

מחלה וסקולרית מוחית בחולה הסוכרתי: מניעתה והטיפול בה

ד"ר ליהיא שפיר, פרופ' בלה גרוס

סוכרת מהווה בעיה רפואית קשה וחמורה שהגיעה לממדי מגפה במאה ה-21. קיים קשר בין מחלת הסוכרת לבין הסיבוכים הווסקולריים כמעט בכל איברי הגוף. הסיבוכים הווסקולריים מתאפיינים בסיבוכים מיקרוסקולריים ומקרוסקולריים. סיבוכים מיקרוסקולריים הם ניירופתיה, נפרופתיה, רטינופתיה ואוטמים לקוברים במוח. סיבוכים מיקרוסקולריים אינם מושפעים מגורמי סיכון וסקולריים אחרים והם ייחודיים לסוכרת.

סיבוכים מאקרוסקולריים נובעים משינויים טרשתיים בעורקי הגוף: הגפיים, התרדמה, קורונריים ואינטרצרבולריים. סוכרת, יתר לחץ דם, עישון ודיסליפידמיה מהווים את גורמי הסיכון העיקריים להתפתחות טרשת עורקים בכלל ושבץ מוח בפרט. מחקרים אחרונים הראו קשר חזק בין סוכרת (בעיקר מסוג 2) לבין שבץ מוח בצעירים (בגילאי 25-49)¹. בעקבות טרשת העורקים נוצר קריש בדופן כלי דם במוח, אשר חוסם אותו בהדרגה וגורם לאוטם מוחי, דהיינו לשבץ מוח איסכמי. טרשת של עורקי התרדמה בצוואר (קרוטיס) גורמת להיצרות החלל של כלי הדם ולירידה בזרימת הדם למוח. לעיתים נקרע חלק מהקריש, נשטף עם זרם הדם וגורם לתסחיף שותם כלי דם מרוחק במוח וכתוצאה מכך מופיע אוטם מוחי. גם בחולים עם פרפור פרוזודורים מגבירה הסוכרת את הסיכון לתסחיפים במוח ב-40%.

שבץ מוח מוגדר באופן מסורתי, כפי שהוזכרו, כסיבוכי מאקרוסקולרי, אך קיימות עדויות העולות ונחקרות לגבי פגיעה מיקרוסקולרית בעורקי המוח, המתאפיינת בשינויים הנראים בסיבוכים מיקרוסקולריים כמו ברטינופתיה. הפגיעה מתאפיינת בשבירות של העורקים, פגיעה בחידירות ה"מחסום דם מוח", שקיעת חומרים בדפנות כלי הדם הקטנים, היווצרות קולטראלים מרובים וכו'. לממצאים אלו אין עדיין משמעות קלינית וטיפולית, אך בעתיד ככל הנראה תהיה². פגיעה סוכרתית מאופיינת גם בירידה קוגניטיבית משנית לאוטמים קטנים/לקוברים, שינוי בחלבונים בדם, שינוי בחומר הלבן וגורמים נוספים אשר חלקם עדיין בשלבי המחקר.

בפרק זה נדון בעיקר בקשר בין סוכרת לשבץ מוח. בפגיעה קוגניטיבית עקב סוכרת יעסוק פרק אחר. לא ניתן להפריד לגמרי בין הפגיעות, כיוון שהפתולוגיות קורות במקביל ומשפיעות זו על זו, כך, לדוגמה, בבדיקות MRI קיימת ירידה בפרפוזיה של המוח באיזורים האחראים על הזכרון כמו באזורים טמפורלים ובהיפוקמפוס- איזורי מוח הקשורים גם למחלת אלצהיימר³.

סוכרת ושבץ מוח

חולי סוכרת נמצאים בסיכון גבוה ללקות בשבץ מוח.

שבץ מוח שכיח פי 3.5-4 בחולי סוכרת מאשר באנשים ללא סוכרת. 21.8% מחולי הסוכרת לוקים בשבץ מוח לעומת 6.2% בחולים ללא סוכרת. לחולי סוכרת שלקו בשבץ מוח, הסיכון ללקות בשבץ מוח נוסף גבוה פי 2 בהשוואה לחולים שאינם סוכרתיים⁴. בנשים עם סוכרת שלקו בשבץ מוח התמותה גבוהה יותר והנכות הפיזית והמנטלית חמורה יותר מאשר בנשים ללא סוכרת שלקו בשבץ מוח. חולי סוכרת אשר לקו בשבץ מוח מועדים פי שלושה יותר לפתח הפרעות קוגניטיביות עקב האירוע מאשר הלא סוכרתיים. הועלתה השערה כי פגיעה ב"חומר הלבן" במוח הקיימת בחולי סוכרת גם מחוץ לאירוע הנפגע בשבץ, מחמירה את הפגיעה הקוגניטיבית והפרוגנוזה לאחר שבץ⁵. קיים קשר בחולי סוכרת בין גיל ואירועים מוחיים חוזרים לבין פגיעה בחומר הלבן (White matter hyperintensities), המשמש כסמן לפגיעה בכלי דם קטנים וידוע שקשור גם לירידה קוגניטיבית. גיל אינו גורם סיכון הפיך, אך מניעת אירועים חוזרים על ידי הפחתת

