

יעדי מטרה לאיזון סוכרת

ד"ר אביבית כהן, פרופ' איתמר רו

מה למעלה מ-20 שנה אנו נעזרים בערך ה-HbA1c לצורך הגדרת יעד מטרה באיזון חולה הסוכרת הבודד, כמו גם בהסתכלות על האוכלוסייה הכללית ובקביעת מודי איכות בטיפול.

בחולי סוכרת מסוג 1, מחקר DCCT הדגים ירידה של 50%-76% בסיבוכי הסוכרת המיקרוסקולריים בחולים אשר טופלו אינטנסיבית ליעד HbA1c בסביבות 7% לעומת 9%. בתקופת המעקב אחר חולים אלו במחקר EDIC, נצפה יתרון לאיזון האינטנסיבי, הן מבחינת הסיבוכים המיקרוסקולריים והן מבחינת הסיבוכים המאקרוסקולריים.²

מחקר UKPDS הדגים בחולים עם סוכרת מסוג 2 חדשה אשר אובחנה בסמוך לכניסה למחקר, כי איזון סוכרת אינטנסיבי יותר תוך הגעה לרמת HbA1c הנמוכה בכ-1% מזו של קבוצת הבקרה, הוביל לירידה של 25% בסיבוכים מיקרוסקולריים ($P < 0.01$) (אי ספיקת כליות, דמם רטינלי או טיפול לייזר בעיניים) וירידה של-15% ב-Myocardial infarction ($P = 0.052$) במשך מעקב ממוצע של 10 שנים.^{4,3}

המחקר עקב אחר החולים למשך 10 שנים נוספות ללא התערבות והדגים כי החולים אשר השתייכו לקבוצת האיזון האינטנסיבי בתחילת המחקר סבלו מ-25% פחות סיבוכים מיקרוסקולריים $P < 0.01$ ו-15% פחות סיבוכים מאקרוסקולריים $P < 0.05$ גם לאחר 10 שנות מעקב נוספות למרות שבתקופה זו, רמת ה-HbA1c של החולים בקבוצת ההתערבות השתוותה לאלו שבקבוצת הביקורת.⁵

ממחקרים אלו למדנו כי איזון סוכרת בשלבים מוקדמים של המחלה, כפי שמשקף ברמת HbA1c נמוכה יותר, מוביל לשיעור סיבוכים מיקרוסקולריים נמוך יותר באופן משמעותי בטווח הקצר והארוך ולשיעור סיבוכים מאקרוסקולריים נמוך יותר בטווח הארוך באופן מובהק סטטיסטית, ואילו בטווח הקצר יתרון זה לא נמצא מובהק סטטיסטית.

בעקבות מחקרים אלו, תוכנו מחקרים נוספים בחולי סוכרת מסוג 2 המצויים בסיכון גבוה לאירועים קרדיוסקולריים אשר בחנו את שאלת הסיכוי להורדת סיבוכים מאקרוסקולריים עם איזון סוכרת טוב יותר, תוך שאיפה לרמת HbA1c נמוכה יותר מזו שבמחקר UKPDS, ואף שאיפה לנורמוליקמיה.

מחקרים אלו כללו את ACCORD, ADVANCE, VADT ונכללו בהם חולים עם סוכרת מסוג 2⁶⁻⁸ מבוגרים יותר, עם משך מחלה ממוצע של כ-10 שנים. במחקר ACCORD נמצא כי הניסיון להגיע לרמת איזון הדוקה ביותר עם רמת $HbA1c \leq 6\%$ כרוך בסיכון לעלייה בתמותה, בפרט בחולים עם סוכרת ממושכת, הסובלים מסיבוכי סוכרת או מחלת לב איסכמית ידועה. עם זאת, במחקר זה הודגמה ירידה בהיארעות התקפי לב לא קטלניים (Non fatal MI HR 0.76) [0.62-0.92]. אף מחקר משלושה מחקרים אלה לא הוכיח ירידה בתוצא הקרדיוסקולרי הכולל.

בשלושת המחקרים הללו, לאחר סיום תקופת ההתערבות, נמשכה תקופת מעקב ללא התערבות. במעקב אחר חולי מחקר VADT נצפתה ירידה בתחלואה הקרדיוסקולרית אך לא בתמותה בקבוצה אשר טופלה בתחילה אינטנסיבית.⁹ במעקב אחר חולי ACCORD לא נצפתה ירידה בתוצא המשולב של שבץ, אוטמים או תמותה קרדיוסקולרית, וכמו כן העלייה בתמותה הכוללת והירידה ב-MI אשר נצפו בתקופת המחקר לא היו משמעותיים סטטיסטית בתום תקופת המעקב. העלייה בתמותה קרדיוסקולרית אשר נצפתה במחקר הייתה קטנה יותר בתום תקופת המעקב, אך עדיין משמעותית.¹⁰ במעקב אחר חולי ADVANCE לא נצפה יתרון קרדיוסקולרי לאיזון אינטנסיבי של סוכרת במהלך המחקר גם בתום תקופת המעקב, אך נמצאה ירידה בהיארעות אי ספיקת כליות סופנית בקבוצת ההתערבות האינטנסיבית.¹¹

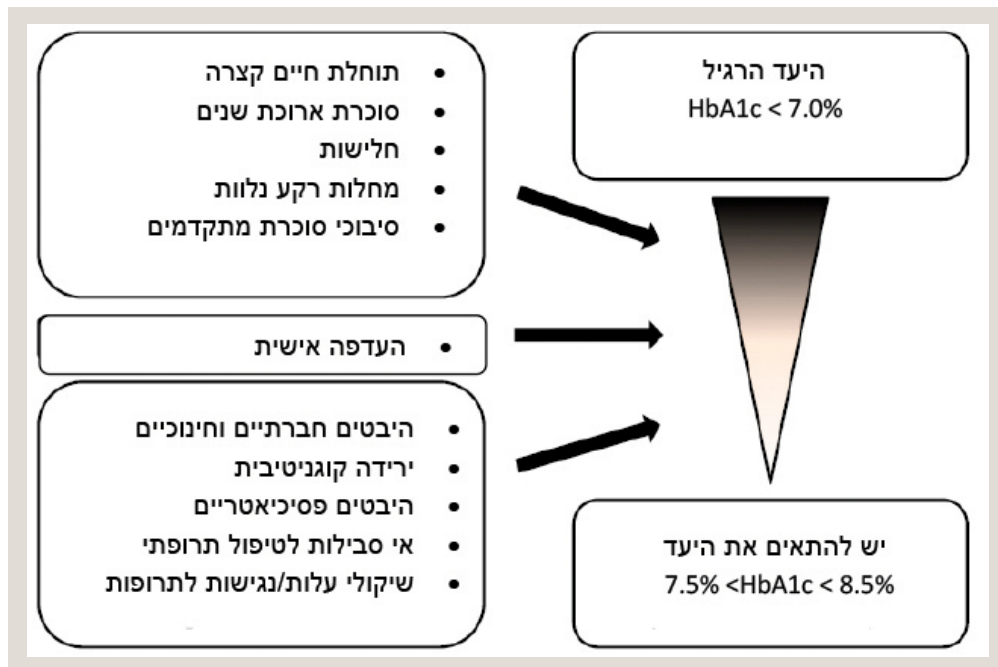
ממחקרים אלו ניתן להסיק כי טיפול מוקדם בסוכרת, קרוב ככל האפשר לזמן האבחנה, בחולים ללא סיבוכים, כרוך בהורדת משמעותית של סיבוכים מיקרוסקולריים וכנראה גם מאקרוסקולריים מבלי להעמיד את החולה בסיכון גבוה מהטיפול עצמו. לעומת זאת, חולים עם סוכרת ממושכת וסיבוכי סוכרת נמצאים בסיכון גבוה יחסית מהטיפול עצמו, ייתכן שבשל העלייה בסיכון להיפוגליקמיה. בנוסף, הסיכוי שהטיפול יפחית באופן משמעותי את סיבוכיהם המיקרוסקולריים פחות, אך עדיין משמעותי^{12,13} וההפחתה בסיבוכים מאקרוסקולריים אינה חד משמעית.

יש לציין כי במחקרים אשר צוינו לעיל איזון סוכרת אינטנסיבי נעשה תוך שימוש מוגבר באינסולין, סולפונילאוריאה ודרוגליטון, אשר כרוכים בסיכון מוגבר להיפוגליקמיה ועלייה במשקל. מעניין יהיה לראות תוצאות מחקרים המשווים יעדים גליקמיים שונים תוך שימוש בתרופות מהעשור האחרון אשר אינן כרוכות בהיפוגליקמיה או בעלייה במשקל ואף גורמות לירידה במשקל, אם כי לא סביר כי יתוכננו מחקרים כאלו. בנוסף, לחלק מהתרופות החדשות נצפה אפקט מגן קרדיוסקולרי אשר נובע, ככל הנראה, מגורמים נוספים מעבר לירידה ברמות הסוכר, עובדה אשר תקשה עוד יותר בהשוואת התוצאים.

מחקרים אלו הובילו להבנה כי אף שיש לראות בהורדת רמות ה-HbA1c יעד מטרה חשוב ביותר לאיזון חולי הסוכרת, הוא אינו מהווה יעד מטרה כשלעצמו. יש לבחון גם את האמצעים הנדרשים כדי להגיע להורדה של רמות הסוכר בדם - הן מבחינת הסיכון הכרוך בהיפוגליקמיה בטיפול התרופתי והן מבחינת תופעות לוואי נוספות של הטיפול התרופתי, כגון עלייה במשקל והירידה באיכות החיים עקב הצורך בניטור סוכר צמוד. בנוסף, לאור העובדה כי לתרופות חדשות מקבוצת ה-SGLT2i וה-GLP-1-RA נמצאו יתרונות קרדיווסקולריים וכליתיים משמעותיים, עולה השאלה כיצד יש לנהוג במטופל אשר נמצא ביעד המטרה אך אינו מקבל טיפולים אלו. מאחר והורדת ה-HbA1c איננה יעד בפני עצמו והמטרה הינה הורדת תחלואה ותמותה, יש מקום לשקול החלפה של הטיפול התרופתי הנוכחי (כפרט אם הוא גורם להיפוגליקמיה או לתופעות לוואי משמעותיות) לתרופות מקבוצות אלו. לחלופין, ייתכן ובשל בטיחותן של תרופות אלו ניתן לשלבן בטיפול תוך הגעה ליעד גליקמי נמוך עוד יותר, אם הרושם הוא כי הדבר ייטיב עם מצבו של המטופל¹³. תרופות אשר נטילתן כרוכה בסיכון גבוה להיפוגליקמיה עלולות לגרום לסיכון רב יותר לחולים ה"חולים" יותר כגון אלו עם משך סוכרת ארוך, או מחלת לב איסכמית ברקע. אירועים היפוגליקמיים נמצאו באסוציאציה עם תחלואה ותמותה מוגברת, ירידה קוגניטיבית, ירידה באיכות החיים והפרעות בקצב הלב¹⁴⁻¹⁹. החולים הסובלים מהיפוגליקמיות תכופות, בד"כ משנית לטיפול באינסולין או סולפונילאוריאה, הינם ככלל מבוגרים יותר, עם משך מחלה ארוך יותר ושכיחות מוגברת של מחלות רקע. תוספת של סיכון להיפוגליקמיות באמצעות איזון הדוק מדי של הסוכרת והסיכון הכרוך בהן, מחמירה עוד יותר את מצבם של חולים אלו.

בבואנו לאזן את חולה הסוכרת יש לקחת בחשבון מחד את היתרונות הגלויים בשיפור באיזון, בייחוד מבחינת הורדה בתחלואה מיקרווסקולרית, ולטווח הארוך תתכן גם הורדה בתחלואה מאקרווסקולרית ובתמותה. מאידך יש להעריך את הסיכון הכרוך באיזון יתר בין אם כתוצאה מהיפוגליקמיה, תופעות לוואי של הטיפול התרופתי, או גורמים נוספים אשר עלולים להשפיע לרעה על החולה אם, לאחר שנים רבות של חוסר איזון, שואפים באופן חריף לאיזון קיצוני. יש לשאוף ליעד מטרה נמוך מ-6.5%, תוך מטרה להביא לרמות גלוקוז תקינות בדם בחולים עם משך מחלה קצר ותוחלת חיים ארוכה ושבהם הסיכון להיפוגליקמיה נמוך. לעומת זאת, בחולים מבוגרים יותר עם מחלות רקע מרובות, סוכרת ממושכת וסיבוכי סוכרת, ניתן לשאוף ליעדי מטרה גבוהים יותר, עד 8.5%, כפרט אם הם מטופלים בתרופות הגורמות להיפוגליקמיה, כאשר עיקר הדגש הינו כי החולה לא יהיה סימפטומטי בטווח המיידי כתוצאה מהיפוגליקמיה ולא יסבול מאירועי היפוגליקמיה (תמונה 1)¹².

תרשים 1. יעדי מטרה בחולים מבוגרים עם מחלות רקע מרובות

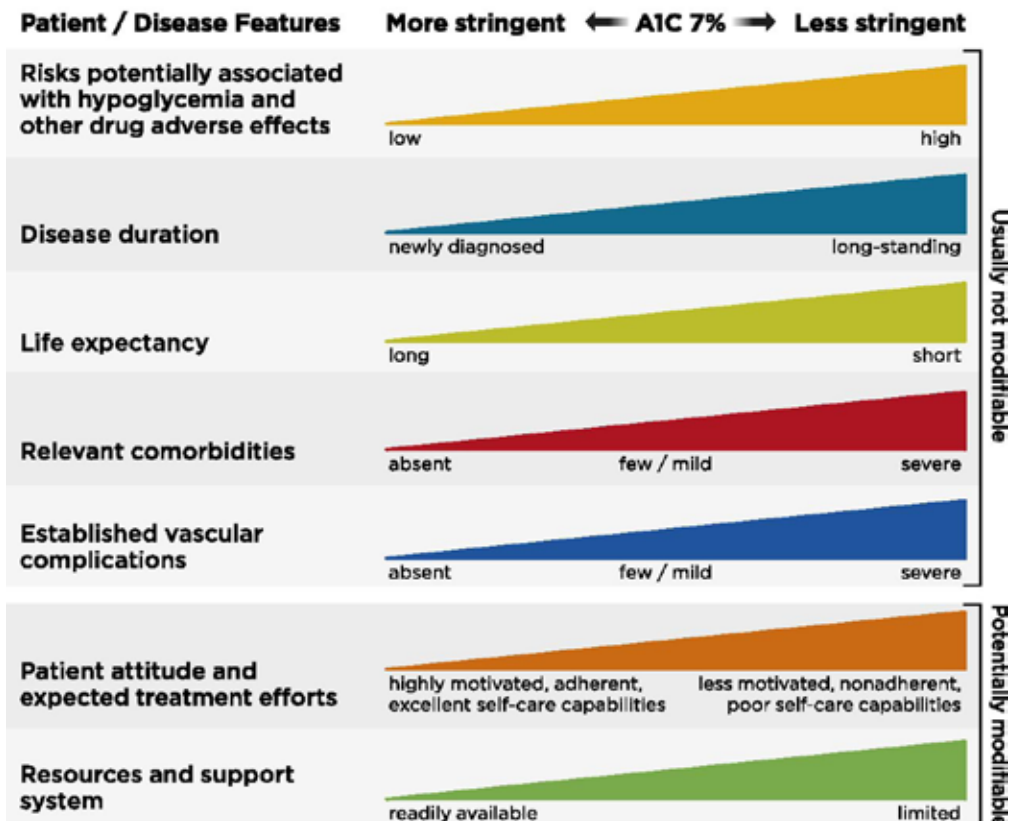


הנחיות איגודי הסוכרת העולמיים ממליצות לקחת בחשבון את הגורמים הבאים בבואנו לשקול את יעד המטרה הגליקמי אליו נשאף בחולה הבודד¹³ (תמונה 2):

1. המוטיבציה של החולה, גישתו למחלה, ויכולתו להתמיד בהמלצות הטיפוליות.
 2. הטיפול התרופתי הנדרש בכדי להגיע לאיזון. אם כל אשר נדרש להגיע לאיזון הינו מתן תרופות אשר הינן בטוחות יחסית, אינן גורמות ככלל להיפוגליקמיה או לעלייה במשקל, ניתן לשאוף להגעה ליעדי מטרה נמוכים יותר.
 3. משך הסוכרת.
 4. גיל החולה או, ליתר דיוק, תוחלת החיים של החולה. חולה אשר לו תוחלת חיים קצרה לא יספיק "ליהנות" מהתרופות של איזון הסוכרת ועלול רק לסבול מהסיכונים הכרוכים בכך.
 5. מחלות רקע משמעותיות אשר מקשות על החולה להגיע לאיזון סוכרת מיטבי וכן מגבירות את הסיכונים הכרוכים בחוסר איזון.
 6. נוכחות סיכונים, בעיקר בכלי הדם הגדולים, או סיכונים מתקדמים של כלי הדם הקטנים מעמידים את החולה, ככל הנראה, בסיכון מוגבר כתוצאה מהיפוגליקמיה.
 7. היכולת הכלכלית של החולה ומעריך התמיכה שסביבו- ישנם חולים אשר לא רוכשים תרופות בשל עלויותיהן הגבוהות ועל כן אין להמליץ לחולה על טיפול תרופתי אשר לא סביר כי ירכוש אותו.
- במטרה לכמת את חשיבותם היחסית של הפרמטרים ולסייע לרופא בקביעת יעד מטרה מתאים עבור המטופל שמולו, ערכנו סקר בקרב למעלה מ-150 רופאי סוכרת מומחים ברחבי העולם וביקשנו כי ידרגו את הפרמטרים לפי חשיבותם היחסית. הוספנו גם את הפרמטר "תפקוד קוגניטיבי" כהיבט חשוב נוסף בקביעת יעד המטרה²⁰.

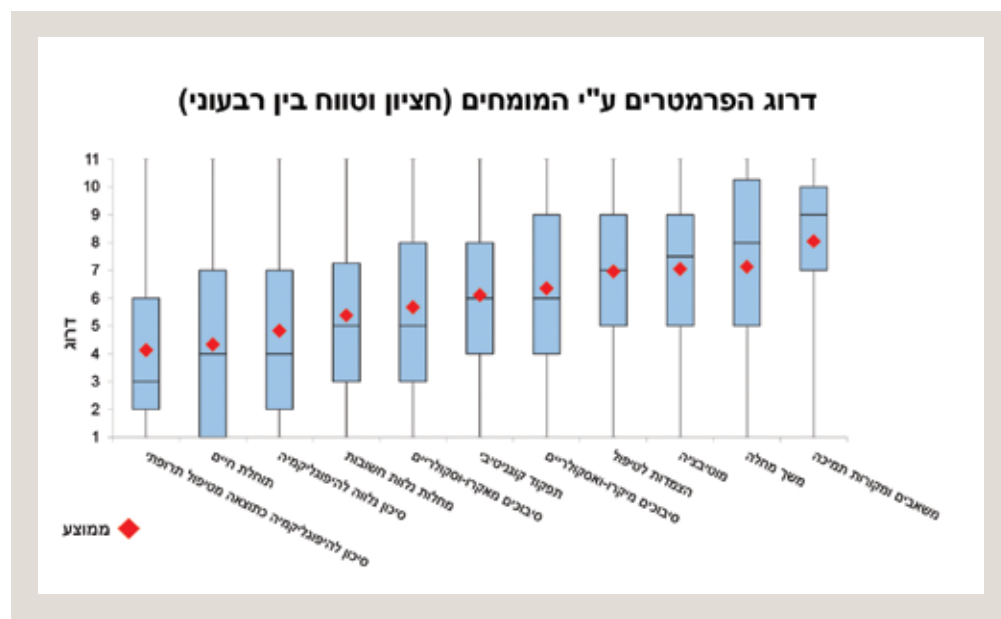
תמונה 2. יעד המטרה הגליקמי בחולה הבודד

Approach to the Management of Hyperglycemia



סדר הפרמטרים, כפי שנקבע ע"י הרופאים המומחים, מוצג בתמונה מס' 3. ניתן לראות כי המומחים ייחסו חשיבות גדולה לפוטנציאל של התרופות בגרימת היפוגליקמיה ולתוחלת החיים של המטופל, ואילו משך המחלה, לדוגמה, הינו בעל ערך פחות. מומחים אלו גם התבקשו לחוות דעה לגבי היעד הגליקמי המומלץ לדעתם לשישה חולים היפותטיים. נצפתה שונות ניכרת בדעתם של החוקרים לגבי 2 מקרים ואחדות יחסית לגבי 4 מקרים. עם זאת, 95% מכלל הערכים אשר הוצעו היו בטווח של 6.5%-8.5%.

תרשים 3. דרוג הפרמטרים ע"י המומחים



על סמך חוות דעתם של הרופאים קבענו את המשקל היחסי של כל פרמטר ובנינו נוסחה אשר מאפשרת חישוב יעד גליקמי אינדיבידואלי לכל חולה. עפ"י נוסחה זו, מתקבל יעד גליקמי בטווח של 6.5%-8.5% - שהוא הטווח השכיח של יעדים גליקמיים. יש להדגיש כי הכוונה היא כי יש לשאוף לרמות HbA1c מתחת לסף, ובחולים צעירים וללא מחלות רקע משמעותיות ניתן אף לשאוף לנורמוגליקמיה. לאימות הנוסחה, פנינו למומחי סוכרת נוספים וביקשנו כי יציעו יעד גליקמי, על פי שיקול דעתם הקליני, לשלושה חולים היפותטיים. השווינו את היעד שהם הציעו ליעד המתקבל לפי הנוסחה. נצפתה חפיפה בין היעד המחושב ליעד המוצע. אלגוריתם זה מתבסס למעשה על "חכמת ההמון" - תוך הסתמכות על דעתם של רופאים רבים מובילי דעה בתחום הסוכרת בעולם. בכדי להקל על החישוב, פיתחנו אפליקציה סלולרית אשר מבצעת חשבון זה (בשם A1c calculator) והיא ניתנת להורדה חינם מחנות האפליקציות.

עבודה אשר בחנה את המידה בה אנשי צוות רפואי (כולל רופאים מומחים, רופאי משפחה ואחיות) מתאימים למטופליהם יעדים גליקמיים באופן פרטני, אוששה גם היא את האלגוריתם בקרב צוותים מטפלים טרורגניים²¹. בעבודה אשר בוצעה בקרב רופאי משפחה בספרד, בהתבסס על אלגוריתם זה, הושווה היעד הגליקמי המומלץ לפי האלגוריתם ליעד מטרה אחיד של HbA1c < 7. אוכלוסיית המחקר (n=408) הייתה מאוזנת בצורה בינונית, כאשר לכ-15% היה HbA1c מעל 8.0% וכרבע סבלו מסיבוכים מאקרו-אסקולריים. נמצא, כי כ-13% מהחולים אשר נחשבו ל"בלתי מאוזנים" מאחר וה-HbA1c שלהם הינו מעל 7, נחשבים למאוזנים לפי האלגוריתם. בנוסף, 2.6% מהחולים אשר נחשבו למאוזנים בשל HbA1c < 7 נחשבים כעת לבלתי מאוזנים מאחר והיעד הגליקמי המומלץ עבורם הינו > 26.5%²². מבחינת החולה הבודד, היעד הגליקמי הינו דבר אותו יש לקבוע יחד עם הרופא המטפל, תוך לקיחה בחשבון של כל הפרמטרים שנדרשו. האלגוריתם הנ"ל יכול לסייע לרופא בשקלול מחושב יותר של כל ההיבטים והינו "כלי עזר" להחלטה.

מבחינת מערכת הבריאות ומודרי האיכות, קיים קושי בקביעת יעד מטרה גורף עבור כל המטופלים. איזון טוב של סוכרת על פי מדד האיכות כיום הוא:

- בגיל 18–74, $HbA_{1c} < 7\%$ לרשומים ברשם סוכרת פחות מ-10 שנים
- בגיל 18–74, $HbA_{1c} < 8\%$ לרשומים ברשם סוכרת יותר מ-10 שנים
- בגיל 75–85 $HbA_{1c} < 8\%$

עם זאת, כפי שראינו, מדד זה לוקח בחשבון רק גיל (ולא תוחלת חיים) ומשך מחלה – אשר נחשבו כגורמים פחות מהותיים בקביעת יעד מטרה לדעת המומחים, ויש לשקול האם להתאימו לאלגוריתם מורכב יותר כגון זה שהצענו. יעדי מטרה נוספים שיש לשים לב אליהם הינם סוכר בצום ולפני הארוחות 80–126 מ"ג/ד"ל וסוכר לאחר הארוחות (שעה עד שעתיים מתחילת הארוחה – ערך מקסימלי) עד 180 מ"ג/ד"ל. יעדים אלו הינם כלליים וגם אותם יש להתאים באופן ספציפי לכל מטופל¹³.

ד"ר אביבית כהן, יחידת הסוכרת, המחלקה לאנדוקרינולוגיה ומטבוליזם, המרכז הרפואי אוניברסיטאי הדסה עין כרם, ירושלים

פרופ' איתמר רז, יו"ר המועצה הלאומית לסוכרת

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993 Sep 30;329(14):977-86
2. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005 Dec 22;353(25):2643-53
3. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998 Sep 12;352(9131):837-53
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854–865
5. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577–1589
6. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545–2559
7. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–2572
8. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129–139
9. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, McCarren M, Duckworth WC, Emanuele NV; VADT Investigators. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Jun 4;372(23):2197-206
10. ACCORD Study Group. Nine-Year Effects of 3.7 Years of Intensive Glycemic Control on Cardiovascular Outcomes. *Diabetes Care.* 2016 May;39(5):701-8
11. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hirakawa Y, Arima H, Monaghan H, Joshi R, Colagiuri S, Cooper ME, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Lisheng L, Mancina G, Marre M, Matthews DR, Mogensen CE, Perkovic V, Poulter N, Rodgers A, Williams B, MacMahon S, Patel A, Woodward M; ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2014 Oct 9;371(15):1392-406
12. Raz I, Riddle MC, Rosenstock J, Buse JB, Inzucchi SE, Home PD, Del Prato S, Ferrannini E, Chan JC, Leiter LA, Leroith D, De-ronzo R, Cefalu WT. Personalized management of hyperglycemia in type 2 diabetes: reflections from a diabetes care editors' expert forum. *Diabetes Care* 2013;36:1779-1788
13. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019 Jan;42(Suppl 1):S61-S70
14. Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, Harris TB, Simonsick EM, Strotmeyer ES, Shorr RI, Metti A, Schwartz AV; Health ABC Study. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA InternMed.* 2013 Jul 22;173(14):1300-6
15. Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ.* 2013 Jul 29;347:f4533
16. Chow E, Bernjak A, Williams S, Fawdry RA, Hibbert S, Freeman J, Sheridan PJ, Heller SR. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes.* 2014 May;63(5):1738-47.
17. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2012;35:1897-1901
18. Barendse S, Singh H, Frier BM, Speight J. The impact of hypoglycaemia on quality of life and related patient-reported outcomes in Type 2 diabetes: a narrative review. *Diabet Med.* 2012 Mar;29(3):293-302.
19. Standl E, Stevens SR, Armstrong PW, Buse JB, Chan JCN, Green JB, Lachin JM, Scheen A, Travert F, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group. Increased Risk of Severe Hypoglycemic Events Before and After Cardiovascular Outcomes

- in TECOS Suggests an At-Risk Type 2 Diabetes Frail Patient Phenotype. *Diabetes Care*. 2018 Mar;41(3):596-603
21. Cahn A, Raz I, Kleinman Y, Balicer R, Hoshen M, Lieberman N, Brenig N, Del Prato S, Cefalu WT. Clinical Assessment of Individualized Glycemic Goals in Patients With Type 2 Diabetes: Formulation of an Algorithm Based on a Survey Among Leading Worldwide Diabetologists. *Diabetes Care*. 2015 Dec;38(12):2293-300
23. Delgado-Hurtado JJ, Cahn A, Raz I, Comi RJ. Comparison of HbA1c Goals Proposed by an Algorithm To those Set By Different Members of Healthcare Teams Within the Dartmouth Hitchcock Health System. *Endocr Pract*. 2018 Aug;24(8):705-709
24. Guisasola FA, Cebrián-Cuenca AM, Cos X, Ruiz-Quintero M, Millaruelo JM, Cahn A, Raz I, Orozco-Beltrán D; Spanish Society of Family Medicine Diabetes Group. Calculating individualized glycaemic targets using an algorithm based on expert world-wide diabetologists: implications in real-life clinical practice. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018 Mar;34(3).

