

—מהדורת 2019—

המדריך לטיפול בסוכרת

המועצה הלאומית לסוכרת



משרד
הבריאות
לחיים בריאים יותר



המועצה הלאומית
לסוכרת
The National Council
of Diabetes



עורך מדעי
פרופ' איתמר רז

מו"ל: The MEDICAL Group

מנכ"ל: שלמה בואנו

סמנכ"ל: רונית בואנו

עורך מדעי: פרופ' איתמר רז

עורכת: רינת אלוני

עיצוב גרפי: רונן סאס

שיווק ומכירות: מיטל קניאס

בית דפוס: רב-גון

פורום מדיה בע"מ, הברזל 26 תל אביב

טל' 03-7650500

פקס. 03-6493667

אין המערכת מתחייבת להחזיר כתבי יד כל הזכויות שמורות לפורום מדיה בע"מ אין להעתיק, לשכפל, לצלם, לתרגם ולאחסן במאגר מידע או להפיץ ספר זה או קטעים ממנו בשום צורה ובשום אמצעי, אלקטרוני, אופטי או מכני ללא אישור בכתב מהמוציא לאור. כל המידע, הנתונים והדעות הכלולים במגזין הגם לאינפורמציה בלבד ואין לראות בהם המלצה או יעוץ לקורא, בין באופן כללי ובין באופן אישי לצורך מתן טיפול רפואי. הכתבות המוגשות מטעם הרופאים מייצגות את דעתם בלבד והגם באחריותם המלאה. בכל מקרה יש להוועץ לפני מתן הטיפול. הפרסום במגזין הנו באחריות המפרסמים בלבד ואין המערכת אחראית על תוכן המודעות ועיצובן. ט. ל. ח.

תודה לחברות התומכות במהדורת 2019:

Lilly

SANOFI

novo nordisk®

שיחות מחלת הסוכרת בישראל ובעולם נמצאת בעלייה מתמדת. סוכרת מובילה לסיבוכים מרובים במערכות הגוף השונות, אשר גורמים לפגיעה באיכות החיים, לתחלואה ולתמותה ועל כן נמצאת במוקד העשייה הקלינית והמחקרית בארץ ובמדינות רבות אחרות.

ההערכה היא כי בישראל יש למעלה מחצי מיליון חולי סוכרת, אשר מרביתם מטופלים במרפאות הקהילה הראשוניות. מאמצים רבים נעשים למניעת סוכרת הן בכלל האוכלוסייה והן תוך התמקדות באוכלוסיות בסיכון. המועצה הלאומית לסוכרת גיבשה את התוכנית הלאומית למניעה וטיפול בסוכרת, במטרה לרכז תחת קורת-גג אחת את כלל ההיבטים הנוגעים לסוכרת ולסיבוכיה, תוך הגדרת חזון כוללני לצמצום פערים, השלמת חוסרים והשגת יעדים בטווח הקצר והארוך.

בעשור האחרון חווינו שינוי בגישה למטופל הסוכרתי בהיבטים של בחירת יעדי המטרה בטיפול, בחירת הטכנולוגיות למעקב ובפרט המעקב הדיגיטלי ובחירת הטיפול האופטימלי בשלבים שונים של המחלה. מאז 2015 הפך השינוי למהפך. מחקרי תוצאים גדולים והתפתחות הבינה המלאכותית והרפואה הדיגיטלית השפיעו בצורה דרמטית על הטיפול והמעקב אחר המטופל הסוכרתי והדגישו את הצורך להקדיש רבות למניעת הסוכרת, לאבחון מוקדם ככל שניתן ובעיקר לטיפול מוקדם בשאיפה להחזרת החולה הסוכרתי למצב בריא או לפחות למצב טרום סוכרתי לאורך שנים רבות.

טכנולוגיות המעקב והטיפולים פורצי הדרך עם רמת בטיחות גבוהה מחייבים הנגשה מוקדמת של הטכנולוגיות והטיפולים, בפרט לאור בטיחותם הרבה והשפעתם החיובית על גורמי סיכון ואירועים קרדיווסקולריים.

"המדריך לטיפול בסוכרת" בחסות המועצה הלאומית לסוכרת הפך לתנ"ך של רופאי הסוכרת, רופאי המשפחה וכלל הרופאים בישראל אך חשוב מכך, הספר מהווה מדריך לצוותים המובילים בתחום: אחיות מומחיות, מומחי תזונה ופעילות גופנית, מחנכי סוכרת, פסיכולוגים, עובדים סוציאליים ועוד.

המהדורה החמישית של המדריך נכתבה, כקודמותיה, על ידי טובי המומחים בתחומם בישראל. עדכנו במהדורה זו את הנושאים השונים בשל הצורך לשקף את ההתפתחויות אשר חלו בתחום. כל פרק מבוסס על הפרק מהמדריך הקודם, תוך הדגשת השינויים שחלו בשנתיים האחרונות. כמות המידע החדש בכל פרק מפליאה, בהתחשב במשך הזמן הקצר שעבר מאז הוצאת המהדורה הרביעית. כבעבר, כל פרק מסתיים בנקודות סיכום, המדגישות את העיקר. מספר פרקים, בהם היו חידושים מעטים, מסומנים בכוכבית ומופיעים במהדורה דיגיטלית בלבד, אשר מופצת במקביל.

מחובתנו כצוותים מטפלים לקרוא, לדעת ולשנן ספר זה ובעקב להעביר חלק רב מהמידע שבו למטופלים. ברצוננו להקדיש מהדורה זו לזכרם של שני רופאים שנפטרו בשנים האחרונות והותירו בלכתם חלל עמוק בתחום המקצועי ובתחום האישי: ד"ר רפי ביצור וד"ר נעם חרץ. ד"ר רפי ביצור ז"ל היה מהרופאים המובילים בישראל ובעולם בתחום הטיפול והמניעה של טרשת עורקים ומחלות לב וכלי דם. ד"ר נעם חרץ ז"ל היה מהרופאים המובילים בישראל בעבודתו כראומטולוג, גריאטר ופנימאי משכמו ומעלה.

לסיכום, ברצוננו להודות לעמיתינו הרבים אשר תרמו מזמנם, מידיעותיהם המעמיקות ומניסיונם הרב בכתיבת המדריך ובעדכנו. תודה מיוחדת לד"ר עופרי מוסנזון ולד"ר אביבית כהן, אשר ערכו את המהדורות הקודמות של המדריך ולרינת אלוני, רונן סאס וצוות Medical Expo, אשר השקיעו שעות רבות של עבודה בכדי להביא בפניכם מדריך זה.

פרופ' איתמר רז, יו"ר המועצה הלאומית לסוכרת

השמנת היתר, אשר התפתחה לממדי מגיפה בעשורים האחרונים במקביל לתת ביצוע של פעילות גופנית ולאכילת יתר של מזון מהיר ומעובד, הובילה לעלייה חדה בהתפתחות מחלת הסוכרת בעולם בכלל ובמדינת ישראל בפרט. הנתונים מדאיגים: כל ילד שלישי בישראל צפוי להיות סוכרתי עד גיל 60; 90% מהאנשים הלוקים בעודף משקל בגיל 17 היו בעלי משקל עודף בילדותם; שיעור מקרי המוות תוך 30-40 שנה כתוצאה מסוכרת ומחלות לב בישראל הוא פי 4 באנשים אלו; כ-400,000 איש בישראל מצויים בסיכון גבוה להפוך לחולי סוכרת בשנים הקרובות.

לאור השכיחות הגבוהה של המחלה, הכיר ארגון הבריאות העולמי בסוכרת כמגיפה של המאה ה-21 והשלכותיה של מציאות זו מחייבות התמודדות יום-יומית מאומצת. הבסיס ליכולת ההתמודדות הוא איגום והנגשה לכל העוסקים בתחום של הידע הרב הקיים בישראל, החל ממניעת המחלה בקרב האוכלוסייה הכללית ובקרב קבוצות עם חשיפה גנטית, דרך טיפול מוקדם במחלה, טיפול מתקדם וטיפול בסיבוכים.

על בסיס ידע זה, המופיע במהדורות השונות של המדריך לטיפול בסוכרת, לצד עשייה רבה במערכת הבריאות וזיהוי של חוסרים ותחומים המצריכים שיפור, בנתה המועצה הלאומית לסוכרת תוכנית לאומית למניעה וטיפול בסוכרת. תוכנית זו היא כוללת ומקיפה ושותפים לה כל המומחים ובעלי העניין במערכת הבריאות ומערכות נוספות, בהם אנשי מקצועות הבריאות מקופות החולים, בתי חולים ומוסדות מחקר, קובעי מדיניות בריאות, פעילים במסגרות קהילתיות תומכות ומובילי דעה אחרים. למרות עבודה משותפת של המועצה הלאומית לסוכרת וקופות החולים למימוש התוכנית הלאומית, עדיין מספר קטיעות הרגליים, טיפולי דיאליזה והתמותה ממחלות לב, גבוה.

משרד הבריאות פועל ליישום פעולות רבות, חלקן במישור הטיפולי, אחרות במישור אספקת השירותים ובמישור המימוני. הזמן למנוע השמנה וסוכרת מתחיל בגיל 2-6 שנים. המשרד מפתח מאד את תכנית "אפשרי בריא" ויחד עם זאת נערך לתמיכה במועצה הלאומית לסוכרת בתכנית לאומית לשיפור אורח חיים בגני הילדים ובתי ספר; בהנגשת מזון בריא לאוכלוסייה בדגש על אוכלוסיות עם חסר; בפיתוח מרפאות דיגיטליות לסוכרת מסוג 1; בפיתוח מרכזי טיפול בקשיש ובהתמקדות באוכלוסיות בסיכון במניעת קטיעות גפיים, דיאליזה ואירועים לבביים. כל זאת בהתבסס על המידע החדש המופיע במהדורה החמישית של המדריך לטיפול בסוכרת של המועצה, שהפך לתורה הכתובה לאורה פועלים הרופאים בישראל.

בין הפעולות אותן ינקוט המשרד על מנת לקדם נושאים אלו בשנים הבאות:

- נקיטת פעולות רגולטוריות לעידוד כל שכבות האוכלוסייה לבחור בתזונה בריאה ולצמצם את כמויות הסוכר והמלח במזון המתועש.
- שיפור ניטור התחלואה במרכז הלאומי לבקרת מחלות על ידי הקמה וטיוב של רישום לאומי לסוכרת, טרום-סוכרת, סוכרת הריון, מטופלים בריאטריים ובהמשך גם סיבוכים של מחלת הסוכרת.
- למידה ובדיקת המצב בשטח במסגרת הליך בקרה בקופות החולים, תוך דגש על עבודה רב מקצועית מתואמת.
- גיבוש והמלצה על מודלים למניעה וטיפול בסוכרת, בהם תפקיד מחנך לסוכרת ומחלות כרוניות ומרפאות ייעודיות עבור חולי סוכרת מסוג 1 מבוגרים.
- קידום הטיפול בחולים עם טרום-סוכרת באמצעות מנגנון מימוני ייחודי וחדשני של איגרת חוב חברתית. אני עד למאמצים הרבים של כל העוסקים במלאכה, מברך על כך ונותן גיבוי מלא להעמקת העשייה. בטוחני כי ספר זה יהווה מדריך טוב ועדכני לכל הנוגעים בדבר ויעמיק את הידע וההבנה בתחום.

הרב יעקב ליצמן, סגן שר הבריאות

כ-6% מאוכלוסיית העולם - 400 מיליון איש - הם חולי סוכרת. ההערכה היא כי תוך 20 שנה יהיה גידול של 50% במספר חולי הסוכרת - מחלה הגורמת למוות של כ-5 מיליון איש לשנה - בעולם (כל 6 שניות נפטר אדם). ההערכה היא כי ההוצאה העולמית להתמודדות עם מחלת הסוכרת עוברת את ה-600 מיליארד דולר.

מאן החשיבות הרבה למניעה ולטיפול בסוכרת, בד בבד עם ההתמודדות עם ההשמנה.

קיים קשר הדוק בין סוכרת ובין השמנה, המהווה גם היא בעיה כלל עולמית: לפחות רבע מהאוכלוסייה בעולם המערבי סובל מהשמנה קשה. בסקר שנערך בארצות הברית, התייחסות האוכלוסייה להשמנה היתה כמו למחלת הסרטן. כאשר מדובר על מניעה, הפרדיגמה המקובלת מדברת על אורח חיים לקוי (הרגלי אכילה קלוקלים, עישון ואי פעילות גופנית מספקת) המשולב בהעדר כח רצון.

הגישה המקובלת כיום היא שכדי לקדם בריאות, יש לנקוט בגישה מערכתית משולבת בדגש על בריאות האדם הבודד, כך שנגיב בהתאם להעדפותיו, צרכיו וערכיו.

אמנם בשנים האחרונות יש שיפור באחוז חולי הסוכרת המגיעים לרמה מומלצת של A1c, לחץ דם ורמת קולסטרול LDL אך עדיין, לפחות מחצית מהחולים לא מגיעים לרמה מומלצת ורבים גם ממשיכים לעשן.

נושא המניעה קשור גם לשאלה האם יש חולים טרום סוכרתיים שיהנו ממתן Metformin.

במסגרת ההתמודדות עם מרכיב הטיפול יש לעשות כל מאמץ לפעול יחד עם ארבע קופות החולים כדי לדון בשיטות לשיפור השרות הרפואי תוך לימוד הדדי.

אני משוכנע כי יחד, נוכל לקדם את הטיפול בסוכרת בישראל.

פרופ' מרדכי שני, מייסד מכון גרטנר לחקר אפידמיולוגיה ומדיניות בריאות, נגיד קרן מחקרים בית חולים שיבא וחתן פרס ישראל על תרומה מיוחדת לחברה ולמדינה, 2009

בפתח ספר זה, נעלה את זכרם של שני רופאים אשר הותירו בלכתם חלל עמוק בתחום המקצועי ובתחום האישי: ד"ר רפי ביצור וד"ר נעם חרץ

ד"ר רפי ביצור ז"ל



יליד 1963. היה מהרופאים המובילים בישראל ובעולם בתחום הטיפול והמניעה של טרשת עורקים ומחלות לב וכלי דם. שילב ידע רב פורץ דרך ואנושיות אין קץ. ד"ר ביצור הותיר אחריו אישה ושני ילדים. ד"ר ביצור ז"ל הלך לעולמו לפני כשנה והוא בשיא פעילותו כרופא ומורה שהעמיד תלמידים הרבה. לכל אורך שנותיו כרופא התבלט ד"ר ביצור באופן יוצא דופן הן כרופא והן כאדם בעל שיעור קומה.

ד"ר ביצור הצטיין בכל תחום בו עסק בחייו, החל מביה"ס לרפואה של האוניברסיטה העברית בירושלים בו פגשתי אותו לראשונה, אני כמורה ורופא צעיר וד"ר ביצור כתלמיד המבריק של המחזור.

דרכינו הצטלבו שוב בשנות עבודתנו המרובות במרכז הרפואי שיבא. ד"ר ביצור היה רופא פנימי בכל רמ"ח אבריו, בעל ידע ויכולות אבחון וניתוח מדהימות. מתוך ההבנה שמחלות צריך קודם כל למנוע, בחר ד"ר ביצור להצטרף למרכז הליפידים בשיבא ולעסוק במניעה של מחלות לב וכלי דם. במהרה הפך לאחד מהבולטים בתחום הטיפול והמניעה של טרשת עורקים ומחלות לב וכלי דם בארץ ובעולם ולרופא מוביל, האהוב ומוערך על מטופליו ועל עמיתיו לעבודה.

בכישרון רב ובמנהיגות הוביל ד"ר ביצור לאורך שנים את כתיבת ההנחיות הארציות לטיפול ומניעה בטרשת עורקים בעודו משלב בנועם קרדיולוגים, פנימאים, רופאי סוכרת ויתר לחץ דם עם הליפידולוגים לצוות אחד שפועל לטובת החולים והכלל. בשנים האחרונות, כמזכיר האיגוד לחקר מניעה וטיפול בטרשת העורקים, היה ד"ר ביצור שותף לפיתוח ולניהול טיפולים חדשניים והבאתם לישראל ובכך תרם תרומה משמעותית לבריאותם של אזרחי המדינה. ד"ר ביצור לא היה רופא ילדים ולא גינקולוג ובכל זאת היה חדרו מוקף בתמונות של ילדים רבים שחבים לו את חייהם, ולא בכדי. בזכות הטיפול הצמוד, המסור והחכם שלו בנשים שסבלו מהפרעות במשק השומנים, במהלך ההריון, זכו ילדים אלה להגיון לאוויר העולם: ילדים בריאים רבים לאימהות בריאות. רופאים רבים בארץ ובעולם הכירו את ד"ר ביצור לא רק כרופא שגון ומוביל בתחומו אלא גם כמי שהוביל, יזם ופיקח על עשרות מחקרים קליניים. ד"ר ביצור שימש גם כיו"ר ועדת הביקורת למחקרים קליניים בשיבא. מבקר או רגולטור גורם לרוב להתנגדות ועוינות כלפיו אבל לא כך היה הדבר עם ד"ר ביצור, אשר השכיל להפוך את התפקיד לכלי עזר לרופאים החוקרים לעשות את עבודתם נאמנה ועל כך הוכירו לו הכל טובה. בתפקידו זה העמיד ד"ר ביצור דור שלם של רופאים וחוקרים העובדים בסטנדרטים המתקדמים ביותר לטובת המטופלים והמחקר בישראל כאחד.

בד"ר ביצור חל בו שילוב נדיר ויוצא דופן של ידע רב בנושאים שונים ומגוונים כמו מוזיקה של שנות ה-80 וכדורגל ספרדי, מקצועיות מרשימה ואנושיות. האנושיות והחמלה התבטאו לא רק בחייו המקצועיים אלא ואולי אף בעיקר בחייו האישיים ובמשפחה שגידל עם רעייתו סיגל. מעטים נחנו בהתלהבות, חריצות ומסירות של ד"ר רפי ביצור. זכינו לעבוד במחיצתו ולשמוע את שנינות מחשבתו. אומרים שאין אדם מתקנא בבנו או בתלמידו ואולי כשהאמרה הזאת נאמרה חשבו על רפי ועלי. רפי היה התלמיד שעולה על רבו, דבר שרק מילא גאוונה בליבי.

ד"ר ביצור, איש אהוב ויקר, נעים שיחה ורב קסם, הטבעת בנו חותם גדול והשארת אחרך חלל עצום. תחסר לנו מאוד. יהי זכרך ברוך.

פרופ' דרור חרץ, מנהל רשות המחקר ויו"ר ועדת הלסינקי, נשיא מרכז הליפידים ע"ש ברוך שטרסבורגר, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר

ד"ר נעם חרץ ז"ל



יליד 1954. היה מהרופאים המובילים בישראל. נעם היה ראומטולוג, גריאטר ופנימאי משכמו ומעלה. נעם שילב ידע רפואי רחב, יכולת אבחון יוצאת דופן, ומעבר לכך הפגין יחס חם ואנושי לחולה ולסבלו. ד"ר חרץ הותיר אחריו את אשתו חוה ואת ששת ילדיו.

ד"ר חרץ בלט בכישוריו השכליים כבר מגיל צעיר. בגיל 17 החל לימודי רפואה כעתודאי באוניברסיטת תל אביב, אותם סיים בהצטיינות.

יליד ירושלים, בן למשפחה ירושלמית שורשית, עובדות אשר ניווטו את ד"ר חרץ חזרה לירושלים לסטאז' בהדסה.

לאחר הסטאז' שימש כרופא קרבי גדודי ולאחר מכן כרופא חטיבתי. לאחר שחרורו ועד גיל 50, למרות עיסוקיו הרבים, המשיך ד"ר חרץ לשרת במילואים והשתחרר בדרגת סגן אלוף. עם שחרורו הצטרף כמתמחה במחלקה פנימית א' בהדסה בירושלים תחת הנהלתו ובהדרכתו של פרופ' אליקים המנוח. לאחר ההתמחות השלים תת התמחות בראומטולוגיה באינדיאנה, ארה"ב, וחזר כרופא בכיר להדסה. לאחר מספר שנים השלים התמחות נוספת בגריאטריה.

ד"ר חרץ בחר להיות רופא מומחה בקהילה מתוך הבנה שמחלתו של החולה אינה מתחילה ונגמרת באשפוז הקצר בבית החולים. המעבר לקהילה לא גרע מאומה מהידע, יכולת האבחון, מתן טיפולים מתקדמים וניהול מקרים קשים ומסובכים בהם ניחן. ד"ר חרץ ראה חשיבות רבה בהימנעות במידת האפשר מאשפוז החולה וניתוקו מסביבתו הטבעית. תובנות אלו שיש לנו היום היו נחלתו של ד"ר חרץ למעלה מ-30 שנה.

ד"ר חרץ הביא מניסיונו כרופא וכמומחה בקהילה גם למתמחים ולרופאים הבכירים בבית החולים. בנוסף להיותו מומחה בקהילה שימש בהתנדבות כרופא בכיר במחלקה פנימית בהדסה חודש בשנה. בחודש זה מידי שנה, זכו המתמחים להכיר וללמוד מרופא עם ידע רחב בפנימית, ראומטולוגיה ורפואת הקהילה, רופא שיוודע להבדיל בין עיקר לטפל ולהוציא את המומן מהתבן. מעבר לטיפול המסור בחולה המאושפז לימד ד"ר חרץ את המתמחים מה מצפה מהם רפואת הקהילה וכיצד להוביל את החולה חזרה לחיים שמחוץ לבית החולים ולאשפוז.

ד"ר חרץ היה איש אשכולות עם ידע נרחב בתחומים רבים כמו היסטוריה, גאוגרפיה, ידיעת הארץ ועוד. היה Scholar במלוא מובן המילה. אין זה מפתיע שד"ר חרץ זכה במקום הראשון בחידון ידיעת הארץ של צה"ל עוד בהיותו בשרות סדיר כרופא. בהמשך, כאדם שלוקח כל נושא ברצינות ולעומק גם אם הוא תחביב, השלים ד"ר חרץ תואר שני במטאורולוגיה בחוג לגאוגרפיה באוניברסיטה העברית ושוב בנושא של אבחון מצבים בו היה מצטיין ברפואה ובחיים בכלל.

אהבתו של ד"ר חרץ לרפואה ולחולים לא ידעה גבול. הוא היה רופא המסור של אלפי חולים. בהלווייתו נכחו מאות מחוליו, דבר שאינו מצוי לרוב. אומרים שאין אדם שאין לו תחליף, אך ד"ר חרץ בעוזבו אותנו, השאיר חולים רבים יתומים ואבודים שבמשך זמן לא מבוטל חיפשו את המזור אותו ד"ר חרץ העניק בשום שכל ובחיוך.

נעם, רופא ידען, איש אהוב ויקר, השארת אחרין חלל עצום. תחסר למשפחתך, לנו עמיתך הרופאים ובוודאי לאלפי חולייך. יהי זכרך ברוך.

פרופ' איתמר רז, יו"ר המועצה הלאומית לסוכרת

פרק 1. אפידמיולוגיה של מחלת הסוכרת

- 12 סוכרת בישראל – תמונת מצב
ד"ר ענבר צוקר, ד"ר מירי לוצקי, ד"ר אורית בלומנפלד, ריטה דכטייאר, דבי נוביק, דולב קרולינסקי, פרופ' תמי שוחט
- 24 מדידת איכות הטיפול בסוכרת בקהילה
ד"ר מיכל קריג, פרופ' אריה בן-יהודה, פרופ' אורלי מנור
- 41 הנטל הכלכלי של מחלת הסוכרת
ד"ר אורלי טמיר
- 49 אפידמיולוגיה של נפרופתיה סוכרתית
ד"ר אורלי זליכה, ד"ר אלי גולן, פרופ' ג'פרי בונה, פרופ' תמי שוחט
- 62 סוכרת באוכלוסיה הערבית בישראל
ד"ר עזאם אבראהים, ד"ר עופרה קלטור, הדיל עבוד
- 69 סוכרת בקרב עדות ישראל
ד"ר ענת יפה
- 76 גנטיקה של מחלת הסוכרת
פרופ' בנימין גלזר, ד"ר שרה צנגן
- 88 מחקרים פורצי דרך בסוכרת 2017-2018
ד"ר שלומית קורן, ד"ר יואל טולדנו

פרק 2. הטיפול בסוכרת

- 96 התסמונת המטבולית וטרומ סוכרת
ד"ר גניה אהרון חננאל, ד"ר יוני שפירא
- 104 אבחון סוכרת: עבר והווה
ד"ר דרור קנטרל, פרופ' מיכה רפפורט
- 109 סיווג סוגי הסוכרת והמשמעות הטיפולית
ד"ר מאיה איש-שלום, ד"ר עופרי מוסנזון, ד"ר מריאלה גלאנט
- 121 יעדי מטרה לאיזון סוכרת
ד"ר אביבית כהן, פרופ' איתמר רז
- 128 שינוי אורח החיים – תיאוריה ומעשה: הטיפול התזונתי בסוכרת
ד"ר מיכל גילאון קרן, עינת מזור בקר, גילה פיימן
- 136 פעילות גופנית וסוכרת
ד"ר דליה נבות-מינצר, ד"ר טל שילר, פרופ' נעמה קונסטנטיני
- 148 הקשר בין דחק נפשי ופריצת ו/או החמרת מחלת הסוכרת
פרופ' מיכה רפפורט
- 157 הנחיות לטיפול בחולים עם סוכרת מסוג 2
ד"ר עופרי מוסנזון, פרופ' איתמר רז
- 172 הטיפול התרופתי בסוכרת מסוג 2: תרופות פומיות
פרופ' חוליו וינשטיין, ד"ר עמית עקירוב, ד"ר איתן רויטמן
- 180 תרופות עתידיות ממשפחת האינקרטינים לטיפול בהשמנה וסוכרת
ד"ר רועי אלדור

186	מטפורמין: היבטים חדשים בתרופה ותיקה ד"ר יוסי כהן
194	ההשפעות הקרדיווסקולריות של טיפול תרופתי בסוכרת מסוג 2 פרופ' הילה קנובלר
207	הטיפול בנוגד הקרישה ריוורוקסבאן (קסארלטו) בחולי סוכרת עם מחלת כלי דם יציבה פרופ' אבישי אליס
211	הטיפול באינסולין בסוכרת מסוג 2 ד"ר ענת צור, פרופ' נעים שחאדה
221	הטיפול באינסולין במבוגרים עם סוכרת מסוג 1 ד"ר איתן רויטמן, פרופ' חוליו וינשטיין
228	איזון סוכרת באשפוז ואחריו ד"ר ג'ואל זינגר, ד"ר אילנה הרמן בהם
238	היפוגליקמיה בסוכרת ד"ר עפיף נח'לה, פרופ' נעים שחאדה, פרופ' מיכה רפופרט
256	הנחיות לצום לחולה הסוכרתי פרופ' נעים שחאדה, ד"ר ריאד מחאמיד, ד"ר אביבית כהן, הרב משה כהן
262	השתלת איי לבלב בסוכרת פרופ' גיל ליבוביץ'
267	רפואה משלימה/משולבת בטיפול בסוכרת - סקירה מבוססת הוכחות ד"ר עופר כספי, ענבל דרסלר, צביקה ראובן
274	תאי גזע הומניים לטיפול בסיבוכי סוכרת: מציאות או חלום? פרופ"מ מור"ר ח'מאיסי, ד"ר היבה יאסין
	פרק 3. הטיפול במחלות נלוות לסוכרת
284	הקשר בין ניתוחים בריאטריים וסוכרת מסוג 2: עדכונים מעשיים ד"ר דורו דיקר, ד"ר הדר ספיבק, פרופ' רם וייס, אלינה רוזנברג, ד"ר אורלי זליכה
294	הגישה לניהול יתר לחץ דם בחולה סוכרתי פרופ' יונתן שרעבי
302	דיסליפידמיה סוכרתית ד"ר רונן דורסט
309	הכבד השומני - הקשר לסוכרת מסוג 2 ודרכי טיפול פרופ' שירה זלבר-שגיא, ד"ר חני ישועה, ד"ר מאיה מרגלית, פרופ' אורן שיבולת
332	עישון בקרב חולי סוכרת פרופ' אנטוני היימן, ליאורה ולינסקי
340	סוכרת וסרטן ד"ר רינה פולק, ד"ר ענת צור
348	סוכרת שניונית: סוכרת הנובעת ממחלה אנדוקרינית אחרת ד"ר מריאנה ירון, ד"ר מאיר פרנקל
355	מחלת עצם בסוכרת פרופ' רבקה דרזנר-פולק

360 סוכרת ודיכאון

ד"ר סבטלנה וינוקור, יעל איל

פרק 4. הטיפול בסיבוכי הסוכרת: מכף רגל ועד ראש

367 מחלה וסקולרית מוחית בחולה הסוכרתי: מניעתה והטיפול בה

ד"ר ליהיא שפיר, פרופ' בלה גרוס

375 גישה טיפולית חדשה בעין הסוכרתית

ד"ר עירית רזנבלט

383 בעיות אף אוזן גרון בחולי סוכרת

פרופ' יוסף אלידן

391 השפעת הסוכרת על בריאות הפה

ד"ר אורית אטינגר ברק

399 הטיפול במחלות לב בחולה הסוכרת

ד"ר יואב ארנסון, פרופ' מוריס מוסרי

411 מחלת כלי דם פריפריים בקרב חולי סוכרת

ד"ר דלית מנהיים

415 הגישה הטיפולית למחלת כליות סוכרתית

פרופ' יוסי חביב

421 נזירופתיה סוכרתית: נזירופתיה סנסורית, אוטונומית ומוטורית והטיפול בה

ד"ר יוספה בר דיין, פרופ' דניאלה יעקובוביץ, פרופ' חוליו וינשטיין

429 סיבוכי סוכרת המעורבים את מערכת העיכול

ד"ר ריטה ברוך, פרופ' רם דיקמן

436 הפרעות בתפקוד המיני בקרב גברים חולי סוכרת

ד"ר שלומי ברק

447 הפרעות בתפקוד המיני בקרב נשים חולות סוכרת

פרופ' מ.ק. עידו שולט, פרופ' ליאור לבנשטיין

453 סוכרת ופוריות בנשים

ד"ר אורית ברנהולץ-גולצ'ין, פרופ' אוריאל אלחלל

458 כף רגל סוכרתית והטיפול בה

ד"ר אביבית כהן

469 DKA: גורמים ודרכי מניעה

פרופ' אלי הרשקוביץ, צילה גרציה צצ'יק, ד"ר מריאנה ירון

פרק 5. הטיפול בסוכרת באוכלוסיות מיוחדות

474 האתגר של הזדקנות בריאה עם סוכרת בגיל השלישי

פרופ' חוליו וינשטיין, ד"ר מריאנה ירון, ד"ר עופרי מוסנזון, ד"ר טלי צוקרמן-יפה

481 האתגר של הזדקנות בריאה עם סוכרת: הערכה, חלוקה תפקודית ומתן המלצות לטיפול

ד"ר טלי צוקרמן-יפה, ד"ר מיכל עצמון, ד"ר עופרי מוסנזון, פרופ' חוליו וינשטיין, פרופ' דוד טנה, ד"ר לאה אהרוני, פרופ' איתמר רוז

- 493 סוכרת והריון
ד"ר דוד קניגין, פרופ' אוריאל אלחלל
- 510 סוכרת בגיל הילדות וההתבגרות
ד"ר זוהר לנדאו
- 521 צליאק וסוכרת מסוג 1
ד"ר אייל שטייר
- 527 סוכרת - היבטים הקשורים במין ומגדר
ד"ר רונית קלמנוביץ' דיקשטיין
- פרק 6. טכנולוגיות ושימושן בחולה הסוכרת
- 539 הטיפול במשאבת אינסולין
ד"ר מוריאל מצגר
- 546 טכנולוגיות לניטור סוכר
ד"ר איתן רויטמן
- 553 הבלב המלאכותי - הווה ועתיד
ד"ר רועי אלדור
- 561 רפואה דיגיטלית בסוכרת
ד"ר אביבית כהן, פרופ' איתמר רו, פרופ' מרדכי שני
- פרק 7. הטיפול בסוכרת בצוות רק מקצועי
- 569 הטיפול בסוכרת במרפאה הראשונית
ד"ר רוחמה להמן-ווייס, ד"ר ברוך יצחק, פרופ' אמנון להד
- 575 השתלמות "רופאי סוכרת" לרופאים מומחים ברפואת המשפחה ובפנימית
ד"ר רונית קלמנוביץ' דיקשטיין, פרופ' איתמר רו, ד"ר אילנה הרמן בהם, ד"ר ליאת ברזילי יוסף, ד"ר עידית פ. ליברטי, ד"ר יואל טולדנו, ד"ר יונתן ארבל, פרופ' מיכה רפפורט, פרופ' נעים שחאדה, ד"ר ריאד טאהר, ד"ר נחמה צוקרמן-לוי, פרופ' אבי קרסיק, פרופ' קרן תורג'מן, ד"ר עופרי מוסנזון
- 587 חזון האחות המומחית בסוכרת: מובילות בטיפול הכוללני בסוכרת
אהובה ספיץ, רחל מאיר, רוחמה כהן
- 594 הטיפול הנפשי בסוכרת
עודד המרמן
- 600 זכויות סוציאליות של חולי הסוכרת בישראל ותפקידה של העובדת הסוציאלית במרפאת הסוכרת
ד"ר ישי אוספלה, ד"ר מרק טרגין, ד"ר יהודה ששון, ד"ר מתי וקסלר, ד"ר צביה בר און, ד"ר דניאל ברש, ד"ר אולגה חילקביץ, ד"ר אמנון עמית, ד"ר אבירם וייס, ד"ר אלי יצחק, גב' יעל גולן, גב' עתרת וינשטוק, פרופ' צבי שטרן
- 613 התערבויות קבוצתיות עם מטופלים להגברת ניהול עצמי בסוכרת
אירית צ'ודנה, שושי להבי
- 618 מחנך לסוכרת ומחלות כרוניות
ד"ר קרן הרשקופ, ד"ר אורלי טמיר

סוכרת בישראל – תמונת מצב

ד"ר ענבר צוקה, ד"ר מירי לוצקי, ד"ר אורית בלומנפלד,
ריטה דכטיא, דבי נוביק, דולב קרולינסקי, פרופ' תמי שוחט

מספר חולי הסוכרת נמצא בעלייה מתמדת בעשורים האחרונים בארצות המפותחות והמתפתחות, כאשר העלייה תלויה יותר במדינות בעלות רמת הכנסה נמוכה ובינונית מאשר במדינות בעלות הכנסה גבוהה. על פי אומדנים שונים, הימצאות הסוכרת באוכלוסייה הבוגרת בדחי העולם כמעט הכפילה עצמה ועלתה מ-4.7% בשנת 1980 ל-8.5% בשנת 2014 (בתקנון לגיל)¹. מספר האנשים החיים עם סוכרת עלה מ-108 מיליון איש בשנת 1980 ל-451 מיליון בשנת 2017 וצפוי לעלות ל-693 מיליון בשנת 2045². העלייה בשיעורי הסוכרת נובעת משילוב של עלייה בתוחלת החיים ועלייה בהימצאות גורמי הסיכון העיקריים באוכלוסייה הכללית הרגלי אכילה לקויים, עודף משקל, השמנה והיעדר פעילות גופנית. בישראל, כמו במדינות אחרות, סוכרת היא בין המחלות הכרוניות השכיחות ביותר ומהווה נטל כבד על מערכת הבריאות, על החולה ועל משפחתו. מוצגת להלן תמונת מצב של מחלת הסוכרת בישראל, כפי שהיא משתקפת מהנתונים הקיימים אודות היארעות והימצאות סוכרת, סיבוכים הנובעים ממחלת הסוכרת, שימוש בשירותי בריאות בקרב חולי סוכרת ותמותה מסוכרת. כמו כן מוצגת השוואת בין-לאומית של תחלואה ותמותה מסוכרת.

נתוני היארעות

נתוני היארעות סוכרת קיימים בישראל עבור אוכלוסיית הילדים בלבד ומבוססים על הרישום הלאומי לסוכרת בילדים בגילאי 0-17 שנים. הרישום הלאומי לסוכרת בילדים החל לפעול בשנת 1997 ופעל באופן מלא עד 2015, ביוזמה משותפת של רופאי ילדים מומחים באנדוקרינולוגיה והמרכז הלאומי לבקרת מחלות (המל"ב)³. במסגרת הרישום מדווחים כל המקרים החדשים של סוכרת בגילאי 0-17 שנים. בשנת 2015 דווחו לרשם 415 מקרי סוכרת חדשים, מתוכם 383 מקרי סוכרת מסוג 1. הנתונים המוצגים להלן מתייחסים לסוכרת מסוג 1 בלבד.

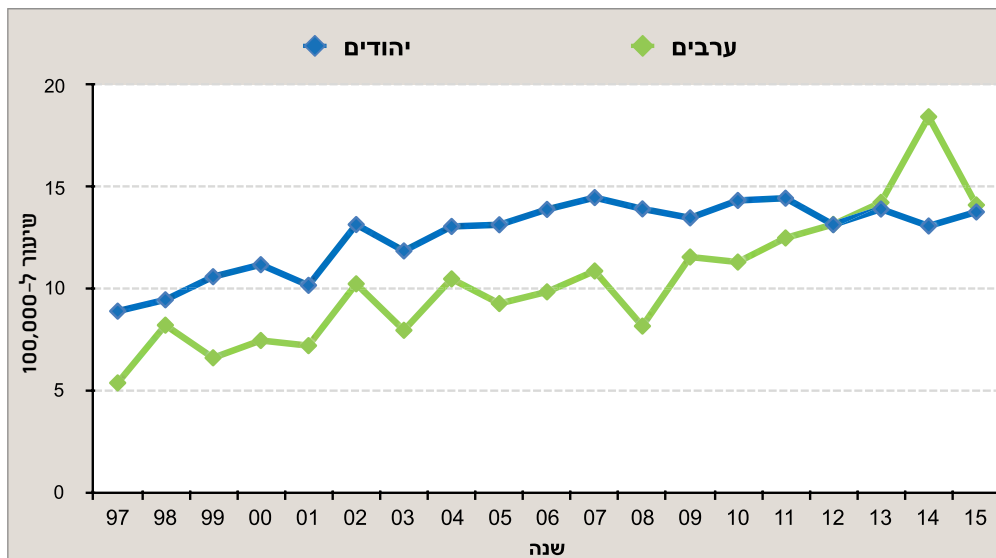
היארעות סוכרת מסוג 1 בילדים בגילאי 0-17 שנים

ממצאי הרישום מהשנים 1997-2015 מצביעים על עלייה מתמשכת בהיארעות סוכרת מסוג 1. מספר המקרים החדשים בשנת 1997 היה 161, לעומת 383 מקרים חדשים בשנת 2015 - עלייה של 64%, מ-8.4 מקרים ל-100,000 ב-1997, ל-13.8 מקרים ל-100,000 בשנת 2015. על פי נתוני הרישום, שיעור היארעות סוכרת מסוג 1 בשנת 2015 היה דומה בכנים ובבנות: 13.9 ל-100,000 ו-13.8 ל-100,000, בהתאמה. בחלוקה לקבוצות גיל, שיעור ההיארעות הגבוה ביותר דווח בקבוצת הגיל 14-10 שנים (21.4 ל-100,000). השיעורים ביהודים (13.7 ל-100,000) לא היו שונים באופן מובהק מהשיעורים בערבים (14.1 ל-100,000) ($p=0.8$). עלייה בשיעורי ההיארעות במהלך השנים נצפתה הן ביהודים והן בערבים, כאשר העלייה השנתית הממוצעת הייתה גבוהה יותר בערבים מאשר ביהודים - 4.8% לעומת 1.9%, בהתאמה⁴ (תרשים 1). עלייה בהיארעות סוכרת מסוג 1 תוארה במדינות מערביות נוספות. במחקר אשר בהן מגמות היארעות במהלך 20 שנה (1989-2008) ב-19 מדינות אירופאיות, שיעור ההיארעות של סוכרת מסוג 1 בגילאי 0-15 המשיך לעלות בכ-3%-4% בממוצע בשנה⁵.

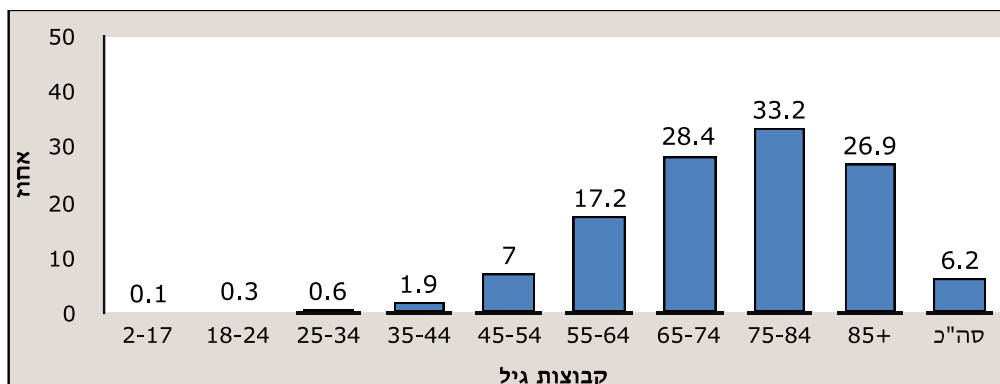
נתוני הימצאות

נתוני ההימצאות התקבלו משני מקורות: 1. הרישום הלאומי לסוכרת, המבוסס על דיווח מכל קופות החולים. 2. סקרי בריאות לאומיים - סקרי INHIS (Israeli National Health Interview Survey) הנערכים על ידי המרכז הלאומי לבקרת מחלות, ומבוססים על דיווח עצמי.

תרשים 1. היארעות סוכרת מסוג 1 בקרב בני 0-17 בישראל, לפי קבוצת אוכלוסייה, בשנים 1997-2015 (שיעורים ל-100,000)



תרשים 2. הימצאות סוכרת בישראל לפי גיל - הרישום הלאומי לסוכרת, שנת 2016 (%)



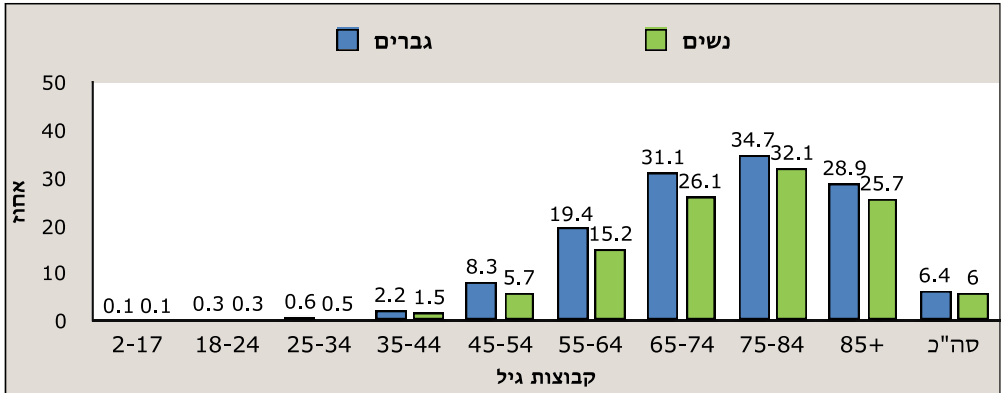
נתוני הימצאות מהרישום הלאומי לסוכרת

בשנת 2014 הוקם רישום לאומי לסוכרת במרכז הלאומי לבקרת מחלות במשרד הבריאות, בשיתוף כל קופות החולים. הגדרת חולה סוכרת ברישום הלאומי לסוכרת זהה להגדרות של תכנית מדדי האיכות בקהילה⁶. "חולה סוכרת" מוגדר כמטופל אשר ענה על אחד או יותר מהקריטריונים הבאים בשנה שקדמה לשנת הדיווח:

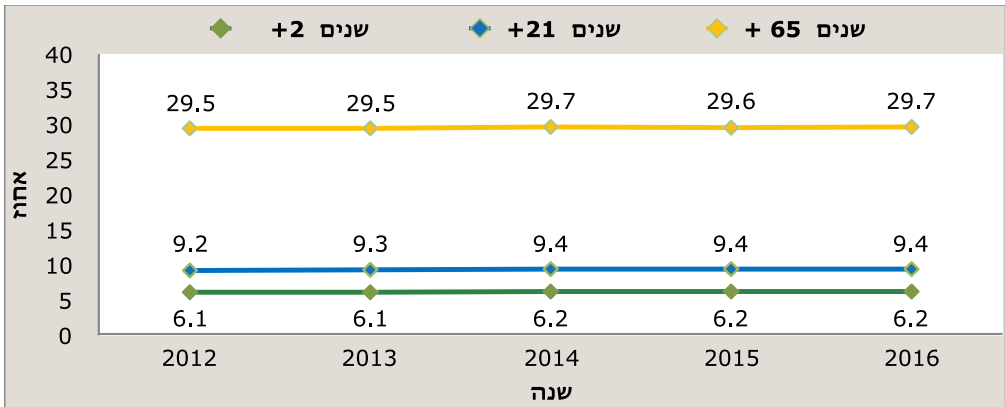
1. בדיקה אחת לפחות של המוגלובין מסוכרר (HbA1c) שווה או גבוהה מ-6.5% מ"ג%.
2. רכישה של לפחות 3 מרשמים של תרופות כנגד סוכרת (אחת או יותר מהתרופות מקבוצת A10 לפי קידוד ATC) בחודשים שונים.

3. תוצאה של גלוקוז בדם שווה או גבוהה מ-200 מ"ג% בשתי בדיקות, בהפרש של לפחות חודש ביניהן.
 על פי הגדרה זו, בשנת 2016 חיו בישראל 507,349 חולי סוכרת בני שנתיים ומעלה, המהווים 6.2% מהאוכלוסייה (6.4%-1-6.0% בזכרים ובנקבות בהתאמה [תרשים 3]). בקרב בני 21 ומעלה, הימצאות הסוכרת בשנת 2016 הייתה 9.4% (9.9% בגברים ו-9.0% בנשים;⁷ p<0.001).

תרשים 3. הימצאות סוכרת בישראל לפי גיל ומין - הרישום הלאומי לסוכרת, שנת 2016 (%)



תרשים 4. תרשים 4. מגמות בשיעור המצאות מחלת הסוכרת לפי גיל בין השנים 2012-2016



בחלוקה על פי נפות ובתקנון לגיל, נמצאו פערים בשיעורי הימצאות הסוכרת בבני 20 ומעלה. השיעורים הנמוכים ביותר נצפו בנפות במרכז הארץ (תל אביב-יפו, פתח תקווה, רחובות), בנפת חיפה וביהודה ושומרון (7.7-8.6 ל-100,000); ואילו שיעורי הסוכרת הגבוהים ביותר נצפו בנפות בצפון הארץ (10.3-12.9 ל-100,000).⁷ שיעורי הסוכרת עולים עם הגיל: עד גיל 34 שיעור הסוכרת באוכלוסייה נמוך מ-1%, מגיל 35 השיעורים עולים בהדרגה עד לשיא בקבוצת הגיל 75-84, ולאחריו חלה ירידה (תרשים 2). שיעורי הסוכרת דומים בשני המינים עד גיל 34. החל מגיל 35 שיעורי הסוכרת גבוהים יותר בגברים מאשר בנשים (תרשים 3). שיעור ההימצאות של סוכרת נותר יציב בין השנים 2012-2016 ועמד על 9.4 בבני 21 ומעלה ו-29.7 בבני 65 ומעלה ב-2016 (תרשים 4).⁷

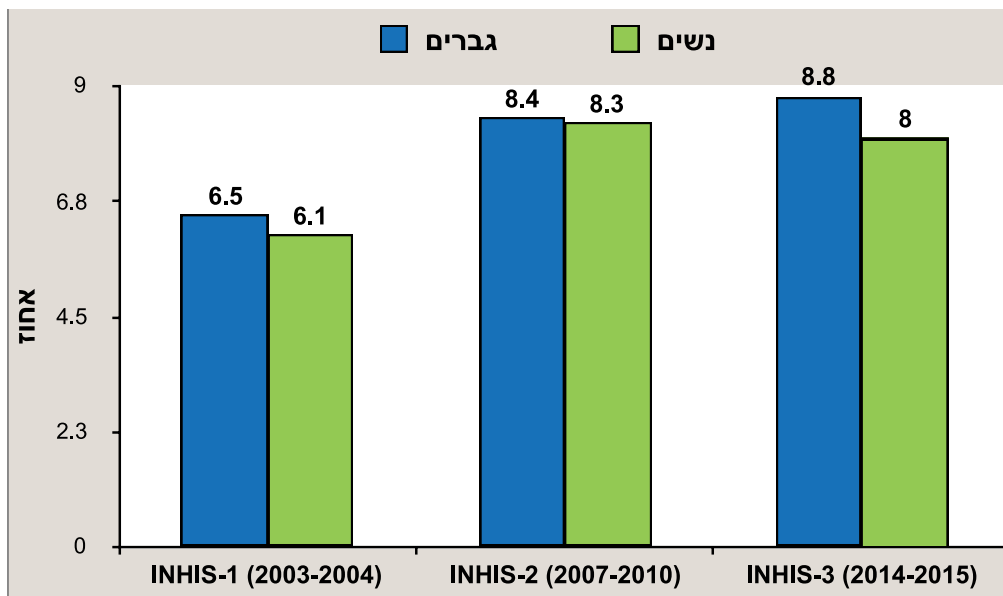
נתוני הימצאות סוכרת מסקרי בריאות לאומיים - סקרי INHIS

סקרי INHIS הם סקרים לאומיים הנערכים באמצעות ראיונות טלפוניים על מדגם גדול של ישראלים בגילאי 21 ומעלה. סקרים אלה בוצעו על ידי המל"ב בשנים 2003-2004, 2007-2010, 2014-2015⁸⁻¹⁰. הסקרים כוללים שאלות על מחלות כרוניות וביניהן סוכרת. הנתונים מבוססים על דיווח עצמי של המרואייין, בתשובה לשאלה "האם אוכחנה אצלך סוכרת על ידי רופא?".

מגמות בהימצאות סוכרת

הנתונים המוצגים להלן מבוססים על כ-10,000 מרואיינים בשנים 2003-2004 (INHIS-1), כ-10,300 מרואיינים בשנים 2007-2010 (INHIS-2) וכ-4,400 מרואיינים בשנים 2014-2015 (INHIS-3). השיעורים שוקללו לגיל בהתאם

תרשים 5. מגמות בהימצאות סוכרת מאובחנת על ידי רופא (דיווח עצמי), לפי מין. סקרי INHIS מהשנים 2003-2004, 2007-2010, 2014-2015 (%)



להתפלגות הגילאים של אוכלוסיית ישראל. על פי נתוני סקר INHIS-3, 8.4% מהאוכלוסייה בני 21 ומעלה (8.8% מהגברים ו-8.0% מהנשים) דיווחו על סוכרת שאובחנה אצלם על ידי רופא. זאת לעומת 6.3% בסקר INHIS-1 (6.5% מהגברים ו-6.1% מהנשים), ו-8.3% בסקר INHIS-2 (8.4% בגברים ו-8.3% בנשים). נתונים אלה מצביעים על עלייה כללית של כ-32% בהימצאות הסוכרת בישראל בין שני הסקרים הראשונים, בעוד שבסקר האחרון השיעורים נותרו יציבים: נצפתה עלייה מזערית, של כ-5%, בגברים בלבד, ואילו בנשים השיעור אף ירד מעט (מ-8.3% ל-8.0%) (תרשים 5)¹⁰⁻⁸.

הימצאות סוכרת לפי גיל, מין וקבוצת אוכלוסייה בשנים 2015-2014

על פי ממצאי סקר INHIS-3, לאחר שקלול לגיל ולמין, שיעור ההימצאות של סוכרת היה 8.0% ביהודים ו-10.4% בערבים ($p=0.03$). בשתי קבוצות האוכלוסייה ובשני המינים, שיעורי הסוכרת עולים משמעותית עם הגיל. בגברים יהודים, שיעורי הסוכרת היו נמוכים בקבוצות הגיל הצעיר (עד קבוצת הגיל 35-44) ולאחר מכן עלו בצורה עקבית עד ל-26.5% בבני 65 ומעלה. בגברים הערבים, השיעורים עלו עלייה חדה כבר בגילאי 35-44 שנים, ובבני 65 ומעלה הגיע השיעור ל-35.9%. השיעורים היו גבוהים באופן ניכר בקרב גברים ערבים לעומת יהודים, בכל קבוצות הגיל (תרשים 6א').

בנשים יהודיות, השיעורים עלו בעקביות עם הגיל, עד ל-18.9% בכנות 65 ומעלה. בנשים ערביות נצפתה עלייה חדה יותר עם הגיל ובגילאים צעירים יותר. בכנות 45-54 הגיע השיעור ל-13.0% ובכנות 55-64, ל-32.1% (לעומת 11.6% ביהודיות). בגיל 65 ומעלה, 39.8% מהנשים הערביות דיווחו על סוכרת. בכל קבוצות הגיל, פרט לקבוצת הגיל הצעיר ביותר²¹⁻³⁴, שיעורי הסוכרת היו גבוהים בהרבה בנשים הערביות מאשר ביהודיות (תרשים 6ב)¹⁰⁻⁸.

הימצאות סוכרת: השוואה בין-לאומית

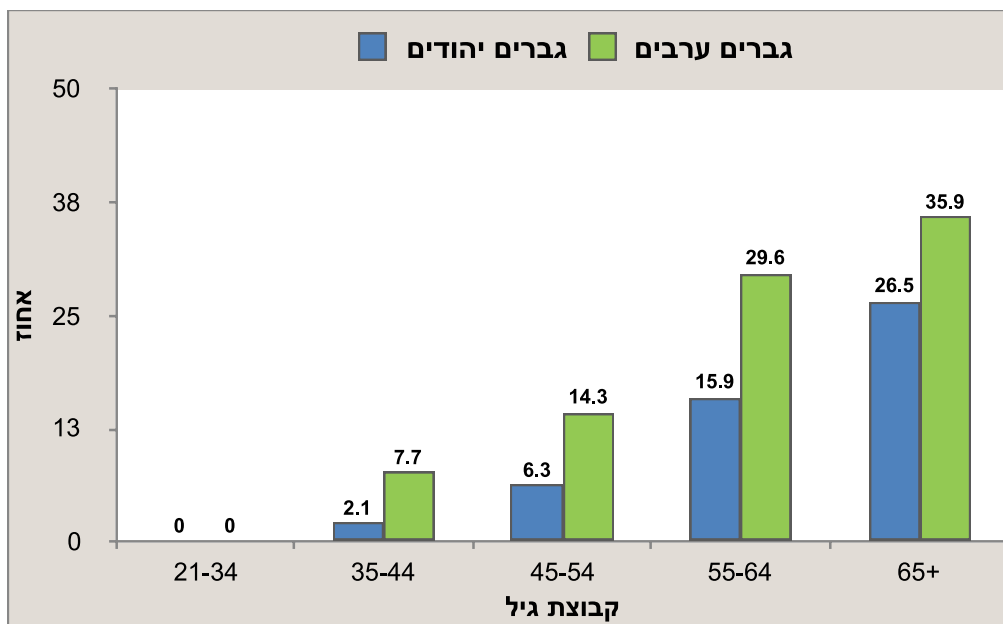
בתרשים 7 מוצגת השוואה של אומדן ההימצאות המתוקנת לגיל של סוכרת בישראל ובמספר מדינות אירופה, לשנת 2017. על פי אומדן זה, שיעור הסוכרת המתוקנת לגיל בישראל (6.7%) היה מתחת לממוצע של מדינות אירופה (6.8%)¹¹.

איזון חולי הסוכרת

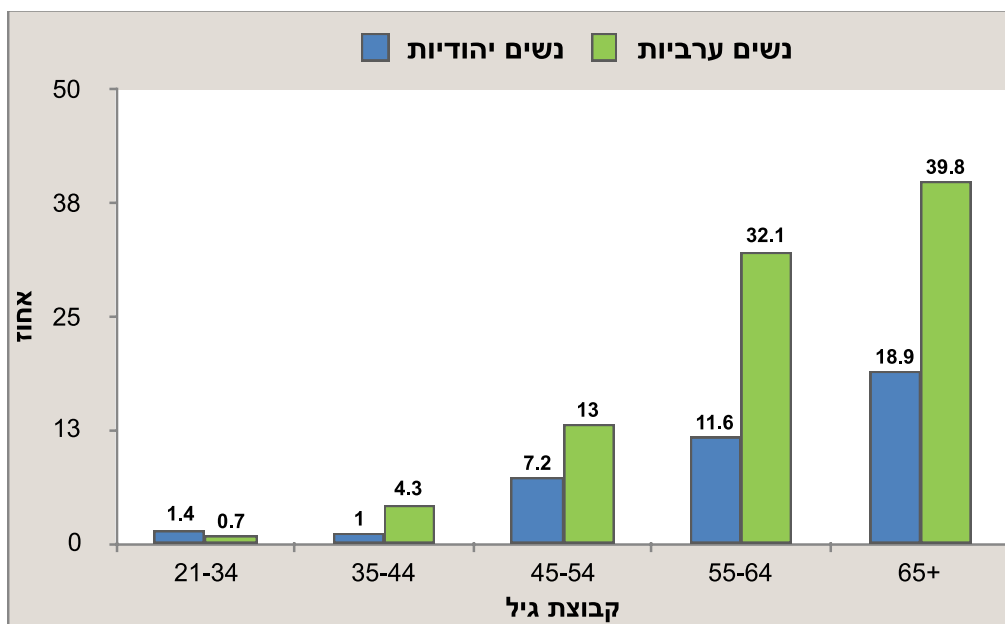
על פי נתוני רישום הסוכרת הלאומי, כ-57% מחולי הסוכרת היו בעלי ערך $HbA1c \leq 7\%$ (סוכרת מאוזנת) בשנת הדיווח

תרשים 6. מגמות בהימצאות סוכרת מאובחנת על ידי רופא (דיווח עצמי), לפי מין. סקרי INHIS מהשנים 2003-2004, 2007-2010, 2014-2015 (%)

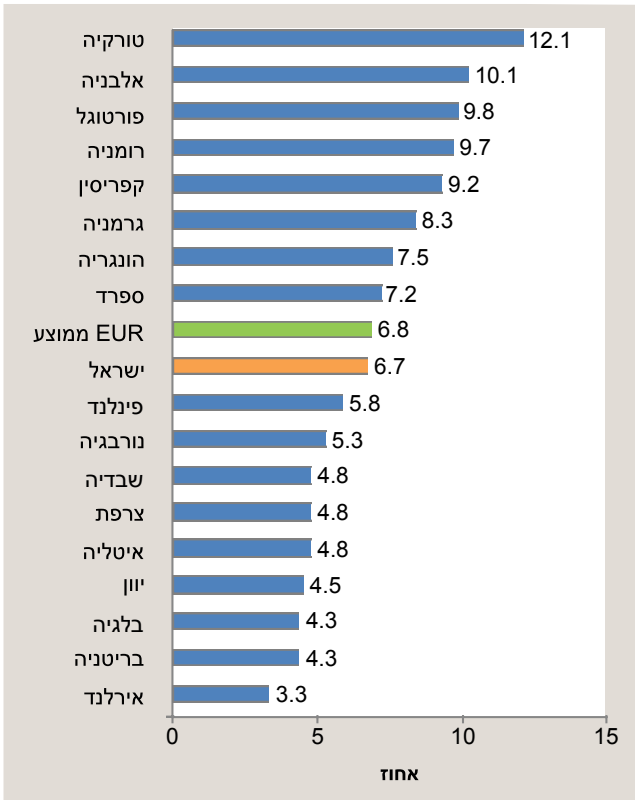
א.6. גברים



ב.6. נשים



תרשים 7. הימצאות סוכרת בישראל ובמדינות אירופה, אומדנים לשנת 2017 (אחוזים מתוקנים לגיל)¹¹



2016. אחוז חולי הסוכרת בעלי ערך $HbA1c \leq 7\%$ עולה עם הגיל ומגיע עד לכ-66% מכלל החולים בקבוצת הגיל 85 ומעלה. בקבוצת הגיל הצעיר (17-2 שנים) לעומת זאת, פחות מ-16% מהחולים היו עם ערך $HbA1c \leq 7\%$. אחוז החולים עם סוכרת לא מאוזנת ($HbA1c > 9$) היה כ-10.5% בשנת 2016. האחוזים הגבוהים ביותר של חוסר איוון נמצאו בילדים ונער בגילאי 2-17 שנים (33.4%) ובצעירים בני 18-24 שנים (28.1%). בגילאי 75-84 לעומת זאת, רק ל-5.5% מהחולים היו ערכי $HbA1c > 9\%$.

סיבוכי סוכרת

מידע על שיעור החולים המפתחים סיבוכים מהמחלה חיוני לשם הערכת מצב התחלואה בישראל, לתכנון שירותי בריאות ולהערכת תכניות למניעת המחלה וסיבוכיה באוכלוסיית ישראל.

פגיעה כלייתית

תפקוד כלייתי ירוד ברישום הסוכרת הוגדר כ-Glomerular Filtration Rate (GFR) נמוך מ-60 מ"מ"ל/דקה. על פי הגדרה זאת, בשנת 2016 19.6% מחולי הסוכרת בגילאי 21 ומעלה היה

תפקוד כלייתי ירוד. השיעורים עולים עם הגיל, ובקבוצת הגיל המבוגר ביותר (+75) תפקוד כלייתי ירוד נמצא בכ-52% מחולי הסוכרת (תרשים 8)⁷.

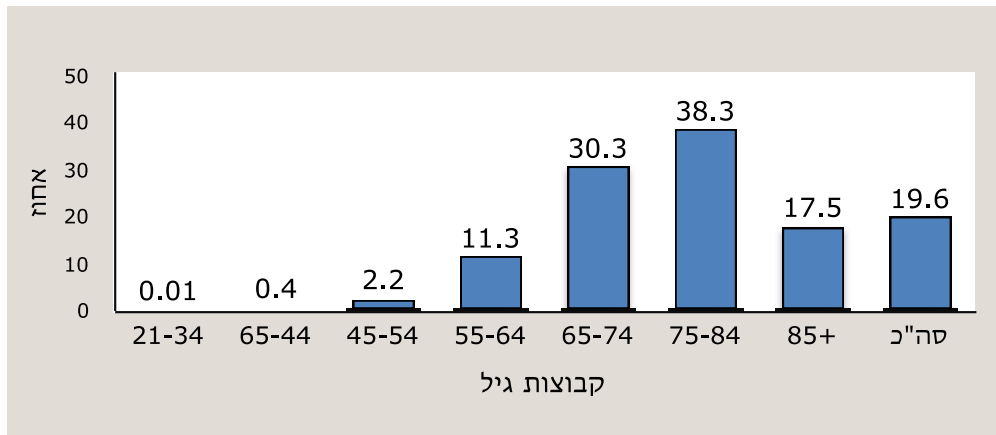
מדד נוסף לפגיעה כלייתית הנו הפרשת חלבון בשתן. הפרשת חלבון בשתן הוגדרה כרמת אלבומין בשתן הגבוהה מ-30 מיליגרם אלבומין לכל גרם קריאטינין. מתוך 393,288 בדיקות שתן שדווחו בשנת 2016 ברישום הסוכרת, ל-128,170 (32.6%) נמצאה הפרשת אלבומין בשתן, ול-30,059 (7.6%) רמת האלבומין בשתן הייתה מעל 300 מיליגרם לכל גרם קריאטינין.

אי-ספיקת כליות - בשנת 2016, מתוך 507,349 חולי הסוכרת המדווחים לרשם, 2,999 (0.6%) הינם מטופלים בדיאליזה ו-1,155 (0.2%) הם מושתלי כליה. מתוך חולי הסוכרת בקרב המטופלים בדיאליזה, בכ-82% מהמקרים מחלת הסוכרת נרשמה כסיבה העיקרית לדיאליזה. מתוך אוכלוסיית רשם הסוכרת, 814 חולים (0.16%) החלו דיאליזה במהלך שנת 2016, מתוכם בקרב 809 (83%) הסוכרת נרשמה כסיבה העיקרית לתחילת הדיאליזה⁷.

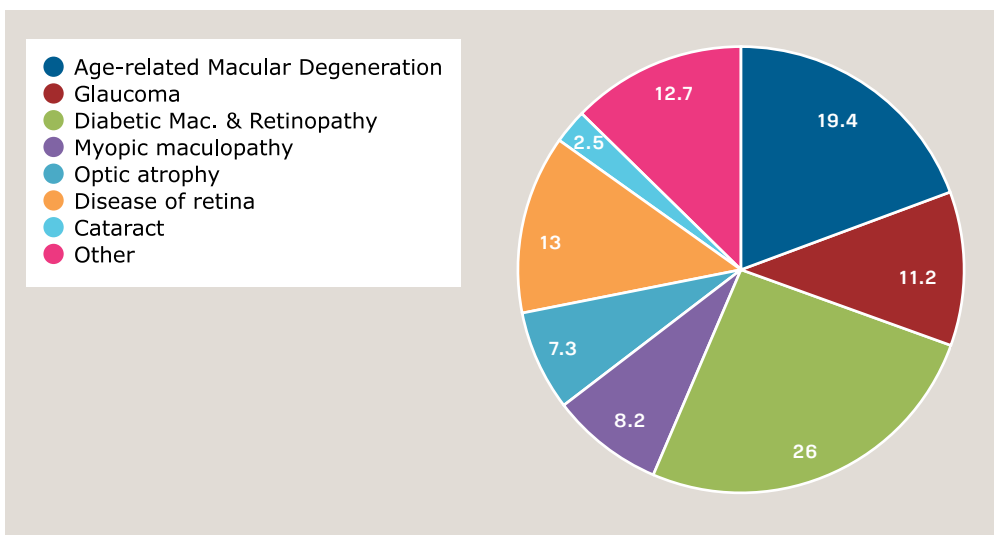
רטינופתיה ועיוורון

אין בישראל נתונים לאומיים על שיעורי היארעות והימצאות של רטינופתיה בחולים הסוכרתיים, אך ניתן לקבל הערכה לגבי הימצאות עיוורון בקרב חולי הסוכרת מתוך דו"ח זכאות לתעודות עיוור/ליקוי ראייה במשרד הרווחה. על פי הנתונים מהשירות לעיוור, רטינופתיה סוכרתית היא הגורם השלישי בשכיחותו לעיוורון בישראל והראשונה בשכיחותה בגילאי 41-65. מתוך הדו"ח, לכ-10.2% ממקבלי התעודות בשנת 2014 הסיבה לעיוורון הייתה מחלת הסוכרת. החל משנת 2010 חלה ירידה קלה באחוז המקבלים תעודת עיוור על רקע הסוכרת (10.2% בשנת 2014 לעומת 11.5% בשנת 2012 ו-13.9% בשנת 2010, מתוך 507,349 חולי הסוכרת המדווחים לרשם בשנת 2016). 6,430 (1.3%) נמצאו זכאים לתעודות עיוור, מתוכם ב-1,668 חולים (26%) הסוכרת היוותה את הסיבה לעיוורון. התפלגות הסיבות לעיוורון של

תרשים 8. תפקוד כלייתי ירוד (GFR < 60 מ"ל/דקה) בחולי סוכרת בני 21 ומעלה, לפי קבוצות גיל - הרישום הלאומי לסוכרת, שנת 2016 (%)



תרשים 9. התפלגות הסיבות לעיוורון בקרב חולי סוכרת הזכאים לתעודת עיוור המדווחים לרישום הסוכרת הלאומי בשנת 2016



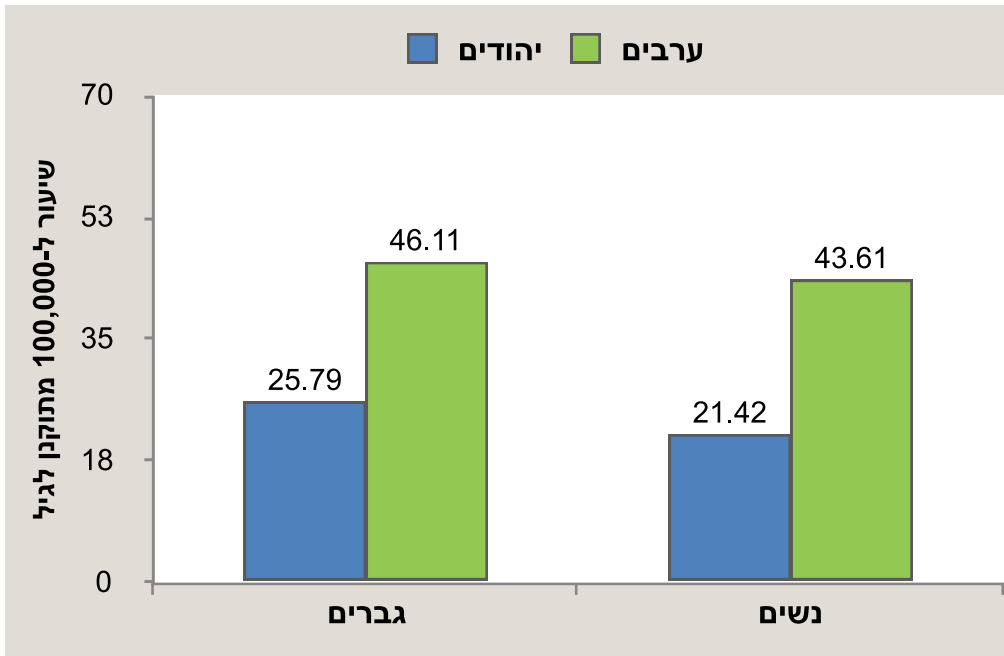
הזכאים לתעודת עיוור בקרב חולי הסוכרת המדווחים לרישום הסוכרת בשנת 2016 מוצגת בתרשים 9. 526 (0.1%) מתוך חולי הסוכרת המדווחים לרשם בשנת 2016 קבלו תעודות עיוור חדשות.⁷

קטיעות גפיים

הנתונים בנושא קטיעות גפיים מבוססים על הצלבה בין נתוני רישום הסוכרת למאגר האשפוזים המנוהל במשרד הבריאות. הוצאו מניתוח הנתונים קטיעות כתוצאה מטראומה.

מקרב חולי הסוכרת שדווחו לרשם בשנת 2016 (503,427), 0.9% (4,283) מהחולים בגילאי 21 ומעלה עברו קטיעה אחת אי פעם. מתוכם, 1,380 היו קטיעות חוזרות. אחוז מטופלי הסוכרת עם קטיעה אחת לפחות עולה עם הגיל. כ-34% מסך הקטיעות מתרחשות בין הגילאים 65-69, והשיעור הגבוה ביותר נמצא בקבוצת גיל 90+ (9.7%). 732 איש (0.1%) מאוכלוסיית הרשם עברו לפחות קטיעה חדשה אחת במהלך שנת 2016.⁷

תרשים 10. תמותה מסוכרת לפי מין וקבוצת אוכלוסייה, 2016 (שיעורים ל-100,000 מתוקנים לגיל)



ניתוחים בריאטריים

הנתונים בנושא ניתוחים בריאטריים מבוססים על הצלבה בין נתוני הרישום הלאומי לסוכרת לרישום הבריאטרי המנוהל במשרד הבריאות החל משנת 2013.

מתוך חולי הסוכרת בני 18 ומעלה שדווחו לרישום הסוכרת בשנת 2016, כ-4,618 חולי סוכרת עברו אי פעם ניתוח בריאטרי. מתוך חולי הסוכרת בין הגילאים 18-74 ובעלי BMI ≥ 35 שדווחו לרישום הסוכרת בשנת 2016, כ-715 (1.1%) בצעו ניתוח בריאטרי ראשון בשנת 2017.

סה"כ מקרב החולים בני 18 ומעלה שדווחו לרישום הסוכרת בשנת 2016, 755 חולים בצעו ניתוח בריאטרי ראשון בשנת 2017.⁹

שימוש בשירותי בריאות

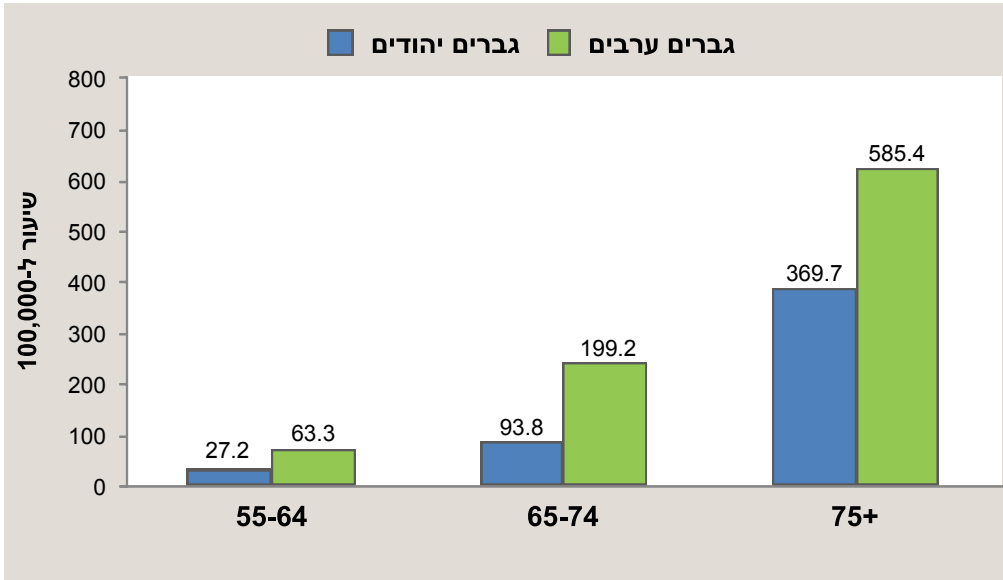
הנתונים על שימוש בשירותי בריאות נלקחו מסקר INHIS-3 מהשנים 2014-2015. נתונים אלה, שמקורם בדיווח עצמי, מצביעים על שיעורים גבוהים יותר של ביקורים אצל רופא משפחה ורופא מומחה, וכן שיעורי אשפוז גבוהים יותר בקרב חולי סוכרת, בהשוואה למרואיינים ללא סוכרת, גם לאחר תקנון לגיל. 98.7% מחולי הסוכרת ביקרו אצל רופא המשפחה בשנה שקדמה לסקר, בהשוואה ל-86.1% מהמרואיינים ללא סוכרת ($p < 0.001$). 76.4% מחולי הסוכרת ביקרו אצל רופא מומחה בשנה שקדמה לסקר, בהשוואה ל-57.6% מהמרואיינים ללא סוכרת ($p < 0.001$); ו-20.6% מחולי הסוכרת אושפזו ללילה אחד או יותר בשנה האחרונה, בהשוואה ל-8.9% מהמרואיינים ללא סוכרת ($p < 0.001$).¹⁰

מדדי נטל הסוכרת ומניעת מוות מסוכרת

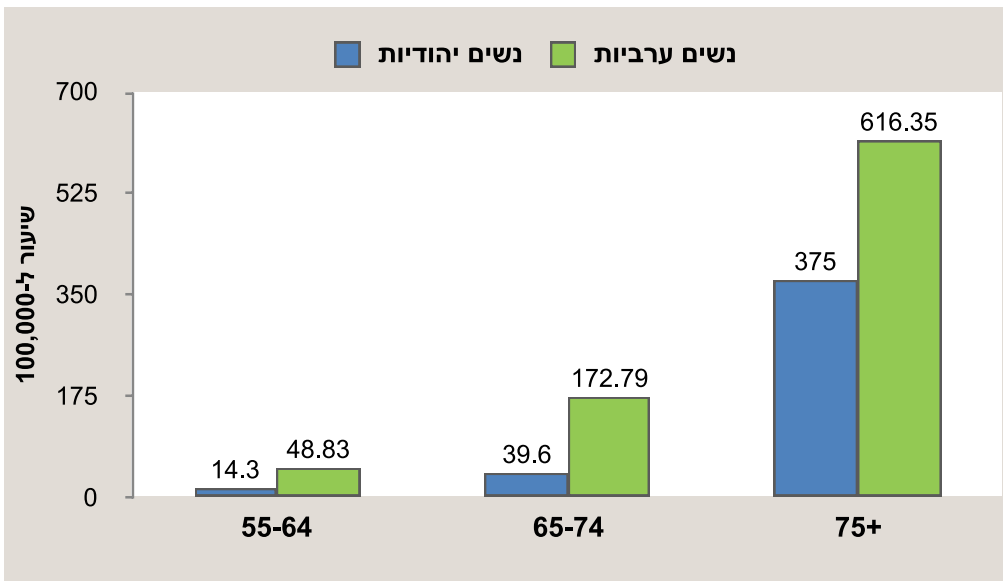
ארגון הבריאות העולמי בחן את נטל התחלואה של 100 מחלות שונות ביותר מ-200 מדינות. המדד שבו השתמשו בהערכה זו הוא ה-DALY (Disability Adjusted Life Years) אשר מחבר שני מדדים: YLL (Years of life Lost) ו-YLD (Years of life Lived with Disability). ערכו של ה-DALY הוא סכום השנים שאבדו עקב נכות פיזית או נפשית ו/או מוות בטרם עת. לפי אומדן לשנת 2012, אבדו בישראל כ-71,900 "שנות בריאות" בגלל סוכרת, שהן 4.7% מכלל "שנות הבריאות" שאבדו באותה שנה בישראל. להשוואה, ערכי ה-DALYs מסוכרת כאחוז מסך ה-DALYs הם 2.3% בצרפת, 2.2% ביוון ו-3.0% בארצות הברית.¹²

תרשים 11. תמותה מסוכרת לפי גיל, מין וקבוצת אוכלוסייה, 2016 (שיעורים ל-100,000)

11א. גברים

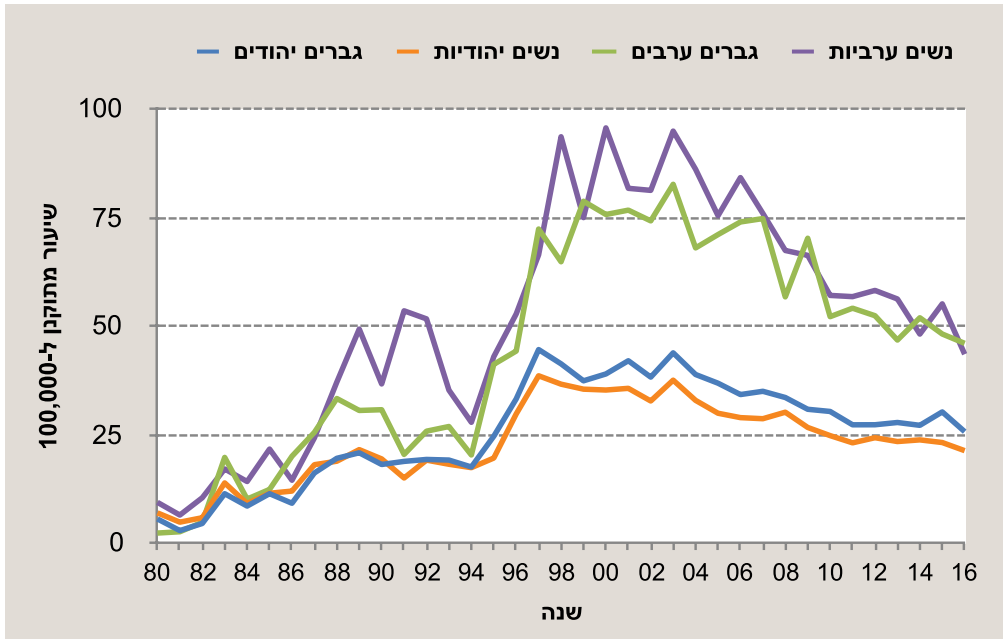


11ב. נשים



בישראל, מחקר שהתפרסם בשנת 2008 העריך שתכנית לאומית לטיפול בסוכרת עשויה למנוע 4,803 מקרי מוות מסוכרת בין השנים 2000-2020.¹³ במחקר נוסף, החוקר העריך כי בשנת 2016 מספר הפטירות בישראל הקשורות להשמנה ואשר ניתן ליחסן לסוכרת מסוג 2 הוא 14847.¹⁴

תרשים 12. מגמות בתמותה מסוכרת לפי מין וקבוצת אוכלוסייה, 1980-2016 (שיעורים ל-100,000 מתוקננים לגיל)



תמותה מסוכרת

בשנת 2016, סוכרת הייתה סיבת המוות הרביעית בשכיחותה מבין סיבות המוות בישראל. 5.2% מכלל הפטירות בשנת 2016 (2,291 פטירות) יוחסו לסוכרת.

שיעורי התמותה המתוקננים לגיל היו גבוהים יותר בערבים מאשר ביהודים: פי 1.8 בגברים ערבים לעומת גברים יהודים, ופי 2.0 בנשים ערביות בהשוואה ליהודיות. השיעורים היו גבוהים יותר בגברים לעומת נשים: פי 1.2 בגברים יהודים לעומת נשים יהודיות ופי 1.1 בגברים ערבים לעומת נשים ערביות (תרשים 10). שיעורי התמותה מסוכרת עולים בצורה חדה עם הגיל, בכל קבוצות האוכלוסייה, בפרט מגיל 75 ומעלה. בכל קבוצות הגיל, השיעורים גבוהים יותר בערבים (גברים ונשים) מאשר ביהודים (תרשים 11)¹⁵.

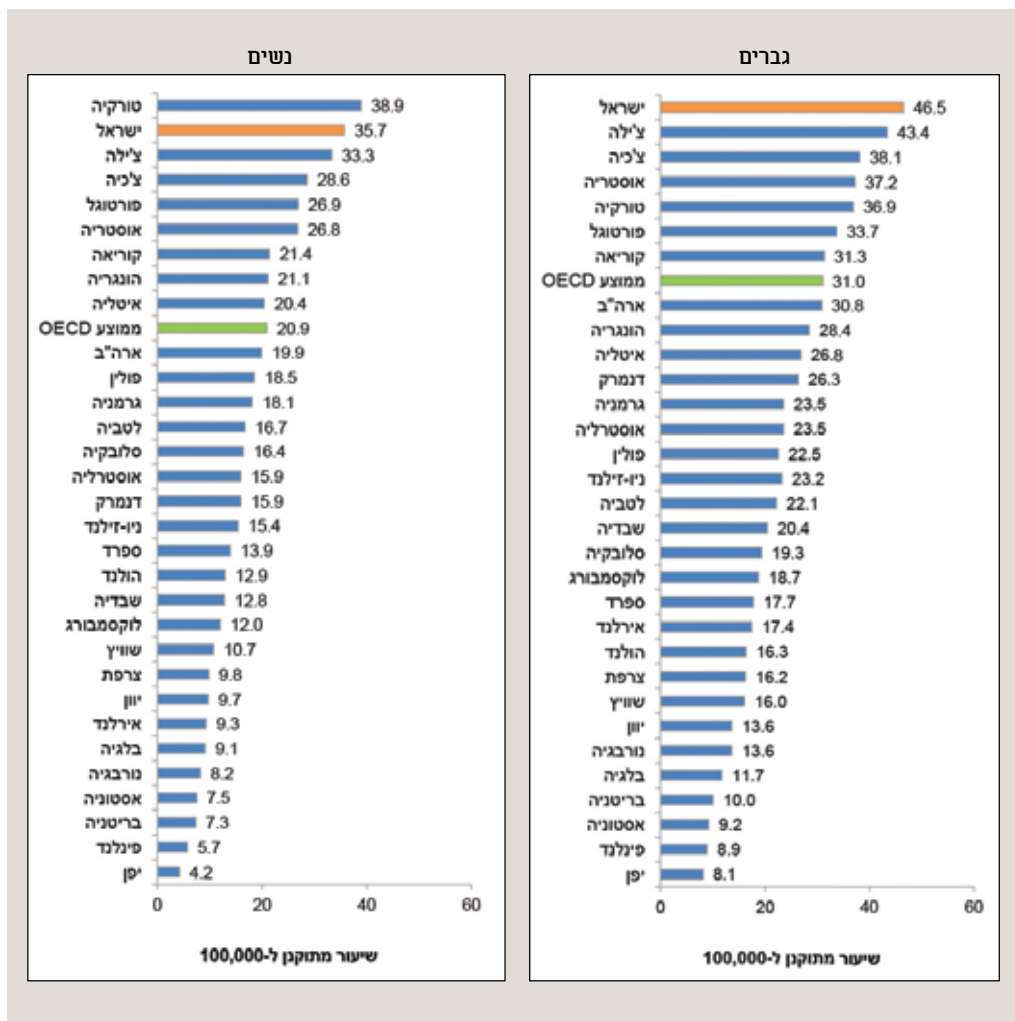
מגמות בתמותה

בין השנים 1980-1997, עלו שיעורי התמותה מסוכרת בכל קבוצות האוכלוסייה: יהודים, ערבים, גברים ונשים. עיקר העלייה הייתה בין השנים 1995-1997 (עלייה של 82% בגברים יהודים, 99% בנשים יהודיות, 69% בגברים ערבים ו-60% בנשים ערביות). חלק מהעלייה מוסבר בשינויים שחלו בשיטות הרישום והקידוד של סיבות המוות בשנים אלו. בין השנים 2000-2016, ירדו שיעורי התמותה מסוכרת בכל קבוצות האוכלוסייה: בכ-13% בגברים יהודים, בכ-14% בנשים יהודיות, בכ-30% בגברים ערבים ובכ-52% בנשים ערביות (תרשים 12)¹⁵.

תמותה מסוכרת: השוואה בין-לאומית

בהשוואה ליתר המדינות החברות ב-OECD, ישראל ממוקמת במקום השני בתמותה מסוכרת בגברים (אחרי מקסיקו) ובמקום השלישי בנשים (אחרי מקסיקו וטורקיה) (תרשים 13)¹⁶. יש לציין כי ההבדל בין ישראל ליתר המדינות נובע כנראה בחלקו משיטות שונות לרישום וקידוד סיבות המוות, לדוגמא: במקרים של תחלואה משולבת בסוכרת ומחלות לב וכלי דם נטייה גבוהה יותר בישראל לעומת מדינות אחרות לרשום בתעודת הפטירה את הסוכרת כסיבת המוות העיקרית על פני מחלת הלב¹⁷.

תרשים 13. תמותה מסוכרת בישראל ובמדינות ה-OECD* (או השנה הקרובה ביותר), לפי מין (שיעורים ל-100,000 מתוקנים לגיל)¹²



*שיעורי התמותה במקסימום (נתונים לא מוצגים בגרף) גבוהים פי 3.4 בגברים ופי 4.1 בנשים משיעורי התמותה בישראל: 157.6 ל-100,000 בגברים ו-145.2 ל-100,000 בנשים

סיכום

סוכרת ממשיכה להוות נטל כבד על בריאות האוכלוסייה בישראל ועל מערכת הבריאות. שיעורי הסוכרת מסוג 1 בילדים ונוער עולים עלייה מתמדת, באוכלוסייה היהודים ובצורה אף חדה יותר באוכלוסייה הערבית. באוכלוסייה הבוגרת, הן שיעורי התחלואה והן שיעורי התמותה גבוהים יותר באוכלוסייה הערבית. שיעורי התמותה מסוכרת גבוהים יותר בישראל מאשר ברוב מדינות ה-OECD. עם זאת, ניכרת בעשור האחרון ירידה בשיעורי התמותה מסוכרת, הן באוכלוסייה היהודית והן באוכלוסייה הערבית.

ד"ר ענבר צוקר, ד"ר מירי לוצקי, ד"ר אורית בלומנפלד, ריטה דכטיאר, דבי נוביק, דולב קרולינסקי, פרופ' תמי שוחט, המרכז הלאומי לבקרת מחלות, משרד הבריאות

מדידת איכות הטיפול בסוכרת בקהילה

ד"ר מיכל קריג, פרופ' אריה בן-יהודה, פרופ' אורלי מנור – בשם ועדת ההיגוי,
התכנית הלאומית למדדי איכות לרפואת הקהילה בישראל

בשנת 1995 הוחל חוק ביטוח בריאות ממלכתי בישראל. החוק קובע סל שירותים אחיד המסופק על ידי ארבע קופות החולים לכל התושבים. חיוניותה של איכות הטיפול הרפואי משתקפת בנוסח החוק, הקובע כי הוא מושתת על ערכי "צדק, שוויון ועזרה הדדית" והקובע כי "שירותי בריאות הכלולים בסל השירותים ינתנו לפי שיקול רפואי, באיכות סבירה, תוך זמן סביר ובמרחק סביר ממקום המגורים של המבוטח". על משרד הבריאות הוטלה האחריות לבקרה על יישום החוק ובעקבותיו הוקמו גופים שמטרתם "ללוות ולהעריך את השפעת חוק ביטוח בריאות ממלכתי על שירותי הבריאות בישראל, איכותם, יעילותם ועלותם". לפיכך, התעורר הצורך בהקמת מערך מדידה של איכות הטיפול ברפואת הקהילה בישראל.

התכנית הלאומית למדדי איכות לרפואת הקהילה בישראל

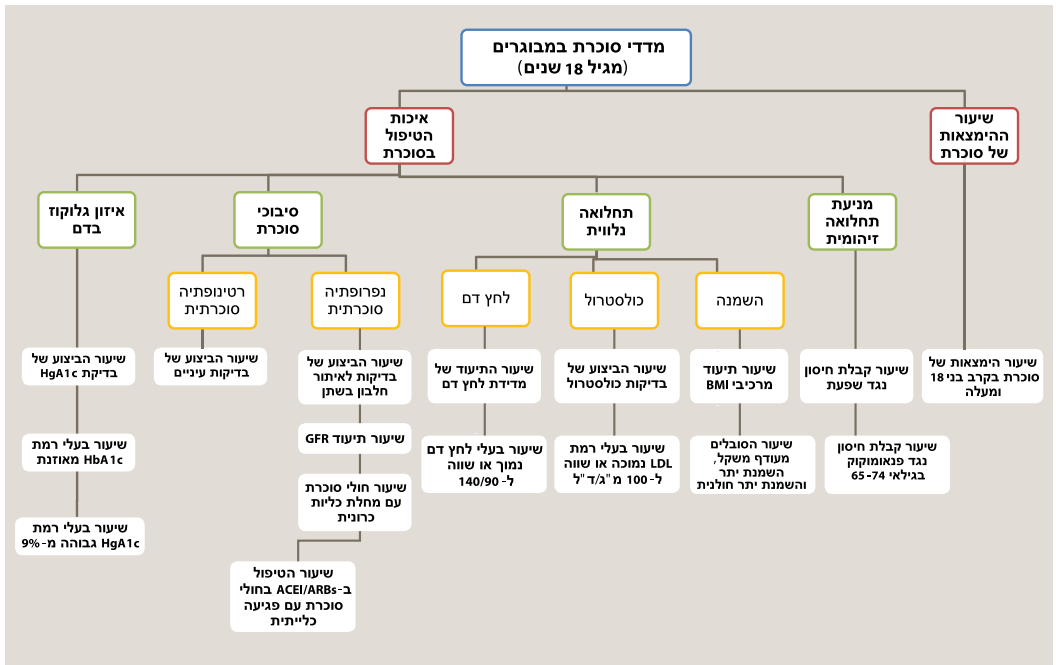
השלב הראשון של התכנית החל בשנת 2000 כפרויקט מחקר במימון של המכון הלאומי לחקר שירותי הבריאות ומדינות הבריאות. הפרויקט זכה לשיתוף פעולה של ארבע קופות החולים, משרד הבריאות וההסתדרות הרפואית והאיגודים המקצועיים שלה. לאור הצלחתו בניכוש מערכת מדדי איכות לרפואת הקהילה, אומץ הפרויקט על-ידי משרד הבריאות והפך ב-2004 לתכנית לאומית קבועה הפועלת בהובלת המכון הלאומי ובמימונה של מועצת הבריאות. החל משנת 2010, כוללת מנהלת התכנית חברי סגל של בית הספר לבריאות הציבור של האוניברסיטה העברית בירושלים והדסה. התכנית שמה לה כיעד לספק לציבור ולקובעי המדיניות מידע על איכות הטיפול הרפואי הניתן על ידי קופות החולים בתחומים שונים, במטרה לשפר ולהיטיב את השירות הרפואי הניתן לתושבי ישראל. להשגת יעד זה, מפרסמת התכנית מדי שנה ברמה הארצית את תוצאותיה של סדרת מדדי איכות הטיפול בקהילה. מעקב זה מאפשר הערכה של ההתפתחויות באיכות הטיפול לאורך זמן וזיהוי מוקדים הדורשים התערבות ושיפור, הן בתחום מערכות המידע ואיסוף הנתונים והן בתחום שירותי הבריאות עצמם. הערכת איכות הטיפול בישראל מתבצעת גם בהשוואת הביצועים לאלה המושגים בארצות אחרות המפרסמות את תוצאותיהם של מדדי איכות הטיפול בקהילה.

הדו"ח הראשון של מדדי איכות לרפואת הקהילה בישראל פורסם בשנת 2004 והציג נתונים לשנים 2001-2003. הדו"ח האחרון שפורסם הציג נתונים לשנים 2013-2015.¹ המדדים הנכללים במסגרת התכנית נבחרים בקפידה, בקונסנזוס של נציגי קופות החולים, תוך התבססות הן על הניסיון והספרות הבינלאומיים והן על היועצות עם מגוון מומחים קליניים ונציגי המועצות הלאומיות, וחישובם עובר תהליכי בקרה פנימית וחיצונית קפדניים. המדדים נבחרים לאור הקריטריונים הבאים:

1. **חשיבות ורלבנטיות** – המדדים משקפים את איכות הטיפול במחלות השכיחות יחסית באוכלוסייה ובתחומים רלבנטיים לעשייה ברפואת הקהילה.
2. **מבוססי ראיות** – המדדים משקפים את איכות הטיפול במחלות בהן ישנן ראיות מבוססות לכך שהטיפול הרפואי יעיל ותורם לצמצום התחלואה.
3. **כמותיות** – המדדים משקפים את איכות הטיפול בתחומים קליניים בהם הן התחלואה והן צמצומה ניתנים לכימות נאות ואמין.
4. **ישימות** – המדדים משקפים את איכות הטיפול בתחומים בהם הנתונים זמינים ואמינים.
5. **הטמעה** – המדדים ניתנים להטמעה ברפואת הקהילה.

התכנית מבוססת על נתוני כלל אוכלוסיית המבוטחים בארבע קופות החולים בישראל ומקורם במערכות המידע הממוחשבות של הקופות. הנתונים המועברים מהקופות למנהלת הם אנונימיים לחלוטין ואינם כוללים פרטים מזוהים כלשהם. המדדים מוצגים בפילוח לפי מין, גיל ומצב חברתי-כלכלי, המוגדר על סמך זכאות לפטור מהשתתפות עצמית בקבלת שרותי בריאות.

תרשים 1. מערך מדדי האיכות של סוכרת באוכלוסיית המבוגרים (מגיל 18 ומעלה)



מדדי איכות הטיפול בסוכרת בקהילה: מבט כללי

המערך המקיף של מדדי האיכות בתחום הסוכרת מהווה את "ספינת הדגל" של תכנית המרדים. בכך הוא משקף את חשיבותה הרבה של המחלה מבחינת נטל התחלואה ברפואת הקהילה בארץ ובעולם. המערך כולל מדד תחלואה העוקב אחרי שיעור ההימצאות של סוכרת בישראל. מדד זה מגדיר את אוכלוסיית המכנה של רבים ממדדי איכות הטיפול הרפואי בסוכרת.

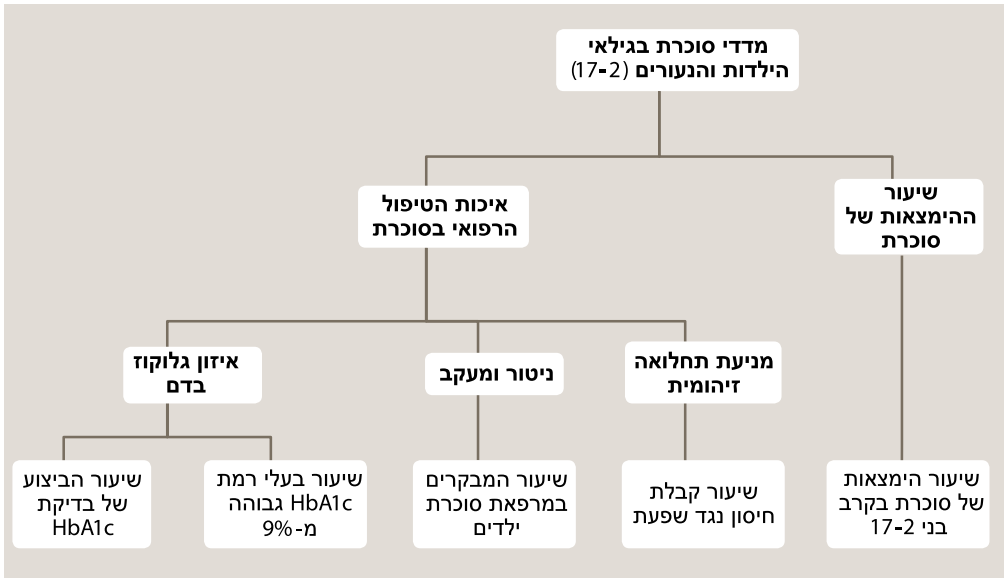
מדדי איכות הטיפול הרפואי בסוכרת באוכלוסיית המבוגרים (מגיל 18 ומעלה) כוללים מדדי תהליך ומדדי תוצאי ביניים, ונחלקים ל-4 תחומים (ראו תרשים מספר 1):

1. איזון רמות הגלוקוז בדם - ניטור ואיזון רמות ההמוגלובין המסוכרר.
2. ניטור וטיפול בסיבוכים ארוכי טווח - רטינופתיה סוכרתית ומחלת כליות כרונית.
3. תחלואה נלווית שכוחה - השמנת יתר, דיסליפידמיה ויתר לחץ דם.
4. מניעת תחלואה זיהומית - חיסונים נגד שפעת ופנאומוקוק.

מערך מדדי האיכות של סוכרת באוכלוסיית הילדים והנוער (גילאים 2-17 שנים, ראו תרשים 2) מצומצם יותר, ומתחשב בעובדה שניהול המחלה באוכלוסייה זו נעשה לרוב במרכזים יעודיים. כך, בנוסף למדדי האיזון של רמות גלוקוז בדם ומתן חיסון נגד שפעת, נמדדת פרופורציית החולים המופנים למעקב במרפאות יעודיות לסוכרת - מתוך הנחה שבמרכזים אלו ניתנים טיפול וניטור מיטביים ולכן ניתן לראות בהם "קופסה שחורה" מבחינת מדידת איכות הטיפול.

כדי לשמור על הלגיטימציה והרלוונטיות של תכנית המרדים יש צורך בעדכון מתמיד של מדדי האיכות, כך שיהיו בהלימה עם הקווים המנחים הרלוונטיים והפרסומים הרפואיים העדכניים. בהתאם לכך, מערך מדדי האיכות בסוכרת עבר במהלך השנים שכלול, שיפור והרחבה. במסגרת זו:

1. עודכנה הגדרת האוכלוסייה הבוגרת הסובלת מסוכרת, וכיום היא מבוססת על תוצאות בדיקות מעבדה בנוסף למידע פרמקולוגי של רכישת תרופות לטיפול בסוכרת.
2. בוצעה הפרדה של מדדי האיכות לממדים המתייחסים לאוכלוסייה הבוגרת (מגיל 18 ומעלה) ולאוכלוסיית הילדים והנוער (גילאי 2-17 שנים).
3. הגדרת חולי הסוכרת המאוונים שונתה בהתאם לקווים המנחים העדכניים, כך שנקבע יעד המוגלובין מסוכרר גבוה



- יותר (כלומר, איזון פחות הדוק) בחולים קשישים ובחולי סוכרת ותיקים.
 4. שונה הרף של ערך לחץ הדם הנחשב כמאוזן.
 5. שונותה תדירות בדיקת העיניים הנדרשת על פי ותק הסוכרת.

פירוט מדדי האיכות והביצועים מדדי איכות הטיפול בסוכרת במבוגרים

שיעור ההימצאות של סוכרת:

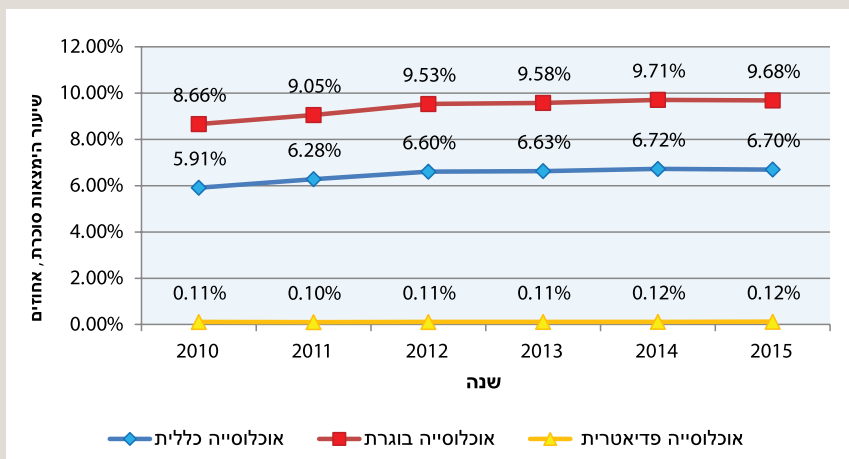
מדד תחלואה זה מגדיר את אוכלוסיית חולי הסוכרת הבוגרים בארץ. ההגדרה התבססה בעבר על נתונים פרמקולוגיים בלבד (רכישה של לפחות שלושה מרשמים בחודשים שונים של תרופות לטיפול בסוכרת). ב-2010 הורחבה ההגדרה וכיום מאותרים חולי הסוכרת גם בהסתמך על תוצאות בדיקות מעבדה (שתי בדיקות של רמת גלוקוז בפלסמה גדולה או שווה ל-200 מ"מ% או רמת המוגלובין מסוכרת אחת לפחות, שווה או גדולה מ-6.5%). האוכלוסייה מוגדרת על פי נתונים של השנה שלפני שנת המדד. ב-2010, הביאה הרחבת ההגדרה לתוספת של כ-47,000 מבוסחים שהוגדרו עתה כחולי סוכרת, עם עלייה בשיעור ההימצאות של סוכרת מ-5% ל-5.9%. ניתוח שיעורי הביצוע של מדדי האיכות, לאחר תוספת אוכלוסייה זו, מרמז כי הרחבת ההגדרה הביאה להכללת חולי סוכרת חדשים שהיו מצויים תחת ניטור, טיפול ואיזון פחות הדוקים, במיוחד בקבוצת הגיל הצעירות. מאז שנת 2010 נצפתה עלייה מתמדת בשיעור ההימצאות של סוכרת בקרב כלל האוכלוסייה (מ-5.9% ב-2010 ל-6.7% ב-2015) ובקרב האוכלוסייה הבוגרת (מ-8.7% ב-2010 ל-9.7% ב-2015) (ראו תרשים 3).

נכון לשנת 2015, אוכלוסיית המבוסחים מעל גיל 18 המוגדרים כחולי סוכרת מונה מעל ל-488,000 איש ואישה. שיעור ההימצאות עולה עם הגיל ומגיע לשיא (מעל 30%) בגילאי ה-70 (ראו תרשים 4). דפוס זה נצפה הן עבור גברים והן עבור נשים, אם כי בקרב הגברים שיעורי ההימצאות גבוהים יותר (ראו תרשים 5). בקרב מבוסחים בעלי פטור מהשתתפות עצמית בקבלת שירותי בריאות (מדד המצביע על מצב חברתי-כלכלי נמוך) נרשמו שיעורי הימצאות גבוהים במיוחד של סוכרת, פי 3.6, בהשוואה לאוכלוסיית המבוסחים שאינם זכאים לפטור (25.3% לעומת 7.1% בהתאמה, ראו תרשים 6).

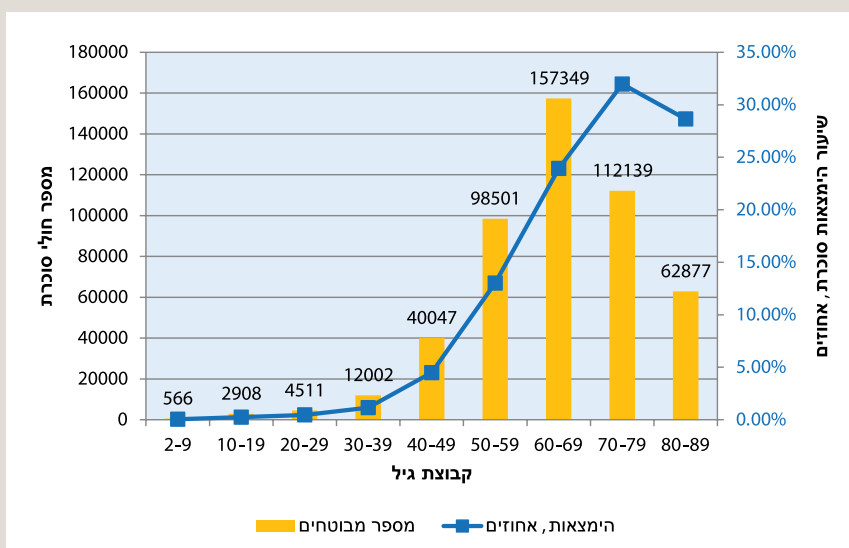
איזון רמות גלוקוז בדם:

שליטה ברמות הגלוקוז בדם בחולי סוכרת חיונית לצורך השגת איזון מטבולי בטווח הקצר ומגיעת סיבוכים וסקולריים בטווח הארוך. אחד הכלים החשובים לניטור האיזון הוא מדידת ערך ההמוגלובין המסוכרת בדם, המשקף את רמות הגלוקוז בפלסמה בשלושת החודשים הקודמים לבדיקה בממוצע, והוא בעל ערך מנבא חזק להתפתחות סיבוכי סוכרת.

תרשים 3. שיעור ההימצאות של סוכרת באוכלוסיית המבוגרים, הילדים ובני הנוער וכלל האוכלוסייה, 2010-2015

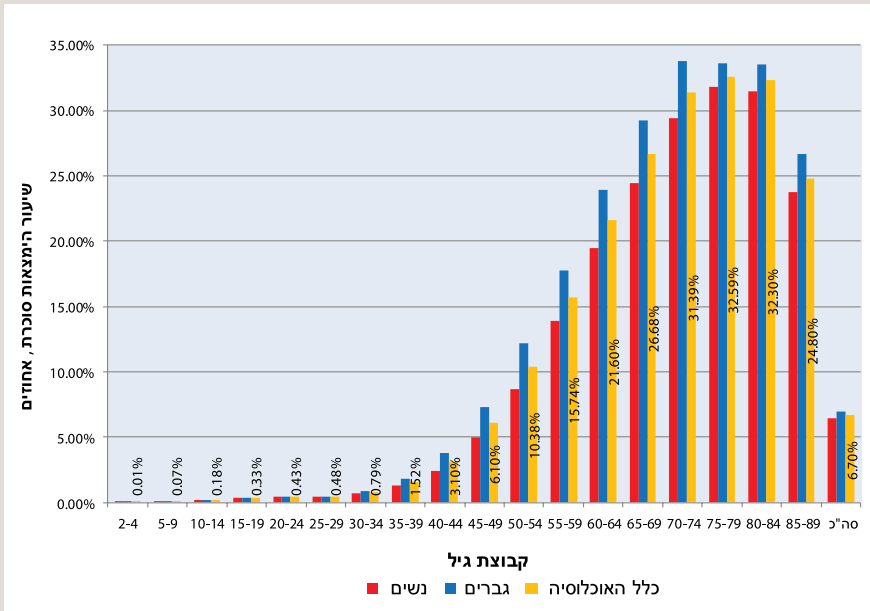


תרשים 4. שיעור ההימצאות ומספר חולי סוכרת עפ"י קבוצות גיל, 2015

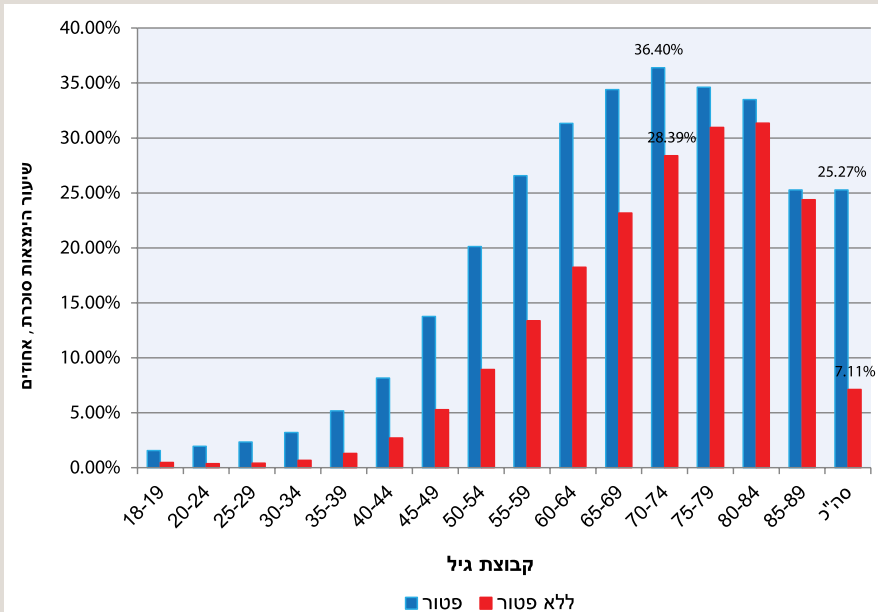


מחקר ה-UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) הוכיח כי איזון הדוק של סוכרת בשלבים מוקדמים של המחלה, כפי שבא לידי ביטוי ברמות ההמוגלובין המסוכרת, מוריד את שיעור הסיבוכים המיקרוסקולריים בטווח הקצר והארוך ואת שיעור הסיבוכים המאקרוסקולריים בטווח הארוך.² בעקבות תוצאות ה-UKPDS, בדקו מחקרים נוספים את ההשפעה של איזון הדוק, עם שאיפה לנורמוגליקמיה, על שיעור הסיבוכים המאקרוסקולריים בחולי סוכרת מבוגרים יותר, עם משך מחלה ממוצע של 10 שנים וסיכון גבוה לאירועים קרדיוסקולריים. מחקרים אלו לא הדגימו ירידה בתוצא הקרדיוסקולרי הכולל בקבוצות האיזון ההדוק. לעומת זאת, הנסיונות לאיזון הדוק היו כרוכים בסיכון מוגבר

תרשים 5. שיעור ההימצאות של סוכרת עפ"י קבוצות גיל ומין, 2015



תרשים 6. שיעור ההימצאות של סוכרת עפ"י קבוצות גיל ומעמד חברתי-כלכלי, 2015

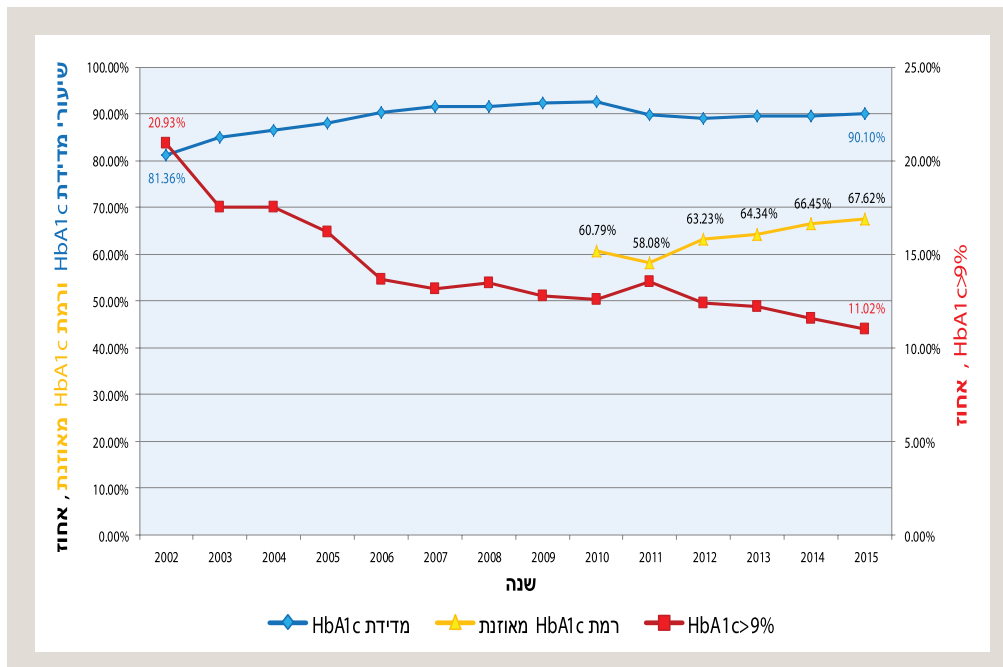


להיפוגליקמיה והשלכותיה, בעיקר בקרב חולים מבוגרים, בעלי משך מחלה ארוך ואלו הסובלים מסיבוכי סוכרת^{5,4,3}. המחקרים הדגישו את הצורך בקביעת יעדי איזון שמרניים יותר לקבוצות בסיכון להיפוגליקמיה. המגמה של התאמת יעדי הסוכרת למאפייני החולים התחזקה עם השנים וכיום יש נסיון לתפור את יעדי האיזון למידותיו של כל חולה וחולה, בהתבסס על מאפייניו הפרטניים (הסיכון להיפוגליקמיה, גיל ותוחלת חיים צפויה, ותק המחלה, מחלות נלוות, סיבוכים וסקולריים קיימים ומאפיינים אישיים של רמת ההיענות לטיפול, תפקוד קוגניטיבי וקיומה של מערכת תומכת)^{7,6}. במסגרת התכנית הלאומית למודי האיכות בקהילה, התפתח ועודכן התחום של איזון רמות הגלוקוז בדם במקביל למחקרים ולקווים המנחים בנושא, והוא כולל שלושה מדדי איכות:

1. שיעור הביצוע של בדיקת רמות המוגלובין מסוכרר: שיעור חולי הסוכרת בני 18 ומעלה אשר ביצעו בדיקת המוגלובין מסוכרר לפחות פעם אחת בשנת המודר.
2. פרופורצית החולים בני 18-84 בעלי רמות המוגלובין מסוכרר מאוזנות: בניסוחו המקורי של המודר נקבע יעד איזון אחיד, רמת המוגלובין מסוכרר שווה או נמוכה מ-7%, לכל קבוצות האוכלוסייה. בשנת 2010 עודכנו יעדי האיזון הנדרשים, כך שנעשתה התאמה של ערכי היעד של המוגלובין המסוכרר לתתי קבוצות באוכלוסייה:
 - א. חולי סוכרת בגילאים 18-74 בעלי ותק מחלה קטן מ-10 שנים: יעד המוגלובין מסוכרר שווה או נמוך מ-7%.
 - ב. חולי סוכרת בגילאים 18-74 בעלי ותק מחלה של 10 שנים לפחות: יעד המוגלובין מסוכרר שווה או נמוך מ-8%.
 - ג. חולי סוכרת מבוגרים, בגילאי 75-84: יעד המוגלובין מסוכרר שווה או נמוך מ-8%.
3. פרופורצית החולים מגיל 18 ומעלה הסובלים מסוכרת בלתי מאוזנת, המוגדרת עפ"י רמת המוגלובין מסוכרר, גבוהה מ-9%.

במהלך שנות קיומה של התכנית נצפה שיפור נאה בביצוע שלושת המדדים (ראו תרשים 7), עם עלייה בשיעור הביצוע של בדיקת המוגלובין מסוכרר מ-81.4% בשנת 2002 ל-90.1% בשנת 2015 וירידה לחצי בשיעור החולים הסובלים מסוכרת בלתי מאוזנת, מ-21% ל-11%, באותה תקופה. עם זאת, בקרב קבוצות הגיל הצעיר, שיעור החולים הסובלים מסוכרת בלתי מאוזנת עדיין גבוה (מעל 20% מהחולים בגילאים 18-45). החל משנת 2010 חלה עלייה בשיעור החולים העומדים ביעדי האיזון מ-60.8% ל-67.6%.

תרשים 7. שיעורי ביצוע של מדדי איזון רמות גלוקוז בדם, 2002-2015



ניטור וטיפול בסיבוכים ארוכי טווח של סוכרת:

הסיבוכים המיקרוסקולריים והמאקרוסקולריים של סוכרת מביאים לפגיעה בתפקוד איברי מטרה רבים. פגיעה באיברי מטרה, בעיקר פגיעה קרדיוסקולרית, מהווה את עיקר נטל התחלואה בקרב חולי סוכרת וגורמת לידידה תפקודית, לפגיעה באיכות החיים ולתמותה. במסגרת התכנית הלאומית למרדי איכות בקהילה מבוצעת מדידת איכות של הטיפול והניטור בסיבוכים המיקרוסקולריים, העיניים והכלייתיים של סוכרת:

1. סיבוכים עיניים של סוכרת

פגיעה סוכרתית ברשתית העין (רטינופתיה סוכרתית) היא גורם חשוב לעיוורון בעולם המערבי. שכיחותה עולה עם משך מחלת הסוכרת והיא מואצת ומוחמרת בחולים בהם רמות הגלוקוז בדם, ערכי לחץ הדם ורמות הליפידים בדם אינם מאוזנים. ניטור נאות על ידי בדיקת קרקעיות העין מאפשר טיפול מוקדם ומניעת פגיעה קשה בראייה. חשיבות הניטור הסדיר גבוהה במיוחד, מאחר והפגיעה העינית הסוכרתית יכולה להיות א-תסמינית עד לשלבים מתקדמים.

א. שיעור הביצוע של בדיקות עיניים בחולי סוכרת בני 18-84: בניסוחו המקורי של המודל, תדירות בדיקת קרקעיות העיניים שנדרשה הייתה אחת לשנה. הקווים המנחים העדכניים מאפשרים בדיקה בתדירות נמוכה יותר, אחת לשנתיים, בחולי סוכרת מאוזנים שלהם בדיקת קרקעיות קודמת תקינה⁸. מאחר ותוצאות בדיקות העיניים אינן מקודדות בצורה נגישה ברשומות הממוחשבות של קופות החולים, נעשה שימוש בפרוקסי של משך המחלה לצורך הגדרת המודל. חולים ותקנים, עם מחלה שמשכה עשר שנים ומעלה, מצויים בסיכון גבוה יותר לפתח פגיעה עינית ולכן תדירות הסיקור הנדרשת עבורם בהגדרת המודל היא אחת לשנה, בעוד שעבור חולים עם משך מחלה קצר יותר ניתן להסתפק בתדירות של פעם בשנתיים.

שיעור הביצוע של בדיקות עיניים בחולי סוכרת נותר יציב בשנים האחרונות - סביב 75% (ראו טבלה 1).

2. מחלת כליות כרונית בחולי סוכרת

20%-40% מחולי הסוכרת יפתחו פגיעה כלייתית. בישראל סוכרת היא הסיבה השכיחה ביותר להתפתחות אי ספיקת כליות סופנית. בקרב חולי דיאליזה הנוק הכלייתית מיוחס לסוכרת ב-43% מהמקרים⁹. האבחנה של מחלת כליות סוכרתית היא לרוב קלינית ומתבססת על הפרשה מוגברת של חלבון בשתן ו/או ירידה בקצב הסינון הגלומרולרי (GFR- estimated) של כל החולים הסוכרתיים על ידי מדידת הפרשת חלבון בשתן וקצב הסינון הגלומרולרי בתדירות של פעם בשנה לפחות. בחולים עם הפרשת חלבון מוגברת בשתן, טיפול בתרופות המעכבות את מערכת הרנין-אנגיוטנסין - ACE-I/ARBs (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors/ Angiotensin Receptor Blockers) עשוי לעכב את התקדמות מחלת הכליות⁸.

התכנית כוללת ארבעה מדדי איכות המתייחסים למחלת כליות כרונית בחולי סוכרת:

א. שיעור הביצוע של בדיקות לאיתור חלבון בשתן בחולי סוכרת בני 18-84 (לפחות פעם אחת בשנת המודל).
ב. שיעור התייעוד של eGFR/GFR בחולי סוכרת בני 18-84 (לפחות פעם אחת בשנת המודל).
ג. שיעור חולי סוכרת עם פגיעה כלייתית בבני 18-84: בהסתמך על תוצאות הביצוע של שני המדדים הקודמים, מחושב מדרג תחלואה של שיעור חולי הסוכרת עם פגיעה כלייתית. הפגיעה הכלייתית מוגדרת כהפרשת חלבון בלתי תקינה בשתן (קיום מיקרואלבומינוריה או מאקרואלבומינוריה) ו/או ירידה ב-eGFR/GFR מתחת ל-60 מ"ל/דקה/1.73מ² (במידה וברשומה הרפואית אין תיעוד של eGFR/GFR אך קיים תיעוד של רמת קראטינין בסרום תחשב רמה מעל 1.5 מ"ג/ד"ל כמגדרה פגיעה כלייתית).

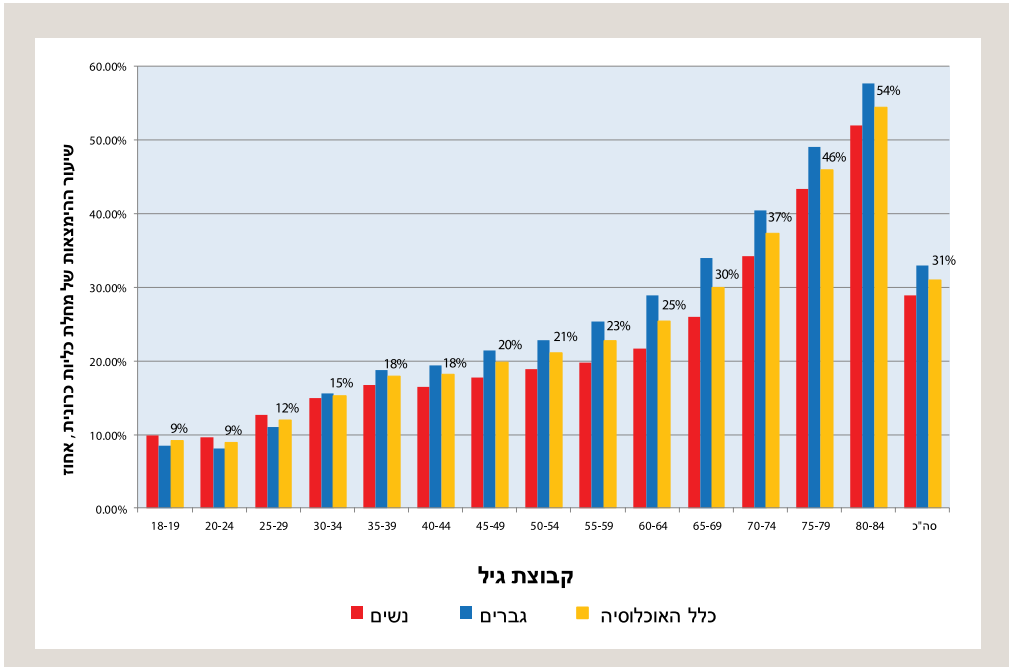
ד. שיעור הטיפול בתרופות ממשפחת ה-ACE-I/ARBs בחולי סוכרת עם פגיעה כלייתית בני 18-74: זהו אחד ממדדי ה-PQI Prescription Quality Indicators, (מדדים שעמידה בהם מחייבת מתן טיפול תרופתי מסוים) היחידים בתכנית. שימוש במדדי PQI מחייב משנה זהירות, מאחר ואלו מעודדים טיפול תרופתי מסוים, שיתכן ויהיה לו תופעות לוואי והשפעות בלתי רצויות. לכן, הוחרגו ממכנה המדד קבוצות אוכלוסייה אשר עבורם ההחלטה על טיפול בתרופות ממשפחת ה-ACE-I/ARBs צריכה להלקח באופן פרטני, או שהעדות המדעית ליעילות הטיפול בהתוויה הכלייתית אינה חזקה דיה:

1. חולים מבוגרים, מעל גיל 74.

2. חולים עם אי ספיקת כליות מתקדמת (שלב IV-V או חולים הנוקקים לטיפול חליפי בדיאליזה).

3. חולים עם פגיעה כלייתית (eGFR/GFR מתחת ל-60 מ"ל/דקה/1.73 מ²) אך ללא הפרשה מוגברת של חלבון בשתן. שיעור הביצוע של בדיקות לאיתור חלבון בשתן עלה מ-74.4% בשנת 2002 ל-80.2% ב-2015. שיעור התייעוד של

תרשים 8. שיעור ההימצאות של מחלת כליות כרונית בקרב חולים סוכרתיים 2015



eGFR/GFR היה יציב באותה תקופה, כ-91% (ראו טבלה 1). מקרב החולים הסוכרתיים שיש עבורם תיעוד של הפרשת חלבון בשתן ו/או קצב הסניון הגלומרולרי, 31% עונים להגדרה של מחלת כליות כרונית, שיעור ההימצאות העולה בקנה אחד עם הספרות (ראו תרשים 8). שיעור ההימצאות של מחלת הכליות הכרונית עולה באופן דרמטי עם הגיל: מ-9% בקרב קבוצות הגיל הצעירות ועד למעלה ממחצית חולי הסוכרת בקרב בני 80-84, והוא גבוה יותר בגברים לעומת נשים (32.9%-1 ו-28.9%, בהתאמה). השיעור הכולל של טיפול בתרופות ממשפחות ה-ACE-I/ARBs בחולי סוכרת עם מחלת כליות כרונית הוא 75.7%. פילוח של הנתונים על פי קבוצות גיל ומין מראה שיעורי טיפול נמוכים בקבוצות הגיל הצעיר, במיוחד בקרב נשים (ראו תרשים 9). על אף שקבוצת חולי הסוכרת הצעירים עם מחלת כליות כרונית אינה גדולה מספרית, היא מהווה מטרה חשובה לטיפול ב-ACE-I/ARBs. זאת לאור התועלת הרבה הצפויה מהטיפול בקרב קבוצה זו, בהתחשב בתוחלת החיים הארוכה והסיבולת הטובה לטיפול התרופתי המאפיינים אותה.

תחלואה נלווית:

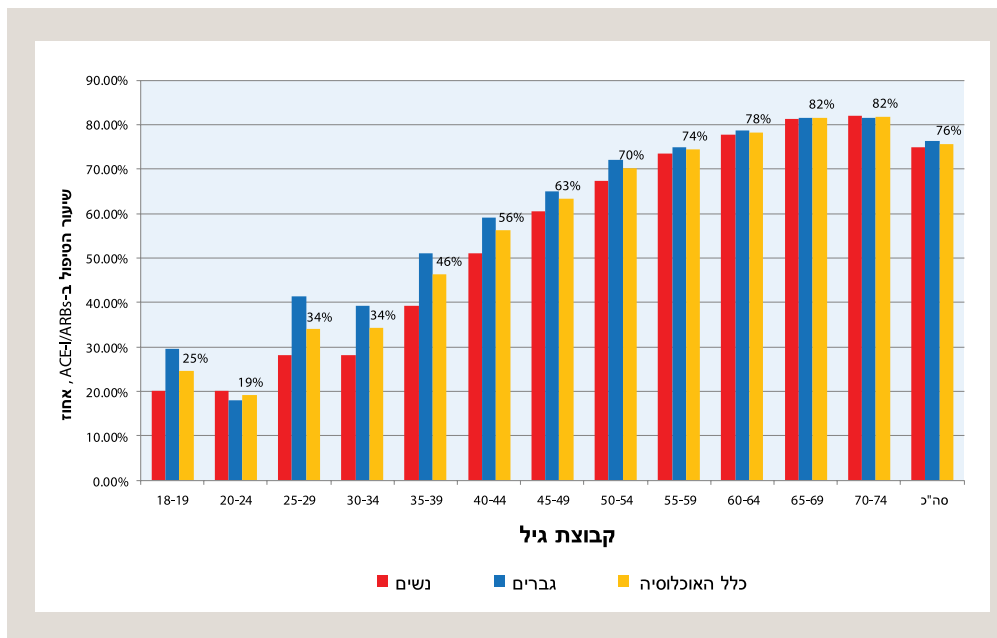
מחלות נלוות לסוכרת הן מצבי בריאות המופיעים בשכיחות גבוהה יותר בקרב חולי סוכרת לעומת פרטים דומים מבחינת גיל, אשר אינם סובלים מסוכרת. רבות מהמחלות הנלוות מקשות על איון הסוכרת ותורמות לפגיעה הסוכרתית באיברי מטרה, ואיון מיטבי שלהן מסייע במניעה או בעיכוב של פגיעה זו.

במסגרת תכנית המודים נכללים מדדי איכות המתייחסים לשלוש מחלות נלוות: יתר לחץ דם, דיסליפידמיה והשמנת יתר. אלו מחלות נלוות שכיחות לסוכרת, המהוות גורם סיכון עצמאי למחלה קרדיוסקולרית ואיון חיוני להפחתת התחלואה הקרדיוסקולרית, המהווה את הגורם השכיח ביותר לתמותה בקרב חולי סוכרת.

1. יתר לחץ דם

- א. שיעור התיעוד של מדידות לחץ דם בחולי סוכרת בני 18 ומעלה (לפחות פעם אחת בשנת המדד).
- ב. שיעור בעלי לחץ דם נמוך או שווה ל-90/140 מ"מ כ"כ בחולי סוכרת בני 18 ומעלה: בהתאם לקווים המנחים המוקדמים, בניסוח המדד המקורי נקבע ערך סף של 80/130 כמגדיר לחץ דם מאוזן בחולי סוכרת. מחקרים מאוחרים יותר, דוגמת מחקר ה-ACCORD, לא הראו יתרון לאיון הדוק יותר של לחץ הדם מבחינת התוצאה הקרדיוסקולרית¹⁰. כיום, ממליצים רוב הקווים המנחים על ערך סף של 90/140 באוכלוסיית חולי הסוכרת, בדומה לאוכלוסייה הכללית. רק בחולים בסיכון

תרשים 9. שיעור הטיפול ב-ACE-I/ARBs בחולי סוכרת עם פגיעה כליתית עפ"י מין וקבוצות גיל, 2015



גבוה ובעלי הענות טובה ניתן לשאוף לערכי לחץ דם נמוכים יותר⁸. לאור זאת, עורכנה הגדרת המדרד כך שחולי סוכרת בעלי לחץ דם נמוך או שווה ל-90/140 נחשבים מאוזנים. שיעורי הביצוע של מדידת לחץ דם ואיזון לחץ דם בחולי סוכרת היו יציבים בשנים האחרונות ונעו סביב 91% ו-83.7% בהתאמה (ראו טבלה 1).

2. דיסליפידמיה

א. שיעור הביצוע של בדיקת כולסטרול בחולי סוכרת בני 18 ומעלה (לפחות פעם אחת שנת המדרד).
 ב. שיעור בעלי רמת LDL נמוכה או שווה ל-100 מ"ג/ד"ל בחולי סוכרת בני 18 ומעלה: הגדרת המדרד תואמת את ההנחיות הישראליות לטיפול בהיפריליפידמיה אשר עורכנו בשנת 2014¹¹. ההנחיות מסווגות את האוכלוסייה על פי רמות הסיכון לתחלואה קרדיוסקולרית, כאשר חולי סוכרת נחשבים כבעלי רמת סיכון גבוהה (במידה ולא קיימים גורמי סיכון נוספים מעבר לסוכרת) או גבוהה מאד (במידה וקיים לפחות גורם סיכון נוסף). בהנחיות הישראליות מודגשת החשיבות של המשך השימוש בערכי מטרה של כולסטרול LDL, הנגזרים מרמת הסיכון לתחלואה קרדיוסקולרית, לצורך ניטור הטיפול בדיסליפידמיה. זאת, בניגוד להנחיות האמריקאיות, אשר ביטלו את השימוש בערכי מטרה ומתייחסות רק לעצימות ולמינון המומלצים של תכשירים ממשפחת הסטטינים. כך, בחולי סוכרת המצויים בסיכון גבוה למחלה קרדיוסקולרית יש לשאוף לערכי כולסטרול LDL של 100 מ"ג/ד"ל ומטה ובחולי סוכרת המצויים ברמת סיכון גבוהה מאד יש לשאוף לערכי כולסטרול LDL שווים או נמוכים מ-70 מ"ג/ד"ל. הגדרת המדרד מאמצת את ערך היעד של 100 מ"ג/ד"ל כרף העליון של רמת הכולסטרול LDL עבור כלל חולי הסוכרת. שיעורי הביצוע של בדיקת כולסטרול ואיזון רמת כולסטרול LDL בחולי סוכרת היו יציבים בשנים האחרונות ונעו סביב 90% ו-64% בלבד, בהתאמה (ראו טבלה 1).

3. השמנת יתר

השמנת יתר מהווה גורם סיכון להתפתחות סוכרת מסוג 2, מקשה על איזון ערכי הסוכר בדם ומחמירה מחלות נלוות אחרות. בחולים סוכרתיים הסובלים מעודף משקל, גם ירידה מתונה במשקל הוכחה כמשפרת את איזון הסוכרת ואת השליטה ביתר לחץ דם ודיסליפידמיה ומפחיתה את הצורך בטיפול תרופתי במצבים אלו. ניתוחים בריאטריים (מטבוליים) הוכחו כאמצעי יעיל לירידה במשקל, לאיזון סוכרת ולהפחתת גורמי הסיכון הקרדיוסקולריים. הם מומלצים לחולים סוכרתיים עם BMI של 40 ק"ג/מ² ומעלה או לחולים עם BMI בין 35 ק"ג/מ²

40-1 ק"ג/מ² הסובלים מסוכרת לא מאוזנת.¹²

א. שיעור התייעוד של מרכיבי BMI בחולי סוכרת בני 18 ומעלה: תיעוד משקל לפחות פעם אחת בשנת המדד ותייעוד גובה לפחות פעם אחת לאחר גיל 18.