גורמי סיכון היא אפשרות⁶. הסיכון לשבץ מוח גבוה יותר גם בשלבים מוקדמים לאחר אבחון המחלה וככל שמשך מחלת הסוכרת ארוך יותר, עולה הסיכון ללקות בשבץ מוח, במיוחד בחולים צעירים⁷. מחקר אפידמיולוגי שבוצע בארה"ב על 3,298 נבדקים ללא היסטוריה של שבץ מוח בני 59 עד 79, ממוצא אתני שונה, הראה של-22% מהנבדקים הייתה סוכרת בתחילת המחקר ו-10% פיתחו סוכרת במהלך המחקר, אשר נמשך 9 שנים. במהלך המחקר אירעו 244 מקרי שבץ מוח איסכמי. החוקרים השוו את הסיכון של אנשים ללא סוכרת ללקות בשבץ מוח לאלה שחלו בסוכרת עד 5 שנים וקבוצה שלישית עד 10 שנים. ניתוח ממצאי המחקר העלה כי אכן אנשים עם סוכרת היו בסיכון גבוה יותר לפתח שבץ מוח וככל שהמטופל חולה יותר שנים במחלת הסוכרת, כך עולה הסיכון לשבץ ב-3% לשנה. סיכון זה מחושב לאחר שקיזזו את גורמי הסיכון האחרים המשפיעים על האירועות שבץ מוח כמו עישון, גיל, פעילות גופנית, רקע של בעיות לחץ דם, בעיות לב וכולסטרול⁸. לאחר ניתוח מעקפים קורונאריים, לחולי סוכרת יש סיכוי גבוה יותר לשבץ מוח גם בטווח הרחוק, ללא קשר לרמת איוון הסוכר וגורמי סיכון נוספים⁸.

הקשר בין שבץ מוח ואיוון סוכר בדם

סביר להניח כי קיים קשר בין איוון סוכר לסיכון לשבץ מוח בחולי סוכרת, אך הקשר לא הוכח באופן ישיר או נבדק במחקרים עם מעקב לאורך תקופה ארוכה.

קיים קשר ישיר בין האירועות אירועים וסקולריים בחולי סוכרת לבין איוון רמת הסוכר. ככל שחולי הסוכרת מצליחים באיוון סוכרת טוב יותר, כך קטנים הסיכונים להתפתחות סיבוכים וסקולריים⁹. עם זאת, לא נערכו מחקרים ייחודיים שברקו את השפעת איוון הסוכרת על האירועות של שבץ מוח. לעומת זאת הוכח שרמות סוכר גבוהות לאורך זמן מעלות את הסיכונים להתפתחות סיבוכי הסוכרת המיקרוסקולריים. ב-1993 התפרסם המחקר הפרוספקטיבי DCCT (Diabetic control and complication trial) שעקב אחרי סיבוכים וסקולריים בצעירים חולי סוכרת התלוייה באינסולין¹⁰. בפעם הראשונה מאז גילוי האינסולין הוכח בצורה שאינה מותירה מקום לספק, שאיוון הדוק של סוכרת על ידי ארבע זריקות אינסולין ליום והבאת רמות הגלוקוז על פני היממה קרוב ככל האפשר לרמות בתחום הנורמה, תוך זהירות מהופעת התקפים של היפוגליקמיה, הביאו להפחתה של עד 50% בסיבוכים מיקרוסקולריים. במחקר זה, שנעשה לאורך שמונה שנים, ההאירועות של שבץ מוח הייתה נמוכה: מקרה אחד בקבוצה שטופלה באופן אינטנסיבי ו-5 מקרים בקבוצה שטופלה באיוון מקובל.

בשנים האחרונות הופיעו נתונים סותרים לגבי השפעת איוון הסוכרת ואירועים מאקרוסקולריים בכלל ושבץ מוח בפרט. במחקר ACCORD נמצא שלא היה שוני בשכיחות של שבץ מוח בקבוצת חולי סוכרת מסוג 2, שטופלו אינטנסיבית בסוכרת עד לערכים של $HbA_{1c} < 6\%$ לעומת קבוצת חולים שטופלו טיפול סטנדרטי כש מטרת הטיפול הייתה לשמור על ערכי $HbA_{1c} = 7\%$. בחולים שטופלו אינטנסיבית הייתה עליה באירועים קרדיוסקולריים ועליה בתמותה מסיבות קרדיוסקולריות ולכן המחקר הופסק באמצע¹¹. במחקר ADVANCE¹² לא הראו ירידה באירועים וסקולריים לבניים או מוחיים. בקבוצת חולים שטופלה אינטנסיבית. עד כה אין תמימות דעים האם איוון אינטנסיבי של סוכרת מפחית את האירועים המאקרוסקולריים.

במטא-אנליזה של כל המחקרים הגדולים, שכללה 163,000 חולים שהשתתפו במחקרים בסוכרת מסוג 2 שבהם בצעו "איוון אינטנסיבי" של ערכי גלוקוז לעומת קבוצות שבהן בצעו "איוון סטנדרטי" של ערכי סוכר, לא היה שוני בשכיחות של שבץ מוח בין שתי הקבוצות אך הייתה ירידה של 15% של אירועים קרדיוסקולריים בקבוצה עם האיוון האינטנסיבי של גלוקוז ללא עלייה בתמותה¹³.