חשוב לזכור – קביעת יעד מטרה לאיזון סוכרת בחולה הבוגר

1. חשוב ביותר לאזן חולה סוכרת ליעד מטרה כדי למנוע סיבוכים מיקרוסקולריים.
2. השגת יעדי מטרה חשובה, ככל הנראה, גם להורדת סיבוכים מאקרוסקולריים בטווח הרחוק, בעיקר כאשר היא מושגת בשלבי המחלה המוקדמים.
3. שאיפה ליעד מטרה נמוך מהרצוי תוך שימוש בתרופות הגורמות היפוגליקמיה עלולה לסכן את המטופל.
4. לכל חולה יש להתאים יעד מטרה אישי.
5. יעד המטרה יבחר על סמך סיכון מהיפוגליקמיה, משך מחלת הסוכרת, תוחלת חיים צפויה, מחלות רקע נלוות, סיבוכים מיקרוסקולריים ומאקרוסקולריים, המוטיבציה לטיפול, יכולת קוגניטיבית והיכולת הכלכלית של המטופל – אשר תכתיב לעיתים את בחירת התרופות.
6. יעד מטרה של HbA1c ינוע בד"כ בין 6.5%-8.5%. במקרים חריגים ניתן לשאוף ליעדי HbA1c נמוכים יותר בחולה יחסית צעיר ובריא שזה עתה אובחן, או גבוהים יותר – בחולה עם תוחלת חיים קצרה ומחלות רקע מרובות.
7. ניתן להיעזר באלגוריתם מובנה לחישוב יעד מטרה מומלץ (קיימת אפליקציה סלולרית A1c calculator). ישנה חשיבות רבה לבחירת התרופות המאפשרות הגעה ליעדים הגליקמיים תוך מתן עדיפות לתרופות עם יתרונות נוספים, כגון הגנה קרדיוסקולרית.

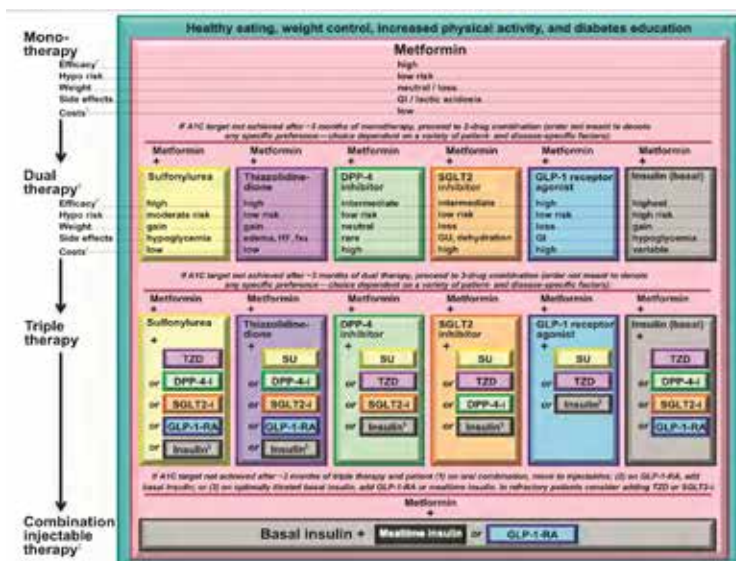
הנחיות לטיפול בחולים עם סוכרת מסוג 2

ד"ר עופרי מוסנזון, פרופ' איתמר רז

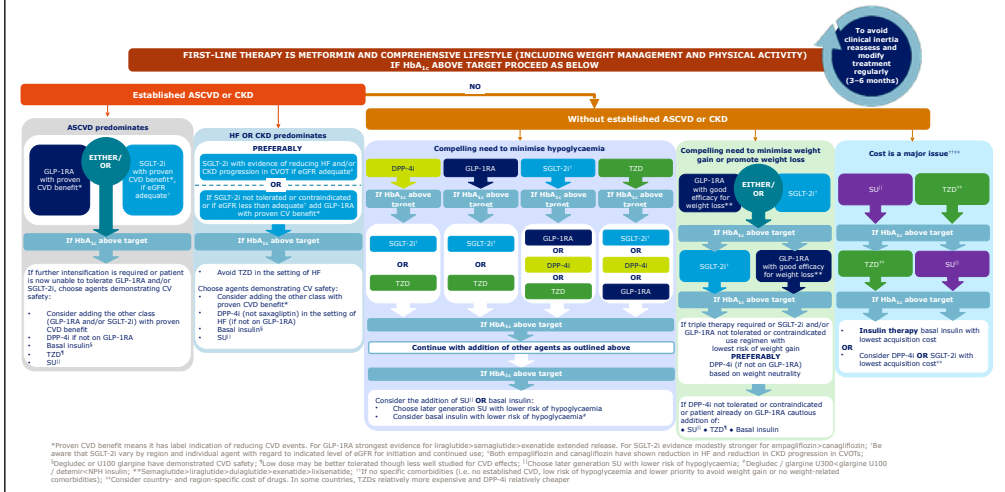
עד שנת 2018, לא פרסמו שתי האגודות המובילות בעולם בתחום הסוכרת: האגודה האמריקאית לסוכרת (American Diabetes Association, ADA) והאיגוד האירופאי לחקר הסוכרת (European Association for the Study of Diabetes, EASD) הנחיות ברורות לבחירת הטיפול התרופתי בסוכרת אלא נייר עמדה כללי¹, שהתרשים העיקרי שבו (תרשים מספר 1) טען – שבמידה ולאחר שלושה חודשי טיפול בהתאמת אורחות חיים ובמטפורמין לא ניתן להגיע לאיזון ערכי הגלוקוז הרצוי יש להוסיף אחת מתוך שש קבוצות של תרופות המפחיתות את רמות הגלוקוז (Glucose Lowering Agents, GLAs). שש הקבוצות של ה-GLAs אליהן התייחס נייר העמדה היו: Sulphonyl urea (SU), Thiazolidinedione's (TZDs), Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP4i), Sodium Glucose co-transport 2 inhibitors (SGLT2-i), Glucagon like Peptide-1 receptor agonist (GLP-1 RA), and Basal insulin. ציוני אף מספר תחומים היכולים להשפיע על בחירתנו באחת מקבוצות אלו: יעילות התרופה, הסיכון להיפוגליקמיה, ההשפעה על משקל, תופעות לוואי ומחיר התרופה – אולם לא היה דרוג או העדפה ברורה של תרופה מקבוצה מסוימת על פני אחרת ואולי, חמור מכל, לא הייתה כל התייחסות למידע הרב לגבי רבות מבין התרופות וקבוצות התרופות, שהתקבל במהלך השנים האחרונות ממחקרי התוצא הקרדיוסקולריים (CVOT) בקרב חולי סוכרת מסוג 2¹⁷⁻². במהלך השנה האחרונה פרסמו ה-ADA/EASD את ההנחיות החדשות שלהם לטיפול בהיפוגליקמיה בקרב חולים הסובלים בסוכרת מסוג 2 (תרשים מספר 2)¹⁸. בבסיסן של הנחיות אלו נמצאת ההתייחסות למידע החדש ממחקרי ה-CVOT¹⁷⁻². כמו כן הן מכילות התייחסות למספר אספקטים שונים: נוכחות מחלה קרדיוסקולרית קודמת, נוכחות אי ספיקת לב ו/או אי ספיקת כליות, הצורך להימנע מהיפוגליקמיות (אצל מי איננו מעוניינים בירידה בסיכון זה?), הצורך בירידה במשקל (מעל 90% מהחולים שלנו) וקשיים כלכליים. אנו רואים בהנחיות חדשות אלו התקדמות חיובית וחשובה – ללא ספק הן מכילות התייחסות למידע הרב שנוסף בשנים האחרונות מה-CVOT וההסכמות שלנו עם הנחיות אלו מבוטאות בטבלה מספר 1, אולם לצד הסכמות אלו אנו חולקים על חלק מהקביעות ואף סבורים שיש דרכים להמשיך ולשפר את ההנחיות הללו. חילוקי הדעות שלנו עם הנחיות ה-ADA/EASD והצעותינו לשיפור מסוכמים אף הם בטבלה מס' 1.

תרשים 1. בחירת הטיפול התרופתי בחולים עם סוכרת מסוג 2 לפי נייר העמדה של ה-ADA/EASD ב-2015

2018



ADA/EASD 2018 consensus for glucose-lowering medication in T2D



ניתן אף לסכם את חוסר ההסכמה שלנו עם הנחיות ה-EASD/ADA במספר נקודות עיקריות:

1. הצוותים המטפלים ברוב רובם של חולי הסוכרת מסוג 2 בעולם, לפחות בשלבי המחלה המוקדמים, הם הצוותים הראשוניים- רופאי המשפחה האחיות, התזונאים ושאר הצוות שלצידם. צוותים אלו ממונים על הטיפול באין- ספור מחלות שונות ולכן הם נוקקים להנחיות פשוטות וברורות ככל הניתן. הנחיות ה-EASD/ADA הן מורכבות יחסית¹⁷ - מתייחסות לאספקטים שונים במצבו הרפואי של החולה (מחלת לב איסכמית, אי ספיקת לב, מחלת כליות כרונית, השמנה, סכנה מהיפוגליקמיה, מצבו הכלכלי), אולם מצד שני ברוב המקרים ממליצות לבסוף על SGLT2i and/or GLP-1 RA. אם כך, האם לא ניתן לפשט מעט הנחיות אלו?

2. הגישה הטיפולית של הנחיות ה-EASD/ADA היא השיטה הישנה והמוכרת של Treat To Failure. לפי גישה זו יש לטפל בתרופה מסוימת עד כישלון של הטיפול ועלייה חוזרת ב-HbA_{1c} ואז יש להוסיף טיפול נוסף ושוב להמתין עד כישלון של הטיפול הנוכחי וחוזר חלילה (תרשים 3א'). גישה זו גוררת אחריה תקופות ממושכות של חוסר איון רמות הגלוקוז של החולה, דבר העלול להגביר משמעותית את הסיכון לסיבוכי סוכרת, וכן מעורר את האינרציה. האינרציה היא אותה נטייה טבעית אך פסולה של כלנו- לא לשנות טיפול- כי החולה הרי טוען שרק היו חגים (מת לא היו חגים במדינתנו?) ועכשיו הוא מתחיל בדיאטה ובפעילות גופנית, כי חלולה יש HbA_{1c} של 7.4% ומה כבר ההבדל בין 7.0% ל-7.4% ועוד אין ספור סיבות נוספות מדוע עדיין לא לשנות טיפול. לדעתנו יש להתחיל בחלק משמעותי מהמקרים טיפול בשתי תרופות- זאת בכדי להימנע מהאינרציה ובכדי לנסות ולהגיע לאיון מיטבי של הסוכרת לאורך שנים רבות ככל הניתן (תרשים 3ב'). המטרה היא לעבור משיטת "טיפול לכישלון" לשיטת "טיפול ליעד".

3. עד כה יש רק מספר מצומצם של קבוצות תרופות לטיפול בסוכרת, אשר הוכחו כמפחיתות חלק או את כל המרכיבים הבאים: תחלואה ולעתים אף תמותה קרדיווסקולרית, תחלואה כלייתית משמעותית ואשפוזים בשל כשל לב. לדעתנו יש לתת קרימות לקבוצות תרופות אלו - בראש וראשונה מטפורמין (במחקר יחיד וקטן UKPDS), SGLT2i, GLP-1 RA (במספר מחקרים גדולים) ובמידה מסוימת אך TZD (אולם בליוי תופעות לוואי רבות ומשמעותיות). אנו ממליצים לקרוא לתרופות אלו (בהשאלה מהרואמטולוגים) Disease Modifying Drugs.

4. לפי הנחיות ה-EASD/ADA השימוש באינסולין נדחק לשלבים מאוחרים ביותר של הטיפול. אנו סבורים כי לעתים מוזמנות גם חולי סוכרת מסוג 2 נוקקים לטיפול באינסולין, ולו רק לתקופה קצרה לשם עצירה מהירה וחדה של הרעלת הגלוקוז (Glucotoxicity) בה הם נמצאים. לכן אנו ממליצים לשקול טיפול קצר טווח באינסולין בחולים עם HbA_{1c}>9% ו/או חולים סימפטומטיים. הטיפול יהיה באינסולין בואלי- או בשילוב קבוע ומוכן של אינסולין בואלי ו-GLP-1 RA (Fixed Ratio Combination).

טבלה 1. הסכמות ואי-הסכמות עם הנחיות ה-EASD/ADA 2019 בנוגע לבחירת הטיפול התרופתי להיפרגליקמיה בחולי סוכרת מסוג 2

	Consensus statements -What we agree with	Our suggestions and/or disagreements	How to improve consensus
Treatment goals	"The goals of treatment for type 2 Diabetes are to prevent or delay complications and maintain quality of life".	Another important goal is to halt or slow the progression of the disease	Early combination therapy for HbA1c>7.0% is recommended with metformin and either SGLT2 inhibitor and/or GLP-1 RA.
	"The achievement of treatment goals (prevent or delay complications etc.) requires control of glycaemia and cardiovascular risk factor management, regular follow-up and, importantly, a patient centered approach to enhance patient engagement in self-care activities"	Regarding prevention or delay of complications, control of other CV risk factors (dyslipidemia, HTN, etc.) has provided better evidence than control of glycemia. Most benefits seen in CVOTs with SGLT2 inhibitors and GLP1-RAs are not driven by glucose control.	Increased HbA1c should not be the only consideration in initiating/intensifying therapy with metformin, SGLT2 inhibitors and/or GLP-1 RA.
	"A reasonable HbA1c target for most non-pregnant adults with sufficient life expectancy to see microvascular benefits (generally~10 years) is around 53 mmol/mol (7%) or less".	When the drugs we use do not cause hypoglycemia why shouldn't we set a lower target for glucose control?	The target for glucose control should be as close to glucose values in individuals without diabetes as possible without hypoglycemia or other major side effects.
	"Decision cycle for patient centered glycemic management in T2D"	It should be emphasized that decision making should be a shared decision-making process – involving patients and diabetes treatment team.	The guidelines should be simple enough so that primary care physician/teams (who treat >90% of the patients with T2D worldwide) can use it.
Lifestyle and obesity treatment	"Focus on lifestyle management and diabetes self- management education and support".	Need more emphasis on team work, team leaders and practical suggestions for affordable support for diabetes education.	The role of the primary care team: empowering of family physicians, nurse-practitioners, nurses, dieticians, diabetes educators and coaches.
	"For those with obesity, efforts targeting weight loss, including lifestyle, medication and surgical interventions, are recommended"	The stepwise approach in the treatment of obesity is not always effective.	An emphasis on the recognition of obesity as a chronic progressive disease. Consider combined lifestyle intervention with anti-obesity medication from the start. Further emphasis on the rule of metabolic surgery as part of life changing treatment for patients with diabetes/pre-diabetes

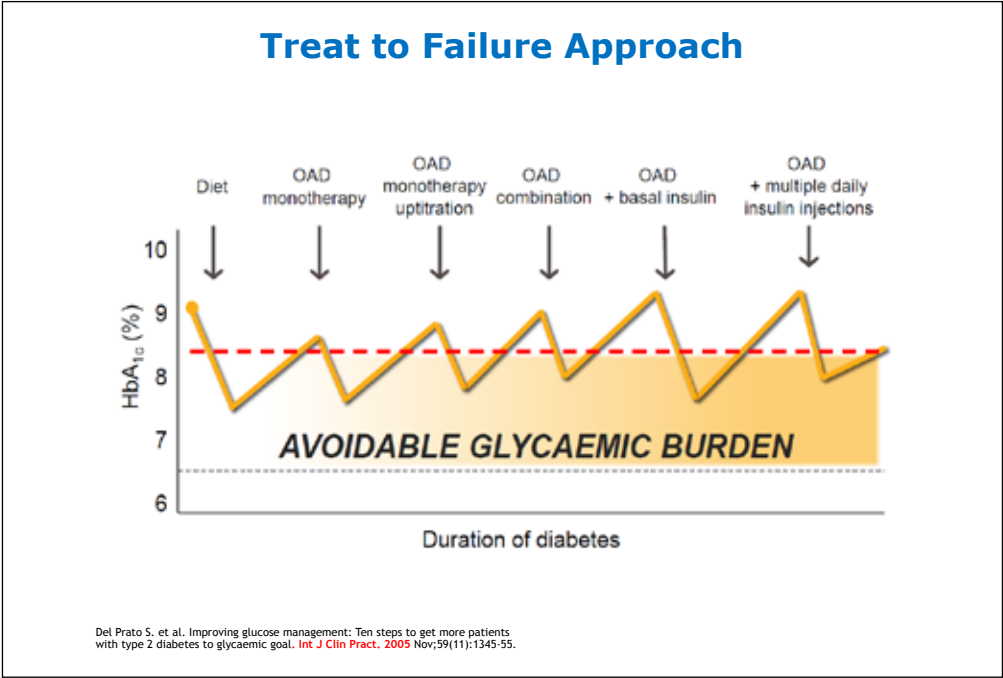
The choice of glucose lowering agents (GLA)	"For patients with clinical ASCVD, a SGLT2 inhibitor or a GLP1- RA with proven cardiovascular benefit is recommended".	ASCVD is often asymptomatic amongst patients with T2D. Why should patients without proven ASCVD receive a less desirable therapy (no hypoglycaemia or weight gain)? We should strive to give all patients the best treatment available.	An active search for asymptomatic ASCVD should be consider for all patients with T2D. SGLT2 inhibitors and/or GLP-1 RA should be drugs of choice for all patients with T2D. DPP-4 inhibitors (if GLP1- RA is not used), acarbose, pioglitazone and basal insulin can be added if necessary. Short acting insulin and sulphonylurea should be avoided if possible.
	"For patients with chronic kidney disease (CKD) or clinical heart failure (HF) and atherosclerotic (ASCVD), an SGLT2 inhibitor with proven benefit is recommended"	Often HF is not clinically identified in patients with T2D. We should strive to give all patients the best treatment available.	Evaluation for HF including specific measurements for HFpEF should be consider for all patients with T2D. Consider SGLT2 inhibitors for all patients with CKD. GLP1- RAs are good second options or when eGFR<45 ml/min/1.73 m ² , DPP-4 inhibitors should be considered for patients with eGFR<15 ml/min/1.73 m ² and for frail patients.
The choice of injectable GLA	"GLP1- RA are generally recommended as the first injectable medication"	Further attention is needed for patients who do need initial insulin therapy. Consider the use of fixed ratio basal insulin and GLP1- RA combination.	GLP1- RA should be first injectable for most patients, however, consider (short term) basal insulin treatment when HbA1c>9% or in a symptomatic patient. Whenever basal insulin is considered and the patient is not already on GLP1- RA, consider using fixed ratio basal insulin and GLP1- RA combination (FRC). Also consider FRC for patients on oral GLAs that their HbA1c is >1.5% above their target.

לאור כל הנ"ל ברצוננו להציע התאמה של הנחיות ה-ADA/EASD. לארצנו. אנו מכנים הנחיות אלו בשם SIMPLE GUIDELINES.

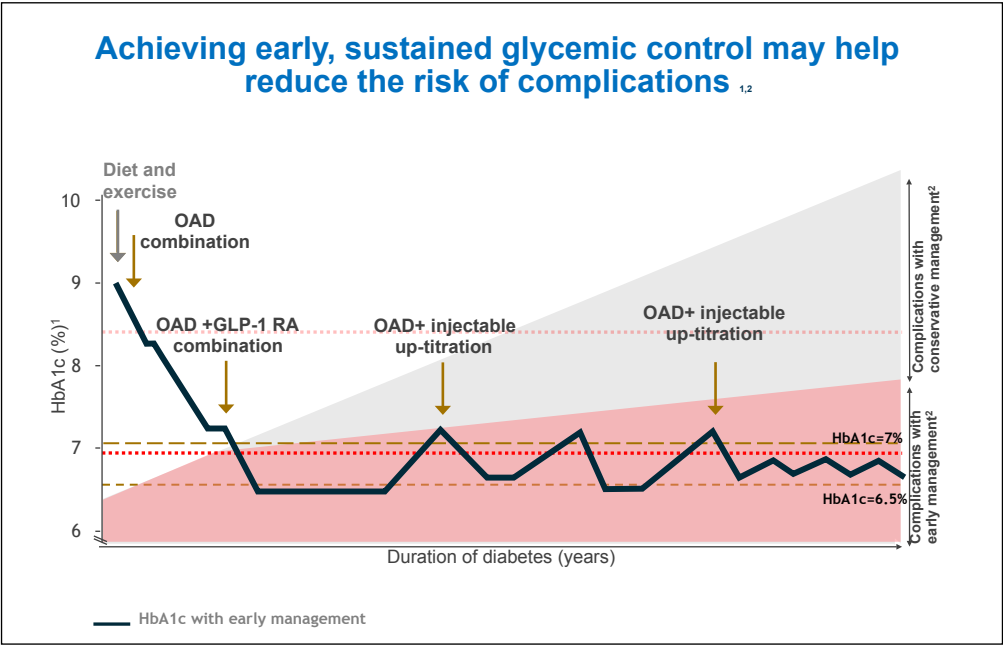
SIMPLE Guidelines for the Treatment of Type 2 Diabetes:

- Simple
- (early) Intervention
- Multiple risk reduction
- Patient centric/ Personalized
- Life changing
- (re)-Evaluation

תרשים 3א'. הגישה הנוכחית לטיפול בהיפרגליקמיה בסוכרת: טיפול עד לכישלון



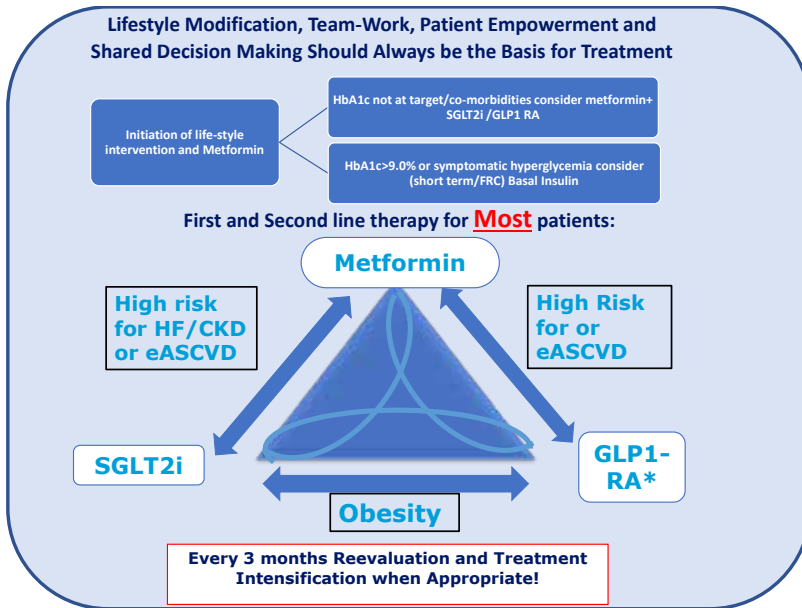
תרשים 3ב'. הגישה המומלצת לטיפול בהיפרגליקמיה בסוכרת: טיפול מוקדם משמר הצלחה



ההנחיות שאנו מציעים מבוססות על מספר עקרונות המפורטים פה:

- על ההנחיות להיות פשוטות.
- ההנחיות חייבות להיות פראקטיביות ובכך להמנע מאינרציה טיפולית.
- שקילת התחלת טיפול משולב במטפורמין ו-SGLT2i INH and/or GLP-1 RA בכל חולה עם אינדיקציה רפואית או שלא סביר שיגיע למטרת איזון HbA1c עם תרופה יחידה.
- שאיפה לטפל בכל החולים (ולא רק באלו עם ASCVD/HF/CKD) בתרופות שהוכחו כמשפיעות על הפרוגנוזה של החולה: SGLT2 INH and/or GLP-1 RA.
- GLP-1 RA צריך בדרך כלל להיות התרופה הראשונה בהזרקה, אולם בחולים עם תסמיני היפרגלקמיה ו/או עם $HbA1c > 9\%$ יש לשקול טיפול באינסולין (יתכן טיפול קצר מועד ובעדיפות לטיפול ב-FRC) Fixed ratio combination (FRC) (basal insulin/GLP-1 RA).
- הטיפול ב-DPP-4 inhibitors צריך להשקל בעיקר בחולים שלא סובלים GLP-1 RA בחולים תשושים ובחולים עם $eGFR < 15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$.
- לאור כל האמור לעיל אנו מציעים תרשים זרימה לבחירת הטיפול בסוכרת שאמור להיות פשוט יותר ולהתבסס על שימוש בתרופות המוכחות כמשנות פרוגנוזה לכלל חולי הסוכרת ולא רק לקבוצות נבחרות מבין חולי הסוכרת (ראה תרשים מספר 4).

תרשים 4. הצעה לקריטריונים לבחירת הטיפול התרופתי בסוכרת בחולים עם סוכרת מסוג 2



*If GLP-1 RA cannot be used, and SGLT2i is already used or cannot be used consider DPP4i

Definition:

- Established ASCVD: Prior proven coronary artery disease, cerebrovascular disease or peripheral arterial disease.
- High risk factors for ASCVD: Older age (male > 50, female > 55) and another 2 other CV risk factor: HTN, hyperlipidemia, microalbuminuria, smoking etc.
- HF: Prior clinical or imaging diagnosis of either HFpEF or HFrEF or high risk score for heart failure.
- CKD: $eGFR < 90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ and/or $UACR > 30 \text{ mg/g}$.
- Obesity: $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$.