שיעור התייעוד עלה בהדרגה 5- השנים האחרונות מ-86% ב-2011 עד 89.2% ב-2015 (ראו טבלה 1).

ב. שיעורי ההימצאות של עודף משקל, השמנת יתר והשמנת יתר חולנית בקרב חולי סוכרת בני 64-20. שיעור ההימצאות של השמנת יתר בקרב חולי סוכרת בני 65-84: מדדים אלו יופקו לראשונה בשנת המדד 2016.

עודף משקל מוגדר כ-BMI שווה או גדול מ-25 ק"ג/מ² וקטן מ-30 ק"ג/מ².

השמנת יתר מוגדרת כ-BMI שווה או גדול מ-30 ק"ג/מ² וקטן מ-35 ק"ג/מ².

השמנת יתר חולנית מוגדרת כ-BMI שווה או גדול מ-35 ק"ג/מ². ערך הסף של השמנת יתר חולנית נקבע על 35 ק"ג/מ² ולא 40 ק"ג/מ² כמקובל, מאחר וחולים סוכרתיים בעלי BMI 35 ק"ג/מ² ומעלה מועמדים לניתוח בריאטרי.

מניעת תחלואה וזיהומית:

חולי סוכרת מצויים בסיכון גבוה יותר לתחלואה וזיהומית וסיבוכיה. במסגרת תכנית המדדים נכללים שני מדדי איכות המתייחסים למניעת תחלואה וזיהומית על ידי מתן חיסונים בחולי סוכרת:

1. שיעור קבלת חיסון נגד שפעת בחולי סוכרת בני 18 ומעלה: על אף שחיסון נגד שפעת מומלץ על ידי משרד הבריאות לכל האוכלוסייה מעל גיל 6 חודשים, חולי הסוכרת מצויים ברשימת קבוצות היעד המצויות בסיכון גבוה לסיבוכי המחלה.¹³

2. שיעור קבלת חיסון נגד פניאומוקוק בחולי סוכרת בני 65-74: זיהומים על ידי החיידק סטרפטוקוק פנאומוניה הם גורמים חשובים לתחלואה ותמותה בעולם, בעיקר בילדים ובקשישים. משרד הבריאות ממליץ על מתן חיסון בתרכיב הפוליסוכרדי (פנאומווקס, PPV23) לכל אוכלוסיית המבוגרים מגיל 65 ומעלה ולאוכלוסיות בסיכון, כולל חולי סוכרת, מגיל שנתיים ומעלה.¹³ במסגרת תכנית המדדים נמדד שיעור קבלת החיסון הפוליסוכרדי נגד פנאומוקוק בקרב כלל אוכלוסיית בני ה-65-74. מאחר ואוכלוסיית חולי הסוכרת מוגדרת כאוכלוסייה בסיכון לזיהומים פנאומוקואלים, המדד מפולח לאוכלוסיית חולי הסוכרת.

שיעורי החיסון נגד שפעת ופנאומוקוק עלו בהדרגה בחמש השנים האחרונות ועומדים בשנת 2015 על 62.9%-1 ו-85.4% בהתאמה (ראו טבלה 1).

מדדי איכות הטיפול בסוכרת - ילדים ונוער

סוכרת בגילאי הילדות והנעורים היא מחלה בעלת מאפיינים ואתגרים יחודיים בהשוואה לסוכרת בגיל הבגרות. במרבית המקרים, חולי הסוכרת המאובחנים בגיל הילדות והנעורים סובלים מסוכרת מסוג 1 ומטופלים באופן בלעדי וקבוע באינסולין. מיעוט החולים מאובחנים כסובלים מסוכרת מסוג 2. עם זאת, במקביל לעלייה בשיעור השמנת היתר בקרב אוכלוסייה זו, נצפית עלייה גם בהיארעות סוכרת מסוג 2. סוגים נדירים יותר של סוכרת הם MODY (Maturity Onset Diabetes of Young) וסוכרת משנית למצבים אחרים כמו ציסטיק פיברוזיס. האיזון והטיפול בסוכרת בקרב ילדים ובני נוער הוא נושא מורכב לאור קיומם של מאפיינים יחודיים של אוכלוסייה זו. לדוגמה - הפגיעות הגבוהה לאירועי היפוגליקמיה וקטואצידוזיס, משטרי אכילה ופעילות גופנית פחות סדירים, התלות במבוגרים לצורך טיפול תרופתי ושינויים ברגישות לאינסולין במהלך שנות הגדילה וההתבגרות. האיגוד האמריקאי לסוכרת ממליץ כי הטיפול בסוכרת בילדים ובני נוער יעשה על ידי צוותים רב תחומיים.⁸ לאור כל זאת, במסגרת התכנית הלאומית למדדי איכות בוצעה הפרדה של מדדי הסוכרת המתייחסים לאוכלוסיית הילדים ובני הנוער (גיל 2-17) ממדדי האיכות של חולי הסוכרת הבוגרים (מגיל 18 ואילך).

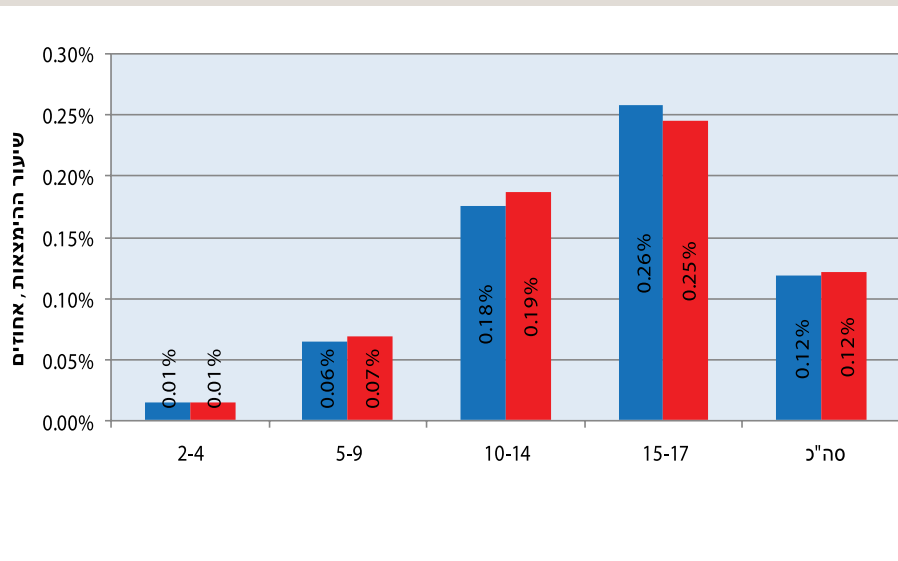
שיעור ההימצאות של סוכרת בקרב בני 2-17:

מדד התחלואה של סוכרת בקרב ילדים ובני נוער מכוון בעיקר לסוכרת מסוג 1, ומתבסס על רכישת תרופות ממשפחת האינסולין בלבד (רכישה של לפחות 3 מרשמים בחודשים שונים). שיעור ההימצאות של סוכרת בקרב ילדים ובני נוער עלה במעט במהלך השנים וב-2015 עמד על 0.12%. השיעור עולה עם הגיל ודומה בבנים ובנות (ראו תרשים 10). ב-2015, מנתה אוכלוסיית הילדים ובני הנוער חולי הסוכרת 2752 מבטוחים.

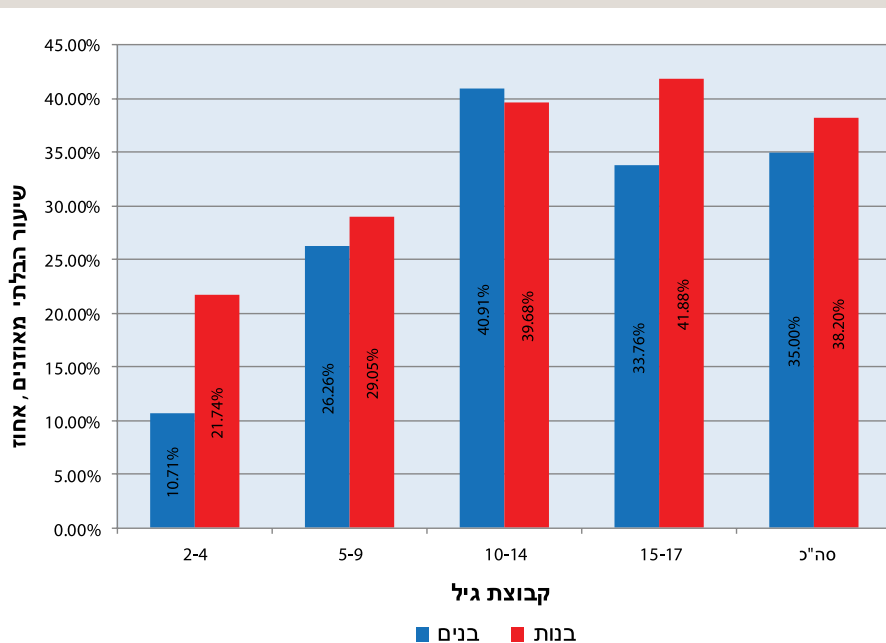
ניטור ומעקב:

1. שיעור המבקרים במרפאת סוכרת ילדים בקרב חולי סוכרת בני 2-17: לאור המורכבות של הניטור והטיפול בסוכרת בגיל הילדות והנעורים, מומלץ שהללו יבוצעו על ידי צוות רב תחומי המרוכז במרפאות סוכרת ייעודיות. המדד המתייחס לשיעור המבקרים במרפאת סוכרת ילדים (בקהילה או בבתי החולים) מגלם בתוכו את רוב מדדי הטיפול

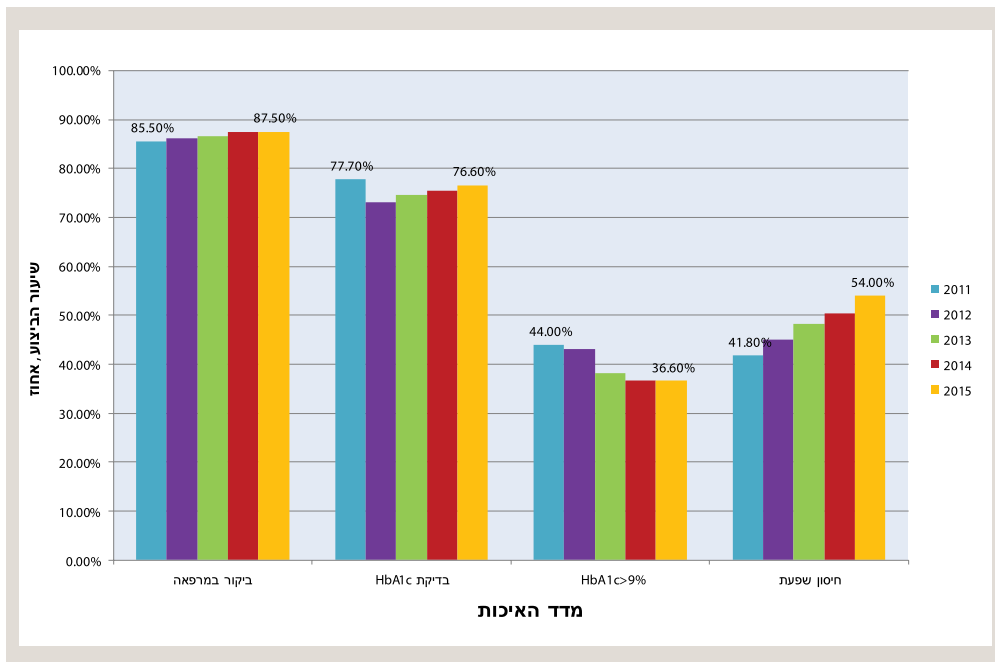
תרשים 10. שיעור ההימצאות של סוכרת בילדים ובני נוער עפ"י קבוצות גיל ומין, 2015



תרשים 11. שיעור חולי הסוכרת בגיל הילדות והנעורים שאינם מאוזנים ($HbA1c < 9\%$) עפ"י קבוצות גיל ומין, 2015



תרשים 12. שיעורי הביצוע של מדדי איכות בטיפול בסוכרת בילדים ובני נוער, 2011-2015



בסוכרת. זאת, מתוך הנחה שבמרפאות אלו ניתנים טיפול וניטור מיטביים ומקיפים ולכן ניתן לראות בהם "קופסה שחורה" מבחינת מדידת איכות הטיפול.

שיעור המבקרים במרפאת סוכרת ילדים עלה במעט עם השנים והגיע ל-87.5% בשנת 2015 (ראו תרשים 12 וטבלה 1). השיעור גבוה במיוחד בקרב ילדים צעירים ויורד עם גיל ההתבגרות, ללא הבדל ניכר בין המינים.

2. איזון רמות גלוקוז ברם

א. שיעור הביצוע של בדיקת HbA1c בחולי סוכרת בני 2-17: (לפחות פעם אחת בשנת המדד).

ב. שיעור בעלי רמת HbA1c גבוהה מ-9% בחולי סוכרת בני 2-17: רמת המוגלובין מסוכרת זו מגדירה סוכרת שאינה בשליטה.

שיעור הביצוע של בדיקת המוגלובין מסוכרת עלה במעט ב-4 השנים האחרונות והגיע ל-76.6% ב-2015. שיעור חולי הסוכרת הבלתי מאוזנים (רמות המוגלובין מסוכרת גבוהות מ-9%) ירד במהלך 5 השנים האחרונות מ-44% ל-36.6% (ראו תרשים 12 וטבלה 1). עם זאת, למעלה משליש מחולי הסוכרת בגיל הילדות והנעורים עדיין אינם מאוזנים. שיעור חולי הסוכרת הבלתי מאוזנים גבוה יותר בגיל הנעורים ביחס לגיל הילדות ובכנות לעומת בנים (38.2% לעומת 35% בהתאמה, ראו תרשים 11).

3. מניעת תחלואה זיהומית

א. שיעור קבלת חיסון נגד שפעת בחולי סוכרת בני 2-17: (פעם אחת בשנת המדד)

שיעור חיסון השפעת בקרב ילדים ובני נוער חולי סוכרת רשם עלייה יפה מ-41.8% ב-2011 ל-54% ב-2015 (ראו תרשים 12 וטבלה 1).

כיוונים לעתיד

מדד סוכרת מסכם (Composite)

על אף שמעריך מדדי הסוכרת בתכנית המרדים הוא מקיף ביותר, חישוב שיעורי הביצוע נעשה עבור כל מדד ומדד בנפרד. שיטת מדידה זו אינה משקפת את שיעור חולי הסוכרת המקבלים את מכלול ההתערבויות המגדירות ניטור וטיפול מיטבי במחלה. מדד איכות מסכם (Composite) משקלל לציון אחד את הביצוע של מספר מדדי איכות עבור

טבלה 1. ריכוז שיעורי הביצוע של מדדי איכות הטיפול בסוכרת, התכנית הלאומית למדדי איכות לרפואת הקהילה בישראל 2011-2015

שנת המדד	2011	2012	2013	2014	2015
שיעור ההימצאות של סוכרת בקרב בני 18 ומעלה	9.1%	9.5%	9.6%	9.7%	9.7%
שיעור הביצוע של בדיקת HbA1c בחולי סוכרת בני 18 ומעלה	89.7%	89.0%	89.6%	89.7%	90.1%
שיעור בעלי רמת HbA1c מאוזנת בחולי סוכרת בני 18-84	-	63.2%	64.3%	66.4%	67.6%
שיעור בעלי רמת HbA1c גבוהה מ-9% בחולי סוכרת בני 18 ומעלה	13.6%	12.4%	12.2%	11.6%	11.0%
שיעור הביצוע של בדיקות עיניים בחולי סוכרת בני 18-84	-	76.6%	74.3%	75.1%	75.8%
שיעור הביצוע של בדיקות לאיתור חלבון בשתן בחולי סוכרת בני 18-84	74.4%	76.3%	77.8%	79.0%	80.2%
שיעור התייעוד של GFR בחולי סוכרת בני 18-84	91.1%	90.7%	91.3%	91.3%	91.7%
שיעור חולי סוכרת עם פגיעה כלייתית בני 18-84	31.5%	29.9%	30.1%	30.5%	31.0%
שיעור הטיפול ב-ACEI/ARB בחולי סוכרת עם פגיעה כלייתית בני 18-74	76.4%	77.9%	76.8%	76.3%	75.7%
שיעור התייעוד של מדידות לחץ דם בחולי סוכרת בני 18 ומעלה	90.5%	89.6%	91.1%	90.6%	91.5%
שיעור בעלי לחץ דם נמוך או שווה ל-90/140 ממ"מ כ" בחולי סוכרת בני 18 ומעלה	82.3%	83.4%	83.7%	83.7%	83.7%
שיעור הביצוע של בדיקת כולסטרול בחולי סוכרת בני 18 ומעלה	90.7%	90.3%	90.8%	90.5%	90.6%
שיעור בעלי רמת LDL נמוכה או שווה ל-100 מ"ג/ד"ל בחולי סוכרת בני 18 ומעלה	63.4%	63.8%	63.8%	63.2%	64.3%
שיעור התייעוד של מרכיבי BMI בחולי סוכרת בני 18 ומעלה	86.0%	86.6%	88.0%	87.7%	89.2%
שיעור קבלת חיסון נגד שפעת בחולי סוכרת בני 18 ומעלה	55.5%	57.5%	61.2%	62.2%	62.9%
שיעור קבלת חיסון נגד פניאומוקוק בחולי סוכרת בני 65-74	81.8%	83.9%	85.3%	85.6%	85.4%
שיעור ההימצאות של סוכרת בקרב בני 2-17	0.10%	0.11%	0.11%	0.12%	0.12%
שיעור המבקרים במרפאת סוכרת ילדים בקרב חולי סוכרת בני 2-17	85.5%	86.1%	86.5%	87.5%	87.5%
שיעור הביצוע של בדיקת HbA1c בחולי סוכרת בני 2-17	77.7%	73.0%	74.5%	75.4%	76.6%
שיעור בעלי רמת HbA1c גבוהה מ-9% בחולי סוכרת בני 2-17	44.0%	43.1%	38.2%	36.7%	36.6%
שיעור קבלת חיסון נגד שפעת בחולי סוכרת בני 2-17	41.8%	45.1%	48.3%	50.3%	54.0%

אותו פרט, ולכן יכול לשקף בצורה טובה יותר את הטיפול הכולל בחולה. קיימות מספר שיטות לשקלול מדדי איכות בודדים לכדי מדד מסכם. אלו נבדלות זו מזו במשקל שניתן לכל מדד איכות, בהכללת מדדי תהליך לעומת מדדי תוצאי ביניים ובשיטת החישוב של הציון המשוקלל. בימים אלו מבוצע מחקר (ראה גם להלן) שמטרתו לבדוק מספר מדדי סוכרת מסכמים ואת מידת התאמתם לתוצאי בריאות (תחלואה קרדיוסקולרית, מחלה כלייתית, קטיעות גפיים, רטינופתיה ועיוורון ותמותה) ברמת הפרט. במידה וימצא מדד איכות מסכם אשר מנבא היטב את תוצאי הבריאות, הוא עשוי להיכלל במסגרת התכנית הלאומית למדדי איכות בקהילה.

מדדי סוכרת בקרב חולים הסובלים מתחלואה נפשית

ביולי 2015 נכנסה לתוקף הרפורמה בבריאות הנפש, אשר העבירה את האחריות הביטוחית לתחום בריאות הנפש ממשדד הבריאות לקופות החולים. לאור זאת, החל משנת המדד 2016 התווסף לתכנית המדדים תחום חדש: מדידת איכות הטיפול הרפואי בבריאות הנפש בקהילה.

בקרב חולים הסובלים מתחלואה נפשית קשה (סכיופריניה, הפרעה סכיואפאקטיבית והפרעה דו-קוטבית) קיים שיעור הימצאות גבוה של השמנת יתר, כמו גם של סוכרת, על סיבוכיה. תחלואה עודפת זו היא רב סיבתית ונובעת, בין היתר, מחוסר הקפדה על אורח חיים בריא, מצב חברתי-כלכלי נמוך ותופעות לוואי של הטיפול התרופתי האנטי-פסיכוטי. חולים עם הפרעה נפשית קשה סובלים פעמים רבות גם מתת אבחון של סוכרת ומאיוון תת מיטבי של המחלה. סוכרת וסיבוכיה מהווים גורם משמעותי לתחלואה ולתמותה עודפות בקרב אוכלוסיית חולים זו. לאור זאת, החל משנת המדד 2016, פולחו חלק ממדדי הסוכרת וההשמנה לאוכלוסיית הסובלים מתחלואה נפשית קשה, בנוסף לפילוח המקובל לפי קבוצות גיל, מין, ומצב חברתי-כלכלי.

מחקרים מלווים

במסגרת תכנית המדדים נערכים מחקרים מלווים שמטרתם בחינה של סוגיות חשובות הקשורות לפעילות התכנית. אחד המחקרים המלווים הניו מחקר התוצאים. מטרת המחקר הייתה להעריך האם לאורך השנים נצפה שיפור באיכות הטיפול בסוכרת, כפי שמשקף בעמידה במדדי האיכות של תכנית המדדים הלאומית, והאם השיפור באיכות הטיפול לווה בשיפור במצב הבריאות של חולי הסוכרת בישראל. המחקר נערך במתווה של מחקר אקולוגי ברמה הלאומית והתייחס לחולי סוכרת בגילאי 18-74. הערכת המגמות בביצוע מדדי האיכות התבססה על נתוני המבוטחים בארבע קופות החולים בשנים 2002-2010. בנוסף לבדיקת המגמה עבור כל מדד איכות בנפרד חושב השיפור בביצוע מדדי האיכות כממוצע פשוט ביניהם. תוצאי הבריאות שנבדקו היו שיעורי הפגיעה באיברי מטרה (כולל פגיעה כליתית, עינית וקטיעת גפיים תחתונות), אישפוזים בעטייה של מחלת הסוכרת ותמותה מהמחלה. מידע על תוצאי הבריאות הנבחרים נאסף ממשדד הבריאות (אישפוזים, קטיעות), משרד הרווחה (עיוורון), המרכז הלאומי לבקרת מחלות (אי ספיקת כליות סופנית וריאליזה) והלשכה המרכזית לסטטיסטיקה (תמותה). נעשה שימוש במודלים של רגרסיה לינארית לצורך הערכת המגמות בתוצאים, ונבדק האם חל שינוי במגמה ארבע שנים לאחר תחילת מדידת האיכות בסוכרת (החל מ-2006). במהלך השנים 2010-2002 נצפה שיפור בשיעורי הביצוע של כמעט כל מדדי האיכות לטיפול בסוכרת, כאשר השיפור בשיעור הביצוע הממוצע עבור כלל המדדים היה מ-52.8% בשנת 2003 ל-75.3% ב-2010. במקביל נצפה לאורך התקופה שיפור במרבית מדדי התוצאה שנבחנו. כאשר נבדקו מגמות השיפור במדדי התוצאה נצפתה האצה מובהקת סטטיסטית במגמת השיפור לאחר שנת 2006 עבור קטיעת גפיים תחתונות בקרב גברים ותמותה באוכלוסייה הערבית. תוצאות המחקר תומכות בהנחה כי לשיפור איכות הטיפול בסוכרת בקהילה השפעה על בריאות הציבור וצמצום פערים באוכלוסייה.

כדי לאשש מסקנה זו נערך בימים אלו מחקר מלווה נוסף, במערך של מחקר עוקבה היסטורי, הבדק את הקשר בין עמידה במדדי האיכות בתחום הסוכרת לבין תוצאי הבריאות (תחלואה קרדיוסקולרית, מחלה כליתית, קטיעות גפיים, רטינופתיה ועיוורון ותמותה) ברמה הפרטנית. המחקר בודק את הקשר הן עבור כל מדד איכות בנפרד והן עבור מדדים מסכמים (Composite). בנוסף, המחקר בודק מדדים מסוג Patient reported outcomes ואת הקשר ביניהם לבין מדדי איכות קיימים, במטרה לבדוק את התאמתם לשימוש עינדי בתכנית המדדים.

סיכום

התכנית הלאומית למדדי איכות לרפואת הקהילה בישראל שמה לה כיעד לספק לציבור ולקובעי המדיניות מידע על איכות הטיפול הרפואי הניתן על ידי קופות החולים, במטרה לשפר ולהיטיב את השירות הרפואי הניתן לתושבי ישראל. התכנית מאופיינת בשיתוף פעולה בין מנהלת התכנית וארבע קופות החולים ובכיסוי מלא כמעט של אוכלוסיית ישראל. נתוני התכנית נגזרים על פי אלגוריתמים אחידים בצורה אנונימית מהמערכות הממוחשבות של קופות החולים. שיעורי הביצוע של המדדים מפורסמים במסגרת דו"ח שנתי ברמה הלאומית ומפולחים על פי קבוצות גיל, מין ומצב חברתי-כלכלי.

התכנית כוללת מערך מקיף ביותר של מדדי איכות בתחום הסוכרת באוכלוסייה הבוגרת (מגיל 18 ומעלה) ובאוכלוסיית

הילדים והנוער (גיל 12-17). מדדי האיכות בסוכרת כוללים מדד תחלואה, העוקב אחר שיעורי ההימצאות של סוכרת באוכלוסייה, ומדדי איכות הטיפול הרפואי בסוכרת המתמייחים לאיון רמות הגלוקוז בדם, סיבוכי סוכרת, תחלואה נלווית שכיחה ומניעת תחלואה זיהומית.

במהלך השנים נרשם שיפור בשיעורי הביצוע של מרבית מדדי האיכות בתחום הסוכרת. במקביל חל שיפור במרבית התוצאים של סוכרת, בעיקר שיעור הסיבוכים ארוכי הטווח. פילוח ביצועי המדדים על פי קבוצות גיל, מין ומצב חברתי-כלכלי כמו גם המעקב לאורך זמן אחר שיעורי הביצוע, מאפשרים להצביע על קבוצות אוכלוסייה ותחומים הדורשים התערבות ושיפור.

כדי לשמור על הלגיטימיות והרלוונטיות של מערך המדדי הסוכרת הוא עבר במהלך השנים עדכון ושיפור בהתאם לעדויות המדעיות ולקווים המנחים העדכניים. בשנה הקרובה תורחב היריעה על ידי הטמעת מדדי עורך משקל והשמנה ויפולחו מספר מדדי סוכרת קיימים לאוכלוסיית הסובלים מתחלואה נפשית קשה. כמו כן, נבחנת האפשרות של שימוש במדד איכות מסכם המשקף את מכלול ההתערבויות אותו מקבל החולה הסוכרתי.

ד"ר מיכל קריג, בית הספר לבריאות הציבור, האוניברסיטה העברית - הדסה, התכנית הלאומית למדדי איכות
לרפואת הקהילה בישראל

פרופ' אריה בן-יהודה, התכנית הלאומית למדדי איכות לרפואת הקהילה בישראל, האגף הפנימי, המרכז הרפואי הדסה
והאוניברסיטה העברית, ירושלים

פרופ' אורלי מנור, בית הספר לבריאות הציבור, האוניברסיטה העברית - הדסה, התכנית הלאומית למדדי איכות
לרפואת הקהילה בישראל

(רשימה ביבליוגרפית)

1. Available at: <http://www.israelhpr.org.il/1043/470.htm> Accessed 24/04/17
2. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. The New England Journal of Medicine 2008, 359: 1577-1589. Available at: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0806470> Accessed 24/04/17
3. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. The New England Journal of Medicine 2008, 358: 2545-2559. Available at: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0802743> Accessed 24/04/17
4. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al for the VADT Investigators. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. The New England Journal of Medicine 2009, 360: 129-139. Available at: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0808431> Accessed 24/04/17
5. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. The New England Journal of Medicine 2008, 358: 2560-2572. Available at: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0802987> Accessed 24/04/17
6. רז א. יעדי מטרה לאיון סוכרת - המלצות 2016. נייר עמדה. ההסתדרות הרפואית בישראל, המכון לאיכות ברפואה 2016. Available at: https://www.ima.org.il/userfiles/image/Ne60_diabetes.pdf Accessed 24/04/17
7. Fang HJ, Zhou YH, Tian YJ, Du HY, Sun YX, Zhong LY. Effects of intensive glucose lowering in treatment of type 2 diabetes mellitus on cardiovascular outcomes: A meta-analysis of data from 58,160 patients in 13 randomized controlled trials. International Journal of Cardiology 2016, 218: 50-58. Available at: [http://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(16\)30869-5/fulltext](http://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(16)30869-5/fulltext) Accessed 24/04/17
8. ADA-American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2017. The Journal of Clinical and Applied Research and Education 2017, 40(1). Available at: http://professional.diabetes.org/sites/professional.diabetes.org/files/media/dc_40_s1_final.pdf Accessed 24/04/17
9. Israel Ministry of Health and the Israel Society for Nephrology and Hypertension. Renal replacement therapy in Israel 1990-2010. ICDC-Israel Center for Disease Control 2013, Publication No. 350. Available at: http://www.health.gov.il/publicationsfiles/RTI1990_2010.pd Accessed 24/04/17
10. The ACCORD Study Group. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. The New England Journal of Medicine 2010, 362: 1575-1585. Available at: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1001286> Accessed 24/04/17
11. עדכון הנחיות לטיפול בהיפרליפידמיה-2014. ההסתדרות הרפואית בישראל, החברה לחקר מניעה וטיפול בטרשת עורקים. Available at: <http://www.ias.org.il/hyperlipidemia2014.pdf> Accessed 24/04/17
12. ADA-American Diabetes Association. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KGMM, Zimmet PZ, et al. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. Diabetes Care 2016, 39(6): 861-877. Available at: <http://care.diabetesjournals.org/content/39/6/861> Accessed 24/04/17
13. תדריך חיסונים 2017. משרד הבריאות, שירותי בריאות הציבור, המחלקה לאפידמיולוגיה. Available at: https://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/PH/epidemiology/td/docs/tadrich_Chisunim.pdf Accessed 24/04/17

חשוב לזכור - מדידת איכות הטיפול בסוכרת בקהילה

1. התוכנית הלאומית למדדי איכות לרפואת הקהילה שמה לה כיעד לספק לציבור ולקובעי המדיניות מידע על איכות הטיפול הרפואי הניתן על ידי קופות החולים, במטרה לשפר ולהיטיב את השירות הרפואי הניתן לתושבי ישראל.
2. הנתונים מועברים מארבע קופות החולים למנהלת התוכנית הלאומית למדדי איכות בצורה אנונימית ומוצגים בפילוח לפי מין, גיל ומצב חברתי-כלכלי.
3. המערך המקיף של מדדי האיכות בתחום הסוכרת מהווה את "ספינת הדגל" של תכנית המדדים.
4. במבוגרים בני 18 ומעלה מערך מדדי האיכות בסוכרת כולל 4 תחומים:
 - א. איזון רמות הגלוקוז בדם - ניטור ואיזון רמות ההמוגלובין המסוכר.
 - ב. ניטור וטיפול בסיבוכים ארוכי טווח - רטינופתיה סוכרתית ומחלת כליות כרונית.
 - ג. תחלואה נלווית שכיחה - השמנת יתר, דיסליפידמיה ויתר לחץ דם.
 - ד. מניעת תחלואה זיהומית - חיסונים נגד שפעת ופנאמוקוק.
5. בקרב ילדים ונוער (גיל 2-17) נמדדים שיעורי ההימצאות של סוכרת, האיזון של רמות גלוקוז בדם, פרופורציית החולים המופנים למעקב במרפאות יעודיות לסוכרת ומתן חיסון נגד שפעת.
6. אוכלוסיית חולי הסוכרת המבוגרים בארץ מוגדרת בהסתמך על נתונים פרמקולוגים ומעבדתיים. משנת 2010 נצפתה עלייה מתמדת בשיעור ההימצאות של סוכרת בקרב כלל האוכלוסייה (מ. 5.9% ב-2010 ל-6.7% ב-2015) ובקרב האוכלוסייה הבוגרת (מ. 8.7% ב-2010 ל-9.7% ב-2015).
7. נכון ל-2015 אוכלוסיית חולי הסוכרת המבוגרים מונה למעלה מ-488,000 איש ואישה. שיעור ההימצאות של סוכרת עולה עם הגיל, והוא גבוה יותר בגברים ובאוכלוסייה במצב חברתי-כלכלי נמוך.
8. מערך מדדי האיכות בתחום הסוכרת במבוגרים כולל את המדדים הבאים (בסוגריים מצויין שיעור הביצוע של המדד נכון לשנת 2015):

א. איזון רמות גלוקוז בדם:

- i. שיעור החולים אשר ביצעו בדיקת המוגלובין מסוכרר לפחות פעם אחת בשנת המדד (90.1%).
- ii. פרופורציית החולים בני 18-84 בעלי רמות המוגלובין מסוכרר מאזנות. יעד האיזון מותאם לגיל החולה וותק המחלה (67.7%).
- iii. פרופורציית החולים הסובלים מסוכרת בלתי מאוזנת, המוגדרת עפ"י רמת המוגלובין מסוכרר גבוהה מ-9% (11%).

ב. סיבוכים ארוכי טווח:

- i. שיעור הביצוע של בדיקות עיניים בחולי סוכרת (75%).
- ii. שיעור הביצוע של בדיקות לאיתור חלבון בשתן (80.2%).
- iii. שיעור התייעוד של EGFR/GFR (91%).
- iv. שיעור חולי סוכרת בני 18-84 עם פגיעה כלייתית, המוגדרת כהפרשת חלבון בלתי תקינה בשתן 1/או ירידה ב-EGFR/GFR מתחת ל-60 מ"ל/דקה/1.73 מ² (31%).
- v. שיעור הטיפול בתרופות ממשפחת ה-ACE-I/ARBs בחולי סוכרת עם פגיעה כלייתית בני 18-74 (75.7%).

ג. מחלות נלוות:

1. יל"ד

1. שיעור התייעוד של מדידות לחץ דם (91%).

2. שיעור בעלי לחץ דם נמוך או שווה ל-140/90 ממ"מ כ" (83.7%).

11. דיסליפדמיה

1. שיעור הביצוע של בדיקת רמות כולסטרול (90%).

2. שיעור בעלי רמת LDL נמוכה או שווה ל-100 מ"ג/ד"ל (64% בלבד).

111. השמנת יתר

1. שיעור התייעוד של מרכיבי BMI (89.2%).

2. ב-2016 נמדדו לראשונה שיעורי ההימצאות של עודף משקל, השמנת יתר והשמנת יתר חולנית בקרב חולי סוכרת בני 20-64, ושיעור ההימצאות של השמנת יתר בקרב חולי סוכרת בני 65-84.

ד. מניעת תחלואה זיהומית:

1. שיעור קבלת חיסון נגד שפעת בקרב חולי סוכרת בני 18 ומעלה (62.9%).

11. שיעור קבלת חיסון נגד פניאומוקוק בחולי סוכרת בני 65-74 (85.4%).

9. אוכלוסיית חולי הסוכרת בגילאי הילדות והנעורים מוגדרת בהסתמך על רכישת תכשירי אינסולין.

שיעור ההימצאות של סוכרת בקרב ילדים ובני נוער עלה במעט במהלך השנים וב-2015 עמד על 0.12%. השיעור עולה עם הגיל ודומה בבנים ובנות.

10. מערך מדדי האיכות בתחום הסוכרת ילדים ובני נוער כולל את המדדים הבאים (בסוגריים מצויין

שיעור הביצוע של המדד נכון לשנת 2015):

א. שיעור המבקרים במרפאת סוכרת ילדים (87.5%). השיעור גבוה בקרב ילדים צעירים ויורד עם גיל ההתבגרות.

ב. שיעור החולים אשר ביצעו בדיקת המוגלובין מסוכרר לפחות פעם אחת בשנת המדד (76.6%).

ג. פרופורצית החולים הסובלים מסוכרת בלתי מאוזנת, המוגדרת עפ"י רמת המוגלובין מסוכרר גבוהה מ-9% (36.6%).

ד. שיעור קבלת חיסון נגד שפעת בקרב ילדים ובני נוער חולי סוכרת (54%).

11. במטרה לשמור על הלגיטימציה והרלוונטיות של תוכנית המדדים, מערך מדדי האיכות בסוכרת עובר עדכון מתמיד, כך שיהיה בהלימה לקווים המנחים הרלוונטיים והפרסומים הרפואיים העדכניים.

12. על אף שברוב מדדי האיכות בתחום הסוכרת נרשם שיפור בשיעור הביצוע במהלך השנים, פילוח שיעורי הביצוע על פי קבוצות גיל, מין ומצב חברתי-כלכלי מאפשר איתור של קבוצות אוכלוסייה להתערבות, אשר הטיפול בהן עדיין טעון שיפור.

הנטל הכלכלי של מחלת הסוכרת

ד"ר אורלי טמיר

סוכרת היא מחלה כרונית נפוצה באוכלוסיה ושכיחותה גוברת והולכת בעשורים האחרונים במדינות מתפתחות ומפותחות כאחד¹. היקף התחלואה והתמותה הקשורות בסוכרת, כמו גם כניסתן של טכנולוגיות חדשות לטיפול השוטף ושינויים בניהול הטיפול במחלה, מלוות בעלויות רבות, ישירות ועקיפות, היוצרות נטל כלכלי משמעותי על המטופל, מערכת הבריאות והחברה בכללותה.

על-פי ההערכה העדכנית ביותר של הפדרציה הבין-לאומית לסוכרת (International Diabetes Federation)¹, בשנת 2017 ההוצאה על שירותי בריאות בגין מחלת הסוכרת באוכלוסיה הבוגרת (גילאי 20–79) ברחבי העולם עמדה על כ-727 מיליארד דולר. נתון זה משקף עלייה של למעלה מפי 3 במהלך העשור האחרון, כאשר בשנת 2016 ההוצאה עמדה על 232 מיליארד דולר. התחזית לשנת 2045, בהתחשב בשינויים הצפויים בדמוגרפיה ובעיור, היא המשך מגמת העלייה של 7% בהוצאות לכ-776 מיליארד דולר. הוצאות אלו מתייחסות לכלל הטיפול הרפואי בסוכרת, ללא קשר לגורם המממן.

מרכיבי עלות מחלת הסוכרת

מרכיבי עלות מחלת הסוכרת משתייכים לשתי קבוצות מרכזיות²⁻⁴: עלויות ישירות ועלויות עקיפות של המחלה. ככלל, עלויות ישירות מתייחסות לעלויות רפואיות ולא רפואיות הכרוכות בזיהוי, טיפול, מניעה, שיקום וטיפול ארוך-טווח, הנובעות מן המחלה. העלויות העיקריות הן: ביקורים אצל רופא משפחה, רופא מקצועי, ייעוץ תזונתי וסוציאלי, תרופות, אביזרים לניטור עצמי, ביקורים בחדר מיון, אשפוז והוצאות נסיעה למקום קבלת השירות הרפואי. עלויות עקיפות מתייחסות לפגיעה בפריון וביצרנות בשל תחלואה ותמותה, לרבות ירידה בתעסוקה בשל מוגבלות וגמלה בגין אחוזי נכות.

עבודות שבוצעו במדינות שונות מלמדות לגבי עלויות של מרכיבי ההוצאה הכספית השונים ולגבי שינויים בהוצאה שחלו לאורך השנים. כך, למשל, סדרת עבודות שבוצעה בארה"ב בשני העשורים האחרונים מדגימה עלייה בסך עלות מחלת הסוכרת (Total cost of illness), מ-98 מיליארד דולר בשנת 1997⁵ ל-327 מיליארד דולר בשנת 2017². מתוך סך עלות המחלה, היקף העלויות הישירות עלה באותן שנים מ-45%⁵ ל-72%², בהתאמה. על-פי האגודה האמריקאית לסוכרת שביצעה עבודות אלה, מגמה זו משקפת עלייה בשכיחות המחלה, עלייה בעלויות של שירותי בריאות, כולל כניסתן של טכנולוגיות חדשות ועלייה בצריכה של שירותים ושינויים דמוגרפיים.

הוצאה על תרופות

מעבודות שהתפרסמו בשנים האחרונות עולה כי ההוצאה על תרופות נעה סביב חמישית עד שליש מסך העלויות הישירות של הטיפול בסוכרת. כך, באוסטרליה בשנים 2008/9 ההוצאה על תרופות עמדה על 33%, בקטלוגיה שבספרד בשנת 2011 על 30%⁶, בארה"ב ב-2017 על 30%², באיטליה ב-2010 על 29.5%⁷, בצרפת ב-2010 על 27%², באירלנד ב-2000/1999 על 25%⁸, באנגליה על 23%⁷ ובגרמניה ב-2010 על 19.5%⁷. מדינות מעט חריגות הן נורבגיה וישראל, בהן ההוצאה על תרופות לסוכרת הגיעה ל-43% בקירוב³ ול-39%⁹, בהתאמה, מהעלויות הישירות של הטיפול במחלה. בעוד ההוצאה על תרופות היא מרכיב משמעותי בסך עלות המחלה, קיים שוני בשיטת הכללת התרופות בחישוב העלויות בין העבודות הללו, דבר אשר עשוי להסביר חלק מן ההבדלים הגדולים באחוז ההוצאה על תרופות.

בפרסום מטעם מרכז המידע של שירותי הבריאות הלאומיים (National Health Services) באנגליה לתקופה של 10 שנים בין 2007/8 ל-2017/18, מוצגות מגמות ברישום וניפוק תרופות לסוכרת הכלולות ברשימת התרופות המאושרות במימון ציבורי¹⁰. לפי דו"ח זה, לאורך כל התקופה המדווחת חלה עלייה של 71.4% בהוצאה על תרופות, מ-591 מיליון ליש"ט בשנת 2007/8 למיליארד ו-12 מיליון ליש"ט (1,012 מיליון) בשנת 2017/18. עלייה זו נובעת מעלייה אבסולוטית במספר המרשמים ומבטאה את מחירם היחסית גבוה של אנאלוגים של אינסולין ותרופות חדשות הנכללות בהדרגה ברשימת התרופות. בנוסף, נתונים בדו"ח מדגימים עלייה של פי 2.3 בהוצאה על מרשמים למטפורמין לאורך כל התקופה המדווחת. עלייה משמעותית זו משקפת עלייה בשכיחות המחלה וכן הטמעה מזה כמה שנים של המלצות המכון הלאומי באנגליה לבריאות ולמצוינות ברפואה (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) לטיפול במטפורמין כתרופת הבחירה הראשונה בסוכרת. כל זאת, בתקופה בה מחיר התרופה אינו משתנה ואולי אף פוחת.

עלות הטיפול בסיבוכי מחלת הסוכרת

במדינות מפותחות ובמדינות מתפתחות, כרבע עד מחצית מסך העלויות הישירות לטיפול בסוכרת נובעים מסיבוכי המחלה הכרוניים^{11,2}. בעבודה שבוצעה באירלנד נמצא שעלויות הטיפול בחולי סוכרת עם סיבוכים מיקרו ומאקרוסקולריים גבוהות פי 1.8 ופי 2.9, בהתאמה, לעומת חולי סוכרת ללא סיבוכים. סיבוכים מיקרוסקולריים כוללים פגיעה בראייה, בתפקוד הכליות ובתחושה העצבית, ואילו סיבוכים מאקרוסקולריים כוללים שבץ מוח והתקף לב. עוד נמצא כי הופעת סיבוכים מיקרו ומאקרוסקולריים גם יחד מעלה פי 3.8 את עלות הטיפול בחולי הסוכרת⁸. הסיבוך בעל המשקל הגבוה ביותר בהוצאות הכספיות הישירות והעקיפות בסוכרת הוא מחלה קרדיוסקולרית, וזאת בשל ההוצאות הגבוהות הכרוכות בטיפול הרפואי במחלה קרדיוסקולרית ובשל נכות הגורמת לפגיעה ביצרנות, בעיקר בגין העדרויות מהעבודה ובשל תמותה מוקדמת¹².

אשפוזים

אשפוז בבית חולים הוא מרכיב בטיפול הרפואי הכרוך בעלות יחסית גבוהה. משך האשפוז בבית חולים של חולה סוכרת הוא, על-פי רוב, ממושך יותר ביחס לאדם ללא סוכרת, וזאת בעיקר בשל סיבוכי הכרוניים של המחלה. מנתונים שנאספו במדינות רבות עולה שאשפוז מהווה את המרכיב המרכזי של העלויות בגין סוכרת - כשליש עד שני שלישי בקירוב מהעלויות הישירות של המחלה^{2,4,8}.

עלויות עקיפות

העלויות העקיפות של מחלת הסוכרת לרוב אינן מורגשות במערכת הבריאות כי אם במערכות סוציאליות אחרות. עלויות אלו מתייחסות בעיקר לפגיעה בפיריון בשל העדרויות מהעבודה ונכות. מסקירה של מחקרים שונים עולה שהעלויות העקיפות מהוות 25%-64% מסך עלות המחלה¹³.

בארה"ב, העלויות העקיפות לשנת 2017 הוערכו בכ-90 מיליארד דולר, סכום המהווה 28% מתוך סך העלויות הקשורות בסוכרת (עלויות ישירות ועקיפות)². נתון גבוה יותר (41%) התקבל מדנמרק לגבי שנת 2011¹⁴. העלויות העקיפות של מחלת הסוכרת כוללות גם הפסד שנגרם לחברה בגין תמותה מוקדמת. להערכת הפרדציה הבין-לאומית לסוכרת, בשנת 2017 נפטרו מסוכרת כ-4 מיליון איש בין הגילאים 20-79 ברחבי העולם, כאשר 46.1% מתוכם הם בגילאים עד 60. חשוב לציין שהערכה זו, גבוהה ככל שתהיה, היא כנראה תת-אומדן, שכן לא קיימת אחידות בריווח לגבי סיבת מות.

עלויות מחלת הסוכרת על פני משך החיים

העלות של חולה סוכרת על פני משך חייו תלויה בגיל אבחון המחלה, בעלויות הטיפול במחלה ובהשפעה של המחלה על תוחלת החיים. מחקר אמריקאי¹⁵ מצביע על עלויות רפואיות עודפות של חולה סוכרת על פני משך חייו, של כ-36 אלף דולר לחולה המאובחן בגיל 65, עד עלויות של כ-125 אלף דולר לחולה המאובחן בגיל 40. אומדנים אלו ואחרים מהווים בסיס לחישובי כדאיות כלכלית של תוכניות למניעת סוכרת ולטיפול במחלה.

המשמעות הכלכלית של מניעת סוכרת

תוכניות למניעת סוכרת כוללות מרכיבים של שינוי בהרגלי חיים בתחומי פעילות גופנית, תזונה וירידה במשקל וכן טיפול תרופתי¹⁶. תוכניות אלו הוכחו כמסוגלות למנוע או לדחות הופעת סוכרת, והן מורידות את הסיכון להתפתחות המחלה בשלוש שנים ב-50%-58¹⁷. הכראיות הכלכלית של תוכניות כאלו תלויה בעלות ההפעלה של התוכנית, ביעילות של התכנית במניעה או בדחיית המחלה ובעלויות המיחסות למחלה ונחסכות. מחקר הדגל של תוכנית למניעת סוכרת בארה"ב (US Diabetes Prevention Program) כלל התערבות אינטנסיבית לשינוי אורחות חיים ועלה כ-1,400 דולר למשתתף¹⁷. מחקר מישראל¹⁸ בחן את התכנות תכנית מניעת סוכרת בקרב טרום-סוכרתיים והציע תוכנית התערבות בעלות של כ-8,000 ש"ח לשנה למשתתף. מחקר זה נקב בסכום חיסכון מהוון של כ-145,000 ש"ח בעלויות כוללות על פני שמונה שנים לכל מקרה של סוכרת אשר נמנע.

נתונים מישראל

בשנים האחרונות מדורגת מחלת הסוכרת בישראל כסיבת המוות השלישית/רביעית והיא הגורם ל-5%-6% לפחות מכלל הפטירות מדי שנה בשנים האחרונות¹⁹. פירוט סיבות המוות העיקריות לשנים 2000-2015 מופיע בתרשים מספר 1. מסקר הבריאות הלאומי שביצע המרכז הישראלי לבקרת מחלות בשנים 2007-2010 בקרב האוכלוסייה הבוגרת במדינה, עלה כי צריכת שירותי בריאות בקרב חולי סוכרת היא פי 2 מאשר באוכלוסייה ללא סוכרת. הברדל זה בא לידי ביטוי במספר הביקורים אצל רופא, ביקורים בחדר מיון ואשפוזים בבית חולים²⁰. נתון זה דומה להערכות מארה"ב^{21,22}.

עלויות למערכת

מבחינת עלויות, במחקר שבוצע ב"מכבי שירותי בריאות" על אוכלוסיית חולי הסוכרת מבוטחי הקופה בשנים 1999-2001 נבחנו ההוצאות על כלל האשפוזים, ביקורים אצל הרופא המטפל, ביקורים אצל רופא מומחה, טיפולים תרופתיים וטיפולים על-ידי אחות²². בהשוואת ההוצאות הישירות על חולה סוכרת להוצאה הממוצעת על מבוטח באותה קבוצת גיל ומין ללא סוכרת, נמצא כי אלו גבוהות בכ-53% בממוצע. בהטלה (אקסטרפולציה) לכלל חולי הסוכרת בישראל, הגיעה כלל עלות הטיפול הרפואי בשנת 2001 לכדי 12.4% מתקציב קופות החולים, כאשר העלויות המיוחסות לטיפול במחלת הסוכרת עצמה הוערכו ב-6.9%.

הערכה ישראלית שבוצעה על ידי ארגון Social finance Israel בשנת 2013¹⁸ מצביעה על עלויות שנתיות עורפות של חולה סוכרת בישראל: כ-5,500 ש"ח בעלויות רפואיות, 1,320 ש"ח בעלויות המוטלות על המוסד לביטוח לאומי, וכ-11,000 ש"ח עלויות עקיפות בגין פגיעה ביצרנות. שני התחשיבים הנ"ל נמצאים בהלימה עם ממצאים של מחקר עדכני, ראשון מסוגו במדינה, להערכת העלות הכוללת "שירותי בריאות כללית" והמוסד לביטוח לאומי ביחס לשנת 2013, ששימש כבסיס נתונים משותף של קופת החולים "שירותי בריאות כללית" והמוסד לביטוח לאומי ביחס לשנת 2013, ששימש להשוואה בין מבוטחי הקופה הבוגרים עם אבחנה של סוכרת לבין מדגם מותאם בגיל, מין ומגור של מבוטחים ללא אבחנה של סוכרת. תוצאות המחקר העלו כי הפגיעה השנתית הכוללת בשל התחלואה בסוכרת הייתה כ-8.5 מיליארד שקל. סכום זה מורכב מהוצאה עודפת על שירותי בריאות ופגיעה בתעסוקה ובפריון העבודה כתוצאה מהמחלה. התפלגות מרכיבי העלות מופיעה בתרשים מספר 2.

ההוצאה העודפת על שירותי בריאות עבור חולי הסוכרת עמדה על כ-3.5 מיליארד שקל. עוד נמצא כי העלות הממוצעת עבור שירותי בריאות שצורך חולה סוכרת הייתה גדולה פי 1.75 מההוצאה על מטופל דומה שאינו חולה בסוכרת. משמעות הנתונים היא שמתוך כלל ההוצאה לבריאות לבוגרים, ניתן היה לחסוך היקף של 14% מההוצאה - לו הייתה נמנעת רק התחלואה בסוכרת²³. עוד עלה במחקר כי הפגיעה השנתית הכוללת בתוצר הלאומי בשל התחלואה בסוכרת היא כ-5 מיליארד שקל. שיעור הלא-עובדים בקרב חולי סוכרת בגיל העבודה (עד גיל 65) עומד על 45% בהשוואה ל-35% בקרב אנשים שאינם חולים בסוכרת. מהמחקר עלה כי כתוצאה מאי-השתתפות בכוח העבודה בשל נכות מאבד המשק כ-1.9 מיליארד שקל. בנוסף מעידים הנתונים על פגיעה בתוצר הלאומי בשווי של כ-800 מיליון שקל בשל תמותה מוקדמת כתוצאה מהמחלה.

"תרומה" משמעותית לעלויות בישראל ניתן לזקוף לטיפול בדיאליזה הניתן במענה לאי-ספיקת כליות. טיפול זה הוא

ממושך, ניתן במכונים ייעודיים או ביחידות הדיאליזה בבתי חולים וגורם לפגיעה קשה באיכות החיים ולקיצור תוחלת החיים. מנתוני המאגר הישראלי לדיאליזה שפורסמו בשנת 2012 על-ידי האיגוד הישראלי לנפרולוגיה ולחץ דם והמרכז הלאומי לבקרת מחלות, עולה כי בין השנים 1990–2010 נצפתה עלייה פי 3 במספר החולים החדשים בטיפול בדיאליזה בגלל מחלת הסוכרת, שהיא עלייה ב-66% בשיעור החולים החדשים ל-100,000 תושבים באוכלוסייה. גם החלק היחסי של מחלת הסוכרת כגורם לאי ספיקת כליות סופנית (טיפול בדיאליזה מעל 90 יום) עלה בשנים אלו, מ-18% ל-42.7%, שהוא עלייה של 237.1%.²² עדות להכרה בעלויות הגבוהות הכרוכות בטיפול בדיאליזה ניתן לראות בקביעת אי-ספיקת כליות סופנית כאחת מ"המחלות הקשות" המתקצבות בנפרד בחוק ביטוח בריאות ממלכתי.

לאור העלויות הגבוהות וכחלק מהניסיון לשפר את מדדי התהליך בטיפול בסוכרת ותוצאי הבריאות של החולים, מונהגות בקופות החולים תוכניות שונות לניהול מחלת הסוכרת ולניצול יעיל יותר של משאבים. הטמעה של התוכניות בהיקף נרחב והפעלתן באופן מתמשך צפויות להניב פירות בטווח הארוך גם מבחינת ירידה בהוצאה הכספית, בפרט לאורה של התוכנית הלאומית למניעה וטיפול בסוכרת, שהושקה בארץ בשנת 2016.²⁴ תוכנית זו מובלת על ידי המועצה הלאומית לסוכרת, בשיתוף משרד הבריאות, קופות החולים, אנשי מקצוע ומומחים רבים. התוכנית מורכבת משמונה אסטרטגיות הכוללות יחד מעל 50 תחומי פעולה ובין יעדיה לטווח הבינוני והארוך הוא הפחתה בנטל הכלכלי של המחלה.

עלויות לפרט

בין כל העלויות הכרוכות במחלת הסוכרת, גם הפרט עצמו נושא בנטל. בישראל, נדרשים חולי סוכרת, כמו שאר המבוטחים, לשלם דמי השתתפות עצמית בגין שירותי בריאות, ובכלל זה בגין תרופות ואביזרים. מאחר שמדובר במחלה כרונית, מונהגת ביחס לטיפול בהם תקרה בהשתתפות העצמית עבור תרופות ואביזרים. תקרה זו מתייחסת לכלל התרופות שבסל שירותי הבריאות ולא רק ביחס לתרופות לטיפול במחלה הכרונית.²⁵ תקרת התשלום היא חודשית ומשתנה בין קופות החולים השונות, בהתאם לתוכנית הגבייה שאושרה לכל קופה על-ידי משרד הבריאות. נכון לשנת 2016, תקרה זו עומדת על 311–377 שקל לחודש.²⁶ חשוב לציין כי לחולים כרוניים מעל גיל פרישה המקבלים גמלת הבטחת הכנסה יש תקרה הנמוכה ב-50% מהתקרה הרגילה עבור חולה כרוני.²⁵ השתתפות עצמית מונהגת גם עבור שירותי בריאות אחרים, כגון ייעוץ על-ידי דיאטנית או ביקור אצל רופא מקצועי, ותשלום זה מתבצע מדי רבעון.²⁵

על אף שקיימת תקרת תשלומים, ממצאים מעבודות שונות מצביעים על כך שהתשלומים הללו מכבידים מאוד על חולים ממעמד חברתי-כלכלי נמוך. לדוגמה, מסקר מכון ברוקדייל אודות שביעות רצון הציבור ממערכת הבריאות בישראל שבוצע בשנת 2016 עולה כי 9% מהמשיבים שנוקדו לתרופות ויתרו על רכישתן בגלל המחיר. בקרב בעלי הכנסה בהמישון התחתון נמצא שיעור גבוה יותר של מוותרים על טיפול או על תרופה עקב המחיר לעומת בקרב בעלי הכנסה גבוהה יותר (14% לעומת 8% בהתאמה). בנוסף, בקרב חולים במחלה כרונית שיעור גבוה יותר של מוותרים על טיפול או על תרופה עקב המחיר לעומת אלה שאינם חולים במחלה כרונית (12% לעומת 8%).²⁷

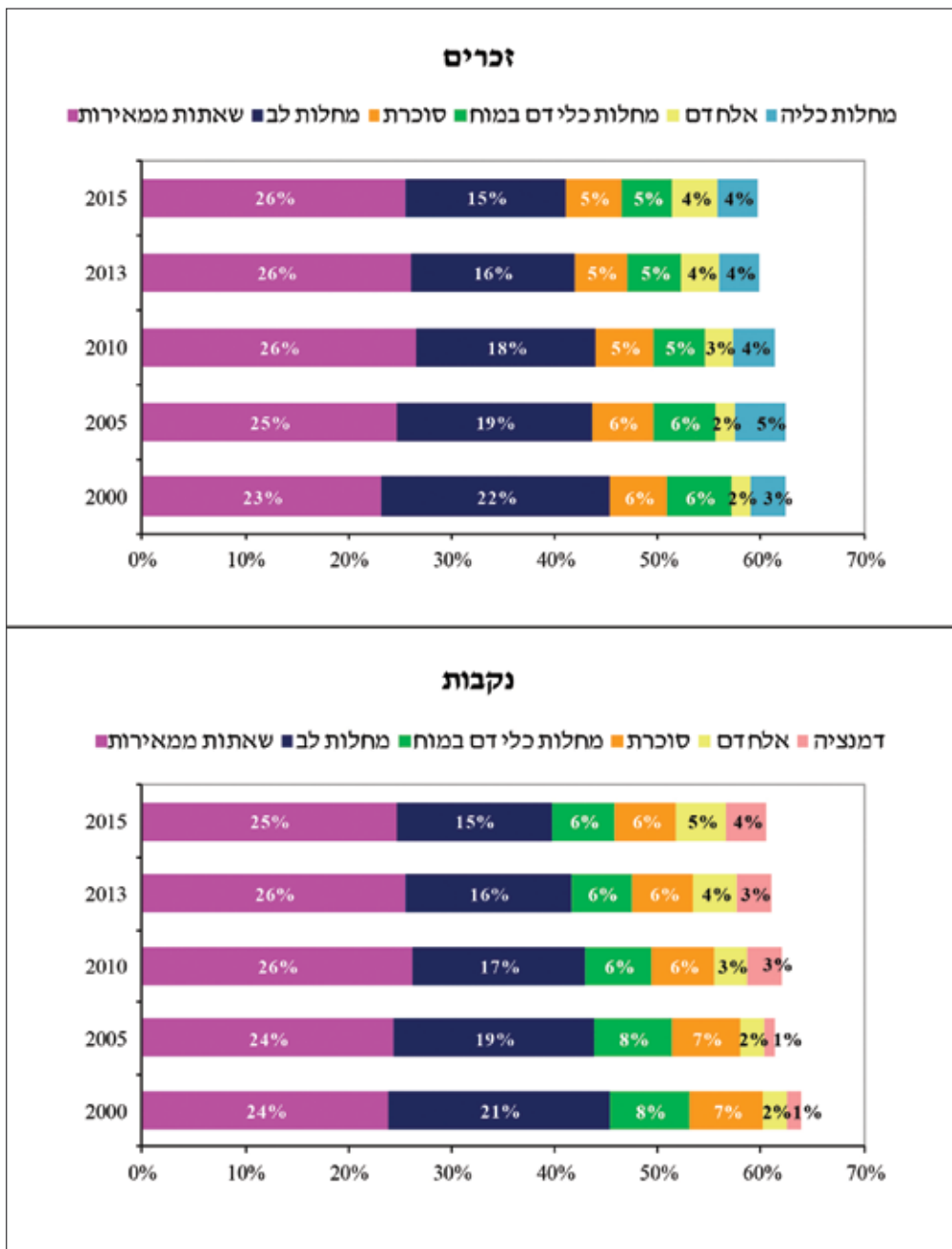
בסקר אוכלוסייה שבוצע בשנת 2014²⁸ נמצא כי שיעור המוותרים בגלל התשלום על טיפול רפואי או על תרופה מקרב החולים הכרוניים ומקרב בעלי הכנסה הנמוכה עמד בכל קבוצה על 15%. מקרב אלו שוותרו על תרופות בגלל תשלום, 47% ויתרו על תרופה למחלה כרונית. נתונים אלה מחייבים תשומת לב יתרה בפרט לאור הקשר שבין רמה חברתית-כלכלית לבין שכיחות מחלת הסוכרת ואיזון המחלה.

בעבודה אחרת נמצא שההוצאות על תרופות מטילות נטל משמעותי על משפחות רבות של מעוטי הכנסה ושל קשישים,²⁹ קבוצות ששיעור חולי הסוכרת בקרבן עלתה לאורך השנים האחרונות ומהווה נטל גובר על האוכלוסייה. כך, בשנת 2015, המימון הפרטי עמד על 35% מכלל ההוצאה הלאומית לבריאות בשנה זו.³⁰ בהסתכלות על הנטל הכלכלי של מחלת הסוכרת על הפרט ומשק הבית שלו, חשוב להתייחס גם ליכולת ההשתכרות. מנתונים לגבי ההכנסה השנתית הממוצעת של אדם עם סוכרת עובד, נמצא כי היא נמוכה ב-10% מזו של אדם מותאם בגיל, מין ומגזר ללא סוכרת. נתון זה מבטא פער הכנסה של כ-12,000 שקל לשנה בממוצע.⁹

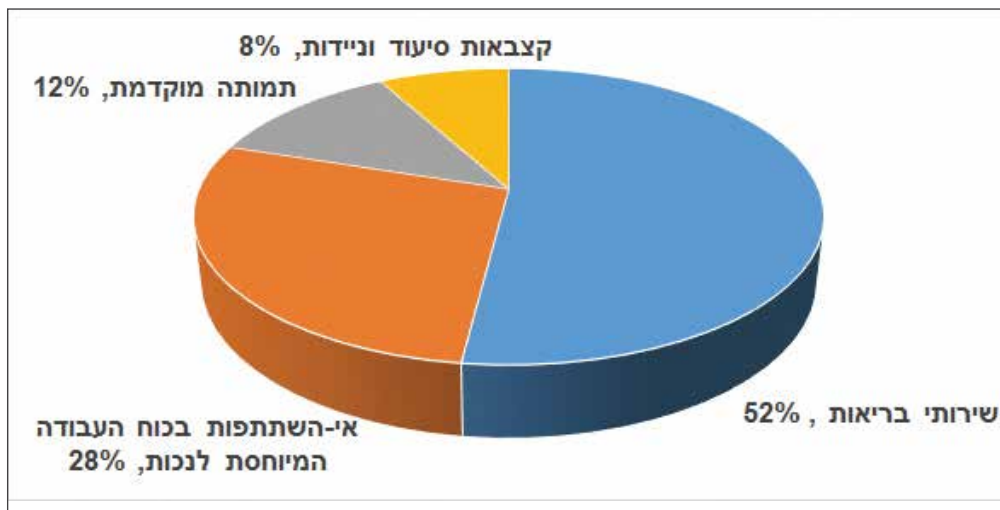
סיכום

סוכרת היא מחלה כרונית מורכבת ויקרה לטיפול. לאור הצפי כי בשנת 2030 יגיע מספר מקרי הסוכרת בישראל לכ-1.2 מיליון חולים, שיהיו כ-12.5% מכלל תושבי המדינה באותה העת,²⁰ נדרשים מאמצים להפחית את המחיר שגובה המחלה הן מהחולה הבודד והן מהמשק ומהחברה.

תרשים 1. סיבות מוות מובילות בישראל 2000-2015 (אחוז מסה"כ הפטירות באוכלוסיה)



תרשים 2. התפלגות מרכיבי עלות מחלת הסוכרת בישראל בשנת 2013*



ד"ר אורלי סמיר, מנהלת המרכז הישראלי לחקר וקידום מדיניות בסוכרת ע"ש ד"ר פסח סגל

.....[רשימה ביבליוגרפית].....

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 8th edition (2017). Available at: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
2. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the US in 2017. *Diabetes Care* 2018; 41(5):917-928.
3. Solli O, Jenssen T, Kristiansen IS. Diabetes: cost of illness in Norway. *BMC Enocr Disord* 2010; 10:15.
4. Sortsø C, Green A, Jensen PB, Emneus M. Societal costs of diabetes mellitus in Denmark. *Diabet Med*. 2016;33(7):877-885. doi:10.1111/dme.12965.
5. American Diabetes Association. Economic consequences of diabetes mellitus in the U.S. in 1997. *Diabetes Care* 1998; 21(2):296-309.
6. Mata-Cases M, Casajuana M, Franch-Nadal J, et al. Direct medical costs attributable to type 2 diabetes mellitus: a population-based study in Catalonia, Spain. *Eur J Health Econ*. 2016; 17(8):1001-1010.
7. Kanavos, van den Aardweg and Schurer: Diabetes expenditure, burden of disease and management in 5 EU countries. London School of Economics, Jan 2012.
8. Nolan JJ, O'Halloran D, McKenna TJ et al. The cost of treating type 2 diabetes (CODIERE). *Ir Med J* 2006; 99(10):307-310.
9. בליצר, סמיר, א, שטראוס, פוליצר, ע, פינטו, א, פריאור, ר, א, גרינברג, ד, קרטיק, א. דוח מדעי מסכם למחקר: הערכת עלות מחלת הסוכרת בישראל והבנת המשמעות למניעתה ולפיתוח כלי מימון חדשים לרפואה מונעת. דצמבר 2018.
10. Health and Social Care Information Center. Prescribing for diabetes: England 2007/8 to 2017/18. 8 November 2018.
11. Barceló A, Aedo C, Rajpathak S, Robles S. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bull World Health Organ* 2003; 81(1):19-27.
12. Bolin K, Gip C, Mörk AC, Lindgren B. Diabetes, healthcare cost and loss of productivity in Sweden 1987 and 2005 – a register-based approach. *Diabet Med* 2009; 26:928-934.
13. Ettaro L, Songer TJ, Zhang P, Engelgau MM. Cost-of-illness studies in diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics* 2004; 22(3):149-164.
14. Sortsø C, Green A, Jensen PB, Emneus M. Societal costs of diabetes mellitus in Denmark. *Diabet Med*. 2016;33(7):877-885. doi:10.1111/dme.12965.
15. Zhuo X, Zhang P, Barker L, Albright A., Thompson TJ, Gregg E. The Lifetime Cost of Diabetes and Its Implications for Diabetes Prevention. *Diabetes Care*. 2014;37(9):2557-2564. doi:10.2337/dc13-2484.
16. Li R, Qu S, Zhang P, et al. Economic Evaluation of Combined Diet and Physical Activity Promotion Programs to Prevent Type 2 Diabetes Among Persons at Increased Risk: A Systematic Review for the Community Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2015;163(6):452-460. doi:10.7326/M15-0469.
17. Group DPPR. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403. doi:10.1056/NEJMoa012512.
18. Balicer R, Bitterman H, Liberman N, Tamir O, Neudorfer Y, Samson O, Raz I. Planning of a social impact bond to reduce development of type 2 diabetes in high risk pre-diabetics. 2013:1-42. <http://www.socialfinance.org.il>
19. גולדברגר, ג, אבורבה, מ, חקלאי, צ. סיבות מוות מובילות בישראל, 2012-2000. תחום מידע, חטיבת המידע, משרד הבריאות. יולי 2015.
20. פרמ, א, ארדיטי, ה, צוקר, ע, בלומנפלד, א, שוח, ת. סוכרת בישראל - תמונת מצב. בתוך: המדריך לטיפול בסוכרת. כהן א, מוסינזון, ע, רו א (עורכים). קבוצת מדיקל מדיה, 2015.

21. Gandra SR, Lawrence LW, Parasuraman BM et al. Total and component health care costs in a non-Medicare HMO population of patients with and without type 2 diabetes and with and without macrovascular disease. *J Manag Care Pharm* 2006; 12(7):546-554.
22. Chodick G, Heymann AD, Wood F, Kokia E. The direct medical cost of diabetes in Israel. *Eur J Health Econom* 2005; 6:166-71.
23. 2012. טיפול כלייתי חליפי בישראל, 1990-2010. המרכז הלאומי לבקרת מחלות, משרד הבריאות, פרסום מס' 350, תל השומר; 2012.
24. המועצה הלאומית לסוכרת. התוכנית הלאומית למניעה וטיפול בסוכרת. יולי 2016.
25. חוזר סמנכ"ל לפיקוח על קופות החולים ושירותי בריאות נוספים מספר 5/2018: הגדרת מחלה כרונית לצורך תקרה עבור רכישת תרופות לחולים כרוניים - עידכון. פורסם בתאריך 31 בדצמבר 2018.
26. חוזר סמנכ"ל לפיקוח על קופות החולים ושירותי בריאות נוספים מספר 3/2018: עידכון תשלומים בעד שירותי בריאות ותרופות לשנת 2018. פורסם בתאריך 7 באוגוסט 2018.
27. ברמלי-גרינברג ש, מדינה-הרטום ת, בלינסקי א. דעת הציבור על רמת השירות ותפקוד מערכת הבריאות ב-2016. מאיירס-ג'וינט-מכון ברוקדייל, דצמבר 2017.
28. ברמלי-גרינברג ש, מדינה-הרטום ת. דעת הציבור על רמת השירות ותפקוד מערכת הבריאות ב-2014 והשוואה ל-2012. מאיירס-ג'וינט-מכון ברוקדייל, נובמבר 2015.
29. מנור א, אבו-אחמד ג, בן-יהודה א, הורוביץ א, פלטיאל א, קאופמן-שריקי ג, קלדרון ר, קריגר מ, שמואלי ע. התכנית הלאומית למדדי איכות לרפואת 2015. 28. הקהילה בישראל, דו"ח לשנים 2012-2014. ירושלים.
30. 2003. ברמלי-גרינברג ש, רחון ב, ווד פ. משקי בית, קופות חולים והוצאות על תרופות. ג'וינט-מכון ברוקדייל, אפריל 2018.
31. 16.8.2018. הלשכה המרכזית לסטטיסטיקה. הודעה לתקשורת: ההוצאה הלאומית לבריאות 2017. הודעה 244/2017 מתאריך.

חשוב לזכור - הנטל הכלכלי של מחלת הסוכרת

1. היקף התחלואה והתמזותה הקשורים בסוכרת, כמו גם כניסתן של טכנולוגיות חדשות לטיפול השוטף ושינויים בניהול הטיפול במחלה, מלווים בעלויות רבות, ישירות ועקיפות, היוצרות נטל כלכלי משמעותי למטופל, למערכת הבריאות ולחברה בכללותה.
2. כלל ההוצאה ברחבי העולם בקרב האוכלוסייה הבוגרת לשנת 2017 על שירותי בריאות בגין מחלת הסוכרת הוא 727 מיליארד דולר לפחות, שהם 12% מכלל ההוצאה העולמית לבריאות בשנה זו.
3. במדינות מפותחות ובמדינות מתפתחות, כרבע עד מחצית מסך העלויות הישירות לטיפול בסוכרת מבעת מסיבוכי המחלה הכרוניים.
4. עלויות עקיפות של מחלת הסוכרת, המתייחסות בעיקר לפגיעה ביצרנות בשל היעדרויות מהעבודה, נכות וכן תמותה מוקדמת, מהוות רבע עד שני שלישי מסך עלות המחלה.
5. בישראל, כלל עלויות הטיפול בחולי סוכרת עומד על כ-12% מתקציב קופות החולים.

אפידמיולוגיה של נפרופתיה סוכרתית

ד"ר אורלי זליכה, ד"ר אלי גולן, פרופ' ג'פרי בונג, פרופ' תמי שוחט

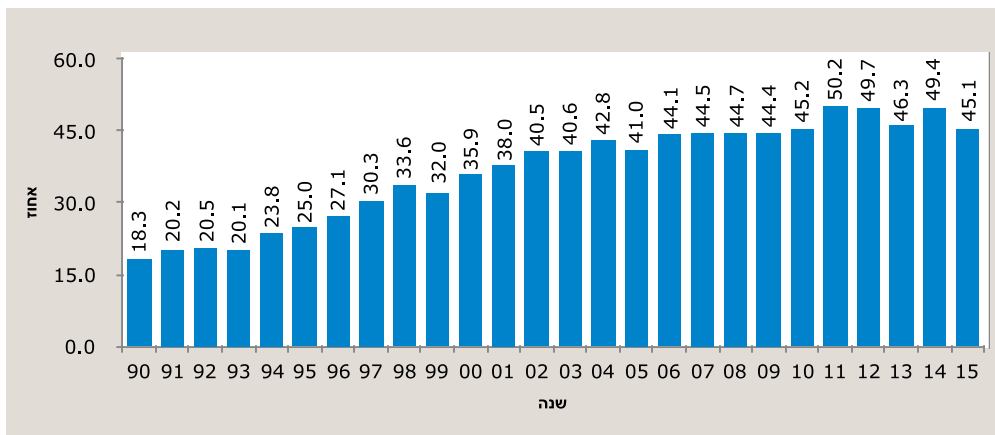
סוכרת הינה אחת הסיבות המרכזיות להתפתחות אי ספיקת כליות סופנית. בין גורמי הסיכון הידועים להתפתחות נפרופתיה בחולי סוכרת כלולים משך מחלת הסוכרת, יתר לחץ דם, רמות גבוהות של המוגלובין מסוכר (HbA1c), היסטוריה משפחתית של נפרופתיה סוכרתית, מין זכר, גזע שחור ורמת השכלה נמוכה כמדד לרמה סוציאקונומית נמוכה¹⁻⁵.

מטרת פרק זה היא לסכם את המידע הקיים בישראל לגבי נפרופתיה סוכרתית.

שיעור התחלואה בסוכרת כמחלה ראשונית בחולים המתחילים טיפול בדיאליזה כלל המדגם

הנתונים בפרק זה מבוססים על המאגר הלאומי לדיאליזה והשתלות כליה, הכולל מידע על כל החולים שטופלו בדיאליזה בישראל משנת 1990. הדיווח על חולה המתחיל טיפול בדיאליזה כולל מידע על המחלה היסודית שהביאה לאי ספיקת הכליות. עם זאת, חשוב לציין שהאבחנה של נפרופתיה סוכרתית לא הייתה מבוססת, במרבית המקרים, על אבחנה היסטולוגית. טבלה 1 בנספח מציגה את מספר החולים החדשים שהחלו טיפול בדיאליזה לאורך השנים. תרשים 1 מציג את אחוז החולים שמחלת הכליה הראשונית שרווחה להם הייתה סוכרת, מכלל החולים שהחלו טיפול בדיאליזה באותה שנה. שיעור החולים שסוכרת הייתה המחלה הראשונית שהביאה אותם לדיאליזה עלה בהתמדה עד לעשור האחרון, בו נראית התייצבות. עיקר העלייה היה בשנים 1993 עד 2002. בשנת 1990 הייתה סוכרת המחלה הראשונית ב-18.3% מהחולים שהחלו דיאליזה באותה שנה, ואילו בשנת 2015 שיעור זה הגיע ל-45.1%.

תרשים 1. אחוז החולים שמחלת הכליה הראשונית שלהם בכניסה לדיאליזה הייתה סוכרת מכלל החולים שהחלו טיפול בדיאליזה באותה שנה, 1990-2015 (באחוזים)



מנתונים המבוססים על רשם הסוכרת עולה, כי 790 חולי סוכרת החלו טיפול בדיאליזה בשנת 2014 (שיעור של 162.4/100,000). ב-642 (81.3%) מהחולים צוין כי סיבת הכניסה לדיאליזה היא סוכרת (הוגדרה כמחלה הראשונית שהביאה לאי ספיקת כליות). ב-148 (18.7%) מהחולים צוינו סיבות אחרות שהביאו לכשל הכלייתי. ב-98 (62.8%) צוינו מחלות רקע אחרות דוגמת דלקת פקעיות הכליה, כליה פוליציסטית, יתר לחץ דם וכדומה וב-55 (37.2%) הסיבה

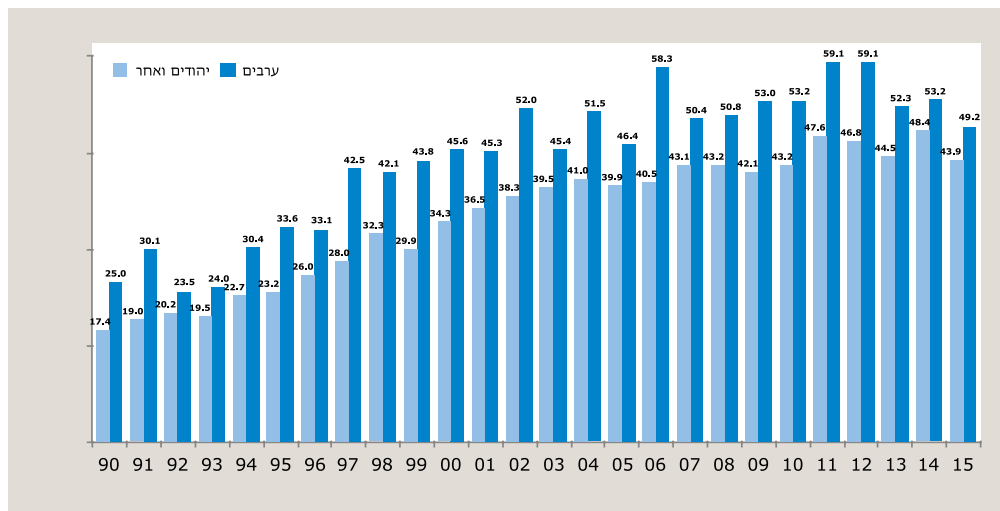
לא הייתה ידועה או חסרה. יתכן שבחלק מהחולים בהם הסיבה הוגדרה כ"לא ידועה/חסרה" הייתה הסוכרת את הגורם לאי ספיקת הכליות. מכאן יתכן בהחלט שהאומדן לאחוז החולים המתחילים דיאליזה, שסוכרת היא מחלתם הבסיסית, גבוה יותר מזה שצוין לעיל.

במקביל לעלייה באחוז החולים שמחלת הכליה הראשונית שלהם בעת הכניסה לדיאליזה הייתה סוכרת, חלה ירידה באחוז החולים שמחלתם הראשונית הייתה גלומרולונופריטיס. כך, לדוגמא, 18% מהחולים שהחלו דיאליזה בשנת 1990 סבלו מסוכרת כמחלת הכליה הראשונית ו-17.5% מגלומרולונופריטיס, ואילו בשנת 2015 כ-44.5% החלו דיאליזה בגלל סוכרת ורק 6.1% בגלל גלומרולונופריטיס.

לפי לאום

העלייה עם השנים באחוז החולים שמחלת הכליה הראשונית שלהם הייתה סוכרת נצפתה גם ביהודים וגם בערבים, כאשר ניתן לראות כי בערבים עד לשנת 2012 חלה עלייה ומשנה זו ואילך נצפתה ירידה. לאורך כל השנים, אחוז החולים שמחלת הכליה הראשונית שלהם הייתה סוכרת היה יותר בערבים בהשוואה ליהודים (תרשים 2). כך, לדוגמא, בשנת 2015, היה אחוז זה 49.2% בערבים ו-43.9% ביהודים.

תרשים 2. אחוז החולים שמחלת הכליה הראשונית שלהם הייתה סוכרת מכלל החולים שהחלו טיפול בדיאליזה באותה שנה (1990-2015), לפי לאום



לפי מגדר

העלייה עם השנים באחוז החולים החדשים שמחלת הכליה הראשונית שלהם הייתה סוכרת, משותפת לגברים ולנשים. באופן כללי, אחוז הנשים שמחלת הכליה הראשונית שלהן הייתה סוכרת גבוה במקצת מאחוז הגברים (תרשים 3).

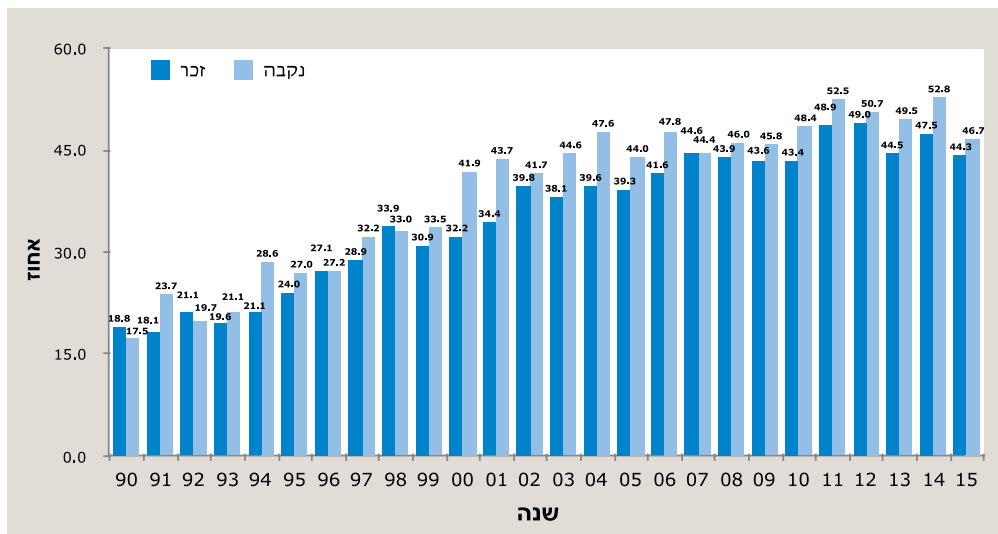
גיל ממוצע

הגיל הממוצע של תחילת הטיפול בדיאליזה בחולים אשר מחלת הכליה הראשונה שלהם היא סוכרת גבוה בהשוואה לחולים עם מחלות כליות אחרות. מגמה זו נשמרה לאורך כל השנים. עם השנים חלה עלייה בגיל הממוצע של החולים בתחילת הדיאליזה. הגיל של חולים עם סוכרת כמחלת כליות ראשונית היה 60.3 ± 10.4 שנים בשנת 1990, ו- 67.4 ± 11.8 שנים בשנת 2012, ובחולים עם מחלות כליות ראשונות אחרות 53.9 ± 20.4 שנים ב-1990 ו- 9.91 ± 62.2 שנים בשנת 2015 (תרשים 4).

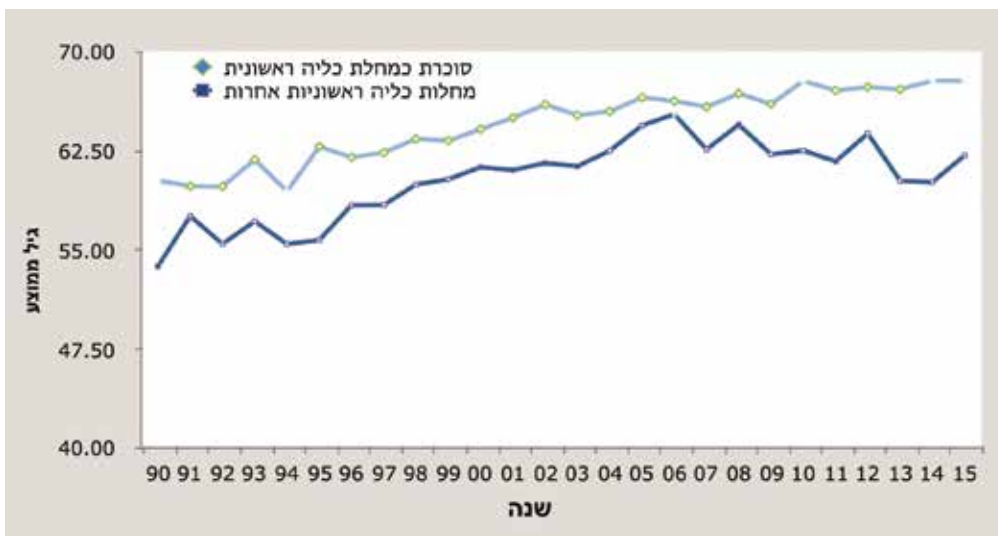
לפי קבוצות גיל

בהתבסס על נתונים משנת 2015, סוכרת היא מחלת הכליה הראשונית בכמחצית מהחולים שהחלו דיאליזה בגילאים 74-45. בקבוצת הגיל הצעירה, 20-44, רק כ-19% מהחולים התחילו דיאליזה בגלל סוכרת ובקבוצת הגיל המבוגרת

תרשים 3. אחוז החולים שמחלת הכליה הראשונית שלהם הייתה סוכרת מכלל החולים שהחלו טיפול בדיאליזה באותה שנה (1990–2015), לפי מגדר



תרשים 4. הגיל הממוצע בעת תחילת הטיפול בדיאליזה בחולים שסוכרת היא מחלת הכליה הראשונית שלהם ובחולים עם מחלות כליה ראשוניות אחרות



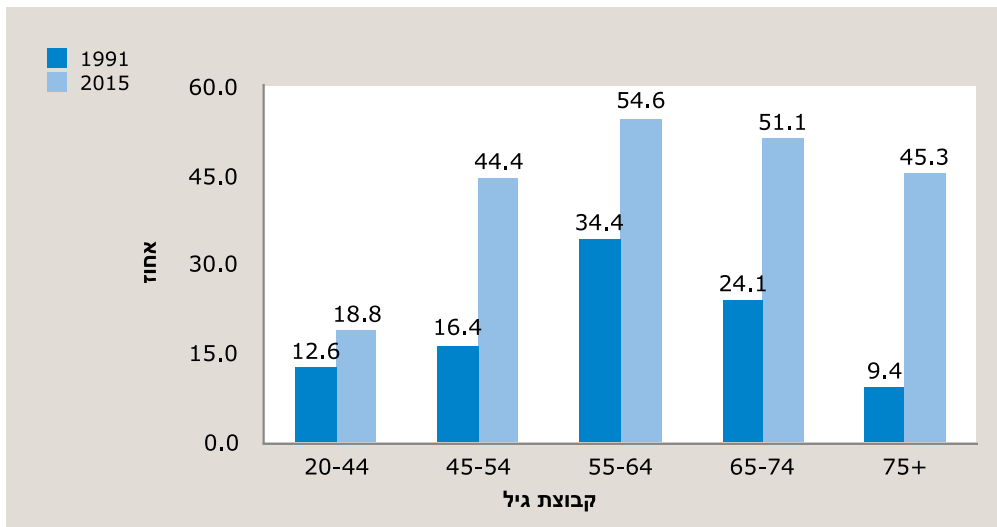
(מעל 75 שנים), כ-45% מהחולים התחילו דיאליזה בגלל סוכרת.

אם בוחנים את השינוי שחל עם השנים באחוז החולים שהחלו דיאליזה בגלל סוכרת, רואים כי העלייה לא הייתה אחידה בקבוצות הגיל השונות. בקבוצת הגיל הצעירה (20–44) אחוז זה נשאר ללא שינוי ניכר ועיקר העלייה היה בקבוצות הגיל 45–54, 64–74 ו-75+ (תרשים 5).

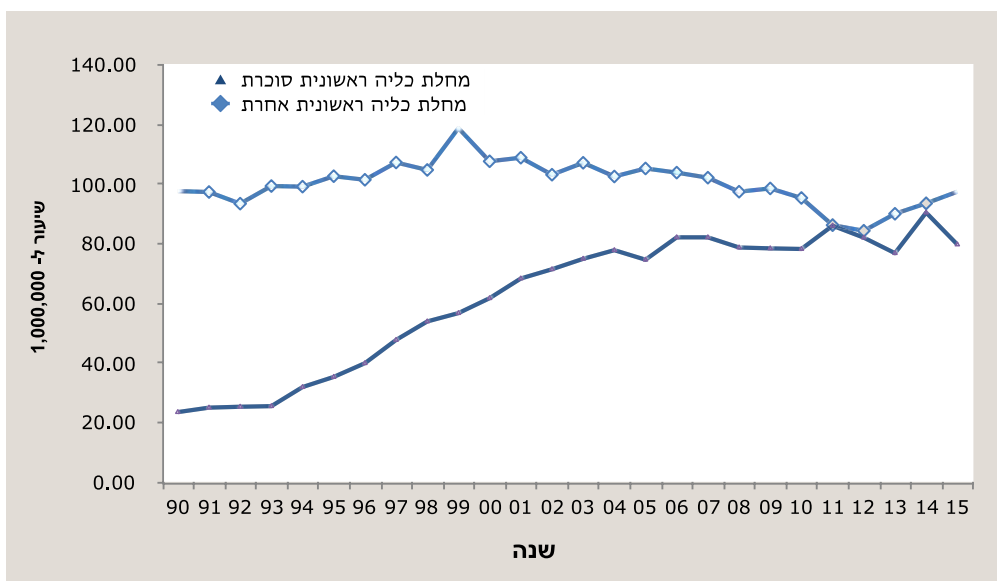
שיעור היארעות של טיפול בדיאליזה לפי המחלה הראשונית (שיעורים מתוקננים לגיל)

תרשים 6 מציג את שיעור האנשים מקרב אוכלוסיית ישראל המתחילים טיפול בדיאליזה בשנה לפי המחלה הראשונית. השיעורים מתוקננים לאוכלוסיית ישראל בשנת 2008. שיעור ההיארעות מתייחס להיארעות 90 יום (חולים שהחלו

תרשים 5. אחוז החולים שנמחלת הכליה הראשונית שלהם הייתה סוכרת מכלל החולים שהחלו טיפול בדיאליזה בשנים 1991, 2015 לפי קבוצות גיל

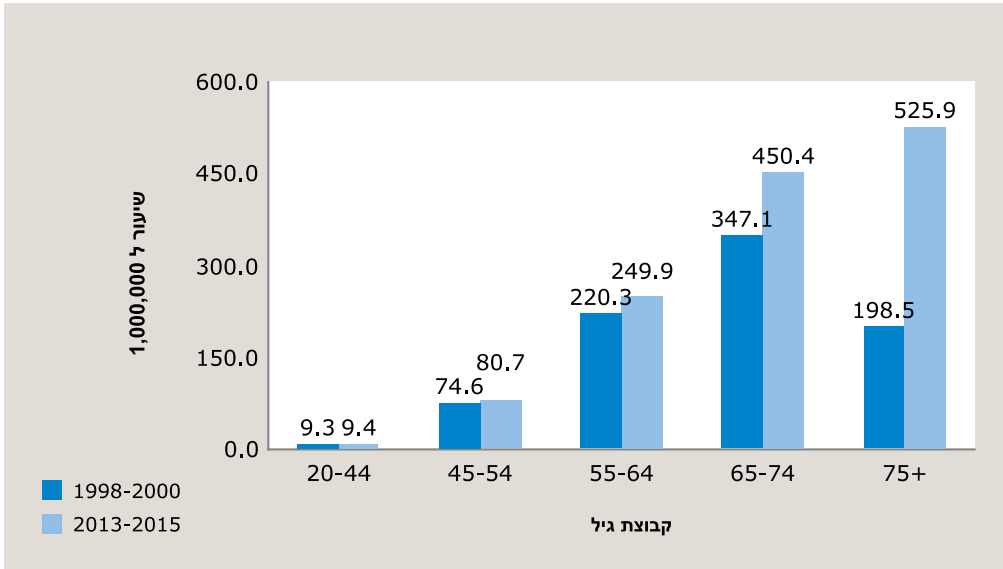


תרשים 6. שיעור היארעות של טיפול בדיאליזה באוכלוסיית ישראל לפי המחלה הראשונית, (שיעור למיליון, מתוקן לגיל) 2015-1990

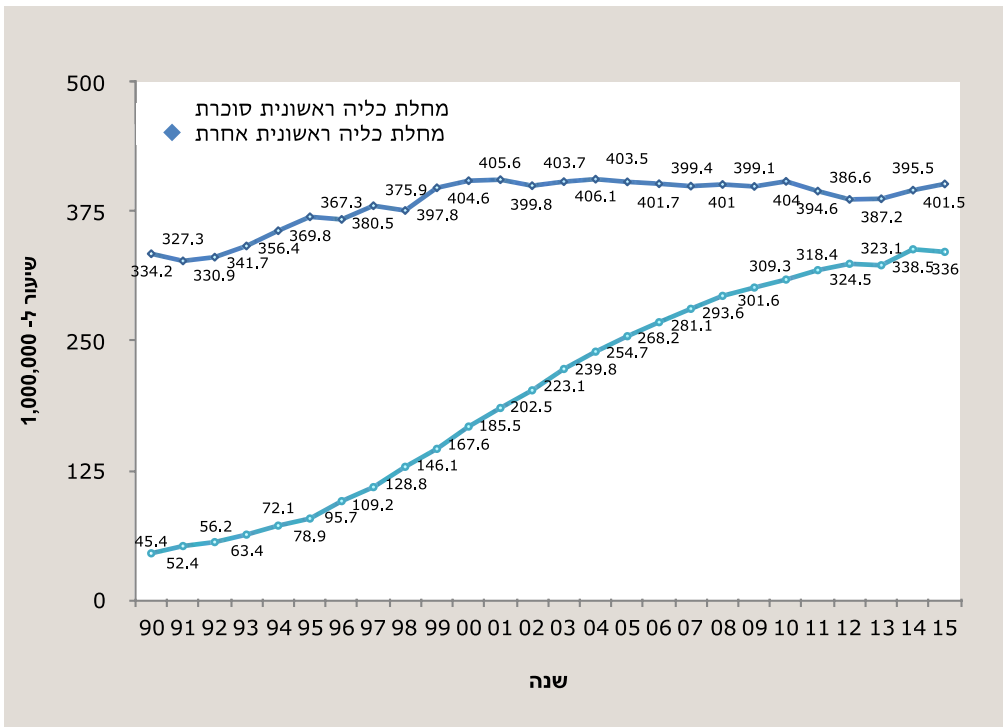


טיפול בדיאליזה וטופלו לפחות 90 ימים). בעוד שהסיכון להגיע לטיפול בדיאליזה בגלל מחלות כליה שונות נשאר קבוע למדי לאורך השנים 1990-2015, הרי שהסיכון להגיע לטיפול בדיאליזה בגלל סוכרת עלה מאד, בעיקר בין השנים 1994 ל-2004. בשנת 1990, שיעור האנשים שהחלו דיאליזה בגלל סוכרת היה 23 למיליון לעומת 78 למיליון בשנת 2015. הסיבות לעלייה זו יכולות להיות רבות, ביניהן: עלייה במספר חולי הסוכרת, שינוי מדיניות לגבי ביצוע דיאליזה בחולי סוכרת בכלל ובגיל המבוגר בפרט ועלייה בשיעור הנפרופתיה הסוכרתית.

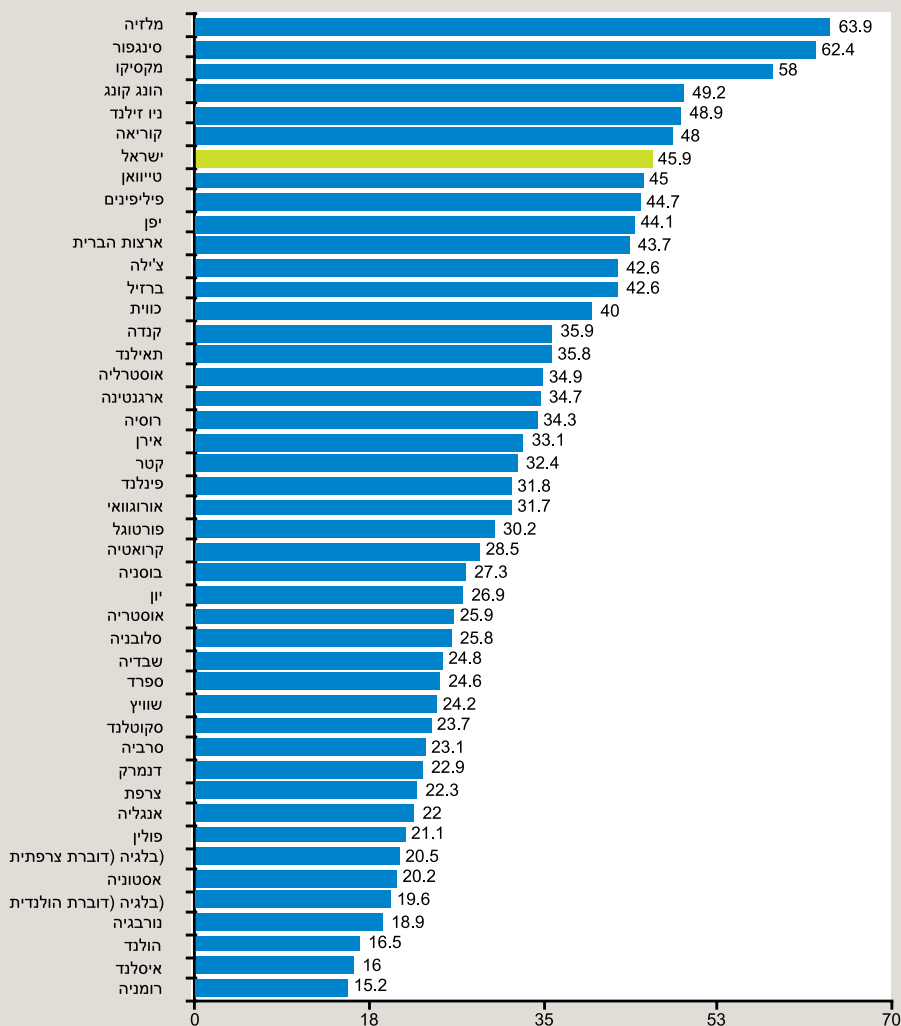
תרשים 7. שיעורי היארעות של טיפול בדיאליזה בגלל סוכרת כמחלת כליה ראשונית לפי קבוצת גיל, 1998-2000 ו-2012-2015



תרשים 8. שיעור הימצאות מתוקן לגיל של מטופלים בדיאליזה בישראל בין השנים 1990-2015 לפי מחלת כליה ראשונית (שיעור למיליון)



תרשים 9. אחוז החולים שמחלת הכליה הראשונית שלהם הייתה סוכרת מכלל החולים שהחלו טיפול כלייתי חלופי (דיאליזה או השתלה) ב-2013¹



¹United States Renal Data System. 2015 USRDS annual data report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2015.

תרשים 7 מציג את שיעורי ההיארעות של טיפול בדיאליזה בגלל סוכרת בשנים 1998-2000 ובשנים 2012-2015 לפי קבוצות גיל. השינוי הגדול ביותר היה בקבוצות הגיל 65-74 ומעלה. בקבוצת הגיל 75 ומעלה השיעור עלה ביותר מפי שתיים.

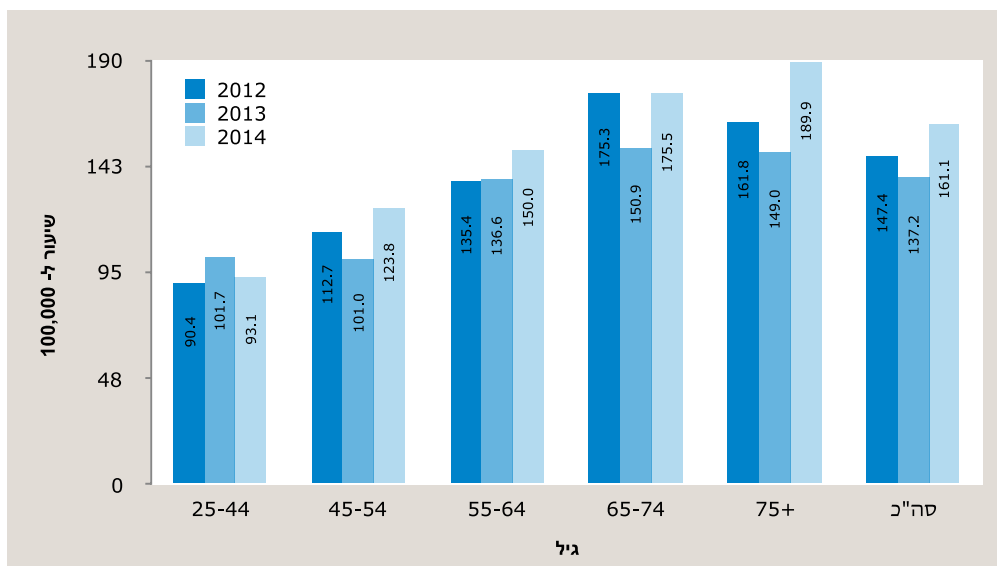
שיעורי הימצאות סוכרת כמחלת הכליה הראשונית בחולי דיאליזה

כלל החולים - שיעור החולים אשר מחלת הכליה הראשונית שלהם הייתה סוכרת מתוך סך החולים שטופלו בדיאליזה באותה שנה (ב-1 לדצמבר בכל שנה) עלה עם השנים מ-11.5% בשנת 1990 ל-45.9% בשנת 2015.

טבלה 1. שיעור ומספר חולי הסוכרת שהחלו טיפול בדיאליזה (היארעות 90 יום) לפי קבוצות גיל ולפי שנה (ל-100,000 חולי סוכרת)

2014	2013	2012	קבוצת גיל
93.1 N=25	101.8 N=27	90.4 N=24	25-44
123.8 N=75	101.0 N=61	112.8 N=68	45-54
150.0 N=198	136.7 N=178	135.5 N=175	55-64
175.6 N=242	150.9 N=197	175.3 N=219	65-74
189.9 N=236	0.149 N=179	161.8 N=187	+75
161.2 (149.8-172.5)	2.137 (126.6-147.9)	4.147 (136.3-158.6)	סה"כ (95% רווח בר סמך)

תרשים 10. שיעור חולי הסוכרת שהחלו בדיאליזה (היארעות 90 יום) לפי קבוצות גיל ולפי שנה (ל-100,000 חולי סוכרת)

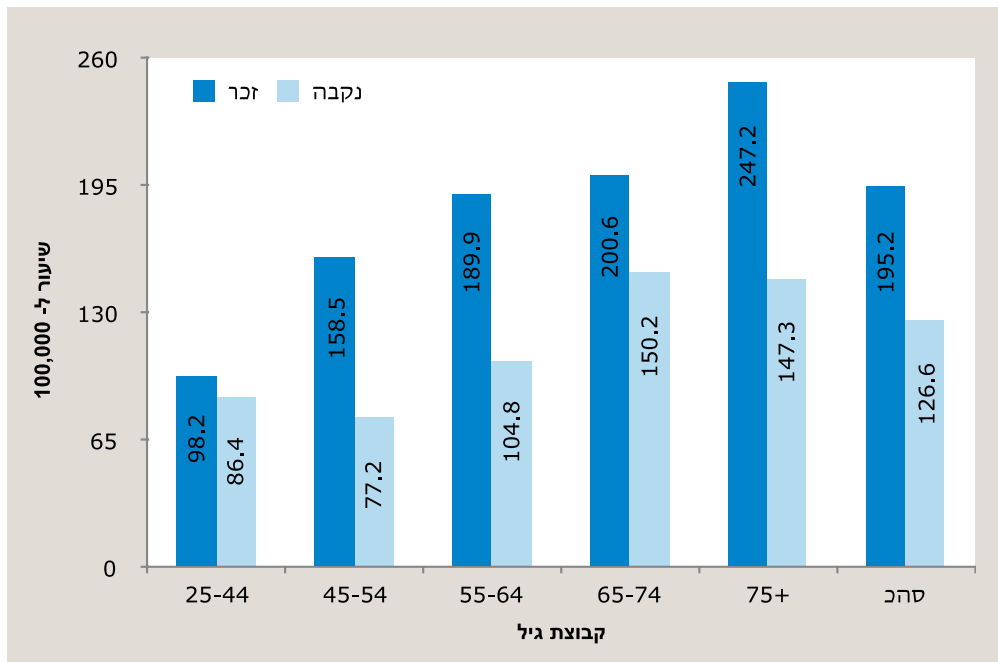


לפי לאום - שיעור החולים שמחלת הסוכרת הייתה המחלה הראשונית שלהם היה גבוה בערבים בהשוואה ליהודים לאורך כל השנים. בערבים, אחוז המטופלים שהמחלה הראשונית שלהם סוכרת היה 13.5% בשנת 1990 ו-50.2% בשנת 2015 וביהודים 11.2% בשנת 1990 ו-44.4% בשנת 2015.

לפי מין - שיעור החולים שמחלת הכליה הראשונית שלהם הייתה סוכרת דומה בין גברים ונשים. בשנת 1990, סוכרת הייתה מחלת הכליה הראשונית ב-13% מהגברים שהיו מטופלים בדיאליזה ובשנת 2015 ב-45.7%. האחוזים המקבילים בנשים היו 9.4% ו-46.2% בהתאמה.

לפי קבוצת גיל - שיעור החולים שמחלת הכליה הראשונית שלהם הייתה סוכרת מכלל החולים שמטופלים בדיאליזה עולה עם הגיל. בשנת 1990 שיעור זה היה 4.2% בקבוצת הגיל 20-44, 12.8% בקבוצת הגיל 45-54, 16.3% בקבוצת הגיל 55-64, 14.1% בקבוצת הגיל 65-74 ו-9.5% בקבוצת הגיל 75+. בשנת 2015 חלה עלייה בכל קבוצות הגיל: 17.2% בקבוצת הגיל 20-44, 33.7% בקבוצת הגיל 45-54, 52.6% בקבוצת הגיל 55-64, 55.3% בקבוצת הגיל 65-74

תרשים 11. שיעור חולי הסוכרת שהחלו טיפול בדיאליזה (היארעות 90 יום) בחלוקה למין וגיל, בשנת 2015 (100,000 חולי סוכרת)



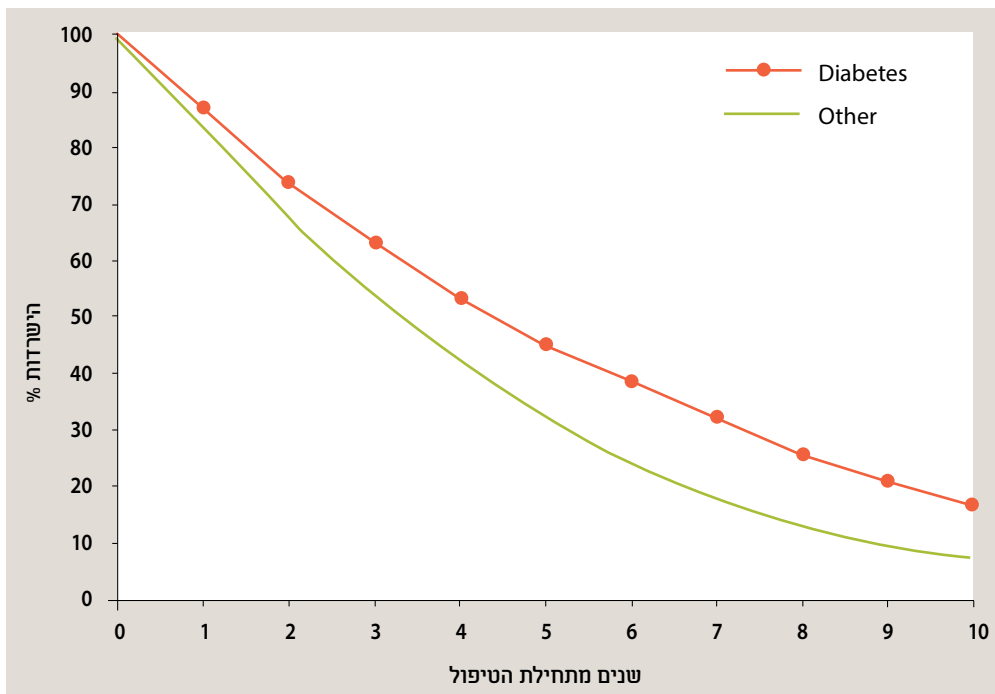
1- 47.0% בקבוצת הגיל +75. ה. על-פי נתוני רשם הסוכרת 2,877 חולי סוכרת, המהווים 0.6% מכלל חולי הסוכרת, היו מטופלים בדיאליזה בשנת 2014. לגבי 2,379 (82.7%) מהחולים צוין כי סיבת הכניסה לדיאליזה היא סוכרת. ב-498 (17.3%) מהחולים צוינו סיבות אחרות שהביאו לכשל הכלייתי. ב-394 (79.6%) צוינו מחלות רקע אחרות דוגמת דלקת פקעיות הכליה, כליה פוליציסטית, יתר לחץ דם וכד', וב-101 (20.4%) הסיבה לא הייתה ידועה או חסרה. יתכן שבחלק מהחולים בהם הסיבה הוגדרה "לא ידועה/חסרה" סוכרת אכן הייתה המחלה שהביאה לאי ספיקת הכליות. לגבי שיעורי ההימצאות מתוקננים לגיל של טיפול בדיאליזה לפי מחלת הכליה הראשונית - שיעורי ההימצאות המתוקננים לגיל של מטופלים בדיאליזה שמחלת הכליה הראשונית שלהם הייתה סוכרת עלו בהתמדה משנת 1990 ועד 2015, בעוד ששיעורי ההימצאות של מטופלים בדיאליזה שמחלת הכליה הראשונית שלהם לא הייתה סוכרת נשארו יציבים בתקופה זו (תרשים 8). התקנון נעשה לאוכלוסיית ישראל בשנת 2008. בשנת 1990, 45.4 לכל מיליון תושבים בישראל היו מטופלים בדיאליזה בגלל אי ספיקה סופנית על רקע של סוכרת ואילו בשנת 2015 שיעור זה היה 336.0 למיליון (תרשים 8). ההשוואה בין שיעורי ההימצאות ושיעורי היארעות של הטיפול בדיאליזה בחולים שמחלת הכליה הראשונית שלהם היא סוכרת מוצגת בתרשים מספר 1 בנספח.

השוואות בינלאומיות

הנתונים בתרשים 9 מציגים את אחוז החולים שמחלת הכליה הראשונית שלהם הייתה סוכרת מכלל החולים שהחלו דיאליזה בשנת 2010 בארצות שונות בעולם. מקור הנתונים הינו ה-United States Renal Data System¹. זהו מאגר לאומי בו נאספים נתונים על חולים הסובלים מאי ספיקת כליות סופנית בארצות הברית. המאגר מקבל מידע אגרטיבי מ-50 מדינות בעולם, כולל ישראל, ומציג השוואות בינלאומיות.

השיעור בישראל דומה לזה שבארצות הברית, יפן וטייוואן וגבוה בהשוואה לקנדה, אוסטרליה ואוסטריה. השיעור הגבוה ביותר הוא במלוזיה, 64%, והנמוך ביותר ברומניה - 15%. יש להסתייג ולציין כי איכות הרישום של סיבת הכניסה לדיאליזה

תרשים 12. הישרדות חולי דיאליזה מתחילת הטיפול לפי מחלת הכליה הראשונית (%)



טבלה 2. גורמים הקשורים לתמותת חולים המטופלים בדיאליזה אשר מחלת הכליה הראשונית שלהם הייתה סוכרת, מודל רב משתני

P	Hazard Ratio (95% CL)	משתנה
--	1	גיל
0.2	1.7 (1.5-2.0)	44-0
<0.0001	2.5 (2.2-2.9)	64-45
<0.0001	3.6 (3.2-4.3)	74-65
		>75
--	1	תקופת תחילת טיפול
<0.0001	0.8 (0.7-0.9)	1994-1990
<0.0001	0.6 (0.6-0.7)	1999-1995
<0.0001	0.6 (0.5-0.6)	2004-2000
<0.0001	0.6 (0.5-0.6)	2009-2005
<0.0001	0.5 (0.4-0.5)	2014-2010
0.2	1.03 (0.98-1.08)	מין (זכר לעומת נקבה)
<0.001	1.2 (1.1-1.2)	לאום (יהודי לעומת ערבי)

שונה ממדינה למדינה וחלק מההבדלים נובע מכך. הנתונים לגבי החולים מישראל אינם כוללים מושתיים. אין בידינו מידע מלא על חולים עם אי ספיקת כליות סופנית אשר עברו השתלה ללא טיפול בדיאליזה קודם להשתלה.

טבלה 3. מס' חולי סוכרת מטופלים בדיאליזה, אחוז חולי הסוכרת מתוך כלל חולי הדיאליזה באותה שנה, סך ההשתלות, ומספר ההשתלות בחולי סוכרת לפי שנה

שנה	מספר חולי דיאליזה שמתלת הכליה הראשונית סוכרת	אחוז חולי הדיאליזה שמתלת הכליה הראשונית סוכרת	מס' ההשתלות בשנה	מס' ההשתלות בחולי סוכרת N (%)
1990	179	11.5	128	1 (0.8)
1991	225	13.4	127	6 (4.7)
1992	253	14.1	133	6 (4.4)
1993	298	15.4	137	8 (5.8)
1994	351	16.6	166	10 (6.0)
1995	399	17.5	172	15 (8.7)
1996	502	20.3	188	16 (8.5)
1997	596	22.2	179	16 (8.9)
1998	719	25.2	290	22 (7.5)
1999	833	26.5	217	21 (9.7)
2000	985	29.0	221	23 (10.4)
2001	1120	31.0	269	27 (10.0)
2002	1255	33.2	277	43 (15.5)
2003	1414	35.2	245	35 (14.2)
2004	1561	36.8	252	51 (20.2)
2005	1700	38.4	304	65 (21.3)
2006	1840	39.9	307	64 (20.8)
2007	1983	41.3	275	67 (24.4)
2008	2124	42.3	243	56 (23.0)
2009	2272	43.1	215	42 (19.5)
2010	2394	43.5	180	39 (21.7)
2011	2546	44.9	285	65 (22.8)
2012	2658	45.9	224	40 (17.9)
2013	2713	45.9	306	64 (20.9)
2014	2921	46.5	254	29 (11.4)
2015	2964	45.9	347	64 (18.4)

שיעור חולי הסוכרת המתחילים טיפול בדיאליזה בשנה (היארעות 90 יום)

חישבנו את שיעור חולי הסוכרת המתחילים טיפול בדיאליזה בשנה על סמך שני מקורות מידע: הרשם הלאומי לסוכרת ומאגר חולי הדיאליזה. להגדרות סוכרת ברשם ראה דו"ח רשם הסוכרת לשנים 2012-2013.⁶ מספר חולי הסוכרת בגילאי 25 ומעלה בשנת 2012 היה 456,445, בשנת 2013 467,786 ובשנת 2014 481,499. מספר חולי הסוכרת המטופלים בדיאליזה מתחת לגיל 25 הוא זעום ולכן הנתונים המוצגים מתייחסים לבני 25 ומעלה. טבלה 1 ותרשים 10 מציגים את שיעור חולי הסוכרת שהחלו טיפול בדיאליזה בסה"כ ובחלוקה לקבוצות גיל בשנים 2012 עד 2014.

בהשוואה בין 2012 ל-2014 נמצא שיש עלייה בשיעור חולי הסוכרת שהתחילו טיפול בדיאליזה בשנה. מנתונים שפורסמו על ידי ה-CDC האמריקאי נראה, כי שיעור החולים שהחלו טיפול כלייתי חליפי בשל סוכרת, מתוך כלל חולי הסוכרת, ירד במהלך השנים מ-304.5/100,000 בשנת 1996 ל-232/100,000 בשנת 2002 ול-199.1/100,000 בשנת 2007.^{7,8}

מנתונים עדכניים יותר שפורסמו על ידי ה-CDC עולה, ששיעורי ההיארעות המתוקנים לגיל של חולים שהחלו טיפול כלייתי חליפי בשל סוכרת, מתוך כלל חולי הסוכרת בפורטו ריקו, ירדו בין השנים 2000 ו-2010 מ-203.1/100,000 ל-152.8/100,000.⁹ שיעור זה כולל את מי שעבר השתלת כליה ולא החל קודם בדיאליזה בעוד שהנתונים מ ישראל לא כוללים את מי שעבר השתלת כליה ולא החל קודם בדיאליזה.

בתרשים 11 מתואר שיעור חולי הסוכרת שהחלו טיפול בדיאליזה לפי מין בשנת 2015. נכללו חולים שהחלו טיפול בדיאליזה בשנת 2015 וטופלו למשך 90 יום לפחות. שיעור הגברים חולי הסוכרת המתחילים בדיאליזה בשנה גבוה פי 1.1-2.1 משיעור הנשים, בכל קבוצות הגיל. יש לציין, עם זאת, שהשיעורים בקבוצת הגיל הצעירה מבוססים על מספר קטן מאוד של מקרים (15 גברים, 10 נשים). ההבדל הגדול ביותר בין נשים וגברים הוא בקבוצת הגיל 45-54. לא ניתן להציג את שיעורי ההיארעות לפי לאום היות שבשלב זה הנתון על לאום אינו זמין ברשם הסוכרת.

הישרדות

תוחלת החיים של חולים המטופלים בדיאליזה לסוגיה נמוכה משמעותית מזו של אנשים באוכלוסייה באותו גיל ומין שאינם זקוקים לדיאליזה^{10,11}. תת הפרק שלהלן מתייחס להישרדות של מטופלים בדיאליזה אשר מחלת הכליה הראשונה שלהם היא סוכרת.

עקומת הישרדות

תרשים 12 מציג את עקומת הישרדות של חולים המטופלים בדיאליזה אשר מחלת הכליה הראשונית שלהם הייתה סוכרת, בהשוואה לחולי דיאליזה עם מחלות כליה אחרות, בשיטת Kaplan-Meier. הישרדות מוצגת ללא תיקון למשתנים אחרים.

שיעור הישרדות של חולי סוכרת לאחר השנה הראשונה בדיאליזה דומה לזה של חולים עם מחלות ראשוניות אחרות (כ-86.0%). לאחר 5 שנים מתחיל הפער בהישרדות בין קבוצת אלה (רק 37.8% מהסוכרתיים שרדו לאחר 5 שנים בהשוואה ל-45.2% מהחולים עם מחלות כליה אחרות). כעבור 10 שנים רק 9.3% מהסוכרתיים נותרו בחיים בהשוואה ל-19.0% מהחולים במחלות כליה אחרות.

הישרדות לפי משתנים נבחרים

המשתנים שנמצאו קשורים בהישרדות הוכנסו במודל של Cox proportional hazard regression. תוצאות המודל מובאות בטבלה 2 ומראות כי מנבאי התמותה העיקריים הם גיל מתקדם, תקופת תחילת הטיפול, ולאום יהודי.

השתלות

שיעור ההשתלות בחולי דיאליזה שמחלת הכליה הראשונית שלהם סוכרת נמוך משיעורן בכלל המטופלים בדיאליזה. בעוד שכ-45% מחולי הדיאליזה סובלים מסוכרת כמחלת הכליה הראשונית, רק ל-18.4% מכלל המושלמים בשנת 2015 הייתה סוכרת.

השתלות

הנתונים מתייחסים להשתלות שבוצעו בארץ ומבוססים על הרשומות הרפואיות המצויות במרכז הלאומי להשתלות במשרד הבריאות.

השתלות מן המת: בשנת 2015 בוצעו 110 השתלות כליה, כולן בחולים שעברו טיפול דיאליזה טרם ההשתלה. 17 (15.4%) מההשתלות בוצעו בחולי סוכרת.

השתלות מן החי: בשנת 2015 בוצעו 174 השתלות מהחי. 114 (65.5%) מהן עברו דיאליזה טרם ההשתלה. 29 (16.7%) מההשתלות בוצעו בחולי סוכרת.

השתלות כליה-לכלב: ב-2015 בוצעו 6 השתלות של כליה-לכלב בארץ, כולן בחולי סוכרת מסוג 1. מועמדים להשתלה היו רשומים במרכז הלאומי להשתלות בשנת 2015. בהתייחס לשנה זו, אין

נתונים לגבי שיעור חולי הסוכרת מתוך המועמדים. בשנת 2016 היו 858 ממתנינים להשתלת כליה, מתוכם 197 (23%) חולי סוכרת. שיעור חולי הסוכרת בקרב המועמדים להשתלה נמוך בהרבה משיעורם בקרב המטופלים בדיאליזה. יתכן והדבר נובע מהיותם חולים מורכבים, שלא תמיד מתאימים לעבור השתלה.

ד"ר אורלי זליכה, המרכז הלאומי לבקרת מחלות, משרד הבריאות
 ד"ר אלי גולן, יחידת הדיאליזה, המרכז הרפואי מאיר, כפר סבא
 פרופ' ג'פרי בוגר, מנהל שותף, המערך הנפרולוגי ומכון הדיאליזה, המרכז הרפואי מעייני הישועה, בני ברק
 פרופ' תמי שוחט, המרכז הלאומי לבקרת מחלות, משרד הבריאות

עבודים סטטיסטיים: גב' ריטה דיכטר

(רשימה ביבליוגרפית)

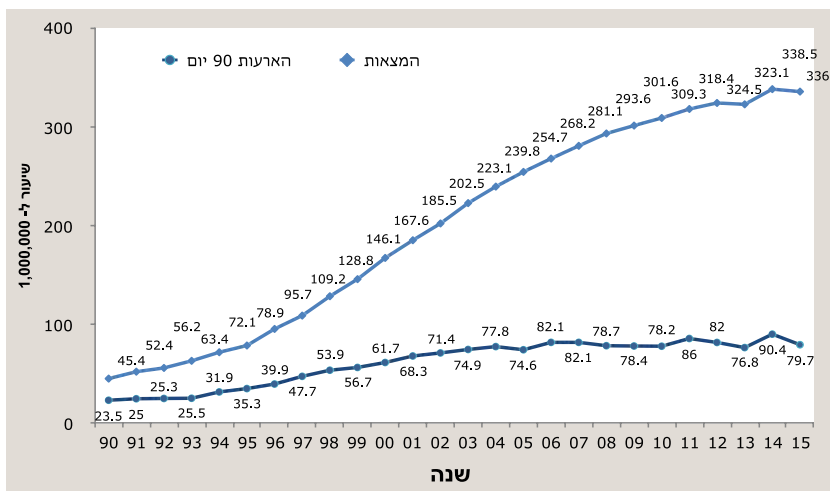
1. Alrawahi AH, Rizvi SG, Al-Riyami D, Al-Anqoodi Z. Prevalence and risk factors of diabetic nephropathy in Omani type 2 diabetics in Al-dakhillyah region. Oman Med J. 2012; 27:212-216
2. Sharon Adler. Diabetic nephropathy: Linking histology, cell biology, and genetics. Kidney International. 2004; 66:2095-2106
3. Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. BMJ.1997; 314:783-788
4. Viswanathan V, Tilak P, Kumpatla S. Risk factors associated with the development of overt nephropathy in type 2 diabetes patients: A 12 years observational study. Indian J Med Res. 2012; 136:46-53
5. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Racial differences in trends of end stage renal disease, by primary diagnosis, United States, 1994-2004. MMWR (Morbidity and Mortality weekly report)2007;56: 253-256
6. המרכז הלאומי לבקרת מחלות. דו"ח רשם סוכרת לשנים 2012-2013. פרסום מספר 366, 2015
7. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Incidence of end stage renal disease among persons with diabetes – United States 1990-2002. MMWR (Morbidity and Mortality weekly report) 2005;54:1097-1100
7. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Incidence of end stage renal disease attributed to diabetes among persons with diagnosed diabetes –United States and Puerto Rico,1996-2007. MMWR (Morbidity and Mortality weekly report). 2010;59:1361-1366
8. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in incidence of end-stage renal disease among persons with diagnosed diabetes--Puerto Rico, 1996-2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2014 7;186-189
9. ERA-EDTA registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2007. Academic Medical Center, Department of Medical information, Amsterdam, The Netherlands, 2009
10. URSD 2007 Annual Data Report : Atlas of Chronic Kidney Disease and End Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, Bethesda, MD,2007

נספח 1

טבלה 1. מספר החולים שהחלו טיפול בדיאליזה (נטופול לפחות 90 יום) לפי שנה

שנה	מספר
1990	508
1991	544
1992	556
1993	597
1994	650
1995	715
1996	759
1997	859
1998	891
1999	1019
2000	1014
2001	1087
2002	1094
2003	1171
2004	1183
2005	1211
2006	1280
2007	1300
2008	1273
2009	1331
2010	1340
2011	1369
2012	1355
2013	1388
2014	1570
2015	1551

תרשים 1. שיעורי היארעות והמצאות של טיפול בדיאליזה, בחולים שמחלת הכליה הראשונית שלהם היא סוכרת, בשנים 1990-2015 (שיעורים מתקנים לגיל למיליון תושבים)



Patients with type 2 diabetes
should expect more after metformin

REALISE THE POTENTIAL

Ozempic® - the once-weekly treatment
unifying superior efficacy and CV benefits¹⁻⁵



SUPERIOR
GLYCAEMIC
CONTROL^{1,2*}



SUPERIOR AND
SUSTAINED
WEIGHT LOSS^{1-3*}



PROVEN
CV BENEFITS^{1,3†}

IL19OZM00022



CV=cardiovascular; CVD=cardiovascular disease; ADA=American Diabetes Association; EASD=European Association for the Study of Diabetes; GLP-1 RA=glucagon-like peptide-1 receptor agonist.

*Results apply to Ozempic® across SUSTAIN trials, which included placebo, Januvia®, Trulicity®, Bydureon® and Lantus®.^{1,2}

†In SUSTAIN 6, Ozempic® reduced CV risk (CV death, nonfatal myocardial infarction [MI] or nonfatal stroke) versus placebo in patients with type 2 diabetes at high CV risk treated with standard of care.¹

ONCE-WEEKLY
OZEMPIC®
semaglutide injection

References: 1. Ozempic physician leaflet approved by the MOH 2. Pratley RE, Aroda VR, Lingway L et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(4):275-286. 3. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834-1844. 4. Bydureon physician leaflet approved by the MOH. 5. Trulicity physician leaflet approved by the MOH

Ozempic is indicated for the treatment of adults with insufficiently controlled type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise as monotherapy when metformin is considered inappropriate due to intolerance or contraindications or in addition to other medicinal products for the treatment of diabetes.

For full prescribing information please refer to the physician leaflet at the MOH website

סוכרת באוכלוסייה הערבית בישראל

ד"ר עזאם אבראהים, הדיל עבוד, ד"ר עפרה קלטר-ליבוביץ'

בסוף שנת 2011, מנתה האוכלוסייה הערבית בעולם קרוב ל-340 מיליון איש, המהווים כ-5% מאוכלוסיית העולם החיים כ-22 מדינות, מצפון אפריקה עד מערב אסיה. מנתוני ה-IDF International Diabetes Federation¹ עולה כי 6 מתוך 10 המדינות עם השכיחות הגבוהה ביותר - קרוב ל-20% - של סוכרת באוכלוסייה הבוגרת (גילאים 20-79), הינן מדינות ערביות, בעיקר מדינות המפרץ הערבי. השכיחות בחלק מהמדינות מגיעה ל-34% (ערב הסעודית²) ו-36.1% (בחריין³) באוכלוסייה המבוגרת יותר - גילאים 41-59 ו-55-59, בהתאמה. בסקר אוכלוסיין שבוצע בשנת 2008 במצרים, נמצאה שכיחות סוכרת מאובחנת כ-4% אשר עלתה עם הגיל והגיעה ל-19.8% בגילאים 50-59. בסוריה, שכיחות מחלת הסוכרת קרובה לזו שבישראל ומגיעה ל-9.4% בחולים מעל גיל 20⁴. למרות הבדלים חברתיים, כלכליים ומדיניים בין אוכלוסיות העולם הערבי השונות, השכיחות הגבוהה של מחלת הסוכרת בעולם הערבי והעלייה המתמדת בשכיחות במהלך השנים מוסברת בחלקה ע"י מספר גורמים משותפים:

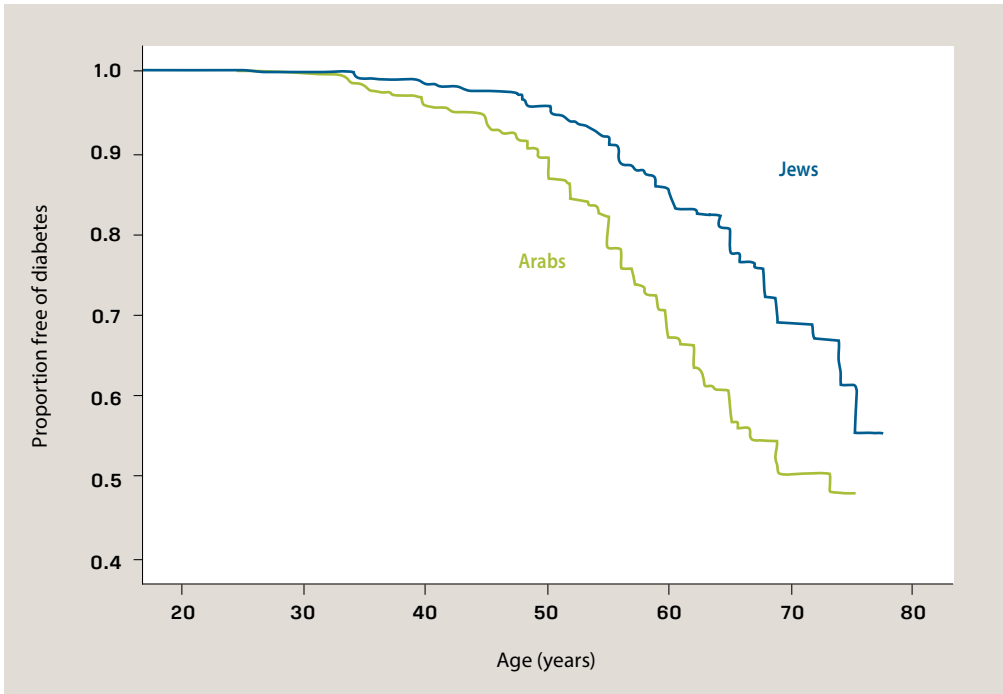
1. מעבר מחברה כפרית לחברה עירונית ואימוץ אורח חיים יושבני, הממעט בפעילות גופנית.
2. שיפור המצב החברתי-כלכלי ומעבר לסגנון אוכל מהיר העשיר בקלוריות.
3. מנהגים תרבותיים שכיחים המקובלים בחברה, כולל הזמנת אורחים לארוחות עשירות בקלוריות לעתים תכופות.

נתון נוסף הבולט בסקירת הספרות לגבי חולי הסוכרת בעולם הערבי הינו השיעור הגבוה של חולים שאינם מאוזנים. בסקירה רטרוספקטיבית של חולים סוכרתיים מבחריין עולה כי לקרוב ל-88.8% מהחולים היה HbA1c מעל 7%⁶. מניתוח נתונים קליניים של 222 חולי סוכרת מכווית, עולה כי לכ-83.4% מהם היה HbA1c מעל 7%⁷.

סוכרת במיעוט הערבי בישראל

בסוף שנת 2016, הוותה האוכלוסייה הערבית, מוסלמית ברובה, כמעט 21% מאוכלוסיית מדינת ישראל⁸. מניתוח נתוני סקר הבריאות הלאומי של הלשכה המרכזית לסטטיסטיקה בשנת 2009 עולה כי שיעור חולי הסוכרת המתוקן לגיל בקרב ערבים בני 21 ומעלה גבוה משיעורם בקרב יהודים: 10.8% לעומת 7.3%, בגברים ערבים לעומת גברים יהודים, ו-14.7% לעומת 6.7%, בנשים ערביות לעומת נשים יהודיות. שיעור הגברים הערבים שסבלו ממחלת הסוכרת היה גבוה פי 1.5 משיעור הגברים היהודים ושיעור הנשים הערביות שסבלו ממחלת הסוכרת היה גבוה פי 2.2 משיעור הנשים היהודיות. יתרה מזו, שיעור התמותה ממחלת הסוכרת באוכלוסייה הערבית בקרב שני המינים היה כפול מזה של האוכלוסייה היהודית⁹. תמותה מסוכרת היא בין הגורמים המרכזיים המסבירים את הפער בתוחלת החיים בין ערבים ליהודים¹⁰.

