתי אחת הנכונה לכל החולים.

בשנים האחרונות, בשל ההכרה בחשיבות האיוון, יש מגמה להתחלה מוקדמת יותר בטיפול באינסולין בחולי סוכרת סוג 2. במקביל, החלו להופיע עבודות המשוות בין שיטות הטיפול ואלגוריתמים לטיפול, דבר שלא היה בעבר. הדעה המתגבשת היא שבשלב הראשון רצוי להתחיל טיפול באינסולין בזאלי.

ביוני 2006 פרסמו איגודי ADA (American Diabetes Association) וה-EASD (European Association for the Study of Diabetes) אלגוריתם משותף להמלצות לטיפול בסוכרת סוג 2. מסמך זה נועד לעזור לקלינאים בבחירת הטיפול המתאים מתוך מגוון התרופות הקיים. הדגש באלגוריתם הטיפולי שהוצע הוא שיש להמשיך ולהגביר טיפול כל זמן שלא הושגו יעדי המטרה. בהמלצות הטיפוליות קודם האינסולין כאפשרות טיפולית גם לשלבים ההתחלתיים של המחלה, עוד לפני מיצוי הטיפול הפומי. בין אם הטיפול באינסולין מותחל כקו טיפול ראשון ובין אם לאחר כשלון הטיפול התרופתי, ההמלצה היא להתחיל בכלם בתוספת אינסולין "בזאלי" כקו טיפולי ראשון. רק אם לא מושג איוון, יש להוסיף טיפול באינסולין "פרנדיאלי" – לפני הארוחות.

בשיטה זו ניתן אינסולין ארוך טווח בזריקה אחת לפני השינה. המטופל בודק את רמת הסוכר בבוקר וממשיך לעלות כל מספר ימים במיטת האינסולין, לפי אלגוריתם שניתן לו, עד השגת ערכי גלוקוז בוקר סביב 100 מ"ג. או לפי היעד האישי שנקבע לו. מיטת האינסולין ההתחלתי נמוך, ומתבסס על עלייה במיטת עד השגת ערכי היעד. למי שעדיין לא מאוון, תיתן תוספת אינסולין לפני הארוחות שאחריהן נצפית עליית הגלוקוז העיקרית.

לשיטה זו של תוספת זריקת אינסולין בזאלית פעם ביום יתרונות רבים. ביניהם:

◀ הפחתת גלוקואוגנזה בלילה ולפני ארוחות
◀ התחלת טיפול קלה למטופל ולמטפל – זריקה אחת ביום ללא קשר לאוכל

◀ עלייה פחותה במשקל בהשוואה לשיטות טיפול אחרות

◀ ניטור פשוט – בדיקת גלוקוז פעם ביום בבוקר בלבד

◀ השימוש באנלוגים הארוכים החדשים סרוך בפחות אירועי היפוגליקמיה.

יעילות שיטה זו הוכחה במספר מחקרים שבהם 28%-60% מהמטופלים, שלא היו מאוזנים בטיפול פומי, הגיעו ל-HbA1c נמוך מ-7% תוך שימוש

בזריקת אינסולין אחת בלבד.

מחקר ה-TTT (Treat-to-Target Trial) שפורסם ב-2003 Diabetes Care היה הבולט מכולם. במחקר שארך 24 שבועות הגיעו כ-60% (0) ליעד HbA1c של פחות מ-7%. מחקר זה ואחרים שפורסמו אחריה הוכיחו, כי על ידי זריקת אינסולין אחת ופרוטוקול שגרתי פשוט, ניתן להגיע לאיוון טוב בחלק גדול מהאוכלוסייה. מחקרים אלה היוו את הבסיס להמלצות ה-ADA.

סימני השאלה

מחקר ה-TTT הותיר מספר שאלות ללא תשובה ברורה: האם ניתן לאפיין את סוגי המטופלים שהגיבו לטיפול בשיטה זו כנגד אלו שלא הגיעו לאיוון? מה קורה אם קובעים יעד גלוקוז בוקר גבוה יותר על מנת להימנע מאירועי היפוגליקמיה? האם שיעור ההיפוגליקמיה שנצפה במחקר יתקבל בטיפול בקהילה? כמה משמעותית העלייה במשקל? מה צריך להיות המשך הטיפול במי שלא הגיב לטיפול?

נשים לב שבמחקר נכללו אנשים עם רמת גלוקוז בוקר של מעל 140 מ"ג. HbA1c נמוך מ-10%. לכן, מה צריכת להיות ההמלצות לכאורה שלא נכללו במחקר, אלו עם רמות HbA1c גבוהות או אלה עם רמות גלוקוז הנמוכות מ-140 מ"ג?

למרות המגבלות, נוצר מהמחקר בסיס לפרוטוקול שגרתי פשוט להתחלת טיפול באינסולין לחלק גדול מהאוכלוסייה (גם באנשים עם השמנת יתר), עם HbA1c התחלתי 7.5%-10%. פרוטוקול המצריך רק זריקה אחת ובדיקת סוכר אחת ביום.

גישה זו של ה-ADA וה-EASD היא הגישה הטיפולית המקובלת ביותר. בניגוד לכך, ארגונים אחרים כמו ארגוני האנדוקרינולוגיה האמריקאים - ACE/AACE וה-NICE האנגלי, ה-IDF (International Diabetes Federation) וארגונים אחרים, מסתייגים מ"דוגמה" אחת להתחלת טיפול באינסולין השווה לכלם. ארגונים אלו מביאים 3 אפשרויות עיקריות להתחלת טיפול באינסולין³:

א. התחלת אינסולין בזאלי כהצעה שפורטה לעיל.
ב. התחלת אינסולין ביפאזי כקו טיפול ראשון, בעיקר כשרמות HbA1c גבוהות במיוחד.

ג. מספר זריקות אינסולין – בזאלי ובתוספת הזריקות "בולוס" כאשר המטופל לא מאוון אחרת, או כשרוצים להשיג גמישות מקסימלית בזמני הארוחות ובתכולתן.

העיקרון המנחה בבחירת הטיפול הוא אינדיבידואליזציה – התאמת הטיפול באופן פרטני למטופל.

שגם בתום המחקר לא תהיה כנראה תשובה ברורה ואחידה לשאלה: מהו אופן הטיפול העדיף?

סיכום

סוכרת היא מחלה פרוגרסיבית שהטיפול באינסולין צפוי בה כחלק מהמחלה הטבעי של המחלה. מינון סוגי האינסולין והאנלוגים לאינסולין הקיימים כיום, מאפשרים התאמה אישית של הטיפול.

אין אחרות דעים בשאלת טיפול הבחירה וברור שצריך להביא את נתוני המטופל כגורם העיקרי לבחירת הטיפול. למרות זאת ניתן לסכם כי אצל מרבית המטופלים המתחילים טיפול באינסולין, שיש להם ערכי גלוקוז בוקר מעל 130-140 מ"ג% ו-HbA1c אצלם נמוך מ-10%, כדאי להתחיל טיפול בזריקת אינסולין אחת, אינסולין בזאלי לפני השינה או בבוקר. במרבית המקרים תינתן עדיפות לאנלוגים החדשים לאינסולין, לנטוס ולבמר, עקב הפחות אירועי ההיפוגליקמיה שצפוי בהם.

במטופלים עם רמות גלוקוז בוקר מתחת ל-130 מ"ג% אך שלמרות זאת ה-HbA1c אצלם גבוה, אין טעם בהתחלת טיפול באינסולין בזאלי וכדאי לכלול בטיפול מרכיב מהיר של אינסולין, לעיתים קרובות בצורה של תערובת אינסולין.

השימוש בתערובת אינסולין יכול לשמש כקו ראשון, אך בגלל פשטות הטיפול באנלוגים הבזאליים, הטיפול באמצעות תערובת אינסולין נדחק כיום לעיתים קרובות לקו שני.

לאחר התחלת הטיפול הראשוני באינסולין, עם השנים, רוב החולים יצטרכו שילוב של טיפול השולט גם ברמות הגלוקוז בצום וגם ברמתו שלאחר הארוחות.

ד"ר ענת צור, מרפאות סוכרת בקהילה, ירושלים

תוספת אינסולין לחולי סוכרת סוג 2: שיקולים בבחירת הטיפול

- דגם עליות הסוכר: כבר מהבוקר או בעיקר לאחר ארוחות?
- הסיכון להיפוגליקמיה והשלכותיה על המטופל
- יעדי האיזון האישיים
- מידת הענות המטופל
- יש לבחור צורת טיפול שהמטופל יוכל לעמוד בה!

אפשרות טיפול 1: השימוש באינסולין בזלי ארוך טווח – התחלה וטיסרציה

- א. המשיך את הטיפול התרופתי כמקודם (לעיתים קרובות יש לדדת בטיפול התרופתי בהמשך)
- ב. הוסף זריקה אחת של אינסולין במינון 10 יחידות או 0.2-0.1 יח' לק"ג של אנלוג ארוך של אינסולין (לנטוס או לבמר) בבוקר או לפני שינה, או NPH (אינסולטר, הומולין N או NPL) לפני השינה.
- ג. התאם את מנת האינסולין (כל 5-3 ימים) למידות עצמיות של סוכר בצום
- הוסף 2 יחידות אם רמות הסוכר 120-180 מ"ג% או הוסף 4 יחידות אם רמת הסוכר מעל 180 מ"ג%*
- * ההמלצות לתוספת משתנות בין כחוטקולים.
- ד. נסה להגיע ליעד נלקוט בצום מ-100 מ"ג% אם הדבר יכול להיעשות בבטחה

אפשרות טיפול 2: שימוש בתערובת אינסולין – התחלה וטיסרציה

- א. הפסק את הטיפול התרופתי בתרופות הגורמות להפרשת אינסולין (סקרטגוניס)
- ב. התחל מתערובת אינסולין (לרוב 25/75 או 30/70) 1x או 2x ביום מנה התחלתית 10-6 יחידות לפני האוכל בתערובת תגלה יש להוסיף 30-דקות לפני האוכל בתערובת עם אנלוג קצר יש להוסיף 10-15 דקות לפני האוכל
- ג. עלה במינון האינסולין לפי ערכי הסוכר בקפיצות של 2-4 יחידות:
- עלה במינון אינסולין בבוקר עד להשגת רמות ערב רצויות (לרוב סביב 80-120 מ"ג%)
- עלה במינון אינסולין בערב עד להשגת רמות בוקר רצויות (לרוב סביב 80-120 מ"ג%)
- יש למדוד ערכי סוכר מדי פעם בצהריים ולפני השינה על מנת לזמן את הטיפול בהתאמה כשעוה אלה כתוצאה מהמשך עלייה באינסולין (מהווה גורם מכיל בהעלאת המינון) לעיתים תידרש תוספת זריקת אינסולין בצהריים
- ד. בדוק לפי עקומת הסוכר אם שינוי מרכיב האינסולין הקצר ישפר את האיזון
- ה. יש יתרון לתערובת אנלוגים בכך שזמן ההמתנה לאוכל קצר יותר ויש כחות ארועי היפוגליקמיה

יתרונות השימוש בתערובת אינסולין

למרבית החולים יש הפרעה הן ברמות הגלוקוז בצום והן לאחר האוכל. הטיפול באינסולין משולב נותן מענה לדרשות לאינסולין בזאלי ופרנדיאלי בזריקה אחת.

ישנם מספר סוגי תערובות וניתן להתאים את מרכיבי האינסולין הקצר והארוך לצורכי המטופל.

הטיפול ב-2 זריקות של תערובת אינסולין יעיל יותר (ברוב המקרים) מטיפול בזריקה אחת של אינסולין בזאלי, בעיקר במטופלים עם רמות התחלתיות גבוהות של HbA1c ואצל מי שיש לו עליית גלוקוז בולטת בעקבות אכילה.

הטיפול בתערובת אינסולין קל יותר משיטת טיפול משולב בזריקת אינסולין בזאלי וזריקות בולוס לפני הארוחות.

חסרונות הטיפול בתערובת אינסולין

הטיפול, שאינו מאוד פיזיולוגי, מחייב סדר יום יציב עם תכולת פחמימות קבועה יחסית.

קיים סיכון מוגבר להיפוגליקמיה בלילה בגלל שיא פעולת ה-NPH שניתן כבר בערב.

קיים סיכון מוגבר לרמות גלוקוז גבוהות בבוקר.

אפשרות טיפול 3: שיטת ה"באזל - בולוס" נחשבת כפיזיולוגית ביותר. שיטה זו של מתן אינסולין בזאלי ארוך או בינוני טווח ואינסולין מהיר "בבולוס" לפני כל ארוחה, היא שיטת טיפול מקובלת. היא משמשת בדרך כלל כטיפול המשך של אופציית הטיפול באינסולין בזאלי, באלו מהמטופלים שטרם הגיעו ליעד האיזון הרצוי. בחלק מהמטופלים מותחל הטיפול באינסולין מלכתחילה כטיפול משולב ב-4 זריקות.

אפשרות טיפול 4: הזרקת אינסולין פרנדיאלי,

3 הזרקות ביום, ללא אינסולין בזאלי. גישה זו לא מקובלת בארץ אך משתמשים בה במקומות שונים בעולם. מחקר APOLLO הינו מחקר מעניין שפורסם לאחרונה ב-LANCET⁴. במחקר בחנו שיטת טיפול זו, באינסולין מהיר המוזרק 3 פעמים ביום לפני כל ארוחה, כנגד זריקה אחת של אינסולין בזאלי פעם אחת ביום, במשך 44 שבועות. תוצאות המחקר העלו מידת איזון דומה בין שתי הקבוצות, אבל שיעור אירועי ההיפוגליקמיה היה גבוה יותר מפי 4 בקבוצת האינסולין המהיר.

מחקר ה - T-4

מחקר ה-T-4 הינו מחקר שנועד לבדוק יעילות ובטיחות של מספר גישות להתחלת טיפול באינסולין בחולי סוכרת לא מאוזנים. נבדקו 3 גישות טיפוליות: תערובת אינסולין 2X ביום, אינסולין מהיר לפני ארוחות 3X ביום, אינסולין בזאלי 1-2X ביום. תוצאות השנה הראשונה של המחקר האמור להימשך 3 שנים התפרסמו ב-NEJM⁵ 2007.

מידת איזון דומה הושגה בקבוצות האינסולין המהיר ובזו של תערובת האינסולין. מידת איזון פחותה הושגה באלו שטופלו באינסולין בזאלי (למעט במטופלים שהתחילו עם HbA1c נמוך מ-8.5% בהן התוצאות היו דומות בכל הקבוצות). אירועי היפוגליקמיה היו רבים יותר בקבוצת האינסולין הפרנדיאלי והמועטים ביותר בקבוצת האינסולין הבזאלי.

מבחינת ההצלחה הכללית באיזון הסוכרת היו תוצאות המחקר מאכזבות מה (יתכן בגלל בעיה באלגוריתם הטיפול), אך הן חיזקו את הטענה שלא ברור אם אינסולין בזאלי הוא השיטה הטובה הבלעדית. בתוצאות השנה הראשונה ניתן רמז לכך

1. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B: 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 29:1963-1972, 2006

2. 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 26:3080-3086, 2003

3. Global Guideline for Type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. Diabet Med 23:579-593, 2006

4. Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, Owens DR, Bradley C, Linn T: Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. Lancet 371:1073-1084, 2008

5. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S, Levy JC: Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. N Engl J Med 357:1716-1730, 2007

חסימה כפולה של מערכת ריין-אנגיוטנסין-אלדוסטרון בנפרופתיה סוכרתית

סקירת התרופות היעילות בהורדת לחץ דם, בהקטנת הפרשת האלבומין בשתן ובהגנה מפני ירידה בתפקוד הכליות

פרופ' מוטי רביד

הכליה היא ראי מודמן למתרחש במערכת הקרדיווסקולרית. אלבוטנרדיה מסמנת סיכון יתר להתקדמות מואצת של מחלת כליה בחולי סוכרת ומצביעה בו זמנית על סיכון מוגבר להתפתחות טרשת עורקים ומחלות הנובעות ממנה – מחלת לב כלילית ומחלות העורקים הדיקפיים ועורקי המוח^{1,2}. המנגנון הפאטופיסיולוגי האחראי לשינויים בשתי המערכות – הכלייתית והקרדיווסקולרית – הוא מערכת הריין-אנגיוטנסין-אלדוסטרון³. (תרשים מס' 1).

האלבומין המסתכן דרך הממברנה הגלומרולרית מסמן קיום נזק כלייתי ומבשר מחלת כליה עתידית. האלבומינוריה אינה רק סמן לנזק אלא גם עדמת נזק כיוון שהאלבומין והגלובולינים המופרשים דרך הגלומרולרית הם טוקסיים לאינטרסטיציום, גורמים לפרוליפציה של תאים וליריב רקמת הביניים ועל ידי כך לגדילת חלל הביניים ועליית הלחץ התוך גלומרולרי ונזק לדפנות כלי הדם. השינוי באלבומינוריה כתוצאה מהתערבות טיפולית, מסמן את התקדמות מחלת הכליות לאחר מספר שנים. ככל שהירידה באלבומינוריה גדולה יותר, כך עיכוב התקדמות מחלת הכליות משמעותי יותר⁴. לכן, לצד ההתמודדות עם גורמי הסיכון העיקריים בחולי סוכרת – יתר לחץ דם, דיסליפידמיה ודיאבטס/היפוגליצמיה, מהווה הקטנת הפרשת האלבומין בשתן מטרה ראוייה, במיוחד בחולים עם נפרופתיה (אלבומינוריה מעל 300 מ"ג ב-24 שעות), אך גם באלה המראים מקוראלבומינוריה (30-299 מ"ג/24 שעות) ואף בחולים שבהם נמדדה אלבומינוריה נמוכה מ-30 מ"ג/24 שעות, כיוון שהמתאם בין האלבומינוריה לבין התקדמות מחלת הכליה תקף גם ברמות נמוכות של הפרשת אלבומין המסווגות בתחום הנורמה⁵. יתרה מזו, כל עלייה בהפרשת אלבומין בשתן גם אם הערך החדש עדיין בתחום הנורמה (למשל עליה מ-10 ל-20 מ"ג ב-24 שעות) מבשרת האצה בירידה בתפקוד הכליות לאורך זמן ואף מסמנת פרוגנוזה רעה יותר לגבי התקדמות טרשת העורקים.