מחקר שהצליח להראות את השינוי הוא ה-EMPA-REG OUTCOME study. מחקר זה אשר הראה ירידה בתמותה קרדיוסקולרית בחולי סוכרת בסיכון גבוה המטופלים ב-Empagliflozin - SGLT2 inhibitor. באופן פרדוקסלי הייתה עלייה קלה ולא משמעותית בשבץ מוח, אך ירידה משמעותית בתמותה וההבדל בין התרופה לפלצבו נראה בשלב מוקדם של הטיפול. מקור הירידה בתמותה הוא ככל הנראה לא בשל הההשפעות המטאבוליות של התרופה, אלא ההשפעות ההמורדינאמיות: ירידה בלחץ הדם, האפקט המשתן של התרופה וירידה בנפח החוץ תאי, ירידה באלסטיות של כלי הדם ובאפקט הסימפטטי^{14,15,16}. מחקרים נוספים לא הראו יתרון של קבוצה זו במניעת שבץ מוח בחולי סוכרת^{17,18}.

טיפול ב-Liraglutide מקבוצת Glucagon-like peptide 1 analogue במטופלים עם סוכרת וסיכון גבוה לאירוע לבבי הראה ירידה בתמותה מכל סיבה כולל שבץ מוח, אך לא הראה ירידה סטטיסטית בשכיחות של שבץ מוח¹⁹, לעומתו מתן Semaglutide לא הראה ירידה בתמותה אך הראה ירידה בשכיחות שבץ ב-39%.

שבץ מוח בשלבים טרום סוכרתיים (Prediabetes)

הסיכון לשבץ מוח עולה גם בשלבים טרום סוכרתיים.

ב-ARIC study (Atherosclerosis Risk in Community Study) נמצא קשר ישיר בין שכילות של שבץ מוח לבין ערכי HbA1c בחולים טרום סוכרתיים. הסיכון לפתח שבץ מוח היה פי 2 כאשר ערכי HbA1c היו בין 6.5%-6.7%.¹² לא ברור עדיין מהו הגורם הישיר לפגיעה הווסקולרית במוח במצבים אלה. העמידות לאינסולין וההמוגלובין המסוכר המוגבר, פוגעים בתפקוד של תאי האנדוטל ומהווים גורם סיכון בלתי תלוי להאצה של תהליך טרשתי בעורקים תוך מוחיים.²⁰ לאחרונה נראה במחקר IRIS (Insulin Resistance Intervention after Stroke) שבמטופלים עם עמידות לאינסולין (חולי טרום סוכרת, לא סוכרתיים) עם אוטם לבבי או שבץ מוח המטופלים ב-Pioglitazone, המשפר עמידות לאינסולין, יש ירידה בשכיחות שבץ מוח ואוטם לבבי חוזר וירידה בהתפתחות סוכרת. ניתן לשקול את הטיפול בחולים אלו אך יש לקחת בחשבון את תופעות הלוואי של התרופה: עלייה במשקל, בצקת, אי ספיקת לב, שברים וממאידות של כיס השתן.^{21,22}

איזון גורמי סיכון וסקולריים אחרים בסוכרת

חשוב לציין שסוכרת מסוג 2 מופיעה בדרך כלל כחלק מ"הסינדרום המטבולי" הכולל יתר לחץ דם, השמנה ורמת שומנים לא בנורמה (ערכים גבוהים של LDL וערכים נמוכים של HDL). אנשים בעלי מספר גורמי סיכון מתוך סינדרום זה, נמצאים בסיכון גדול יותר ללקות בשבץ מוח.²³

למרות שברוב החולים עם סוכרת לא מאוזנת קיימת שכילות גבוהה יותר של סיבוכים וסקולופתיים, רמות גלוקוז גבוהות הן גורם חשוב אבל כנראה לא היחיד להתפתחות סיבוכים אלה. גורמי סיכון וסקולריים נוספים, נטייה תורשתית וגורמים סביבתיים, משתתפים בתהליך הופעת הווסקולופתיה של כלי הדם הקטנים והגדולים. במחקר Steno2²⁴ ערכו התערבות מולטיפקטורית בשינוי אורח חיים, ירידה במשקל, איזון אגרגטיבי של לחץ דם, סוכרת ודיסליפידמיה בחולים עם סוכרת מסוג 2 וצפו בירידה פי 2 באירועים וסקולריים. בנוסף, נראתה מגמת ירידה גם באירועים של שבץ מוח.

מנתונים אלה ניתן להסיק שיש מקום לאזן בצורה אינטגרטיבית את כל גורמי הסיכון הווסקולריים בחולי סוכרת על מנת להקטין את הסיכון לשבץ מוח.