בשנים האחרונות נצפתה עלייה במספר הסקרים המתמקדים בשכיחות מחלת הסוכרת בקרב האוכלוסייה הערבית בישראל. אחד המחקרים בוצע ע"י ד"ר עבד אלג'ני ושותפיו במרפאה ראשונית של שירותי בריאות כללית בצפון הארץ. במחקר זה נמצאה שכיחות סוכרת גבוהה יותר בנשים ערביות לעומת גברים ערבים, 8.6% לעומת 5.3% בהתאמה. בנוסף, הגיל הממוצע בעת האבחנה היה 48.2 בקרב הנשים לעומת 59 בקרב הגברים, כך שנשים ערביות מצויות בסיכון גבוה יותר לחלות בסוכרת לעומת גברים, ובגיל צעיר יותר¹¹. במחקר נוסף, שבוצע בקרב ערבים ויהודים בגיל 25-74 תושבי נפת חדרה, נמצא שערכים מאובחנים עם סוכרת בגיל הצעיר כ-11 שנים לערך בהשוואה לגיל האבחנה היהודים (תמונה 1). הסיכון המוגבר לסוכרת באוכלוסייה הערבית במחקר זה נותר גבוה גם לאחר תקנון למיין, היסטוריה של סוכרת בקרב קרובי משפחה מדרגה ראשונה, משקל הגוף במהלך מרבית החיים הבוגרים וצריכה תזונתית (Adjusted hazard ratio: 1.70; 95%CI: 1.19-2.43)¹². בסקר בריאות שנערך בשנת 2004 נמצא כי שיעור ההשמנה בקרב הנשים הערביות גבוה פי 1.9 לעומת הנשים היהודיות. כמו כן נצפתה עלייה בשכיחות של עודף משקל והשמנה עם העלייה בגיל, החל משיעור של 25% בקבוצת הגיל 21-34 ועד 62% בקבוצת הגיל מעל 65. 86.4% מהנשים הערביות בגיל 55 ומעלה ו-61.4% מהנשים היהודיות מאותה קבוצת גיל סובלות מעודף משקל או מהשמנה. כמו כן, 36.8% מהנשים

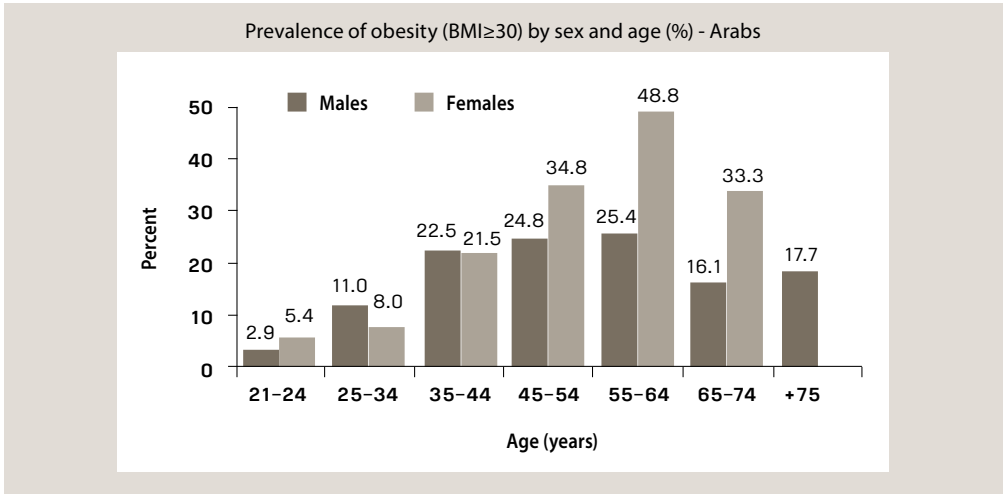


בישראל אינן מרוצות או "מאוד לא מרוצות" ממשקלן. לאחר תקנון לגיל, נמצא כי אחוז הנשים שאינן מרוצות ממשקלן גבוה יותר בקרב הנשים היהודיות (37.7%) לעומת הנשים הערביות (28.8%), אך לא באופן מובהק. 27.4% מהנשים בישראל דיווחו על שימוש בדיאטה לשמירה על המשקל או לירידה במשקל - ומתוכן אחוז הנשים היהודיות היה גבוה פי 5 (תמונות 2, 3). נתונים מסקר חברתי של הלשכה המרכזית לסטטיסטיקה לשנת 2010 מראים שההסתברות להשמנת-יתר בקרב ערבים גבוהה פי-1.5 לעומת יהודים בתקנון לגיל, מיון, מעמד חברתי-כלכלי ומאפיינים נוספים¹³. על האוכלוסייה הערבית בישראל נמנית גם האוכלוסייה הברואית, שאופיינה על פי דיווחים משנות ה-60-70 בשכיחות נמוכה מאוד של סוכרת¹⁴, כ-0.5%, ואשר משתנה בשנים האחרונות מחברה הנמצאת בניידות מתמדת, לחברה עירונית המאמצת אורח חיים מערבי. בסקר שנערך ברהט¹⁵, העיר הברואית הגדולה, נמצא כי שכיחות המחלה הייתה 7.3% בקרב הגברים ו-9.9% בקרב הנשים. במחקר אחר שכלל את כלל הברואים בנגב המבוטחים בשירותי בריאות כללית¹⁶, נמצא כי שכיחות המחלה היא 5.1%, וכי המחלה נפוצה יותר בקרב האוכלוסייה העירונית (5.5%) לעומת האוכלוסייה הכפרית (3.9%). גנים חסכניים (Thrifty genes), יכולים להיות מעורבים בעלייה בשכיחות הסוכרת בקרב אוכלוסיה זו, יחד עם השינויים הסביבתיים ושינויים באורח החיים¹⁷.

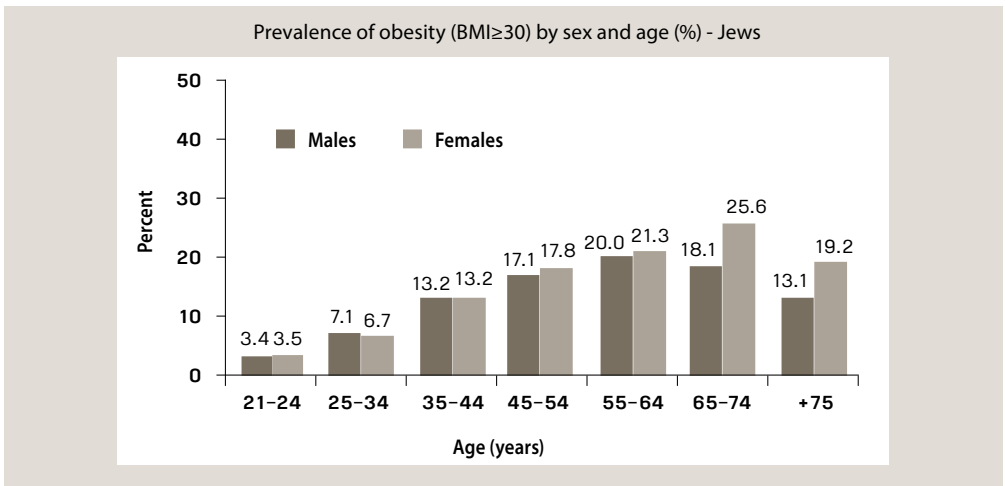
המטבח הערבי, מנהגים תרבותיים והשפעתם על החולה הסוכרתי

אורח החיים באוכלוסייה הערבית מתאפיין בתזונה עתירת קלוריות, אולם אין להתעלם מההתנהגות המסורתית של המגזר הערבי המתבטאת בקשר משפחתי הדוק ובצורך להכין אוכל ביתי ותבשילים שונים מדי יום, המבוססים על מאכלים מסורתיים עתירי קלוריות ושומנים רוויים הנמצאים בהישג יד כל בני המשפחה - ממולאים, מקלובה (אורז מטוגן), מחמר (פיתה גדולה עם עוף ובצל מטוגנים), שושבראק (בצק מבושל עם לבן) ועוד. נוסף על כך, מרבית המאכלים בארוחות היום השונות כוללים בתפריט פיתה ערבית עשירה בפחמימות. המנהג הערבי של הכנסת אורחים מעלה על נס את כיבוד האורח במיני מאכלים וקינוחים עתירי שומן רווי וסוכרים פשוטים כגון בקלאווה, כנאפה וקדאיף. בחתונות ובמסיבות במגזר הערבי, המתקיימות בדרך כלל בשעות הלילה, מוגש לרוב אוכל שמן המבוסס על אורז לבן, בשר כבש, קובה, עוף ממולא, מאכלי בצק, סלט תפוחי אדמה, חמוס, סלט תירס ושתייה קלה ומצוות כיבוד המארח מחייבת אכילה ולא כזית. יש חולים הנמנעים מלסרב לאוכל עשיר בפחמימות

תרשים 1. השמנה בקרב האוכלוסייה הערבית לעומת היהודית בישראל לפי גיל ומין



תרשים 2. השמנה בקרב האוכלוסייה הערבית לעומת היהודית בישראל לפי גיל ומין



ושומן במפגשים חברתיים שונים, על מנת שלא תיחשף עוברת היותם חולים סוכרתיים, מתוך דאגה למעמדם החברתי ולתרמיתם כבריאים וחסונים.

מלבד הקושי הכרוך בשינוי תזונתי מתאים של החולה הסוכרתי הערבי שהוזכר לעיל, קיים גם קושי בהיענות לפעילות גופנית קבועה. בחלק מהכפרים הערביים אין תשתית מתאימה לפעילות גופנית, לדוגמה מסלולי הליכה. בעיה זו בולטת עוד יותר אצל הנשים הערביות, אשר הנורמות החברתיות מקשות עליהן במקרים רבים בביצוע פעילות גופנית מחוץ לבית. על האישה מוטל התפקיד המרכזי של דאגה למשק הבית, חינוך וגידול הילדים.

שינוי מושכל באורח חיים הוא הבסיס להצלחה באיזון החולה הסוכרתי. שינוי זה צריך להיות מותאם חברתית ותרבותית לאוכלוסייה, ולהיעשות תוך הבנה מעמיקה בהרגלי האכילה והמנהגים התרבותיים של האוכלוסייה הערבית.

התערבות אינטנסיבית מותאמת חברתית לשינוי באורח חיים בקבוצת נשים לא סוכרתיות ועם השמנת יתר 18 הביאה ליירדה ב-3 מ"ג/ד"ל בערכי סוכר בצום ו-5.4 מ"ג/ד"ל ברמות הטריגליצרידיים, במקביל ליירדה במשקל וליירדה בשכיחות התסמונת המטבולית בקרבן.

טבלה 1. המלצות לגבי שינוי טיפול תרופתי וטיפול באינסולין לפי הנחיות ה-ADA המעודכנות מ-2010¹⁷

לפני רמדאן	במהלך רמדאן
חולים מאוזנים בדיאטה ופעילות גופנית	יש לשקול שינוי עוצמת ותזמון הפעילות הגופנית, להקפיד על שתייה מרובה
חולים המטופלים במטפורמין	יש לקחת את התרופה אחרי ארוחת שבירת הצום וארוחת הסוהור
חולים המטופלים ב-TZDs, AGIs, Incretin based therapy	אין צורך בשינוי
סולפונילאוריאה פעם ביום	יש לקחת את התרופה לפני ארוחת שבירת הצום. לשקול שינוי מינון (הפחתה) בהתאם למידת האיזון והסיכון להיפוגליקמיה
סולפונילאוריאה פעמיים ביום	יש לקחת חצי מהמינון הרגיל של הבוקר לפני ארוחת הסוהור ואותו מינון של התרופה הרגיל לפני ארוחת שבירת הצום
חולים בטיפול באינסולין	יש להקפיד על שתייה מרובה
חולים בטיפול ב-premixed / intermediate- acting insulin שתי זריקות ביום	יש לשקול מעבר לאינסולין ארוך טווח לפני שינה ואינסולין מהיר לפני ארוחות, כאשר האינסולין המהיר נלקח במינון הרגיל לפני ארוחת שבירת הצום ובחצי מהמינון הרגיל לפני ארוחת הסוהור

AGIs: alpha glucosidase inhibitors

מניסיוננו האישי כעבודה עם חולי סוכרת במגזר הערבי יש כמה עובדות חשובות שראוי לציין:

1. החולים נוהגים לקבל מידע אודות המחלה וההתמודדות איתה מהסביבה הקרובה, בין אם זה קרוב משפחה או שכן, ה"מנוסים" במחלה, ומקנים אמינות רבה וחשיבות למידע הזה, גם אם במקרים רבים הדבר מתברר כלא נכון.
2. כלי תקשורת מקומיים הפועלים בערים ובכפרים ערביים ומוכרים היטב לאוכלוסיה המקומית יכולים לשמש כלי עזר חשוב בהעברת מידע הסברתי וחינוכי לחולים.
3. שיעור לא קטן מהחולים אינם מנטרים ערכי סוכרת מסיבות שונות ומסתמכים על תחושותיהם בניבוי ערכי סוכר, מה שמקשה על איזון הסוכרת.
4. קיים קושי כלכלי ברכישת תרופות לסוכרת, במיוחד תרופות חדשות שאינן בסל התרופות, מה גם שלמרבית החולים אין ביטוחים משלימים או ביטוחים אישיים.
5. פעמים לא מעטות אנו נתקלים בחולי סוכרת, במיוחד מבוגרים, אשר אינם מסוגלים להזריק בעצמם אינסולין ותלויים בקרוב משפחה שיוזיק להם. חלקם מגיעים למרפאה הסמוכה למקום המגורים, להזרקת אינסולין ע"י האחיות. שימוש באינסולין בזאלי הניתן בזריקה חד יומית, מהווה יתרון ולעיתים גם פתרון לאיזון בחולים אלה.
6. בחולים אשר זקוקים לטיפול מלא באינסולין (לכיסוי סוכר בצום ואחרי ארוחות), ניתן להיעזר במידה רבה בשימוש בתערובות אינסולין (מיקסים) הניתנות בשתי זריקות ביום, במיוחד בחולים מבוגרים עם אורח חיים קבוע וארוחות סדירות. ההיענות לטיפול זה יכולה להיות יותר גבוהה מהיענות לטיפול Basal bolus, והמורכבות של הטיפול מבחינתם פחותה.
7. בדומה לאוכלוסיה הכללית ואף בשיעור גבוה יותר, קיימת פנייה לרפואה המשלימה וחזרה ל"תרופות סבתא" בחיפוש אחרי טיפולים טבעיים לאיזון הסוכרת מחשש לתופעות לוואי של הטיפולים הקונבנציונליים.

סוכרת וצום חודש הרמדאן

אחד האתגרים העומדים בפני האנדוקרינולוג והדיאבטולוג בטיפול בחולי סוכרת במגזר הערבי המוסלמי הינו טיפול בסוכרת במהלך צום חודש הרמדאן. צום חודש הרמדאן הוא אחד מחמש המצוות שאלוהים ציווה לכל מוסלמי. פטור מהצום החולה הסוכרתי שהרופא ממליץ לו להימנע מצום שעלול לסכן אותו או להחמיר את מחלתו. חודש הרמדאן הינו חודש ירחי שנע בין 29-30 יום, והצום נמשך מלפני זריחת השמש (השחר) עד לאחר השקיעה ועלול להימשך מעל 18 שעות בחודשי הקיץ במדינות מרוחקות מקו המשווה. במהלך הצום אסורים לגמרי השתייה, האכילה, העישון או לקחת תרופות. רוב הצמים אוכלים שתי ארוחות ביום במהלך חודש זה, אחת אחרי שקיעת השמש (בערבית איפטאר) או שבירת הצום והשנייה, שמקדימה לתחילת הצום (בערבית סוחור), לפני זריחת השמש. חלק מהצמים מדלגים על ארוחת הסוהור ואוכלים ארוחה אחת גדולה של שבירת הצום- דבר שאנו ממליצים לחולה הסוכרתי הצם להימנע ממנו.

עיקר הנתונים בספרות לגבי הסוכרת ברמדאן באים ממחקרים שנערכו במדינות ערב. מנתוני מחקר ה-EPIDAR שבוצע ב-13 מדינות מוסלמיות וכלל כ-12,243 חולים, עולה כי קרוב ל-43% מחולי הסוכרת מסוג 1 ו-78% מחולי הסוכרת מסוג 2 צמים במהלך חודש הרמדאן. היות ששכיחות מחלת הסוכרת העולמית קרובה ל-4.6% ומספר המוסלמים בעולם קרוב ל-1.5 מיליארד אנשים, יוצא שכ-50 מיליון מוסלמים צמים בחודש הרמדאן.

במהלך צום חודש הרמדאן, חשוף החולה הסוכרתי למספר סיכונים²⁰ אשר כוללים:

1. **היפוגליקמיה:** מופיעה בעיקר בחולים המטופלים בסולפונילאוריאה ואינסולין. במחקר הצפיתי ב-5 מדינות, ביניהן ישראל, אשר כלל כ-1,378 חולים עם סוכרת מסוג 2 אשר טופלו בתרופות ממשפחת סולפונילאוריאה, שכיחות היפוגליקמיה (רמת סוכר מתחת ל-70 עם תסמינים) הגיעה ל-19.7% ושכיחות היפוגליקמיה קשה שהצריכה התערבות אדם נוסף או צוות רפואי הייתה כ-26.7%.²¹ גם במחקר ה-EPIDAR¹⁹ נצפתה עלייה פי 4.7 ו-7.5 בהיראות מקרי היפוגליקמיה קשה בחולי סוכרת מסוג 1 ומסוג 2, בהתאמה, במהלך צום הרמדאן. הפחתה משמעותית בשיעור ההיפוגליקמיה אפשרית ע"י שימוש בתכשירים ממשפחת ה-DPP-4 inhibitors בהשוואה לסולפונילאוריאה²².

2. **היפרגליקמיה והחמרה באיון הסוכרת:** ההיפרגליקמיה נובעת ממספר גורמים כולל ירידה בפעילות גופנית, הפחתה במינון התרופות מיוחד להיפוגליקמיה ועלייה בכמות הקלוריות והפחמימות בארוחות של שבירת הצום, במיוחד ריבוי אכילת ממתקים האופייניים לחודש הרמדאן. במחקר ה-EPIDAR נצפתה עלייה של פי 5 בשכיחות של היפרגליקמיה קשה שהצריכה אשפוז בחולים עם סוכרת מסוג 2 במהלך חודש הרמדאן.

לגבי החמרה באיון סוכרת הדבר אינו ודאי, אם כי מתקבל הרושם שיש נטייה להחמרה באיון. עם זאת, במקביל לעבודות שהראו החמרה באיון, קיימות עבודות אחרות שהראו חוסר שינוי או שיפור באיון.

3. **התייבשות:** עלולה לגרום להחמרה בתפקוד כלייתי וסיכון יתר במאורעות תרומבוטיים. ההתייבשות נובעת מכמה גורמים - הימנעות משתיית נוזלים במהלך הצום והפחתה בשתייה גם אחרי שבירת הצום, הזעת יתר, במיוחד בצום בחודשי הקיץ והיפרגליקמיה, שיכולה לגרום להשתנה מרובה. עלול להתפתח תת לחץ דם אורטוסטטי, במיוחד בחולים עם נירופתיה אוטונומית. העלייה בצמיגות הדם עלולה לגרום להופעה של מאורעות תרומבוטיים ואירועי מוח.

אנו ממליצים להימנע מצום לחולים שבקבוצת סיכון גבוה, אשר הצום עלול לגרום אצלם להופעה של סיכונים בסבירות גבוהה, והכוונה לחולים שסבלו מאירועי היפוגליקמיה קשים בשלושת החודשים שקדמו לצום, חולים שלא מרגישים את ההיפוגליקמיה (Hypoglycemia unawareness), חולים עם איון גרוע ($HbA1c > 9\%$), חולים עם סוכרת מסוג 1, נשים בהריון, חולים שמבצעים עבודה פיזית קשה וחולים עם מחלות רקע קשות, כולל אי ספיקה כלייתית ומחלה מאקרודוסקולרית מתקדמת.

קיימת חשיבות רבה לזימון החולה לביקורת אנדוקרינולוג לפחות 1-2 חודשים לפני חודש הצום, על מנת להעריך את מצבו הרפואי ולדון איתו לגבי הבטיחות במצב של צום לגביי והתאמת הטיפול התרופתי לחודש הצום. קיימת גם חשיבות רבה בתוכנית הדרכה מובנית לחולים שתכלול דגש על חשיבות שמירת דיאטה מאוזנת שתקטין סיכון להיפוגליקמיה, ובמקביל להימנע מאכילת ארוחה אחת גדולה ביום בזמן שבירת הצום, שעלולה להביא ל-Post prandial hyperglycemia. יש להרגיש חשיבות המשך ההקפדה על פעילות גופנית וניטור ערכי סוכר. בנוסף יש לתת לחולים הנחיות מתי להפסיק את הצום. תוכנית כזו, שנוסחה על 111 חולים עם סוכרת מסוג 2 בבריטניה, הביאה להפחתה של 50% בשיעור המאורעות ההיפוגליקמיים³².

לגבי טיפולים תרופתיים חדשים וצום חודש הרמדאן - מחקר שברק שימוש ב-GLP-1 יומי לעומת סולפונילאוריאה, מצא ששימוש ב-GLP-1 הביא לפחות אירועי היפוגליקמיה סימפטומטים, להורדה יותר טובה בערכי הסוכר ולירידה רבה יותר במשקל²⁴.

לגבי תרופות ממשפחת ה-SGLT2, יש מעט מידע לגבי בטיחות תרופות אלו ברמדאן. יש להיזהר בשימוש בתרופות אלו ברמדאן בגלל הסיכון להתייבשות. במחקר שברק שימוש ב-DAPAGLIFLOZIN לעומת SULFONYLUREA, נמצא שהשימוש ב-DAPA הביא ליותר תחושת צמא, עלייה ברמת ההמטוקריטי, עלייה ברמת הקטונים בדם, ועלייה באוסמולריות השתן לעומת סולפונילאוריאה²⁵.

ד"ר עזאם אבראהים, אנדוקרינולוג ויועץ סוכרת מכבי שירותי בריאות, קופ"ח מאוחדת, והמרכז הרפואי הדיל עבוד, דיאטנית, קופ"ח מאוחדת

ד"ר עפרה קלטר-ליבוביץ', מנהלת היחידה לאפידמיולוגיה של מחלות לב וכלי-דם, מכון גרטנר לחקר אפידמיולוגיה ומדיניות בריאות במרכז הרפואי תל השומר

1. International Diabetes Federation (2011): IDF Atlas. 15th Edition, International Diabetes Federation, Brussels
2. Al-Nuaim AR. Prevalence of glucose intolerance in urban and rural communities in Saudi Arabia. *Diabet. Med.* 1997 Jul;14(7):595-602
3. Al-Mahroos F, McKeigue. Obesity, physical activity, and prevalence of diabetes in Bahraini Arab native Population. *Bahrain Med Bull.* 1998;20(3): 114-8
4. Naglaa Ahmad Shawkyy Arafa, Ghada Essam El Din Amin. The Epidemiology of diabetes mellitus in Egypt: results of a national survey. *The Egyptian Journal of community Medicine.* 2010 July ; 38(3): 29-43
5. Albach N. Epidemiological studies lay the ground for Syrian diabetes campaign. *Diabetes Voice.* 2001 Oct.; 46(3):18-21
6. Fikree M, Hanafi B, Hussain ZA, Masuadi EM. Glycemic control of type 2 diabetes mellitus. *Bahrain Med Bull.* 2006; 28(3): 105-7
7. Fatma A Al-Sultan, Najah Al-Zanki. Clinical epidemiology of type 2 diabetes in Kuwait. *Kuwait medical journal* 2005 June; 37(2): 98-104
8. <http://www.cbs.gov.il/publications16/yarhon1016/pdf/b1.pdf>
9. 2010 ונובמבר 2008, מצב בריאות האוכלוסייה בישראל 2008, המרכז הלאומי לבריאות מחלות, מצב בריאות האוכלוסייה בישראל 2008, נובמבר 2010
10. Saabneh AM. Arab-Jewish gap in life expectancy in Israel. *The European Journal of Public Health, Vol. 26, No. 3, 433-438*
11. Abdul-Ghani M, Kher J, Abbas N, et al. Association of high body mass index with low age of disease onset among Arab women with type 2 diabetes in a primary care clinic. *IMAJ* 2005 June; vol 7: 360-363
12. Kalter-Leibovici O, Chetrit A, Lubin F, Atamna A, Alpert A, Ziv A, Abu-Saad K, Murad H, Eilat-Adar S, Goldbourt U. Adult-onset diabetes among Arabs and Jews in Israel: a population-based study. *Diabet Med.* 2012 ; 29:748-54
13. http://www.gertnerinst.org.il/epidemiology/Health_disparities/health_disparities_overweight
14. Weitzman S, Lehman EE, Abou-Rbiah Y. Diabetes among the Bedouin population of the negev. *Diabetologia* 1974;10: 39.
15. Yunis Abou-Rbiah, Shimon Weitzman. Diabetes among Bedouins in the Negev: The Transition from a rare to a highly prevalent condition. *IMAJ* 2002 Sep. ; vol 4: 687-689
16. Cohen AD, Gefen K, et al. Diabetes control in the Bedouin population in southern Israel. *Med Sci Monit* 2005;11: 376-380.
17. Mogher Khamaisi, Itamar Raz. Diabetes Epidemic and the thrifty gene. *IMAJ* 2002 Sep. ; vol 4: 720-721
18. Ofra Kalter-Leibovici, Nuha Younis-Zeidan et al. Lifestyle Intervention in Obese Arab Women. *Arch Intern Med.* 2010 June; 170(11): 970-976
19. Ibrahim Salti, Eric Benard, et al. A population-based study of diabetes and its characteristics during the fasting month of Ramadan in 13 countries. *Diabetes Care* 2004 Oct.; 27(10): 2306-2311
20. Monira Al-Arouj, Samir Assaad-Khalil, et al. Recommendations for management of diabetes during Ramadan. Update 2010. *Diabetes Care* 2010 Aug. ; 33(8): 1895-1902
21. Aravind S.R., Khaled Al Tayeb et al. Hypoglycemia in sulphonylurea-treated subjects with type 2 diabetes undergoing Ramadan fasting: a five-country observational study. *Current Medical Research & opinion* 2011; 27(6): 1237-1242.
22. Al Sifri S, Basiouny A. et al. 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): 1132-1140
23. Bravis V, Hui E. et al. Ramadan education and awareness in diabetes (READ) programme for Muslims with type 2 diabetes who fast during Ramadan. *Diabet Med* 2010 Mar. ; 27(3): 327-331
24. S.T AZAR; et al. Efficacy and safety of liraglutide compared to sulphonylurea during Ramadan in patients with type 2 diabetes (LIRA-Ramadan): a randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18(10): 1025-1033
25. N. Kamarrudin et al. Assessment of dehydration parameters with dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus during Ramadan fasting month. In proceeding of the EASD virtual meeting, abstract #757, Sep.2015

חשוב לזכור - סוכרת באוכלוסייה הערבית בישראל

1. שכיחות סוכרת במיעוט הערבי בישראל נמצאת במגמת עלייה מתמדת. המחלה וסיבוכיה מופיעים בגיל צעיר יותר.
2. הרגלי אכילה לא בריאים, ובמיוחד מאכלים עשירים בקלוריות, פחמימות ושומנים, יחד עם הירידה בפעילות גופנית, אחראים לעלייה בשכיחות הסוכרת.
3. שינוי באורח החיים צריך להיות מותאם חברתית ותרבותית למיעוט הערבי.
4. התאמת הטיפול התרופתי והטיפול באינסולין צריכה להיעשות בצורה אישית ופרטנית, תוך לקיחה בחשבון של המצב הסוציו-אקונומי של החולה ומצב מחלת הסוכרת שלו.
5. צום חודש הרמדאן מהווה אתגר לא רק עבור החולה אלא גם עבור הרופא המטפל בו. יש להיערך מוקדם כל האפשר לצום, להגביר את המודעות לגבי הרגלי אכילה נכונים בחודש הרמדאן, להקפיד על פעילות גופנית ועל ניטור ערכי סוכר, להתאים את הטיפול התרופתי/אינסולין לחודש הצום, ולהגביר את המודעות לגבי סיבוכי הצום האפשריים והדרכים למנוע אותם.
6. לאור כל הנ"ל, קיימת חשיבות להתגייסות כללית של הצוותים הרפואיים והפרא רפואיים ומשרדי הבריאות והאוצר, והקצאת משאבים לטיפול במחלת הסוכרת במגזר הערבי, למניעתה ולמניעת סיבוכיה.

סוכרת בקרב עדות בישראל

ד"ר ענת יפה

סיכון להתפתחות הסוכרת, כמו גם איכות האיוון המטבולי, נמצאו במתאם הפוך למצב סוציו-אקונומי, השכלה ומצבי חזק ממושכים. לראייה, שיעור חולי הסוכרת בארץ גדול פי 4.7 בקרב עניים יחסית לאלה שאינם עניים⁽⁴⁾. האוכלוסייה בסיכון כוללת קבוצות מיעוט שונות כערבים, חרדים ויוצאי אתיופיה. התרומה הייחודית של כל משתנה, כמו גם חלקם של התבנית הגנטית, הסביבה התרבותית ומנגנוני הטיפול הפנים-קהילתיים - נמצאת במחקר. המידע הקיים בארץ על סוכרת בעדות ומגורים שונים גדל בשנים האחרונות עקב העלייה במודעות לחשיבות הנושא והחשיפה לפערים הקיימים בכריאות בין המגורים השונים בארץ. במקביל, חל שינוי במדיניות משרד הבריאות והמבטחים הרפואיים, המדגיש את מחויבות המערכת לצמצם פערים אלו באמצעות שיפור בהגשה של שרותי הבריאות. שינוי מדיניות זה הוצג ב"עמודי האש"¹, חזר המנכ"ל מפברואר 2011², ובתוכנית הלאומית למניעה וטיפול בסוכרת של משרד הבריאות 2015³.

מדוע זה בכלל מעניין? אפידמיולוגיה שונה

ערבים: בקרב ערבים יחס הסיכון לסוכרת (Hazard ratio) בהשוואה ליהודים הוא 1.7 (95% confidence interval; 1.19-2.43) מתוקנן לגורמי סיכון כהשכלה, מצב סוציו-אקונומי, עומס קלורי בתזונה וסיפור משפחתי ומילדותי⁽²⁾.

גיל ההופעה של סוכרת בערבים מוקדם יותר מאשר ביהודים⁽²⁾. אצל בוגרים צעירים, בני 20-50 שנה, יחס הסיכון לסוכרת בהשוואה בין שתי האוכלוסיות הוא הגדול ביותר 2.05 (95% confidence interval 1.75-2.40) והוא מושפע באופן חלקי מהמפצאות גבוהה יותר של השמנה בקרב נשים ערביות בוגרות^(3,4).

מגדר והמצאות סוכרת: בקרב נשים ערביות הימצאות גבוהה יותר מאשר בנברים בעוד שאין שוני בין המגדרים באוכלוסייה היהודית³.

תוחלת חיים וסוכרת: ישנו פער בתוחלת החיים לרעת האוכלוסייה הערבית הבוגרת מגיל 45. פער זה בין האוכלוסיות גדל ב-40 השנה האחרונות כאשר חלק ניכר מהפער בין שני המגורים הוא עקב תמותה מוגברת מסוכרת⁽⁵⁾.

סוכרת מסוג 1: היארעות סוכרת סוג 1 גבוהה יותר בקרב יהודים לעומת ערבים.

יוצאי אתיופיה: סוכרת הייתה מחלה נדירה עד כמעט לא קיימת בקרב העולים מאתיופיה - 0%-0.5%^(7,6).

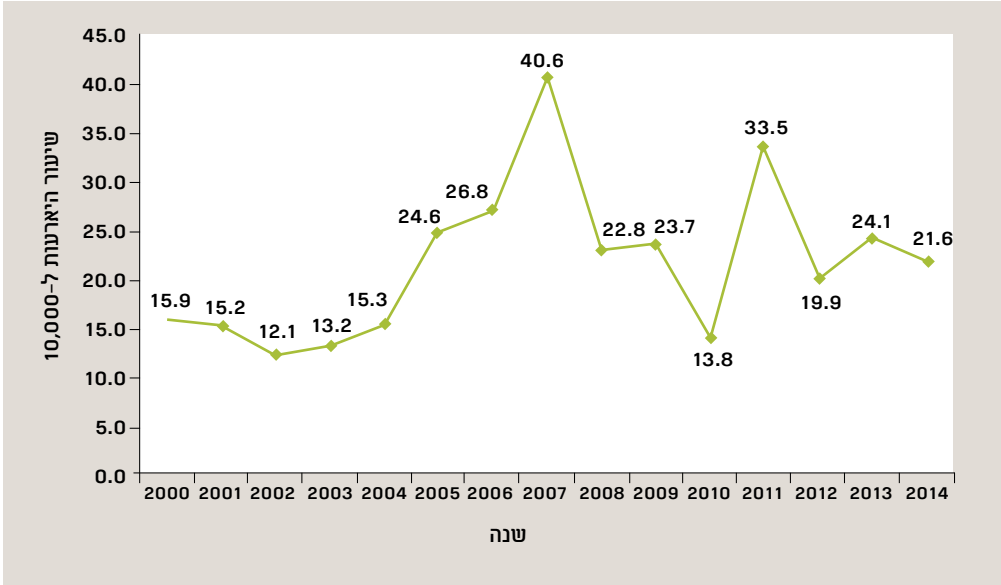
עלייה בתחלואה כפונקציה של משך שהות בישראל: במהלך השנים שחלפו מהעלייה וההתאקלמות בישראל תועדה עלייה חדה בשכיחות הסוכרת^(9,8). הקשר החיובי בין משך השהות בארץ מאז העלייה מאתיופיה והסיכון לפתח סוכרת הודגם בעבודה האפידמיולוגית של יונתן ראובן וחבריו והוא נכון גם לגבי הסיכון לפתח יתר לחץ דם ועלייה במשקל^(11,10) אם כי עדיין, היקף העלייה במשקל נמוך מהמוצע הישראלי.

גיל הופעה של סוכרת: גיל ההופעה מוקדם יותר ושיעור היארעות סוכרת ביוצאי אתיופיה בני 20-50 שנה הוא 0.9% לשנה מול 0.5% לשנה ביהודים אחרים. לעומת זאת, בקבוצת הגיל הבוגרת מגיל 60 שנה, יוצאי אתיופיה הראו דווקא מגמה של ירידה בהיארעות בהשוואה ליהודים אחרים, שלא הגיעה למשמעות סטטיסטית¹².

סוכרת והשמנה: הסיכון המוגבר לפתח סוכרת אינו תלוי במרכיבי התסמונת המטבולית. להבדיל, יוצאי אתיופיה מפתחים סוכרת בערכי BMI נמוכים יותר מיהודים ועלייה קטנה יותר ב-BMI מלווה בעלייה בסיכון. סיכון לסוכרת מתוקנן למין ומשקל הוא 2.3 (95% confidence interval; 1.91-2.79)¹².

סוכרת מסוג 1: היארעות סוכרת מסוג 1 בקרב ילדים (עד גיל 17) ביוצאי אתיופיה עולה עם משך השהות בארץ והיא גבוהה יותר מאוכלוסיית ישראלים-יהודים: 9.5/100,000 מול 7.4/100,000 בהתאמה בשנת 1997 ל-21.7/100,000 מול 11.4/100,000 בהתאמה בשנת 2007⁽¹³⁾. להלן תרשים מגמות שיעור היארעות לילדים ממוצא אתיופי (ילידי אתיופיה או לפחות אחד מההורים).

יוצאי בריה"מ לשעבר: יחס סיכוי (Odds ratios) לסוכרת בקרב יוצאי בריה"מ (עלייה לאחר 1990) אינו שונה מזה של



יהודים ותיקים^(12,10). בנייתוח למגדר הוא גבוה יותר בנשים מבריה"מ אם כי נמוך מזה של יוצאות אתיופיה, ונמוך יותר בגברים מבריה"מ⁽¹⁰⁾. עם זאת, המצאות סוכרת בקרב יוצאי בריה"מ לשעבר גבוהה יותר מאשר יהודים ותיקים⁽¹⁴⁾, עובדה שעשויה לרמז על שיפור בנהגיי חיים בישראל וצמצום גורמי סיכון להתפתחות סוכרת התלויים באורח חיים. חרדים: חסר מידע בעיתונות המדעית על קבוצה זו. מידע חלקי נמצא בסקר מטעם עמותת מהיום⁴ שבוצע ע"י גיאוקרטוגרפיה. מחקר זה התבסס על סקר טלפוני של מדגם ארצי מייצג של נשים וגברים בגיל 18 ומעלה. האנליזה בוצעה לגבי קבוצות אוכלוסייה שונות וקבוצת החרדים בתוכם. על פי מידע זה, למרות שמצבם הכלכלי של החרדים נמוך, שיעור הסוכרת אינו גבוה.

סוכרת מסוג 1: נתונים על שיעור היארעות סוכרת בקרב צעירים עד גיל 17 לא קיימים בהעדר תיוג מגזר חרדי ברשם הלאומי לסוכרת מסוג 1.

פתוגנזה שונה

מחלת הסוכרת נגרמת על ידי לקות במנגנונים פיזיולוגיים רבים. המשותף לכולם הוא התוצאה המטבולית הסופית שביטוייה אי תקינות באיזון מערכת הפחמימות. קבוצות אוכלוסייה אשר חולקות מתאם גנטי גדול מחד וגורמים סביבתיים והתנהגותיים משותפים מאידך, צפויות ללקות בסוגי סוכרת דומים. לכן, חקר פרטים באוכלוסייה אחידה יאפשר לימוד על המנגנונים אשר אחראים להתפתחות סוכרת. הרחבה בנושא ניתן למצוא בפרק זה במהדורה אשר יצאה בשנת 2014.

מהלך מחלה ותחלואה נלוות שונה

התגובה של הגוף להפרעה המטבולית מושפעת מעמידות או מנטייה של איברי הגוף לפגיעה המטבולית, איכות האיזון של גורמי הסיכון השונים, וכן משתנים חברתיים. הרחבה בנושא ניתן למצוא בפרק זה במהדורה אשר יצאה בשנת 2014.

אתגרים באבחנה

המדדים לאבחנה של סוכרת כגון ערך גלוקוז בצום (FPG), ערך גלוקוז לאחר העמסת סוכר (PPG) והמוגולובין מסוכרר (HbA1c) מראים רגישות שונה לאבחון המחלה בקבוצות האתניות השונות⁽¹⁵⁾. אין מידע השוואתי על רגישות השיטות השונות לאבחון סוכרת בעדות השונות בארץ. עברול גאני, בעבודתו על אוכלוסייה ערבית, הראה שתי תת-קבוצות באוכלוסייה שבדק: אלה עם FPG מוגבר הם בעלי תגודת מוגברת לאינסולין ובאלה עם ערך PPG מוגבר יש תת תפקוד של תאי בטא⁽¹⁶⁾. המדד HbA1c אינו יכול לשמש לאבחון סוכרת באוכלוסיות הסובלות משיעור גבוה של נשאות

להמוגלובין פתולוגי כגון ברזיים בצפון הארץ ותושבי הכפר ג'סר-א-זרקא⁽¹⁷⁾.

אתגרים טיפוליים שונים

טיפול מוצלח בחולה הסוכרתי דורש תזמון מדויק של אמצעים מתחומים שונים: פיזיולוגיים, פסיכולוגיים, כלכליים וחברתיים-תרבותיים.

תגובה פיזיולוגית שונה לתרופות

ישנה שונות גדולה בתגובה לתרופות, בין אם בהיבט של יעילות או בהיבט של רעילות. חלק מהשונות נזקק למשתנים ביולוגיים המשפיעים על זמינות התרופה ופעילותה ברמת איבר המטרה וחלק תלוי בהיבטים חברתיים-נפשיים. יעילות או רעילות בהקשר למשתנים הפיזיולוגיים נמצאת בשיווי משקל בין פקטורים פרמקוקינטיים כספיגה, פיזור, מטבוליזם ופינוי של התרופה ופקטורים פרמקודינמיים, קרי השפעה פיזיולוגית של המרכיב הפעיל של התרופה באתר הפעולה הביולוגי. שונות גנטית מורשת תורמת לתגובות השונות בין אנשים, משום שגנים רבים מקודדים חלבונים המעורבים בפקטורים פרמקוקינטיים ודינמיים. מחקר פרמקוגנטי מכוון לאתר את המאפיינים הגנטיים הקובעים את התגובה הייחודית של המטופל לתרופה. הונג ופלורז סוקרים נושא זה⁽¹⁸⁾.

בחולי סוכרת, לדוגמה, נשאי פולימורפיזם ל-IRS1 G972R הראו תגובה ירודה לתכשירי סולפנילאוריאה⁽¹⁹⁾. בחולי MODY2 ניתן לעיתים קרובות להסתפק במעקב ללא צורך בטיפול תרופתי וב-MODY3 מודגמת רגישות גבוהה לסולפנילאוריאה. נכון הדבר גם בסוכרת הילודים שנגרמת על ידי מוטציה בגן ל-KCNJ11 המקודד ל-Kir6.2. הטיפול העדיף בסוכרת זו, שתמונתה הקלינית היא סוכרת מסוג 1, הוא פומי-סולפנילאוריאה ולא אינסולין⁽²⁰⁾. בלום וחבריו הראו שבחולי סוכרת עם הפלוטיפ להפוטגולובין מסוג 2-2 Hp, טיפול בוויטמין E צמצם את פגיעה הקרדיוסקולרית⁽²¹⁾. מחקר פרמקוגנטי ללימוד של מאפיינים קליניים ומעבדתיים במטבוליזם פחמימות של קבוצות אתניות מוגדרות יאפשר להתאים טיפול נכון עבור הפרטים בקהילה. לדוגמה, טיפול באינסולין בחלק ניכר מחולי סוכרת במגזר ערבי עם אקנטוזיס ניגריקנס ותנגודת מוגברת לאינסולין על רקע השמנה, הביא להחמרת ההשמנה ללא שיפור באיזון מטבולי (יפה-מידע פנימי).

אתגרים בהיענות לטיפול

התמודדות יעילה עם דרישות הטיפול במחלת הסוכרת נשענת על הבנת המטופל את משמעות המחלה, רכישה של מיומנויות טיפול (כמדירת גלוקוז עצמית, זיהוי מצבי קיצון כהיפרגליקמיה או היפוגליקמיה, ידע בתזונה, התאמת ארוחות ולעיתים יכולת הזרקה עצמית), אמצעים כלכליים, ארגון וחזקה נפשית יחד עם תחושת מסוגלות עצמית. למרות שמדובר בהתמודדות פרטנית, להשתייכות הקהילתית השפעה מכרעת על יכולת הפרט שבה לעמוד במטלות אלו. בישראל, לכל אזרח יש סל בריאות אחיד. לכן, לכאורה, מכשלות נגישות כהעדר ביטוח רפואי, המתוארות במדינות אחרות בעולם, בטלות. עם זאת, בבדיקת השטח בולטים הפערים בין מגזרים. וילף-מירון וחבריה⁽¹⁴⁾, בחלק מפעולת המחלקה לצמצום פערים במכבי שירותי בריאות, בחנו את שיעור הסוכרת, מדדי הביצוע ואיכות האיוון של חולי הסוכרת המבוטחים בקופה. המרדים הנ"ל נבחנו על פי פילוח כלכלי-חברתי-אתני. נבדקו עולים מבריה"מ לשעבר, יהודים ותיקים וערבים. בעבודתם נמצא שחולים עניים סובלים בשיעור גבוה יותר מסוכרת, שיעור נמוך יותר של מצבצי "מעקב סוכרת מומלץ", שיעור נמוך יותר של מאוזנים (HbA1c נמוך מ-7%) ושיעור גבוה יותר של לא מאוזנים (HbA1c מעל 9%). בעבודתם מתועד הפער בפיזור העוני בין הקבוצה היהודית והערבית. רוב האוכלוסייה הערבית נמצאה בתת-הקבוצה הענייה. לאחר תיקון משתנה העוני צומצם הפער לרעת נשים ערביות מול נשים יהודיות ל-49%, אך לא נעלם⁽¹⁴⁾.

טולדנו וחבריו בדקו את היכולת של חולי סוכרת יוצאי אתיופיה לנצל את שירותי סל הבריאות בהשוואה לחולי סוכרת תואמי גיל ומין בחמש מרפאות קהילתיות פריפריות של שירותי בריאות כללית. יוצאי אתיופיה עשו תת-שימוש במגוון שירותים, כביצוע בדיקות דם בסיסיות לחולה עם סוכרת, בדיקות משקל, גובה, לחץ דם, בדיקת כפות רגליים ובדיקות עיניים. תועדו קשיים בתקשורת עם הצוות המטפל (רפואי, סיעודי, דיאטטית ורוקחים) עד לכדי הגבלה בקבלת מידע על משמעות מחלת הסוכרת, מעט מפגשי הדרכה עם אחיות, הבנה מוגבלת של המלצות הדיאטטיות והעדר שיח על סיבוכי המחלה כגון הפרעה בתפקוד מיני. המרד המטבולי HbA1c הממוצע היה 9.5% בקרב יוצאי אתיופיה ו-8.1% בבדקי הביקורת (P>0.05)⁽²²⁾.

היכולת של הצוות המטפל לתקשר בשפה ובעולם מושגים התואם לעולמם של המטופלים יכול להשפיע על מידת

היענות של המטופלים (לדוגמא: באוכלוסייה החרדית התייחסות לחגים ומועדים - ימי צום, ארוחות שבת, ארוחה שלישית ו"מלווה מלכה" ובאוכלוסייה הערבית- חודש הרמדאן). בהשוואה של מדדי ביצוע לטיפול בסוכרת (מדידות HbA1c, כולסטרול, לחץ דם, איוון לחץ דם) בין מבוטחים בוגרים מהמגזר החרדי ויהודים אחרים שבוצע על ידי ליאורה ולנסקי מקופת חולים מאוחדת, לא נמצאו הבדלים גדולים בין הקבוצות.

תגובה חברתית שונה למחלה והשלכותיה

משמעות המחלה בתפיסתה החברתית-תרבותית משפיעה על מידת התמיכה והעזרה שבה יזכה הפרט החולה. מחלת הסוכרת נתפסת באופן שונה בקבוצות אתניות שונות.

ביוצאי אתיופיה: מחלת הסוכרת היא מחלה חדשה אצל יוצאי אתיופיה ולכן הידע עליה מצומצם ומוגבל. כך יוצא שעמדות הלקוחות מעולם החולי החרדי, כגון הציפייה מחולה לנוח ולא לעבוד, מושלכת על חולי כרוני באופן שיוצר דיסוננס בין מטופל וההנחיה הרפואית⁽²³⁾. היחס להשמנה כמו גם לצורך בהגבלה תזונתית מתוך מטרה של ירידה במשקל הגוף אינם קבילים, ובמקרים מסוימים אף מנוגדים לתפיסת הבריאות⁽²³⁾.

בחברת הערבית: סוכרת מסוג 2 שכזוה ביותר והמודעות לעצם המחלה ולתחלואה הנגזרת ממנה, גבוהה. עם זאת, הצורך בהתמודדות אישית וחברתית עם תחלואה זו מודחק. נפוץ ביותר הוא הנוהג של הבאת ממתקים ומשקאות מתוקים לחולה קשה המאושפו עקב סיבוכי סוכרת וקיימת התנגדות, שלא לומר חוסר יכולת, להתמודד עם ההכרח בשינוי נדרש של הרגלים.

סוכרת מסוג 1, לעומת זאת, מעוררת סטיגמה. לדברי שאדי קסיס⁵, החברה הערבית מתקשה לקבל את חולי הסוכרת מסוג 1. הקושי מחלחל גם לתפיסות של בני המשפחה כלפי החולה משום "שכשנשמעת המילה סוכרת, עולים בראש רק דברים רעים, כאב, קטיעת איברים ומוות" המודעות למשמעות האיוון בהפחתת סיבוכים ולעובדה ש"עם סוכרת אפשר לחיות" חסרה, "את זה החברה הערבית לא ידעה מקודם".

בחברה החרדית: סוכרת מסוג 2 אינה מעוררת חרדה או דחייה. בסקר טלפוני שבוצע עבור עמותת מהיום⁴ נמצא: שיעור נמוך של משיכים חרדים המדווחים על חשש להתפתחות סוכרת, שיעור נמוך במיוחד החושבים שמחלת הסוכרת היא מסוכנת, שיעור נמוך של חולים, אשר מדווחים שחסרים להם אמצעים לטיפול במחלה. בני משפחה של סוכרתיים חרדים מדווחים מעט יותר על סיבוכים של סוכרת. בהשוואת תוחלת החיים של תושבי ערים שונות בישראל מתברר כי בערים בהן ריכוז החרדים גבוה, תוחלת החיים גבוהה יותר מהצפוי לפי המאפיינים החברתיים-כלכליים של העיר. כמו כן, בסקר של הלשכה המרכזית לסטטיסטיקה המתבסס על דיווח עצמי, שיעור החרדים שדיווחו על בריאות טובה מאוד היה גבוה באופן ניכר מאשר בקרב מגורים אחרים. בקהילה זו יש תמיכה מאורגנת ומוכונת ע"י ראשי הקהילה ועזרה הדדית רבה, קרי מרכיבי הון חברתי גבוה⁽²⁴⁾. מאידך, בנוגע לסוכרת מסוג 1 עדיין יש הסתרה: "הסוכרת בציבור החרדי הייתה דבר שצריך להסתיר שמא יצור כתם שחור על המשפחה כולה" (יעל נוימן¹⁰). הורים לילדים חולי סוכרת מהקהילה החרדית מבקשים מהעמותה לסוכרת נעורים⁶ לקבל דואר מוסווה ובני נוער ובוגרים צעירים מעלימים את קיום המחלה, לעיתים אף מבני משפחה קרובים. מעבר לנטל נפשי של ההסתרה יש כאן לעיתים ויתור על איוון הדוק. הסיבות לכך מגוונות: פחד מהאשמה של ההורה במחלת הילד וגם פגיעה עתידית ביכולת החיתון. פעילות של ארגוני סולידריות תוך מגוריים (להלן) מביאה לשינוי. "בעקבות פעילותנו בקרב הסוכרתיים" העזו⁷ האנשים להכיר, לשתף ולחלוק עם סוכרתיים נוספים את החששות והלבטים שלהם בשיחות אישיות ובסדנאות עם אנשי מקצוע. השחרור הנפשי שנוצר אצל המשתתף השפיע על היכולת שלו לשתף בסוכרת את מעגלי משפחתו הקרובה והרחוקה יותר ואת חבריו, דבר שגרם לשמירה על האיוון (יעל נוימן¹⁰).

יכולת להיעזר בארגוני סולידריות וסיוע חברתיים

ארגוני חולים ומגזר שלישי נטלים תפקיד גדול באספקת מידע נגיש ושימושי מחד ותמיכה הדדית ועזרה במימוש זכויות בריאות, מאידך. בארגוני הסיוע הגדולים בתחום סוכרת נעורים⁶ וסוכרת מבוגרים⁷ יש תת ייצוג של המגזר הערבי וקבוצות מיעוט אחרות. בשנים האחרונות החלו לפעול ארגונים ייעודיים. עמותת אלשוג' עאן⁸ (האמיצים) לסוכרת נעורים מכוונת לילדים ונוער ממגזר ערבי, העמותה מפעילה קייטנה שנתית לילדים, מקיימת פעילות בבתי ספר כגון "משטרה סוכרתית": נידדת משטרה של העמותה, עם "שוטרים ושוטרות" סוכרתיים, מבקרים את הילדים בבתיהם או בבית ספרם ובודקים את הסוכר תמורת מתנה למאוזנים.

עמותת תואנן לסוכרת נעורים פועלת באזור המשולש⁸, עמותת טנא בריאות - לקידום בריאות יוצאי אתיופיה⁹. בחברה

החרדית פעלו ארגוני סיוע גמ"ח לאחרונה הוקמו עמותות חדשות לטיפול בחולי סוכרת מסוג 1 עמותת מתוקים לדרך¹⁰ התומכת בסוכרתיים סוג 1 שומרי מצוות, מפעילה נופשונים חד שנתי לילדים ולאמהות ומספקת מידע וגם מודל לתזונה נכונה ופעילות גופנית מותאמת והעיקר נותנים אפשרות של שיה משותף ועזרה הדדית. עמותת מתוק בחדר מסייעת לחולי סוכרת מסוג 1 צעירים ופועלת בעיקר באזור ירושלים¹¹. לכל העמותות האלו תפקיד מפתח בשינוי עמדות ואמונות כלפי המחלה, מתן מודלים טובים להתמודדות וטיוב בניצול שירותי הבריאות.

פניה למערכות טיפול חלופיות

מערכות טיפול חלופיות כמערכת רפואה משלימה, רפואה אלטרנטיבית או רפואה מסורתית הן לרוב מערכות מקבילות אשר אינן מקיימות ביניהן דיאלוג ולכן יתכן מצב של התנגשות בהמלצות טיפול. היקף הפנייה למערכות חלופיות ואופיין מושפע מרקע אתני, מגדר, השכלה ורקע כלכלי. בסקר שנערך על שימוש ברפואה מסורתית אמרו יותר ממחצית מהנשאלים יוצאי אתיופיה שיפנו את הקרוב חולה הסוכרת לרפואה מסורתית²³. דנינו ועמר מתעדים את הרפואה המסורתית ביוצאי אתיופיה ומרווחים שיש פריחה ושגשוג של חניויות צמחי המרפא המיובאים מאתיופיה²⁵. שימוש בצמחי מרפא הגדלים בארץ נפוץ בקרב אוכלוסייה ערבית²⁶ וכן בקרב האוכלוסייה החרדית (ידע אישי – ד"ר מוסנזון).

ד"ר ענת יפה, יחידה לאנדוקרינולוגיה וסוכרת, מרכז רפואי הלל יפה, חדרה

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. המכון הלאומי לחקר שירותי הבריאות, מדיניות הבריאות ומועצת הבריאות – דו"ח תוכנית מדדים 2009–2007.
2. Adult-onset diabetes among Arabs and Jews in Israel: a population-based study. Kalter-Leibovici O, Chetrit A, Lubin F, Atamna A, Alpert G, Ziv A, Abu-Saad K, Murad H, Eilat-Adar S, Goldbourt U. *Diabet Med*. 2012 Jun;29(6):748-54
3. Adult Arabs have higher risk for Diabetes Mellitus than Jews in Israel. Anat Jaffe A, Giveon S, Wulffhart L, Oberman B, Baidousi M, Ziv A, Kalter-Leibovici O, Submitted, 2017
4. Obesity among Arabs and Jews in Israel: A population -based study. Kalter-Leibovici O, Ahmed Atamna A, Lubin F, Alpert G, Gillon Keren M, Murad H, Chetrit A, Goffer D, Eilat-Adar D and Goldbourt U. *IMAJ* 2007 July; vol 9: 525530.
5. Arab–Jewish gap in life expectancy in Israel. Ameen M, Saabneh AM. *The European Journal of Public Health*, Vol. 26, No. 3, 433–438
6. Prevalence of diabetes mellitus in Ethiopian immigrants. Rubinstein AI, Graf E, Landau E, Reisin LH, Goldbourt U. *Isr J Med Sci*. 1991 May;27(5):252-4.
7. Prevalence of diabetes mellitus in Ethiopian immigrants: comparison of Moses and Solomon immigrations. Rubinstein A, Graf E, Villa Y. *Isr J Med Sci*. 1993 Jun-Jul; 29(6-7):344-6.
8. High prevalence of diabetes in young adult Ethiopian immigrants to Israel. Cohen MP, Stern E, Rusecki Y, Zeidler A. *Diabetes*. 1988 Jun;37(6):824-8.
9. Diabetes in Ethiopian immigrants is not due to insulin resistance: A minimal model study. Todjman K, Turkot S Ilan Z et al. *Isr J Med Sci* 1997; 33;1 suppl 1 (abstract)
10. The prevalence of diabetes, hypertension and obesity among immigrants from East Africa and the former Soviet Union: a retrospective comparative 30-year cohort study. Reuven Y, Dreier J and Shvartzman P. *Cardiovasc Diabetol* (2016) 15:74
11. Metabolic changes in immigrants from Africa to a Western country: time-lag effects of 20 years since immigration. kal-chaiem-Dekel O, Shai I, Biderman A, Orenstein A, Cicurel A, Reuven Y, Henkin Y. *J Diabetes*. 2015 Jul;7(4):531-9
12. Diabetes among Ethiopian Immigrants to Israel: Exploring the Effects of Migration and Ethnicity on Diabetes Risk. Jaffe A, Giveon SM, Ziv A, Oberman B, Wulffhart L, Freedman L, Kalter-Leibovici O. *PLoS One*. 2016 Jun 14;11(6):
13. Incidences and age at disease onset of Type 1 Diabetes Mellitus among Israeli Ethiopians are correlated with the duration of exposure to a new environment. Drori R, Jaffe A. On behalf of the Israel IDDM Registry Study Group. *Israel Endocrine Society Annual Meeting and Scientific Sessions*, Tel Aviv, 2007 (oral presentation).
14. Disparities in diabetes care: role of the patient's socio-demographic characteristics. Wilf-Miron R, Peled R, Yaari E, Shem-Tov O, Weininger VA, Porath A, Kokia E. *MC Public Health*. 2010, 25;10:729.
15. Heath, Ashleigh E., "Comparison of Screening Methods for Pre-diabetes and Type 2 Diabetes Mellitus by Race/Ethnicity and Gender" (2012). *Public Health Theses*. Paper 202.
16. Different contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction in overweight Israeli Arabs with IFG and IGT. Abdul-Ghani MA, Sabbah M, Kher J, et al. *Diabetes Metab Res Rev*. 200622(2):126-30.
17. Sickle Cell Anemia in Northern Israel: Screening and Prevention. Koren A, Zalman L, Palmor H. *IMAJ*, 2009, 11
18. Pharmacogenetics in type 2 diabetes: potential implications for clinical practice. Huang C, Florez JC. *Genome Med*. 2011;3:76
19. IRS1 G972R missense polymorphism is associated with failure to oral antidiabetes drugs in white patients with type 2 diabetes from Italy. Prudente S, Morini E, Lucchesi D, Lamacchia O, Ballelli D, Mercuri L, Alberico F, Copetti M, Pucci L, Fariello S, Giusti L, Cignarelli M, Penno G, De Cosmo S, Trischitta V. *Diabetes*. 2014 Sep; 63(9):3135-40.
20. Glibenclamide treatment in permanent neonatal diabetes mellitus due to an activating mutation in Kir6.2 Zung A, Glaser B, Nimri R, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 ;89(11):5504-7
21. Vitamin E reduces cardiovascular disease in individuals with diabetes mellitus and the haptoglobin 2-2 genotype. Blum S,

Vardi M, Brown JB et al. Pharmacogenomics. 2010, 11(5): 675–684.

22. האם יוצאי אתיופיה זוכים לשירות רפואי כשאר חולי הסוכרת? השימוש בשירותי הבריאות על ידי חולי סוכרת יוצאי אתיופיה ואיכות הטיפול בהם בהשוואה לחולי סוכרת שאינם עולי אתיופיה. טולדנו י, גבעון ש, קהאן א, ספפה א, גוטמן נ, יפה ע. "עשור לחוק ביטוח בריאות ממלכתי 1995-2005" 511-534, 2006

23. Guttman N, Jaffe A: "We didn't have it in Ethiopia!" Preliminary Findings on Attitudes and Beliefs of Ethiopian Immigrants to Israel Regarding Diabetes. Israel society of diabetes mellitus 2001 (ABS-or).

24. הקשר בין הון חברתי לבריאות בקרב חרדים. דב צ'רניחובסקי וכן שרוני. מרכז טאוב לחקר המדיניות החברתית בישראל, 2015.

25. אתיופיה בישראל – מחקר אתנופרמקולוגי של קהילת יוצאי אתיופיה. דקלה דינו וזהר עמר. "הרפואה" – כרך 147, חוב' ז', יולי 2008.

26. Maintaining a physiological blood glucose level with 'glucolevel', a combination of four anti-diabetes plants used in the traditional arab herbal medicine. Said O, Fulder S, Khalil K, Azaizeh H, Kassiss E, Saad B. Evidence Based Complement Alternat Med. 2008 Dec; 5(4):421-8.

.....{מקורות נוספים (מספור בסוגריים)}.....

- (1). תכנית "עמוד האש": <http://www.news1.co.il/uploadFiles/199001491069794.pdf> מטרם שנייה
- (2). חוזר מנכ"ל משרד הבריאות בנושא הנגשה 2011. https://www.health.gov.il/hozer/mk07_2011.pdf
- (3). התוכנית לאומית לסוכרת 2015 <https://www.health.gov.il/PublicationsFiles/DiabetesNationalPlan.pdf>
- (4). עמותת מהיום, www.mehayom.org.il
- (5). שאדי קסיס מיסד ומנכ"ל עמותת אלשוג'אן (האמיצים) לסוכרת נעורים, טלפון: 04-6012403, פקס: 04-6012403, www.brave.org.il
- (6). אגודה לסוכרת נעורים בישראל www.jdrf.org.il
- (7). אגודה ישראלית לסוכרת <http://sukeret.mednet.co.il>
- (8). עמותת תואזן לסוכרת נעורים במגזר הערבי דוא"ל: tawazn.2016@gmail.com
- (9). טלפון: 04-8886823, יאסמין מג'אדלה מוואסי- רכזת פרויקטים לילדים ונוער 050-5601500
טנא בריאות טלפון: 04-6211891, 04-6213965 <http://tene-briut.org.il>
- (10). עמותת מתוקים לדרך - מיסדת יעל נוימן: טלפון: 03-570772, טל' 052-7121618 דוא"ל: yaeln.kavmatok@gmail.com
- (11). עמותת מתוק ביחד - מיסדת ומנהלת טובה לנג דוא"ל: gmail.com@866063

חשוב לזכור - סוכרת בקרב עדות בישראל

1. מדובר בתחום מחקר מתפתח בישראל.
2. חקר מדוקדק של מחלת הסוכרת וההתמודדות עמה במגזרים השונים בארץ יכול להוות כלי ללימוד הפתולוגיות השונות הגורמות לסוכרת והפגיעה הייחודית שנגזרת מכך.
3. סוכרת הינה מחלה החושפת בצורה אמינה את הקשר שבין תרבות, קהילה, משפחה ויחסי מטופל-מטפל.
4. לחוקר את הנושא יש מדדים רבים להערכה ולמעקב, הטמעה, ביצוע, ותוצאות.
5. חקר סוכרת במגזרים מאפשר זיהוי של פערים בתוך החברה הישראלית ואף יכול לשמש נתיב להתמודד עם האתגרים שבצמצום פערים.

גנטיקה של מחלת הסוכרת

פרופ' בנימין גלזר, ד"ר שרה צנגן

סוכרת הינה הפרעה מטבולית חמורה המאופיינת בפגמים הן בהפרשת הן בפעילות האינסולין. שכחות המחלה נוברת במהירות והיא הופכת לבעיה בריאותית עולמית משמעותית^{1,2}. ניתן לחלק את הסוכרת למספר סיווגי משנה שונים, כל אחד עם מאפיינים קליניים יחודיים. לגנטיקה תפקיד חשוב בקביעת הסיכון של כל אחד מסוגי הסוכרת, אולם סיכון זה שונה במידה ניכרת בין הסוגים השונים של המחלה. הבנת הסיכון הגנטי הכולל מאפשרת לאמוד את הסכירות של בני משפחותיהם של המטופלים לפתח סוכרת. לדוגמה, במקרים מסוימים, בחולים עם סוכרת monogenic (ראו להלן) קביעת האטיולוגיה הגנטית של הסוכרת של הפרט, מעבר לכך שהיא יכולה להיות קריטית למתן הטיפול המתאים, היא גם מאפשרת להעריך את הסיכון והטיפול המתאים לקרובי המשפחה של המטופל. למרות שלאבחנה הגנטית יש כיום תפקיד מרכזי בקביעת טיפול רק במיעוט קטן של החולים, סביר להניח שבעתיד הידע הגנטי יאפשר טיפול מותאם יותר במסגרת הרפואה המותאמת אישית.

העקרונות לקביעה של סיכון גנטי

וריאציה גנטית (מוטציה) יכולה להיות הגורם הישיר של המחלה כמו במקרה של מחלות גנטיות קלאסיות המכונות מחלות מונוגניות. מחלות אלו נגרמות כתוצאה מפגם בגן בודד. במצבים אחרים השונות הגנטית יכולה להשפיע על רמת הסיכון, להוריד או להעלות, מבלי לגרום למחלה באופן ישיר. במקרה האחרון, שילוב של מספר גורמים המשנים את רמת הסיכון הגנטי מצטברים וקובעים יחדיו את הסיכון הגנטי הכולל של הפרט לחלות במחלה. מחלות בעלות דפוסי הורשה מורכבים המשלבות סיכונים רבים מכונות מחלות פוליגניות.

מחלות מונוגניות

מחלות גנטיות קלאסיות נגרמות על ידי מוטציות בגנים ספציפיים הגורמות ישירות לפנוטיפ המחלה. לדוגמה, בסיסטיק פיברוזיס, מוטציה בגן CFTR גורמת לשינויים בהפרשה של תאים בסמפונות (ובאיברים אחרים), דבר הגורם להופעת המחלה. באופן כללי, ניתן לומר שיש יחסי גומלין ישירים בין נוכחותה של מוטציה בגן לבין הופעתה של המחלה, אך המופעים יכולים להיות מגוונים ובעלי דרגות חומרה משתנות. המופעים השונים יכולים לנבוע ממוטציות שונות באותו הגן או ממוטציות בגנים אחרים ואף יכולים להיות תוצאה של השפעות מהסביבה. זיהוי המוטציה הגורמת למחלה מאפיינים קליניים ברורים של מחלה מונוגנית הוא קריטי לטיפול נכון. בעבר, זיהוי הגנים הגורמים למחלה או מוטציה במשפחה עם חשד קליני של מחלת מונוגמית שעדיין לא הוגדרה מבחינה גנטית, היה קשה והצריך שנים רבות של עבודה והשקעה כספית גדולה. כיום, לאחר השלמתו של ריצוף הגנום האנושי והשיטות החדישות לריצוף מהיר וזול יחסית של גנים, בהינתן גישה ל-DNA, ברוב המקרים, ניתן לרצף את הגנום השלם של משפחה בגודל מתאים עם פנוטיפ ברור בצורה יעילה ובכך לזהות את הגן הפגוע.

מחלות פוליגניות

במחלות ותכונות עם מאפיינים תורשתיים רבים, כאשר נבחנים הפנוטיפים בשושלת משפחתית, קשה למצוא מודל ברור המסביר את אופי ההורשה, כפי שנעשה עבור מחלות מונוגניות. באופן כללי, השונות הגנטית בין שני אנשים מוערכת בכ-0.6% מהגנום (20 מיליון בסיסים של DNA) אך רק חלק קטן מהשונות הגנטית הזו גורם לליקויים חמורים בתפקוד הגן. כאשר הליקויים הגנטיים מופיעים בצורה הומוזיגוטית (שני אללים זהים של הגן המוטנטי) שינויים אלו יכולים לגרום למחלות מונוגניות. רוב 20 מיליון הווריאציות הגנטיות נמצאות מחוץ לאזורים שמקורדיים לגנים, אבל חלק מהם נמצאים באזורים רגולטוריים (אזורים שחשובים לוויסות שעתוק ה-DNA בתהליך יצירת החלבון) ובכך יכולים להשפיע על רמות ביטוי גנים מבלי להשפיע ישירות על פעילות החלבון. לרוב המכריע של הווריאציות הגנטיות אין השפעה בכלל

על תפקוד הגן או על ביטוי, או שתתיכן השפעה קטנה ועדינה שלא תהווה למעשה גורם סיכון משמעותי בהתפתחות המחלה. אולם, למרות ההשפעה הקטנה שיש לכל וריאנט בנפרד, חלקם עשויים לשנות (להגדיל או להקטין) את הסיכון של הפרט לחלות במחלה. השינוי ברמת הסיכון עשוי להיות מספיק גדול ולהוות גורם מכריע בהעלאת הסיכון לחלות במחלה בצורה משמעותית בהתייחס לאחוז הסיכוי באוכלוסייה הכללית אך לעתים קרובות הוא קטן מאוד ולכן משנה בצורה מאוד זעירה את הסיכון לפתח את המחלה. וריאנטים גנטיים הקשורים לרמות סיכון משתנות יכולים להימצא באופן נדיר או שכיח מאוד באוכלוסייה. במקרים מסוימים וריאנט שמגביר את הסיכון למחלה מסוימת עשוי בפועל להיות נוכח למעלה מ-50% של האוכלוסייה.

זיהוי וריאנטים גנטיים המשנים את הסיכון של המחלה יכול להיות קשה מאוד, במיוחד אם האפקט הוא קטן ושכיחות הווריאנט נמוכה. מחקרים כאלה יכולים להתבסס על מחקרי תאחיוה או מחקרי אסוציאציה.

מחקרי תאחיוה מתבססים על מציאת הורשה של אלל מסוים שמופיע באופן משמעותי יותר בצאצאים חולים במחלה מאשר בצאצאים בריאים שאין להם את המחלה, אך מחקרים אלו מצריכים קבלה של DNA ונתונים ופנוטיפ ממספר גדול של פרטים במשפחות מורחבות, דבר המהווה אתגר גדול במחלה כמו סוכרת מסוג 2 שפורצת בד"כ בגיל מתקדם. במבחינה האסוציאציה מחפשים הבדלים גנטיים בין שתי אוכלוסיות שונות, אחת עם המחלה והשנייה ללא מחלה. בשנים הראשונות של המחקר הגנטי של מחלות פוליגנטיות, חוקרים בחרו גנים ספציפיים בעלי סבירות גדולה להיות קשורים למחלה וחיפשו בהם או בקרבתם שינויים גנטיים ואז ערכו לגנים אלו מבחני תאחיוה או אסוציאציה גנטית באוכלוסיות מחקר קטנות יחסית. גישה זו נחלה הצלחה לעתים נדירות. בעשורים האחרונים, רוב מבחני האסוציאציה עושים שימוש בכלים המאפשרים גישה כוללת שחוקרת את כלל הגנום ללא הטוהר לכיוון גנים או אזורים ספציפיים בגנום. במחקרי הקשר כלל גנומי (Genome-Wide Association Studies) (GWAS) הקושי הוא בצורך לסרוק עשרות אלפים ואפילו מאות אלפים של דגימות DNA של משתתפים, המחולקים לקבוצת חולים ולקבוצת ביקורת. קושי נוסף נובע מכך שבקבוצות אתניות נפרדות יכולים להימצא וריאנטים שונים באסוציאציה עם סיכון גבוה יותר לפתח את המחלה. הווריאנטים האלה יכולים להיות שונים בין הקבוצות האתניות השונות, דבר המצריך ביצוע GWAS נפרד לכל קבוצה אתנית. כמו כן, זיהוי הווריאציות הגנטיות הקשורות למחלה הוא הצעד הראשון בלבד ועדיין ייתכנו קשיים רבים בדרך למציאת השונות הגנטית המהווה את גורם הסיכון למחלה. זהו נושא מורכב ומעניין אשר דורש דיון ארוך ומעמיק יותר, החורג מתחום הנושא העיקרי של פרק זה.

הבסיס הגנטי של הסוגים השונים של סוכרת סוכרת מסוג 1 (Type 1 diabetes, T1D)

סוג זה מאופיין בתהליך אימוני ובהרס של תאי הבטא בבלבל האחראיים לייצור אינסולין. תהליך זה מוביל, בסופו של דבר, לחוסר מוחלט באינסולין ולתלות מלאה במתן אינסולין חיצוני באמצעות זריקות תת-עוריות או משאבת אינסולין. שכיחות סוכרת מסוג 1 באוכלוסייה הכללית היא כ-0.5 בטווח של 3%-3.5% בפינלנד וסרדיניה ו-0.2% ביפן³. בישראל, שכיחות סוכרת מסוג 1 היא כ-0.4% ועולה בצורה ניכרת בקרובי משפחה מדרגה ראשונה (טבלה מס' 1). ממצא זה מעיד על הרקע הגנטי החזק של סוכרת מסוג 1. באופן מפתיע השכיחות הגנטית בקרב זוגות תאומים זהים היא רק 30%-50%, דבר המעיד על כך שגם לגורמים הסביבתיים יש חשיבות בהתפרצות המחלה. ההזדהות המדויקת של הגורמים הסביבתיים האלה עדיין אינה ידועה, אך נראה שגניפים וחשיפה למזונות, לאלרגנים ולגורמים שעדיין אינם מזוהים, משפיעה על התפרצות המחלה.

הגנים החשובים ביותר המעורבים בנייה לפתח את המחלה הנם הגנים לסיווג רקמות בכרומוזום 6 בקומפלקס HLA Human Leukocyte Antigen (HLA) אולם, כיום זהו יותר מ-40 גנים נוספים שנמצאו כמגבירים את הסיכון לפתח סוכרת מסוג 1⁴.

בשנת 2016 פתחו Patel ושותפיו כלי גנטי חדשני בשם (GRS) Type I Diabetes Genetic Risk Score. כלי זה, המבוסס על גנוטיפ של 30 וריאנטים הקשורים לסוכרת מסוג 1, הצליח להבדיל בין חולים הסובלים מ-T1D לבין סוגים אחרים של סוכרת, כולל סוכרת מונוגנית (ראו בהמשך) וסוכרת מסוג 2⁵. למרות שכלי גנטי זה הצליח להראות הבדלים

משמעותיים מבחינה סטטיסטית, עדיין נותרה חפיפה גדולה מדי בין קבוצות הסוכרת השונות, דבר שמנע אפשרות לשימוש קליני בשיטה זו. לאחרונה שודרג הכלי כך שישלול עוד גנים וגם גנוטיפים נוספים של HLA⁶ הכלי המשודרג שנקרא GRS2 רגיש וספציפי יותר מקודמו. השימוש הקליני ב-GRS2 עדיין לא הוכח, אך נראה שיש לו פוטנציאל לעזור באבחון של חולים בהם האטיולוגיה של המחלה לא ברורה, כגון בחולים עם Latent Autoimmune of Adult (LADA) ובסוכרת מבוגרים המופיעה בנעורים (Maturity Onset Diabetes of the Young, MODY). יחד עם זאת, גם לכלי המשודרג אין עדיין כוח סטטיסטי מספק על מנת לאפשר ניבוי של סוכרת מסוג 1 באוכלוסיות של ילדים בריאים.

סוכרת מסוג 2 (Type 2 diabetes (T2D)

לכ-90% מהחולים בסוכרת יש סוכרת מסוג 2. מחלה זו מתאפיינת בכשל הדרגתי של תפקוד תאי הבטא באיי הבלב, המלווה במקרים רבים בתגונת בינונית או חמורה של הרקמות הפריפריות, בעיקר שריר ושומן לאינסולין. בעבר אובחנה המחלה בעיקר אצל חולים בני 40 ומעלה והתגלתה בצורה נדירה אצל חולים צעירים. אולם, במהלך שני העשורים האחרונים, שכיחות הסוכרת מסוג 2 בקרב אנשים צעירים, בני נוער ואפילו ילדים גדלה באופן דרמטי, במיוחד במדינות המפותחות. עלייה זו מיוחסת בעיקר להשמנה מוגברת, שהיא תוצאה של שינויים באורח החיים, כולל תזונה לקויה והעדר פעילות גופנית.

מחקרים שברקו את העלייה בסיכון לחלות בסוכרת מסוג 2 על רקע אנמנוה משפחתית של סוכרת או על רקע אתני הראו בבירור כי ההורשה ממלאת תפקיד חשוב בפתוגנזה של סוכרת מסוג 2 (טבלה 1). אולם, בניגוד לסוכרת מסוג 1 לא זוהה עד היום גן יחיד או אזור מסוים בגנום (Genetic locus) שיכול להסביר חלק גדול של ההורשה. למרות זאת, זוהו למעלה מ-150 אזורים שונים בגנום אשר כל אחד מאזורים אלה תורם עלייה קטנה בסיכון לפתח סוכרת מסוג 2. בעבר נחקרו בעיקר גנים שיש להם זיקה ידועה למנגנונים הקשורים לסוכרת (Candidate gene approach) מכיוון שמחקרים שדרשו כלים לחקר הגנום כולו כמעט ולא היו קיימים. מחקרים אלה הניבו הצלחה חלקית בלבד במבחני אסוציאציה הקשורים לסוכרת מסוג 2. בצורה זו זוהו הגנים PPAR γ , KCNJ11 ואחרים⁷⁻⁹. הניסיונות להשתמש בגישה של מחקרי זיקה כלל-גנומים (GWAS) על מנת להשיג תוצאות חוזרות נכשלו בעיקר בגלל שהמורכבות של המחלה לא הייתה אז מספקת מובנת^{8,10,11}.

בשנים האחרונות, ההבנות החדשות והכלים החדשים למחקר הגנטי מאפשרים להשתמש נכון בגישה של מחקרי זיקה כלל-גנומים GWAS על מנת לזהות את הגנים הקשורים לסוכרת מסוג 2. מחקרים אלו סוקרים את כלל הגנום ללא הטיה לכיוון גנים או אזורים ספציפיים בהם. רוב מחקרי ה-GWAS שנערכו עד כה תוכננו לזהות וריאנטים נפוצים הקשורים לסיכון, שהופיעו בשלב מוקדם של ההתפתחות האנושית והתפשטו ברחבי האנושות כולה, או לפחות ברחבי כל אחת מהקבוצות האתניות שנחקרו. בשיטה זו זוהו עד כה כ-150 אתרים גנטיים לסיכון לפתח סוכרת מסוג 2¹², אך איתור אזור "חשוד" בגנום לא בהכרח מאפשר לזהות את הגן האחראי למחלה. רבים מהווריאנטים שזוהו אינם ממוקמים בתוך או אפילו קרוב לגנים כך שהמתאם התפקודי שלהם אינו ידוע. בדומה לכך, גם לגבי אלה הממוקמים סמוך לגנים ידועים, השפעת הווריאנטים החשודים על ביטוי או תפקוד הגנים אינה ידועה. בכל מקרה, גם יחד, כל מיקומי הסיכון הנפרדים הללו מסבירים רק חלק קטן מהתורשתיות הנצפית של סוכרת מסוג 2⁸.

הפיתוחים הטכנולוגיים החדשים, במיוחד טכנולוגיות ריצוף בהספק גבוה במיוחד (Massively Parallel Sequencing) הידועות גם כ"דור הבא של הריצוף" (Next Generation Sequencing) אפשרו לעשות ריצוף של האזורים המקודדים לחלבון (Exome sequencing) או ריצוף של כלל הגנום (Whole genome sequencing) WGS. שיטות אלו מתאימות יותר לזיהוי וריאנטים שיכולים להשפיע על התפתחות סוכרת מסוג 2, לזהות וריאנטים נדירים ואף לזהות גנים ספציפיים בהם קיימות מוטציות שמעלות סיכון לחלות בסוכרת¹³.

מחקרים שנעשו בשנים האחרונות (GoT2D and T2D-GENES consortia) באוכלוסיות מגוונות מבחינה אתנית ובמרכזים שונים בעולם סיפקו מידע חדש על הארכיטקטורה של הגנטיקה של סוכרת מסוג 2⁸. מחקרים אלו בצעו ריצוף של כלל הגנום WGS של 2,657 פרטים ו-Exome sequencing של 12,940 חולי סוכרת מסוג 2 ואף הרחיבו את המדגם עד ל-111,548 משתתפים^{14,15}.

טבלה 1. הסיכון התורשתי לחלות בסוכרת מסוג 1 ומסוג 2

	Approximate Risk (%)	
	Type 1 DM	Type 2 DM
General Population	0.4	5
Father with Diabetes	8	15
Mother with Diabetes	3	15
Both Father and Mother with Diabetes	30	70
Sibling with Diabetes	6	10
Concordant for both HLA alleles	13	-
Concordant for 1 HLA allele	5	-
HLA discordant	2	-
Monozygotic twins, concordance	30-50	90
Dizygotic twins, concordance	10	10

המסקנות ממחקרי ענק רב לאומיים אלו הן:

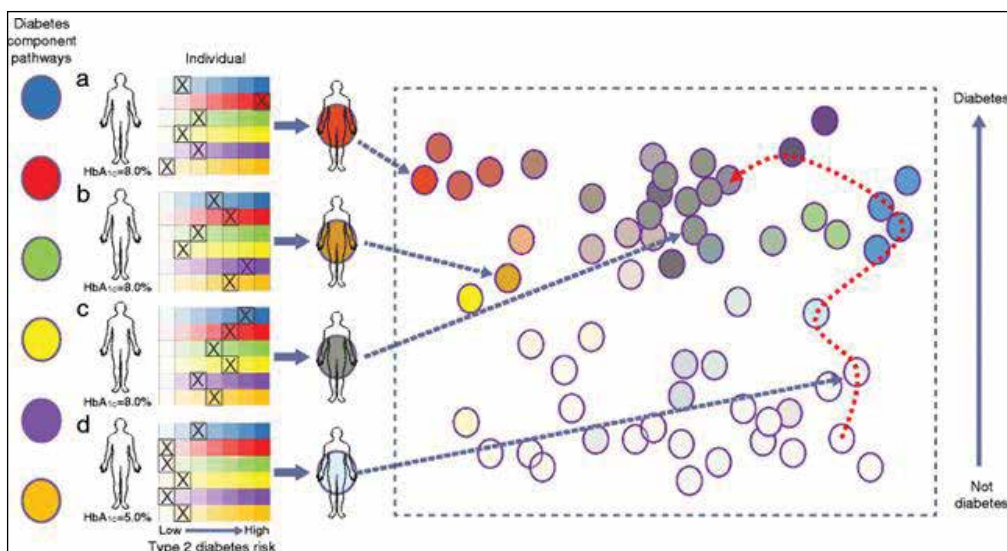
1. רוב הקשרים הגנטיים שנמצאו באמצעות מחקרים אלו נובעים מצורה ווריאנטים שכחים יחסית (>1%) שרובם כבר זוהו במחקרים מוקדמים יותר.
 2. אללים נדירים תורמים חלק קטן מהסיכון הגנטי לפתח סוכרת.
 3. נמצאה העשרה של וריאנטים נדירים בגנים שמעורבים ב-MODY (כפי שתואר למטה). ממצא זה מאשר את החשיבות של גנים אלו להתפתחות סוכרת מסוג 2. חשוב לציין שההשפעה של וריאנטים אלו הייתה קטנה והפנוטיפ הסוכרתי של חולי סוכרת נשאים לווריאנטים האלה לא הייתה שונה מחולי סוכרת מסוג 2 שאינם נשאים לווריאנטים אלו, ולא מדובר בחולה MODY שאובחנו בטעות כחולי סוכרת מסוג 2.
- אולם, למרות כל המאמץ המחקרי המסיבי שנעשה, המידע שהתקבל ממחקרים אלו מסביר רק חלק מהתורשה של T2D. הסיבה לכך יכולה להיות נעוצה בכך שישנם גורמים אפיגנטיים והאינטראקציה בין שינויים גנטיים ספציפיים וגורמים סביבתיים שעדיין לא הובררה דיה.
- שינויים אפיגנטיים:** על אף שהבקרה העיקרית של ביטוי גנים נשלטת על ידי רצף הדנ"א באזורי הבקרה, התברר שלשינויים לא גנטיים יש השפעה עצומה על בקרת ביטוי גנים. שינויים כגון מתילציה של דנ"א ושינויים בחלבוני הכרומוטין האורזים את הדנ"א, הידועים באופן כולל כשינויים אפיגנטיים (Epigenetic) משחקים תפקיד מכריע בבקרת ביטוי גנים. חלק משינויים אלה שמופיעים בתחילת ההתפתחות של העובר כתוצאה משינויים גנטיים או בהשפעת הסביבה יכולים להתפזר בתאים שונים בגוף ובכך יכולים לתרום להעלאת הסיכון לפתח סוכרת מסוג 2. לכן, שינויים אפיגנטיים שזוהו לפני תחילת ביטוי הפנוטיפ הסוכרתי יתרמו לחזות את הסיכון הכולל לסוכרת מסוג 2¹⁹⁻¹⁶.
- תגובות גומלין בין גנים ובין הגן והסביבה:** רובם המכריע של המחקרים שפורסמו עד כה חקרו את הקשר שבין מיקום בודד (Single locus) והסיכון לסוכרת, מבלי לקחת בחשבון תגובת גומלין אפשרית בין מיקומים (Loci) שונים או בין מיקומים וגורמים אחרים. לדוגמה, וריאנט יכול להעלות את הסיכון למחלה רק במקרה וקיים וריאנט נוסף וגורם סביבתי כמו עודף משקל או עישון. נעשו ניסיונות להתייחס לנושא זה אולם מגבלות חישוביות, הגבילו את המסקנות לתגובת גומלין דו-כיוונית בין מיקומים בגנום הידועים כמגבירים את הסיכון או בין מיקום בודד וגורם סביבתי ידוע. בסיכומו של דבר, נמצאו בניתוחים סטטיסטיים אלו תגובות גומלין משמעותיות, אף הם לא שינו יכולתנו להעריך את הסיכון הגנטי לחלות בסוכרת. לאחרונה, מבוצעים מחקרי GWAS בסדר גודל רחב מאוד ואנו מצפים שיחד עם השיטות החישוביות החדשות נגיע בשנים הקרובות לבנה טובה יותר של יחסי הגומלין שיש בין אתרים הגנטיים שנמצאו במחקרי ה-GWAS הרחבים האלו והגורמים הסביבתיים.

תאוריית פלטת הצבעים: הסיקרה של Mark McCarthy²⁰ שהתפרסמה לאחרונה בונה תיאוריה בה סוכרת מסוג 2

אינה מחלה אחת אלא מהווה ספקטרום רחב של מחלות. McCarthy טוען שיש טווח של שונות בתכונות כפי שמתואר בתמונה מס' 2. בתאוריית זו McCarthy מרמה את הספקטרום לערכה של סדרת צבעים כמו זו של צייר (פלטת של צבעים) שמייצגים מגוון תכונות. בתמונה מס' 1 ישנם 6 מסלולים שונים לפתח סוכרת מסוג 2 וארבעה פרטים. מתוכם 3 חולים בסוכרת מסוג 2 ופרט אחד שיישאר בריא למרות שהוא חולק מספר תכונות הקיימות גם אצל הפרטים שחולים בסוכרת אך בדרגת חומרה פחותה. ההבדל בין הבריא לחולים לדעת McCarthy הוא ספקטרום שונה ודרגת חומרה שונה של התכונות "הרעות". במודל זה פרטים ממחקרים גדולים יכולים להשתלב במגוון שילובים בתוך הטווח של התכונות. לכן, עבור כל אדם ספציפי, המחלה עלולה להיגרם על ידי פגם חזק בתכונה אחת או שתיים או שילוב של פגמים קלים במספר תכונות שונות. אצל חלק מהחולים, הידע שמתקבל מאנליזה זו חשוב, כי הוא עשוי לאפשר לרופאים להתאים את התרופות בצורה טובה יותר לחולה המסוים.²⁰

Bayesian nonnegative matrix factorization: לאחרונה נעשה ניסיון להשתמש בשיטה זו כדי לאחד לקבוצות חדשות את הווריאנטים הגנטיים שנמצאו ב-GWAS שנעשו בשנים האחרונות כיהם לתכונות השונות הקשורות לסיכוי לפתח סוכרת מסוג 2.² בעזרת שיטה זו, שהיא שיטת גמישה יותר מהשיטות הקודמות, הוגדרו חמש קבוצות חדשות שמאגדות אתרים (loci) ספציפיים בגנום של חולי סוכרת מסוג 2. נמצאו שתי קבוצות שקשורות לחסר באינסולין ושלוש שקשורות לתנגודת לאינסולין. נמצא שקבוצות חדשות אלו מועשרות בצורה ייחודית בסוגים שונים של Enhancers (אזורים בגנום שמגבירים ביטוי גנים) ובסוגים שונים של Promoters (אזורים שמהווים את תחילת ביטוי הגן) ברקמות הרלוונטיות. השונות הזאת מרמזת למנגנון מולקולרי שונה שגורם לסוכרת בקבוצות השונות. בהתאם, נמצאה שונות גנטית בתאי הבטא של קבוצות חולים בעלי ירידה בתפקוד תאי הבטא ובחולים עם תנגודת היקפית נמצאו וריאנטים גנטיים ייחודיים ברקמת השומן. שיטה זו מאפשרת לייחד חולים לקבוצות השונות בהתייחס למנגנון השונה הגורם להתפתחות הסוכרת בכל קבוצה בהתאמה. ובעצם מספקת לראשונה את הרקע הגנטי לסוגי החולים השונים המרכיבים את הקבוצה ההטרוגנית של חולי סוכרת מסוג 2. שיטה זו אף מחברת לראשונה בין הרגישות הגנטית למנגנון שגורם למחלה וייתכן שתאפשר פיתוח של טיפול ייחודי, שונה ומותאם אישית לחולים בקבוצות השונות.

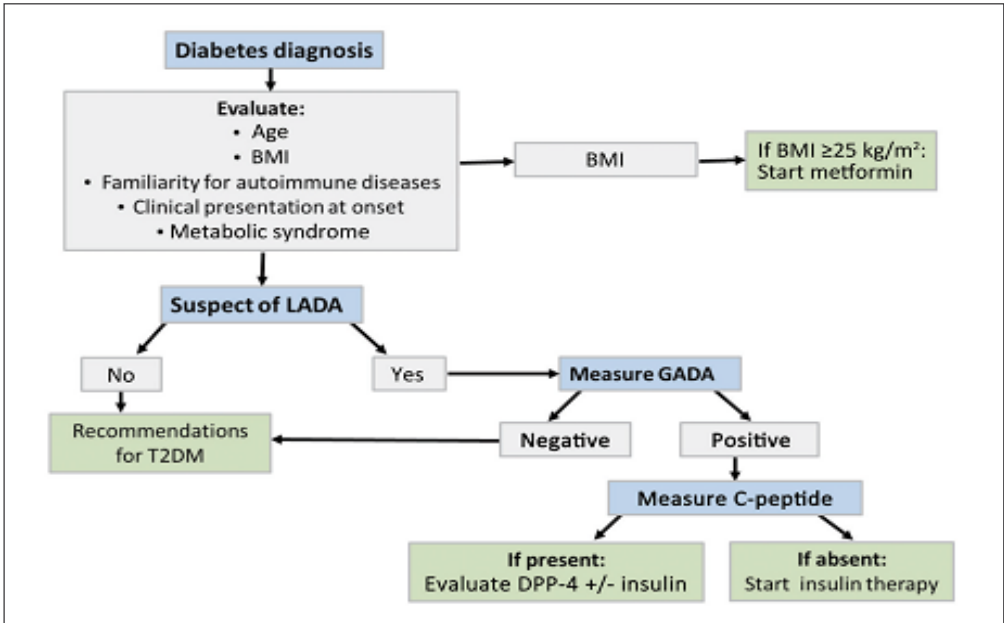
תמונה 1. תאוריית פלטת הצבעים²⁰



LADA

החולים בסוכרת מסוג LADA (Latent Autoimmune of Adult) מציגים פנוטיפ שנראה כמו טווח ביניים בין סוכרת מסוג 1 ל-2. חולים אלו בדרך כלל אינם שמנים והם מציגים בהתפרצות המחלה מופע סוכרת מתן יחסית-אשר מתקדם לסוכרת תלוית אינסולין מהר יותר מאשר טיפוסי אצל חולים עם סוכרת מסוג 2. חולים בסוכרת מסוג LADA

תמונה 2. אלגוריתם לטיפול ב-LADA (נלקח ממקור מס' 24)



מציגים לעיתים נדירות חמצת והם בד"כ שומרים על רמות פפטיד C מדיד ברם גם שנים רבות לאחר האבחון הראשוני של המחלה. בנוסף, ניתן למצוא בדמם של חולי LADA נוגדים עצמיים (Autoantibodies) הקשורים לסוכרת מסוג 1 בעת האבחון הראשוני של המחלה וקצב ההחמרה של תסמיני המחלה עומד בקורלציה עם מספר הנוגדים העצמיים (autoantibodies) שנמצאו אצל אותו החולה^{22,21}. לאחרונה הושלם ה-GWAS הראשון של LADA שהראה רמות סיכון גנטי דומה לאלה שמוצאים בסוכרת מסוג 2²¹. באופן מעניין נמצא שה-HLA-הפלוטיפ של LADA שונה במקצת בהשוואה לזה שמשויך לסוכרת מסוג 1. עובדה זו יכולה להציע שהמתקפה האימונית על תאי הבטא של חולי LADA פחות חמורה - דבר, שיכול להסביר את המופע היחסית מאוחר ואת הקצב האיטי של התפתחות הסוכרת בחולים אלו. המודעות להימצאות סוג זה של סוכרת נמוכה יחסית, וכיום אין עדיין קריטריונים ברורים שעוזרים להחליט מי הם החולים שצריכים להיבדק להימצאות המחלה. העובדה שהתהליך האוטואימוני איטי יותר בחולי LADA מאפשרת חלון זמן רחב יותר לטיפול להאטת התפתחות המחלה או אפילו למנוע את הפתופיזיולוגיה, המשך של הרס האמונולוגי, של תאי הבטא. לכן, זיהוי מוקדם ונכון של המחלה וטיפול מוקדם באינסולין עשויים לשמור על תפקוד תאי הבטא ולמנוע את התקדמות המחלה. בנוסף, גילוי עתידי של טיפולים ביולוגיים שמטרתם לשנות את התהליך האוטואימוני בסוכרת מסוג 1, עשוי להיות מתאים במיוחד לטיפול ב-LADA, דבר המחזק את החשיבות בהעלאת המודעות לנוכחות המחלה ואת הצורך בעלייה בשיעור גילוייה²¹. האבחון של LADA קשה ואחוז גבוה של חולי LADA לא מאובחנים. ההערכה היא שכ-5%-10% מהחולים בסוכרת מסוג 2 אובחנו באופן שגוי והם למעשה חולי LADA. אבחון וטיפול נכון של סוג זה של סוכרת מושתת על הגישה של "רפואה מותאמת אישית" שתאפשר לשמור על מטבוליזם תקין יותר למנוע את סיבוכי הסוכרת ואילו לשמור את תפקוד תאי הבטא הנותרים. לאחרונה הוצע אלגוריתם לאבחון וטיפול ב-LADA (תמונה מס' 2) המשלב תרופות פומיות המשמשות להורדת רמות הגלוקוז כמו Dipeptidyl peptidase peptide (DPP-4 inhibitors) ואגוניסטים לרצפטור של GLP-1²⁴.

סוכרת הילוד

סוכרת הילוד מוגדרת כסוכרת המאובחנת לפני גיל 6 חודשים. סוכרת אוטואימונית (סוכרת מסוג 1) נדירה מאד לפני גיל שישה חודשים. סוכרת שמאובחנת לפני גיל זה היא כמעט תמיד מונוגנית. כ-50% מהמקרים מציגים מחלה חולפת (T1DM), שבה הסוכרת עוברת באופן ספונטני בטווח של 3-18 חודשים. ברוב מקרי סוכרת הילוד החולפת, המחלה

תת סוג	גן	מיקום (כרומוזום)	הורשה	גן סוכרת מסוג 2	תפקיד	%	פגם תפקודי
תעלת K _{ATP}	KCNJ11	11p15.1	דומיננטי/רצסיבי	כן	תעלת יון	30	תעלה פתוחה
תעלת K _{ATP}	ABCC8	11p15.1	דומיננטי/רצסיבי	כן	תעלת יון	10	תעלה פתוחה
אינסולין	INS	11p15.5	דומיננטי	כן	הורמון	12	קיפול שגוי
גלוקוקינאז	GCK	p7	דומיננטי	כן	אנזים	4	Glucose Threshold
PDX	PDX1	q13	רצסיבי	לא	TF	נדיר	תא בטא
Other+X		--	--	--	--	40	--

נרמת כתוצאה משינויים גנטיים שונים על כרומוזום 6q24. אצל חלק מהחולים הסוכרת מופיעה שוב בשלב מאוחר יותר בחיים לעתים קרובות במהלך או בצמוד להתרחשותה של מחלה אחרת. ל-50% מחולי סוכרת הילוד יש מחלת קבועה (PNDM) הנגרמת על ידי מוטציות בגנים שונים (בטבלה 2 ניתן למצוא רשימה חלקית של הגנים). מבחינה קלינית, החשובים מבין הגנים אלה הם KCNJ11 ו-ABCC8 המקודדים שתי תת יחידות של תעלת KATP של תאי בטא²⁵. מוטציות דומיננטיות מאקטבות בגנים אלו גורמות לתעלה להישאר פתוחה ללא קשר לרמת הגלוקוז סביב התא. הפרשת האינסולין נחסמת לחלוטין, אולם תאי הבטא שורדים, לפחות לזמן מה. במרבית המקרים, התעלה המוטנטית שומרת על התגובה לתרופות ממשפחת Sulfonylurea (SU) כך שטיפול בעזרת תרופות אלו מתקן את הפגם הראשוני. מסקן לראות שלמרות שהטיפול בעזרת SU לא משחזר את בקרת הגלוקוז על התעלה, מסלולי ההגברה במורד מסלול האיתות מבוקרים באופן נורמאלי כך שבאופן כללי הוויסות מתונן על ידי חומרי תזונה ואינקרטינים (Incretins) כמשפיעים על הפרשת האינסולין המשוחזר באופן כללי. כתוצאה מכך, חולים אלה יכולים להשיג איון סוכר טוב למדי כאשר הם מטופלים בעזרת SU בלבד²⁶. מעניין לראות שבחולים שאינם מטופלים בעזרת SU, נראה שיכולת תאי הבטא לתפקד מידרדרת לאורך הזמן, כך שהתגובה לטיפול מרשימה הרבה פחות בחולים שטופלו באינסולין שנים רבות לפני האבחון הגנטי. על כן, אבחון וטיפול מוקדמים הכרחיים למניעת תלות ארוכת טווח באינסולין.

הגורם השני בשכיחותו ל-PNDM הוא מוטציות בגן אינסולין²⁷. מוטציות אלו גורמות לשינויים מבניים בחלבון המביאים קיפול לא תקין שלו, מה שמצית את התגובה לחלבון לא מקופל, עקה של הרשת האנדופלסמטית (Endoplasmic reticulum), ולבסוף מוות התא. על אף שכעת אין טיפול ספציפי לחולים אלה, מחקרים במעבדה ובבעלי חיים מציעים שאנאלוגים של GLP-1 יכולים לשפר את יכולת תאי בטא להתמודד עם העקה של ה-ER ועל כן לשרוד ולתפקד זמן ארוך יותר²⁸.

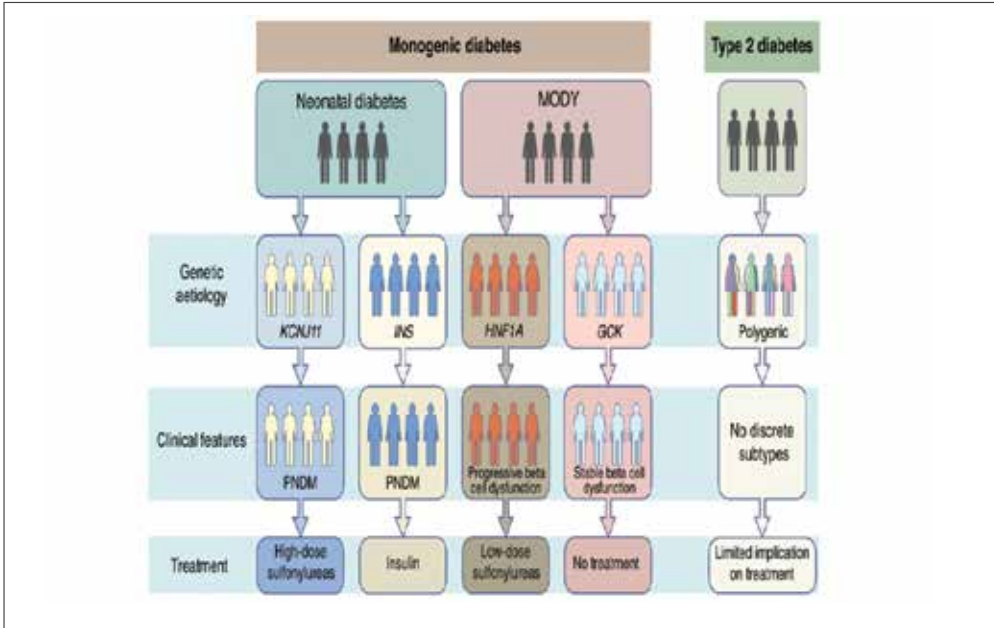
סוכרת הילוד יכולה להופיע כחלק מסינדרום אחר הפוגע בתפקוד של אברים אחרים כגון פגיעה בלב (ממוטציה GATA6), מיקרודצפליה (מוטציה IER31P1), פגיעה בתפקוד כיס מרה ואטרזיה של המעי (מוטציה בגן RFX6), מחלות אוטואימוניות סינדרום IPEX, כשל כבד ואנומליה בעצמות (סינדרום Wolcott-Rallison), אי ספיקת לבלב (מוטציה ב-1 PDX) תסמונת וולפרן (מוטציה WFS1, WFS2). לגבי חולים אלו חשוב מאוד לדייק בהבחנה כדי לתת טיפול נאות²⁹.

סוכרת מבוגרים המופיעה בנעורים (Maturity Onset Diabetes of the Young, MODY)

קבוצת מחלות המוגדרת קלאסית כסוכרת שאינה תלויה אינסולין, המופיעה בדרך כלל באדם ללא עורך משקל מתחת לגיל 25, עם רקע משפחתי של שלושה דורות לפחות של מחלה דומה קלינית³⁰⁻³³. התסמונת נגרמת ממוטציה אוטוזומלית דומיננטית באחד ממספר גנים (טבלה 3). מסד הנתונים Online Inheritance in Man (OMIM) מפרט 13 צורות של MODY, הנגרמות כל אחת על ידי מוטציה אוטוזומלית בגן אחר. מתוך אלו, שלוש (MODY 1-3) מהוות את הרוב המכריע של המקרים. לאחרונה מצאו שיש חולי MODY שאינם עומדים בקריטריונים הקלאסיים בכך שחלקם סובלים מהשמנת יתר; אבחנת המחלה מתעכבת מעבר לגיל 25; ובכך שזיהו מקרים ללא היסטוריה משפחתית עם מופע של מוטציות חרשות. ממצאים אלו מציעים שהשכיחות הכוללת של MODY יכולה להיות גבוהה מכפי שחשבו בעבר. בשנת 2018 בוצע מחקר בו רצפו את הגנום של 488 חולים צעירים ושונים שאובחנו בסוכרת מסוג 2 לחיפוש מוטציות אופייניות ב-MODY. מצאו שב-4.5% מהחולים הללו היה אבחון שגוי והם בעצם חולים ב-MODY³⁴. מכאן, ש-MODY יכול להופיע גם באוכלוסיית ילדים שמנים ויש צורך לקחת את זה בחשבון בזמן האבחון.

Type	Gene	Chromo.	T2DM Locus	Funct.	% MODY	Primary Target	Clinical Characteristics
1	HNF4a	20	Yes	TF ²	10	Beta-cell	Progressive beta-cell dysfunction. Strong response to low-dose SU. LGA, neonatal hypoglycemia sometimes seen. Microvascular and macrovascular complications common
2	GCK	7	Yes	Enzyme	30-60	Beta-cell	Stable mild hyperglycemia. Complications rare
3	HNF1α, TCF1	12	Yes	TF	30-60	Beta-cell	Progressive beta-cell dysfunction. Strong response to low-dose SU. AGA. Low renal glucose threshold. Low TG. Microvascular and macrovascular complications common
4	IPF1	13		TF	rare	Beta-cell	Heterozygous – mild to moderate hyperglycemia. Homozygosity associated with pancreatic agenesis
5	HNF1β,TCF2	17	Yes	TF	6	B-cell/ .kidn	Progressive diabetes, Renal disease, specifically cysts. Urinary tract abnormalities. Genital malformation in females
6	NEUROD1 BETA2	2q		TF	1%>	Beta-cell	Truncation mutations more severe than point mutations
7	KLF11	2p	Yes	TF	rare	Beta-cell	
8	CEL	9q	Yes	Enzyme (lipase)	rare	Exocrine pancreas	Diabetes + Pancreatic exocrine dysfunction
9	PAX4	7q		TF	rare	Beta-cell	
10	INS	11p	Yes	Hormone	1%>	Beta-cell	Severe mutations cause Permanent Neonatal Diabetes
11	BLK	8p		TK ⁶	Rare	??	Controversy exists as to the causal nature of the mutations identified
13	KCNJ11	11p	Yes	Channel	Rare	Beta-cell	SU sensitive diabetes. Severe mutations cause Permanent Neonatal Diabetes
*	ABCC8	11p	Yes	Channel	Rare	Beta-cell	SU sensitive diabetes. Severe mutations cause Permanent Neonatal Diabetes

תמונה 3. "Precision diabetes" מובאת עם שינויים ממקור זה²⁹



לאבחנה הנכונה של סוג ה-MODY יש השלכות קליניות משמעותיות מכיוון שצורות שונות גורמות לפנוטיפים שונים עם תחזיות (פרוגנוזות) שונות וטיפול שונה. לדוגמא, חולי MODY2 (גלוקוקינאז glucokinase) סובלים באופן טיפוזי מהיפרגליקמיה בצום במידה קלה עם או בלי עלייה קלה ברמות גלוקוז לאחר ארוחה ו-HbA1c. במרבית חולים אלה המחלה קלה ואינה מידרדרת והסיבוכים ארוכי הטווח נדירים. על כן, על אף ההמלצה לשינוי הרגלי חיים והתועלת האפשרית לחלק מהחולים מטיפול בעזרת מטפורמין, נרד שמומלץ טיפול באינסולין או במעודדי הפרשת אינסולין. בניגוד חד, חולי MODY 1 או 3 סובלים מחלה חמורה ומדרדרת יותר ואבחנה מוקדמת הינה קריטית. מעניין שחולים אלה יכולים להיות רגישים מאוד למיננים קטנים של סולפונילאוריאה (SU) ויכולים לפתח היפוגליקמיה בתגובה למינון הרגיל. עבור מרבית החולים, איזון רמת הסוכר בעזרת SU טוב יותר מאשר בעזרת אינסולין, לפחות בשנים הראשונות. MODY וסוכרת של הילוד מהווים סוגים נדירים של סוכרת ולכן גם היום ישנם מקרים לא מבוטלים של אבחון שגוי של חולים אלו עם סוכרת מסוג 1 או 2. בנוסף, הכלים הקליניים המבוססים על גיל האבחון >25 שנה, משקל תקין וללא טיפול באינסולין מאבחנים פחות ממחצית מחולי ה-MODY. כדי להקל על האבחון פותח מחשבוני שניתן להוריד מהאינטרנט ללא תשלום (www.diabetesgenes.org). התוכנה פשוטה להפעלה בטלפון סלולרי מסוג אנדרואיד ומאפשרת חישוב מהיר של הסיכוי ל-MODY. מחשבוני זה מתאים במיוחד לחולים שלא מטופלים באינסולין. בחולים המטופלים באינסולין יש לבחון, בנוסף, המצאות נוגדנים כנגד איי הבלבל ורמות של פפטיד C. מחשבוני זה מהווה צעד חשוב לכיוון אבחון מדויק של סוכרת (Precision diagnosis). הפיתוחים הטכנולוגיים החדשים ובעיקר Next generation sequencing מאפשרים לבחון את כל המוטציות הידועות של MODY בו זמנית ובכך מקטינים בצורה משמעותית את האבחון השגוי אך יש עדיין צורך לשלב את הבריקות הגנטיות יחד עם הממצאים הקליניים כדי לקבל אבחון מדויק של סוגי ה-MODY. הסכמה הבאה (תמונה מס' 3) מדגימה את הגישה של "Precision diagnosis" בה כלים של גנטיקה מולקולרית בשילוב עם ממצאים קליניים מגדירים תת-קבוצות של MODY שיש להן פרמטרים קליניים שונים וטיפול תרופתי שונה²⁹.

סיכום

סוכרת מסוג 1 וסוכרת מסוג 2 הן מחלות גנטיות מורכבות אשר הסיכון להן מוגדר על ידי מספר גדול של גורמי סיכון גנטיים המגיבים עם גורמים סביבתיים לא-גנטיים לגרימת המחלה. על אף ההתקדמות המשמעותית בהבנתנו את הגנטיקה של שתי מחלות נפוצות אלו, הידע הנוכחי אינו מאפשר לנו להשתמש בבדיקות גנטיות לניכוי המחלה, התחזית או התגובה לטיפול. עם זאת, מחקרים גדולים רבים נערכים כעת וייתכן ומצב זה ישתנה בעתיד, ככל שנלמד יותר על המנגנונים הקובעים את הסיכון למחלה.

בניגוד חד, לצורות החד-גנית של סוכרת, על אף נדירותן, מנגנון מחלה ייחודי מאוד אשר משפיע במידה רבה על הניהול הקליני. על כן, ישנה חשיבות עליונה שהרופא המטפל ישקיע את המאמצים לזיהוי חולים נדירים אלה כך שתבוצע אבחנה גנטית מסודרת וניתן יהיה לתת לחולה את הטיפול המותאם לתת-הסוג של המחלה. עבור הרופא העסוק, זיהוי תת-סוגים נדירים של מחלות נפוצות הוא אתגר משמעותי אולם במקרה זה, ההשפעה הקלינית של הגעה לאבחנה מולקולארית של סוכרת חד-גנית היא מהותית והופכת את המאמץ למשתלם.

אלגוריתם אבחנתי

1. אבחנת סוכרת נעשית לפי קריטריונים של ADA או WHO.
2. לקביעת הסיכון הגנטי לסוכרת מסוג 1 או 2 יש לקבל מהמטופל אנמנזה מלאה כולל גיל האבחנה, היסטוריה משפחתית של סוכרת, היסטוריה אישית ומשפחתית של השמנת יתר והיסטוריה אישית של טיפול תרופתי מגביר סיכון-לסוכרת (כגון גלוקוקורטיקורידים).
3. יש לבצע בדיקה גופנית מלאה כולל גובה, משקל, BMI וכן סימנים המעידים על סוכרת משנית, לדוגמה תסמונת קושינג, אקרומגליה (acromegaly) או סוכרת תסמונתית כגון תסמונת וולפראם ו-IPEX. אם הסוכרת אובחנה לפני גיל 6 חודשים בדיקה גנטית לאבחנת סוכרת של הילוד הינה מחויבת, ללא קשר לגיל החולה כעת.
4. LADA: חולים שאינם שמנים עם סימנים ותסמינים של סוכרת מסוג 2 יכולים להיות חולים ב-LADA, במיוחד אם אין להם היסטוריה משפחתית חזקה של סוכרת מסוג 2. חולים אלו צריכים להיבדק לנוכחות של נוגדים עצמיים (autoantibodies) הקשורים לסוכרת מסוג 1 במיוחד נוגדים כנגד GAD.
5. בחולים עם סוכרת מסוג 2 שהופיעה בצעירותם (> 25 שנים), חולים ללא השמנת יתר עם סוכרת מסוג 2 קלינית וחולים עם היסטוריה משפחתית המרמזת למחלה אוטוואלית דומיננטית יש לשקול הערכה למוטציות בגנים ל-MODY. עם זאת, דווחו מוטציות חדשות (דה-נובו) כך שהיעדר היסטוריה משפחתית אינו שולל לחלוטין MODY. יתר על כן, השמנת יתר גם היא לא שוללת MODY. עם העלייה בהיארעות של סוכרת מסוג 2 רב-גנית קלאסית בצעירים הסובלים מהשמנת יתר, הברדלת MODY מסוכרת מסוג 2 קלינית יכולה להיות קשה מאוד. בחולים עם ממצאים המרמזים על MODY, יש לעקוב אחר האלגוריתם הבא:
 - יש לקבל אנמנזה ולבצע בדיקה גופנית דקדקנית תוך התמקדות על חומרת המחלה, התקדמותה, היסטוריה משפחתית וסימנים ותסמינים הקשורים לתסמונות כגון אי ספיקה לבלב אקסוקרינית, מחלת כליה וכד'.
 - חולים עם היפרגליקמיה קלה עד בינונית בצום, תגובת אינסולין טובה לאתגר גלוקוז או ארוחה וללא עדות להידרדרות המחלה צריכים להיבדק לנוכחות מוטציה בגן גלוקוקינאז (GCK-MODY או MODY 2).
 - חולים עם מחלה חמורה יותר ומידרדרת צריכים להיבדק בתחילה לנוכחות מוטציות בגן HNF1a (MODY 3) ובמידה ולא זוהו מוטציות יש לבדוק את גן HNF4a (MODY 1).
 - חולים עם עדות לסוכרת תסמונתית (לדוגמה אי ספיקה של הלב לב אקסוקרינית או חסר חיסוני) צריכים לעבור הערכה למוטציות בגנים הקשורים לתסמונת הספציפית.
- הטכנולוגיה החדשה שקיימת מאפשרת לבצע ריצוף של מספר גנים בו זמנית במחיר נמוך יחסית. לכן, אם התמונה הקלינית אינה ברורה ולא ניתן לאתר ממצע מספיק ספציפי ל-MODY, מומלץ לשלוח DNA מהחולה לאחת מהמעבדות המתמחות בריצוף גנים אלה. לדוגמה ניתן להשתמש בשירותים של המרכז לרפואה גנטית של אוניברסיטת אקסטר שבאנגליה (www.diabetesgenes.org). מעבדה זו עושה ריצוף של 16 גנים של MODY בו זמנית ובכך מוזילה את מחיר הבדיקה ומאיצה את האבחנה של המחלה באופן משמעותי מאוד.

פרופ' בנימין גלזר, השירות לאנקודרינולוגיה ומטבוליזם וד"ר שרה צנגן, היחידה לכבד, האגף לרפואה פנימית, המרכז הרפואי אוניברסיטאי הדסה, ירושלים

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. King, H., Aubert, R. E., and Herman, W. H. (1998) Global burden of diabetes, 1995-2025 prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes care* 21, 1414-1431
2. Zimmet, P., Alberti, K. G., and Shaw, J. (2001) Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 414, 782-787
3. Kawasaki, E., Matsuura, N., and Eguchi, K. (2006) Type 1 diabetes in Japan. *Diabetologia* 49, 828-836
4. Pociot, F., and Lernmark, A. (2016) Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet* 387, 2331-2339
5. Patel, K. A., Oram, R. A., Flanagan, S. E., et al. (2016) Type 1 Diabetes Genetic Risk Score: A Novel Tool to Discriminate Monogenic and Type 1 Diabetes. *Diabetes* 65, 2094-2099
6. Sharp, S. A., Rich, S. S., Wood, A. R., et al. (2019) Development and Standardization of an Improved Type 1 Diabetes Genetic Risk Score for Use in Newborn Screening and Incident Diagnosis. *Diabetes care* 42, 200-207
7. American Diabetes, A. (2015) Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes care* 38 Suppl, S8-S16
8. Fuchsberger, C., Flannick, J., Teslovich, T. M., et al. (2016) The genetic architecture of type 2 diabetes. *Nature* 536, 41-47
9. Udler, M. S., Kim, J., von Grotthuss, M., Bonas-Guarch, S., et al. (2018) Type 2 diabetes genetic loci informed by multi-trait associations point to disease mechanisms and subtypes: A soft clustering analysis. *PLoS Med* 15, e1002654
10. Permutt, M. A., and Hattersley, A. T. (2000) Searching for type 2 diabetes genes in the post-genome era. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 11, 383-393
11. Permutt, M. A., Wasson, J. C., Suarez, B. K., et al. (2001) A genome scan for type 2 diabetes susceptibility loci in a genetically isolated population. *Diabetes* 50, 681-685
12. Scott, R. A., Scott, L. J., Magi, R., et al. (2017) An Expanded Genome-Wide Association Study of Type 2 Diabetes in Europeans. *Diabetes* 66, 2888-2902
13. Steinthorsdottir, V., Thorleifsson, G., Sulem, P., et al. (2014) Identification of low-frequency and rare sequence variants associated with elevated or reduced risk of type 2 diabetes. *Nature genetics* 46, 294-298
14. Albrechtsen, A., Grarup, N., Li, Y., Sparso, T., et al. (2013) Exome sequencing-driven discovery of coding polymorphisms associated with common metabolic phenotypes. *Diabetologia* 56, 298-310
15. Lohmueller, K. E., Sparso, T., Li, Q., Andersson, E., et al. (2013) Whole-exome sequencing of 2,000 Danish individuals and the role of rare coding variants in type 2 diabetes. *American journal of human genetics* 93, 1072-1086
16. Bansal, A., and Pinney, S. E. (2017) DNA methylation and its role in the pathogenesis of diabetes. *Pediatric diabetes* 18, 167-177
17. Bernstein, D., Golson, M. L., and Kaestner, K. H. (2017) Epigenetic control of beta-cell function and failure. *Diabetes research and clinical practice* 123, 24-36
18. Golson, M. L., and Kaestner, K. H. (2017) Epigenetics in formation, function, and failure of the endocrine pancreas. *Molecular metabolism* 6, 1066-1076
19. Ling, C., and Ronn, T. (2019) Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Cell metabolism* 29, 1028-1044
20. McCarthy, M. I. (2017) Painting a new picture of personalised medicine for diabetes. *Diabetologia* 60, 793-799
21. Buzzetti, R., Zampetti, S., and Maddaloni, E. (2017) Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol* 13, 674-686
22. Peralice, S., and Pozzilli, P. (2018) Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Review on Clinical Implications and Management. *Diabetes Metab J* 42, 451-464
23. Cousminer, D. L., Ahlqvist, E., Mishra, R., et al. (2018) First Genome-Wide Association Study of Latent Autoimmune Diabetes in Adults Reveals Novel Insights Linking Immune and Metabolic Diabetes. *Diabetes care* 41, 2396-2403
24. Pozzilli, P., and Peralice, S. (2018) Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Current Status and New Horizons. *Endocrinol Metab (Seoul)* 33, 147-159
25. Gloyn, A. L., Pearson, E. R., Antcliff, J. F., et al. (2004) Glibenclamide treatment in permanent neonatal diabetes mellitus due to an activating mutation in Kir6.2. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 5504-5507
27. Stoy, J., Steiner, D. F., Park, S. Y., et al. (2010) Clinical and molecular genetics of neonatal diabetes due to mutations in the insulin gene. *Rev Endocr Metab Disord* 11, 205-215
28. Florez, J. C. (2017) Pharmacogenetics in type 2 diabetes: precision medicine or discovery tool? *Diabetologia* 60, 800-807
29. Hattersley, A. T., and Patel, K. A. (2017) Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. *Diabetologia* 60, 769-777
30. Fajans, S. S., and Bell, G. I. (2011) MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes care* 34, 1878-1884
31. Naylor, R., and Philipson, L. H. (2011) Who should have genetic testing for maturity-onset diabetes of the young? *Clinical endocrinology* 75, 422-426
32. Shields, B. M., McDonald, T. J., Ellard, S., et al. (2012) The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia* 55, 1265-1272
33. Vaxillaire, M., and Froguel, P. (2008) Monogenic diabetes in the young, pharmacogenetics and relevance to multifactorial forms of type 2 diabetes. *Endocrine reviews* 29, 254-264
34. Kleinberger, J. W., Copeland, K. C., Gandica, R. G., et al. (2018) Monogenic diabetes in overweight and obese youth diagnosed with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics* 20, 583-590

חשוב לזכור - גנטיקה של מחלת הסוכרת

1. זיהוי חולים עם צורות חד-גניות של סוכרת הוא קריטי כיוון שיכולות להיות לו השפעות ניכרות על הטיפול והפרוגנוזה.
2. כיוון שחולים עם סוכרת חד-גנית יכולים להציג תמונה קלינית הדומה מאוד לזו של חולי סוכרת רב-גנית, חשוב לשמור על רמת חשד גבוהה במטרה להגדיל את הסיכוי להגעה לאבחנה הנכונה.
3. כל חולי סוכרת מסוג 1, כולל מבוגרים, צריכים להישאל מתי אובחנה המחלה לראשונה והתשובה צריכה להיות מתועדת במקום בולט ברשומה הרפואית, כיוון שלמעשה "כל" חולי הסוכרת שהופיעה לפני גיל 6 חודשים סובלים מסוכרת חד-גנית. ברבים ממקרים אלה, הגעה לאבחנה הנכונה תשפיע רבות על הטיפול והפרוגנוזה.
4. LADA: לחולים שאובחנו ב-LADA בהתבסס על המופע הקליני ובשילוב של המצאות נוגדנים עצמיים (autoantibodies) יש להתייחס בזהירות עקב האפשרות של החמרה מהירה של היכולת לשמור על רמות סוכר תקינות שיכולות להידרדר במהירות לחמצת. בביסיון לשמר את מסת תאי בטא, הטיפול הראשוני עשוי לכלול מטפורמין, מעכבי DPP-4 או אנאלוגים של GLP-1. טיפול ב-SGLT2 צריך להיעשות בזהירות רבה, בשל הסיכון בחמצת. הרופא והחולה צריכים להיות מוכנים להוסיף טיפול באינסולין ברגע שמתברר שהתרופות האחרות אינן מספיקות כדי לשמור על משקל תקין.
5. חולי סוכרת מסוג 2, ללא השמנת יתר/תנגודת אינסולין או עם היסטוריה משפחתית המתאימה להעברה אוטוזומלית דומיננטית של המחלה צריכים להיחשב כחולי MODY אפשריים. יש לקבל אנמנזה מדוקדקת ולקבל החלטה האם יש מקום לבצע בדיקות גנטיות לאישור או לשלילת האבחנה. ניתן לעזר במחשבון יחודי MODY Calculator (<http://www.diabetesgenes.org/content/modyprobability>-) (calculator) כדי להחליט את מי להפנות לאבחון גנטי.

מחקרים פורצי דרך בסוכרת 2017-2018

ד"ר שלומית קורן, ד"ר יואל טולדנו

סוכרת היא מהמחלות הכרוניות הנפוצות והנחקרות ביותר בעולם. היא מהווה את גורם התמותה הרביעי בישראל. מדי שנה יוצאים לאור מחקרים רבים בנושא סוכרת, בהקשר של מדע בסיסי כמו גם בהקשר הקליני. המחקרים הרבים נוגעים לתחומים שונים של הסוכרת כגון מניעה, ריפוי, טיפול, ניהול הסיכונים וגורמי סיכון קרדיוסקולריים, ועוד. מתוך שפע המחקרים בחרנו להתמקד במספר עבודות מרכזיות אשר לדעתנו שינו את ניהול המחלה בפרקטיקה היומיומית ואת התפיסה שלנו לגבי צדדים מגוונים של מחלת הסוכרת.

להלן נושאי המחקרים:

1. אורח החיים בחולי סוכרת: חשיבותו הקרדינלית מעבר לכל טיפול תרופתי.
2. סיבוכי סוכרת:
- א. מחקרי תוצאים קרדיוסקולריים, אשר שינו את האלגוריתם הטיפולי בסוכרת מסוג 2.
- ב. "המוח" הסוכרתי- השפעת משק הסוכר על המוח.
3. מהלך מחלת הסוכרת:

סוכרת מסוג 1- תמותה ותחלואה קרדיוסקולרית.

אורח חיים וסוכרת

אסטרטגיה להשראת רמיסיה במטופלים עם סוכרת מסוג 2¹

הטיפול בסוכרת מסוג 2 כרוך בדרך כלל בשינוי אורח החיים ובהוספה הדרגתית של תרופות פומיות ובהזרקה. משטרי טיפול כאלו מאבדים מעילותם עם הזמן בגלל התקדמות המחלה ובגלל קושי בדבקות בשינוי אורח החיים ובנטילת שילובי תרופות. עבור המטופל, נקודת הזמן של אבחנת סוכרת היא בעצם תחילתו של מסע כרוני פתלתל עם משטרי טיפול שהולכים ונעשים מורכבים. מסתבר, שמצב זה הוא לא בלתי-נמנע. כך, לדוגמה, למדנו מהניסיון ששינוי אורח חיים עשוי להוביל לרמיסיה של סוכרת בעד 40% מהמטופלים, וכן ניתוחים בריאטריים שהובילו לרמיסיה בעד 95% מהמטופלים בחלק מהמחקרים^{2,3}. מכאן עלה הרעיון לחקור טיפול שיגרום להשראת רמיסיה בסוכרת מסוג 2. מטרתו העיקרית תהיה להחזיר את הגלגל לאחור כך שהסוכרת תיעלם, ולא דווקא להתרכז באיזון רמות הסוכר. בסוף שנת 2017 פורסם מחקר ראשוני שאכן הוכיח את העיקרון הזה. McInnes וחבריה גייסו 83 משתתפים עם סוכרת מסוג 2 חדשה יחסית, לא יותר מ-3 שנים¹. המשתתפים חולקו באופן אקראי לשלוש קבוצות: (א) טיפול מטבולי אינטנסיבי למשך 8 שבועות, (ב) טיפול מטבולי אינטנסיבי למשך 16 שבועות, (ג) טיפול סטנדרטי בסוכרת. במהלך תקופת הטיפול האינטנסיבי בוצע שינוי באורח החיים וכן ניתן טיפול ב-Metformin, Acarbose ואינסולין Glargine במטרה להפחית משקל ולהשיג נורמוגליקמיה, בהתאם לגישה של DeFronzo וחבריו הדוגלת בטיפול משולב בשלב מוקדם של מחלת הסוכרת⁴. לאחר תקופת המחקר הופסק כל טיפול תרופתי לסוכרת בשתי קבוצות ההתערבות (טיפול מטבולי אינטנסיבי) ונערך מעקב אחר חזרה של הפרגליקמיה. התוצאות שהתקבלו היו מרשימות ביותר. בתום ההתערבות הושגה נורמוגליקמיה ב-50% מקבוצת המחקר הראשונה וב-70.4% בקבוצת המחקר השנייה, לעומת 3.6% בלבד בקבוצת הביקורת. שנים עשר שבועות לאחר סיום ההתערבות, הושגה רמיסיה מלאה או חלקית, לפי הפחתת HbA1c מתחת 6% או 6.5% בהתאמה, ב-21.4% מהקבוצה הראשונה וב-40.7% מהקבוצה השנייה (Relative risk 2.85; 95% CI, 1.03 to 7.87) בהשוואה ל-11%-14% מקבוצת הביקורת.

לסיכום: התערבות מטבולית אינטנסיבית קצרת מועד להפחתת משקל ואיזון סוכר בצום ולאחר ארוחות בחולים עם סוכרת מסוג 2 חדשה יחסית, היא ישימה ובטוחה. חשוב מכך, היא מובילה לנורמוגליקמיה בלמעלה מ-50% מהמטופלים בד בבד עם הפחתת משקל של מעל ל-5% ביותר מ-35% מהחולים.

סיבוכי סוכרת

מעכבי SGLT2 למניעה ראשונית ושניונית של מחלה קרדיוסקולרית וכלייתית בחולי סוכרת מסוג 2

מחקר CANVAS Program ומחקר DECLARE-TIMI 58^{5,6}:

תרופות מקבוצת מעכבי SGLT2 חוסמות את פעילותה של תעלת נתרן-גלוקוז באבובית הפרוקסימלית בכליה ומעכבות חזרת גלוקוז מהכליה לזרם הדם. לפיכך, לתרופות אלו השפעה אנטי היפרגליקמית ובנוסף הן תורמות להפחתה במשקל ובלחץ הדם הסיסטולי.

בשנים האחרונות נעשו מספר מחקרי CVOT (Cardiovascular outcome trials) רחבי היקף, מבוקרים, מול אינבו, לבדיקת בטיחות קרדיוסקולרית של תרופות מקבוצה זו (טבלה 1). מחקרים אלו נעשו בשל דרישות רגולטוריות, ונעדו לשלול סיכון מוגבר למאורעות קרדיוסקולריים עם שימוש בתרופות אלו כולל מוות קרדיוסקולרי, התקף לב או שבץ.

טבלה 1. טיפול בחולי סוכרת עם מחלה קרדיוסקולרית בסיסית¹⁶

	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS Program [†]	DECLARE-TIMI 58 [§]
Drug	Empagliflozin	Canagliflozin	Dapagliflozin
Doses analysed	10 mg, 25 mg (once daily)	100 mg, 300 mg (once daily)	10 mg (once daily)
Median follow-up time, years	3.1	2.4	4.2
Trial participants	7020	10142	17160
Age, mean	63.1	63.3	63.9
Women	2004 (28.5%)	3633 (35.8%)	6422 (37.4%)
Patients with established atherosclerotic cardiovascular disease	7020 (100%)	6656 (65.6%)	6974 (40.6%)
Patients with a history of heart failure	706 (10.1%)	1461 (14.4%)	1724 (10.0%)
Patients with eGFR <60 mL/min per 1.73 m ²	1819 (25.9%)	2039 (20.1%)	1265 (7.4%)

Data are n (%) unless otherwise specified. The CANVAS Program consisted of two trials, CANVAS and CANVAS-R, but are presented combined.
eGFR=estimated glomerular filtration rate.

Table: Randomised controlled phase 3/4 clinical trials of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors

בשנת 2015 פורסם מחקר EMPA-REG שהציג תוצאות מרשימות ביותר וניתן לומר שאף מפתיעות. במחקר זה נבדקה השפעתו של Empagliflozin על הסיכון לאירועים קרדיוסקולריים בקרב 7,020 חולים עם סוכרת ומחלה קרדיוסקולרית מוכחת. הם חולקו אקראית לקבלת Empagliflozin במינונים שונים או אינבו. במחקר זה נמצאה הפחתה בשיעור של 38% בסיכון לתמותה קרדיוסקולרית בקבוצת הטיפול בתרופה, הפחתה של 32%-35% בסיכון לתמותה מכל סיבה ובסיכון היחסי לאשפח בשל אי ספיקת לב, בהתאמה. לעומת זאת, לא נצפתה ירידה בשיעור אוטמים לבביים או אירועים מוחיים⁸.

שני מחקרי CVOT רחבי היקף נוספים פורסמו במהלך השנים 2017-2018: מחקר CANVAS PROGRAM ומחקר DECLARE-TIMI 58.

באוגוסט 2017 פורסם מחקר CANVAS Program ששילב תוצאות שני מחקרים גדולים: מחקר CANVAS ומחקר CANVAS-R⁵. במחקר נכללו 10,142 חולים עם סוכרת וסיכון גבוה למחלה קרדיוסקולרית, או מחלה קרדיוסקולרית מוכחת (65.6%). שחולקו בצורה אקראית לזרוע של טיפול ב-Canagliflozin במינונים שונים או לזרוע של אינבו. הגיל הממוצע של החולים היה 63.3 שנים, משך מחלת הסוכרת היה בממוצע 13.5 שנים וזמן המעקב הממוצע היה כ-3.5 שנים. נמצא, כי נטילת Canagliflozin הפחיתה את התוצאה הראשונית (שילוב של תמותה מסיבה קרדיוסקולרית, התקף לב או שבץ) ב-14%. כמו כן, נצפתה הפחתה יחסית בסיכון להתקדמות אלבומינוריה ובסיכון היחסי של תוצאה משולב כלייתית (ירידה של 40% ב-GFR, צורך בדיאליזה או תמותה מסיבות כלייתיות) ב-27% וב-40%, בהתאמה. זאת ועוד, גם

במחקר זה נצפתה הפחתה יחסית משמעותית בסיכון לאשפוזים על רקע אי ספיקת לב בשיעור של 33%. אולם, מחקר ה-CANVAS Program הדגים עלייה מראגיה של פי 2 בשיעור אמפוטציות (בעיקר של בהונות או בגובה עצמות המסרק של כף הרגל). כמו כן הודגמה עלייה משמעותית בשיעור שברים. סיכון זה הוביל לפרסום אזהרה (Box warning) ע"י ה-FDA בארה"ב לגבי Canagliflozin ואזהרה (Box warning) על כל התרופות מקבוצת SGLT2 על ידי סוכנות התרופות האירופאית.

מחקר DECLARE-TIMI 58 פורסם בנובמבר 2018⁶. מחקר זה כלל את מספר המשתתפים הגדול ביותר שנכלל אי פעם במחקר CVOT בקבוצת תרופות זו: 17,160 מטופלים עם סוכרת וגורמי סיכון למחלה קרדיוסקולרית. מתוכם 40.6% היו עם רקע של מחלה קרדיוסקולרית ו-59.4% היו עם גורמי סיכון למחלה קרדיוסקולרית. בתחילת המחקר הגיל הממוצע היה 64 ± 6.8 שנים, ההמוגלובין המסוכרר הממוצע היה 8.3%, משך הסוכרת הממוצע היה 11 שנים, ל-10% מהמשתתפים הייתה היסטוריה של אי ספיקת לב ומשך המעקב החציני היה 4.2 שנים. תוצאות: השימוש ב-Dapagliflozin הפחית ב-7% את התוצא הראשוני, ללא מובהקות סטטיסטית (שילוב של תמותה מסיבה קרדיוסקולרית, התקף לב או שבץ). נצפתה הפחתה יחסית משמעותית של 17% בתוצא הראשוני המשולב של אשפוזים על רקע אי ספיקת לב יחד עם תמותה קרדיוסקולרית. נצפתה הפחתה יחסית ב-47% בסיכון היחסי של תוצא משולב כלייתי (ירידה של 40% GFR, צורך בדיאליזה או תמותה מסיבות כלייתיות).

בטיחות: לא נצפו הבדלים משמעותיים בין זרועות המחקר באירועים של זיהומים בדרכי השתן, קטיעות, שברים או Fournier gangrene. יתרה מזאת, Dapagliflozin הוביל להפחתה משמעותית באירועים של תופעות לוואי חמורות עקב טיפול תרופתי כגון היפוגליקמיה, פגיעה כלייתית אקוטית וסרטן בשלפוחית השתן. באופן מובהק, נצפו יותר אירועים של קטואצידוזיס ודלקות גניטליות במתן של Dapagliflozin ביחס לזרוע האינבו, אך במספרים נמוכים.