ככלל, הורדת לחץ הדם לערכים תקינים, כלומר שמירת לחץ הדם הסיסטולי בערכים נמוכים מ-130 מ"מ כספית היא ההתערבות הטיפולית

המשמעותית ביותר לגבי האטת הידרדה בתפקוד הכליות והקטנת הסיכון לאירועים קרדיווסקולריים^{6,7}. עם זאת, לתרופות שונות יש השפעה שונה על הורדת לחץ הדם לעומת הקטנת האלבומינוריה. לכן, עדיין לא קיים קונצנזוס רחב לגבי שילובי התרופות האופטימליים שיבטיחו שמירה על ערכי מטרה של לחץ הדם לטווח ארוך יחד עם הורדה קבועה של אלבומינוריה לטובת פרופיל חיובי של תופעות לוואי והיענות טובה של החולים⁸.

תרופות לטיפול ביל"ד

חוסמי האנגים המהפך אנגיוטנסין והאנגטניסטים לקולטנים לאנגיוטנסין, הן שתי קבוצות התרופות הנפוצות ביותר לטיפול ביתר לחץ דם בחולי סוכרת ובמיוחד בחולים עם נפרופתיה, גם אם ערכי לחץ הדם נותרים בגדר הנורמה. מחקרים רבים השוו את היעילות היחסית של שתי הקבוצות. תוצאות ההשוואה סוכמו במספר מתא-אנליזות שכולן הגיעו למסקנות דומות: לשתי הקבוצות השפעה דומה הן לגבי היעילות בהורדת לחץ הדם, הן בהקטנת הפרשת האלבומין בשתן והן בהגנה מפני ירידה בתפקוד הכליות⁹⁻¹¹. השוואת יעילות שתי הקבוצות לגבי המערכת הקרדיווסקולרית גם היא אינה מלמדת על יתרון יחסי של אחת מהן. לשתי קבוצות התרופות השפעה דומה על נסיגת היפרטרופיה של הלב השמאלי, על שיפור תפקוד הלב השמאלי בחולים עם מקטע פליטה נמוך מ-40% ועל הסיכון לאירועים קליניים במשך המעקב¹²⁻¹⁴. במיטת מרבית של תרופה בודדת משתי הקבוצות ניתן לצפות לירידה בלחץ הדם ב-8-12 מ"מ כספית ולהקטנת האלבומינוריה ב-30%. השפעת התרופות על הורדת לחץ הדם ניכרת יותר ככל שהערכים ההתחלתיים גבוהים יותר. הסיכון לירידה אורתוסטטית בלחץ הדם נמוך מאוד לגבי כל התכשירים משתי הקבוצות. מקרים בודדים נצפו בחולים שסבלו מאי ספיקת לב או בחולים עם נירופתיה אוטונומית בלטה. ההבדל היחיד בין שתי הקבוצות שניתן להצביע עליו הוא השיעור המתפתח ב-5%-7% מבין המטופלים בחוסמי האנגים המהפך לעומת שיעור האירעות שאינו שונה ממצב תחת טיפול באנגטניסטים לקולטני אנגיוטנסין.

לאור מרכזיותה של מערכת הריין-אנגיוטנסין באיזון לחץ הדם ובמהלך מחלת הכליות וכלי הדם בחולי סוכרת, עלתה מאליה השאלה האם חסימה כפולה של המערכת תהיה יעילה יותר במניעת נזקים לאברי מטרה מאשר שימוש במיטת מרבית של תרופה אחת. מחקרים קליניים רבים ניסו להשיב על שאלה זו, אולם רובם בחרו בדרך הקלה והתמקדו בתוצאות ביניים שונות שאינן בהכרח מלמדות על התוצאה הסופית. רוב המחקרים החסימה הכפולה הייתה באמצעות השילוב של חוסמי רצפטורים לאנגיוטנסין ומעכבי האנגים המהפך¹⁵⁻¹⁷, אולם נבדקו גם שילובים של כל אחת מקבוצות אלה עם מעכב הפרשת ריין, האליסקין¹⁸ ועם חוסמי הרצפטורים לאדוסטרון^{19,20}. התוצאות בכל סוגי הצירופים מאוד דומות זו לזו: השילוב משיג הורדה נוספת בערכי לחץ הדם בסדר גודל של 5-7 מ"מ כספית, ירידה נוספת באלבומינוריה בשיעור של כ-30% וכן, בעבודות בהן נבדק פרמטר זה, האטה נוספת בירידה בתפקוד הכליות לעומת תרופה בודדת. היתרון היחסי של השילובים נשמר לעומת כל אחת מן התרופות הבודדות ללא הבדלים משמעותיים ביניהן¹⁷. השילובים השונים גורמים לעלייה מסוימת אך משמעותית ברמת האשלגן, תופעת לוואי הבולטת במיוחד בחולי סוכרת והיא בעלת משמעות רבה בחולים עם תפקוד כלייתי ירוד^{21,22}.

התצפיות שהובילו למחקרים

ההיגיון הפאטופיסיולוגי שעמד מאחורי תכנון המחקרים בהם נבדקו שילובי תרופות שגרמו לחסימה כפולה של מערכת הריין-אנגיוטנסין, נבע מתצפיות שהראו עלייה חוזרת ברמות האנגיוטנסין בסרום לאחר הידרדה הראשונית בהשפעת טיפול בחוסמי האנגים המהפך²³ (תמונה מס' 1) וכן התצפיות בדבר העלייה ברמות אדוסטרון לאחר היריב הראשוני על ידי חסימה בודדת של המערכת²⁴. בעוד שאין מתאם בין העלייה החוזרת ברמת האנגיוטנסין לבין ערכי לחץ הדם הנותרים מאותנים תחת טיפול, הרי העלייה ברמת אדוסטרון קשורה בעלייה באלבומינוריה (תמונה מס' 2). בחסימה כפולה של המערכת ניתן להראות הגנה טובה יותר על האינפרסטרקטורה של הכליה,

להופיע ביותר שאת בחולי סוכרת עם נפרופתיה שלחלקם ממילא נטיה להיפרקלמיה. מתסכל לקרוא שברוב המסיע של המחקרים ההשוואתיים בתחום זה חסרים נתונים על תופעות הלוואי של התכשירים השונים שנבדקו. רק במיעוט המחקרים יש נתונים על הפסקת הטיפול מסיבות הקשורות ושאינן קשורות לתרופות עצמן. מספרי החולים שדיווחו על הפסקת לקיחת התרופות כה קטן עד שלא ניתן ללמוד רב על הסבילות של התכשירים השונים ואף לא על בטיחותם.

מאמר מערכת מצוין²² סיכם את התועלת שבשיטת קבוצות המחקרים בקביעה כי תרומתן החשובה ביותר של המומא-אנליזות והסקירות הגדולות הוא בכך שהן מבליטות את מה שאנו לא יודעים. לגבי טיפולים משולבים אין בידינו נתוני בטיחות לגבי חולים עם תפקודי כליות לקויים ואין לנו נתוני אמת לגבי התקרבות מחלת הכליות וזאת המידע העיקרי הגור מהתנהגות האלבומינוריה במשך תקופת המחקר.

על מנת לקבל תשובות אמיתיות יש צורך במחקרים גדולים, לטווח של מספר שנים, שיכללו חלוקה אקראית של החולים לשלוש קבוצות מקבילות שיטופלו במעבבי האנדים המופך, באנטגוניסטים

אירועים קרדיווסקולריים או שהייתה בהם ירידה ניכרת בתפקוד הכליות היה קטן מאוד ולכן ההבדלים בין הטיפול בחסימה כפולה לבין תרופה בודדת לא הגיע למשמעות סטטיסטית באף אחת מן העבודות ואף לא במומא-אנליזה של כולן גם יחד.

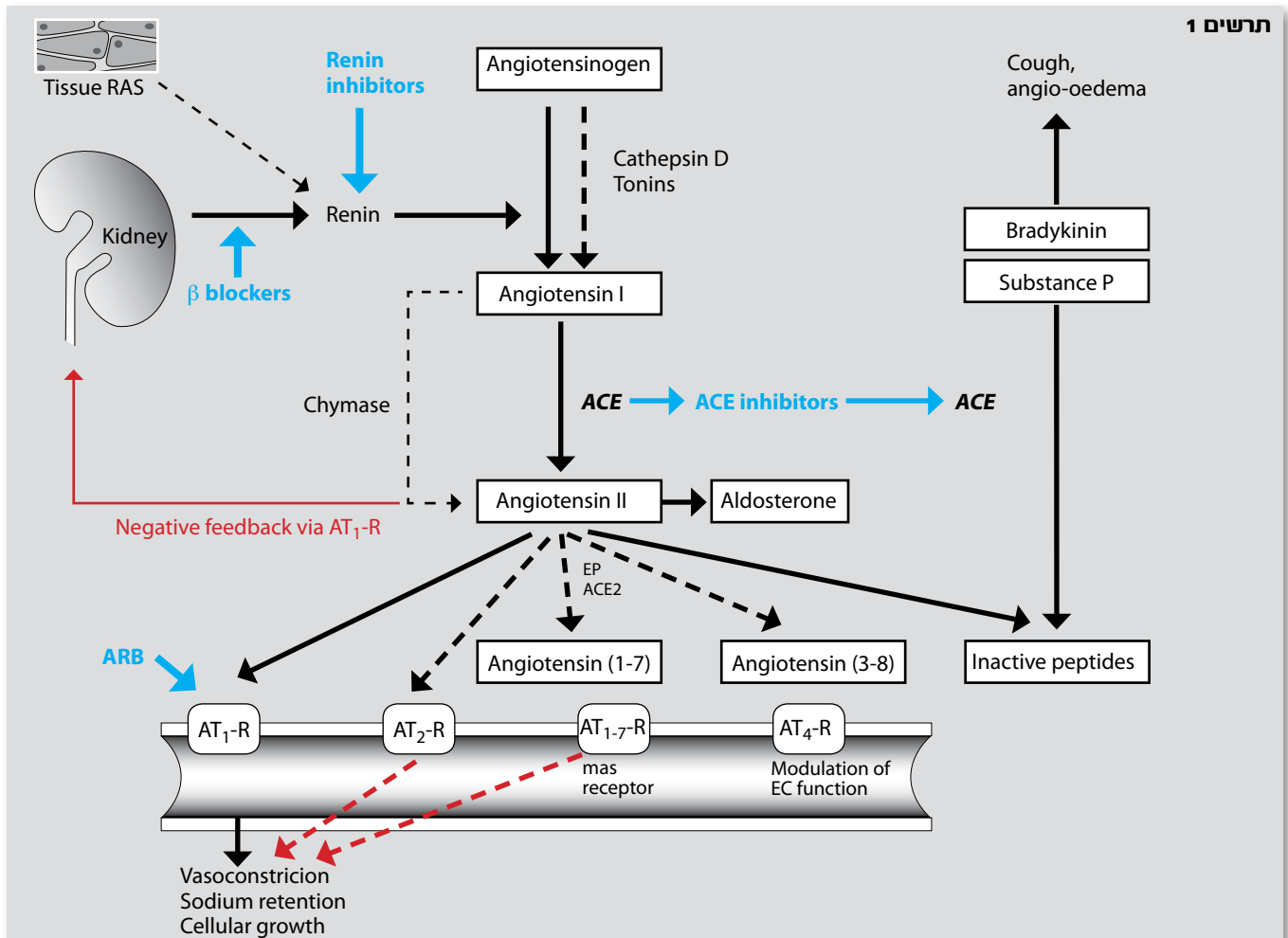
מחקרים קליניים בהם נערכה השוואה בין חסימה כפולה של מערכת הרנין-אנגיוטנסין לבין טיפול באחד התכשירים מקבוצה זו בצירוף תרופה אחרת להורדת לחץ הדם כמו חוסם תעלות סידן^{26,27}, הראו יעילות דומה מאוד של שני סוגי הציודים בכל הפרמטרים שנבדקו כלול הורדת לחץ הדם, הקטנת האלבומינוריה והגנה על אברי מטרה.

השפעת התרופות

בטיחות התרופות השונות היא בעיה ההולכת ומחריפה עם משך הטיפול כיוון שבחלוף הזמן יותר ויותר חולים מפתחים מחלת כליה והירידה בתפקוד הכליות מחייבת בקרה מודיקת ותכופה יותר של השפעות התכשירים השונים על מאזן האלקטרוליטים ועל הפילטרציה הגלומרולרית. הההשפעות הקשות של היפרקלמיה בחולי אי ספיקת לב שטופלו בשילובים של חוסמי איס ואנטגוניסטים לאנגיוטנסין²¹ יכולות

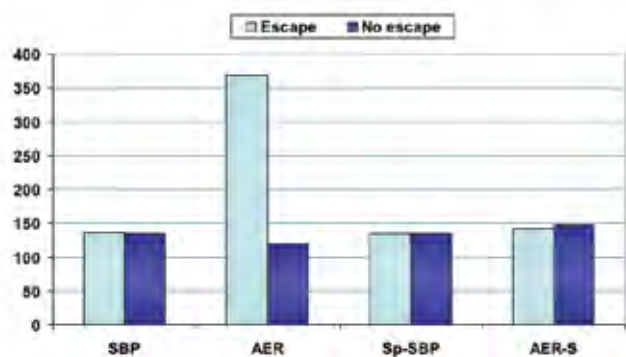
במיוחד על המסנן הגלומרולרי והפרוצטים²⁵. התצפיות הקליניות הרלוונטיות, עד כה, מחייבות להסתייג מהמלצה גורפת להשתמש ביותר מתרופה אחת מבין מעבבי מערכת הרנין-אנגיוטנסין בחולים עם נפרופתיה סוכרתית וזאת החולים בהם האלבומינוריה עולה על 1 גרם ביממה. מחקר על 405 חולי נפרופתיה סוכרתית⁷ לא מצא יתרון בהורדת אלבומינוריה ובשמירה על תפקוד הכליה בחולים שקיבלו טיפול משולב ברמפיריל ואירבטרטן לעומת אלה שטופלו ברמפיריל ופליצבו. הסקירה המקיפה של קונו וחבריה¹⁷ מגלה את המגבלות של מרבית המחקרים בתחום זה. למרות המספר הגדול של המחקרים אין בידינו תשובות לשאלות רבות הנוגעות הן ליעילות היחסית של התכשירים השונים כבודדים או בצירוף עם תרופות מקבוצות אחרות לעומת טיפול כפול חזן, ואולי בעיקר, לבטיחות לטווח ארוך. אף שהסקירה מכסה יחד ניסיון על למעלה מ-6000 נבדקים, הרי מחצית המחקרים נמשכו פחות מחצי שנה והמחצית האחרת שכנתה באופטימיות "מחקרים ארוכי טווח" כללית עבודות עם מעקב בן 6-12 חודש בלבד. משך המחקר הקצר כל כך גרם לכך שמספר הנבדקים שבהם תועדו

תרשים 1



Aldosterone Escape

Sato A et al. Hypertension 2003;41:64-8

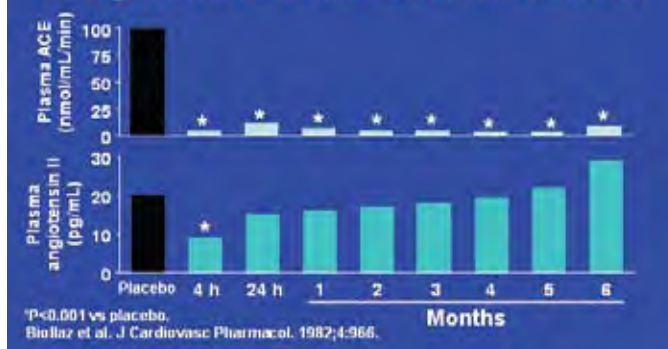


תמונה 2

מעל ל-0.5 גרם ליממה למרות השגת ערכי לחץ דם תקינים, מומלץ לנסות ולהוסיף תרופה שנייה, מהקבוצה הנגדית לתרופה שהחולה כבר מקבל. בחולים עם לחץ דם רסיסטנטי, כלומר ערכי לחץ דם גבוהים מערך המטרה למרות טיפול בשלוש תרופות, אין יתרון להוספת תרופה שנייה מקבוצת חוסמי מערכת רנין-אנגיוטנסין על פני כל תרופה אחרת. במספר מחקרים נטען כי בחולים אלה דווקא הוספת אלדוסטרון או אפילרן מביאה להורדה יעילה של לחץ הדם בהשוואה לתרופות אחרות.

מוטי רביד, פרופסור לרפואה פנימית, הפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל אביב, המרכז הרפואי מעייני הישועה, בני ברק

Angiotensin II Escape With Long-Term ACE Inhibitor Treatment



תמונה 1

המנתקת מהורדת לחץ הדם, אינם בנמצא. זולת ההשוואות שכבר הפכו להיסטוריות בין תרופות החוסמות את מערכת הרנין-אנגיוטנסין לבין חוסמי בטא ובמיוחד האטנולול (מחקר הלייף רדומי) מראים כל המחקרים מידה שווה של הגנה על אברי מטרה בהורדה שווה של ערכי לחץ הדם. לכן, ההמלצות של כל האיגודים המדעיים הגדולים בארה"ב ובאירופה לגבי טיפולי הבחירה בנפרופתיה סוכרתית כוללות תרופת בסיס מבין חוסמי מערכת הרנין-אנגיוטנסין, עלייה הדרגתית במינון בכפוף לסבילות החולה והיעדר תופעות לוואי והוספת תרופות מקבוצות אחרות, בעיקר תיאורידים וחוסמי סידן, עד להשגת ערכי לחץ דם בתחום ערכי המטרה והורדת האלבומינוריה אל מתחת ל-0.5 גרם ליממה. בחולים בהם נותרת אלבומינוריה

לאנגיוטנסין ובשילוב תרופות משתי הקבוצות גם יחד.