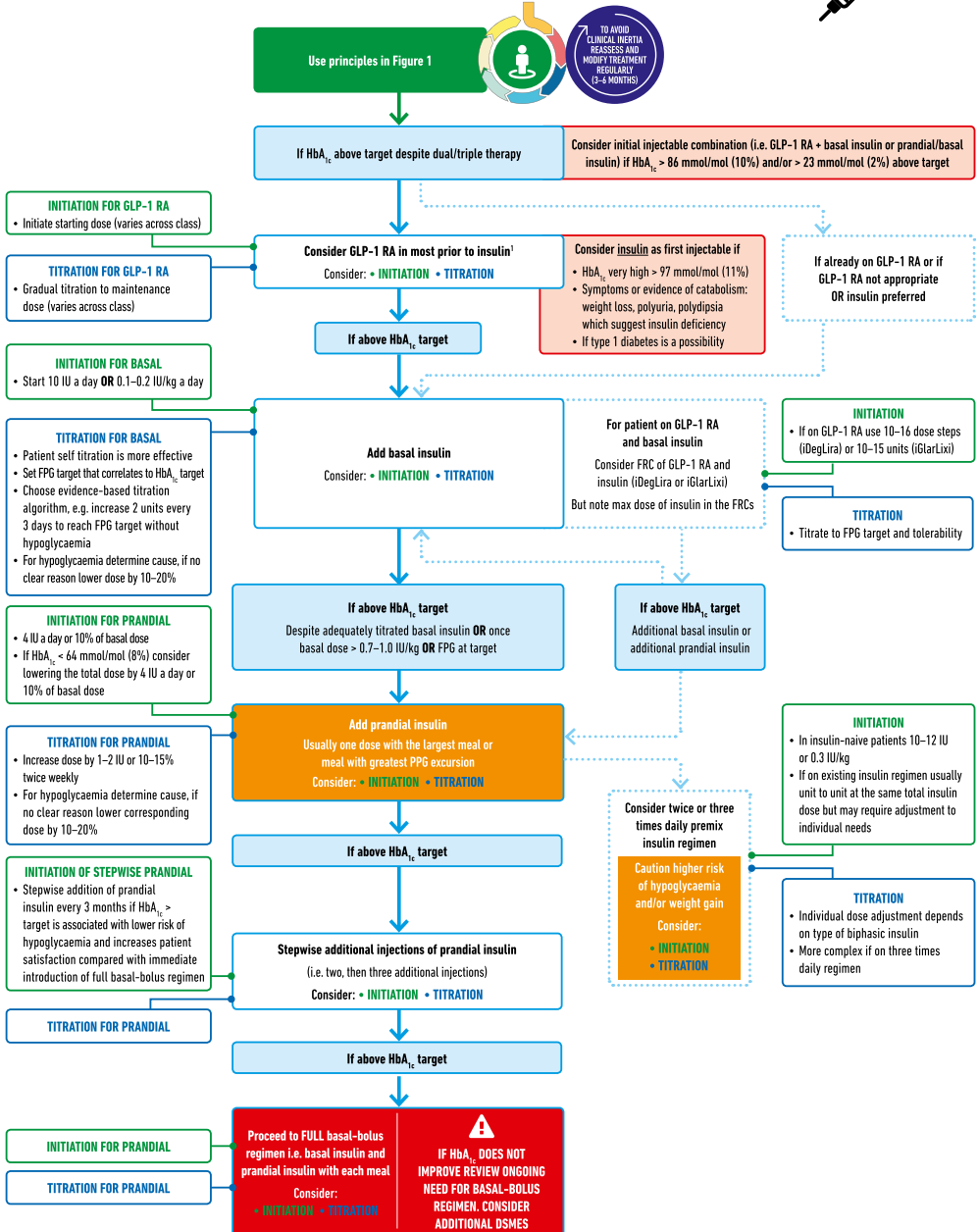
טבלה 2. נתונים ידועים ממחקרי CVOT על כל תרופה בכל אחת מהקבוצות השונות של תרופות לטיפול בסוכרת

Group of drugs	Specific brands	Comments	Name of CVOT	Reference
SGLT2 inhibitors	Canagliflozin=Invokana	Proven reduction in 3 point MACE, hHF, all-cause mortality and "hard" renal outcomes in populations of patients with previous (66%) or risk factors for (34%) ASCVD. Increased risk for fractures and amputation. Improve renal and CV outcomes in population of patients with proteinuric CKD	CANVAS Program (CANVAS+CANVAS R) CREDENCE	7 15
	Dapagliflozin=Forxiga	Proven reduction in hHF/ CVD, hHF and "hard" renal outcomes in population of patients with risk factors for (60%) or previous ASCVD (40%).	DECLARE-TIMI 58	12
	Empagliflozin=Jardiance	Proven reduction in 3 point MACE, CV death, hHF, all-cause mortality and "hard" renal outcomes in populations of patients with previous ASCVD.	EMPA REG CV OUTCOME	11 ,6
	Ertugliflozin=Steglatro	CVOTs in a population of patients with ASCVD not yet completed.	VERTIS CV	

GLP1- receptor agonist	Albiglutide=Tanzeum	Proven reduction in 3 point MACE and MI in population of patients with previous ASCVD.	HARMONY	17
	Dulaglutide=Trulicity	Proven reduction in 3 point MACE in a population of patients with risk factors for (70%) or previous ASCVD (30%).	REWIND	14
	Exenatide=Bydureon	Proven CV safety in population of patients with risk factors for (29%) or previous ASCVD (71%).	EXCEL	4
	Liraglutide=Victoza	Proven reduction in -3point MACE and CV death in population of patients with risk factors for (18%) or previous ASCVD and/or CKD (82%).	LEADER	2
	Lixisenatide=Lyxumia	Proven CV safety in population of patients with recent ACS	ELIXA	5
	Semaglutide=Ozampic	In preapproval smaller study reduction in -3point MACE and in stroke, an increased risk for worsening of retinopathy, in a population with ASCVD and/or CKD (83%), or with CV risk factors (17%).	SUSTAIN 6	3
	Oral semaglutide	In preapproval smaller and shorter trial, in a population with ASCVD and/or CKD (85%), or with CV risk factors (15%), demonstrated safety regarding -3point MACE and 51% reduction in CV death and 49% reduction in all-cause mortality. A larger CVOT with oral semaglutide is on its way.	PIONEER 6 SOUL	16

DPP-4 inhibitors	Alogliptin=Nesina	Proven CV safety in population of patients with recent ACS	EXAMINE	9
	Linagliptin=Trajenta	Proven CV safety in population of patients with risk factors for/ or previous ASCVD and with CKD. No further CV benefit over SU. Less hypoglycemic episodes and reduction in UACR compared to SU	CARMELINA CAROLINA	13
	Saxagliptin=Onglyza	Proven CV safety in population of patients with risk factors for/ or previous ASCVD. Increase risk for hHF	SAVOR-TIMI 53	8
	Sitagliptin=Januvia	Proven CV safety in population of patients with previous ASCVD	TECOS	10
	Vildagliptin=Galvus	CV safety not officially tested		
TZDs	Pioglitazone=Actos	Proven CV safety and possibly efficacy, increased risk of HF, macular edema, weight gain, fractures in post-menopausal women	PROACTIVE	19
Basal Insulin	Degludec=Tresiba	Proven CV safety in population of patients with risk factors for/ or previous ASCVD	DEVOTE	20
	Glargine=Lantus	Proven CV safety in population of patients with risk factors for/ or previous ASCVD	ORIGIN	21
Biguanides	Metformin	Proven CV efficacy in small population of patients with relatively new onset T2D.	UKPDS	22

INTENSIFYING TO INJECTABLE THERAPIES

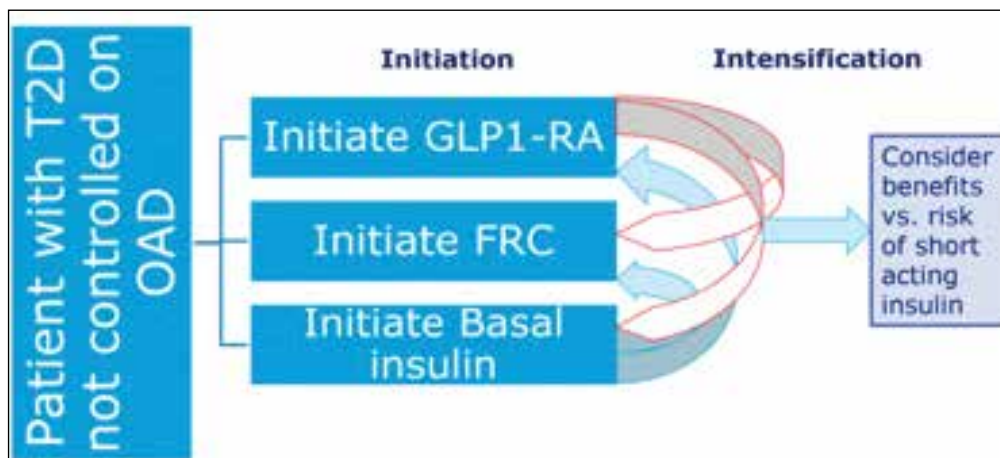
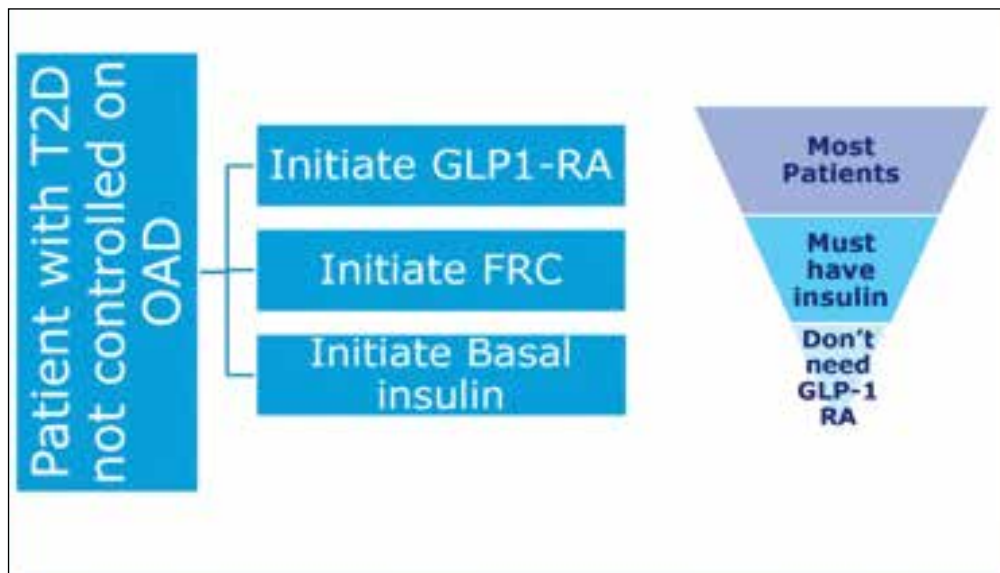


1. Consider choice of GLP-1 RA considering: patient preference, HbA_{1c} lowering, weight-lowering effect or frequency of injection. If CVD, consider GLP-1 RA with proven CVD benefit

FPG = Fasting Plasma Glucose
FRC = Fixed Ratio Combination
PPG = Post Prandial Glucose

בבואנו לדבר על קבוצות שונות של תרופות לטיפול בסוכרת אל לנו לשכוח את העובדה שההוכחות לגבי תרופות שונות בתוך אותה הקבוצה יכולות להיות שונות זו מזו הן מבחינת האוכלוסייה שבה נבדקה התרופה והן מבחינת התוצאות הספציפיות של כל תרופה. ההוכחות הספציפיות לגבי כל תרופה בתוך הקבוצות השונות מסוכמות בטבלה מספר 2.

תרשים א6. התחלת טיפול בהזרקה בחולה עם סוכרת מסוג 2. **א6.** הגברת הטיפול בהזרקה בחולה עם סוכרת מסוג 2



לבסוף, עלינו לדרון בנושא של התחלת טיפול בהזרקה בקרב חולי סוכרת מסוג 2. החידוש החשוב בתחום זה בהנחיות ה-ADA/EASD הוא התוויה ברורה של קבוצת ה-GLP-1RA כתרופה הראשונה בהזרקה, אולם תרשים הזרימה המלווה את ההחלטה על טיפול בהזרקה בהנחיות ה-ADA/EASD הוא מורכב, כפי שניתן לראות בתרשים מספר 5. אנו מציעים לבצע "היפוך של הפירמידה": כיום, רוב החולים מתחילים טיפול בזריקה ראשונה של אינסולין בזאלי ורק אצל מיעוט החולים הזריקה הראשונה היא GLP-1 RA. יש להפוך את הנוהג (תרשים מספר א6). אנו סבורים כמו

הנחיות ה-EASD/ADA שרוב חולי הסוכרת מסוג 2 צריכים להתחיל טיפול בזריקה ראשונה של GLP-1 RA, אולם קיימת אוכלוסייה של חולי סוכרת מסוג 2 אשר זקוקים לטיפול באינסולין – חולים עם היפרגליקמיה סימפטומטית ו/או עם $HbA1c > 9.0\%$. לאור האופציות הרבות לטיפול פומי יש חשש שהטיפול באינסולין ידחק לשלבים מאוחרים מדי של הטיפול גם אצל אותם חולים שאכן זקוקים לטיפול זה בשלב מוקדם יותר.

בנוסף, כאשר מתחילים טיפול באינסולין בזאלי במידה והחולה לא טופל עד כה ב-GLP-1 RA, יש לשקול התחלת טיפול ב-Fixed Ratio Combination (FRC) שהיא זריקה אחת המשלבת אינסולין בזאלי ו-GLP-1 RA ביחסים קבועים. סיבות טובות להתחלת טיפול זה בחולה הנוקט לטיפול באינסולין היא העובדה שתרופות אלו מאפשרות איזון טוב יותר מהטיפול באינסולין בזאלי, ואינן גורמות לעלייה במשקל כמו הטיפול באינסולין בלבד. בנוסף הן נסבלות היטב, הן מבחינת מיעוט תופעות לוואי גסטרואינטסטינליות לאור הטיטוציה האיטית והן מבחינת מיעוט אירועי היפוגליקמיה. לבסוף, כאשר "הזריקה הראשונה" אינה מספיקה לשמור על איזון רמות הגלוקוז אצל החולה ניתן לשקול את העצמת הטיפול על ידי הוספת אינסולין או מעבר ל-FRC בחולה המטופל ב-GLP-1 RA, או הוספת GLP-1 RA או מעבר ל-FRC בחולה שאינו מאוזן באמצעות טיפול באינסולין בזאלי (תרשים מספר 6ב). מקומם של האינסולינים קצרי הטווח בטיפול בחולה עם סוכרת מסוג 2 נדחק לסוף הרשימה לאור האפשרויות הרבות, הטובות והקלות יותר הקיימות, שאינן גורמות לסיכון גבוה לאירועי היפוגליקמיה ולעלייה במשקל, כמו הטיפול באינסולין קצר טווח.

לסיכום הטיפול בהזרקה בסוכרת מסוג 2: ניתן לומר שברצוננו "להפוך את הפירמידה" של הטיפול בהזרקה (תרשים 6א): רוב החולים יטופלו ב-GLP-1 RA כזריקה הראשונה, באלו שזקוקים לאינסולין ניתן לשקול FRC ורק המיעוט שלא יכולים לסבול כלל GLP-1 RA יתחילו טיפול בהזרקה של אינסולין בסיס.

הגברת הטיפול תבוצע באמצעות טיטוציה נכונה והוספת GLP-1 RA או אינסולין בזאלי.

מבחינת הטיפול באינסולין קצר טווח יש לשקול את מידת השיפור באיזון הסוכרת לעומת הסיכון מאירועי היפוגליקמיה ומהשמנה וההכבדה על איכות החיים.

סיכום

בחירת הטיפול האופטימלי לצורך איזון ערכי הגלוקוז בחולה עם סוכרת מסוג 2 אינה משימה פשוטה כיום, לאור ריבוי האפשרויות, הררי המידע והצורך בהתאמה אישית של הטיפול לחולה, צרכיו ורצונותיו. הקו העיקרי המנחה אותנו צריך להיות בחירת טיפולים אשר הנם בעלי הסיכוי הטוב ביותר להשפיע על הפרוגנוזה העתידית של המטופל. הטיפול המשולב במטפורמין ו-SGLT2i/או GLP-1 RA הם השילובים שיוכלו את מירב החולים שלנו לעבר עתיד טוב יותר.

ד"ר עופרי מוסנזון, מנהלת המרכז למחקר קליני בסוכרת, היחידה לסוכרת, האגף הפנימי, בית החולים האוניברסיטאי הדסה עין כרם והפקולטה לרפואה האוניברסיטה העברית, ירושלים
פרופ' איתמר רז, יו"ר המועצה הלאומית לסוכרת

.....[רשימה ביבליוגרפית].....

1. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018 Dec;41(12):2669-2701. doi: 10.2337/dci18-0033. Epub 2018 Oct 4. or *Diabetologia*. 2018 Dec;61(12):2461-2498. doi: 10.1007/s00125-018-4729-5. Erratum in: *Diabetologia*. 2019 May;62(5):873
2. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al (2016) Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373:311–322. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827> 48.
3. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al (2016) Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375:1834–1844. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141> 49.
4. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ et al (2017) Effects of once weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 377:1228–1239. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612917> 50.
5. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R et al (2015) Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 373:2247–2257. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509225> 51.
6. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al (2015) Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373:2117–2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720> 52.
7. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al (2017) Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 377:644–657. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
8. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al (2013) Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes

- medlitis. *N Engl J Med* 369:1317–1326. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1307684> 59.
9. White WB, Cannon CP, Heller SR et al (2013) Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 369:1327–1335. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305889> 60.
10. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al (2015) Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373:232–242. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501352> 61.
11. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al (2016) Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375:323–334. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>
12. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde A-M, Sabatine MS, DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 [cited 2019 Mar 10];380:347–357. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30415602>
13. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, Alexander JH, Pencina M, Toto RD, Wanner C, Zinman B, Woerle HJ, Baanstra D, Pfarr E, Schnaidt S, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, McGuire DK, CARMELINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk. *JAMA* [Internet]. 2019 [cited 2019 Mar 10];321:69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30418475>
14. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesenmeyer JS, Riddle MC, Rydén L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanas F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogosoova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 Jul 13;394(10193):121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3. Epub 2019 Jun 9. PMID:31189511
15. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744. Epub 2019 Apr 14. PMID:30990260
16. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, Jeppesen OK, Lingvay I, Mosenzon O, Pedersen SD, Tack CJ, Thomsen M, Vilsbøll T, Warren ML, Bain SC; PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Jun 11. doi: 10.1056/NEJMoa1901118. [Epub ahead of print] PMID:31185157
17. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, Leiter LA, Rosenberg AE, Sigmon KN, Somerville MC, Thorpe KM, McMurray JJV, Del Prato S; Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018 Oct 27;392(10157):1519-1529. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X. Epub 2018 Oct 2. PMID:30291013
18. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018 Dec;41(12):2669-2701. doi: 10.2337/dci18-0033. Epub 2018 Oct 4. or *Diabetologia*. 2018 Dec;61(12):2461-2498. doi: 10.1007/s00125-018-4729-5. Erratum in: *Diabetologia*. 2019 May;62(5):873.
19. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefèbvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Oct 8;366(9493):1279-89. PMID:16214598
20. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pratley RE, Haahr PM, Lange M, Brown-Frandsen K, Moses A, Skibsted S, Kvist K, Buse JB; DEVOTE Study Group. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 24;377(8):723-732. doi: 10.1056/NEJMoa1615692. Epub 2017 Jun 12. PMID:28605603
21. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012 Jul 26;367(4):319-28. doi: 10.1056/NEJMoa1203858. Epub 2012 Jun 11. PMID:22686416
22. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ*. 1995 Jan 14;310(6972):83-8. PMID:783373

חשוב לזכור – הנחיות לטיפול בחולים עם סוכרת מסוג 2

1. במהלך השנה האחרונה פרסמו ה-EASD/ADA, הארגונים העולמיים המובילים לטיפול בסוכרת, הנחיות חדשות לטיפול בסוכרת המתאייחסות לבחירת טיפול הקו השני אחרי מטפורמין. לפי המלצותיהם:
 - א. בנוכחות מחלה טרשתית (eASCVD) – מומלץ טיפול בתרופות מסוימות מקבוצות ה-SGLT2i/GLP-1-RA.
 - ב. בנוכחות אי ספיקת לב או מחלת כליה כרונית מומלץ טיפול בתרופות מקבוצות ה-SGLT2i-RA ואם לא ניתן, תרופות מקבוצת ה-GLP-1-RA.
 - ג. בעת הצורך להימנע מאירועי היפוגליקמיה מומלץ טיפול בתרופות מקבוצות ה-RA/DPP-4 Inh/TZDs-SGLT2i/GLP-1.
 - ד. בנוכחות השמנה – מומלץ טיפול בתרופות מקבוצות ה-SGLT2i/GLP-1-RA.
 - ה. בנוכחות בעיה כלכלית – מומלץ טיפול בתרופות מקבוצות ה-SU/ TZDs.
2. אנו מציעים מודיפיקציה של הנחיות אלו בהתאם לעקרונות הבאים:
 - א. על ההנחיות להיות פשוטות – מכיוון שרוב הצוותים המטפלים הם צוותים ראשוניים עמוסים המטפלים במגוון מחלות.
 - ב. ההנחיות חייבות להיות פראקטיביות ובכך להימנע מאינרציה טיפולית.
 - ג. מטרתנו לטפל בכמה שיותר חולים בתרופות שהוכחו כמשנות את הפרוגנוזה של החולה: מטפורמין/SGLT2i/GLP-1-RA ולא רק בחולים עם מחלות רקע (כגון HF, CKD, eASCVD).
 - ד. שקילת התחלת טיפול משולב במטפורמין ו-SGLT2 INH and/or GLP-1 RA בכל חולה עם אינדיקציה רפואית ברורה (כגון HF, CKD, eASCVD), או שלא סביר שיגיע למטרת איוון HbA1c עם תרופה יחידה.
 - ה. ה-GLP-1 RA צריך בדרך כלל להיות התרופה הראשונה בהזרקה. אולם בחולים עם תסמיני היפרגליקמיה ו/או עם $HbA1c < 9\%$ יש לשקול טיפול באינסולין [יתכן טיפול קצר מועד ובעדיפות לטיפול ב-Fixed ratio combination (FRC) basal insulin/GLP-1 RA].
 - ו. הטיפול ב-DPP-4 inhibitors צריך להישקל בעיקר בחולים שלא סובלים מ-GLP-1 RA בחולים תשושים ובחולים עם $eGFR < 15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$.
3. לאור כל זאת אנו מציעים את הקווים המנחים הבאים:
 - א. התאמת אורחות החיים, עבודת צוות, העצמת החולה ולקחת החלטות משותפות הן הבסיס לכל הטיפול – וחייבות ללוות את הטיפול לכל אורכו ולא רק כנקודת התחלה.
 - ב. התאמת אורחות חיים וטיפול במטפורמין מיד עם האבחנה ואף במצבים מקדימי סוכרת.
 - ג. אולם אם קיימת אינדיקציה רפואית ברורה (כגון HF, CKD, eASCVD), ו/או אנו סבורים שלא סביר שיגיע למטרת איוון HbA1c עם תרופה יחידה יש לשקול התחלת טיפול משולב במטפורמין ו-SGLT2 INH and/or GLP-1 RA.
 - ד. בחולים עם תסמיני היפרגליקמיה ו/או עם $HbA1c > 9\%$ יש לשקול טיפול באינסולין [יתכן טיפול קצר מועד ובעדיפות לטיפול ב-Fixed ratio combination (FRC) basal insulin/GLP-1 RA].
 - ה. לכלל החולים יש לשקול טיפול במטפורמין ו-SGLT2 INH and/or GLP-1 RA כאשר:
 1. בחולים עם HF, eASCVD, CKD יש לשקול בעיקר שימוש ב-SGLT2 INH.
 2. בחולים עם גורמי סיכון או eASCVD יש לשקול בעיקר GLP-1 RA.

3. בחולים עם השמנה יש לשקול: SGLT2 INH and/or GLP-1 RA.

4. לעתים קרובות נזדקק לטיפול משולב בשלושת הקבוצות: מטפורמין, GLP-1 RA, SGLT2 INH.

ו. יש לבצע הערכה מחודשת של הגעה ליעדים והגברת הטיפול לפי הצורך פעם בשלושה חודשים לפחות.

4. מבחינת הטיפול בהזרקות:

א. יש "להפוך את הקערה על פיה" ולאמץ טיפול ב-GLP-1 RA ולא באינסולין בזאלי כטיפול הבחירה הראשון בהזרקות לרוב החולים.

ב. כאשר החולה נזקק לאינסולין יש לשקול קודם כל אפשרות טיפול ב-Fixed ratio combination basal insulin/GLP-1 RA (FRC).

ג. רק אם החולה לא יכול ליהנות כלל מטיפול ב-GLP-1 RA (או שאינו יכול לממנו) יש לשקול אינסולין בזאלי בלבד.

ד. אינטנסיפיקציה של הטיפול ב-GLP-1 RA יכולה להתבצע באמצעות הוספת אינסולין בזאלי או מעבר ל-Fixed ratio combination (FRC) basal insulin/GLP-1 RA.

ה. אינטנסיפיקציה של טיפול באינסולין בזאלי יכולה להתבצע על ידי הוספת GLP-1 RA או על ידי מעבר ל-Fixed ratio combination (FRC) basal insulin/GLP-1 RA.

ו. רק אם כשלו כל הדרכים הללו או שהרושם הוא שמדובר למעשה בחולה עם חוסר אינסולין חמור, יש לשקול אינטנסיפיקציה באמצעות אינסולין קצר טווח.

הטיפול התרופתי בסוכרת

מסוג 2: תרופות פומיות

פרופ' חוליו וינשטיין, ד"ר עמית עקירוב, ד"ר איתן רויטמן

סוכרת מסוג 2 הינה מחלה כרונית, מורכבת, הדורשת טיפול ומעקב מתמשכים. טיפול פומי לסוכרת מסוג 2 קיים למעלה מ-50 שנה. בישראל נמצאות תרופות מהמשפחות הבאות: מטפורמין (Metformin), סולפונילאוריאה (Sulfonylurea), גלינידים (Glinides), מעכבי אלפא גלוקוזידז (Alpha glucosidase inhibitors), תיאוזולידנידיום (Thiazolidinediones), מעכבי דיפפטידיל פפטידז 4 (DPP-4 inhibitors) וגליפלזינים (SGLT2 inhibitor). מטפורמין מהווה ככלל קו טיפולי ראשון והוא נידון בפרק אחר בספר. בפרק זה נדון בתרופות הנוספות לטיפול פומי. מקומן של התרופות השונות באלגוריתם הטיפולי של חולי הסוכרת יידון בפרק "האלגוריתם הטיפולי".

סולפונילאוריאה⁴⁻¹

מנגנון פעולה

תרופות אלו נקשרות לקולטן ספציפי על פני תאי בטא בלבב המפעיל תעלת אשלגן תלוית ATP. פוטנציאל הפעולה משתנה ועל רקע זה נוצר שטף פנימה של יוני סידן, הנכנסים לתוך הציטופלסמה של התא ומובילים לשחרור הגרנולות של אינסולין הנמצאות שם מוכנות להפרשה אל מחוץ לתא, לתוך זרם הדם. מנגנון פעולה זה מחייב קיום יכולת ייצור אינסולין מצד תאי הבטא. בנוסף, מנגנון זה, הגורם להפרשת אינסולין ועליית רמתו בדם ללא תלות ברמת הסוכר בדם, מאפשר להבין מדוע תרופה זו עלולה לגרום להיפוגליקמיה.

תכשירים

גליבנקלאמיד (גלובין/גליבטיק), גליפיזיד (גלוקוריט) וגלימפריד (אמריל), הן התרופות הנמצאות בשימוש בישראל. קיימים הברדלים (אם כי לא מאד משמעותיים), בין סוגי הסולפונילאוריאה השונים מבחינה פרמקודינמית וגם פרמקוקינטית. למרבית התרופות משך פעולה ארוך הנמשך כ-24 שעות. ההברדלים המשמעותיים הם בזמן מחצית החיים ותדירות נטילת התרופות ביום.

תחילת הפעולה של הגלוקוריט (גליפיזיד) מהירה יותר, עובדה המקנה לה יתרון מסוים בטיפול ברמות גלוקוז לאחר ארוחה. בנוסף, למטבוליטים של תרופה זו, בניגוד למטבוליטים של הגליבנקלאמיד, אין השפעה היפוגליקמית. על כן, אירוע היפוגליקמי הנגרם מגלוקוריט מסתיים תוך מספר שעות, ואילו זה הנגרם מהגליבנקלאמיד עלול להימשך שעות רבות ובמקרים מסוימים, כגון בחולים נפרוטיים, אף ימים אחדים.

תוצאות קליניות

היעילות מתבטאת בהורדת A1c בכ-1.5% ואף יותר בחולים חדשים, עם שארית רקמת בלבב ותאי בטא המייצרים אינסולין. ככל שהזמן חולף, הולכת ועילותן ופוחתת. ניתן לשלב תרופות אלו עם תכשירים אחרים לטיפול בסוכרת, עם שיפור נוסף באיזון הגליקמי.

תופעות לוואי

בשנים האחרונות השימוש בקבוצת תרופות אלו הולך ופוחת. הסיבות העיקריות לכך הן הסיכון להיפוגליקמיה והעובדה שמנגנון הפעולה מוביל ל"סחיטה" של תאי הבטא בלבב, כך שיתכן ובישום ממושך בתרופה במקום לשמר את תפקודם של תאי הבטא, יכולתם להפריש אינסולין הולכת ופוחתת. עובדה זו עלולה להקשות בהמשך על היכולת לייצר

אינסולין אנדוגני ולאזן את רמות הסוכר בדם. ככל הנראה, על רקע העלייה ברמת האינסולין הנגרמת מנטילת תרופות אלו, חלק מהחולים עולים במשקל, כאשר ברוב המכריע של החולים השאיפה היא דווקא לרדת במשקל הגוף. בנוסף לכל אלו, קיימת אי בהירות לגבי השפעת תרופות אלו על הפרוגנוזה הקרדיוסקולרית. לצד מחקרים שהראו החמרה, קיימים גם נתונים הפוכים, המראים כי תרופות אלו עשויות להיות דווקא מיטיבות בהיבט הקרדיוסקולרי. במחקר CAROLINA אשר השווה בטיחות קרדיוסקולרית בין טרגנטה (Linagliptin) לבין גלימפיריד התפרסמו תוצאות ראשוניות של בטיחות זהה מבחינת ה-MACE של שתי התרופות.

מומלץ להזהיר מטופלים אודות מצבים בהם קיים סיכון מוגבר להיפוגליקמיה תחת טיפול בתכשירים ממשפחה זו: לאחר פעילות גופנית, בזמן צום, לאחר שתיית אלכוהול, בעקבות נטילת מינון גבוה מדי של התרופה, או בנוכחות הפרעה בתפקוד כלייתי או לבבי.

גלימפיריד (אמריל) הוא החדש ביותר בקבוצה זו. משך פעולתו כ-24 שעות. יתכן שהוא גורם לפחות היפוגליקמיה בהשוואה למולקולות הקודמות של המשפחה. מקובל ליטול אותו פעם ביום בלבד.

כאשר מתחילים טיפול באינסולין יש לנקוט משנה זהירות בשימוש בתרופות מקבוצה זו ובפרט כאשר מתחילים טיפול באינסולין פרנדיאלי, יש להפסיק טיפול בסולפונילאוריאה.

גלינידים⁷⁻⁵

מנגנון פעולה

תרופה זו דומה במנגנון פעולתה לסולפונילאוריאה אך נבדלת בכך שהקולטן אותו היא מפעילה על פני תא הבטא הינו שונה. הקשר הנוצר בין התרופה לבין הקולטן מתפתח במהירות, אך הוא משתנה יותר בקלות. על כן, התרופה פועלת אמנם די מהר, אך למשך זמן קצר יחסית, כ-4-5 שעות. תכונות אלו הקנו לה יתרון כאחת מתרופות הבחירה לטיפול פומי בהיפוגליקמיה לאחר הארוחה. הפסקת פעילותה לאחר כ-4-5 שעות מנטילתה, כרוכה בהפחתת הסיכון להיפוגליקמיה פרה-פראנדיאלית, כלומר, היפוגליקמיה שלפני הארוחה הבאה. עובדה זו מייצרת את הצורך באכילת ארוחת ביניים למניעת היפוגליקמיה, אשר מהווה יתרון משמעותי עבור חולים מסוימים.