במטא-אנליזה, שכללה את שלושת המחקרים: EMPA-REG OUTCOME, the CANVAS Program and DECLARE-TIMI 58 נמצא, שהיתרון הקליני במניעת הסיכון להתקף לב, שבץ מוחי או מוות קרדיוסקולרי עם טיפול בתרופות מקבוצת מעכבי SGLT2 קיים רק במטופלים בעלי היסטוריה של מחלה קרדיוסקולרית בבסיס ולא במטופלים סוכרתיים עם גורמי סיכון קרדיוסקולריים נוספים. בניגוד לכך, ההפחתה בסיכון לאשפוז בשל אי ספיקת לב או הפחתה בהתקדמות מחלה כלייתית היא ברורה ומשמעותית ללא קשר לקיום מחלה קרדיוסקולרית או אי ספיקת לב בבסיס.

אגוניסטים לקולטן ל-GLP-1 למניעה ראשונית ושניונית של מחלה קרדיוסקולרית בחולי סוכרת מסוג 2

אגוניסטים לקולטן ל-GLP-1 מגרים הפרשת אינסולין ומפחיתים הפרשת גלוקגן באופן תלוי רמת גלוקוז בדם. הם מעלים תחושת שובע ומעודדים הפחתת משקל. ההבדלים במבנה המולקולרי ובמינונים בין התכשירים השונים משפיעים על משך הפעילות, יעילות איון הסוכר, הפחתת משקל, תופעות לוואי ותוצאים קרדיוסקולריים.

ה-CVOTs עם Dulaglutide⁹⁻¹², Liraglutide, Semaglutide, Albiglutide היו מחקרים פורצי דרך, שהדגימו שיפור בתוצאים הקרדיוסקולריים. מחקר LEADER שפורסם בשנת 2016, נערך בקרב 9,340 משתתפים עם סוכרת מסוג 2 ומחלה קרדיוסקולרית קודמת או גורמי סיכון קרדיוסקולריים. במחקר נמצאה הפחתת סיכון של התוצא הראשוני MACE (Major adverse cardiac events), כולל תמותה קרדיוסקולרית, MI לא פטאלי ושבץ לא פטאלי ב-13% עם HR של 0.87 (95% CI 0.78, 0.97; p = 0.01 for superiority), בקבוצה שהזריקה Liraglutide יומיומית בהשוואה לאינבו, במהלך מעקב חציני של 3.8 שנות מחקר. כל מרכיב של ה-MACE תרם ליתרון זה. תוצאים ראויים לציון במיוחד הם לגבי התמותה. תמותה קרדיוסקולרית או תמותה מכל סיבה שהיא הופחתה ב-22% (HR 0.78, 95% CI 0.66, 0.93; p = 0.007; ARR 1.7%) וב-15% (HR 0.85, 95% CI, 0.74 to 0.97; p = 0.02; ARR 1.4%) בהתאמה¹².

מאוחר יותר בשנת 2016 פורסם מחקר SUSTAIN6, שהשווה תוצאים של טיפול בוריקת Semaglutide חד שבועית (נגזרת ארוכת טווח של Liraglutide) לעומת אינבו במשך חציני של 2.1 שנים בקרב 3297 משתתפים עם סוכרת מסוג 2. התוצא העיקרי MACE הופחת ב-26% במהלך שנתיים (HR 0.74, 95% CI 0.58, 0.95; p = 0.02 for superiority; ARR 2.3%), אבל הפחתה זו הייתה קשורה בעיקר להפחתה בשיעור שבץ ולא הפחתה בתמותה קרדיוסקולרית¹¹.

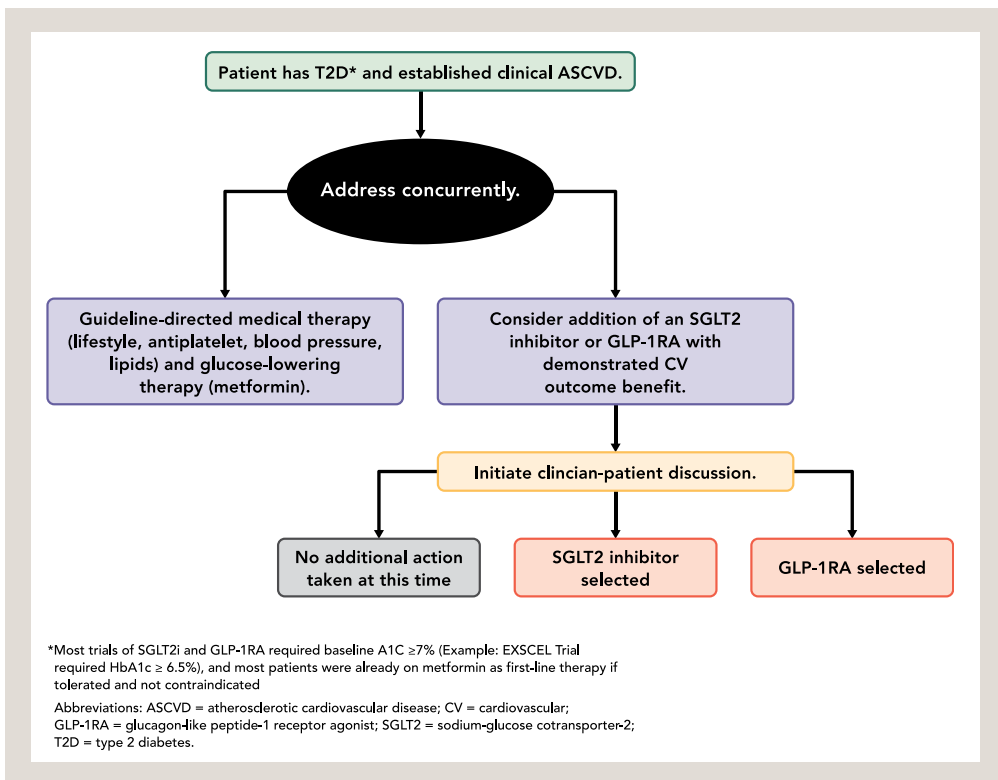
מחקר נוסף במשפחת האגוניסטים של קולטן ל-GLP-1 הוא HARMONY, שתוצאותיו פורסמו בסוף שנת 2018. במחקר זה בוצעה השוואה בקרב 9,463 משתתפים עם סוכרת מסוג 2 ומחלה קרדיוסקולרית קודמת, בין טיפול בוריקת

Albiglutide חד שבועית ובין אינבו. לאחר זמן חציוני של 1.6 שנים בלבד, היה יתרון מובהק לגבי התוצא העיקרי MACE בקרב מטופלי Albiglutide (HR 0.78, 95% CI 0.68, 0.90; p<0.0001 for non-inferiority, p=0.0006 for superiority). לציון שבינתיים תכשיר ה-Albiglutide נגנו משווק (מסיבות כלכליות) ואינו זמין לטיפול בסוכרת מסוג 2.¹⁰

מחקר REWIND פורסם ביוני 2019. במחקר זה נבדקה בטיחות קרדיוסקולרית של התכשיר Dulaglutide (טרוליטיני), GLP-1 אגוניסט חד שבועי, לעומת פלצבו, ב-9,901 חולי סוכרת שרובם (70%) אינם בעלי היסטוריה של מחלה קרדיוסקולרית. במחקר נמצאה הפחתת סיכון של 12% בתוצא הראשוני MACE (Major adverse cardiac events), כולל תמותה קרדיוסקולרית, MI לא פטאלי ושכין לא פטאלי) עם HR של 0.88 (95% CI 0.79, 0.99; p=0.026), בקבוצה שהוריקה Dulaglutide חד שבועי, בהשוואה לאינבו. המסקנה הייתה שיש יתרון לטיפול בתרופה זו בחולי סוכרת גם ללא מחלה קרדיוסקולרית קודמת.⁹

מחקרי EXCEL ו-ELIXA^{14,13} הדגימו בטיחות של התכשירים Exenatide extended-release ו-Lixisenatide בהתאמה, לעומת אינבו, אבל לא עליונות מבחינת ה-MACE. לסיכום, מספר אגוניסטים לקולטן ל-GLP-1 מדיגמים רווח קרדיוסקולרי עם מדרג מסוים של עדויות, כאשר היתרון הכולט ביותר הוא עבור Liraglutide ולפי הסדר יתרון עבור Albiglutide, Semaglutide, וגם Dulaglutide, פחות ברור עבור Exenatide וללא שום יתרון עבור Lixisenatide. תופעות הלוואי של התכשירים הללו, כפי שדווחו במחקרים אלה, מוכרות מהעבר, אך יש לציון תופעת לוואי חריגה, שדווחה במחקר SUSTAIN 6¹⁴. הטיפול ב-Semaglutide היה קשור לעלייה בשיעור רטינפתיה (HR 1.76, 95% CI 1.11), במיוחד בחולים שגויסו למחקר עם רטינפתיה ושאיזון הסוכרת שלהם היה מהיר. תופעה זו לא מספיק מוסברת,^{2,78}

תרשים 1. מאפיינים בסיסיים של המשתתפים במחקרי CVOT של מעבדי SGLT2



אבל מוכרת גם באינטנסיפיקציה של טיפול בסוכרת עם אינסולין.

בהתחשב בכל המידע החדש הזה, פריצת הדרך של השנים האחרונות מצביעה על כך שחלק מהאגוניסטים של קולטן ל-GLP-1 מפחיתים את הסיכון לאירועים אטרורומבוטיים בחולי סוכרת מסוג 2 בסיכון קרדיווסקולרי גבוה. לפיכך תכשירים אלו הוכנסו לאחרונה לאלגוריתם הטיפולי בסוכרת מסוג 2 בעדיפות גבוהה לא רק לאיזון הסוכרת אלא כחלק מאסטרטגיה כללית להפחתת תחלואה ותמותה קרדיווסקולרית.

שלושת מחקרי CVOT של תרופות מסוג מעכבי SGLT2, בנוסף למחקרי CVOT של תרופות מסוג אגוניסטים לקולטן ל-GLP-1, מהווים במידה רבה את פריצת הדרך המחקרית הגדולה ביותר בשנים האחרונות. הם אלו שהובילו לשינוי הפרדיגמה הטיפולית במטופלים עם מחלת לב ו/או אי ספיקת כליות כרונית. במסמך משותף של ה-American Diabetes Association (ADA) Association וה-European Association for the study of Diabetes (EASD) שפורסם בחדש אוקטובר 2018¹⁵ וכן בקווי ההנחיה האמריקאים והאירופאיים של איגודי הקרדילוגים שפורסמו ב-2018 ו-2017, בהתאמה, שונו ההמלצות לטיפול בחולי סוכרת מסוג 2 הסובלים גם ממחלה קרדיווסקולרית ו/או אי ספיקת לב ו/או מחלה כללית. ההנחיות החדשות מציעות לכלול בטיפול אחת מהתרופות מקבוצות אלו, כפי שניתן לראות בתרשים 1, מתוך קווי הנחייה של ה-ACC American College of Cardiology שפורסמו באוקטובר 2018¹⁶. זאת ועוד, בקווי ההנחיה של ה-ACC וה-American Heart Association (AHA), שפורסמו במרץ 2019, הומלץ לשקול מתן תרופות מסוג מעכבי SGLT2, או אגוניסטים לקולטן ל-GLP-1 לכל חולה סוכרת עם גורם סיכון נוסף למחלת קרדיווסקולרית שאינו מאוזן על טיפול במטפורמין (קו שני למטפורמין)¹⁷.

“המוח הסוכרתי”: התפקיד של היפרגליקמיה, תנגודת לאינסולין ולחץ דם בהבדלים בביצועים קוגניטיביים בקרב חולי סוכרת – אנליזה מה-Maastricht Study¹⁸

ידוע, שסוכרת מסוג 2 וטרם סוכרת קשורות למגוון שינויים קוגניטיביים, הנעים בין ליקויים קוגניטיביים קלים לרמנוציה אמיתית. המנגנון המדויק לקשר זה אינו מובן לגמרי. מחקרים אפידמיולוגיים קשרו ליקויים קוגניטיביים אלו גם למחלה המטבולית עצמה וגם למחלות נלוות כגון מחלה קרדיווסקולרית, יתר לחץ דם, היפרליפידמיה ודיכאון. באנליזה שבוצעה מנתוני מחקר Maastricht (מחקר תצפיתי, פרוספקטיבי, המתמקד באטיולוגיה, סיבוכים ותחלואה נלווית של חולי סוכרת מסוג 2), נבדקו הביצועים הקוגניטיביים במטופלים עם משק סוכר תקין, טרום סוכרת וסוכרת¹⁸. באנליזה השתתפו בסה"כ 2,531 איש: 1,479 עם משק סוכר תקין, 386 עם טרום סוכרת ו-666 עם סוכרת מסוג 2. תוצאות: חולי סוכרת מסוג 2 היו באופן מובהק מבוגרים יותר ובעלי השכלה נמוכה יותר ביחס לבריאים או טרום סוכרתיים. לאחר תיקון לגיל, מין והשכלה, משתתפים עם סוכרת מסוג 2, אך לא טרום סוכרתיים, הראו ביצועים גרועים יותר בכל מרכיבי הקוגניציה (זיכרון, מהירות עיבוד מידע, תפקודים ניהוליים, כושר ריכוז) ביחס לבריאים. ההבדלים היו מוסברים לרוב על ידי היפרגליקמיה (פרט למרכיבי הזיכרון). רק מדד אחד (מהירות עיבוד מידע) נמצא קשור ליתר לחץ דם. לא נמצא קשר בין ביצועי המשתתפים לתנגודת לאינסולין. באופן מעניין, כ-15% מחולי סוכרת מסוג 2 היו עם סוכרת חדשה. ביצועיהם בכל מרכיבי הקוגניציה היו דומים לביצועי משתתפים עם טרום סוכרת. החוקרים מבארים שזהו המחקר הראשון בו היפרגליקמיה עשויה להסביר את רוב הירידה בביצועים הקוגניטיביים בקרב חולי סוכרת. החוקרים סבורים שאיזון מוקדם של ערכי הסוכר עוד לפני התפרצות הסוכרת ואיזון מוקדם של לחץ הדם עשויים למנוע ליקויים קוגניטיביים.

מהלך מחלת הסוכרת

סוכרת מסוג 1 – תמותה מוגברת ומחלה קרדיווסקולרית בבוגרים צעירים עם גיל הופעה מוקדם של הסוכרת¹⁹

סוכרת מסוג 1 היא המחלה הכרונית השנייה בשכיחותה בילדות, למרות שהיא עשויה להתפתח בכל גיל. במאה השנים האחרונות חל שיפור מרשים בטיפול ובהישרדות ממחלה זו. שני פרסומים, המבוססים על השוואת נתוני רשם הסוכרת הלאומי השבדי בין השנים 1998-2014 לנתוני האוכלוסייה הכללית, שופכים אור חדש על נושא זה. בשנת 2017 דווחו Rashwani וחבריו שהסיכון היחסי לתמותה פחת ב-29% וב-23% בחולי סוכרת מסוג 1 ובאוכלוסייה הכללית, בהתאמה, ללא הבדל מובהק בין שתי הקבוצות²⁰. במהלך תקופת המעקב נצפתה הפחתה של 40% בתוצאים קרדיווסקולריים בחולי סוכרת מסוג 1 לעומת קבוצת הבקרה. למעשה, מחלה קרדיווסקולרית היא הסיבה המובילה לתחלואה ותמותה בחולי סוכרת מסוג 1 ושיעורה עדיין מוגבר יחסית לאוכלוסייה הכללית. לכן קיימים קווי הנחייה הממליצים על טיפול אגרסיבי בגורמי סיכון קרדיווסקולריים בחולי סוכרת מסוג 1, במיוחד מעל גיל 40 שנה ובנוכחות סיבוכים מיקרוסקולריים²¹.

גורם סיכון אפשרי נוסף הוא גיל הופעת סוכרת זו. גיל ההופעה עשוי להשפיע במספר דרכים על הסיכון, כולל העומס הגליקמי לאורך השנים, מנגנונים אוטואימוניים תלויי-גיל, טיפול קליני שונה בכל גיל, הבדלים ביכולת להתמודד עם המחלה וכן הלאה. למעשה, אין כמעט מידע על סוג דרגת הסיכון לחולה סוכרת מסוג 1 לפי גיל הופעת המחלה. במחקר משנת 2018 נאסף מידע מאותו רשם הסוכרת הלאומי השבדי על 27,195 חולי סוכרת מסוג 1⁹¹. הם הותאמו לקבוצת בקרה שכללה 135,178 איש מהאוכלוסייה הכללית. חולי סוכרת מסוג 1 חולקו לחמש תת קבוצות לפי גיל הופעת המחלה: 0-10 שנים, 11-15 שנה, 16-20 שנה, 21-25 שנה ו-26-30 שנה. משך המעקב החציוני היה 10 שנים. הממצא העיקרי היה הקשר המובהק בין גיל הופעת המחלה ובין הסיכון לתמותה ולמחלה קרדיוסקולרית, ללא קשר למשך הסוכרת. יתרה מזאת, לחולים עם גיל הופעה מתחת ל-10 שנים היה סיכון פי 30 יותר למחלת לב כלילית ואוטם חד בשריר הלב בהשוואה לקבוצת הבקרה. בנשים עם גיל הופעת סוכרת מתחת ל-10 שנים הסיכון היה פי 60 יותר למחלת לב כלילית ופי 90 יותר לאוטם חד של שריר הלב. הסיכון למחלת לב כלילית ואוטם חד בשריר הלב היה גבוה יותר פי חמישה בחולים עם גיל הופעה של 0-10 שנים בהשוואה לגיל הופעה של 26-30 שנה. למעשה, התפתחות סוכרת מסוג 1 לפני גיל 10 שנים גרמה לאובדן 17.7 ו-14.2 שנות חיים בנשים ובגברים, בהתאמה. אובדן שנות חיים פחת ל-10 שנים, כאשר גיל ההופעה היה מאוחר יותר.

לסיכום: גיל הופעת סוכרת מסוג 1 עשוי לקבוע את הישרדות החולה וביחוד התפתחות מחלה קרדיוסקולרית. לפיכך יש לשים דגש על טיפול מוקדם ככל הניתן וממוקד בכל גורמי הסיכון הקרדיוסקולריים מעבר לאיזון הסוכרת, כולל דיסליפידמיה, יתר לחץ דם ועישון.

ד"ר שלומית קורן, מומחית ברפואה פנימית ואנדוקרינולוגיה, מנהלת יחידת סוכרת, מכון אנדוקרינולוגי, המרכז הרפואי שמיר (אסף הרופא), צריפין

ד"ר יואל טולדנו, מומחה ברפואה פנימית ובאנדוקרינולוגיה, יחידת אם ועובר, בי"ח לנשים ע"ש הלן שניידר, מרכז רפואי רבין-קמפוס בילינסון, פתח תקוה. מנהל תחום סוכרת ואנדוקרינולוגיה, מאוחדת

.....{רשימה ביבליוגרפית}.....

- McInnes N, Smith A, Otto R, Vandermeij J, Punthakee Z, Sherifali D, et al. Piloting a Remission Strategy in Type 2 Diabetes: Results of a Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(5):1596-605.
- Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012;366(17):1567-76.
- Steven S, Hollingsworth KG, Al-Mrabeh A, Avery L, Aribisala B, Caslake M, et al. Very Low-Calorie Diet and 6 Months of Weight Stability in Type 2 Diabetes: Pathophysiological Changes in Responders and Nonresponders. *Diabetes Care.* 2016;39(5):808-15.
- DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36 Suppl 2:S127-38.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-57.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-57.
- Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. 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;393(10166):31-9.
- Zinman B, Wanner K, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28.
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019.
- Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Sr., Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392(10157):1519-29.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834-44.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-22.
- Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(13):1228-39.
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373(23):2247-57.
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. 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). *Diabetologia.* 2018;61(12):2461-98.

16. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, Brown JM, Cefalu WT, Januzzi JL, Jr., et al. 2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(24):3200-23.
17. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2019:CIR0000000000000678.
18. Geijselaers SLC, Sep SJS, Claessens D, Schram MT, van Boxtel MPJ, Henry RMA, et al. The Role of Hyperglycemia, Insulin Resistance, and Blood Pressure in Diabetes-Associated Differences in Cognitive Performance-The Maastricht Study. *Diabetes Care*. 2017;40(11):1537-47.
19. Rawshani A, Sattar N, Franzen S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson AM, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet*. 2018;392(10146):477-86.
20. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M, et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1407-18.
21. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, Fox CS, Golden SH, Lavie CJ, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014;37(10):2843-63.

חשוב לזכור - מחקרים פורצי דרך בסוכרת 2017-2018

1. מתוך הפרסומים הרבים בספרות הרפואית תוארו בתמציתיות מספר מחקרים, ששינו את התפיסה הטיפולית שלנו בקליניקה.
2. התערבות מטבולית אינטנסיבית קצרת מועד להפחתת משקל ואיזון סוכר בחולים עם סוכרת מסוג 2 הובילה לרמיסיה במעל ל-50% מהמטופלים.
3. מחקרי CVOT של תרופות מסוג מעכבי SGLT2 ואגוניסטים לקולטן ל-GLP-1 הביאו לשינוי הפרדיגמה הטיפולית. במטופלים עם מחלת לב ו/או אי ספיקת כליות יש לכלול תרופות מסוג זה כחלק מהטיפול התרופתי.
4. ידוע, שסוכרת מסוג 2 וטרומ סוכרת קשורות עם מגוון שינויים קוגניטיביים. במחקר, המצוטט בפרק זה, נראה שהיפרגליקמיה מסבירה את הירידה בביצועים הקוגניטיביים. החוקרים סבורים, שאיזון מוקדם של ערכי הסוכר עשוי למנוע ליקויים קוגניטיביים.
5. בעשרים השנים האחרונות נצפתה הפחתה של כ-40% בתוצאים קרדיוסקולריים בחולי סוכרת מסוג 1. גיל הופעת סוכרת מסוג 1 עשוי לקבוע את הישרדות החולה, וביחוד את התפתחות מחלה קרדיוסקולרית.

התסמונת המטבולית וטרם סוכרת

ד"ר יוני שפירא, ד"ר גניה אהרון-חננאל

תסמונת מטבולית מאופיינת על ידי השמנה, היפרגליקמיה, היפרליפידמיה ויתר לחץ דם ומהווה גורם סיכון משמעותי להתפתחות סוכרת מסוג 2, סיבוכים קרדיוסקולריים ותמותה³⁻⁷. על פי ההגדרות המקובלות כיום ניתן לסווג אדם כסובל מתסמונת מטבולית כאשר מתקיימים לפחות 3 מהתנאים הבאים⁸:

- סוכר בצום מעל 100 מ"ג/ד"ל או נטילת טיפול תרופתי לסוכרת.
- השמנה בטנית המוגדרת כהיקף מותנים מעל 88 ס"מ בנשים או מעל 102 ס"מ בגברים.
- רמות טריגליצרידים מעל 150 מ"ד"ל או טיפול תרופתי הניטל להורדת רמות טריגליצרידים.
- רמות HDL נמוכות מ-40 מ"ד"ל בגבר ונמוכות מ-50 מ"ד"ל באישה.
- לחץ דם גבוה מ-130/85 או נטילת טיפול להורדת לחץ דם.

חשוב לציין כי על פי הגדרות אלה, השמנה מאופיינת כעלייה בהיקף מותניים ולא ב-BMI וזאת עקב העובדה שעלייה בהיקף המותניים קשורה באופן הדוק יותר מ-BMI לסיכון בהתפתחות סוכרת מסוג 2 וסיבוכים קרדיוסקולריים⁷⁻⁹. כפי שניתן לראות בהגדרות, ה-LDL אינו מהווה קריטריון להגדרת תסמונת מטבולית למרות היותו גורם סיכון מובהק לסיבוכים קרדיוסקולריים, כיוון שמטרת ההגדרה של התסמונת המטבולית הינה לאתר גורמי סיכון נוספים מעבר ל-LDL.

תהליכים פיזיולוגיים שונים משפיעים ומזרזים התפתחות של תסמונת מטבולית: אורח חיים, גנטיקה, גיל, השמנה, תנגרות לאינסולין ועוד. מתוך הידע הנצבר עד כה, נראה כי התנגרות לאינסולין מהווה את הגורם המכריע והמקשר בהתפתחות התסמונת המטבולית⁸. תנגרות לאינסולין נגרמת, בין השאר, עקב עלייה בחומצות שומן חופשיות (FFA) אשר משפיעות מסלולים דלקתיים, הפרשה של ציטוקינים¹⁰, פגיעה במיטוכונדריה התאית ועלייה ביצירה של רדיקלים חופשיים¹¹.

לאור הקשר ההדוק שבין התסמונת המטבולית לבין תחלואה בסוכרת, סיבוכים קרדיוסקולריים ותמותה כללית, ישנה חשיבות קלינית בזהוי חולים אלה והתערבות טיפולית הכוללת שינוי אורח חיים, פעילות גופנית, הורדת לחץ דם וכולסטרול.

טרם סוכרת

טרם סוכרת הינה מצב מטבולי מורכב אשר השלכותיו משמעותיות הרבה מעבר להפרעה במטבוליזם הסוכר. על פי ה-ADA, טרם סוכרת מוגדרת כאחד מהבאים (Diagnosis and classification of diabetes, ADA):

- רמות גלוקוז בצום – Impaired fasting glucose (IFG) – 100-125 מ"ג/ד"ל.
 - HbA1c – 5.7%-6.4%.
 - רמות גלוקוז שעתיים לאחר העמסת גלוקוז (75 מ"ג) – Impaired glucose tolerance (IGT) – 140-199 מ"ג/ד"ל.
- החשיבות בהגדרה זו נובעת ישירות מהעובדה שמתופלים עם טרם סוכרת יפתחו סוכרת במהלך חייהם. כמו כן, טרם סוכרת מהווה גורם סיכון לסיבוכים מיקרו ומאקרוסקולריים וכן כבד שומני, תסמונת דום נשימתי בשינה ועוד¹². ביכולתנו כמטפלים לעכב ואף למנוע את התקדמות המחלה על ידי עידוד המטופל לשינוי אורח חיים והתאמת טיפול תרופתי.
- מצב של טרם סוכרת מהווה, כאמור, גורם סיכון מג'ורי להתפתחות סוכרת אשר גובר עוד יותר בהינתן גורמי סיכון נוספים כגון היסטוריה משפחתית, סוכרת בהריון, השמנה, תסמונת מטבולית ועוד. מספר עבודות ניסו לפתח סמנים ואלגוריתמים אשר יחזו את הסיכון של האדם לעבור מטרם סוכרת לסוכרת, אולם טרם נעשה בהם שימוש קליני רחב^{13,14}.

- ה-CDC (Centers for Disease Control and Prevention) פיתח שאלון קצר למבוגרים אסימפטומטיים אשר מעריך את הסיכון שלהם לפתח טרום סוכרת:
1. האם נולד לך ילד במשקל העולה על 4 ק"ג.
 2. האם יש לך אחים/יות עם סוכרת?
 3. האם הוריד סבלו/ים ממחלת הסוכרת?
 4. האם ה-BMI שלך מעל 27.
 5. האם אתה פעיל גופנית בצורה יומיומית?
 6. האם גילך 45-64?
 7. האם גילך מעל 65?

כל שאלה מקבלת ניקוד ואם התוצאה עולה על 9 נקודות, הסיכון של המטופל לפתח טרום סוכרת גבוה¹⁵. מחלת הסוכרת מהווה מגפה עולמית וההיארעות של טרום סוכרת עולה מאוד הן בארצות המפותחות והן בארצות המתפתחות. ה-CDC מדווח כי היום חיים בארה"ב כ-84 מיליון בני אדם הסובלים מטרום סוכרת וכי 9 מתוך 10 אנשים עם טרום סוכרת כלל לא מודעים למצבם (<https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs>).

ה-International Diabetes Federation (IDF) העריך ש-352 מיליון בני אדם בעולם נמצאים במצב של טרום סוכרת נכון ל-2017 ומהווים כ-7.3% מהאוכלוסייה המבוגרת העולמית. מספר זה צפוי לעלות ל-587 מיליון בני אדם, כ-8.3% מהאוכלוסייה המבוגרת בשנת 2045¹⁶. העובדה שאחוזים גבוהים מאלה המוגדרים כטרום סוכרתיים יוגדרו כחולי סוכרת מדי שנה הינה בלתי נתפסת, ומדאיגה מאוד את הקהילה הרפואית העולמית.

על פי הערכת הרשם הלאומי לסוכרת, נכון לשנת 2015, כ-6.7% מאוכלוסיית ישראל חולים במחלת הסוכרת. בגילאי 65 ומעלה מדובר באחד מתוך כל שלושה ישראלים (סוכרת בישראל, תמונת מצב. המדריך לטיפול בסוכרת).

רמות גלוקוז מוגברות בחולים הטרומ סוכרתיים נובעות מהשילוב בין תנגודת השריר והכבד לפעולתו של האינסולין (Insulin resistance, IR) לבין הירידה ביכולת של תאי הבטא בלבלב להפריש אינסולין בתגובה לגלוקוז. גורמי סיכון להתפתחות IR הינן כל הסיבות שצוינו לעיל: השמנה, בעיקר בטנית, חומצות שומן חופשיות בפלזמה (FFA) ועוד. אחד המחקרים (The Whitehall study) הראה כי תופעת התנגודת לאינסולין מתחילה כ-13 שנה טרם האבחנה של הסוכרת וכי רמות גלוקוז קרובות לנורמה בשנים אלה נובעת עקב עלייה בייצור והפרשת האינסולין על ידי תאי הבטא. חשוב מאוד להדגיש, כי בסופו של דבר המעבר מ-IR ללבד לסוכרת נובע מכישלון של תאי הבטא להפריש מספיק אינסולין על מנת להתגבר על ה-IR. כאן, למעשה, מתבטאת השונות הגנטית בין בני האדם. חולים עם נטייה גנטית לפתח סוכרת יחוו כישלון של תאי הבטא להפריש כמות נאותה של אינסולין ויפתחו היפרגליקמיה ואילו תאי הבטא של אנשים ללא נטייה לפתח סוכרת ימשיכו להפריש רמות מספקות של אינסולין על מנת להתגבר על ה-IR. מה, אם כן, גורם לכשל של תאי הבטא? שאלה זו נחקרה רבות מאוד בעשורים האחרונים. הסברה כיום משלבת בין הטוקסיות של רקמת השומן (lipotoxicity), הטוקסיות של רמות גלוקוז גבוהות (glucotoxicity), הפעלה של תהליכי דלקת והמנגוניים המפצים בתוך תאי הבטא, אשר גורמים מחד להפרשת יתר של אינסולין ומאידך לפגיעה בתהליכים תוך תאיים אשר עלולים לגרום למות התא.

למרות כל הנאמר, יש לזכור כי לא כל הטרומ סוכרתיים יפתחו בסופו של דבר סוכרת. לכן יש להעריך כל טרום סוכרתי על פי גורמי הסיכון האישיים שלו לפתח סוכרת. מאמר מהשנים האחרונות מציע אלגוריתם לחשב את הסיכון של הטרומ סוכרתי לפתח סוכרת¹⁷.

המצב הטרומ סוכרתי נמצא באסוציאציה לעלייה בסיכון להתפתחות סיבוכים מיקרוסקולריים ומאקרוסקולריים. בין השאר נמצא כי ישנה עלייה בסיכון לנפרופתיה אשר מתבטאת במיקרואלבומינוריה¹⁸, נירופתיה אוטונומית וסנסוריומטורית^{19,20} ורטינופתיה²¹. מבחינה מאקרוסקולרית, טרום סוכרת מהווה גורם סיכון להתקפי לב, שבץ מוחי ותמותה כללית כתוצאה מאירועים קריוסקולריים¹⁸. לדוגמא, מחקר ה-EPIC-Norfolk הראה כי כל עלייה של 1% ב-HbA1c, על אף היותו ברמות ה"נורמה", מעלה את הסיכון לתמותה קריוסקולרית תוך 10 שנים.

עם זאת, חשוב לציין כי המצב הטרומ סוכרתי הינו, פעמים רבות, מופע קליני אחד מתוך גורמי סיכון רבים כגון השמנה, לחץ דם לא מאוזן, שומני דם גבוהים ולא מאוזנים או תסמונת מטבולית מלאה, אשר כל אחד מהם מהווה גורם סיכון לסיבוכים המזכירים מעלה. לכן, קשה לעיתים להפריד בין ההשפעה של טרום סוכרת per se על סיבוכים מיקרו ומאקרוסקולריים לבין שילוב הגורמים שיחד מהווים זרז להתפתחות סיבוכים אלה.

מניעת התפתחות סוכרת באנשים הסובלים מטרום סוכרת

לאחר דיון על המצב המוגדר כטרום סוכרת נבחנו אפשרויות להתערבות וטיפול. כפי שהוצג, טרום סוכרת מהווה גורם סיכון ברור לסוכרת ועלולה להיות, בנוסף, גורם סיכון לסיבוכים מיקרו ומאקרוסקולריים. לעומת זאת, מדובר במצב התחלתי ואסימפטומטי אשר יכול להימשך שנים רבות. על מנת לבחון בצורה נכונה התערבויות טיפול חייבים קודם להגדיר את מטרת הטיפול. כמו כן, בכל טיפול מסוים יש לשקול יעילות מול בטיחות המטופל.

- באופן מיטבי, אמור כל טיפול לטרום סוכרת לפעול במספר מישורים:
- החיית/מניעת הופעת סוכרת.
- שמירת תפקוד תאי הבטא.
- מניעת סיבוכים מיקרוסקולריים.
- מניעת סיבוכים מאקרוסקולריים (תחלואה קרדיוסקולרית).

כמובן שהמציאות רחוקה מכך. מחקרים רבים הציגו התערבויות מגוונות במטופלים עם טרום סוכרת אשר הצליחו לזהות את הופעת הסוכרת בצורה יעילה, אך קשה יותר להרגיש שטיפולים אלו אכן מגנים על תפקוד תאי בטא ומונעים סיבוכים וסקולריים.

שינוי באורח החיים

מחקרים רבים מוכיחים ששינויים באורח החיים דוחים/מונעים את הופעת מחלת הסוכרת. שינויים אלו כוללים ירידה במשקל, שינוי מרכיבי התפריט ופעילות גופנית קבועה. חלק מהמחקרים בדקו כל מרכיב בנפרד, אך כמובן שההשפעה החזקה ביותר הייתה בשילוב ביניהם.

במחקר ה-Finish Diabetes Prevention Study, החלה קבוצת גברים עם השמנה ו-IGT תוכנית לירידה במשקל ופעילות גופנית קבועה, מול קבוצת ביקורת²². לאחר שנתיים הייתה ירידת ממוצעת של 3.5 ק"ג (לעומת 0.8 ק"ג בביקורת), ולאחר 4 שנים הדגימה קבוצת הביקורת שכחות סוכרת של 11% (לעומת 23% בביקורת). גם לאחר הפסקת המחקר נמשכה ההשפעה המיטיבה של התוכנית. שבע שנים לאחר סיום המחקר עמדה שכחות הסוכרת על 23%, לעומת 38% בקבוצת הביקורת.

מחקר נוסף, Diabetes Prevention Program, בדק את השפעת השינויים באורח החיים על הופעת סוכרת²³. במחקר זה, חולקו גברים ונשים בעלי השמנה וטרום סוכרת ל-3 קבוצות: שינויים אינטנסיביים באורח החיים (ירידת משקל ופעילות גופנית), מתן מטפורמין יחד עם מידע על דיאטה/פעילות גופנית, ופולצבו יחד עם מידע על דיאטה/פעילות גופנית²³. התוצאות היו מרשימות וברורות כל כך, שוועדת בטיחות הפסיקה את המחקר שנה לפני הסיום המתוכנן. לאחר 3 שנים הייתה הופעת הסוכרת שונה באופן מובהק בין ורועות המחקר: 14% (שינוי אינטנסיבי באורח חיים), 22% (מטפורמין), ו-29% (פולצבו). שינוי באורח החיים הוריד את שכחות הסוכרת ב-58% ללא קשר למין, גיל או מוצא אתני. כל משתתף בקבוצה זו הוריד בממוצע 7% ממשקלו בשנה הראשונה ולרוב נשמר משקל זה במשך שנות המחקר. למעשה, המרכיב בתוכנית שניבא בצורה החזקה ביותר את היכולת למנוע סוכרת, היה ירידה במשקל. כל ירידה של 1 ק"ג במשקל הפחיתה את הסיכון לסוכרת ב-16%. גם במחקר זה, התועלת של ההתערבות התמדה למשך שנים לאחר סיום המחקר. ראשית, 85% מהמשתתפים בחרו מרצונם להמשיך מעקב בקבוצת תמיכה. שנית, כעבור 10 שנים מסיום המחקר, שכחות הסוכרת בקבוצת ההתערבות הופחתה ב-34% לעומת קבוצת הפולצבו.

האוכלוסייה המשתתפת	3,234 טרום סוכרתיים		
משך מעקב	2.8 שנים		
היארעות סוכרת (מספר מקרים/100 שנות אדם)	11.0 פלאטבו	7.8 מטפורמין	4.8 שינוי אורח חיים
ירידה בהיארעות סוכרת ביחס לפלאטבו	פלאטבו	31% מטפורמין	58% שינוי אורח חיים

לאחר הצגת חשיבות אורח החיים הבריא לצורך מניעת סוכרת, נבחנו סוגי תפריט ספציפיים. המאכלים המסייעים במניעת סוכרת כוללים חיטה מלאה, ירקות, פירות ושומנים בלתי רוויים וכן הימנעות משומן טראנס, שומן מן החי ופחמימות פשוטות. מספר מחקרים מציינים באופן מיוחד את תפריט הדיאטה הים תיכונית, אשר מפחית את הסיכון לפתח סוכרת. במחקר מסוים, הפחית תפריט ים תיכוני מועשר בשמן זית את השכחות לסוכרת ב-40%, לעומת קבוצת הביקורת. לא

היה שוני בשתי הקבוצות במשקל או בהיקף הפעילות הגופנית²⁴. בשנים האחרונות הדיאטה הקטוגנית (דיאטה דלת פחמימות) הפכה לפופולרית מאוד בקרב הקהל הרחב. מספר מחקרים נעשו בשאלה האם דיאטה קטוגנית תשפר באופן משמעותי את האיזון המטבולי בטרם סוכרת וסוכרת והראו שיפור משמעותי ברמות ההמוגלובין המסוכרר וכן בירידה במשקל^{25,26}. עם זאת, טרם נעשו מחקרים רנדומאליים מבוקרים גדולים על השפעת התזונה הקטוגנית לאורך שנים וכן לא ברור מהו הסיכון לקטואצידוזיס בחולי סוכרת מסוג 1 או אנשים התלויים באינסולין על דיאטה זו. כמו כן, הנושא פרוץ מבחינת כמות הפחמימות הנצרכת המומלצת ובצורך לעקוב אחר קטונים בדם.

על אף כל הנאמר, חשוב להדגיש שבשנים האחרונות מתגבשת ההבנה כי תזונה "נכונה" צריכה להיות מותאמת אישית לכל בן אדם ואין מסגרת אחת הנכונה לכולם.

לסיכום: שינויים משולבים באורח החיים (כולל ירידה במשקל, שינוי מרכיבי התפריט וביצוע פעילות גופנית קבועה), עוזרים בצורה יעילה להפחית במשקל ולצמצם את הסיכון לפתח סוכרת. בשני המחקרים הגדולים שהוצגו לעיל, השינויים הללו נשמרים למשך שנים לאחר סיום המחקר. ממצאים אלו מזכירים את תופעת ה"הזיכרון המטבולי" (Metabolic memory) אשר הודגמה במחקרי מעקב של ה-DCCT ו-UKPDS-1. על פי הנתונים הללו, חשוב לאתר מטופלים בסיכון גבוה לסוכרת בשלבים מוקדמים של חייהם, על מנת להמליץ עבורם על שינוי מהותי והוליסטי באורח החיים, לפני הופעת הסוכרת. שינויים אלו יטיבו עם המטופלים בהווה ובעתיד. היות שאין מדובר בהתערבות ניתוחית או תרופתית, הסיכון למטופל הוא מינימלי ולכן הרווח גובר מאד על ההפסד.

טיפולם תרופתיים

תרופות רבות נבדקו ונמצאו יעילות במניעת התפתחות סוכרת^{28,27}. חלקן נחקרו בשילוב עם שינויים באורח חיים וחלקן כטיפולים תרופתיים בלבד. רוב המחקרים בחנו תכשירים מורידים סוכר (Glucose lowering agents) מקבוצות שונות כגון מטפורמין, אקרבוז, פיגליטזון, אינסולין-גלרג'ין וגלימפיריד, אך ישנם מחקרים אשר בדקו גם תרופות מקבוצות אחרות כגון אורליסטט, וולטרטן ורמיפריל. היות שחלק גדול מהתרופות הללו הם תכשירים מורידים סוכר, ייתכן שהם ממסכים את הופעת הסוכרת אך אינם מונעים אותה. כמו כן, בניגוד לשינוי באורח החיים, מדובר בתרופות עם סיכונים ותופעות לוואי.

מטפורמין נמצא יעיל בהורדת הסיכון לפתח סוכרת, במחקרים רבים. לעומת זאת, הוא פחות יעיל משינויים באורח החיים. הוא מיטיב במיוחד עם מטופלים צעירים שמנים ונשים עם סוכרת הריונית בעבר. מעבר להורדת ערכי הסוכר, הוא משפר במעט את ה-BMI ופרופיל השומנים.

מעניין להזכיר את המחקרים על אגוניסטים של GLP-1 וביניהם לירגלוטייד אשר במינונים של 1.8-3 מ"ג ליום במטופלים עם השמנת יתר הוריד שכיחות של סוכרת ב-84%-96% במעקב של שנה²⁹ וב-52% במעקב של שנתיים³⁰.

מחקרים רבים שהוזכרו לעיל הצליחו להדגים ירידה משמעותית בשכיחות סוכרת עם נטילת תרופות. במיוחד ראוי להזכיר פיגליטזון, אורליסטט, וולטרטן ורמיפריל. למרות זאת, התכשירים הללו אינם בשימוש שגרתי למטרה זו, עקב תופעות לוואי רבות. בהמשך נציג את המלצת ה-ADA לגבי טיפול תרופתי בטרם-סוכרת.

ניתוחים בריאטריים

ניתוחים בריאטריים מפחיתים משקל באופן משמעותי ובמקביל משפרים את איזון הסוכר אך המידע המחקרי למניעת סוכרת במטופלים לאחר ניתוחים בריאטריים הינו דל ביותר. במחקר Swedish Obese Subject Trial נבדקו מטופלים 15 שנים לאחר הניתוח³¹. רק 7% מהם פיתחו סוכרת, לעומת 28% בקבוצת הביקורת. במחקר זה לא התייחסו למצב הסוכר (prediabetes, normoglycemia) לפני הניתוח. כמו כן, היו פגמים רבים באיכות המחקר. נראה שהניתוח הבריאטרי משפר את האיזון הגליקמי הרבה לפני שמתקיימת הירידה במשקל ולכן המחשבה היום היא שישנו שינוי הורמונאלי משמעותי לאחר ניתוחים אלה והשינויים הללו הם האחראים לירידה החדה ברמות הסוכר.

אנו זקוקים למחקרים נוספים לצורך בחינת כוחו של הניתוח למנוע סוכרת. בנוסף, אנו זקוקים למחקרים לגבי ההתערבויות האחרות במערכת העיכול כגון הכנסת בלון לקיבה, שהינן הרבה פחות אינוורזיות מהניתוחים הבריאטריים אולם התועלת שלהן במניעת סוכרת לא נחקרה עד כה.

התערבות ניתוחית אכן יכולה למנוע סוכרת אך מדובר בתהליך קיצוני לצורך טיפול בטרם סוכרת בלבד. בשלב זה הניתוחים הללו הם לאוכלוסיית מטופלים עם השמנה משמעותית בשילוב מחלות נלוות.

שמירת תפקוד תאי בטא ומניעת סיבוכים וסקולריים ומטבוליים

ידוע היום שמטופלים עם טרום סוכרת כבר סובלים בשלב זה מפגיעה מסוימת בתפקוד תאי הבטא. כמו כן, הם בעלי סיכון לפתח סיבוכים מיקרוסקולריים (רטינופתיה, אלבומינוריה, נירופתיה) וקרדיוסקולריים, עוד לפני התפתחות הסוכרת. לכן, ראוי לבחון את היכולת של הטיפולים שהוצגו לעיל (שינוי אורח חיים וטיפולים תרופתיים) לשמר את תאי הבטא ולמנוע סיבוכים. למרבה הצער, אין מחקרים אשר מצליחים להדגים תוצאות מובהקות אלו. קלינאים רבים מסיקים מהמידע אשר מוכר לנו ממתופלים עם סוכרת. לדוגמא, איזון הסוכרת מונע סיבוכים מיקרוסקולריים ולכן הגיוני לטעון שמניעת מעבר מטרם סוכרת לסוכרת ימנע גם סיבוכים דומים³². ייתכן שההנחות הללו נכונות אך מוקדם לקבוע אותן כעובדות מוגמרות. ראוי להזכיר מחקר חדש³³ אשר בדק את יעילות הפיגליטוזון במניעת אירועים קרדיוסקולריים (AMI, CVA, מוות) במטופלים לאחר CVA/TIA עם תנגודת לאינסולין (אך ללא סוכרת). בקבוצת הטיפול, נצפתה ירידת בשיעור ה-CVA וה-AMI לעומת קבוצת הביקורת (11.8% לעומת 9.0%). יש לציין כי כאן בדקו מטופלים עם תנגודת לאינסולין ע"פ HOMA-IR INDEX ולא טרום סוכרת.

מחקר אחר על פיגליטוזון בחולי טרום סוכרת הסובלים מכבד השומני (מוכח בביופסיה כבד) הראה שטיפול בפיגליטוזון במשך 36 חודשים גרם לירידה משמעותית מאוד בסטאטוזיס הכבדי וכן גרם לנסיגה של המחלה ב-51% מהמטופלים. עם זאת, טיפול זה גרם לעלייה במשקל בחולים אלה³⁴.
לסיכום: חשוב לבחון באופן מחקרי פרוספקטיבי את ההשפעה של טיפול בטרם סוכרת במניעת סיבוכים וסקולריים ובשימור תפקוד תאי בטא.

התוכנית הלאומית למניעת סוכרת בישראל

מדינת ישראל הכירה בעובדה שמחלת הסוכרת מהווה עומס כבד על מערכת הבריאות בבתי החולים ובקהילה. בכדי להתמודד טוב יותר עם המחלה וסיבוכיה הוקם גוף בלתי תלוי, "המועצה הלאומית לסוכרת", אשר מטרתו לבחון ולייעץ למשרד הבריאות בנושאים כגון הגברת המודעות למחלה, חומרתה, הצורך במניעתה והתמודדות עם סיבוכיה. מטרה נוספת היא ליצור מסד נתונים לאומי בתחום הסוכרת על סוגיה השונים, תחלואה, גורמי סיכון ומניעה.

המועצה הלאומית לסוכרת שותפה לתוכנית למניעת סוכרת דרך ניסיון חלוצי המשתמש באגרות חוב חברתיות לגיוס כספים לשם הפרוייקט. מטרת המחקר הייתה לגייס כ-2,250 איש עם טרום סוכרת מתקדמת ולבדוק את השפעת אורח החיים והפעילות הגופנית על מניעת התפתחות סוכרת באוכלוסייה זו.

קיים קושי רב בגיוס מטופלים עם טרום סוכרת וסוכרת לשינוי אורח חיים וכן קיימת נשירה משמעותית במהלך המחקר. דבר זה מתבטא באופן בולט בעבודתה של פרופ' רונית אנדוולט וחבריה, במחקרים נוספים בעולם^{35,36} וכן במעורבות נרחבת של המועצה למניעת סוכרת בעיר נצרת שבה, למרות מאמצים ניכרים והשקעת כסף רבה, נענו רק 13% מהאנשים בסיכון לקריאה לקחת חלק בסדנאות לשינוי אורח חיים. לאור נתונים אלה, המסקנה של המועצה הלאומית הייתה שקשה מאוד למנוע התפתחות סוכרת על ידי סדנאות לאורח חיים בריא בלבד. היות שכך, משנה המועצה כיוון ומתחילה להתרכז במטופלים בסיכון גבוה להתפתחות סוכרת אשר מוגדרים כבעלי רמות סוכר בצום מעל 110 מ"מ² בלפחות 2 בדיקות אקראיות במשך שנתיים HbA1c-1 מעל 6. כיוון שרוב קופות החולים מבצעות בדיקות אלה בכל מקרה במרבית האוכלוסייה המבוגרת בישראל, קל יחסית לזהות את המטופלים בסיכון גבוה ולתכנן דרכי מניעה יעילות. לחילופין, בעולם מקובל להשתמש בשאלוני סקירה ואחד השאלונים הנפוצים ביותר הוא ה-Finish diabetes risk score, אולם נראה כי ה-Risk score בארץ שונה ולכן קשה להתבסס על שאלון זה לאיתור חולים בסיכון גבוה בישראל. כיום נעשה מחקר בראשות ד"ר עופרה קלטר המנסה לבנות שאלון שיתאים לאוכלוסייה הישראלית (Personal communication), אולם כיוון ששאלון זה עדיין אינו מתוקף, טרם נעשה בו שימוש קליני.

על סמך הנתונים לגבי יעילות מטפורמין באוכלוסיות מסוימות (ראו את החלק על טיפולים תרופתיים), ממליצה המועצה הלאומית על מתן מטפורמין כמניעה לחולים בסיכון גבוה (על פי הנתונים המפורטים מעלה) אשר עונים על אחד הקריטריונים:

• גיל מתחת ל-70.

• BMI>30.

• נשים עם היסטוריה של סוכרת הריון בעברן.

סיכום

טיפול בטרום סוכרת מונע התפתחות סוכרת. ניתן למנוע סוכרת ע"י שינוי באורח חיים ובטיפולים תרופתיים. טרום הוצגה באופן מובהק היכולת למנוע סיבוכים וסקולריים והחמרת תפקוד תאי בטא. חשוב לפתח מחקר מכון אשר בודק את השפעת הטיפול בטרום סוכרת בפרמטרים הללו - ממצאים חדשים בתחום זה עשויים לשנות את הצורה בה אנו מטפלים בטרום סוכרת. כיום, האיגוד האמריקאי ADA³⁷ ממליץ על שינוי באורח החיים אצל כל מטופל עם טרום סוכרת. השינוי כולל הפחתת משקל במטופלים עם השמנת יתר של כ-7%, פעילות גופנית קבועה (30 דקות ליום), 150 דקות לשבוע) והפסקת עישון. כמו כן חשוב להעריך ולאזן גורמי סיכון קרוסקולריים נוספים כגון יתר לחץ דם ודיסליפידמיה. ניתן לשקול תוספת תרופתית במטופל עם הסיכון הגבוה ביותר לפתח סוכרת, במיוחד מטופלים עם אפיונים מיוחדים (גיל פחות מ-60, BMI מעל 35, נשים שסבלו מסוכרת הריונית בעבר). חשוב לציין, ששימוש ארוך טווח במטופל עלול לגרום לחסר של B12 וכדאי לעשות סקירה של רמת B12 במיוחד במטופלים עם אנמיה או/ו נירופתיה. לגבי תרופות אחרות כגון אגוניסטים ל-GLP-1 ואקרובר, תרופות אלה אינן מאושרות על ידי ה-FDA לטיפול בטרום סוכרת אולם יש לשקול את יעילותן במניעת סוכרת כנגד הפרופיל הבטיחותי שלהן.

לסיכום: עלינו לאתר את המטופלים עם טרום סוכרת מוקדם ככל הניתן. אנו מחויבים לכרות איתם ברית ארוכת שנים. המטופלים חייבים להבין שהם מצויים בסיכון מוגבר לפתח מחלות רבות (סוכרת, לחץ דם, דיסליפדמיה, סיבוכים וסקולריים) והדבר מחייב אותם לבצע מעקב קליני ומעבדתי קבוע. כמו כן, נדרש מהם לפתח הרגלים בריאים הכוללים ירידה במשקל ופעילות גופנית קבועה. במקרים מסוימים ניתן לשקול גם מתן מטפורמין.

הדבר החשוב ביותר הוא ביקור קבוע של המטופלים במרפאה שלנו, היות שמדובר במאבק רוני ולא במחלה חולפת. בכל ביקור עלינו לבחון אותם, להעריך, להמליץ, לעודד ולחייך - כך גוברים הסיכויים שישמש את המלצותינו ויגינו אלינו לביקור נוסף.

ד"ר גניה אהרון-חננאל, מומחית לרפואה פנימית, המכון האנדוקריני, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר ו-DMC

מרכז רפואי לטיפול בסוכרת

ד"ר יוני שפירא, מומחה ברפואה פנימית ואנדוקרינולוגיה, המרכז הרפואי ת"א ומכבי שירותי בריאות

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. Pajunen P, Härkänen T, Jula A, et al (2010) The metabolic syndrome as a predictor of incident diabetes and cardiovascular events in the Health 2000 Study. *Diabetes Metab.* <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2010.04.003>
2. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al (2010) The metabolic syndrome and cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.*
3. Ford ES (2005) Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: A summary of the evidence. *Diabetes Care*
4. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al (2009) Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International . *Circulation*
5. Ohlsson LO, Larsson B, Svarsdudd K, et al (1985) The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 Years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes.* <https://doi.org/10.2337/diab.34.10.1055>
6. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J (2005) The metabolic syndrome - A new worldwide definition. *Lancet*
7. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al (2005) Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries: A case-control study. *Lancet.* [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67663-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67663-5)
8. De Groot L, Chrousos G, Dungan K, et al (2000) *Comprehensive Free Online Endocrinology Book*
9. Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al (2003) Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* <https://doi.org/10.1172/JCI200319246>
10. Jialal I, Huet BA, Kaur H, et al (2012) Increased toll-like receptor activity in patients with metabolic syndrome. *Diabetes Care.* <https://doi.org/10.2337/dc11-2375>
11. Højlund K, Mogensen M, Sahlin K, Beck-Nielsen H (2008) Mitochondrial Dysfunction in Type 2 Diabetes and Obesity. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*
12. Wilson ML (2017) Prediabetes: Beyond the Borderline. *Nurs. Clin. North Am.*
13. Edwards CM, Cusi K (2016) Prediabetes: A Worldwide Epidemic. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*
14. Buijsse B, Simmons RK, Griffin SJ, Schulze MB (2011) Risk assessment tools for identifying individuals at risk of developing type 2 diabetes. *Epidemiol Rev.* <https://doi.org/10.1093/epirev/mxq019>
15. ML W (2017) Prediabetes: Beyond the Borderline. *Nurs Clin North Am* 665-677
16. IDF https://diabetesatlas.org/IDF_Diabetes_Atlas_8e_interactive_EN/

17. Yokota N, Miyakoshi T, Sato Y, et al (2017) Predictive models for conversion of prediabetes to diabetes. *J Diabetes Complications*. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.01.005>
18. Bahar A, Makhloogh A, Yousefi A, et al (2013) Correlation between prediabetes conditions and microalbuminuria. *Nephrourol Mon*. <https://doi.org/10.5812/numonthly.7646>
19. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, et al (2010) Diabetic neuropathies: Update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. In: *Diabetes Care*
20. Papanas N, Vinik AI, Ziegler D (2011) Neuropathy in prediabetes: Does the clock start ticking early? *Nat. Rev. Endocrinol*.
21. Nathan DM, Chew E, Christophi CA, et al (2007) The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the diabetes prevention program. *Diabet Med*. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02043.x>
22. E. S, M. L, Y. C, et al (2014) Diabetes mellitus, prediabetes, and incidence of subclinical myocardial damage. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010815>
23. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al (2002) Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin - NEJMoa012512. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012512>
24. Salas-Salvadó J, Bullo M, Babio N, et al (2011) Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes With the Mediterranean Diet. *Diabetes Care*. <https://doi.org/10.2337/dc10-1288>.
25. Saslow LR, Kim S, Daubenmier JJ, et al (2014) A randomized pilot trial of a moderate carbohydrate diet compared to a very low carbohydrate diet in overweight or obese individuals with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *PLoS One*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091027>
26. Saslow LR, Mason AE, Kim S, et al (2017) An online intervention comparing a very low-carbohydrate ketogenic diet and lifestyle recommendations versus a plate method diet in overweight individuals with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *J Med Internet Res*. <https://doi.org/10.2196/jmir.5806>
27. Stevens JW, Khunti K, Harvey R, et al (2015) Preventing the progression to Type 2 diabetes mellitus in adults at high risk: A systematic review and network meta-analysis of lifestyle, pharmacological and surgical interventions. *Diabetes Res. Clin. Pract*.
28. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, et al (2007) Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: Systematic review and meta-analysis. *Br. Med. J*.
29. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, et al (2009) Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61375-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61375-1)
30. Astrup A, Carraro R, Finer N, et al (2012) Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes*. <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.158>
31. Näslund I, Carlsson B, Bouchard C, et al (2012) Bariatric Surgery and Prevention of Type 2 Diabetes in Swedish Obese Subjects. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1112082>
32. Phillips LS, Ratner RE, Buse JB, Kahn SE (2014) We can change the natural history of type 2 diabetes. *Diabetes Care*
33. W.N. K, C.M. V, K.L. F, et al (2016) Pioglitazone after ischemic stroke or Transient Ischemic attack. *N. Engl. J. Med*.
34. Cusi K, Orsak B, Bril F, et al (2016) Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus a randomized trial. *Ann Intern Med*. <https://doi.org/10.7326/M15-1774>
35. Sawamoto R, Nozaki T, Furukawa T, et al (2016) Predictors of dropout by female obese patients treated with a group cognitive behavioral therapy to promote weight loss. *Obes Facts*. <https://doi.org/10.1159/000442761>
36. Endevelt R, Peled R, Azrad A, et al (2015) Diabetes prevention program in a Mediterranean environment: Individual or group therapy? An effectiveness evaluation. *Prim Care Diabetes*. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2014.07.005>
37. (2019) 3. Prevention or delay of type 2 diabetes: Standards of medical care in diabetesd2019. *Diabetes Care*. <https://doi.org/10.2337/dc19-5003>

חשוב לזכור - התסמונת המטבולית וטרומ סוכרת

1. קיים קשר הדוק בין התסמונת המטבולית לבין תחלואה בסוכרת, סיבוכים קרדיוסקולריים ותמותה כללית.
2. מטופלים המוגדרים כ"טרומ סוכרתיים" נמצאים במצב ביניים ובעלי סיכון גבוה מאוד להתפתחות סוכרת והתפתחות סיבוכים קרדיוסקולריים.
3. כ-318 מיליון בני אדם בעולם נמצאים במצב של טרומ סוכרת. מספר זה צפוי לעלות ל-כ-482 מיליון בני אדם בשנת 2040.
4. מספר התערבויות הוכחו כיעילות למניעת התפתחות סוכרת בחולים טרומ סוכרתיים- שינוי אורח חיים, טיפול תרופתי וניתוחים בריאטריים.
5. מטפורמין נמצא יעיל בהורדת הסיכון לפתח סוכרת בעיקר באוכלוסיות מסויימות.
6. יש לשקול טיפול במטפורמין כמניעה של סוכרת מסוג 2 במטופלים עם טרומ סוכרת ובמיוחד במטופלים בעלי איפיונים מסוימים - BMI מעל 35, גיל פחות מ-60, נשים שסבלו מסוכרת הריונית בעבר ומטופלים עם HbA1c אשר ממשיך לעלות, למרות השינוי באורח החיים.

אבחון סוכרת: עבר והווה

ד"ר דרור קנטרל, פרופ' מיכה רפפורט

בשנת 2010 נפל דבר בעולם הסוכרת כאשר האגודה האמריקאית לסוכרת ובעקבותיה אגודות דומות ברחבי העולם אמצו את מדד ההמוגלובין המסוכרר (HbA1c) כמדד אבחנתי נוסף לאבחנת סוכרת וקדם סוכרת. מדד זה הצטרף לשלושת המדדים הקודמים, קרי רמת סוכר (בפלזמה) אקראית מעל 200 מג% בצורה לתסמינים אופייניים לסוכרת ו/או רמות סוכר מוגברות בצום או שעתיים לאחר העמסת סוכר סטנדרטית (טבלה 1)^{2,1}.

טבלה 1. קריטריוני אבחון סוכרת

בדיקה	ערכים
HbA1c	$\leq 6.5\%$ הבדיקה צריכה להיות מבוצעת במעבדה המשתמשת בשיטת NGSP ואחידה לפי מבחן DCCT
FPG	≤ 126 מ"ג/ד"ל צום מוגדר כהעדר צריכה קלורית של 8 שעות לפחות
שעתיים אחרי OGTT	≤ 200 מ"ג/ד"ל העמסת סוכר לפי הנחיות WHO ולמתן 75 גרם סוכר או שווה ערך לו
בדיקת סוכר אקראית	≤ 200 מ"ג/ד"ל בשילוב עם קליניקה קלאסית של היפרגליקמיה

* בהעדר תסמינים חד משמעיים של היפרגליקמיה יש לחזור על אחד מ-3 הקריטריונים הראשונים לאישור האבחנה

המהלך ההיסטורי שקדם להתפתחות אחרונה זו מעניין ומלמד לכשעצמו. בשנת 1997 נקבע לראשונה הקשר בין נוכחות סיבוך סוכרתי אופייני וערך הסף האבחנתי הקובע לאבחנת סוכרת. מספר מחקרי רוחב גדולים בלתי תלויים^{4,3,2,1} הראו בצורה שאינה משתמעת לשתי פנים ששכיחות פגיעת הרשתית האופיינית לחולי סוכרת מזנקת כאשר ערך סוכר בפלזמה בצום עולה על 126 מג%. ממצא דומה נמצא אז גם לגבי הקשר בין רטינופתיה לערך של המוגלובין מסוכרר מעל 6.5%. המוגלובין מסוכרר לא אומץ אז כמדד אבחנתי לסוכרת עקב חוסר התאמה בשיטות הבדיקה שלו והעדר אחידות בערכי הייחוס בין המעבדות השונות.

המצב הנוכחי

בשנת 2010, לאחר בחינה מדוקדקת ומעמיקה של הערויות האפידמיולוגיות ולאחר שהושגה במרבית המעבדות אחידות קבילה בשיטות הבדיקה ובערכי הייחוס, המליצה ועדת מומחים בינלאומית על שימוש בהמוגלובין המסוכרר לאבחון סוכרת בערך סף של $\leq 6.5\%$ ^{2,1}. קביעה זו כרוכה במספר הגבלות שהעיקריות שבהן הן עמידה במבחני איכות שנקבעו מראש ושימוש בערכי יכול אחידים ושיטות מאושרות ברמה לאומית. חשוב לציין שלעיתים מדד אבחנתי אחד יכול להיות חריג לכוון אבחנת סוכרת בעוד שערך של מדד אבחנתי אחר נשאר בגבולות התקין. במצבים אלה יש לחזור על הבדיקה ובמידה והמדד האבחנתי נמצא שוב חריג ניתן לאבחן שמדובר בסוכרת או קדם סוכרת בהתאמה לערכו². להמוגלובין מסוכרר מספר יתרונות על FPG, כולל העדר צורך בצום, מיעוט יחסי של שונות בתוצאות עקב עמידות הרגימה הנבדקת וכמובן ביטוי של רמות סוכר ממוצעות לאורך זמן^{5,2,1}.

אל מול יתרונות אלו יש לקחת בחשבון מחיר בדיקה גבוה יותר, חוסר זמינות הבדיקה באזורים מסוימים של העולם והעדר התאמה ישירה בין רמות סוכר ממוצעות לערכי המוגלובין מסוכרר במספר מצבים הכוללים: שונות באורך חי הכדורית האדומה (אפילו במקרים בהם המוגלובין תקין רמות משתנות שלו ישפיעו על המוגלובין מסוכרר), הריון, המוגלובינפתיות מגוונות המשנות את הקשר בין המוגלובין לסוכר, אי ספיקת כליות, מצבים חדים בהם השוני בסוכר

טבלה 2. יתרונות וחסרונות השימוש בהמוגלובין מסוכרר בהשוואה לרמת סוכר בצום

יתרונות	חסרונות
יותר סטנדרטיזציה ובהתאמה למחקרי DCCT, UKPDS	זמינות ירודה בארצות מסוימות
משקף חשיפה כוללת לסוכר	חוסר סטנדרטיזציה בארצות מסוימות
קשור לסיבוכים ארוכי טווח	מחיר גבוה יותר
פחות שונות ביולוגית	חוסר התאמה לעתים עם ממוצע סוכר
פחות חוסר יציבות פרה אנליטית	רגישות ואבחנתית פחותה ממדדי סוכר - 6.5% מול 126 מ"ג%
אינו תלוי בצום או תזמון	תלוי מוצא אתני, גיל, מין
פחות מושפע ממצבים חריפים	מושפע מהמוגלובינופתיות, אי ספיקת כליות, המוליזה
על פיו מותאם טיפול וניהול חולה	אינו מומלץ בהריון
קשר חזק לסיבוכי סוכרת (רטינופתיה) - שווה ערך למדדי סוכר אחרים	אינו עולה דיו בהסתמנות חריפה כמו סוכרת מסוג 1

טבלה 3. קטגוריות סיכון מוגבר לסוכרת על סמך בדיקות סוכר

קטגוריה	בדיקה	ערכים
קדם סוכרת	HbA1c	6.4% - 5.7%
Impaired fasting glucose	FPG	125-100 מ"ג/ד"ל
Impaired glucose tolerance	שנתיים אחרי OGTT של 75 גרם גלוקוז	199-140 מ"ג/ד"ל

* עבור שלושת הערכים הסיכון הוא רציף ומצוי גם בערכים תקינים וגובר בעלייתם

אינו משתקף בשינוי ערך ההמוגלובין המסוכרר ושונות במין הנבדק ובמוצא אתני^{9-6,5,2,1}. מצבים אלה מחייבים שימוש בערכי הסוכר בצום או לאחר העמסה (טבלה 2).

חשוב להדגיש שאין חפיפה מלאה בין מדד ההמוגלובין המסוכרר לבין המדדים האחרים קרי רמת סוכר בצום והעמסת סוכר. העדר התאמה בין המדדים השונים יכול להיות ניכר ביותר ובמיוחד באוכלוסיות מסוימות ובמצבים שכחים למדי שהוזכרו קודם. ברור לכן שהוספת מדד ההמוגלובין המסוכרר לקבוצת המדדים האבחנתיים המקובלים אינה מייצגת את המדדים האחרים. יש לנהוג בשיקול דעת בכל מקרה בהתאמה למצב הייחודי לכל חולה ולהתאים אליו את המדד האבחנתי הנדרש.

שימוש בערך המוגלובין מסוכרר בסיקור אוכלוסיות בסיכון

בנוסף להכנסתו כמדד אבחנתי לסוכרת, המוגלובין מסוכרר משמש במצבי קדם סוכרת^{10,2,1}. הגדרת ערך סף של המוגלובין מסוכרר לקבוצות הביניים (טבלה 3) בנוסף לערכי הביניים של הגלוקוז, הינה שרירותית, כיוון שהסיכון לסוכרת הוא ערך רציף והמשכי החורג גם לתחום הערכים התקינים. על מנת להגביר את יעילות ההתערבויות המניעתיות, טווח ערכי המוגלובין מסוכרר שנבחר, קרי HbA1c 5.7%-6.4% מצביע על מצב של קדם סוכרת ומאזן בין הסיכון לכישלון בזיהוי מי שעתיד לפתח סוכרת (False negative) וזיהוי מוטעה של מי שאינו בסיכון לפתח סוכרת (False positive). מבחינה מעשית, ברומה לנהוג במקרי ה-IFG (Impaired Fasting Glucose) IFG-1 (Impaired Glucose Tolerance), (Impaired Glucose Tolerance) IGT-1, בטווח של קדם סוכרת מצביע על סיכון מוגבר לסוכרת ולמחלות קרדיווסקולריות ומצריך יעוץ בנוגע לדרכים אפשריות להפחתת הסיכון.

המלצות לסיקור סוכרת באוכלוסיות בסיכון

לסוכרת מסוג 2 תקופה חבונית משמעותית. ניתן לאבחן סוכרת גם במטופלים א-תסמינים בדרגות סיכון שונות. להלן ההמלצות להערכת הסיכון ואבחון סוכרת במבוגרים:²

1. בדיקת סוכרת מסוג 2 והערכת סיכון להתפתחות סוכרת במטופלים א-תסמינים צריכה להישקל במבוגרים בכל גיל

- עם השמנת יתר ($BMI \geq 25$) ובמי שנמצאו אצלו גורם סיכון אחד או יותר (ראה בהמשך).
2. מי שלא נמצאו אצלו גורמי סיכון ייבדק מגיל 45 שנה.
3. במידה והבדיקות תקינות יש לחזור עליהן לפחות כל 3 שנים.

גורמי סיכון לסוכרת:

- חוסר פעילות גופנית.
- קרוב משפחה דרגה ראשונה עם סוכרת.
- שייכות לקבוצה אתנית שבסיכון גבוה לסוכרת.
- נשים שילדו תינוקות גדולים (מעל 4,050 גר') או כאלו שסבלו מסוכרת הריונית=GDM.
- יתר ל"ד ($\leq 140/90$) או קבלת טיפול נוגד יתר ל"ד).
- היסטוריה של תחלואה קרדיווסקולרית.
- רמת HDL נמוכה מ-35 מ"ג/דל ו/או טריגליצרידים מעל 250 מ"ג/דל.
- נשים עם תסמונת שחלות פוליציסטית.
- המוגלובין מסוכר $\leq 5.7\%$, או מצב IGT, IFG בבדיקות קודמות.

טיפול בתרופות כגון סטרואידים, אנטי פסיכויטיים, תיאזידים, סטטינים, מדכאות מערכת החיסון. קבוצה א-תסמינית נוספת היא מתבגרים וילדים. היארעות סוכרת מסוג 2 במתבגרים גדלה משמעותית בעשור האחרון, במיוחד באוכלוסיות מיעוט^{12,11}. באופן דומה להמלצות במבוגרים, ילדים ומתבגרים וזקוקים להערכת הסיכון לסוכרת החל מגיל 10 או בהתחלת שלב ההתבגרות, במידה וקורה בגיל מוקדם יותר. ילדים הממלאים את הקריטריונים הבאים נמצאים בסיכון מוגבר או סובלים מסוכרת מסוג 2 וזקוקים למסגרת טיפולית רב תחומית מתאימה: מי שסובל מהשמנת יתר (BMI מעל אחוזון 85 בהתאמה לגיל ומין, יחס משקל לגובה מעל אחוזון 85% ומשקל מעל 120% מהרצוי לפי גובה) ובנוסף יש צורך בשילוב עם שני גורמי סיכון נוספים מהרשימה הבאה: היסטוריה משפחתית של סוכרת בקרוב משפחה דרגה ראשונה או שנייה, מוצא אתני בסיכון, סימני עמידות לאינסולין או מצבים הקשורים לעמידות לאינסולין (יתר לחץ דם, דיסליפידמיה, PCOS, משקל לידה נמוך לגיל הריון, GDM או סוכרת אצל האם).

הפן הישראלי

הוספת ערכי סף של HbA1c, המוגלובין מסוכרר, למדדים האבחנתיים של סוכרת וקדם סוכרת בעולם הוטמעו היטב בישראל. בעבר הודגם שוני ניכר בשיטות הבדיקה, שיטות הכיול, טווח הערכים וערכי הייחוס בין המרכזים הרפואיים השונים וקופות החולים. דיון מקדמי שנעשה כבר בשנת 2010 בנושא, במסגרת המועצה הלאומית לסוכרת, קבע שבמצב של חוסר האחידות שהיה קיים אז בישראל אין אפשרות להכליל את מדד ההמוגלובין המסוכרר במסגרת המדדים האבחנתיים לסוכרת בישראל. בשנת 2011 נתכנסה ועדה בראשותו של פרופ' רפפורט שכללה את נציגי כל קופות החולים ונציגי משרד הבריאות. הושגה הסכמה כללית שבאה לידי ביטוי בחזון מחייב מטעם מנכ"ל משרד הבריאות באשר לשיטות הבדיקה הראויות וצורת הכיול והחלטת על אימוץ הסטנדרטיזציה לפי שיטת ה-NGSP עם ערכי הייחוס וערכי הסף של האגודה האמריקאית לסוכרת המקובלים בעולם כולו. ערכים אלה מקובלים על דעת כל הגופים הרלוונטיים גם בישראל, החל משנת 2013.

ד"ר דרור קנטרל, פרופ' מיכה רפפורט, מחלקה פנימית ג' והשרות לסוכרת, המרכז הרפואי שמיר (אסף הרופא), צריפין

.....{רשימה ביבליוגרפית}.....

1. International expert committee. International expert committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes care 2009; 32: 1327-1334.
2. American diabetes association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care 2012; 35(suppl. 1):s64-s71.
3. Gabir MM, Hansoni RL, Dabelea D, et al. the 1997 American diabetes association and 1999 world health organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. Diabetes care 2000; 23:1108-1112.
4. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al. Expert committee on theGLP-1 Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Follow up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes care 2003;26: 3160-3167.
6. Kumar PR, Bhansali A, Ravikiran M, et al. Utility of glycated hemoglobin in diagnosing type 2 diabetes mellitus: a community based study. J Clin Endo-crinol Metab 2010;95: 2832-2835.

7. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, et al. A1C level and future risk of diabetes : a systemic review. *Diabetes care* 2010;33: 1665-1673.
8. Ziemer DC, Kolm P, Weintraub WS, et al. Glucose independent, black-white differences in hemoglobin A1C levels: a cross sectional analysis of 2 studies. *Ann intern med* 2010;152: 770-777.
9. Engelgau NM, Narayan KM, Herman WH. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes care* 2000;23: 1563-1580.
10. Ji Cheol B, Sunghwan S, Sang-Man J, Se WK, et al. Hemoglobin A1c values are affected by hemoglobin level and gender in non-anemic Koreans. *J Diabetes Invest* Vol. 5 No. 1 January 2014.
11. Eric SK, Stephen LA. Using haemoglobin A1c to diagnose type 2 diabetes or to identify people at high risk of diabetes. *BMJ* 2014;348: g2867.
12. Nowicka P, Santoro N, Liu H, et al. utility of hemoglobin A(1c) for diagnosing pre-diabetes and diabetes in obese children and adolescents. *Diabetes care* 2011;34: 1306-1311.
13. Liese AD, D'Agostino RB Jr, Hamman RF, et al.; SEARCH for diabetes in youth study group. The burden of diabetes mellitus among US youth: prevalence estimates from SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics* 2006; 118: 1510-1518.

חשוב לזכור - אבחון סוכרת: עבר והווה

1. אבחון מוקדם של סוכרת חשוב ביותר למניעת תחלואה ותמותה.
2. לאחרונה הוכנסה בדיקת ההמוגלובין המסוכרר כבדיקה אבחנתית לסוכרת.
3. המוגלובין מסוכרר הינו מדד אמין ברוב המקרים לאבחון סוכרת אם כי במספר מצבים (כגון המוגלובינופתייה, מטופלי המודיאליזה, חולים עם המוליזה ועוד) השימוש בו מוגבל ואינו אמין.
4. מדדי הסוכר האחרים: ערך סוכר בצום ולאחר העמסת סוכר ממשיכים לשמש באבחנת סוכרת וקדם סוכרת וחשיבותם לא פחתה.
5. כדי לאבחן סוכרת יש לחזור פעמיים על ערך אבחנתי חריג פרט למקרה בו יש ממצאים קליניים אופייניים.
6. בהעדר התאמה בין בדיקות מדדי סוכר, יש לחזור על הבדיקה החריגה. ערך חריג שנמצא שנית הוא אבחנתי גם אם מדדים אחרים תקינים.
7. מצבי קדם סוכרת שכיחים באוכלוסיה וניתן לאבחן אותם ע"י שימוש בערכים אבחנתיים מותאמים. אוכלוסיית הסובלים ממצבי קדם סוכרת מהווה קבוצת מטרה חשובה לפעולות מניעה.
8. סוכרת מסוג 2 וקדם סוכרת הפכו שכיחים גם בקרב ילדים ומתבגרים. יש לגלות ערנות לגורמי הסיכון הייחודיים לשכבת גיל זו.

סיווג סוגי הסוכרת והמשמעות הטיפולית

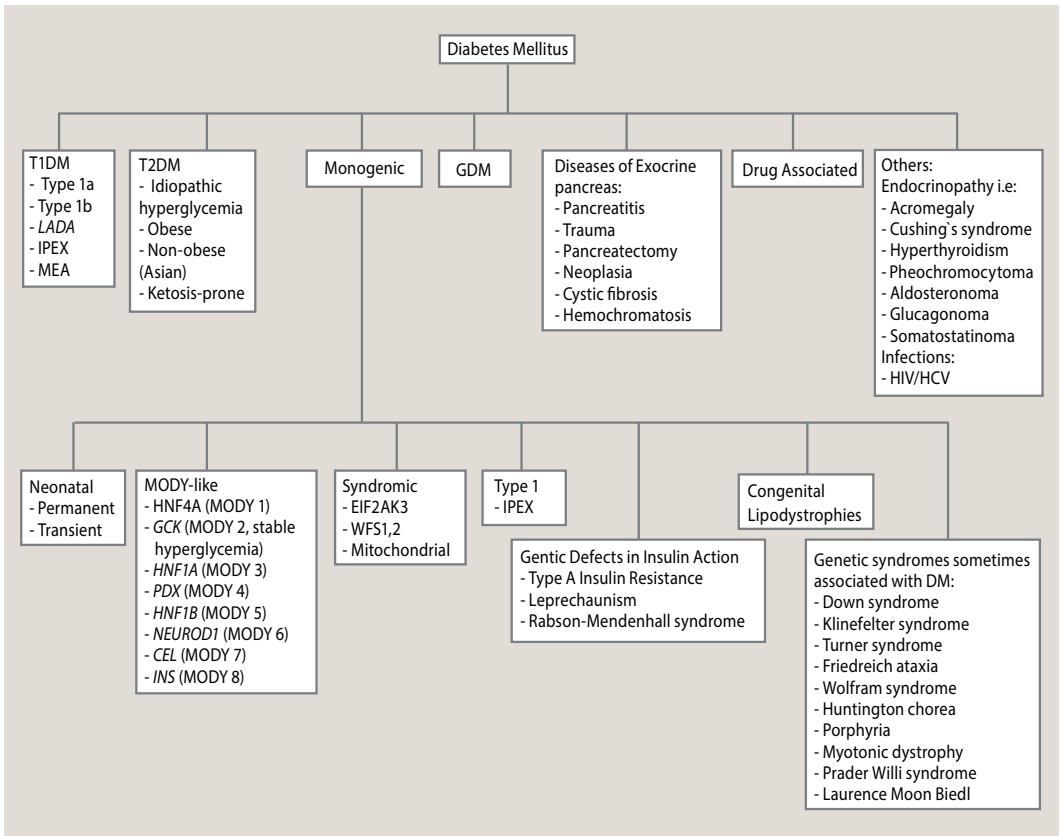
ד"ר מאיה איש-שלום, ד"ר עופרי מוסנזון, ד"ר מריאלה גלאנט

סוכרת הינה קבוצה הטרוגנית של מחלות שהמשותף להן הוא היפרגליקמיה. תהליכים פתוגניים רבים מעורבים בהתפתחותה ונעים מהיעדר מוחלט של הפרשת אינסולין ועד לתנגודת לפעילות האינסולין המלווה בחסר יחסי של אינסולין. הבעיה, בשני המקרים, היא כמות לא מספקת של אינסולין יחסית לדרישה לאינסולין.

אנו מסווגים את מחלות הסוכרת לשתי קטגוריות עיקריות: מסוג 1 (5%-10%) ומסוג 2 (~90%), עם שארית קטנה של סוגי סוכרת שונים (~5%). רק לפני 40 שנה התייחסו רופאים לכל מקרי ההיפרגליקמיה כאל מצב זהה. הילד הצעיר והרוזה למות ללא אינסולין והמבוגר הסובל מהשמנת יתר המסוגל לשרוד בעזרת שינוי הרגלי חיים נכנסו שניהם תחת המטרייה הגדולה של "סוכרת". ההבחנה בין סוג 1 וסוג 2 נעשתה בשנות ה-70 של המאה הקודמת, כאשר בחולי סוכרת צעירים התגלו נוגדנים כנגד האיים של תאי הבלב (Islet cell antibodies) וזיקה ל-HLA. כיום אנו יודעים שלמרות שאנו מתארים סוכרת כמשתייכת לאחת משתי קטגוריות גדולות, ישנם גווי אפור רבים כגון סוכרת אוטואימונית חבייה של מבוגרים (Latent Autoimmune Diabetes of Adults-LADA) המציגה תכונות הן של סוג 1 והן של סוג 2, וסוכרת מועדת לקטוזיס (Ketosis-prone diabetes), בה חולים הסובלים לכאורה מסוכרת מסוג 2 מתייצגים עם חמצת קיטוטית סוכרתית (Diabetic ketoacidosis, DKA). בנוסף, כיום כ-20%-30% מחולי הסוכרת מסוג 1 סובלים מעודף משקל/השמנה ועשויים ללקות בתנגודת לאינסולין, בפרט אם יש להם סיפור משפחתי של סוכרת מסוג 2. לאור זאת חוזרת ועולה השאלה האם סוכרת הנגרפת של מחלות או שהיא מייצגת דווקא שתי ישויות פתופיזיולוגיות נפרדות. ככל שאנו מטיבים להבין את הבסיס הגנטי והמולקולרי לסוכרת, ייתכן שהסיווג הנוכחי יתפורר לשיטות סיווג אחרות. בינתיים, הבה נבחן את הקטגוריות כפי שהן קיימות כעת, לפי האגודה האמריקאית לסוכרת (American Diabetic Association, ADA) בתרשים מספר 21. מטרת הסיווג היא לתאר את סוג הסוכרת, מהלך המחלה, הגנטיקה, התורשתיות שלה, הפנוטיפ הקליני והטיפול האופטימלי³. בהקשר זה חשוב להיות מודע לקיומה של הסוכרת המונוגנטית MODY, אשר אמנם אינה שכיחה, מהווה 3%-4% מכלל הסוכרת, אך נמצאת בתת אבחון ניכר. הטיפול בה עשוי להיות שונה בחלק מהמקרים (MODY 1,3), בהם ניתן לרוב לגמול מאינסולין והטיפול המתאים ביותר הוא פומי (סולפונילאוריאה). בתת סוג נוסף (MODY 2) אין צורך לטפל בסוכרת בשל סיכון אפסי לפתח סיבוכי סוכרת.

סוכרת מתווכת-מערכת החיסון (Immune-mediated diabetes) (מסוג a1)

סוכרת מסוג a1 נקראה בעבר סוכרת נעורים או סוכרת תלוית-אינסולין. היא נגרמת מחוסר אינסולין עקב הרס אוטואימוני של תאי בטא באיי הבלב. מחלה זו מהווה בין 5%-10% ממקרי הסוכרת, ונראה כי היארעותה עולה בעד 5% כל שנה (אם כי חלקה היחסי מכלל מקרי הסוכרת בעולם יורד לאור העלייה החדה עוד יותר במקרי הסוכרת מסוג 2)^{4,5}. סוכרת מסוג a1 מאופיינת בנוכחות נוגדנים עצמיים כנגד אנטיגנים של תאי בטא, המהווים סמן להרס תאי בטא. נוגדנים אלה כוללים נוגדנים עצמיים כנגד: אינסולין (IAA, Insulin auto-antibodies), אנטיגן טירוזין פוספטאזה של אינסולינומה (IA-2A, Tyrosine phosphatase insulinoma antigen), האנזים Glutamic acid decarboxylase (GAD) ונוגדן כנגד נשא אבץ 8 (ZnT8A, Zinc transporter 8)⁶. אחד, ולרוב יותר, מנוגדנים אלה נוכח ב-85%-95% מהחולים המאובחנים כסובלים מסוכרת מסוג a1, אולם ישעור זה משתנה עם גיל החולה, איכות הבריקה והמוצא האתני של החולה⁶. חשוב לזכור שבעד 10% מכלל חולי הסוכרת מסוג 1 לא נמצא נוגדנים חיוביים בעת האבחון ואל לנו להחמיץ את הטיפול הנכון בחולים אלה- טיפול אינטנסיבי באינסולין כמקובל בכלל חולי סוכרת מסוג 1. באופן טיפוסי, סוכרת מסוג 1 מופיעה בנוכחות הפלוטיפים (haplotypes) HLA-DR3,DQB1*0201 (המכונה גם DR3-DQ2) ו/או DR4, DQB1*0302 (DR4-DQ8). קצב הרס תאי בטא משתנה בין אנשים שונים. לרוב, ככל שהחולה צעיר יותר, כך ההרס אגרסיבי יותר וההסתמנות חדה יותר, ועלולה להגיע ביתר קלות ל-DKA. אחרים יכולים לחיות זמן רב עם היפרגליקמיה מתונה היכולה להידרדר בתאומיות עקב גורם עקה (Stressor) כגון זיהום או חבלה.



בעוד שה-ADA מקבץ את כל החולים עם נוגדנים עצמיים כנגד אנטיגנים של תאי בטא תחת הקטגוריה של סוכרת מסוג 1a, חולים עם נוגדנים עצמיים כנגד איי הלב לב שאינם מתייצגים עם קטוזיס מסווגים בנפרד תחת השם "סוכרת אוטו-אימונית חבויה של מבוגרים" (LADA, Latent Autoimmune Diabetes of Adults), (המכונה לעתים גם "סוכרת מסוג 1.5", ו-"סוכרת מסוג 1 אטית-התקדמות").⁷ השאלה האם הסתמנות זו אכן מייצגת קטגוריה נפרדת של מחלה נתונה בוויכוח, אולם נראה כי לחולים אלה תכונות הנמצאות היכן שהוא בין סוכרת מסוג 1 ו-2. לחולי LADA קצב אטי יותר של ירידה ברמת C-peptide בהשוואה לזו של חולי סוכרת מסוג 1 מבוגרים אולם מהיר יותר מזה של חולי סוכרת מסוג 2.⁸

הפוליטיפים הקשורים לסיכון מוגבר (Susceptibility) (DR4, DR3 HLA, DR4, DR3 HLA) (0302-1 DQB1*0201-1, DR4, DR3 HLA) שכיחים הרבה פחות בקרב חולי LADA בהשוואה לחולי סוכרת מסוג 1 הטיפוסיים, אולם הגנים המגנים (DR2) (0602-1 DQB1*0301-1) שכיחים יותר בקרב חולי LADA בהשוואה לחולי סוכרת מסוג 1.^{10,9} מצד שני ואריאנטים של גנים הקשורים בסיכון ללקות בסוכרת מסוג 2, כגון TCF7L2 Transcription factor 7-like 2-7 היו שכיחים במטופלים עם LADA בדומה לשכיחותם בקרב מטופלים עם סוכרת מסוג 1.¹³⁻¹¹

אולם הברלים אלה יכולים להסביר את ההתפרצות המאוחרת של LADA רק באופן חלקי. בנוסף להם, ישנם מספר הברלים בשכיחות הסוגים השונים של הנוגדנים העצמיים בין סוכרת מסוג 1 ו-LADA. בהשוואה לסוכרת מסוג 1, נוגדנים כנגד GAD ו-IA2 הם השכיחים ביותר בקרב חולי LADA.¹⁴ בחולי LADA, נוגדני ANTI GAD הם השכיחים ביותר ולמרות שהטיטר שלהם משתנה במשך הזמן, הם ניתנים לזיהוי פעמים רבות גם 12 שנה לאחר האבחון, וזאת בניגוד לנוגדנים האחרים (ICA, ZNT8, IA2, IAA) שיכולים להופיע לתקופה קצרה ולהעלם בחולי LADA.¹⁵ בנוסף, מבין תת הקבוצות של נוגדנים כנגד GAD, תת הקבוצה IgG4 שכיחה יותר בקרב חולי LADA מאשר בקרב חולי סוכרת

מסוג 1 יתכן וזה מתקשר לפתוגנזה האימונית השונה¹⁶. נוכחות סוג אחד בלבד של נוגדן עצמי ו/או כייל נמוך של נוגדנים כנגד GAD נמצאת בזיקה לגיל מתקדם יותר, התקרמות אטית יותר של המחלה וסיכון נמוך יותר לתלות באינסולין. לעומת זאת, נוכחות מספר סוגי נוגדנים עצמיים ו/או כייל גבוה של נוגדנים כנגד GAD נמצאת בזיקה לגיל צעיר יותר, קצב התקרמות מהיר יותר וסיכון גבוה יותר לתלות באינסולין ולשכיחות נמוכה יותר של תסמונת מטבולית¹⁷.

הימצאות LADA מבין כלל החולים המאובחנים עם סוכרת חדשה משתנה באופן ניכר ונעה בין 4%-14%, כוללת בגאוגרפיה, בנטייה (Susceptibility) הגנטית, גורמים סביבתיים, מגדר, גיל בעת האבחנה ובדיקות נוגדנים. השכיחות גבוהה יותר בצפון אירופה נעה סביב 7%-14%^{18,15,19}. לעומת זאת, בדרום אירופה, בצפון אמריקה ובאסיה השכיחות נמוכה יותר ונעה סביב 4%-6%²⁰⁻²³.

בהעדר קריטריונים מוגדרים לאבחון LADA, רבים נעזרים בקריטריונים הבאים²⁴:

1. גיל ≤ 30 שנים.
2. תוצאה חיובית בבדיקה אחת לפחות מארבעת הנוגדנים הנפוצים בחולי סוכרת מסוג 1: נוגדנים עצמיים כנגד תאי איים (ICA, islet cell autoantibodies), האנזים Glutamic acid decarboxylase (anti-GAD), חלבון נלווה-אינסולינומה 2 (IAA, Insulin auto-antibodies) אינסולין (IA-2A, Insulinoma-associated protein-2 antibodies) ונוגדנים לנשא אבץ ZN8T.
3. ללא צורך בטיפול באינסולין בששת החודשים הראשונים לאחר האבחנה.

סיבוכי סוכרת בחולי LADA

שכיחות הסיבוכים המיקרוסקולריים דומה לזו של חולים עם סוכרת מסוג 2^{25,15}. למעט אולי סיכון קטן יותר לנפרופתיה לפי מחקר אחד קטן²⁶. למרות שלחולי LADA יש לרוב פחות גורמי סיכון קריוסקולריים או תסמונת מטבולית, הסיכון שלהם לסבוכים מאקריוסקולריים דומה לסיכון של חולים עם סוכרת מסוג 2^{26,25,15}. לכן, יש לטפל בצורה אגרסיבית בגורמי הסיכון הקריוסקולריים בחולי LADA באופן דומה לזה של חולים עם סוכרת מסוג 2.

הטיפול בסוכרת בחולי LADA

מבחינת הטיפול בסוכרת, לחולי LADA סיכוי גדול יותר להזדקק לטיפול באינסולין לעומת חולים עם סוכרת מסוג 2. עם זאת, מועד ההגעה לטיפול באינסולין או הצורך בטיפול באינסולין וריאבילי ונמצא קשור לטיטר של ANTI GAD. חולים עם LADA מטופלים ע"י אינסולין פעמים רבות מאוזנים פחות טוב לעומת חולים עם סוכרת מסוג 2 שמטופלים ע"י אינסולין²⁷. לגבי טיפולים נוספים: לא בוצעו מחקרים מברקרים לגבי השמוש במטפורמין, אשר נראה על פניו בטוח לשמוש וכנראה יעיל בחולים אלו. לעומת זאת, מתן של סרפנליאורידא אינו מומלץ מכיוון שהוא גורם לאיזון מטבולי פחות טוב וכן לירידה מהירה בתפקוד תאי הבטא, כפי שמתבטאת ברמת ה-C-peptide²⁸⁻³⁰. עבודה קטנה הדגימה שיפור בתפקוד תאי הבטא בשילוב תיאזולארינדיאון עם אינסולין³¹. קיימות מספר עבודות שהדגימו יעילות של מעכבי DPP-4 בטיפול בחולי LADA עם שיפור ברמות C-peptide לעומת אינבר³²⁻³⁴. מבחינת אנאלוגים ל-GLP-1 טיפול בדולגלוטייד היה יעיל באופן דומה במטופלים עם וללא נוגדנים, באנליזה על סמך נתונים ממספר מחקרי AWARD³⁵. עם זאת, בחולים עם תפקוד ירוד של תאי בטא, יש להיזהר מהפסקת אינסולין והחלפתו ב-GLP-1 מחשש ל-DKA³⁶. באופן דומה, בטיפול עם מעכבי SGLT2, חולי LADA עם רורכה בלבית יודרה, נמצאים ככל הנראה בסיכון מוגבר ללקות ב-DKA.

תחלואה נלוות בחולי LADA

ברומה לחולים עם סוכרת מסוג 1, חולי LADA נמצאים בסיכון מוגבר לפגיעה אוטואימונית נוספת בעיקר תת או יתר פעילות של בלוטת התריס, אך גם חסר ויטמין B12 על רקע אוטואימוני (Pernicious anemia), צליאק, מחלת אדיסון, הפטיטיס אוטואימונית ומיאסטניה גרביס).

סוכרת מסוג b1

סוכרת מסוג b1, הנקראת גם סוכרת עלומה (idiopathic), מתייחסת להרס לא-אוטואימוני של איי הבלבל המביא לבסוף ל-DKA. באופן טיפוסי, לחולים אלה הופעה קלינית של סוכרת מסוג 2. מיעוט קטן מאוד של חולי סוכרת מסוג 1 נכלל בקטגוריה זו, כשרובם ממוצא אפריקאי או אסייתי. מחלה זו מורשת

בצורה חזקה, אין לה כל סימן של אוטואימוניות ואינה בזיקה ל-HLA. מהלך הרס תאי בטא משתנה, כאשר חלק מהחולים זקוקים לאינסולין באופן מוחלט כל הזמן וחלק אחר נזקק לאינסולין במידה משתנה.² כיוון שתסמונת זו עודנה מעורפלת, פותחו מערכת סיווג שונות נוסף לזו של ה-ADA על מנת לסווג קבוצת חולים הטרוגנית זו, אשר מצד אחד סובלת מ-DKA אולם מצד שני אינה מתאימה לפנוטיפי הטיפוסי של סוכרת מסוג 1. בין מערכות אחרות אלו נכללות מערכת המבוססת על BMI (מדד אינדקס מסת הגוף), מודיפיקציה של סיווג ADA ומערכת $\alpha\beta$. מטרת שיטת הסווג הללו היא לחזות אילו חולים יזדקקו לאינסולין באופן רציף ואילו באופן זמני אינטרמינטי. שיטת הסיווג המבוססת על BMI מחלקת את החולים ב-Ketosis-prone diabetes (KPD), לרזים ($BMI > 28$ ק"ג למ"ר), המדמים קלינית חולי סוכרת מסוג 1 בעלי תפקוד ירוד של תאי בטא, ולשמנים ($BMI \leq 28$ ק"ג למ"ר) המדמים קלינית חולי סוכרת מסוג 2 עם תפקוד שמור של תאי בטא.³⁷

במודיפיקציה של סיווג ADA (Modified ADA classification) מבחינה רטרוספקטיבית, בהתבסס על התלות ארוכת הטווח באינסולין, בין חולי סוכרת מועדת לקטוזיס (KPD, ketosis-prone diabetes) התלויים באינסולין (insulin dependent KPD) ושאינם תלויים באינסולין (KPD-ID, non-insulin dependent KPD) - הן חולי סוכרת מסוג 1 והן חולי KPD-ID מצויים מאפיינים קליניים של סוכרת מסוג 1 עם תפקוד ירוד של תאי בטא, בעוד שחולי KPD-NID מצויים מאפיינים קליניים של סוכרת מסוג 2 עם תפקוד שמור של תאי בטא במשך תקופה ארוכה.³⁸ מערכת $\alpha\beta$ משתמשת במערכת סיווג המבדילה בין ארבע תת קבוצות של KPD בהתבסס על נוכחות או היעדר נוגדנים עצמיים ונוכחות או היעדר עתודה תפקודית של תאי בטא, כנמדד על ידי רמת C-peptide בצום או בתגובה לגלוקגון.³⁹

סוכרת מסוג 2

צורה זו של סוכרת מהווה 90%-95% ממקרי הסוכרת. היא נקראה בעבר "סוכרת שאינה-תלויה באינסולין" (Non-insulin dependent diabetes) (שהינה בעצם שם מוטעה כיוון שחולים רבים נזקקים לאינסולין) או סוכרת מבוגרים (שגם הוא אינו מדויק כיוון שהיא מופעה גם בגילאים צעירים יותר ויותר). היא מאופיינת בתנגודת לאינסולין עם הפרשת אינסולין שאינה מספיקה לפצות על תנגודת זו וייצור מוגבר של גלוקוז על ידי הכבד (Hepatic Glucose=HGO Output מוגבר). בהפשטה רבה ניתן לתאר מצב של תנגודת לאינסולין כמצב שבו, עקב פגיעה בשליחים משניים בתוך התא, גם בעת חיבור של אינסולין לרצפטור שלו על פני התא, לא נצפית התגובה שלה אנו מצפים, כגון עלייה במספר התעלות המכניסות גלוקוז לתוך התאים. תנגודת האינסולין לרוב, אך לא תמיד, קשורה להשמנת יתר בטנית או עלייה ביחס מותן-ירך. ההיפרגליקמיה יכולה להתפתח באטיות לאורך שנים ולרוב אינה סימפטומטית. כאשר היא מאובחנת, שיעור מסוים של החולים כבר פיתח סיבוכי סוכרת. הסיכון לפתח צורה זו של סוכרת עולה עם השמנת יתר ומיעוט של פעילות גופנית.⁴⁰ הסיכון גם עולה עם הגיל, ומחלה זו נתפסה באופן מסורתי כמחלה של אנשים מבוגרים בניגוד לסוכרת מסוג 1. כיום, עם זאת, עקב העלייה בשכיחות השמנת היתר בקרב ילדים, בעיקר אלה מקרב מיעוטים אתניים, אבחנה של סוכרת בילד אין משמעותה בהכרח שהילד סובל מסוכרת מסוג 1. לדוגמה, בקרב ילדים בארה"ב בגילאי 10 עד 19, מחצית מחולי הסוכרת ממוצא אפרו-אמריקאי והיספני ולמעלה ממחצית מהחולים ממוצא אסייתי/איי האוקיינוס השקט וילידים אמריקאים סובלים מסוכרת מסוג 2.

סוכרת הריונית (GDM, Gestational diabetes mellitus) מהווה גורם סיכון להתפתחות סוכרת מסוג 2 לאחר הלידה. במחקר מבוסס אוכלוסייה גדול שיעור התפתחות סוכרת לאחר סוכרת הריונית עמד כמעט על 20% לאחר 9 שנים.⁴¹ לעומת זאת, בנשים הסובלות מהשמנה לאחר הלידה, שיעור הסוכרת מגיע ל-50%-75%.⁴² אנשים הסובלים מיתר לחץ דם ודיסליפידמיה נמצאים גם הם בסיכון מוגבר לסוכרת מסוג 2. יתר לחץ דם נמצא בזיקה לעלייה בסיכון הצולב (OR) של פי כמעט 5 לסוכרת ודיסליפידמיה נמצאה בזיקה לעלייה בסיכון הצולב לסוכרת של כמעט פי 4.⁴³ השכיחות שונה בקבוצות גזעיות/אתניות שונות. המחלה שכיחה יותר פי 2-6 באפרו-אמריקאים, אמריקאים ילידים, אינדיאנים מקבוצת Pima ואמריקאים היספנים בארה"ב מאשר בלבנים.⁴⁴

מבחינת הפתוגנזה של סוכרת מסוג 2, מדובר בשילוב של אובדן מסת תאי בטא ופגיעה בתפקוד תאי הבטא בלב. אובדן מסת תאי הבטא מתרחש, ככל הנראה, בשלבים מוקדמים, במצב של טרום סוכרת, עוד טרם התפתחות הסוכרת (לפי מחקרי נתיחות של גופות).⁴⁵ הפגיעה בתפקוד תאי הבטא נובעת מ"רעילות" של סוכר במצב של היפרגליקמיה ומנוק של חומצות שומן חופשיות.⁴⁶ יתכן שלהצטברות עמילואיד לבלבי יש גם תרומה בהתקדמות הסוכרת.⁴⁷ בנוסף, קיימת נטייה גנטית חזקה ללקות בסוכרת מסוג 2, והיא חזקה יותר מאשר בצורה האוטואימונית של סוכרת מסוג 1. הסיכון לפתח סוכרת מסוג 2 עומד על כ-40% בצאצא של הורה אחד הסובל מהמחלה, אולם הסיכון מתקרב ל-70%

כאשר שני ההורים סובלים מסוכרת. עם זאת, הגנטיקה של סוכרת מסוג 2 מורכבת. במחקר GENOME WIDE ASSOCIATION STUDIES (GWAS) נמצאו מעל 400 ואריאנטים בגנים שונים המגבירים את הסיכון ללקות בסוכרת, אך מדובר על עלייה בסיכון רק של 5%-40%. גנים אלו קשורים בעיקר בהתפתחות הבלבב ותפקוד תאי הבטא ומיעוטם בתנגודת לאינסולין וגלוקונאוגנזה כבדית⁴⁸⁻⁵⁰. הוואריאנטים השכיחים נותנים הסבר רק ל-20% מהתורשתיות של סוכרת מסוג 2. כנראה שאינטראקציות בין גנים ובין גנים וסביבה מהוות הסבר לפער שנותר בגנטיקה התורשתית. השיפות סביבתיות שונות יכולות להביא לשינויים אפיגנטיים המגדילים משמעותית את הסיכון ללקות בסוכרת מסוג 2⁴⁸.

סוגי סוכרת ייחודיים אחרים פגמים גנטיים בתאי בטא

מספר צורות של סוכרת מקושרות לליקויים חד-גניים בתפקוד תאי בטא. צורות סוכרת אלו מאופיינות ב-2 סוגים עיקריים של סוכרת כוז, המופיעה כינקות (Permanent or transient neonatal diabetes) וכוז המופיעה בגיל הברגות הצעיר, לרוב לפני גיל 25 ומכונה "סוכרת נעורים המופיעה בכנרות" (Maturity onset diabetes of the young, MODY). הן מאופיינות בהפרשת אינסולין לקויה עם פגם מזערי או לא קיים בפעילות האינסולין. הן מורשות בתבנית אוטוזומלית דומיננטית ואחראיות לכ-2%-5% ממקרי הסוכרת. איחור וטעות באבחנה כסוכרת מסוג 1 או 2 נפוצים (עד כ-95% ממקרי MODY לא מאובחנים במקומות שונים בעולם). אבחנה נכונה של MODY חשובה לחולים ומשפחותיהם, מכיוון שיש לה השלכות טיפוליות.

עד כה זוהו ליקויים ב-14 גנים שונים, אך מוטציות ב-3 גנים מהוות כ-80%-90% ממקרי ה-MODY: מוטציות ב-HNF1α (52%-65% ממקרי ה-MODY), מוטציות ב-glucokinase (31%-15% ממקרי ה-MODY), ומוטציות ב-HNF4α (עד 10% ממקרי ה-MODY)⁵¹. עד 7% מהחולים סובלים ממוטציות חדשות ולכן לא יהיה סיפור משפחתי.

האבחון נעשה בעזרת Targeted next generation sequencing, עם ריצוף של גן אחד או מספר גנים במסגרת פאנל אבחוני.

קיים מחשבון סיכון אשר מסייע בחישוב הסיכון ל-MODY (www.diabetesgenes.org/content/mody-probability-) calculator ובכך בהחלטה אם יש טעם בביצוע הבדיקות הגנטיות, מכון שפרט לבדיקה ל-MODY2 הן כרגע אינן כלולות בסל.

1. גורם גרעיני של תאי כבד 4-אלפא (Hepatocyte nuclear factor-4-alpha):

מוטציות בגן ל-HNF4α (Hepatocyte nuclear factor-4-alpha) על כרומוזום 20 גורמות למצב המכונה MODY1⁵². HNF4α מבוטא הן בכבד והן בתאי בטא בלבב. ל-HNF4α תפקיד בהתפתחות הבלבב וגם בהפרשת אינסולין. החולים מתייצגים בצורה אופיינית עם היפרגליקמיה בתקופת ההתבגרות או בילדות המוקדמת. כ-50% מהילודים נולדים מאקרוזומיים, וכ-15% מהמקרים מתייצגים עם היפרגליקמיות בינקות שחולפות מאלהן כעבור שבועות או שנים ומגיבות לדיאוקסייד. על אף תגובה התחלתית טובה לתרופות ממשפחת הסולפונליאוריאה, החולים יכולים להזדקק לאינסולין עם התקדמות הליקוי ההפרשתי. חולים אלה נמצאים בסיכון לסיבוכים בכלי דם קטנים וגדולים (מיקרו-ומאקרווסקולריים) בדומה לחולי סוכרת מסוג 1 ו-2. פרופיל הליפידים הטיפוסי של חולים אלו כולל HDL נמוך, TG גבוהים ו-LDL גבוה.

2. גן גלוקוקינאז (glucokinase):

למעלה מ-600 מוטציות בגן לגלוקוקינאז על כרומוזום 7 תוארו וכונה MODY2. ליקויים בביטוי גלוקוקינאז, שפועל כחיישן גלוקוז, מביאים לסף גבוה יותר להפרשת אינסולין בתגובה לגלוקוז. ההיפרגליקמיה הנוצרת הינה לרוב יציבה, קלה וללא זיקה לסיבוכים בכלי-דם הנמצאים בסוגים אחרים של סוכרת⁵³. בהעמסת סוכר של 75 גרם עולים לרוב ערכי הסוכר כעבור שעתיים בפחות מ-55 מ"ג/ד"ל. חולים הלוקים ב-MODY2 לא נזקקים לטיפול תרופתי במחלתם ובנוסף, טיפול באינסולין ובתרופות פומיות אינו משפיע בדרך כלל על רמות הסוכר. יש לשקול טיפול של הסוכרת אצל האם בהריון, במקרים בהם יש חשד לעובר בריא (שאינו נושא את המוטציה) לפי הערכת משקל בשבוע 26, מכון שללא טיפול העובר מסתכן במאקרוזומיה בחשיפה לערכי סוכר גבוהים יותר במהלך ההריון⁵⁴. אין לטפל באם, אם החשד הוא שהעובר לוקה אף הוא ב-MODY2 (50% סיכון) מכון שאז הטיפול מיותר ואף עשוי לגרום לעובר קטן. עובר שירש את הגן מאביו צפוי להולד במשקל גוף נמוך יותר (450 גרם-) במידה ואימו בריאה. בדיקה מרם אמהי של DNA עוברי לאבחון קיום המוטציה נמצאת בשלבי פתוח מתקדמים. כרגע יש אפשרות לאבחונים הסטנדרטים אם העובר ירש את המוטציה בגן הגלוקוקינאז בעזרת סיסט שלייה/מי שפיר אך לרוב ההחלטה על צורך בטיפול היא לפי הערכת משקל של העובר והאבחון הגנטי לא מברצע.

3. גורם גרעיני של תאי כבד 1-אלפא (Hepatocyte nuclear factor-1-alpha):

מוטציות בגן Hepatocyte nuclear factor-1-alpha (HNF1a) על כרומוזום 12 נקראות MODY3. צורה זו של סוכרת נפוצה יותר בקרב חולים אירופאים. HNF1a הוא מגביר-ביטוי (Transactivator) של גן אינסולין בתאי בטא. מוטציות ב-HNF1a יכולות לגרום להפחתה בהפרשת אינסולין וכן לסף כלייתי נמוך לגלוקוז, דבר שמביא לגליקוזוריה גם כשערכי הסוכר בדם נמוכים מ-180 מ"ג/ל. על כן, קודם להופעת הסוכרת, ניתן למצוא בנשאי המוטציה סוכר בשתן (גליקוזוריה) בתגובה להעמסת סוכר. בדיקת רמת סוכר בשתן שעתיים לאחר העמסת סוכר יכולה לשמש כבדיקת סקר בילדים של נשאי המוטציה ולהתוות את הצורך בהערכה נוספת⁵⁵. מבחינת הטיפול, לחולים אלו תגובה טובה לסולפונילאוריאה, שיכולה להמשך אף שנים רבות. יש להם פעמים רבות רמות HDL גבוהות, אך הסיכון שלהם לסיכון מיקרווסקולרים ומאקרוסקולרים דומה לזה של חולי סוכרת מסוג 1 ו-2. מספר מחקרים קטנים הדגימו יעילות גם של מעכבי DPP-4 או אנאלוגים ל-GLP-1 במטופלים אלו^{56,57}. אין מידע לגבי יעילות הטיפול במעכבי SGLT2 במטופלים אלו.

4. מוטציות ב-1 Insulin promoter factor (IPF1):

מוטציות בגן 1 Insulin promoter factor (IPF1) יכולות לגרום ל-MODY4 דרך הפחתת קישור החלבון לפרומוטור לגן האינסולין והשפעה על גורם הגדילה הפיברובלסטי (Fibroblast growth factor) בתאי בטא⁵⁸. מוטציות חמורות פחות ב-IPF1 יכולות להביא לנטייה להופעת סוכרת מסוג 2 בגיל המבוגר⁵⁹.

5. גורם גרעיני של תאי כבד 1-בטא (Hepatocyte nuclear factor-1-beta):

מוטציות בגן Hepatocyte nuclear factor-1-beta (HNF1β) יוצרות את התסמונת MODY5. קיים ספקטרום קליני נרחב הקשור למוטציות ב-HNF1β. מאפיינים אחרים הקשורים למוטציה זו כוללים אטרופיית לבלב (בבדיקת CT), הפרעה בהתפתחות הכליות (ציסטות כליתיות, מחלה גלומרולוצסטית ואוליגונגפרוזיה), אי ספיקת כליות מתקדמת-לאטה, חסר מגנזיום בדם (היפומגנזימיה), רמת אימינוטרנספרות מוגברת והפרעות בהתפתחות אברי המין (ציסטות אפידידמליות, אטרוזיה של ואס דפרנס, ורחם דו קרני). בנוסף, חולים מסוימים מציגים פנוטיפ המתאים למחלת כליה משפחתית מסוג: Familial juvenile hyperuricemic nephropathy⁶⁰.

6. גורם התמיינות עצבי-1 (Neurogenic differentiation factor-1):

מוטציות בגן Neurogenic differentiation factor-1 (הנקרא גם NEUROD1 או BETA2) הן הגורם ל-MODY6. NEUROD1 משחק תפקיד חשוב גם בהתפתחות הבלב האנדוקריני⁶¹. צורות נדירות יותר של MODY קשורות למוטציות בגנים: PAX4, CEL, KLF11, ABCC8, KCNJ11 ו-KCNJ11. מוטציות באינסולין, KCNJ11, ABCC8 נמצאו קשורות בסוכרת מינקות. פגמים גנטיים אחרים בתאי הבטא יכולים להימצא במוטציות נקודתיות בדנ"א המיטוכונדריאלי, שנמצאו קשורות לסוכרת וחירשות. התסמונת מועברת בתורשה אמהית בלבד. היא קשורה לירידה בהפרשת אינסולין שמביאה, בסופו של דבר, לצורך בטיפול באינסולין. ישנה גם ירידה סנסורינוראלית בשמיעה דו"צ שמתחילה בגיל 30-40. בנוסף, התסמונת כרוכה בהפרעות הולכה לבביות עם תגובה אפשרית ל-coenzyme Q10, מיופטיה, סכון מוגבר לתחלואה כבדית, פגיעה עינית שמתאפיינת באופתלמופלגיה, כפל ראייה, רטיניטיס פיגמנטוזה ודטרופיה רטינלית, סיכון לאי ספיקה שחלתית מוקדמת, וסיכון מוגבר לסוכרי סוכרת מיקרווסקולרים כגון נירופתיה ונפרופתיה. טיפול במטפורמין עשוי להיות כרוך בסיכון מוגבר לחמצת לקטית⁶².

הפרעות גנטיות המביאות להיעדר יכולת להפוך פרו-אינסולין לאינסולין זהו במספר משפחות והן מורשות כתבנית אוטוזומלית דומיננטית. ליקוי זה מביא לאי-סבילות קלה לגלוקוז. במקביל, ייצור מולקולות אינסולין מוטנטי, שבעקבותיהן נפגעת קשירת מולקולות האינסולין לקולטן, וזהו גם כן במספר משפחות ונמצאו בזיקה להורשה אוטוזומלית ופגיעה קלה בלבד ואף ללא פגיעה כלל במטבוליזם הגלוקוז.

פגמים גנטיים בפעילות אינסולין

ישנם גורמים חריגים לסוכרת הטבעיים מהפרעות גנטיות בפעילות אינסולין. ההפרעות המטבוליות הקשורות למוטציות בקולטן אינסולין יכולות לטע בין עורף אינסולין בדם (היפראינסולינמיה) והיפרגליקמיה קלה, ועד לסוכרת חמורה. חלק מהנאשנים עם מוטציות אלו יכולים לסבול מהתכהות קפלים (Acanthosis nigricans). נשים יכולות לסבול משיעור יתר (virilization) ומשחלות מוגדלות ופוליציסטיות. בעבר, התסמונת נקראה תנגדת אינסולין סוג A (Type A insulin resistance). Leprechaunism ותסמונת רבסון-מנדנהול (Rabson-Mendenhall) הן שתי תסמונות ילדות בעלות מוטציות בגן

לקולטן לאינסולין הגורמות לשינויים בתפקוד הקולטן לאינסולין ותנגודת קיצונית לאינסולין. הראשונה מאופיינת בתווי פנים טיפוסיים ולרוב קטלנית עוד בינקות, בעוד שהאחרונה קשורה להפרעות בשיניים ובציפורניים והיפרפלזיה של בלוטת האצטרובל. לא ניתן להרגיש שינויים במבנה או בתפקוד קולטן אינסולין ועל כן נראה כי הליקוים (חייבים) להיות במסלול האיתות שלאחר הקולטן^{64,63}.

מחלות של הבלב האקסוקריני

כל תהליך ההורס את הבלב באופן ממושט יכול להביא לסוכרת. תהליכים נרכשים כוללים דלקת לבלב, חבלה, זיהום, כריתת לבלב וסרטן הבלב. הנזק לבלב חייב להיות נרחב על מנת שתופיע סוכרת, פרט למקרה של אדנוקריצינומה - בו, גם כאשר רק חלק קטן של הבלב מעורב, היא יכולה להיות קשורה לסוכרת, מכאן שיתכן שיש מנגנון אחר פרט להפחתת כמות תאי הבטא. לכן, במקרה של הופעה פתאומית או החמרה פתאומית של סוכרת באדם מבוגר וללא גורמים ברורים אחרים, יש לשקול אפשרות של התפתחות קריצינומה של הבלב. לייפת כיסטית (Cystic fibrosis) והמוכרומוטוזיס יכולות גם הן להרוס תאי בטא ולפגוע בהפרשת אינסולין. ב-Cystic fibrosis ישנן עדויות שהפגיעה היא ישירות בתאי הבטא ואינה מתוכת דרך פגיעה בבלב האקסוקריני⁶⁵.

בקרב חולים הסובלים ממחלה של הבלב האקסוקריני, הסבירות לסוכרת גבוהה יותר בקרב אלה עם היסטוריה משפחתית של סוכרת מסוג 1 או 2. תצפית זו מציעה שלירידה סמויה בעתודה הבלבית או בתגובתיות לאינסולין יש תפקיד בהגדלת הסיכון לסוכרת ברורה בחולים עם אי-ספיקת לבלב.

מחלות של מערכת ההפרשה הפנימית (Endocrinopathies)

מספר הורמונים כגון הורמון גדילה, קורטיזול, גלוקגון ואפינפריין נוגדים את פעילות האינסולין. סוכרת יכולה להופיע כאשר ישנן כמויות עודפות של הורמונים אלה כגון באקרומגליה (acromegaly), תסמונת קושינג (Cushing) (עקב מחלה של יתרת המוח, יתרת הכליה או מחמת טיפול באמצעות גלוקוקורטיקואידים), גלוקוגונומה או פאוכרומוציטומה. הסוכרת מופיעה לרוב באנשים עם פגיעות קודמות בהפרשת אינסולין, וההיפרגליקמיה נעלמת כאשר עודף ההורמון נעלם⁶⁶⁻⁶⁸. מצבים של סומטוטסטיונומה והיפוקלמיה בעקבות אלדוסטריונומה מביאים להפחתה בהפרשת אינסולין, שעשויה להוביל לסוכרת והינה הפיכה בהוצאת הגידול.

סוכרת מושרית-תרופות

תרופות רבות יכולות לפגוע בסבילות גלוקוז דרך הפחתת הפרשת אינסולין, הגברת התנגודת אינסולין או הגברת יצור גלוקוז בכבד. התרופות הנפוצות יותר כוללות גלוקוקורטיקואידים, גלולות למניעת הריון, נוגדי יתר לחץ דם כגון חסמי בטא, תיאזידים ותרופות להפחתת כולסטרול כגון סטטינים וחומצה ניקוטינית. תרופות אחרות כוללות תרופות נוגדות דחיית שתל כגון: טקורלימוס וציקלוספריין, מעכבי פרוטאזה ואנאלוגים לנלקואואזידים המשמשים לטיפול בניגף הכשל החיסוני האנושי (HIV), תרופות אנטיפסיכיות לא-טיפוסיות כגון קלזופין ואולנזופין, מסייעים (אגוניסטים) של הורמון משחרר גונדוטרופין (gonadotropin releasing hormone) ופנטמידין⁶⁹.

תרופות אנטיסרטניות אשר עושות מודולציה למערכת החיסון - IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS עלולות לגרום להופעה של סוכרת מסוג 1 ב-1.8% מהמטופלים. הסוכרת שכיחה יותר בעקבות טיפול בפמברוליזומב (2.2%) לעומת ניבולומד (1%) ולא תוארו מקרים תחת אפילומב. הסוכרת מופיעה בממוצע אחרי 5 חודשים. באחת הסדרות 67% מהחולים התייצגו עם חמצת קטוטית, ל-83% היתה רמת C PEPTIDE לא מרידה או נמוכה מאוד. ל-71% מהחולים היו נוגדנים לאיי הבלב בהתייצגות המחלה⁷⁰. עבודה אחרת הדגימה שמטופלים עם נוגדנים לאיי הבלב התייצגו עם סוכרת מוקדם יותר והיה להם סכון גבוה יותר לפתח חמצת קטוטית⁷¹.

זיהומים

נגיפים מסוימים קושרו להרס תאי בטא. סוכרת מופיעה בחולי אדמת מולדת, על אף שלמרבית חולים אלה יש HLA וסמנים חיסוניים האופייניים לסוכרת מסוג 1. בדיקה קדמית שלאחר המוות לא מצאה עדות כלשהי לזיהום חריף או מתמיד על ידי נגיף קוקסקי (Coxsackie), אפשטיין-באר (Epstein-Barr), חזרת (Mumps) או ציטומגלובירוס (cytomegalovirus) ברקמת הבלב של 75 חולים שנפטרו מספר שבועות לאחר שפיתחו סוכרת מסוג 1. זיהום כרוני בניגף דלקת כבד C קושר להיארעות מוגברת של סוכרת. גם נגיף ה-HIV קשור לעלייה בסיכון לסוכרת ככל שהעומס

הויראלי גבוה יותר והמחלה ממושכת יותר. המנגנון הוא הצטברות שומן בטני עמוק (Visceral fat) והדללות של השומן התת עורי. הללו כרוכים בעלית צטוקינים כגון TNF α והתפתחות תנגודת לאינסולין.

צורות לא שכיחות של סוכרת מתווכת-חיסון

תסמונת האישה הנוקשה (Stiff-man syndrome) היא הפרעה אוטואימונית של מערכת העצבים המרכזית המאופיינת בנוקשות שרירי השלד הצירי (אקסיאלי) עם עוויתות כואבות. לרוב לחולים כיל גבוה של נוגדנים עצמיים כנגד GAD וכשליש מבניהם מפתחים סוכרת.⁷²

נוגדנים כנגד הקולטן לאינסולין יכולים לגרום לסוכרת דרך קישור לקולטן אינסולין וכך לחסום את האינסולין מלהקשר לקולטן שלו ברקמות המטרה. נוגדנים אלה יכולים להיות מסייעים (אגוניסטים) או נוגדיים (אנטגוניסטים) ולהביא להיפּו- או להיפרגליקמיה. כמו במצבים אחרים של תנגודת אינסולין קיצונית, חולים עם נוגדנים כנגד קולטן אינסולין סובלים פעמים רבות מהתכהות קפלים (Acanthosis nigricans). בעבר נקראה תסמונת זו תנגודת אינסולין סוג B (Type B insulin resistance).⁷³

תסמונות גנטיות אחרות הקשורות לעתים לסוכרת

תסמונות גנטיות רבות מלוות בהיארעות מוגברת של סוכרת. ביניהן נכללות התסמונות כרומוזומליות על שם דאון (Down), קליינפלטטר (Klinefelter) וטרנר (Turner). תסמונת וולפרם (Wolfram) היא הפרעה אוטונומלית רצסיבית המאופיינת בסוכרת חסרת-אינסולין והיעדר תאי בטא באוטופסיה. ביטויים נוספים כוללים היפרוגנריום, סוכרת תפלה (Diabetes insipidus), דלדול עצב הראיה והירשות עצבית.

סוכרת הריונית (Gestational diabetes mellitus)

הריון מאופיין כתקופה של תנגודת אינסולין מוגברת. תנגודת מוגברת זו נובעת הן מתנגודת אינסולין המושרת על ידי הורמונים נוגדי-אינסולין המופרשים במהלך ההריון (לדוגמה אסטרוגן, פרולקטין, Human chorionic somatomammotropin, קורטיזול ופרוגסטרון) והן "מגורמים סביבתיים" כגון: עלייה באגירת השומן, ירידה בפעילות הגופנית ועלייה בצריכה הקלורית, המופיעים לעתים קרובות במהלך ההריון. כאשר הלבב אינו יכול לענות על דרישה מוגברת זו לאינסולין מתפתחת סוכרת. מוערך שבכ-7% מכלל ההריונות (1%-14%, כתלות באוכלוסיה הנבדקת) מתפתחת סוכרת הריונית, לרוב במהלך הטרימסטר השני או השלישי. נשים שלקו בסוכרת הריון נמצאות בסיכון מוגבר (20%-75%) לפתח סוכרת ב-10 שנים שלאחר הלידה. גורמי הסיכון הם השמנה לאחר הלידה, סוכרת שאובחנה לפני שבוע 24 בהריון, צורך באינסולין כטיפול בסוכרת הריונית⁷⁴ רמות סוכר מוגברות בצום בהריון ולאחר הלידה, הריון נוסף (כלשעצמו בשל הסטרס על תאי הבטא), הריון נוסף עם סוכרת הריון, והפוגלקמיות בילוד. באופן מפתיע, סיפור משפחתי בקרובי משפחה מדרגה ראשונה נמצא פחות קשור להתפתחות סוכרת בהמשך.

השלכות טיפוליות

הטיפול בסוכרת בנקודת זמן זו הנו סוג של אומנות, כיוון שחסרים לנו הכלים לבדוק בצורה מדויקת במרפאה את רמת התנגודת לאינסולין או את יכולת הפרשה שנתרה בתאי הבטא. תנגודת לאינסולין יכולה להשתנות לאורך זמן, בהינתן שינויים בעקב החמצונית, מחלה, תרופות או משקל. התפקוד ההפרשתי יכול להשתנות גם הוא, כאשר הרעילות מגלוקוז מטופלת, או כפי שלמדנו מה-UKPDS, עצם חלוף הזמן מוביל לירידה בתפקוד תאי בטא.

עם זאת, האבחנה הנכונה היא קריטית לאור ההשלכות הטיפוליות שלה. לדוגמה, חולי LADA המאובחנים בטעות כסובלים מסוכרת מסוג 2 ועל כן עלולים לקבל תרופות ממשפחת הסולפונילאוריאה, המאיצה את הירידה בתפקוד תאי בטא⁷⁵ או מעכבי SGLT2 שמגדילים את הסכון לחמצת קטוטית.

דוגמה שנייה לחשיבות האבחנה הנכונה היא חולי MODY, אשר גם הם פעמים רבות מסווגים בטעות כסובלים מסוכרת מסוג 1. חולים עם מוטציה בגן גלוקוקינאז, לדוגמה, יכולים להיות מטופלים פעמים רבות בעזרת שינויי תזונה בלבד. בחולים עם MODY 3 או MODY 1 שמאובחנים בטעות כסוכרת מסוג 1, ניתן פעמים רבות להפסיק אנסולין ולעבור לטיפול פומי בסולפונילאוריאה או מעכבי DPP-4.

דוגמה שלישית אפשר למצוא בחולי דלקת לבלב כרונית המפתחים סוכרת כסיבוכן. מחלתם נראית כסוכרת מסוג 2, אולם הטיפול בהם דומה יותר לזה של סוכרת מסוג 1, עם שונות גדולה ברמת גלוקוז עקב חסר אינסולין וכן גלוקגון. אחד המצבים הנפוצים יחסית המערימים קושי באבחון הנו חולה צעיר עם סוכרת חדשה שלא ברור האם היא סוכרת מסוג 1 או סוכרת מסוג 2. בין הסמנים שנתן להיעזר בהם לצורך בצעו האבחנה: משקלו של החולה, גילו, נוכחות מרכיבים

אחרים של התסמונת המטבולית, סיפור משפחתי של מחלת הסוכרת- גיל הופעתה והטיפול בה, נוכחות נוגדנים, סיפור אישי או משפחתי של מחלות אוטואימוניות, רמות C-peptide ועוד. אולם למרות כל הנ"ל ישנם חולים בהם האבחנה בין סוכרת מסוג 1 ל-2 עדיין לוטה בערפל. חשוב לזכור שעבור חולים אלה, כאשר הם מאובחנים לראשונה עם רמות גלוקוז גבוהות מאוד ולעתים קרובות אף סימפטומטיים, הטיפול הנכון עבורם, לפחות לזמן מוגבל, הוא טיפול באינסולין, ללא קשר לאבחנתם.

מסיבות אלו, חשוב שהרופא המטפל יהיה מודע לסיווג הסוגים השונים של סוכרת והטיפול המתאים לכל קטגוריה.

ד"ר מאיה איש-שלום, מומחית לרפואה פנימית ואנדוקרינולוגיה, המכון האנדוקריני, המרכז הרפואי ת"א ו-DMC מרכז רפואי לטיפול בסוכרת, תל אביב

ד"ר עופרי מוסנזון, מנהלת המרכז למחקר קליני בסוכרת, היחידה לסוכרת, האגף הפנימי, בית החולים האוניברסיטאי הדסה עין כרם והפקולטה לרפואה האוניברסיטה העברית, ירושלים

ד"ר מריאלה גלאנט, אנדוקרינולוגית, מרכז גלאנט לטיפול בסוכרת, תל אביב

.....{רשימה ביבליוגרפית}.....

- Purnell JQ, Dev RK, Steffes MW, Cleary PA, Palmer JP, Hirsch IB, Hokanson JE, Brunzell JD. Relationship of family history of type 2 diabetes, hypoglycemia, and autoantibodies to weight gain and lipids with intensive and conventional therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 2003 Oct;52(10):2623-9.
- Diagnosis and classification of diabetes mellitus. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl. 1):S13-S28.
- Thomas CC, Philipson LH. Update on diabetes classification. *Med Clin North Am*. 2015 Jan;99(1):1-16. doi: 10.1016/j.mcna.2014.08.015. Review.
- DIAMOND Project group. Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Medicine* 2006; 23: 857-66.
- Harjutsalo V, Sjöberg L, Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *Lancet* 2008; 371: 1777-82
- Marian Rewers. Challenges in diagnosing type 1 diabetes in different populations. *Diabetes Metabolism Journal* 2012; 36:90-97.
- Naik RG, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Rev EndocrMetabDisord*. 2003;4(3):233.
- Borg H, Gottsater A, Fernlund P, Sundkvist G. A 12-year prospective study of the relationship between islet antibodies and beta-cell function at and after the diagnosis in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes*. 2002;51:1754-1762.
- Tuomi T, Carlsson A, Li H, Isomaa B, Miettinen A, Nilsson A, Nilsson M, Ehrnström BO, Forsén B, Snickars B, Lahti K, Forsblom C, Saloranta C, Taskinen MR, Groop LC. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes* 1999;48(11):150-7.
- Greenbaum CJ, Schatz DA, Cuthbertson D, Zedler A, Eisenbarth GS, Krischer JP. Islet cell antibody-positive relatives with human leukocyte antigen DQA1*0102, DQB1*0602: identification by the Diabetes Prevention Trial-type 1. *Diabetologia*. 1993 Nov;36(11):1155-62.
- Cervin C, Lyssenko V, Bakhtadze E, Lindholm E, Nilsson P, Tuomi T, Cilio CM, Groop L. Diabetes. 2008 May;57(5):1433-7. Genetic similarities between latent autoimmune diabetes in adults, type 1 diabetes, and type 2 diabetes. 2008 May;57(5):1433-7.
- Basile KJ, Guy VC, Schwartz S, Grant SF. Overlap of genetic susceptibility to type 1 diabetes, type 2 diabetes, and latent autoimmune diabetes in adults. *Curr Diab Rep*. 2014;14(11):550
- Andersen MK, Sterner M, Forsén T, Käräjämäki A, Rolandsson O, Forsblom C, Groop PH, Lahti K, Nilsson PM, Groop L, Tuomi T. Type 2 diabetes susceptibility gene variants predispose to adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetologia*. 2014 Sep;57(9):1859-68.
- Lampasona V, Petrone A, Tiberti C, Capizzi M, Spoletini M, di Pietro S, Songini M, Bonicchio S, Giorgino F, Bonifacio E, Bosi E, Buzzetti R; Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD) Study Group. Zinc transporter 8 antibodies complement GAD and IA-2 antibodies in the identification and characterization of adult-onset autoimmune diabetes: Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD) 4. *Diabetes Care*. 2010 Jan;33(1):104-8.
- Hawa MI, Buchan AP, Ola T, Wun CC, DeMicco DA, Bao W, Betteridge DJ, Durrington PN, Fuller JH, Neil HA, Colhoun H, Leslie RD, Hitman GA. LADA and CARDS: a prospective study of clinical outcome in established adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care*. 2014 Jun;37(6):1643-9.
- Hillman M, Torn C, Thorgeirsson H, Landin-Olsson M. IgG4-subclass of glutamic acid decarboxylase antibody is more frequent in latent autoimmune diabetes in adults than in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2004;47:1984-1989.
- VanDeutekom AW, Heine RJ, Simsek S. The islet autoantibody titers: their clinical relevance in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and the classification of diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2008;25:117-125.
- Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet* 1997; 350 1288-1293.
- Radtke MA, Midthjell K, Nilsen TI, Grill V. Heterogeneity of patients with latent autoimmune diabetes in adults: linkage to autoimmunity is apparent only in those with perceived need for insulin treatment: results from the Nord-Trøndelag Health (HUNT) study. *Diabetes Care* 2009; 32: 245-250.
- Buzzetti R, Di PS, Giaccari A, Petrone A, Locatelli M, Suraci C et al. High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 932-938.
- Maioli M, Pes GM, Delitala G, Puddu L, Falorni A, Tolu F et al. Number of autoantibodies and HLA genotype, more than high

- titers of glutamic acid decarboxylase autoantibodies, predict insulin dependence in latent autoimmune diabetes of adults. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 541–549.
22. Zhou Z, Xiang Y, Ji L, Jia W, Ning G, Huang G et al. Frequency, immunogenetics, and clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in China (LADA China study): a nationwide, multicenter, clinic-based cross-sectional study. *Diabetes* 2013; 62: 543–550.
23. Zinman B, Kahn SE, Haffner SM, O'Neill MC, Heise MA, Freed MI. Phenotypic characteristics of GAD antibody-positive recently diagnosed patients with type 2 diabetes in North America and Europe. *Diabetes* 2004; 53: 3193–3200.
24. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20(7):1183–97.
25. Isomaa B, Almgren P, Henricsson M, Taskinen MR, Tuomi T, Groop L et al. Chronic complications in patients with slowly progressing autoimmune type 1 diabetes (LADA). *Diabetes Care* 1999; 22: 1347–1353.
26. Myhill P, Davis WA, Bruce DG, Mackay IR, Zimmet P, Davis TM. Chronic complications and mortality in community-based patients with latent autoimmune diabetes in adults: the Fremantle Diabetes Study. *Diabet Med* 2008; 25: 1245–1250.
27. Andersen CD, Bennet L, Nystrom L, Lindblad U, Lindholm E, Groop L et al. Worse glycaemic control in LADA patients than in those with type 2 diabetes, despite a longer time on insulin therapy. *Diabetologia* 2013; 56: 252–258.
28. Rophy S, Davies H, Mannan S, Brunt H, Williams R. Interventions for latent autoimmune diabetes (LADA) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 9: CD006165
29. Kobayashi T, Nakanishi K, Murase T, Kosaka K. Small doses of subcutaneous insulin as a strategy for preventing slowly progressive beta-cell failure in islet cell antibody-positive patients with clinical features of NIDDM. *Diabetes* 1996; 45: 622–626.
30. Maruyama T, Tanaka S, Shimada A, Funae O, Kasuga A, Kanatsuka A et al. Insulin intervention in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2115–2121.
31. Yang Z, Zhou Z, Li X, Huang G, Lin J. Rosiglitazone preserves islet beta-cell function of adult-onset latent autoimmune diabetes in 3 years follow-up study. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83: 54–60.
32. Buzzetti R, Pozzilli P, Frederich R, Iqbal N, Hirshberg B. Saxagliptin improves glycaemic control and is well tolerated in adult diabetes patients with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Diabetologia* 2013; 56: S390.
33. Zhao Y, Yang L, Xiang Y, Liu L, Huang G, Long Z et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin maintains beta-cell function in patients with recent-onset latent autoimmune diabetes in adults: one year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E876–E880.
34. Johansen OE, Boehm BO, Grill V, Torjesen PA, Bhattacharya S, Patel S et al. C-Peptide levels in latent autoimmune diabetes in adults treated with linagliptin versus glimepiride: exploratory results from a 2-year double-blind, randomized, controlled study. *Diabetes Care* 2014; 37: E111–E12.
35. Pozzilli P, Leslie RD, Peters AL, Buzzetti R, Shankar SS, Milicevic Z, Pavo I, Lebrec J, Martin S, Schloot NC. Dulaglutide treatment results in effective glycaemic control in latent autoimmune diabetes in adults (LADA): a post-hoc analysis of the AWARD-2, -4 and -5 trials. *Diabetes Obes Metab* 2018;20: 1490–8.
36. Gooderick D, Dashora U, Kumar S. Ketoacidosis in type 2 diabetes--is it type 1 and 1/2 diabetes? *BMJ Case Rep*. 2011 Aug 11;2011.
37. Umpierrez GE, Woo W, Hagopian WA, Isaacs SD, Palmer JP, Gaur LK, Nepom GT, Clark WS, Mixon PS, Kitabchi AE. Immunogenetic analysis suggests different pathogenesis for obese and lean African-Americans with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care*. 1999;22(9):151
38. Mauvais-Jarvis F, Sobngwi E, Porcher R, Riveline JP, Kevorkian JP, Vaisse C, Charpentier G, Guillausseau PJ, Vexiau P, Gautier JF. Ketosis-prone type 2 diabetes in patients of sub-Saharan African origin: clinical pathophysiology and natural history of beta-cell dysfunction and insulin resistance. *Diabetes*. 2004;53(3):645.
39. Maldonado M, Hampe CS, Gaur LK, D'Amico S, Iyer D, Hammerle LP, Bolgiano D, Rodriguez L, Rajan A, Lernmark A, Balasubramanyam A. Ketosis-prone diabetes: dissection of a heterogeneous syndrome using an immunogenetic and beta-cell functional classification, prospective analysis, and clinical outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(11):5090
40. Sullivan PW, Morroto EH, Ghushchyan V, Wyatt HR, Hill JO. Obesity, inactivity, and the prevalence of diabetes and diabetes-related cardiovascular comorbidities in the U.S., 2000-2002. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1599.
41. Feig DS, Zinman B, Wang X, HuxJE. Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes. *CMAJ*. 2008;179(3):229.
42. O'Sullivan JB. Body weight and subsequent diabetes mellitus. *JAMA*. 1982 Aug 27;248(8):949–52
43. Bays HE, Bazata DD, Clark NG, et al. Prevalence of self reported diagnosis of diabetes mellitus and associated risk factors in a national survey in the US population: SHIELD (Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes). *BMC Public Health*. 2007;7:277.
44. Shai I, Jiang R, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, Hu FB. Ethnicity, obesity, and risk of type 2 diabetes in women: a 20-year follow-up study. *Diabetes Care*. 2006;29(7):1585
45. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, et al. b-cell deficit and increased b-Cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52(1):102–10.
46. Del Prato S. Role of glucotoxicity and lipotoxicity in the pathophysiology of Type 2 diabetes mellitus and emerging treatment strategies. *Diabet Med* 2009; 26(12):1185–92.
47. Epstein FH, Hoppener J, Ahre n B. Islet amyloid and type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000
48. Stančáková A, Laakso M. Genetics of Type 2 Diabetes. *Endocr Dev*. 2016;31:203–20.
49. Scott RA, et al. An expanded genome-wide association study of type 2 diabetes in Europeans. *Diabetes*. 2017;66:2888–2902. doi: 10.2337/db16-1253.
50. Mahajan A et al; . Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. *Nat Genet*. 2018 Nov;50(11):1505–1513.
51. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia*. 2010 Dec;53(12):2504–8.
52. Yamagata K, Furuta H, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Cox NJ, Fajans SS, Signorini S, Stoffel M, Bell GI. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature*. 1996;384(6608):458
53. Steele AM, Shields BM, Wensley KJ, et al. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations

and prolonged, mild hyperglycemia. *JAMA* 2014.