עד שהיו בידע תוצאות מחקרים כאלה נדרש ניטור זהיר מאד של רמות האשלגן ושל תפקוד הכליות בחולים עם נפרופתיה סוכרתית המטופלים בצירוף שתי תרופות.

בחולים בהם האלבומינוריה אינה ניכרת, אין עד היום אפילו הוכחה לכאורה ליעילות עודפת של איזשהו צירוף תרופות. עד כה, מידת איזון לחץ הדם אל ערכי מטרה היא הגורם המכריע בהגנה על הכליה ועל כל אברי המטרה^{21,14}. אף על פי שמאמרים רבים כוללים את המשפט הידוע על ההשפעה המיטיבה על הכליה שאיננה קשורה להורדת לחץ הדם, הרי נתונים בדוקים המראים השפעה מגינה ארוכת טווח של איזון מן התרופות,

רשימת מקורות

- Smith GL, Masoudi FA, Shlipak MG, et al. Renal impairment predicts long-term mortality after myocardial infarction. *J Nephrol* 2007; 20:646-55.
- Sukhija R, Aronow WS, Kakar P, et al. Relation of microalbuminuria and coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2006; 98:279-81.
- Lim HS, MacFadyen RJ, Lip GY. Diabetes mellitus, the rennin-angiotensin-aldosterone system and the heart. *Arch Int Med* 2004; 164:1737-48.
- de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from the RENAAL Study. *Kidney Int* 2004; 65:2309-20.
- Berman N, Hostetter T. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension. *Am J Kidney Dis* 2008; 51:370-2.
- Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, et al. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy. Results from the RENAAL Study. *Arch Int Med* 2003; 163:1555-65.
- Bakris GL, Ruliope L, Locatelli F, et al. Treatment of microalbuminuria in hypertensive subjects with elevated cardiovascular risk: results of the IMPROVE trial. *Kidney Int* 2007; 72:785-6.
- Tolo RD. Proteinuria reduction: mandatory consideration or potion when selecting an antihypertensive agents? *Curr Hypertens Rep* 2005; 7:374-8.
- Barnett A. Preventing renal complications in type 2 diabetes: results of the diabetics exposed to telmisartan and enalapril trial. *Am J Nephrol* 2006; 17:132-5.
- Matchor DB, McCrory DC, Orlando LA, et al. Systematic review: Comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Int Med* 2008; 148:16-29.
- Lim SC, Koh AF, Goh SK, et al. Angiotensin-receptor antagonists vs angiotensin-converting enzyme inhibitor in Asian subjects with type 2 diabetes and albuminuria – a randomized cross-over study. *Diabetes Obesity Metab* 2007; 9:477-82.
- Matos JP, de Lourdes-Rodrigues M, Ismerim VL, et al. Effect of dual blockade of the rennin angiotensin system in hypertensive, type 2, diabetic patients. *Clin Nephrol* 2005; 64:180-9.
- Weir MR. Effects of rennin-angiotensin system inhibition on end organ protection: can we do better? *Clin Ther* 2007; 29:1803-24.
- Hilgers KF, Mann JF. ACE inhibitors versus AT(1) receptor antagonists in patients with chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1100-8.
- Mackinnon M, Shurraw S, Akbari A, et al. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:8-20.
- Abe H, Minatoguchi S, Ohashi H, et al. Renoprotective effect of the addition of losartan to ongoing treatment with an angiotensin-converting enzyme inhibitor in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Hypertens Res* 2007; 30:929-35.
- Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, et al. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the rennin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Int Med* 2008; 148:30-48.
- Rachmani R, Levi Z, Lidar M, et al. Considerations about the threshold value of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus: lessons from an 8-year follow-up study on 599 patients. *Diab Res Clin Pract* 2000; 49: 187-94.
- Wrenger E, Muller R, Moesentin M, et al. Interaction of spironolactone with ACE inhibitors or angiotensin-receptor blockers: analysis of 44 cases. *BMJ* 2003; 327:147-9.
- Schojdet KJ, Rossing K, Juhl TR, et al. Beneficial impact of spironolactone on nephropathy-range proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2006; 70:536-42.
- Jaurink DN, Mandani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the randomized aldactone evaluation study. *N Engl J Med* 2004; 351: 543-51.
- Parfery P. Inhibitors of the renin-angiotensin system: proven benefits, unproven safety. 23. van de Val RM, Plokker HW, Lok DJ, et al. Determinations of increased angiotensin II levels in severe chronic heart failure patients despite ACE inhibition. *Int J Cardiol* 2006; 106:367-72.
- Schojdet KJ, Andersen S, Rossing P. Aldosterone escape during blockade of the renin-angiotensin system in diabetic nephropathy is associated with enhanced decline in glomerular filtration rate. *Diabetologia* 2004; 47:1936-9.
- Reiser F, Mundel P. Dual effects of RAS blockade on blood pressure and podocyte function. *Curr Hypertens Rep* 2007; 9: 403-8.
- Ogihara T, Nakao K, Fukui T, et al. Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risk. *Hypertension* 2008; 5:393-8.
- Ruggenenti P, Fassi A, Llieva AP, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetics. *N Engl J Med* 2004; 351:1941-51.

טיפול חדשים לסוכרת סוג 2

מערכת האינקרטין: אגוניסטים לרצפטור ל-GLP-1 ומעכבי האנזים dipeptidyl peptidase (DPP)-IV בסוכרת סוג 2

ד"ר זהר לנדאן, ד"ר חוליו וינשטיין

מאחר ותרופה זו ניתנת בזריקה, נעשה מאמץ לפתח תרופה פומית שמטרתה הגברת מסלול האינקרטין. עיכוב פעולת האנזים DPP-4 מאריך את זמן מחצית החיים של האינקרטינים הנאטיביים. באוקטובר 2006 אישרה רשות המזון והתרופות האמריקאית לשימוש את מעכב אנזים ה-DPP-4 הראשון, sitagliptin (januvia) כטיפול יחיד או בשילוב תרופות נוספות.

אגוניסטים לרצפטור ל-GLP-1 Exentide (Byetta)

האקסנטייד התגלה בחיפוש אחר פפטיד פעיל ביולוגית; חומר זה מצוי בארס לטאה הנקראת Gila Monster ולפי מבנהו מיוצר הפפטיד הסנתטי. לחומר הסנתטי exendin-4 רצף דומה בכ-50% לרצף חומצות האמינו ההומניות של GLP-1. פפטיד זה עמיד מפני אינאקטיבציה על ידי DPP-4. זמן מחצית החיים שלו 60 עד 90 דקות, והעלייה ברמתו בפלזמה נמשכת 4 עד 6 שעות לאחר מתן החומר תת-עורית. רמתו המירבית בפלזמה מגיעה לכ-211 פיקוגרם למל' כאשר מורק מיון תת עורי של 10 מיקרוגרם⁹.

תרופה זו אושרה לשימוש במרבית מדינות העולם וגם בישראל. מחקרים מראים כי לתרופה יכולת הורדת HbA1c ממוצעת של כ-1% ומביאה לירידה ממוצעת במשקל של כ-4.5 ק"ג. יעילותה בעיקר בהורדת רמת הגלוקוז שלאחר ארוחות (ירידה של כ-60 מג' לדציליטר) אך גם ברמת הגלוקוז בצום (ירידה של כ-10 מג' לדציליטר).

בגלל השפעת התרופה על עיכוב התרוקנות הקיבה נצפות תופעות לוואי של בחילות והקאות (בכ-40% מהחולים⁹). כמו כן דווח על שלשול, כאבי ראש וסחרחורות. תופעות הלוואי אינן שכיחות וחומרתן קלה עד בינונית. במקרים ספורים בלבד הטיפול הופסק בשל

בשל אינאקטיבציה אנזימטית מהירה על ידי DPP-4 ופניו כלייתי³. GIP ו-GLP-1 נקשרים לרצפטור ממשפחת ה-G proteins. הרצפטור ל-GIP מבוסס בעיקר על גבי תאי הבטא ובמידה נמוכה יותר ברקמת השומן ובמערכת העצבים המרכזית. לעומתו, הרצפטור ל-GLP-1 מבוסס על גבי תאי אלפא ובטא בלבד וברקמות נוספות כמו מערכות העצבים המרכזית והפרפרית, לב, כליה, ריאה ומערכת העיכול. שפעול שני הרצפטורים על גבי תאי הבטא בלבד גורם לעלייה מהירה ברמת cAMP וסידן תוך תאי, המביאים לאקווציטוזיס של אינסולין התלוי ברמת הגלוקוז⁴. גירוי ממושך יותר של הרצפטורים לאינקרטינים גורם לעלייה בייצור האינסולין וגירוי לשגשוג של תאי הבטא⁵. שפעול של שני הרצפטורים מביא לעמידות מפני אפופטוזיס ושיפור חיות של תאי הבטא הן בבליי חיים והן בתאי בטא אנושיים בתרבות⁶. בהתאם לפיזור הרצפטורים ל-GLP-1, GLP-1 מעכב הפרשת גלוקגון, התרוקנות קיבה, עיכול מזון ומקדם ניצול גלוקוז על ידי מנגנונים עצביים⁷ אשר תורמים אף הם לבקרת רמת הגלוקוז. חשוב לציין כי עיכוב הפרשת הגלוקגון תלוייה ברמת הגלוקוז וכי יכולת הפרשת גלוקגון כתגובה להיפוגליקמיה אינה מופרעת על ידי נוכחות רמות פרמקולוגיות של GLP-1⁸. האינקרטינים עוברים אינאקטיבציה מהירה על ידי האנזים dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), דבר המביא לזמן מחצית חיים קצר ביותר (של דקות). בחולי סוכרת סוג 2 מסלול האינקרטין מוחלש, עובדה שהביאה חוקרים רבים לפתח תרופות המעורבות במסלול זה.

באפריל 2005 אישרה רשות המזון והתרופות האמריקאית (FDA) לשימוש את האינקרטין המימטי הראשון, Exenatide (Byetta), אנלוג לרצפטור של GLP-1 אשר עמיד לפירוק על ידי DPP-4, כטיפול נוסף לחולי סוכרת סוג 2.

הבנת השפעת 'אפקט האינקרטין' על הפתופיזיולוגיה של סוכרת סוג 2 הביאה לפיתוח קבוצה חדשה של תרופות היפוגליקמיות. אפקט האינקרטין מתייחס להגברה בהפרשת אינסולין תלוי - גלוקוז על ידי פפטידים שמקורם מהמע. פפטידים אלו מופרשים בנוכחות מזון או גלוקוז במערכת העיכול. התיאוריה הקשורה לאפקט זה התגבשה מהתצפית כי העמסת גלוקוז פומית מביאה להפרשת אינסולין רבה יותר בהשוואה לרמת ההפרשה הנצפית לאחר העמסת גלוקוז תוך ורידית דומה בכמותה¹. פעולת האינקרטינים תלויה ברמת הגלוקוז ופעילותם יורדת ברמת גלוקוז נמוכה מ-150 מ"ג לדציליטר. אפקט האינקרטין מושג על ידי שני פפטידים עיקריים: GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide) ו-GLP-1 (glucagon-like peptide). GIP מיוצר בתאי K האנטרואנדוקריניים בתרסריון ובג'אנום. רוב ה-GLP-1 מיוצר על ידי תאי L האנטרואנדוקריניים באילאום הדיסטלי ובמע, הגס, אך רמתו עולה, כמו זו של GIP, תוך מספר דקות מהתחלת האכילה. נראה כי שילוב של מערכת סיגנלים אנדוקריניים ועצביים מעורבים בהפרשה המוקדמת של GIP-1, עוד לפני הגעת מזון למעי הדק הדיסטלי ולמע הגס. תוארו תאי L גם בתרסריון ובג'אנום. לא ידוע מה תרומת המעי הדק והגס לעלייה המהירה והמוקדמת ברמת GLP-1. בנוסף לגירוי להפרשת אינסולין, הורמונים אלו מעורבים גם בויסות תנועתיות המעי, הפרשת חומצת קיבה ואנזימים מהלבד, התכווצות כיס המרה וספיגת המזון.

רמת GLP-1 בפלזמה בצום, נעה בין 5 ל-10 פיקומול לליטר. לאחר התחלת אכילה, רמתו מגיעה לטווח שבין 10 ל-20 פיקומול לליטר². רמות GLP-1 ו-GIP יורדות במהירות

תופעות הלוואי. חומרת הבחילות יורדת עם הזמן. נמצאה שכיחות היפוגליקמיה גבוהה יותר בחולים אשר טופלו ב-Byetta וסולפונילאוריא, אך נראה כי אירועים אלו קשורים לטיפול בסולפונילאוריא (לא נצפתה עליה בשכיחות היפוגליקמיה במטופלים ב-Byetta ומטפורמין). מומלץ להתחיל את הטיפול במינון נמוך (5 מקג' ליום) ולהעלות למינון המירבי בהדרגה (10 מקג' פעמיים ביום) כשעה לפני ארוחת בוקר וערב. בפיתוח מצויים אנלוגים נוספים של GLP-1 שייתנו פעם ביום (Liraglutide) ואף פעם בשבוע (LAR).

מעכבי האנזים DPP-4 [sitagliptin (januvia), vildagliptin (galvus)]

התצפית כי GLP-1 עובר אינאקטיבציה מהירה (אחרי 2 עד 3 דקות) על ידי האנזים DPP-4 הביאה לפיתוח מעכבי פרוטאזה ספציפיים המונעים את הירידה המהירה ברמת GLP-1 לאחר ארוחה. DPP-4 הינו אנזים שכיח המצוי ברקמות רבות, כמו כבד, ריאה, כליה, מערכת העיכול, לימפוציטים ותאי אנדותרל. הורמונים גסטרואינטסטינאליים, נירופפטידים, ציטוקינים וכימוקנים מהווים סובסטרט לאנזים זה, וביניהם GIP ו-GLP-1. מהמחקרים הפרה-קליניים עולה כי למעכבי האנזים השפעות דומות לאנלוגים של GLP-1, הכוללות גירוי להפרשת אינסולין, עיכוב הפרשת גלוקגון ושימור מסת תאי בטא. אולם הם אינם מביאים לעיכוב בפינוי הקיבה ולירידה במשקל. נראה כי הדבר נובע מרמה לא קבועה של GLP-1 אקטיבי במתן מעכבי DPP-4. פותחו מעכבי DPP-4 רבים המעכבים את האנזים באופן ספציפי ופוטנטי לאחר מתן פומי. באופן טיפוסי, חומרים אלו מביאים לעיכוב של 80% ויותר של פעילות האנזים. לאחרונה אושר בישראל השימוש ב-sitagliptin (januvia). תרופה זו מורידה את רמת HbA1c בממוצע בכ-0.8%. תרופה זו ניתנת פומית, פעם ביום, במינון של 100 מג'. דלקות של הנוז-פרניקס ושל דרכי השתן, כאבי בטן וראש הינן תופעות הלוואי אשר דווחו

בשימוש בתרופה זו. בסך הכל לא דווח על תופעות לוואי משמעותיות.

השוואה בין אגוניסטים לרצפטור ל-GLP-1 ומעכבי אנזים DPP-4

מתן: exenatide ניתן על ידי זריקה תת-עורית פעמיים ביום ואושר לטיפול בחולי סוכרת סוג 2 לא מאוזנים עם טיפול פומי, לעיתים קרובות כתחליף להתחלת טיפול באינסולין. מעכבי DPP-4 ניתנים פומית פעם ביום, ניתן להשתמש בהם כטיפול ראשוני או כתוספת לטיפול פומי אחר.

איוון הסוכרת: מבחינת ירידה ברמת HbA1c, לא נמצא הבדל משמעותי בין האגוניסטים למעכבים. שניהם מביאים לירידה מתונה בערכי HbA1c (כב - 0.7 עד 1%) ובתלות ב-HbA1c ההתחלתי.

ירידה או מניעת עליה במשקל: ירידה במשקל נצפתה במטופלים באגוניסטים השונים בעוד שהטיפול במעכבים מונע עלייה במשקל.

תופעות לוואי: תופעות לוואי גסטרו-אינטסטינליות ובעיקר בחילות קשורות לטיפול באגוניסטים ולא תוארו בטיפול במעכבי DPP-4.

התרופות קיבה: האגוניסטים גורמים לעיכוב בפינוי הקיבה. אפקט זה לא קיים במעכבי DPP-4.

ההבדלים בירידה במשקל, התרופות הקיבה ותופעות הלוואי הגסטרו-אינטסטינליות קשורים לרמות הנמוכות יותר של GLP-1 המושגות עם הטיפול במעכבי האנזים ביחס לאגוניסטים לאחר ארוחות.

הוספת קבוצת תרופות חדשה למאגר התרופות לטיפול בחולי סוכרת סוג 2 הינה דבר מבורך. תרופות ממשפחה זו, אנלוגים ל-GLP-1 ומעכבי אנזים DPP-4, מביאים לשיפור בגליקמיה, עם הורדה משמעותית יותר של רמת הגלוקוז שאחרי ארוחה והשפעה מיטיבה על המשקל (האנלוגים) או ללא השפעה על המשקל (מעכבי האנזים). לאנלוגים יותר תופעות לוואי גסטרואינטסטינליות מלמעכבים האנזימטיים, בעוד שבטיפול במעכבים נצפו מעט יותר

זיהומים של דרכי הנשימה העליונות ובדרכי שתן וכן יותר כאבי ראש.