יתר לחץ דם:

בחולי סוכרת מסוג 2 הסיכון לפגיעה קרדיווסקולרית עולה פי 2-3 בחולים עם יתר לחץ דם.²⁵ על פי הנחיות החברה האירופאית ליל"ד יש להתחיל טיפול כאשר לחץ הדם מעל 140/90, הטיפול אמור לכלול שינוי אורח חיים ובמידת הצורך טיפול תרופתי הכולל ACE או ARB בשילוב עם דיזיטיאזיד או CCB. טיפול ב-SGLT2 מפחית גם ערכי לחץ דם בנוסף לרמות סוכר במיוחד בשילוב עם תרופות המיועדות להפחתת לחץ דם. ערך המטרה בטיפול נמוך מ-140/80 עם עדיפות לערך נמוך מ-130/80 סיסטולי, אם לא מתפתחות תופעות לוואי.²⁶

ההנחיות האמריקאיות של ה-AHA-American heart association מחמירות מעט יותר וממליצות להתחיל טיפול כאשר ערכים מעל 130/80 וערכים מתחת ל-130/80 הינם ערך המטרה. התרופות המומלצות הן ACE, ARB, CCB או דיזיטיאזיד, עם עדיפות ל-ACE או ARB במקרה של מיקרואלבומינוריה.²⁷

ההנחיות הישראליות אמצו את ההנחיות העולמיות וממליצות על יעד ליתר לחץ דם לחולי סוכרת מתחת ל-130/80.²⁸ ההמלצות מבוססות על מחקרים שהראו כי ירידה בלחץ דם מתחת ל-150/90 בחולים עם סוכרת ויתר לחץ דם מורידה את הסיבוכים הווסקולריים ומורידה תמותה ולא נמצאו מחקרים מבוססים המראים כי הורדה של לחץ דם לערכים נמוכים יותר מורידה את הסיכון והתמותה. המחקר היחיד שברק השפעה של לחץ דם מתחת ל-140 לעומת 120 היה ACCORD-BP אשר לא הראה ירידה בתמותה קרדיואסקולרית, אוטם לבבי או שבץ מוח לא פטאלי. גם במעקב לא היה הבדל למעט ירידה בשבץ מוח אשר הייתה קטנה (0.21% לשנה). הוחלט, כי אין מספיק עדויות על מנת להוריד לחץ דם לערכים כאלו.²⁹

בנוסף היו מחקרים אשר הראו כי הורדת לחץ דם לערכים נמוכים יותר גרמה לפגיעה יותר מאשר לתועלת.³⁰ ההנחיות הישראליות ממליצות על הפחתת לחץ דם גם לערכים נמוכים יותר אם אין תופעות לוואי, ל"ד אורטוסטטי והמטופלים אינם קשישים".²⁸

על פי ה-ADA-American diabetes association ההמלצות הן הורדה של יתר לחץ דם מתחת ל-140/80 ובחולים צעירים, אם אפשר, לנסות לרדת ל-130/80. מבחינה תרופתית על פי המלצת הטיפול צריך לכלול ACEI או ARB.³¹

מחקרים שבוצעו in vitro הראו כי טיפול ב-ARB Angiotensin receptor blocker מוריד שכיחות וחומרה של שבץ מוחי³². במחקר רטרופספקטיבי שבוצע בטייוואן הראו כי מטופלים עם יתר לחץ דם וסוכרת ידועה אשר טופלו ב-ARB היה 26% פחות שבץ מוח מאילו שטופלו ב-ACE inhibitor. יכול להיות של-ARB יתרון בטיפול ביתר לחץ דם בחולי סוכרת למניעת שבץ, אך יש לקחת בחשבון שהמחקר בוצע בטאיוון על אוכלוסיה הומוגנית³³.

דיסליפידמיה:

דיסליפידמיה מגבירה פגיעה באנדוטל של כלי הדם ואת הסיכון למחלה וסקולרית מוחית ולבבית בחולי סוכרת במיוחד. טיפול בכולסטרול ובסוכרת מוריד או מעכב את הסיכון³⁴.

מטא-אנליזה של 8 מחקרים אקראיים שבדקה טיפול בסטטינים הראתה שסטטינים מורידים את הסיכון לשבץ מוח איסכמי בקבוצות שונות ובעיקר בחולי סוכרת³⁵. באנליזה של מחקר שבדק מתן סימבסטטין 40 מ"ג בחולי לב עם סוכרת מסוג 2 הייתה גם ירידה בשבץ מוח ב-28% ובמחקר אחר שבדק חולי סוכרת ללא מחלת לב איסכמית, נמצא שמתן אטורבסטטין 10 מ"ג הביא להורדה בשכיחות שבץ מוח ב-37%, ללא קשר לערכי LDL. סטטינים, אם כך, מומלצים למניעה ראשונית ושניונית של שבץ מוח בחולים עם סוכרת.

על פי ההנחיות האמריקאיות ובהתבסס על הנתונים הנ"ל קיים יתרון במתן סטטין לכל חולי סוכרת ללא קשר לרמות ה-LDL הנמדדות. יש לתת סטטין בעוצמה ובמינון הגבוה ביותר הנסבל. סטטין בעוצמה בינונית מומלץ לכל חולי סוכרת בעלי סיכון מחושב מתחת ל-7.5% (10-year ASCVD) וסטטין בעוצמה חזקה מומלץ לחולי סוכרת בעלי סיכון מחושב שווה או מעל 7.5%³⁶.

על פי המלצות ADA - American diabetes association ערך המטרה של LDL הוא מתחת ל-100³². מעכבי PCSK9 הוכחו כמורדי שכיחות של שבץ, לאו דווקא בחולי סוכרת.

טיפול באנטיאגרנטים/אנטיקואולנטים:

במטא-אנליזה נמצא שלא היה יתרון למניעה ראשונית של שבץ מוח במקרה של טיפול באספירין בחולי סוכרת וטיפול באספירין בלבד לא נבדק במניעה שניונית. בחולי סוכרת עם סיכון גבוה לאירוע צרבוסקולרי (כמו יתר לח"ד ו-HbA1c גבוה) נטילת אספירין חשוב למניעת האירועים³⁷.