54. Hakera AJ, Steele AM, Gloyd AL, et al. Recognition and management of individuals with hyperglycemia because of a heterozygous glucokinase mutation. *Diabetes Care*. 2015;38(7):1383-1392.
55. Stride A, Ellard S, Clark P, Shakespeare L, Salzmann M, Shepherd M, Hattersley AT. Beta-cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1alpha mutation carriers. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1751
56. Østoft SH, Bagger JI, Hansen T, et al. Glucose-lowering effects and low risk of hypoglycemia in patients with maturity-onset diabetes of the young when treated with a GLP-1 receptor agonist: a double-blind, randomized, crossover trial. *Diabetes Care*. 2014;37(7):1797-1805.
57. Katra B, Klupa T, Skupien J, et al. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors are efficient adjunct therapy in HNF1A maturity-onset diabetes of the young patients—report of two cases. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12(4):313-316.
58. Hart AW, Baeza N, Apelqvist A, Edlund H. Attenuation of FGF signalling in mouse beta-cells leads to diabetes. *Nature*. 2000;408(6814):864.
59. Hani EH, Stoffers DA, Chèvre JC, Durand E, Stanojevic V, Dina C, Habener JF, Froguel P. Defective mutations in the insulin promoter factor-1 (IPF-1) gene in late-onset type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1999;104(9):R41.
60. Bellanné-Chantelot C, Chauveau D, Gautier JF, Dubois-Laforgue D, Clauin S, Beauflis S, Wilhelm JM, Boitard C, Noël LH, Velho G. Timsit Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. *J Ann Intern Med*. 2004;140(7):510.
61. Kristinsson SY, Thorolfsson ET, Talseth B, Steingrimsdottir E, Thorsson AV, Helgason T, Hreidarsson AB, Arngrimsson R. MODY in Iceland is associated with mutations in HNF-1alpha and a novel mutation in NeuroD1. *Diabetologia*. 2001;44(11):2098.
62. Yeung RO, Hannah-Shmouni F, Niederhoffer K, Walker MA. Not quite type 1 or type 2, what now? Review of monogenic, mitochondrial, and syndromic diabetes. *Rev Endocr Metab Disord*. 2018 Mar;19(1):35-52.
63. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM, Roth J. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. Insulin-receptor disorders in man. *N Engl J Med*. 1976;294(14):739.
64. Musso C, Cochran E, Moran SA, Skarulis MC, Oral EA, Taylor S, Gorden P. Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson-Mendenhall syndromes): a 30-year prospective. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83(4):209.
65. Ode KL, Moran A. New insights into cystic fibrosis-related diabetes in children. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1(1):52–8..
66. Ezzat S, Forster MJ, Berchtold P, Redelmeier DA, Boerlin V, Harris AG. Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1994;73(5):233.
67. Wermers RA, Fatourehchi V, Wynne AG, Kvoles LK, Lloyd RV. The glucagonoma syndrome. Clinical and pathologic features in 21 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1996;75(2):53.
68. Stenström G, Sjöström L, Smith U. Diabetes mellitus in pheochromocytoma. Fasting blood glucose levels before and after surgery in 60 patients with pheochromocytoma. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1984;106(4):511.
69. Luna B, Feinglos MN. Drug-induced hyperglycemia. *JAMA*. 2001;286(16):1945.
70. Kotwal A, Haddox C, Block M, Kudva YC. Immune checkpoint inhibitors: an emerging cause of insulin-dependent diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019 Feb 13;7(1)
71. Akturk HK, Kahramangil D, Sarwal A, Hoeffcker L, Murad MH, Michels AW. Immune checkpoint inhibitor-induced Type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2019 Jun 14.
72. Autoantibodies to GABA-ergic neurons and pancreatic beta cells in stiff-man syndrome. Solimena M, Folli F, Aparisi R, Pozza G, De Camilli P. *N Engl J Med*. 1990;322(22):1555
73. Taylor SI. Lilly Lecture: molecular mechanisms of insulin resistance. Lessons from patients with mutations in the insulin-receptor gene. *Diabetes*. 1992;41(11):1473.
74. Baptiste-Roberts K, Barone BB, Gary TL, Golden SH, Wilson LM, Bass EB, Nicholson WK. Risk factors for type 2 diabetes among women with gestational diabetes: a systematic review. *Am J Med*. 2009 Mar;122(3):207-214
75. Cabrera-Rode E, Perich P, Diaz-Horta O, Tiberti C, Molina G, Arranz C, Martin JM, Licea M, De Leiva AD, Puig-Domingo M, Dimario U. Slowly progressing type 1 diabetes: persistence of islet cell autoantibodies is related to glibenclamide treatment. *Autoimmunity* 2002; 35: 469– 474

חשוב לזכור – סיווג סוגי הסוכרת והמשמעות הטיפולית

1. לאבחון סוג הסוכרת יכולה להיות השפעה מהותית על הטיפול ולכן יש חשיבות לאבחון נכון.
2. כ-90%-95% מחולי הסוכרת סובלים מסוכרת מסוג 2, כ-5% מסוכרת מסוג 1 ואחוזים בודדים סובלים מסוגים אחרים.
3. בכ-90% מחולי הסוכרת מסוג 1 ניתן למצוא נוגדנים באבחנה (IA-2A, IAA, ZnT8A, GADA) למספר הנוגדנים, סוג הנוגדנים ולרמתם יש משמעות פרוגנוסטית.
4. הקריטריונים לאבחנה של "סוכרת אוטואימונית חבויה של מבוגרים" (Latent Autoimmune Diabetes of Adults, LADA), הם: חולים מעל גיל 35, עם נוגדנים חיוביים (לרוב Anti-GAD) שאינם נזקקים לטיפול באינסולין בחצי השנה הראשונה לאחר אבחונם.
5. חשוב לאבחן חולי LADA מכיוון שטיפול בסולפונילאוריאה עלול להחיש את החמרת מחלתם, ולכן מומלץ להמנע מטיפול בסולפונילאוריאה בחולים אלה. בנוסף חולים אלו נמצאים בסכון מוגבר לחמצת קטוטית בטיפול במעכבי SGLT2.
6. אבחון גנטי בתחום הסוכרת דרוש בדרך כלל רק בעת חשד לקיומה של תסמונת מונוגנית יחודית. תסמונת מונוגנטית כגון MODY מהווה 1%-5% מכלל הסוכרת ונמצאת בתת אבחון ניכר.
7. "סוכרת נעורים המופיעה בבגרות" (Maturity onset diabetes of the young, MODY), הן קבוצה הטרוגנית של תסמונות המתאפיינות בתורשה דומיננטית, היפרגליקמיה בגיל צעיר (לרוב לפני גיל 25 אך יכול להופיע בכל שלב בחיים), ונגרמות מפגיעה גנטית יחודית בהפרשת האינסולין.
8. חולים הלוקים ב-MODY 3/1 מגיבים בד"כ לטיפול בסולפונילאוריאה למשך שנים רבות, ולאחריו נזקקים לטיפול באינסולין. בחולה עם סוכרת יחסית חדשה על רקע MODY 3/1 ניתן פעמים רבות לגמול מאינסולין ולהעביר לטיפול בסולפונילאוריאה עם תגובה טובה. ככל הנראה יש גם מקום לטיפול באינקרטינים בחולים אלו. אין מידע מספק לגבי יעילות ובטיחות מעכבי SGLT2 במטופלים אלו. חולים הלוקים ב-MODY-2 אינם מועדים לסיבוכי סוכרת ולכן לא זקוקים לטיפול תרופתי פרט להריון, שם יש צורך לשקול טיפול באם יש חשד לעובר בריא שאינו לוקה בתסמונת. הטיפול באם במקרה זה נועד למנוע מאקרזומיה.
9. כאשר עולה הספק בקשר לאבחנת סוג הסוכרת אצל חולה מסוים יש להיעזר ב: גילו של החולה בעת האבחנה, משקלו, נוכחות מרכיבים אחרים של התסמונת המטבולית, סיפור משפחתי של סוכרת כולל גיל האבחון והטיפול בה, סיפור אישי או משפחתי של מחלות אוטואימוניות ורמות הגלוקוז וה-HbA1c בעת האבחנה. מבחינה מעבדתית רמות C-peptide וכן נוגדנים לתאי הבטא עשויים לסייע באבחנה.
10. בכל החולים המאובחנים לראשונה עם ערכי גלוקוז קיצוניים ו/או תסמיני היפרגליקמיה, ללא קשר לסוג הסוכרת ממנה הם סובלים, יש לשקול טיפול באינסולין, לפחות לתקופה מוגבלת. בנוסף כשעולה החשד לסוכרת מונוגנטית חשובה תבנית התורשה במשפחה (אוטוזומלית דומיננטית לרוב ב-MODY, או אמהית בסוכרת מטוכונדרילית), וכן מאפיינים נוספים: קיום גליקוזוריה בנוכחות סוכר תקין, היפומגנזמיה, הפולקמיות בינקות, מומים כלייתיים, לקוי שמיעה או מיופטיה יכולים לסייע באבחון סוג הסוכרת.

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 לייזור בעיניים) וירידה של-15% ב-Myocardial infarction (P=0.052) במשך מעקב ממוצע של 10 שנים.^{3,4}

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 שמשתקף 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, תוכננו 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 לנורמוגליקמיה.

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

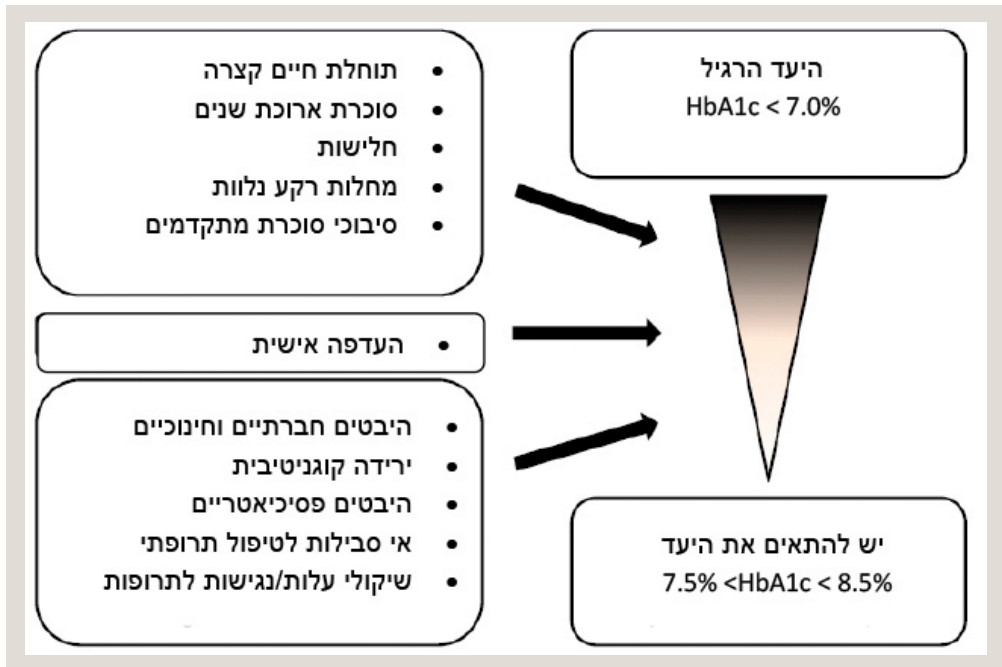
ממחקרים אלו ניתן להסיק כי טיפול מוקדם בסוכרת, קרוב ככל האפשר לזמן האבחנה, בחולים ללא סיבוכים, כרוך בהורדה משמעותית של סיבוכים מיקרוסקולריים וכנראה גם מאקרוסקולריים מבלי להעמיד את החולה בסיכון גבוה מהטיפול עצמו. לעומת זאת, חולים עם סוכרת ממושכת וסיבוכי סוכרת נמצאים בסיכון גבוה יחסית מהטיפול עצמו, ייתכן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

יש לציין כי במחקרים אשר צוינו לעיל איזון סוכרת אינטנסיבי נעשה תוך שימוש מוגבר באינסולין, סולפונילאוריאזא ורזוגליטזון, 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 איננו 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, בר"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 הרוק 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 הגלומים כשיפור באיזון, בייחוד מבחינת הורדה בתחלואה מיקרוסקולרית, ולטווח הארוך תתכן גם הורדה בתחלואה מאקריוסקולרית 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 המידי כתוצאה מהיפוגליקמיה ולא יסבול מאירועי היפוגליקמיה (תמונה 1)¹².

תרשים 1. יעדי מטרה בחולים מבוגרים עם מחלות רקע מרובות

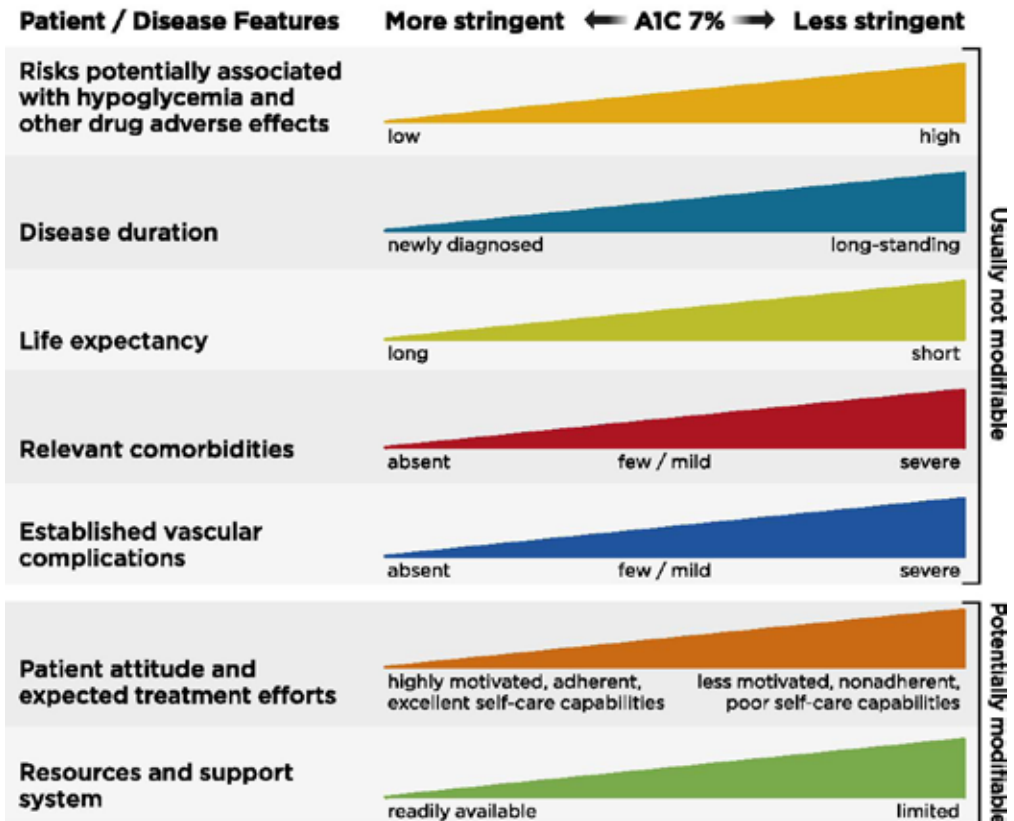


הנחיות איגודי הסוכרת העולמיים ממליצות לקחת בחשבון את הגורמים הבאים בבואנו לשקול את יעד המטרה הגליקמי אליו נשאף בחולה הבודד¹³ (תמונה 2):

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" מהיתרונות 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 ומערך 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.

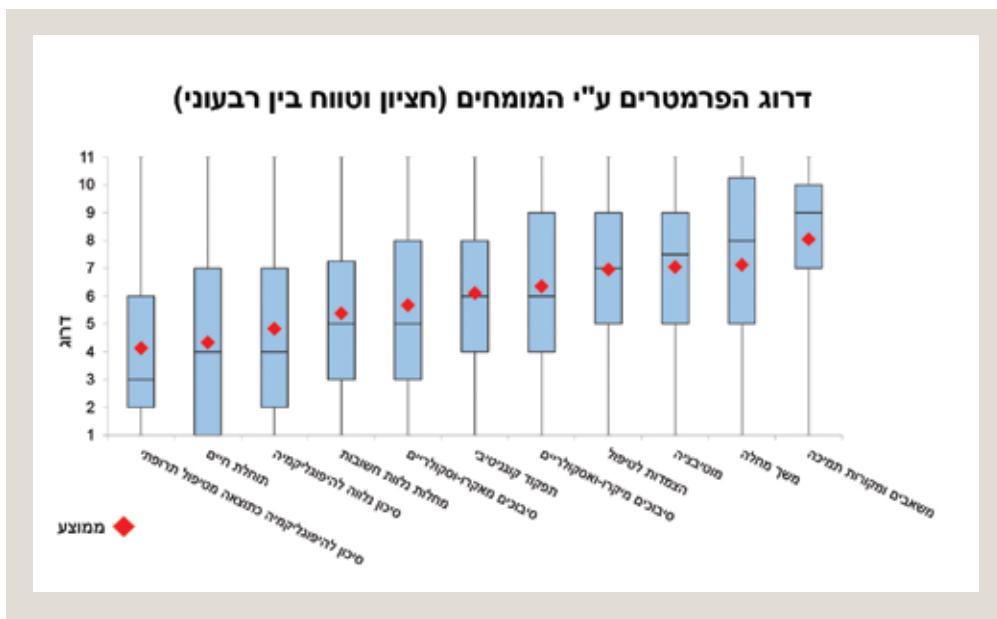
תמונה 2. יעד המטרה הגליקמי בחולה הבודד

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 לשה 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 אינדיווידואלי 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 ממשעותיות 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 סולרית 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 טרונגניים.²¹

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 > 7.5%.²²

מבחינת החולה הבודד, היעד הגליקמי הינו דבר אותו יש לקבוע יחד עם הרופא המטפל, תוך לקיחה בחשבון של כל הפרמטרים שנדונו. האלגוריתם הנ"ל יכול לסייע לרופא בשקלול מחושב יותר של כל ההיבטים והינו "כלי עזר" להחלטה.

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

• בגיל 18-74, $HbA1c < 7\%$ לרשומים ברשם סוכרת פחות מ-10 שנים

• בגיל 18-74, $HbA1c < 8\%$ לרשומים ברשם סוכרת יותר מ-10 שנים

• בגיל 75-85 – $HbA1c < 8\%$

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 רו, 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, DeFronzo 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 worldwide diabetologists: implications in real-life clinical practice. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018 Mar;34(3).

חשוב לזכור - קביעת יעד מטרה לאיזון סוכרת בחולה הבודד

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 סולרית A1c calculator). ישנה חשיבות רבה לבחירת התרופות המאפשרות הגעה ליעדים הגליקמיים תוך מתן עדיפות לתרופות עם יתרונות נוספים, כגון הגנה קרדיוסקולרית.

שינוי אורח החיים – תיאוריה ומעשה: הטיפול התזונתי בסוכרת

ד"ר מיכל גילאון קרן, עינת מזור בקר, גילה פיימן

הטיפול התזונתי הוא מרכיב מרכזי בטיפול הכוללני בסוכרת. הטיפול התזונתי בסוכרת, שניתן על ידי דיאטנית, נמצא יעיל באיזון הסוכרת: מחקרים קליניים הדגימו הפחתה של 1%-2% ב-A1c, בהתאם לסוג ולמשך הסוכרת ובמידת האיזון ההתחלתי. טיפול תזונתי אישי, שניתן על ידי דיאטנית, הוביל לירידה גדולה יותר ב-A1c, במשקל ובכולסטרול-LDL, בהשוואה לייעוץ תזונתי שניתן על ידי אנשי מקצוע אחרים. בשל היות הסוכרת מחלה כרונית, ההתמודדות הכרונית עם הסוכרת מעוררת התמודדות עם קונפליקטים רבים הקשורים באוכל, במטרה להשיג את היעדים הטיפולים. על כן חשוב שכל אדם עם סוכרת יקבל הדרכה תזונתית מדיאטנית, רצוי דיאטנית עם ידע ומיומנות בתחום הסוכרת, כחלק מהטיפול והמעקב הקבועים. מומלץ שהטיפול יכלול גם גישות טיפוליות כמו טיפול התנהגותי-קוגניטיבי והגישה המוטיבציונית, שיכולים לעזור בהגברת ההיענות והמוטיבציה לטיפול התזונתי.

טיפול תזונתי למניעת סוכרת

תוכניות התערבות מובנות לשינוי אורח החיים הכוללות ייעוץ תזונתי, פעילות גופנית סדירה וקשר רצוף עם הצוות המטפל, נמצאו יעילות במניעת סוכרת מסוג 2, חזרה לערכי סוכר תקינים ושיפור גורמי סיכון קרדיו-מטבוליים בקרב אנשים בסיכון מוגבר לפתח סוכרת.

תוכניות אלה נמצאו יעילות מאוד במניעה או בעיכוב ההופעה של סוכרת מסוג 2 לאורך שנים, ואף יעילות יותר בהשוואה לטיפול תרופתי. ככל שהתוכנית אינטנסיבית יותר, כך היעילות שלה רבה יותר. תוכניות שהועברו על ידי דיאטניות היו יעילות יותר בהשגת ירידה במשקל בהשוואה לתוכניות שהועברו על ידי אנשי מקצוע אחרים. תוכניות ההתערבות העיקריות שנחקרו (במחקרים DPP ו-DPP), כללו המלצה לדיאטה דלת שומן, הפחתת הצריכה הקלורית וביצוע פעילות גופנית במשך 150 דקות בשבוע, להשגת ירידה מתונה במשקל (כ-7%). תוכנית יעילה נוספת (שבוצעה במחקר PREDIMED) כללה המלצה לתזונה ים-תיכונית המאופיינת בצריכה גבוהה של פירות, ירקות, לחם ודגנים מלאים, קטניות, אגוזים, גרעינים ושמן זית, ללא הגבלה קלורית. הבחירה בסוג הדיאטה צריכה להתבסס על מצבו הבריאותי של המטופל, תוך התחשבות ברצונו וביכולתו לשמור עליה לאורך זמן (למשל, דיאטה דלת שומן או דיאטה דלת פחמימות).

הטיפול התזונתי בסוכרת

לאנשים רבים עם סוכרת, התזונה היא החלק המאתגר בטיפול ועל כן חשוב להתאים לכל מטופל את התזונה באופן אישי, לעודד אותו לקחת חלק פעיל בטיפול ולשתף אותו בקבלת ההחלטות. הטיפול התזונתי בסוכרת כולל תכנון של הארוחות ומותאם באופן אישי לפי גיל, מין, סוג ומינן התרופות או האינסולין, הפעילות הגופנית, סדר היום, הרגלי האכילה במשפחה, העדפות אישיות ונכונות המטופל ובני משפחתו לבצע שינוי באורח החיים.

במטופלים עם סוכרת מסוג 2, שהם בעודף משקל או שמנים, ירידה מתונה וקבועה במשקל מגבירה את הרגישות לאינסולין, משפרת את האיזון הגליקמי ומפחיתה את השימוש בתרופות להורדת סוכר ומשפרת בנוסף את פרופיל שומני

הדם ואת לחץ הדם. אמנם קיימים יתרונות בריאותיים כבר בירידה של 5% מהמשקל, אולם ירידה של 7% מהמשקל ליותר היא אופטימלית.

קצב הירידה במשקל ומשקל המטרה צריכים להיקבע באופן אישי לכל מטופל על פי יעדי BMI ואו על פי מדדים מטבוליים. תוכנית מובנית לשינוי אורח החיים, כמו גם ייעוץ ותמיכה מתמשכים, חשובים להשגת מטרת הירידה במשקל בטווח הארוך.

מטרות הטיפול התזונתי

לעודד דפוסי אכילה בריאים לאורך זמן, עם דגש על מגוון מזונות עתירים ברכיבים תזונתיים, במטרה לשפר את הבריאות הכללית ובמיוחד:

- להשיג ולשמור על המטרות של משקל הגוף.
- להשיג את המטרות האישיות של רמות הסוכר, שומני הדם ולחץ הדם.
- לדחות או למנוע את סיבוכי הסוכרת.
- להתייחס לצרכים התזונתיים האישיים, המבוססים על העדפות אישיות ותרבותיות, ידע הקשור בבריאות, נגישות למזון בריא, הרצון והיכולת לעשות שינויים תזונתיים.
- לשמר את ההנאה שבאכילה ולספק מסרים לא שיפוטיים כלפי בחירות המזון.
- לספק כלים מעשיים להתפתחות דפוסי אכילה בריאים, במקום להתמקד ברכיבי תזונה מסויימים או במזונות בודדים.

ההמלצות התזונתיות

בטיפול התזונתי מושם דגש על דפוסי אכילה בריאים, ולא על חלוקה כללית של אבות המזון. דפוסי תזונה מתאימים יכולים להיות: תזונה ים-תיכונית, דיאטת DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), תזונה דלת פחמימות ותזונה צמחונית או טבעונית. במחקרים אף נמצא כי ניתן להשיג רמיסיה של הסוכרת באמצעות דיאטות דלות מאוד באנרגיה ואו בפחמימות. בתזונה דלת פחמימות יש לבחון עם הדיאטנית את ההתאמה לטיפול התרופתי. ההמלצה לחלוקה של אבות המזון בתפריט לסוכרת דומה לזאת של כלל האוכלוסייה. אין המלצה לחלוקה מיטבית של חלבונים, פחמימות ושומנים כאחוז מהאנרגיה. החלוקה של אבות המזון צריכה להיות מותאמת באופן אישי, תוך שמירה על יעדי האיזון המטבולי וכמות האנרגיה הדרושה, שנקבעת על פי גיל, מין, משקל, גובה ומידת הפעילות הגופנית.

פחמימות

פחמימות הן אב המזון העיקרי המשפיע על רמות הסוכר בדם ולכן יש לתכנן תפריט הכולל כמות מתאימה של פחמימות בכל ארוחה. כמות הפחמימות בתפריט היומי יכולה להשתנות בהתאם להרגלי האכילה האישיים והעדפותיו של המטופל, למטרות הטיפול, לערכי הסוכר, לפרופיל שומני הדם ולסוג הטיפול התרופתי או האינסולין. מומלץ שמקור הפחמימות יהיה דגנים מלאים (לחם מ-100% קמחים מלאים, בורגול מלא, שיבולת שועל וכד'), קטניות (עדשים, שעועית, אפונה), פירות וירקות עמילניים (בטטה, תירס).

ההדרכה התזונתית צריכה לכלול היכרות עם מקורות המידע לכמות הפחמימות במזון, הכוללים את הסימון התזונתי על אריזות המזון, רשימות של קבוצות התחליף (כל מנה מכילה כ-15 גרם פחמימות), ומאגרי מידע על הרכב המזונות. בתארי אינטרנט ואפליקציות ייעודיות.

סיבים תזונתיים

צריכת סיבים תזונתיים עשויה לשפר את התגובה הגליקמית שלאחר הארוחה ואת רמות הכולסטרול-LDL בדם, להגביר את תחושת השובע ולהשפיע לטובה על פעילות מערכת העיכול. ההמלצות לצריכת סיבים לאנשים עם סוכרת דומות לאלו של כלל האוכלוסייה, ועומדות על 14 גרם סיבים ל-1,000 קק"ל ביום (20-35 גרם ביום).

ההמלצה לצריכת מזונות עתירי סיבים תזונתיים צריכה להיות מותאמת באופן אישי לכל מטופל, תוך התחשבות בתסמינים במערכת העיכול (כמו גזים או שלשולים), יכולת הלעיסה והשפעה על ספיגת תרופות ותוספי תזונה (למשל אלטרסקין או ברזל), כמו גם היבטים כלכליים.

אינדקס גליקמי ועומס גליקמי

מדדים אלה משמשים להערכה של מידת העלייה ברמות הסוכר בדם לאחר אכילת מזונות המכילים פחמימות. באופן כללי, מומלץ להעדיף מזונות עם אינדקס גליקמי נמוך (כמו קטניות ודגנים מלאים), אולם, מהידע הקיים כיום והמלצות שונות של ארגוני הסוכרת המובילים בעולם, עולה כי לא ניתן להסתמך על ערכי האינדקס הגליקמי ללא ניטור של רמות הסוכר. על כן מומלץ לבדוק את ההשפעה הגליקמית האישית של מזונות שונים כאמצעי לאיזון טוב יותר של רמות הסוכר בדם וכך ליצור "אינדקס גליקמי אישי".

מחתיקים במזון ומוצרי דיאט או ללא סוכר

בתעשיית המזון משתמשים במספר סוגים של ממתקים.

ממתקים ללא ערך קלורי: סטיביה, אצסולפם-K, אספרטיים, נאוטיים, סכריין, סוכרלוז, ציקלמט, טאומטיין ונאוהספרידיין. אינם מכילים פחמימות.

ממתקים רב-כהלים: מלטיטול, מניטול, סורביטול, קסיליטול, איזומלט, לקטיטול (נקראים גם סוכרים אלכוהוליים או פוליאולים). גורמים אמנם לתגובה גליקמית נמוכה מזו של סוכרוז, אך עדיין נחשבים בספירת הקלוריות והפחמימות. צריכת כמויות גדולות של רב-כהלים עלולה לגרום לכאבי בטן ושלשולים.

ממתקים טבעיים: סירופ תירס, פרוקטוז, דבש, מולסה, דקסטרוז, מלטוז. מכילים קלוריות ופחמימות בכמות דומה לזו של סוכרוז, ולכן אינן להם יתרון באיזון הסוכרת.

ההדרכה התזונתית צריכה לכלול התייחסות לשילוב מזונות המכילים סוכר בתפריט, כמו גם התייחסות למוצרי מזון דיאט מסוגים שונים ולמזונות ללא סוכר. כמו כן רצוי להסביר את המשמעות של תו אי"ל (האגודה הישראלית לסוכרת) המופיע על מוצרי מזון שונים.

חלבונים

מומלץ שמקור החלבון בתזונה יהיה ממזונות דלי שומן כמו: קטניות, נתחים רזים של בשר בקר, הודו ועוף, דגים, ומוצרי חלב דלי שומן.

החלבון כמעט ואינו משפיע על רמות הסוכר בדם, אולם הוא מגרה את הפרשת האינסולין מהבלב. לכן מזון עשיר בחלבון אינו יעיל לטיפול בהיפוגליקמיה או כחלק מארוחה לפני השינה למניעת היפוגליקמיה לילית. במקרים של נפרופתיה סוכרתית יש להתאים את צריכת החלבון לדרגת הפגיעה הכלייתית.

שומנים

סוג השומן חשוב יותר מאשר כמות השומן בתזונה. באופן כללי, מומלץ להימנע ככל האפשר מצריכת שומן מסוג טרנס המצוי בעיקר במאפים, מוצרי בצק קפואים ומזונות מעובדים. מומלץ להגביל את הצריכה של שומן רווי, המצוי בעיקר במוצרי חלב עתירי שומן ובבשרים שמנים. יש להעדיף שומנים מהצומח, במיוחד שומן חד בלתי רווי, המצוי בעיקר בשמן זית, טחינה, שקדים, בוטנים, אגוזי לוז ואבוקדו. מומלץ לאכול פעמיים בשבוע דגים כמו סלמון, סרדינים וטונה, כמקור לחומצות שומן מסוג אומגה 3.

אלכוהול

שתיית משקאות אלכוהוליים המכילים פחמימות כמו בירה וליקר עלולה לגרום לעלייה ברמות הסוכר. יחד עם זאת, שתיית אלכוהול בקרב מטופלים באינסולין או בתרופות המגבירות את הפרשת האינסולין מהבלב עלולה לגרום להיפוגליקמיה. זאת מכיוון שהאלכוהול חוסם את שחרור הגלוקוז מהכבד ומפריע לפעילות ההורמונים המתנגדים לאינסולין בזמן היפוגליקמיה. על כן חשוב להדריך לשתיה בטוחה של אלכוהול:

- להגביל את צריכת האלכוהול לעד 2 מנות ביום לגברים ולעד מנה ביום לנשים (מנה מכילה 15 גרם אלכוהול, למשל: 330 מ"ל בירה, 150 מ"ל יין, 40 מ"ל ויסקי).
- יש לשתות אלכוהול יחד עם אוכל שמכיל פחמימות.
- אין להחשיב את האלכוהול כפחמימות בקביעת מינון האינסולין (יחד עם זאת יש להתחשב בערך הקלורי - 7 קק"ל גרם אלכוהול, כ-100 קק"ל למנה).
- חשוב להקפיד לאכול לפני השינה כאשר שותים אלכוהול בערב.

תוספי תזונה וצמחי מרפא

כאשר הצריכה התזונתית מספקת ואין חסרים תזונתיים, בדרך כלל אין צורך בתוספי תזונה. בנוסף, אין הוכחות ליעילות של תוספת ויטמינים ו/או מינרלים ו/או צמחי מרפא בשיפור האיזון הגליקמי, בהתפתחות סיבוכים מטבולים ובהורדת הסיכון למחלות לב וכלי דם.

על כן מומלץ לאנשים עם סוכרת לקבל את הוויטמינים והמינרלים מהמזון, בהתאם להמלצות לכלל האוכלוסייה. אם המטופל נוטל צמחי מרפא ו/או תוספי תזונה יש להתחשב בתופעות לוואי וביחסי הגומלין עם הטיפול התרופתי.

כמות ותזומן הארוחות במהלך היום

אחת הגישות התזונתיות הנחקרות בשנים האחרונות, בהקשר של שיפור הבריאות המטבולית וירידה במשקל, היא מניפולציה במספר הארוחות במשך היום, בתזומן שלהן ובהרכבן.

למשל, במחקר שנערך על מספר מועט של משתתפים עם סוכרת מסוג 2 נמצא כי סדר ארוחות, שכלל ארוחת בוקר גדולה (המכילה כ-50% מסך האנרגיה היומית), ארוחת צהריים בינונית וארוחת ערב קטנה, הפחית את רמות הסוכר לאחר שלוש הארוחות במהלך היום, והגביר את הפרשת האינסולין ו-GLP-1 (כהשוואה לארוחת בוקר קטנה, ארוחת צהריים בינונית וארוחת ערב גדולה, באותה כמות אנרגיה יומית).

צום לסירוגין הוא גישה המאופיינת בפרקי זמן משתנים של התנודות מבחירה ממזון ומשתייה (למעט מים). מחקרים קליניים שנערכו בתחום זה בבני אדם הם מועטים ומוגבלים, ואין מחקרים שברקו את ההשפעות של סגנון אכילה זה לטווח הארוך.

על כן מוקדם להסיק שגישות אלה עדיפות על אחרות או לצאת בהמלצות תזונתיות גורפות בהקשר הזה.

התאמת התזונה לטיפול תרופתי או טיפול באינסולין

הטיפול התרופתי ו/או הטיפול באינסולין דורשים התאמה תזונתית נוספת, מעבר לעקרונות הכלליים שסוכמו עד כה. כחלק מהטיפול התזונתי, חשוב לוודא כי המטופל נוטל את התרופות או מזריק את האינסולין במינונים המומלצים ובזמנים המתאימים לארוחות ולפעילות הגופנית.

טיפול באקרוז ומטפורמין

תרופות אלו נוטלים עם הארוחה או מיד לאחריה, על קיבה מלאה, והן אינן מסכנות בהיפוגליקמיה כתרופה יחידה. ניתן לאכול מספר גמיש של ארוחות במשך היום וארוחות ביניים אינן הכרחיות.

תתכן ירידה ברמות ויטמין B12 בעקבות שימוש ממושך במטפורמין, לכן יש לנטר את רמות הוויטמין בדם ולהמליץ על נטילת תוסף במקרה הצורך.

אקרוז מונע ספיגה של דו-סוכרים, על כן, במקרה של היפוגליקמיה אין לצרוך דו-סוכר (כמו סוכרוז), אלא חד-סוכר (כמו גלוקוז).

טיפול בסולפונילאוראה ורפגליניד

תרופות אלו נוטלים כ-15 דקות לפני הארוחה והן עלולות לגרום להיפוגליקמיה, על כן חשוב להקפיד על ארוחות קבועות וסדירות, הומתאמות לזמני נטילת התרופה. מומלץ לאכול ארוחות מסודרות, ובהתאם לרמות הסוכר בדם לקבוע אם יש צורך בארוחות ביניים ובארוחה לפני השינה.

נובונורם היא תרופה בעלת פעילות קצרת טווח, שנלקחת לכיסוי ההשפעה של הארוחה (במיוחד של כמות הפחמימות בארוחה) על רמות הסוכר. כל שינוי בכמות הפחמימות בארוחה חייב להיות מלווה בהתאמת המינון התרופתי. על כן חשוב מאוד לנטר את רמות הסוכר בדם להתאמת הטיפול.

טיפול במעכבי DPP-4, מסייעי GLP-1 (Agonists) ומעכבי SGLT2

טיפול בתרופות אלה לא דורש התאמה תזונתית מיוחדת. יש להקפיד ליטול את התרופות בשעות קבועות ולאכול לפי ההמלצות לתזונה מתאימה לסוכרת.

תרופות מסוג GLP-1 גורמות להאטה בקצב התרוקנות הקיבה, לכן הן אינן מתאימות לאנשים שסובלים מגסטרופרזיס.

טיפול באינסולין

אנשים עם סוכרת מטופלים באינסולין חייבים להתייחס לכמות הפחמימות הנאכלת בכל ארוחה, אם בהקפדה על כמות קבועה של פחמימות, או בהתאמת מינון האינסולין לכמות הפחמימות. במקרים בהם מזריקים מינון קבוע של אינסולין או שמזריקים אינסולין לפי רמות הסוכר לפני הארוחה, יש להקפיד לאכול כמות פחמימות קבועה בארוחה. בטיפול באינסולין קצר טווח מסוג אקטרפיד או רגולר, יש להקפיד לאכול גם ארוחות ביניים כשעתיים-שלוש לאחר הזריקה.

טיפול באינסולין בשיטת בזאל בולוס

שיטת טיפול זו מאפשרת גמישות בזמני ארוחות ובתכולת הפחמימות בארוחה. בשיטה זו מתאימים את מינון האינסולין הקצר לפני הארוחה לכמות הפחמימות הנאכלת בארוחות ולרמות הסוכר בדם. לצורך חישוב מינון האינסולין משתמשים ביחס אינסולין לפחמימות ובגורם תיקון. שיטה זו דורשת ניטור סוכר תכוף יותר עד למציאת מינוני האינסולין המתאימים, ולאורך כל זמן הטיפול.

טיפול במשאבת אינסולין

השימוש במשאבת אינסולין יכול לשפר את איוון הסוכרת ואת איכות החיים, מאחר וניתן להשיג את היעדים של רמות הסוכר גם אם אוכלים ארוחות בזמנים שונים ועם כמויות משתנות של פחמימות. מינון האינסולין בבולוס עבור הארוחה נקבע בהתאם לשני גורמים: גורם תיקון או גורם הרגישות לאינסולין; וכמות הפחמימות הנאכלת בארוחה (ספירת פחמימות). קביעת מינוני האינסולין בבולוס חייבת להיות מותאמת באופן אישי מאחר ולאנשים שונים יכול להיות יחס שונה של אינסולין לפחמימות בשעות שונות של היממה, לפני או אחרי פעילות גופנית או בעקבות שינויים במשקל הגוף. יש אנשים שצריכים להתחשב גם בכמות החלבון ו/או השומן ו/או הסיבים התזונתיים בארוחה. ההמלצות התזונתיות צריכות להינתן על ידי דיאטנית, המתמחה בטיפול בסוכרת ובמשאבות אינסולין.

טיפול תזונתי למניעה וטיפול בסיבוכי הסוכרת היפוגליקמיה

היפוגליקמיה (רמות סוכר נמוכות מ-70 מ"ג/ד"ל) עלולה להופיע במטופלים באינסולין או בתרופות המגבירות את הפרשת האינסולין.

באופן כללי, גלוקוז (15-20 גרם) הוא הטיפול המועדף בהיפוגליקמיה (לאדם בהכרה). כ-15 דקות לאחר הטיפול יש למדוד את רמות הסוכר ובמידה וההיפוגליקמיה נמשכת, יש לחזור על הטיפול. כשרמות הסוכר עולות לטווח התקין מומלץ לצרוך מזון המכיל פחמימות כדי למנוע ירידה נוספת ברמות הסוכר. מומלץ להתאים את הטיפול בהיפוגליקמיה באופן אישי למטופל על פי הניסיון שלו בעבר, הטיפול שהוא מקבל והאופן בו הוא מנטר את רמות הסוכר.

מחלות לב וכלי דם וגורמי הסיכון שלהן

איוון הסוכרת צריך להיות טוב ככל הניתן וללא אירועי היפוגליקמיה. במטופלים לא מאוזנים יש לשאוף לאיוון רמות הסוכר באופן איטי והדרגתי.

מומלץ לשמור על משקל גוף תקין ולרדת במשקל בצורה מתונה.

במטופלים עם יתר לחץ דם מומלצת דיאטת DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) העשירה בירקות, פירות, מוצרי חלב דלי שומן, דגנים מלאים, דגים, עוף ואגוזים, יחד עם הגבלה לצריכת הנתרן לעד 2,300 מ"ג/יום. הפחתת צריכת הנתרן עד ל-1,500 מ"ג/יום מומלצת לאנשים מעל גיל 50 עם יתר לחץ דם או מחלת כליות כרונית. במטופלים עם דיסליפידמיה יש להקפיד במיוחד על ההמלצות לצריכת סוגי השומן השונים.

נפרופתיה סוכרתית

הגבלה של צריכת החלבון בתזונה אינה משפיעה על דרגת הנפרופתיה ואינה משפרת את האיוון הגליקמי או את גורמי הסיכון למחלות לב, על כן אין המלצה להגבלת חלבון מתחת לצריכה הרגילה על פי ה-DRI. הטיפול התזונתי צריך להיות מותאם לדרגת הפגיעה הכלייתית. יש צורך בהתאמה מדויקת של התפריט על ידי דיאטנית,

מבחינת כמות והרכב החלבונים, כדי לא להגיע למצב של חסרים תזונתיים או תת-תזונה. באי ספיקת כליות מתקדמת יש צורך להתייחסות בתזונה לרמות אשלגן וכן לתכולת הזרחן של מאכלים שונים. חשוב שחולים המטופלים בדיאליזה ימצאו במעקב תזונתי צמוד על ידי דיאטנית המתמחה בטיפול במצב מורכב זה.

גסטורפוזיס

גסטורפוזיס מתאפיינת בהאטת התרוקנות הקיבה ועלולה לגרום להאטת פירוק המזון ומעבר הגלוקוז לדם. התסמינים הקליניים מופיעים בדרגות חומרה שונות ומתבטאים בתחושות מלאות ושובע מוקדמות, ירידה בתאבון, אי נוחות במערכת העיכול, גזים, בחילות והקאות. יש להעריך את השפעת התסמינים על איון הסוכרת, ולהתאים את הטיפול התרופתי או האינסולין.

ההמלצות התזונתיות כוללות: לעיסה ממושכת, ארוחות קטנות ודלות שומן לעתים תכופות, התאמת כמות הסיבים למניעת גזים ותת-ספיגה, צריכת מזונות רכים ונוזליים ותוספת מוצקים רק כאשר קיימת הקלה בתסמינים הקליניים.

סיכום

כל מטופל עם סוכרת צריך לקבל הדרכה תזונתית מדיאטנית מיד עם גילוי הסוכרת ובאופן מתמשך, כחלק מהמעקב השגרתי.

למטופל יש תפקיד מרכזי בהיענות לטיפול ובהחלטות הרפואיות ועל כן המטרות התזונתיות צריכות להיקבע בשיתוף פעולה ולהיות מותאמות לכל אחד ואחת באופן אישי.

בעתיד, נראה שניתן יהיה להתאים את התזונה באופן אישי גם על פי מאפיינים גנטיים וגם בהתאם להרכב המיקרופלורה במעי. לפיכך, על הדיאטנית לשמש מקור מידע זמין ומעודכן, לחנך את המטופל לעצמאות ולהעצימו בכל שלב במעגל חייו. חשוב שהטיפול ינתן על ידי דיאטנית בעלת ניסיון ומיומנות בטיפול בסוכרת ובטכנולוגיות החדשות.

ד"ר מיכל גילאון קרן, דיאטנית, מרכז שניידר לרפואת ילדים בישראל והמועצה הלאומית לסוכרת

עינת חזור בקר, דיאטנית, DMC מרכז רפואי לטיפול בסוכרת

גילה פיימן, דיאטנית, מרכז שניידר לרפואת ילדים בישראל והמועצה הלאומית לסוכרת

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. American Diabetes Association. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care*. 2019;42:S46-S60.
2. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, Forouhi NG, Misra A, Mohan V, Taylor R, Yancy W. Dietary and nutritional approaches for prevention and management of type 2 diabetes. *BMJ*. 2018;361:k2234.
3. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, Peters C, Zhyzhneuskaya S, Al-Mrabeh A, Hollingsworth KG, Rodrigues AM, Rehackova L, Adamson AJ, Sniehotta FF, Mathers JC, Ross HM, McIlvenna Y, Stefanetti R, Trenell M, Welsh P, Kean S, Ford I, McConnachie A, Sattar N, Taylor R. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2018;391:541-51.
4. Sun Y, You W, Almeida F, Estabrooks P, Davy B. The Effectiveness and Cost of Lifestyle Interventions Including Nutrition Education for Diabetes Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Acad Nutr Diet*. 2017;117:404-21.
5. Møller G, Andersen HK, Snorgaard O. A systematic review and meta-analysis of nutrition therapy compared with dietary advice in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2017;106:1394-400.
6. Jakubowicz D, Wainstein J, Landau Z, Raz I, Ahren B, Chapnik N, Ganz T, Menaged M, Barnea M, Bar-Dayan Y, Froy O. Influences of Breakfast on Clock Gene Expression and Postprandial Glycemia in Healthy Individuals and Individuals With Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2017;40:1573-9.
7. Patterson RE, Sears DD. Metabolic Effects of Intermittent Fasting. *Annu Rev Nutr*. 2017;37:371-93.
8. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2016 Executive Summary. *Endocr Pract*. 2016;22:84-113.
9. Franz MJ. Diabetes Nutrition Therapy: Effectiveness, Macronutrients, Eating Patterns and Weight Management. *Am J Med Sci*. 2016;351:374-9.
10. Headland M, Clifton PM, Carter S, Keogh JB. Weight-Loss Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Intermittent Energy Restriction Trials Lasting a Minimum of 6 Months. *Nutrients*. 2016;8:6.
11. Balk EM, Earley A, Raman G, et al. Combined Diet and Physical Activity Promotion Programs to Prevent Type 2 Diabetes Among Persons at Increased Risk: A Systematic Review for the Community Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2015;163:437-51.
12. Zeevi D, Korem T, Zmora N, et al. Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses. *Cell*. 2015;163:1079-94.
13. Jakubowicz D, Wainstein J, Ahren B, Bar-Dayan Y, Landau Z, Rabinovitz HR, Froy O. High-energy breakfast with low-energy dinner decreases overall daily

14. hyperglycaemia in type 2 diabetic patients: a randomised clinical trial. *Diabetologia*. 2015;58:912-9.
15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2014. *Diabetes Care*. 2014;37:S14-S80.
16. Franz MJ, Boucher JL, Evert AB. Evidence-based diabetes nutrition therapy recommendations are effective: the key is individualization. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014;7:65-72.
17. Merlotti C, Morabito A, Pontiroli AE. Prevention of type 2 diabetes; a systematic review and meta-analysis of different intervention strategies. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:719-27. Palermo A, Maggi D, Maurizi AR, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus: is it feasible? *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30:4-12.
18. Neumiller JJ, Nwankwo R, Verdi CL, Urbanski P, Yancy WS Jr; American Diabetes Association. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36:3821-42.
19. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34:3035-87.
20. Mechanick JL, Marchetti AE, Apovian C, et al. Diabetes-specific nutrition algorithm: a transcultural program to optimize diabetes and prediabetes care. *Curr Diab Rep*. 2012;12:180-94.
21. Franz MJ, Powers MA, Leontos C, et al. The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2 diabetes in adults. *J Am Diet Assoc*. 2010;110:1852-89.
22. Look AHEAD Research Group, Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 2010 ;170:1566-75.
23. Franz MJ, Boucher JL, Green-Pastors J, et al. Evidence-based nutrition practice guidelines for diabetes and scope and standards of practice. *J Am Diet Assoc*. 2008;108:S52-8.
24. American Diabetes Association. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2008;31:S61-S78.
25. Nield L, Moore HJ, Hooper L, et al. Dietary advice for treatment of type 2 diabetes mellitus in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;18:CD004097.

חשוב לזכור - הטיפול התזונתי בסוכרת

1. למניעת סוכרת מומלצת תוכנית התערבות מובנית לשינוי אורח החיים, הכוללת ירידה מתונה במשקל (כ-7% מהמשקל ההתחלתי) על ידי הפחתת הצריכה הקלורית וביצוע פעילות גופנית במשך 150 דקות בשבוע. אפשרות יעילה נוספת היא היצמדות לדיאטה ים-תיכונית.
2. יש להתאים תפריט אישי, מגוון ומאוזן להשגת מטרות הטיפול בסוכרת והגברת ההיענות לטיפול. יש להתאים את התפריט לסוג הטיפול בסוכרת ולצרכים התזונתיים המשתנים במעגל החיים, תוך שמירה על ההנאה שבאכילה.
3. מומלץ לשמור על משקל גוף בריא וירידה במשקל בהתאם לצורך.
4. מומלץ לאכול דגנים מלאים וסיבים תזונתיים, מגוון ירקות ופירות, קטניות, שמנים מהצומח, אגוזים, מוצרי חלב דלי שומן, דגים, נתחים רזים של בשר בקר, עוף והודו.
5. מומלץ להפחית את צריכת השומן הרווי, להימנע מצריכת שומן טרנס (שומן צמחי מוקשה) ולהגביל את צריכת הנתרן לעד 2,300 מ"ג ביום.
6. בתכנון הארוחות במשך היום יש לשים דגש על חלוקה מתאימה של פחמימות בכל ארוחה בהתאם לפעילות הגופנית ולטיפול התרופתי או האינסולין.
7. יש להכיר מזונות עשירים בפחמימות, מנות תחליף של פחמימות, ולהעריך את כמות הפחמימות הנאכלת בארוחות.
8. יש להכיר את סוגי הממתיקים, טבעיים ומלאכותיים, ולהתייחס למוצרי דיאט או המוצרים ללא סוכר.
9. יש להכיר את הסימון התזונתי ולדעת לקרוא תוויות מזון.
10. כל אדם עם סוכרת צריך לקבל טיפול תזונתי מדיאטנית, רצוי דיאטנית עם ידע ומיומנות בתחום הסוכרת, מיד עם אבחון הסוכרת ולכל משך המחלה.

פעילות גופנית וסוכרת

ד"ר דליה נבות-מינצה, ד"ר טל שילה, פרופ' נעמה קונסטנטיני

פעילות גופנית (פ"ג) מהווה מרכיב מרכזי בטיפול בסוכרת מכל הסוגים ובמניעת סוכרת מסוג 2. עיסוק קבוע בפ"ג מסייע בשליטה על רמות הגלוקוז בדם, מפחית רמת המוגלובין מסוכרר (HbA1c) ומעלה רגישות לאינסולין. בנוסף, עיסוק בפ"ג סדירה מונע מחלות לב וכלי דם, משפר את השליטה בלחץ הדם ובכמות שומני הדם, תורם לירידה ולשמירה על המשקל ומשפר את איכות החיים, מצב הרוח והיכולת התפקודית של חולי הסוכרת. למרות היתרונות המוכחים של העיסוק בפ"ג, מרבית חולי הסוכרת אינם פעילים. חשוב להתאים את סוג הפעילות, עוצמתה ומשכה תוך התחשבות במצבו, ביכולתו, בטיפול התרופתי ובהעדפותיו של כל חולה.

בפרק זה נציג את הפעילות המומלצת למניעה ולטיפול בסוכרת, נתייחס לסוגיית הבדיקות המקדימות הדרושות ונפרט עקרונות למתן תכנית פעילות מתאימת.

פעילות גופנית ורמות הסוכר בדם

בזמן מנוחה קליטת הגלוקוז לשריר נעשית בעיקר בהשפעת אינסולין. בעת פעילות כיווץ השריר עצמו גורם לעלייה בקליטת הגלוקוז עד פי 15. קליטת הגלוקוז תלויה בכיווץ לשריר נשאר תקינה גם כאשר הקליטה תלויה האינסולין פגומה (עמידות לאינסולין, סוכרת מסוג 2). קליטת הגלוקוז לשריר נותרת גבוהה עד מספר שעות לאחר סיום הפעילות כתלות בעצימות. אימון בודד גורם לשיפור בפעילות האינסולין והסבילות לגלוקוז למשך 24 עד 72 שעות ופ"ג כנגד התנגדות מביאה לירידה ברמת הגלוקוז בדם ל-24 שעות לפחות¹.

בחולי סוכרת מסוג 2 קיימת ירידה ברגישות לאינסולין, ככל הנראה בשל ירידה בתפקוד קולטנים וטרנספורטרים של גלוקוז, פגיעה בתפקוד אנזימתי תוך תאי, ירידה יחסית בניצול חומצות השומן בשריר ובתצרוכת חמצן מירבית (VO_{2max}). בתגובה לפעילות סדירה משתפרים הרגישות לאינסולין, השליטה ברמות הגלוקוז בדם וניצול חומצות השומן בשריר^{2,1,3}.

פעילות גופנית לחניעת סוכרת

פ"ג סדירה מפחיתה את הסיכון לסוכרת ולתסמונת מטבולית^{4,5,6}. במחקר DPP (Diabetes Prevention Program) נמצא כי שינוי באורח החיים שכלל 150 דקות פעילות בעצימות בינונית בשבוע והפחתה במשקל, במשך 2.8 שנים בממוצע, הביא לירידה של 58% בסיכון לפתח סוכרת בקרב הלוקים באי-סבילות לגלוקוז⁷.

בתקופת המעקב אחר מטופלים אלו במחקר ה-DPPPOS (Diabetes Prevention Program Outcomes Study) נמצא כי השפעת השינוי באורח החיים נשמרה במהלך עשר שנים לפחות, פ"ג דחתה הופעת סוכרת בארבע שנים בעוד שמטפורמין (metformin) דחה את הופעתה בשנתיים בלבד^{8,1}.

במחקרים התערבותיים נוספים נמצא כי הסיכון לפתח סוכרת פחת ב-40%-60% בקרב אנשים הסובלים מהפרעה ברמת הגלוקוז בצום שביצעו שינוי באורח חיים⁹.

קיימות עדויות לכך שפ"ג במהלך ההיריון יכולה להפחית סיכון לסוכרת הריונית¹.

אי לכך, לסובלים מטרום סוכרת, כלומר, הפרעה ברמת הגלוקוז בצום (Impaired Fasting Glucose, IFG), הפרעה בסבילות לגלוקוז (Impaired Glucose Tolerance- IGT) ואלה שנמצאו בדמם רמות HbA1c בערכים שבין 5.7% ל-6.4% מומלץ לעסוק בפ"ג סדירה בעצימות בינונית (טבלה 1) למשך 150 דקות בשבוע לפחות, בשילוב עם תוכנית תזונה הכוללת הפחתה קלורית והפחתה בתצרוכת השומן⁷, בדומה למומלץ לכלל האוכלוסייה⁴.

פעילות גופנית וסוכרת

פעילות גופנית מהווה מרכיב חיוני בטיפול בסוכרת ומשפרת את איזון הסוכרת. פ"ג למשך שמונה שבועות מפחיתה HbA1c ב-0.66% בממוצע¹⁰. במטא-אנליזה מטעם האיגוד הקרדיולוגי האמריקאי (American Heart Association) נמצא שעיסוק בפ"ג מוריד HbA1c ב-0.8% בממוצע. שיפור זה, משמעותו דומה לזו של טיפול תרופתי בהפחתת הסיכון לסיבוכי סוכרת. פ"ג משפרת איזון גליקמי, רגישות לאינסולין ופרופיל שומנים גם ללא ירידה במשקל או הפחתה באחוזי השומן בגוף. עיסוק סדיר בפ"ג מפחית את הסיכון של חולי סוכרת ללקות במחלת לב כלילית ובאירוע מוחי ולעומת זאת, חוסר פעילות קשור לעלייה בתמותה מוקדמת בקרב חולי סוכרת מסוג 2^{11,12}. במחקר (Look Ahead Action for Health in Diabetes) שהוא המחקר הגדול ביותר שבוצע עד כה ובדק השפעה של שינוי באורח חיים על חולי סוכרת, לא הודגמה הפחתה ב-CVD. עם זאת, בקבוצת ההתערבות לשינוי באורח חיים נמצא שיפור בכושר הגופני, בשליטה ברמות הגלוקוז ברם, בלחץ הדם וברמות שומני הדם וכן בירידה ובשימור משקל. חולים בקבוצת ההתערבות נזקקו לפחות תרופות, סבלו פחות מדום נשימה בשינה, מנפרופתיה, מרטינופתיה, מהפרעה בתפקוד המיני, מדיכאון, מהפרעות בשליטה על מתן שתן ומכאבי ברכיים ושימור יכולת ניידות טובה יותר. שינוי באורח החיים הביא לאיכות חיים טובה יותר ולעלויות בריאות נמוכות יותר¹³.

מה צריך לבדוק לפני מתן המלצה/מרשם לפעילות לחולה סוכרת?

היתרונות בעיסוק בפ"ג בסוכרת עולים על הסיכון הכרוך בה¹⁴. הדאגה העיקרית היא לגבי קיום מחלה כלילית סמויה¹¹. קיימות המלצות שונות לגבי הבריקות הנחוצות בטרם יתחיל חולה הסוכרת לעסוק בפעילות סדירה. בשנים האחרונות, עם העלייה בהכרה ביתרונות הפעילות הגופנית והיעדר הוכחות ברורות לכך שסקירה מוקדמת מונעת אמקרי מוות הקשורים למאמץ, קיימת נטייה להפחית ברריות לבריקות טרום פעילות וזאת כדי להוריד מחסומים ולאפשר ליותר חולים לעסוק בפ"ג.

בעדכון הנחיות לגבי הערכה טרום פעילות שפורסמו מטעם ה-ACSM (American College of Sport Medicine) ב-2015¹⁵, הומלץ להתחשב ב: 1. רמת פ"ג נוכחית אותה מבצע המטופל. 2. בקיומם של תסמינים, סימנים או מחלת לב וכלי דם (לבבית, מוחית, פריפרית) ו/או מחלה מטבולית ו/או מחלת כליות, 3. בעצימות הפעילות אותה מעוניין המטופל לבצע. ה-ACSM אינו ממליץ יותר להתחשב בגורמי סיכון לצורך סקירה טרום פעילות¹⁵. במסגרת הנחיות הוצע ש:

1. מי שפעיל גופנית על בסיס קבוע ואין לו מחלה קרדיוסקולרית, מטבולית או כלייתית, יכול להמשיך להתאמן ללא הערכה נוספת.
2. מי שפעיל ואסימפטומטי אך חיובי למחלה קרדיוסקולרית, מטבולית או כלייתית ומי שקיים אורח חיים יושבני חייב בהערכה אם מעוניין לבצע פעילות גופנית מעבר לעצימות בינונית.
3. מי שקיים אורח חיים יושבני ויש לו מחלה קרדיוסקולרית, מטבולית או כלייתית חייב בהערכה¹⁵.

מחברי מסמך ההנחיות של ADA מנובמבר 2016 סוברים כי הנחיות ה-ACSM העדכניות שמרניות מדי. מחברי המסמך מציינים כי אין כיום בנמצא ראיות לכך שבדיקת סקירה כלשהי אצל חולי סוכרת ללא תסמינים מחוייבת ולכן אינם ממליצים על בדיקה רפואית לחולי סוכרת א-תסמיניים המטופלים בהתאם להנחיות העדכניות ומתכוונים להתחיל לעסוק בפ"ג קלה-בינונית, כמו הליכה מהירה או פעילות כחלק מחיי היום-יום¹³. עם זאת, לחלק מהחולים, המתכננים לבצע פעילות בעצימות גבוהה או המצויים בסיכון גבוה יותר, יכולה הפניה להערכת רופא והחלטה לגבי ביצוע מבחן מאמץ, להועיל¹³.

על פי מסמך העמדה של ADA מ-2019 סקירה רוטינית אינה מומלצת¹⁰. אין פרוטוקול ברור להערכה טרום פעילות בחולה סוכרת אסימפטומטי ועל הרופא להפעיל שיקול דעת קליני באמצעות אנמנזה רלוונטית והערכת גורמי סיכון. בהנחיות קליניות מטעם האיגוד הקרדיולוגי הישראלי, שפורסמו לאחרונה ב-2008 הומלץ לבצע אנמנזה ובדיקה טרום פעילות ולהפנות למבחן מאמץ בהתאם להערכת גורמי הסיכון ועצימות הפעילות המתוכננת, בינונית או גבוהה^{16,17}. בכל מקרה יש לעודד חולים המצויים בסיכון גבוה להתחיל בפעילות בעצימות נמוכה ולפרקי זמן קצרים ולהעלות את העצימות והמשך בהדרגה. על הרופא לבדוק קיום של בעיות היכולות להוות הורית נגד לפעילויות מסוימות או לחשוף את החולה לפגיעות, דוגמת יל"ד שאינו נשלט, נירופתיה אוטונומית קשה, נירופתיה היקפית קשה או היסטוריה של כיבים ברגליים ורטינופתיה שגשוגית לא יציבה. יש להתחשב בגיל וברמת הפעילות והכושר הגופני של החולה. לבירור מחלת כלי דם כליליים (CAD) מקיף יותר, מועדים חולים שלהם תלונות לבביות אופייניות או לא-אופייניות

ומי שתרשים האק"ג שלו במנוחה אינו תקין. מומלצת הערכה שנתית של גורמי הסיכון למחלת לב וכלי דם (CVD) בכל חולה סוכרת. איזון מיטבי של גורמי סיכון ל-CVD מומלץ בכל מקרה. בחולי סוכרת להם מחלה קרדיוסקולרית ידועה ניתן להתוות פעילות גופנית מומלצת במכון שיקום לב. לחילופין ניתן להשלים בדיקת cardiopulmonary exercise test (CPET) לשם קביעת הטווח המומלץ לפעילות. בדיקה זו עדיפה על מבחן מאמץ עם אק"ג בלבד¹⁸.

מעקב מומלץ אחר חולה סוכרתי העוסק בפ"ג סדירה

מומלץ להעריך כל חולה סוכרת אחת לשנה¹⁹. לחולים המטופלים באינסולין ובתרופות היפוגליקמיות מומלץ לשמור על משטר ארוחות קבוע ועל שעה קבועה ביום בה מבוצעת הפעילות ולבדוק את רמת הגלוקוז לפני הפעילות ואחריה, בעיקר בתחילת העיסוק בפ"ג. ביצוע פעילות מדי יום ולא רק מספר פעמים בשבוע מקל על התכנון¹², משמר את השיפור בקליטת הגלוקוז כשריר ואת הרגישות לאינסולין¹¹. בכל מקרה מומלץ לבצע פ"ג כל יומיים לפחות כדי לשמור את השיפור ברגישות לאינסולין¹³.

הפעילות המומלצת

בהנחיות הממשל האמריקאי לכלל האוכלוסייה⁴ מומלץ לאנשים מעל גיל 18 לעסוק בפעילות גופנית בעצימות בינונית 150 דקות בשבוע או בפעילות בעצימות גבוהה 75 דקות בשבוע או בכל שילוב בין השתיים. בנוסף מומלץ עיסוק בפעילות לחיזוק שרירים המערכת את כל קבוצות השרירים הגדולות פעמיים או יותר בשבוע. אימוני התנגדות הביאו להפחתה ברמות HbA1c באותה המידה או יותר בהשוואה לאימונים אירוביים בחולי סוכרת מבוגרים¹⁰.

באוכלוסייה קשישה סוכרת קשורה לירידה בכוח שריר, איכות שריר נמוכה ואובדן מואץ של מסת שריר הגורמים לסרקופניה, ירידה תפקודית ושבריריות. גם באוכלוסייה קשישה יש לעודד פעילות גופנית סדירה עבור מי שמסוגל ובכלל זה פעילות אירובית ודגש מיוחד על אימוני כוח למניעת סרקופניה²⁰.

לאנשים הסובלים ממחלות כרוניות מומלץ לבצע אותה פעילות ובאותו היקף ואם אינם יכולים, לעסוק בפעילות כפי יכולתם^{4,10}. פעילות ממושכת או עצימה יותר מביאה לתועלת גדולה יותר^{4,11}. שילוב של אימונים כנגד התנגדות ושל אימונים אירוביים יעיל יותר מעיסוק בכל אחד מסוגי הפעילות בנפרד^{10,11}.

סוג פעילות נוסף שנבדק ונמצא יעיל הוא פעילות עצימה לסיווגין (High-intensity interval training, HIIT)^{12,18}. הכוונה לפעילות מחזורית עצימה שמשכה 1-4 דקות ב-90%-95% מדופק מקסימלי שלאחריה פעילות בעצימות בינונית¹⁸. פעילות כזו נמצאה יעילה בשיפור שליטה גליקמית, כיושר גופני, הרכב גוף, לח"ד סיסטולי ותפקוד הלב גם בהשוואה לאימון אירובי סטנדרטי. פעילות כזו עשויה לקצר את משך האימון ולשפר הענות אך מובן שאינה מתאימה לכל אחד¹⁸.

בנוסף לעיסוק בפ"ג מובנית מומלץ לחולי סוכרת:

1. להעלות את היקף הפעילות הגופנית במסגרת פעילותם היום-יומית. מומלץ להעריך הליכה ברגל או רכיבה על אופניים למקום העבודה, עלייה במדרגות ולא במעלית וכדומה. שימוש במכשירי מדידה דוגמת סופר צעדים (pedometer) מביא להגברה של הפ"ג במהלך היום¹.
2. להמעיט ככל הניתן ביושבות, לקום מדי 30 דקות במקרים בהם נדרשים לשיבה ממושכת¹³ ובאם נדרשים לשבת יותר מ-90 דקות "לשבור" את השיבה בעזרת הפסקות קצרות של עמידה או הליכה¹⁰.
3. חשוב להרגיש כי 150 דקות של פעילות אירובית שבועית מומלצת לצורך השגת היתרונות הבריאותיים. עבור מטופלים המבקשים להפחית משקל או לשמור לאחר ירידה, זמן זה אינו מספיק וההמלצה היא ל-200-300 דקות שבועיות של פעילות אירובית. עבור מטופלים לאחר ניתוח בריאטרי נדרש משך אימון של 60 דקות ביום לפחות²¹.

חניעת סיכונים

יש להימנע ככל הניתן מסיכונים הכרוכים בביצוע פ"ג. המלצות מובאות בטבלה 2.

פעילות בנוכחות רמות סוכר גבוהות או נמוכות

היפרגליקמיה – עלייה ברמת הגלוקוז בדם בעת פעילות שכיחה יותר בחולי סוכרת מסוג 1 אך אפשרית גם בחולי סוכרת

מסוג 2. פ"ג בעצימות גבוהה מאוד למשך קצר מאוד או הרמת משקולות כבדים מעלים את הסיכון להיפרגליקמיה ובעיקר בנוכחות רמת גלוקוז גבוהה מלכתחילה. ביצוע פ"ג בעצימות בינונית בין מקטעי פ"ג בעצימות מירבית וביצוע פעילות אירובית לאחר פעילות מול התנגדות מייצבות את רמת הגלוקוז בדמם של חולי סוכרת מסוג 1. ביצוע פ"ג בעצימות קלה לשרור בסיום האימון ממתנת היפרגליקמיה. במקרים בהם נדרש תיקון מומלץ תיקון רגיל או מופחת למחצית כתלות בתגובה פרטנית לתיקון על מנת להימנע מהיפרגליקמיה^{22,13}.

על פי הנחיות לפעילות לחולי סוכרת מטעם ADA מסוף 2016¹², לא מומלץ להתחיל בפעילות גופנית כאשר רמת הגלוקוז בדם גבוהה מ-250 מ"ג/ד"ל או בנוכחות קטונים בדם (מעל 1.5 מילימול/ליטר)¹³.

היפוגליקמיה – בסיכון להיפוגליקמיה מצויים חולי סוכרת המטופלים באינסולין או בתרופות המעודדות הפרשת אינסולין^{19,10}. בסיכון מיוחד נמצאים בעלי רמות גלוקוז נמוכות או בלתי יציבות בדם הסובלים מסוכרת תקופה ארוכה, חולים עם BMI נמוך ומי שסובל ממודעות לקויה להיפוגליקמיה (Hypoglycemia unawareness)¹¹. ניטור עצמי של רמת הגלוקוז בדם היא השיטה היעילה ביותר למניעת היפוגליקמיה¹¹. על חולה הסוכרת ללמוד להכיר את תגובותיו האישיות ולהתאים את הארוחות ואת הטיפול התרופתי לפעילות אותה הוא מבצע. למטופלים באינסולין או בתרופות המעודדות הפרשת אינסולין מומלץ לבדוק את רמת הגלוקוז בדם לפני ומיד לאחר הפעילות, זאת בעיקר בתקופה הסמוכה לתחילת העיסוק בפ"ג או לאחר שניי בעצימות, במשך או בתדירות הפעילות. לחולי סוכרת המטופלים באינסולין או בתרופות המעודדות הפרשת אינסולין מומלץ לאכול פחמימה (15 גרם)¹ לפני תחילת הפעילות אם רמת הגלוקוז בדמם שווה או נמוכה מ-90 מ"ג%^{9,8}. למי שרמת הגלוקוז בדמו נמוכה מ-70 מ"ג% מומלץ לא להתחיל בפעילות¹³. לחולים שאינם מטופלים בתרופות אלו, אין צורך ככלל לבדוק את רמת הגלוקוז בדם לפני הפעילות¹⁰.

בשל החשש לירידה ברמות הסוכר לאחר פעילות לא מומלץ לבצע את האימון היומי לפני השינה. אם הפעילות אכן מבוצעת כך יש לצרוך תוספת פחמימות¹⁹. הסיכון להיפוגליקמיה קיים במהלך 6-15 השעות שלאחר הפעילות ולפעמים גם עד 48 שעות¹³. הפחתה של כמות האינסולין הבזאלי בכ-20%, הפחתה בבולוס האינסולין של הערב ותוספת מתונה של פחמימות באינדקס גליקמי נמוך יכולים להועיל במניעת היפוגליקמיה לילית. לחולים המשתמשים במשאבת אינסולין ניתן להמליץ להפחית את כמות האינסולין הבזאלי ב-20% למשך 6 שעות לאחר פעילות המבוצעת בערב. ניטור רמות סוכר במהלך הלילה יסייע בזיהוי היפוגליקמיה לילית.

ניטור סוכר רציף (סנסור) הוא דרך נוספת ויעילה לזיהוי שינויים ברמות הסוכר בדם¹³. טכנולוגיית Sensor augmented pump (SAP) בחלק מן המשאבות והחיישנים עשויה להשוות הזלפת אינסולין בזמן או טרם ההגעה להיפוגליקמיה. בחולים המטופלים באינסולין לא מומלץ להזריקו לגפיים לפני פעילות כיוון שיש סיכון שספיגתו תואץ¹⁹.

ביצוע מקטע קצר (כ-10 שניות) של פעילות בעצימות מרבית לפני או בסיום פ"ג בעצימות בינונית יכול להגן מהיפוגליקמיה. ביצוע מקטעים של פ"ג בעצימות גבוהה תוך כדי ביצוע פ"ג בעצימות בינונית יאט את הירידה ברמת הגלוקוז בדם, כמו גם אימון מול התנגדות המבוצע מיד לפני תחילת פ"ג אירובית בעצימות בינונית¹³.

הערות כלליות:

1. לחולי סוכרת מסוג 1 מומלץ לבדוק את רמת הגלוקוז בדם לפני תחילת הפעילות. רמה של 90-250 מ"ג/ד"ל נחשבת מומלצת¹³.

2. משאבת אינסולין לרוב לא מהווה בעיה בזמן פעילות. עם זאת עלולים לחול שינויים בספיגת האינסולין. המשאבה עלולה להפריע מסיבה אסתטית או בספורט מגע¹³. מומלץ שלא להתנתק לפרק זמן שעולה על שעתיים בעת ביצוע פעילות גופנית²³.

שימוש בסנסור Continuous glucose monitoring (CGM) מאפשר מעקב רציף אחר ערכי הסוכר וטיפול מהיר יותר אך תמדי, בשימוש בטכנולוגיה יש אפשרות לקשיים ובעיות טכניות¹³.

פעילות גופנית לסובלים מסיבוכי סוכרת רטינופתיה

לסובלים מרימום רשתית פעיל או לאלה שעברו טיפול לייזר לרשתית לאחרונה לא מומלץ לבצע פ"ג¹⁴. לסובלים מ-severe NPDR=Non Proliferative Diabetic Retinopathy או מ-PDR=Proliferative Diabetic Retinopathy לא מומלץ לבצע פעילות בעצימות גבוהה^{19,10}. ב-PDR לא מומלצות גם ריצה, קפיצה וכדומה אלא פעילות מתונה דוגמת שחיה או הליכה¹². כמו כן לא מומלץ לבצע פעילות המעלה ל"ד, דוגמת הרמת משקולות.

נירופתיה היקפית

לסובלים מנירופתיה היקפית מותר ורצוי^{10,11} לעסוק בהליכה בעצימות בינונית. עליהם לנעול נעליים רחבות שאינן לוחצות על כפות הרגליים ולבדוק את הרגליים מדי יום. לחולי סוכרת שלהם כיבים או פצעים ברגליים לא מומלץ לעסוק בפעילות נושאת משקל¹⁰. מחקר מ-2006 הדגים כי פ"ג קלה-בינונית יכולה לעכב התפתחותה של נירופתיה היקפית¹.

נירופתיה אוטונומית

נירופתיה אוטונומית יכולה להעלות את הסיכון בעת פעילות עקב עלייה בסיכון למחלה קרדיווסקולרית, ירידה בתגובת הלב למאמץ, תת לחץ דם תנחתי, הפרעה בוויסות חום הגוף, ירידה בראיית לילה ושינוי בספיגת פחמימות. על הסובלים מנירופתיה אוטונומית לעבור בדיקה רפואית וברור לבכי לפני שיתחילו בפעילות גופנית בעצימות העולה על זו שהם רגילים לה^{10,11}. בחולים אלה מומלץ להעריך את תגובת הדופק ולחץ הדם לפעילות ולהרגילם להשתמש גם בתחושת הקושי ולא רק בדופק לצורך ויסות עצימות הפעילות^{19,11}.

נפרופתיה ואלבומינוריה

פ"ג יכולה להגביר הפרשת חלבון בשתן. עם זאת, אין הוכחות לכך שפעילות מעלה את קצב ההתקדמות של מחלת כליות סוכרתית ואין כל מגבלה לביצוע כל פעילות גופנית אצל מי שסובלים מנפרופתיה סוכרתית¹⁰. פעילות גופנית בטוחה ואפשרית גם בחולי דיאליזה²⁴. לפני שיתחילו בפ"ג מומלץ לחולים אלה לעבור בדיקה רפואית ויתכן שגם מבחן מאמץ לשלילת מחלה כלילית והפרעה בתגובת לחץ הדם או הדופק¹. רצוי להתחיל את הפעילות בהדרגה ולהימנע מפעולות שיכולות להעלות ל"ד באופן חריג¹.

מחלת כלי-דם היקפית

לעיסוק בפ"ג השפעה מיטיבה על זרימת הדם, הניידות, התפקוד, הכאבים ואיכות החיים של חולים עם מחלת עורקים היקפית¹. חשוב למזער את הסיכון לחבלות בכפות הרגליים. למניעת פגיעה יש להימנע מפעילות עם עומס גבוה על-ידי הורדה של מהירות ההליכה, הפחתה של המשקל הנישא בעזרת הליכה במים, נסיעה על אופניים, נעליים מתאימות או שימוש במדרסים המעבירים את הלחץ מנקודות רגישות. לחולים אלה מומלץ לבדוק את הרגליים באופן סדיר¹¹.

מחלה כלילית

קיומה של מחלה כלילית אינו מהווה הורית נגד מוחלטת לפ"ג. לחולי סוכרת הסובלים מאנגינה, לאחר MI, ומוגדרים בסיכון בינוני-גבוה מומלץ להתחיל בפ"ג תחת השגחה, במסגרת שיקום לב¹.

תחלואה אחרת

בחולי סוכרת הנוטלים תרופות לבעיות אחרות, דוגמת יל"ד או יתר שומנים בדם, יש להתחשב בהשפעת הטיפול התרופתי¹⁵.

חולי סוכרת מבוגרים, אלו המאוזנים תת אופטימלית ומטופלים עם נירופתיה מועדים יותר לפגיעות חום. לחולי סוכרת מבוגרים ולאלה הסובלים מהפרעה אוטונומית מומלץ להימנע מפעילות בתנאי חום ולחות גבוהים¹³.

עקרונות מתן מרשם לפעילות גופנית סדירה

על המרשם לכלול את סוג, משך, עצימות ותדירות הפעילות ובנוסף להגדיר את קצב ההתקדמות. יש להתאים את המרשם לכל חולה באופן אישי תוך התחשבות בכושרו הגופני, בטיפול התרופתי אותו הוא נוטל, בסיבוכים מהם הוא סובל, בסדר היום, במגבלות ובהעדפות האישיות. רצוי להגדיר יעד ברור מבחינת משך הפעילות ועוצמתה ולהתוות קווים להתקדמות המצופה. את משך הפעילות ועוצמתה יש להעלות בהדרגה על פני מספר שבועות ובמקרים של חולים עם סיבוכים או מי שאינם עוסקים בפעילות כלל, על פני מספר חודשים.

לחולים ללא מגבלות או סיבוכים משמעותיים יש להמליץ על עיסוק בפעילות אירובית ובפעילות מול התנגדות ורצוי

לכלול גם מרכיבי גמישות, שווי משקל ואימונים תפקודיים. אימונים כגון טאי צ'י או יוגה משלבים גמישות, שווי משקל ואימון כנגד התנגדות (נספח 2)²⁴.

הנחיות לפעילות אירובית

סוג: פעילות המערבת שימוש בקבוצת השרירים הגדולות באופן ריתמי והמשכי (דוגמת הליכה, שחיה, ריצה, רכיבה על אופניים), לפי העדפה אישית.

תדירות: 3-7 פעמים בשבוע, רצוי להימנע משני ימים רצופים או יותר ללא פעילות.

עצימות: 50%-70% מהדופק המירבי (הערה 1) או מהדופק המירבי המוערך על פי הגיל או בדרגת קושי של 3-4 (קל למדי- קשה במקצת) בסולם שבין 0 (אין מאמץ) ל-10 (מאמץ מירבי) (סולם בורג, נספח).

משך: 20-60 דקות ברצף או במקטעים של 10 דקות לפחות. יש להגיע לסך של לפחות 150 דקות פעילות בעצימות בינונית או 75 דקות של פ"ג בעצימות גבוהה או שילוב של השתיים כל שבוע. עיסוק ממושך יותר עם הוצאה אנרגטית גבוהה יותר יכול להביא לתועלת בריאותית נוספת^{11,19}. למי שאינו יכול להגיע למטרות אלו, מומלצת פעילות כפי יכולתו^{4,10}.

קצב ההתקדמות: יש להתחיל בפעילות למשך 10-15 דקות, שלושה ימים בשבוע, ולעלות בהדרגה לפעילות של 45-60 דקות במרבית ימות השבוע^{12,19}. יש להתחיל בפעילות בעצימות "קלה למדי", 3 בסולם בורג (נספח), או בדופק של כ-50% מהדופק המירבי^{12,24}.

הנחיות לפעילות מול התנגדות

אימון כוח הוא אימון חזרתי של קבוצת שרירים כנגד התנגדות. אימון זה כולל תרגול כנגד משקל גוף, שימוש במשקולות חופשיות, מכשירים או רצועה אלסטית. פעילות מסוג זה מומלצת כאשר אין התווית נגד (ל"ד לא בשליטה, רטינופתיה או טיפול בלייזר לאחרונה).

תדירות: פעמיים בשבוע לפחות.

סוג: 5 תרגילים לפחות המפעילים את כל קבוצות השרירים הגדולות. רצוי להתאים לכל חולה את התרגילים באופן אישי. יש להקפיד על ביצוע נכון ועדיף להימנע מתרגילים סטטיים ופעולת ולסלווה.

עצימות: סט אחד לפחות של 10-15 חזרות מול התנגדות של 60%-75% מההתנגדות המירבית שהושגה (RM-1), הערה (2). בין הסטים מומלצת הפסקה של 2 דקות^{11,10}.

קצב ההתקדמות: רצוי להגביר את העומס באופן הדרגתי¹¹. יש להעלות קודם את ההתנגדות, בשלב שני את מספר החזרות ולאחר ההגעה ליעד להעלות את מספר הסטים. הגעה לשני אימונים בשבוע הכוללים 8-10 תרגילים שבהם מבוצעים 3 סטים של 10-15 חזרות בעומס של 60%-75 מ-RM-1 שישה חודשים לאחר תחילת האימונים, סבירה¹.

בכל יחידת אימון מומלץ לכלול:

1. חימום הכולל פעילות אירובית קלה ותרגילי גמישות במשך 10-15 דקות¹⁷.
2. חלק עיקרי הכולל פעילות אירובית במשך 10-60 דקות או פעילות מול התנגדות במשך 15-30 דקות.
3. שחרור הכולל פעילות בעצימות קלה מאוד ותרגילי גמישות 5-10 דקות.
4. התחלה של עיסוק בפ"ג בהדרגתיות מאמן מומלצת¹³ ובעיקר לאימוני התנגדות¹.

הטמעת העיסוק בפ"ג סדירה

הצלחה בשינוי ובהתמדה באורח החיים תלויה בגורמים רבים דוגמת הורדת חסמים (זמן, כסף, נגישות וכדומה), שכנוע ביכולת האישית להשפיע על מהלך החיים, רצון, ניסיון קודם, תמיכה סוציאלית, תמיכה מקצועית, נגישות המתקנים והצוות המלווה ומצב נפשי. ליווי אישי, נגישות מעקב, מעקב טלפוני, קבוצות תמיכה, ראיון מוטיבציוני, התערבות ברמת הקהילה ושיטות נוספות נמצאו יעילים בשיפור המוטיבציה וההתמדה בעיסוק בפ"ג סדירה¹¹.

**זימון חולה הסוכרת לביקור בנושא
עיסוק בפעילות גופנית**

תשאול:

- עיסוק בפעילות + היקף ועצימות
- תסמינים לאחרונה: אי-נוחות בחזה, קוצר נשימה, סחרחורת, צליעה לסירוגין

רויזיה של:

- גיל, מועד אבחנת סוכרת
- איזון הסוכרת
- סיבוכי סוכרת
- טיפול תרופתי
- מחלות נוספות: יל"ד, PVD, CVD, יתר שומנים בדם
- מגבלה גופנית/אורטופדית
- וידוא ביצוע בדיקות רוטינה:
- קרקעיות עיניים
- שתן למיקרואלבומין
- בדיקת רגליים

בדיקה גופנית:

- דופק, לחץ דם
- לב: הולם, קולות, צוואר, כבד
- זרימת דם: דפקים היקפיים, שיעור
- נירולוגית: החזרים גדיים, תחושה למגע, רעד ומנח בגפיים
- כפות רגליים: חום, פצעים
- ל"ד בשכיבה ובעמידה
- בדיקה אורטופדית

החלטה על הצורך בבירור נוסף/השלמת בדיקות:

- אקג במנוחה
- אק"ג במאמץ
- מיפוי לב
- אקו לב
- בדיקות נוספות

תשאול לגבי העדפות ויכולות המטופל

מתן מרשם לפעילות גופנית:

1. מטרות- הגברת הפעילות הגופנית ה"ספונטנית" (במסגרת הפעילות היום-יומית)
 - פעילות אירובית למשך 150 דקות בשבוע בעצימות בינונית בלפחות 3 ועדיף בכל ימות השבוע
 - פעילות מול התנגדות (במידה שאין התוויות נגד) פעמיים בשבוע לפחות
 - שיפור טווחי תנועה, יציבה, שיווי משקל
2. מתן הנחיית לגבי אמצעי זהירות ומניעת סיכונים
3. בניית תוכניות לעלייה מדורגת בהיקף ובעצימות הפעילות

קביעת ביקור מעקב אחר ההתקדמות ופתרון בעיות באם יתהוו

טבלה 1. קביעת עצימות הפעילות, הערכה לפעילות הנמשכת 60 דקות (לפי מקור 24)

פעילות אירובית

עצימות	% מהדופק המירבי	RPE, סקלת בורג סקלה ישנה/סקלה חדשה
קלה מאוד	<50	2 / 10
קלה	50-63	3 / 11-10
בינונית	64-76	4 / 13-12
קשה (מאומצת)	77-93	5 / 16-14
קשה מאוד	>94	8-6 / 19-17
מירבית	100	10-9 / 20

- סקלת בורג-BORG, מפרטת את דרגת הקושי של המאמץ על פי תחושת המאמץ הסובייקטיבית (Rate of perceived exertion, RPE).
- MET- Metabolic Equivalent, 1 MET = 3.5 מ"ל חמצן לק"ג לדקה, הערך המקובל של צריכת חמצן במנוחה.

טבלה 2. ניהול סיכונים לחולה סוכרת טרם ביצוע פ"ג ובזמן ביצועה (בעזרת מקור 12)

טרם יוחל בפ"ג סדירה

תשאול, בדיקה גופנית, בדיקות מעבדה

- הערכת היקף ועצימות פעילות גופנית שמבצע
- איתור סימנים ותסמינים המחשידים למחלת לב וכלי דם
- איתור מחלות נלוות/נוספות
- הערכת דרגת סיכון למחלות לב וכלי דם
- איתור בעיות אורתופדיות

שקילת ביצוע מבחן מאמץ, על פי ההנחיות כמפורט בגוף הטקסט

בדיקות רוטינה

- בדיקת קרקעיות עיניים
- בדיקת מיקרואלבומין בשתן
- בדיקת רגליים

מתן הנחיות

- הסבר על שימוש במדדים לדרגת הקושי (RPE, דופק)
- עלייה מדורגת בעוצמת ובמשך הפעילות
- חימום לפני כל אימון ושחרור בסיומו
- הנחיות לגבי הימנעות ממצבי היפר היפוגליקמיה
- הסבר על בדיקות נחוצות, סיכונים ודרך מניעתם

לפני האימונים ובמהלכם יש

- לשאת תג זיהוי של חולה סוכרת
- לשאת חטיף פחמימתי מהיר פעולה
- לשמור על כפות רגליים יבשות, להשתמש בגרבי כותנה
- לבדוק את כפות הרגליים באופן סדיר
- להקפיד על נעליים רחבות ומתאימות
- להימנע מפ"ג בתנאי מזג אויר קיצוניים
- להפסיק פעילות במידה ומופיעות דפיקות לב, חולשה, סחרחורת, קוצר נשימה, אי-נוחות/לחץ/כאב בבית החזה, בזרועות, בצוואר או בלסת
- לבדוק את רמת הסוכר בדם/לאכול חטיף פחמימתי מהיר פעולה בכל מקרה של שינוי לרעה בהרגשה, הופעת זיעה קרה, תחושת סחרור או תחושות אחרות המצביעות על היפוגליקמיה

להקפיד על שתייה, 250 מ"ל מים לכל 20 דקות פעילות. בפעילות של מעל שעה החלפת המים במשקה פחמית

שיקולים מיוחדים

בחולים המשתמשים באינסולין או בתרופות היפוגליקמיות:

- לבדוק את רמת הגלוקוז בדם לפני ובסיום הפעילות
- לשמור על סדר יום וסדר ארוחות קבוע
- להתאים את צריכת האינסולין למשך ועצימות הפעילות
- לעסוק בפעילות מידי יומיים לפחות, רצוי מידי יום

בחולים עם נירופתיה אוטונומית:

- לשקול הערכה לבית נוספת
- להמליץ שימוש במדד קושי סובייקטיבי, RPE

בחולים עם מחלת רשתית:

- לסובלים ממחלת רשתית לא שגשגית קשה או ממחלת רשתית שגשגית לא מומלץ לעסוק בפ"ג אירובית עצימה, בפעילות מול התנגדות, בקפיצה או בריצה. מומלץ להם לעסוק בפ"ג מתונה כמו הליכה או שחייה

בחולים עם נירופתיה היקפית:

- מי שאינם סובלים מכיבים/פצעים ברגליים יכולים לעסוק גם בהליכה, עליהם לבדוק את הרגליים מדי יום
- לסובלים מכיבים/פצעים ברגליים מומלצת פעילות שאינה נושאת משקל (שחיה/רכיבה על אופניים)

הערות

1. **דופק מרבי** – הדופק המהיר ביותר אותו יכול אדם להשיג בעת ביצוע מאמץ מירבי. ניתן לחשב את הדופק המרבי החזוי במידה ולא נבדק במבחן מאמץ גם על פי הנוסחה 220 פחות הגיל. הערכה זו אינה מדויקת והשימוש בה מטעה לעיתים קרובות ובמיוחד באלה הנוטלים תרופות המשפיעות על קצב הלב.
2. **RM-1** – המשקל המכסימלי צריך להיות המירבי אותו ניתן להרים פעם אחת בתרגיל כוח מסוים.

ד"ר דליה נבות-מינצב, רופאת משפחה וספורט, מחוז צפון, שרותי בריאות כללית והאקדמיה למצוינות בספורט, מכון וינגייט

ד"ר טל שילר, רופאת סוכרת ואנדוקרינולוגית, לימודי תעודה ברפואת ספורט, מרכז רפואי קפלן
פרופ' נעמה קונסטנטיני, רופאת משפחה וספורט, FACSM, המרכז לרפואת ספורט, המרכז הרפואי שערי-צדק, ירושלים

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. Exercise and Type 2 Diabetes: American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: Joint Position Statement. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 42(12):2282-2303, December 2010.
2. McCulloch DK, Effects of exercise in diabetes mellitus in adults. In:Nathan DM, Endocrinology section editor, Mulder JE, deputy editor: UpToDate, Sep 28 2009. http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=diabetes/19002&selectedTitle=1%7E150&source=search_result
3. Mikus CR., Libla JL, Oberlin DJ, Boyle LJ, Thyfault JP. Aerobic Exercise Rapidly Improves Postprandial Glycemia in Free-living Individuals with Type 2 Diabetes. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 43(5):353, May 2011
4. Physical Activity Guidelines for Americans, by the Office of Disease Prevention & Health Promotion, 2008, U.S. Department of Health and Human Services. <http://www.health.gov/PAGuidelines/default.aspx>
5. Meriwether A, Lee A. Physical Activity Counseling. *AAFP* April 15, 2008.
6. Marcus BH, Williams DM, Dubbert PM, Sallis JF, King AC, Yancey AK, Franklin BA, Buchner D., Daniels SR and Claytor RP. Physical Activity Intervention Studies: What We Know and What We Need to Know: A Scientific Statement From the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity); Council on Cardiovascular Disease in the Young; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation* 2006;114:2739-2752.
7. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Prevention Program Research Group. The Lancet* 2009; 374: 1677-86.
8. Thompson P D, Buchner D, Piña I L, Balady G J, Williams M A, Marcus B H, Berra K, Blair S N, Costa F, Franklin B, Fletcher G F, Gordon N F, Pate R R, Rodriguez B L, Yancey A K and Wenger N K. Exercise and Physical Activity in the Prevention and Treatment of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Statement From the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical

- Activity). *Circulation* 2003;107:3109-3116.
9. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2016. *Diabetes Care*, vol39, supplement 1, January 2017.
10. Exercise training for type 2 diabetes mellitus: impact on cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. Marwick TH, Hordern MD, Miller T, Chyun DA, Bertoni AG, Blumenthal RS, Philippides G, Rocchini A; Council on Clinical Cardiology, American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation*. 2009 Jun 30;119(25):3244-62.
11. קונסטנטיני ג, הרמן-בהם א, דובנוב-רז ג. מירשם לפעילות גופנית לחולי סוכרת: יותר מהמלצה כללית. הרפואה, אוקטובר 2005. חוברת י'. כרך 144, ע"מ 723-717.
12. Colberg SR et al, Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016 Nov; 39(11): 2065-2079
13. Hornsby WG, Albright AL: Diabetes in Durstine JL, Moore GE, Painter PL, Roberts SO: ACSM's Exercise Management for Persons With Chronic Diseases and Disabilities, third edition. Human Kinetics, Champaign, USA 2009. pp 182- 191.
14. Riebe D et al, Updating ACSM's Recommendations for Exercise Preparticipation Health Screening. *Med Sci Sports Exerc*. 2015 Nov;47(11):2473-9.
15. מרום-קליבנסקי ה, שיינוביץ מ, גולדבורט א, דנקר ה, שטרסברג ב. הנחיות קליניות: הבדיקות הנדרשות בטרם יוחל בפעילות גופנית לא. 2005 תחרותית באוכוסיה הבוגרת בישראל. בהוצאת האיגוד הקרדיולוגי, המועצה המדעית, ההסתדרות הרפואית בישראל, 2005 <http://www.israel-heart.org.il/images/guides/guides-6.pdf>
16. שיינוביץ מ, דנקר ה, גולדבורט א, מרום-קליבנסקי ה. הבדיקות הנדרשות בטרם יוכל בפעילות גופנית לא-תחרותית באוכוסיה הבוגרת. 2008. חוברת 7, כרך 147, ע"מ 617-611.
17. Thompson WR, Gordon NF, Pescatello LS. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription, eighth edition. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, USA 2010.
18. Muscular Strength And All-cause Mortality Among Men With Impaired Fasting Glucose Or Type 2 Diabetes. Paluch AE, Sui X, Lee D, Blair SN, *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 43(5):783, May 2011
19. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, Nieman DC, Swain DP; American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2011 Jul;43(7):1334-59.
20. 2011. קונסטנטיני ג, ניס ש. מרשם אישי לאימון גופני, הוצאה עצמית ירושלים
21. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, De Feo P, Cavallo S, Cardelli P, Fallucca S, Alessi E, Fallucca F, Pugliese G; Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial: The Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). for the Italian Diabetes Exercise Study (IDES). *Arch Intern Med*. 2010 Nov 8; 170(20):1794-1803.1.

חשוב לזכור - פעילות גופנית וסוכרת

1. יתרונות הפעילות הגופנית עולים על הסיכון שבביצועה.
2. פעילות גופנית סדירה יכולה לדחות ואף למנוע סוכרת מסוג 2.
3. עיסוק בפעילות אירובית ובפעילות מול התנגדות משפר רגישות לאינסולין, איזון גליקמי ופרופיל שומנים גם ללא השפעה על המשקל.
4. פעילות גופנית סדירה מונעת תחלואה נלווית וסיבוכים בקרב חולי סוכרת.
5. יש להמליץ לכל חולה סוכרת לעסוק בפעילות כפי יכולתו. חוסר עיסוק בפעילות גופנית מהווה גורם סיכון לתמותה מוקדמת ולמחלות לב וכלי דם.
6. חולה סוכרת א-תסמיני המעוניין לעסוק בפעילות גופנית קלה אינו חייב להיוועץ ברופא ואינו צריך לעבור בירור טרם יחל בפעילות.
7. בעת מתן מרשם לפעילות גופנית על הרופא להעריך את דרגת הסיכון של כל חולה, את כושרו הגופני ואת עצימות הפעילות אותה הוא מתכוון לבצע. על פי הנתונים עליו להחליט אם ולאיזה בירור נוסף יש להפנות את החולה.
8. במרשם לפ"ג על הרופא להגדיר את סוג, משך, תדירות ועצימות הפעילות וכן להגדיר את קצב ההתקדמות. רצוי לעקוב אחר הביצוע לאורך זמן.
9. יש להנחות חולי סוכרת המטופלים באינסולין או בתרופות היפוגליקמיות כיצד לנהוג במקרה של חוסר איזון גליקמי וכיצד להימנע מאירועי היפו או היפרגליקמיה.
10. לחולי סוכרת הסובלים מסיבוכים או ממחלות נלוות יש להמליץ על פעילות מתאימה.

THE BRIGHT CHOICE



תד
-43%



פחות היפוגליקמיות
ב Toujeo בהשוואה
לאינסולין *Degludec
(T2DM, confirmed >54 mg/dl)

תד
-48%



פחות היפוגליקמיות
ב Toujeo בהשוואה
לאינסולין ³Lantus
(T2DM)

-42%



באשפוזים או הגעה למיון
כתוצאה מהיפוגליקמיה
ב Toujeo בהשוואה
לאינסולינים בזאליים
²אחרים
(T2DM)

הקשר בין דחק נפשי ופריצת ו/או החמרת מחלת הסוכרת

פרופ' מיכה רפפורט

פריצת סוכרת מחייבת תמיד שני מרכיבים: נטייה מוקדמת למחלה עקב רקע גנטי, שבמקרים רבים אינו ידוע, או רקע משפחתי וגורם סביבתי נוסף. גורם סביבתי זה יכול לשמש כגורם מחולל ראשוני, קרי בעל תפקיד אטיולוגי בתחילת הליך המחלה או כגורם הדחק לפריצת המחלה והסתמנתה הקלינית. אין מחלוקת על כך שגורמי דחק אורגניים החל מעלייה במשקל, עבור לתרופות מסוימות ומחלות זיהומיות וכלה בטראומה, יכולים לשמש גורם הדק לפריצת מחלת הסוכרת. מקובל גם שדחק לסוגיו השונים, כולל דחק נפשי, מהווה סיבה משמעותית לשיבוש באיזון של סוכרת קיימת. יחד עם זאת נותרה מחלוקת מדעית ומעשית לגבי תפקיד דחק נפשי בפריצת המחלה בכלל ובחולה הפרטני בפרט. מחלוקת זו נובעת ממספר סיבות עיקריות, ביניהן: השונות האישית העצומה בין החולים, הקושי ללמוד ממודלים בחיות המעבדה, קושי מובנה להסיק ולהשליך ממחקר, מדודקק ככל שיהיה, על הנסיבות הפרטניות של חולה מסוים והעדר מחקרים התערבותיים מבוקרים בבני אדם. המחלוקת הזו הופכת לא פעם לעימות משפטי עם השלכות כלכליות וחברתיות משמעותיות ביותר, עקב הצורך להכריע האם נסיבות מסוימות היוו גורם הדק בחולה פרטני. בשנים האחרונות הצטבר ידע רב לגבי הקשר בין דחק נפשי מוקדם ופריצת ו/או החמרת סוכרת במספר תחומים: סוכרת מסוג 1, סוכרת מסוג 2, הפרעות שינה, דחק בעבודה ועבודת משמרות. ידע זה שימש בסיס מקצועי עבור ועדת מומחים בישראל, "ועדת רפפורט", שמונתה ע"י המועצה הלאומית לסוכרת לדון בקשר בין דחק נפשי מקדים ופריצת/החמרת מחלת הסוכרת וכתבה בשנת 2016 נייר עמדה עדכני ומסכם בנושא. במאמר זה נסקור את מקצת הראיות הקיימות בספרות המדעית אשר קושרות דחק נפשי מקדים ותפקידו כגורם הדק להבריל מגורם מחולל ראשוני בהתפתחות סוכרת או החמרתה בבני אדם בלבד.

סוכרת מסוג 1

מחקרים אשר בחנו את הקשר בין דחק נפשי לבין סוכרת בדקו את מספר אירועי הדחק וחומרתם בתקופה של מספר חודשים ועד שנה לפני התפתחות סוכרת. *Violettes* וחב' מצאו לפחות אירוע דחק אחד ב-50% מתוך 32 חולים צעירים (>40 שנים) עם סוכרת מסוג 1 ב-12 החודשים אשר קדמו להופעת המחלה, בהשוואה ל-18.8% בלבד ב-53 אנשים תואמי גיל בריאים. Hägglöf וחב' השו 338 ילדים שוודיים סוכרתיים בגילאים 0-14 עם 528 ילדים בריאים ומצאו שיעור גבוה משמעותית של אירועים של אובדן קיים או מאיים במשפחה בשנה שקדמה להתפתחות הסוכרת. הם הסיקו שאירועי דחק כאלו יכולים להיות גורם סיכון להתפתחות המחלה. Thernlund וחב' רשמו יותר אירועי חיים שליליים במשך שתי שנות החיים הראשונות ב-67 ילדים עם סוכרת מסוג 1 בהשוואה ל-61 ילדים בריאים והסיקו שדחק בשלב המוקדם של החיים עלול להגדיל את הסיכון להתפתחות סוכרת מסוג 1, כפי הנראה ע"י השפעה על התהליך האוטואימוני. מחקר רחב שבוצע בשוודיה בדק את רמת הדחק הפסיכולוגי והרקע החברתי-דמוגרפי ב-4,400 ילדים בני שנה ביחד עם נוגדנים שקשורים לסוכרת מסוג 1 והמסקנה הייתה שככל הנראה דחק פסיכולוגי מעורב בהשראה ובהתקדמות של האוטואימוניות שקשורה לסוכרת. מחקרים שבוצעו בסרביה ויוון הצביעו על שכחות יתר של אירועי דחק מסוגים שונים בשנים שקדמו להתפתחות סוכרת מסוג 1 בילדים ובנערים. בהיבט המנגנוני, *Sepa* וחב' בדקו נוכחות של נוגדנים הקשורים לסוכרת בילדים בני שנתיים וחצי והסיקו שאירועי חיים משמעותיים אצל האם, כגון גידושים או אלימות, קשורים ככל הנראה להשראה ולהתקדמות אוטואימוניות שקשורה לסוכרת, ללא קשר לקיומה של היסטוריה משפחתית של סוכרת מסוג 1. חשוב לציין בהיבט הישראלי את מאמרו של *Zung* וחב' אשר הראו עלייה משמעותית בהאירעות הסוכרת מסוג 1 באזור צפון הארץ בעקבות מלחמת לבנון השנייה. חשובה ביותר היא עבודתם של ניג'ן וחב' שפורסמה בשנת 2015. במחקר ארוך טווח זה הודגם לראשונה בצורה פרוספקטיבית קשר בין דחק נפשי במהלך הילדות

להיארעות סוכרת לאחר מכן.

חשוב לציין, יחד עם זאת, שבשונה ממחקרים אלו, לא מצאו חוקרים אחרים כמו Littorin וחב', הברלים בגרמי דחק מרכזיים בשנה שקדמה להתפתחות המחלה בחולים עם סוכרת, בהשוואה לקבוצת ביקורת. הם הסיקו שהמחקר שלהם אינו תומך ישירות בתפיסה שאירועי דחק פסיכולוגי מעורבים בהתפתחות סוכרת אוטואימונית מסוג 1 באנשים צעירים. בנוסף, La-Greca וחב' דיווחו שקרובי משפחה מדרגה ראשונה של חולים עם סוכרת מסוג 1 לא נבדלו מקרובים אחרים בהיארעות דחק נפשי ומכאן שדחק פסיכולוגי הוא פחות קשור להתפתחות סוכרת מסוג 1 בקבוצה זו, שנמצאת בסיכון גבוה.

לסיכום: מרבית העבודות בספרות הדגימו קשר אסוציאטיבי ולעיתים גם פרוספקטיבי בין אירועי דחק נפשי מקדימים ועלייה בהיארעות סוכרת מסוג 1.

סוכרת מסוג 2

שני מחקרים אפידמיולוגיים רחבים שבוצעו בשנים האחרונות הצביעו על קשר הדוק בין אירועי חיים דחוקים לבין היארעות סוכרת מסוג 2. ה-Hoorn Study בדק את מספר אירועי הדחק החשובים ב-5 שנים שחוו 2,262 הולנדים ממוצא אירופאי באמצע החיים ללא היסטוריה של סוכרת. סוכרת מסוג 2 חדשה אוכחנה ב-5% מהנבדקים תוך שימוש במבחן של העמסת סוכר. מבין אירועי החיים הדחוקים שאינם קשורים לעבודה, רק התנסות במוות של שותף לחיים או העברת דירה נמצאו קשורים בשיעור גבוה משמעותית לממצא של סוכרת לא מאובחנת. מנגד, אירועי דחק הקשורים לעבודה לא היו כרוכים בהיארעות יתר של סוכרת. נמצא קשר בין היחס מותן-ירך לבין דחק פסיכולוגי, אך קשר זה, שהיה חלש בעוצמתו, לא היה הגורם המתווך העיקרי בין דחק פסיכולוגי לבין סוכרת מסוג 2. מחקר רחב אחר גייס 4,821 נשים שוודיות בריאות באמצע החיים ומצא שגורמי דחק אשר מצביעים על דחק פסיכולוגי כרוני בעבודה, כגון מרחב תמרון צר בקבלת החלטות והעדר תחושת עקביות, קשורים לקיומה של תנגודת לאינטולין וסוכרת חדשה מסוג 2. בנוסף, מחקר פרוספקטיבי, שכלל 187 מבוגרים עם או ללא הפרעה בהעמסת סוכר, אשר גויסו במסגרת תוכנית למניעת סוכרת, הראה שבנוסף לחוסר דקות בביצוע פעילות גופנית, שעור גבוה של דחק פסיכולוגי היה גורם עצמאי חזק בהתפתחות סוכרת. שני מחקרים רחבים נוספים הצביעו, אף הם, על הקשר בין אירועי דחק לבין התפתחות סוכרת. במחקר אחד מצאו Jiang וחב' שכיחות גבוהה של מגוון אירועי דחק בחולים סוכרתיים ממוצא אינדיאני-אמריקאי, אוכלוסיה שידועה בה השכיחות הגבוהה של מחלת הסוכרת. אירועי הדחק כללו בעיות משפחתיות, מצוקה כלכלית, בעיות התמכרות, תחושת קיפוח, בעיות בין-אישיות והזנחה בילדות. במחקר השני עקבו Eriksson וחב' כ-8-10 שנים אחרי 3,100 נשים ו-1,127 גברים שוודיים עם מבחן העמסת סוכר תקין, ומצאו שסימפטומים של דחק פסיכולוגי שכללו חרדה, אפטיה, דיכאון, עייפות והפרעות בשינה, הגבירו את הסיכון להתפתחות סוכרת וקדם-סוכרת בגברים אך לא בנשים.

קבוצת מאמרים שהופיעה בעיקר בשנים האחרונות מראה שוב שדחק במקומות העבודה, כולל מספר רב של שעות עבודה, עבודת משמרות והפרעות שינה מגוונות החל מעודף שינה וחוסר שינה וכלה בשינה משובשת, גורם לעלייה בשכיחות עד פי 4 בהופעת סוכרת מסוג 2 במעקב של מספר שנים. מאמרים עדכניים אלו מחזקים את העבודות הקודמות ומוסיפים את מאפיין המעקב הפרוספקטיבי. מחקרים אחרים בדקו את הקשר בין דיכאון לבין סוכרת. Arroyo וחב' דיווחו על עלייה קלה בשכיחות סוכרת בנשים עם תסמינים דיכאוניים ללא קשר ל-BMI, צריכת שומנים או פעילות גופנית. Brown וחב' דיווחו על ממצאים דומים גם באנשים צעירים. Knol וחב' פרסמו סקירה רחבת היקף מסוג מטא-אנליזה אשר הראתה שאצל בוגרים הסובלים מדיכאון יש עלייה משמעותית של 37% בהופעת סוכרת. בניגוד לנתונים הללו, Everson-Rose וחב' הסיקו שהקשר בין תנגודת גבוהה לאינטולין והתפתחות סוכרת מסוג 2 בנשים באמצע החיים שאינן אפרו-אמריקאיות מתווכת בעיקרה באמצעות השמנה מרכזית.

התסמונת המטבולית הכוללת עלייה בתנגודת לאינטולין ומהווה גורם סיכון להתפתחות סוכרת נקשרה גם היא לאירועים של דחק נפשי. במחקר אחד עקבו Raikonen וחב' פרוספקטיבית אחרי 425 נשים למשך ממוצע של 7.4 שנים ומצאו שנשים עם רמות גבוהות של מתח, דיכאון וכעס נוטות יותר לפתח את התסמונת המטבולית. אותה קבוצת חוקרים מצאה, שבמעקב של 15 שנים, נשים עם תסמינים דיכאוניים ואירועי דחק נפשיים נוטות יותר לפתח את התסמונת המטבולית. במחקר נוסף שהתפרסם בהמשך מצאו Troxel וחב' קשר בין חיי הנישואים של נשים לבין התפתחות התסמונת המטבולית כאשר גרושות, אלמנות, ונשים לא מאושרות מחיי הנישואים שלהן נטו לפתח את התסמונת יותר

מגשים שיש להן גישות מאושרים. גם מתחים בעבודה נמצאו כגורם סיכון להתפתחות התסמונת המטבולית ב-10,308 עובדי השירות הציבורי בלונדון.

נתונים אלו יחדיו מראים שדחק נפשי מתמשך בנסיבות חיים שונות ובמיוחד במסגרת העבודה כרוך בעלייה משמעותית של הופעת מחלת הסוכרת מסוג 2 ו/או תסמונת מטבולית. הפרעות שינה ועבודת משמרות נמצאו קשורות בצורה ממוקדת לעלייה בשכיחות סוכרת מסוג 2.

ההיבט המשפטי

מטבע הדברים שאלת הקשר בין דחק גופני, נפשי או דחק משולב ופריצת מחלת הסוכרת לאחר מכן נמצאת במחלוקת המובאת לעיתים מזומנות בפני בית המשפט. חלק ניכר מהתביעות בעניין זה, מקורו במשרתים בכוחות הביטחון השונים החלקו באירועים אחרים בתחום האזרחי כגון תאונות עבודה ותאונות דרכים או מצבים חברתיים מגוונים. בפני בית המשפט מוצגות כד"כ שתי שאלות רפואיות/משפטיות עיקריות: האחת, האם יש אסכולה רפואית התומכת בחשיבותו של דחק מקדים כגורם "הדק" אפשרי לפרוץ מחלת הסוכרת? והשנייה, מהי תרומתו של הדחק לפריצת המחלה במקרה הפרטי הנדון?

מהאמור ברקע המדעי ניתן להבין שקיימת אסכולה רפואית מבוססת ובעלת משקל הנתמכת ע"י מומחים לסוכרת בארץ ובעולם, כולל הנחיות רשמיות של האגודה הישראלית לסוכרת המאגדת את מרבית הדיאבטולוגים המומחים בעלי השם בישראל והמועצה הלאומית לסוכרת בישראל (ראו בהמשך נייר עמדה משנת 2016), הרואה בדחק נפשי גורם בעל משמעות חשובה ביותר היכול, בתנאים מסוימים, להביא לפרוץ מחלת סוכרת גלויה. דעה זו באה גם בשנים האחרונות לידי ביטוי בחלק, אם כי לא בכל, ספרי הרפואה המובילים ובמאמרים יוקרתיים העוסקים בנושא. יחד עם זאת, יש להדגיש שלא ניתן להגיע למסקנה גורפת לגבי הקשר בין דחק נפשי וחשיפת מחלת הסוכרת וזאת עקב: 1. הקושי הבסיסי בכימות של דחק נפשי. 2. השונות הרבה בין החולים. 3. המספר הרב של הגורמים המעורבים במהלך המחלה. 4. הקושי ביצירת מודל מתאים בחיות ויישום הממצאים לגבי אנשים. 5. מיעוט העבודות התקפות בחולים ובספרות הרפואית.

מהאמור ניתן גם להסיק שהוויכוח העיקרי, כאשר מובא לדיון מקרה של הופעת סוכרת והקשר לדחק גופני ונפשי מתמקד בכל מקרה לגופו, הוא האם עוצמת הדחק, תגובת החולה לדחק וסמיכותו של הדחק להופעת המחלה תומכים במקרה הפרטי המסוים בקשר סיבתי בין הדחק והסוכרת. בנוסף יש לשקול בכל מקרה את תרומתם היחסית של גורמי סיכון נוספים כמו רקע משפחתי, משקל, גיל או מחלות רקע נלוות לפריצת המחלה. בהעדר מודד מוסכם וברור לכימות התרומה היחסית של דחק וגורמים נוספים ההחלטה הסופית המשקללת את חשיבותם של כל גורמים אלו ושל הדחק האמור מתבססת, בסופו של דבר, על מבחן הסבירות ובית המשפט נעזר, כמו במקרים אחרים, במומחים רפואיים כדי להכריע בעניין סבוך זה.

הוועדה לבחינת הקשר בין דחק נפשי מקדים לפריצת ו/או החמרת מחלת הסוכרת

בחלוף 20 שנה מאז הוועדה המקצועית האחרונה בראשותו של פרופ' איתמר רו שדנה בנושא הקשר בין דחק נפשי מקדים ופריצת מחלת הסוכרת, מונתה בשנת 2016 ועדה מקצועית נוספת מטעם המועצה הלאומית לסוכרת בראשותו של פרופ' מיכה רפפורט. חברי הוועדה הם ברי סמכא מומחים נודעים בתחומי הסוכרת, אנדרוקריןולוגיה, רפואה פנימית, רפואת ילדים, רפואת קהילה, רפואת בית חולים ופסיכיאטריה. הוועדה בחנה את החומר המדעי הרב שפורסם בנושא בעשורים האחרונים והגיעה פה אחד לשתי מסקנות:

1. יש קשר עקרוני חזק* ומשמעותי בדרגה A או B בין דחק נפשי מקדים ופריצה או החמרה במחלת הסוכרת.
2. חוזק הקשר הסיבתי בין דחק נפשי מקדים ופריצת מחלת הסוכרת ו/או שיבוש איזון, קשור לאמפיינים אישיים ונסיבות האירועים של כל חולה וחולה. קביעה פרטנית של קשר זה מבוססת על ברור הנסיבות, שחייב לכלול: א. שלילת נוכחות סוכרת קודמת. ב. שלילת גורמי הדק אחרים לפריצת המחלה או לשיבוש באיזון. ג. נוכחות ו/או העדר גורמי סיכון נוספים לפריצת סוכרת או שיבוש באיזון. ד. הערכה של עוצמת הדחק האובייקטיבית והסובייקטיבית. ה. הסמיכות בזמן בין תקופת הדחק לפרוץ ו/או שיבוש המחלה.**

*חוזק הקשר בסוגי הסוכרת השונים ובין גורמי ההדק לפריצת/החמרת הסוכרת נמדד כמקובל לפי מדרג שנע בין A ל-E, כאשר A הוא הקשר החזק ביותר ו-E הוא דעת מומחים.

** לאור הקושי המובנה בקביעת עוצמת הקשר הסיבתי בין דחק נפשי נקדים וגרימת סוכרת ו/או החמרתה הוצע

לאחרונה מודל כמותי ראשוני (ראו נספח). מודל זה שעדיין אינו בשימוש יוכל להקל במידה ניכרת על הוועדות השונות העוסקות בנושא סבוך זה ולהוות מתווה להחלטה בכל מקרה פרטי.

מסקנות

נתונים שהצטברו בשנים האחרונות במחקרי חתך אפידמיולוגיים רחבים מצביעים באופן ברור על קיומו של קשר חזק בין דחק נפשי מגוון לבין התפתחות תנגודת לאינסולין, תסמונת מטבולית או סוכרת גלויה מסוג 1 או 2 בבני-אדם. ההכרה בקיומו של קשר זה מופיעה כבר בניירות העמדה ובספרי הלימוד. יחד עם זאת, קיים קושי מובהק, הן אתי והן מעשי, בניהול מחקרים פרוספקטיביים התערבותיים בבני-אדם כדי לבדוק את תגובתם לדחק נפשי מושרה ומכומת. יש להדגיש כי לאור השונות העצומה בתגובה האינדיבידואלית לדחק, לא ניתן לחזות את השפעת הדחק הנפשי על התפתחות סוכרת מסוג 1 ו-2 בצורה גורפת ובוודאי לא בחולה הפרטני. כדי להעריך נכוחה את עוצמת הקשר הסיבתי בין דחק נפשי מקדים ופריצת ראו החמרת מחלת הסוכרת יש לקבוע בכל חולה באופן אינדיבידואלי את חומרת הדחק, סמיכותו להתפתחות הסוכרת, נוכחות או העדר גורמי סיכון משמעותיים נוספים להתפתחות סוכרת כגון היסטוריה משפחתית, השמנת יתר ומחלות נלוות. על כן, ההערכה של משקלו היחסי של הדחק הנפשי על התפתחות סוכרת בחולה הפרטני נשארת בתחומו הבלעדי של הרופא המטפל.

רופ' מיכה רפפורט, מחלקה פנימית ג' והשרות לסוכרת, המרכז הרפואי שמיר (אסף הרופא), צריפי

(רשימה ביבליוגרפית).....

סוכרת מסוג 1

1. Moberg E, Kollind M, Lins P-E, et al. Acute mental stress impairs insulin sensitivity in IDDM patients. *Diabetologia* 1994;37:247-251
2. Vialettes B, Ozanon JP, Kaplansky S, et al. Stress antecedents and immune status in recently diagnosed type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabete Metab (Paris)* 1989;15:45-50
3. Hägglöf B, Blom L, Dahlquist G, et al. The Swedish childhood diabetes study: indications of severe psychological stress as a risk factor for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in childhood. *Diabetologia* 1991;34:579-583
4. Thernlund GM, Dahlquist G, Hansson K, et al. Psychological stress and the onset of IDDM in children. *Diabetes Care* 1995;18:1323-1329
5. Sepa A, Wahlberg J, Vaarala O, et al. Psychological stress may induce diabetes-related autoimmunity in infancy. *Diabetes Care* 2005;28:290-295
6. Sipetic S, Vlajinac H, Marinkovi J, et al. Stressful life events and psychological dysfunctions before the onset of type 1 diabetes mellitus. *J Pdiatr Endocrinol Metab* 2007;20:527-534
7. Karavanaki K, Tsoka E, Liacopoulou M, et al. Psychological stress as a factor potentially contributing to the pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest* 2008;31:406-415
8. Sepa A, Frodi A, Ludvigsson J. Mothers' experiences of serious life events increase the risk of diabetes-related autoimmunity in their children. *Diabetes Care* 2005;28:2394-2399
9. Littorin B, Sundkvist G, Nyström L, et al. Family characteristics and life events before the onset of autoimmune type 1 diabetes in young adults: a nationwide study. *Diabetes Care* 2001;24:1033-1037
10. La-Greca AM, Bearman KKJ, Delamater A, et al. Early life stress and disease among offspring and siblings of individuals with type 1 diabetes mellitus. *J Pdiatr Endocrinol Metab* 2001;14 Suppl 1:661-668.
11. Zung A et al. Increase in the incidence of type 1 diabetes in Israeli children following the second Lebanon war. *Pediatric Diabetes* 2011, 1-8.
12. Nygren M et al. Experience of a serious life event increases the risk for childhood type 1 diabetes: the ABIS population-based prospective cohort study. *Diabetologia* (2015) 58:1188-1197.
13. Lundgren M et al. Influence of early-life parental severe life events on the risk of type 1 diabetes in children: the DiPiS study. *Acta Diabetologica* (2018) 55:797-804

סוכרת מסוג 2: עבודה, עבודת משמורת, הפרעות שינה, דיכאון, תסמונת בתר טראומטית

1. Mooy JM, De Vries H, Grootenhuys PA, et al. Major stressful life events in relation to prevalence of undetected type 2 diabetes (The Hoorn Study). *Diabetes Care* 2000;23:197-201
2. Ramachandran A, Snehalatha C, Shobana R, et al. Influence of life style factors in development of diabetes in Indians-scope for primary prevention. *J Assoc Physicians India* 1999;47:764-766
3. Agardh EE, Ahlbom A, Andersson T, et al. Work stress and low sense of coherence is associated with type 2 diabetes in middle-aged Swedish women. *Diabetes Care* 2003;26:719-724
4. Jiang L, Beals J, Whitesell NR, et al. Stress burden and diabetes in two American Indian reservation communities. *Diabetes Care* 2008;31:427-429
5. Eriksson AK, Ekbof M, Granath F, et al. Psychological distress and risk of pre-diabetes and type 2 diabetes in a prospective study of Swedish middle-aged men and women. *Diabet Med* 2008;25:834-842

6. Melamed S, Shirom A, Toker S, et al. Burnout and risk of type 2 diabetes: a prospective study of apparently healthy employed persons. *Psychosom Med* 2006;68:863-869
7. Kroenke CH, Spiegelman D, Manson JA, et al. Work characteristics and incidence of type 2 diabetes in women. *Am J Epidemiol* 2007;165:175-183
8. Norberg M, Stenlund H, Lindahl B, et al. Work stress and low emotional support is associated with increased risk of future type 2 diabetes in women. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76:368-377
9. Yamamoto K, Irie M, Sakamoto Y, et al. The relationship between IMPSS-measured stress score and biomedical parameters regarding health status among public school workers. *J Physiol Antropol* 2007;26:149-158
10. Norberg M, Stenlund H, Lindahl B, et al. Work stress and low emotional support is associated with increased risk of future type 2 diabetes in women. *Diab Res Clin Prac* 2007;76:368-377
11. Shiloah E, Witz S, Abramovitch Y, et al. Effect of acute psychotoc stress in nondiabetic subjects on β -cell function and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2003;26:1462-1467
12. Shiloah E, Kanety H, Cohen O, et al. Acute psychotoc stress is associated with decreased adiponectin serum levels. *J Endocrinol Invest*. 2007;30(5):382-7
13. Arroyo C, Hu FB, Ryan LM, et al. Depressive symptoms and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2004;27:129-133
14. Brown LC, Majumdar SR, Newman SC, et al. History of depression increases risk of type 2 diabetes in younger adults. *Diabetes Care* 2005;28:1063-1067
15. Knol MJ, Twisk JW, Beekman AT, et al. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia* 2006;49:837-845
16. Everson-Rose SA, Meyer PM, Powell LH, et al. Depressive symptoms, insulin resistance, and risk of diabetes in women at midlife. *Diabetes Care* 2004;27:2856-2862
17. Raikonen K, Matthews KA, Kuller LH. The relationship between psychological risk attributes and the metabolic syndrome in healthy women: antecedent or consequence? *Metabolism* 2002;51:1573-1577
18. Raikonen K, Matthews KA, Kuller LH. Depressive symptoms and stressful life events predict metabolic syndrome among middle aged women: a comparison of World Health Organization, Adult Treatment Panel III, and International Diabetes Foundation definitions. *Diabetes Care* 2007;30:872-877
19. Troxel WM, Matthews KA, Gallo LC, et al. Marital quality and the occurrence of the metabolic syndrome in women. *Arch Intern Med* 2005;165(9):1022-1027
20. Chandola T, Brunner E, Marmot M. Chronic stress at work and the metabolic syndrome: prospective study. *BMJ* 2006;332:521-525
21. Gosgrove M. Do stressful life events cause type 1 diabetes? *Occup Med* 2004;54:250-254.
22. Novak M et al. Research: Epidemiology Perceived stress and incidence of Type 2 diabetes: a 35-year follow-up study of middle-aged Swedish men *Diabet. Med.* 30, e8–e16 (2013).
23. Heraclides A et al. Psychosocial Stress at Work Doubles the Women. *Diabetes Care* 32:2230–2235, 2009.
24. Wining A et al. Psychological Distress Across the Life Course and Cardiometabolic Ris Findings From the 1958 British Birth Cohort Study *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1577–86.
- 25.
26. Sonya S et al. Adverse childhood experiences and the risk of diabetes: Examining the role of depressive symptoms and cardiometabolic dysregulations in the Whitehall II cohort study. *Diabetes Care* 2018;41:2120–2126.
27. Solomon Z et al. The implication of combat stress and PTSD trajectories in metabolic syndrome and elevated C-reactive protein levels: a longitudinal study. *J clin Psych.* 2017 78 (9) e1180–e1186.
28. Wolff MB et al. Does Organizational and Coworker Support Moderate Diabetes Risk and Job Stress Among Employees? *American Journal of Health Promotion.* 2018, Vol. 32(4) 959-962.
29. Magnusson L et al. Does inflammation provide a link between psychosocial work characteristics and diabetes? Analysis of the role of interleukin-6 and C-reactive protein in the Whitehall II cohort study. *Brain Behavior and Immunity.* S0889-1591(18)30760-8.
30. Yulong L et al. Effect of Changing Work Stressors and Coping Resources on the Risk of Type 2 Diabetes: The OHSPIW Cohort Study. *Diabetes Care* 2018;41:453–460 | <https://doi.org/10.2337/dc17-0749>.
31. Sharma A et al. Glucose metabolism during rotational shift-work in health-care workers. *Diabetologia.* 2017 August ; 60(8): 1483–1490. doi:10.1007/s00125-017-4317-0.

הפרעות שינה וסוכרת

1. Koren & et al. L. Metabolic and Glycemic Sequelae of Sleep Disturbances in Children and Adults. *Curr Diab Rep* (2015) 15:562.
2. Nedeltcheva A. et al. Metabolic effects of sleep disruption, links to obesity and diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014 August ; 21(4): 293–298.
3. Briançon-Marjollet A et al. The impact of sleep disorders on glucose metabolism: endocrine and molecular mechanisms. *Diabetology & Metabolic Syndrome* (2015) 7:25.
4. Shan Z et al. Sleep Duration and Risk of Type 2 Diabetes: A Meta-analysis of Prospective Studies. *Diabetes Care* 2015;38:529–537.

עבודת משמרות וסוכרת

1. Gan Y et al. Shift work and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Occup Environ Med* 2015;72:72–78.
2. Pan A et al. Rotating Night Shift Work and Risk of Type 2 Diabetes: Two Prospective Cohort Studies in Women. *PLoS Medicine* Volume 8 Issue 12. 2011.
3. Vimalananda V et al. Night-shift work and incident diabetes among African-American Women. *Diabetologia* (2015) 58:699–706.
4. Vetter C et al. Night Shift Work, Genetic Risk, and Type 2 Diabetes in the UK Biobank. *Diabetes Care* 2018;41:762–769 | <https://>

doi.org/10.2337/dc17-1933.

5. Manodpitipong A. et al. Night-shift work is associated with poorer glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *J sleep Reas.* 2017, 26 764- 772.
6. Shan Z et al. Rotating night shift work and adherence to unhealthy lifestyle in predicting risk of type 2 diabetes: results from two large US cohorts of female nurses. *BMJ.* 2018; 363: k4641
7. Morikawa Y et al. Shift work and the risk of diabetes mellitus among Japanese male factory workers. *Scand J Work Environ Health* 2005;31(3):179-183.

תסמונת בטר טראומטית וסוכרת

1. Andrea L. Roberts et al. Posttraumatic Stress Disorder and Incidence of Type 2 Diabetes Mellitus in a Sample of Women: A 22-Year Longitudinal Study. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(3):203-210.
2. Esmina Avdibegovic et al. Somatic Diseases in Patients with Posttraumatic Stress Disorder. *MED ARH* 2010; 64(3).
3. Karoline Lukaschek et al. Relationship between posttraumatic stress disorder and Type 2 Diabetes in a population-based cross-sectional study with 2970 participants. *Journal of Psychosomatic Research* 74 (2013) 340–345.
4. Rosenbaum S et al. The prevalence and risk of metabolic syndrome and its components among people with posttraumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism clinical & experimental* 64 (2015) 926 – 933.

דחק נפשי כסיבה להחמרה באיזון סוכרת קיימת

5. Gonzalez JS et al. Depression, Self – Care and Medication Adherence in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 30: 2222-2227, 2007.
6. Gonzalez JS et al. Depression and Diabetes Treatment Nonadherence: A Meta-Analysis. *Diabetes Care* 31: 2398-2403, 2008.
7. Kustman PJ et al. Depression and Poor Glycemic Control a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care* 23: 934-932, 2000.

ניירות עמדה וספרי רפואה

1. Does Emotional Stress Cause Type 2 Diabetes? European Depression in Diabetes Research Consortium. February 2010
2. 2016 הוועדה לבחינת הקשר בין דחק נפשי מקדים (ועדת רפופורט) ופריצת סוכרת ו/או החמרתה . המועצה הלאומית לסוכרת 2016
3. Rudolph's Pediatrics 21st edition McGraw-Hill Medical publishing Division page 2117.
4. Nelson Text book of Pediatrics 18th edition 2007.
5. Holt Textbook of Diabetes 2010.
6. T1DM in Adults (principles and practice) Jabour et al. 2008 INFORMA USA
7. 1996 הוועדה לבחינת הקשר הסיבתי בין סוכרת לשרות צבאי – סיכום והמלצות - נייר עמדה של האגודה הישראלית לסוכרת 1996
8. "Risk factors for Diabetes" in Diabetes 2001 Vital Statistics – The American Diabetes Association 2001.
9. Harrison's Principles of Internal Medicine 19th Edition 2015.
10. Defronzo RA, Ferrannini E, Keen H, Zimmet P. International Textbook of Diabetes 3rd Edition John Wiley & Sons Ltd. 2004. Holt text book of diabetes 2010.
11. Kaplan HI, Sadock BJ. Endocrine Disorders. In: Comprehensive Textbook of Psychiatry/ IV. Williams & Wilkins, 8th Edition, 1988 ;832

נספח

הצעה לקביעת חוזק הקשר הסיבתי בין דחק נפשי מקדים לגרימת סוכרת חדשה ו/או החמרת סוכרת ידועה*: גישה כללית ושאלות יסוד: שאלת הקשר הסיבתי מצויה בתחום האפור הן בגלל המורכבות, השונות האישית והעדר סרגל כלים מוסכם למדידת לחץ שמהותו נשארת ותישאר תמיד סובייקטיבית. יחד עם זאת ניתן לסנן לכאן או לכאן במידה משמעותית את המקרים הפרטניים בעזרת כמה שאלות מהותיות וכללי יסוד. השאלות המהותיות המהוות מכנה משותף הן:

1. האם הייתה סוכרת קודם לדחק?
2. האם היה אירוע דחק מקביל שווה ערך אחר?
3. האם היו גורמי סיכון משמעותיים לסוכרת ומשמעותם?
4. סוג ועצמת הדחק?
5. הסמיכות בזמנים בין הדחק לפרוץ המחלה ו/או החמרתה?