הירידה המתונה בערכי ה-HbA1c (1% ו-0.7% באגוניסטים ובמעכבים בהתאמה) אינה מפתיעה מאחר ופעולתם היא דרך הגברת הפרשת אינסולין והורדת הפרשת גלוקגון. עוד חשוב לציין כי רמת ה-HbA1c הממוצעת של המשתתפים במחקרים הינה 8% בעוד שבמחקרים ישנים יותר רמת ה-HbA1c גבוהה יותר (בטווח שבין 9%-10%) וידוע כי כאשר איוון הסוכרת טוב יותר, השפעת כל טיפול תהיה מתונה יותר. הטיפול בתרופות אלו מביא לירידה בערכי גלוקוז בצום וכן אחרי ארוחות. נמצא כי ההשפעה רבה יותר ברמת הגלוקוז שאחרי ארוחות. נקודה זו מהותית מאחר וההשפעה דווקא על רמת הגלוקוז שאחרי ארוחה עם התרופות הקיימות אינה מספקת. דבר חשוב הינו שכיחות אירועי היפוגליקמיה: שכיחות נמוכה של אירועי היפוגליקמיה נצפתה בכל המחקרים אשר בדקו את התרופות האינקרטיניות. דבר זה מהווה יתרון לטיפול באינקרטינים על פני תרופות מקבוצות אחרות. יש לזכור כי יש סכנת היפוגליקמיה בייחוד כאשר משלבים את הטיפול עם תרופות אחרות המביאות להפרשת אינסולין. במצבים אלו יש להתאים את מינון התרופות המביאות להפרשת אינסולין.

לסיכום, תרופות מקבוצת האינקרטינים מהוות אופציה טיפולית חדשה עבור חולי סוכרת סוג 2 עם יעילות מתונה על איוון הסוכרת והשפעה טובה על המשקל. חולים עם עודף משקל, תפקוד תאי בטא שמור, אשר מצויים בסכנת היפוגליקמיה יכולים ליהנות מטיפול בקבוצת תרופות זו. קבוצת תרופות זו הינה תוספת חשובה לארסנל התרופות בסוכרת סוג 2.

ד"ר זהר לנדאו, היחידה לסוכרת, המרכז הרפואי ע"ש א. וולפסון, ד"ר חוליו וינשטיין, היחידה לסוכרת, המרכז הרפואי ע"ש א. וולפסון

1. Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ, Jr., Arai Y: Plasma Insulin Response to Oral and Intravenous Glucose Administration. J Clin Endocrinol Metab 24:1076-1082, 1964
2. Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, Hughes TE, Michelsen BK, Holst JJ: Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. J Clin Endocrinol Metab 86:3717-3723, 2001
3. Orskov C, Wettergren A, Holst JJ: Biological effects and metabolic rates of glucagonlike peptide-1 7-36 amide and glucagonlike peptide-1 7-37 in healthy subjects are indistinguishable. Diabetes 42:658-661, 1993
4. Drucker DJ, Philippe J, Mojsov S, Chick WL, Habener JF: Glucagon-like peptide I stimulates insulin gene expression and increases cyclic AMP levels in a rat islet cell line. Proc Natl Acad Sci U S A 84:3434-3438, 1987
5. Drucker DJ: The biology of incretin hormones. Cell Metab 3:153-165, 2006

6. Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, Li Calzi S, Khoury N, Noshmeh H, Bertolotto C, Di Mario U, Harlan DM, Perfetti R: Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. Endocrinology 144:5149-5158, 2003
7. Burcelin R, Da Costa A, Drucker D, Thorens B: Glucose competence of the hepatoportal vein sensor requires the presence of an activated glucagon-like peptide-1 receptor. Diabetes 50:1720-1728, 2001
8. Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K, Holst JJ, Nauck MS, Ritzel R, Hufner M, Schmiegel WH: Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers. J Clin Endocrinol Metab 87:1239-1246, 2002
9. BYETTA®. exenatide injection. Package insert.

רשימת מקורות

ציטוקינים, פתופיזיולוגיה וטיפול עתידיים למחלת הסוכרת

המחקרים, הטיפולים והתכשירים החדשים לחולי סוכרת סוג 1-2

גניה אהרון-חננאל (פרושיצקי),
ד"ר שרה צנגן

מתווכים דלקתיים בסוכרת סוג 1

כיוון שסוכרת סוג 1 הינה קודם כל מחלה אוטואימונית, משתתפים בה כל מרכיבי מערכת החיסון "Poly clonal immune activation". בהתפתחות המחלה ישנה חידרה של תאי מערכת החיסון לאיי הבלב. המאקרופאגים מפרשים ציטוקינים שונים כגון-TNF-alpha, IL-1-beta, ו-INF-gamma אשר גורמים לירידה בפעילות ובמסה של תאי ה-beta. כמו כן, תאי T עוזר (Th) משפיעים על תאי B להפריש גורמים כנגד תאי ה-beta. בנוסף, משתתפים בתגובה NK cells ותאי T cytotoxic ואפקטורים שונים כגון FAS ו-FAS ligand הגורמים אף הם לירידה בפעילות ובמסה של תאי ה-beta.

מתווכים דלקתיים בסוכרת סוג 2

דלקת כרונית קיבלה בשנים האחרונות תשומה לב רבה כמנגנון פתופיזיולוגי במחלות שונות. לאחרונה, מחקרים רבים מראים מעורבות של מתווכים דלקתיים גם בסוכרת סוג 2. ציטוקינים המופרשים בזמן דלקת, נחשבים כגורם תנגודת לאינסולין ברקמות פריפריות. לאחרונה תוארו ציטוקינים המשפיעים גם על ירידה בתפקוד ובמסה של תאי ה-beta. מקורם של המתווכים הדלקתיים הללו מרקמות שונות. ברקמת השומן, האדיפוציטים משחררים את ההורמון לפטין אשר חשיפה ממושכת אליו גורמת לאפופטוזיס של תאי ה-beta. בנוסף, ציטוקינים המופרשים מרקמת השומן כמו TNF-a (יחד עם ציטוקינים נוספים) ו-IL-6 הפועל בסניגריזם עם IL-1, גורמים לירידה בפעילות והרס תאי ה-beta. בהתייחס ל-innate immune system המאקרופאגים ותאי האנדוילאליים מעלים את הריכוז בדרום של הציטוקינים, IL-1-beta, IL-6, TNF-a. הציטוקינים הללו מעודדים את הכבד להפריש Acute phase proteins ובכך מורידים את יכולת תאי ה-beta להפריש אינסולין ואף עלולים להוביל לאפופטוזיס.

מנגנון הפגיעה בתאי ה-beta הנגרמת על ידי ציטוקינים

כאמור, ציטוקינים ובעיקר IL-1-beta, נחשבים כאפקטורים פתולוגיים האחראים לאפופטוזיס בסוכרת סוג 1 ו-2, אך הרס מאסיבי של תאי ה-beta דורש פעילות סינרגיסטית של מספר ציטוקינים יחד. מנגנון הפעולה של ה-IL-1 מערב מספר מסלולים

מחלת הסוכרת הינה הפרעה אנדוקרינית נפוצה בעולם ושכיחותה נמצאת בעלייה מתמדת⁵. באדם בריא, רמות הגלוקוז נמצאות תחת פיקוח קפדני ונשמרות בטווח מצומצם בין 3.3-6.7 mmol/l. עלייה בלתי מרוסנת של רמות הגלוקוז בדם (Hyperglycemia), גורמת לחוסר איזון של רמות הסוכר בדם של חולי הסוכרת. מחלת הסוכרת היא בהרבה מקרים משנית להפרעות במטבוליזם הפחמימות, השומנים והחלבונים. מרבית חולי הסוכרת שייכים לשתי קבוצות עיקריות¹:

סוכרת סוג 1: מחלה אוטואימונית כנגד תאי ה-beta, שבאיי הבלב. רמות אינסולין, ההורמון הרגולטורי העיקרי האחראי על ויסות רמות הסוכר בדם, נמוכות מאוד בחולים אלו.

בסוכרת סוג 1 התגובה האימונית מזכירה באופייה Type 4 hypersensitivity, כלומר, הסתגנות תאים חד גרעיניים (Mononuclear cells) כגון מאקרופאגים לתוך האיים. אינטראקציה בין תאים מציגי האנטיגן (Antigen presenting cell) ובין תאי T ותגובה ארוכת טווח המערבת בין השאר מרכיבים שונים של מערכת החיסון כגון- ציטוקינים, כמוקינים, ורדיקלים חופשיים.

התוצאה הסופית של הפעלת מערכת אלה, מובילה להרס ייחודי ומאסיבי של תאי ה-beta.

סוכרת סוג 2: מוגדרת כמחלה מולטיפקטוראלית ומתבטאת על ידי חוסר יכולת של איי הבלב לייצר כמות מספקת של אינסולין בכדי לשמור על רמת גלוקוז תקינה במצב של תנגודת לאינסולין.

היכולת הבסיסית של תאי ה-beta להפריש כמות אינסולין מספקת כתגובה לעלייה בריכוז הגלוקוז תלויה בתפקוד תאי ה-beta ובכמותם. ב-10%-20% מהאוכלוסייה, הבלב האנדוקריני לא מסוגל להסתגל לשינויים בתנאים ואלה יהפכו סוכרתיים. סוג זה של סוכרת מהווה כ-90% מחולי הסוכרת בעולם.

האם שתי מחלות אלה שונות לחלוטין אחת מהשנייה?¹

למרות האטיולוגיות השונות, ישנם מספר מרכיבים דומים בין שני סוגי הסוכרת:

◀ בשתי המחלות הרס תאי ה-beta מופיע בסופו של תהליך ומוביל לחוסר יחסי או מוחלט של אינסולין.

◀ תגובה חיסונית והפרשה של ציטוקינים מופיעה בשני סוגי הסוכרת בדרגות שונות של חומרה.



שונים. IL-1 β נקשר לרצפטור על פני תאי ה-IL-1R1) ומתחיל שרשרת של אירועים אשר מובילה להפעלת חלבוני עקה (MAP/SAPK). חלבונים אלה מורחנים חלבונים רבים ביניהם IL-1 β אשר נמצא בקומפלקס ציטופלזמי יחד עם NF- κ B. הפוספורילציה של IL-1 β משחררת את NF- κ B ומאפשרת לו לעבור לגרעין ולשפועל את תהליך האפופטוזיס. במחקרים אחרונים הוכנס לאוניברסיטת גן הויצור חלבון I κ B superrepressor שאינו עובר פוספורילציה ולכן אינו משחרר NF- κ B. בתאי בטא של חולדה שהודבקו בוירוס זה, נצפתה כניסה מועטה יותר לאפופטוזיס כתגובה לחשיפה ל-IL-1 β - INF- γ . כמו כן, חשיפת התא ל-IL-1 β גרמת ככל הנראה לעלייה ב-iNOS (Inducible nitric oxide synthase). העלייה באזורים זה גרמת כ-4-6 שעות לאחר החשיפה ל-IL-1 β - וגרמת לייצור נרחב של NO. למרות שתפקידו המדויק של NO בגרימת נזק לתאי ה-IL-1 β אינו ברור עדיין, ההנחה היא שיש לו תפקיד בעיבוד הפעילות ואפופטוזיס של תאי ה-IL-1 β . מחקרים אחרונים הראו שקשירה של IL-1 β לרצפטור התאי מזרזת טרנסלוקציה של PKC δ לממברנה הפלזמטית. השערה היא ש- δ PKC מייצב את ה-mRNA של אנזים ה-iNOS ובכך מעודד יצירה של NO. כאשר נעשה שימוש באמצעים פרמקולוגיים על מנת לעכב δ PKC, נראה שבטייפ ה-iNOS בתגובה ל-IL-1 β - וייצור ה-NO מעוכב. מנגנון הפעולה של INF- γ : ציטוקין זה נקשר לרצפטור INF- γ Receptor וגורם לדימרזציה של הרצפטור בצדו הציטופלזמי. לאחר הדימרזציה, הרצפטור קושר חלבוני JAK1/2 אשר מופעלים על ידי זרחון. אל חלבוני ה-JAK1/2 נקשרת מולקולת STAT1, המודימריזציה של המולקולה זרחונה על ידי JAK 1/2 גורמת לאקטיבציה של המולקולות, לכניסתם לתוך הגרעין הפעלה של יצירה וביטוי caspase 1 הקשור ישירות באפופטוזיס (גם IL1 עובר דרך מנגנון ה-STAT/JAK בנוסף ל-NF κ B). T NF-a: ציטוקין זה פועל דרך שני רצפטורים - P60 ו-P80. מבטא בכל סוגי התאים וכן בתאי ה-IL-1 β . לעומתו, P80 מבטא אך ורק על גבי תאי מערכת החיסון ותאים אנדויליאליים. לשני הרצפטורים מבנה חוץ תאי זהה ומבנה תוך תאי שונה. החלק התוך תאי של הרצפטור P60 מכיל Death Domain אשר חסר לרצפטור P80. הפעלת הרצפטור P60 בתאי ה-IL-1 β גורמת לאקטיבציה של NF- κ B וחלבוני SAPK/MAP וכן מסולולי JNK p38-1 הקשורים כולם לאפופטוזיס תאי ה-IL-1 β . סידן: מחקר רב הוקדש לתפקיד הסידן באפופטוזיס בכלל ואף תפקיד ראשי באפופטוזיס של תאי ה-IL-1 β . מחקרים קליניים הראו שתאי ה-IL-1 β שהודגרו בסרום

הנלקח מחולים בסוכרת סוג 1, עברו אפופטוזיס תאי שהיה תלוי סידן דרך תעלות L-type voltage-gated. מחקרים אחרים הראו שהגדרת איי לנגהנס מחולדות עם הציטוקין IL-1 β למשך שעותיים מעודד כניסת סידן לתאי ה-IL-1 β דרך תעלות L-type voltage-gated ומתן פרמקולוגי של חוסמי התעלות הללו מונע אפופטוזיס תאי. בנוסף, מחקרים באיי לנגהנס של עכבר, הראו שחשיפה כרונית של תאי ה-IL-1 β לתערוכת IL-1 β עם INF- γ , גרמת לעלייה בפעילות תעלות תלוי סידן אחרות מסוג T-type אשר מעלות רמות סידן בציטוזול וגרמות לאפופטוזיס. חיזוק נוסף לתפקיד החשוב של הסידן באפופטוזיס המושרה על ידי ציטוקינים הוא הימצאותו של חלבון Calbindin-D28k אשר קושר סידן חופשי בציטוזול וביטוי ה-mRNA של חלבון זה מדוכא על ידי תערוכת הציטוקינים INF- γ , IL-1 β ו-TNF-a.

טיפול

טיפול הבחירה כיום בסוכרת סוג 1 ובחלק גדול מחולי סוכרת סוג 2 ממושכת הוא מתן אינסולין חיצוני על מנת לאזן את רמות הגלוקוז בדם, למנוע Glucotoxicity ולמנוע סיבוכים. מחקרים רבים תרמו רבות להבנת התהליכים הדלקתיים המתרחשים בסוכרת סוג 1 ובסוכרת סוג 2 והובילו לטיפולים חדשניים. כפי שהראנו, מחקרים הוכיחו שהציטוקין IL-1 β - משחק תפקיד חשוב ביותר בעיבוד פעילות ובאפופטוזיס של תאי ה-IL-1 β , ולכן הקטנת או מניעת פעילות הציטוקין תקטין את ההשפעה ההרסנית שלו על התאים. לאחרונה פותח תכשיר המכיל את האנטגוניסט כנגד הרצפטור התאי ל-IL-1 β IL-1-Receptor Antagonist ("Anakinra") (Recombinant Human Receptor Human Receptor הידוע בשמו העממי "כנרת"). תכשיר זה הוא מעכב תחרותי של הציטוקין IL-1 β הנמצא באופן טבעי בגוף האדם ותפקידו להגן על תאי ה-IL-1 β מפני הפעילות ההרסנית של הציטוקין. במחקרים אחרונים נמצא כי כמותו של אנטגוניסט זה יורדת בחולי סוכרת סוג 2. הפיתוח החדש של Anakinra (כנרת), נועד להתערב במאזן בין המעכב התחרותי IL1 Receptor Antagonist IL-1 β - לטובת

במחקר קליני שנערך לאחרונה בדנמרק ושווייץ על 70 חולי סוכרת סוג 2, ניתנה ה-Anakinra בתור תרופה בהזדקנה מתחת לעור פעם ביום. המחקר נמשך כ-13 שבועות. במהלך המחקר החולים המשיכו לקבל טיפול תרופתי רגיל וכן לא היה שינוי בהרגלי התזונה או באורח החיים בזמן המחקר.

בגמר הטיפול נצפתה ירידה של 0.33% בערכי המוגלובין A1C לעומת ה-baseline בקבוצת מקבלי ה-Anakinra ועלייה של 0.16% בקבוצת מקבלי הפלאסבו. יחס proinsulin/insulin ירד בצורה

משמעותית בקבוצת מקבלי ה-Anakinra לעומת ה-baseline ולעומת קב' מקבלי הפלאסבו. כמו כן, נראתה ירידה משמעותית בפעילות הדלקתית (IL-6, CRP) וברמות הגלוקוז לאחר מבחן העמסת סוכר בקבוצת מקבלי ה-Anakinra לעומת קבוצת מקבלי הפלאסבו. טיפול חדש זה פותח צוהר של תקווה עבור חולי הסוכרת, אך יש לזכור שדרוש עוד מחקר רב בנושא בטרם ניתן יהיה להגיע למסקנה סופית.

לסיכום, סוכרת סוג 1 ו-2 האם רב המשותף על השונה⁴ בסוכרת מרכיבים רבים של מערכת החיסון ומספר רב של ציטוקינים, Transcription factors, וליפידים ביאקטיביים המופרשים על ידי המערכת המטבולית והן על ידי המערכת החיסונית. מאקרופאגים ואדיפוציטים הם התאים המייסדים את הקשר בין המערכת המטבולית האחראית על מאזן האנרגיה בגוף לבין המערכת החיסונית האחראית על מנגנון ההגנה על הגוף. לא במקרה, השמנה קשורה ישירות למצב של דלקת כרונית הנוטלת חלק חשוב בתפתחותה של סוכרת סוג 2.