יתרון נוסף ובעל משמעות קלינית גדולה הוא העובדה שהתרופה עוברת פירוק מטבולי מינימאלי בכליות (פחות מ-10%) ועיקר הפירוק מתבצע בכבד. בנוסף, המטבוליטים שלה אינם פעילים וחסרי השפעה היפוגליקמית ומופרשים לבסוף ברובם בצואה. תכונה זו מאפשרת להמליץ גם לחולי סוכרת, עם כל דרגה של פגיעה כלייתית, לקבל טיפול זה.

תכשירים

הרפגליניד – והנטגליניד הם הנציגים העיקריים של קבוצה זו בעולם. בארץ קיים רק הרפגליניד.

תופעות לוואי

כדומה לקבוצת הסולפונילאוריאה, ישנה סכנה לאירועי היפוגליקמיה בשימוש בתרופות מקבוצה זו. כדאי לזכור כי מאחר והתכשיר עובר פירוק כבד, תרופות בעלות השפעה מעכבת משמעותית על האנזימים האחראים למטבוליזם הכבד, דוגמת קלופידוגרל הנפוצה בשימוש באוכלוסיית חולי הסוכרת, עשויות להפחית את פינוי הרפגליניד מהדם ולהוביל לסיכון מוגבר להיפוגליקמיה.

אגוניסטים של קולטן הגרעין PPAR-gamma – Thiazolidinediones¹

קבוצת תכשירים שאינה משפיעה על ייצור או על הפרשת אינסולין.

מנגנון הפעולה

התרופות מקבוצה זו גורמות לשפעול פקטור השעתוק הגרעיני PPAR- γ ותוצאה מכך לשינוי בשעתוק של גנים המווסתים את חילוף החומרים של הגלוקוז בשריר המשוורטט, ברקמת השומן ובכבד. כתוצאה מהשינוי גוברת הרגישות לאינסולין באברים אלה, וכן חל עיכוך בייצור גלוקוז בכבד. התוצאה המצטברת היא ירידה בריכוז הגלוקוז בפלזמה ובטיפול מתמשך, ירידה ב-HbA1c.

התכשירים

שני התכשירים מקבוצה זו שהיו בשימוש בעולם ובישראל הם ה-Roziglitazone וה-Pioglitazone. הרזיגליטזון (אבגריה), הוצא באופן מעשי משימוש כיוון שעלה חשד כי לווה בעלייה בשכיחות התקפי לב. התרופה לא חזרה לשימוש נרחב למרות הסרת אזהרה זו מהתרופה בסוף 2013. פרשת אבגריה הובילה את מנהל המזון והתרופות האמריקאי (FDA) לחייב את יצרניות התרופות לבצע מחקרי בטיחות קרדיוסקולרים. פיאוגליטזון, או בשמו המסחרי אקטוס, נותר בשימוש.

התכשיר נמצא בשימוש הן כתרופה יחידה אך בעיקר כמשלים לטיפול הפומי מהקו הראשון והשני, כלומר נוסף כתרופה שלישית לאחר שלא הושג איזון רצוי של הגלוקוז תחת טיפול במטפורמין יחד עם תרופה מקבוצת הסולפונילאוריאה או אחרות. מבחינת ההנחיות המקובלות כיום ניתן לרשום אקטוס כתכשיר שני, בתוספת למטפורמין. המינון המומלץ הוא 15-30 מ"ג כמינון התחלתי, פעם ביום, בבוקר, ללא קשר לאוכל. ניתן להגדיל את המינון עד 45 מ"ג ביום באנשים צעירים יחסית וללא מחלת לב. לפני התחלת הטיפול בתרופה רצוי לבדוק תפקודי כבד ולוודא שהם תקינים. בחולים בהם האנזימים ההפטוצלולאריים מוגברים פי שניים ויותר מהטווח התקין לא מומלץ לרשום את התרופה. כמו כן רצוי שלא להשתמש באקטוס יחד עם תרופות מקבוצת הפיברטים.

תוצאות קליניות

מינון יומי של 15 עד 30 מ"ג של פיאוגליטזון, כאשר הוא ניתן כתרופה בודדת, גורם לירידה ב-HbA1c בשיעור 0.6%-0.8%. ניתן להכפיל את ההשפעה על ידי תוספת מטפורמין או תרופה מקבוצת הסולפונילאוריאה. כאשר פיאוגליטזון ניתן לבדו או בצירוף מטפורמין שיעור אירועי ההיפוגליקמיה הוא נמוך ואין תיעוד בדבר אירועים המחייבים התערבות חיצונית. שילוב של פיאוגליטזון עם תכשירים מקבוצת הסולפונילאוריאה או עם אינסולין מעלה את שיעור אירועי ההיפוגליקמיה, בהשוואה לתכשירים האלה בלבד. השילובים השונים גורמים לאירועי היפוגליקמיה משמעותיים ב-13%-15% מהמטופלים כפי שנצפה במחקרים קליניים שנמשכו שישה חודשים ויותר. במינון הגבוה, 45 מ"ג ביום, שיעור אירועי ההיפוגליקמיה גבוה אף יותר.

פיאוגליטזון הדגים ירידה באירועים קרדיוסקולריים כתוצאה שניוני במחקר ה-PROACTIVE וכמו כן הדגים הורדה משמעותית בשכיחות שבץ או אוטם לבבי בחולים ללא סוכרת, אך עם תנגודת לאינסולין, אשר סבלו מאירוע מוחי או TIA במחקר ה-IRIS⁸.

בניסויי חיה (עכברים) ובמספר מחקרי תצפית דווח על עלייה בשיעור מקרים של סרטן שלפוחית השתן לאחר שימוש ממושך בפיאוגליטזון. מחקרים פרספקטיביים ארוכי טווח בארה"ב לא הראו עלייה משמעותית בשיעור גידולי השלפוחית (HR-1.06; 95% CI 0.89-1.26). לעומת זאת, מחקר תצפיתי רטרוספקטיבי מבריטניה מצא עודף תחלואה בגידולי שלפוחית השתן בשיעור 1.63 לעומת אוכלוסייה שלא נחשפה לפיאוגליטזון. אין כיום מידע מספיק על מנת לקבוע עמדה ברורה בנושא זה. ברוב המחקרים המבוקרים מתועדת עלייה במשקל תחת טיפול בפיאוגליטזון ב-5%-7% מהמטופלים. העלייה היא בטווח של 2-4 ק"ג אך במחקרים לא מעטים גם יותר.

קיימת עדות לעיכוב התפתחות סוכרת בחולים בעודף משקל ותנגודת לאינסולין, אך ספק אם הנתונים מצדיקים טיפול זה⁹.

תופעות לוואי

ככלל, שיעור המטופלים המפסיקים טיפול, עקב תופעות לוואי, עומד על 4.5%-6%. במחקרים שנמשכו מעל שישה חודשים, היו תופעות הלוואי העיקריות קשורות לאגירת נוזלים.

עלייה במשקל – טיפול בפיאוגליטזון עשוי לגרום לעלייה במשקל. במחקרים שבוצעו בין אם כטיפול יחיד או בשילוב נצפתה עלייה במשקל בין 0.5-3 ק"ג.

אי ספיקת לב – אירועים בעלי משמעות קלינית מדווחים בשיעור הגבוה פי שלושה תחת טיפול בפיאוגליטזון לעומת טיפול במטפורמין או בסולפונילאוריאה. שיעור האירועים עמד על 5%-10% בפיאוגליטזון, לעומת 2%-3% בטיפול סטנדרטי. שיעור המקרים עולה במקביל לעלייה במינון הפיאוגליטזון. הופעה מבודדת של בצקות ברגליים, ללא סימני אי-ספיקת לב אחרים, מדווחת ב-5% מהמטופלים.

שברים – במחקרים קליניים נצפתה עלייה בשכיחות שברים, בעיקר בנשים במנופאוזה, עם שימוש בפיאוגליטזון.

בצקת מקולאריט – מעקב אחר בדיקת קרקעית העיניים מהווה שגרה בכל חולי סוכרת. טיפול בפיוגליטזון מחייב זהירות יתר עקב אפשרות של בצקת מקולאריט.

אנמיה – התרופה יכולה לגרום לירידה בהמוגלובין/המטוקריט, בעיקר בשל עלייה בנפח הפלסמה. תופעות לוואי אחרות עליהן דווח במחקרים קליניים, כמו כאבי ראש, ריבוי זיהומים בדרכי הנשימה וכאבי בטן אינן ספציפיות לפיוגליטזון וההיראות המוגברת ואינה מחייבת התייחסות.

מעכבי אלפא-גלוקוזידאז¹⁰

תרופות אלו מעכבות את אנזים אלפא גלוקוזידאז וכתוצאה מכך מאטות את ספיגת הפחמימות מהמע. בישראל קיימת התרופה אקרבוז (Acarbose). תרופות אלו ממתנות את עלית הסוכר לאחר ארוחות ואינן גורמות ככלל להיפוגליקמיה.

יעילותן מבחינת הורדת HbA1c היא מתונה וכן השימוש בהן כרוך בתופעות לוואי במערכת העיכול כולל שלשולים, גזים ותחושת מלאות. יש לטול את התרופות לפני כל ארוחה. התרופה נמצאה יעילה עבור חולי סוכרת קשישים הסובלים גם מעצירות.

במידה ומתרחש אירוע היפוגליקמיה כאשר במטופל נוטל בין היתר אקרבוז יש לצרוב אך ורק גלוקוז/דקסטרז טהור בשל מגנן הפעולה של התרופה.

מעכבי DPP-4 גליפטינים^{11,14}

מנגנון פעולה

מנגנון פעולתן מתבסס על יכולתן לעכב את פעילותן של האנזים DPP-4, האחראי להידרוליזה ולהרס המהיר של ההורמון GLP-1. עיכוב האנזים גורם להארכת מחצית החיים של ההורמון, אשר תורמת הן לעלייה בהפרשת האינסולין והן לדיכוי הפרשת הגלוקגון. שינויים הורמונליים אלו מובילים לבסוף לירידה ברמות הסוכר, בצום ובמיוחד לאחר הארוחות, כאשר קיים גירוי במעי הדק להפרשת GLP-1.

תכשירים

סיטגליפטין (ג'נוביה), וילדגליפטין (גאלבוס), סקסגליפטין (אונגלייזה) ולינגליפטין (טרג'נטה) מקבוצת האינקרטינים, הן הנציגות של קבוצת תרופות זו בישראל.

תוצאות קליניות

יעילותן בהורדת HbA1c מגיעה עד לכ-0.8% ועולה ככל שערך ה-HbA1c הבסיסי גבוה יותר.

תופעות לוואי

לתרופות אלו פרופיל בטיחותי גבוה. תופעות הלוואי המתוארות מטיפול בתרופות אלו הן נדירות יחסית (דומות לפלצבו).

התרופות הדגימו בטיחות קרדיוסקולרית במחקרי התוצאים (סיטגליפטין, סקסגליפטין, אלוגליפטין) אך נצפתה עלייה בשכיחות אשפוזים על רקע אי ספיקת לב עם השימוש בסקסגליפטין ובאלוגליפטין (אם כי פחות), אך לא עם סיטגליפטין. הסיבה לכך טרם הובררה. במחקרי אוכלוסייה נצפו תוצאות סותרות לגבי עלייה בשכיחות אי ספיקת לב עם תרופות אלו.

מנהל המזון והתרופות האמריקאי הוסיף אזהרה בנוגע לסיכון לאשפוזים בשל אי-ספיקת לב לתוהית הטיפול בתכשירים הכוללים סקסגליפטין ואלוגליפטין. בהמשך, הסוכנות הוסיפה אזהרה בנוגע לשימוש בכלל מעכבי DPP-4 בחולים בסיכון גבוה לאי-ספיקת לב. דרושים מחקרים ארוכי-טווח בכדי להעריך באופן טוב יותר את הבטיחות הקרדיוסקולרית של תכשירים ממשפחה זו. בשלב זה, ההמלצה של מנהל המזון והתרופות האמריקאי היא להפסיק באופן ספציפי את השימוש בסקסגליפטין ואלוגליפטין בחולים שפיתחו אי-ספיקת לב.

השפעתן של התרופות הללו על משקל הגוף היא ניטרלית. הן אינן גורמות לעלייה במשקל אך גם אינן תורמות לירידתו. מאחר ומערכת האינקרטינים מופעלת על ידי אכילה, כלומר, עלייה בערכי הסוכר בדם, גם תרופות אלו יעילות בהורדת

רמת הסוכר בדם בנוכחות היפרגליקמיה. בנוסף לכך, הורמון ה-GLP-1 מגביר הפרשת אינסולין מהלבלב באופן תלוי גלוקוז וכאשר רמת הסוכר בדם יורדת לערכים תקינים, המשך דיכוי של האנזים DPP-4 אינו מלווה בהמשך ירידה נוספת של רמות הסוכר בדם. המשמעות היא שתרופות אלו, כאשר הן ניתלות לבד, אינן גורמות להיפוגליקמיה. נתון זה מהווה יתרון בעל משמעות קלינית גבוהה מאד והופך קבוצת תרופות אלו לבטוחות ביותר.

בעבר היו דיווחים אודות סיכון אפשרי מוגבר לדלקת לבלב, סרטן לבלב וגידולים ניר-אנדוקריניים עם טיפול במעכבי DPP-4, בפרט סיסטהגליפטין. סקירה מקיפה של הנתונים שהושלמה ע"י ה-FDA וה-EMA קבעה כי אין די עדויות בכדי לאשר סיכון מוגבר לסרטן לבלב עם טיפול בתכשירים אלו. עם זאת, עדיין קיים חשש בנושא ומומלץ המשך מעקב ודיווח על מחלות לבלב במהלך טיפול זה.

קיימים כיום שילובים רבים מוכנים מראש של תרופות אלו עם מטפורמין וגם עם מעכבי SGLT2.

מעכבי SGLT2¹⁸⁻¹⁵

מעכבי משאבת נתרן-גלוקוז (Inhibitors of subtype 2 of the Sodium-Glucose Transport Proteins, SGLT2) מייצגים קונספט מקורי בטיפול בהיפרגליקמיה. לתרופות החדשות מקבוצת ה-SGLT2 אין השפעה על מנגנוני איזון מטבוליים, או על הפרשת אינסולין מתאי הבטא בלבלב והן גורמות להפרשה מסיבית של גלוקוז בשתן.

מנגנון הפעולה

כידוע, הגלוקוז המופרש בגלומרולי של הכליה נספג רובו ככולו בצינוריות הכליה. 90% מהגלוקוז נספג בצינוריות הקריבנית והיתר, בצינוריות הרחיקנית. רק כאשר הפרשת הגלוקוז גדולה מיכולת הכליה לספוג אותו בחזרה (Tubular maximum) עורך הגלוקוז מופרש בשתן. המנגנון העיקרי באמצעותו מתבצעת הספיגה הטובולרית של גלוקוז הוא משאבת נתרן-גלוקוז הצורכת ATP כאנרגיה לפעולתה. המשאבות בטובולי הפרוקסימאלי והדיסטאלי שונות במבנה הסטרי ומסומנות כסוג 2 וסוג 1, בהתאמה. שיתוק המשאבה מסוג 2 על ידי מעכבים ספציפיים גורם לגלוקוזוריה עד 70 גרם ליממה.

התכשירים

שני התכשירים מקבוצה זו המעכבים את משאבת SGLT2 ואושרו לשימוש בישראל, הם Empagliflozin (Jardiance) ו-Dapagliflozin (Forxiga). צורת המתן היא פומית. התכשיר נלקח בבוקר (על מנת למנוע/לצמצם נוקטוריה). לכל אחד מהתכשירים שני מינונים, כאשר היתרון הגליקמי של המינון הגבוה יותר הוא שולי, לעומת המינון הנמוך.

ה-Empagliflozin (Jardiance) נמצא במינון של 10 ו-25 מ"ג, ה-Dapagliflozin (Forxiga) נמצא במינון של 5 ו-10 מ"ג. קיימים בישראל שילובים קבועים של תכשירים אלו בטבליה אחת, כגון, JARDIANCE DUO, XIGDUO XR, GLYXAMBI ובעתיד עשויים להצטרף שילובים רבים נוספים הקיימים כבר בחו"ל.

בארה"ב קיימת קבוצה נוספת של תרופות אלו, ה-CANAGLIFLOZIN ובשמה המסחרי, ה-INVOKANA. בעתיד עשויה להירשם בארץ קבוצה נוספת, ה-ERTUGLIFLOZIN ובשמה המסחרי STEGLATRO.

התכשירים מקבוצת ה-SGLT2 יכולים להינתן כתרופה יחידה או בשילוב עם מטפורמין ו/או התרופות מקבוצת הסולפונילאוריאה וגם עם קבוצת התרופות המעכבות את האנזים DPP-4. לשילוב התכשירים השפעה מצטברת וניתן להשיג ירידה ב-HbA1c בשיעור של עד שתי נקודות אחוז. השילוב עם מטפורמין הוכח כבטוח, השילובים עם סולפונילאוריאה כרוכים בריבוי יחסי של אירועי היפוגליקמיה.

תוצאות קליניות

במחקרים קליניים, לאורך שישה חודשים ויותר, נמצא כי שימוש יום יומי באחד מהתכשירים גורם לירידה ב-HbA1c בשיעור 0.7%-0.8% נדרשים כשבועיים עד להשגת שינוי משקל מטבולי וייצוב השפעת הטיפול.

הפרשת כמות גדולה של גלוקוז בשתן גורמת, בצד הירידה ברמת הגלוקוז בדם, גם לאובדן קלוריות משמעותי ובחלק מהחולים נצפתה ירידה במשקל בשיעור ממוצע של 4-2 ק"ג. במקביל נצפתה ירידה בלחץ הדם בשיעור של 3-5 מ"מ כ"ס (סיסטולי), וכן דיווח על שיפור בהיענות (גמישות) דופן העורקים¹⁹. הריכוז הגבוה של גלוקוז בשתן גורם להשתנה אוסמוטית ועלול לגרום להתייבשות אם המטופל אינו דואג לאיזון הנזלים על ידי שתייה בכמות מספקת. תוארו מקרים

של התייבשות וירידה בתפקוד הכליות, לכן קיימת אזהרה להימנע משימוש בתכשירים מקבוצה זו בטוחות אי ספיקת כליות בינונית עד קשה. השימוש אינו מומלץ בנוכחות GFR נמוך מ-45 מל/דקה, ואסור ב-GFR נמוך מ-30 מל/דקה. במחקרים אחרים הומלץ להימנע משימוש במטופלים בהם $GFR < 45 \text{ ml/min}$. בשימוש בתרופות אלו נצפית בד"כ עלייה קלה וזמנית בקריאטינין, אך באם העלייה משמעותית, יש להפסיק את הטיפול במעכבי SGLT2. בשנת 2015 פורסם מחקר פרוספקטיבי (EMPA REG), במהלכו עקבו החוקרים אחר 7,020 חולי סוכרת מסוג 2 בעלי סיכון קרדיוסקולרי גבוה במשך 3.1 שנים, ומצאו כי נטילת JARDIANCE מובילה לירידה משמעותית בתחלואה ובתמותה קרדיוסקולרית בחולי סוכרת ובמאפיינים של מחלת לב כלילית, לעומת פלצבו. נתונים אלה אפשרו ל-FDA לאשר התוויה לתכשיר זה לחולי סוכרת ומחלת לב כלילית²⁰. בשנת 2017 פורסמו תוצאות מחקרי CANVAS אשר בדקו את השפעת ה-INVOKANA על תחלואה ותמותה קרדיוסקולרית בחולי סוכרת מסוג 2 עם סיכון גבוה ללקות באירועים קרדיוסקולריים, (ועלייה בלתי ברורה עד כה לקטיעות גפיים). מסקנת החוקרים הייתה שגם תרופה זו מטיבה עם תוצאים קרדיוסקולריים¹⁸.

מנהל המזון והתרופות האמריקאי הוסיף אזהרת קופסא שחורה (Black Box) בנוגע לסיכון לקטיעות עם טיפול ב-Canagliflozin.

בשנת 2018 פורסם ב-NEJM מחקר DECLARE, במהלכו נבדקו יותר מ-17,000 חולי סוכרת מסוג 2, חלקם ללא מחלה טרשתית וחלקם עם עבר קרדיוסקולרי מוכח. מחציתם טופלו ב-FORXIGA ומחציתם בפלצבו, בנוסף לטיפול השגרתי. המעקב נמשך כ-4.2 שנים. מדובר באחד המחקרים הגדולים ביותר שבוצעו אי פעם בחולי סוכרת אשר נוהל ע"י צוות ישראלי מבית חולים הדסה ע"כ בראשותו של פרופ' א. רז. תוצאות המחקר הראו הפחתה משמעותית בתוצא המשולב של תמותה קרדיוסקולרית ובצורך באשפוזים עקב אי ספיקת לב. תוצא זה הונע בעיקר בשל ירידה באשפוזים עקב אי ספיקת לב.

במחקר זה בתוצא השניוני הכלייתי המשולב (ירידה של 40% ב-eGFR מתחת ל-60, הופעת אי ספיקת כליות סופנית או תמותה מסיבה כליתית או קרדיוסקולרית), כמו בשניים הקודמים, נצפתה ירידה משמעותית בתוצאים הכלייתיים של הדרדרות למקור-אלבומינוריה, הכפלת קריאטינין או צורך בהתחלת טיפולי דיאליזה²¹.

לאור הממצאים, הקהילה הרפואית בארץ ובעולם תמימה דעים לגבי מעכבי ה-SGLT2: מדובר בתרופות אשר לא רק מורידות את רמות הסוכר בדם ללא גרימת היפוגליקמיה, אלא גם מורידות ערכי לחץ דם ומשקל הגוף, ובעיקר משפרות באופן משמעותי איברי מטרדה חיוניים - הלב והכליות - ובכך תורמות להארכת תוחלת החיים ולשיפור איכותם. עקב התכונות הכל כך חיוניות, נראה כי מיקומן של תרופות אלו ישודרג בקרוב ויומלץ על נטילתן מוקדם יותר במהלך המחלה²².

תרופות ממשפחת ה-SGLT2 נמצאות בסל התרופות לפי הקריטריונים הבאים: ערך HbA1c מעל 7% ועדות למחלה קרדיוסקולרית.

תופעות לוואי

הפרשת הגלוקוז בכמויות גדולות גרמה, בחולים בודדים, לאירועי היפוגליקמיה שלא היו חמורים. השתנת היתר עלולה להוביל להתייבשות ולירידה מסוכנת בערכי לחץ הדם, באופן מיוחד בקשישים. נוכחות הגלוקוז בשתן מהווה קרקע מזון לחיידקים ולקנדידה. לכן, בקרב המשתמשים במעכבי SGLT2, תועדה עלייה בהיארעות זיהומים גניקואריטריים, בקטריאוריה וקנדידאיזם, במיוחד בנשים. זיהומים בדרכי השתן זיהומים ווגינאליים דווחו ב-4%-5% מהמטופלים במעכבי SGLT2 לעומת 1.5% בממוצע בקבוצות הביקורת. נמצאה גם עלייה בשכיחות זיהומים בדרכי המין בגברים, אם כי הרבה פחות בנימוס. בסך הכל, שיעור תופעות הלוואי אינו גבוה וברוב המטופלים התכשירים נסבלים היטב. יש להדגיש, עם זאת, כי הניסיון בתכשירים אלה אינו ארוך דיו על מנת לקבוע מסקנות. לאור המהלך השונה מאד של נפרופתיה סוכרתית במטופלים שונים וריבוי גורמי הסיכון לזיהומים בדרכי השתן בחולי סוכרת, חובה להקפיד על מעקב זהיר אחר המטופלים במעכבי SGLT2¹⁹.

עם השימוש בתרופות אלו נצפו אירועים של DKA אף בחולי סוכרת מסוג 2, אך בעיקר במצבים בהם קיים חוסר מוחלט או יחסי משמעותי של אינסולין. המועצה הלאומית לסוכרת ממליצה לצייד את הנוטלים תרופות אלו במקלונים לניטור גופי קטו בדם על מנת לבדוק סיכון לחמצת בתחילתו, מצב המאפשר למנוע המשך התפתחות של חמצת קטוטית מסוכנת²³.

בהמשך לכתוב מעלה, במחקר CANVAS נצפתה עלייה ברורה בסיכון לקטיעות גפיים (שלא נצפתה בתרופות האחרות ממשפחת ה-SGLT2) אך במחקר CREDENCE אשר ביק את ההשפעה של INVOKANA במטופלים עם נפרופטיה סוכרתית, ממצא זה לא נצפה.²⁴

פרופ' חוליו וינשטיין, מרכז רפואי ע"ש א. וולפסון, חולון ו-DMC. בית הספר לרפואה על שם סאקל, אוניברסיטת תל-אביב

ד"ר עמית עקירוב, בית חולים בלינסון, מרכז רפואי רבין, פ"ת והפקולטה לרפואה, אוניברסיטת תל-אביב
ד"ר איתן וריטמן, המכון לסוכרת, טכנולוגיות ומחקר, מחוז שרון-שומרון, קופת חולים כללית

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl. 1)
2. Bain S, Druyts E, Balijepalli C, Baxter CA, Currie CJ, Das R, Donnelly R, Khunti K, Langerman H, Leigh P, Siliman G, Thorlund K, Toor K, Vora J, Mills EJ. Cardiovascular events and all-cause mortality associated with sulphonylureas compared with other antihyperglycaemic drugs: A Bayesian meta-analysis of survival data. *Diabetes Obes Metab*. 2016 Nov 14. doi: 10.1111/dom.12821
3. Varvaki Rados D, Catani Pinto L, Reck Remonti L, Bauermann Leitão C, Gross JL. The Association between Sulfonylurea Use and All-Cause and Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trials. *PLoS Med*. 2016 Apr 12;13(4):e1001992
4. Rustenbeck I. Risk and benefit of sulfonylureas—their role in view of new treatment options for type 2 diabetes. *Med Monatsschr Pharm*. 2016 Feb;39(2):65-72
5. Zanchi A, Lehmann R, Philippe J. Antidiabetic drugs and kidney disease—recommendations of the Swiss Society for Endocrinology and Diabetology. *Swiss Med Wkly*. 2012 Sep 13;142:w13629
6. Glinides in the treatment of diabetes mellitus type 2: Executive summary of final report A05-05C, Version 1.0. Institute for Quality and Efficiency in Health Care: Executive Summaries [Internet]. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2005-2009 Apr 6.
7. Blicklé JF. Meglitinide analogues: a review of clinical data focused on recent trials. *Diabetes Metab*. 2006 Apr;32(2):113-20.
8. Scheen AJ. Outcomes and lessons from the PROactive study. *Diab Res Clin Pract* 2012;98:175-86
9. Inzucchi SE, Viscoli CM, Young LH, et al. Pioglitazone prevents diabetes in patients with insulin resistance and cerebrovascular disease. *Diabetes Care* 2016;39:1684-92
10. Gao et al. Meta-analysis and critical review on the efficacy and safety of alpha-glucosidase inhibitors in Asian and non-Asian populations. *J Diabetes Investig*. 2018 Mar;9(2):321-331
11. Drucker DJ. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes: preclinical biology and mechanisms of action. *Diabetes Care*. 2007 Jun;30(6):1335-43
12. Ahren B. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: clinical data and clinical implications. *Diabetes Care*. 2007 Jun;30(6):1344-50
13. Janardhan S, Sastry GN. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors: a new paradigm in type 2 diabetes treatment. *Curr Drug Targets*. 2014 Jun;15(6):600-21.
14. Nauck MA. Unraveling the science of incretin biology. *Am J Med*. 2009 Jun;122(6 Suppl):S3-S10
15. Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, Grøndahl MF, Christensen MB, Knop FK, Vilsbøll T. Benefits and Harms of Sodium-Glucose 16. Co-Transporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Nov 11;11(11):e0166125
17. Hsia DS, Grove O, Cefalu WT. An update on sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2016 Nov 24
18. DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol*. 2017 Jan;13(1):11-26
19. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. ; CANVAS Program Collaborative Group. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):644-657
20. Ferrannini E., Berk A., Hantel S. et al. Long-term efficacy of Empagliflozin, Sitagliptin and Metformin. *Diabetes Care* 2013;36:4015-21
21. Zinman B., Wanner Ch., Lachin JH. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type-2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28
22. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; 23. DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):347-357
24. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Furtado RHM, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019 Jan 5;393(10166):31-39
25. Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AY, Gilbert JD, Verma S, Woo VC, Yale JF. SGLT2 Inhibitor-associated Diabetic Ketoacidosis: Clinical Review and Recommendations for Prevention and Diagnosis. *Clin Ther*. 2016 Dec;38(12):2654-2664.e1
26. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306.