תשובה חיובית שלוש השאלות הראשונות יכולה ליתר את השאלות הבאות מנגנון מוצע: יצירת סרגל ניקוד המכמת את חוזק הקשר הסיבתי בהתאם לנקודות תומכות ושוללות. השליש העליון של הסרגל יעניק הכרה מלאה, השליש התחתון שולל הכרה ותחום הביניים מכוון להכרה חלקית. כל מאפיין תומך הוא בעל ניקוד עם ערך מספרי חיובי וכל מאפיין שאינו תומך הוא בעל ניקוד שלילי. **מאפיינים רלוונטיים לשאלת הקשר בין דחק נפשי לגרימת סוכרת:**

- מצב קדם סוכרת כן/לא
- **סיכון להופעת סוכרת תוך 5 שנים קטן/גדול מ-30%
- ***סוכרת קודמת כן/לא
- ****עוצמת הדחק חריג/רגיל
- האם היה דחק שווה ערך מקביל חריג אחר כן/לא
- דחק ייחודי ו/או חריג לנסיבות העיסוק כן/לא
- פעילות מונעת מעבר מקדם סוכרת לסוכרת כן/לא
- האם הדחק מנע ו/או צמצם פעילות מונעת סוכרת כן/לא
- יש אבחנה פסיכיאטרית של ליקוי נפשי משמעותי כן/לא

מאפיינים רלוונטיים לשאלת הקשר בין דחק נפשי והחמרת סוכרת קיימת:

- סוג הדחק קשור/לא קשור לסוכרת
- יש עדות להחמרה לפי תקנות המל"ל (סוג הטיפול התרופתי, יציבות קלינית, סיבוכים) כן/לא
- יש עדות להחמרה נפשית כן/לא
- יש עדות לתרופות מחמירות מצב הסוכרת (סטרואידים, אנטי פסיכטיים...) כן/לא
- **הגישה דומה אם כי לא זהה לסוכרת מסוג 1 ומסוג 2
- לפי אלגוריתמים מקובלים
- ** אם יש עובר אוטומטית ממסלול "גרימה" למסלול "החמרה"
- *** נשאר מאפיין סובייקטיבי תלוי בתגובה של הנבדק ולא בהכרח במדדים אובייקטיביים
- ^ פעילות גופנית, מניעה תרופתית, דיאטה או צירופים
- ^^ יש לזכור שגורמי סיכון מהווים רק פוטנציאל למחלה אבל לא בהכרח מתממשת מחלה ומאידך ריבוי גורמי סיכון נמצא בקשר ישיר עם הסיכון להופעת סוכרת מוקדמת

תרשים זרימה לניתוח הקשר הסיבתי בין דחק מקדים וגרימה/החמרה של סוכרת

שאלות מקדימות:

- האם הייתה סוכרת קודם לכן (אבחנה לפי הכללים)?
- כן - עבור לשאלת ההחמרה
- לא - עבור לחישוב חוזק הקשר הסיבתי
- האם היה דחק ייחודי (אינו קשור לתנאי הנסיבות הנורמטיביים)?
- כן - עבור לחישוב חוזק הקשר הסיבתי
- לא - הפסק הליך

- האם היה דחק מקביל ושווה ערך אחר שאינו קשור לנסיבות התביעה?
לא - עבור לחישוב חוזק הקשר הסיבתי
כן - הפסק הליך
- האם היה מצב "קדם סוכרת" קודם לכן?
כן - עבור לטבלת חישוב סיכון לסוכרת ב-5 שנים קטן/גדול מ-30% ולאחר מכן עבור לחישוב חוזק הקשר הסיבתי
לא - עבור לחישוב חוזק הקשר הסיבתי

טבלת חישוב סבירות הקשר הסיבתי לגרימת סוכרת ו/או החמרתה

מאפיין	כן	לא
מצב קדם סוכרת	-2	2
סיכון להופעת סוכרת תוך 5 שנים גדול מ-30%	-1	1
סוכרת קודמת	עבור להחמרה	1
עוצמת דחק קשה או חריגה	1-3	-1
האם הדחק נפשי מוכר ו/או מאובחן ע"י מומחה	2	-1
האם הייתה סמיכות זמנים בין הדחק והגרימה/החמרה	3	-3
האם היה דחק שווה ערך מקביל חריג אחר	-3	3
דחק ייחודי ו/או חריג לנסיבות העיסוק	3	-3
פעילות מונעת מעבר מקדם סוכרת לסוכרת	2	-1
האם הדחק מנע ו/או צמצם פעילות מונעת סוכרת	2	-1
סיכום מספרי		
מסקנה		

שליש עליון של סולם הניקוד מכוון לקשר חזק ולכן הכרה
שליש תחתון קשר חלש ולכן אי הכרה
שליש אמצעי קשר חלקי ולכן הכרה חלקית

חשוב לזכור - הקשר בין דחק נפשי ופריצת ו/או החמרת מחלת הסוכרת

1. דחק נפשי מקדים יכול להוות "גורם הדק" לפריצת מחלת הסוכרת או לשיבוש איזון של מחלת סוכרת קיימת.
2. לאור השונות העצומה בתגובה האישית לדחק, לא ניתן לחזות את השפעת הדחק הנפשי על התפתחות סוכרת מסוג 1 ו-2 בצורה גורפת ובוודאי שלא בחולה הפרטני.
3. כדי להעריך נכוחה את עוצמת הקשר הסיבתי בין דחק נפשי מקדים ופריצת ו/או החמרת מחלת הסוכרת יש לקבוע בכל חולה באופן אינדיבידואלי את חומרת הדחק, סמיכותו להתפתחות הסוכרת, נוכחות או העדר גורמי סיכון משמעותיים נוספים להתפתחות סוכרת.

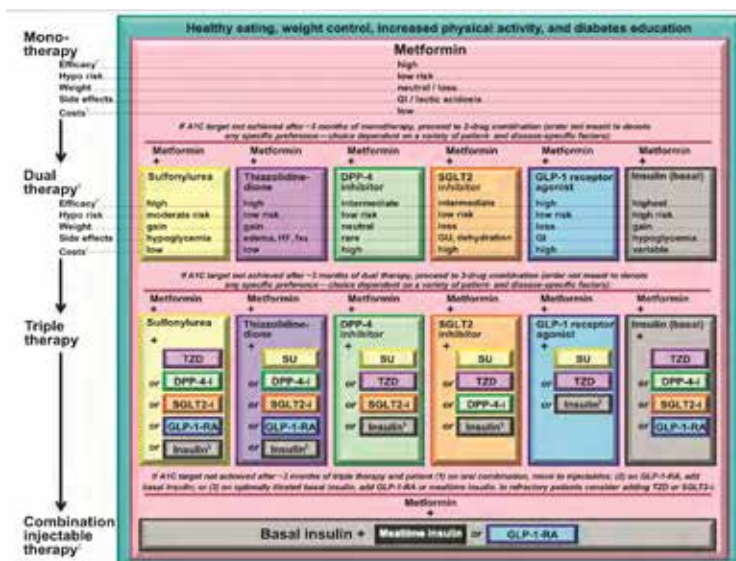
הנחיות לטיפול בחולים עם סוכרת מסוג 2

ד"ר עופרי מוסנזון, פרופ' איתמר רז

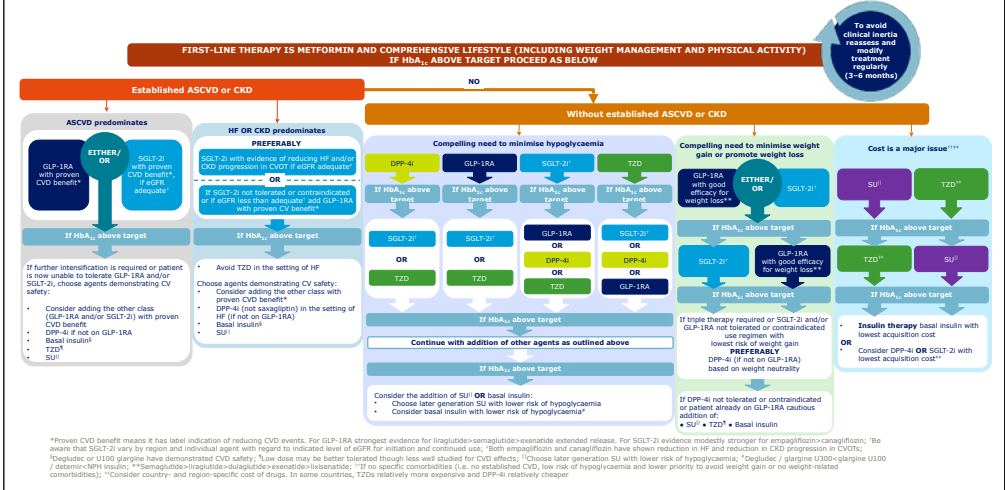
עד שנת 2018, לא פרסמו שתי האגודות המובילות בעולם בתחום הסוכרת: האגודה האמריקאית לסוכרת (American Diabetes Association, ADA) והאיגוד האירופאי לחקר הסוכרת (European Association for the Study of Diabetes, EASD) הנחיות ברורות לבחירת הטיפול התרופתי בסוכרת אלא נייר עמדה כללי¹, שהתרשים העיקרי שבו (תרשים מספר 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 (GLAs) (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 (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 צוינו 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 רכות מבין התרופות וקבוצות התרופות, שהתקבל במהלך השנים האחרונות ממחקרי תוצאה 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 בידידה בסיכון זה?), הצורך בידידה 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-EASD/ADA-ב-2015¹



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



*Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events. For GLP-1RA strongest evidence for liraglutide+semaglutide+exenatide extended release. For SGLT-2i evidence modestly stronger for empagliflozin+canagliflozin. **See that SGLT-2i vary by region and individual agents with region- and agent-specific evidence for reduction in HF and reduction in CKD progression in CVOT. †Ipraglutide or U100 glimepiride have demonstrated CV safety. ‡Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD efficacy. §Choose later generation SU with lower risk of hypoglycemia. ¶Dapagliflozin+glimepiride U100+glimepiride U100 (deterioration-NPI) insulin. **Semaglutide+iraglutide+dulaglutide+exenatide+lixisenatide. ††If no specific contraindications (i.e. no established CVD, low risk of hypoglycemia and lower priority to avoid weight gain or no weight-related contraindications). †††Consider country- and region-specific costs of drugs. In some countries, TZD relatively more expensive and DPP-4 relatively cheaper.

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

- 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 באינ – ספור מחלות שונות ולכן הם נוקטים 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 רוב המקרים ממליצים לבסוף על SGLT2i and/or GLP-1 RA. אם כך, האם לא ניתן לפשט מעט הנחיות אלו?
- 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-HbA1c 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 מעודד את האינרציה. האינרציה היא אותה נטייה טבעית אך פסולה של כלנו – לא לשנות טיפול – כי החולה הרי טוען שרק היו הגים (מת) לא היו הגים במדינתנו) ועכשיו הוא מתחיל בדיאטה ובפעילות גופנית, כי לחולה יש HbA1c 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 וכדי לנסות ולהגיע לאיון מיטבי של הסוכרת לאורך שנים רבות ככל הניתן (תרשים 3ב'). המטרה היא לעבור משיטת "טיפול לכישלון" לשיטת "טיפול ליעד".
- 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 בליווי תופעות לוואי רבות ומשמעותיות). אנו ממליצים לקרוא לתרופות אלו (בהשאלה מהרואמטולוגים) Disease Modifying Drugs.
- לפי הנחיות ה-EASD/ADA השימוש באינסולין נדחק לשלבים מאוחרים ביותר של הטיפול. אנו סבורים כי לעתים מוזמנות גם חולי סוכרת מסוג 2 נוקטים 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 HbA1c > 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 GLP-1 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

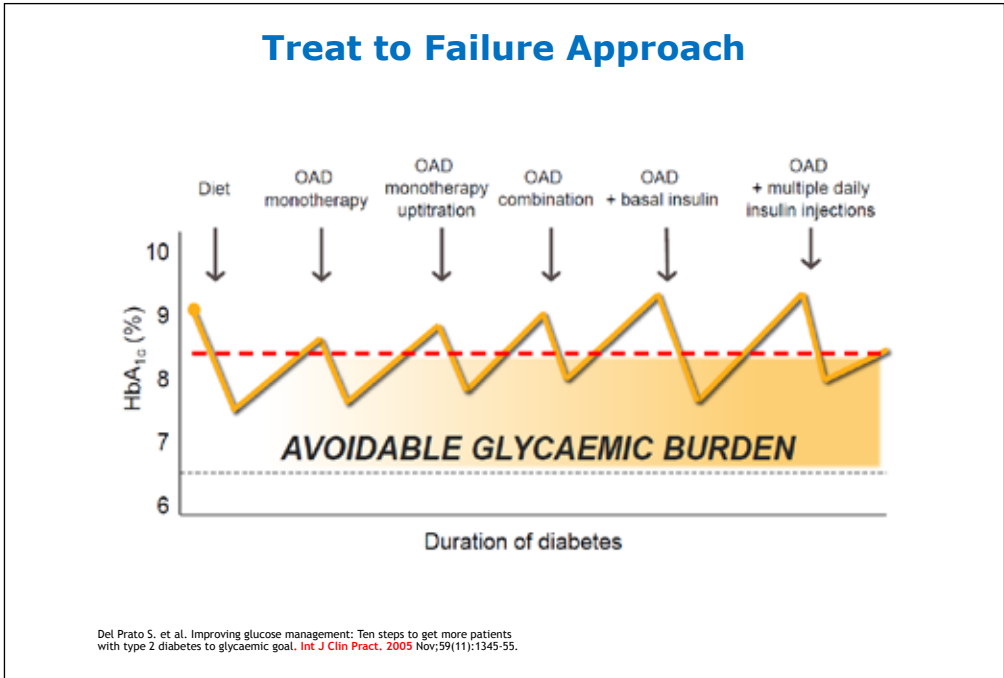
The choice of glucose lowering agents (GLA)	"For patients with clinical ASCVD, a SGLT2 inhibitor or a GLP1- RA with proven cardiovascular benefit is recommended".	ASCVD is often asymptomatic amongst patients with T2D. Why should patients without proven ASCVD receive a less desirable therapy (no hypoglycaemia 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.

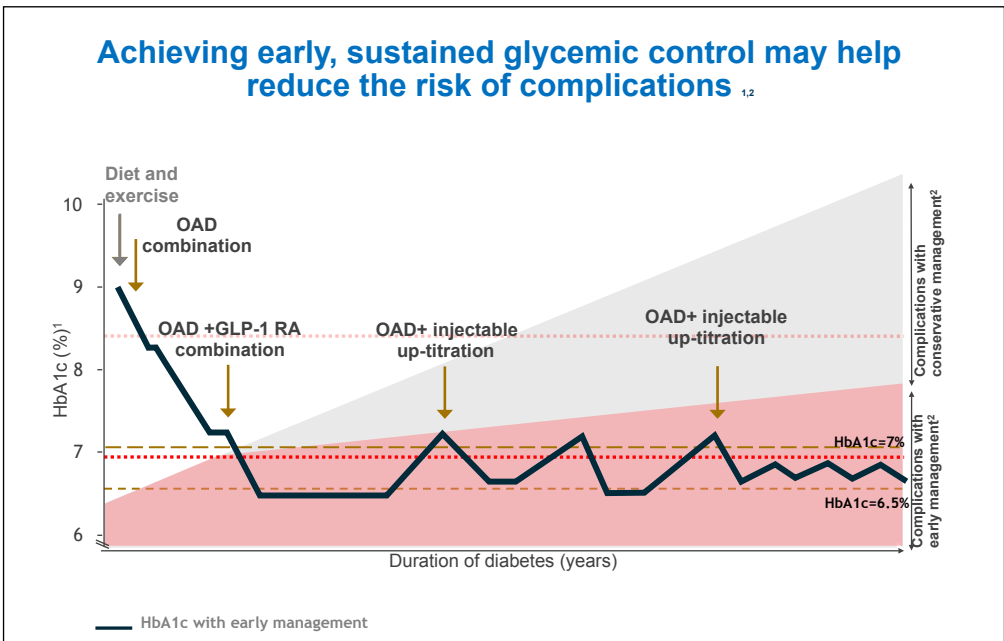
SIMPLE Guidelines for the Treatment of Type 2 Diabetes:

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

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



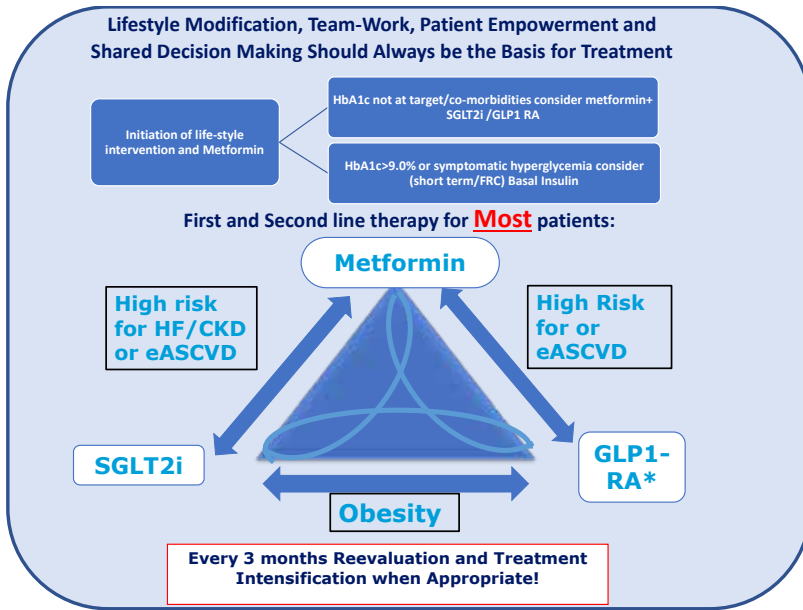
תרשים 3ב. הגישה המומלצת לטיפול בהיפרגלקמיה בסוכרת: טיפול מוקדם משמר הצלחה



ההנחיות שאנו מציעים מבוססות על מספר עקרונות המפורטים פה:

- על ההנחיות להיות פשוטות.
- ההנחיות חייבות להיות פרואקטיביות ובכך להמנע מאינרציה טיפולית.
- שקילת התחלת טיפול משולב במטפורמין ו-GLP-1 RA or SGLT2i INH בכל חולה עם אינדיקציה רפואית או שלא סביר שיגיע למטרת איוון 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 לכללי חולי הסוכרת ולא רק לקבוצות נבחרות מביין 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: $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$.

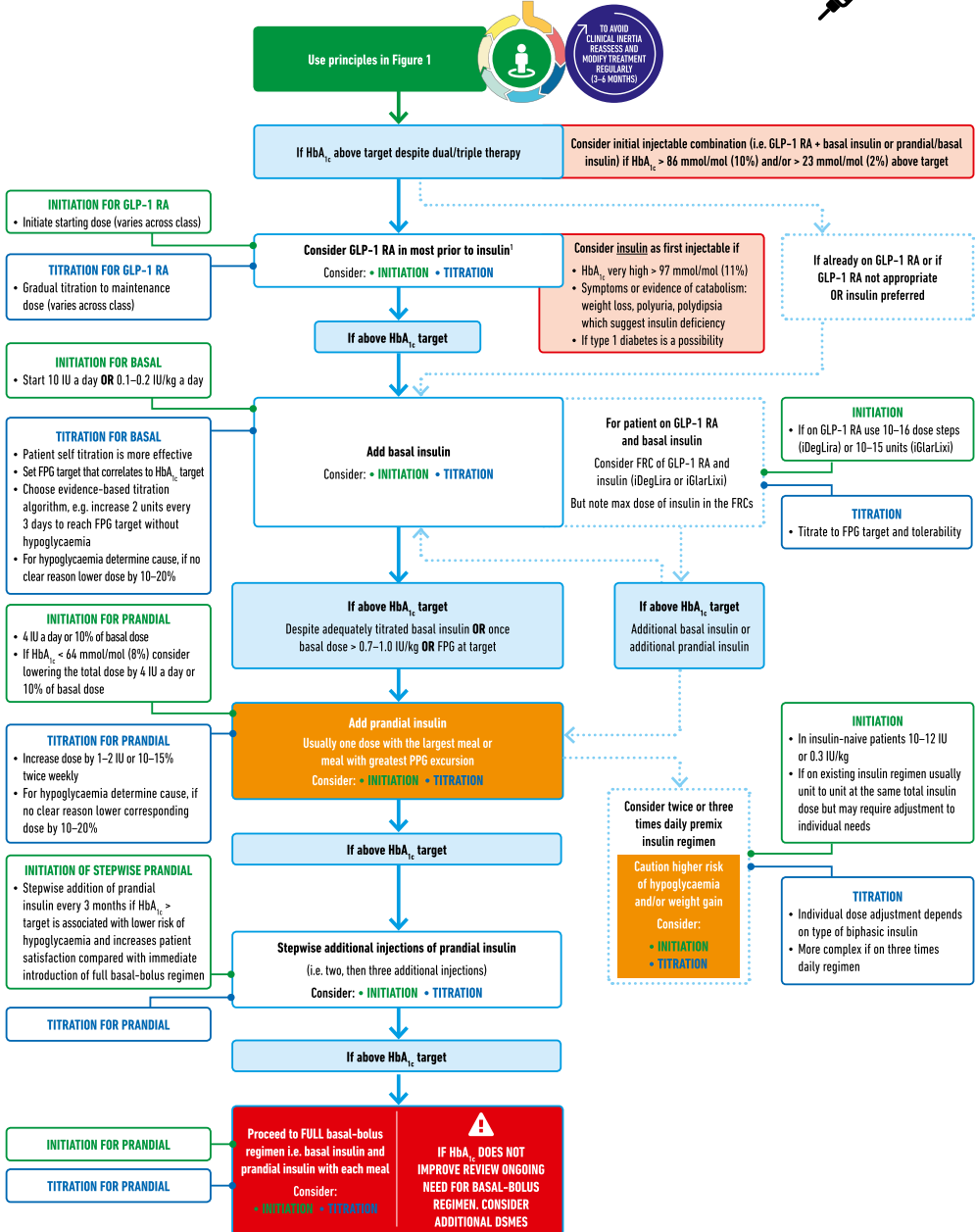
טבלה 2. נתונים ידועים ממחקרי CVOT על כל תרופה בכל אחת מהקבוצות השונות של תרופות לטיפול בסוכרת

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) CRENDENCE	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

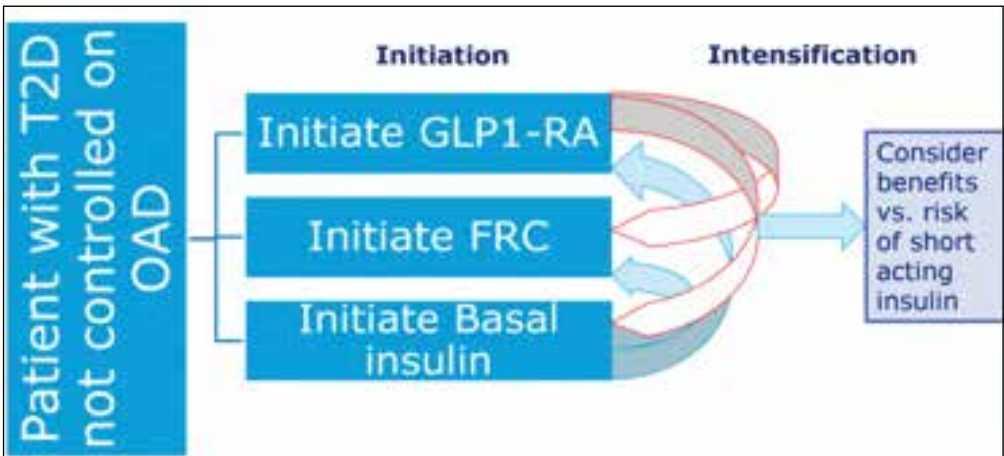
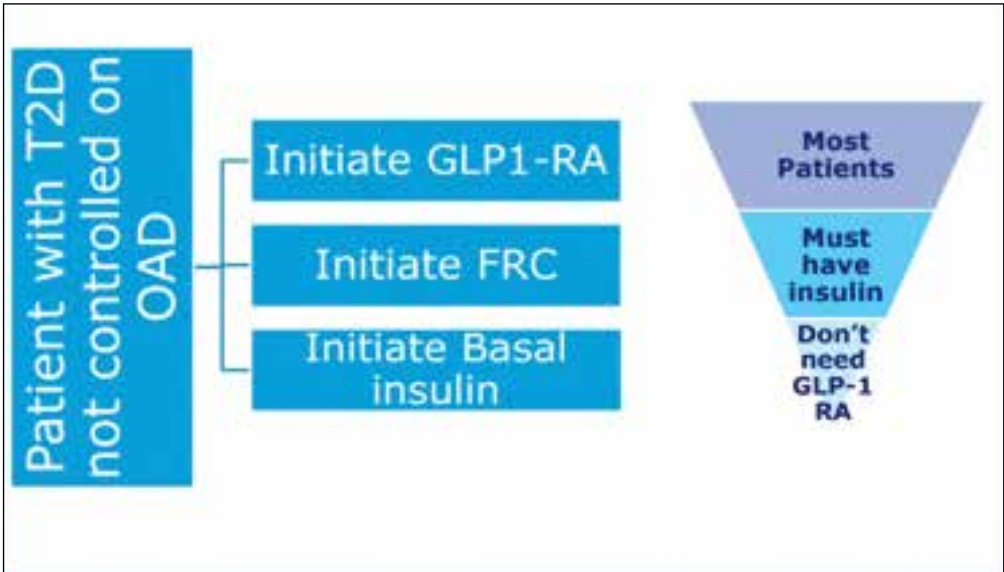


1. Consider choice of GLP-1 RA considering: patient preference, HbA_{1c} lowering, weight-lowering effect or frequency of injection. If CVD, consider GLP-1 RA with proven CVD benefit

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 6א. התחלת טיפול בהזרקה בחולה עם סוכרת מסוג 2. 6ב. הגברת הטיפול בהזרקה בחולה עם סוכרת מסוג 2



לבסוף, עלינו לרונ בנושא של התחלת טיפול בהזרקה בקרב חולי סוכרת מסוג 2. החידוש החשוב בתחום זה בהנחיות ה-ADA/EASD הוא התווייה 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 6א). 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 הטיפול ב-Fixed Ratio Combination (FRC) שהיא זריקה אחת המשלבת אינסולין בזאלי ו-GLP-1 RA ביחסים קבועים. סיבות טובות להתחלת טיפול זה בחולה הנוקק 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 הטיטרציה 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 האינסולנים קצרי הטווח בטיפול בחולה עם סוכרת מסוג 2 נדחק לטוף 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 הפרימירה" של הטיפול בהזרקה (תרשים 6א'): רוב החולים יטופלו ב-GLP-1 RA כזריקה ראשונה, 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 טיטרציה נכונה והוספת GLP-1 RA או אינסולין בזאלי.

מבחינת הטיפול באינסולין קצר טווח יש לשקול את מידת השיפור באיזון הסוכרת לעומת הסיכון מאירועי היפוגליקמיה ומחשמה 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* 375:311-322. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827> 48.
3. Marso SP, Bain SC, Conso 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

- mellitus. *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, Lanasa 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; CRENDENCE 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, Gøtzsche P, 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 המתייחסות לבחירת טיפול הקו השני אחרי מטפורמין. לפי המלצותיהם:
 - א. בנוכחות מחלה טרשתית (eASCVD) – מומלץ טיפול בתרופות מסימות 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 מקבוצות 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].
3. הטיפול ב-DPP-4 inhibitors צריך להישקל בעיקר בחולים שלא סובלים GLP-1 RA בחולים תשושים ובחולים עם $eGFR < 15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$.
 - א. התאמת אורחות החיים, עבודת צוות, העצמת החולה ולקיחת 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-SGLT2i-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 מחדשת 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

וכרת מסוג 2 הינה מחלה כרונית, מורכבת, הדרושת טיפול ומעקב רפואי 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), תיאזולידנידאון (Thiazolidinediones), מעכבי דיפפטידיל פפטידז 4 (DPP-4 inhibitors) וגליפלוזינים (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 בלבלב 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 (גלובן/גליבטיק), גליפיזיד (גלוקוריט) וגלימפריד (אמריל), הן התרופות הנמצאות בשימוש בישראל. קיימים הברלים (אם כי לא מאד משמעותיים), בין סוגי הסולפונילאוריאה השונים מבחינה פרמקודינמית וגם פרמקוקינטית. למרבית התרופות משך פעולה ארוך הנמשך כ-24 שעות. ההברלים 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 נפרופתיים, אף ימים אחדים.

תוצאות קליניות

היעילות מתבטאת בהורדת A1c בכ-1.5% ואף יותר בחולים חדשים, עם שארית רקמת לבלב ותאי בטא המייצרים אינסולין. ככל שהזמן חולף, הולכת יעילותן 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 בלבלב, כך שיייתכן ובשימוש ממושך בתרופה במקום לשמור 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 וזהו 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 (אמרייל) 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.

גלינידים⁵⁻⁷

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. תכונת אלו הקנו לה יתרון כאחת מתרופות הבחירה לטיפול פומי בהיפוגליקמיה לאחר הארוחה. הפסקת פעילותה לאחר כ-4-5 שעות מגטילתה, 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

ברומה 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 פניו 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 המשוטט, 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 איון 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 פיוגליטזון, 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 פיוגליטזון ניתן לבדו או בצירוף מטפורמין שיעור אירועי ההיפוגליקמיה הוא נמוך ואין תיעוד בדבר אירועים המחייבים התערבות חיצונית. שילוב של פיוגליטזון 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.

פיוגליטזון 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 בפיוגליטזון. מחקרים פרוספקטיביים 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 לפיוגליטזון. אין כיום מידע מספיק על מנת לקבוע עמדה ברורה בנושא זה. ברוב המחקרים המבוקרים מתועדת עלייה במשקל תחת טיפול בפיוגליטזון 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 בפיוגליטזון 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 בפיוגליטזון לעומת טיפול במטפורמין או בסולפונילאוריאה. שיעור האירועים עמד על 5%-10% בפיוגליטזון, לעומת 2%-3% בטיפול סטנדרטי. שיעור המקרים עולה במקביל לעלייה במינון הפיוגליטזון. הופעה מבודדת של בצקות ברגליים, ללא סימני אי-ספיקת לב אחרים, מדווחת ב-5% מהמטופלים.

שברים - במחקרים קליניים נצפתה עלייה בשכיחות שברים, בעיקר בנשים במנופאזה, עם שימוש בפיוגליטזון.

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

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 וההיראעות המוגברת ואינה מחייבת התייחסות.

מעכבי אלפא-גלוקוזידאז¹⁰

תרופות אלו מעכבות את אנזים המעי אלפא גלוקוזידאז וכתוצאה מכך מאטות את ספיגת הפחמימות מהמעי. 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 ליטול 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 לצרוך אך ורק גלוקוז/דקסטרוז טהור בשל מנגון 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 לתוויית 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 ניטלות לבד, אינן גורמות להיפרגליקמיה. 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 נירון-אנדוקריניים עם טיפול במעכבי DPP-4, בפרט סיטהגליפטין. 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 SGLT2^{1,15-18}

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 לבלב והן גורמות להפרשה מסיבית של גלוקוז בשתן.

מנגנון הפעולה

כידוע, הגלוקוז המופרש בגלומרולי של הכליה נספג רובו ככולו בצינוריות הכליה. 90% מהגלוקוז נספג בצינורית הקריבנית והיתר, בצינורית 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. המשאבת 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 בטבלייה אחת, כגון, XIGDUO XR, JARDIANCE DUO, ו-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 היפרגליקמיה.

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 שיווי 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 2-4 ק"ג. במקביל נצפתה ירידה בלחץ הדם בשיעור של 3-5 מ"מ"כ (סיסטולי), וכן דרוח על שיפור בהיענות (גמישות) דופן העורקים¹⁹. הריכוז הגבוה של גלוקוז בשתן גורם להשתנה אוסמוטית ועלול לגרום להתייבשות אם המטופל אינו דואג לאיזון הנוזלים על ידי שתייה בכמות מספקת. תוארו מקרים

של התייבשות וירידה בתפקוד הכליות, לכן קיימת אזהרה להימנע משימוש בתכשירים מקבוצה זו בנוכחות 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. רוז. 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 כלייתית 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 תמימת 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 מטרה 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 גניקוארינריים, בקטריאוריה וקנדידיאזיס, במיוחד בנשים. זיהומים בדרכי השתן וזיהומים 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 בנימולים. 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 CREDESCENCE אשר ביקר את ההשפעה של INVOKANA במטופלים עם נפרופטיה סוכרתית, ממצא זה לא נצפה.²⁴

פרופ' חוליו וינסטיין, מרכז רפואי ע"ש א. וולפסון, חולון ו-DMC. בית הספר לרפואה על שם סאקלה, 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. Ahrén 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
26. 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
27. 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; CREDESCENCE 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.

תרופות עתידיות ממשפחת האינקרטינים לטיפול בהשמנה וסוכרת

ד"ר רוני אלדור

האתגר הגדול בפיתוח תרופות הוא מציאת המינן הנכון. המתח המתמיד בין יעילות מירבית לתופעות לוואי מכתוב את המינן הסופי בו נתן התרופה. תרופה יעילה הגורמת לתופעות לוואי משמעותיות לא תלקח על ידי המטופל ולא תרשם על ידי המטפל. השיקול בין תועלת התרופה לעלות אותה ישלם המטופל בחשיפה לתופעות לוואי הוא הפרק המשמעותי ביותר בהפיכת תכשיר לתרופה מוצלחת.

תרופות ממשפחת ה-GLP-1: פרשנות אישית

משלבי הפיתוח המוקדמים, תכשירים ממשפחת ה-GLP-1 הושפעו משיקולים אלו. נקח לדוגמה את לירגלוטייד. כבר במחקרי פאזה ראשונה, כאשר לירגלוטייד ניתן במינון עולה, נצפו תופעות לוואי גסטרואינטסטינליות משמעותיות שהשפיעו על ההחלטות לגבי מינן התרופה שנחקר בשלבים מאוחרים יותר. בנוסף, כאשר מתייחסים באופן מובהק להשפעתן על הלבלב בהורדה מהירה של המוגלובין מסוכרר, המינון היעיל הינו בין 0.6 מ"ג ל-1.2 מ"ג עם הברליים מועטים רק בחלק מהמחקרים, בין 1.2 מ"ג ל-1.8 מ"ג. כך קרה שעם צאתה לשוק, המינון המומלץ של לירגלוטייד היה 1.2 מ"ג. במסמכי ההגשה לרשות התרופות הארופאית, הרגלוטור האירופאי תוהה בכתב מדוע זקוקים למינון הגבוה מ-0.6 מ"ג שהראה יעילות דומה לסולפונילאוריה². חלפו שנים והתרופה לירגלוטייד במינון 3 מ"ג נחקרה בסדרת מחקרי SCALE בהשמנה הן בסוכרתיים והן בלא סוכרתיים. בהשוואה ל-1.8 מ"ג שאושר לטיפול בסוכרת, 3 מ"ג לירגלוטייד גרם לירידה מובהקת הן במשקל (~2 ק"ג) והן בסוכר (הבדל מובהק של 0.19 A1c)³. הפעם תהה הרגלוטור הארופאי מדוע לא נחקרו מינונים הגבוהים מ-3 מ"ג שעלולים להיות אף יותר יעילים הן בהורדת משקל והן בהורדת המוגלובין מסוכרר⁴. אילו הייתה מפותחת היום לסוכרת, ברור שהמינן הנבחר לטיפול בלירגלוטייד היה 3 מ"ג (או לפחות 3 מ"ג כפי שהציע הרגלוטור הארופאי).

על סמך המידע המוקדם שנאסף על תכשירי ה-GLP-1 נוצרה תאוריה שהנחתה את פיתוח תרופות אלו: בעד שההשפעה הלבבית הישירה בהפרשת אינסולין של תכשירי ה-GLP-1 מגיעה ליעילות מירבית במינון נמוך יחסית, ככל שעולים במינון מקבלים ירידה גדולה יותר במשקל ומאידך יותר תופעות לוואי גסטרואינטסטינליות⁵. עם זאת, התצפית הקלינית ומחקרים מאוחרים יותר אינם תומכים בתאוריה זו באופן מלא. בעד שמינונים עולים של GLP-1 אכן כרוכים ביותר ירידה במשקל, תופעות הלוואי הבטניות שכה השפיעו על פיתוח תרופות אלו אינן קשורות בהכרח למינון אלא לקצב הטיטריציה של התרופה. במחקרי פיתוח תכשירים המשלבים ביחס קבוע אינסולין/ GLP-1 (Fixed ratio combination) נצפה שהשילוב גורם לתופעות לוואי בטניות בשיעור דומה לזה של אינסולין^{6,7}. זאת אומרת, כאשר GLP-1 ניתן בטיטריציה אישית כפי שנותנים אינסולין, כמעט ולא גורמים לתופעות לוואי כבזילה, הקאה וכד'.

בנוסף, התגובה של המטופלים ל-GLP-1 אינה זהה. חלק מהמטופלים יגיבו לתכשירים בירידה ניכרת במשקל וחלק לא. חלק מהמטופלים ירדו במשקל במינון נמוך של התרופה וחלק לא ירדו כלל גם במינון הגבוה ביותר. לדוגמה, במחקרי SCALE, כ-4.4% מהמטופלים ירדו יותר מ-15% במשקל (ירידה במשקל השקולה לזו הנצפת בניתוח טבעת) בעוד כ-37% ירדו פחות מ-5% במשקל⁸. במחקר שבוצע בסן אנטוניו במעברתו של פרופ' דה פרונזו ניתן אקסנטייד תוך ורידי למתנדבים בריאים⁹. במהלך המחקר חלק מהמטופלים הקיאו וחלק חשו בטוב. בפענוח התוצאות נמצאה אסוציאציה מובהקת בין רגישות גבוה ל-GLP-1 לבין רגישות גבוה לאינסולין כפי שנמדדה בקלאמפ היפר-אינסוליןמי (Unpublished data).

תהליך זה מרמז על תנגודת ל-GLP-1 כתהליך פתולוגי המלווה תנגודת לאינסולין ומופיעה כבר באנשים בריאים, ללא סוכרת או טרום-סוכרת.

אם כך, כיצד פועלים תכשירים אלו בגרימת ירידה במשקל? התשובה הפשוטה היא שמנגנון הירידה במשקל עם GLP-1 אינו ברור. מחקרים שבוצעו בעזרת PET-CT בעכברים, הדגימו פעילות ישירה של לירגלוטייד על ההיפוטלמוס- מרכז השוכע והתאבון במח¹⁰. מאידך, במחקר במתנדבים בריאים בו נבחנה תגובה לתמונת של אוכל ב-Functional MRI בומן הזלפה של אקסנטייד לווריד, נצפה שינוי בפעילות גם באתרים במח כאונה האוקסיפטלית (המעורבת בפרוש הראייה) והאונה הפרונטלית (המעורבת בחשיבה גבוהה ותכנון)¹¹. בנוסף, יש לתרופה השפעה על תאבון והעדפת טעמים. במחקר בו לירגלוטייד ניתן לחולדות שהורגלו לאכול סוכריות ומשנית לכך סבלו מעודף משקל, הטיפול בלירגלוטייד גרם לחולדות להעדיף את האוכל הרגיל שלהן (אוכל דל קלוריות) בהשוואה לסוכריות¹².

לסיכום: מהמידע שצברנו עד כה על תכשירי GLP-1, ידוע לנו כנראה המינון המקסימלי הפעיל ישירות על הלב לב אך לא ידוע לנו המינון המקסימלי האפקטיבי בגרימת ירידה במשקל. ידוע לנו שיש מטופלים הרגישים יותר להשפעת ה-GLP-1 על המשקל ותופעות הלוואי הגסטרואינטסטינליות. יתכן שרגישות זו נמצאת באסוציאציה לרגישות לאינסולין. ידוע לנו שטיטרציה איטית כמעט מונעת לחלוטין את תופעות הלוואי הבטניות, משפרת את הסבילות לתרופה ומאפשרת לעלות למינון שבעבר נחשב לבלתי נסבל. למרות המחקר הקליני והידע הרב שהצטבר, עדיין אין אנו מבינים את המנגנון המדויק בו היא גורמת לירידה במשקל.

הקואגוניסטים (Coagonists)

מתוך תובנת אלו על תכשירי ה-GLP-1 צמחו הקואגוניסטים. הקונספט של הקואגוניסטים מבוסס על ההבנה שתהליכים רבים תורמים לאיזון המשקל וסוכר הדם וסביר להניח שהורמונים פועלים זה בשילוב עם זה. בניגוד לגישה הלינארית הקלאסית בתהליכים אנדוקרינים (למשל מנגנון הפרשת הורמון בלוטת התריס -TRH, TSH, Thyroxin), התפיסה מאחורי הקואגוניסטים גורסת שההורמונים בסוכרת והשמנה פועלים כמרכיבים השונים במרק. כולם תורמים לטעמים בכדי ליצור טעם חדש, ובעוד שום או בצל לברם אינם ערכים לחיך, כאשר הם חלק ממרק מינסטרונה איטלקי הם מוסיפים לטעמו המשובח. במילים אחרות, בעוד השפעתו של הורמון אחד יכולה לגרום לתופעה אחת כאשר הוא ניתן לבדו, כאשר הוא מופרש בהקשר של הורמונים אחרים – פעילותו עלולה להשתנות לכלי הכר. דוגמה לכך היא הורמון הגלוקגון.

GLP-1/Glucagon Coagonist

גלוקגון גורם לעליית סוכר הדם ובהזיקה תוך שרירית משמש כטיפול פרנטרלי במצבי היפוגליקמיה חמורה, אך לגלוקגון השפעות אחרות שלא באו עד כה לידי ביטוי בשימוש הקליני. בחולדות נמצא שגלוקגון גורם לתחושת שובע והקטנת גודל הארוחה כאשר הוא ניתן לפני¹³. במתנדבים בריאים נמצא שחשיפה לגלוקגון גרמה לעלייה בהוצאה האנרגטית (Energy expenditure) בדומה לחשיפה לקור אך לא דרך הפעלת שומן חום¹⁴. בהזלפה משולבת של גלוקגון עם GLP-1 ב-13 מתנדבים בריאים, נצפתה ירידה משמעותית בגודל הארוחה שצרכו המתנדבים וללא עליית סוכר הדם שנצפתה עם גלוקגון לבדו¹⁵. במחקר שנערך ב-10 מתנדבים בעלי השמנה או עודף משקל, שילוב של גלוקגון ו-GLP-1 גרם לעלייה בהוצאה האנרגטית ללא עליית סוכר שנצפתה עם גלוקגון לבדו¹⁶.

בטבע קיים קואגוניסט טבעי לגלוקגון ו-GLP-1 - אוקסינוטמודולין (Oxyntomodulin)¹⁷. אוקסינוטמודולין הוא תוצר פרוק של פרוגלוקגון. במעי ובמח, פרוגלוקגון מתפרק תחילה לגליקנטין, GLP-1 ו-GLP-2. גליקנטין מתפרק GRPP (Glucagon-related pancreatic peptide) ולאוקסינוטמודולין. בדומה ל-GLP-1, אוקסינוטמודולין מופרש לאחר הארוחה מתאי L בג'נום ואיליום במעי הדק. במעבדה, אוקסינוטמודולין משפעל הן את הרצפטור לגלוקגון והן את הרצפטור ל-GLP. באדם ובמכרסמים נצפה שאוקסינוטמודולין גורם לירידה במשקל והורדת סוכר הדם. במחקר בו ניתן אוקסינוטמודולין בזריקה תת עורית 30 דקות לפני כל ארוחה למשך 29 ימים למתנדבים עם עודף משקל או השמנה, נצפתה ירידה של כ-2.4 ק"ג במשקל הגוף (לעומת 0.5 ק"ג בפלסבו) ו-35% בצריכת המזון¹⁸. השפעות נוספות של אוקסינוטמודולין כוללות הגברת הוצאה אנרגטית, הגברת ליפוליזה, הגברת ייצור גלוקוז בכבד, הגברת הפרשת אינסולין, ירידה בתמותת תאי בטא בלבבל, עלייה בהפרשת סומטוסטטין מהלבבל, עלייה בספיגת גלוקוז במעי, ירידה בהתרוקנות קיבה וירידה בהפרשת חומצות קיבה¹⁷.

בעקבות מציאת האוקסינוטמודולין יוצרו קואגוניסטים רבים לגלוקגון/GLP-1. בדומה לתכשירי ה-GLP הקיימים בשימוש קליני, מולקולות אלו דומות במבנה הבסיסי לאוקסינוטמודולין אך עם שינויי מבנה המונעים את פרוקם

על ידי DPP-4 ותוספת שייר שומני המאריך את משך פעילותן בדם דרך קישור לאלבומין¹⁹. באמצעים ביוכימיים ניתן כיום "לכיייל" את מידת ההפעלה של הרצפטור ל-GLP-1 ביחס לגלוקגון ובכך את היחס בין הפעלת מולקולות אלו. מולקולה המכילה יותר הפעלת גלוקגון מאשר GLP-1 עשויה לגרום לעליית סוכר הדם. מציאת היחס הנכון בין ה-GLP-1 לגלוקגון היא אחת השאלות החשובות בפיתוח קואגוניסט זה. במחקר בו ניתן לעכברים קואגוניסט נסיוני של GLP-1 וגלוקגון בפועל ביחס של 1:2 לטובת הפעלת GLP-1, נצפתה ירידה של מעל 30% במשקל הגוף בהשוואה ללירגלוטייד שגרם לירידה של 6% בלבד. צריכת המזון ומסת השומן ירדו עם הקואגוניסט בהשוואה ללירגלוטייד או פלסבו. העלייה בסוכר הדם בתגובה להעמסת סוכר אינטראפריטונאלית הייתה דומה לזו שנצפתה עם לירגלוטייד ונמוכה בצורה משמעותית מזו שנצפתה עם פלצבו¹⁹. כאשר תכשיר זה ניתן לקופי רוזס שמינים למשך 21 יום נצפתה ירידה של 8% במשקל (בהשוואה ל-3% עם לירגלוטייד). עם הפסקת הטיפול הופיעה עלייה מהירה במשקל²⁰. מספר קו-אגוניסטים לגלוקגון/ GLP-1 נוסו עד כה באדם. במחקר שלב 2 משותף לחברת LILY וחברת TRANSITION THERAPEUTICS, בוצע ג-420 חולי סוכרת טיפול שנמשך כ-12 שבועות בתכשיר הניסיוני TT401. הטיפול היה כרוך בירידה של 1.43% ב-A1c בדומה לאקסנטייד, וירידה של עד 3.3 ק"ג במשקל שהייתה גבוהה באופן משמעותי מהירידה שנצפתה עם אקסנטייד²¹. מחקר אחר של חברת Merck כלל כ-160 מתנדבים סוכרתיים שקיבלו פלצבו, לירגלוטייד או מינון נמוך (100 מ"ק"ג) או גבוה (300 מ"ק"ג) של MK-8521. המחקר הופסק מוקדם כנראה בשל חוסר יעילות שנצפתה בשימוש בתרופה במינונים שנבחרו בהשוואה ללירגלוטייד הן בהשפעה על ה-A1c, הסוכר בצום והמשקל²². מולקולות אחרות בהן יחס הגלוקגון/ GLP שונה ובמינונים שונים נמצאות בשלבים שונים של פיתוח בחברות תרופות רבות²³.

GLP-1/ GIP coagonist

קואגוניסט אחר שנמצא בפיתוח מתקדם משלב בין GLP-1 ל-GIP (Glucose dependent insulinotropic polypeptide). GIP מופרש מתאי K במעי הדק ומעורר הפרשת אינסולין מתא הבטא בתגובה לעליית גלוקוז בדם בדומה ל-GLP²⁴. בשונה מ-GLP-1, ל-GIP השפעה המעלה את הפרשת הגלוקגון בצורה התלויה ברמת סוכר הדם. בהיפוגליקמיה הוא מגביר הפרשת גלוקגון בעוד בהיפרגליקמיה הוא מגביר הפרשת אינסולין²⁵⁻²⁷. רצפטורים ל-GIP קיימים במגוון רחב של רקמות גוף כולל תאי בטא בבלבל, רקמת שומן²⁸ ואזורים שונים במוח²⁹. השימוש ב-GIP בטיפולי בסוכרת לא הוביל לתוצאות קליניות רצויות, יתכן שבשל תנגודת ל-GIP הקיימת בסוכרתיים בזמן היפרגליקמיה^{30,31}. בעקבות מחקרים אלו, הסברה היא שטיפול בקואגוניסט ל-GIP ו-GLP-1 יוביל לירידה משמעותית בסוכר הדם וירידה במשקל גדולה מזו הנצפית עם כל אגוניסט בנפרד. מספר חברות מפתחות קואגוניסטים כאלה²³. TIRZEPATIDE של חברת לילי³² נמצא בשלבי הפיתוח המתקדמים ביותר- עם תחילת מחקרי שלב 3 לאחרונה. במחקר שלב 2 שנערך ב-555 מתנדבים עם סוכרת וטיפול במטפורמין נבדקו מינונים שביין 1 מ"ג ל-15 מ"ג טירזפטטיד בהשוואה לפלצבו ודולגלוטייד. לאחר 26 שבועות של טיפול נצפתה ירידה של 1.94% ב-A1c עם המינון הגבוה-15 מ"ג טירזפטטיד בהשוואה ל-0.06% עם פלצבו ו-1.21% עם דולגלוטייד. באותו מינון נצפתה גם ירידה במשקל של 11.3 ק"ג בהשוואה ל-2.7 ק"ג עם דולגלוטייד ו-0.4 ק"ג עם פלצבו. תופעות הלוואי העיקריות היו גסטרואינטסטינליות³³.

קואגוניסטים אחרים

מאמץ רב מושקע בפיתוח קואגוניסטים שונים על GLP-1 בשילוב עם GIP, גלוקגון או שניהם יחדיו. מספר טריאגוניסטים נמצאים בשלבי פיתוח פרה קליני או מחקרי שלב ראשון²³. חברת Medimmune הציגה לאחרונה פיתוח של קואגוניסט הן ל-GLP-1 והן ל-PCSK-9 במטרה להוביל לאיזון טוב של סוכר וכולסטרול יחדיו תוך שימוש בתכשיר שבועי אחד בלבד. במחקר שלב ראשון נצפתה ירידה משמעותית בכולסטרול LDL אך לא נצפתה כל השפעה על סוכר הדם במבחן ארוחה מעורבת (Mixed meal test)³⁴.

אפילוג: סמגלוטייד

כאשר באים לבחון את הצלחת הקואגוניסטים בהורדת סוכר הדם ומשקל, יש להתייחס לתוצאות שפורסמו לאחרונה עם סמגלוטייד- אגוניסט ל-GLP-1 ארוך פעולה שאושר לשימוש בסוכרתיים. במינון של 1 מ"ג סמגלוטייד גרם לירידה גדולה יותר בסוכר הדם ויותר מפי 2 במשקל בהשוואה לדולגלוטייד³⁵. סמגלוטייד נחקר בימים אלה במינון עולה של עד 2.4 מ"ג כטיפול בהשמנה. במחקר שלב 2 במתנדבים עם עודף משקל וללא סוכרת, בו ניתן סמגלוטייד באופן יומי

במינון עד 0.4 מ"ג (מינון שבועי מקסימלי של 2.8 מ"ג) נצפתה ירידה במשקל של 13.8 במינון הגבוה³⁶. מתוך 100 מתגובים שהחלו את המחקר, כ-80 סיימו אותו ללא הפסקת התרופה. במטופלים אלו נצפתה ירידה במשקל הגדולה מ-15% ביותר ממחצית המטופלים ויותר מ-20% כ-35% מהמטופלים. תוצאות אלו שקולות לאלו שנצפו עם טירזופטייד ומעלות את השאלה האם האפקט של הקואגוניסט אכן משני לשילוב בין GIP ל-GLP-1 או האם זה פשוט אגוניסט פוטנטי ל-GLP-1.

סיכום

בכדי להצדיק את השימוש בקואגוניסטים, עלינו למצות תחילה את המינון המקסימלי האפקטיבי של אגוניסטים ל-GLP-1 בלבד. אין לנו הוכחה קלינית חד משמעית שלקואגוניזם יש חשיבות ושהתוצאות הנצפות אינן משניות להפעלת GLP-1 בלבד. בנוסף, ההתפתחויות האחרונות בתחום האינקריטינים מעלות שאלה בנוגע לתפיסתנו את אופן השימוש הקליני בהם. אולי (בניגוד לנעשה כעת, בו המינון נקבע מראש), עלינו להתייחס לאינקריטינים כפי שאנו מתייחסים לאינסולין: להכיר בכך שקיימת תנגודת לאינקריטינים כפי שקיימת לאינסולין ולעלות במינון בצורה הדרגתית עד למינון הגורם לתגובה קלינית משמעותית תוך המנעות מתופעות לוואי. עלייה הדרגתית במינון כפי שנעשה באינסולין תמנע את תופעות הלוואי הגסטרואינטסטינליות. בעד שבאינסולין אנו עוקבים אחר השינוי בסוכר הדם אך נוהרים מהיפוגליקמיה, בטיפול באינקריטין ניתן לעקוב אחר התאבון, המשקל והופעת תסמינים גסטרואינטסטינלים. מטופלים מסוימים רגישים לאינקריטין ונוקקים למינון נמוך ואחרים זקוקים למינון גבוה יותר בכדי להגיע למיצוי הפוטנציאל הטיפולי בתרופות אלו. המחקרים המתבצעים כעת יובילו אותנו להבנה טובה יותר של השימוש באינקריטינים בעוד משפחת הורמונים זו תופסת נדבך הולך וגדל בטיפול במגפיות הסוכרת וההשמנה.

ד"ר רוני אלדור, מנהל היחידה לסוכרת, המכון לאנדוקרינולוגיה, מטבוליות ולחץ דם, המרכז הרפואי תל אביב

.....{רשימה ביבליוגרפית}.....

- Schmidt, R., Dose-finding studies in clinical drug development. *Eur J Clin Pharmacol*, 1988. 34(1): p. 15-9.
- Victoza EPAR Doc.Ref.: EMEA/379172/2009. 2009.
- Davies, M.J., et al., Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2015. 314(7): p. 687-99.
- Saxenda EPAR EMA/143005/2015. 2015.
- Holst, J.J., et al., Glucagon-like peptide-1, glucose homeostasis and diabetes. *Trends Mol Med*, 2008. 14(4): p. 161-8.
- Rosenstock, J., et al., Benefits of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide, Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial. *Diabetes Care*, 2016. 39(11): p. 2026-2035.
- Gough, S.C., et al., One-year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26-week extension to a 26-week main trial. *Diabetes Obes Metab*, 2015. 17(10): p. 965-73.
- Pi-Sunyer, X., et al., A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*, 2015. 373(1): p. 11-22.
- Eldor, R., et al., Discordance Between Central (Brain) and Pancreatic Action of Exenatide in Lean and Obese Subjects. *Diabetes Care*, 2016. 39(10): p. 1804-10.
- Secher, A., et al., The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest*, 2014. 124(10): p. 4473-88.
- Binda, P., et al., Exenatide modulates visual cortex responses. *Diabetes Metab Res Rev*, 2019: p. e3167.
- Raun, K., et al., Liraglutide, a long-acting glucagon-like peptide-1 analog, reduces body weight and food intake in obese candy-fed rats, whereas a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, vildagliptin, does not. *Diabetes*, 2007. 56(1): p. 8-15.
- Geary, N., Pancreatic glucagon signals postprandial satiety. *Neurosci Biobehav Rev*, 1990. 14(3): p. 323-38.
- Salem, V., et al., Glucagon increases energy expenditure independently of brown adipose tissue activation in humans. *Diabetes Obes Metab*, 2016. 18(1): p. 72-81.
- Cegla, J., et al., Coinfusion of low-dose GLP-1 and glucagon in man results in a reduction in food intake. *Diabetes*, 2014. 63(11): p. 3711-20.
- Tan, T.M., et al., Coadministration of glucagon-like peptide-1 during glucagon infusion in humans results in increased energy expenditure and amelioration of hyperglycemia. *Diabetes*, 2013. 62(4): p. 1131-8.
- Pocai, A., Unraveling oxyntomodulin, GLP-1's enigmatic brother. *J Endocrinol*, 2012. 215(3): p. 335-46.
- Wynne, K., et al., Subcutaneous oxyntomodulin reduces body weight in overweight and obese subjects: a double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes*, 2005. 54(8): p. 2390-5.
- Pocai, A., et al., Glucagon-like peptide 1/glucagon receptor dual agonism reverses obesity in mice. *Diabetes*, 2009. 58(10): p. 2258-66.
- Lao, J., B. Hansen, and R. DiMarchi, Effect of GLP-1R/GCGR dual agonist in monkeys. *Diabetes*, 2013. 62(Suppl 1): p. A257.

21. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02119819?term=LY2944876&rank=2>.
22. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02492763?term=8521&rank=1>. 2017; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02492763?term=8521&rank=1>.
23. Brandt, S.J., et al., Are peptide conjugates the golden therapy against obesity? *J Endocrinol*, 2018. 238(2): p. R109-R119.
24. Drucker, D.J., The biology of incretin hormones. *Cell Metab*, 2006. 3(3): p. 153-65.
25. Meier, J.J., et al., Gastric inhibitory polypeptide (GIP) dose-dependently stimulates glucagon secretion in healthy human subjects at euglycaemia. *Diabetologia*, 2003. 46(6): p. 798-801.
26. Christensen, M., et al., Glucose-dependent insulinotropic polypeptide augments glucagon responses to hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes*, 2015. 64(1): p. 72-8.
27. Christensen, M., et al., Glucose-dependent insulinotropic polypeptide: a bifunctional glucose-dependent regulator of glucagon and insulin secretion in humans. *Diabetes*, 2011. 60(12): p. 3103-9.
28. Yip, R.G., et al., Functional GIP receptors are present on adipocytes. *Endocrinology*, 1998. 139(9): p. 4004-7.
29. Nyberg, J., et al., Immunohistochemical distribution of glucose-dependent insulinotropic polypeptide in the adult rat brain. *J Neurosci Res*, 2007. 85(10): p. 2099-119.
30. Hojberg, P.V., et al., Four weeks of near-normalisation of blood glucose improves the insulin response to glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2009. 52(2): p. 199-207.
31. Hojberg, P.V., et al., Near normalisation of blood glucose improves the potentiating effect of GLP-1 on glucose-induced insulin secretion in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2008. 51(4): p. 632-40.
32. Coskun, T., et al., LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept. *Mol Metab*, 2018. 18: p. 3-14.
33. Frias, J.P., et al., Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *Lancet*, 2018. 392(10160): p. 2180-2193.
34. Jain, M., et al., Randomised, phase 1, dose-finding study of MEDI4166, a PCSK9 antibody and GLP-1 analogue fusion molecule, in overweight or obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 2019. 62(3): p. 373-386.
35. Pratley, R.E., et al., Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018. 6(4): p. 275-286.
36. O'Neil, P.M., et al., Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet*, 2018. 392(10148): p. 637-649.

חשוב לזכור - תרופות עתידיות ממשפחת האינקרטינים לטיפול בהשמנה וסוכרת

1. לא ידוע לנו המינון המקסימלי האפקטיבי בגרימת ירידה במשקל של GLP - ידוע לנו שיש מטופלים הרגישים יותר להשפעת ה-GLP-1 על המשקל ותופעות הלוואי הגסטרואינטסטינליות. יתכן ורגישות זו נמצאת באסוציאציה עם רגישות לאינסולין.
2. התפיסה מאחורי הקואגוניסטים גורסת שפעילות ההורמונים המשפיעים על המשקל וסוכר הדם תלויה בהקשר ההורמונלי/מטבולי. השפעתו של הורמון אחד יכולה לגרום לתופעה אחת כאשר הוא ניתן לבדו, ותופעה הפוכה כאשר הוא מופרש עם הורמונים אחרים.
3. מספר קואגוניסטים לגלוקגון/1-GLP נמצאים בשלבי פיתוח שונים. גלוקגון בשילוב עם GLP אינו גורם לעליית סוכר.
4. מספר קואגוניסטים ל-GIP ו-1-GLP נמצאים בשלבי פיתוח שונים. טירזפטיד של חברת לילי החל לאחרונה במחקרי קו שלישי. במחקרי קו שני הוא הדגים יעילות גבוהה יותר באיזון סוכר (פי 2) ומשקל (פי 4) בהשוואה לדולגלוטייד.
5. טרי-אגוניסטים ל-GLP-1 ו-GIP וגלוקגון וכן קואגוניסטים ל-1-GLP ו-9-PCSK נמצאים בשלבי פיתוח שונים.
6. שימוש בסמגלוטייד- אנאלוג ארוך פעולה של 1-GLP במינון של 2.8 מ"ג במתנדבים עם עודף משקל גרם לירידה במשקל של 13.8 ק"ג. ב-80 המתנדבים שסיימו את המחקר ללא הפסקת התרופה נצפתה ירידה במשקל הגדולה מ-15% ב-50% מהמטופלים, וגדולה מ-20% ב-35% מהמטופלים.
7. בכדי להצדיק את השימוש בקואגוניסטים, עלינו למצות תחילה את המינון המקסימלי האפקטיבי של אגוניסטים ל-1-GLP בלבד.
8. יתכן שעלינו להתייחס לאינקרטינים כפי שאנו מתייחסים לאינסולין. להכיר בכך שקיימת תנגודת לאינקרטינים כפי שקיימת לאינסולין ולעלות במינון בצורה הדרגתית עד למינון הגורם לתגובה קלינית משמעותית, תוך המנעות מתופעות לוואי.

מטפורמין: היבטים חדשים בתרופה ותיקה

ד"ר יוסי כהן

התרופה מטפורמין מקובלת כתרופת קו ראשון בטיפול בסוכרת מסוג 2. מעמדה לא השתנה ב-60 השנים האחרונות, למרות פיתוחן של תרופות חשובות נוספות. הודות ליעילותה, בטיחותה ומחירה הוזל היא בשימוש של כ-150 מיליון חולי סוכרת ברחבי העולם. מטפורמין משפרת את רמת הגליקמיה בסוכרת בעיקר על ידי דיכוי תהליך הניאו גלוקוגנזה בכבד והעלאת הרגישות לאינסולין ברקמות. למרות שנים רבות של מחקר, עדיין רב הנסתר על אופן פעולתה. קיימים חילוקי דעות וטשאים במחלוקת באשר למנגנון הפעולה, בעיקר בנוגע לתפקידו של האנזים AMPK (Activated Protein Kinase). במאמר זה אסקור בעיקר את התקדמות הידע הנוגע לפעילות התרופה כטיפול בסוכרת וכן את מקומה בטיפול במחלות נוספות.

מטפורמין – קו טיפולי ראשון בחולי סוכרת

מטפורמין הוכיחה עצמה לאורך תקופה ארוכה מאד כיעילה בטיפול בסוכרת מסוג 2. ראשיתה כתרופה עממית. כבר בימי הביניים נחשב הצמח *Galega officinalis* (תמונה 1) ובשמו העברי "הלילך הצרפתי" לבעל תכונות אנטי-דיאבטיות. מחקר שנערך בשנת 1918 מצא שהחומר Guanidine הנמצא בצמח זה בשפע ורעיל לבני אדם, הוא בעל פעילות היפוגליקמית. בשנת 1929 הצליחו לייצר במעבדה על בסיס החומר האמור שתי תרכובות המכילות Dimethyl Biguanide שאינן רעילות, התרופות פנפורמין ומטפורמין. פנפורמין הראתה יעילות רבה יותר כתרופה אנטי-דיאבטית אך הוצאה משימוש בשנות ה-70 של המאה הקודמת בגלל היארעות מקרים של חמצת לקטית. לגבי מטפורמין, במשך 60 שנות שימוש בה נמצאה התרופה בטוחה עם תופעות לוואי מעטות שאינן חמורות, בעיקר במערכת העיכול. היארעות של חמצת לקטית משימוש בתרופה במינון המקובל הינה תופעה יוצאת דופן, המוערכת ב-3 מקרים ל-100,000 מטופלים בשנה. נכון להיום, מטפורמין היא התרופה היחידה המומלצת כקו ראשון לטיפול בסוכרת מסוג 2 על ידי האיגודים המקצועיים המובילים ברחבי העולם ובאוקלוסיות שונות. כמו כן התרופה הינה בעלת פעילות סינרגטית משלימה עם מגוון תרופות נוספות לסוכרת ומאפשרת לשילוב עם כל סוגי התרופות הקיימות, כולל אינסולין. כל התרופות האוראליות שפותחו בשני העשורים האחרונים נבדקו במחקרים קליניים מבוקרים בשילוב מטפורמין והוכיחו העצמת יעילות לעומת יעילותן כתרופה יחידה. נכון להיום נמצאים שילובים מוכנים מראש במינון משתנה של מטפורמין עם פיוגליטוזון, תרופות ממשפחת (Depeptil Peptidase 4 Inhibitor) DPP-4 ותרופות ממשפחת SGLT2 (Sodium Glucose Transporter Inhibitor). קיימים כמובן גם שילובים עם תרופות ממשפחת (Glucagon Like Peptide 1) GLP-1.

חנגנון הפעילות

סוכרת מסוג 2 מהווה כ-90% מכלל מקרי הסוכרת בעולם. יצור מוגבר של גלוקוז בכבד הינו מרכיב חשוב בפיתוגנזה של המחלה והסיבה העיקרית לרמות סוכר גבוהות בצום בסוכרתיים מסוג זה. נכון להיום, ניתן לקבוע כמעט בוודאות שהטיפול במטפורמין מדכא את ייצור הגלוקוז בכבד בתהליך הנאוגלוקוגנזה. במחקרים בחולי סוכרת מסוג 2 נמצא שמטפורמין מפחית את הפרשת הגלוקוז מהכבד בכ-37%. מחקר אחר בסוכרתיים הראה ייצור כמעט כפול של גלוקוז בכבד בתהליך הנאוגלוקוגנזה¹⁹ לעומת אנשים בריאים. מתן מטפורמין באותם נבדקים הפחית ב-33% תהליך זה. מחקר בבעלי חיים, אחד מני רבים, הוכיח הפחתה של 60% בייצור גלוקוז בכבד באמצעות מטפורמין. מחקרים אחרים שנעשו "in vivo" ובתרבויות תאי כבד חזרו והוכיחו ששיקף פעילות המטפורמין היא בדיכוי תהליך הנאוגלוקוגנזה.

האם מטפורמין מדכא את יצור הגלוקוז בכבד דרך מנגנון הפעולה של AMPK?

AMP-activated protein kinase הוא אנזים ממשפחת הקיאנו החיוני לתהליך ההומאוסטאזיס בתא במגוון רקמות כולל הכבד, המוח ושרירי השלד. מחקרים רבים שנערכו בשנים אחרונות הדגישו את פעולתו כמוסת עיקרי בפעילות התא בהיותו אחראי על האיוון האנרגטי של התאים בהתאם לשינויים בריכוזי AMP (Adenosine Mono Phosphate) ו-ADP (Adenosine Di Phosphate) בהתחשב בכמות ה-ATP (Adenosine Tri Phosphate). ה-AMPK נכנס לפעולה כאשר הפעילות האנרגטית של התא פוחתת. בפעולתו הוא משחלף תהליכים אנאבוליים תלויי ATP לתהליכים קטבוליים יצרני ATP, על ידי זירוז בהדרת הגלוקוז ושפעולו בתא בנוסף לחמצון של חומצות שומן, תוך סיוע לדיכוי היצור מחדש של הגלוקוז בכבד. היות שתהליך הנאוגלוקוגנזה הינו תהליך תלוי אנרגיה, דהיינו, לצורך סינתזה של מולקולת גלוקוז אחת מלקטט או פירובט נדרשות 4 מולקולות של ATP, הפחתה של רמת ATP התוך תאי על ידי פעולת המטפורמין תגרום להאטת התהליך⁵⁻³. לאחר ספיגתו בתאי המעי מגיעה התרופה ישירות לכבד דרך המערכת הפורטלית, כך שבכבד ימצא ריכוז רב יותר של התרופה מאשר באברים אחרים בגוף. התרופה אינה עוברת ביו-טרנספורמציה ומפורשת ברובה דרך הכליות.

פעילות המטפורמין באופן עקיף על ידי הגברת הרגישות לאינסולין ברקמת השריר והשומן

בנוסף לעיקר פעילות המטפורמין בכבד באמצעות דיכוי ייצור הגלוקוז, נמצא שלתרופה יש השפעה בהגברת הרגישות לאינסולין ברקמות השריר והשומן. האם תופעה זו נובעת באופן עקיף כתוצאה מהפחתת רמות סוכר הדם ע"י פעילותה בכבד, או שקיימים מנגנונים ישירים או עקיפים אחרים, לדוגמה: פעילות המטפורמין על הרכב החיידקים במעי (מיקרוביוטה). באדם שזמן יש שוני בהרכב המיקרוביוטה במעי בהשוואה לאדם רוה¹⁵. במודלים של בעלי חיים נמצא קשר בין השמנה לבין הרכב החיידקים במעי. ייצור ליפו-פוליסאקרידים (רעלנים, LPS, Lipopolysaccharide) במעי תלוי בהרכב המיקרוביוטה. כפי הנראה יש לחומרים אלה חשיבות במידת התנגדות לאינסולין². מחקרים ערכניים בבעלי חיים הראו כי למטפורמין השפעה על הרכב החיידקים במעי וייצור LPS. בנוסף, התרופה משפיעה גם על הפעלת האנזים AMPK ברירית המעי. לאנזים יש חשיבות בהגנה על שלמות הרירית במעי ומניעת מעבר של רעלנים למחזור הדם. **לסיכום:** במינון המרבי של 2.5 גרם ליום, מטפורמין אמור לפעול במספר אתרים בגוף במנגנונים שונים באופן ישיר ועקיף ובסופו של תהליך להוריד את רמת הגליקמיה בחולי סוכרת מסוג 2. כתרופה פומית, מטפורמין תתחיל לפעול במעי בשינוי הרכב המיקרוביוטה והפעלת האנזים AMPK השומר על שלמות הרירית במעי ומניעת זליגת LPS למחזור הדם. הפחתה בכמות LPS במחזור הדם בעיקר במערכת הפורטלית ומכאן בכבד עשויה להפחית גם את התנגדות לפעולת האינסולין בכבד (תמונה 3) וברקמת השריר. בהגיעה לכבד, מעכבת התרופה את תהליך הנאוגלוקוגנזה באמצעות הפעלת האנזים AMPK בתאי הכבד. מנגנון נוסף שלא נידון בהרחבה הוא השפעת התרופה על רמת ATP במנגנון הדיכוי של שרשרת הנשימה המיטוכונדרילית תוך שינוי היחס AMP/ATP, כך שפחות מולקולות של ATP נדרשות לנאוגלוקוגנזה², (תמונה 2). למרות כל הנאמר עד כה, מנגנון פעילות התרופה אינו נהיר דיו גם מסקירה של מחקרים רבים החל בתרבויות תאים, בבעלי חיים ובבני אדם וחסרים עדיין המיקום המדויק אליו נקשרת התרופה לאנזים AMPK כמו גם פרטים מדויקים יותר לגבי אופן פעולתה בהפחתת התנגדות לאינסולין. קיימות ציפיות רבות להרחבת הידע בתחום זה בשנים הקרובות.

מקומה של התרופה בסוכרת מסוג 1

קיימות המלצות של מספר גופים מקצועיים לתוספת מטפורמין לסוכרתיים שמנים מסוג 1 במטרה לשפר את איוון הסוכרת ולצמצם את מינוני האינסולין ובכך לגרום ליירידה במשקל. המלצות אלו מתבססות על מספר קטן של מחקרים קליניים. המחקר הנחשב לחשוב והמקיף העוסק בתוספת מטפורמין בסוכרת מסוג 1 למבוגרים שמנים הוא REMOVA (Reducing with Metformin Vascular Adverse lesion)^{23,22}. המחקר בדק את השפעת התרופה על הגליקמיה והמשקל וניסה לאמוד סיכון קרדיווסקולרי. מחקר חשוב נוסף שברק את יעילות התרופה הוא EXCHANGE. בשני המחקרים נמצאה יירידה מתונה ברמות HbA1c למשך זמן קצר. ההשפעה המטיבה פגה במעקב של 6 חודשים. במחקר REMOVA נמצאה יירידה מתונה ברמות LDL - cholesterol ובמשקל במעקב של 3 שנים בסוכרתיים מסוג 1 שמנים בגילאי הביניים. ההשפעה הקרדיווסקולרית נבדקה באמצעות אומדן התעבות דופן בעורקי הצוואר (Carotid artery intima-media thickness). הברדיקה לא הראתה תוצאות חד משמעיות במטופלי מטפורמין. לראבוננו לא יתכנו מחקרי

תוצאים כפי שנעשה בתרופות החדשות בסוכרת מסוג 2 בהעדר עניין לתעשיית התרופות. לסיכום: בחולי סוכרת מסוג 1 שמנים תוספת מטפורמין עשויה להפחית מינוני אינסולין במידת מה ויתכן שלבלום עלייה במשקל. יש כמובן לשקול תועלת מול תוספת תרופה שאינה נטולת תופעות לוואי.

מקומה של התרופה במחלות נוספות השפעת התרופה על המערכת הקרדיוסקולרית

מחלות קרדיוסקולריות קשורות, ללא ספק, לסוכרת מסוג 2 ומהוות את הסיבה העיקרית לתחלואה ולתמותה במחלה זו. בטיחותן של התרופות לסוכרת בהקשר למערכת הקרדיוסקולרית מהווה את אחד המרכיבים החשובים בטיפול במחלה. מחקרים מרובי משתתפים, ארוכי טווח ועתידי ממוך התנהלו ומתנהלים, בעיקר בעידודה וביוזמתה של תעשיית התרופות. מאז שנת 2008 מחויבות תרופות חדשות לסוכרת, על פי הוראת הגופים הרגולטורים, להוכיח בטיחות קרדיוסקולרית. במחקר



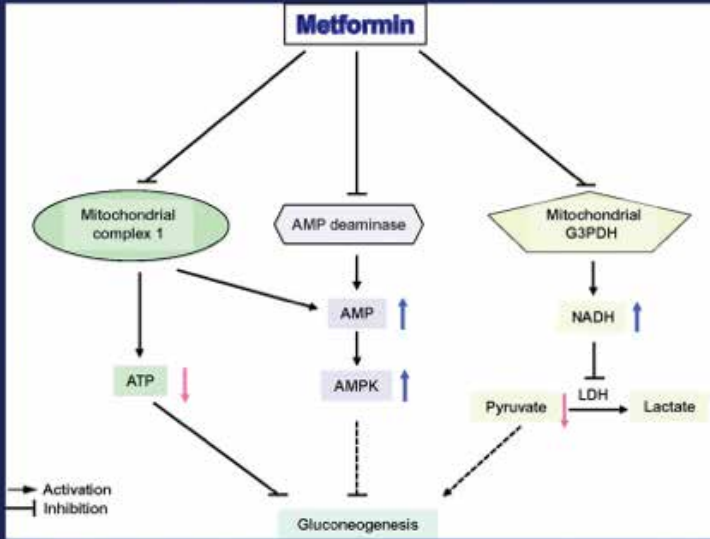
UKPDS ומחקרי המשך^{22,21} נמצא שמטופלי מטפורמין (זרוע קטנה יחסית במחקר) הפחיתו באופן משמעותי - ב-36% את סך כל התמותה וב-39% את התמותה הקשורה מסיבוכי מחלת הסוכרת. נמצאה גם הפחתה משמעותית בהיארעות אוטם שריר הלב שנשמרה במעקב של 10 שנים, מחקרים נוספים אשרו את בטיחותה הקרדיוסקולרית של התרופה וחלקם הראו אף עליונות בהשוואה לתרופות אנטי-דיאבטיות אחרות. בעבר, אי ספיקת לב שימשה התווית-נגד לטיפול במטפורמין מחשש לחמצת לקטית אך בשנים האחרונות המגמה התהפכה: התרופה מאושרת ואף מומלצת לחולי סוכרת הסובלים גם מאי ספיקת לב¹⁷. נדרשים מחקרים מבוקרים מול תרופות פומיות ממשפחות SGLT2 ו-DPP-4 כדי לאשר את בטיחותה ויתרונותיה הקרדיוסקולריים אך ספק רב אם אכן יתקיימו מחקרים מעין אלה בהעדר עניין כלכלי לתעשיית התרופות.

השפעות אנטי נאופלסטיות של התרופה

תצפיות קליניות ואפידמיולוגיות תרמו להתעניינות רבה באשר להשפעתה של התרופה במניעה או בטיפול במחלת הסרטן. בשנת 2005 הוצגו לראשונה נתונים^{13,8} מתוך מחקרים אפידמיולוגיים רטרוספקטיביים, שייחסו לסוכרתיים מטופלי מטפורמין היארעות פחותה של מחלת הסרטן לעומת מטופלים בתרופות אחרות. מחקרים נוספים הציגו נתונים דומים ולעומתם אחרים לא תמכו באותן מסקנות. הנושא שנוי במחלוקת בעיקר מהטעם שמדובר בעבודות פרמקו/אפידמיולוגיות רטרוספקטיביות בחולי סוכרת. בעבודות שנעשו "in vitro" נמצאה השפעה ממתנת על החלוקה המהירה של תאים סרטניים ממקור שונה. ההשפעה מיוחסת למנגנון הפעולה המוכר של התרופה, דהיינו, באמצעות הפעלת האנזים AMPK. בהעדר מחקר קליני השוואתי של המטפורמין לעומת תרופות אחרות או בשילובה בפרוטוקולים טיפוליים קיימים, נכון להיום אין תשובות מוכחות והשפעתה החיובית במחלת הסרטן נותרת בגדר השערה.

תמונה 2. מנגנון משוער של פעולת המטפורמין בדיכוי יצור גלוקוז בכבד באמצעות שרשרת "נשימה" המיטוכונדריואלי בכבד

Figure 2 Direct suppression of hepatic glucose production by metformin through the inhibition of mitochondrial respiratory chain complex 1, AMP deaminase, and mitochondrial glycerol 3-phosphate dehydrogenase.

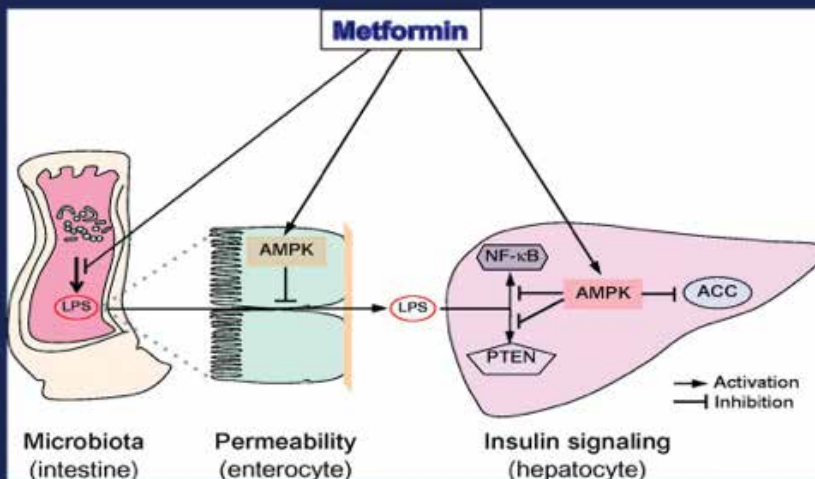


Hongying An, and Ling He J Endocrinol 2016;228:R97-R106

© 2016 Society for Endocrinology

תמונה 3. מנגנון המיוחס למטפורמין בהגברת הרגישות לאינסולין ברמת הכבד, דרך פעולת התרופה על הרכב החיידקים במעי. מעבר "רעלניים" דרך תאי המעי עד הפעלת האנזים ברקמת הכבד

Figure 3 Metformin improves insulin signaling in the liver.



Hongying An, and Ling He J Endocrinol 2016;228:R97-R106

© 2016 Society for Endocrinology

השפעת התרופה בטיפול בתסמונת השחלות הפוליציסטיות (Poly Cystic Ovary Syndrome)

תסמונת השחלות הפוליציסטיות היא הפרעה אנדוקרינולוגית שכיחה ביותר. שכיחותה מוערכת ב-4%–8% מהנשים. התרופה מטפורמין נתפסה באופן לוגי כטיפול ראוי במחלה, בעיקר כאמצעי לדיכוי היפר-אינסולינמיה שנחשבה בזמנו כגורם מרכזי בפתוגנזה של המחלה. מחקרים ראשוניים שנערכו בשנות ה-90 של המאה הקודמת הראו תוצאות מעודדות כאשר ליעילות התרופה בהסדרת המחזור, הפחתת רמות האנדרוגנים ברם והפחתת משקל. בחלוף הזמן הותירו מחקרים קליניים מבוקרים את מעמדה כשנוי במחלוקת. נכון להיום, בעיקר בגלל ההטרונגיות הרבה של המחלה והוסר אחידות באבחון, מטפורמין אינה מהווה תחליף לאורח חיים בריא בעיקר בנשים הסובלות גם מהשמנה המלווה את התסמונת^{19,20}. כאשר להשפעת התרופה על סיבוכים ארוכי טווח של המחלה, התפתחות סוכרת ומחלות לב וכלי דם בעיקר, אין מספיק מידע וידרשו מחקרים ארוכי טווח להוכיח זאת.

סיכום

לאחר כמעט 60 שנות ניסיון קליני בתרופה, יעילותה האנטי-דיאבטית אינה מוטלת בספק. בטיחותה ומחירה הזול מחזקים את מעמדה כתרופת הבחירה הראשונה לטיפול בסוכרת מסוג 2. מנגנון פעילותה בדיכוי תהליך הייצור מחדש של גלוקוז בכבד הובהר בצורה ברורה, מקומו של האנזים AMPK בתהליך זוכה לחיזוק רב במחקרים עדכניים ומנגנונים נוספים נמצאים בשלבים שונים של מחקר. בטיחותה הקרדיוסקולרית של התרופה עדיין אינה ברורה די הצורך בעיקר בהעדר השוואתיות לדור החדש של התרופות שכבר עברו מחקרי תוצאים קרדיוסקולריים. השפעתה של התרופה במחלות נאופלסטיות מעוררת עניין רב, אך עדיין חסרת הוכחות.

השאלות שעדיין לא זכו למענה:

- מדוע התרופה מאבדת מעילותה עם התמשכות המחלה?
- מדוע קיימים הבדלים משמעותיים בעילותה בין חולים שונים?
- מהי השפעתה בשילוב התרופות החדשות לסוכרת לאורך זמן ומהם השילובים המומלצים יותר מבחינת יעילות, תופעות לוואי, יתרונות קרדיוסקולריים ואחרים?
- מהו הזמן הנכון להתערב בשילוב התרופה עם תרופות נוספות במהלך המחלה?
- האם נכון ורצוי להתחיל שימוש בתרופה כבר בשלב של טרום סוכרת, ואם כן מי החולה המתאים?
- האם המידע העדכני לגבי השפעת התרופה על חיידקי המעי הינו רלוונטי לשימוש קליני בחולי סוכרת ואולי אף במניעת המחלה?
- האם התרופה יש השפעה מיטבה לאורך זמן על איזון הסוכרת, מניעת עלייה במשקל והסיבוכים הקרדיוסקולריים בסוכרתיים שמנים מסוג 1?
- מהו סף התפקוד של הכליות בו ניתן להשתמש בתרופה מבלי לסכן את המטופל בחמצת לקטית?

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

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, Neyrinck AM, Fava F, Tuohy KM, Chabo C, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56:1761–1766.
2. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, Burcelin R. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008;57:1470–1481.
3. Cao J, Meng SM, Chang E, Beckwith-Fickas K, Xiong LS, Cole RN, Radovick S, Wondisford FE, He L. Low Concentrations of Metformin Suppress Glucose Production in Hepatocytes through AMP-activated Protein Kinase (AMPK) *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289:20435–20446.
4. Chen L, Jiao ZH, Zheng LS, Zhang YY, Xie ST, Wang ZX, Wu JW. Structural insight into the autoinhibition mechanism of AMP-activated protein kinase. *Nature*. 2009;459:1146–U1139.
5. Cheng JT, Huang CC, Liu JM, Tzeng TF, Chang CJ. Novel mechanism for plasma glucose-lowering action of metformin in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes*. 2006;55:819–825.
6. Creely SJ, McTernan PG, Kusminski CM, Fisher fM, Da Silva NF, Khanolkar M, Evans M, Harte AL, Kumar S. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;292:E740–747.
7. El-Mir MY, Nogueira V, Fontaine E, Averet N, Rigoulet M, Leverve X. Dimethylbiguanide inhibits cell respiration via an indirect effect targeted on the respiratory chain complex I. *Journal of Biological Chemistry*. 2000; 275:223–228.
8. Evans JMM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *Br Med J*. 2005; 330:1304–1305. [PubMed: 15849206]
9. Hardie DG, Ross FA, Hawley SA. AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2012; 13:251–262.

10. Hundal RS, Krssak M, Dufour S, Laurent D, Lebon V, Chandramouli V, Inzucchi SE, Schumann WC, Petersen KF, Landau BR, et al. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2000; 49:2063–2069.
11. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2012; 55:1577–1596.
13. Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, Page SL, Rife FS, Walton V, Shulman GI. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*. 1998; 338:867–872.
14. Landman GWD, Kleefstra N, van Hateren KJJ, Groenier KH, Gans ROB, Bilo HJG. Metformin Associated With Lower Cancer Mortality in Type 2 Diabetes – ZODIAC-16. *Diabetes Care*. 2010; 33:322–326.
15. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005; 102:11070–11075.
16. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology – Human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006; 444:1022–1023.
17. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2012; 55:1577–1596.
18. Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, Page SL, Rife FS, Walton V, Shulman GI. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*. 1998; 338:867–872.
19. Ding T, et al. *BMJ Open* 2016;6. doi:10.1136/bmjopen-2016-012461
20. Balen AH, Conway GS, Homburg R, et al. Polycystic ovary syndrome: a guide to clinical management. UK: Taylor & Francis, 2005.
21. Turner RC, Cull CA, Holman RR. U.K. Prospective Diabetes Study
22. *Diabetes Care* 1996;19:182-183.
23. Holman R Metformin as First Choice in oral Diabetes Treatment: the UKPDS experience. *Journ Annu Diabetol Hotel Dieu* 2007;13:13-20
24. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I et al (2017) Metformin in adults with type 1 diabetes: design and methods of reducing with metformin vascular adverse lesions (REMOVAL): an international multicentre trial. *Diabetes Obes Metab* 19:509–516.
25. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I et al (2017) Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. doi:10.1016/S2213-8.

חשוב לזכור - מטפורמין: היבטים חדשים בתרופה ותיקה

1. לתרופה מטפורמין יש 60 שנות ניסיון קליני. יעילותה האנטידיאבטית, בטיחותה ומחירה הזול מחזקים את מעמדה כתרופת הבחירה הראשונה לטיפול בסוכרת מסוג 2.
2. מנגנון פעולתה בדיכוי תהליך היצור מחדש של גלוקוז בכבד הובהר די הצורך ומתחזק ממחקר עדכני. שפעול האנזים AMPK זוכה לחיזוק רב במחקרים עדכניים, מנגנונים נוספים נמצאים בשלבים שונים של מחקר.
3. פעילות התרופה בהגברת הרגישות לאינסולין ברקמות השריר, השומן והכבד נקשרת גם לפעולתה על הרכב החיידקים במעי ובמעבר רעלים דרך תאי המעי.
4. בטיחותה הקרדיוסקולרית של התרופה צברה די הוכחות, חסרה השוואה לדור החדש של התרופות שכבר עברו מחקרי תוצאים קרדיוסקולריים.
5. השפעתה של התרופה על מחלות ניאו-פלסטיות עדיין חסרה הוכחה.

FIXED RATIO
COMBINATION

SULIQUA
insulin glargine (100 u/mL) & lixisenatide

תרופת השילוב היחידה המגיעה בשני עטים,
המאפשרים גמישות בבחירת הטיפול



SULIQUA 100/50



SULIQUA 100/33

כלול בסל
הבריאות
וזמין בכל
הקופות



כפי 2 יותר הגעה ליעד האיזון
 $HbA1C < 7\%$ בהשוואה לאינסולין בזאלי 1

מורידה בצורה משמעותית את ה- $HbA1C$
בהשוואה לאינסולין בזאלי 1,2

ללא עליה בסיכון להיפוגליקמיה 1,2

עם הורדה במשקל 1,2

2X

A1c



ההשפעות הקרדיווסקולריות של טיפול תרופתי בסוכרת מסוג 2

פרופ' הילה קנובלר

מחלות קרדיווסקולריות (Cardiovascular Disease, CVD) הן הסיבה העיקרית לתמותה בחולים עם סוכרת מסוג 2 (Type 2 diabetes, T2DM). נתונים ערכניים מראים כי אצל גברים ונשים עם T2DM שיעורים גבוהים משמעותית של אוטמים בשריר הלב, אירועים מוחיים איסכמיים ותמותה על רקע CVD לעומת לא סוכרתיים¹. כמו כן יש שכיחות גבוהה משמעותית של כשל לב בחולים עם T2DM שיכולה להיגרם לא רק ממחלה כללית אלא גם מקרדיומיופטיה סוכרתית, צבירת נוזלים והשפעת יתג-לחץ-דם על שריר הלב. נתונים אלו מצביעים על הצורך בשימת דגש מיוחד על ההשפעות הקרדיווסקולריות של הטיפולים השונים בסוכרת ולא רק על יכולתם לאזן את ערכי הגלוקוז.

אחת מההשפעות שיש לחלק מהתרופות הנמצאות בשימוש ב-T2DM היא הורדה של ערכי הגלוקוז אל מתחת לסף התקין- היפוגליקמיה. היפוגליקמיה מוגדרת לרוב ע"פ ערכי גלוקוז > 70 מ"ג/ד"ל ויכולה להיות מלווה בסימנים אוטונומיים או נירולוגיים. היפוגליקמיה חמורה מוגדרת כאירוע המצריך עזרה של הוולת על מנת להתאושש ממצב זה. היפוגליקמיה שכיחה במיוחד בחולי T2DM עם משך ארוך של סוכרת, בחולים מבוגרים, באלה הנוטלים תרופות רבות ובחולים עם ירידה בתפקוד קוגניטיבי וכלייתי. בקבוצה זו שכיה גם מצב של חוסר מודעות להיפוגליקמיה ומכאן התדרדרות להיפוגליקמיה חמורה². מחקרים שבוצעו באנשים מבוגרים, בחלקם עם CVD ידוע, הראו שאירועים של היפוגליקמיה קשורים בתחלואה ובתמותה מוגברת, לכן יש כיום מודעות גבוהה להיפוגליקמיה³.

ההשפעות של התרופות הנמצאות כיום בשימוש בטיפול בסוכרת מסוג 2 על תוצאים קרדיווסקולריים אינן קשורות רק לתפקידן בהורדת הגלוקוז אלא גם להשפעות נוספות שלהן. לכן חשוב להתייחס להשפעות התרופות על המשקל, לחץ-הדם, שומני הדם, מאזן הנוזלים והמלחים, האפקט האנטי דלקתי והתנגודת לאינסולין. מחקרים מהשנים האחרונות גם מצביעים על כך שלחלק מהתרופות, כמו לדוגמה לאגוניסטים של GLP-1, יש כנראה (בנוסף לשיפור בורמי הסיכון) גם השפעה ישירה על כלי הדם ועל התהליך הטרשת. יתכן גם שלמעבכי SGLT2 יש השפעה ישירה על המיוקארד שתורמת ליכולתם להוריד אי-ספיקת לב. תמיכה במנגנונים הישירים הללו מבוססת בעיקר על עבודות בבעלי חיים ועל מס' מצומצם של עבודות בבני-אדם, אבל נעשה כעת מאמץ בחלק מהמחקרים הקליניים לברוק יותר לעומק את מנגנוני הפעילות⁴.

יש לציין שבמחקרי CVOT שנעשו בשנים האחרונות היה אמנם ניסיון להגיע לאיזון גליקמי דומה בזרועות המחקר השונות על מנת לבודד את השפעת התרופה מהשפעת השיפור הגליקמי, אך למרות זאת בכל המחקרים היה יתרון גליקמי מסוים בזרוע של תרופת המחקר לעומת זרוע הטיפול באינבו/טיפול סטנדרטי אחר.

הגישה המקובלת כיום במחקרי CVOT להגדיר את תוצאי המחקר והמבוססת בעיקר על שיקולים סטטיסטיים, היא לכוון ביחד אירועים של אוטם לבבי, אוטם מוחי, מוות מסיבות קרדיווסקולריות ואי-ספיקת לב. עם זאת, ממחקרים שהתפרסמו בשנים האחרונות ניתן לראות שניתן להאזן בין השפעה שונה של התרופות על כל אחד מהמרכיבים הללו כפי שיפורט בהמשך. לדוגמה ההבדלים בין השפעת התרופות על הורדת אירועי אוטם לבבי ומוחי (שהבסיס הפתוגני שלהם הוא טרשת העורקים), לבין השפעתן על כשל-לב (הקשורה, כפי שצוין לעיל, למספר מנגנונים). דוגמה לכך היא מחקר PROACTIVE שבו נבדקה השפעת התרופה פיגוליתזון⁵. במחקר זה נצפתה השפעה חיובית של הורדת אוטמים ואירועים מוחיים אבל עלייה בשיעור אי-ספיקת לב.

עד לפני מספר שנים, הסברה הייתה שהורדת ערכי גלוקוז בחולים עם משך ארוך של מחלת הסוכרת שיש להם כבר עדות ל-CVD היא בעלת יעילות נמוכה בהורדת אירועים קרדיווסקולריים. משנת 2015 החלו להתפרסם תוצאות ממחקרי CVOT שהראו שבשימוש בתרופות חדשות מסוג אגוניסטים של GLP-1 ומעבכי SGLT2 ניתן להשיג הורדה בתחלואה ואפילו תמותה על רקע CVD גם בחולים עם שנות סוכרת רבות, שיש להם כבר עדות ל-CVD או פגיעה כלליתית⁶⁻⁹.

מטרת סקירה זו היא לסכם מחקרים שבהם נבדקו ההשפעות הקרדיוסקולריות של תרופות ספציפיות ולא את ההשפעה הכוללת של השגת איזון גליקמי טוב.

מחקרי תוצאים קרדיוסקולריים: הדומה והשונה

בשנת 2007-2008 נפל דבר בעולם הסוכרת. Nissen ושותפיו פרסמו מטא-אנליזה שבה הראו, לכאורה, שהטיפול ברוזיגליטזון (אבנדיה) גורם לעלייה משמעותית בסיכון לאירוע לבבי חד ועלייה גבולית בסיכון למוות קרדיוסקולרי¹⁰. בעקבות פרסום זה (שעד היום קיים ויכוח סוער בנוגע למידת המהימנות שלו), פרסם ה-FDA האמריקאי (ובעקבותיו שאר רשויות הבריאות), הנחיות לחברות התרופות כיצד עליהן להוכיח את הבטיחות הקרדיוסקולרית של התרופות החדשות המיועדות לרישום בהתוויה של טיפול בסוכרת. ההנחיות נועדו להבטיח שתרופות אלו אינן גורמות לעלייה משמעותית בסיכון הקרדיוסקולרי¹¹.

ראשית, נקבע כי על כל חברה למנות ועדה בלתי תלויה שתבדוק תוך שמירה על סמויות הטיפול (כלי לדעת אם החולה מטופל בתרופה הנחקרת או במתחרה/אינבו) את כל האירועים הקרדיוסקולריים המתרחשים בניסויים הקליניים בתרופה (adjudication). האירועים שלגביהם נדרשת ועדת הבטיחות הקרדיוסקולרית להתייחס חייבים לכלול את שלושת המרכיבים הללו: אירוע לבבי חד, אירוע מוחי חד ומוות קרדיוסקולרי (הם יכולים לכלול גם מרכיבים נוספים כגון: אנגינה בלתי יציבה, אי ספיקת לב, התערבות כלילית מילעורית). תוצאים קרדיוסקולריים אלו זכו יחדיו לשם (Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) כחומר מדובר ב-MACE הכולל רק את שלושת המרכיבים הראשונים נהוג לכוונת MACE 3-point בעוד שבמקרים בהם הוא כולל ארבעה מרכיבים – לרוב גם תעוקת חזה בלתי יציבה – הוא נקרא MACE 4-point.

שנית, הנחיות ה-FDA מגדירות את האוכלוסיות שיש לבדוק בהן את הבטיחות הקרדיוסקולרית ומדגישות את הצורך לבדוק אוכלוסיות בסיכון קרדיוסקולרי מוגבר: גיל מבוגר, שנים רבות של תחלואה בסוכרת, תחלואה קרדיוסקולרית קודמת, דרגת שונות של אי ספיקת כליות ושימוש במגוון תרופות קיימות לטיפול בסוכרת. משך המעקב אחר חולים אלו אמור להיות שנתיים לפחות.

לבסוף, ההנחיות מתוות מה הן דרגות הסיכון השונות אשר יאפשרו את אישורן של התרופות על ידי ה-FDA¹². בכדי לקבל אישור ל-New Drug Application (NDA), על החברה להשוות את יחס הסיכון (Hazard Ratio-HR) למאורעות קרדיוסקולריים תחת טיפול בתרופה החדשה לסיכון בעת טיפול בתרופות קיימות או אינבו. אם הגבול העליון של רווח בר סמך של 95% של הסיכון הוא פחות מ-1.3 (התרופה מעלה לכל היותר את הסיכון הקרדיוסקולרי ב-30%), ניתן, לכאורה, לקבל אישור לשימוש בתרופה ללא צורך בבדיקות נוספות (עד כה, משנת 2008 לא אושרה אף תרופה במסלול ישיר שכזה). אם הגבול העליון של הרווח בר סמך הוא בין 1.3 ל-1.8 השימוש בתרופה יאושר, אולם החברה תחויב לבצע מחקר תוצאים קרדיוסקולריים גדול. אם הגבול העליון של יחס הסיכון עולה על 1.8, או שאין מספיק מידע על הבטיחות הקרדיוסקולרית, התרופה לא תאושר.

הנחיות ה-FDA שינו לחלוטין את פני המחקר הקליני בסוכרת וכיום יש מעל 100,000 חולי סוכרת המשתתפים במחקרי CVOT של תרופות שונות לטיפול בסוכרת. בכדי לאפיין טוב יותר את הדומה והשונה בין המחקרים הרבים ועל ידי כך להבין את משמעותם לגבי החולה שמולנו, ניתן, בנוסף לחלוקה לפי קבוצות התרופות, להתייחס למאפיינים הנוספים של המחקרים ושל אוכלוסיות החולים:

אוכלוסיית החולים המשתתפים במחקר: למרות שכל מחקרי CVOT כוללים, כאמור, חולים בסיכון קרדיוסקולרי גבוה, ישנם הבדלים ניכרים בין המחקרים: מחקרים שכללו רק חולים במהלך 90 יום לאחר אירוע לבבי חד (EXAMINE), מחקרים שכללו רק חולים עם מחלה קרדיוסקולרית יציבה קודמת (לדוגמה: EMPA REG, TECOS) ומחקרים שכללו הן חולים עם מחלה קרדיוסקולרית קודמת והן חולים ללא מחלה שכזו אולם עם גורמי סיכון אליה (לדוגמה: SAVOR, LEADER, SUSTAIN-6). ככל שהאוכלוסייה המשתתפת נמצאת בסיכון קרדיוסקולרי גבוה יותר, קצב האירועים הקרדיוסקולריים יהיה מהיר יותר ונודקת לפחות חולים או למשך מעקב קצר יותר. אולם, יכולת ההקשה (External validation) שלנו ממחקרים אלו עלולה להיות מוגבלת רק לחולים בסיכון קרדיוסקולרי דומה. ביצוע מחקר CVOT בחולים עם סיכון נמוך לתחלואה קרדיוסקולרית הינו בלתי ישים עקב האוכלוסייה הגדולה ו/או משך המחקר הארוך שיידרש. החולים שנכללו במחקרים השונים נבדלו גם במאפיינים נוספים: רמות HbA1c, טיפול הרקע בסוכרת בכניסה למחקר, גיל, חלוקת המינים, משך הסוכרת ומשקלם (המושפע מאוד מהאמצעות השונות בהן בוצע המחקר).

התוצא הראשוני של המחקר: בחלק גדול מהמחקרים התוצא הראשוני הוא הזמן עד לאירוע ראשון של 3-point MACE, אולם חלק מהמחקרים בחרו להכיל בתוצא הראשוני מרכיבים נוספים כגון אנגינה בלתי יציבה (TECOS, ELIXA), ל-Adjudication, וזאת בניגוד לאירועים קשים יותר לאבחנה כמו אנגינה בלתי יציבה. מצד שני, שימוש במספר תוצאים רב יותר מגדיל את קצב האירועים ומאפשר ביצוע מחקר קטן או קצר יותר.

מחקרים שבוצעו לפני אישור התרופה לשימוש קליני לעומת מחקרים שבוצעו לאחר מכן: רוב המחקרים מבוצעים כמחקרי שלב IV, לאחר שהתרופה כבר משווקת, אולם מיעוט המחקרים (SUSTAIN 6, FREEDOM CV), מבוצעים עוד לפני אישור ה-FDA לתרופה. מחקרים המבוצעים לפני אישור התרופה הם קטנים בהרבה, כאשר גודל המדגם מותאם להוכחת בטיחות רק בגבול של Upper limit of 95% CI of HR<1.3 לעומת Upper limit of 95% CI of HR<1.3. הנדרש במחקרים המבוצעים לאחר אישור ראשוני של התרופה. בנוסף, רוב חברות התרופות מעדיפות לבצע את מחקרי ה-CVOT תוך כדי מכירת התרופה.

בנוסף למחקרי ה-CVOT שהם Randomized Control Trials (RCT) מופיעים כעת יותר ויותר מחקרים מסוג אחר, מחקרי העולם האמיתי (Real World Studies). מחקרי RCT נחשבים עדיין כמחקרים בעלי ערך מדעי גבוה ביותר מאחר והם מבוססים על התערבות מבוקרת וניטור קפדני על-ידי צוות המחקר, השיבוץ האקראי מבטיח חלוקה דומה של מאפייני הבסיס והשוואה לפלסבו היא סמויה ואיננה מאפשרת הטיה בבחירת המטופלים או באופן המעקב והטיפול. יחד עם זאת יש ל-RCT גם חסרונות כגון: 1. מספר מוגבל של משתתפים 2. אוכלוסיית החולים היא הומוגנית יחסית ונקבעת על-ידי תנאי ההכללה ואי-הכללה למחקר. עקב כך חולים רבים נפסלים עקב סיבות כגון: גיל מבוזר, מחלות רקע, טיפולים תרופתיים אסורים במחקר. ההערכה היא שחולים המשתתפים במחקרי RCT מייצגים רק כ-15% - 30% מכלל חולי הסוכרת. לכן תוצאות מחקרים אלו אכן משקפות נאמנה את השפעת התרופה על אוכלוסיית המחקר הספציפי אבל יכולת ההקשה של מחקרים אלו על הפרקטיקה של כלל החולים מוגבלת 3. חולים הנכללים במחקרים מתאפיינים בדרך-כלל בהיענות גבוהה במיוחד לטיפול 4. המעקב במסגרת המחקר קפדני ומקיף יותר מהמעקב השגרתי והתרופות מסופקות על-ידי צוות המחקר¹².

לכן מתפרסמים בשנים האחרונות מס' מחקרים Real World Studies המבוססים על איסוף נתונים ממאגרי מידע גדולים כמו National Registries המכילים עשרות-מאות אלפי חולים לעיתים ממס' ארצות. החסרונות העיקריים של מחקרים אלו הוא היותם תצפיתיים וקיום ערפלנים (Confounders) עקב נתוני בסיס שונים. פיתוח שיטות אנליזה מסוג propensity matching נועד להתגבר על שונות זו על-ידי יצירת שתי קבוצות זהות מבחינת נתוני הבסיס. דוגמה למחקר כזה הוא CVD-REAL Study שאסף נתונים על שימוש במעכבי SGLT-2 ממש ארצות שונות והשפעתם על אי-ספיקת לב ותמותה¹³.

השפעת התרופות השונות על תוצאים קרדיוסקולריים מטפורמין (Metformin)

מטפורמין היא התרופה השכיחה ביותר בשימוש בחולי T2DM ומומלצת כתרופת קו ראשון בטיפול בחולי סוכרת מסוג 2 על-ידי ארגוני הבריאות הגדולים (ADA) American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes (EASD) והמועצה הלאומית לסוכרת בישראל. המנגנון המרכזי של פעולת התרופה הוא הורדת ייצור גלוקוז בכבד. לתרופה שני יתרונות חשובים: 1. היא איננה גורמת להיפוגליקמיה 2. השימוש בה אינו גורם לעלייה ולעיתים אף גורם לירידה קלה במשקל. השפעות נוספות של התרופה, אשר יכולות להיות בעלות חשיבות בהקטנת תחלואה קרדיוסקולרית, הן הורדת רמות הטריגליצרידים ורמות השומנים לאחר ארוחה, השפעה מיטיבה על התפקוד האנדרותליאלי והורדת רמת PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor). למרות שגלוקופאז' נחשבת כתרופת קו ראשון בטיפול ב-T2DM, מאחר והתרופה נמצאת בשימוש שנים רבות קיים מספר קטן של RCTs שבהם נבדקה יעילותה. במחקר UKPDS נמצא שטיפול במטפורמין בתת-קבוצה של 342 חולי סוכרת מסוג 2 שאובחנו בסמוך לתחילת המחקר, עם השמנה (מעל 120% משקל גוף רצוי), היה יעיל ביותר מבחינת השפעה על אירועי CVD ירידה של 36% בתמותה הכללית ו-39% באוטם שריר הלב. השפעה זו הייתה גדולה יותר מזו שנצפתה במחקר בחולים שטופלו באינסולין או סולפונילאוריאה, למרות שמבחינת הורדת ערכי הגלוקוז לא היה למטפורמין יתרון¹⁴.

עדויות נוספות התומכות בהשפעה החיובית של מטפורמין על תחלואה קרדיוסקולרית ותמותה בהשוואה לתרופות

אחרות באות ממחקרי תצפית רטרוספקטיביים גדולים שבהם הראו שאצל חולים שטופלו במטפורמין נצפו פחות תחלואה ותמותה קרדיוסקולרית לעומת חולים שטופלו בסולפונילאוריאה או אינסולין¹.

סולפונילאוריאה (Sulfonylurea)

קבוצת תרופות זו הינה הוותיקה ביותר מבין התרופות הפומיות ב-T2DM ומנגנון פעולתה הוא שחרור אינסולין באמצעות סגירת ATP-sensitive potassium channels. למרות יעילותן מבחינת הורדת רמות הגלוקוז ומחירן הוול, כבר ב-1970 הועלה חשש שהן מעלות תמותה קרדיוסקולרית במחקר קונטרוורסיאלי University Group Diabetes Program וחשש זה הועלה גם בעקבות תוצאות מחקרי תצפית גדולים¹⁵.

לעומת זאת, במחקר ADVANCE שבדק השפעת השגת איוון אינטנסיבי לעומת איוון סטנדרטי, קו הטיפול הראשוני בקבוצה האינטנסיבית כלל את התרופה Gliclazide (מקבוצת הסולפונילאוריאה) שניתן לה-90.5% מהחולים בקבוצה זו לעומת 1.6% בקבוצת הטיפול הסטנדרטי. מרבית החולים בשתי הזרועות קיבלו גם מטפורמין וטיפול באינסולין הוסף לה-40% בקבוצה האינטנסיבית ולה-24% מהחולים בקבוצה הסטנדרטית. תוצאות המחקר הראו ירידה בסיבוכים מיקרוסקולריים, בעיקר נפרופתיה, אבל לא היה הבדל משמעותי מבחינת MACE בין שתי הקבוצות¹⁶.

גם במחקר ההמשך של UKPDS שבו עקבו אחרי המשתתפים בעשר שנים נוספות לאחר תום המחקר, שימוש בסולפונילאוריאה ואינסולין גרם לירידה של 15% בהיארעות אוטם¹⁷.

ההיכוח על בטיחות סולפונילאוריאה לא הוכרע סופית אבל מומחים רבים מסתייגים מפני שימוש נרחב בקבוצת תרופות אלו. שלושה מנגנונים אפשריים יכולים להסביר קשר בין שימוש בסולפונילאוריאה ושיעור מוגבר של אירועי CVD^{15,19}:

1. הגברת הסיכון להיפוגליקמיה, במיוחד באנשים מבוגרים ובאנשים עם תפקוד כלייתי ירוד. יש לציין ששימוש בתרופה Glyburide (Gluben, Glibetic) כרוך בשיעור גבוה יותר (בערך פי 2) של אירועי היפוגליקמיה בהשוואה לתרופות Glimepiride (Amaryl)-1 (Glucorite) Glipizide.
 2. סגירה לא סלקטיבית של ATP-sensitive potassium channels שעלולה לפגוע ב-Preconditioning, מנגנון שמגן על הלב בפני איסכמיות חוזרות. גם כאן יש הבדלים בין התרופות השונות בקבוצה כאשר Glimepiride-1 Glucorite פועלות על ATP-sensitive potassium channels רק בלבלב בעוד ש-Glyburide הוא תכשיר לא סלקטיבי.
 3. תרופות מקבוצת הסולפונילאוריאה גורמות לעלייה במשקל והשמנה מהווה גורם סיכון ל-CVD.
- לאור זאת, רבים מהמומחים בתחום סבורים שלאור ההשפעות הלא רצויות של תרופות אלו יש להגביל את השימוש בהן, במיוחד בחולים עם CVD ידוע. קיימת גם אזהרה של ה-FDA על קשר אפשרי בין תרופות אלו לתמותה קרדיוסקולרית¹⁵. לאור השיעור הגבוה במיוחד של היפוגליקמיה וסגירה לא סלקטיבית של ATP-sensitive potassium channels מומלץ להימנע במיוחד משימוש בגליבנולמיד (גליבוריד, גליבטיק).

תיאזולידינדיונים (Thiazolidinediones)

קבוצת תרופות זו פועלת לשיפור הרגישות לאינסולין ברקמת השריר באמצעות הפעלה של קולטנים גרעיניים מסוג peroxisome proliferator-activating γ . כמו כן יש לה השפעות חיוביות רבות אחרות כגון הורדת רמת ציטוקינים ומדיאטורים פרו-דלקתיים, עלייה באדיפונקטין, שיפור התפקוד האנדותרליאלי והורדת לחץ דם. כאשר הוכנסו לשימוש התרופות הללו הן התקבלו בהתלהבות רבה, בין היתר משום שאינן גורמות להיפוגליקמיה ויתכן שיש להן גם אפקט משמר של תאי β . בהמשך התברר שהשימוש בקבוצה זו כרוך במספר תופעות לוואי קשות בחלק מהחולים: השמנה שיכולה להיות ניכרת, צבירת נוזלים שעלולה לגרום להופעת אי-ספיקת לב בעיקר בחולים עם ירידה קודמת בתפקוד הלב ועלייה בשכיחות שברים בעיקר בנשים. שתי התרופות שהוכנסו לשימוש הן rosiglitazone-1 (Avandia) pioglitazone-1 (Actos). חשוב לציין שקיימים הבדלים בין שתי התרופות, בין היתר בהשפעתן על פרופיל השומנים: שתי התרופות מעלות את רמת HDL אבל רק Pioglitazone מוריד את רמות הטריגליצרידים ו-Rosiglitazone-1 אף מעלה את רמת ה-LDL. הברדלים אלה יכולים להסביר חלק מההבדלים בהשפעות על אירועי CVD שנצפו במחקרים.

במחקר PROactive שכלל 5,238 חולי סוכרת מסוג 2 עם עדות ל-CVD ובו השוו טיפול ב-Pioglitazone לעומת פלסבו, נצפתה ירידה של 16% ב-Secondary composite endpoint שכלל תמותה מכל סיבה, אוטם לבני או אוטם מוחי בזרוע של Pioglitazone⁵. יחד עם זאת נצפתה עלייה של כ-50% באי ספיקת לב. גם במטא-אנליזה של 19 מחקרי התערבות נוספים שכללו 16,399 חולים שבהם נבדקה השפעת Pioglitazone לעומת טיפולים אחרים, נמצא ששימוש

ב-Pioglitazone גרם לירידה משמעותית בתמותה, אוטם לבבי ואירועים מוחיים אך העלה סיכון לאי ספיקת לב²⁰. תמיכה נוספת בתועלת בשימוש ב-Pioglitazone בהורדת אירועים קרדיוסקולריים עולה מתוצאות ממחקר IRIS שנערכו באנשים עם תנגודת לאינסולין ומצב פרה-סוכרתי שעברו קודם לכניסתם למחקר אירוע מוחי. באנשים אלו, שימוש ב-Pioglitazone הוריד ב-24% את שיעור התקפי הלב או אירוע מוחי חוזר במעקב של 5 שנים²¹. לגבי התרופה rosiglitazone ששייכת אמנם לאותה משפחה אך קיימים הבדלים משמעותיים בינה לבין Pioglitazone, במטא-אנליזה גדולה שפורסמה ב-2007 נמצא שימוש ב-Rosiglitazone היה כרוך בעלייה משמעותית בשכיחות אוטמים לבביים ועלייה לא משמעותית מבחינה סטטיסטית בתמותה מ-CVD¹⁰. תוצאות מטא-אנליזה זו גרמו לכך שה-FDA הגביל לתקופה את השימוש ב-Rosiglitazone. בסיכומו של דבר הוסרה ההגבלה בעקבות תוצאות נוספות, אך השימוש בתרופה נשאר מוגבל.

אינסולין

לאור ההתדרדרות בתפקוד תאי בטא המאפיינת את מהלך המחלה של T2DM, חלק גדול מהחולים נוקטים במשך מחלתם לטיפול באינסולין. למרות שאין ספק שלאינסולין תפקיד מרכזי בטיפול בסוכרת ובהורדת סיבוכים מיקרוסקולריים, יש עד היום מחלוקת לגבי היעילות של טיפול זה בהורדת CVD. חשוב לציין שההשפעות של אינסולין על התהליך הטרשתי - המהווה את הגורם העיקרי ל-CVD - הן רבות ומגוונות וחלקן אף עלולות אף להאיץ את התהליך הטרשתי²². עדויות מעבודות in vitro מראות שבטאי אנדוטל ובטאי שריר יש לאינסולין אפקט פרו-אטרונגי ואנטי-אטרונגי ומודלים של חיות מצביעים על-כך שמצב של היפראאינסולימיה עלול להגביר את התהליך הטרשתי. בנוסף לאפקטים ישירים אלו של אינסולין, תופעות לוואי אפשריות נוספות של הטיפול הם היפוגליקמיה ועלייה במשקל.

מה לגבי תוצאות המחקרים הקליניים? במרבית המחקרים המבוקרים שבהם השתמשו בטיפול באינסולין, הוא ניתן בשילוב עם תרופות פומיות (מחקרי VANCE, ACCORD, UKPDS ו-VADT) כך שלא ניתן להעריך את השפעת האינסולין כטיפול יחיד על אירועי CVD.

במחקר UKPDS שבו נכללו חולים עם סוכרת חדשה, בקבוצת הטיפול באינסולין או סולפונילאוריאה נצפתה ירידה לא משמעותית מבחינה סטטיסטית של 16% בשיעור אוטם לבבי אבל כאשר עקבו אחרי המשתתפים כעשר שנים נוספות לאחר תום המחקר המקורי, שימוש בסולפונילאוריאה ואינסולין גרם לירידה משמעותית של 15% בהירעות אוטם לבבי¹⁷.

בשנים האחרונות, בעקבות פיתוח אנאלוגים של אינסולין בעיקר ארוכי-טווח פעילות, ירד הסיכון לפתח היפוגליקמיה לעומת האינסולינים הקודמים ממקור הומני, אם כי היפוגליקמיה עדיין מהווה סיכון אפשרי ויש לקחת אותו בחשבון בעיקר בחולים מבוגרים עם רקע ידוע של מחלה קרדיוסקולרית.

מחקר ORIGIN הוא המחקר הגדול ביותר שבו נבדקה השפעת טיפול באינסולין. במחקר בדקו את השימוש באנאלוג אינסולין ארוך-פעולה Glargine (Lantus) לעומת טיפול פומי בקרב 12,573 אנשים עם משך קצר יחסית של סוכרת, חלקם אף עם סוכרת חדשה או מצב טרום סוכרתי, שהייתה להם כבר עדות למחלה קרדיוסקולרית או שהיו בקבוצת סיכון גבוה²³. במשך שש שנות מעקב הושג איוון גליקמי מצוין בקבוצת ה-Glargine עם מינון אינסולין ממוצע של 0.4 יחידות ל"ג משקל ומיעוט אירועי היפוגליקמיה. בהשוואה בין קבוצת ה-Glargine והטיפול הסטנדרטי לא נצפו הבדלים באף אחד מהתוצאים הקרדיוסקולריים²³. תוצאות אלו מצביעות מחד על בטיחות הטיפול באינסולין גם בחולים בקבוצת סיכון גבוהה מבחינה קרדיוסקולרית אך מאידך אינם תומכים בכך שהשגת איוון גלוקוז אינטנסיבי באמצעות אינסולין מוריד סיכון קרדיוסקולרי.

מחקר DEVOTE כלל 7,637 חולי סוכרת מסוג 2 בקבוצת סיכון גבוה והשווה את ההשפעות הקרדיוסקולריות של שני סוגי אינסולין בזאלי Glargine ו-Degludec²⁴. מבחינה קרדיוסקולרית לא נמצאו הבדלים בין שני סוגי האינסולין אבל הייתה ירידה מובהקת בשיעור אירועי היפוגליקמיה חמורה בורע טופלה ב-Degludec ותוצאה זו היא בעלת חשיבות לאור הקשר שצוין קודם בין היפוגליקמיה ו-CVD³.

DPP-4 Inhibitors

התרופות מקבוצת מעכבי הדיפפטידיל פפטידאז DPP-4⁴. הן קבוצת התרופות הראשונה שהבטיחות הקרדיוסקולרית שלהן נבדקה לפי הנחיות ה-FDA מ-2008⁴. מדובר בתרופות הניתנות פומית ופועלות על ידי עיכוב האנזים המפרק

טבלה 1. מאפיינים ותוצאים קרדיווסקולריים של מחקרי CVOT עם מעכבי DPP-4

CARMELINA	EXAMINE	TECOS	SAVOR	מאפיין
Linagliptin	Alogliptin	Sitagliptin	Saxagliptin	תרופה
6,979	5,380	14,671	16,492	מס' משתתפים
2.2	1.5	3.0	2.1	משך מעקב (שנים)
57	100 (ACS)	100	79	רקע קרדיווסקולרי קודם (%)
62	29	23	16	GFR > 60 מ"ל/דקה (%)
8.0±1.0	8.0±1.1	7.2±0.5	8.0±1.4	HbA1c (%)
57	30	23	41	טיפול התחלתי באינסולין (%)
(0.88,1.13) 1.00	(1.16≤) 0.96	(0.89,1.10) 0.99	(0.94,1.11) 1.02	:MACE HR (95% CI)
(0.81,1.14) 0.96	(0.6,1.04) 0.79	(0.89,1.19) 1.03	(0.87,1.22) 1.03	:CVD death HR (95% CI)
(0.67,1.23) 0.91	(0.55,1.50) 0.91	(0.7,1.19) 0.97	(0.88,1.39) 1.11	:Stroke HR (95% CI)
(0.90,1.40) 1.12	(0.88,1.33) 1.08	(0.81,1.11) 0.95	(0.8,1.12) 0.95	:Myocardial infarction HR (95% CI)
(0.74,1.08) 0.90	(0.89,1.58) 1.10	(0.83,1.20) 1.00	(1.07,1.51) 1.27	:Heart failure HR (95% CI)

את הורמון ה-GLP-1 (Glucagon Like Peptide-1). הורמון ה-GLP-1, השייך לקבוצת ההורמונים האינקרטינים, מופרש מתאי L במעי בתגובה לחשיפה לזון, ואחראי באדם הבריא על הפרשת חלק נכבד מהאינסולין מתאי בטא בצורה התלויה ברמת הגלוקוז בדם. התרופות מקבוצת ה-DPP-4 Inh. מגבירות את רמת ה-GLP-1 האנדוגני ובכך מטיבות את ערכי הגלוקוז בחולי סוכרת, ללא הגברה משמעותית בסיכון להיפוגליקמיה וללא עלייה במשקל, ובכך יתרונן²⁵. לאחר פרסום הנחיות ה-FDA פורסמו מס' מחקרים אשר היו מבוססים על מחקרי פאזה 2 ו-3 של פיתוח התרופות מקבוצה זו, שהצביעו על הפחתה בסיכון לאירועים קרדיווסקולריים. אך מאז פורסמו תוצאות של 4 מחקרי CVOT גדולים: EXAMINE, SAVOR-TIMI 53, TECOS, EXAMINE, CARMELINA שברדקו ארבעה מעכבי DPP-4 שונים, בחולים בקבוצת סיכון גבוהה, שלא הצדיקו תצפיות ראשוניות אלן²⁶⁻³⁰. יחד עם זאת יש לציין שברובם הצביעו על בטיחות קרדיווסקולרית. מאפייני החולים שהשתתפו בארבעת המחקרים והתוצאים הקרדיווסקולריים שלהם מסוכמים בטבלה מס' 1.

מחקר EXAMINE השווה את הוספת הטיפול ב-Alogliptin (DPP-4 Inh.) של חברת TAKEDA שאינו משווק בארץ) לאינבו בקרב 5,380 חולים שעברו אירוע כליילי חד במהלך 15-90 הימים שלפני הכללתם במחקר²⁶. המחקר הוכיח את שנדרש לפי הנחיות ה-FDA בכך שהראה שהסיכון היחסי ל-MACE היו $p=0.32$ [95% CI<1.16] HR=0.96. יחד עם זאת בנייתוח Post-hoc נצפתה עלייה לא סיגניפיקנטית מבחינה סטטיסטית של 19% לאשפוז עקב כשל לב. מחקר SAVOR-TIMI 53 בחן את הבטיחות והיעילות הקרדיווסקולרית של Saxagliptin (Onglyza) לעומת אינבו בקרב 16,492 חולי סוכרת מסוג 2 עם מחלה קרדיווסקולרית קודמת (כ-80% מאוכלוסיית המחקר) או גורמי סיכון למחלה שכזו (גברים מגיל 55 ומעלה ונשים מגיל 60 ומעלה עם גורם אחד לפחות מבין הבאים: יתר ל"ד, היפרליפידמיה או עישון שהיוו כ-20% מאוכלוסיית המחקר²⁷. התוצאות הראו כי התרופה בטוחה מבחינת הסיכון לאירועי MACE [95% CI 0.89-1.12]; $p<0.001$ for non-inferiority, HR=1.00, אבל לא הוכחה Superiority והיא בקרב אוכלוסייה מגוונת ביותר, הן מבחינת רמת הסיכון הקרדיווסקולרית והן מבחינת רמת איוון הסוכרת (HbA1c 6.5-12%) במהלך חצי השנה שלפני הכניסה למחקר) והטיפול התרופתי לסוכרת (כל טיפול שהוא מלבד אינקרטינים). עם זאת, מחקר נמצאה בקרב המטופלים ב-Saxagliptin לעומת אינבו עלייה לא צפויה של 27% בסיכון לאשפוז בשל כשל לב

הייתה גבוהה במיוחד בחולים עם כשל לב קודם ו/או אי ספיקת כליות (eGFR<60 ml/min/BSA) או עם רמת HR=1.27 [95% CI 1.07-1.51] p=0.007. העלייה בסיכון התרחשה בשנה הראשונה לתחילת הטיפול והסכנה לא צפוי זה.

כמעט שנתיים לאחר מכן התפרסמו תוצאות מחקר TECOS שנועד לבחון את הבטיחות הקרדיוסקולרית של Sitagliptin (Januvia) לעומת אינבו בקרב 14,724 חולי סוכרת מסוג 2 עם מחלה קרדיוסקולרית קודמת.²⁸ הוכח כי גם תרופה זו בטוחה מבחינה קרדיוסקולרית- כאשר התוצאה הראשוני של מחקר זה היה ה- HR=0.98-4-point MACE (p<0.001; 95% CI 0.88-1.09). במחקר TECOS נכללו חולים עם אירוע קרדיוסקולרי קודם עם HbA1c 6.5-8.0% תחת טיפול פומי בתרופה אחת או שתיים, עם או בלי אינסולין בזאלי, עם משך מעקב הצינוני של שלוש שנים. במחקר זה לא נצפתה כלל עלייה באירועים של אשפוזים בשל כשל-לב ויש שהתייחסו להבדל זה בין תוצאות המחקרים השונים כמעידים על הבדל משמעותי בין התכשירים השונים בקבוצת ה-DPP-4 inh.²⁹

במחקר CARMELINA שהתפרסם השנה³⁰, נבדקה השפעת התרופה linagliptin (trajenta) לעומת פלסבו ב-6,979 חולים שהייתה להם עדות ל-CVD (57%) וקבוצה גדולה יחסית של חולים עם עדות לפגיעה כלייתית (62%). תוצאות מחקר זה גם הראו בטיחות קרדיוסקולרית מבחינת MACE [95% CI 0.89-1.17] HR=1.02 וברומה למחקר TECOS לא נצפתה עליה כלשהי בכשל-לב. ממצא זה תומך בכך שהעלייה בכשל-לב שנצפתה במחקר SAVOR איננה Class effect. מחקר נוסף שתוצאותיו עדיין לא פורסמו הוא מחקר CAROLINA המשווה את התוצאים הקרדיוסקולריים של Linagliptin לתרופה מקבוצת הסולפנילאוריאה- Glimepiride בקרב נבדקים עם מחלה קרדיוסקולרית קודמת או גורמי סיכון למחלה שכוו.

לאור כל זאת, הגישה המקובלת כיום היא שתרופות מקבוצת מעכבי ה-DPP-4 הינן בטוחות מבחינה קרדיוסקולרית אולם אינן מספקות יתרון של הפחתה בתחלואה הקרדיוסקולרית. מבחינת כשל-לב יש העדפה בחולים עם סיכון מוגבר לפתח סיבוך זה לבחור את התרופות Sitagliptin-1 Linagliptin.

GLP-1 receptor agonists

תרופות מקבוצת האגוניסטים לקולטני הורמון ה-GLP-1 הן תרופות הניתנות בהזרקה וגורמות לעליה ברמת GLP-1 לרמות שמעל הרמות הפיזיולוגיות. תרופות אלו פועלת להטבת האיזון הגליקמי בארבעה מנגנונים שונים לפחות:

1. הגברת הפרשת האינסולין מתאי בטא, בצורה שתלויה ברמת הגלוקוז בדם (ולכן אינן גורמות להיפוגליקמיה חמורה).
2. דיכוי הפרשת הגלוקגון על ידי תאי אלפא ובכך הפחתת ייצור הגלוקוז על ידי הכבד (הפחתת הגלוקוגאוגניזם).
3. פעילות ישירה על מרכז השובע שבהיפופתלמוס המביאה ליירידה במשקל.

4. האטת הפינוי הקיבתי ובכך הפעלת קולטני מתיחה בקיבה, שגם הם מפעילים את מרכזי השובע במוח.²⁵

לתרופות אלו השפעות נוספות פרט להשגת איזון גליקמי שעשויות למלא תפקיד בהורדת CVD של הורדה במשקל ובלחץ-דם. בנוסף ישנן עדויות שמבוססות בשלב זה בעיקר על מחקרים במודלים של חיות, שלתרופות אלו השפעות נוספות על כלי הדם שעשויים להוריד את טרשת העורקים: הקטנת דלקת, שיפור בתפקוד תאי האנדותרל, הקטנת פרוליפרציה של תאי שריר חלק, שיפור בזרימת דם ועידוד אנגיוגניזם.³¹

עד כה פורסמו 5 מחקרי CVOT שבדקו את השפעת אגוניסטים של GLP-1 על תוצאים קרדיוסקולריים. מאפייני החולים שהשתתפו במחקרים והתוצאות מפורטים בטבלה מס' 2.

מחקר CVOT הראשון שהתפרסם עם תרופות מקבוצה זו הוא מחקר ELIXA, אשר בחן את הבטיחות של Lixisenatide בקרב 6,068 חולי סוכרת עם אירוע לבבי חד (Acute coronary syndrome) במהלך 180 הימים שלפני הכללתם במחקר.³² התוצאה הראשוני במחקר זה כלל, בנוסף למוות קרדיוסקולרי, אירוע לבבי ואירוע מוחי חריפים ואף אשפוז בשל תעוקת חזה בלתי יציבה. המחקר עמד בדרישות ההוכיח את הבטיחות של Lixisenatide בקרב קבוצת חולים ספציפית זו: HR=1.02; [95% CI 0.89-1.17], p<0.001 for non-inferiority, p=0.81 for superiority.

שנה מאוחר יותר פורסמו תוצאות מחקר LEADER שנועד להוכיח את הבטיחות ובמידה וזו תאושר, גם את היעילות הקרדיוסקולרית של ה-Liraglutide.⁶ המחקר נערך בקרב 9,340 חולים עם מחלה קרדיוסקולרית ו/או מחלה כלייתית ו/או גורמי סיכון קרדיוסקולריים, במעקב הצינוני של 3.8 שנים. במחקר זה טיפול ב-Liraglutide לעומת פלסבו הביא ליירידה משמעותית בתוצאה הראשוני המשולב של מוות קרדיוסקולרי, אירוע לבבי חריף ואירוע מוחי חריף HR=0.87

טבלה 2. מאפיינים ותוצאים קרדיוסקולריים של מחקרי CVOT עם אגוניסטים של GLP-1

ELIXA	HARMONY	EXCEL	SUSTAIN-6	LEADER	מאפיין
Lixisenetide	Albiglutide	(MR) Exanatide	Semaglutide	Liraglutide	תרופה
6,068	9,463	14,752	3,297	9,340	מס' משתתפים
1.9	1.6	3.2	2.1	3.8	משך מעקב (שנים)
(ACS) 100	100	73	71	81	רקע קרדיוסקולרי (% קודם)
-	23	22	24	23	GFR > 60 מ"ל/דקה (%)
7.6±1.3	8.7±1.5	8.0	8.7±1.5	8.7±1.5	HbA1c (%)
-	59	14	58	45	טיפול התחלתי באינסולין (%)
(0.89,1.17) 1.02	(0.90,0.68) 0.78	(1.00,0.83) 0.91	(0.58,0.95) 0.74	(0.78,0.9) 0.87	MACE: HR (95% CI)
(0.78,1.22) 0.98	(0.73,1.19) 0.93	(0.76,1.02) 0.88	(0.65,1.48) 0.98	(0.66,0.93) 0.78	CVD death: HR (95% CI)
(1.58,0.79) 1.12	(0.66,1.14) 0.86	(0.70,1.03) 0.85	(0.38,0.99) 0.61	(0.72,1.11) 0.89	Stroke: HR (95% CI)
(1.22,0.87) 1.03	(0.61,0.90) 0.75	(0.97,1.10) 0.97	(0.51,1.08) 0.74	(0.75,1.03) 0.88	Myocardial infarction: HR (95% CI)

ההארה הפחתה משמעותית של 22% בתמותה הקרדיוסקולרית [95% CI 0.78-0.97], $p=0.01$ for superiority. בנוסף, המחקר הראה הפחתה משמעותית של 22% בתמותה הקרדיוסקולרית [95% CI, 0.66 to 0.93], $HR=0.78$; $p=0.007$. וירידה גם בתמותה הכוללת [95% CI, 0.74 to 0.85], $HR=0.85$; $p=0.02$. במקביל נמצאה גם הפחתה באירועים מיקרוסקולריים שנגרמה עקב ירידה במאורעות כלייתיים; $HR=0.78$; $p=0.003$. בעקבות מחקר זה הופיעה, לראשונה בהנחיות ה-ADA לשנת 2017 ואח"כ ב-2018 בהנחיות משותפות של ה-ADA ו-EASD הנחיה מפורשת להעדיף טיפול ב-liraglutide (או empagliflozin, כפי שנפרט בהמשך) בחולים עם מחלה קרדיוסקולרית קודמת לצורך הפחתת סיכון של אירועי CVD.