הקשרים האבולוציוניים ההדוקים בין מערכת אגירת השומן לבין המערכת האימונית מובילים אותנו למחשבה שסוכרת סוג 1 ו-2 אינן שתי מחלות הנבדלות לחלוטין אחת מהשנייה כפי שסברנו בתחילה.

המובן מאליו הוא, שמחקר רב עוד נדרש בתחום על מנת לבסס את הטענות הללו ולגלות את המנגנונים השונים בהם מתפתחות שתי המחלות ורכ הנסתר על הגלוי!

פיתוח טיפולים חדשניים המבוססים על מחקרים בסיסיים וקליניים מהווים את בסיס התובנות עליו נבנים הטיפולים החדשניים שתוארו במאמר זה.

ד"ר שרה צנן, היחידה לסוכרת, בית החולים הדסה עין כרם

גניה אהרון-חננאל (פרושיצקי), מסטרנטי ביחידה לסוכרת, בית החולים הדסה עין כרם

1. Donath MY, Storling J, Maedler K., Poulsen TM. Inflammatory mediators and islet beta-cell failure: a link between type 1 and type 2 diabetes; J Mol Med. 81: 455-470, 2003

2. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Volund A, Ehses JA, Seifert B, Mandrup-Poulsen T, Donath MY. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus; N Engl J Med. 356: 1517-1526, 2007

3. Maedler K, Sergeev P, Ris F, Oberholzer J, Joller-Jemelka H, Spinas GA, Kaiser N, Halban PA, Donath MY. Glucose-induced beta cell production of IL-1 β contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. J Clin Invest. 110: 851-60, 2002.

4. Boitard C, Efendic S, Ferrannini E, Henquin JC, Steiner DF, Cerasi E. A Tale of Two Cousins: Type 1 and Type 2 Diabetes. 54, Suppl 2: S1-S3, 2005

5. Fioretto P, Solini A. Antihypertensive treatment and multifactorial approach for renal protection in diabetes. J Am Soc Nephrol. Suppl 1:S18-S21, 2005

השתלת איי לבלב ע"ש לנגרהנס בחולי סוכרת

**רגישותם הרבה של
תאי הבלבל לתנאי
דלקת גורמת להרס
של רובם מספר שנים
לאחר השתלתם.
מחקר שנערך
באוניברסיטת בן גוריון
מנסה למנוע את דחיית
השתלים לטווח ארוך**

ד"ר אלי לואיס, סרק מזרחי

השעה אחת בלילה בדנור, קולורדו. אני מקבל טלפון מד"ר אלכס וייסמן, ראש הקבוצה להשתלות איי לבלב בחולי סוכרת בקולורדו: הגיע לבלב. להרפתקה הזו הסכמתי שבעיים לפני כן, בעודי עסוק בפוסט-דוקטורט במרכז המדעי והרפואי של קולורדו, הנרש: האימונולוגיה של דחיית שתלים. ד"ר וייסמן נתקל בפרסום מדעי שלטו שנע בשטות לשיפור החיוניות של איי לבלב עכבריים ואפילו שיפור בהשתלתם בעכברים סוכרתיים, הודות להוספת חלבון הנמצא באופן טבעי בגופו לפרוטוקול ההשתלה. מרכז הפקת האיים האנושיים ממקום מעבר לכביש מהמעבדה בה עסקתי, ולכן נח היה לממש שיתוף פעולה הדוק בין הקבוצות ולאפשר לקבוצתי מחקר הסליל איי לבלב אנושיים. לבלבים ראויים להפקת איים לצורך השתלה בחולי סוכרת חייבים להגיע מתורם שנפטר בסמוך לזמן התרומה, והיה יחסית בריא בזמן קצירת האברים, בעל סוכר דם תקין ובטווח גילאים ומשקל יחסית צר.

הפרוטוקול הנוכחי להפקת איי לבלב אנושיים והשתלתם בחולי סוכרת נבע מפרצת דרך של קבוצת מחקר בקנדה בשנת 2000¹. עד אז, הפקת האיים הייתה בלתי יעילה ולא נקיה מספיק משיירי רקמת לבלב בעלי פוטנציאל הרסני. כמו כן, הטיפול התרופתי האימונוסופרסיבי היה דיאבטוגני, היינו, טוקסי לתאי הבטא מייצרי האינסולין שבתוך איי הבלבל. הקבוצה בארמונטון, קנדה, הביאה

לשיפור ניכר בהפקת האיים ואף שיפרה את הטיפול התרופתי שתמך בשתל הזר; למעשה נותרו מכלל התרופות האימונוסופרסיביות רק אלו שאינן גורמות לסוכרת. כך, סטוראדיים וציקלוספורין הושמטו מהפרוטוקול ונרקח קוקטייל של שלוש תרופות המכוונות באופן ממוקד בצטיוקין החיוני לפעילות תאי T, אינטרלוקין-2 (IL-2). הפרסום הראשון של תוצאות הניסוי הקליני הוביל סוכרת New England Journal of Medicine כלל שבעה חולי סוכרת שנבחרו לצורך ההשתלה בשל היותם בלתי ניתנים לייצוב סביר באמצעות אינסולין חיצוני. כל השבעה קלטו איים אנושיים ונותרו בלתי-תלויים בהזרקות אינסולין גם שנה לאחר ההשתלה.

ההגנה בפני דלקת

אם השתלת איי לבלב באדם משיגה אי-תלות באינסולין, מודע התעניין ד"ר וייסמן בעבודת המחקר במעבדתו הנקודה שמשכה את תשומת ליבו הייתה ההגנה המשמעותית בפני דלקת, הגנה שנהנו ממנה איי לבלב עכבריים במחקר בו עסקנו. הפקת איים אנושיים משיגה, במקרה הטוב, חצי מליון איי לבלב. באדם בריא יש למעלה ממליון איי לבלב, אם כי בכל רגע נתון רק כשליש מהם נחוץ לשמירה תקינה של רמות הסוכר בדם. ולמרות זאת, אותם חצי מליון איי לבלב שמושתלים בחולה אינם מספיקים לייצוב את הסוכר בדמו ובאופן עקבי נדרש תורם נוסף כדי להגיע למאסה קרישית ויעילה של איים פעילים. מדוע? מסתבר שאיי לבלב רגישים מאוד לתנאי דלקת; בנזקחות ציטוקינים דלקתיים טיפוסיים מופסקת מיד יכולת ההפרשה של אינסולין, האיים מפרישים תוצרים הרסניים משלהם ותאיהם נכנסים למסלולי מוות שונים הסלילים נקרזים ואפופטוזיס². התהליך מתחיל, מסתבר, עוד בהיותם בבלב בתורם. הבלב הוא אחד האיברים האחרונים בסדר קצירת האיברים כך שמשך הזמן מאידוע המוות הוא גדול. כמו כן, ההוצאה הכירורגית של הבלב קוטעת את אספקת הדם לאיים אשר מפרישים בתגובה nitric oxide, חומר שמרפה שריר חלק, כדי להגדיל את זרימת הדם דרך מיטת הקפילרות הבנויה בתוכם. רמות nitric oxide מגיעות, עם זאת, לדגרת טוקסיות הגורמות לתאים להגיב בהפרשת ציטוקינים מזיקים.

פצצת ציטוקינים

הפגיעה באיים ממשיכה במהלך ההפקה האנזימטית והמכנית האלימה בה הם מופרדים מיתר רקמת

הבלב האקסוקרינית, תהליך אשר אורך שעות רבות. למעשה, כפי שתואר לאחרונה בכינוס מדעי בנושא השתלות, ניתן להגדיר את האי המושתל כלא-אחור מאשר 'פצצת ציטוקינים'. היכן מושתלים איי הבלב? האיים מוחלפים ישירות לווריד-השער הכבדי של החולה הסוכרתי לטובת התמקמות בסניטואידות. טכנית, ראוי לציין כי מהלך זה מהווה פריצת דרך בפני עצמו: החולה מורדם מקומית, חומר הדמיה מנחה את הרדילוג אל וריד השער והאיים מוחלפים דרך מחט ללא צורך בפתיחה ניתוחית של המושתל. אולם, הכבד רווי במאקרופאגים (תאי קופפר) בעלי יכולת תגובה מיידית לכל אורח בלתי רצוי. כמו כן, החשיפה המיידית לזרם הדם המושתל מעוררת אירועי קרישה סביב האיים. לבסוף, רמת החמצן השוררת בווריד השער נמוכה מהאופטימלי לתאים שנקטעו מאספקת הדם לפני למעלה משבע שעות. התוצאה, כפי שציין ד"ר וייסמן בביקורו הראשון אצלנו, הרג של כ-60% מהתאים המושתלים בתוך פחות מ-48 שעות בגוף המושתל. סטוראדיים, האלמנט האנטי-דלקתי היחיד שיכול היה למנוע דלקת בפרוטוקול המקורי, אינם עוד בפרוטוקול המעודכן.

אולם, הפתרון המכונן כלפי דלקת מוקדמת אינו מסוגל לתת מענה להתפתחות הקלינית הענומה שהתרחשה לאחר שנת 2000. למרות השיפור הניכר בהשתלת איים אנושיים תחת פרוטוקול אדמונטון בשנה הראשונה שלאחר ההשתלה, הישרדותם ותפקודם של האיים המושתלים לאחר חמש שנים נופל באופן קיצוני; פחות מ-20% מהמושתלים מצליחים לייצב סוכר ללא תלות באינסולין והיתר נאלצים לחזור ולהזריק אינסולין כפי שהזריקו לפני ההשתלה³. מה, אם כן, הורס את איי הבלב?

השתלת לבלב שלם, כאיבר, כרוכה באימונוסופרסיה מסיבית ואכן בדרך כלל תתקיים רק אם לחולה מתוכננת השתלה אחרת כגון כליה או כבד, כשמטריית האימונוסופרסיה נפרשת בלאו הכי, על קשת סיסיניה. אך האיים מהווים רק 1%-2% ממסת הבלב. הוצאתם מהבלב והזרקתם אל וריד השער בכבד מהווה נטל אנטיגני נמוך בהרבה מהשתלת לבלב שלם. לכן נראה היה לצוות בקנדה כי הכיסוי התרופתי יכול לרדת בעוצמתו מהכיסוי שמקבל איבר מושתל. אך הרף הטיפולי כנראה לא נמוך כפי שהיה נדמה והתקפה אימונולוגית קלאסית על השתל מתקיימת כמעט ללא מעצורים. כאן נכנס המחקר שמתנהל במעבדתו באוניברסיטת בן גוריון בנגב.

הגביע הקדוש של רפואת ההשתלה

תאי T רגולטוריים, או בשמם ההיסטוריים תאי T סופרסוריים, הם 'הגביע הקדוש' של רפואת ההשתלה כיום. תאים אלו יכולים לעודד מצב בו אין צורך באימונוסופרסיה היות והמושג איתו מתקף את השתל, בעודו מסוגל להתגונן באופן יעיל מפני אלמנטים זרים אחרים. התופעה מכונה סבילות חיסונית (tolerance). מדוע קיימים תאים כאלה בגופנו? קיומם מוסבר על ידי שתי תיאוריות עיקריות: הראשונה, תאי T רגולטוריים יכולים לדכא תגובות חיסוניות בלתי רצויות, הרי אינן רצויות להיות נתונים במצב תמידי של דלקת ומתקפה חיסונית. הסיבה השנייה כרוכה במניעת מחלות אוטואימוניות: האוכלוסייה הממונה על מניעת מחלות אלה היא תת קבוצה של תאי T רגולטוריים מולדים הקיימים אצלנו בטוף בכל עת. תאים אלו התפתחו בשלב מוקדם מאוד בחיים והם פועלים דרך עיכוב של אוכלוסיות תאי T אפקטוריים שחוקם מהסלקציה המוקדמת בתימוס. לעומתם, תאי T רגולטוריים בלתי-מולדים, פריפריים, מסוגלים להגן על שתלים מפני התקפת תאי T אפקטוריים הרסניים באופן ספציפי ותלוי-אנטיגן-השתלה. אך גורמים לתאי T רגולטוריים פריפריים להופיע בשתל? העניין לא כל כך פשוט. התאים נחקרים לאחרונה באופן נמרץ ומידע חדש זורם בכל יום. אחד הממצאים הראשונים שעלה קובע כי תאים אלה תלויים ב-IL-2 בכדי להתקיים. ממצא זה מסביר מדוע עכברי נוקאאוט לגן של IL-2 אינם מוגנים בפני דחית שתלים. למעשה, עכברים אלה מסוגלים לדחות שתלים באופן חריף ללא מפרע. הטיפול בפרוטוקול אדמונטון בבני אדם מושתלים גם כן חוסם באופן יעיל וכוונו את IL-2 - ולפיכך עדיין מתקיימת דחית שתל.

תאי T רגולטוריים מתחילים כתאי T נאיביים. תא נאיבי יכול להחליט לאיזה תא להתמין מיד לאחר פגישתו עם תא מציג אנטיגן, הקלאסי בהם הוא התא הדנדריטי. תאים דנדריטיים קיימים בכל רקמות גופנו באופן מפורש ותפקידם לאסוף אנטיגנים ולגרום אל קשריות הלימפה המנקזת לצורך הצגתם בתאי מערכת החיסון. שלב ההצגה יכול להיות יעיל ולחון את תא ה-T אל הסוג האלים, תא T אפקטורי, סרצוי במקרים של פלישת גורם זר. אולם הפרעה בקשר שנוצר בעת הצגת האנטיגן עשויה להביא לכך שתא ה-T הנאיבי לא יתפתח לכיוון האלים אלא לכיוון המגן, הרגולטורי. באם הכיוון האחרון נבחר, התא הרגולטורי יכול לעכב הכוונת תאי T לכיוון האפקטורי בקשריות הלימפה ובעצמו לגרום אל

האזור העשיר באנטיגן, השתל, להתמקם בו ולמנוע המשך מתקפה. למעשה, ללא דלקת, המערכת תתייחס לאירוע של זיהוי אנטיגן כאל 'אזעקת שווא', הרי ללא דלקת נראה כי אין סכנה אמיתית הנשקפת לאורגניזם. דלקת, הפקטור אשר נותר ללא מענה בהעדר סטרואידים בפרוטוקול אדמונטון, מהווה אם כן מרכיב הסרתי בהבשלה לכיוון מתקפה. הפחתה משמעותית בדלקת, לפי ממצאיו, יכולה להביא להתעוררות תאי T רגולטוריים בלימפה המנקזת ולאחר מכן בשתל עצמו.

אך נענו דלקת באופן דומה מספיק בכדי להשיג tolerance ומבלי להזיק למושג? קברצתו חוקרת חלבון בשם אלפא-1-אנטיטריפסין. חלבון זה מוכר בעיקר בזכות מחלת החסר בו הגורמת להתפתחות אמפיזמה ריאתית. מדובר באנטי-פרוטאז הנפוץ ביותר בדמנו, החלבון השלישי ברמתו במחזור הדם לאחר אלבומין וגורמים. הוא מיוצר בכבד ובריאה ועולה כ-acute phase response. החומר קיים כתרופה מזה למעלה משני עשורים לטובת חולים הסובלים מחוסר גנטי בו הוא נמצא בטוח לשימוש ברמות גבוהות מהנדרמה לאורך שנים. מחקרים מראים כי הוא מונע דלקת יעיל ביותר: הוא מעכב פרוטאזות אשר משפעות דלקת, מעכב את הפעלת מערכת השלש, מונע את פעילותם של שורה ארוכה של ציטוקינים דלקתיים ותנאים מסוימים מציג פעילות אנטי-אפופטוטית. בצלחת הוא מגן על איי לבלב כתנאי דלקת; בחיה השלמה, לפי ממצאיו שפורסמו ב-PNAS בעיתון 2005, הוא מונע הוסתת איי לבלב. החומר שאנו משתמשים בו במחקר הוא התכשיר הקליני הניתן לחולים אחת לשבוע בהזרקה תוך ורידית; לא זאת בלבד שאין עדות לעלייה בזהומים אופרטיביים במטופלים באלפא-1-אנטיטריפסין, ישנם דיווחים המצביעים על כך שתדירות דלקות הריאה במטופלים אלו נמוכה באופן משמעותי, תופעה שכל הנראה נובעת מעיכוב פרוטאזות ושמירה על שלמות הרקמה בעת דלקת.

תיקון סוכר

חולה סוכרתי תמיד יתלבט בין הזרקת אינסולין המפחית את נוקי הסוכר מחד ובין התופעות הכרוכות בכל אלטרנטיבה טיפולית חדשנית אחרת מאידך. אך תיקון סוכר באמצעות אינסולין אינו מושלם. בבנס מדעי בנושא סוכרת צוינו לאחרונה כמה ערכים שהדגישו עד כמה תיקון סוכר הדוק אינו בר-השגה בידי החולה בכלים הקיימים היום. כפי שהוצג על ידי נציג JDRE

(Juvenile Diabetes Research Foundation), אפילו חולי הסוכרת הממושעים ביותר (model patients) משיגים ערך נורמלי של סוכר בדמם במשך 30% מהזמן בלבד; במשך שניים בכל יום יהיו החולים היפוגליצמיים (למשל בלילה) ויתר הזמן דמם יכיל סוכר בטוח והיפוגליצמי המסוכן. האם רמת הסוכר תתרוקן בדמם באמצעות טכנולוגיות מעקב גלוקוז מתחכמות או באמצעות השתלת איי לבלב? שאלה זו תיענה בעתיד הקרוב, אני מקווה.