חשוב לזכור - הטיפול התרופתי בסוכרת מסוג 2: תרופות פומיות

1. בשנים האחרונות נוספו חלופות לטיפול הפומי עבור חולי סוכרת מסוג 2, המאפשרות להתאים טוב יותר את הטיפול ההולם למטופל הספציפי.
2. הגישה ה"גלוקוצנטרית", על פיה הטיפול בחולה הסוכרת מתמקד ומתרכז בהורדת רמת הסוכר בלבד, הולכת ודועכת. במקומה צומחת הגישה ההוליסטית, על פיה מדדים נוספים, כגון: משקל גוף, סיכוי להיפוגליקמיה, השפעה קרדיוסקולרית וכלייתית, מהווים גורמים חשובים ביותר לבחירת הטיפול התרופתי, במידה לא פחותה מאשר השפעת התרופה על ערך הסוכר בדם בלבד.
3. הולך ופוחת השימוש בתרופות ממשפחת הסולפונילאוריאות והגלינידים, ככל הנראה עקב החסרונות הידועים שלהן: סיכוי גבוה להיפוגליקמיה ולעלייה במשקל, "סחיטת" תאי בטא בלבלב ויעילות הולכת ופוחתת לאורך זמן. יחד עם זאת, עבור חלק מאוכלוסיית החולים, הן עשויות להיות גם יעילות וגם בטוחות.
4. לתרופות החדישות מעכבות ה-DPP-4 וה-SGLT2, יתרונות בולטים על פני הקודמות, המתבטאים בסיכוי קלוש לגרימת היפוגליקמיה ועלייה במשקל הגוף ובבטיחות קרדיוסקולרית מוכחת.
5. תרופות מקבוצת מעכבי SGLT2 גורמות לגלוקוזוריה. יש להן השפעה מיטיבה על ירידה בסיכון לאירועים קרדיוסקולריים והשפעה מיטיבה על הכליות. השימוש בתרופות כרוך בעליה בשכיחות זיהומים גניטליים.

הטיפול באינסולין בסוכרת

מסוג 2

ד"ר ענת צור, פרופ' נעים שחאדה

סוכרת מסוג 2 היא מחלה פרוגרסיבית בה ערכי הסוכר עולים עם הזמן במקביל להתדרדרות בתפקוד תאי הבטא של הלבלב. ההפרעה העיקרית הינה בהפרשת האינסולין וקשורה לדלקת ולסטרס מטבולי של תאי הבטא. שמירה על ערכי הסוכר קרובים ככל האפשר לעדמה מקטינה את שיעור סיבוכי הסוכרת, אך קשה להשגה. כ-25% מהמטופלים תרופתית לא מצליחים להישאר בדרגת האיוון המומלצת למרות הוספת תרופות שונות ויודקו לטיפול באינסולין כדי לפצות על המשך התדרדרות תפקוד תאי הבטא.

בבסיס הפתופיזיולוגי של סוכרת מסוג 2 נמצא מחסור יחסי של אינסולין בשילוב תנגודת לאינסולין. קיימות דרגות שונות של חסר באינסולין ולכן ניתן לשלב טיפול באינסולין בכל שלבי המחלה, לרבות בשלביה הראשונים. עם הופעת תרופות חדשות לטיפול בסוכרת הטיפול באינסולין (בעיקר אינסולין קצר טווח) נדחק לקווים מתקדמים יותר בטיפול, אם כי ההחלטה היא כמובן אינדיבידואלית.

קיימת התפתחות מתמדת בתכשירי האינסולין, כשבשני העשורים האחרונים יצאו לשוק סוגי אינסולין משופרים. "האנאלוגים הבזאליים" – אינסולין גלארגין (לנטוס) ורטמיר (לבמיר) הוכחו כמפחיתים את הסיכון להיפוגליקמיה ולעלייה במשקל בהשוואה ל-NPH. בהמשך פותחו האנאלוגים לטווח ארוך מאוד (טרגלודק וטוג'או) שהוכחו כמפחיתים הסיכון להיפוגליקמיה גם בהשוואה ללנטוס.

שיפורים אלו הקלו את התחלת הטיפול באינסולין והקטינו את חשש הרופאים מפני הטיפול בו. גם החששות שאינסולין מאיץ טרשת הופרכו במחקר ORIGIN¹. עם זאת, למרות ההכרה בחשיבות האיוון הגליקמי, יש נטייה לאיחור של כ-3-7 שנים בהתחלת הטיפול באינסולין².

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

טבלה 1. מדוע רופאים ראשוניים מהססים להציע לחולים טיפול באינסולין?

הסיבה לעיכוב בהצעת טיפול באינסולין ע"י הרופא הראשוני	דרכים אפשריות להתמודדות עם הבעיה
חשש של הרופא שהחולה לא מעוניין בטיפול באינסולין	בפועל, רוב החולים יסכימו לטיפול אם הרופא יהיה משוכנע בכך ויציג זאת בביטחון
חשש מתופעות לוואי ובמיוחד היפוגליקמיה והשמנה	תרופות ממשפחת הסולפונילאוריאם גורמים לת"ל דומות ביעילות פחותה. תחת שימוש נכון באינסולין וסטרציה נכונה מעט אירועי היפוגליקמיה משמעותיים
חוסר ידע מספיק של הרופא על הטיפול באינסולין	הגברת זמינות המומחים בתחום הסוכרת לחולים ולרופאים. העלאת הביטחון והניסיון של הרופא בטיפול באינסולין
חוסר כוח אדם מקצועי לתמוך בטיפול- אחיות סוכרת, דיאטניות	הכשרת כוח אדם מתאים (קורסי אחיות סוכרת ומדריכות סוכרת) ותקינה תואמת
חוסר זמן וחוסר בתגמול לרופא על טיפול באינסולין	עבודת צוות והדרכה על ידי האחיות חוסכת זמן. הנהגת תגמול מותאם

טבלה 2. מדוע חולים מסרבים להתחיל טיפול באינסולין?

סיבה לסירוב להתחלת טיפול באינסולין	כיצד ניתן לענות לחולה המבטא קושי זה
"אם הגעתי לאינסולין סימן שהגעתי לסוף הדרך"	אינסולין מותחל כיום בשלבים מוקדמים יותר לעיתים אפילו כקו ראשון או שני. לעיתים הטיפול הוא זמני
"אני מפחד מהזריקה"	הזרקת האינסולין פחות כואבת מבדיקת סוכר בגלוקומטר. שימוש בעטי הזרקה. מתן זריקת "נסיון" בזמן הביקור במרפאה
"אמא שלי טופלה באינסולין וראיתי מה קרה לה: היא התעוורה/קטעו לה רגל...."	סיבוכי הסוכרת נובעים מהמחלה ולא מהטיפול. בעבר הוחל בד"כ טיפול באינסולין בשלבים מאוחרים מדי, לאחר התפתחות הסיבוכים
"אני לא רוצה להיות תלוי"	"התלות" באינסולין איננה קשה יותר "מהתלות" בתרופות אחרות, מדובר בחומר טבעי והוא יכול לשהות עד חודש מחוץ למקרר
"אני מפחד מהיפוגליקמיה"	גם תרופות מקבוצת ה-SU עלולות לגרום להיפוגליקמיות קשות
"שמעתי שאינסולין משמין"	אינסולין הוא הורמון אנבולי אבל השינוי במשקל תלוי במאזן האנרגטי האיש. שילוב של טיפול במטפורמין מפחית את העלייה במשקל
"עד לפעם הבאה באמת אשתדל יותר, הפעם לא שמרתי מספיק"	תפיסה מוטעית שהתחלת טיפול באינסולין הוא כשלון אישי. יש תרומה גדולה לאורח החיים באיזון הסוכרת אך היא אינה בלעדית. הצורך באינסולין הוא בגלל פגיעה בהפרשת האינסולין מהלבלב

מתי להתחיל את הטיפול באינסולין?

אין תמימות דעים מתי להתחיל טיפול באינסולין. האם רק כש"כלו כל הקיצין" ולא הושג איזון למרות טיפול תרופתי משולב, או בשלבים מוקדמים של הסוכרת? בקווי ההנחיה של ה-ADA/EASD 2019³⁻⁵ יש דחיקה של הטיפול באינסולין לשלב שאחרי מיצוי טיפול פומי, כשיעדי האיזון לא הושגו, או כשרמת ה-HbA1c ההתחלתי היא מעבר ל-10% או בהתאם לנתוני המטופל (למשל כשהמטופל עם סימנים קטבוליים). מעבר לכך, בחולים עם מיצוי טיפול פומי שלא הגיעו ליעדי האיזון, קיימת העדפה לתוספת של GLP-1 לפני התחלת טיפול באינסולין. העדפה זו נובעת מכך שיעילות הפחתת HbA1c דומה בין שתי התוספות, אך הטיפול באגוניסט ל-GLP-1 כרוך בפחות אירועי היפוגליקמיה וללא עלייה במשקל לעומת תוספת אינסולין.

עם זאת יש לזכור שהטיפול הוא אינדיבידואלי וישנם מצבים שונים שבהם יש צורך בטיפול באינסולין בשלבים מוקדמים יותר. אין מחלוקת על כך שבמצבים של חוסר איזון עם A1c גבוה או במצב קטבולי הטיפול באינסולין גורם ליירידה מהירה בערכי הגלוקוז ומפחית את רעילות הסוכר. במצב חוסר איזון, רמות הגלוקוז הגבוהות גורמות לפגיעה נוספת ביכולת הפרשת האינסולין על ידי הלבבלב, והאיזון כשלעצמו כבר משפר את תפקוד תאי הלבבלב.

קיימות מספר עבודות המצביעות על יתרון לטיפול באינסולין בשלבים ההתחלתיים של הסוכרת. בעבודות אלו הוחל טיפול אינטנסיבי באינסולין בחולי סוכרת חדשים שהיו עם ערכי גלוקוז גבוהים בעת גילוי המחלה. בחולים אלה נשמר איזון הסוכרת זמן ארוך יותר לאחר הפסקת הטיפול באינסולין לעומת אלה שטופלו רק תרופתית. המעקב בעבודות אלו נמשך שנה-שנתיים ולא ברור מה קורה בטווח זמן ארוך יותר⁶⁻⁸.

כנגד העבודות בהן ניתן אינסולין במצב של חוסר איזון מוחלט, הרי שאין כיום עדות ברורה לכך שהתחלת אינסולין בשלבים מוקדמים של המחלה, בזמן שהחולה מאוזן, תשנה את קצב התקדמות הסוכרת בטווח הארוך לעומת התקדמותה במטופל שאוזן בתרופות. הדגש הוא על איזון והאיזון המוקדם.

התוויות להוספת טיפול באינסולין

- יעדי האיזון לא הושגו באמצעות שינוי בהרגלי חיים וטיפול פומי ו/או אגוניסט ל-GLP-1 RA.
- יש התוויות נגד לטיפול פומי כגון אי ספיקת כליות ושחמת כבד.
- לשם תיקון היפרגליקמיה קיצונית מתמשכת ורעילות גלוקוז: בנוכחות ערך גלוקוז בצום מעל 250 מ"ג% ו/או

קטגוריה ו/או סימפטומים של היפרגליקמיה (פוליאוריה, ירידה במשקל וכו'). עם השיפור באיזון והיעלמות התסמינים ניתן לשקול חזרה לטיפול תרופתי אחר.

- היריון.
 - בכל שלב של המחלה גם לפני מיצוי הטיפול התרופתי בהתאם לנתוני המטופל.
- צריך לזכור שבניגוד לתרופות שיכולת הפחתת HbA1c שלהן מוגבלת ל-0.5%-2%, הרי שאינסולין בכמות מתאימה יכול להפחית HbA1c בכל רמה.

סוגי האינסולין

כל סוגי האינסולין המצויים כיום בשוק הם "הומנים" עם רצף חומצות אמיניות כמו לאינסולין האדם, או "אנאלוגים לאינסולין" שבהם בוצע שינוי ברצף האינסולין ההומני כדי להקנות תכונות השפעה מהירות או איטיות יותר מהרגיל. בפועל, סוגי האינסולין השונים נבדלים ביניהם במשך הזמן לתחילת פעילותם ובמשך פעילותם (טבלה 3). קיימות כיום 3 חברות המייצרות אינסולין: אלי-לילי, נובו-נורדיסק וסאנופי.

NPH ואנאלוגים לאינסולין (בזאליים) מוזרקים 1-2 פעמים ביום ללא קשר לארוחות ויש חשיבות להזרקתם בשעה קבועה. לבמיר ולנטוס ניתן להזריק בבוקר או בערב בשעה קבועה ללא קשר לארוחות. כל סוגי האינסולין ארוכי הטווח האחרים (דגלודק, טוג'או) מוזרקים אף הם ללא קשר לארוחות.

טבלה 3. תכשירי האינסולין ההומאניים והאנאלוגים

סוג האינסולין	תכונות האינסולין	Eli Lilly	NovoNordisk	Sanofi
אינסולין הומני				
"Regular"	התחלת פעולה - 30 ד' שיא הפעולה - 2-4 ש' משך הפעולה - 5-8 ש'	Humulin R	Actrapid	
"NPH"	התחלת פעולה - 2 ש' שיא הפעולה - 4-8 ש' משך הפעולה - 10-16 ש'	Humulin N	Insultard	
תערובת אינסולין	התחלת פעולה - 30 ד' שיא הפעולה - ? משך הפעולה - 10-16 ש'	Humulin 70/30	Mixtard 30 (40,50)	
אנאלוגים לאינסולין קצרי טווח ותערובות				
אנאלוגים קצרי טווח	התחלת פעולה - 5-15 ד' שיא הפעולה - 45-75 ד' משך הפעולה - 2-6 ש'	Lispro= Humalog U100 Humalog U200	Aspart= Novorapid	Glulisine= Apidra
אנאלוגים קצרי טווח מוד			Fiasp: Faster Aspart Insulin	
תערובות של אנאלוגים	התחלת פעולה - 5-15 ד' שיא הפעולה - 45-75 ד' משך הפעולה - 8-10 ש'	Humalog Mix 25 Humalog Mix 50	Novomix 30 Novomix 50 Novomix 70	
תכשירי אינסולין בזאליים				
אינסולין בזאלי	התחלת פעולה - 2 ש' משך הפעולה - 18-26 ש'	Glargin= Basaglar	Detemir= Levemir	Glargine= Lantus
אינסולין בזאלי ארוך טווח	משך פעילות מעל 24 שעות. כמעט ללא פיק פעילות		Degludec=Tregludec	Glargin U300=Toujeo
תערובת אינסולין ואנאלוגים של GLP-1			XULTOPHY Tregludec + Liraglutide	SOLIQUA Lantus + Lixisenatide

דגלודק (טרגלודק), שמשך פעילותו מעל 24 שעות, מוזרק פעם ביום ואין חשיבות לשינוי השעה בה הוא מוזרק. Toujeo מוזרק גם כן פעם ביום בבוקר או בערב וניתן לשנות את זמן ההזרקה בטווח של 3 שעות. לעומתם, אינסולין בעל טווח פעולה קצר (רגולר), אנאלוגים מהירים או תערובות אינסולין מוזרקים בהקשר לאוכל, לרוב לפני האוכל. אינסולין רגולר מוזרק 15-30 דקות לפני האוכל ואילו האנאלוגים המהירים 5-15 דקות לפני האוכל, כמפורט בטבלה 3.

סוגי אינסולין חדשים

אינסולין בזאגלר הינו ביסמילר הראשון לאינסולין Glargine המיוצר על ידי חברת אלי-לילי. השימוש, המינונים והתכונות דומים מאוד לאינסולין לנטוס.

בשנים האחרונות פותחו סוגי אינסולין מסוג Very Long Insulin Analogue:

אינסולין Degludec (IDeg) – טרגלודק – הוא אינסולין בזאלי חדש היוצר שרשרת של מולטיהקסמרים לאחר הזרקה תת עורית ועל ידי כך נוצרת פעילות ארוכת טווח יציבה למשך של עד 42 שעות. התרופה הוכחה כמפחיתה אירועי היפוגליקמיה בחולי סוכרת מסוג 2 והיפוגליקמיה לילית בחולי סוכרת מסוג 1⁹.

אינסולין Glargine 300U (Toujeo) הוא אינסולין בזאלי חדש הנצרך ע"י דחיסת אינסולין לנטוס לריכוז של 300 יח' ב-ml1 ולכן הנפח המוזרק עבור מספר יחידות נתון הינו שליש מהנפח הנדרש ב-Lantus[®]. פעולה זו הביאה להארכת משך הפעילות ל-24-36 שעות¹⁰. גם אינסולין זה הוכח כמפחית אירועי היפוגליקמיה במשך היממה ובעיקר בלילה בחולי סוכרת מסוג 2. Humalog Kwippen 200 units/ml הוא אנאלוג מהיר מסוג המולוג אשר ריכוזו 200 יחידות ב-ml כפול מתכשיר ה-Humalog Kwippen 100 units/ml. בצורה זו נפח ההזרקה הוא מחצית מהנפח המוזרק בריכוז הרגיל של 100 units/ml. התכונות של ההומולוג בשני הריכוזים הינן זהות וניתן לעבור מסוג אחד לשני בלי לשנות את מספר היחידות. רק הנפח משתנה ולא התכונות הפרמקולוגיות.

אינסולין Faster Aspart Insulin- FIASP הינו Ultra-fast acting Insulin Analogue בעל תכונות הגעה לשיא והעלמות מוקדמים מאוד. ניתן להזריק אותו מיד לפני או מיד לאחר האוכל.

התחלת הטיפול באינסולין

בבחירת הטיפול יש להפעיל שיקולים כמו: מה הם יעדי האיוון המותאמים למטופל? מה יהיה הטיפול היעיל ביותר מבחינת איוון? איזה טיפול נוח ופשוט יותר למטופל? איזה טיפול יגרום פחות עלייה במשקל ופחות היפוגליקמיה? צריכה 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: הזרקות 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 ההזרקות מגדילה את מורכבות הטיפול, אך מאפשרת אורח חיים גמיש יותר למטופל. סוגיית השיטה המועדפת לתחילת טיפול באינסולין שנויה במחלוקת ואין הסכמה על שיטת טיפול התחלתית אחת הנכונה לכל החולים. העיקרון הוא התאמה אישית של הטיפול.

הדעה הרווחת היא שבשלב הראשון הטיפול המתאים למרבית המטופלים והפשוט ביותר הוא התחלת טיפול באינסולין בזאלי. באלו שאצלם לא הושג איוון יש להוסיף אינסולין לארוחות (או GLP-1 אם לא ניתן עד כה).

דפוסי עיקריים למתן אינסולין

אינסולין בזאלי ארוך טווח

זהו הצורה הנפוצה ביותר להתחלת השימוש באינסולין. בשיטה זו ניתן אינסולין ארוך טווח בזריקה אחת לפני השינה או בבוקר, לרוב כתוספת לטיפול הקיים. המטופל בודק את רמת הסוכר בבוקר וממשיך לעלות כל מספר ימים במינון האינסולין, לפי אלגוריתם שניתן לו, עד השגת ערכי גלוקוז בוקר סביב 100 מ%g או לפי היעד האישי שנקבע לו. מינון האינסולין ההתחלתי נמוך (10 יח' או 0.1-0.2 יח' לק"ג), ומתבסס על עלייה במינון, עד השגת ערכי היעד. למי שעדיין לא מאוזן, תינתן תוספת אינסולין מהיר לפני הארוחות שאחריהן נצפית עליית הגלוקוז העיקרית. התוספת יכולה להיות פעם אחת ביום (שיטת בזאל פלוס - BP) או לפני כל ארוחה. אפשרות נוספת היא לעבור בשלב זה לתערובת אינסולין. בתחילה מקובל היה לתת את האינסולין הבזאלי לפני השינה כפי שהיה מקובל בזריקות ה-NPH, אך בהמשך הורגם שגם זריקה בבוקר יעילה¹¹. גם כשההזרקה של האינסולין ארוך הטווח היא בבוקר, הטיטריציה תקבע על פי ערכי גלוקוז בבוקר למחרת. באנאלוגים החדשים הארוכים מאוד אין הבדל באיוון אם הזריקה ניתנת בבוקר או לפני השינה.

יתרונות השימוש בזריקת אינסולין בזאלי פעם ביום:

- הפחתת יצור הגלוקוז על ידי הכבד (גלוקונאוגנזה) בלילה ולפני ארוחות.
- התחלת טיפול קלה למטופל ולמטפל - זריקה אחת ביום ללא קשר לאוכל.
- עלייה פחותה במשקל בהשוואה לשיטות טיפול אחרות באינסולין.
- ניטור פשוט - בדיקת גלוקוז פעם ביום בבוקר בלבד.
- השימוש באנאלוגים הבזאליים כרוך בפחות אירועי היפוגליקמיה.

יעילות שיטה זו הוכחה במספר מחקרים בהם 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 ¹² Diabetes Care היה הבולט מכולם. כ-60% מהמטופלים הגיעו ליעד HbA1c של פחות מ-7%. החולים התחילו עם HbA1c התחלתי של 7.5%-10% ורמת גלוקוז בבוקר <140 מ"מ. מחקר זה ואחרים שפורסמו אחרי הוכיחו, כי על ידי זריקת אינסולין אחת ופרוטוקול שגרתי פשוט, ניתן להגיע לאיזון טוב בחלק גדול מהאוכלוסייה.

תערובת אינסולין Premixed Insulin

תערובת אינסולין מכילה שילוב מרכיב בזאלי ופרנדיאלי ביחסים משתנים ומספקת את הצרכים הבזאליים והפרנדיאליים בזריקה אחת. השילובים הם של אינסולין בינוני טווח ה-NPH עם אינסולין מסוג Regular או עם אנאלוגים מהירים של אינסולין, כמופיע בטבלה 3. המספר בתערובת מציין את אחוז האינסולין קצר הטווח שבתערובת. למרבית החולים יש הפרעה הן ברמות הגלוקוז בצום והן לאחר האוכל. הטיפול באינסולין בעל מרכיב משולב נותן מענה לצרכים הבזאליים והפרנדיאליים בזריקה אחת. יש מספר סוגי תערובות וניתן להתאים את מרכיבי האינסולין הקצר והארוך לצרכי המטופל. בהתחלת טיפול בתערובת אינסולין מקובל להפסיק תכשירים ממשפחת הסולפונילאורידים. מקובל להתחיל טיפול בתערובת אינסולין בשתי זריקות ביום, בוקר וערב. ניתן להוסיף זריקה שלישית של אנאלוג אינסולין מהיר או של תערובת לפי הצורך גם בצהריים. ניתן להתחיל גם בזריקה אחת ביום ולעלות במינון או במספר ההזרקות בהתאם לניטור ערכי הגלוקוז.

יתרונות

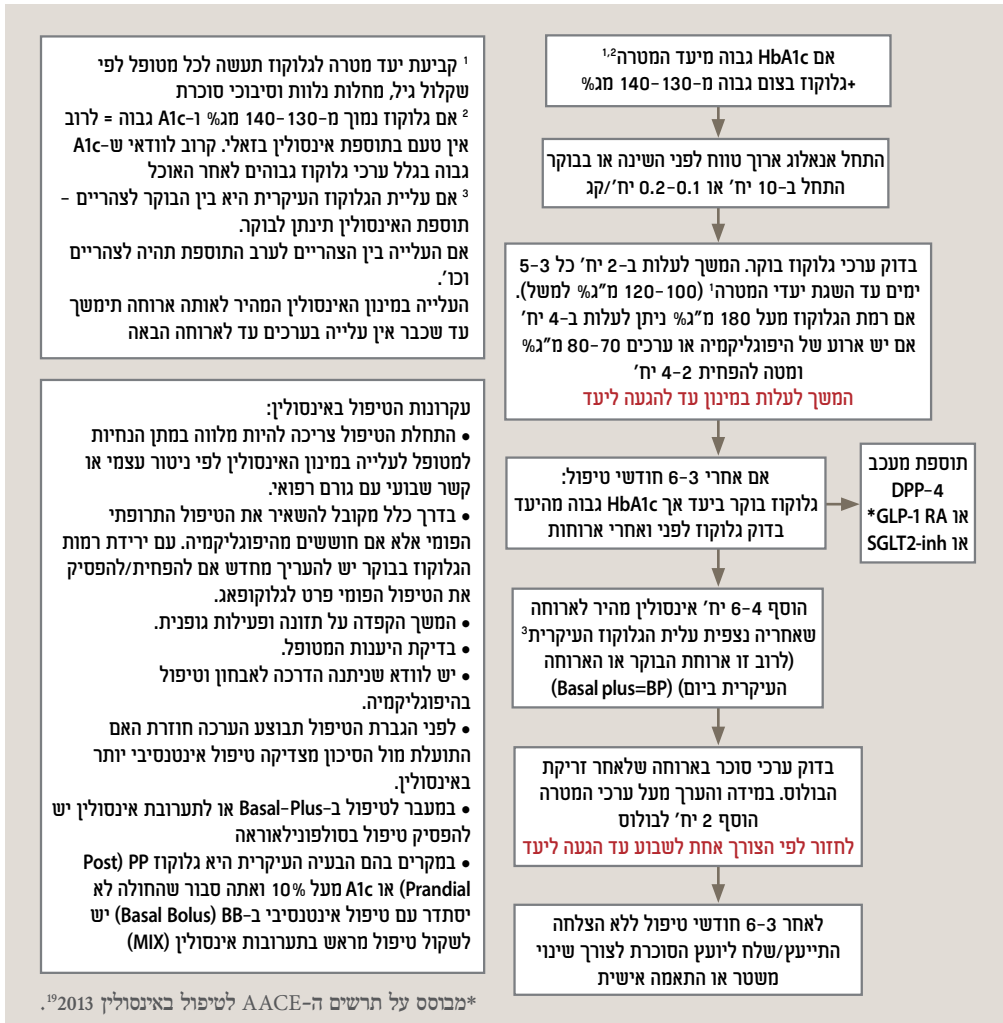
הטיפול בתערובת אינסולין מאפשר הפחתה במספר הזריקות וקל יותר משיטת טיפול בזריקת אינסולין בזאלי וזריקות בולוס לפני הארוחות. כמו כן סיכון מופחת לכלבלב בין סוגי העטים. הטיפול ב-2 עד 3 זריקות של תערובת אינסולין יעיל יותר (ברוב המחקרים) מטיפול בזריקה אחת של אינסולין בזאלי, בעיקר במטופלים עם רמות התחלתיות גבוהות של HbA1c ולבעלי עליית גלוקוז בולטת בעקבות אכילה. חסרונות הטיפול, שאינו מאוד פיזיולוגי, מחייב סדר יום יציב עם תכולת פחמימות קבועה יחסית. קיים סיכון מוגבר להיפוגליקמיה בלילה בגלל שיא פעולה ה-NPH שניתן כבר בערב. קיים סיכון מוגבר לרמות גלוקוז גבוהות בבוקר.

מינון התחלתי וטיטורציה (תרשים 1)

מינון יומי התחלתי: 0.3-0.5 יח/ק"ג ליום מחולק לשני שליש בבוקר ושליש בערב, או חצי בבוקר וחצי בערב, או 12 יחידות המחולקות ל-6 יח' בבוקר ו-6 יח' בערב. טיטורציה הדרגתית עד להגעה לערכי היעד של ערכי הגלוקוז בצום לפני ולאחר הארוחות. העלייה במינון תהיה בדרך כלל ב-2-4 יח' לזריקה בהתאם לצורך.

שיטת ה"באזל-פלוס"

בשיטה זו מתחילים בהוספת אינסולין בזאלי. אם למרות השגת ערכי גלוקוז תקינים בבוקר יש עלייה בערכים במשך היום יועד המוגלובין A1c לא הושג, תינתן תוספת זריקת אינסולין מהיר פעם אחת ביום - לארוחה העיקרית או לארוחה שנצפית לאחריה עליית הגלוקוז המשמעותית יותר. לדוגמה: אם ערכי בוקר תקינים אבל בעקבות ארוחת הבוקר יש עלייה משמעותית בערכים עד לצהריים, ינתן אינסולין מהיר לארוחת הבוקר בלבד. ההתחלה תהיה של 4-6 יח' והמשך עליה הדרגתית עד להשגת יעד הגלוקוז שנקבע לפני ארוחת הצהריים.