מספר חודשים לאחר פרסום התוצאות המרשימות של מחקר LEADER התפרסמו גם תוצאות ה-SUSTAIN-6⁷. בניגוד למחקרים הקודמים שתוארו עד כה, מחקר זה בוצע לפני שהוחל בשיווק תרופת המחקר semaglutide, לכן מדובר במחקר קטן יותר שכלל 3,297 חולי סוכרת עם מחלות רקע או גורמי סיכון דומים למתואר עבור מחקר LEADER, אשר עברו חלוקה אקראית לטיפול ב-semaglutide במינון של 0.5 או 1.0 מ"ג פעם בשבוע לעומת אינבו. במעקב של שנתיים נמצא כי הטיפול ב-semaglutide הפחית משמעותית את התוצאה הראשונית (3-point MACE) ב-26% [95% CI 0.58 to 0.95], $HR=0.74$ כאשר תוצאה זו נגרמה בגלל ירידה ניכרת באירועים מוחיים חריפים [95% CI, 0.38 to 0.99], $p=0.04$. ממצא מעניין ומפתיע מאותו המחקר הייתה העובדה שלמרות ירידה בנפרופתיה תחת הטיפול ב-Semaglutide נמצאה במקביל עלייה משמעותית ברטינופתיה סוכרתית בחולים שהחלו את המחקר עם איוון גליקמי גרוע ורובם גם עם רטינופתיה בסיס משמעותית. לכן סבורים שממצא זה נובע מהשיפור המהיר במיוחד באיוון הסוכרת תחת טיפול ב-semaglutide (ירידה של כ-1.5% ב-HbA1c בתוך 16 שבועות), אולם יש צורך בהמשך מעקב. במחקר EXCEL נבדקה השפעת Exenatide שבועי (Bydureon) ב-14,752 מטופלים עם CVD ידוע או גורמי סיכון שהיו במעקב חציוני של 3.2 שנים. במחקר זה הייתה ירידה קלה יחסית בורעור של ה-Exenatide, על גבול הסיגניפיקנטיות ב-3-point MACE $HR=0.91$ [95% CI, 0.83 to 1.00], $p=0.06$.³³ יש לציין שבמחקר זה היה אחוז גבוה של הפסקת טיפול בשתי זרועות הטיפול שאולי הקטין את החוזק הסטטיסטי של ההבדל בין קבוצות הטיפול.

מחקר CVOT נוסף שפורסם לאחרונה הוא מחקר HARMONY שברק את השפעת ה-GLP-1 אגוניסט Albiglutide (שלא שווק בארץ ויצא בינתיים מהשווק עקב שיקולים מסחריים) על 3-point MACE⁹. במחקר זה נכללו 9,463 חולים

שלכלום היה רקע של CVD והוא נמשך בממוצע 1.6 שנים. באופן מפתיע, למרות שהתרופה גרמה לירידה קטנה יחסית במשקל פחות מ-1 ק"ג ולירידה קטנה בלחץ הדם הסיסטולי של פחות מ-1 מ"מ כספית, התוצאות מבחינת הירידה ב-MACE היו מרשימות מאד [95% CI, 0.68 to 0.90]. HR=0.78. ממצא זה נגזר מהירידה בשיעור אוטם לבבי HR=0.75 [95% CI, 0.61 to 0.90].

תוצאות אלו תומכות בכך שההורדה של אירועים הקשורים לתהליך הטרשתי איננה מוסכרת אך ורק על-ידי שיפור בגורמי הסיכון המקובלים כמו האיוון הגליקמי (גם ההפרש הזה בין זרועות המחקר היה קטן), לחץ הדם והמשקל ותומכות בהשערה שצוינה קודם לכן שלאגוניסטים של GLP-1 יש השפעות חיוביות נוספות על כלי הדם, שאינן בהכרח מתווכות על-ידי הקולטנים הקלסיים ל-GLP-1.

מחקר CVOT נוסף שתוצאותיו המלאות עדיין לא פורסמו הוא מחקר REWIND שבדק את השפעת Trulicity (Dulaglutide). במחקר נכללו 9,901 אנשים וחשוב לציין שרק ל-31% מהם הייתה מחלה קרדיוסקולרית ידועה ושהמעקב היה ארוך יחסית של יותר מחמש שנים. בהודעה של חברת Eli Lilly שפורסמה בסוף 2018 נמסר שהייתה ירידה משמעותית ב-MACE 3-point.

כיום קיימים בישראל שני תכשירים שמשלבים אינסולין בזואלי ביחד עם אגוניסט של GLP-1: Xultophy (שילוב של אינסולין Degludec עם Soliqua-1 (Liraglutide) (שילוב של אינסולין Glargine ו-Lixisenatide). אין עדיין תוצאות מחקרי CVOT שנועדו לבדוק תכשירים אלו.

לסיכום: ארבעה מתוך חמישה מחקרי CVOT שבדקו אגוניסטים של GLP-1 הראו ירידה באירועים קרדיוסקולריים. המחקר היחיד שלא הראה שיפור (אם כי אישר את בטיחות הטיפול) היה מחקר ELIXA שכלל אוכלוסיית מחקר ספציפית של חולים עם Acute coronary syndrome. הסבר נוסף אפשרי לתוצאות המחקר הוא ש-Lixisenatide בניגוד לתכשירים האחרים שנבדקו הוא בעל טווח-פעילות קצר.

ממצא מעניין נוסף משלושת המחקרים שפורסמו והראו הורדה ב-MACE הוא שלמרות הכיוון הכללי הדומה, בכל מחקר בלטה ירידה במרכיב אחר של MACE 3-point. ממצא זה יכול לנבוע מהבדלים בין התרופות השונות או הברורים בין אוכלוסיות המחקר.

SGLT2 Inhibitors

תרופות מקבוצת ה-SGLT2 Inhibitors משפרות את ערכי הגלוקוז בדם על ידי מניעת ספיגת גלוקוז חזרה מהכליות לזרם הדם וזאת באמצעות חסימת התעלה הסופגת במקביל גלוקוז ונתרן (Sodium glucose co transporter 2), הממוקמת באבובית המעוקלת הקריבנית³⁴. לתרופות מקבוצה זו מספר פעולות רצויות נוספות פרט להטבת איוון הסוכרת: הן גורמות לירידה במשקל ובלחץ הדם, אינן מעלות כשלעצמן את הסיכון להיפוגלקמיה ופועלתן כלל אינה תלויה בנוכחותו של אינסולין. למרות כל ההשפעות החיוביות הללו, מעטים צפו את התוצאות המרשימות שהתקבלו במחקר CVOT הראשון EMPA REG-OUTCOME שבו נבדקה תרופה מקבוצה זו (טבלה מס' 3).

במחקר זה נבדקה ההשפעה של Empagliflozin על הסיכון ל-MACE 3-point בקרב 7,020 חולים עם סוכרת ומחלה קרדיוסקולרית קודמת אשר חולקו אקראית לטיפול ב-Empagliflozin במינון של 10 מ"ג או 25 מ"ג או אינבו, תוך מעקב ממוצע של 3.1 שנים⁸. נמצא, שהשימוש ב-Empagliflozin בשני המינונים השונים הפחית את הסיכון ל-MACE (MACE=0.04; p for superiority 0.04; HR=0.86 [95% CI, 0.74 to 0.99] וזאת בעיקר על ידי הפחתת התמותה הקרדיוסקולרית (38% הפחתה יחסית בסיכון), וגם הפחתה בתמותה הכוללת (32% הפחתה בסיכון היחסי). כמו כן נצפתה ירידה חדה באשפוזים בשל כשל-לבבי (25% הפחתה בסיכון היחסי). לעומת זאת לא נצפתה ירידה בשיעור אוטמים לבביים או אירועים מוחיים. ההפרדה בתוצאים הקרדיוסקולריות בין קבוצות הטיפול לקבוצת האינבו הופיעה כבר בשבועות הראשונים להתחלת הטיפול וממצא זה הביא חוקרים רבים לנסות להסביר את התופעה הדרמטית והמהירה^{35,36}. ההסברים המקובלים כיום לירידה בכשל-לב עם טיפול ב-SGLT2 Inhibitors כוללים: 1. שיפור המודינמי עקב ירידה בלחץ הדם ואפקט דיורטי ונטריוורטי 2. מעבר ממטבוליזם שבעיקרו מסתמך על חמצון של סוכרים ושומנים למנגנון חסכוני יותר מבחינה אנרגטית של שימוש בגופי קטו, העשוי לשפר את היעילות והתפקוד של המיוציטים 3. קשר בין השיפור הקרדיאלי לשיפור ההמודינמי הכלייתי. מספר חודשים מאוחר יותר התפרסמו גם התוצאות הכליתיות המרשימות של אותו מחקר, עם הפחתה משמעותית בתוצא הכלייתי הראשוני [95% CI 0.53 to 0.70]. HR=0.61;

טבלה 3. מאפיינים ותוצאים קרדיוסקולריים של מחקרי CVOT עם מעכבי SGLT2

DECLARE	CANVAS-Program	EMPA-REG	מאפיין
Dapagliflozin	Canagliflozin	Empagliflozin	תרופה
17,160	10,142	7,020	מס' משתתפים
4.2	3.6	3.1	משך מעקב (שנים)
41	66	99	רקע קרדיוסקולרי קודם (%)
7	20	26	GFR > 60 מ"ל/דקה (%)
8.3±1.2	8.2±0.9	8.1±0.8	HbA1c (%)
41	50	48	טיפול התחלתי באינסולין (%)
(1.03,0.84) 0.93	(0.75,0.99) 0.86	(0.74,0.99) 0.86	:MACE HR (95% CI)
(0.82,1.17) 0.98	(0.71,1.15) 0.90	(0.49,0.77) 0.62	:CVD death HR (95% CI)
(0.84,1.21) 1.01	(0.71,1.15) 0.90	(0.89,1.56) 1.18	:Stroke HR (95% CI)
(0.77,1.01) 0.89	(0.69,1.05) 0.85	(0.70,1.09) 0.87	:Myocardial infarction HR (95% CI)
(0.61,0.88) 0.73	(0.52,0.87) 0.67	(0.50,0.85) 0.65	:Heart failure HR (95% CI)

$p < 0.001$ ואף הפחתה משמעותית בהגעה לאי ספיקת כליות סופנית (אם כי מדובר במספרים קטנים ביותר)³⁷.
 ב-2017 פורסמו התוצאות של CVOT שבדק SGLT2 Inhibitor אחר Canagliflozin (לא משווק בישראל),
 ה-CANVAS Program (הפרסום כלל בתוכו 2 מחקרים שבדקו אותה תרופה)³⁸. ב-CANVAS Program נכללו 10,142
 חולים עם סוכרת מסוג 2. בשונה ממחקר EMPA-REG OUTCOME לשליש מהמשתתפים לא הייתה עדות קודמת
 ל-CVD אלא רק גורמי סיכון. תוצאות מחקר זה היו דומות מבחינת הכיוון לתוצאות מחקר EMPA-REG OUTCOME
 מבחינת הירידה ב-MACE $HR=0.86$ [95% CI, 0.75 to 0.97], מבחינת הירידה באשפוזים עקב כשל-לב $HR=0.67$
 [95% CI, 0.52 to 0.87] אבל הירידה בתמותה קרדיוסקולרית לא הייתה משמעותית $HR=0.90$ [95% CI, 0.71 to 1.15].
 בסוף 2018 התפרסמו תוצאות המחקר הגדול ביותר שבדק SGLT2 inhibitor Dapagliflozin בסוכרת מסוג 2³⁹. מחקר
 ה-DECLARE כלל אוכלוסייה רחבה של 17,160 חולים שמתוכם רק ל-41% הייתה עדות קודמת ל-CVD והיתר
 נכללו עקב גורמי סיכון. משך המעקב היה ארוך יחסית 4.2 שנים. מראש הוגדרו 2 תוצאי מחקר ראשוניים: MACE
 וצירוף של תמותה קרדיוסקולרית עם אישפוזים עקב כשל-לב. תוצאות המחקר לא הראו ירידה משמעותית ב-MACE
 [95% CI, 0.84 to 1.03] $HR=0.93$ אבל ירידה משמעותית בתוצא של תמותה קרדיוסקולרית ואשפוזים עקב אי-ספיקת לב
 $p=0.005$ [95% CI, 0.73 to 0.95] $HR=0.83$ ששיקפה את הירידה באשפוזים עקב כשל-לב $HR=0.73$ [95% CI, 0.61 to 0.88].
 יש לציין שפרט לכך שכשני שלישי מהחולים היו ללא עדות קודמת ל-CVD, גם היה מיעוט יחסי של אי-ספיקת כליות
 (7% לעומת 26% במחקר EMPA-REG OUTCOME). למרות זאת גם במחקר זה נמצאה ירידה מרשימה של תוצאים
 כלייתיים $HR=0.76$ [95% CI, 0.67 to 0.87].

באנליזה נוספת ממחקר ה-DECLARE שפורסמה לאחרונה נמצא ש-Dapagliflozin הוריד בצורה משמעותית את
 שיעור MACE ב-16% בחולים שהיה להם אוטם לבבי קודם אבל לא בחולים ללא אוטם קודם⁴⁰.
 במטא-אנליזה שפורסמה לאחרונה ובדקה את תוצאות שלושת מחקרי ה-CVOT עם מעכבי SGLT2 inhibitors נמצא
 שירידה ב-MACE נמצאה רק בחולים עם עדות ל-CVD. לעומת זאת התועלת בהורדת אשפוזים עקב כשל-לב והירידה
 בתוצאים כלייתיים הייתה דומה בחולים ללא עדות ל-CVD לאלו עם עדות ל-CVD ובחולים עם ובלי עדות לכשל-לב קודם⁴¹.

תוצאות מחקר זה שינו את הנחיות של האיגודים הבין-לאומיים הגדולים, ה-ADA וה-EASD, לגבי הטיפול בחולי סוכרת מסוג 2 עם מחלה קרדיוסקולרית קודמת או עם עדות לכשל-לב או פגיעה כלייתית. בנייר עמדה שפורסם בסוף 2018 התייחסו מחברי המסמך לקבוצות שונות של חולי סוכרת. בחולים עם עדות לקיום מחלה קרדיוסקולרית ההמלצה היא שלאחר טיפול שכולל שינוי אורחות חיים ומטפורמין להתחיל טיפול באגוניסטים של GLP-1 או מעכבי SGLT-2.⁴² בחולים עם עדות לאי-ספיקת לב או פגיעה כלייתית ההמלצה לאחר טיפול במטפורמין להתחיל טיפול במעכבי SGLT-2.

רופ' הילה קנובלר, מנהלת המכון לסוכרת, אנדוקרינולוגיה ומטבוליזם, מרכז רפואי קפלן, רחובות

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. Liu L, Simon B, Shi J, et al. Impact of diabetes mellitus on risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: Evidence on health outcomes and antidiabetic treatment in United States adults. *World J Diabetes*, 2016 7:449-6
2. Alagiakrishnan K, Mereu L. Approach to managing hypoglycemia in elderly patients with diabetes. *Postgrad Med*, 2010, 122: 129-37
3. Zoungas S, Patal A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*, 2010, 363: 1410-8
4. Newman JD, Vani AK, Aleman JO, et al. The changing landscape of diabetes therapy for cardiovascular risk reduction. *JACC*, 2018, 72:1856-69
5. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2005, 366:1279-89
6. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2016 375:311-22
7. Marso SP, Bain SC, Consoi A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2016, 375:1834-44
8. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2015 373:2117-28
9. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Lancet* 2018, 392: 1519-29
10. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of Myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*, 2007, 356: 2457-71
11. www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf (FDA, 2008)
12. McGovern, A., M. Feher, N. Munro, and S. de Lusignan. Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor: Comparing trial data and real-world use. *Diabetes Ther*. 2017;8: 365-76
13. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. CVD-REAL Investigators and Study Group. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL Study. *Circulation*. 2017 136:249-259.
14. 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: 854-65
15. Carbone S, Dixon DL, Buckley LF, et al. Glucose-lowering therapies for cardiovascular risk reduction in type 2 diabetes mellitus: State-of-the-art review. *Mayo Clin Proc*. 2018 93:1629-47
16. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes/ *N Engl J Med* 2008; 358; 2560-72
17. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008, 359: 1577-89
18. Ferrannini E, DeFronzo RA. Impact of glucose-lowering drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Eur Heart J*, 2015, 36:2288-96
19. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, et al. Increase in overall mortality risk in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide or glimepiride monotherapy versus metformin: a retrospective analysis. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14: 803-9
20. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2007, 298:1180-8.
21. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack *N Engl J Med*. 2016 374:1321-31
22. Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK, et al. Cardiovascular actions of insulin. *Endocr Rev*. 2007, 28:463-91. Review
23. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012, 367:319-28
24. Marso SP, McGuiere DK, Zinman B, et al. DEVOTE Study Group. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2017, 377: 723-32
25. Drucker JD, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696-1705.
26. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al.; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2013;369:1327-1335
27. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*, 2014;130:1579-1588
28. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al.; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2

- diabetes. *N Engl J Med*, 2015;373:232-242
29. Scirica BM. The safety of DPP-4 inhibitors and the risk for Heart Failure. *JAMA Cardiology* 2016, 1:123-125
30. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019, 321:69-79
31. Pujadas G, Drucker DJ. Vascular biology of glucagon receptor superfamily peptides: mechanistic and clinical relevance. *Endocr Rev*. 2016;37:554-83
32. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015; 373:2247-57
33. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2017; 377:1228-39
34. Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences. *Diab Vasc Dis Res*. 2015;12:78-89
35. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care*. 2016;39:1115-22
36. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A "thrifty substrate" hypothesis. *Diabetes Care*. 2016; 39:1108-14
37. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:323-34
38. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-57
39. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 380:347-5
40. Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and prior prior Myocardial Infarction: A sub-analysis From DECLARE TIMI-58 Trial. *Circulation*. 2019 Mar 18. doi: 10.1161
41. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. 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 393:31-39
42. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. 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). *Diabetologia*. 2018; 61:2461-2498

חשוב לזכור – ההשפעות הקרדיוסקולריות של טיפול תרופתי בסוכרת מסוג 2

1. לאור השכיחות הגבוהה של CVD וכשל-לב בחולי סוכרת מסוג 2 קיים צורך בתרופות לאיזון הגלוקוז שהן בעלות יכולת מוכחת לא רק בהורדת ערכי גלוקוז אלא גם בעלות השפעה חיובית על שיעורי תחלואה ותמותה קרדיוסקולרית, או לפחות אינן מעלות תמותה ותחלואה קרדיוסקולרית.
2. ישנה חשיבות מיוחדת לבחירה בטיפולים הכרוכים בסיכון נמוך ככל האפשר להיפוגליקמיה.
3. מטפורמין היא עדיין תרופת קו ראשון בטיפול בסוכרת מסוג 2 לאור העדר היפוגליקמיה ועלייה במשקל וכן על בסיס תוצאות של מספר מצומצם של מחקרי התערבות ומחקרי תצפית גדולים.
4. לסולפונילאוריאיה יש השפעה טובה על רמות הגלוקוז אבל השכיחות הגבוהה של היפוגליקמיה והעלייה במשקל, בנוסף לתוצאות מחקרי תצפית שבדקו את השפעת הטיפול על תוצאים קרדיוסקולריים, מעלות חששות ומצביעות על הצורך להגביל את השימוש בתרופות אלו.
5. Pioglitazone הוכח כבעל השפעה חיובית על הורדת אירועי CVD ולכן יש לו מקום באלגוריתם הטיפולי אך יש לזכור ששימוש בתרופה זו מעלה סיכון לצבירת נוזלים, כשל-לב ושברים בנשים.
6. אין הוכחות טיפול באינסולין כשלעצמו משפיע על אירועי CVD. חשוב לציין שקיימת עדיפות לשימוש באינסולין בזאלי שמפחית את הסיכון להיפוגליקמיה בעיקר בחולים שיש להם עדות ל-CVD ובחולים מבוגרים.
7. מעכבי DPP-4, נמצאו בטוחים מבחינה קרדיוסקולרית בארבעה מחקרים שבהם נבדקו תכשירים שונים מקבוצה זו. באחד מהם נמצאה עלייה משמעותית באשפוזים עקב כשל לב אבל מאחר ועלייה כזו לא נצפתה במחקרים אחרים, לא מדובר כנראה ב-Class effect.
8. מחקרים שפורסמו משנת 2015 ואילך הראו לראשונה שלשתי קבוצות תרופות: GLP-1 agonists ו-SGLT2 inhibitors יש השפעה משמעותית על הורדת תחלואה ובחלקם גם על הורדת תמותה קרדיוסקולרית. השפעה זו נצפתה גם בחולים עם משך ארוך של סוכרת ועדות קודמת ל-CVD או גורמי נוספים סיכון למחלה קרדיוסקולרית.
9. ההשפעה החיובית של אגוניסטים של GLP-1 על תוצאים קרדיוסקולריים הוכחה בארבעה מתוך חמישה מחקרי CVOT (Cardiovascular outcome trials) וגם בהודעה ראשונית ממחקר CVOT נוסף. תוצאות אלו מלמדות שמדובר ב-Class effect. המנגנונים שמסבירים תוצאות אלו קשורים הן לשיפור בגורמי סיכון כמו יתר לחץ-דם והשמנה, אך קיימות עדויות לכך שלקבוצה זו גם השפעות חיוביות נוספות על טרשת העורקים.
10. בשלושה מחקרים שונים הוכח שמעכבי SGLT2 מורידים באופן ניכר אשפוזים עקב כשל-לב והתדרדרות כלייתית. במחקר EMPA-REG OUTCOME שכלל רק חולים עם CVD קודם הוכחה גם ירידה בתמותה קרדיוסקולרית שלא נצפתה בשני המחקרים האחרים.
11. המנגנונים לירידה בכשל-לב עדיין אינם ברורים ומחקרים נוספים שמתנהלים בימים אלו עשויים לתת תשובות בעלות חשיבות באילו חולים מושגית עיקר ההשפעה.
11. תוצאות מחקרי ה-CVOT הביאו לשינוי דרמטי בהמלצות של ארגוני הבריאות הגדולים, שממליצים כעת בחולים עם עדות ל-CVD להשתמש בתרופות קו שני (לאחר מטפורמין) באגוניסטים של GLP-1 או במעכבי SGLT2. בחולים עם כשל-לב או פגיעה כלייתית ההעדפה כקו שני היא להשתמש במעכבי SGLT2.

הטיפול בנוגד הקרישה ריוורוקסבאן (קסארלטו) בחולי סוכרת עם מחלת כלי דם יציבה

פרופ' אבישי אליס

עיקר התחלואה והתמותה בחולי סוכרת נגרמות ממחלה טרשתית קרדיוסקולרית. סוכרת נמצאה שוות סיכון, כמו התקף לב בעבר, לתחלואה קרדיוסקולרית, כשהסיכון עולה ככל כפליים בחולי סוכרת שעברו התקף לב¹. חולי סוכרת עם גורם סיכון נוסף ואו עדות לפגיעה באברי מטרה, מוגדרים כחולים בסיכון גבוה מאוד ויש אף הממקמים חולי סוכרת עם מחלת כלי דם טרשתית כבעלי סיכון גבוה מאוד-מאוד²⁻³. המנגנון הפתופיזיולוגי להתקף לב, אוטם מוחי ו/או איסכמיה חריפה בגפה הוא לרוב קריש דם הנוצר ע"פ רובד טרשתית שנבקע ואו תסחיף טרומבואמבולי. תהליכים אלה ניתנים למניעה ע"י טיפול תרופתי משולב במכלול גורמי הסיכון לטרשת עורקים.

על אף טיפול יעיל, 5%-10% מהחולים עם מחלה קרדיוסקולרית חווים ארועים חוזרים בכל שנה והשיעור בחולי הסוכרת גדול אף יותר. לאור השיעור הגבוה, התבקשו דרכים להפחתתו. הטיפול באספירין לעומת פלאזבו למניעה שניונית מוריד את הסיכון לאירועים משמעותיים ב-19% וב-9% את התמותה הקרדיוסקולרית. קומדין ו/או השילוב של אספירין וקומדין לעומת אספירין היה יעיל יותר במניעה משנית לאחר אוטם חריף בשריר הלב, אך במחיר עלייה בסיכון לדימומים, בעיקר התוך מוחיים⁴⁻⁶.

ריוורוקסבאן (קסארלטו) הוא נוגד קרישה (DOAC) המעכב פקטור Xa, הנמצא בשימוש נרחב בחולי פרפור פרוזודורים שלא על רקע מסתמי ובחולים לאחר אירוע טרומבואמבולי וורידים ותסחיף ריאתי⁷⁻⁹.

מחקרים

במחקר COMPASS נמצא שבחולים עם מחלת כלי דם טרשתית יציבה, השילוב של אספירין 100 מ"ג ליום וריוורוקסבאן 2.5 מ"ג פעמיים ביום הוריד את הסיכון לתמותה קרדיוסקולרית, אירוע מוחי, אוטם חד בשריר הלב, אירוע איסכמי חריף בגפה ו/או קטיעה, על אף עלייה בשיעור הדימומים. לא הייתה עלייה בשיעור הדימומים הקשים וס"כ התמותה פחת¹⁰.

במחקר שהיה כפול סמיות, יועדו 27,395 חולים עם מחלה טרשתית יציבה ומחלה כלילית ו/או פריפרית (קרטיידית ו/או בגפיים) לקבל ריוורוקסבאן 2.5 מ"ג פעמיים ביום עם אספירין 100 מ"ג ביום או אספירין 100 מ"ג אחת ליום (זרוע שלישיית כללה טיפול בריוורוקסבאן 5 מ"ג פעמיים ביום). הרוב מוחלט של המשתתפים קבלו טיפול כמקובל למניעה משנית. התוצא הראשוני של המחקר היה השפעה על מרכיבי השילוב: תמותה קרדיוסקולרית/אוטם מוחי/אוטם חריף בשריר הלב. תוצא הבטיחות העיקרי היה שיעור אירועי דמם משמעותי. תוצאים משניים כללו: שילובים שונים של אוטם מוחי איסכמי, אוטם חריף בשריר הלב, איסכמיה חריפה בגפה, תמותה קורונרית, מוות קרדיוסקולרי, מוות מכל סיבה. המחקר הופסק לאחר מעקב ממוצע של 23 חודשים עקב יתרון ברור למקבלי השילוב אספירין וריוורוקסבאן. התוצא הראשוני אירע בפחות חולים: 379 (4.1%) לעומת 496 (5.4%) [HR 0.76 CI 0.66-0.86, P<0.001]; אך עם יותר מקרי דמם מאג'ורי 288 (3.1%) לעומת 170 (1.9%): [HR 1.70; 95% CI 1.40-2.05, P<0.001] ללא ההבדל משמעותי באירועי דמם תוך מוחי או ממית. שעורי התמותה היו 313 (3.4%) לעומת 378 (4.1%) [HR 0.71-0.96, P=0.01]; [HR 0.25].

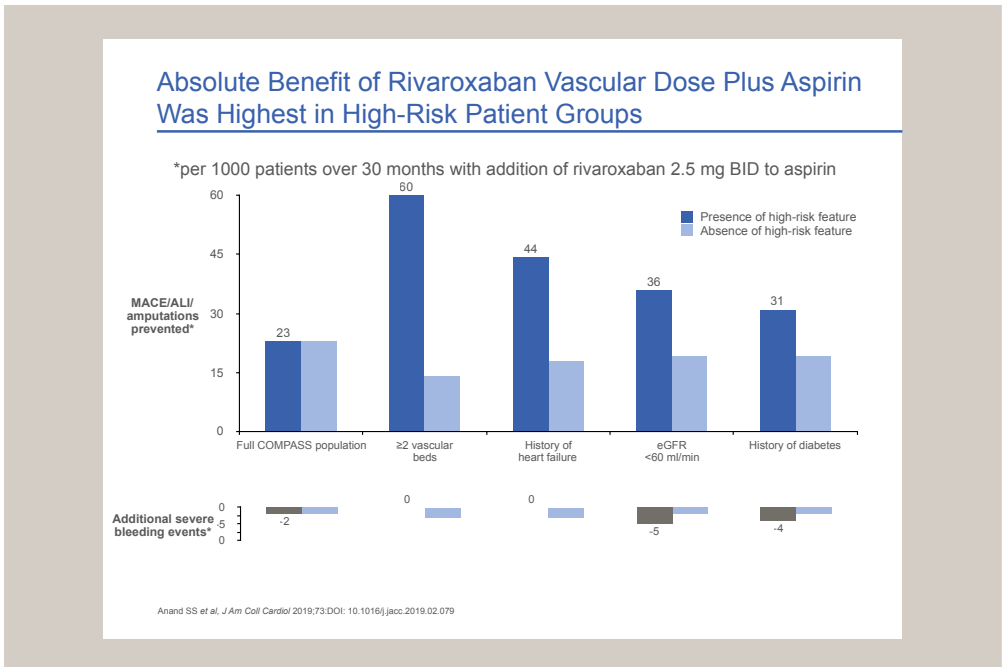
בהערכת ההשפעה הקלינית נטו, הסיכון המשולב לתמותה קרדיוסקולרית, אירוע מוחי, אוטם בשריר הלב, דמם ממית

או דימום סימפטומטי באיבר חשוב נמצא נמוך יותר במקבלי אספירין וריוורוקסבאן לעומת אספירין: 431 (4.7%) לעומת 534 (5.9%) [HR 0.80; 95% CI 0.70-0.91, P<0.001].

התייחסות לתתי קבוצות ע"פ הרקע הדמוגרפי-קליני הביאה לתוצאות דומות. התוצאות המיטביות נמצאו הן בחולי סוכרת והן בחולים ללא סוכרת ללא הברדל משמעותי, אם כי יש לציין שמספר האירועים היה, כצפוי, גבוה יותר בקרב חולי הסוכרת.

באנליזות המשך אופיינה קבוצה בסיכון גבוה, בה היתרון של מתן ריוורוקסבאן ואספירין גדול. קבוצה זו כוללת בעלי פגיעה בשתי מערכות כלי דם ויותר, אי ספיקת לב, אי ספיקת כליות או סוכרת¹¹.

תרשים 1.



תוצאות דומות נמצאו באנליזות אשר התרכזו בחולים עם מחלת כלי דם פריפרית או בחולים קורונריים¹²⁻¹³. ממצאים אלה הם ייחודיים לריוורוקסבאן ולא נמצאו בתכשירי DOAC אחרים.

סיכום

יש בידנו כלי נוסף, מעבר לטיפול המקובל למניעה משנית ובגורמי הסיכון, להפחתת שיעור האירועים הקרדיווסקולריים בחולים עם מחלת כלי דם טרשתית- שילוב של אספירין וריוורוקסבאן. חולי הסוכרת הם קבוצה מובילה בשיעור האירועים והסיכון בקרב קבוצה זו, והם עשויים להנות ביותר משילוב זה.

פרופ' אבישי אליס, מנהל מחלקה פנימית ג', בי"ח בילינסון, מרכז רפואי רבין, פתח תקוה והפקולטה לרפואה ע"ש שאקלה, אוניברסיטת תל אביב

.....(רשימה ביבליוגרפית).....
 1. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med. 1998;339(4):229-34.
 2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice:

- The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-2381.
3. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. (2017) American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease - Executive Summary. *Endocrine Practice* 2017; 23 479-497.
 4. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA* 2010;304:1350-1357
 5. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-1860.
 6. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulants in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:Suppl S:62S-69S.
 7. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-1297.
 8. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-2510.
 9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
 10. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1319-1330.
 11. Anand SS, Eikelboom JW, Dyal L, et al. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin in Relation to Vascular Risk in the COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:3271-3280.
 12. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;391:219-229.
 13. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018 Jan 20;391:205-218.

חשוב לזכור – הטיפול בנוגד הקרישה ריוורוקסבאן (קסארלטו) בחולי סוכרת עם מחלת כלי דם יציבה

1. עיקר התחלואה והתמותה בחולי סוכרת נגרמות ממחלה טרשתית קרדיווסקולרית.
2. המנגנון הפתופיזיולוגי להתקף לב, אוטם מוחי ו/או איסכמיה חריפה בגפה הוא לרוב קריש דם הנוצר ע"פ רובד טרשתי שנבקע ו/או תסחיף טרומבואמבולי. תהליכים אלה ניתנים למניעה ע"י טיפול תרופתי משולב במכלול גורמי הסיכון לטרשת עורקים.
3. על אף טיפול יעיל, 5%-10% מהחולים עם מחלה קרדיווסקולרית חווים ארועים חוזרים בכל שנה והשיעור בחולי הסוכרת אף גדול יותר.
4. במחקר COMPASS נמצא שבחולים עם מחלת כלי דם טרשתית יציבה, השילוב של אספירין 100 מ"ג ליום וריוורוקסבאן 2.5 מ"ג פעמיים ביום הוריד את הסיכון לתמותה קרדיווסקולרית, אירוע מוחי, אוטם חד בשריר הלב, אירוע איסכמי חריף בגפה ו/או קטיעה, על אף עלייה בשיעור הדימומים.
5. בהערכת ההשפעה הקלינית נטו, הסיכון המשולב לתמותה קרדיווסקולרית, אירוע מוחי, אוטם בשריר הלב, דמם ממת או דימום סימפטומטי באיבר חשוב, נמצא נמוך יותר במקבלי אספירין וריוורוקסבאן לעומת אספירין.

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 ולסטרוס מטבולי של תאי הבטא. שמירה על ערכי הסוכר קרובים ככל האפשר לנורמה מקטינה את שיעור סיבוכי הסוכרת, אך קשה להשגה. כ-25% מהמטופלים תרופתית לא מצליחים להישאר בדרגת האיזון 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 האיזון 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 הסולפונילאוריאה גורמים לת"ל דומות ביעילות פחותה. תחת שימוש נכון באינסולין וטיטציה 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/קטעה 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 האישי. 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 2019⁵⁻³ יש דחיקה של הטיפול באינסולין לשלב שאחרי מיצוי טיפול פומי, כשיעדי האיזון לא הושגו, או כשרמת ה-A1c 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 לירידה מהירה בערכי הגלוקוז ומפחית את רעילות הסוכר. במצב חוסר איזון, רמות הגלוקוז הגבוהות גורמות לפגיעה נוספת ביכולת הפרשת האינסולין על ידי הבלבל, והאיזון כשלעצמו כבר משפר את תפקוד תאי הבלבל.

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 ואו אגוניסט ל-GLP-1 RA.
- יש התוויות נגד לטיפול פומי כגון אי ספיקת כליות ושחמת כבד.
- לשם תיקון היפרגליקמיה קיצונית מתמשכת ורעילות לגלוקוז: בנוכחות ערך גלוקוז בצום מעל 250 מ"ג% ואו

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

- היריון.
 - בכל שלב של המחלה גם לפני מיצוי הטיפול התרופתי בהתאם לנתוני המטופל.
- צריך לזכור שבניגוד לתרופות שיכולות 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. לכמיד 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

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

דגלודק (טרגלודק), שמשך פעילותו מעל 24 שעות, מזורק פעם ביום ואין חשיבות לשינוי השעה בה הוא מזורק. Toujeo מזורק 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 מזורקים בהקשר לאוכל, לרוב לפני האוכל. אינסולין רגולר מזורק 15-30 דקות לפני האוכל ואילו האנאלוגים המהירים 5-15 דקות לפני האוכל, כמפורט בטבלה 3.

סוגי אינסולין חדשים

אינסולין בזאגלר הינו ביסימילר 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 (IDeg) Degludec – 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 (Toujeo) Glargine 300U הוא אינסולין בזאלי חדש הנוצר ע"י דחיסת אינסולין לנטוס לריכוז של 300 יח' ב-mL ולכן הנפח המזורק 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 בחולי סוכרת מסוג 2. **Humalog Kwickpen 200 units/ml** הוא אנאלוג מהיר מסוג הומלוג אשר ריכוזו 200 יחידות במ"ל כפול מתכשיר ה-Humalog Kwickpen 100 units/ml. בצורה זו נפח ההזרקה הוא מחצית מהנפח המזורק 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) Ultra-fast acting Insulin Analogue הינו 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).

דפוסיים עיקריים למתן אינסולין אינסולין בזאלי ארוך טווח

זוהי 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 במינונו, 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 הזאלי 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 Diabetes Care¹² 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 <140מג%. מחקר זה ואחרים שפורסמו אחרי הוכיחו, כי על ידי זריקת אינסולין אחת ופרוטוקול שגתי 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 הסולפונילאוריאה.

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 וזריקת בלוס לפני הארוחות. כמו כן סיכון מופחת לבלבול 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 פעולת ה-NPH שניתן כבר בערב.

קיים סיכון מוגבר לרמות גלוקוז גבוהות בבוקר.

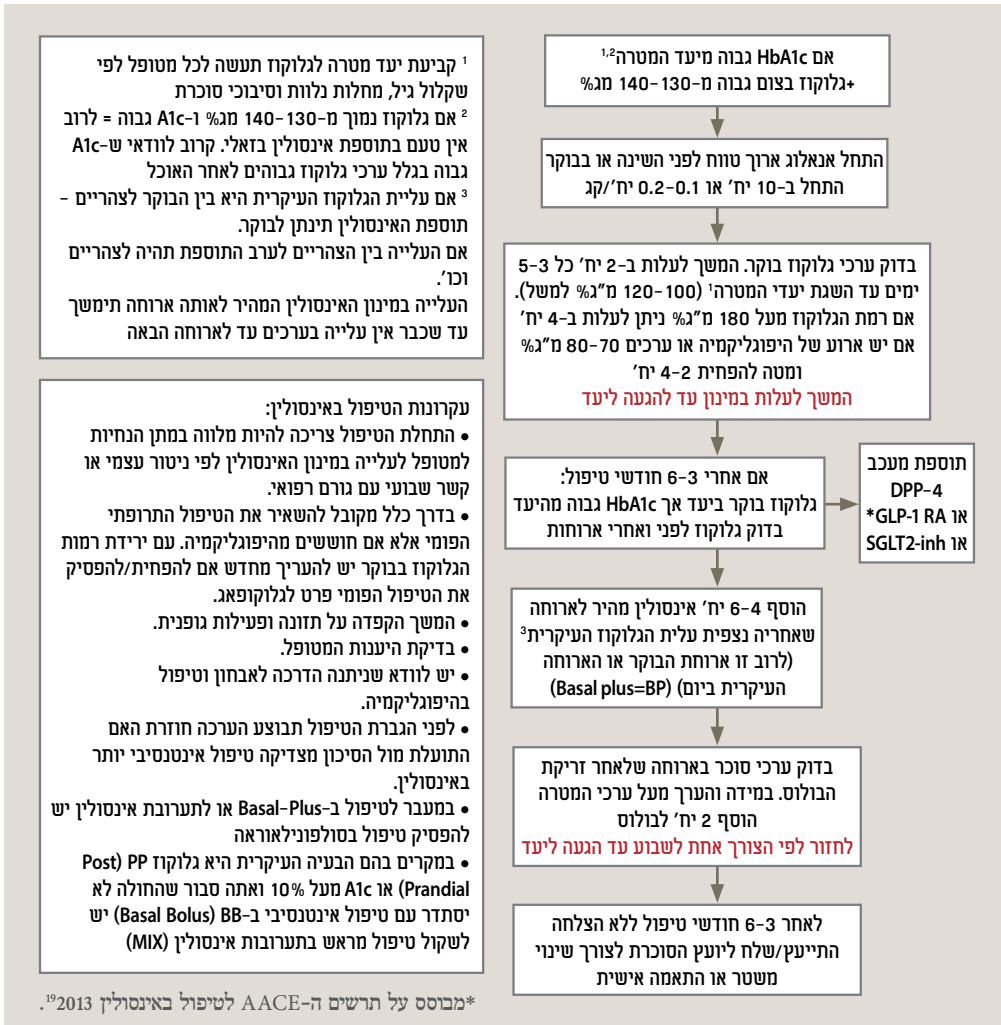
מינון התחלתי וטיטרציה (תרשים 1)

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. טיטרציה 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, יתנתן 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 עלייה הדרגתית עד להשגת יעד הגלוקוז שנקבע לפני ארוחת הצהריים.



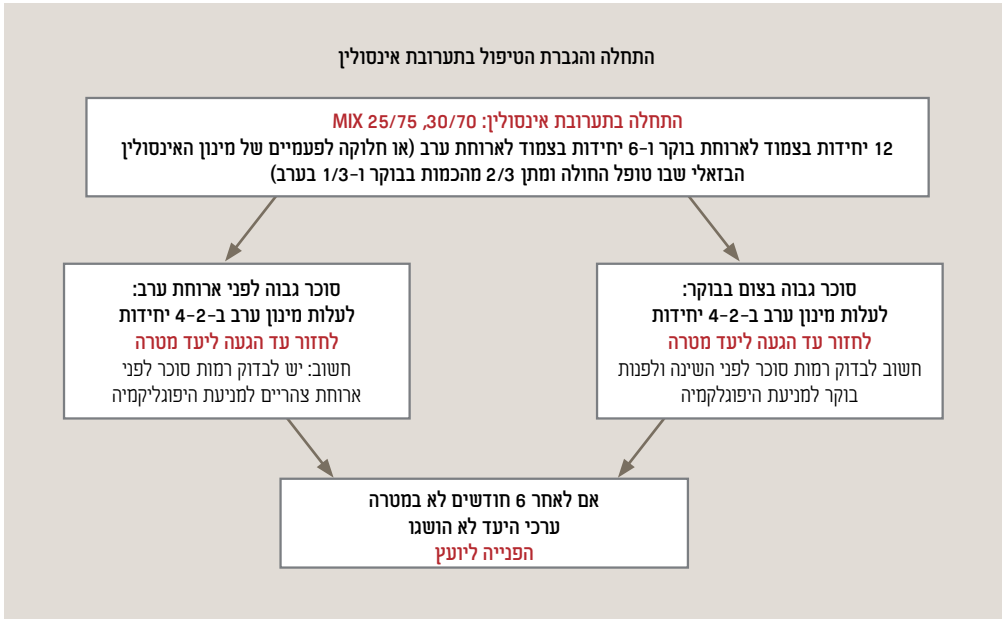
שיטת ה"בזאל-בולוס"

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 האיזון 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 הזדקות 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 איזון 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 הארוחת תעשה ע"י תכשיר הגורם לעליית GLP-1 (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 פרנדיאלי.

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 באינדיבידואליזציה 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 ל-GLP-1 ביחסים קבועים, בזריקה אחת. שילוב של הגלורק עם ויקטוזה = XULTOPHY (חברת נובו נורדיסק) וגלרגין עם ליקסינסטייד = Suliqua (חברת סאנופי). תכשירים אלו הרגימו 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 מיעדים 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 טיטריציה ולהגיע ליעד האיזון שנקבע עם המטופל.

מינון התחלתי וטיטריציה:

המינון למטופל נרשם בצעדי מנה (מינוח 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 מ"ק"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 מ"ק"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"מ"ג וב-2 צעדי מנה אם בין 100 ל-140 מ"מ"ג. אם הגלוקוז בצום בין 80 ל-100 מ"מ"ג להישאר באותו מינון. מפחיתים מינון לפי גלוקוז בצום ב-2 צעדי מנה אם גלוקוז בצום בין 60 ל-80 מ"מ"ג או ב-4 צעדי מנה אם גלוקוז בצום מתחת ל-60 מ"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.

חזילת 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, לכמיר 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 בהגברת 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
הפקולטה 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 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 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.

הטיפול באינסולין במבוגרים עם סוכרת מסוג 1

ד"ר איתן רויטמן, פרופ' חוליו וינשטיין

א וכלוסיית הבוגרים הלוקים בסוכרת מסוג 1 מורכבת מאלו אשר חלו בילדות (מתחת לגיל 18) ואלו אשר חלו בגיל מאוחר ומוגדרים Adult onset type 1 יחד עם אלו המוגדרים LADA-Latent autoimmune diabetes in adults (ראו פרק סוגי הסוכרת).¹ אמנם הטיפול מאד דומה ומושגת ברובו על אינסולין יחד עם תזונה נכונה, ספירת פחמימות וביצוע פעילות גופנית, אך בעוד שילד אשר עבר לבגרות כבר מכיר את הטיפול, מבוגר אשר חלה זה עתה נאלץ להתמודד עם מציאות חדשה, לרוב ללא מסגרת מקיפה כמו זו המוענקת לילדים. אין לשכוח כי ילד אשר עבר לעולם המבוגרים ועד כה הסתמך על טיפול שניתן לו על ידי המשפחה/גורמים תומכים, נאלץ ליטול את האחריות לידי. בעוד סוכרת מסוג 2 הינה מחלה פרוגרסיבית וניתן לצפות מראש את השימוש באינסולין, בסוכרת מסוג 1 הטיפול באינסולין חייב להינתן באופן מיידי, עם האבחנה, ודורש מעבר חד לאורח חיים חדש.

עקב התהליך האוטואימוני והרס תאי הבטא בבלבל, חולי סוכרת מסוג 1 תלויים באינסולין אקסוגני למשך כל ימי חייהם. מטרת הטיפול באינסולין בחולי סוכרת מסוג 1 הינה לחקות את ההפרשה הפיזיולוגית של הבלבל הן מבחינת הקצב הבזאלי היומי והן מבחינת הפרשה מהירה לדוגמה כתגובה לאוכל. בניגוד לאינסולין הפיזיולוגי, שזמן מחצית החיים שלו מסתכם במספר דקות והוא מופרש ישירות לזרם הדם, האינסולין קצר הטווח המזורק לתת-עור חייב לעבור תהליך של ספיגה לזרם הדם.² מהירות הספיגה שונה בתנאים שונים, בתכשירי אינסולין שונים, בחולים שונים ואף באותם חולים במקומות הזרקה שונים. גורמים כמו טמפרטורה וחום הגוף, לחץ דם ואחרים, משפיעים על מהירות ספיגת האינסולין ממקום הזרקה בתת-עור לזרם הדם. על כן, גם השפעתם של תכשירי האינסולין האנאלוגים קצרי הטווח המהירים ביותר הנמצאים בשימוש היום, ארוכה יותר מזו של האינסולין האנדוגני. בממוצע, האינסולין קצר הטווח המזורק מתחיל להשפיע מספר דקות לאחר ההזרקה והשפעתו נמשכת עד 4 שעות, כך שהוא לא מחקה באופן אופטימלי את פעילות האינסולין האנדוגני, במיוחד במצבים של תזונה המורכבת מפחמימות פשוטות המתפרקות מהר מאוד.³⁻⁴

יעדי מטרה

HbA1c: יעדי ה-HbA1c לכל מטופל הם אינדיבידואליים וצריכים לקחת בחשבון את הגיל, משך הסוכרת, תוחלת חיים צפויה, תחלואה נלווית, פגיעה באיברי מטרה מיקרו ומקרוסקולרים, הסיכון להיפוגליקמיה ומודעות להיפוגליקמיה. היעדים הינם דינמיים ומשתנים עם הזמן. מחקר DCCT⁵ ומחקר ההמשך שלו EDIC⁶ הראו כי ערכי HbA1c מתחת ל-7% מפחיתים את הסיבוכים המיקרוסקולריים והמקרוסקולריים. יחד עם זאת ניתן לשאוף לערכי HbA1c מתחת ל-6.5%, כל עוד לא מסתכנים באירועים קשים של היפוגליקמיה.

סוכר בצום: ערכי הסוכר בצום, כפי שהוגדרו במחקר DCCT, היו מתחת ל-120 מ"ג/ד"ל. הערך צריך להיקבע אינדיבידואלית לכל מטופל.

סוכר לאחר האוכל: ערכי הסוכר לאחר הארוחה, כפי שהוגדרו במחקר DCCT, היו מתחת ל-180 מ"ג/ד"ל. הערך צריך להיקבע אינדיבידואלית לכל מטופל.

הפחתת התנודות של ערכי הסוכר בדם (variability): בשנים האחרונות הראו מספר עבודות כי יש חשיבות להפחתת מספר התנודות של ערכי הסוכר בדם וצמצום עוצמתן. יתכן שתנודות אלו קשורות בצורה ישירה ו/או עקיפה לסיבוכי הסוכרת. עד כה לא נבדקה בצורה אפקטיבית ולאורך זמן השפעת תנודות אלו על סיבוכי הסוכרת.⁷

זמן מטרה (TIR - Time In Range): השימוש הגובר במכשירי ניטור רציף הוביל ליעד נוסף הנקרא זמן מטרה, קרי כמה אחוז ממשך השימוש בניטור הרציף ערך הסוכר בין 70-180 מ"ג/ד"ל. יש עבודות המצביעות על הקשר בין זמן מטרה לסיבוכי הסוכרת וכמו כן בין זמן מטרה לבין HbA1c. יעד זמן מטרה הוא מעל 70%-10.⁸

היבטים בטיפול אינסולין

1. תכשירי האינסולין המומלצים לשימוש בחולי סוכרת מסוג 1 הינם משני סוגים: אינסולין בזאלי ואינסולין פרנדיאלי. **אינסולין בזאלי:** אינסולין ארוך טווח אשר מטרתו לחקות את פעולתו של האינסולין הפיזיולוגי אשר מופרש באופן קבוע, ללא כל קשר לארוחות. אינסולין זה מזורק לרוב פעם אחת ביום ואמור לתת כיסוי של 24 שעות. עד שנות האלפיים, אינסולין ה-NPH היה בשימוש נפוץ. החל משנות האלפיים השימוש בישראל באינסולין בזאלי עבר בעיקר לאינסולינים אנאלוגיים ארוכי טווח (לנטוס ולבמיר) וקיים בנוסף אינסולין ביוסימילר ל-Glargine (בזאגלר)^{11,22}. בשנים האחרונות יש שימוש נרחב באינסולינים עם משך פעולה מעל 24 שעות (Toujeo, Tregludec) הנקראים Ultra-long אשר מציינים פרופיל פעולה שטוח יותר ואחיד יותר במשך היום והלילה. קיימות עבודות אשר מראות כי בהשוואה לאינסולינים אנאלוגיים ארוכי טווח (במחקרים מבוקרים ומחקרי עולם אמיתי) הם מפחיתים את אירועי ההיפוגליקמיה, משפרים את האיוון ומפחיתים תנודתיות של הסוכר. אינסולינים חדשים אלו אינם ניתנים ככלל יותר מפעם ביום, בשונה מהאנאלוגים הישנים אשר לעיתים דרשו מתן פעמיים ביום¹⁷⁻¹⁹.

אינסולין פרנדיאלי: אינסולין קצר טווח, אשר מתחיל להשפיע 15-30 דקות לאחר הזרקתו ועם משך פעולה של 4 שעות לערך. מטרתו לתת מענה לעליית רמת הסוכר לאחר הארוחות וגם לאפשר ביצוע תיקונים במקרה של ערכים מוגברים. כמות האינסולין המזורקת תלויה בתוכן הארוחה (בעיקר מבחינת פחמימות) ובערך הסוכר ברם לפני ההזרקה^{4,2,18}. כיום ישנם אינסולינים עוד יותר קצרי טווח (טרם נכנסו לשימוש בארץ) אשר מגיעים לשיא הפעילות בזמן קצר יותר וביחוד במשאבות אינסולין. תכשירים אלו, כגון fiasp (faster aspart) אף הראו הפחתה בהיפוגליקמיות ושיפור באיוון ומאפשרים הזרקה בסמוך לארוחה¹⁹⁻²¹.

2. **משאבת אינסולין:** מכשיר המוליך אינסולין בצורה רציפה לתת-עור. שימוש במשאבת האינסולין חוסך את הצורך בהזרקת אינסולין על ידי מזרק/עטים ומספק כיסוי גם של אינסולין בזאלי המוולף אוטומטית וגם של בולוסים הניתנים בעקבות פקודה של המטופל. קצב הזלפת האינסולין הבזאלי נקבע מראש (בדרך כלל בסגמנטים של שעות) ומטרתו לחקות את הפרשת האינסולין הפיזיולוגי במידת האפשר (הגברת קצב ההזלפה לפנות בוקר, לדוגמה). ניתן לשנות את הקצב הבזאלי לפי הצורך, כגון הפחתת הקצב לזמן קצוב בזמן ביצוע פעילות גופנית. לרוב משאבת האינסולין כיום יש תוכנה של חישוב בולוס מומלץ, אשר מסייעת למטופל להזריק אינסולין בכמות מדויקת ככל שניתן. ההמלצה מבוססת על כמות הפחמימות בארוחה, ערך הסוכר ברם לפני ההזרקה, יעד הסוכר הרצוי, יחס אינסולין פחמימה ויחס אינסולין סוכר (פקטור תיקון). שלושת הפרמטרים האחרונים נקבעים מראש, הינם אינדיבידואלים לכל מטופל ויכולים להשתנות בזמנים שונים של היום²².

ניטור סוכר

ניטור הסוכר מתבצע בכמה רמות, החל מהרמה היומית ועד לבדיקה, אשר נותנת הערכה רטרוספקטיבית תלת חודשית. מכשירים לניטור סוכר נידונו בהרחבה בפרק "טכנולוגיות לניטור סוכר".

1. **HbA1c:** יש לבצע אחת ל-3-6 חודשים, בהתאם לנתוני המטופל. בדיקה זו מאפשרת להעריך את רמת האיוון באופן ממוצע לתקופה זו. יש לזכור כי בדיקה זו מספקת ערך ממוצע ולא ניתן ללמוד ממנה על תנודות הסוכר. יעדי ה-HbA1c נקבעים באופן אישי עבור כל חולה, כמפורט לעיל²³.

2. **מד סוכר (SMBG (Self-Monitoring of Blood Glucose:** מכשיר המודד את רמת הסוכר בדם הנימי. בחולי סוכרת מסוג 1, מומלץ לשימוש כ-4 פעמים ביום (לפני הארוחות ולפני השינה) לפחות ופעמים נוספות לפי צורך (לפני ואחרי פעילות גופנית, בזמן מחלה, כאשר יש חשד להיפוגליקמיה או חוסר מודעות להיפוגליקמיה). יש להסביר למטופלים שמומלץ להשתמש בו גם שעתים לאחר הארוחה, על מנת לבדוק את התגובה לאינסולין שהוזרק. ישנם מדי סוכר אשר מאפשרים לתייג ארוחות ועוד ואף מדי סוכר אשר תוכנת חישוב בולוס מומלץ מובנית בתוכם²³.

3. **FGM (Flash Glucose monitor):** המכשיר היחיד עד כה בקבוצה זו הינו ה-Freestyle Libre. זהו מד סוכר אשר בודק את רמת הסוכר מתוך המרווח הבין תאי ללא צורך בבדיקה. על הזרוע מוצמד חיישן חיצוני אשר מנטר את ערכי הסוכר באופן רציף. הטכנולוגיה אינה דורשת בדיקות כיוול ומשך חיי החיישן הוא כ-14 יום. החיישן אוגר נתונים של עד 8 שעות, וכאשר מעבירים את המכשיר הקורא על פני החיישן ניתן לראות גם את ערך הסוכר העכשווי וגם מידע לגבי מגמת שינוי הסוכר (עולה, יורד או יציב) ואת ערכי הסוכר ב-8 השעות הקודמות. באופן פרקטי, המכשיר משמש כמכשיר ניטור רציף מבחינת מדידות הסוכר כאשר משתמשים בו לעיתים תכופות (לפחות כל 8 שעות) ולכן נקרא גם

לעיתים is-CGM (intermittent scan continuous glucose monitor). מאידך, המכשיר אינו מספק התראות קוליות או אחרות לגבי היפר/היפוגליקמיה (בדגם החדש הנקרא Libre 2.0 יספק התראות). למרות העדר ההתראות נצפתה ירידה בהיפוגליקמיות בשימוש במכשיר. מכשיר זה נמצא כיום בסל התרופות למטופלים מעל גיל 18 עם סוכרת מסוג 1^{25,24}.

4. CGM (Continuous Glucose Monitor): המכשירים הנמצאים בשימוש בארץ הם ה-Medtronic Enlite/Guardian, Dexcom G4/G5. מכשיר ה-Freestyle Navigator II בשלבי סיום שימוש בארץ. מד סוכר רציף אשר, כמשתמע משמו, בודק באופן רציף את רמת הסוכר מתוך המרווח הבין תאי, ללא צורך בדקירה. ה-CGM מורכב מחיישן, משדר וקולט (מכשיר יעודי או משאבת אינסולין) אשר מציג את ערך הסוכר בזמן נתון, את מגמת שינוי הסוכר ואת ערכי הסוכר מספר שעות אחורה. מכשירי הניטור הרציף מחייבים לרוב כיול של פעמיים ביום. חיישנים של מכשירי הניטור מדור חדש יותר, אשר צפויים להגיע לארץ בעתיד, לא ידרשו כיול וינטרו את הסוכר במשך שבועיים במקום 5-7 ימים כיום²⁶⁻²⁹. יש כיום מכשירים אשר פועלים בסינכרוניזציה עם משאבת האינסולין ויכולים להפסיק את פעולתה כאשר יש חשד להיפוגליקמיה. שימוש בטכנולוגיה ייחודית זו (Smartguard) הפחית את הזמן בו המטופל שהה בהיפוגליקמיה ב-57.5%³⁰. טכנולוגיית הלב לב המלאכותי (המעגל הסגור) אשר משתמשת במכשירי ניטור רציף מאפשרת אף עלייה אוטומטית בהזלפת אינסולין לפי הצורך.

5. ישומים (אפליקציות): בשנים האחרונות אנו עדים ליותר ויותר ישומים לטלפונים החכמים אשר עשויים לסייע לחולה הסוכרתי לנהל את המחלה ולאזן אותה טוב יותר. קיימים ישומים העשויים לסייע בתחומים שונים של מחלת הסוכרת, כגון: מעקב תזונה, ספירת פחמימות, חישוב כמות אינסולין ועוד.

אנשי צוות

1. אחות סוכרת: מלווה את המטופל בצמוד לרופא. רצוי שלביקור אצל הרופא יתלווה גם ביקור אצל אחות סוכרת לצורך הדרכה ורענון (ניטור הסוכר, טכניקות הזרקה, אופן השימוש באינסולין וכד').
2. דיאטנית: מלווה את המטופל בצמוד לרופא לצורך הדרכת המטופל לתזונה בריאה ולספירת פחמימות, המהווה חלק חיוני ביותר באיזון חולי סוכרת מסוג 1. בעזרת לימוד ותרגול ניתן להגיע למיומנות גבוהה בספירת פחמימות ולהעריך נכון יותר את כמות האינסולין הנדרשת. לימוד ספירת הפחמימות מתבצע ע"י דיאטנית מומחית. בנוסף, ניתן להיעזר גם במגוון ספרים ויישומים העוסקים בתורת ספירת הפחמימות.
3. מרפאה רב תחומית: בעזרת מרפאה רב תחומית המשלבת רופא סוכרת, אחות, דיאטנית ושירות פסיכוסוציאלי הפועלים בשילוב, ניתן להגיע ליעדי איזון רצויים, תוך הגברת ההיענות לטיפול.

אורח חיים

1. דיאטה ופעילות גופנית: הנושאים נדונו בהרחבה בפרקים "שינוי אורח החיים - תיאוריה ומעשה: הטיפול התזונתי בסוכרת" ו"פעילות גופנית וסוכרת". פעילות גופנית סדירה מעלה את הרגישות לאינסולין ומפחיתה את כמויות האינסולין הנדרשות. סוג הפעילות והעצימות משפיעים באופן ישיר על האינסולין. יש לשים לב כי התגובה הינה אינדיבידואלית ועשויה להתבטא בהיפוגליקמיה אצל חולים אחדים ובהיפרגליקמיה אצל אחרים.
2. העצמת המטופל: חינוך החולה לגישה נכונה בהתמודדות עם אתגרי הסוכרת ונטילת ניהול המחלה על ידי החולה עצמו, עשויים לגרום לתוצאות הטובות ביותר, בטווח הקצר ובטווח הארוך של המחלה. היבטים נוספים בחינוך טיפולי מפורטים בפרק הרלוונטי.

אופן הטיפול באינסולין בחולי סוכרת מסוג 1

משטר הטיפול השכיח ביותר בחולי סוכרת מסוג 1 בשנים האחרונות הינו בשיטת בזאל+בולוס (Multiple daily) MDI (injections). בשיטה זו ניתן לחקות טוב יותר את התנהגות האינסולין הפיזיולוגי. ניתן לחקות פעולה זו על ידי שימוש באינסולין בזאלי ארוך טווח המוחק פעם אחת ביממה ואינסולין קצר טווח, פרנדיאלי, אשר מוזרק בסמוך לארוחות. טיפולים באמצעות תערובות מוכנות מראש של אינסולין, בזאלי ופרנדיאלי באותה זריקה, פחות מומלצים בחולי סוכרת מסוג 1.

אפשרות נוספת היא שימוש במשאבת אינסולין אשר מזליפה את האינסולין באופן רציף ומדמה את הפרשת האינסולין הבזאלי ובולוסים הניתנים באמצעות המשאבה לפי הגדרת המשתמש. ההחלטה על שימוש בהזרקות (אם במזרקים או בעטי הזרקה אינסולין) או במשאבת אינסולין צריכה להיעשות עם המטופל ובהתאם ליכולותיו וצרכיו. מחקרים הראו כי

שימוש במשאבת אינסולין שיפר את ההיענות לטיפול והביא להפחתה בערכי ה-HbA1c. במטופלים בוגרים שאובחנו עם סוכרת מסוג 1 ונדרשים להתחיל טיפול באינסולין, מומלץ להתחיל ב-0.5 יח/ק"ג וכמות זו לחלק: 50% כאינסולין בזאלי ו-50% אשר יחולקו בין הארוחות המרכזיות. אם יש ארוחות ביניים, יש לבדוק את הצורך בתוספת אינסולין. עם תחילת הטיפול יש לבצע ניטור צמוד והתאמת המינון לפי התוצאות המתקבלות. מטופלים אשר נכנסים לתקופת ה-"Honey-moon" עשויים להפחית משמעותית את כמות האינסולין ובמקרים מסוימים אף להפסיק באופן זמני את הטיפול באינסולין. יש לעקוב אחרי ערכי הסוכר בדם וכאשר מתחדשת העלייה יש לחזור לטיפול ללא דיחוי^{31,32}.

היבטים נוספים בטיפול באינסולין אשר תורמים רבות לאיכות הטיפול ואיזון החולה כוללים:

- לימוד המטופלים על מחלת הסוכרת.
- ייעוץ תזונתי.
- עידוד לביצוע ניטור סוכר והפקת לקחים מהתוצאות.
- מתן הסבר על היפוגליקמיה כולל גורמים, דרכי התמודדות ומניעה.
- ביצוע מעקב אחר סיבוכי המחלה.

אופן הזרקת אינסולין – יש לעבור הדרכה מלאה על ידי אחות סוכרת טרם תחילת הטיפול ורענון מדי מספר חודשים. הרענון חיוני במיוחד באותם חולים המטופלים באינסולין אשר אינם מגיעים ליעדי האיזון הרצויים. יש לשים דגש על אופן ההזרקה, מקומות הזרקה וביצוע רוטציה, החלפת ציוד מתכלה במועד המומלץ, אופן אחסנת האינסולין וכד'. במטופלי משאבת אינסולין יש לוודא כי מתבצעת החלפת סט באופן תקין כל 3 ימים.

אופטימיזציה של הטיפול – כמות האינסולין משתנה מאדם לאדם ואף באותו אדם, בהתאם לרמת הסוכר בדם ותוצאת ספירת הפחמימות. גם לאחר הגעה לערכים הנכונים יש חשיבות מכרעת לביצוע מעקב תכוף, מאחר ומינון האינסולין עשוי להשתנות. בין השנייים המתחוללים בחיי היום-יום: עלייה/ירידה במשקל, תחילת ביצוע פעילות גופנית סדירה, "סטריס" גופני או נפשי, מחלה אינטר-קורונרית ועוד.

מעבר בין MDI למשאבת אינסולין – כאשר מבוצע מעבר מזריקות אינסולין למשאבת אינסולין מומלץ להפחית את סך מינון האינסולין בכ-20% על מנת להמנע מהיפוגליקמיות. יש לבצע מעקב תכוף יותר בזמן המעבר לצורך התאמת מינוני האינסולין. חשוב לזכור כי המטופלים באמצעות משאבת אינסולין צריכים להחזיק ברשותם עטי אינסולין לשעת הצורך, ולהשתמש בהם במקרה של תקלה במשאבה. במעבר מאינסולינים ארוכי טווח Ultra-Long, מאחר וזמן הפעולה שלהם הוא מעבר ל-24 שעות, ניתן לשקול שימוש באפשרות של שימוש במשאבה של בזאל זמני לתקופה מסוימת.

מצבים מיוחדים

היפוגליקמיה: היפוגליקמיה היא אירוע צפוי מראש וכמעט בלתי נמנע בטיפול בסוכרת מסוג 1. בכל אירוע של היפוגליקמיה יש לאתר את הסיבה ולפעול בהתאם על מנת למנוע חזרה של מצב דומה. יש לברר האם יש להפחית את מינון האינסולין הבזאלי, כגון במצבים של היפוגליקמיה לילית, או במקרים של הזרקת יתר לפני הארוחה או תיקונים בהתאם לצורך. הפחתת מינון האינסולין תיעשה בהדרגה ובהדירות ותוך מעקב וניטור תכוף של רמת הסוכר בדם, על מנת להימנע ממצב של היפרגליקמיה.

מחלה חריפה: בזמן מחלה חריפה, בדרך כלל, יש עלייה בצריכת האינסולין. יש להתאים מינונים במצבים אלו. במטופלים אשר משתמשים במשאבת אינסולין, ניתן להגדיר מינון אינסולין בזאלי זמני, עם תוספת אחחים לפי הצרכים. עם תחילת ההחלמה מהמחלה החריפה, ערכי הסוכר הגבוהים צפויים לחזור לנורמה ועל יש להיערך מראש ולהמנע מהיפוגליקמיות. **פעילות גופנית:** בזמן פעילות גופנית הגוף משתמש בסוכר הזמין ובכך יכול להתפתח מצב של היפוגליקמיה. מומלץ לאכול לפני תחילת ביצוע פעילות גופנית, ללא הזרקת אינסולין, ובארוחה שלאחר ביצוע הפעילות, להפחית את כמות האינסולין. מטופלים המשתמשים במשאבת אינסולין יכולים להיעזר בהזלפה בזאלית זמנית ולהפחית את הקצב בזמן הפעילות. יש לשים לב כי תתכן היפוגליקמיה גם מספר שעות לאחר מכן ויש להפחית את מינוני האינסולין בהתאם. יש לזכור שיש מטופלים אשר רמות הסוכר שלהם דווקא עולות בזמן פעילות גופנית. במצבים אלו יש להזריק אינסולין במידה ובהתאם לעלייה החריגה אך לזכור כי תתכן היפוגליקמיה לאחר מכן³².

סטרואידים: שימוש בסטרואידים גורם לעלייה בסוכר בדם. במצבים אלו יש להעלות את מינוני האינסולין. לרוב, תהיה העלייה המשמעותית בערכי הסוכר בדם במהלך היום ופחות בלילה. לפיכך יש לבצע התאמות נדרשות, בעיקר עם האינסולין הפרנדיאלי ולהמנע מהיפוגליקמיות אשר יכולות להתרחש כאשר מעלים את האינסולין הבזאלי.

ד"ר איתן רויטמן, המכון לסוכרת, טכנולוגיית ומחקר, מחוז שרון שומרון, קופת חולים כללית
פרופ' חוליו וינשטיין, מרכז רפואי ע"ש א. וולפסון, חולון ו-DMC. בית הספר לרפואה על שם סאקלר, אוניברסיטת
תל-אביב

.....[רשימה ביבליוגרפית].....

1. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL. Type 1 Diabetes Sourcebook Authors. Type 1 diabetes through the life span: A position statement of the American diabetes association. *Diabetes Care*.2014;37:2034–2054
2. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient Insulin Therapy in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus Scientific Review. *JAMA*. 2003;289(17):2254-2264.
3. Becker RH, Frick AD, Nosek L, Heinemann L, Rave K. Dose-response relationship of insulin glulisine in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:2506-7
4. Lawton J, Rankin D, Cooke DD, Clark M, Elliot J, Heller S.(UK NIHR DAFNE Study Group). Dose Adjustment for Normal Eating: a qualitative longitudinal exploration of the food and eating practices of type 1 diabetes patients converted to flexible intensive insulin therapy in the UK.*Diabetes Res ClinPract*. 2011 Jan; 91(1):87-93
5. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977–986
6. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. 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; 353:2643–2653
7. J. Smith-Palmer, M. Brändle, R. Trevisan, M. Orsini Federici, S. Liabat, W. Valentine Assessment of the association between glycemic variability and diabetes-related complications in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Sep; 105(3): 273–284
8. Roy W. Beck, Richard M. Bergenstal, Tonya D. Riddlesworth, Craig Kollman, Zhaomian Li, Adam S. Brown, Kelly L. Close. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials *Diabetes Care* Mar 2019, 42 (3) 400-405
9. Beck, R. W., Bergenstal, R. M., Cheng, P., Kollman, C., Carlson, A. L., Johnson, M. L., & Rodbard, D. (2019). The Relationships Between Time in Range, Hyperglycemia Metrics, and HbA1c. *Journal of Diabetes Science and Technology*. <https://doi.org/10.1177/1932296818822496>
10. Robert A. Vigersky and Chantal McMahon. The Relationship of Hemoglobin A1c to Time-in-Range in Patients with Diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2019 21:2, 81-85
11. Blevins TC, Dahl D, Rosenstock J, Ilag LL, Huster WJ, Zielonka JS4, Pollom RK, Prince MJ. Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine compared with insulin glargine (Lantus®) in patients with type 1 diabetes in a randomized controlled trial: the ELEMENT 1 study *Diabetes Obes Metab*. 2015 Aug;17(8):726-33
12. Heller S, Buse J, Fisher M, Garg S, Marre M, Merker L, Renard E, Russell-Jones D, Philotheou A, Francisco AM, Pei H, Bode B; BEGIN Basal-Bolus Type 1 Trial Investigators. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet*. 2012 Apr 21;379(9825):1489-97
13. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemien M, Rojeski M, Espinasse M, Riddle MC. New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 1 Diabetes: A Randomized, Phase 3a, Open-Label Clinical Trial (EDITION 4). *Diabetes Care*. 2015 Dec;38(12):2217-25
14. Lane W, Bailey TS, Gerety G, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients with Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(1):33–44. doi:10.1001/jama.2017.7115
15. T. S. Bailey; J. Pettus; R. Roussel; W. Schmider; N. Nassr; R. Dahmen; M. Maroccia; O. Klein; G. B. Bolli. Morning administration of 0.4U/kg/day insulin glargine 300U/mL provides less fluctuating 24-hour pharmacodynamics and more even pharmacokinetic profiles compared with insulin degludec 100U/mL in type 1 diabetes. *Diabetes Metab*. 2018 Feb;44(1):15-21
16. Heise T, Kaplan K, Haahr HL. Day-to-Day and Within-Day Variability in Glucose-Lowering Effect Between Insulin Degludec and Insulin Glargine (100 U/mL and 300 U/mL): A Comparison Across Studies. *J Diabetes Sci Technol*. ;12(2):356–363.
17. Knudsen, ST, Lapolla, A, Schultes, B, Tentolouris, N, Catarig, AM, Wolden, ML, Siegmund, T. Clinical benefits of switching to insulin degludec irrespective of previous basal insulin therapy in people with Type 1 or Type 2 diabetes: evidence from a European, multicentre, retrospective, non-interventional study (EU-TREAT). *Diabet Med*. 2019 Apr 18. doi: 10.1111/dme.13976.
18. Slattery D, Amiel SA, Choudhary P. Optimal prandial timing of bolus insulin in diabetes management: a review. *Diabet Med*. 2018;35(3):306–316. doi:10.1111/dme.13525
19. David Russell-Jones, Bruce W. Bode, Christophe De Block, Edward Franek, Simon R. Heller, Chantal Mathieu, Athena Philis-Tsimikas, Ludger Rose, Vincent C. Woo, Anne Birk Østerskov, Tina Graungaard, Richard M. Bergenstal. Fast-Acting Insulin Aspart Improves Glycemic Control in Basal-Bolus Treatment for Type 1 Diabetes: Results of a 26-Week Multicenter, Active-Controlled, Treat-to-Target, Randomized, Parallel-Group Trial (onset 1) *Diabetes Care* Jul 2017, 40 (7) 943-950
20. Heise T, Zijlstra E, Nosek L, Rikte T, Haahr H. Pharmacological properties of faster-acting insulin aspart vs insulin aspart in patients with type 1 diabetes receiving continuous subcutaneous insulin infusion: A randomized, double-blind, crossover trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(2):208–215. doi:10.1111/dom.12803
21. Davis, A., Kuriakose, J. & Clements, J.N. Faster Insulin Aspart: A New Bolus Option for Diabetes Mellitus Clin Pharmacokinet (2019) 58: 421-430 <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0696-8>
22. Bruce W. Bode, Francine R. Kaufman, and Nan Vint. An Expert Opinion on Advanced Insulin Pump Use in Youth with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2017 Mar;19(3):145-154
23. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl. 1)
24. Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S. The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2015;17(11):787-794.

25. Jan Bolinder, Ramiro Antuna, Petronella Geelhoed-Duijvestijn, Jens Kroger, Raimund Weitgasser Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomized controlled trial. *Lancet*. 2016 Nov 5;388(10057):2254-2263
26. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(4):795-800. doi:10.2337/dc10-1989
27. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, Joyce C, Perkins BA, Welsh JB, Willi SM, Wood MA (STAR 3 Study Group). Sensor-augmented pump therapy for A1c reduction (STAR 3) study: results from the 6 month continuation phase. *Diabetes Care* 2011 Nov; 34(11):2403-5.
28. The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group: Continuous Glucose Monitoring and Intensive Treatment of Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1464-1476
29. Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Successes, Challenges, and Opportunities. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2016;18(Suppl 2):S2-3-S2-13.
30. Biester T, Kordonouri O, Holder M, Remus K, Kieninger-Baum D, Wadien T, Danne T. "Let the Algorithm Do the Work": Reduction of Hypoglycemia Using Sensor-Augmented Pump Therapy with Predictive Insulin Suspension (SmartGuard) in Pediatric Type 1 Diabetes Patients. *Diabetes Technol Ther*. 2017 Mar;19(3):173-182
31. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management, NICE guideline Published: 26 August 2015 nice.org.uk/guidance/ng17
32. Silpa Nadella, Justin A. Indyk, Manmohan K. Kamboj. Management of diabetes mellitus in children and adolescents: engaging in physical activity. *Transl Pediatr*. 2017 Jul; 6(3): 215–224

חשוב לזכור - הטיפול באינסולין במבוגרים עם סוכרת מסוג 1

1. סוכרת מסוג 1 יכולה להופיע בכל גיל. חלק נכבד מהמבוגרים החולים בסוכרת מסוג 1 אובחנו לאחר גיל 18.
2. ההתמודדות עם סוכרת מסוג 1 היא התמודדות יום יומית ומורכבת ומצריכה היענות גבוהה מצד המטופל.
3. להקניית בסיס טוב בתחילת הדרך של הבנת המחלה ודרכי ההתמודדות איתה, הבנת משמעות הטיפול באינסולין והתאמת המינון יש חשיבות מכרעת להצלחה.
4. בניית מערכת עוטפת ותומכת היא חלק חיוני ביותר בטיפול ובהתמודדות עם המחלה.
5. מומלץ להיות במעקב במרפאה רב תחומית, הכוללת את כל השירותים הדרושים לחולה סוכרת מסוג 1.
6. ניטור תכוף של סוכר הדם, בין אם במד סוכר ובעיקר במד סוכר רציף (סנסור), תורם רבות להפחתת היפוגליקמיות והורדת ערכי HbA1c.

איזון סוכרת באשפוז ואחריו

ד"ר ג'ואל זינגר, ד"ר אילנה הרמן בהם

מחלת הסוכרת קשורה לתחלואה עודפת 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 שהשייכות האמתית 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 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 ומאושפדים עם סוכרת מאובחנת וגם באנשים שמחלתם אובחנה לראשונה באשפוז, מלוות בעלייה משמעותית בתחלואה ובמותה 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 ותוצאה מכך לעלייה ברמות חומצה לקטית, קטונים וחומצות שומן חופשיות (FFA). העקה החמצונית מתגברת עקב עלייה בכמות הרדיקלים החופשיים יחד עם עלייה בטרמי שעתוק ומתווכי גדילה למיניהם ונוק מתגבר לתאי האנדותרל ותאי שריר באפופטוזיס וקושי בהחלמת הרקמה הפגועה. במקביל, קיימת פגיעה במערכת החיסון משנית לפגיעה תפקודית בנאורופילים 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^{12,13,16,17}.

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 לארוחת 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.

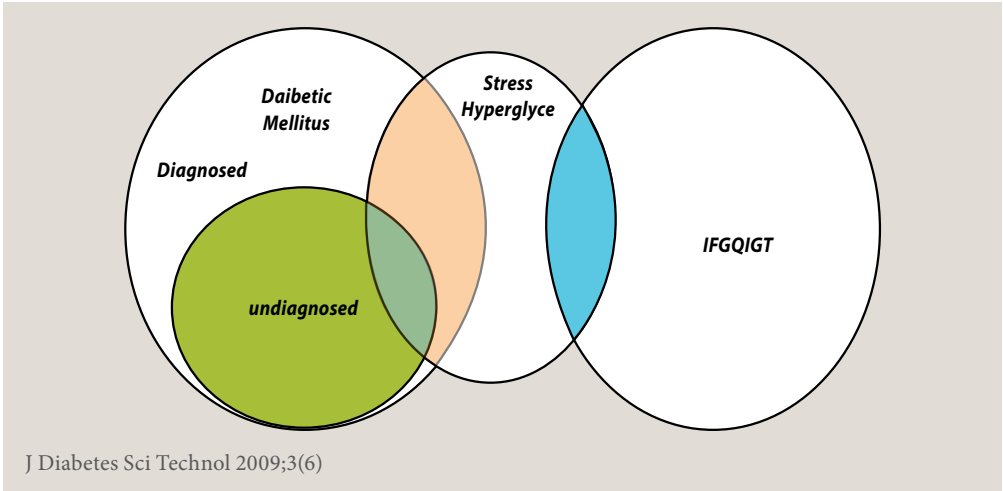
האשפוז מהווה לעיתים חלקן הזדמנויות לאבחון סוכרת שלא הייתה ידועה וגם להתייחסות מחודשת עבור כל מטופל עם אבחנה ידועה של סוכרת.

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 הבאות²:

- 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% שעתיים 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 ודיאטנית 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).

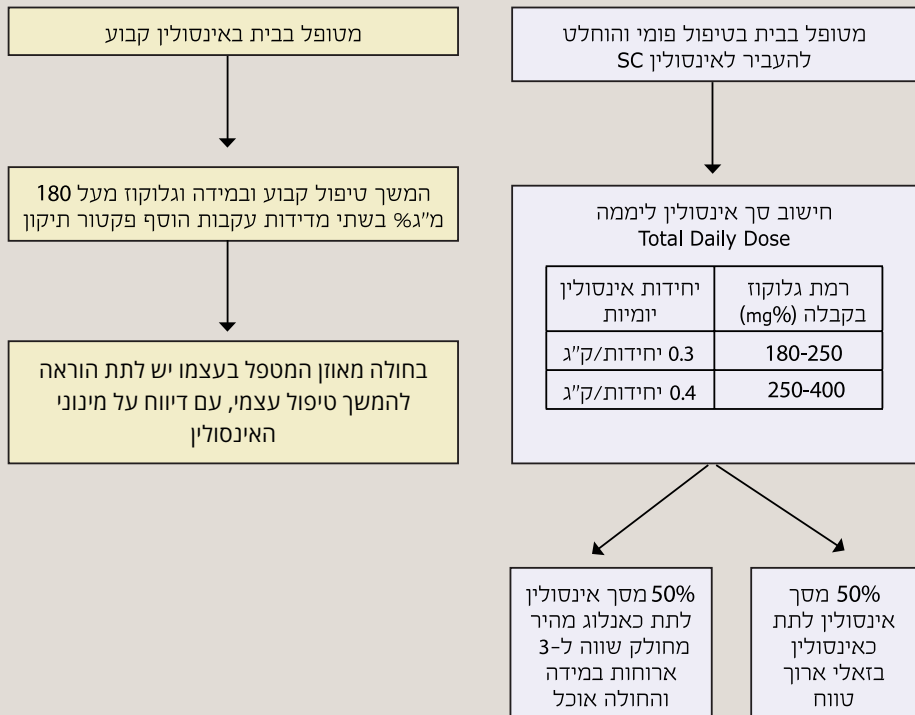
עקרונות הניטור:

- < יבוצעו 1-4 מדידות/יום (בצום, לפני ארוחות ולפני השינה) בהתאם למצבו הקליני של החולה ובטיפול התרופתי הניתן. חולה ינוטר X4 פעמים כל עוד ערכי הגלוקוז מעל 180 מ"ג%.
- < חולה המטופל בטיפול פומי- ביממה הראשונה ינוטר X3, אם ערכי הגלוקוז בטווח הרצוי ינוטר X2 ליום נוסף, אם נשאר בטווח הרצוי ומצבו יציב ללא שינוי תרופתי, ינוטר X1.
- < חולה המטופל באינסולין בזאלי בלבד (או חולה המטופל בסטרואידים)- ביממה הראשונה ינוטר X4, במידה וערכי גלוקוז בטווח הרצוי, ינוטר 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 למרוד גלוקוז X4.
- < חולה בצום המטופל באינסולין ינוטר X4 כל עוד הוא מצוי בצום.
- < באירוע בו נמדד גלוקוז נמוך מ-70 מ"ג% יש לבצע מידה 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 בוונדה (ראו תרשים 3).
- < חולה בצום יקבל אינסולין אנאלוג ארוך טווח בזאלי אם מחובר לתמיסת דקסטרוז 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 האיזון:** ערכים בין 140-180 מ"ג% - סף תחתון לגלוקוז: 70 מ"ג%.
- < בחולים קשישים או עם תחלואה מרובה, יעדי האיזון 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%



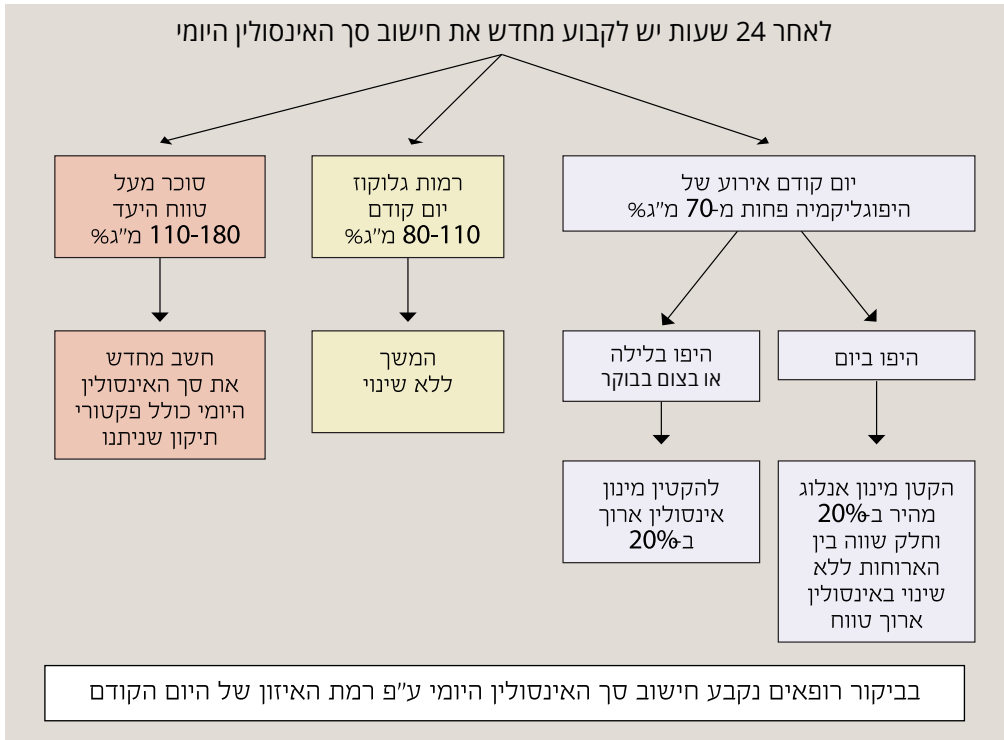
במידה וערכי גלוקוז לפני ארוחה <180 מ"ג% יש להוסיף "פקטור תיקון" ע"פ הטבלה אזהרה: בחולה שאינו אוכל יש לתת פקטור תיקון בלבד ללא האינסולין לארוחה

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 מעכבי 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).

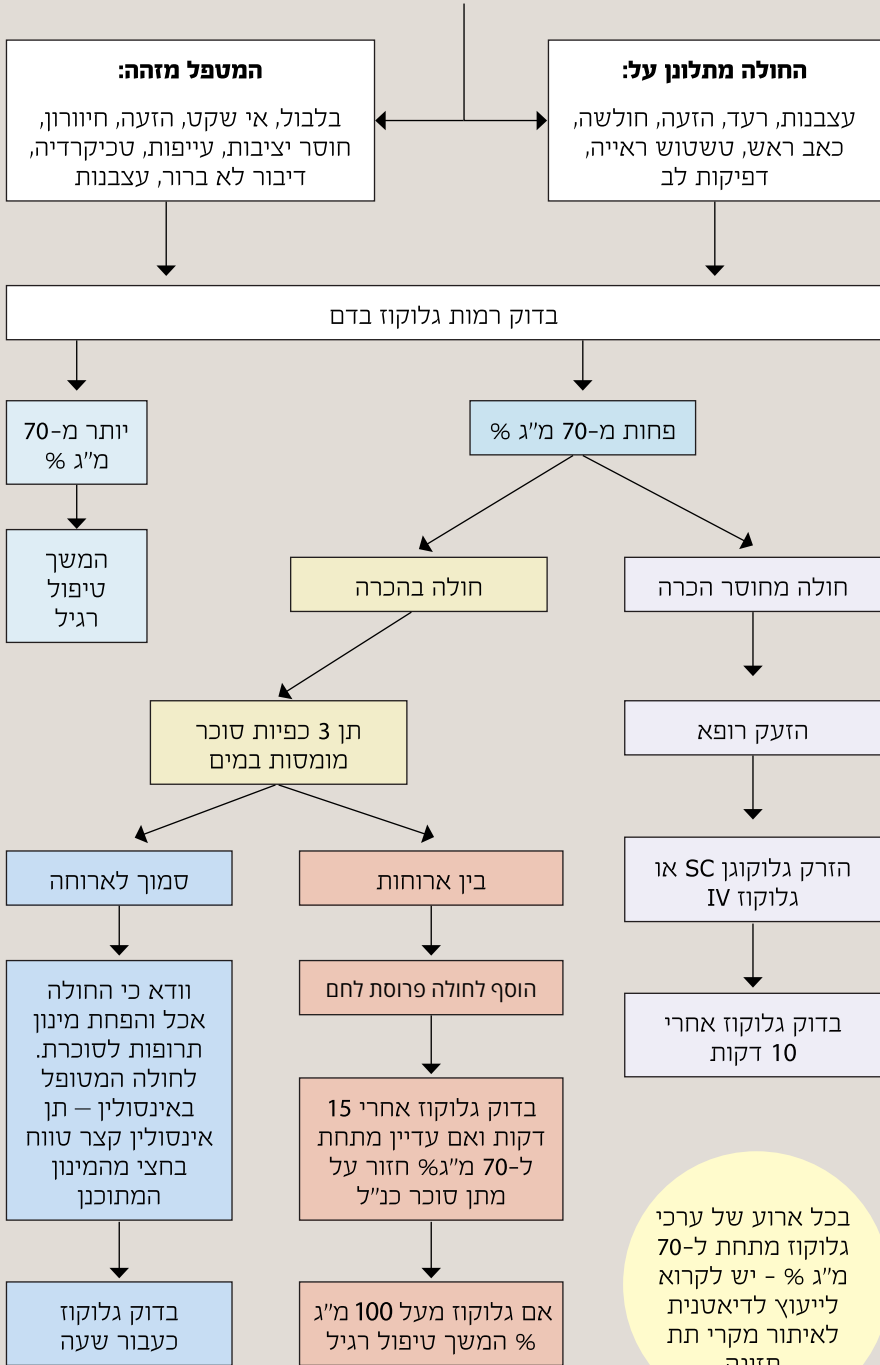
3. פרוטוקולים למתן אינסולין ב-Closed loop נמצאים בפיתוח והטמעה לאחרונה עבור מטופלים מחוץ למחלקות לטיפול נמרץ¹¹.

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 להיפוגלקמיה אם:



* באירועים חוזרים בצע הערכה חוזרת רפואית ותזונתית של החולה

TPN	הזנה בזונדה	חולה בצום	חולה מטופל בסטרואידים
יש להוסיף את סך המנה היומית - חישוב סך האינסולין היומי - לתוך שקית ה-TPN	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	המשך אינסולין בזאלי (ארוך טווח) במידה ויש צורך באינסולין מהיר יש להשתמש בפקטור תיקון בלבד	להתחיל אינסולין 0.5-0.7 יח' לק"ג

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 תזונה 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

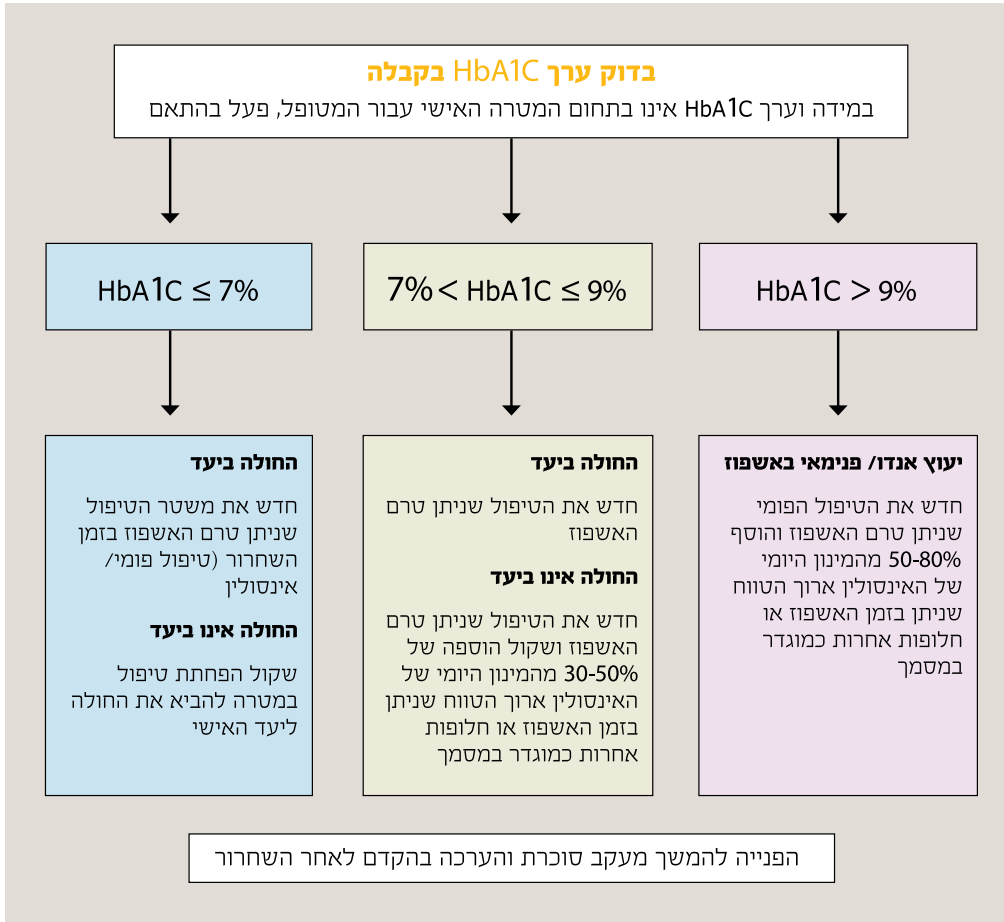
כשליש מהמטופלים עם סוכרת חוזרים לאשפוז תוך חודש ומספר דומה מכלל המטופלים עם סוכרת מתאשפזים פעמיים בשנה. יש להתייחס, על כן, לאשפוז כחלקן הזדמנויות לשיפור איזון, קביעת יעדים ושינוי טיפולי במידת הצורך בכדי למנוע תחלואה ותמותה בעתיד ולמנוע אשפוזים חוזרים. יש לזכור שמטופלים עם סוכרת לוקים, בשכיחות גבוהה, 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 ובריאות; 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 בריקה 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 בריווח 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 בידידה 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 היפרגליקמיים/עם סוכרת.
- גלוקומטרים מוסדיים נמצאים בשימוש ב-17 בתי חולים.
- תפקיד מתאם/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; Furlanos 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

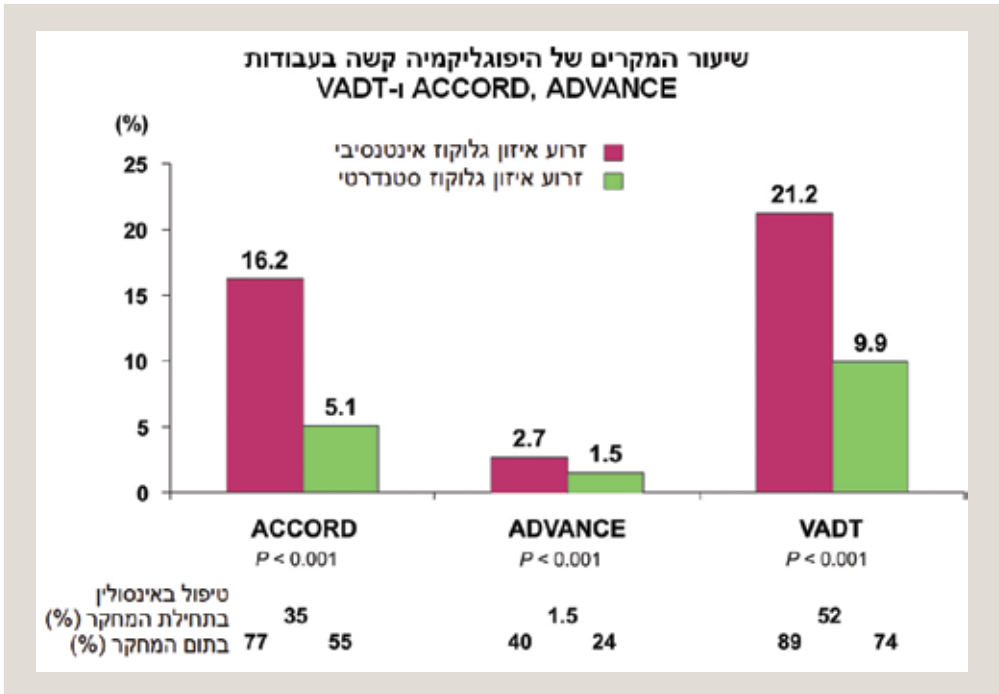
1. היפרגליקמיה/סוכרת אינן מקבלות התייחסות מספקת באשפוז.
2. היפרגליקמיה באשפוז מהווה פקטור פרוגנוסטי שלילי בעיקר בחולים שאינם מאובחנים בסוכרת.
3. חולים עם היפרגליקמיה/סוכרת הם בעלי שיעור גבוה של אשפוזים חוזרים.
4. פרוטוקולים לטיפול באינסולין המבוססים על שיטת בזאל בולוס עם פקטור תיקון עדיפים על פני שיטות 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.

היפוגליקמיה בסוכרת

ד"ר עפیف נח'לה, פרופ' נעים שחאדה, פרופ' מיכה רפפורט

היפוגליקמיה מוגדרת כמצב שבו רמת הסוכר נמוכה בפלזמה ועלולה לחשוף את המטופל לנזק אפשרי. מצב זה נפוץ בקרב מטופלים עם סוכרת מסוג 1, וכ-30% ממטופלים אלה חווים בממוצע 1 עד 3 אירועים של היפוגליקמיה קשה בשנה. שכיחות ההיפוגליקמיה הקשה בקרב מטופלים עם סוכרת מסוג 2 נמוכה פי שלושה בהשוואה לסוכרת מסוג 1^{2,1}. השאיפה ליעדי איזון נמוכים יותר בסוכרת במטרה למנוע התפתחות סיבוכים מיקרו ומאקרוסקולריים הובילה לעלייה בסיכון להיפוגליקמיה. במחקר ה-UKPDS שבו יעד ה-HbA1c היה 7% בורוע הטיפול האינטנסיבי, שיעור ההיארעות השנתי של היפוגליקמיה קשה נע בין 0.7% בחולים שקיבלו טיפול פומי עד ל-1.8% בחולים שטופלו באינסולין³. במחקר DCCT, עד 65% מהמטופלים בורוע הטיפול האינטנסיבי חוו לפחות אירוע אחד של היפוגליקמיה קשה במהלך תקופת המעקב⁴. כמו כן, בקבוצות הטיפול האינטנסיבי במחקרי ACCORD, VADT ו-ADVANCE נצפתה עלייה מובהקת באירועי ההיפוגליקמיה בהשוואה לקבוצות הטיפול הסטנדרטי⁵⁻⁷.

תמונה 1. שיעור המקרים של היפוגליקמיה קשה בעבודות VADT ו-ACCORD, ADVANCE



יתרה מזאת, עבודות תצפיתיות חושפות שיעור גבוה יותר של אירועי היפוגליקמיה, לרבות היפוגליקמיה קשה. נתון מעניין נוסף, העולה מעבודות תצפיתיות, מצביע על היעדר ירידה משמעותית בשיעור ההיפוגליקמיה הקשה במהלך 20 השנים האחרונות, למרות השימוש באנאלוגים חדשים של אינסולין ובמשאבות אינסולין⁸⁻¹³.

טבלה 1. שיעור מקרי ההיפוגליקמיה הקשה בסוכרת, סיכום של מחקרים תצפיתיים

שיעור המטופלים עם היפוגליקמיה קשה (%)	תדירות ההיפוגליקמיה (מקרים/מטופל/שנה)	מעקב (חודשים)	גיל (שנים) חציון (טווח) או ממוצע ± סטיית תקין	מספר החולים	עבודת המחקר
29	1.6	12	41 (14-79)	600	MacLeod, 1993 (סקוטלנד) ⁹
41	1.5	12	41 ± 14	195	Ter Braak 2000 (דנמרק) ¹⁰
37	1.3	12	40 (18-81)	1,076	Pedersen-Bjergaard 2004 (דנמרק) ¹¹
22	1.1	12-9	41 ± 13 <5y	100 מתוכם 46 עם משך סוכרת של פחות מ-5 שנים (<5y) 54 עם משך סוכרת של יותר מ-15 שנים (>15y)	UK Hypoglycaemia Study 2007 Group (בריטניה) ¹²
46	3.2		53 ± 10 >15y		
31	1.2	12	48 ± 15	3,861	Kristensen 2012 (דנמרק) ¹³

במטופלים עם סוכרת קשה להגדיר ערך אחיד של גלוקוז בפלזמה לצורך אבחון היפוגליקמיה, היות שהסף להופעת תסמיני היפוגליקמיה משתנה בין מטופלים שונים. סף זה יורד בעקבות מקרי היפוגליקמיה חוזרים ועולה באנשים עם סוכרת בלתי מאוזנת.

הקלסיפיקציה העדכנית לאירועי היפוגליקמיה בסוכרת כוללת שלוש דרגות בהתאם לחומרת ההיפוגליקמיה¹⁴:

- **היפוגליקמיה דרגה 1:** מוגדרת כרמת סוכר בפלזמה הנמוכה מ-70 מ"ג/ד"ל אך מעל או שווה ל-54 מ"ג/ד"ל. סוכר 70 מ"ג/ד"ל בפלזמה מהווה את ערך הסף שמתחתיו מופיעה בד"כ תגובה נירואנדוקרינית להיפוגליקמיה באנשים ללא סוכרת. חולי סוכרת רבים סובלים מפגיעה במנגנוני ההגנה מפני היפוגליקמיה ו/או חוסר מודעות להיפוגליקמיה לכן רמת סוכר בפלזמה הנמוכה מ-70 מ"ג/ד"ל מוגדרת כבעלת משמעות קלינית בסוכרת ודורשת התערבות ללא קשר לחומרת הסימפטומים.
- **היפוגליקמיה דרגה 2:** מוגדרת כרמת סוכר בפלזמה הנמוכה מ-54 מ"ג/ד"ל שדורשת התערבות מיידית לתיקון ההיפוגליקמיה. בהיפוגליקמיה דרגה 2 המטופלים יכולים להתייצג עם תסמינים נירוגליקופניים.
- **היפוגליקמיה דרגה 3:** מוגדרת כאירוע קשה שמאופיין בשינוי במצב ההכרה או פגיעה ביכולת התפקוד הפיזי של המטופל ודורש התערבות של בן אדם אחר לצורך תיקון רמות הסוכר.

תסמינים של היפוגליקמיה

ניתן לחלק את התסמינים של היפוגליקמיה לשתי קטגוריות: תסמינים אוטונומיים ותסמינים נירוגליקופניים. התסמינים משתנים בין המטופלים בהתאם לגיל ולסוג הסוכרת. לדוגמה, ילדים מבטאים שינויים רגשיים והתנהגותיים משנית להיפוגליקמיה בנוסף לתסמינים האוטונומיים והנירוגליקופניים הקלאסיים. התסמינים האוטונומיים כוללים: רעד, חרדה, פלפיטציות, הזעות, תחושת רעב ונימול. התסמינים הנירוגליקופניים כוללים: כאבי ראש, טשטוש ראיה, חוסר ריכוז, הפרעה בדיבור, סחרחרת, אי שקט, בלבול, פרוכסים, ואיבוד הכרה.

גורמי הסיכון להיפוגליקמיה

ניתן לחלק את גורמי הסיכון להיפוגליקמיה בסוכרת לשתי קטגוריות: גורמי סיכון הקשורים להיפראינסולינמיה תרפויטית וגורמים הקשורים לכשל ב"מנגנוני ההגנה" מפני ירידה בערכי הסוכר בפלזמה.

להלן דוגמאות של מצבים הגורמים להיפראינסולינמיה תרפויטית¹⁵:

1. טיפול באינסולין, סולפונילאוריאיה או גליניד, אם הטיפול ניתן במינון גבוה, או בתזמון לא נכון ביחס לארוחה.
2. מחסור בגלוקוז אקסוגני כגון אכילת מנה דלה מאוד בפחמימות, או צום ממושך.

3. מחסור בייצור גלוקוז אנדוגני לאחר שתיית אלכוהול.
4. עלייה בצריכת הגלוקוז במהלך או אחרי פעילות גופנית.
5. עלייה ברגישות לאינסולין בעקבות ירידה במשקל או מאמץ גופני.
6. ירידה בפינוי האינסולין במצבים כמו אי ספיקת כליות, אי ספיקה כבדית, תת-פעילות של בלוטת התריס.

פגיעה במנגנוני ההגנה מפני היפוגליקמיה

במצב תקין, הירידה ברמות הסוכר בפלזמה עשויה להוביל לשתי תגובות עיקריות בגוף: עלייה ביצור הסוכר האנדוגני ע"י גליקוגנוליזה וגלוקונאוגנזה, ושינוי התנהגותי המביא לתחושת הרעב והגישה לאוכל⁸. במטופלים לא סוכרתיים, התגובה הראשונית לירידה בערכי הסוכר הינה ירידה בהפרשת האינסולין. תגובה זו מתרחשת בעוד ערכי הסוכר הם בתחום הפיזיולוגי הנמוך. ירידה נוספת בסוכר תגרום להפרשה מוגברת של גלוקגון ואפינפרין (כמו גם קורטיזול והורמון גדילה, שתפקידם פחות משמעותי), כך שערכי סוכר נמוכים יותר משפיעים תגובה סימפתואדרנלית אינטנסיבית המובילה להופעת תסמינים רלוונטיים. ירידה נוספת ברמות הסוכר עלולה לגרום להידרדרות קוגניטיבית ותופעות נירולוגיות קשות כגון פרכוסים, או איבוד הכרה¹⁶.

במספר רב של מטופלים עם סוכרת, מנגנוני ההגנה הנ"ל לקויים. התגובה הראשונה של ירידה בהפרשת האינסולין נעלמת בחולים עם כשל משמעותי של תאי בטא, דבר המוביל לעיכוב בהפרשת הגלוקוז מהכבד בעת היפוגליקמיה. שיעור אירועי ההיפוגליקמיה עולה עם משך הסוכרת, כנראה משנית למחסור הדרגתי באינסולין אנדוגני אשר מתקדם בצורה דוהרת במטופלים עם סוכרת מסוג 1 ובצורה איטית יותר בסוכרת מסוג 2⁸.

בנוסף, על אף היותה תקינה בשלבים הראשונים של מחלת הסוכרת, תגובת הגלוקגון להיפוגליקמיה הולכת ודועכת עם הזמן בסוכרת מסוג 1 ובצורה איטית יותר בסוכרת מסוג 2. בשלבים מתקדמים ניכרת גם הפרעה בתגובות הסימפתואדרנליות להיפוגליקמיה. הירידה בתגובת האדרנלים הינה, ככל הנראה, משנית לירידה בסף הסוכר ברם הדרוש לשפעול מנגנון זה. הירידה המשולבת בתגובות הגלוקגון והאפינפרין להיפוגליקמיה מובילה לעלייה בסיכון להיפוגליקמיה בחולים עם סוכרת מסוג 1. מנגנונים אלה שמורים בשלבים הראשונים של סוכרת מסוג 2, אך עם התקדמות הסוכרת והירידה בהפרשת האינסולין האנדוגני, תתפתח הפרעה גם בהם⁸.

חוסר מודעות להיפוגליקמיה

הפגיעה בתגובה הסימפתואדרנלית נובעת מאפיוזודות חוזרות של היפוגליקמיה אשר מפחיתות את התגובה האוטונומית לאירועי היפוגליקמיה נוספים, דבר שחושף את המטופל למעגל קסמים שלילי של אירועי היפוגליקמיה תכופים ומכונן את סף הופעת הסימפטומים לערכי סוכר נמוכים יותר ברם. שכיחות תופעה זו בחולים עם סוכרת מסוג 1 מגיעה ל-25% ועולה עד ל-50% כעבור 25 שנים של טיפול. בסוכרת מסוג 2 שכיחותה מוערכת סביב 10% ולא ברור אם תופעה זו מתפתחת בסוכרתיים הנוטלים טיפול פומי בלבד⁸.

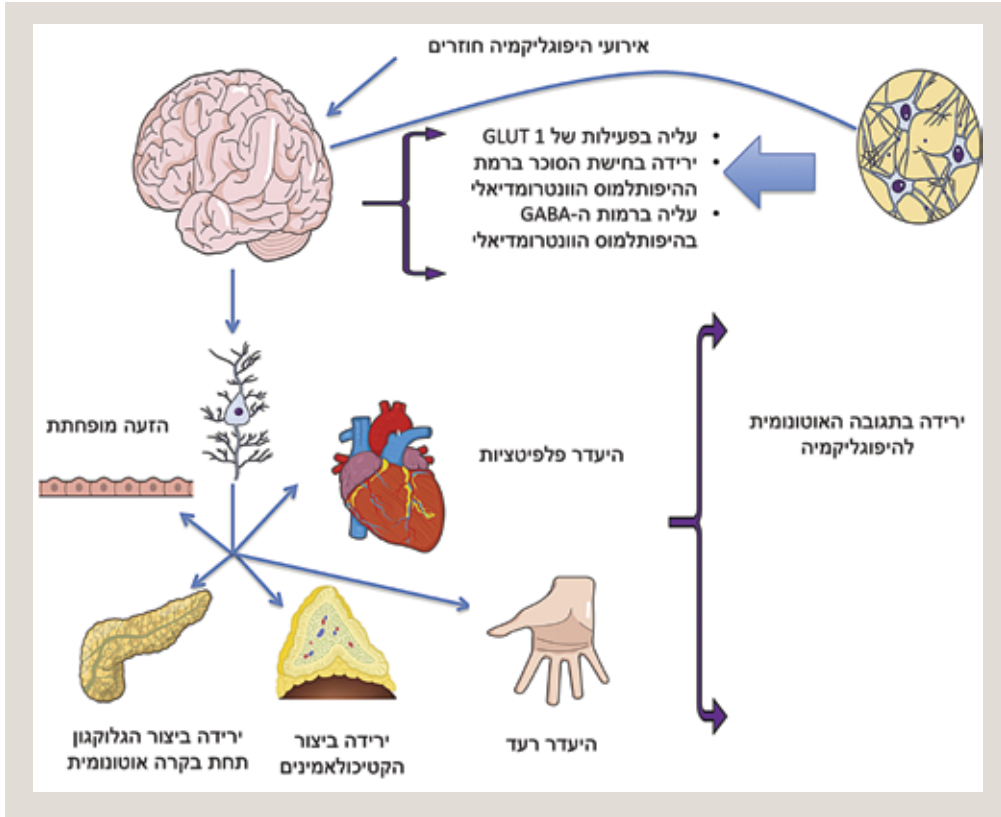
Cryer הגדיר מצב זה ככשל אוטונומי הקשור להיפוגליקמיה (HAAF, Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure)¹⁷. אירועי היפוגליקמיה חוזרים, פעילות גופנית רצנטית ושינה עלולים לפגוע במנגנוני ההגנה ולתרום להתפתחות חוסר מודעות להיפוגליקמיה.

תמונה 2 בעמוד הבא מסכמת את המנגנונים המשוערים בחוסר מודעות להיפוגליקמיה⁸.

ההשלכות של היפוגליקמיה בסוכרת

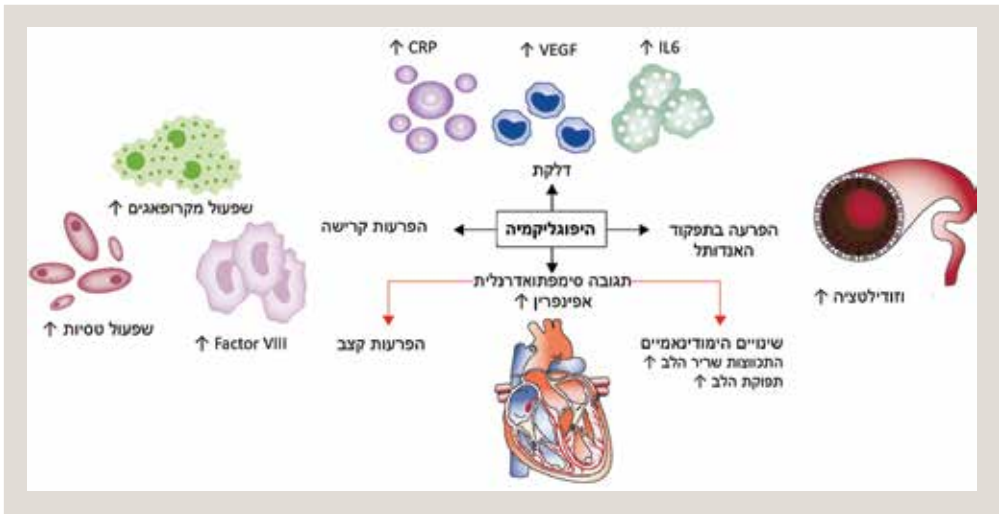
היפוגליקמיה גורמת לתחלואה גופנית ופסיכולוגית במטופלים סוכרתיים. היפוגליקמיה תסמינית מהווה מטרד ומסיחה את הדעת. היא יכולה לפגוע ביכולת השיפוט, בהתנהגות ובביצוע פעולות יומיומיות פשוטות כגון נהיגה. במקרים קשים, היפוגליקמיה עלולה לגרום לפרכוסים ואיבוד הכרה. לעיתים מופיע חסר נירולוגי חולף, ובמקרים נדירים נזק נירולוגי שארי.

במעקב סיסטמטי במשך 18 שנים אחרי מטופלים מה-DCCT/EDIC לא הודגמה ירידה משמעותית בתפקוד הקוגניטיבי לטווח הארוך במבוגרים עם סוכרת מסוג 1¹⁸. מידע זה לא כולל ילדים או זקנים עם סוכרת. בספרות קיימות מספר



עדויות לקשר בין היפוגליקמיה לירידה קוגניטיבית בשתי הקבוצות הנ"ל. בעבודה אחת נצפה קשר בין היפוגליקמיה לירידה בתפקוד הקוגניטיבי בילדים לרבות יכולות שפתיות, זיכרון עבודה, ומהירות עיבוד לא שפתית¹⁹. בעבודה נוספת, נראה כי היפוגליקמיה מכפילה את הסיכון להתפתחות דמנציה בקרב חולי סוכרת זקנים²⁰. אין ספק כי החשש מהיפוגליקמיה מהווה גם הוא מחסום לטיפול ואיזון הסוכרת. יתרה מכך, אנשים שחווים אירועי היפוגליקמיה חוזרים נמצאים בסיכון לדיכאון והפרעות חרדה.

במטא-אנליזה שכללה יותר מ-900,000 מטופלים עם סוכרת מסוג 2, נצפתה עלייה פי 2 בסיכון לתחלואה קרדיוסקולרית בקרב מטופלים עם היפוגליקמיה קשה. ניתן להסביר תופעה זו על ידי התגובה הסימפתואדרנלית והעלייה הניכרת ברמת הקטכולאמינים בדם הכרוכה בהשפעה ישירה על המיוקד והמערכת הווסקולרית, אקטיבציה ואגרגציה של תסיות²¹. במקרים קשים יותר היפוגליקמיה עלולה לגרום לתמותה. שיעור התמותה מהיפוגליקמיה מהווה כ-4%-10% ממקרי התמותה במטופלים עם סוכרת מסוג 2^{22,23}. בחולים עם סוכרת מסוג 2 שיעור התמותה מהיפוגליקמיה אינו ידוע. למרות שהיפוגליקמיה קשה מתמשכת עלולה לגרום למוות מוחי, רוב המקרים של תמותה היפוגליקמית פתאומית קשורים להפרעות קצב לבביות הנובעות מתגובה סימפתואדרנלית מוגברת, אשר עלולה לגרום להארכת מקטע QT²⁴. עבודות קליניות ואפידמיולוגיות שכללו עשרות אלפי מטופלים עם סוכרת מסוג 1 וסוכרת מסוג 2 ממגוון שירותי בריאות באזורים שונים בעולם הראו עלייה של פי 1.5 עד פי 6 בסיכון למאורעות קרדיוסקולריים ולתמותה בקרב מטופלים אשר חוו היפוגליקמיה קשה²⁶.



היפוגליקמיה בהריון

לאיזון הסוכרים בנשים הרות חשיבות רבה למניעת סיכויים אצל האם והעובר. ההגדרה והאבחון של היפוגליקמיה בהריון מאתגרים, וזאת לאור העובדה שיעדי הסוכר בהריון נמוכים ב-20% מהיעדים לפני ההיריון²⁷. עדויות מהספרות מצביעות על עלייה ניכרת של עד פי 5 בשיעור ההיפוגליקמיה הקשה בטרימסטר הראשון אצל נשים עם סוכרת מסוג 1²⁸. לרוב, היפוגליקמיה אצל האם לא מסכנת את העובר כל עוד האם נמנעת מחבלה במהלך האירוע. הנקה גם מעלה את הסיכון להיפוגליקמיה בנשים סוכרתיות המטופלות באינסולין²⁹.

היפוגליקמיה באשפוז: בכל רגע נתון מהווים חולי הסוכרת כ-30%-40% מחולי הסוכרת המאושפזים במחלקה הפנימית. שיעור זה אף גבוה יותר ביחידות לטיפול נמרץ ו/או דיאליזה ומגיע עד כ-70% ויותר. מידת האיזון של רמות הסוכר בזמן האשפוז עברה טלטלות בעשורים האחרונים ושונתה מגישה מחמירה של איזון הדוק לגישה מקלה יותר של איזון פחות הדוק, כאשר הטווח הרצוי הוא בין 140 ל-180 מ"ג/ד"ל. שינוי זה בגישה נבע בעיקר מהתצפית שאיזון יתר כרוך בהופעת היפוגליקמיה קשה ואף מסכנת חיים, שאינה תורמת לשיפור בתחלואה או במרדי האשפוז של החולה הסוכרתי. שני ניירות עמדה בנושא שנכתבו לאחרונה על ידי קלינאים מובילים בסוכרת העובדים בבתי חולים, מסכמים את הגישה לאיזון רמות הסוכר אצל החולה המאושפז במחלקה הפנימית ואת דפוס ההתמודדות עם מניעת היפוגליקמיה באשפוז והטיפול בה (נספח 2, נספח 3).

טיפול בהיפוגליקמיה

רוב המקרים של היפוגליקמיה תסמינית או היפוגליקמיה לא תסמינית המאובחנים בניטור עצמי ניתנים לטיפול בצורה יעילה ע"י נטילת פחמימה פשוטה, המקבילה לכ-20 גרם גלוקוז ומהווה מינון סביר במרבית המקרים הנ"ל עם צפי לשיפור קליני תוך 20 דקות.

יש להדגיש את חשיבות המתן של פחמימה מורכבת לאחר תיקון רמת הסוכר, כי בהיפראינסולינמיה מתמשכת האפקט של הגלוקוז הפומי זמני ונמשך פחות משעתיים.

להלן הפרוטוקול לטיפול בהיפוגליקמיה, שנערך ברובו בהתאם להנחיות ה-Joint British Diabetes Societies³⁰.

מטופל ערני, בהכרה מלאה:

- יש לתת 15-20 גרם של גלוקוז או פחמימה פשוטה אחרת. דוגמאות: גלוקוז-ג'ל 15 גרם, גלוקוסטנדרט 15 גרם, מיץ תפוחים 150-200 מ"ל, 4 כפיות סוכר מומסות במים.
- יש לחזור על בדיקת סוכר בדם קפילרי כעבור 10 דקות. אם הוא עדיין נמוך מ-70 מ"ג/ד"ל יש לחזור על הצעד הראשון עד 3 פעמים.

3. במידה והסוכר בדם קפילרי יהיה נמוך מ-70 מ"ג/ד"ל כעבור 30-45 דקות או 3 מחזוריים של טיפול, יש לשקול:
א. מתן תוך ורידי IV של 150-200 מ"ל של גלוקוז 10%, תוך 15 דקות.

או

ב. מתן תוך שרידי IM של גלוקגון 1 מ"ג.

4. לאחר עלית הסוכר בדם מעל 70 מ"ג/ד"ל, מומלץ לתת פחמימה מורכבת. דוגמאות: פרוסת לחם, כוס חלב 200-300 מ"ל (לרוב, כל ארוחה רגילה תכיל פחמימה מורכבת).

הערות:

הגלוקגון עלול להיות פחות יעיל במטופלים שטופלו בסולפונילאוריאה או תחת השפעה של אלכוהול. לאנשים שקיבלו גלוקגון דרושה מנה גדולה יותר של פחמימה מורכבת על מנת לחדש את מאגרי הגלוקגון.

יש לקחת בחשבון כי לפעמים מופיעות בחילות אחרי מתן גלוקגון.

במידה וההיפוגליקמיה משנית לסולפונילאוריאה או אינסולין ארוך טווח, הסיכון להיפוגליקמיה עלול להימשך 24-36 שעות אחרי נטילת המנה האחרונה, במיוחד באנשים עם אי ספיקה כלייתית.

אם המטופל בהכרה, מבובל ולא משתף פעולה, אך מסוגל לבלוע:

1. אם המטופל לא משתף פעולה אך מסוגל לבלוע, מומלץ לתת שפופרת של גלוקוז 15 גרם (לדוגמא: גלוקו-ג'ל), או זריקה תוך שרידית IM של גלוקגון 1 מ"ג.

2. יש לחזור על בדיקת סוכר בדם קפילרי כעבור 10 דקות. אם הוא עדיין נמוך מ-70 מ"ג/ד"ל יש לחזור על הצעד הראשון עד 3 פעמים (זריקת הגלוקגון תינתן פעם אחת בלבד).

3. אם הסוכר בדם קפילרי יהיה נמוך מ-70 מ"ג/ד"ל כעבור 30-45 דקות או 3 מחזוריים של טיפול, יש לתת 150-200 מ"ל של גלוקוז 10% דרך הווריד IV במשך 15 דקות.

4. לאחר עלית הסוכר בדם מעל 70 מ"ג/ד"ל, מומלץ לתת פחמימה מורכבת.

מטופל עם פרכוס, או מחוסר הכרה:

1. דרושה הערכה רפואית דחופה. יש לבדוק את הדברים הבאים ולתת מענה וטיפול בהתאם, לרבות נתיב אויר (מתן חמצן בהתאם), נשימות, סירקולציה (דופק), מצב הכרה, רמת סוכר בדם וטמפרטורת הגוף. אם המטופל מקבל אינסולין (משאבה, עירוי) יש להפסיקו מיידית.

2. במידה ואין גישה מיידית לוריד מומלץ לתת גלוקגון 1 מ"ג דרך השריר IM.

3. אם קיימת גישה מיידית לוריד (המטופל עם "וריד פתוח") מומלץ לתת 75-100 מ"ל של גלוקוז 20% דרך הווריד IV או 150-200 מ"ל של גלוקוז 10% במשך 15 דקות.

יש לחזור על בדיקת סוכר בדם קפילרי כעבור 10 דקות, אם הוא עדיין נמוך מ-70, יש לחזור על טיפול זה.

חשוב לציין כי גלוקגון פחות יעיל במקרים של שימוש בסולפונילאוריאה, שתית אלכוהול, ובחולים עם מחלת כבד כרונית.

אם קיים צורך בטיפול ממושך, מתן גלוקוז תוך ורידי IV הינו טיפול הבחירה.

4. לאחר עלית הסוכר בדם מעל 70 מ"ג/ד"ל, מומלץ לתת פחמימה מורכבת.

מניעת היפוגליקמיה

חשוב לקבוע את יעדי האיזון של המטופל הסוכרתי בצורה מותאמת אישית לפי גיל, תוחלת חיים, מחלות רקע וסיכון להיפוגליקמיה³¹. למשל, בילדים צעירים מאוד חשוב להימנע בכל מחיר מהיפוגליקמיה קשה, לאור השפעתה השלילית על התפתחות המוח. במבוגרים "בריאים" עם סוכרת, יעד האיזון שלנו יהיה הגעה ל-HbA1c הנמוך ביותר שלא במחיר של היפוגליקמיה קשה. יעדי האיזון יהיו גמישים יותר במטופלים עם סוכרת ארוכת שנים המלווה בסיבוכים מתקדמים או תוחלת חיים קצרה, ומטופלים מבוגרים עם סיכון גבוה לנפילות.

כלים למניעת היפוגליקמיה

הגישה למניעת היפוגליקמיה כוללת הדרכת המטופל, התאמת משטר הדיאטה והפעילות הגופנית, ניטור עקומת הסוכר ע"י המטופל ומעקב קליני צמוד¹⁴. לאחרונה נכתב והופץ בקרב מרפאות הסוכרת בקהילה שאלון שמטרתו לזהות את חולה הסוכרת הנמצא בסיכון גבוה להיפוגליקמיה תסמינית וחמורה ולנקוט בפעולה המתאימה כדי למנוע אותה (נספח מס' 3).

הדרכת המטופל:

יש להדריך את המטופל והסוכבים אותו לזהות תסמינים של היפוגליקמיה ולתת טיפול הולם בהקדם האפשרי. חשוב לדרוש באופן רוטיני בסיכונים להתפתחות היפוגליקמיה ואופן הטיפול בה, בחולים המטופלים באינסולין, סולפונילאוריאידה, או גליניד. בכל תיעוד של היפוגליקמיה יש לחקור יחד עם המטופל את נסיבות האירוע ולנסות להבחין בסיבה, כגון: דילוג על ארוחה/צום ממושך, פעילות גופנית מאומצת, שתית אלכוהול והזרקה מינון גבוה של אינסולין.

התערבות דיאטטית:

התערבות דיאטטית תכלול הדרכה לגבי כמות הפחמימות בארוחה והשפעתן על רמות הסוכר בדם, ובניית תוכנית לארוחות סדירות בצורה מותאמת אישית. בחולים המטופלים ע"י אינסולין יש להדגיש את חשיבות מתן האינסולין במינון ובתזמון המתאים לארוחה. יש להנחות מטופלים בסיכון להיפוגליקמיה להצטייד בגלוקוז או במאכלים המכילים פחמימות ולשאת עימם בכל עת. בחלק מהמטופלים, במיוחד אלה עם סוכרת מסוג 1 וסיכון גבוה להיפוגליקמיה לילית, ניתן להתאים ארוחת לילה במטרה למנוע היפוגליקמיה.

יעוץ פעילות גופנית:

פעילות גופנית מעלה את צריכת הסוכר ואת הסיכון להיפוגליקמיה. גורמי הסיכון כוללים: פעילות גופנית מאומצת לזמן ממושך והיעדר מקור אנרגיה ביחס לאינסולין בגוף. בעזרת מעקב רמות הסוכר בדם לפני ואחרי הפעילות הגופנית, ניתן לקנות בצעדים מקדימים למניעת היפוגליקמיה. מומלץ לאכול ארוחות קטנות טרם הפעילות הגופנית אם קיימת ירידה בערכי הסוכר. מומלץ להצטייד בפחמימות פשוטות בעת הפעילות הגופנית. חשוב להתאים את מינון האינסולין בימים שבהם מתוכננת פעילות גופנית.

ניטור סוכר:

ניטור עצמי של רמות הסוכר בדם (Self-monitoring of blood glucose, SMBG) מהווה חלק אינטגרלי מהמאמצים למניעת היפוגליקמיה. ה-ADA ממליץ כי רוב המטופלים במשטרי אינסולין אינטנסיביים (MDI או משאבה) יבדקו סוכר לפני ארוחות ומדי פעם אחריהן, לפני שינה, לפני פעילות גופנית, בעת קיום חשד לסוכר נמוך בדם, לאחר טיפול בהיפוגליקמיה ולפני פעולות מסרימות הדורשות ריכוז גבוה כמו נהיגה.³⁴

אין מספיק מידע בספרות לגבי תדירות ניטור הסוכר העצמי הדרושה בחולים עם סוכרת מסוג 2 המטופלים באינסולין בזאלי ו/או בטיפול פומי. על פי רוב, המעקב יהיה פחות תכוף עם מדירות בצום בבוקר ולעיתים לפני ארוחת ערב. מד הסוכר הציף (Continuous Glucose Monitoring, CGM) אשר מודד את הסוכר האינטרסטיציאלי בזמן אמת, יכול להיות פוטנציאל לשיפור איוון הסוכרת וירידה באירועי ההיפוגליקמיה.

בעבודה שכללה 120 מטופלים, ילדים ומבוגרים, עם סוכרת מסוג 1 ועם HbA1c הנמוך מ-7.5% אשר חולקו לקבוצת טיפול במד סוכר רציף וקבוצת ביקורת למשך 26 שבועות - זמן שהשייה בהיפוגליקמיה ליממה היה נמוך בצורה משמעותית ומלווה באיוון טוב יותר בקבוצת הטיפול במד סוכר רציף לעומת קבוצת הביקורת.³²

עבודה אחרת שכללה 322 מטופלים עם סוכרת מסוג 1 שטופלו במשטר אינסולין אינטנסיבי הראתה ירידה של 0.5% ב-HbA1c במבוגרים בני 25 שנים ומעלה, שהשתמשו במד סוכר רציף (CGM) לעומת אלה שביצעו ניטור עצמי של ערכי הסוכר (SMBG), ללא הברל משמעותי בשיעור ההיפוגליקמיה. לא נצפה הברל משמעותי ב-HbA1c או באירועי ההיפוגליקמיה בצעירים מתחת לגיל 25.³³

עבודה נוספת במטופלים עם סוכרת מסוג 1 ו-HbA1c בסיסי של פחות מ-7% הדגימה יתרונות לשימוש ב-CGM הן מבחינת איוון הסוכרת והן מבחינת הורדת מקרי ההיפוגליקמיה.³⁴

עבודות קודמות הראו תוצאות לא עקביות באשר לירידה באירועי ההיפוגליקמיה הקשה ע"י שימוש ב-CGM, הן בסוכרת מסוג 1 והן בסוכרת מסוג 2.^{35,36} לאחרונה הראה מחקר HypoDE כי שימוש ב-CGM הוריד בצורה משמעותית את שיעור ההיפוגליקמיה הקשה במטופלים מבוגרים עם סוכרת מסוג 1 ורקע של היפוגליקמיה קשה או חוסר מודעות להיפוגליקמיה, אשר טופלו באינסולין במשטר MDI.³⁷

וריאביליות גבוהה של ערכי הסוכר בדם קשורה לעלייה בסיכון להיפוגליקמיה. סיכון זה עולה ככל שרמת הסוכר הממוצעת בדם נמוכה וככל שתגודות הסוכר סביב הערך הממוצע משמעותיות יותר. לכן חשוב מאוד לצמצם ככל הניתן את הווריאביליות הגליקמית.³⁸

במחקר DIAMOND שנערך בקרב מטופלים עם סוכרת מסוג 1, שימוש ב-CGM לתקופה של 24 שבועות הביא לשיפור באיוון הסוכרת (ירידה של 0.6% ב-HbA1c) עם ירידה משמעותית בוריאביליות הגליקמית ובזמן שהשייה בהיפוגליקמיה, אך ללא שינוי באירועי היפוגליקמיה קשה.³⁹

טכנולוגיית CGM עשויה להיות שימושית במטופלים עם אפיוודות חוזרות של היפוגליקמיה ו/או חוסר מודעות

להיפוגליקמיה. עם זאת, מן הראוי לציין כי יעילות ה-CGM לטווח ארוך טרם נקבעה. טכנולוגיה נוספת שנכנסה לשימוש בשנים האחרונות הינה טכנולוגית פלאש לניטור רמות הסוכר, הפועלת בסריקה ללא צורך בדקירה של האצבע וללא כיולים, אשר הוכחה כמורידה בצורה משמעותית את שיעור ההיפוגליקמיה בקרב מטופלים מבוגרים עם סוכרת מסוג 1 ברמת איוון טובה⁴⁰.

התאמת תרופות

חלק מאירועי ההיפוגליקמיה בסוכרת קשורים לטיפול התרופתי עצמו, לכן חשוב להשתמש בתרופות עם סיכון נמוך להיפוגליקמיה.

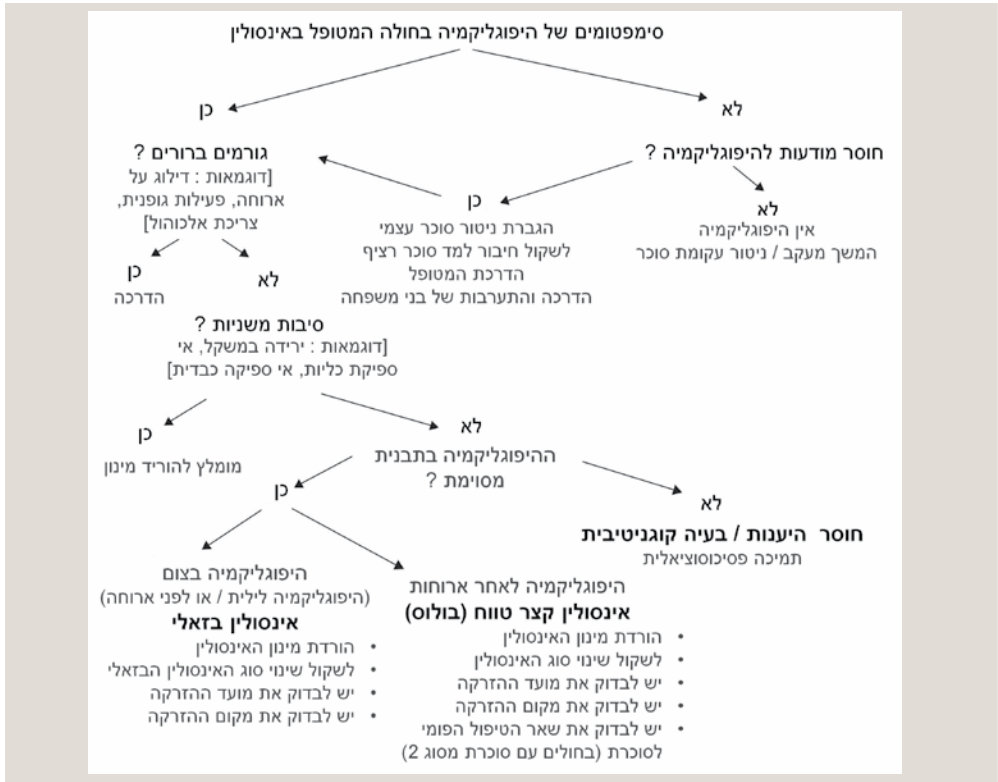
מטפורמין, מעכבי DPP-4, מעכבי SGLT2, אנאלוגים של GLP-1 ופיוגליטוזון כרוכים בסיכון נמוך להיפוגליקמיה בחולים עם סוכרת מסוג 2. לעומתם, תרופות ממשפחת הסולפונילאוריאיה והמגליטיידים כרוכות בסיכון גבוה יותר להיפוגליקמיה⁴¹, לכן מומלץ לשקול הורדת מינון או הפסקת התרופה ומעבר לטיפול אחר במקרים חוזרים של היפוגליקמיה.

לפני עשור הוביל המעבר לשימוש באנאלוגים של אינסולין בזאלי ארוך טווח (כמו Levemir ו-Glargine U100) לירידה משמעותית באירועי ההיפוגליקמיה הלילית בהשוואה לאינסולין NPH^{42,43}. ובשנים האחרונות, האינסולינים הבזאליים ארוכי הטווח החדשים Glargine U300 (יחידות למ"ל) ו-Degludec הובילו לירידה משמעותית נוספת בשיעור ההיפוגליקמיה הלילית בחולים עם סוכרת מסוג 1 וחולים עם סוכרת מסוג 2⁴⁴⁻⁴⁷.