במרכז להפקת איי הלבב בדטרויט, שמונה בבוקר, הסתיימה הפקת האיים מהלבב שהגיע בלילה. הופקו רק 400,000 איים שדרגת ניקיונם לא מספקת. לצורך השתלה בחולה סוכרתי נדרשים חצי מיליון איים בדרגת ניקוי מינימלית בה רקמת הלבב הלא רצויה מופחתת למינימום. הצוות - טכנאים וסטודנט לפואה שעמלו על ההפקה בשעות האחרונות, מפנים אליי מבט מחויך. לפי ההנחיות, תאים אלה נמסרים כעת למחקר. ביום ממוצע במעבדתנו אני מפיק פחות מ-1,000 איים עכבריים לצרכי מחקר, והממצאים המתקבלים דוחקים מלייצג תאים אנטיגנים. הובלת איים ממרכז למרכז, מוהלך שהיה מאפשר ריסויות בהפקת האיים ונפוצות גבוהה של מרכזי מחקר והשתלה, גורמת לתמותה של עד 85% מהתאים ולכן אינה אידיאלית למחקר ולהשתלות בבני אדם. למרות שקיימים כ-50 מרכזים להפקת איי לבלב בעולם, מרכז ישראלי מעולם לא הוקם.

ניתן להניח כי לאחרונה המוטיבציה נפגעה מהערכון העטם של התוצאות ממאות מושתלים סוכרתיים. אולם בחוקר, אני חותם מאמר זה במסר של חיוניות ותקווה: התעשה המחקרית שתעקוף את המכשולים בדרך לריפוי סוכרת נשענת, באופן קריטי, על משאב חשוב זה. לטובת חולי הסוכרת בארץ ובעולם, אני תקווה שאכן נראה הקמת מרכז הפקת איי לבלב אנטיגנים ישראלי ואחריו פתיחת תכנית השתלה של איי לבלב במרכזים רפואיים רבים בארץ, כי הפתרון התרופתי שישמור על חיוניות השתלים לטווח ארוך יהיה, אף הוא, תוצרת כחול-לבן.

ד"ר אלי לואיס, מנהל מעבדה צעירה וחדשה לחקר השתלות וסוכרת בפקולטה למדעי הבריאות באוניברסיטת בן-גוריון בנגב. מרק מורחי, סטודנט לתואר שני החוקר השפעת אלפא-1-אנטיטריפסין על התמיינות תאי T רגולטוריים בעת השתלת איי לבלב. יצירת קשר עם כתוב המאמר: lewis@bgu.ac.il

1. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV: Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. N Engl J Med 343:230-238, 2000
2. Eizirik DL, Mandrup-Poulsen T: A choice of death—the signal-transduction of immune-mediated beta-cell apoptosis. Diabetologia 44:2115-2133, 2001
3. Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, Auchincloss H, Lindblad R, Robertson RP, Secchi A, Brendel MD, Berney T, Brennan DC, Cagliero E, Alejandro R, Ryan EA, DiMercurio

B, Morel P, Polonsky KS, Reems JA, Bretzel RG, Bertuzzi F, Froud T, Kandaswamy R, Sutherland DE, Eisenbarth G, Segal M, Preiksaitis J, Korbutt GS, Barton FB, Viviano L, Seyfert-Margolis V, Bluestone J, Lakey JR: International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. N Engl J Med 355:1318-1330, 2006
4. Lewis EC, Shapiro L, Bowers OJ, Dinarello CA: Alpha1-antitrypsin monotherapy prolongs islet allograft survival in mice. Proc Natl Acad Sci U S A 102:12153-12158, 2005

השתלת מח עצם עצמית כטיפול בחולים חדשים עם סוכרת סוג 1

חלון הזמן הקצר להתערבות אימונית בחולי
סוכרת 1 הוליד ניסוי קליני ראשון מסוגו.
לפניכם תוצאותיו

ד"ר מיכאל שפירא

השתלת מח עצם פותחה כפרוצדורה המיועדת בעיקר לטיפול במחלות ממאירות כגון לויקמיה, לימפומה, ומחלות ממאירות אחרות של מח העצם. בנוסף, קיים שימוש בפעולה זו במחלות חסר מח עצם או תוצרי (מולדים או נרכשים). את ההשתלה ניתן לבצע עם תאים שנלקחו מהחולה המושתל (השתלה עצמית) או מתורם אחר (השתלה אלוגנאית).

באופן כללי, מינון הכימותרפיה הניתן לחולה, מוגבל על ידי יכולתם של האיברים החיוניים של החולה להתמודד עם הנוזקים אותם גורמת הכימותרפיה. אחד מהאיברים הללו (המציג את המגבלה הראשונה במעלה) הוא מח העצם. מתן כימותרפיה במינון גבוה מדי לחולה, יגרום לנזק (לעיתים בלתי הפיך) למח העצם, דבר שיוביל לחסר בשלוש שורות הדם כולל התאים הלבנים, האדומים והטסיות. מצב זה המכונה פאנציטופניה (pancytopenia) מסכן את חיי החולה ועלול להוביל למותו בשל נטייה לזיהומים, דימום ואנמיה. עובדה זו מגבילה מאוד את מינון התרופות בפרוטוקולים הכימיים, ומורידה את סיכויי החלמת החולה.

מטרתה של השתלה עצמית היא לאפשר מתן כימותרפיה במינון גבוה מאוד לחולה ולקצר את זמן הפאנציטופניה. דבר זה מושג על ידי איסוף תאי אב המטופוייטים ממח העצם או מן הדם ההיקפי בזמן בו תפקוד מח העצם תקין, הקפאתם, מתן טיפול כימי רב עוצמה לחולה ללא התחשבות במגבלות מח העצם, ולאחריו עירוי

תוך וירידי של תאי האב המופשרים (בהפרש זמן הנקבע על ידי קצב פינוי התרופות מגוף החולה). תאי האב מתמקמים במח העצם ומשקמים אותו לאחר כ-14-21 יום. באמצעות טיפול זה, ניתן להשיג הפוגה ממושכת ואף ריפוי בחולים שלא הגיבו לטיפול הכימי במינונים השגרתיים.

סיבוכי השתלת מח עצם עצמית

הטיפול בהשתלה עצמית אינו נטול סיכון. מרבית החולים יסבלו מתופעות לוואי קצרות טווח של הטיפול הכימי כולל פגיעה במערכת העיכול (בחילות, הקאות, שלשולים, אי יכולת לאכול), בריריות (בעיקר בפה עם הופעת מוקוזיטיס), נטייה לזיהומים ודימומים בשל נייטרופניה וטרומבוציטופניה בהתאמה, אנמיה, נשירת שיער ועוד. תופעות הלוואי ארוכות הטווח השכיחות הן הפרעות גדילה, הפרעות הורמונליות, עקרות וכו'. ישנן תופעות נדירות יותר אבל משמעותיות ובכללן פגיעה בתפקוד איברים חיוניים כמו הריאות, הלב, הכליות והכבד והופעת סרטן שניוני (בדרך כלל של מח העצם). תוארה גם דיסרגולציה אימונית הגורמת להופעת מחלות אוטואימוניות לאחר השתלת מח עצם עצמית. בנוסף, קיימת לדאבונו גם תמותה מרעילות הטיפול, בשכיחות שנעה בין 3 לכ-10 אחוז.

השימוש בהשתלות מח עצם במחלות אוטואימוניות

מחלה אוטואימונית נובעת מזיהוי של אנטיגנים עצמיים על ידי מערכת החיסון כ-non self, תגובה אימונית כנגדם והופעת נזק רקמתי. ישנם חולים שלא מגיבים לטיפול מדכא החיסון השגרתי וגורלם נחרץ לאי ספקת האיבר המותקף ולעיתים אף למוות. בדומה למחלות ממאירות, גם במחלות אוטואימוניות משתמשים בשנים האחרונות בהשתלה עצמית¹. מטרת הטיפול הניתן אינה חיסול תאי גידול, אלא חיסול תאי מערכת החיסון (באופן בלתי ספציפי) והשגת שליטה על הקלון(ים) האוטואימוניים. מטרה זו מסובכת יותר מכיוון שתאי זיכרון של מערכת החיסון אינם בפאות חלוקה ורגישותם לכימותרפיה נמוכה. במטרה להשיג immune ablation מעבר למגבלת שלב חלוקת התא, משולבים בפרוטוקולי ההכנה להשתלה במחלות אוטואימוניות גם נוגדנים נגד תאי T או אוכלוסיות תאים אחרות של מערכת החיסון. כיום משתמשים בשיטה בטיפול בחולים עם מחלות אוטואימוניות קשות (כגון multiple sclerosis, SLE, rheumatic arthritis, inflammatory bowel diseases ועוד) שאינם מגיבים לטיפול הסטנדרטי ונמצאים בסכנת איבר או חיים.

אין לכלבל טיפול זה עם טיפול בתאי אב שמטרתו

לרתום את יכולת החידוש (renewal) של תאי אב מסוגים שונים וביניהם תאי אב ממוח העצם לשיקום רקמות² או בהשפעה האימונית של תאי אב מזנכיים ממוח העצם על מערכת החיסון³.

השתלת מח עצם עצמית במינון מופחת בחולים עם סוכרת סוג 1 בסמיכות לאבחנה

סוכרת סוג 1 הינה מחלה אוטואימונית המאופיינת באוכלוסיית תאי T התוקפת את תאי הבטא בבלבל. טיפולים המשפיעים על אוכלוסיית תאים זו - הן דרך דיכוי פעילות התאים או הפחתת מספרם והן דרך שינוי תכונותיה (אימונומודולציה) כגון מניעת פרוליפרציה, הראו יעילות בהאטת קצב התקדמות המחלה בעבר. מכאן ניתן להניח שקיים הגיון בטיפול אגרסיבי מרכז מערכת החיסון המביא ל"מחיקת" שורות תאי ה-T במחלה זו. לכן הועלה הרעיון של שימוש בכימותרפיה עם אפקט מרכז חיסון ונוגדנים נגד תאי T באופן שתואר לעיל בהשתלת מח עצם עצמית למחלות אוטואימוניות אחרות.

בשונה ממחלות אוטואימוניות אחרות, בסוכרת סוג 1, חלון הזמן להתערבות אימונית קצר. הטיפול צריך להינתן במהירות, לפני שהתהליך האוטואימוני יגרום לאי ספיקה בלתי הפיכה של תאי הבטא. ריצ'רד ברט (Richard Burt) מה-NIH וחוקרים נוספים מאוניברסיטת סן פאולו בברזיל, דיווחו בגיליון אפריל של JAMA על ניסיון קליני ראשוני בקבוצת חולים זו⁴.

בניסוי זה, טופלה קבוצה של 15 חולים עם סוכרת סוג 1 בין השנים 2003 ל-2006, בסמיכות לאבחנת המחלה (הגדרת החוקרים הייתה בתוך 6 שבועות (!) מהופעה קלינית של היפרגליצמיה ונוגדנים נגד GAD), במטרה לבחון את בטיחותה ויעילותה של השתלת תאי אב עצמיים. יש לציין, שהחוקרים הציעו את הטיפול לכ-100 חולים. מתוכם, נמצאו 52 מתאימים למחקר, אולם כאמור רק 15 הסכימו להשתתף בו. כצפוי, החולים היו צעירים (טווח גילאים 14 עד 31). כדי לאסוף את השתל, עברו כל החולים הכנה שגרתית להשתלה שכללה מתן ציקלופוסמיד (כימותרפיה עם אפקט לימפוליטי) במינון בינוני. לאחר יום הוחל במתן תת עורי של Granulocyte colony-stimulating factor (10 מקג/קג/יום) עד לביצוע איסוף תאי האב מן הדם ההיקפי. ההכנה להשתלה (המכונה immunoablative ומטרתה להשנות דיכוי חיסוני עמוק, בעיקר על ידי דיכוי תאי T) כללה טיפול שהינו יחסית מקובל בהשתלות עצמיות שכלל שוב ציקלופוסמיד, אך הפעם במינון גבוה (50 מג/קג/יום) למשך 4 ימים (החל מיום 5 ועד ליום 2 לפני ההשתלה) ונוגדנים פוליכלוניליים המיוצרים בארבת נגד תאי T מסוג טימוגלובלין במשך 5

ימים (החל מיום 5 ועד ליום 1 לפני ההשתלה). חמישה ימים לאחר ההשתלה, ניתן לחולים טיפול ב-Granulocyte colony-stimulating factor (5 מקג/קג/יום) כדי לזרז את קליטת השתל ולקצר את תקופת הניטרופניה.

בתקופת המחקר, בוצע מעקב קליני אחר רעילות הטיפול וההשפעה על הסוכרת (כפי שבא לידי ביטוי בצריכת האינסולין, רמות C-peptide, המוגלובין A1c ושל הנוגדנים נגד GAD).

רמת הגלוקוז הממוצעת של החולים לפני הטיפול הייתה 391 מג' % (טווח 130-612) ולכולם הייתה הסתמנות קלינית אופיינית לסוכרת שכללה השתנת יתר, שתית יתר וירידה במשקל. הזמן הממוצע מהאבחנה לתחילת הטיפול (איסוף תאי האב) היה 38.4 יום.

מהלך הטיפול היה אופייני להשתלת עצמית וכל החולים סבלו מתופעות הלוואי השגרתיות של טיפול כימי במינון גבוה כולל חום בתקופת הניטרופניה (febrile neutropenia), הפרעות של מערכת העיכול (כולל בחילות, הקאות ושלשול) ונשירת שיער. רק חולה אחד פיתח סיבוך קשה יותר בזמן ההשתלה. חולה זה סבל מדלקת ריאות קשה דו צדדית, ללא צמיחה של גורם מזהם ברור, ונוקט לטיפול בחמצן ובאנטיביוטיקה רחבת טווח. תופעת יוואי ארוכת טווח אחרת המדווחת, היא של חולה שפיתח לאחר זמן תת תרסיות אוטואימונית, אי ספיקת כליות זמנית ורבודמילויזיס שטופלו בהצלחה בהורמון התריס. החוקרים מדווחים שלמרות הטיפול הכימי החזק, רמת הורמוני המין היו תקינים ב-14 מתוך 15 החולים ושלחולה אחד נולד ילד שנתיים לאחר ההשתלה. למרבית המזל, לא מת אף אחד מן החולים.

החולה הראשון שטופל היה חולה סוכרת שסבל מקטואצידוזיס. מאחר ואצלו לא הייתה תגובה לטיפול הוא המשיך להשתמש באינסולין, החליטו החוקרים להגביל את אוכלוסיית המחקר לחולים עם סוכרת סוג 1 חדשה ללא קטואצידוזיס והוציאו אותו מהאנליזה הסטטיסטית. כל החולים טופלו במשטר אינסולין אחיד, שכלל איוון קפדני ומתן אינטנסיבי של אינסולין במטרה לשמור את האינסולין בצום מתחת ל-120 מג' % ושעתיים לאחר ארוחה מתחת ל-140 מג' %. מינון האינסולין הופחת ביחידה או שתיים אם היה לחולה אירוע קליני היפוגליקמי או רמת סוכר מתחת ל-90 מג' %.

לאחר מעקב ממוצע של 18.8 חודשים (טווח 7-36), 14 חולים הגיעו לאיוון גליקמי ללא צורך באינסולין. מתוכם, אצל אחד מן החולים, התגובה הייתה זמנית והוא חזר להשתמש באינסולין לאחר שנה. אצל כל הקבוצה, רמת הנוגדנים נגד GAD ירדה באופן משמעותי סטטיסטי לאחר חצי שנה מההשתלה והייתה יציבה לאחר שנה

ושנתיים. אצל חולה אחד, נעלמו הנוגדנים נגד GAD לחלוטין. רמות C-peptide לאחר ארוחה המשקפות את היצור האנדוגני של אינסולין עלו באופן משמעותי אצל רוב החולים. בהתאמה, הייתה ירידה ברמת המוגלובין A1c ול-13 מתוך 14 החולים הרמה הייתה מתחת ל-7% (עם דיאטה ופעילות גופנית כמומלץ לחולי סוכרת וללא כל טיפול תרופתי).

לסיכום, החוקרים הראו לראשונה בסוכרת סוג 1 השפעה ארוכת טווח של טיפול כימי ואימוני רב עוצמה המלווה בהשתלת תאי אב עצמיים בפרוטוקול ידוע שהיה בעל השפעה גם במחלות אוטואימוניות אחרות. הרעיון אינו חדש⁵, אך זו הפעם הראשונה שהוא מבוצע בחולי סוכרת סוג 1. התוצאות מרשימות גם בהשוואה לתרופות מרכזות חיסון אחרות החל מסטרואידים וכלה בנוגדנים מונוקלונליים שנוסו בחולים אלו. צריך לזכור שהתוצאות ראשוניות, יש צורך להגדיל את קבוצת החולים באופן משמעותי ועדיין אין מעקב ארוך טווח על התמדת ההשפעה של הטיפול כנגד הסוכרת ועל תופעות לוואי ארוכות טווח.

התמזל מזלם של החוקרים ואף חולה לא מת בתקופת ההשתלה, אך כאמור לעיל בהשתלה עצמית ישנה תמותה. ההתלבטות בהצעת טיפול כזה לחולים עם סוכרת טרייה מזכיר את ההתלבטות בהצעת השתלת מח עצם מתורם לחולים עם תלסמיה מאג'ור (ישנו כמובן הבדל משמעותי בין השתלה עצמית להשתלה מתורם). בשני המקרים מדובר מחו במחלה כרונית שעלולה לקצר את חייו החולה ולפגוע באיכות חייו אולם בעלת טיפול המונע את רוב הסיבוכים ומאפשר חיים של עשרות שנים בממוצע, ומאידך טיפול שעשוי לרפא את המחלה ולמנוע את סיבוכיה הכרוניים אך נושא עימו סכנת חיים מיידית ותופעות לוואי ארוכות טווח שונות.