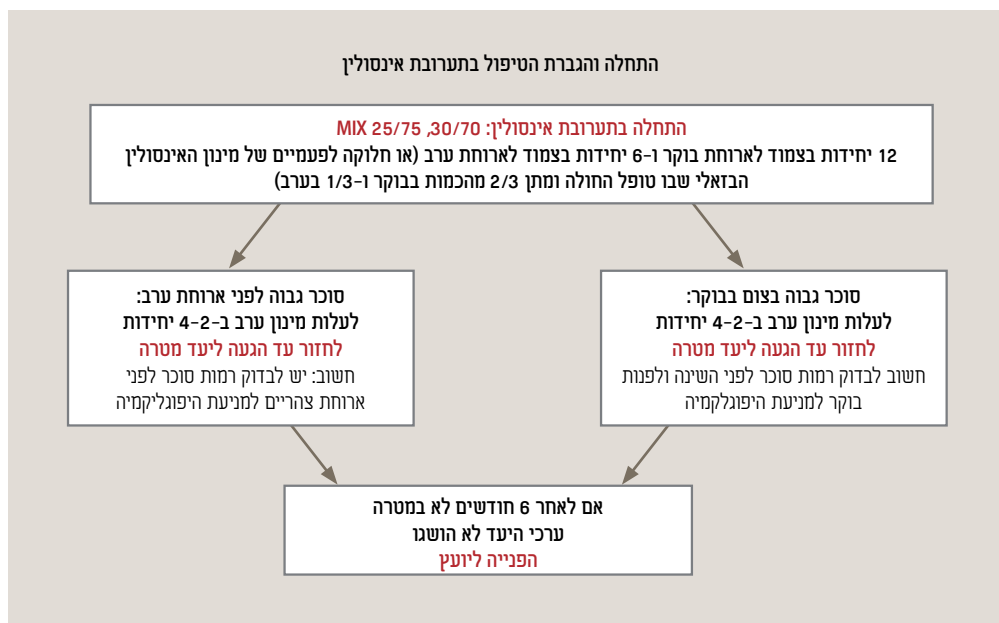
שיטת ה"בזאל-בולוס"

שיטת הבזאל-בולוס נחשבת כפיזיולוגית ביותר. בשיטה זו ניתן אינסולין בזאלי ארוך או בינוני טווח ואינסולין מהיר "בבולוס" לפני כל ארוחה. השיטה משמשת בדרך כלל כטיפול המשך של אופציית הטיפול באינסולין בזאלי, או המשך של הבזאל פלוס באלה מהמטופלים שטרם הגיעו ליעד האיוון הרצוי. בחלק מהמטופלים מותחל הטיפול באינסולין מלכתחילה כטיפול משולב ב-4 זריקות, בעיקר באלה בהם אין כלל רורבות של אינסולין.

* יש לציין כי יש כיום העדפה לתוספת של GLP-1 RA לאינסולין הבזאלי כשלב לפני תוספת אינסולין קצר טווח ל-Basal Insulin^{4,3}.

הזרקת אינסולין פרנדאלי-3 הזרקות ביום, ללא אינסולין בזאלי

גישה זו אינה מקובלת בארץ. מחקר APPOLO הינו מחקר מעניין שפורסם ב-LANCET¹³. 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 הראו מידת איוון דומה בין שתי הקבוצות, אבל שיעור אירועי ההיפוגליקמיה היה גבוה יותר מפי 4 בקבוצת האינסולין המהיר.



שילוב טיפול באינסולין עם תרופה ממשפחת האינקרטינים ו/או תרופה ממשפחת מעכבי SGLT2

דגם טיפולי נפוץ הוא שילוב של תכשירים אלה עם אינסולין, בעיקר עם אינסולין בזאלי. בצורה זו איזון ערכי גלוקוז בצום יעשה על ידי האינסולין הבזאלי ומניעת עליית גלוקוז לאחר הארוחות תעשה ע"י תכשיר הגורם לעליית GLP-1 RA או מעכב DPP-4 או SGLT2. קיימות עבודות רבות המדגימות תוספת יעילות (סביב 0.6%-0.7%) בהוספת תכשירים אלו לאינסולין בזאלי^{15,14}. השילוב עם אחד מתכשירים אלו יגרום לעיתים קרובות לרדיית השלב של תוספת אינסולין פרנריאלי.

לגבי GLP-1 RA: קיימות עבודות המראות יעילות דומה של תוספת GLP-1 RA לאינסולין בזאלי מול תוספת של אינסולין מהיר לאינסולין בזאלי וזאת תוך הפחתה של אירועי היפוגליקמיה ומניעת עלייה במשקל^{17,16}. אם בעבר המעבר מאינסולין בזאלי היה לאינסולין בזאלי בשילוב אינסולין מהיר, הרי שכיום יבוצע תחילה נסיון לשילוב אינסולין בזאלי עם אגוניסט GLP-1 מעכב SGLT2 או DPP-4^{19,18,3} כמופיע בתרשים 1. יש, כמובן, צורך באינדיקציה של הטיפול ולא בכלים הטיפול מוצלח.

תערובות מוכנות של GLP-1 RA ואינסולין – Fixed Ratio Combination

קיימים בשוק שני תכשירים המכילים תערובות מוכנות של אינסולין בזאלי ואגוניסט GLP-1 ביחסים קבועים, בזריקה אחת. שילוב של דגלורק עם ויקטוזה = XULTOPHY (חברת נובו נורדיסק) וגלרגין עם ליקסיסנטייד = Suliqua (חברת סאנפיי). תכשירים אלו הוגשו ירידה משמעותית מאוד ב-HbA1c ואחוז משמעותי של מטופלים השיג את ערכי היעד.

יתרון של תערובות אלו הוא בכך שהן מאפשרות איזון גליקמי תוך מיעוט אירועי היפוגליקמיה ולרוב ללא עלייה במשקל. הטיפול בתכשירים אלו קל לביצוע על ידי זריקה יומית אחת בלבד, והם מיועדים למטופלים עם המוגלובין A1c גבוה משמעותית מעל היעד, אלו המקבלים את שני המרכיבים בנפרד ואלו שאינם מאוזנים על ידי אחד מהמרכיבים לבד. להשגת היעד יש לבצע טיטריזציה ולהגיע ליעד האיזון שנקבע עם המטופל.

מינון התחלתי וטיפול

המינון למטופל נרשם בצעדי מנה (מינון של החברות עבור התכשירים המשולבים). כל צעד מנה מקביל ליחידה אחת של אינסולין ותוספת מתאימה של GLP-1 RA.

• Suliqua – עטי הזרקה בשני חוזקים שונים:

Suliqua 100/50 – עט הזרקה (עט כתום) לפי יחס קבוע של 1:2 בין מרכיב האינסולין לנטוס ל-Lixisenatide. לדוגמא: 10 צעדי מנה מכילים 10 יח' של לנטוס ו-5 מק"ג של Lixisenatide. העט מאפשר הזרקה יומית של מינונים הנעים בין 10-40 צעדי מנה. עט זה מתאים למטופלים נאיביים לאינסולין או כאלו המשתמשים במינונים נמוכים של אינסולין עד 30 יח'. למטופלים שלא טופלו באינסולין יש להתחיל במינון של 10 צעדי מנה ולבצע טיטרציה לפי ערכי גלוקוז בצום. למטופלים שקיבלו אינסולין במינון של 20-30 יח' להתחיל (Suliqua 100/50) ב-20 צעדי מנה ולבצע טיטרציה. Suliqua 100-33 – עט הזרקה (עט ירוק) המכיל תערובת ביחס של 1:3 בין מרכיב האינסולין לנטוס ל-Lixisenatide. לדוגמא: 60 צעדי מנה מכילים 60 יח' של לנטוס ו-20 מק"ג של Lixisenatide. העט מאפשר הזרקה יומית של מינונים הנעים בין 30-60 צעדי מנה.

Suliqua 100/33 מתאים למטופלים כבר באינסולין במינון של 30-60 יח'. למטופלים שקיבלו מעל 30 יח' אינסולין ניתן להתחיל Suliqua 33/100 ב-30 צעדי מנה של Suliqua 33/100 ולבצע טיטרציה לפי ערכי גלוקוז יעד בצום. הזרקה לפני אותה ארוחה.

טיטרציה – אפשר להעלות מינון פעם בשבוע לפי ערך גלוקוז בצום ב-4 צעדי מנה אם מעל ל-140 מ"ג% וב-2 צעדי מנה אם בין 100 ל-140 מ"ג%. אם הגלוקוז בצום בין 80 ל-100 מ"ג% להישאר באותו מינון. מפחיתים מינון לפי גלוקוז בצום ב-2 צעדי מנה אם גלוקוז בצום בין 60 ל-80 מ"ג% או ב-4 צעדי מנה אם גלוקוז בצום מתחת ל-60 מ"ג%.

Xultophy – קיים בעט הזרקה לפי יחס של 10 יח' טרגלודק ל-0.36 מ"ג של ויקטוזה. בצורה זו 50 צעדי מנה של קסולטופי מכילים 50 יח' של טרגלודק עם 1.8 מג של ויקטוזה – המנה המקסימלית.

תחילת הטיפול – במטופלים נאיביים לאינסולין ב-10 צעדי מנה. במטופלים באגוניסטים ל-GLP-1 ניתן להתחיל ב-16 צעדי מנה. במטופלים המטופלים באינסולין בזאלי ב-16 צעדי מנה.

טיטרציה – מתבצעת ליעד של ערך גלוקוז בצום. אם ערכי הגלוקוז בצום מעל היעד, לעלות פעם בשבוע ב-2 צעדי מנה. אם ערך הגלוקוז הגיע ליעד, לא יבוצע שינוי במינון. אם ערך הגלוקוז מתחת ליעד, יש להפחית ב-2 צעדי מנה. המנה היומית המירבית הינה 50 צעדי מנה.

סיכום

סוכרת היא מחלה פרוגרסיבית שהטיפול באינסולין צפוי בה כחלק מהמהלך הטבעי של המחלה. מגוון סוגי האינסולין והאנאלוגים לאינסולין הקיימים כיום, מאפשרים התאמה אישית של הטיפול.

במרבית המטופלים התחלת הטיפול תהיה בזריקת אינסולין בזאלי, פעם אחת ביום לפני השינה או בבוקר. ברוב המקרים תינתן עדיפות לאנאלוגים לאינסולין – לנטוס, לבמיר ובאזגלר, עקב הפחתת אירועי ההיפוגליקמיה. אינסולין טרגלודק וטוגאז מהווים התקדמות נוספת בהפחתת אירועי ההיפוגליקמיה.

לפני תוספת של אינסולין מומלץ מתן של אגוניסט ל-GLP-1 באנשים המתאימים בשל שיפור דומה באיזון עם תוספת תכשירים אלו, אך ללא אירועי היפוגליקמיה.

בערכי גלוקוז גבוהים מאוד או A1c מעל 10% לעיתים קרובות אינסולין בזאלי לא יועיל וכדאי לשקול מראש טיפול משולב של אינסולין ו-GLP-1 או תוספת אינסולין פרנדיאלי או תערובת אינסולין.

השימוש בתערובת אינסולין יכול לשמש כקו ראשון, אך בגלל פשטות הטיפול באנאלוגים הבזאליים, הטיפול בתערובת אינסולין נדחק לעיתים קרובות לקו שני או שלישי.

התחלת הטיפול היא במינונים נמוכים של אינסולין. כדי להגיע לאיזון האופטימלי יש להגיע לערכי היעד ואין לעצור בטיטרציה. הטיפול באינסולין בזאלי הינו רק השלב הראשון ולרוב יש צורך עם הזמן בהגברה של הטיפול ובשילוב של מספר סוגי אינסולין.

לאחר טיטרציה של האינסולין הבזאלי לפני מתן אינסולין מהיר ניתן להוסיף מעכב DPP-4, מעכב SGLT2 או אנאלוג ל-GLP-1. תוספת זו אפשרית גם לאלו שכבר מטופלים בשיטת בזאל פלוס אך מצריכה מעקב הדוק יותר אחר ערכי הגלוקוז.

ד"ר ענת צור, מנהלת המחלקה האנדוקרינית, שרותי בריאות כללית, ירושלים
פרופ' נעים שחאדה, מנהל המכון לאנדוקרינולוגיה, סוכרת ומטבוליזם, רמב"ם, הקריה הרפואית לבריאות האדם
והפקולטה לרפואה, הטכניון, חיפה. נשיא האגודה הישראלית לסוכרת

.....[רשימה ביבליוגרפית].....

1. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR et al. N Engl J Med. 2012 Jul 26;367(4):319-28
2. The burden of treatment failure in type 2 diabetes. Brown JB, Nichols GA, Perry A. Diabetes Care. 2004 Jul;27(7):1535-40.
3. Standards of Medical Care in Diabetes-2019. American Diabetes Association. Diabetes Care. 2019 Jan;42(Suppl 1):S7-S170.
4. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Davies MJ, D'Alessio DA et al Diabetes Care. 2018 Dec;41(12):2669-2701.
5. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Davies MJ, D'Alessio DA et al Diabetologia. 2018 Dec;61(12):2461-2498
6. Insulin-based versus Triple Oral Therapy for Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: Which is better? Diabetes Care. 2009;32(10):1789-1795.
7. Effect of intensive insulin therapy on beta cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomized parallel-group trial. Weng J, Li Y, Xu W et al. Lancet 2008; 371:1753-1760
8. Short-term intensive insulin therapy could be the preferred option for new onset Type 2 diabetes mellitus patients with HbA1c > 9. Weng J. J Diabetes. 2017 Oct;9(10):890-893
9. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. Ratner et al, Diabetes Obes Metab. Feb 2013; 15(2): 175-184.
10. Owens DR et al. Diab. Metab. Res. Rev. 2014; 30: 104-119
11. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. Fritsche A, Schweitzer MA, Häring HU; 4001 Study Group. Ann Intern Med. 2003 Jun 17;138(12):952-9.
12. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; Insulin Glargine 4002 Study Investigators. Diabetes Care. 2003 Nov;26(11):3080-6.
13. 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. Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, Owens DR, Bradley C, Linn T Lancet. 2008 Mar 29;371(9618):1073-84.
14. Combining Incretin-Based Therapies with Insulin, Jiten Vora, Diabetes Care VOLUME 36, SUPPLEMENT 2, AUGUST 2013
15. Rosenstock J, et al. Diabete. 2013; (suppl 1); p1102
16. Advancing Basal Insulin Replacement in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Insulin Glargine Plus Oral Agents: A Comparison of Adding Albiglutide, a Weekly GLP-1 Receptor Agonist, Versus Thrice-Daily Prandial Insulin Lispro. Rosenstock et al, Diabetes Care 2014 Aug;37(8):2317-25
17. A meta-analysis comparing clinical effects of short- or long-acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients. Abd El Aziz MS1 et al Diabetes Obes Metab. 2017 Feb;19(2):216-227.
18. AACE Comprehensive management algorithm. Garber et al. Endocr Pract. 2013;19 (Suppl 1):1-48
19. Standards of medical care in diabetes 2017: Diabetes care vol 40 suppl 1 s66-s67

חשוב לזכור – הטיפול באינסולין בסוכרת מסוג 2

1. חלק גדול מחולי הסוכרת מסוג 2 יזדקקו לטיפול באינסולין במהלך מחלתם כדי לשמור על האיזון הגליקמי.
2. קיים איחור של 3–7 שנים בהתחלת הטיפול באינסולין. הסיבה העיקרית לדחיית הטיפול באינסולין, למרות כישלון הטיפול התרופתי, הינה התנגדות פסיכולוגית לאינסולין (Psychological Insulin Resistance, PIR), הן מצד החולים והן מצד הצוות המטפל.
3. התוויות להוספת טיפול באינסולין: יעדי הטיפול לא הושגו באמצעות טיפול פומי +/- אנאלוגים ל-GLP-1, קיימות התוויות נגד לטיפול תרופתי (אי ספיקת כליות, שחמת הכבד), לצורך תיקון היפרגליקמיה קיצונית ($250 \text{ mg\%}$ glucose), בכל שלב של מחלת הסוכרת.
4. בבחירת הטיפול יש להפעיל שיקולים כמו: מה הם יעדי האיזון המותאמים למטופל? מה יהיה הטיפול היעיל ביותר מבחינת איזון? איזה טיפול נוח ופשוט יותר למטופל? איזה טיפול יגרום פחות לעלייה במשקל ולפחות היפוגליקמיה?
5. בשלב הראשון, הטיפול הפשוט ביותר הוא התחלת טיפול באינסולין בזאלי. אינסולין טוג'או ואינסולין טרגלודק הינם אנאלוגים ארוכי טווח יותר מלנטוס ולבמיר וקשורים בהפחתה של אירועי היפוגליקמיה.
6. בשיטת הטיפול באינסולין בזאלי ניתן אינסולין ארוך טווח בזריקה אחת לפני השינה או בבוקר. המטופל בודק את רמת הסוכר בבוקר וממשיך לעלות כל מספר ימים במינון האינסולין, לפי אלגוריתם שניתן לו, עד השגת ערכי גלוקוז בוקר סביב $100 \text{ mg\%}$ או לפי היעד האישי שנקבע לו.
7. יתרונות השימוש באינסולין בזאלי: התחלת טיפול קלה למטופל ולמטפל, עלייה פחותה במשקל בהשוואה לשיטות טיפול אחרות, ניטור פשוט – בדיקת גלוקוז פעם ביום בבוקר בלבד, השימוש באנאלוגים הארוכים החדשים כרוך בפחות אירועי היפוגליקמיה.
8. אפשרויות טיפול אחרות באינסולין הן באמצעות תערובות אינסולין מוכנות (PreMix), הוספת אינסולין קצר טווח פעם ביום (Basal Plus BP) או הוספת אינסולין קצר טווח לכל ארוחה (Basal Bolus). לכל אחת מהשיטות הללו יתרונות וחסרונות. העיקרון המנחה בבחירת הטיפול הוא אינדיבידואליזציה – התאמת הטיפול באופן פרטני למטופל.
9. תערובת מוכנה של אינסולין עם אנאלוג לרצפטור GLP-1 (Fixed ration combination) הינה שילוב יעיל לאנשים שלא הגיעו ליעד בשימוש נפרד באחד מהמרכיבים או במטופלים עם A1c גבוה. השילוב כרוך בפחות אירועי היפוגליקמיה ופחות עלייה במשקל.
10. תוספת לטיפול באינסולין של אנאלוג לרצפטור ל-GLP-1 יכולה להוות חלופה טובה לתוספת אינסולין פרנדיאלית עם פחות תופעות לוואי של היפוגליקמיה ועלייה במשקל.

איזון סוכרת באשפוז ואחרי

ד"ר ג'ואל זינג, ד"ר אילנה הרמן בהם

מחלת הסוכרת קשורה לתחלואה עורפת ושיעורי האשפוז הקשורים במחלה גבוהים: כ-25% מהמטופלים עם סוכרת מתאשפדים בשנה וכ-30%-40% מהמאושפדים במחלקות הפנימיות, כמו גם במרבית המחלקות הכלליות האחרות, סובלים מסוכרת. שיעור המאושפדים גבוה יותר ביחידות לטיפול נמרץ, ביחידות הדיאליזה ובמחלקות לניתוחי לב. קרוב לוודאי שהשיעורים האמיתיים של סוכרת בקרב המאושפדים גבוהה אף יותר, בהתחשב בכך שחלק ניכר מהם אינם מאובחנים טרם האשפוז ואינם מדווחים כבעלי אבחנת סוכרת במהלך האשפוז ובשחרור. סוכרת כשלעצמה אינה מהווה לרוב את סיבת האשפוז ולכן הטיפול בה נתפס כמשני. המודעות לצורך באיזון ערכי הגלוקוז במהלך האשפוז עלתה בשנים האחרונות ולכן פותחו כלים לשיפור האיזון הגליקמי באשפוז (פרוטוקולים, מדי גלוקוז מוסדיים, הכשרת הצוותים, הגדרת תפקיד וקליטת מתאמות סוכרת בבית חולים, תיקים אלקטרוניים וגם מערכות בקרה^{1,3,6,14,15}). הספרות מלמדת שרמות גלוקוז גבוהות במאושפדים עם סוכרת מאובחנת וגם באנשים שמחלתם אובחנה לראשונה באשפוז, מלוות בעלייה משמעותית בתחלואה ותמותה במהלך האשפוז. במחלקות הפנימיות והכירורגיות הכלליות התמותה עולה פי 2.7 בחולי סוכרת מאובחנים ועד פי 18 בחולים עם סוכרת שלא אובחנה קודם לכן²⁰. מהלך האשפוז במטופלים עם סוכרת במחלקות הפנימיות והכירורגיות ארוך, מורכב ומצריך אשפוז ביחידות לטיפול נמרץ יותר מאשר בחולים ללא היפרגליקמיה או סוכרת. הסיבה לממצאים אלה כרוכה, קרוב לוודאי, בהיפרגליקמיה, שבנוכחות חוסר מלא או יחסי באינסולין, גורמת למעבר ממטבוליזם גליקוליטי לפירוק שומן וכתוצאה מכך לעלייה ברמות חומצה לקטית, קטונים וחומצות שומן חופשיות (FFA). העקה החמצונית מתגברת עקב עלייה בכמות הרדיקלים החופשיים יחד עם עלייה בגורמי שעתוק ומתווכי גדילה למיניהם ונוק מתגבר לתאי האנדוטל ותאי שריר באפופטוזיס וקושי בהחלמת הרקמה הפגועה. במקביל, קיימת פגיעה במערכת החיסון משנית לפגיעה תפקודית בנאטרופילים ולימפוציטים הבאה לביטוי בפגוציטוזיס וכמוטקסיס מופחתות וירידה בפעילות נוגדנים ומערכת המשלים הגורמים להחמרה בסיבוכים זיהומיים. השפעת תהליכים אלה בולטת עוד יותר בקרב אנשים שלא היו ידועים כלוקים בסוכרת טרם האשפוז, ובהם התמותה במהלך האשפוז גבוהה עד פי שלושה מזו של אנשים עם סוכרת מאובחנת²¹. חשוב לציין שמתן אינסולין יכול למתן ואף למנוע נזקים אלו. עדויות בספרות על השפעת איזון גליקמי קיימות בעיקר מהמחלקות הכירורגיות וממחלקת טיפול נמרץ^{4,13,17}.

מטרת הטיפול בזמן אשפוז היא למנוע היפרגליקמיה תוך מניעת אירועי היפוגליקמיה. טרם הושגה הסכמה על יעדי איזון גליקמי באשפוז, אך ה-ADA (American Diabetes Association) וגם ה-Israel Medical Association וכתבי עת אחרים בעולם פרסמו קווים מנחים המציינים ערך רצוי של 140-180 מ"ג%^{15,14}. שיטת האיזון המועדפת לאלו עם ערכי גלוקוז מעל 180 מ"ג% היא מתן אינסולין לפי פרוטוקול בזאל-בולוס (אינסולין בזאלי, בולוסים לארוחות ופקטורי תיקון) שנמצא יעילה ובטוח יותר משיטת ה-Sliding scale insulin להשגת יעדי האיזון עם פחות אירועי היפוגליקמיה⁸. בארץ, פרסמה המועצה הלאומית לסוכרת ב-2009 פרוטוקול לטיפול בהיפרגליקמיה באשפוז ובשנים האחרונות הואצה ההטמעה של הפרוטוקולים לאיזון במהלך אשפוז. בנוסף, עולה המודעות לצורך להטמיע גם פרוטוקולים לשחרור ושמירה על רצף טיפולי בכדי לשפר את האיזון לאורך זמן ולמנוע אשפוזים חוזרים, שהינם שכיחים יותר במטופלים עם סוכרת ומגיעים עד ל-30% בתוך חודש מהשחרור¹⁸.

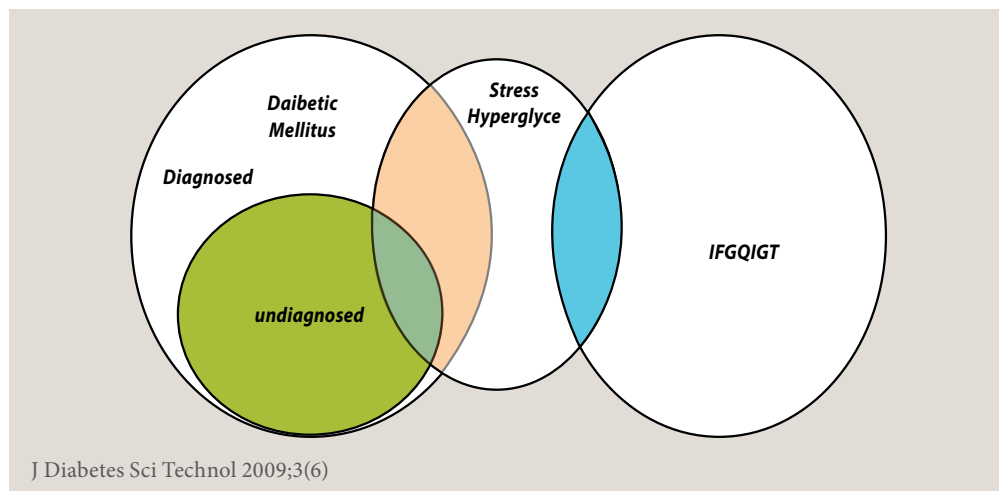
האשפוז מהווה לעיתים חלקן הזדמנויות לאבחון סוכרת שלא הייתה ידועה וגם להתייחסות מחדשת עבור כל מטופל עם אבחנה ידועה של סוכרת.

בפרק זה נציג את עיקרי הגישה הכוללת, פרוטוקולים לטיפול בהיפרגליקמיה באשפוז וממצאים על מידת הטמעתם והשפעתם בישראל.

הפרעות במשק הגלוקוז באשפוז

חולים מאושפדים עם הפרעות במשק הגלוקוז מתחלקים לקבוצות הבאות:²

- אבחנת סוכרת ידועה
- אבחנת סוכרת שלא הייתה ידועה טרם האשפוז
- היפרגליקמיה משנית לסטרס מוגדרת על ידי ה-AACE כערך גלוקוז מעל 140 מ"ג% במהלך האשפוז (יש המציינים



ערך של 126 מ"ג%. ערכים אלה יורדים לנורמה עם חלוף הסטרס). כ-60% מהאנשים עם היפרגליקמיה משנית לסטרס באשפוז יפתחו סוכרת גלויה במהלך השנה שלאחר האשפוז.⁷

- טרום סוכרת: ערכי גלוקוז גבוהים באופן עקבי במהלך האשפוז- מעל 100 מ"ג% ופחות מ-126 מ"ג% בצום ובין 140-199 מ"ג% שתיים אחרי ארוחת¹⁴.

פרוטוקול לטיפול בהיפרגליקמיה וסוכרת באשפוז

הפרוטוקול מתייחס לזיהוי ואבחון סוכרת, תיעוד האבחנה, תנאי הסף להפעלת פרוטוקול אינסולין באשפוז, יעדי איזון, שיטת הטיפול ומעקב בזמן אשפוז, מניעה, גילוי וטיפול באירועי היפרגליקמיה והמלצות בשחרור.

- **זיהוי היפרגליקמיה ותיעוד אבחנה.** אם נעשית אבחנת סוכרת לראשונה במהלך האשפוז, מומלץ להפנות להדרכה של אחות וריאטנית ולשקול יעוץ רופא סוכרת. אם לחולה קיימת אבחנת סוכרת טרום האשפוז, יש לציין זאת באבחנות הפעילות באשפוז.

- **לקיחת HbA1c בקבלה לאשפוז לכל חולה עם היפרגליקמיה (במידה ואין בדיקה במערכת בשלושת החודשים טרום האשפוז).**

- **הוראה לכלכלה מותאמת למטופלים עם סוכרת דלת סוכרים (רצוי עם כמות פחמימות קבועה לכל ארוחה).**

עקרונות הניטור:

< יבוצעו 1-4 מדידות/יום (בצום, לפני ארוחות ולפני השינה) בהתאם למצבו הקליני של החולה ובטיפול התרופתי הניתן. חולה ינטר X4 פעמים כל עוד ערכי הגלוקוז מעל 180 מ"ג%.

< חולה המטופל בטיפול פומי- ביממה הראשונה ינטר X3, אם ערכי הגלוקוז בטווח הרצוי ינטר X2 ליום נוסף, אם נשאר בטווח הרצוי ומצבו יציב ללא שינוי תרופתי, ינטר X1.

< חולה המטופל באינסולין בזאלי בלבד (או חולה המטופל בסטראידים)- ביממה הראשונה ינטר X4, במידה וערכי גלוקוז בטווח הרצוי, ינטר X2. בחולה המקבל אינסולין בשיטת בזאל בולוס יש לנטר גלוקוז לפני כל ארוחה ולפני שינה X4.

< בכל שינוי לרעה במצב החולה שעלול להוציאו מאיזון, יש למרדד גלוקוז X4.

< חולה בצום המטופל באינסולין ינטר X4 כל עוד הוא מצוי בצום.

< באירוע בו נמדד גלוקוז נמוך מ-70 מ"ג% יש לבצע מדידה חוזרת בהתאם למצבו של החולה (ראו תרשים 1).

- **תנאי סף להפעלת פרוטוקול טיפול באינסולין:** כאשר יש שתי מדידות רצופות של גלוקוז מעל 180 מ"ג%.

1. **פרוטוקול למתן טיפול באינסולין באשפוז:** מבוסס על טיפול באינסולין אנאלוג ארוך טווח בשילוב עם אינסולין אנאלוג קצר טווח לפני ארוחות ומתן אינסולין קצר טווח כפקטור תיקון במידת הצורך (שיטת בזאל-בולוס, ראו תרשים 1).

< קביעת המינון היומי של אינסולין (Total Daily Dose TDD, ראו תרשים 1).