במחקר CAPRIE³⁸ שבו השוּו טיפול עם קלופידוגרל לעומת טיפול באספירין נמצא שבקבוצת החולים הסוכרתיים שקבלו קלופידוגרל הסיכון היחסי להתפתחות שבץ מוח היה נמוך ב-13% לעומת חולים שטופלו באספירין.

סוכרת מהווה גורם סיכון לתסחיף מוחי בחולים עם פרפור פרוזודורים, לכן, לחולים עם פרפור פרוזודורים וסוכרת יש יתרון בטיפול באנטיאגרנטים או באנטיקואולנטים למניעת תסחיף מוחי. הסיכון וההחלטה לגבי טיפול מחושבים בעזרת מודד ה-CHADS2 או CHADS2-VAS2.

ההחלטה לגבי טיפול נקבעת על פי מספר גורמי הסיכון ולקוחה בחשבון של הסיכון לדימום.

כאשר CHADS2 או CHADS2-VAS2 הוא 2 ומעלה היתרון של נטילת אנטיקואולנטים במניעת שבץ מוח בדרך כלל גדול מהחסרון שבתופעת הלוואי העיקרית, שהיא דימום תוך מוחי³⁹.

בערכים נמוכים יותר, כלומר, כשיש פחות גורמי סיכון או גורמים בעלי השפעה קטנה יותר, יש לשקול כל מקרה לגופו לגבי טיפול בכלל - אנטיאגרנטים או אנטיקואולנטים על פי גורם הסיכון עצמו והסיכוי לדימום⁴⁰.

כיום קיימת עדיפות לטיפול אנטיקואולנטי באנטיקואולנטים מקבוצת DOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) שבעבר נקראו NOAC-novel oral anticoagulant והיות שאינם חרשים שינו את שם הקבוצה ל-DOAC (direct oral anticoagulant) או TSOAC (target-specific oral anticoagulant). העדיפות היא על פני שימוש בקומדין למי שיכול לטול תרופות אילו.

על פי תוצאות 3 מטא-אנליזות לגבי התרופות החדשות והמינונים המומלצים (RE-LY, ARISTOTLE, ROCKET), לשלוש התרופות החדשות יתרונות על פני קומדין: התרופות הראו ירידה באירועים מוחיים או השפעה זהה (תלוי בתרופה ובמינון), ירידה בדימומים תוך מוחיים ובחלקן ירידה בדימומים מאגרויים בכלל. בנוסף, קיים יתרון גם בהיבט של נוחות השימוש, אשר איננה צורכת ניטור והתאמה של התוונה.

החסרונות בשימוש בתרופות אילו הם הצורך בהתאמה לתפקוד כליתי, המחיר והעובדה שהן תרופות חדשות יחסית ועדיין לא ידועות כל תופעות הלוואי^{41,42,43}.

בין התרופות השונות עדיין לא קיימת העדפה וכיום המתן הינו על פי העדפות המטפל והיכרותו עם התרופה והמטופל.

טיפול בהצרויות משמעותיות של עורקי התרדמה לא נברק במחקרים מבוקרים בקבוצת חולי סוכרת בלבד. הגישה לטיפולים בהצרויות של עורקי התרדמה זהה לאוכלוסיה הלא סוכרתית.

שבץ מוח חריף בחולי סוכרת

חולי סוכרת לא נכללו במחקרים המבוקרים שבעקבותיהם הוכנס הטיפול הטרומבוליטי בשבץ מוח חריף. לאחר שהחלו להשתמש בטיפול זה כטיפול מקובל בשבץ מוח חריף, ערכו רישום של כל חולי שבץ מוח שאושפזו בין השנים 2002-2009 והשוו את השפעת הסוכרת על ההחלמה משבץ מוח בחולים עם וללא טיפול טרומבוליטי. התוצאות הצביעו שלא הייתה אינטראקציה שלילית לסוכרת עם TPA והשיפור הקליני היה משמעותי יותר בחולים שטופלו בטרומבוליזיס⁴⁴ ולכן הטיפול בשבץ מוח חריף בחולי סוכרת זהה לזה של האוכלוסיה ללא סוכרת.

בביצוע רפרפוזיה בחולים המתקבלים עם היפרגליקמיה, קיים סיכון גבוה יותר לדימום תוך מוחי, אשר הוא אחד הסיבוכים המסוכנים של ביצוע רפרפוזיה⁴⁵. הסיכוי גבוה יותר ככל שרמות הסוכר גבוהות יותר, אך לא לגמרי ברור הקשר למשך וחומרת הסוכרת⁴⁶.

קיים קשר בין היפרגליקמיה בזמן השלב החריף של שבץ המוח לבין השפעת השבץ. ב-Systematic review הראו שה-Relative risk לתמותה באשפוז או 30 יום לאחר השבץ הינו 3.3 בחולים עם היפרגליקמיה ללא סוכרת ידועה ו-2 בחולים עם היפרגליקמיה וסוכרת ידועה לעומת חולים נורמוגליקמיים⁴⁷.

הקשר קיים בעיקר באוטמים גדולים ולא באוטמים לקונרים⁴⁸ ומיוחס לעובדה כי היפרגליקמיה מורידה את הסיכוי לרפרפוזיה מחדש של ה-penumbra. אין הוכחות עדיין כי הורדה של הגלוקוז משפרת את התוצאה כיוון שהורדה אינטנסיבית יכולה לגרום להיפוגליקמיות, הבעייתיות גם הן.