**ד"ר מיכאל שפירא, המחלקה להשתלת מח
עצם ואימונוטרפיה של הסרטן, בית החולים
הרסה עין כרם, ירושלים**

..... רשימת מקורות

1. Marmont AM. Will hematopoietic stem cell transplantation cure human autoimmune diseases? J Autoimmun 2008;30:145-150.
2. Li S, et al. Systemically transplanted bone marrow stromal cells contributing to bone tissue regeneration. J Cell Physiol 2008;215:204-209.
3. Stagg J. Immune regulation by mesenchymal stem cells: two sides to the coin. Tissue Antigens 2007;69:1-9.
4. Voltarelli JC, et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. JAMA 2007;297:1568-1576.
5. Domenick MA and Ildstad ST. Impact of Bone Marrow Transplantation on Type I Diabetes. World J Surg 2001;25:474-480.

משתנה ונקראה במהלך השנים MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young). במרוצת הזמן תסמונת זו התרחבה לתת סוגים עם פגם גנטי ייחודי לכל תת סוג. מתברר שהפגמים הגנטיים שזוהו עד כה ממוקמים בגנים המקודדים לחלבונים המשחקים תפקיד בהתפתחות ובפעילות של תאי בטא בבלב. נוסף על כך, התגלו סוגים אחרים של סוכרת מונוגנית כגון תסמונות המתבטאות בתנודת-יתרה לאינסולין ותסמונות עם פגמים גנטיים הגורמים להפרעה בתפקוד המיטוכונדריאלי. רוב מקרי התחלואה בעולם המפותח נגרמים על ידי מחלות שכיחות ומורכבות כגון סוכרת, השמנה, טרשת עורקים וסרטן. סוכרת סוג 2 מהווה דוגמא למחלה פוליגנית

מונוגנית מהווים רק חלק קטן מכלל החולים באוכלוסייה הכללית, הסובלים ברובם ממחלות פוליגניות. הבנת הרכיב הגנטי במחלות פוליגניות עדיין לוקה בחסר ורחוק מלהיות מלא.

סוכרת פוליגנית ומונוגנית

מבחינה גנטית ניתן לסווג את הסוכרת לשתי קבוצות עיקריות: סוכרת פוליגנית וסוכרת מונוגנית. מרבית מקרי הסוכרת משתייכים לקבוצה הפוליגנית הכוללת בתוכה סוכרת סוג 1 (סוכרת תלוית אינסולין) וסוכרת סוג 2 (סוכרת לא תלוית אינסולין).

הסוכרת המונוגנית מהווה חלק קטן (עד 5%) מכלל מקרי הסוכרת. היא לרוב עוברת בתורשה אוטוזומלית דומיננטית עם חדירות

מחלות רבות באדם הן בעלות מרכיב גנטי מסוים. מידת התרומה הגנטית להתפתחות מחלה מסוימת נעה על ספקטרום רחב, החל מתרומה גנטית מינימלית ועד לתסמונת שלמה המיוחסת אך ורק לשינוי גנטי אחד. מחלה הנגרמת אך ורק על ידי שינוי בגן אחד המסביר את כל התופעות המתרחשות באותה מחלה, נקראת מחלה חד-גנית (מחלה מונוגנית). מאידך, מחלה רב גנית (מחלה פוליגנית) נגרמת על ידי שינויים גנטיים רבים במספר גדול של גנים. עד היום זוהו למעלה מ-1,500 גנים כעורמים למחלות מונוגניות באדם. זיהוי גנים אלו הוביל להגברת הידע אודות אותם גנים ואפשר הבנה טובה יותר של תהליכים פיזיולוגיים ופתופיזיולוגיים רבים. למרות זאת, החולים הלוקים בתסמונות

סוכרת סוג 2: מחלה פוליגנית מורכבת

התפתחות שיטות וטכנולוגיות מחקר גנטי מתקדמות הובילו למהפכה בתחום הבנת המבנה הגנטי של מחלות פוליגניות דוגמת סוכרת סוג 2

ד"ר סמיר קאסם

ומולטיפקטוריאליה שבהתפתחותה מעורבים גורמים גנטיים סביבתיים. בשנים האחרונות נצפתה התקדמות משמעותית בהבנת המרכיב הגנטי של מחלה זו.

דגם התורשה הפוליגמי הינו תוצר של אינטראקציה בין מספר גדול של שינויים גנטיים "קטנים". כל שינוי גנטי מהווה גורם סיכון או הגנה מפני המחלה באופן חלקי בלבד. הצטברות מספר מסוים של גורמי סיכון כאלה שלחוד הם בעלי השפעה מתונה, תגרום להופעת המחלה בתנאים סביבתיים מתאימים.

בסוכרת סוג 2 ישנם מספר תהליכים פתולוגיים הגורמים להפרה של האיזון המטבולי. עליה בתנגדות של הרקמות הפריפריות לאינסולין ופגיעה ביכולת של תאי בטא להפריש אינסולין

בכמות הולמת בזמן הנכון, גורמים להיפרגליקמיה האופיינית למחלת הסוכרת.

מגירת הסוכרת הנצפית בשנים האחרונות הינה עדות ברורה לחשיבות התנאים הסביבתיים בהופעת המחלה. השמנת יתר וחוסר פעילות גופנית מהווים גורמי סיכון מוכחים להתפתחות המחלה. למרות שהעלייה בתחלואה בסוג זה של סוכרת מיוחסת לסגנון החיים המודרני והשינויים בהרגלי התזונה, קיימות הוכחות ברורות המעידות על נטייה גנטית למחלה מורכבת זו¹. הוכחות המצביעות על הרכיב הגנטי בסיכון להתפתחות סוכרת סוג 2 באות ממבחני תאומים (90% סיכון להתפתחות סוכרת אצל תאום זהה לחולה בסוכרת סוג 2), קשר משפחתי מובהק בסיכון לפתח סוכרת, ושכיחות מוגברת של המחלה באוכלוסיות מרקע אתני מסוים.

פולימורפיזם: שינוי גנטי שכיח

שינוי גנטי יכול להתבטא במספר צורות כולל איבוד מקטע (deletion), תוספת מקטע (insertion), ארגון מחדש של מקטע כרומוזומלי (chromosomal rearrangement) ואף החלפת נוקלאוטיד אחד באחר הגורמת לשינוי בקידוד לחומצה אמינית בחלבון. מאידך, פולימורפיזם באוכלוסיה מסוימת מוגדר כווריאנט גנטי בעל לפחות שני אללים הנמצא בשכיחות העולה על 1% באותה אוכלוסיה. בניגוד לשינויים הגנטיים הקלאסיים (חסר, תוספת, ארגון מחדש), פולימורפיזם לרוב לא גורם לפגיעה בתפקוד גן מסוים ולעיתים קרובות ממוקם באזור לא מקודד על פני הגנום (אינטרון) או אזורי בקרה של גנים מסוימים. יש לציין כי מרבית הווריאנטים הגנטיים בבני אדם מופיעים כפולימורפיזם באתר של נוקלאוטיד אחד ולכן נקראים SNP's (Single Nucleotide Polymorphisms). בגנום האדם ישנם כ-10 מיליון אתרי SNP's.

בסוכרת סוג 2 אין גורם סיכון גנטי אחד בולט, וזהו אתרי סיכון גנטיים רבים בעלי השפעה קלה יחסית. לפי ההשערה המקובלת כיום, שילוב של וריאנטים גנטיים נפוצים באוכלוסיה יכול להוות גורם סיכון להתפתחות מחלה נפוצה (common disease common variant)^{2,3}. הבנת השינויים הגנטיים במחלת הסוכרת רחוקה מלהיות מושלמת ואף מאכזבת. הקושי הניכר באפיון הרקע הגנטי של מחלה זו נובע ממספר סיבות הכוללות פנוטיפ מחלה וריאבילי, מעורבות מספר גדול של גנים שהם בעלי השפעה מתונה יחסית, והטרוגניות גנטית בין אוכלוסיות שונות. אף על פי כן, ולמרות הקושי בהבנת המבנה הגנטי של מחלות פוליגניות מורכבות כדוגמת הסוכרת, בשנים האחרונות חלה מהפכה בתחום. מהפכה זו חלה תודות להתפתחות שיטות וטכנולוגיות מחקר גנטי מתקדמות עם אפשרות סריקת גנים רבים באיכות טובה ומהירה יחסית.

מבחי אסוציאציה גנטית: כלי מחקרי פוטנטי

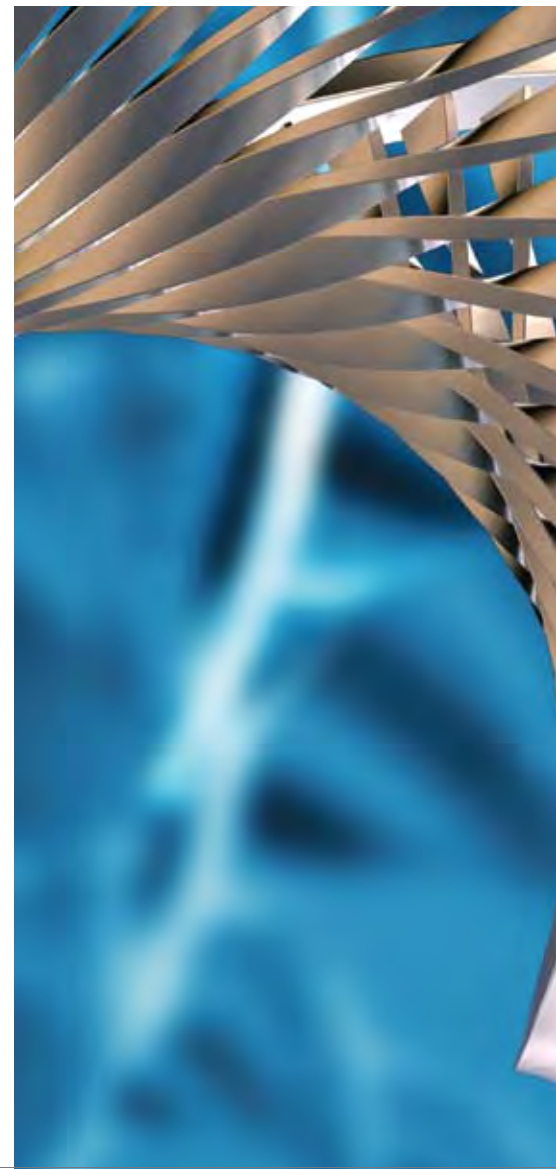
אתרי הסיכון הגנטיים לסוכרת סוג 2 וזהו ברובם באמצעות מבחני אסוציאציה⁴. במובן הפשטני, במבחנים אלו משווים שכיחות ווריאנטים מסוימים בקרב החולים לשכיחות אותם הווריאנטים בקרב הבריאים. לדוגמא, בודקים שכיחות אלל מסוים של SNP במדגם אנשים החולים בסוכרת. במקביל, בודקים את שכיחותו של אותו אלל במדגם מהאוכלוסיה הבריאה. במידה ושכיחות האלל של ה-SNP במדגם החולים עולה על שכיחותו באוכלוסיה הבריאה באופן מובהק סטטיסטי, מסיקים כי אותו אלל של SNP מהווה גורם סיכון להתפתחות סוכרת. ולהפך, במידה ושכיחות ווריאנט מסוים במדגם מהחולים נמוכה באופן מובהק סטטיסטי לעומת הבריאים, מסיקים שאותו ווריאנט מקנה הגנה מפני המחלה.

ישנן שתי גישות בהן מבחני אסוציאציה שימשו למציאת אתרי פולימורפיזם גנטי המהווים סיכון להתפתחות הסוכרת. הראשונה באמצעות מבחני אסוציאציה בין סמנים בגנים ספציפיים הקשורים למחלת הסוכרת - גישת אסוציאציה של גנים מועמדים (candidate gene association) והשנייה - בעבודות שחיפשו אתרי אסוציאציה עם המחלה באופן אקראי בכל הגנום (genome wide association-GWA)⁵.

במבחני אסוציאציה בגישת גנים מועמדים (candidate gene approach) בודקים ווריאנטים בודדים בגנים נבחרים היכולים לשחק תפקיד בתגובה של סוכרת סוג 2. כמובן, שיטה זו נשענת על הידע הקיים אודות אותם גנים, ולכן היא רחוקה מלכלול את כל הגנים הפוטנציאליים שתורמתם להתפתחות המחלה אינה ידועה. בנוסף, בשיטה כזו בודקים אך ורק מספר קטן יחסית של SNP בתוך אותם גנים נבחרים. דוגמאות לגנים מועמדים בהם נמצאו אתרי פולימורפיזם הקשורים להתפתחות סוכרת כלולות: sulfonylurea receptor 1, adiponectin, glucagon receptor, insulin-like growth factor 1, insulin receptor, peroxisome proliferative activated receptor gamma ועוד גנים רבים⁴.

עידן ה-GWA (Genome Wide Association): אופקי מחקר חדשים

בשנים האחרונות חלה מהפכה בהבנת הרכיב הגנטי של מחלת הסוכרת. מהפכה זו התאפשרה בזכות שימוש בשיטת ה-GWA. התפתחות טכנולוגיות מחקר חדשניות שאיפשרו בדיקת מספרים גדולים של אתרי שונות גנטיות, הביאו להגדלת מספר המקרים הגנטיים בסוכרת שאימצו את שיטת ה-GWA⁶. ה-GWA כולל סריקת מספר גדול של ווריאנטים גנטיים המפורזים על פני הגנום באופן



אקראי, ללא קשר לידע אודות תרומה אפשרית של אותם ווריאנטים להתפתחות הסוכרת (השוואה בין אוכלוסיית חולי סוכרת לאוכלוסיה בריאה). בזכות גילוי אתרי פולימורפיזם בגנים מסוימים התורמים להתפתחות הסוכרת, התפתח מחקר רב המנסה לקשור בין אותם גנים לפתופיזיולוגיה של המחלה. הדבר הביא להבנה רחבה יותר של המחלה ופתיחת אופקי מחקר חדשים. המחקר הביא גם לגילוי גנים שלא היה ידע אודות מעורבותם הפוטנציאלית בהתפתחות סוכרת.

דוגמאות לגנים בהם נמצאו אתרי פולימורפיזם חשובים בהתפתחות הסוכרת בשיטת ה-GWA מובאות בטבלה מס' 1 בצירוף הסיכון היחסי המוקנה על ידי אלל של פולימורפיזם הנמצא בגנים אלו.⁷

Gene	Chromosome	OR for risk
TCF7L2	10	1.45
IGF2BP2	3	1.14
CDKN2B	9	1.2
KCNJ11	11	1.15
PPARG	3	1.14

טבלה מס' 1: הסיכון היחסי המוקנה על ידי אתרי פולימורפיזם בגנים שנמצאו באסוציאציה עם התפתחות סוכרת סוג 2 בשיטת ה-GWA (Genome Wide Association).

TCF7L2: אסוציאציה חזקה לסוכרת סוג 2

בין אתרי הפולימורפיזם הרבים שנחקרו, בלט פולימורפיזם בגן של TCF7L2 במידת תרומתו לסיכון להתפתחות סוכרת סוג 2.⁸ נשאים לאלל אחד של הפולימורפיזם המדובר נמצאים בסיכון של פי 1.45 לפתח את המחלה לעומת אנשים שלא נושאים את הווריאנט. הומוזיגוטים לאלל נמצאים אף בסיכון מוגבר יותר לפתח סוכרת סוג 2 (פי 2.41 לעומת

לידה גבוה יותר לבין נשאות לאללים המקנים סיכון להתפתחות סוכרת סוג 2, הן כאשר הילודים עצמם נושאים את האלל והן כאשר האמהות נשאיות¹².

למרות ההשפעה שנצפתה על הפרשת האינסולין, לא נמצאה הוכחה להשפעת הפולימורפיזם על התנגדות לאינסולין. במחקר ההמשך של ה-DPP לא נמצאה עדות לאינטראקציה בין הפולימורפיזם לבין יעילות ההתערבות השונות (שינוי אורח חיים ומטפורמין). ממצא זה יכול לנבוע מכך שהפולימורפיזם ב-TCF7L2 משפיע בעיקר על הפרשת אינסולין על ידי תאי בטא, בעוד ששינוי באורח חיים וטיפול במטפורמין משפרים בעיקר תנגודת לאינסולין.

לסיכום, סוכרת סוג 2 הינה מחלה מורכבת המושפעת בין היתר משינויים גנטיים רבים בעלי השפעה קטנה יחסית של כל אחד לחוד. התקדמות המחקרים הגנטיים ובמיוחד ה-GWA, הביאה לחשיפת שטחי מחקר חדשים והגן TCF7L2 מהווה דוגמה לכך. הקשר בין פולימורפיזם ב-TCF7L2 לבין הסיכון להתפתחות הסוכרת נמצא כחזק ביותר בהשוואה לגנים אחרים. מהות הפגם בגן זה המובילה לסיכון יתר להתפתחות סוכרת טרם הובהרה.

נדרש עוד מחקר רב על מנת להשלים את תמונת הרכיב הגנטי של מחלת הסוכרת. בנוסף לגילוי הגנים המעורבים בהתפתחות סוכרת, יש צורך בהשקעת מאמצים להבנת המנגנונים בהם המרכיב הגנטי משפיע על הסיכון להתפתחות המחלה. הבנה טובה יותר של מנגנונים אלו תאפשר פיתוח שיטות חדשניות למניעה וטיפול בסוכרת סוג 2.

ד"ר סמיר קאסם, השרות לאנדוקרינולוגיה ומטבוליזם, האגף לרפואה פנימית, מרכז רפואי הרסה

אלה הלא נושאים את הווריאנט כלל). TCF7L2 הינו פקטור שעתוק המופעל על ידי beta-catenin ומהווה חלק ממסלול תמסורת תוך תאית הנקרא WNT signaling pathway. מסלול התמסורת של WNT מבקר התפתחות תאים ורקמות במהלך האמבריוגנזה ובמיוחד את התפתחות הלב לב ותאי הבטא בתוכו. בנוסף, תוארה מעורבות של אותו מסלול בבקרת הפרשת אינסולין על ידי תאי בטא.