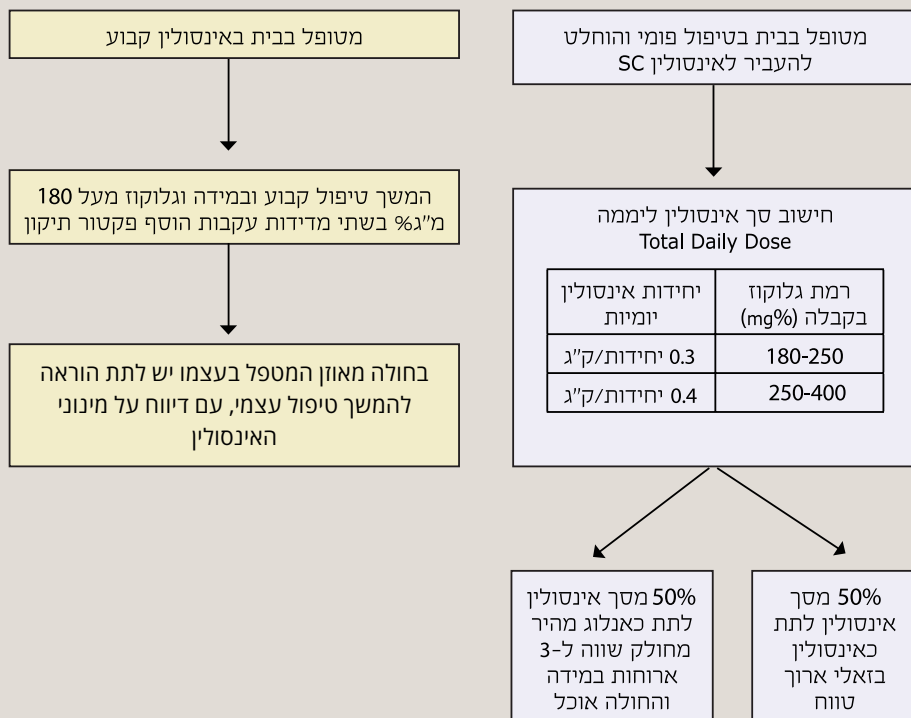
< כל 24 שעות יש לבצע הערכה מחודשת ולהתאים מחדש את ה-TDD (ראו תרשים 2). כל עוד המטופל זקוק לטיפול באינסולין יש לתת כל יום הוראה חדשה למתן אינסולין (ראו תרשים 3).

יש לשים לב לנושאים הבאים:

- < אין לערבב אינסולין אנאלוג ארוך טווח ביחד עם אינסולין אנאלוג קצר טווח באותו המזרק.
- < לפני מתן אינסולין אנאלוג קצר טווח, חובה על האחות לברר האם החולה אכל ארוחה.
- < לא יינתן אינסולין קצר טווח לחולה שאינו אוכל/מסרב לאכול. יש לציין אי מתן ברשומה הרפואית ואת סיבתה.
- < בחולים עם היפרגליקמיה וערכי גלוקוז מעל 180 מ"ג% שלא אכלו, ניתן לתת מינון של אינסולין אנאלוג קצר טווח, כמוגדר בהוראת "פקטור תיקון" בלבד, בהתבסס על ערך הגלוקוז שנמדד.
- < ניתן וצריך לתת אינסולין לחולים המקבלים TPN או הזנה בווידה (ראו תרשים 3).
- < חולה בצום יקבל אינסולין אנאלוג ארוך טווח בזאלי אם מחובר לתמיסת דקסטרז 5% הניתנת באופן המשכי.
- < אינסולין יינתן IV במצבים כמו חמצת, שהייה בטיפול נמרץ, מצבי חירום, היפרגליקמיה קשה בקצב שישמר ערכי גלוקוז בדם בין 140-180 ולא פחות מ-70 מ"ג%.
- יעדי האיון: ערכים בין 140-180 מ"ג% - סף תחתון לגלוקוז: 70 מ"ג%.
- < בחולים קשישים או עם תחלואה מרובה, יעדי האיון של ערכי הגלוקוז הרצויים עשויים להיות גבוהים יותר, בהתייחס לסיכון גבוה לאירועי היפוגליקמיה.

תרשים 1. מתן אינסולין לחולה המאושפז בשיטת Basal-Bolus

ודא קיום ערך המוגלובין מסוכרר עדכני או בצע בדיקה זו בקבלת החולה⁷
אם שתי בדיקות גלוקוז סמוכות מעל 180 מ"ג%



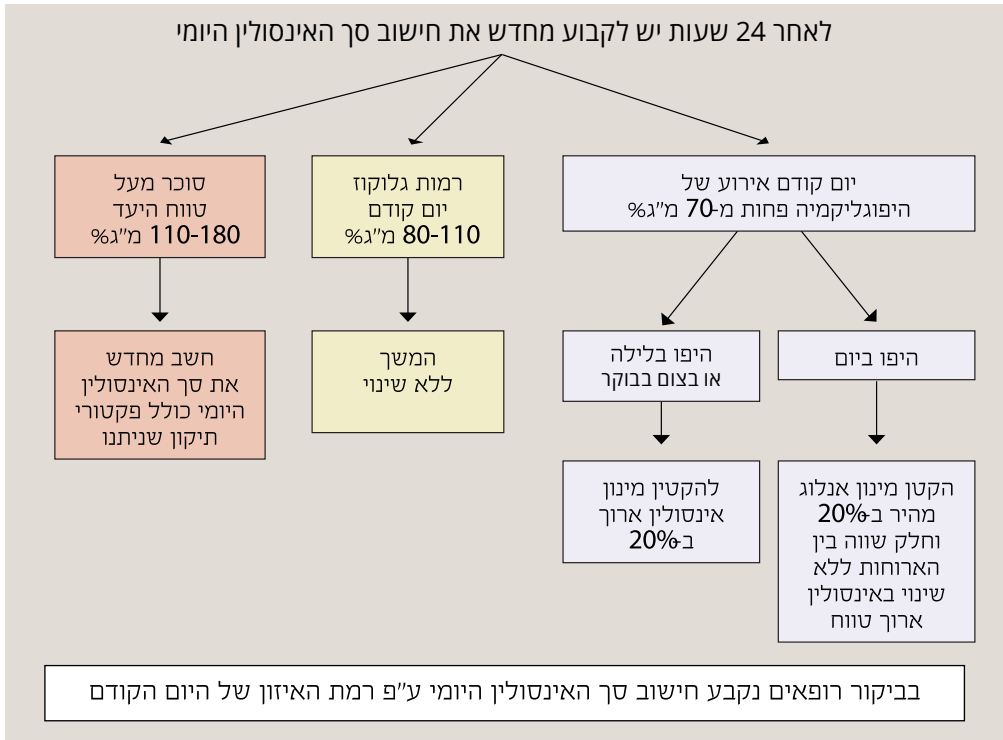
במידה וערכי גלוקוז לפני ארוחה >180 מ"ג% יש להוסיף "פקטור תיקון" ע"פ הטבלה
אזהרה: בחולה שאינו אוכל יש לתת פקטור תיקון בלבד ללא האינסולין לארוחה

תרשים 2. הוראת פקטור תיקון

הוראת פקטור תיקון (אינסולין קצר טווח) תנתן ע"י הצוות הסעודי עבור כל מטופל באינסולין אם למטופל נמצא ערך גלוקוז מעל 180 (או מעל היעד האישי שנקבע לו), לפי המפתח הבא:

גלוקוז 180-250 מ"ג %	גלוקוז 251-300 מ"ג %	גלוקוז 301-350 מ"ג %	גלוקוז >350 מ"ג %
2 יחידות	3 יחידות	4 יחידות	להתייעץ עם רופא

תרשים 3. הערכה לאחר 24 שעות



2. פרוטוקול טיפול על ידי מעבדי DPP-4 עם אינסולין קצר טווח כפקטור תיקון ללא בזאל-בולוס¹⁰.

< במטופלים עם סוכרת מסוג 2 עם הפרגליקמיה מתונה, שלא עוברים התערבות קרדיוסקולרית ניתן להשתמש בפרוטוקול המבוסס על Linagliptin והוראת פקטור תיקון במקום פרוטוקול בזאל/בולוס מבוסס על טיפול באינסולין אנאלוג ארוך טווח בשילוב עם אינסולין אנאלוג קצר טווח לפני ארוחות ומתן אינסולין קצר טווח כפקטור תיקון במידת הצורך (שיטת בזאל-בולוס, תרשים 1).

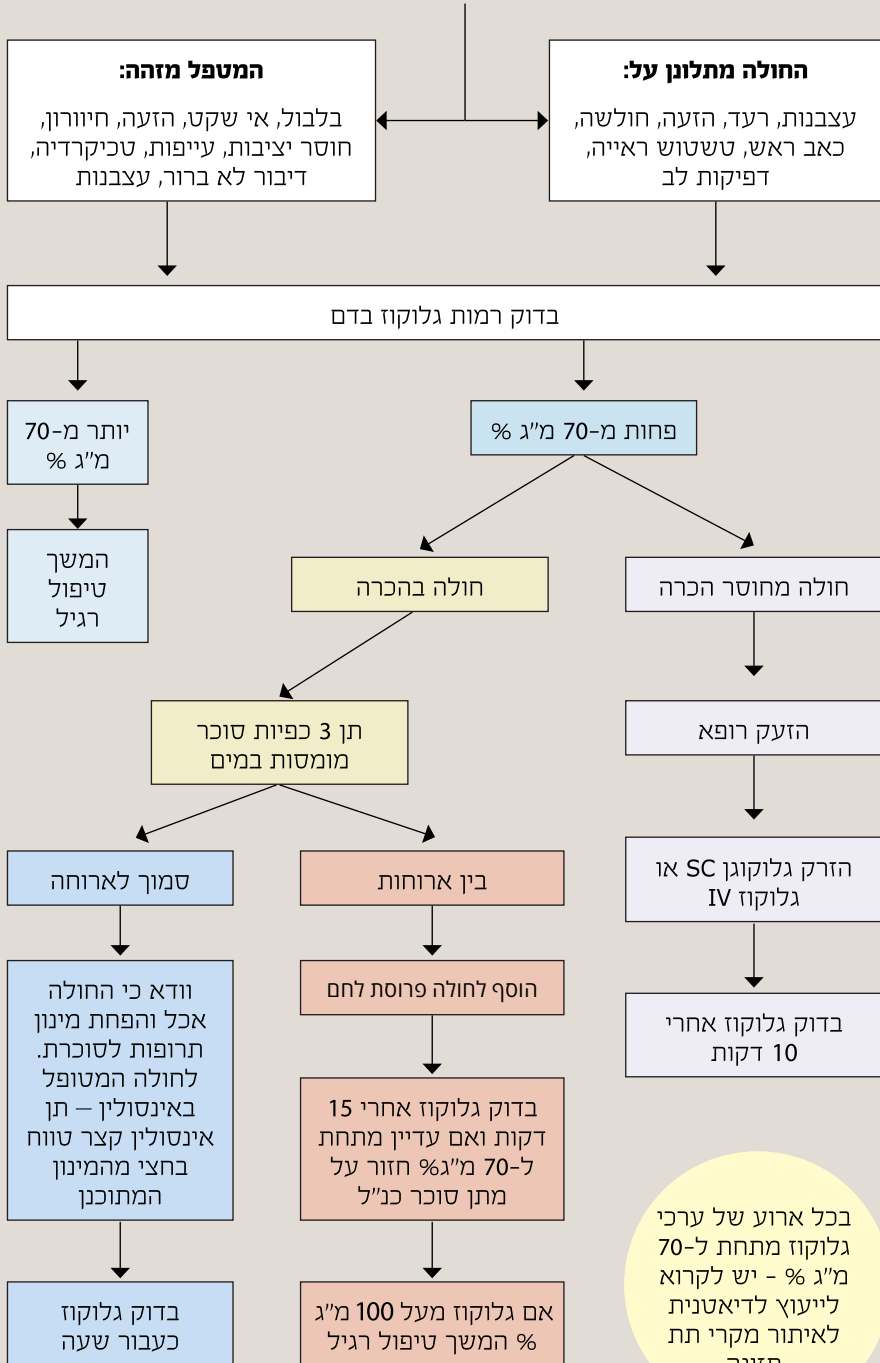
3. פרוטוקולים למתן אינסולין ב-Closed loop נמצאים בפיתוח והטמעה לאחרונה עבור מטופלים מחוץ למחלקות לטיפול נמרץ¹¹.

פרוטוקול זיהוי וטיפול בהיפוגליקמיה (ראו תרשים 4).

טיפול בחולים שאינם עונים לתנאי הסף להפעלת פרוטוקול אינסולין באשפוז

< רמת HbA1c עדכנית ומצבו של החולה במהלך האשפוז ינחו האם להמשיך/להגביר/להפחית בטיפול שניתן לפני האשפוז או להפסיק טיפול זה ולעבור לפרוטוקול טיפול באינסולין באשפוז בשיטת בזאל/בולוס.

יש חשד להיפוגליקמיה אם:



* באירועים חוזרים בצע הערכה חוזרת רפואית ותזונתית של החולה

חולה מטופל בסטרואידים	חולה בצום	הזנה בזונדה	TPN
להתחיל אינסולין 0.5-0.7 יח' לק"ג	המשך אינסולין בזאלי (ארוך טווח) במידה ויש צורך באינסולין מהיר יש להשתמש בפקטור תיקון בלבד	אם הזנה רציפה ל-24 שעות ביממה – מתן האינסולין יהיה במינון סך האינסולין היומי או כאינסולין בזאלי ארוך טווח או במתן IV אם הזנה הינה בבולוסיס – יש לתת אינסולין בשיטת Basal Bolus	יש להוסיף את סך המנה היומית - חישוב סך האינסולין היומי - לתוך שקית ה-TPN

בחולים עם המוגלובין מסוכרר מעל 9% אשר אינם מגיעים
לערכי היעד בזמן האשפוז יש לשקול יעוץ רופא סוכרת טרם השחרור

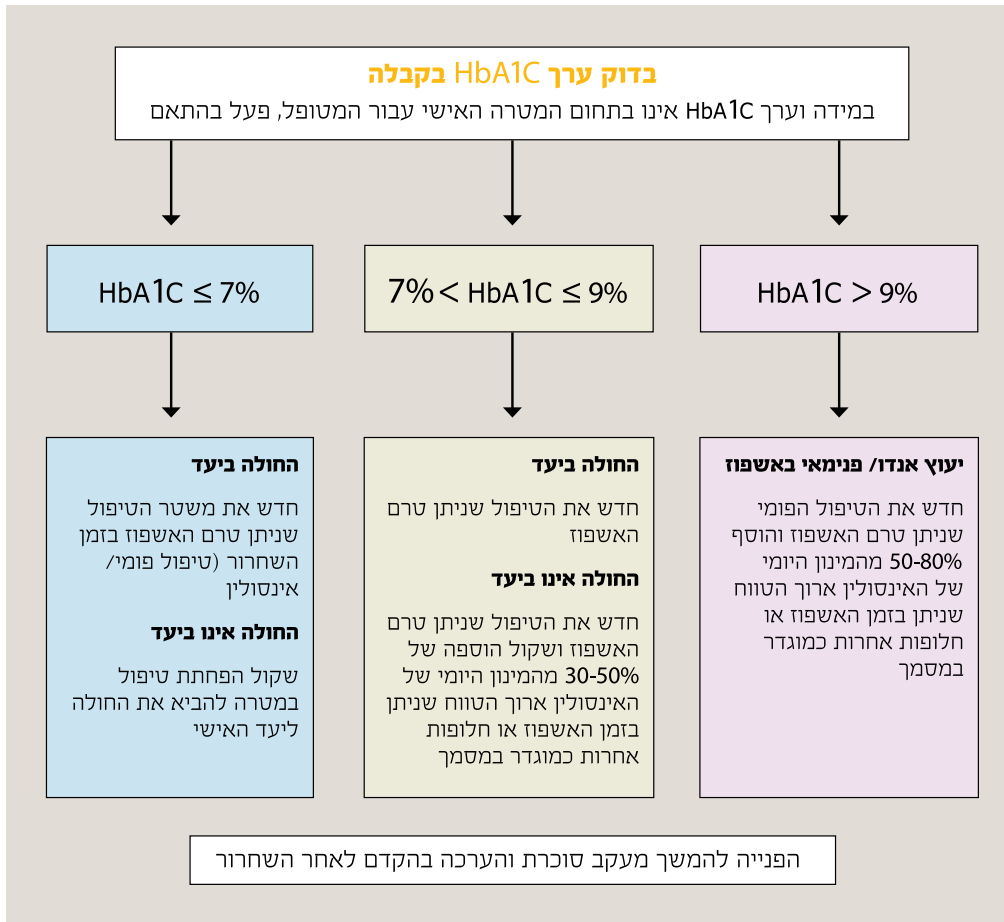
< יש לשקול ייעוץ רופא סוכרת, הדרכת אחות ודיאטנית.
< במצבים מיוחדים הכוללים חולים המטופלים בסטרואידים, חולים בצום, חולים המקבלים תזונת זונדה או Total Parenteral Nutrition TPN או מטופלים עם HbA1c מעל 9% בעת האשפוז, יש להתייחס לתרשים 5.
התערבות מוקדמת ככל האפשר לאיזון בפרוטוקול מובנה, מפחיתה היפרגליקמיה וזיהומים נרכשים בבית החולים.

פרוטוקול שחרור מאשפוז לחולים עם היפרגליקמיה/סוכרת

כשליש מהמטופלים עם סוכרת חוזרים לאשפוז תוך חודש ומספר דומה מכלל המטופלים עם סוכרת מתאשפזים פעמיים בשנה. יש להתייחס, על כן, לאשפוז כחלקן הזדמנויות לשיפור איזון, קביעת יעדים ושינוי טיפולי במידת הצורך בכדי למנוע תחלואה ותמותה בעתיד ולמנוע אשפוזים חוזרים. יש לזכור שמטופלים עם סוכרת לוקים, בשכיחות גבוהה, בתחלואה נלווית של יתר מרכיבי התסמונת המטבולית כולל יתר לחץ דם, דיסליפידמיה ועודף משקל או השמנת יתר ויש לקבוע יעדי איזון וטיפול ברורים גם למחלות אלה. נכתבו פרוטוקולים לשחרור מטופל עם סוכרת מאשפוז והמשכיות טיפול וכבר פורסמו תוצאות בעולם ובארץ של התהליך המובנה עם דגש על יעילות התהליך בעיקר למטופלים עם היפרגליקמיה משמעותית (ראו תרשים 6).

פרוטוקול שחרור: יש להכין תכנית שחרור לחולה היפרגליקמיה מיד עם זיהוי החולה באשפוז. מומלץ ליצור קשר עם הצוות המטפל בקהילה בעזרת תקשורת מובנת בין מתאם הסוכרת בבית החולים וצוות הקהילה, בעיקר בחולים עם HbA1c מעל 9% וחולים עם סיבוכי סוכרת. עקרונות התהליך מבוססים על IDEAL discharge planning:
- Include – שתף את המטופל ומשפחתו בתהליך. Discuss – יש לרון עם המטופל ומשפחתו על 5 נושאים עיקריים:
א- כיצד תראה החזרה הביתה; ב- עבור על כל התרופות; ג- העלה בעיות אפשריות; ד- הסבר תוצאות הברור ובריקות; ה- קבע תורים הבאים. Educate – חנך את המטופל ומשפחתו בשפה מובנת על התהליך. Assess – הערך עד כמה המטופלים (HCP) הצליחו להעביר את המידע על ידי בדיקה אצל המטופל ומשפחתו. Listen – הקשב וכבד את סדר העדיפויות והדאגות של המטופל ומשפחתו.

- בכל בית חולים ייקבע תהליך להמשכיות טיפול ושמירת הרצף הטיפולי.
- לפני השחרור יש להחליט על טיפול תרופתי בהתאם למאפייני החולה (ראו המלצות בתרשים 6).



- יש להדריך את המטופל ומשפחתו ולבצע אומדן של אפשרויות ומיומנויות המטופל/המשפחה לבצע את הטיפול המוצע, לדבוק בו ובמידת הצורך, לשנותו בהתאם.
- יש להתייחס במכתב השחרור לנושא של היפרגליקמיה/סוכרת במהלך האשפוז ולהגדיר את הבעיות הקשורות הדורשות המשך התייחסות לאחר השחרור.
- יש להדריך כל חולה מעשן להפסקת עישון¹².

בתי חולים, מדינת ישראל

ממצאים ראשוניים של הטמעת פרוטוקול טיפול בהיפרגליקמיה בארץ

הערכה של תהליך הטמעת פרוטוקול טיפול בהיפרגליקמיה בבית חולים היא הכרחית, כדי לבצע בקרת איכות, להבין את ההשלכות של התהליך ולשנותו במידת הצורך. בעולם וגם בארץ הנושא של Glucometrics תופס תאוצה אך עדיין אין אחידות בדיווח על הצלחת הטמעת הפרוטוקול.

דוגמאות למדדי מעקב:

- שיעור הפעלת פרוטוקול בבית חולים (גם בנושא זה יש לבדוק כיצד נעשה התהליך ומהם הנתונים שהיוו את הבסיס לחשב את השיעור).
- אחוז ערכי גלוקוז הנמצאים בתחום היעד.

- שיעור אירועי היפוגליקמיה.
- משך האשפוז – ימי אשפוז.
- שיעור זיהומים.
- ממוצע או חציון של ערכי גלוקוז.
- שיעור אשפוזים חוזרים.
- איזון גליקמי לפני ואחרי אשפוז על ידי בדיקת HbA1c.
- תמותה בשנה לאחר האשפוז.
- בארץ פורסמו עדויות ממרכז רפואי השרון וולפסון המצביעות על שיעור גבוה יותר של חולים מאוזנים ליעד באנשים המטופלים על פי פרוטוקול לעומת אלה שאינם מטופלים לפי פרוטוקול, ללא עלייה באירועי היפוגליקמיה. הפעלת פרוטוקול לאיזון סוכרת באשפוז לוותה בירידה משמעותית ברמת המוגלובין מסוכרר חצי שנה לאחר האשפוז, בעיקר בקבוצת החולים עם HbA1c מעל 9%.
- במהלך שנת 2015 ושוב בשנת 2017 נעשה סקר טלפוני ב-25 בתי חולים בארץ. ב-15 בתי חולים בוצע HbA1c בקבלה בחולים היפרגליקמית/ים/ים סוכרת.
- גלוקומטרים מוסדיים נמצאים בשימוש ב-17 בתי חולים.
- תפקיד מתאם/ת סוכרת קיים ב-18 בתי חולים בהרכבי משרה שונים.
- חל שיפור בטיפול בהיפרגליקמיה/סוכרת באשפוז. במהלך השנים 2015–2017 בכל הפרמטרים שנבדקו בשאלון.
- הממצאים הבאים מתייחסים לתשובות אלה בשנת 2017:
- פרוטוקול אחיד בכל בית חולים קיים ב-18 בתי חולים.
- כאשר היה פרוטוקול אחיד, הוא התבסס על שיטת בזאל בולוס.
- הוראת "פקטור תיקון" נמצאה ב-15 בתי חולים עם פרוטוקול אחיד.
- ועדת היגוי סוכרת מוסדית קיימת ב-15 בתי חולים.

ד"ר ג'ואל זינגר, מנהלת שירות סוכרת, מכון אנדוקריני, מרכז רפואי רבין, פ"ת; ראש תחום סוכרת מחוז מרכז, שירותי בריאות כללית; יו"ר ארגון "אלומה" ארגון לחינוך טיפולי

ד"ר אילנה הרמן בהם, מרכזת תחום סוכרת, שרותי בריאות כללית, מחוז דרום

-(רשימה ביבליוגרפית).....
1. American Diabetes Association. Standards of Medical care in diabetes – 2016. Diabetes Care 2016;39:51-52
 2. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. J Clin Endocrinol Metab. Mar 2002;87(3):978-982.
 3. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, et al. Management of Hyperglycemia in Hospitalized Patients in Non-Critical Care Setting: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2012 97: 16–38.
 4. Schmeltz LR, DeSantis AJ, Thiyagarajan V, et al. Reduction of surgical mortality and morbidity in diabetic patients undergoing cardiac surgery with a combined intravenous and subcutaneous insulin glucose management strategy. Diabetes Care. Apr 2007;30(4):823-828.
 5. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med. Nov 8 2001;345(19):1359-1367.
 6. Swanson CM, Potter DJ, Kongable GL, Cook CB. An Update on Inpatient Glycemic Control in U.S. Hospitals. Endocr Pract. May 6 2011;1-22.
 7. Greci LS, Kailasam M, Malkani S, et al. Utility of HbA(1c) levels for diabetes case finding in hospitalized patients with hyperglycemia. Diabetes Care. Apr 2003;26(4):1064-1068. uideline. J Clin Endocrinol Metab. Jan 2012;97(1):16-38.
 8. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 trial). Diabetes Care. Sep 2007;30(9):2181-2186.
 9. פרוטוקול טיפול בסוכרת במחלקה פנימית הר"י 2016.
 10. Vellanki P, Rasouli N et al. Glycaemic Efficacy and Safety of Linagliptin compared to Basal-Bolus Insulin Regimen in Patients with Type 2 Diabetes Undergoing Non-Cardiac Surgery: A Multicenter Randomized Clinical Trial. Diabetes Obes Metab. 2019;21:837-84310.
 11. Bally L, Thabit H et al. Closed-Loop Insulin Delivery for Glycemic Control in Noncritical Care. N Engl J Med. 2018;379(6):547-556
 12. Agency for Healthcare research and quality. www.ahrq.gov. Care transition from hospital to home: IDEAL discharge planning Implementation Handbook
 13. Kyi M; Colman PG; Wraight PR; Reid J; Gorelik A; Galligan A; Kumar S; Rowan LM; Marley KA; Nankervis AJ; Russell DM; Fourlanos S. Early Intervention for Diabetes in Medical and Surgical Inpatients Decreases Hyperglycemia and Hospital-Acquired Infections: A Cluster Randomized Trial Diabetes Care [Diabetes Care], ISSN: 1935-5548, 2019 Mar 28; Publisher: American Diabetes Association; PMID: 30923164

14. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019 Jan;42(Suppl 1):S173-S181.
15. American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009 Jun;32(6):1119-31.
16. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). *Diabetes Care*. 2011 Feb;34(2):256-61
17. Endara M et al. The Role of chronic and perioperative glucose management in high-risk surgical closures: a case for tighter glycemic control. *Plast. Reconstr. Surg*. 2013 132: 996
18. Wexler DJ et al. Impact of inpatient diabetes management, education, and improved discharge transition on glycemic control 12 months after discharge. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012 ; 98(2): 249–256
19. Sheehy A.M., Gabbay R.A. Challenges in Glycemic Control in Perioperative and Critically Ill Patients .An Overview of Preoperative Glucose Evaluation, Management, and Perioperative Impact *J. Diabetes Sci Technol*. 2009 ; 3(6): 1261–1269.
20. Russo MP, Elizondo CM, Giunta DH, Grande Ratti MF. Prevalence of hyperglycemia and incidence of stress hyperglycemia in hospitalized patients: A retrospective cohort. *Eur J Intern Med*. 2017;43:e15-e17
21. Mendez CE, Mok KT, Ata A, Tanenberg RJ, Calles-Escandon J, Umpierrez GE. Increased glycemic variability is independently associated with length of stay and mortality in noncritically ill hospitalized patients. *Diabetes Care*. 2013;36(12):4091-7

חשוב לזכור – איזון סוכרת באשפוז ואחריו

1. היפרגליקמיה/סוכרת אינן מקבלות התייחסות מספקת באשפוז.
2. היפרגליקמיה באשפוז מהווה פקטור פרוגנוסטי שלילי בעיקר בחולים שאינם מאובחנים בסוכרת.
3. חולים עם היפרגליקמיה/סוכרת הם בעלי שיעור גבוה של אשפוזים חוזרים.
4. פרוטוקולים לטיפול באינסולין המבוססים על שיטת בזאל בולוס עם פקטור תיקון עדיפים על פני שיטות אחרות לטיפול בהיפרגליקמיה באשפוז.
5. אירועי היפוגליקמיה מהווים גם הם גורם פרוגנוסטי שלילי למטופלים באשפוז.
6. מניעה, זיהוי וטיפול באירועי היפוגליקמיה הם חלק מפרוטוקול הטיפול בהיפרגליקמיה באשפוז.
7. המשכיות בטיפול על ידי הטמעה של פרוטוקול שחרור מובנה מסייעת בעיקר בחולים עם HbA1c מעל 9%.
8. תהליך הערכה ובקרה נדרש כחלק מובנה בתהליך הטמעת פרוטוקול טיפול בהיפרגליקמיה באשפוז.
9. תיאום הטיפול בסוכרת בבית חולים (מתאם/ת, ועדת היגוי, מעורבות הנהלת בית החולים ושרות האכלה) חשוב להצלחת התהליך.
10. היפרגליקמיה/סוכרת באשפוז היא "חלון הזדמנויות" לשיפור איזון מטבולי כוללני ומניעת סיבוכים ואשפוזים, שאין לפספס.

הנחיות לצום לחולה הסוכרתי

פרופ' נעים שחאדה, ד"ר ריאד מחאמיד, הרב משה כהן, ד"ר אביבית כהן

אדם בריא יכול לשרוד צום ללא מזון, אך מלווה בשתיית מים, במשך שבועות מספר. הגוף מפתח בהדרגה מנגנוני הסתגלות שונים לחוסר המזון ומנצל את מאגרי האנרגיה הקיימים בו שהם הגליקוגן בכבד ובשריר, חלבון (רקמת השריר) ורקמת השומן¹. לעומת חוסר אכילה, חוסר שתייה מעבר ליממה עלול להיות מסוכן גם לאדם בריא. חוסר שתייה מוביל להתייבשות וגורם לירידה בלחץ הדם.