מתן חומצה ליפואית (אנטיאוקסידנט) לחולי סוכרת עם שבץ מוח חריף לאחר טיפול טרומבוליטי הראה תוצאים תפקודיים טובים יותר לעומת חולים סוכרתיים שלא טופלו בחומצה ליפואית. אוכלוסיית המחקר הייתה קטנה, אך כבר מתקיים מחקר על אוכלוסייה גדולה יותר וככל הנראה המרכיב הניירופורטקטיבי של חומצה ליפואית יכול להפחית את המוגבלות לאחר שבץ מוח בחולים סוכרתיים⁴⁹.

סוכרת ותחלואה לאחר שבץ מוח

תחלואה ותמותה בחולי סוכרת לאחר שבץ מוח גבוהה יותר מאשר בחולים ללא סוכרת לאחר שבץ מוח. אירועים של שבץ מוח גורמים לנזק בלתי הפיך לרקמת המוח ופוגעים ביכולות תפקודיות שונות כמו שפה, יכולת קוגניטיבית, זיכרון ותנועה. ככל שאירוע המוח משמעותי יותר, כך נפגמות יותר יכולות תפקודיות והתוצאה הסופית גרועה יותר. סוכרת גם פוגעת בכלי הדם הקטנים במוח וגורמת לאוטמים קטנים הנקראים אוטמים לקונרים (Lacune = אגם קטן), בחולי סוכרת קיימת שכיחות גבוהה יותר של "אוטמים שקטים". אם נוצרים אוטמים לקונרים מרובים במוח, עלול להתפתח שטיון (דמנציה), מעבר לאירוע המוח החד עם החסר הניירולוגי והנכות שבאה בעקבותיו.

סיכום

חולי סוכרת חשופים למגוון סיבוכים וסקולריים, כאשר שבץ מוח הוא אחד העיקריים שבהם. הסיכוי של חולה סוכרת ללקות בשבץ גדול ביחס לאוכלוסיה הלא סוכרתית. חולי סוכרת שכבר עברו אירוע מוחי או לבבי נמצאים בסיכון מוגבר עוד יותר ללקות בשבץ מוח נוסף.

טיפול אגרסיבי תוך שמירה על ערכי סוכר תקינים בדם, הקפדה על איזון לחץ דם, טיפול בסטטינים, טיפול באנטיאגרנטים, ירידה במשקל ופעילות גופנית סדירה יתרמו רבות למניעת התפתחות מחלות כלי דם בכלל ושבץ מוח בפרט בחולי סוכרת. יש לדאוג לשמירה על רמת סוכר נמוכה ומוקפדת גם באנשים שאינם מוגדרים כסוכרתיים. על-ידי אימוץ אורח חיים בריא הכולל פעילות גופנית ותזונה נכונה מופחתת סוכר ושומונים ואיזון לחץ דם ימנע המעבר מרמות סוכר גבוהות בדם להתפתחות של מחלת הסוכרת והתסמונת המטבולית ויטן הסיכון לשבץ מוח.

אלגוריתם טיפולי למניעת שבץ מוח בחולי סוכרת

1. שינוי אורח חיים, הפסקת עישון, עידוד פעילות גופנית מתונה, ירידה במשקל והימנעות מאלכוהול.
2. איזון סוכרת תוך שמירת ערכי סוכר בתחום הנורמה (יש לשקול טיפול הכולל Empagliflozin במטופלים עם רקע קרדיווסקולרי).

3. איזון לחץ דם לערכים מתחת ל-130/80, רצוי שהטיפול יכלול מעכבי מערכת הרנין אנגיוטנסין: מעכבי ACE (Agiotensin converting enzyme) או חוסמי הרצפטור לאנגיוטנסין II (AT1 receptor antagonists) (לשקול עדיפות לטיפול ב-ARB).
4. טיפול בסטטינים.
5. טיפול באנטיאגרנטים.
6. בחולים עם פרפור פרוזודים יש לשקול את הטיפול באנטיקוגולנטים תוך חישוב מדרג לתסחיפים בעזרת CHADS2 או CHADS-VAS2.

ד"ר ליהיא שפיר, המחלקה לרפואת משפחה, שירותי בריאות כללית, מחוז חיפה וגליל מערבי

פרופ' בלה גרוס, מנהלת המחלקה לנוירולוגיה, מרכז רפואי לגליל והפקולטה לרפואה של הגליל, אוניברסיטת בר אילן

.....{רשימה ביבליוגרפית}.....