במחקר ה-DPP (Diabetes Prevention Program), נבדקה יעילות שינוי אורח חיים וטיפול במטפורמין למניעת סוכרת באנשים עם עודף משקל ואי סבילות לסוכר בתקופת מעקב של 3 שנים⁹. במחקר זה נמצאה ירידה בשיעור של 58% בהירעות סוכרת בקבוצה של שינוי אורח חיים וירידה בשיעור של 31% בקבוצה שטופלה במטפורמין. במחקר המשך של ה-DPP שבוצע באופן פרוספקטיבי, נבדקה אסוציאציה בין פולימורפיזם ב-TCF7L2 לבין הופעת סוכרת, ונמצא שאנשים הומוזיגוטים לאלל T באתר הפולימורפיזם של TCF7L2, הם בעלי סיכון פי 1.55 לפתח סוכרת לעומת אלו ההומוזיגוטים לאלל השכיח (C-10).

הקשר בין הפולימורפיזם הגנטי באתר של TCF7L2 לבין הפגם שגורם לסיכון לפתח סוכרת אינו ברור. ה-SNP בעל התאחיזה החזקה ביותר למחלה ב TCF7L2 ממוקם בתוך אזור לא מקודד-אינטרון. לכן, תרומתו לסיכון להתפתחות סוכרת יכולה להיות דרך שינוי במידת ביטוי החלבון של TCF7L2 ולא במבנה החלבון עצמו. מה שברור הוא שהפולימורפיזם באתר המדובר הינו בעל השפעה על משק הסוכר ברמה הפיזיולוגית. השפעה זו מתבטאת בפגם בהפרשת אינסולין על ידי תאי בטא באנשים עם אלל זה¹⁰. פגם זה נמצא כקשור לירידה בתגובה לתרופות ממשפחת הסולפונילאוריאה¹¹. עדות נוספת להשפעה זו באה ממחקרים שברדו משקל לידה. נמצאה אסוציאציה בין משקל

- Barroso I: Genetics of Type 2 diabetes. Diabet Med 22:517-535, 2005
- Lohmueller KE, Pearce CL, Pike M, Lander ES, Hirschhorn JN: Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. Nat Genet 33:177-182, 2003
- Reich DE, Lander ES: On the allelic spectrum of human disease. Trends Genet 17:502-510, 2001
- Hirschhorn JN, Lohmueller K, Byrne E, Hirschhorn K: A comprehensive review of genetic association studies. Genet Med 4:45-61, 2002
- Lango H, Weedon MN: What will whole genome searches for susceptibility genes for common complex disease offer to clinical practice? J Intern Med 263:16-27, 2008
- Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. Nature 447:661-678, 2007
- Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM, Frayling TM, Elliott KS, Lango H, Timpson NJ, Perry JR, Rayner NW, Freathy RM, Barrett JC, Shields B, Morris AP, Ellard S, Groves CJ, Harries LW, Marchini JL, Owen KR, Knight B, Cardon LR, Walker M, Hitman GA, Morris AD, Doney AS, McCarthy MI, Hattersley AT: Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. Science 316:1336-1341, 2007
- Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Manolescu A,

- Sainz J, Helgason A, Stefansson H, Emilsson V, Helgadóttir A, Styrkarsdóttir U, Magnusson KP, Walters GB, Palsdóttir E, Jonsdóttir T, Gudmundsdóttir T, Gylfason A, Saemundsdóttir J, Wilensky RL, Reilly MP, Rader DJ, Bagger Y, Christiansen C, Gudnason V, Sigurdsson G, Thorsteinsdóttir U, Gulcher JR, Kong A, Stefansson K: Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. Nat Genet 38:320-323, 2006
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 346:393-403, 2002
- Florez JC, Jablonski KA, Bayley N, Pollin TI, de Bakker PI, Shuldiner AR, Knowler WC, Nathan DM, Altshuler D: TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. N Engl J Med 355:241-250, 2006
- Pearson ER, Donnelly LA, Kimber C, Whitley A, Doney AS, McCarthy MI, Hattersley AT, Morris AD, Palmer CN: Variation in TCF7L2 influences therapeutic response to sulfonylureas: a GoDARTs study. Diabetes 56:2178-2182, 2007
- Freathy RM, Weedon MN, Bennett A, Hypponen E, Relton CL, Knight B, Shields B, Parnell KS, Groves CJ, Ring SM, Pembrey ME, Ben-Shlomo Y, Strachan DP, Power C, Jarvelin MR, McCarthy MI, Davey Smith G, Hattersley AT, Frayling TM: Type 2 diabetes TCF7L2 risk genotypes alter birth weight: a study of 24,053 individuals. Am J Hum Genet 80:1150-1161, 2007

רשימת מקורות

להקדים תרופה למגיפת הסוכרת

400 אלף חולי סוכרת גלויים בישראל ומספר הלוקים במצבי טרום סוכרת שונים גדול בהרבה. תוכנית לאומית למניעת המחלה תחסוך מאות חולים חדשים וסכומי עתק למערכת הבריאות

ד"ר חוליו וינשטיין, פרופ' איתמר ח, פרופ' שוקי שמר, אורלי תמיר

איפשר לו לנצל את האנרגיה העודפת של "ימי השחיתות", לאגור אותה בשומנים באזורים שונים בגוף, בעיקר בבטן, ולהפוך אותה לזמינה בימי הרעב.

תהליכי מוטציות לצורך התאמה טובה יותר לסביבה, אורכים שנים רבות, ועד לפני כ-100 שנה בלבד, כאשר באירופה היה עדיין רעב, תיפקוד ה-"גן החסכן" ככלי עזר מצוין לוויסות נכון של האנרגיה. ברם, המהפכה התעשייתית של תחילת המאה ה-20 יחד עם התקדמות הטכנולוגיה, הביאו את האדם למצב בו הוא נמצא באופן קבוע ב"שחיתות מתמדת", ובזמן מאוד קצר יחסית שלא מאפשר להתאים שוב את הגנים לסביבה שהשתנתה. בימינו, האדם מקבל עודף מקורות אנרגיה וממעט

"הגן החסכן"

התשובה לשאלה מעניינת זו נעוצה אולי בתיאוריה המכונה "הגן החסכן". על פי תיאוריה זו, חייו של האדם הקדמון התאפיינו בתקופות של אכילה מרובה, כאשר היה מצליח לצוד חיה לאחר מאמץ גופני קשה, לצד תקופות של רעב אמיתי, כאשר היו עוברים ימים רבים ולא היה מצליח להשיג מזון כלשהו. ניתן לסכם אפוא את הרגלי האכילה של אבות אבותינו לתקופות של "שחיתות" ושל רעב לחילופין.

במשך מאות אלפי השנים, שרדו בעיקר אלה שיכלו לעמוד בתנאים הקשים, בעיקר של ימי הרעב הארוכים. ומי הצליח לעמוד בתנאים קשים אלו? ככל הנראה מי שפיתח את ה-"גן החסכן" אשר

מחלת הסוכרת כבר זכתה לתואר המגיפה של המאה ה-21. אך למרות היותה מחלה תלנית אורח החיים המודרני, היא נחשבת לאחת המחלות הוותיקות ביותר בהיסטוריה של הרפואה מאחר שכבר במאה ה-16 לפני הספירה היו עדויות על קיומה של המחלה.

סוכרת סוג 2 היא מחלה המתפתחת באדם עם נטייה גנטית לכך מחד, ש"רכש" אותה גם מגורמים סביבתיים מאידך. הגורם הסביבתי העיקרי בעולם המערבי הוא העלייה במשקל. נשאלת השאלה, כיצד מחלה גנטית ביסודה, אשר הייתה אמורה באופן טבעי לפחות עקב היווצרות מוטציות במטרה לצמצם את היווצרותה, לא רק שאינה פוחתת כי אם היארעותה ושכיחותה נמצאות בעלייה מתמדת?



בהוצאתה. מנגנון הוויסות על ידי ה- α ן החסכן כבר אינו רלוונטי האדם משמין. השמנה מלווה בהתפתחות תנגודת לאינסולין ומכאן הדרך לסוכרת סוג 2 קצרה מאוד.

תיאוריית ה- α ן החסכן, על אף שאינה מקובלת על כולם וקיים קושי להוכיח אותה, מסבירה יפה מדוע שכחות הסוכרת, חרף היותה מחלה כה עתיקה וגנטית, הולכת ועולה באחוזים מדיאגנים.

סיבות נוספות לכך שמספר חולי הסוכרת גדל והולך (בנוסף לאורח החיים המערבי הלא מתאים, כפי שהוסבר) הן: סוכרת סוג 2 הינה מחלה התלויה בגיל. ככל שתוחלת החיים עולה, גדל מספר הקשישים ועמם מספר הסוכרתיים. מאחר ותוחלת החיים הממוצעת עלתה ומגיעה היום למעל 80 שנה, נרשמה במקביל גם עלייה במספר החולים הסוכרתיים.

עד לפני כ-15 שנה, נדיר היה למצוא חולה סוכרת סוג 2 מתחת לגיל 30. היום, ככל שתופעת ההשמנה בקרב ילדים עולה, כך גיל הופעת הסוכרת סוג 2 הולך ויורד.

עד לשנת 1997 אובחנה סוכרת בערך של גלוקוז בצום מעל 140 מ"ג/ד"ל. מאז, ערך זה הוגדר מחדש כערך סוכר בצום הנמוך מ-126 מ"ג/ד"ל. הורדת הסף הוסיפה מיליוני חולי סוכרת חדשים מייד עם הכרזת השינוי וממשיכה להוסיף עוד מידי שנה עד היום.

הגנישות והיכולת לבצע בדיקת סוכר בדם קלות ונחות הרבה יותר היום בהשוואה למצב מלפני כ-20 שנה. הדבר משפר את יכולת האבחון וכפועל יוצא גם את מספר החולים הסוכרתיים.

המודעות לאבחון סוכרת בקרב המטפלים (רופאים, אחיות, דיאטטיות) כמו גם בקרב הציבור בכלל, עלתה באופן משמעותי, דבר שגורם ליותר אנשים, הנמצאים בסיכון, לבצע בדיקות סקר לאבחון סוכרת.

כאמור, התוצאה הסופית היא מגיפת סוכרת בכל העולם, עם כ-200 מיליון איש הלוקים בה. על פי הערכות שונות מספר זה עלול להגיע לכ-330 מיליון איש בשנת 2025.

רק בארה"ב, ישנם כ-18 מיליון חולי סוכרת. שליש מילידי שנת 2000 והלאה יחלו בסוכרת.

בישראל, ישנם כ-400,000 חולי סוכרת גלוייה ומספר הלוקים במצבי טרום סוכרת גדול בהרבה.

הנטל הכלכלי

הטיפול בסוכרת, ובעיקר בסיבוכיה המאחרים, מהווה נטל כלכלי כבר על מערכות הבריאות בעולם המערבי. נטל זה הולך ועולה מידי שנה, במיוחד לאור העובדה שהסיכון השכיח ביותר הוא "הלב הסוכרתי" המהווה בסופו של דבר גורם מכריע ואחראי לתמותה בקרב כ-70 אחוזים מחולי הסוכרת. עלותו הכלכלית הממוצעת של חולה סוכרת בארה"ב היא כ-10,000 דולר בשנה. מדובר

בעלות ישירה ובלתי ישירה.

בישראל חסרים נתונים לגבי עלותו הכלכלית של חולה סוכרת, אולם על פי הערכות מומחים, מדובר בכ-20,000 שקל לשנה "בלבד" עבור כל חולה. חישוב פשוט מגלה כי עלותה הכלכלית של הטיפול במחלת הסוכרת הנה סביב ה-8 מיליארד שקל לשנה, סכום אדיר העלול להקשות מאוד על תפקודה של מערכת הבריאות לכל הדעות. מאחר וכאמור אנו נמצאים בתהליך של עלייה מתמדת בהאזנות המחלה, סביר שמספרים אלה, הן של החולים והן של ההוצאה הלאומית עבורם, ימשיכו לטפס.

מצב זה עלול לא רק להקשות כי אם גם למוטט לחלוטין את מערכת הבריאות ואין ספק כי נדרשת פעולה מקיפה שתפחית בעתיד את היקף החולים במחלה ובהתאמה גם את העלויות הכרוכות בטיפול בה.

תוכנית מניעה

ארגון הבריאות העולמי חזה מראש מצב זה כבר לפני כ-6 שנים והכריז על הצורך במיידית מגיפת הסוכרת. מספר מדינות בעולם ובראשן פינלנד, מנסות ליישם תוכנית למניעת סוכרת, והלקן אף הרחיבו את המטרה והגדירו אותה כמניעת השמנה וסוכרת במקשה אחת (diabesity).

בישראל נעשים היום מאמצים רבים לקדם תוכנית ל'בריאות ישראל', המהווה למעשה תוכנית גג למספר תוכניות פרטניות. המרכזיות שבהן מתמקדות האחת באוכלוסייה הכללית הבוגרת הנמצאת בסיכון לסוכרת סוג 2 והאחרת בילדים ובני נוער.

התוכנית הלאומית למניעת סוכרת סוג 2 ("תלמ"ס") הוגשה למשרד הבריאות על ידי האגודה הישראלית לסוכרת ביחד עם המועצה הלאומית לסוכרת, לצורך יישומה ברמה לאומית בכל הארץ. התוכנית מתבססת על מסע פרסום לאומי רחב, במהלכו תצא קריאה לאוכלוסייה הנמצאת בסיכון לבוא לקופת חולים לצורך ביצוע בדיקה האמורה לגלות "סוכרת סמויה" בכ-8,000 איש מידי שנה.

נבדקים אלה, "ברי מניעה", יעברו הדרכה הולמת באמצעות סדנאות של צוות שיוודך בהתאם, על מנת להשפיע על מעבר לאורח חיים בריא יותר. ההנחה היא שתהיה הצלחה טיפולית אשר תתבטא בהפחתת קצב המעבר מסוכרת סמויה לגלויה בכ-50%, כלומר מ-6% ל-3%. מתוך 8,000 ברי-המניעה, במקום 480 חולי סוכרת חדשים מדי שנה יהיו רק 240, ומ-240 הנוספים תימנעו (או לכל הפחות תידחה) הופעת הסוכרת.

לאחר כ-3 שנות יישום התכנית והפעלתה, עשויים להיחסך כ-720 מקרי סוכרת חדשים כל שנה. מבחינה כלכלית, עשירה התכנית לחסוך כ-14,400,000 שקל, סכום העולה על התקציב הדרוש ליישומה. התוכנית השנייה מתמקדת באוכלוסיית הילדים במדינה. הנתונים הקיימים לגבי שיעור הילדים

הסובלים מעודף משקל ומהשמנה, מגמת העלייה בעודף המשקל בילדים וכן הופעת מחלות המאפיינות את הגיל המבוגר, בוחן סוכרת סוג 2, בגילאים צעירים יותר, מחייבים התערבות כבר בגילאים הצעירים על מנת למנוע הופעתן של מחלות רבות בגיל המבוגר. התוכנית למניעת השמנה וסוכרת בקרב ילדים ונוער הוקמה ביחמת עמותת D-Cure והמועצה הלאומית לסוכרת ושותפים לה גופים, מוסדות וארגונים רבים, בהם קרן רש"י, האגודה הישראלית לסוכרת ומכון גרטנר לחקר אפידמיולוגיה ומדיניות בריאות. תוכנית זו מיועדת להקנות, לעצב, לשפר ולשמר הרגלי חיים בריאים בקרב ילדים במדינה, תוך התמקדות בשיפור התנהגות תזונתית, העלאת ביצוע פעילות גופנית והערכת פעילויות פנאי אקטיביות.

מרכז פעילות התוכנית יהיה במוסדות החינוך במהלך יום הלימודים ותכניה יושלכו בתוכנית ההוראה. לדוגמה, תוצע התנסות מעשית בפעילות שתקדם תזונה נכונה (כגון יצירת גינת ירק) ויתגברו שיעורי החינוך הגופני (להעלאת זמן הפעילות ויעילותה), אשר ילוו בתכנים חינוכיים רלוונטיים. בנוסף, תוצענה פעילויות, חלקן משותפות עם ההורים, במוסדות הקהילתיים בשיתוף הארגונים והרשויות המקומיות, מתוך מטרה לשמר את המסגרת גם בשעות הפנאי ובחופשות, וכן על מנת לסייע ברתימת המשפחה בכללותה לשינוי.

ייחודה של התוכנית הוא בכך שהיא מתוכננת להתקיים באופן מתמשך מדי שנה לאורך כל השנה, כך שתהפוך לחלק אינטגרלי מהחיים השוטפים של ילדינו.

לסיכום, אין ספק כי מימדי מחלת הסוכרת, השלכותיה הבריאותיות הנרחבות ומשמעיותיה הכלכליות מחייבים התייחסות מיידית, ופעולות מניעה לסוגיה צפויות לסייע בצמצום המגיפה בישראל הן בטווח הקצר והן בטווח הארוך.

ד"ר חולי וינשטיין¹, פרופ' איתמר רו², פרופ' שוקי שמר³, אורלי תמיר³

היחידה לסוכרת, מרכז רפואי ע"ש א. וולפסון, חולון,¹ היחידה לסוכרת, הדסה עין כרם, ירושלים², מכון גרטנר - תה"ש³

רשימת מקורות

1. Knowler WC, Neng J-Med 2002;346:393-403.
2. Tuomilehto J, N-Engl J-Med 2001; 344: 1343-50.
- המרכז הלאומי לבקרת מחלות שריון תזונה. מב"ת צעיר - סקר מצב בריאות ותזונה לאומי ראשון לתלמידי כיתות ז'-יב' 2003-2004. משרד הבריאות, 2006.
- Huerta M, Gdalevich M, Haviv J et al. Ten-year trends in obesity among Israeli schoolchildren: 1990-2000. Acta Paediatr 2006;95(4):444-9.
- Kaufman F. Diabesity and our children. DOC News, Aug 2006; 3: 3.
- Ludwig DS. Childhood obesity - the shape of things to come. N Engl J Med 2007;6:357(23):2325-7.