ראוי לציין כי חוסר אכילה בלבד גורם לאובדן של כ-900 גרם ממשקל הגוף ביממה הראשונה – רובו נוזלים. כאשר הוא מלווה גם בחוסר שתייה, עלול להיווצר בטווח חוסר נוזלים של ממש.

במצב של חוסר שתייה, אדם עם פגיעה כלייתית ראשונית חושף את עצמו לנזק שניוני ועל כן עשוי לפתח בנקל אי-ספיקת כליות חריפה.

מצב של התייבשות גורם לעלייה בצמיגות הדם. מתוך כך עולה הסיכון להיווצרות קרישים בכלי דם באברים שונים – בראש, בלב, בעיץ, בגפיים ועוד. בעבודה שפורסמה בערב הסעודית, נמצאה שכיחות מוגברת לחסימות ורידיות בעין בחולי סוכרת הצמים ברמאדן².

התייבשות עלולה לגרום להשראת לידה, כפי שתואר בעבודה אשר נעשתה בישראל שלפיה ניכרת עלייה בשיעור הלידות במוצאי יום הכיפורים (אם כי הדבר מיוחס גם לירידה ברמות הסוכר בדם בזמן הצום)³. צום יום הכיפורים הינו צום של 25 שעות, כפול כמעט מאורך צום הרמאדן שהינו צום בשעות היום בלבד, ואמנם עלייה בשכיחות לידה מוקדמת (לפני שבוע 37) נצפתה בקרב נשים אשר צמו במהלך יום הכיפורים⁴ ולא בקרב נשים אשר צמו את צום הרמאדן⁵.

לפני מס' שנים נערך מחקר שמטרתו להעריך אם חולי סוכרת מסוג 1 יכולים לצום בבטחה את צום יום הכיפורים⁶. במחקר זה השתתפו חולים שטופלו במשאבת אינסולין או בזריקות אינסולין מרובות בפרוטוקולים שונים. לחולים המעוניינים לצום הוצע פרוטוקול צום אשר כלל הנחיות לבדיקת סוכר כל שעתיים וחצי, ירידה במינון האינסולין והנחיות להפסקת הצום בערכי סוכר גבוהים (מעל 350 מ"ג% או נמוכים (מתחת ל-80 מ"ג%) או בהופעת תסמינים של סוכר נמוך. מתוך 56 מטופלים אשר החלו לצום, 37 השלימו את הצום בבטחה: היו בהם חולים הסובלים מחוסר איון קשה (המוגלובין מסוכרר מעל 9.5), ודווקא הם הצליחו להשלים את הצום. מחברי המחקר ממליצים על הורדה משמעותית של מינון האינסולין במטרה להימנע מאירועים של סוכר נמוך – על חשבון עלייה בתדירות האירועים של סוכר גבוה (כפי שאכן נצפה). לפיכך הומלץ לחולים לבדוק סוכר בתדירות גבוהה כדי שיוכלו לכוון את מינון האינסולין ולפצות על ערכי הסוכר הגבוהים.

בקרב רבים מחולי הסוכרת קיים, למרות מחלתם, רצון לצום לפי הצו ההלכתי בו הם דוגלים ומאמינים. חולים אלו מתייעצים לעיתים ברופאים, אך לא נוהגים לפי עצת הרופא אלא לפי הבנתם. חלק מחולים אלה מפתחים, לצערנו, סיבוכים מסכני חיים כמו היפוגליקמיה, היפרגליקמיה, DKA, דהידרציה וטרומבוזיס. סיבוכים אלה נובעים בעקבות השילוב המסוכן של מחלת הסוכרת, הצום הממושך, הטיפול התרופתי הלא מתאים, אופן צריכת המזון, המחלות הנלוות ועוד. יוער כי מבחינה הלכתית רצון לצום הכרוך בסיכון רפואי ובניגוד להמלצת רופאים יראי שמיים (או: רופאים המודעים למכלול היקף המשמעות ההלכתית) הינו אסור הלכתית. על הרופא המטפל ליוזם שיחה עם המטופל לגבי התנהלותו במהלך הצום ולהציג בפניו את הסיכונים הקיימים ואת המלצותיו.

במהלך השנים נכתבו מס' קווי הנחיה לחולי סוכרת במהלך ימי צום. בשנים האחרונות נכנסו לשימוש מגוון רחב של תרופות חדשות המיועדות לאיזון חולי סוכרת. חלק מהתרופות נוסו בטיפול בחולי סוכרת בזמן צום הרמאדן והוכיחו פרופיל בטיחותי גבוה^{7,8}.

יש להדגיש, כי הנחיות בפרק זה מתייחסות להתנהלות לגבי מחלת הסוכרת בלבד, אך לא לגבי מכלול מחלותיו הנוספות של החולה אשר עלולות להעמידו בסיכון. נציין כי הנחיות אלו הינן כלליות ויש להתאימן לכל מטופל אינדיבידואלי ולעדכןן עבורו כל שנה לפי הצורך.

צום יום הכיפורים

יום הכיפורים הוא יום צום עבור יהודים מאמינים רבים ברחבי העולם. הצום נמשך כ-25 שעות, מתחיל ומסתיים בערב, והינו הצום החשוב ביותר מבחינת ההלכה היהודית והיחיד המופיע כצום בתורה שבכתב. צום תשעה באב נמשך 25 שעות אף הוא אולם החיוב ההלכתי בצום זה הינו ברמה פחותה יותר. ישנם ארבעה ימי תענית קבועים נוספים במהלך השנה אשר חובת הצום בהם היא בשעות היום בלבד.

ביום הכיפורים קיימים מס' היבטים אשר מייחדים אותו מיתר הצומות:

- יום זה הינו יום טוב במובן ההלכתי, "יום שבתון", ועל כן קיים איסור מהתורה בביצוע בדיקות דם לניטור סוכר, בדומה לשבת. ככל שחולה נצרך לנטר סוכר, עליו לעשות זאת, כמקובל בשבת, "בשינוי" מדרכו ביום חול, כדי להפחית מהאיסור ההלכתי.
- עבור חולה שנפסק כי צום עלול לסכן אותו ישנה אפשרות של "אכילה ושתייה לשיעורים" בכדי להקטין את חומרת האיסור של הפגיעה בצום. ה"שיעור" הוא שתייה עד כ-30-40 סמ"ק (לפי נפח הפה, התלוי בגודל האדם - כמלוא לוגמיו) ואכילה עד כ-30 סמ"ק (ובמקרה הצורך עד כ-45 סמ"ק). ניתן לאכול או לשתות אחת ל-9 דקות, ובמקרה הצורך אף להקל לשהות בין אכילה לאכילה או שתייה לשתייה אחת ל-2 דקות. אין צורך לשהות בין אכילה לשתייה⁹. הפוסקים ההלכתיים חלוקים בשאלה האם במידה וצום או "אכילה לשיעורים" יגרמו לחולה לעלייה בתדירות בדיקות הסוכר הנדרשות בכדי לצום בבטחה - האם עדיף לצום תוך עלייה בתדירות הבדיקות או שעדיף להימנע מהצום ולחסוך בבדיקות הדם. כל אחד ייוועץ בסמכות הרבנית המקובלת עליו^{10,11}. על הרופא והמטופל להגיע יחד להבנה אם ובאיזו מידה פרוטוקול הצום המומלץ לחולה יגרם לעלייה בתדירות הבדיקות בכדי שיוכל לשאול שאלות רב מושכלות. בנוסף, חולה אשר מעוניין לצום גם את צום תשעה באב אשר חל כחודשיים לפני יום הכיפורים, יכול לנצל יום זה בכדי ללמוד לגבי התנהלותו בזמן צום ללא המגבלה של ביצוע בדיקות דם שקיימת בשבת וביום טוב בלבד.
- קיים איסור הלכתי נפרד לשתייה ולאכילה. על כן, חולה אשר רוצה לאכול לשיעורים, יסיל להסתפק במשקאות קלוריים בלבד ולא לאכול, ובכך יספק הן את הצורך באכילה והן את הצורך בשתייה ע"י מספר מצומצם של שתיות מרוכזות בלבד¹².
- ביום זה רבים הולכים לבית הכנסת לתפילה במשך מרבית שעות היום, מאמץ אשר עלול להחמיר את הקושי הקיים בצום. הלכתית, חשוב יותר לשמור על הצום ככל האפשר מאשר ללכת לבית הכנסת. לכן מוטב שהחולה יישאר בביתו, בחדר ממוזג, כדי שלא יתאמץ ולא יזיע, ועל ידי כך לא יזדקק ליתר שתייה¹³.
- יודגש כי בכל מקרה של ספק פיקוח נפש, אסור לצום וחובה לאכול ולשתות כרגיל.

חולים אשר מומלץ כי לא יצומו הינם:

- חולים אשר אינם מודעים להיפוגליקמיה או סובלים מאירועים חוזרים של היפוגליקמיה.
- חולי סוכרת בלתי מאוזנים באופן קשה אשר נמדדו אצלם ערכי סוכר במרבית שעות היום מעל 250 מ"מ¹⁴ בשבועיים שלפני הצום - נמצאים בסיכון מוגבר להתייבשות.
- חולי סוכרת עם אירוע של DKA בחודשיים האחרונים טרם הצום.
- חולי סוכרת אשר סובלים ממחלה חריפה כגון זיהום.
- חולות סוכרת מסוג 1 בזמן הריון או סוכרת הריון המטופלות באינסולין.
- חולה אשר סבל מאירוע וסקולרי בשנה האחרונה כגון MI-CVA, לא יצום, וחולה עם אירוע וסקולרי ישן יתייעץ עם הרופא המטפל.

עבור חולי סוכרת מסוג 1 הוצע פרוטוקול המאפשר לצום תוך הפחתה משמעותית של רמות האינסולין הבסיסית (ל-30%-50% מהרגיל), ניטור קפדני של רמות הסוכר - לפני השינה, בבוקר הצום ולאחר מכן כל 2-4 שעות, הפחתה של רמות האינסולין המהיר בזמן הסעודה המפסקת, הפסקת הצום במקרה של היפוגליקמיה (>80 מ"מ¹⁵) או היפוגליקמיה (<250 מ"מ¹⁶ במשך מס' שעות ולא יורד למרות אינסולין קצר טווח) קיצוניים או במקרה של הרגשה כללית רעה¹⁷. יש אשר חלקו על פרוטוקול זה מאחר שהוא דורש עלייה משמעותית בתדירות בדיקות הסוכר אותן מבצע החולה וחשש מהכנסת החולה לספק פיקוח נפש¹⁸. בנוסף, לגבי ערכי הסף המוצעים יש אשר המליצו לשאוף להתאים את ערך הסף הנמוך למטופל בין 70-90 מ"מ¹⁹. מטופלים במשאבת אינסולין יתחילו עם הפחתה של ערך הבסיס ב-20%-30% ויפחיתו יותר במהלך היום לפי הצורך.

חולי סוכרת מסוג 2 סובלים לעיתים ממחלות רקע נוספות רבות, ויש לדון בחובתם לצום גם לאור מחלותיהם הנוספות. בקרב חולים המטופלים באינסולין יש להפחית גם את המינון של האינסולין ארוך הטווח, אך יש להתייחס בהפחתה גם להפסקה של תרופות היפוגליקמיות נוספות ועל כן ייתכן ונדרשת הפחתה קטנה יותר (ב-30%-50% בלבד). ככל

שהאיוון טוב יותר כך נדרשת הפחתה גדולה יותר במיטון האינסולין. הנחיות כלליות לחולי סוכרת מסוג 2 מפורטות בטבלה שלהלן (מבוסס על^{16,15}):

הטיפול	השינויים בצום
חולה המטופל בדיאטה בלבד	יצום כרגיל
חולה הנוטל תכשירי סולפונילאוריאה או רפגליניד (נובונורם)	אין לנטול תכשירי סולפונילאוריאה בצום או בסעודה מפסקת, נטילה אחרונה כ-36 שעות לפני תחילת הצום אפשר ליטול נובונורם בסעודה מפסקת (לבדוק שינוי מינון) ולא ביום הצום עצמו
חולה הנוטל מטפורמין, אקטוס אופרנאדז	עליו לנטול את התרופות בסעודה מפסקת, ויכול לצום
חולה הנוטל תרופות המבוססות על המערכת האינקרטינית	נטילה אחרונה של התרופות בבוקר ערב הצום ויש אשר המליצו בתרופות עם זמן מחצית חיים ממושך ובחולים מאוזנים להפסיק יממה לפני הצום
חולה הנוטל תרופות מקבוצת מעכבי SGLT2	אין ליטול תרופות אלו ב-24 השעות לפני תחילת הצום.
חולה הנוטל טיפול תרופתי משולב	כדין כל אחת מהתרופות בנפרד
חולה המטופל באינסולין ארוך טווח ובנוסף בתרופות בזמן הארוחות	קיימת עדיפות לאינסולין ארוך טווח עם פעילות שיא מינימלית. יש להוריד מינון אינסולין ב-30%-50% ולנהוג עם התרופות כמתואר
חולה המטופל באינסולין ארוך טווח וקצר טווח לארוחות או במשאבת אינסולין	בדומה לסוכרת מסוג 1, אולם להתייחס לשילוב תרופות נוספות ומחלות רקע נוספות

צום הרמדאן

למעלה מ-60 מיליון מוסלמים צמים במהלך חודש הרמדאן מדי שנה, כאשר מדובר בחודש בו יש צום יומימי של 14-10 שעות. נכתבו קווי הנחיה עבור חולים בזמן הרמדאן ואנו נסכם כאן בקצרה¹⁷⁻¹⁹.

הנחיות כלליות

* הרופא הוא הגורם המוסמך לאשר לחולה הסוכרת לצום את צום הרמדאן: הרופא ייוזם פגישה מקדימה כחודש ימים לפחות לפני תחילת חודש הרמדאן. בפגישה זו יינתנו לחולה ההנחיות המתאימות. יש להבהיר לחלק מהמטופלים שהצום כרוך בסיכון גבוה מאוד ועליהם להימנע ממנו.

* תהליך הכנת החולה הסוכרת לצום הרמדאן: התהליך כולל חזרה על ההיסטוריה הרפואית, שיחה מכינה והסברים לגבי הצום באופן כללי, פירוט הסיכונים האפשריים, הנחיות לשבירת הצום, בניית תוכנית טיפולית, הסבר, הדרכה למינעונים וטיטריציה (חובה לברוק סוכר במהלך הצום ובעת הרגשה רעה), הסבר לגבי חשיבות הסחור עם שתייה מרובה לפני תחילת הצום, הסבר לגבי התזונה המתאימה והימנעות מהגזמה בצריכת המזון בעת האפטאר, הדרכה בנושא פעילות גופנית מתאימה, שיחת טלפון יוזמה ע"י הצוות המטפל בשבוע הראשון של הצום וגיוס תמיכה מבני המשפחה בעיקר בקרב חולים הנמצאים בסיכון גבוה.

* חולי סוכרת הנמצאים בסיכון יתר לצום את הרמדאן: המדובר בחולים עם היסטוריה של התקפי היפוגליקמיה חוזרים, חוסר מודעות להיפוגליקמיה, התקפי היפוגליקמיה קשה ב-3 החודשים האחרונים, איוון מטבולי גרוע המתבטא ב-HbA1c מעל 10%, תנודות קיצוניות ברמות הסוכר, אירוע DKA או HHC, סוכרת מסוג 1, עבודה פיזית קשה, אי ספיקת כליות, הריון, מחלה חריפה, מחלה כרונית גלווית קשה (כבד, כליות, לב, ריאות, יל"ד לא מאוזן), חולה המטופל בסולפונילאוריאה או אינסולין ומתגרר לבדו.

* הפסקת צום: יש להפסיק את הצום במקרים של היפוגליקמיה סימפטומטית או ערך סוכר קטן מ-70 מ"ג % בהתחשב בסוג הטיפול שהחולה מקבל (סולפונילאוריאה או אינסולין), או מעל 300 מ"ג %, איבוד משקל מעל 2 ק"ג ביום במשך הצום והרגשה כללית רעה (חולשה, סחרחורת וכו').

חולי סוכרת עם טיפול תרופתי פומי

- טיפול במטפורמין בלבד: המשך טיפול ללא שינוי. החולה יקבל את התרופות אחרי אפטאר ואחרי סחור.
- טיפול במטפורמין וב-DPP-4i: המשך טיפול ללא שינוי. החולה יקבל את התרופות אחרי אפטאר ואחרי סחור.
- טיפול במטפורמין ובסולפונילאוריאה: הטיפול במטפורמין נשאר ללא שינוי עם הורדת מיטון סולפונילאוריאה ל-75% (אם החולה מקבל סולפונילאוריאה יותר מפעם ביום, ימשיך מינון מלא לפני ארוחת וחצי מינון לפני ארוחת

סחור. אם הוא מקבל סולפונילאוריאה פעם ביום, יופחת המינון ל-75% וינתן לפני ארוחת אפטאר). יש לשקול במידת האפשר את החלפת הטיפול בסולפונילאוריאה בטיפול ב-DPP-4i.

- טיפול בסולפונילאוריאה בלבד: הורדת מינון הסולפונילאוריאה ל-75% כמפורט מעלה. יש לשקול במידת האפשר את החלפת הטיפול בסולפונילאוריאה בטיפול ב-DPP-4i.
- טיפול במטפורמין ונובוטורם: המשך טיפול במטפורמין. החולה יקבל נובוטורם לפני אפטאר (מינון רגיל) ולפני סחור (חצי מינון). אם קיימת נטייה להיפוי, יופסק הטיפול בנובוטורם ויוחלף ל-DPP-4i.
- מטופלים עם אנאלוג GLP-1: המשך טיפול ללא שינוי (ההזרקות יהיו בזמן אפטאר ואו סחור). המשך טיפול תרופתי פומי יקבע בהתאם להנחיות הנ"ל. חשוב שהתחלת טיפול באנאלוג GLP-1 תהיה לפחות חודשיים לפני תחילת הרמדאן.
- מטופלים עם פיגוליטון: המשך טיפול ללא שינוי (נטילת כדור אחרי ארוחת אפטאר).
- מטופלים עם אקרבז: המשך טיפול ללא שינוי לפני ארוחת אפטאר וסחור.
- מטופלים עם SGLT2I's: אחד מיתרונות טיפול זה ברמדאן הינו הסיכון הנמוך לאירועי היפוגליקמיה אך מצד שני, אחת מתופעות הלוואי של התרופות הללו הינה פוליאוריאה ולכן הסכנה להתייבשות, בעיקר במצבי צום. בעבודה אחת²² במלזיה בוצעה השוואה בין קבוצת מטופלים שקיבלו במהלך הרמדאן פורקסיגה לקבוצת מטופלים שקיבלה סולפונילאוריאה. בעבודה זו נמצא שיעור נמוך יותר של אירועי היפוגליקמיה בקרב המטופלים שקיבלו פורקסיגה ללא עלייה משמעותית באירוע תת לחץ דם תנחתי או זיהומים בדרכי השתן. עם זאת, יש לציין שתנאי מזג האוויר במלזיה שונים לעומת האזור שלנו והעבודה לא הייתה מתוקפת כדי לבדוק תופעות לוואי כגון התייבשות ותת לחץ דם תנחתי. בהעדר עבודות נוספות בנושא, ההמלצה היא לנקוט במשנה זהירות ולהסביר למטופלים הממשיכים את הטיפול ב-SGLT2I's לגבי תסמיני תת לחץ דם תנחתי והתייבשות, בעיקר אם מקבלים בנוסף תרופות משתנות כגון דיזותיאזיד או פוסיד.

חולים המטופלים באינסולין²⁰⁻²¹

הטיפול בחולים אלה מהווה אתגר מיוחד לרופא ולחולה כאחד. היות שעומד לשימושנו מגוון רחב של סוגי אינסולין, על הרופא "לתפור את החליפה הטיפולית" בהתאם לנתוני החולה ואורח דרכו במהלך תקופת הצום.

אם החולה מקבל טיפול באינסולין בזאלי וגם טיפול תרופתי דרך הפה: המשך טיפול תרופתי פומי בהתאם להנחיות הנ"ל והורדת מינון האינסולין הזאלי ב-20%. מומלץ לעשות טיטריציה של מינון האינסולין בהתאם למדידת ערכי הסוכר בסביבות השעה 12 בצהריים.

חולים אשר מטופלים בשתי זריקות אינסולין ביום או יותר:

במקרה כזה אין הנחיות ברורות בעניין, לכן אפשר לתת הנחיות כלליות בנדרן:

1. הפחתת המינון היומי של האינסולין ב-20%-30%.
 2. העלאת המינון לפני ארוחת אפטאר והורדת המינון לפני ארוחת סחור.
 3. צורך בטיטריציה של מינון האינסולין בהתאם לשתי תחנות עיקריות: 2-3 שעות לאחר אפטאר, לטיטריציה של מינון האינסולין לפני אפטאר ובמשך יום הצום בשעות הצהריים, לטיטריציה של מינון האינסולין ארוך טווח.
- מבחינת התוכנית הטיפולית באינסולין ניתן להשתמש באחת מהתוכניות הבאות בהתאם לסוג האינסולין שהחולה מקבל:
1. שימוש באינסולין בזאלי לפני שינה: לנטוס, לבימיר, בזגלאר (או טרגלודג וטוג'יו שלגביהם יש להפחית מינון אינסולין 3-2 ימים לפני רמדאן) עם תוספת של אינסולין מהיר פעולה כמו נובורפיד, הומלוג ליספרו או אפידרה לפני אפטאר ולפני סחור.
 2. שימוש בשתי תערובות אינסולין: לפני אפטאר יש לתת HiMix כמו נובומיקס-70 או נובומיקס-50 או הומלוג מיקס-50 ולפני סחור יש לתת תערובת של LoMix כמו נובומיקס-30 או הומלוג מיקס-25.
 3. אם ארוחת הסחור היא קטנה ניתן להשתמש באינסולין HiMix לפני אפטאר ואינסולין בזאלי לפני השינה (בסביבות הצות).

חולים המטופלים באינסולין ע"י משאבת אינסולין

חולים אלה משתייכים בדרך כלל לקבוצת הסיכון המוגבר מאוד בצום הרמדאן. אם הם צמים, הם חייבים לבקר במרפאת סוכרת לפני צום הרמדאן לשם קבלת הנחיות מתאימות ובשבוע הראשון לאחר תחילת הצום לשם מעקב, בנוסף לאפשרות של קיום קשר טלפוני עם צוות המרפאה, במידת הצורך.

פרופ' נעים שחאדה, מנהל המכון לאנדוקרינולוגיה, סוכרת ומטבוליזם, רמב"ם, הקריה הרפואית לבריאות האדם והפקולטה לרפואה, הטכניון, חיפה. נשיא האגודה הישראלית לסוכרת
ד"ר ריאל מחאמיד, רופא בכיר במח' פנימית ואנדוקרינולוגיה, הקריה הרפואית רמב"ם, חיפה ומרפאת סוכרת, שרותי בריאות כללית
הרב משה כהן, קהילת בית יעקב, ירושלים
ד"ר אביבית כהן, יחידת הסוכרת, המחלקה לאנדוקרינולוגיה ומטבוליזם, המרכז הרפואי אוניברסיטאי הדסה עין כרם, ירושלים

.....{רשימה ביבליוגרפית}.....

1. Kerndt PR, Naughton JL, Driscoll CE, Loxterkamp DA. Fasting: the history, pathophysiology and complications. *West J Med.* 1982 Nov; 137(5): 379-399
2. Alghadyan AA. Retinal vein occlusion in Saudi Arabia: possible role of dehydration. *Ann Ophthalmol.* 1993 Oct;25(10):394-8
3. Wiser A, Maymon E, Mazor M, Shoham-Vardi I, Silberstein T, Wiznitzer A, Katz. Effect of the Yom Kippur fast on parturition. *Harefuah.* 1997 Jun 1; 132(11): 745-748
4. Shalit N, Shalit R, Sheiner E. The effect of a 25-hour fast during the Day of Atonement on preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014 Sep 10:1-4
5. AwwadJ, Usta IM, Succar J, Musallam KM, Ghazeeri G, Nassar AH. The effect of maternal fasting during Ramadan on preterm delivery: a prospective cohort study. *BJOG.* 2012 Oct;119(11):1379-86
6. Reiter J, Wexler ID, Shehadeh N, Tzur A, Zangen D. Type 1 diabetes and prolonged fasting. *Diabet Med.* 2007 Apr; 24(4): pp. 436-439
7. Al-Arouj M, Hassoun AA, Medlej R, Pathan MF, Shaltout I, Chawla MS, Hristoskova S, Ditommaso S, Kadwa MY. The effect of vildagliptin relative to sulphonylureas in Muslim patients with type 2 diabetes fasting during Ramadan: the VIRTUE study. *Int J Clin Pract.* 2013 Oct;67(10):957-63
8. Al Sifri S, Basiounny A, Echtay A, Al Omari M, Harman-Boehm I, Kaddaha G, Al Tayeb K, Mahfouz AS, Al Elq A, Radican L, Ozesen C, Katzeff HL, Musser BJ, Suryawanshi S, Girman CJ, Davies MJ, Engel SS; 2010 Ramadan Study Group. The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised trial. *Int J Clin Pract.* 2011 Nov;65(11):1132-40
9. שולחן ערוך, אורח חיים, תריב, א-ב; שם תריח, ת; מידות ושיעורי תורה עמ' רעב; שם שדח-שמו
10. Katz Y, Zangen D, Leibowitz G, Szalalt A. [Diabetic patients in the Yom Kippur fast--who can fast and how to treat the fast-ing patients]. *Harefuah.* 2009 Sep;148(9):586-91, 659, 658
11. Grajower MM, Zangen D. Expert opinion and clinical experience regarding patients with type 1 diabetes mellitus fasting on Yom Kippur. *Pediatr Diabetes.* 2011 Aug;12(5):473-7
12. נשמת אברהם, אורח חיים, תריב, אות א'
13. שמירת שבת כהלכתה, ל"ט, ל'
14. Gesundheit B. [Medicine and Judaism--a patient is forbidden to endanger his life in order to fast on Yom Kippur]. *Harefuah.* 2009 Sep;148(9):583-5, 659
15. Grajower MM. 24-Hour Fasting with Diabetes: guide to physicians advising patients on medication adjustments prior to religious observances (or outpatient surgical procedures). *Diabetes Metab Res Rev.* 2011 Jul;27(5):413-8
16. מנריך לחולי סוכרת ביום הכיפורים, דר. יוסף קליינמן, 2009
17. Al-Arouj M, Assaad-Khalil S, Buse J, Fahdlil I, Fahmy M, Hafez S, Hassanein M, Ibrahim MA, Kendall D, Kishawi S, Al-Madani A, Nakhi AB, Tayeb K, Thomas A. Recommendations for management of diabetes during Ramadan: update 2010. *Diabetes Care.* 2010 Aug;33(8):1895-902
18. Salti I, Bénard E, Detournay B, Bianchi-Biscay M, Le Brigand C, Voinet C, Jabbar A; EPIDIAR study group. A population-based study of diabetes and its characteristics during the fasting month of Ramadan in 13 countries: results of the epidemiology of diabetes and Ramadan 1422/2001 (EPIDIAR) study. *Diabetes Care.* 2004 Oct;27(10):2306-11
19. The document of the forum for the management of diabetes during Ramadan. Nazareth, May 2014
20. Mattoo V, et al. A comparison of insulin lispro Mix25TM and human insulin 30/70 in the treatment of type 2 diabetes during Ramadan. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2003
21. Salti I; Diabetes and Ramadan Study Group. Efficacy and safety of insulin glargine and glimepiride in subjects with Type 2 diabetes before, during and after the period of fasting in Ramadan. *Diabet Med.* 2009 Dec;26(12):1255-61
22. Wan Seman WJ, et al. Switching from sulphonylurea to a sodium-glucose cotransporter2 inhibitor in the fasting month of Ramadan is associated with a reduction in hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab.* 2016 Jun;18(6):628-32

חשוב לזכור – הנחיות לצום לחולה הסוכרתי

1. כעיקרון מותר לחלק מחולי סוכרת לצום לפי מנהגי דתם.
2. חשוב להדגיש שצום ממושך ללא הדרכה מתאימה יכול לגרום לסיבוכים מסכני חיים.
3. כיום יש מגוון רחב של תרופות חדשות אשר מפחיתות את הסיכון לפתח סיבוכים.
4. חלק מהחולים המטופלים באינסולין יכולים לצום תוך טיטרציה של המינון ומעקב.
5. הרופא (המודע לחוקי הדת) הוא המוסמך לקבוע למי מותר לצום את צום הרמדאן.
6. הרב הוא המוסמך לקבוע למי מותר לצום ביום הכיפורים תוך הסתמכות על דעת הרופא המטפל.