1. Risk Factors for Early-Onset Ischemic Stroke: A Case-Control Study. Kivioja R, Pietilä A, Martinez-Majander N, Gordin, Havu-linna AS, Salomaa V, Aarnio K, Curtze S, Leiviskä J, Rodríguez-Pardo J, Surakka I, Kaste M, Tatlisumak T, Putaala. J Am Heart Assoc. 2018 Nov 6;7(21).
2. Cerebrovascular Complications of Diabetes: Focus on Stroke. Advaye Ergul, MD, PhD, Aisha Kelly-Cobbs, Maha Abdalla, Pharm.D., and Susan C. Fagan, Pharm.D. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2012 June ; 12(2): 148–158.
3. Reduced Regional Cerebral Blood Flow Relates to Poorer Cognition in Older Adults With Type 2 Diabetes. Katherine J, Madeleine L, Alexandra, Emily C, Lisa D, Kelsey R, Daniel A, Nicole D, Alexandra L, Thomas T, Mark W. Front Aging Neurosci. 2018; 10: 270.
4. Diabetes, hyperglycemia and acute ischemic stroke. Luitse MJ, Biessels GJ, Rutten GEHM, et al Lancet Neurol 2012; 11:261-271.
5. White matter injury induced by diabetes in acute stroke is clinically relevant: A preliminary study Xinfeng Y, Ruirui S, Yefan J, Lixia Y, Peiyu H, Min L, Quan J and Minming Z.. Diabetes & Vascular Disease Research 2017, Vol. 14(1) 40–46.
6. Age and recurrent stroke are related to the severity of white matter hyperintensities in lacunar infarction patients with diabetes. Ling Y, Lei Y, Xiaoyu Z, Junliang Y, Yue L, Shuna Y, Hua G, Wenli H, Shan G. Clin Interv Aging. 2018; 13: 2487–2494
7. Short-term risk for stroke is doubled in persons with newly treated type 2 diabetes compared with persons without diabetes: a population based cohort study Jeerakathil T, Johnson JA, Simpson SH, Majumdar SR. Stroke. 2007; 38(6):1739–43.
8. Long-Term Risk of Stroke in Patients With Type 1 and Type 2 Diabetes Following Coronary Artery Bypass Grafting. Thomas N, Martin J. Holzmman, Ulrik S. J Am Heart Assoc. 2015; Nov: 4(11).
9. Diabetes, hyperglycemia and management of cerebrovascular disease. Haratz S, Tanne D, Curr Opin Neurol; 2011; 24 : 81-88
10. The diabetic control and complication group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329:977-986
11. Sugar and stroke: cerebrovascular disease and blood glucose control. Quinn TJ, Dawson J, Walters MR, Cardiovascular Therapeutics 2011;29 :e31-e42.
12. ADVANCE collaboration group, Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008 358:2560 -2572.
13. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus. A meta-analysis of randomized controlled trials. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S et al. Lancet; 2009; 373:1765-1772
14. Naveed S, James M, Søren L. Kristensen, David Preiss and John J. McMurray. SGLT2 Inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? Diabetologia. 2016; 59: 1333–1339. Published online 2016 Apr 25.
15. Abdul-Ghani M, Del Prato S, Chilton R, DeFronzo RA. SGLT2 Inhibitors and Cardiovascular Risk: Lessons Learned From the EMPA-REG OUTCOME Study. Diabetes Care. 2016 May; 39(5):717-25.
16. Goral P, Nissa B and Arthur Ch. Are They Related: Sgl-2 Inhibitors and Stroke? Endocrine Society's 98th Annual Meeting and Expo, April 1–4, 2016 – Boston.
17. SGLT2 inhibitors and risk of stroke in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis . Guo M, Ding J, Li J, Wang J, Zhang T, Liu C, Huang W, Long Y, Gao C, Xu Y. Diabetes Obes Metab. 2018 Aug;20(8):1977-1982.
18. Canagliflozin and Stroke in Type 2 Diabetes Mellitus. Stroke . Zhou Z, Lindley RJ, Rådholm K, A, Jenkins B, Watson J, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Shaw W, Oh R, Desai M, Matthews DR, Neal B. 2019 Feb;50(2):396-404.
19. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. Steven P. M., Gilbert H. D, Kirstine BFr, Peter K, Johannes F.E. M, Michael A. N, Steven E. N, Stuart P, Neil R. P, F, Lasse S. R, William M. St, Mette S, Bernard Z, Richard M. B, John B. B, for the LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. N Engl J Med 2016; 375:311-322 July 28
20. Glycated hemoglobin, diabetes and cardiovascular risk in non diabetics adults. Selvin E, Steffes MW, Zhu H et al, N Engl J Med 2010; 362:800-811.
21. The IRIS (Insulin Resistance Intervention after Stroke) trial: A new perspective on pioglitazone. Inzucchi SE, Furie KL. J Diabetes. 2016 Sep;8(5):607-9.
22. Insulin Resistance Intervention After Stroke Trial of Pioglitazone: Is This Perhaps the End of the Beginning? Ntaios G, Kent TA. Stroke. 2016 Jul;47(7):1962-4
23. Prevention of stroke in patients with diabetes mellitus and the metabolic syndrome. Rothwell P, Cerebrovasc Dis 2005; 20 (suppl 1): 24-34

24. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH et al: N Engl J Med 2008; 358:580-591.
25. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B. N Engl J Med. 2005; 353(25):2643-53.
26. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA Published online December 18, 2013
27. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2018;71.
28. יתר לחץ דם בישראל, אבחנה, טיפול ואיזון- קווי הנחיה, ההסתדרות הרפואית בישראל, ינואר 2019.
29. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Arterial Hypertension/ 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension were presented at the 28th Scientific Meeting of the European Society of Hypertension in Barcelona.
30. Blood pressure target in subjects with type 2 diabetes mellitus: observation from traditional and Bayesian random effects meta-analysis of randomized trials. Bangalore S, Kumar S, Lobach I et al : Circulation 2011;123:2799-2810
31. Standards of Medical Care in Diabetes 2014, American Diabetes Association, S14 Diabetes Care Volume 37, Supplement 1, January 2014.
32. Role of angiotensin II receptor subtype activation in cognitive function and ischaemic brain damage. Masatsugu H, Masaki M. British journal of pharmacology 2011; 163.
33. hyperlipidemia on the incidence of cardio-cerebrovascular events in patients with type 2 diabetes. Dabe F, Li L, Zhizhen L, Ying Z, Xiaojun M, Lina W, Guijun Q. Effect of Lipids in Health and Disease 2018;17:102.
34. Angiotensin receptor blockers (ARB) outperform angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors on ischemic stroke prevention in patients with hypertension and diabetes — A real-world population study in Taiwan. Pei-Ying P, Chih-Hsin M, Fung-Chang S, c, Hung-Chi H, , Yuan-Teh L. international journal of cardiology. Volume 215, July 2016, Pages 114–119.
35. Quantity effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischemic heart disease and stroke. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR, Systemic review and meta-analysis. BMJ 2004; 326; 1423-1427
36. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults.
37. The effects of cardiovascular risk factor combined anti-platelet therapy and the risk of cerebrovascular events in patients with T2DM in an urban community over 96-months follow-up: The Beijing communities diabetes study. Xue L, Zhanga H, Jing F, Guang R, Yanga G, Wanb D, Lic L, Xiang Z, Rong Y, Jie Lv, Dong Z, Ling L, Fang D, yong G, LiCuij D, Yuan L, Yuan M, Xia Y. j.diabets.2018.09.007
38. A randomized blind trial clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE) Lancet 1996 348: 1329-1339
39. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomer-nacki NK, Udaltsova N, Go AS, Ann Intern Med. 2009;151(5):297.
40. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Eur Heart J 2012; 33:1500
41. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L, RE-LY Steering Committee and Investigators. N Engl J Med. 2009;361(12):1139.
42. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation .Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM, ROCKET AF Investigators . N Engl J Med. 2011;365(10):883.
43. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Gerdal M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L, ARISTOTLE Committees and Investigators. N Engl J Med. 2011;365(11):981.
44. Thrombolysis outcomes in acute ischemic stroke patients with prior stroke and diabetes mellitus. Mishra NK, Aluned N, Davalos A et al Neurology; 2011; 77:1866-1872.
45. Serum glucose level and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke. Demchuk AM Morgenstern LB, Krieger DW, Linda Chi T, Hu W, Wein TH, Hardy RJ, Grotta JC, Buchan AM. Stroke. 1999; 30(1):34–9.
46. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke. Bruno A, Levine SR, Frankel MR, Brott TG, Lin Y, Tilley BC, Lyden PD, Broderick JP, Kwiatkowski TG, Fineberg SE. Trial. Neurology. 2002; 59(5):669–74.
47. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. Capes SE, Hunt D, Malmberg K et al. Stroke 32:2426–2432.
48. Bruno A, Biller J, Adams HP Jr, Clarke WR, Woolson RF, Williams LS, Hansen MD. Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. Neurology. 1999; 52(2):280–4.
49. Lipoic Acid Use and Functional Outcomes after Thrombolysis in Patients with Acute Ischemic Stroke and Diabetes Kang H, Man-Seok P, Joon-Tae K, Hyung-Seok K, Ja-Hae K, Tai-Seung N, Seong-Min C, Seung-Han L, Byeong-Chae K, Myeong-Kyu K, Ki-Hyun C. PLoS One. 2016; 11(9).

חשוב לזכור - מחלה וסקולרית מוחית בחולה הסוכרת: מניעתה והטיפול בה

1. קיים קשר ישיר בין מחלת הסוכרת לבין הסיבוכים הווסקולריים.
2. בסוכרת קיימים סיבוכים מיקרווסקולריים, כמו במקרים של נזירופתיה, נפרופתיה רטינופתיה ואוטמים לקוברים במוח. סיבוכים אלה אינם תלויים בגורמי סיכון וסקולריים אחרים.
3. בסוכרת קיימים סיבוכים מאקרווסקולריים, הנגרמים משינויים טרשתיים בכלי הדם ומושפעים גם מגורמי סיכון וסקולריים אחרים.
4. שבץ מוח שכיח פי 3.5-4 בחולי סוכרת מאשר באנשים ללא סוכרת.
5. הסיכון לשבץ מוח עולה גם בשלבים טרום סוכרתיים.
6. יש מקום לזהות את המצבים הטרום סוכרתיים על מנת לעודד את המטופל לשנות את אורח חייו ולהתחיל טיפול אגרסיבי בגורמי סיכון וסקולריים נלווים.
7. הסיכון ללקות בשבץ מוח גבוה יותר כאשר סוכרת מלווה במרכיבים נוספים של הסינדרום המטבולי כמו יתר לחץ דם, השמנה ורמות שומנים גבוהות.
8. יש מקום לאזן בצורה אינטנסיבית גורמי סיכון וסקולריים אחרים בחולי סוכרת על מנת להקטין את הסיכון לשבץ מוח.
9. הטיפול בשבץ מוח חריף בחולי סוכרת זהה לטיפול בחולים ללא סוכרת תוך כדי הקפדה על ערכי סוכר קרובים לגורמה.