כמו כן, השימוש באנאלוגים של אינסולין קצר טווח הביא לירידה משמעותית בשיעורי ההיפוגליקמיה הקשה בהשוואה לאינסולין הומני⁴⁸.

שילוב בין אינסולין בזאלי לאנאלוג של GLP-1 במזרק אחד וביחס קבוע (FRC- fixed ratio combination), הראה שיפור משמעותי באיוון בחולים עם סוכרת מסוג 2 ללא עלייה בסיכון להיפוגליקמיה⁴⁹. הגישה למניעת היפוגליקמיה בחולי סוכרת המטופלים באינסולין מפורטת בתמונה 4⁵⁰.

תמונה 4. הגישה למניעת היפוגליקמיה בחולי סוכרת המטופלים באינסולין



בעבודה משנת 2010 הודגם כי שימוש במשאבת אינסולין (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion, CSII) שיפר את סף המודעות להיפוגליקמיה בחולים עם סוכרת מסוג 1 שסבלו מאירועים חוזרים של היפוגליקמיה⁵¹. מטא-אנליזה משנת 2012 לא העלתה יתרון לשימוש במשאבה על פני משטר אינסולין מסוג MDI (Multiple Daily Insulin, MDI) בהפחתת אירועי ההיפוגליקמיה הקשה⁵⁵. מטא-אנליזה נוספת, הראתה יתרון קטן למשאבה בהורדת ה-HbA1c (-0.2%) ללא הברל משמעותי באירועי היפוגליקמיה קשה בהשוואה לאינסולין במשטר MDI⁵². מטא-אנליזה קודמת הראתה שבהשוואה למשטר אינסולין MDI השימוש במשאבה הוריד את הסיכון להיפוגליקמיה, אך מסקנה זו התבססה על 3 עבודות מבוקרות שהשתמשו באינסולין NPH או Lente⁵³. במחקר ASPIRE, שימוש במשאבת אינסולין המשלבת קריאת סוכר רציפה ומנגנון השהייה אוטומטי של הזלפת האינסולין בתגובה לערכי סוכר נמוכים הביא לירידה משמעותית באירועי ההיפוגליקמיה הלילית במטופלים עם סוכרת מסוג 1, ללא עלייה ב-HbA1c⁵⁴. מחקר HypoCOMPaSS אשר כלל מטופלים עם סוכרת מסוג 1 השווה בין קבוצת טיפול באינסולין MDI עם ניטר סוכר עצמי (SMBG) לבין קבוצת טיפול במשאבת אינסולין עם מד סוכר רציף (CGM), הראה ירידה באירועי היפוגליקמיה קשה ושיפור במודעות להיפוגליקמיה בצורה דומה בשתי הקבוצות, אך שביעות הרצון של המטופלים הייתה גבוהה יותר בקבוצת המשאבה⁵⁵. בשנים האחרונות מושקע מאמץ רב בבניית "הלב לב המלאכותי" - מערכת המשלבת העברת מידע אלוטית בין מד סוכר רציף למשאבת האינסולין במעגל סגור, כך שהמשאבה תחשב את כמות האינסולין להזלפה בהתאם לרמת הסוכר שנמדדת. בסקירה סיסטמטית ומטא-אנליזה שפורסמה לאחרונה, הודגם כי שימוש בטכנולוגיית "לב לב מלאכותי" מהווה טיפול יעיל ובטוח בחולים עם סוכרת מסוג 1 ומביא לשיפור באיזון הסוכר ולירידה באירועי ההיפוגליקמיה⁵⁶. במקרים בודדים, הורידה השתלת איי לבלב את אירועי ההיפוגליקמיה ושיפרה את המודעות להיפוגליקמיה במטופלים עם סוכרת מסוג 1⁵⁷.

ד"ר עפ"י נח'לה, אנדוקרינולוג בכיר, המכון לאנדוקרינולוגיה סוכרת ומטבוליזם, רמב"ם - הקריה הרפואית לבריאות האדם, חיפה ומכבי שרותי בריאות
 פרופ' נעים שחאדה, מנהל המכון לאנדוקרינולוגיה, סוכרת ומטבוליזם, רמב"ם, הקריה הרפואית לבריאות האדם והפקולטה לרפואה, הטכניון, חיפה. נשיא האגודה הישראלית לסוכרת
 פרופ' מיכה רפפורט, מנהל מחלקה פנימית ג' והשרות לסוכרת, המרכז הרפואי שמיר (אסף הרופא), צרפין

.....(רשימה ביבליוגרפית).....
 1. Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Heller SR, et al. Severe hypoglycaemia in 1076 adult patients with type 1 diabetes: influence of risk markers and selection. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20:479-486.
 2. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, et al.; DARTS/MEMO Collaboration. Frequency and predictors of hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes: a populationbased study. *Diabet Med* 2005; 22:749-755.
 3. 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.
 4. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1997; 46:271.
 5. 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.
 6. 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.
 7. 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.
 8. Iqbal A, Heller S. Managing hypoglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016; 30 (3), 413-430.
 9. MacLeod KM, Hepburn DA, Frier BM. Frequency and morbidity of severe hypoglycaemia in insulin-treated diabetic patients. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 1993;10(3):238-245.
 10. Ter Braak EW, Appelman AM, van de Laak M, et al. Clinical characteristics of type 1 diabetic patients with and without severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2000;23(10):1467-1471.
 11. Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Heller SR, et al. Severe hypoglycaemia in 1076 adult patients with type 1 diabetes: influence of risk markers and selection. *Diabetes/Metab Res Rev*. 20(6):479-486.
 12. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007;50(6):1140-1147.
 13. Kristensen PL, Hansen LS, Jespersen MJ, et al. Insulin analogues and severe hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;96(1):17-23.

14. Agiostratidou G, Anhalt H, Ball D, Blonde L, Gourgari E, Harriman KN, Kowalski AJ, Madden P, McAuliffe-Fogarty AH, McElwee-Malloj M, Peters A. Standardizing clinically meaningful outcome measures beyond HbA1c for type 1 diabetes: a consensus report of the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Association of Diabetes Educators, the American Diabetes Association, the Endocrine Society, JDRF International, The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust, the Pediatric Endocrine Society, and the T1D Exchange. *Diabetes Care*. 2017 Dec 1;40(12):1622-30.
15. International Hypoglycaemia Study Group. Minimizing Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38:1583–1591.
16. Melmed S, Polonsky K, Reed Larsen P, Kronenberg HM. *Williams Textbook of Endocrinology* 13th edition. 2016; Page 1584.
17. Cryer PE. hypoglycemia as a cause of hypoglycemia-associated autonomic failure in IDDM. A vicious cycle. *Diabetes* 1992;41(3):255-260.
18. Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group. Longterm effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* 2007; 356:1842–1852
19. Lin, A., Northam, E. A., Rankins, D., Werther, G. A., & Cameron, F. Neuropsychological profiles of young people with type 1 diabetes 12 yr after disease onset. *Pediatric diabetes*, 2010, 11.4: 235-243
20. Yaffe, K., Falvey, C. M., Hamilton, N., Harris, T. B. et al. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA internal medicine* 2013; 173(14), 1300-1306
21. Goto A, Arah OA, Goto M, et al. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and metaanalysis with bias analysis. *BMJ (Clin Res Ed)* 2013;347.
22. Patterson CC, Dahlquist G, Harjutsalo V, et al. Early mortality in the EURODIAB population-based cohorts of type 1 diabetes diagnosed in childhood since 1989. *Diabetologia*. 2007; 50:2439-2442.
23. Skriverhaug T, Bangstad HJ, Stene LC, et al. Long-term mortality in a nationwide cohort of childhood-onset type 1 diabetic patients in Norway. *Diabetologia*. 2006; 49:298-305.
24. Reno CM, Daphna-Iken D, Chen YS, et al. Severe hypoglycemia induced lethal cardiac arrhythmias are mediated by sympathoadrenal activation. *Diabetes*. 2013; 62:3570-3581.
25. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care* 2010; 33: 1389–94.
26. Amiel SA, Aschner P, Childs B, Cryer PE, de Galan BE, Frier BM, Gonder-Frederick L, Heller SR, Jones T, Khunti K, Leiter LA. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2019 Mar 27.
27. Yogev Y, Ben-Haroush A, Chen R, Rosenn B, Hod M, Langer O. Diurnal glycemic profile in obese and normal weight nondiabetic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:949–953.
28. Ringholm L, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, Damm P, Mathiesen ER. Hypoglycaemia during pregnancy in women with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2012; 29:558–566.
29. Riviello C, Mello G, Jovanovic LG. Breastfeeding and the basal insulin requirement in type 1 diabetic women. *Endocr Pract* 2009; 15:187–193.
30. Joint British Diabetes Societies. The Hospital Management of Hypoglycaemia in Adults with Diabetes Mellitus, revised 3rd edition: February 2018 Available at: http://www.diabetologists-abcd.org.uk/JBDS/JBDS_HypoGuideline_FINAL_280218.pdf (accessed June 2019).
31. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019 Jan;42(Suppl 1):S61.
32. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34:795–800.
33. Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, et al.; Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359: 1464–1476.
34. Beck RW, Hirsch IB, Laffel L, et al.; Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1378– 1383.
35. Yeh H-C, Brown TT, Maruthur N, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. *Ann Intern Med* 2012; 157:336–347.
36. Choudhary P, Ramasamy S, Green L, et al. Real-time continuous glucose monitoring significantly reduces severe hypoglycemia in hypoglycemia-unaware patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36:4160–4162.
37. Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, Faber-Heinemann G, Guerra S, Waldenmaier D, Hermanns N. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2018 7;391(10128):1367-77.
38. Ceriello A, Monnier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018 Aug 13.
39. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S, Kollman C, Kruger D, McGill JB, Polonsky W, Toschi E. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adults with type 1 diabetes using insulin injections: the DIAMOND randomized clinical trial. *JAMA*. 2017 Jan 24;317(4):371-8.
40. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016 5;388(10057):2254-63.
41. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019 Jan;42(Suppl 1):S90.
42. Monami, M., Marchionni, N., & Mannucci, E Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes research and clinical practice*, 2008, 81.2: 184-189
43. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2009;11(4):372-378
44. Matsuhisa M, Koyama M, Cheng X, et al. New insulin glargine 300U/mL: glycemic control and hypoglycemia in Japanese people with T1DM (EDITIONJP1). *Diabetes*. 2014;63:LB22

45. Yki-Jarvinen H, Bergenstal R, Ziemien M, et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine100 Units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION2). *Diabetes Care*. 2014; 37:3235–3243.
46. Heller S, Buse J, Fisher M, et al. Insulin degludec, an ultra-long acting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with meal-time insulin aspart in type1diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet*. 2012; 379:1489–1497.
47. Garber AJ, King AB, DelPS, et al. Insulin degludec, an ultra-long acting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with meal time insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to target on-inferiority trial. *Lancet*. 2012; 379:1498–1507
48. Pedersen-Bjergaard U, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, et al. Effect of insulin analogues on risk of severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes prone to recurrent severe hypoglycaemia (HypoAna trial): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(7):553-561.
49. Perreault L, Rodbard H, Valentine V, Johnson E. Optimizing Fixed-Ratio Combination Therapy in Type 2 Diabetes. *Advances in therapy*. 2019 Feb 1;36(2):265-77.
50. Blumer, I., & Clement, M. Type 2 Diabetes, Hypoglycemia, and Basal Insulins: Ongoing Challenges. *Clinical Therapeutics*, 2016 1;39(8):S1-1
51. Gimenez M, Lara M, Conget I. Sustained efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes subjects with recurrent non-severe and severe hypoglycemia and hypoglycemia unawareness: a pilot study. *Diabetes Technol Ther* 2010;12(7):517-521
52. Fatourechi MM, Kudva YC, Murad MH, Elamin MB, Tabini CC, Montori VM. Clinical review: Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:729–740
53. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in type 1 diabetes: metaanalysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 2008; 25:765–774
54. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al.; ASPIRE In-Home Study Group. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013; 369:224–232
55. Little SA, Leelarathna L, Walkinshaw E, et al. Recovery of hypoglycemia awareness in long-standing type 1 diabetes: multi-center 2 x 2 factorial randomized controlled trial comparing insulin pump with multiple daily injections and continuous with conventional glucose self-monitoring (HypoCOMPASS). *Diabetes Care* 2014;37(8):2114e22.
56. Bekiari E, Kitsios K, Thabit H, Tauschmann M, Athanasiadou E, Karagiannis T, Haidich AB, Hovorka R, Tsapas A. Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *bmj*. 2018 Apr 18;361:k1310.
57. Leitão, C. B., Tharavanij, T., Cure, P., Pileggi, A., Baidal, D. A., Ricordi, C., Alejandro, R. (2008). Restoration of hypoglycemia awareness after islet transplantation. *Diabetes Care* 2008;31(11):2113-2115



ריבוד סיכונים:

ריבוד הסיכונים הוא מדד רציף הלוקח בחשבון את הגורמים הבאים:

- גיל
- יעד האיזון הגליקמי
- משך מחלת הסוכרת
- רמת המוגלובין מסוכרר
- תפקוד קוגניטיבי
- מספר מחלות רקע
- אי ספיקת כליות
- אי ספיקה כבדית
- מצב תזונתי
- חומרת היפוגליקמיות:
- סימפטומאטי או לא סימפטומאטי
- צורך בסיוע ו/או חסר נירולוגי
- תדירות היפוגליקמיות
- זמן התאוששות
- אפשרות לסיוע עצמי
- אפשרות לסיוע חיצוני
- סוג התרופה ההיפוגליקמית: אינסולין, סולפוניל אוריא, רפגליניד
- מספר התרופות ההיפוגליקמיות לסוכרת
- נוכחות/אי נוכחות סימנים מקדימים

הנחיות מעשיות:

כללי: הנחיות מעשיות לניהול החולה הסוכרתי מתבססות על שני גורמים עיקריים: קביעת יעד טיפולי גליקמי וריבוד סיכונים להיפוגליקמיות חמורות. השקלול של גורמים אלו קובע את היעד הסופי. ככלל, ככול שהחולה מבוגר יותר, לוקה בתדירות גבוה יותר של היפוגליקמיות חמורות ובמיוחד ללא סימנים מקדימים ונעדר יכולת מעשית לסיוע עצמי או חיצוני יש לקבוע יעד גליקמי גבוה יותר ולנקוט בפעולות מניעה של היפוגליקמיות

נקודות להתערבות:

- העלאת יעד גליקמי
- הפסקת/הפחתת טיפול תרופתי בתרופות היפוגליקמיות ו/או מעבר לתרופות שאינן גורמות להיפוגליקמיה
- הפחתת מינון תרופות לסוכרת
- הדרכה אינטנסיבית
- אמצעי עזר:

- ✓ זריקת גלוקגון
- ✓ פחמימות זמינות
- ✓ סביבה תומכת
- ✓ ניטור : עצמי, סנסור
- ✓ לומדה לזיהוי וטיפול בהיפוגליקמיה



היפוגליקמיה: קווי הנחיה לזיהוי ומניעה

כתבו פרופ' מיכה רפפורט², ד"ר אילנה הרמן³,
ד"ר גוזאל זינגר⁴, ד"ר שלומית קורן², ד"ר דרור קנטרל^{1,2}, גילה לביא²
מחלקה פנימית ג' והשרות לסוכרת² מרכז רפואי אסף הרופא צריפין מסונף לבית הספר
לרפואה אוני' ת"א, מחלקה פנימית ג'³ מרכז רפואי סורוקה מסונף לבית ספר לרפואה אוני' בן
גוריון, מכון אנדוקריני⁴ מרכז רפואי רבין מסונף לבית הספר לרפואה אוני' ת"א

כללי:

היפוגליקמיה ובמיוחד היפוגליקמיה חמורה עלולה לגרום תחלואה קשה ואף תמותה בחולי
סוכרת מטופלים תרופתית ומהווה מכשול משמעותי לאיזון סוכרת. מכיוון שכך, קבלת מידע
באשר לנוכחות היפוגליקמיה וחומרתה והערכת הסיכון להיפוגליקמיה עתידית הן פן מהותי
בטיפול והמעקב השוטף אחר החולה הסוכרתי.

קביעת מידת הסיכון להיפוגליקמיה משמעותית חייבת להיות חלק בלתי נפרד מקביעת
יעדי הטיפול בכל חולה סוכרתי, בכל פעם שמחליטים על מתן טיפול תרופתי העשוי לגרום
להיפוגליקמיה ובמהלך המעקב.

מטרות:

- ✓ יצירת נוהל פשוט ומעשי להערכת סיכון להיפוגליקמיה שמהווה חלק מארגז הכלים של צוות המטפל בסוכרת
- ✓ הטמעת נוהל מחייב להערכה תקופתית של הסיכון להיפוגליקמיה
- ✓ קביעת הגדרות וריבוד מידת הסיכון להיפוגליקמיה
- ✓ הנחיות לפעילות התערבותית/מניעתית בהתאמה לריבוד סיכונים



שאלון ריבוד הסיכון לפתח היפוגליקמיה:

ניקוד:

1. גיל
 - $70 \leq$ ניקוד 1
 - $80 \leq$ ניקוד 2
2. היפו חמור* בשנה אחרונה - ניקוד 3
3. Frail adult - ניקוד 1
4. אין אפשרות לסייע חיצוני - ניקוד 1
5. אין אפשרות לסייע עצמי - ניקוד 1
6. העדר סימנים מקדימים - ניקוד 3
7. איזון ממוצע** נוכחי נמוך מידי בהתאמה למאפייני החולה - ניקוד 2
8. חוסר תובנה/שיתוף פעולה - ניקוד 1
9. שימוש בתרופות היפוגליקמיות (אינסולין, סולפוניל-אוריאה, רפגליניד):
 - א. אינסולין - ניקוד 1
 - ב. ריבוי זריקות אינסולין - ניקוד 2
 - ג. סולפוניל אוריאה - ניקוד 2
 - ד. רפגליניד - ניקוד 1
 - ה. ריבוי (<1) תרופות היפוגליקמיות - ניקוד 2
10. ירידה קוגניטיבית - ניקוד 1
11. שתית יתר של אלכוהול - ניקוד 1
12. אי ספיקת כליות - ($eGFR \leq 40 \text{ml/min}/1.73\text{m}$) - ניקוד 1
13. אי ספיקת כבד - ניקוד 1

סיכון נמוך ≥ 3 - ניהול וטיפול ללא שינוי הערכה תקופתית חוזרת
סיכון בינוני 10-5 - שינוי בניהול וטיפול והערכה חוזרת בביקורת תקופתית הקרובה
סיכון חמור 20-11 - שינוי מיידי בניהול וטיפול ומעקב רציף צמוד אחר מניעת היפוגליקמיה



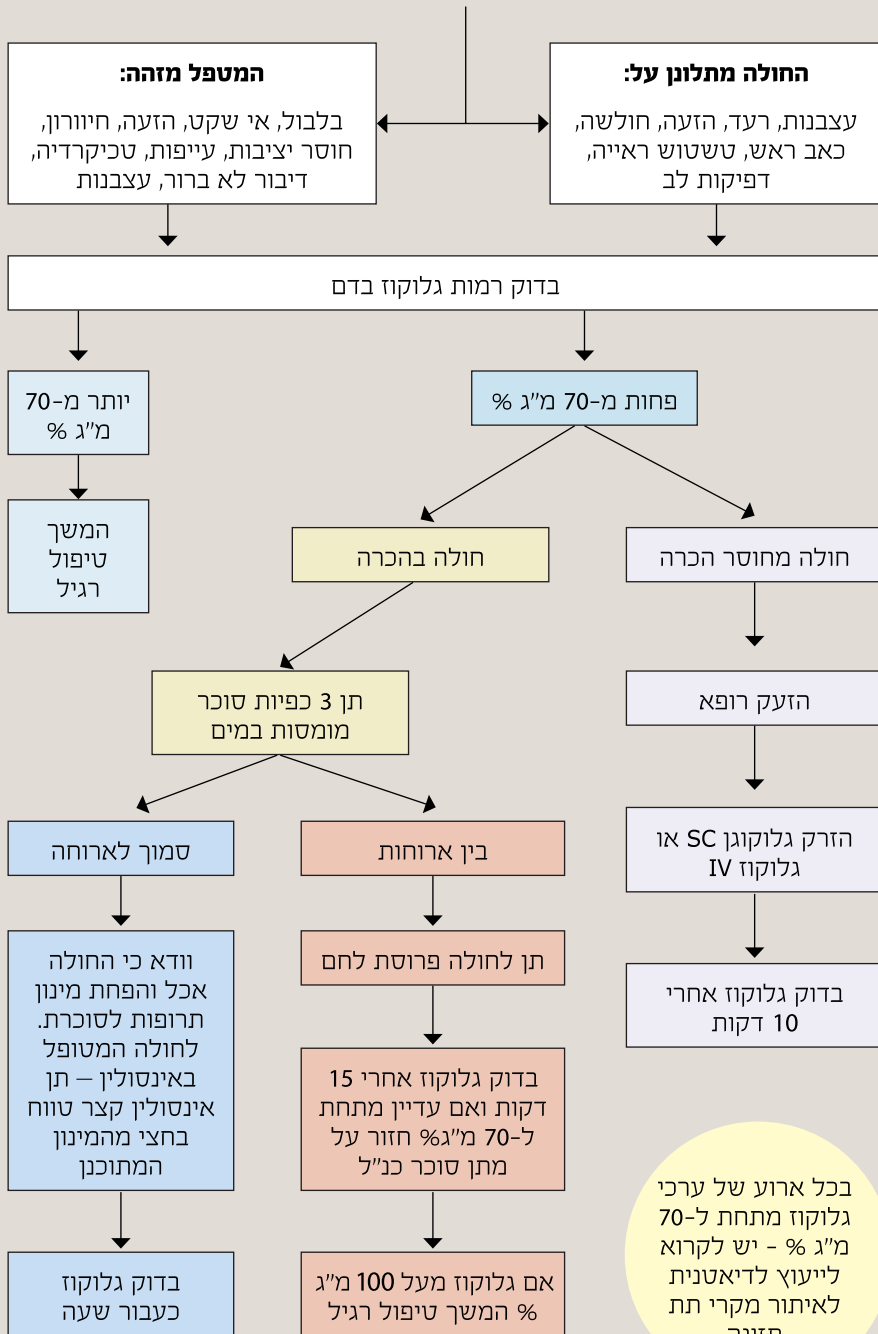
הופק באדיבות: האגודה הישראלית לסוכרת

סאי 2015



* היפו חמור מוגדר כנכחות חסר נירולוגי ו/או צורך בסייע חיצוני
 ** לפי ערך HbA1c או לפי ערכי סוכר בצום או לאחר ארוחה בעקומות סוכר ביתיות.

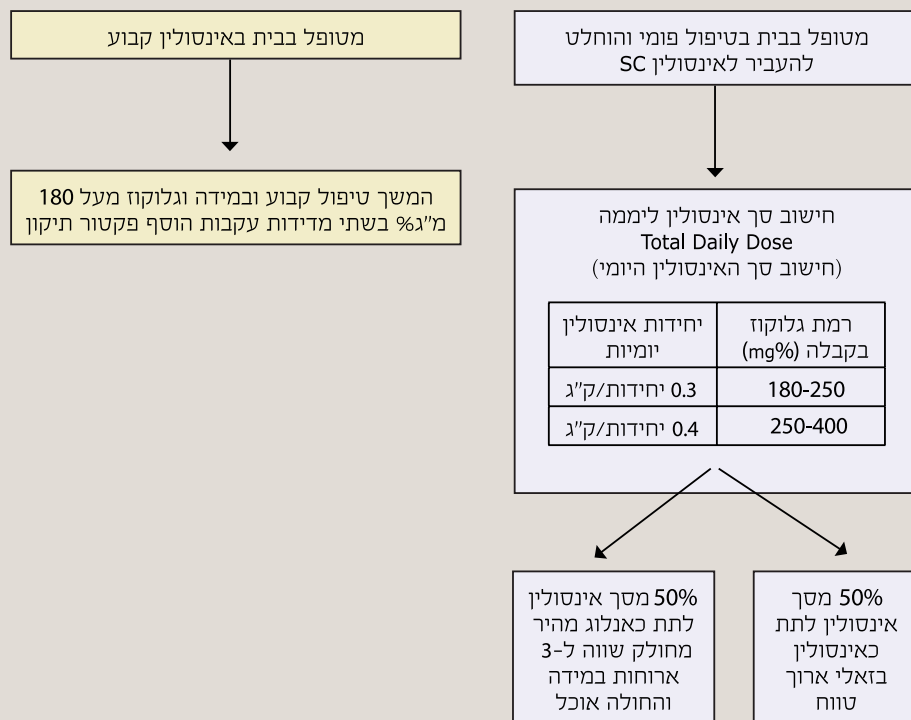
יש חשד להיפוגלקמיה אם:



* באירועים חוזרים בצע הערכה חוזרת רפואית ותזונתית של החולה

א. מקרים בהם נעביר חולה לטיפול אינסולין בשיטת בזל/בולוס

1	חולה לא יציב מבחינה המודינמית, נשימתית, תזונתית.
2	חולה עם רמת סוכר התחלתית מעל 300 מג%
3	חולה עם שתי רמות סוכר עוקבות מעל 180 מג%
4	חולה שמטופל באינסולין מעורב



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

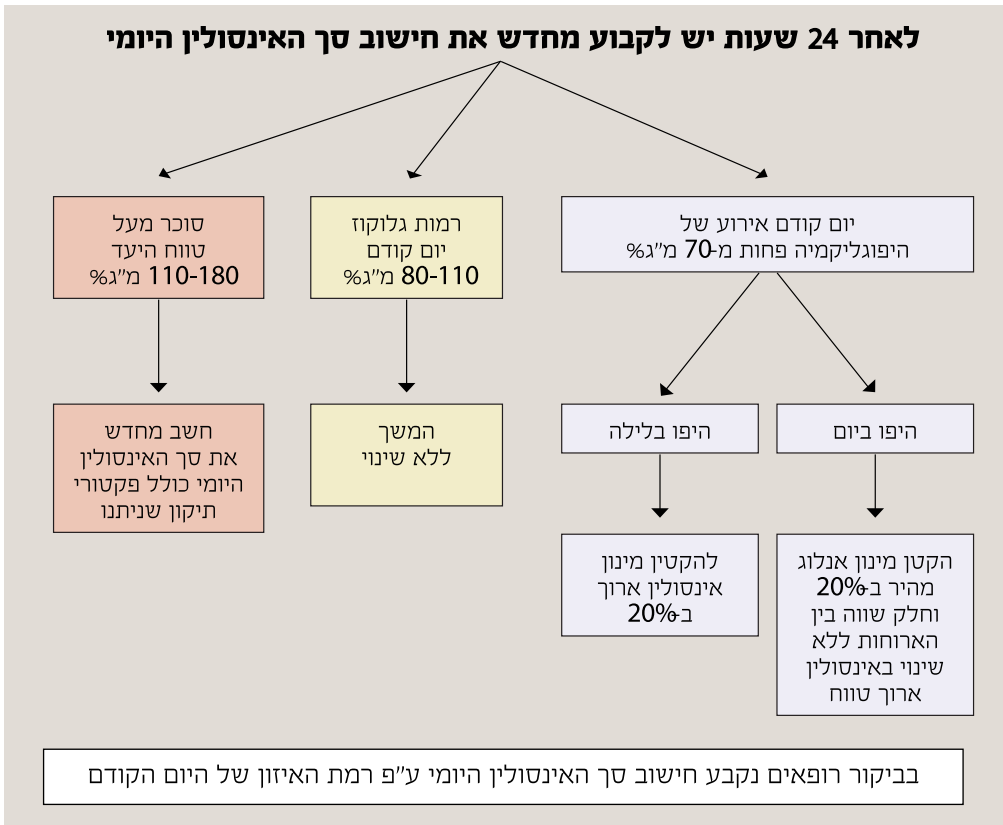
הוראת פקטור תיקון

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

נכתב על ידי ד"ר דרור דיקר, ד"ר ג'ואל זינגר, ד"ר אילנה הרמן בהם, פרופ' חוליו ויינשטיין, פרופ' מיכה רפופורט, ד"ר ענת צור ופרופ' גיל לינבוכין, ההסתדרות הרפואית בישראל, המכון לאיכות ברפואה, נובמבר 2016

TPN	הזנה בזונדה	חולה בצום	חולה מטופל בסטרואידים
<p>יש להוסיף את סך המנה היומית - חישוב סך האינסולין היומי - לתוך TPN</p>	<p>אם הזנה רציפה ל-24 שעות ביממה – מתן האינסולין יהיה כל חישוב סך האינסולין היומי או כאינסולין בזאלי ארוך טווח או במתן IV</p> <p>אם הזנה הינה בבולוסיס – יש לתת אינסולין בשיטת Basal Bolus</p>	<p>המשך אינסולין בזאלי (ארוך טווח) במידה ויש צורך באינסולין מהיר יש להשתמש בפקטור תיקון בלבד</p>	<p>להתחיל אינסולין 0.5-0.7 יח' לק"ג</p>
<p>בחולים עם המוגלובין מסוכרר מעל 9% אשר אינם מגיעים לערכי היעד בזמן האשפוז יש לשקול יעוץ רופא סוכרת טרם השחרור</p>			

הערכה לאחר 24 שעות



חשוב לזכור - היפוגליקמיה בסוכרת

1. היפוגליקמיה הינה סיבוך שכיח בחולים עם סוכרת, בעיקר באלה המטופלים באינסולין, או בתרופות ממשפחת הסולפונילאוריאה או הגלינידים.
2. הסיכון להיפוגליקמיה בסוכרת עולה בנוכחות אי ספיקת כליות.
3. פגיעה במנגנוני ההגנה מפני היפוגליקמיה וחוסר מודעות להיפוגליקמיה מהווים גורמי סיכון עיקריים להיפוגליקמיה קשה.
4. אירועי היפוגליקמיה כרוכים בתחלואה גופנית ופסיכולוגית, ובמקרים קשים מאוד עלולים לגרום לתמותה.
5. החשש מהיפוגליקמיה מהווה בפני עצמו מחסום שפוגע ביכולת המטופל להגיע לאיזון טוב של הסוכרת.
6. על מנת למנוע היפוגליקמיה יש להשקיע מאמץ רב בהדרכה בנוגע לגורמי סיכון, סימנים מקדימים וטיפול בהיפוגליקמיה בשלב מוקדם, תוך קביעת יעדי איזון מותאמים אישית.

הנחיות לצום לחולה הסוכרתי

פרופ' נעים שחאדה, ד"ר ריאד מחאמיז, 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 לידידה 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 בנזק 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, בעיז, 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 לידידה 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 בעקב בשל 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 לאיון 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 עברו 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 ייועץ בסמכות הרבנית המקובלת עליו^{10,11}. על הרופא והמטופל להגיע יחד להבנה אם ובאיזו מידה פרוטוקול הצום המומלץ לחולה יגרום לעלייה בתדירות הבדיקות בכדי שיוכל לשאול שאלת רב מושכלת.

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 ממוגן, 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"מ² 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 4-2 שעות, הפחתה של רמות האינסולין המהיר בזמן הסעודה המפסקת, הפסקת הצום במקרה של היפוגליקמיה (>80 מ"מ²) או היפרגליקמיה (<250 מ"מ² במשך מס' שעות ולא יורד למרות אינסולין קצר טווח) קיצוניים או במקרה של הרגשה כללית רעה¹⁴. יש אשר חלקו על פרוטוקול זה מאחר שהוא דורש עלייה משמעותית בתדירות בדיקות הסוכר אותן מבצע החולה וחשש מהכנסת החולה לספק פיקוח נפש¹⁴. בנוסף, לגבי ערכי הסף המוצעים יש אשר המליצו לשאוף להתאים את ערך הסף הנמוך למטופל בין 70-90 מ"מ²¹⁵. 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 או פרנאדאז	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 הנחייה עבור חולים בזמן הרמדאן ואנו נסכם כאן בקצרה¹⁷⁻¹⁹.

הנחיות כלליות

* הרופא הוא הגורם המוסמך לאשר לחולה הסוכרת לצום את צום הרמדאן: הרופא יזום 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 למיננים 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, התקף 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 גלונית קשה (כבד, כליות, לב, ריאות, יל"ד לא מאוזן), חולה המטופל בסולפונילאוריאה או אינסולין ומתגרר לברדו.

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

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

- טיפול בסולפונילאוריאה בלבד: הורדת מינן הסולפונילאוריאה ל-75% כמפורט מעלה. יש לשקול במידת האפשר את החלפת הטיפול בסולפונילאוריאה בטיפול ב-DPP-4i.
- טיפול במטפורמין ובנובוטרם: המשך טיפול במטפורמין. החולה יקבל נובוטרם לפני אפטאר (מינן רגיל) ולפני סחור (חצי מינן). אם קיימת נטייה להיפיר, יופסק הטיפול בנובוטרם ויוחלף ל-DPP-4i.
- מטופלים עם אנאלוג GLP-1: המשך טיפול ללא שינוי (ההזרקות יהיו בזמן אפטאר ו/או 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 אקרו: 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 במלויה 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 במלויה 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 דיזותאיוד 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 מינן האינסולין הזואלי ב-20%. מומלץ לעשות טיטרציה של מינן 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 בנדון:

1. הפחתת המינן היומי של האינסולין ב-20%-30%.
 2. העלאת המינן לפני ארוחת אפטאר והורדת המינן לפני ארוחת סחור.
 3. צורך בטיטרציה של מינן האינסולין בהתאם לשתי תחנות עיקריות: 2-3 שעות לאחר אפטאר, לטיטרציה של מינן האינסולין לפני אפטאר ובמשך יום הצום בשעות הצהריים, לטיטרציה של מינן 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 מינן אינסולין 2-3 ימים לפני רמדאן) עם תוספת של אינסולין מהיר פעולה כמו נוברפיד, 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 ריאד מחאמיד, רופא בכיר במח' פנימית ה 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; מידות ושיעורי תורה עמ' רעב; שם שדמ-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. מדרין לחולי סוכרת ביום הכיפורים. דר. יוסף קליינמן, 2009
17. Al-Arouj M, Assaad-Khalil S, Buse J, Fahdil 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 glicimepiride 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.

השתלת איי לבלב בסוכרת

פרופ' גיל ליבוביץ'

סוכרת מסוג 1 נרממת על ידי התליך דלקתי אוטואימוני, הגורם למוות של תאי הבטא באיי לנגרהנס בלבלב. התהליך גורם ליירידה מתמשכת במסת תאי הבטא ולאחר אבחון המחלה החולה תלוי במתן אינסולין חיצוני על מנת לשרוד. טכנולוגיות הטיפול בסוכרת התקדמו מאוד בשנים האחרונות וחל שיפור ביכולת החולה להגיע לאיזון טוב של ערכי הסוכר. למרות זאת, התלות במתן אינסולין חיצוני נותרה בעינה. הטיפול יקר לחולה ולמערכת הבריאות, כרוך בכאב ומגביר את הסיכון לאירועים של היפוגליקמיה. בנוסף, טיפול אינטנסיבי באינסולין מקטין את הסיכון להתפתחות סיבוכים מאוחרים בכלי הדם הקטנים (מיקרוסקולריים) והגדולים (מאקרוסקולריים), אך לא מונע זאת לחלוטין.^{2,1}

באופן תיאורטי, ניתן להביא לריפוי של סוכרת מסוג 1 על ידי החלפת תאי הבטא שניזוקו בתאים חדשים שיפרישו אינסולין בתגובה לגירוי גלוקו. טיפול מסוג זה מאפשר בקרה פיזיולוגית של הפרשת אינסולין, לכן צפוי לאפשר איזון טוב יותר וייתכן שאף נורמליזציה מלאה של רמות הסוכר ללא סיכון להיפוגליקמיה, בהשוואה לטיפול בזריקות אינסולין. השתלת לבלב מתבצעת בהצלחה ב-20 השנים האחרונות ובחלק מהמקרים מאפשרות איזון רמות הסוכר תקופה ארוכה, ללא צורך במתן אינסולין.³ ממצאים אלה מהווים הוכחה עקרונית שריפוי סוכרת על ידי השתלת תאי בטא הוא אפשרי. עם זאת, איי הבלבל מהווים 1%-2% מהמסה הכוללת של הבלבל והחלק האקסוקריני של הבלבל המושתל אינו דרוש לחולה לגרום לסיבוכים. השתלת איבר שלם הינה פרוצדורה ניתוחית גדולה עם סיבוכים לא מעטים, לכן הטיפול אינו מתאים למרבית חולי הסוכרת.

השתלת איי לבלב מתבצעת על ידי עיכול אנימתי של לבלב, שהתקבל מתרומת איברים, בידוד איי לנגרהנס, ולאחר מכן הזרקתם לווריד הפורטלי או לאתר אחר בגוף החולה בפרוצדורה מיני-פולשנית (Minimally invasive). האיים נקלטים באתר ההשתלה (engraftment) ולאחר מכן מפרישים אינסולין בתגובה לגירוי פיזיולוגי. כאבי גישה זו נחשב Paul Lacy, שהיה הראשון שהראה שהשתלה של איי לבלב לכבר מאפשרת ריפוי סוכרת בחיות מעבדה.⁴ בשנת 1980 הצליחו Najarian ו-Sutherland למנוע התפתחות סוכרת בחולים שעברו כריתת לבלב כתוצאה מפנקאטיטיס כרונית כואבת, על ידי השתלה עצמית של איי הבלבל שברדו מהבלבל שונכר.⁵ לעומת זאת, השתלת איי לבלב מתורם נכשלו בחולים עם סוכרת מסוג 1 במרבית המקרים. פריצת דרך בתחום התרחשה בשנת 2000, או פורסמה עבודה חלוצית על ידי Shapiro וחבריו מאוניברסיטת Edmonton, שהראו שהשתלת איי לבלב בסוכרת מסוג 1 אפשרה איזון סוכר קרוב לתקין, ללא צורך במתן אינסולין עד שנה לאחר ההשתלה.⁶ המפתח להצלחה היה השתלת מספר גדול של איי לבלב ושימוש בפרוטוקול ייחודי למניעת דחייה ללא שימוש בסטרואידים. הצלחה זו יצרה תקווה שניתן לרפא סוכרת על ידי השתלת תאי בטא ושטיפול זה יהפוך זמין לחולים רבים. בעשור האחרון בוצעו השתלות רבות ברחבי העולם. בסקירה זו אתייחס להתקדמות שחלה בשנים האחרונות בהשתלת איי לבלב וכן למכשולים המרכזיים המונעים שימוש רחב בגישה זו.

בחירת החולים להשתלה

טיפול בהשתלת איי לבלב מתבצע בחולים מעטים עם סוכרת מסוג 1 עקב מחסור באיברים לצורך השתלה וכן עקב תלות החולה שעובר השתלה בתרופות שגורמות לדיכוי מערכת החיסון. בנוסף, העלויות הכרוכות בהקמת מרכז המתמחה בהפקת איי לבלב ובתהליך הפקת איי הבלבל וההשתלה גבוהות מאוד. ההתוויה העיקרית להשתלת איי לבלב הינה אירועים חוזרים של היפוגליקמיה קשה עם תנודות חדות בערכי הסוכר, במיוחד אם החולים אינם חשים בתסמינים של היפוגליקמיה (Hypoglycemia unawareness). הפניה להשתלה בהתוויה זו צריכה להתבצע רק לאחר שנעשה ניסיון מאומן למנוע את אירועי היפוגליקמיה. קבוצה נוספת הינה של חולים העוברים השתלת כליה חזקה וממילא לטיפול מדכא חיסון למניעת דחיית הכליה המושתלת. קבוצה שלישית הינה חולים המפתחים סיבוכים מיקרוסקולריים קשים באופן מהיר. נורמליזציה של רמות הסוכר בחולים אלה עשויה לעצור את ההתקדמות המהירה של סיבוכי המחלה.

כיצד מגדירים השתלת לבלב מוצלחת?

המטרה הראשונית של השתלת איי לבלב הינה נורמליזציה מלאה של רמות הסוכר ומניעת הצורך בזריקות אינסולין. המטרות המשניות הן מניעת אירועים תכופים של היפוגליקמיה, שיפור האיזון המטבולי, מניעת סיבוכים וסקולריים ושיפור באיכות חיי החולה. היעד של מניעת תלות באינסולין לאורך זמן קשה מאוד להשגה. חולים עם תפקוד חלקי של

איי הלב לב המושתלים מפרישים אינסולין, אך זקוקים לתוספת תרופות להורדת הסוכר ולעיתים גם אינסולין. למרות זאת, תפקוד חלקי של תאי הבטא מאפשר שיפור באיזון המטבולי של החולים והפחתה ניכרת בתדירות האירועים של היפוגליקמיה קשה⁷. מרבית הרופאים שעוסקים בהשתלת איי לבלב מתייחסים למניעת היפוגליקמיה קשה וחזרה של תחושת היפוגליקמיה (Hypoglycemia awareness) כהצלחה.

מהן התוצאות של השתלת איי לבלב?

השתלת איי לבלב עברה שינויים רבים בעשור האחרון עם שיפור מתמיד בתוצאות⁸. הפרוטוקול המקורי שפותח על ידי הקבוצה של Shapiro וזכה לכינוי Edmonton protocol כלל השתלת איי לבלב מ-2-3 תורמים לכל חולה. האיים הזרוקו לחולה במספר פרוצדורות ונורמליזציה של רמות הסוכר התקבלה רק כאשר החולה קיבל מספר גדול של איי לבלב (מספר כולל < 6,000 איי לבלב/ק"ג משקל גוף). הטיפול למניעת דחייה כלל רפמיצין (Sirolimus), מינון נמוך של Tacrolimus והזרקת נוגדנים כנגד interleukin (IL-2). שבעת החולים הראשונים שעברו השתלה לפי פרוטוקול זה היו מאוזנים ללא צורך באינסולין במעקב ממוצע של 11 חודשים⁹. בשנת 2005 התפרסמה עבודה שסיכמה את תוצאות ההשתלה בקבוצה גדולה יותר של 65 חולים עם מעקב של עד 5 שנים לאחר ההשתלה. אי-התלות באינסולין הייתה 69% לאחר שנה, 37% לאחר שנתיים ו-7.5% לאחר 5 שנים¹⁰. לעומת זאת, הפרשה אנדוגנית של אינסולין נצפתה בסביבות 80% מהחולים, עדות לכך שבתום המחקר השתל תפקוד באופן חלקי, אך אינו מסוגל להפריש כמות מספיקה של אינסולין לצורך נורמליזציה של רמות הסוכר. בשנים האחרונות חל שיפור בשיעור ההצלחה של השתלת איי לבלב ומספר מרכזים דיווחו על חוסר תלות באינסולין בכ-50% מהחולים 5 שנים לאחר ההשתלה⁸. ממצאים אלה דומים לתוצאות השתלת לבלב שלם. השיפור בתוצאות נובע, ככל הנראה, מבדיקה קפדנית יותר של חיות תאי הבטא ויכולתם להפריש אינסולין לאחר הליך הבידוד, שיפורים טכניים בפרוצדורת ההשתלה עצמה ושינויים בפרוטוקולים למניעת דחייה. נעשה שימוש גדול יותר בטיפול לסילוק תאי T (T-cell depletion) וכן בנוגדנים כנגד (TNF- α etanercept), המקטין את הסיכון לדחייה (The Collaborative Islet Transplantation Registry [CITR] 2013 Annual Report). הצלחת השתלת איי לבלב לאחר השתלת כליה דומה לזו של השתלת איי לבלב לבד. גורמים המשפיעים לטובה על הסיכוי להצלחת ההשתלה הינם: גיל חולה גדול מ-35 שנה, צריכה נמוכה של אינסולין ואיזון סוכרת טוב יותר טרם ההשתלה הראשונה, קרבה של המרכז בו מתבצע בידוד איי הלב לב לזה בו מתבצעת ההשתלה וניסיון רב בביצוע השתלות במרכז בו מתבצעת ההשתלה (The Collaborative Islet Transplantation Registry [CITR] 2013 Annual Report).

השפעה על סיבוכים וסקולריים, איכות החיים ותמותה

השתלת איי לבלב נמצאת בתסמיך לשיפור או ייצוב סיבוכים מיקרוסקולריים (נירופתיה, רטינופתיה ונפרופתיה) ושל תוצאים קרדיוסקולריים¹⁰. עבודה פרוספקטיבית בודדת השוותה את שיעור הופעת הסיבוכים בקבוצה של חולים לפני ואחרי השתלת איי לבלב⁹. נמצא, שההשתלה גרמה לשיפור באיזון ערכי הסוכר וכתוצאה מכך לעיצירת התקדמות רטינופתיה והתדרדרות תפקוד הכליות בהשוואה לטיפול אינטנסיבי באינסולין. בנוסף, נמצא שההשתלת איי לבלב וירידה בהיארעות היפוגליקמיה גורמת לשיפור ניכר באיכות החיים של החולים המושתלים¹¹. חשוב להדגיש שהחולים שעוברים השתלה סובלים מאיזון לקוי ביותר עם תנודתיות גדולה של ערכי הסוכר, סיכון גבוה לסיבוכים ואיכות חיים ירודה. כלומר, מדובר בקבוצה נבחרת של חולים שאינה מייצגת את כלל החולים עם סוכרת מסוג 1. אין עבודות פרוספקטיביות מבוקרות באוכלוסייה הכללית של חולים עם סוכרת מסוג 1, המשוות טיפול אינטנסיבי באינסולין להשתלת איי לבלב מבחינת איכות החיים והסיכון לסיבוכים וסקולריים. מספר ההשתלות שבוצעו עד כה ברחבי העולם קטן יחסית ומשך המעקב קצר, לכן לא ניתן לקבוע מה ההשפעה של השתלת איי לבלב על תמותת החולים.

מהם הגורמים המשפיעים על מידת ההצלחה של השתלת איי לבלב? גורמים המשפיעים על תפקוד השתל סביב ההשתלה

תהליך בידוד איי הלב לב וההשתלה מלווה באובדן תפקוד מרבית תאי הבטא המושתלים; ההערכה היא ש-60%-80% מתאי הבטא מתים, או סובלים מפגיעה תפקודית לאחר ההשתלה^{8,12,13}. קיימים גורמים רבים המשפיעים על כמות איי הלב לב המופקים, איכותם, ויכולתם להפריש אינסולין. תהליך בידוד איי הלב לב עלול לגרום לנזק ופוטנציאל כתוצאה מעיכול-יתר אנזימטי והיפוקסיה. גם אם הנוק חלקי והתא שורד את התהליך, תיתכן פגיעה בתפקודו וביכולתו להפריש אינסולין. בהשתלה עצמה נוצר מגע בין איי הלב לב המושתלים ומרכיבי דם בוודי הפורטלי וכתוצאה מכך

ניתכן התפתחות תגובה דלקתית מיידי (Immediate blood mediated inflammatory response), העלולה לגרום להרס האיים המושטלים. במרבית המקרים לא מושגת נורמליזציה של רמות הסוכר לאחר ההשתלה הראשונה, לכן איי הבלבב המושטלים חשופים להיפרגליקמיה. ערכי סוכר גבוהים עלולים לגרום לפגיעה נוספת בתפקוד תאי הבטא, בתהליך שנקרא Glucotoxicity. וסקולריזציה של איי הבלבב המושטלים מתפתחת במשך מספר שבועות, לכן תיתכן פגיעה איסכמית עם נזק היפוקסי לאיי הבלבב בתקופה הראשונה שלאחר ההשתלה. גורמים נוספים העלולים לגרום נזק לאיי הבלבב המושטלים הינם דלקת וטרומבוזיס. ניתן למנוע חלקית את הכשל הראשוני של איי הבלבב המושטלים, למשל על ידי מתן הפריין סביב ההשתלה¹⁴. טיפול זה אפשר נורמליזציה של רמות הסוכר גם לאחר השתלה מתורם בודד.

גורמים המשפיעים על תפקוד איי הבלבב לאחר השתלה

גורמים שונים עלולים לגרום לפגיעה בתפקוד השתל גם אם תאי הבטא שרדו את תהליך ההשתלה ונקלטו. ירידה במסת תאי הבטא יכולה להיגרם כתוצאה מדחייה חריפה או כרונית או עקב תגובה אוטואימונית כנגד תאי הבטא המושטלים. חלק מהתרופות הניתנות למניעת דחייה מזיקות לתאי בטא וגורמות לעיכוב הפרשת אינסולין, חלוקת תאי בטא והגברת תמותת התאים^{15,16}. יתר על כן, ריכוז התרופות במערכת הפורטלית גבוה מאשר בכלי דם היקפיים, דבר העלול להחמיר את הסיכון לפגיעה באיים המושטלים. קיים ניסיון לעבור לפרוטוקולים עם שימוש בתרופות מדכאות חיסון אשר אינן גורמות לפגיעה בתאי הבטא. גם הריכוז של גורמים מטבולים דוגמת גלוקוז עשוי להיות גבוה במיוחד במערכת הפורטלית ועלול לחשוף את תאי הבטא לפגיעה מטבולית מתמשכת. לאור זאת, קיימת חשיבות רבה באיזון מטבולי קפדני לאחר ההשתלה על מנת למנוע נזק שנגרם מחשיפה לרמות גבוהות של גלוקוז וחומצות שומן. ייתכן מאוד שהכבד אינו האתר האידיאלי להשתלת איי הבלבב ואתרים חלופיים נבדקים במסגרת מחקר¹⁷.

סיבוכים אפשריים של השתלת איי הבלבב

הסיבוכים המוקדמים לאחר השתלת איי הבלבב קשורים בפרוצדורה עצמה ושכיחותם משתנה בהתאם לניסיון של מרכז ההשתלות בביצוע השתלות איי הבלבב. נתונים של ה-CITR (Collaborative Islet Transplantation Registry) הראו ששכיחות דם כבדי הייתה 6% ובמרבית המקרים לא היה צורך בהתערבות ניתוחית. טרומבוזיס של הווריד הפורטלי הופיע ב-2% מהמקרים. עיקר הבעיה הינה הסיבוכים לטווח ארוך, הנובעים מהטיפול בתרופות מדכאות חיסון. קיימת עלייה בסיכון לזיהומים ולממאירות, בעיקר גידולי עור ומחלות לימפופרוליפרטיביות. חלק מהתרופות, בעיקר מעכבי Calcineurin דוגמת Tacrolimus, עלולות לגרום נזק לכליה ועלולה להיות לכך השפעה שלילית במיוחד בחולים הסובלים מנפרופתיה סוכרתית.

מכשולים עיקריים העומדים בפני השתלת איי הבלבב

שתי הבעיות המרכזיות המונעות את הפיכת השתלת איי הבלבב לטיפול שגרתי בסוכרת מסוג 1 הן: 1. כמות מוגבלת של בלבלים לצורך השתלה, שלא תוכל לתת מענה למיליוני חולי סוכרת ברחבי העולם. בעיה זו לא תבוא על פתרונה גם אם יחול שיפור ניכר ביכולת לשמור את תפקוד איי הבלבב בתהליך בידוד האיים ולאחר פרוצדורת ההשתלה; 2. הצורך בטיפול בתרופות מדכאות חיסון אשר עלולות לגרום לתופעות לוואי קשות. מחקר רב מתנהל בניסיון לפתח מקורות לא מתכלים של תאי בטא לצורך השתלה. בעלי חיים דוגמת חזירים עשויים להיות מקור כמעט בלתי מוגבל של איי הבלבב להשתלה¹⁸. עם זאת, השתלת איי הבלבב מחיה עלולה לגרום לתגובה אימונית כנגד אנטיגנים זרים שמקורם בחיה (Xenorejection) ותיתכן גם העברה של זיהומים מחיה לאדם. מקורות אפשריים אחרים הינם תאי גזע עובריים או מרקמות בוגרות. השימוש בתאי גזע מרקמות בוגרות עשוי לאפשר שימוש בתאים שמקורם בחולה עצמו ללא צורך בתרופות מדכאות חיסון. בשנים האחרונות חלה התקדמות ביכולת להשרות התמיינות תאי גזע לתאים מייצרי אינסולין¹⁹, אך יש צורך בפתרון בעיות רבות הקשורות ביעילות והידירות תהליך ההתמיינות ובנושאי בטיחות, לפני שניתן יהיה לשקול שימוש בתאי גזע לטיפול בסוכרת.

מאמץ מחקרי גדול מוקדש לפיתוח טיפולים מונעי דחייה שיהיו "ידידותיים" יותר לחולה מבחינת תופעות הלוואי והפגיעה בתאי הבטא. עם זאת, תרופות נוגדות דחייה אינן ספציפיות, השפעתן על תפקוד מערכת החיסון גדולה ויש צורך בלקיחתן לאחר ההשתלה למשך כל חי החולה. הרחבת השימוש בהשתלת איי הבלבב תדרוש פיתוח גישות חדשות שישירו סבילות (Tolerance) של מערכת החיסון לשתל, ללא צורך במתן קבוע של תרופות הגורמות לדיכוי חיסוני. נכון להיום, יעד חשוב זה עדיין אינו אפשרי.

מה עלי לומר למטופל השואל על השתלת איי לבלב?

השתלת איי לבלב מסייעת לקבוצה קטנה של חולים עם סוכרת מסוג 1, הסובלים מתנודות קיצוניות ברמות הסוכר עם אירועים חוזרים של היפוגליקמיה קשה או כאשר החולה זקוק להשתלת כליה. בקבוצה זו הטיפול הביא לשיפור באיזון הסוכר, להקטנה בתדירות אירועי היפוגליקמיה ובהתקדמות סיבוכי המחלה. עם זאת, במרבית המקרים יש צורך בחידוש הטיפול באינסולין לאורך זמן, גם אם ההשתלה הייתה מוצלחת. בשנים האחרונות חל שיפור בתוצאות, אם כי ההשפעות לטווח ארוך אינן ידועות. ביצוע ההשתלה דורש טיפול בתרופות הגורמות לדיכוי מערכת החיסון לכל החיים וכרוך בתופעות לוואי וסיכונים לא מעטים. למרות אי הנהיגות, במרבית המקרים טיפול באינסולין בטוח יותר מאשר טיפול ממושך בתרופות מסוג זה. בחולים הסובלים מבעיה של היפוגליקמיה חוזרת יש לעשות כל מאמץ למנוע את אותם אירועים תוך שימוש בגישה שמרנית, כולל התייעצות וטיפול במסגרת מרפאת מומחים לסוכרת. נכון להיום השתלת איי לבלב אינן מתבצעות במדינת ישראל.

סיכום

בעשור האחרון חלה התקדמות רבה בתחום השתלות איי לבלב עם שיפור הדרגתי בתוצאות. יש צורך בפיתוח גישות חדשות לפיתרון המחסור באיי לבלב ולמניעת הצורך בטיפול ממושך בתרופות הגורמות לדיכוי חיסוני. השגת יעדים אלה חיונית על מנת שהשתלת איי לבלב תהפוך לטיפול זמין, יעיל ובטוח בסוכרת מסוג 1.

פרופ' גיל ליבוביץ', מנהל יחידת הסוכרת, השירות לאנדוקרינולוגיה, האגף הפנימי, המרכז הרפואי האוניברסיטאי הדסה עין כרם, ירושלים

1. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 329:977-986, 1993
2. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353:2643-2653, 2005
3. Robertson RP, Davis C, Larsen J, Stratta R, Sutherland DE: Pancreas and islet transplantation in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 29:935, 2006
4. Ballinger WF, Lacy PE: Transplantation of intact pancreatic islets in rats. *Surgery* 72:175-186, 1972
5. Najarian JS, Sutherland DE, Baumgartner D, Burke B, Rynasiewicz JJ, Matas AJ, Goetz FC: Total or near total pancreatectomy and islet autotransplantation for treatment of chronic pancreatitis. *Ann Surg* 192:526-542, 1980
6. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbitt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV: Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 343:230-238, 2000
7. Ryan EA, Paty BW, Senior PA, Bigam D, Alfadhli E, Kneteman NM, Lakey JR, Shapiro AM: Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes* 54:2060-2069, 2005
8. Shapiro AM: State of the art of clinical islet transplantation and novel protocols of immunosuppression. *Curr Diab Rep* 11:345-354, 2011
9. Thompson DM, Meloche M, Ao Z, Paty B, Keown P, Shapiro RJ, Ho S, Worsley D, Fung M, Meneilly G, Begg I, Al Mehtel M, Kondi J, Harris C, Fensom B, Kozak SE, Tong SO, Trinh M, Warnock GL: Reduced progression of diabetic microvascular complications with islet cell transplantation compared with intensive medical therapy. *Transplantation* 91:373-378, 2011
10. Fiorina P, Gremizzi C, Maffi P, Caldara R, Tavano D, Monti L, Socci C, Folli F, Fazio F, Astorri E, Del Maschio A, Secchi A: Islet transplantation is associated with an improvement of cardiovascular function in type 1 diabetic kidney transplant patients. *Diabetes Care* 28:1358-1365, 2005
11. Toso C, Shapiro AM, Bowker S, Dinyari P, Paty B, Ryan EA, Senior P, Johnson JA: Quality of life after islet transplant: impact of the number of islet infusions and metabolic outcome. *Transplantation* 84:664-666, 2007
12. Robertson RP: Islet transplantation a decade later and strategies for filling a half-full glass. *Diabetes* 59:1285-1291, 2010
13. de Kort H, de Koning EJ, Rabelink TJ, Bruijn JA, Bajema IM: Islet transplantation in type 1 diabetes. *Bmj* 342:d217, 2011
14. Koh A, Senior P, Salam A, Kin T, Imes S, Dinyari P, Malcolm A, Toso C, Nilsson B, Korsgren O, Shapiro AM: Insulin-heparin infusions peritransplant substantially improve single-donor clinical islet transplant success. *Transplantation* 89:465-471, 2010
15. Chatenoud L: Chemical immunosuppression in islet transplantation--friend or foe? *N Engl J Med* 358:1192-1193, 2008
16. Fraenkel M, Ketzinel-Gilad M, Ariav Y, Pappo O, Karaca M, Castel J, Berthault MF, Magnan C, Cerasi E, Kaiser N, Leibowitz G: mTOR inhibition by rapamycin prevents beta-cell adaptation to hyperglycemia and exacerbates the metabolic state in type 2 diabetes. *Diabetes* 57:945-957, 2008
17. Merani S, Toso C, Emamullee J, Shapiro AM: Optimal implantation site for pancreatic islet transplantation. *Br J Surg* 95:1449-1461, 2008
18. Ekser B, Ezzelarab M, Hara H, van der Windt DJ, Wijkstrom M, Bottino R, Trucco M, Cooper DK: Clinical xenotransplantation: the next medical revolution? *Lancet* 379:672-683, 2012
19. Hansson M, Madsen OD: Pluripotent stem cells, a potential source of beta-cells for diabetes therapy. *Curr Opin Investig Drugs* 11:417-425, 2010

חשוב לזכור - השתלת איי לבלב בסוכרת

1. השתלת איי לבלב מתבצעת בחולים הסובלים מסוכרת מסוג 1 עם תנודתיות קיצונית בערכי הסוכר, אירועים חוזרים של היפוגליקמיה וחוסר תחושה של היפוגליקמיה (Hypoglycemia unawareness), וכן אצל חולים העוברים השתלת כליה.
2. הפרוצדורה מתבצעת בצורה מיני-פולשנית ומלווה בשיעור נמוך יחסית של סיבוכים (דמם כבדי וטרומבוזיס של הווריד הפורטלי).
3. במרבית המקרים יש צורך בהשתלת איי לבלב מ-2-3 תורמים על מנת למנוע את התלות באינסולין.
4. תפקוד איי לבלב מושגים יורד עם הזמן; חמש שנים לאחר ההשתלה 50% או יותר מהחולים יזדקקו לטיפול באינסולין. למרות זאת, תפקוד חלקי של השתל מאפשר שיפור באיזון המטבולי, ירידה בשכיחות אירועי היפוגליקמיה וחזרה של תחושת היפוגליקמיה (Hypoglycemia awareness).
5. חולה שעובר השתלת איי לבלב הופך להיות תלוי בתרופות למניעת דחייה, אשר גורמות לדיכוי מערכת החיסון. טיפול ממושך בתרופות אשר גורמות לדיכוי חיסוני עלול להגדיל את הסיכון לזיהומים וגידולים מסוימים.
6. יש לשקול את הסיכון והתועלת בהשתלת איי לבלב לעומת טיפול אינטנסיבי באינסולין אצל כל חולה באופן אינדיבידואלי.
7. יש צורך בפיתוח גישות חדשות לפיתרון בעיית המחסור באיי לבלב ולהשריית סבילות (tolerance) לאיי הבלב המושגים. השגת יעדים אלה חיונית להרחבת השימוש בהשתלת איי לבלב לריפוי סוכרת מסוג 1.

רפואה משלימה/משולבת בטיפול בסוכרת – סקירה מבוססת הוכחות

ד"ר עופר כספי, ענבל דרסלה, צביקה ראובן

הרפואה המשלימה עוסקת במגוון רחב של תחומי טיפול שהמכנה המשותף לכולם הוא שהם אינם מבוססים על התיאוריה הכיורפואית מחד, או על תרופות קונבנציונאליות, מאידך. מרבית המחקרים מצביעים על כך שהציבור נעזר בשיטות טיפול אלו בדרך כלל כטיפול משלים ולא כאלטרנטיבה לטיפול הקונבנציונאלי. כך גם בסוכרת¹. מטרת מרבית הטיפולים המשלימים הינה לא רק לשפר את הפרופיל המטבולי ולהקטין את שכיחות הסיכוכים ארוכי הטווח הנגזרים מן המחלה, אלא גם, ואולי בעיקר, לקדם את בריאות המטופל בראיה הכוללת, כאדם ולא רק כחולה. מכאן שהרפואה המשולבת (אינטגרטיבית), זו המנסה לעשות שימוש מושכל בשני העולמות, הקונבנציונאלי והאלטרנטיבי, מתמקדת באדם לא פחות מאשר במחלה. זוהי נקודת מפתח להבנת הסקירה מבוססת ההוכחות המובאת בפרק זה, שיש לראותה כניסיון כן ואמיתי לסייע לציבור החולים בסוכרת, להיות צרכנים נבונים של הטיפול המשלים (טבלה 1). שם המשחק, אם כן, אינו "אם זה הגיוני, או לא", אלא רפואה מותאמת אישית במסגרתה החולה הסוכרתי מקבל יעוץ אינטגרטיבי מה כדאי, וחשוב לא פחות – מה לא כדאי, לשלב מהעולם האלטרנטיבי עם הטיפול הקונבנציונאלי. מטרת הסקירה איננה החלפת תרופה בצמח. לצמחי מרפא ולתוספי תזונה רבים אפקט היפוגליקמי משמעותי העלול לסבך טיפול תרופתי קיים, או ליצור חלילה רעילות משל עצמו². לכן חשוב להתייעץ עם רופא אינטגרטיבי לגבי השילוב האינטגרטיבי בסוכרת. יש לזכור – "טבעי" אינו בהכרח ערובה לבטיחות וליעילות. רק מיעוט ממה שנמכר בחנויות הטבע או באינטרנט אכן יעיל ובטוח לשימוש.

אורחות חיים: תזונה, תנועה וניהול מתחים

כדומה לרפואה הקונבנציונאלית, החלק החשוב ביותר בהתערבות האינטגרטיבית בסוכרת והבסיס לכל שאר ההתערבויות קשור באורחות החיים בכלל ובתזונה, בתנועה ובניהול מתחים בפרט.

תזונה

בסקירה מקיפה שפורסמה בכתב העת Lancet בשנת 2014 התייחסו הכותבים להשפעה של סוגי מזונות שונים וקבוצות מזון מסוימות על התפתחות מחלת הסוכרת ומהלכה. נמצא, כי תזונה עשירה בדגנים מלאים, קטניות, פירות, ירקות ואגוזים וענייה בדגנים מעובדים, בשר אדום או מעובד, אלכוהול ומשקאות ממותקים תורמת להפחתת הסיכון להתפתחות סוכרת ואף לטיפול ואיזון משק הסוכר³.

מתוך מספר דיאטות שנבחנו ונמצאו יעילות מבחינה מחקרית, תזונה ים תיכונית ותזונה דלת פחמימות היו בעלות ההשפעה המשמעותית ביותר על רמות ההמוגלובין המסוכרר (HbA1c) ועל הפחתה במשקל⁴. אם כך, היתרון המובהק באסטרטגיה טיפולית זו הינו האפשרות לבחור בין מספר סוגי דיאטות שכולן נמצאו יעילות לטיפול ומניעה של סוכרת. הצורך בהתאמה אישית של דיאטה טיפולית קיבל התייחסות גם בנייר עמדה שפורסם לאחרונה על ידי איגוד הסוכרת האמריקאי. הכותבים הכירו בעובדה שאין דפוס תזונתי אחיד המתאים לכלל חולי הסוכרת והדגישו כי יש לבחור באסטרטגיה טיפולית המתאימה להעדפות האישיות והתרבותיות, וכן לצרכים הרפואיים האישיים של כל חולה⁵.

בשורה מקומית פורצת דרך בצורך באינדיבידואליזציה בטיפול התזונתי הגיעה לאחרונה ממכון ויצמן למדע. המחקר, הנקרא גם "פרויקט התזונה האישית" מצא כי לכל אדם תגובה גליקמית אישית וייחודית לסוגי מזונות שונים, וכי תגובה ייחודית זו קשורה, במידה רבה, בהרכב המיקרוביום – חיידקי המעי. כלומר, לכל אדם הרכב חיידקי מעיים ייחודי המשפיע באופן ישיר על תגובת הגוף לסוכר במזון. בהתאם, יצרו החוקרים אלגוריתם לניבוי תגובה אישית למזון המבוסס

טבלה 1. מדריך לצרכן הנבון - כיצד ניתן לדעת שצמחי המרפא או התוספים איכותיים

- יש לבקש שמות של מספר מוצרי מדף וחברות איכותיות המייצרות את המוצר ולהשוות ביניהם. יש לברר מהו סטנדרט העבודה והייצור שלהם. היום נשאים מפעלים רבים תווי תקן של איכות. הסימון USP (United States Pharmacopeia) על תווית המוצר, לדוגמה, מצביע על תו איכות של בקרה.
- יש להתעניין איזה תכשיר מסוים נבדק במחקר ולהשתדל לקנות אותו - כפי שייך נבדל באיכותו בין היצרנים השונים בשל איכות הענבים ותהליך הפקת היין, כך גם צמחי מרפא ותוספי תזונה. ישנם מוצרי ג'ימנמה (ראו מטה) רבים בשוק, אבל מרבית המחקרים נעשו דווקא על מיצוי ספציפי הנקרא G54. אם המוצר הוא אכן ג'ימנמה אבל לא מכיל את המיצוי הזה, יתכן והתכשיר לא יועיל/יזיק.
- יש לבקש הנחיות ברורות לגבי הסטנדרטיזציה של התכשיר כדי לוודא שאכן המוצר איכותי. כפי שמומלץ לא להסתכל בקנקן אלא במה שיש בתוכו, כך גם המצב הבלתי נסבל הקיים כיום במרבית מדינות העולם ובישראל בו אין בהכרח התאמה בין התית של תוסף התזונה או צמח המרפא לבין תוכן המוצר. כדאי לכן לקנות מוצר, שלא זו בלבד שיוצר על ידי חברה איכותית ואמינה ונבדק מחקרית, אלא גם מכיל סטנדרט מקובל (לדוגמה, 95% של החומר הפעיל).
- יש לבקש שמות של מספר בתי מרקחת או חנויות לדברי טבע וצמחי מרפא אמנים ולהשוות מחירים. כמו בכל תחום כלכלי אחר, התחרות, הביקוש וההיצע מכתיבים את מחירי השוק. מוצר יקר יותר אינו בהכרח טוב יותר. יש להזהר במיוחד ממבצעים - לתוספי תזונה וצמחי מרפא תאריך תפוגה כמו לכל תרופה או רכיב מזון. אין לקנות מוצר שתאריך התפוגה שלו חלף.
- כשהמדובר בצמחים בצורתם הטבעית, יש לדרוש צמחים טריים ולוודא שיש זיהוי בוטני שלהם, ושיש בידי המוכר תעודה המעידה שהצמח נקי מזהום חיידקי או פטרייתי. משרדי התמ"ת והבריאות דורשים זאת כחלק מרשימן היבוא או הייצור. תוספי תזונה וצמחי מרפא יכולים להיות מזוהמים גם במתכות כבדות ואפילו בתרופות (כולל לסוכרת).
- במידה ונטלים תרופות יש לברר שוב ושוב הן אצל הרופא המטפל והן בבית המרקחת לגבי אינטראקציות בין צמחי המרפא ותוספי התזונה לבין התרופות אותן נוטלים. הן שיכוח ומסוכנות - במיוחד בסוכרת!
- יש להקפיד לקנות רק מוצרים שעמדו בסטנדרט ייצור גבוה, בעלי תו תקן בין לאומי, ומחברות מוכרות. וכמובן - להתייעץ עם רופא אינטגרטיבי.

על אורח החיים של האדם, רקע רפואי וכן תפקוד חיידקי המעי.⁶

מחקר חשוב לציון הינו ה-PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea) - מניעה בעזרת דיאטה ים תיכונית). מדובר במחקר אקראי, חד-סמיית שנערך במקביל ב-16 מרכזים שונים ברחבי ספרד וכלל מעל ל-7,000 משתתפים. נכון לכתבת שורות אלו פורסמו כ-206 מחקרים שונים אשר נגזרו מנתוני אותו מחקר רחב היקף. אחד מהם, אנליזה של מחקרים אקראיים שבחנו תת-קבוצה הכוללת מעל ל-3,000 משתתפים הסובלים מסוכרת מסוג 2, הראה כי הדיאטה המסורתית של תושבי מדינות אגן הים תיכון הכוללת בעיקרה דגנים מלאים, חלבון ממקור צמחי ושפע ירקות בדגש על תוספת שמן זית כתית ואגוזים טריים, הינה אסטרטגיה מומלצת בהפחתת הסיכון להתפתחות סוכרת באנשים עם סיכון קרדיווסקולרי גבוה.⁷ מאמר סקירה אחר של מחקרים אפידמיולוגיים וקליניים הציג מסקנה דומה, ואף הודגש כי בנוסף לכל היתרונות, אכילה על פי התזונה הים תיכונית יעילה גם למניעת התפתחות סוכרת הרינית.⁸

גם דיאטה דלת פחמימות הינה אסטרטגיה יעילה לטיפול בסוכרת. יתרה מזאת, במחקר קליני אקראי בו נערכה השוואה לדיאטה מאוזנת, שתי קבוצות המחקר השיגו ירידה דומה במשקל וברמות ההמוגלובין המסוכרות, אך רק בקבוצה שצרכה תזונה דלת פחמימות נצפה גם שיפור בפרופיל השומנים, יציבות ברמת הגלוקוז החופשי בדם והפחתה בשימוש בתרופות.⁹ בהתאם, סקירה מקיפה התומכת בגישה טיפולית זו המגבילה את כמות הפחמימות בתזונה מדרגשה את הצורך לעדכן את ההנחיות המקובלות כיום בקרב העוסקים בטיפול תזונתי.¹⁰

בנוסף להגבלה בכמות הפחמימות או תזונה עשירה בנוגדי חמצון ועניה בשומן רווי מן החי (בשר אדום על סוגיו השונים) המאפיינת את הדיאטה הים תיכונית, הוכח גם כי לתזונה המבוססת על מדד גליקמי (Glycemic index) ועומס גליקמי (Glycemic Load) - שיטות המדרגות את הפחמימות השונות על פי השפעתן על רמת הגלוקוז בדם - השפעה פיזיולוגית חשובה לא פחות למניעת מחלות לב וכלי דם.¹¹ פחמימות בעלות מדד גליקמי גבוה הן אלו שמתפרקות במערכת העיכול במהירות ובקלות ולכן גורמות לעלייה חדה ומהירה בערכי הגלוקוז בדם. לעומתן, פחמימות שמתפרקות לאט משהדרות גלוקוז באופן הדרגתי לדם, ולהן מדד גליקמי נמוך.

מכאן: חולי סוכרת משיגים יתרון בצריכת פחמימות בעלות מדד גליקמי נמוך (עד 55) ובינוני (בין 55 ל-69), אך לא גבוה (מעל 70); למאכלים מלאים (קמח מלא, סובין) ולמאכלים המכילים סיבים תזונתיים יש מדד גליקמי נמוך מזה של מקביליהם המעובדים; ונוכחות של שומן או סיבים תזונתיים יכולה לעכב את ספיגת הפחמימות, ובכך להקטין את העומס הגליקמי. ואכן, העומס הגליקמי לוקח בחשבון לא רק את המדד הגליקמי, אלא גם את כמות הפחמימות. לכן, הערך של העומס הגליקמי הוא צורה נכונה יותר בכדי להעריך את המוונות המכילים פחמימות. מומלץ לחולי סוכרת לצרוך מזונות שהעומס הגליקמי שלהם נמוך (עד 10) או בינוני (בין 10 ל 20), אך לא גבוה (מעל 20). ניתן למצוא באינטרנט טבלאות רבות המסייעות בבחירת המזונות על פי המדד והעומס הגליקמיים.

טבלה 2. סיכום ההוכחות המחקריות ביחס לצמחי מרפא ותוספי תזונה בסוכרת¹⁰

Recommendation Chart for Natural Medicines Used for Diabetes *						
Safety \ Effective	Likely Safe	Possibly Safe	Insufficient Evidence	Possibly Unsafe	Likely Unsafe	Unsafe
Effective						
Likely Effective						
Possibly Effective	<ul style="list-style-type: none"> - Blond psyllium - Guar gum - Magnesium - Oat bran - Soy 	<ul style="list-style-type: none"> - Agaricus mushroom - Alpha-lipoic acid - American ginseng - Chromium - Glucomannan - <i>Panax ginseng</i> - Prickly pear cactus - White mulberry 				
Insufficient Evidence	<ul style="list-style-type: none"> - Cassia cinnamon - Coenzyme Q10 - Stevia (short-term) - Vanadium 	<ul style="list-style-type: none"> - Banaba - Bean pod - Bitter melon - Chia - Fenugreek - Gymnema 				
Possibly Ineffective	<ul style="list-style-type: none"> - Selenium 					
Likely Ineffective						
Ineffective						

KEY:
Consider recommending this product.
Don't recommend using this product.
Recommend against using this product.

תנועה

מפתח חשוב נוסף לשמירה על משקל גוף תקין וערכי סוכר מאוזנים הוא פעילות גופנית סדירה.¹² בסקירת מטא-אנליזות שפורסמה בספריית ה-Cochrane נמצא כי פעילות גופנית תורמת להפחתה של 0.6% בממוצע ברמת ההמוגלובין המסוכרר.¹³ בהשוואה של תוכניות אימון בדרגות עציומות שונות (נמוכה, בינונית וגבוהה), לפעילות גופנית סדירה בעציומות נמוכה עד בינונית נמצא קשר תלוי מינון להפחתת הסיכון לתמותה מסיבות שונות באנשים פעילים גופנית, בהשוואה לאלו החיים אורח חיים יושבני.¹⁴

הקולג' האמריקאי לרפואת ספורט (ACSM) מדגיש את החשיבות של התאמת תוכנית אימון אישית. על פי ההנחיות העדכניות, השימוש בסרגל מאמצים (Borg's ratings of perceived exertion scale; RPE) נחוץ כדי לייעל את היתרונות הבריאותיים של פעילות גופנית בחולי סוכרת. לדוגמא, אימון מותאם אישית צריך להתבצע בעציומת מספקת כדי לעודד השפעה מיטיבה, ויחד עם זאת לא נמרץ מדי בכדי לא להחמיר תסמינים, או סיכון לפציעה בשרירי ושלד באוכלוסייה בסיכון גבוה.¹⁵

בנוסף לפעילות איכותית ואנאירובית סדירה, לשיטות תנועה המשויכות מסורתית לעולם הרפואה המשלימה כגון טאי-צ'י ויוגה יש אפקט מוכח הן על איוון הסוכרת והן על מגננטים ביוכימיים, חיסוניים ונירולוגיים המשפיעים בטווח הארוך על מהלך המחלה וסיבוכיה.¹⁶⁻¹⁷

ניהול מתחים

קשה לרמיץ עולם נטול סטרס, אלא שלסטרוס נפשי וגופני אפקט דו-סיטרי על סוכרת המחייב התייחסות רפואית רצינית, הרבה מעבר להמלצה "להוריד הילוך". מחקרים מוכיחים כי סטרס תורם הן להיווצרות המחלה באמצעות שפעול המערכת האדרנרגית ודיסרגולציה חיסונית, והן למהלכה באמצעות השפעה על אורחות החיים, התזונה, איכות השינה, השמנת-יתר, היענות לטיפול התרופתי ולמעקב רפואי.¹⁸ גם כאן, שיטות גוף-נפש, כמו מדיטציה, היפנוזה ומגע (אקופרסורה/שיאצו) יכולות לסייע לחולי הסוכרת הן באיוון מדדי המחלה והן באיכות החיים.¹⁹⁻²⁰

מחקר עוקבה פרוספקטיבי בחן את השפעתה של תוכנית טיפול אינטגרטיבית (Integrated Naturopathy and Yoga, INY) בטווח הקצר, כתוספת לטיפול התרופתי בחולי סוכרת. מאה משתתפים שהגיעו לטיפול במשך 15 או 30 יום השתתפו בתוכנית שכללה תזונה צמחונית ללא הגבלה וללא תוספת שמנים, מלח או סוכר וכן תרגול יוגה, הרצאות העשרה והקפדה על מנוחה. בסיום המחקר נצפתה ירידה ברמת ההמוגלובין המסוכרר בקרב רוב המשתתפים, וחמישית מהם הפסיקו את השימוש בתרופות תוך כדי שמירה על איוון משק הסוכרים.²¹

צמחי מרפא ותוספי תזונה

כאמור, סקרים מראים כי חולי סוכרת רבים משתמשים בתוספי תזונה ובצמחי מרפא מתוך ניסיון לאון את ערכי הסוכר. בתחילת המחלה נוהגים כך רבים במטרה להימנע מטיפול תרופתי פומי, אך עם התקדמות המחלה הם משלבים את הטיפול ה"טבעי" עם התרופות, ובכלל זה אינסולין, במטרה להקטין את מינון. ניתן לחלק את עולם צמחי המרפא ותוספי התזונה בסוכרת לארבע קטגוריות:²²

- צמחים ותוספי תזונה שמטרתם הורדת רמות הסוכר בדם במנגנון לא ידוע - לדוגמא, Banaba, Gymnema Bitter, melon, Fenugreek.
- צמחי מרפא ותוספי תזונה שמטרתם הגברת הפעילות או הרגישות לאינסולין - לדוגמא, Agaricusblazei, ginseng, קינמון, מגנזיום, כרומום, ונדיום וסויה.
- צמחי מרפא ותוספי תזונה שמטרתם הקטנת ספיגת פחמימות במעי - לדוגמא, Phaseolus vulgaris, Plantago ovate, Guar Gum, Glucomannan ושיבולת שועל.
- צמחי מרפא ותוספי תזונה שמטרתם תמיכה כללית במניעה ובטיפול בתופעות הלוואי ובתחלואה מלווה - לדוגמא, חומצה אלפא-ליפואית, צ'יה, CoQ10 וסליניום.

מבין צמחי המרפא בארץ, פופולרי במיוחד השימוש בחילבה (Fenugreek או Trigonella), כל עדה על פי דרכה: יש הצורכים את הצמח כמוזון או כתבלין, ויש השותים מים בהם הושרתה חילבה במשך הלילה. מחקרים מראים כי החילבה מעכב את ספיגת הסוכרים מהמעיים ומעלה את הפרשת האינסולין ובכך תורם לאפקט ההיפוגליקמי.²³ צמחים פופולאריים נוספים לטיפול בסוכרת בארץ הם הקינמון (Cocciniaindica), וה-Panax quinquefolium, והאמריקאי. בעוד שהקינמון²⁴ והחילבה נחשבים לצמחים המקטינים את התנגודת הפריפריית לאינסולין, הצמחים האחרים

ברשימה זו נחשבים כמגבירי הפרשת האינסולין מהבלב. המחקר הענף ביותר על צמחי מרפא לסוכרת נעשה על 4GS, תכשיר ספציפי של הג'ימנמה, ולא ברור האם תכשירים אחרים של ג'ימנמה יעילים באותה המידה. בכל מקרה, האפקט ההיפוגליקמי (הורדת רמת הגלוקוז בדם) של הג'ימנמה נצפה לאחר נטילה ממושכת ולא מיד²⁵. לגבי ג'ינסנג אמריקאי, מחקרים מעבדתיים מצאו שיש בו פעילות דמוית סולפונילאוריאה²⁶. שתי פורמולות הראויות לציון ברפואה ההודית לגביהן התפרסמו מחקרים המרמזים על יכולתן לסייע באיזון הסוכר, הן 82 Ayush-1 ו-400 D²⁷.

הרפואה הסינית עוסקת במתן צמחי מרפא מזה אלפי שנים. צמחים וחומרים פעילים מהצומח ממסורת זו נבדקו, בין השאר, להשפעותיהם הגליקו-מטבוליות. פוליסכרידים מבודדים מצמח ה-Coptis sinensis – Huang Lian הראו פעילות היפוגליקמית והפחתת תינגודת לאינסולין על ידי הגברת פעילות החזר (Glucose Uptake)²⁸. פיטוכימיקל נוסף המופיע בצמח הינו האלקלואיד האיווקינוליני ברברין (Berberine) שעליו נערכו מחקרים פרה קליניים. הוא נמצא בעל פעילות אנטי דיאבטית מקיפה: אמפליקציה לרצפטורים לאינסולין (הפחתת תנגודת לאינסולין) דרך שפעול האנזים Cyclin-dependent kinase, אינסולין סקרטוגן, מעכב אנזים אלפא גלוקוזידאז ומעכב מעבר גלוקוז אפיתליאלי. מגוון עבודות קליניות מצביעות על שיפור התגובה הסוכרתית בשילוב של ברברין עם התרופה מטפורמין. בנוסף לירידה בתנגודת לאינסולין, ב-HbA1c-1 שילוב זה הראה שיפור בפרופיל הליפידים. בנוסף, מתן של ברברין, למאובחנים חדשים, ככמות של 500 מ"ג בתחילת ארוחת הפחית מדדי סוכר בצום (FBG), מדדי סוכר בסיום ארוחה (PBG) כמו גם ערכי HbA1c אקווילנטיים לטיפול במטפורמין. גם כאן נצפתה ירידה בטריגליצרידים ובכולסטרול מסוג LDL, אספקטים חשובים באיזון מטבולי בקרב חולי סוכרת²⁹⁻³⁰.

מבין תוספי התזונה לגביהם יש עדויות מחקריות המעידות על הורדת רמת הסוכר בדם ראויים לציון כרומיום פיקולינאט³¹, מגנזיום החסר בכשליש מחולי הסוכרת³², וונדיום³³ – כולם נחשבים כמגבירי השפעה של אינסולין. המחקר הענף ביותר נעשה על כרומיום, המשמש בתפקיד חשוב במשק הסוכר בגוף, בין השאר בזכות פעילותו על ה-Insulin receptor tyrosine kinase. תוספים אחרים השכיחים בטיפול אינטגרטיבי בסוכרת הם נוגדי החמצון (ויטמין C ו-E), קואנזים 10Q, תה (ירוק) וחומצה אלפא-ליפואית³⁴, לגביהם קיימים מחקרים קליניים המוכיחים את יכולתה לסייע בפגיעה העצבית הפרירית הנגרמת מסוכרת. טבלה 2 מסכמת את הידוע כיום לגבי היעילות והבטיחות של צמחי המרפא ותוספי התזונה השונים לסוכרת.

סיכום

סוכרת הינה מחלה רב-מערכתית ולא בעיה של "מתיקות-יתר". לפיכך, חשוב לאבחן את המחלה מוקדם ככל האפשר ולטפל בה בצורה נמרצת כבר משלביה הראשונים. לאורחות החיים מקום מרכזי באיזון משק הסוכר ואין לחשוש מטיפול תרופתי, כולל אינסולין, כשהדבר נדרש. עיכובים מיותרים פירושים תחלואה מיותרת. לרפואה המשלימה מקום חשוב באיזון סוכרת ומניעת סיבוכיה³⁵ בהסתמך על הניסיון הקליני באלפי חולים, אך עדיין מעטים יחסית המחקרים שהוכיחו יעילות זו (בעיקר בגלל העדר תקציב ייעודי למחקר שכזה, בשונה מהמחקר הנתמך על ידי תעשיית התרופות). להעצמת האפקט ההיפוגליקמי של התערבויות אלו ולמניעת סכנה של אינטראקציה בין צמחים ותוספים ובין תרופות, יש להתייעץ עם רופא אינטגרטיבי מומחה.

ד"ר עופר כספי, מומחה ברפואה פנימית וברפואה משלימה, מנהל הרפואה האינטגרטיבית, המרכז הרפואי רבין, פתח תקוה

ענבל דרסלר, נטורופתית ומטפלת ברפואה סינית, היחידה לרפואה משלימה, המרכז הרפואי רבין, פתח תקוה
צביקה ראובן, נטורופת, היחידה לרפואה משלימה, המרכז הרפואי רבין, פתח תקוה

.....{רשימה ביבליוגרפית}.....

1. Yeh GY, et al. Use of complementary and alternative medicine among persons with diabetes mellitus: Results of a national survey. Am J Public Health 2002;92:1648-52
2. Aslam M, Stockley IH. Interaction between curry ingredient (karela) and drug (chlorpropamide). Lancet 1979;1:607
3. Ley SH, et al. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. Lancet. 2014 Jun 7;383(9933):1999-2007
4. Ajala O, et al. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. Am J Clin Nutr. 2013 Mar;97(3):505-16

5. Evert AB, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:3821–42
6. Zeevi D, et al. Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses. *Cell*. 2015 Nov 19;163(5):1079-94.
7. Salas-Salvadó J, et al. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014 Jan 7;160(1):1-10
8. Salas-Salvadó J, et al. Protective Effects of the Mediterranean Diet on Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome. *J Nutr*. 2016 Mar 9
9. Tay J, et al. Comparison of low- and high-carbohydrate diets for type 2 diabetes management: a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2015 Oct;102(4):780-90
10. Feinman RD, et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. *Nutrition*. 2015 Jan;31(1):1-13
11. Temelkova-Kurktschiev TS, et al. Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. *Diabetes Care*. 2000;23:1830-4
12. National Diabetes Information Clearinghouse (NDIC). What I need to know about Physical Activity and Diabetes. http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/physical_ez/
13. Thomas DE, et al. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19;(3):CD002968. Review.
14. Löllgen H, Böckenhoff A, Knapp G. Physical activity and all-cause mortality: an updated meta-analysis with different intensity categories. *Int J Sports Med*. 2009 Mar;30(3):213-24
15. Ferguson B. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription 9th Ed. 2014. The Journal of the Canadian Chiropractic Association. 2014;58(3):328
16. Yeh SH, et al. Regular Tai Chi Chuan exercise improves T cell helper function of patients with type 2 diabetes mellitus with an increase in T-bet transcription factor and IL-12 production. *Br J Sports Med*. 2009;43:845-50
17. Hegde SV, et al. Effect of 3-month yoga on oxidative stress in type 2 diabetes with or without complications: a controlled clinical trial. *Diabetes Care*. 2011;34:2208-10
18. Egede LE, Dismuke CE. Serious psychological distress and diabetes: a review of the literature. *Curr Psychiatry Rep*. 2012;14:15-22
19. Bay R, Bay F. Combined therapy using acupressure therapy, hypnotherapy, and transcendental meditation versus placebo in type 2 diabetes. *J Acupunct Meridian Stud*. 2011;4:183-6
20. Perfect MM, Elkins GR. Cognitive-behavioral therapy and hypnotic relaxation to treat sleep problems in an adolescent with diabetes. *Journal of Clinical Psychology*. 2010;66:1205-15
21. Bairy S, et al. Is adjunctive naturopathy associated with improved glycaemic control and a reduction in need for medications among type 2 Diabetes patients? A prospective cohort study from India. *BMC Complement Altern Med*. 2016 Aug 17;16(1):290
22. Natural Medicines Comprehensive Database. Natural Medicines in the Clinical Management of Diabetes. <http://naturaldatabase.therapeuticresearch> (Subscription required)
23. Gupta A, et al. Effect of *Trigonella foenum-graecum* (fenugreek) seeds on glycaemic control and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: a double blind placebo controlled study. *J Assoc Physicians India*. 2001;49:1057-61
24. Khan A, et al. Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:3215-8
25. Baskaran K, et al. Antidiabetic effect of leaf extract from *Gymnema sylvestre* in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Ethnopharmacol* 1990;30:295-300
26. Sotaniemi EA, Haapakoski E, Rautio A. Ginseng therapy in non-insulin dependent diabetic patients. *Diabetes Care*. 1995;18:1373-5
27. Sridharan K, et al. Ayurvedic treatments for diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;12:CD008288.
28. Cui L, et al. The inhibiting effect of the *Coptis chinensis* polysaccharide on the type II diabetic mice. *Biomed Pharmacother*. 2016 Jul;81:111-9
29. Jun Yin, Jianping Ye, Weiping Jia, Effects and mechanisms of berberine in diabetes treatment. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2012,2(4):327-334
30. Pang B, et al. Application of berberine on treating type 2 diabetes mellitus. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:905749
31. Albarracín C, et al. Chromium picolinate and biotin combination improves glucose metabolism in treated, uncontrolled overweight to obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24:41-51
32. Rodríguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects: A randomized double-blind controlled trial. *Diabetes Care*. 2003;26:1147-52
33. Cohen N, et al. Oral vanadyl sulfate improves hepatic and peripheral insulinsensitivity in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1995;95:2501-9
34. Ziegler D, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: A meta-analysis. *Diabet Med* 2004;21:114-21
35. Ulbricht C. Diabetes: An integrative approach. *A Natural Standards Monograph. Alt ComplTherap* 2009;15:302-14

חשוב לזכור - רפואה משלימה/משולבת בטיפול בסוכרת

1. סוכרת הינה מחלה רב-מערכתית. לפיכך, חשוב לאבחן את המחלה מוקדם ככל האפשר ולטפל בה בצורה נמרצת כבר משלביה הראשונים.
2. לאורחות החיים מקום מרכזי באיזון משק הסוכר ואין לחשוש מטיפול תרופתי, כולל אינסולין, כשהדבר נדרש.
3. לרפואה המשלימה מקום חשוב באיזון סוכרת ומניעת סיבוכיה בהסתמך על הניסיון הקליני באלפי חולים, אך עדיין מעטים יחסית המחקרים שהוכיחו יעילות זו.
4. להעצמת האפקט ההיפוגליקמי ולמניעת סכנה של אינטראקציה בין צמחים ותוספים ובין תרופות יש להתייעץ עם רופא אינטגרטיבי מומחה.

תאי גזע הומניים לטיפול בסיבוכי סוכרת: מציאות או חלום?

פרופ' מור'יר ח'מאסי, ד"ר היבה יאסי

סוכרת היא מחלה כרונית שכיחה ומספר הנפגעים ממנה בשנת 2014 מוערך בכ-422 מיליון אנשים ברחבי העולם, חולה אחד מתוך כל 11 מבוגרים. הפרעות מטבוליות הקשורות לסוכרת עלולות לגרום לסיבוכים רבים, החל במחלות קרדיווסקולריות ומחלות צרברו-וסקולריות, נירופתיה, רטינופתיה, נפרופתיה ופצעים קשיי ריפוי. סיבוכים אלה מובילים לאיכות חיים נמוכה ולבסוף גם עשויים לגרום למוות - הסיבה השכיחה ביותר של תמותה בקרב חולי סוכרת היא מחלה קרדיווסקולרית¹.

הטיפול באינסולין בחולי סוכרת מסוג 1 חולל מהפכה ומחלה זו כבר לא נחשבת לגור דין מוות. עם זאת, למרות שאיפה לערכי סוכר נמוכים עד לנורמוגליקמיה בחולים אשר בהם הדבר מתאפשר, עדיין עלולים להופיע סיבוכים משמעותיים בחולי סוכרת עם רמת סוכר מאוזנת יחסית, ייתכן בשל היבטים פתופיזיולוגיים נוספים של מחלת הסוכרת. השתלת איי בלבב מהווה מפתח להצלחה בטיפול אך הטיפול דורש לא רק תורמים, שהם נדירים כיום, אלא גם טיפול לדיכוי מערכת החיסון בכדי למנוע דחייה. השתלות של איי בלבב שמקורם בחיה (Xenografts) הוצעו בעבר אך הסיבוכים הנלווים מחייבים מקורות חלופיים טובים יותר. מחקרים שנעשו בשנים האחרונות מציעים שימוש בתאי גזע פלורופוטנטים (hES - human embryonic stem) כ"טיפול תאי" חדש ובעל פוטנציאל לסוכרת מסוג 1 (T1DM). מספר דיווחים הדיגמו את היכולת לייצר תאי hES המתפקדים כמו תאי בטא בלבב כולל הפרשת אינסולין ורגישות לגלוקוז. לפני כ-15 שנה הראתה לראשונה ד"ר סוהירי אסדי, יחד עם עמיתיה בפקולטה לרפואה בטכניון, כי ניתן להשתמש בתאי hES כדי לייצר קו תאים ספציפי וממוין המתנהג ומתפקד כמו תאי בטא עם יכולת ייצור אינסולין².

מעבר לייצירת תאי בטא חודשים, מציעה הספרות המדעית בשנים האחרונות את השימוש בתאי גזע כדי למנוע ו/או לטפל בסיבוכי הסוכרת המאוחרים (איור 1). שני סוגי תאי גזע מולטיפוטנטיים קיימים במח העצם: תאי גזע מזנכימליים (MSC - mesenchymal stem cells) ותאי גזע המטופויטיים (HSCs - hematopoietic stem cells). יכולים להתפתח לכל סוגי תאי הדם וה-MSCs מעורבים בהתחדשות רקמות לייצור מגוון איברים כגון עצם, סחוס, לב, מוח וכליות. מחקרים שנעשו לאחרונה הדיגמו כי סיבוכים בכלי דם קטנים, ביניהם רטינופתיה, נירופתיה, ריפוי פצע, ואין אונות יכולים להוות יעד לטיפול באמצעות HSCs ואילו סיבוכי כליות יכולים להוות יעד לטיפול באמצעות MSCs. תאי גזע מושרים (iPSC - inducible pluripotent stem cells) הם סוג של תאי גזע פלורופוטנטים שניתן לייצר אותם ישירות מתאי אדם בוגרים וממוינים, כגון פיברובלסטים או תאי אפיתל של כליות. בשנת 2006 דווח לראשונה במעבדתו של פרופ' Shinya Yamanaka כיפן על גילוי טכנולוגיה חדשה של יצור תא גזע פלורופוטנטים מתא אדם בוגר וממוין. בעזרת שיטות בהנדסה גנטית וביולוגיה מולקולרית מתקדמת, ניתן להחדיר לתא האדם ארבעה גנים ספציפיים האחראים על קידוד גורמי שעתוק ולהביא לכך שהתא הבוגר יכול, בתנאי מעבדה מיוחדים, לחזור בשרשרת ההתפתחות שלו חזרה לתא ראשוני פלורופוטנטי. על גילוי זה זכו בשנת 2012 פרופ' ימאנאקי וסר ג'ון גרדון בפרס נובל לרפואה³. בפרק זה נסקם את הספרות העדכנית לגבי שימוש פוטנציאלי עתידי בתאי גזע ממקור הומני לטיפול בסיבוכי סוכרת מיקרו ומאקרווסקולריים.

שימוש בתאי גזע לטיפול בסיבוכי סוכרת בכלי הדם

הגורם העיקרי לסיבוכי הסוכרת הווסקולריים עדיין לא ברור, והספרות העדכנית מצביעה על כך שתפקוד לקוי של תאי האנדותרל - תגובה לקויה לחץ ואיסכמיה - משחק תפקיד עיקרי. הסיבוכים קשורים לאבדן הבקרה על תהליך העיצוב מחדש של כלי הדם עקב שינויים פרו-דלקתיים. שינויים אלה מביאים לשגשוג של כלי דם קטנים ולחידרות

מוגברת שלהם וירידה בהיענותם לגירויים מזיקים כמו מתח, איסכמיה, או היפוקסיה. בנוסף לכך, האנדותל הפגוע אינו מתחדש וחידירתו המוגברת מובילה לירידה ביכולת השיקום של כלי דם קיימים (אנגיוגנזה) – כל אלה מביאים להחמרה והתקדמות סיבוכים וסקולריים מאוחרים בחולה הסוכרתי.⁴

גילוי תאי האב האנדותרליאלים (EPCs – Endothelial progenitor cell) בדם הפריפרי האנושי ותיאור המאפיינים שלהם בחולה הסוכרתי סייעו לקהילה המדעית להדגים את חשיבותם בתיקון האנדותרל. מספר ה-EPCs בחולי סוכרת הוא מופחת, תפקודם לקוי⁵ ומספרם נמוך בהתאם לחומרת ההיפרגליקמיה.⁶ המנגנון לתפקוד לקוי של תאי ה-EPCs בחולה הסוכרתי נובע מאיתות חלש יותר מרקמות פגועות בחולה הסוכרתי, שמביא לירידה ביכולת לגייס מספיק תאי EPCs ממוח העצם.⁷

תאי EPCs פועלים באמצעות איתות פאראקרני לגורמי גדילה, אינטרלוקינים וכימוקינים כגון HFG, IL-8, MCP-1, GM-CSF-1 VEGF, G-CSF, המסוגלים להחיש יצירת רשת כלי דם in vivo ולשפר את ההחלמה של כייבים איסכמיים בעכברים סוכרתיים.⁷ המספר המופחת של תאי EPCs מביא להפרשה מופחתת של גורמים המעודדים יצירת כלי דם מחדש וחומרים דלקתיים הדרושים לתיקון טוב של כלי דם. בנוסף לכך, תאי EPCs מחולה סוכרתי הם בעלי יכולת מופחתת לנדידה, פרוליפרציה ויכולת מופחתת להפריש ציטוקינים וגורמי גדילה חיוניים לריפוי נזק וסקולרי.⁸⁻⁷

קיים כיום מחקר בבני אדם אשר בודק יעילות שימוש בתאי גזע לריפוי מחלות כלי דם פריפרית (PVD). אחד המחקרים הראה שיפור מובהק באנגיוגנזה אצל חולים עם PVD בעקבות טיפול עצמי של תאי גזע מונונוקליאריים BMMNCs בחולים עם איסכמיה ברגל, כאשר חולים אלו הראו שיפור מובהק ב-Ankle-brachial index.⁹

במחקר אחר בדקו השפעה של הזרקת תאי MSCs ו-BMMNCs לחולי סוכרת עם איסכמיה פריפרית. בתוצאות נראה שתאי MSCs היו אפקטיביים יותר, במימדים של ריפוי הכיב ולחץ חמצן תת עורי, אך לא נמצא הבדל במרדים של כאב.¹⁰ עם זאת, המחקר בתחום זה נחשב עדיין בתחילתו בנוגע לבחירה מיטבית של סוג התאים ויעילות התאים עצמם בהקשר של סוכרת ואנו עומדים בפני יישום קליני של שימוש בתאים אלו לטיפול במחלת כלי דם פריפרית.¹¹ שימוש בשתלים עצמיים של תאי גזע שעברו תיקון במעבדה ex vivo, עשוי להוות שיטת טיפול יעילה לחולים הסוכרתיים עם סיבוכים וסקולריים.

אזור 1. שימוש אפשרי בתאי גזע לטיפול בסיבוכים ווסקולריים של סוכרת. EPCs תאי אב אינדותרליאלים; MSCs תאי גזע מונכמליים; HSCs תאי גזע המטופואטים; iPSCs תאי גזע מושרים; BM-MNCs תאי מח עצם מונונוקליאריים



נפרופתיה סוכרתית

השימוש בתאי גזע מזנכמליים (MSCs) לטיפול בנפרופתיה סוכרתית

נפרופתיה סוכרתית הינה סיבוך עיקרי ונפוץ של סוכרת. מחקרים של השנים האחרונות הדגימו במערכות in vivo כי תאי MSCs מסוגלים להתמייין לתאי כליה ועשויים לתקן פגיעות בכליה של החולה הסוכרתי. לי חוב' הדגימו כי לתאי MSCs תפקיד בהגנה על הכליה ומניעת מוות של פודוציטים בכליה המושרה בסביבה עם ריכוז גלוקוז גבוה, ע"י זירוז הפרשה של EGF (Epithelial growth factor)¹². בנוסף לזה, אזקאר חוב' דיווחו כי הזרקת תאי MSCs למודל של עכברים סוכרתיים מפחיתה רמות גלוקוז בדם וכמות סוכר המופרש בשתן. יתרה מכך, נצפתה הפחתה בכמות החלבון המופשרת בשתן. זאת ועוד, מבחינה היסטולוגית, מבנה פקעיות הכליה נמצא תקין בהשוואה לעכברים שלא טופלו בתאי ה-MSCs בהם נמצאו פקעיות כליה עם נזק למבנה הכליה כולל היאליניזיס והתרחבות מזנציאלית.

מחקר חדש הראה שהשתלת תאי MSCs בכליה של חולדה סוכרתית מפחיתה פגיעה גלומרולרית (Glomerulosclerosis) ובנוסף מפחיתה סינון של מאקרופאגים בכליה והפרשה של ציטוקינים דלקתיים כגון TNF- α ו-IL-1 β . במחקר הציעו שה-MSCs מתבייתים בכליה, וע"י וויסות של הסביבה האימונית מונעים פגיעה כלייתית הנגרמת מסוכרת¹³. ממצאים אלו מרמזים כי השתלת תאי MSCs תוכל לאפשר איוון גליקמי טוב יותר ולמנוע התפתחות נפרופתיה סוכרתית. עדיין לא ברור במדויק כיצד תאים אלו מונעים את הנוק הכלייתי אך הוצעו מספר אפשרויות, ביניהן שתאי ה-MSCs החליפו את תאי הכליה הפגומים; תאי ה-MSCs כולאים ומנטרלים מולקולות רעילות; תאי ה-MSCs מווסתים ומבקרים את התהליך הדלקתי; ותאי ה-MSCs מעודדים יצירת כלי דם מחדש ובכך מונעים נפרופתיה¹⁴.

שימוש אפשרי בתאי גזע מושרים (iPSCs) לטיפול בנפרופתיה סוכרתית

עבודות חדשות הראו כי תאי iPSC יכולים להתמייין בקלות יחסית ובמהירות לתאים המבטאים סמנים של תאי טובולי כלייתיים ולכן יכולים לשמש לטיפול במחלות כליה בחולה הסוכרתי¹⁵. חוקרים אלו יצרו בהצלחה שושלת של תאי כליה ממקור תאי hES או iPSC. בהתחלה התקבלו מבנים דמויי אבוביות כליה. בעזרת הדגרה נוספת עם הציטוקין FGF-2 וחומצה רטינואית, החלו מבנים אלו להציג סמנים של האבוביות הקריבניות הכלייתיות. לבסוף, בסביבה מתאימה שמכילה גורמי גדילה ספציפיים, תאים אלו התבררו והתמיינו עד שיצרו סמנים של תאי האב של הנפרון. ממצאים אלו הם בעלי פוטנציאל מבטיח לשימוש עתידי בתאי גזע מהונדסים בשיטות ביוטכנולוגיות כדי להקל על חלק מהנטל הנגרם מאי ספיקת כליות אקוטית (AKI), אי ספיקת כליות כרונית (CKD) ומחלת אי ספיקת כליות סופית (ESRD)¹⁶.

מחקר שנערך לאחרונה הדגים שניתן להשתמש בתאי אב מסוג iPSC כדי ליצר תאי אב כלייתיים ומבנים דמויי אבוביות באמצעות פרוטוקול התמיינות מיוחד שבו משתמשים במעכבי BMP ואיזופורמים של TGF- β . יתר על כן, נמצא כי השתלת תאי iPS בתחתית הכליה במודל עכברים עם נזק כלייתי אקוטי (Acute kidney injury) במודל של היפוקסיה/ריפרפוזיה מנע חלקית את הפגיעה הכלייתית והציל את הירידה בתפקוד הכלייתי שהתבטאה במניעת עלייה בערכי קריאטינין ואוריאיה בדם. היסטולוגית, נמצא פחות נקרוזיס טובולרי, פחות התרחבות של הטובולי ויצירת קסטים וירידה בפיברוזיס האינטרסטיציאלי בכליה¹⁶.

במחקר נוסף הציעו מודל של התמיינות של תאי גזע מושרים לתאי אב אנדותליאלים לטיפול בפגיעה כלייתית אקוטית. הזרקה של תאי אב-אנדותליאלים מושרים (iEPCs) למודל נזק כלייתי אקוטי בעכברים, הורידה במובהק פגיעה טובולרית ואפופטוזיס בכליה, בנוסף הורידה ערכי קריאטינין וביטוי של הציטוקין הדלקתי IL-1 β ¹⁷. דרוש מחקר נוסף ובחינת התוצאות בבני אדם. תוצאות אלו הן פורצות דרך ומעודדות מבחינת הפוטנציאל העתידי הטמון בשימוש ב-iPS לטיפול במחלות כליה.

ניוירופתיה סוכרתית

ניוירופתיה היא אחד הסיבוכים היותר שכיחים בסוכרת. 20%-30% מהחולים הם תסמיניים. התפתותו של ניוירופתיה סוכרתית היא פגיעה בכלי הדם הקטנים הנקראים Vasa nervorum ואחראים על אספקת דם לעצבים היקפיים (פריפריים) משנית להפרעות המטבוליות. כתוצאה מכך, קיים ניוון תאים במערכת העצבים המוביל לתסמינים של כאב ניוירופתי ותחושה כמו רדימות או פרסטיזיות. שליטה קפדנית על מידת האיוון הגליקמי מאטה את התקדמות הניוירופתיה אך לא יכולה למנוע לחלוטין את התפתחותה¹⁸ ולפיכך, מתבקשות גישות טיפוליות חדשות. המחקר בתחום זה הוא עדיין בתחילת הדרך ורק מעט מחקרים פורסמו. להלן סקירה של כמה מהמחקרים המציגים שימוש בתאי גזע מזנכמליים, אינדוליאליים ומונוקליארים לטיפול בניוירופתיה סוכרתית¹⁹.

שימוש אפשרי בתאי אב אינותליאליים (EPCs) לטיפול בניורופתיה סוכרתית

מחקרים שבוצעו בעבר הציגו שיטות פרמקולוגיות המיועדות לשיפור תסמינים של ניורופתיה ע"י הגברת זרימת הדם בכלי הדם הקטנים המזינים את העצבים (Vasa nervorum). במצבים של איסכמיה, תאי ה-EPCs משתחררים ממח העצם ומתבייתים לאזור ההיפוקסיה. הם מתמיינים מקומית ומשרים יצירת כלי דם חדשים כדי לתקן ולהחזיר את זרימת הדם לרקמה הענייה בחמצן. מחקר שנערך על יד נארוס וחב' הראו כי תאי ה-EPCs שהופקו מדם טבורי אנושי תיקנו ניורופתיה סוכרתית דרך יצירת כלי דם חדשים והצלת עצבים פגועים ממוות¹⁸. בהיטולוגיה הדגימו עלייה במספר כלי דם קטנים וחדשים באזור האיסכמי בחולדות שקיבלו את תאי ה-EPC. מתן תאי ה-EPCs לחולדות בריאות לא השפיע על יצירת כלי דם חדשים. עובדה זו מרמזת כי בהעדר איסכמיה המצריכה התחדשות לא הייתה השפעה מטיבה של מתן EPCs. תוצאות אלו תומכות בשימוש עתידי אפשרי בתאי EPCs לזירוז יצירת כלי דם חדשים לטיפול בניורופתיה בחולה הסוכרת¹⁸.

שימוש בתאי מח עצם מונונוקליאריים (BM-MNCs) לטיפול בניורופתיה סוכרתית

השתלת BM-MNC משפרת יצירת כלי דם חדשים וגורמת לעלייה בזרימת הדם לאזור לאחר איסכמיה. התיאוריה המסבירה תוצאות אלה גורסת כי ישנה עלייה בהפרשת גורמים מעודדי יצירת כלי דם וצייטוקינים כגון FGF, VEGF, IL-1 β ו-TNF α . לאחרונה נמצא כי השתלת BM-MNC גורמת לשיכוך כאב ניורופתי בחולדות סוכרתיות ומגבירה את זרימת הדם לעצבים היקפיים. כהוכחה לזה, נצפתה צפיפות גבוהה של נימים ומחירות הולכה עצבית מוגברת. לפיכך, הטיפול המוצע עם השתלת BM-MNC יהיה מיועד לא רק לטיפול בתסמיני הכאב הניורופתי אלא גם בגורם הבסיסי, ולפיכך יגרום לשיפור בתפקוד העצבי¹⁹.

שימוש בתאי גזע מזנכמליים (MSCs) לטיפול בניורופתיה סוכרתית

שיבאטה וחבריו השתילו תאי MSCs בחולדות סוכרתיות ובדקו האם תאים אלה מסוגלים להגיע לאזור הרצוי ומה השפעתם על תסמיני ניורופתיה סוכרתית. נמצא, כי תאי ה-MSCs מתמקמים במרווחים בין סיבי השריר אך לא משתלבים בתוך מבנים חדשים. בשרירים נמדד ביטוי גבוה של VEGF ו-bFGF mRNA, צייטוקינים המחשימים יצירת כלי דם חדשים, ובכך ישנה תמיכה ברגנרציה של תאי עצב. יתר על כן, חולדות סוכרתיות שקיבלו MSCs הדגימו שיכוך כאב, מהירות הולכה עצבית מוגברת, זרימת דם מוגברת וצפיפות נימי דם מוגברת בגפיים שטופלו בתאי MSCs²⁰. מחקר נוסף הראה שבמודל ניורופתיה סוכרתית בעכברים, הזרקה אחת של MSCs או מדיום שגודלו בו MSCs, מספיקה לשחזר פגמים המתבטאים בניורופתיה סנסורית, היפואלגיה לחום ורגישות יתר בשרירים. שיבושים מורפולוגיים במבנה האקסונים ובשכבת המיאלין של העצב הסיאטי (השת) הופחתו גם הם אחרי טיפול ב-MSCs. ובנוסף, טיפול ב-MSCs הפחית מספר תאי מיקרוגליה מופעלים והפרשה של צייטוקינים דלקתיים, ואף העלה רמות צייטוקינים אנטי דלקתיים כמו IL-10 ו-TGF- β ²¹.

במחקר נוסף חדש נמצא שהזרקה של תאים מונונוקליאריים Mobilized mononuclear cells (hMNC) ממקור הומני לחולדה מסוג NUDE (מערכת חיסון מדוכאת), שיפרו סימנים של ניורופתיה סוכרתית, שהתבטאה בשיפור בפוטנציאל פעולה בשרירים, ועלייה בביטוי החלבון Mpz בשכבת המיאלין של העצב הסיאטי²². ממצאים אלה מציעים כי השתלת MSCs יכולה לשפר כאב ניורופתי בחולה הסוכרת ולגרום לאנטיגוזה באמצעות עידוד ייצור צייטוקינים פרו-אנטיגוניים.

שימוש בתאי גזע לטיפול ברטינופתיה סוכרתית

רטינופתיה סוכרתית היא אחת הסיבות המובילות לעיוורון בעולם המפותח²³. כמו שאר סיבוכי סוכרת, שמירה קפדנית על רמת הגלוקוז עוזרת במניעה או בהאטת התקדמות רטינופתיה, אך אינה מונעת נזק שכבר נגרם לרשתית העין. באמצעות שיטות חדשות ניתן להדגים כי כתוצאה מהזרקה תאי גזע לתוך העין, הם מצטברים ברשתית הפנימית ועשויים לשפר את הראייה²³. בימים אלה נערכים ניסויים קליניים בבני אדם ובהם מזריקים תאי HSC ישירות לעין כדי לטפל במחלות כלי הדם ברשתית. בשני חולים עם רטינופתיה סוכרתית בהם הוזרקו תאי HSCs לתוך העין נמצא שיפור בחדות הראייה, ושיפור במדדי ראייה למשך 12 שבועות. המנגנון שבאמצעותו תאי HSCs מתפקדים בעין אינו ברור, יתכן ע"י איתות פאראקרין. במודל חיה נמצא כי זריקת תאי HSCs לתוך העין מציל פגיעה ברשתית שנגרמת מאור, מאיסכמיה, ומסוכרת²⁴. מלבד תאי HSCs, תאי גזע אחרים נחקרו לשימוש בטיפול לרטינופתיה סוכרתית כגון

תאי MSCs, EPCs ותאי סטרומה של רקמת שומן²⁴⁻²³. תאי סטרומה מרקמת שומן מפחיתים דליפה מכלי הדם הקטנים ואפופטוסיס סביב כלי דם, יתכן שבאמצעות תאי אנדוהל הנקראים pericytes המייצרים חיבורים חזקים בין כלי דם²⁶. במחקר חדש, נישדא וחבריו הראו שתאי iPSCs ממקור הומני מצליחים לייצר גופים אקטודרמים שמתפתחים ספונטנית לתאי קרנית העין, מה שמדמה בעצם התפתחות טבעית של העין²⁸. עקב מחקר זה אושרו לאחרונה ביפן מחקרים קליניים לשימוש ב-iPSCs לטיפול בבעיות בקרנית²⁹. השימוש בטיפולים פוטנציאליים אלה עשוי לאפשר הפחתה בנוק לרקמה הרשתית והצלה מרטינופטיה סוכרתית. אומנם מדובר במחקרים בודדים, אך הם מאוד מעודדים ומדברנים להמשיך לניסויים קליניים גדולים יותר בבני אדם.

שימוש בתאי גזע באיסכמיה לבבית

הסיכוכים הקרדיוסקולריים מהווים את הסיבה השכיחה ביותר לתמותה בחולה עם סוכרת. הטיפולים הקיימים למחלת לב איסכמית כיום כוללים תרופות המשפרות את אספקת הדם לאזור האיסכמי ו/או צנתורים/ניתוחים המיועדים לרה-סקולריזציה באזורים איסכמיים של שריר הלב. שום תהליך אינו מרפא והנוק שנוצר הוא בלתי הפיך - הלב, ברגע שנגרם בו נזק ונוצרה צלקת לעולם לא יתפקד כפי שהיה. כיום מחקרים לגבי שימוש עתידי בתאי גזע לטיפול במחלות לב התקדמו עד שלבים קליניים. למחקרים המתוארים בסעיף זה השלכות מרובות לכלל החולים עם מחלת לב. במחקר POSEIDON שהוא מחקר גדול ואקראי, נתנו החוקרים תאי MSCs לחולים הסובלים מקרדיומיופטיה כרונית על רקע איסכמי ע"י זריקה ישירה השריר הלב (זריקה טראנס-אנדוקרדיאלית). נמצא כי בחולים שקיבלו תאי MSCs חל שיפור במבנה שריר הלב ובתפקודו - ירידה בגודל הצלקת בשריר הלב ושיפור תפקודי שהתבטא בעלייה בהתכווצות חדרי הלב²⁰. מחקרים קודמים הדגימו כי תאי MSCs מגיעים לאזור הפגוע, מתיישבים ומתמיינים בו, ומשחררים מתווכים בצורה פאראקרנית, אשר משפיעים על הסביבה וגורמים להפחתת גודל הצלקת ובעקבותיה להגברת התפקוד הלבבי³⁰. במחקר PROMETHEUS בדקו החוקרים האפשרות של שימוש בהשתלת MSC כטיפול משלים לחולים שעברו ניתוח מעקפים. במסגרת המחקר, קבלו שישה חולים שעברו ניתוח מעקפים זריקות תאי MSC עצמיים באזורי הלב שהיו עם ירידה ביכולת ההתכווצות ואינם מקבלים אספקת דם מהמעקף. נמצא שיפור באופן כללי בתפקוד החדר השמאלי - הנמדד באמצעות נפח סוף-דיאסטולי (EDV), נפח סוף-סיסטולי (ESV), נפח הפעימה של חדר שמאל (LVSV), גודל מקטע הצלקת ועובי קיר באזורים שטופלו בזריקות MSC. תוצאות אלה מרמזות כי תאי MSCs מתפקדים בעיקר באופן מקומי על ידי הפחתה משמעותית ברקמת הצלקת, הגדלת הרקמה החיונית המתפקדת, והגברת התכווצות אזורית³¹.

במחקר ערכני גדול, CONCERT-HF בודקים יעילות טיפול משולב של תאי MSCs ותאי אב לבביים מסוג c-kit+ בחולים עם איסכמיה לבבית³⁰. תאי c-kit+ תוארו בהרבה מחקרים כבעלי פוטנציאל שיקומי ע"י השפעה פאראקרנית על תאי הלב הבשלים. שילוב של שני סוגי התאים עשוי להוות שיטת טיפול יעילה לחולים עם איסכמיה לבבית³³. במחקר STAR בדקו זריקה עצמית של BMMNC לחולים עם איסכמיה לבבית. התאים הוזרקו לעורק הקורונרי החסום אצל 191 חולים. כעבור 3 חודשים הראו החולים שיפור משמעותי בתפקוד לב המתבטא בעליה בכך-7% בתפקוד החדר השמאלי וירידה בנפח סוף-דיאסטולי (EDV), בנפח סוף-סיסטולי (ESV)³⁴⁻³⁵. בנוסף למחקרים הקליניים שבודקים אפשרות של שימוש בתאי גזע מסוג BMMNC ו-MSCs לטיפול באיסכמיה לבבית, קיימים כיום מחקרים רבים אשר בודקים מודל מעבדתי של יצירת תאי לב-קרדיומיציטים מתאי iPSCs. זאנג וחבריו הראו הצלחה בהתמיינות של iPSCs ממקור הומני לקרדיומיציטים, תאי אנדוהל ותאי שריר חלק. במחקר הראו שתאים אלו שורדים השתלה בלב של מודל חייתי של איסכמיה לבבית. בנוסף, חיות שטופלו ב-iPSCs הראו שיפור בתפקוד הכללי של הלב³⁶.

שימוש בתאי גזע לטיפול בפצעים סוכרתיים

יכולת ריפוי העור בחולה הסוכרת מופחתת במידה ניכרת וכתוצאה מכך ישנו סיכון גבוה לפצעים כרוניים. למרות השיטות הרבות הקיימות כיום לטיפול בפצע סוכרתי, כיבים סוכרתיים שאינם מתרפאים עלולים להוביל לקטיעה. חולים בעלי כיבים סוכרתיים נוטים להיות חולים עם סיכוכים אחרים נוספים, ועם פחות שליטה ואיזון של הסוכרת. כיום, יש פוטנציאל לטיפולים חדשים המבוססים על שימוש בתאי גזע לשיפור התחדשות העור (רגנרציה) בעיקר באמצעות פעילות פאראקרנית. אוכלוסיות תאים המועמדות ליישום הגישה הטיפולית כוללות

MSCs, ESC ותאי iPS. בעבודות על עכברים וארנבות עם כיבים ברגל היו רמות ירודות של EPCs ורמה מוגברת של ציטוקינים דלקתיים כגון IL-8, CRP, TNF α -1. בדומה לזה, בעבודות בחולה עם פצע סוכרתי נמדדו רמות נמוכות של תאי EPCs יחסית לאדם בריא ללא פצע סוכרתי. יתרה מזו, רמות EPCs נמצאו נמוכות בחולה סוכרתי עם פצע סוכרתי בהשוואה לחולה סוכרתי ללא פצע סוכרתי. כמו כן, קיים קשר הפוך בין רמת ציטוקינים דלקתיים לבין יכולת ריפוי תקינה של הפצע.³⁷

שימוש ב-iPSCs לריפוי פצע סוכרתי

המחקר לגבי שימוש אפשרי בתאי iPSCs לריפוי פצע נחשב כיום בתחילתו. עם זאת קיימים מספר מחקרים שהראו שזריעה של תאי iPSCs הומניים לתוך פצע בעכברים מזרז במובהק את קצב סגירת הפצע, וזאת בהשוואה לפצעים שלא נזרע בהם תאים באותו עכבר. זריעה של iPSCs שיפרה את האנגיוגנזה והעלתה ביטוי של ציטוקינים מעודדי גדילה כגון VEGF ו-FGF, וביטוי חלבוני מטריקס כגון קולגן.³⁸⁻³⁹

שני מחקרים נוספים הראו שיפור בריפוי פצע במודל חיה סוכרתית בעקבות זריעה של iPSCs. גרליק וחבריו הראו שאין הבדלים ביכולת הריפוי פצע של iPSCs שמקורם מפיברובלסטים של בריאים ואלה שמקורם מחולי סוכרת מסוג 1. לאחר העברה למודל חיה סוכרתית, תאי iPSCs הראו יכולת ריפוי פצע משופרת בהשוואה לפצעים שנזרעו בהם פיברובלסטים שמקורם מבריאים סוכרתיים.⁴⁰ מחקר נוסף הראה ממצאים דומים לאחר זריעה של כלי דם מהונדסים מ-iPSCs שמקורם מבריאים וחולי סוכרת.⁴¹

מחקר בולט בתחום שנערך על ידי ח'מאסי וחבריו הדגים כי תאי iPS במודלים לסוכרת בחיות מעבדה הציגו ריפוי פצע מהיר ויעיל יותר והפרישו רמות גבוהות יותר של גורמי גדילה המעודדים יצירת כלי דם חדשים. המחקר השווה בין תפקוד פיברובלסטים לבין תאי iPS שהוכנו מביופסיות עור שנתרמו מחולי סוכרת מסוג 1. נמצא, כי תאי iPS יעילים יותר בריפוי פצע סוכרתי בגלל יכולתם להתמייין לשורות תאים אחרים רבים, כגון תאי אנדותל. יתרה מזו, תאי גזע אינם מכילים את הפגמים הנמצאים בתאים הקשורים בריפוי פצע ותפקודם נפגע עם השנים בגלל היפרגליקמיה ממושכת. במחקר זה גם הודגם כי עיכוב ספציפי של החלבון PKC δ מביא לשיפור במסלול העברת האותות התוך תאיים של הורמון האינסולין ובעקבותיה לשיפור תפקוד פיברובלסטים שמקורם מחולה סוכרת.⁴²

בנוסף לממצאים אלו, קיים צורך רב לחקור את תפקוד iPSCs שמקורם מחולי סוכרת מסוג 2. מחקר המתבצע כעת במעבדת מחקר של ח'מאסי וחבריו בודק מאפיינים של iPSCs שמקורם מחולי סוכרת מסוג 2. תאים אלו מקורם מפיברובלסטים שנלקחו מביופסיות עור של חולי סוכרת מסוג 2, ועברו השרייה לתאי גזע במעבדה ע"י שיטות ביולוגיה מולקולרית. במחקר משווים יכולת ריפוי הפצע של ה-iPSCs לפיברובלסטים המקוריים. מחקרים אלו יוכלו להוות בסיס לשיטות טיפול והתערבות קלינית מבטיחה לטיפול בפצע סוכרתי.

סיכום

פגיעה מיקרווסקולרית, מאקרווסקולרית ודלקתית ברקמות של חולי סוכרת על רקע העדר איזון ממושך של ערכי הסוכר מציגה מכשול קשה לטיפול בסיבוכי המחלה. הגישה החדשה של שימוש בתאי גזע טומנת בחובה פוטנציאל רב ומאפשרת גישה מבטיחה לטיפול בסיבוכי המחלה באמצעות תאים עצמיים, המסוגלים להתמייין לשורות תאים אחרים החיוניים לתהליך הריפוי התקין של פצע סוכרתי ולשחרור גורמי גדילה מסיסים וציטוקינים המעוררים היווצרות חדשה של כלי הדם ומווסתים תהליכי דלקת. יתר על כן, גישה זו של השתלה של תאים עצמיים הינה אידיאלית כרי למוער את הדחייה החיסונית והצורך במתן תרופות נגד דחיית שתל. עם זאת, מכשולים משמעותיים רבים עדיין קיימים, כגון ייעול תהליך הפקת התאים, גידולם, בחירת התאים המתאימים להשתלה בחזרה וטכניקות ההשתלה והבטחת הגעת התאים לאזור המבוקש. במקרה של iPS המכשולים אף גדולים יותר וכוללים, בין היתר, ייעול שיטות הביולוגיה המולקולרית לשם תכנות התא הסומטי והפיכתו בחזרה לתא גזע; גידול וריבוי התאים; תזמון התמיינות שלהם במערכות *in vivo* או *in vitro*; בחירת הציטוקינים הספציפיים הדרושים לכל מסלול התמיינות רצוי; וכמובן, העברתם והגעתם לאזור הרצוי בגוף (איור 2).

למרות מחסומים מרובים עד ליישום הקליני, לשימוש בתאי גזע בתחום הרפואה הרגנרטיבית יש מקום מרכזי במאה ה-21. יש צורך לעודד מחקרים קליניים ויישומיים באדם על בסיס המחקר הבסיסי שהצטבר בעשר השנים האחרונות, בתקווה לגרום למהפכה במניעה ובטיפול בסוכרת ובסיבוכיה.

איור 2. אתגרים לשימוש קליני בתאי גזע לריפוי סיבוכים ווסקולריים של סוכרת



פרופ' מור'ר ח'מאיסי, פנימית ד' והמכון האנדוקריני, הקריה הרפואית רמב"ם והפקולטה לרפואה של הטכניון, המעבדה לסיבוכים ווסקולריים של סוכרת, מכון המחקר הקליני, רמב"ם, חיפה
 ד"ר היבה יאסין, המעבדה לסיבוכים ווסקולריים של סוכרת, מכון המחקר הקליני, רמב"ם, חיפה

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. National Institute of Health home page. <https://stemcells.nih.gov/info/2001report/chapter7.htm>
2. Assady S, Maor G, Amit M, Itskovity-Eldor J, Skorecki K, Tzukerman M. Insulin Production by Human Embryonic Stem Cells. *Diabetes* 50: 1691-1697, 2001
3. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 126(4):663-76, 2006
4. Eugene J. Barrett, Zhenqi Liu, Khamaisi M, King G, Klein R, Klein B, Hughes TM, Craft S, Freedman BI, Bowden DW, Vinik AI, Casellini CM. Diabetic Microvascular Disease: An Endocrine Society Scientific Statement. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2017
5. Rigato M, Bittante C, Albiero M, Avogaro A, Fadini GP. Circulating Progenitor Cell Count Predicts Microvascular Outcomes in Type 2 Diabetic Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 100(7): 2666-72, 2015
6. Balaji S, King A, Crombleholme TM, Keswani SG. The Role of Endothelial Progenitor Cells in Postnatal Vasculogenesis: Implications for Therapeutic Neovascularization and Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2(6):283-295, 2013
7. Jarajapu YP, Grant M. The Promise of Cell Based Therapies for Diabetic Complications: challenges and solutions. *Circ Res* 106:e7, 2010
8. Chen YH, Lin SJ, Lin FY, et al. High glucose impairs early and late endothelial progenitor cells by modify-ing nitric oxide-related but not oxidative stress-mediated mechanisms. *Diabetes*. 56:1559-68, 2007
9. Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, et al. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet*. 360:427-435, 2002
10. Lu D, Chen B, Liang Z, Deng W, Jiang Y, Li S, et al. Comparison of bone marrow mesenchymal stem cells with bone marrow-derived mononuclear cells for treatment of diabetic critical limb ischemia and foot ulcer: a double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 92(1):26-36, 2011
11. Aranguren, X.L., Verfaillie, C.M. & Luttun, A. Emerging hurdles in stem cell therapy for peripheral vascular disease *J Mol Med* 87: 3, 2018
12. Li D, Wang N, Zhang L, Hanyu Z, Xueyuan B, Fu B, Shaoyuan C, Zhang W, Xuefeng S, Li R, Chen X. Mesenchymal stem cells protect podocytes from apoptosis induced by high glucose via secretion of epithelial growth factor. *Stem Cell Res Ther* 4(5):103, 2013
13. Li Y, Liu J, Liao G, Zhang J, Chen Y, Li L, et al. Early intervention with mesenchymal stem cells prevents nephropathy in diabetic rats by ameliorating the inflammatory microenvironment. *Int J Mol Med*. 41:2629-2639, 2018
14. Ezquer FE, Parrau DB, Carpio D, Yanez AJ, Cognet PA. Systemic Administration of Multipotent Mesenchymal Stromal Cells Reverts Hyperglycemia and Prevents Nephropathy in type I Diabetic Mice. *Biol Blood Morrow Transplant* 14(6): 631-640, 2008

15. Lam AQ, Freedman BS, Morizane R, Lerou PH, Valerius MT, Bonventre JV. Rapid and Efficient Differentiation of Human Pluripotent Stem Cells into Intermediate Mesoderm That Forms Tubules Expressing Kidney Proximal Tubular Markers. *J Am Soc Nephrol* 25(6):1211-1225, 2014
16. Toyohara T, Mae S, Sueta S, Inoue T, Yamagishi Y, Kawamoto T et al., Cell Therapy Using Human iPSC cell-derived Renal Progenitors Ameliorates Acute Kidney Injury in Mice. *Stem Cells Transl Med* 4(9): 980-992, 2015
17. Shen WC, Chou YH, Huang HP, Sheen JF, Hung SC, Chen HF. Induced pluripotent stem cell-derived endothelial progenitor cells attenuate ischemic acute kidney injury and cardiac dysfunction. *Stem Cell Res Ther.* 10(9):344, 2018
18. Naruse K, Hamada Y, Nakashima E, Koichi K et al., Therapeutic Neovascularization Using Cord Blood-Derived EPCs for Diabetic Neuropathy. *Diabetes* 54(6):1823-1828, 2005
19. Naruse K, Sato J, Funakubo M et al., Transplantation of Bone Marrow-Derived Mononuclear Cells Improves Mechanical Hyperalgesia, Cold Allodynia, and Nerve Function in Diabetic Neuropathy. *PLoS One* 6(11):e27458, 2011
20. Shibata T, Naruse K, Kamiya H, Kozakae M et al., Transplantation of Bone Marrow-Derived MSCs Improved Diabetic Polyneuropathy in Rats. *Diabetes* 57(11):3099-3107, 2008
21. Evangelista A. F., Vannier-Santos M. A., de Assis Silva G. S., Silva D. N., Juiz P. J. L., Nonaka C. K. V., et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem/stromal cells reverse the sensorial diabetic neuropathy via modulation of spinal neuroinflammatory cascades. *J. Neuroinflammation.* 15:189, 2018
22. Min SH, Kim JH, Kang YM, Lee SH, Oh BM, Han KS, Zhang M, Kim HS, Moon WK, Lee H, Park KS, Jung HS. Transplantation of human mobilized mononuclear cells improved diabetic neuropathy. *J Endocrinol.* 1;239(3):277-287, 201820. Cerman E, Akkoc T, Eraslan M Şahin Ö, Özkara S, Vardar Aker F, Subaşı C, Karaöz E, Akkoç T. Retinal Electrophysiological Effects of Intravitreal Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cells in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *PLoS One* 11(6): e0156495, 2016
23. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. *Diab Care* 26(9):2653-2664, 2003
24. Siqueria RC, Messias A, Gurgel VP, Simoes BP, Scott IU, Jorge R. Improvement of Ischemic macular oedema after intravitreal injection of autologous bone marrow-derived HSCs. *Acta Ophthalmologica,* e174-e176, 2015
25. Park SS. Cell Therapy Applications for Retinal Vascular Diseases: Diabetic Retinopathy and Retinal Vein Occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci,* 57(5):ORSFj1-ORSFj10, 2016
26. Lois N, McCarter RV, O'Neill C, Medina RJ, Stitt AW. Endothelial progenitor cells in diabetic retinopathy. *Front Endocrinol* 5(44), 2014
27. Rajashekhar G, Ramadan A, Abburi C, Callaghan B, Traktuev DO, Evans-Molina C, Maturi R, Harris A, Kern TS, March KL. Regenerative Therapeutic Potential of Adipose Stromal Cells in Early Stage Diabetic Retinopathy. *PLoS One* 9(1):e84671, 2014
28. Hayashi R, Ishikawa Y, Sasamoto Y, et al. Co-ordinated ocular development from human iPSC cells and recovery of corneal function. *Nature.* 531(7594):376-380, 2016
29. Chakrabarty K, Shetty R, Ghosh A. Corneal cell therapy: with iPSCs, it is no more a far-sight. *Stem Cell Res Ther.* 25(9):287, 2018
30. Sucion VY, Ghersin E, Fishman JE, Zambrano JP, Karantalos V, Mandel N, Nelson KH, Gerstenblith G, DiFede Velazquez DL, Breton E, Sittamagari K, Schulman IH, Taldone SN, Williams AR, Sanina C, Johnston PV, Brinker J, Altman P, Mushtaq M, Trachtenberg B, Mendizabal AM, Tracy M, Da Silva J, McNiece IK, Lardo AC, George RT, Hare JM, Heldman AW. Does transendocardial injection of MSCs improve myocardial function locally or globally? An analysis from percutaneous stem cell injection delivery evens of neomyogenesis (POSEIDON) randomized trial. *Circ Res.* 114(8):1292-301, 2014
31. Karantalos V, DiFede DL, Gerstenblith G, Pham S, Symes J, Zambrano JP, Fishman K, Pattany P, McNiece I, Conte J, Schulman S, Wu K, Shah A, Breton E, Davis-Sproul J, Schwarz R, Feigenbaum G, Mushtaq M, Suncion VY, Lardo AC, Borrello I, Mendizabal A, Karas TZ, Byrnes J, Lowery M, Heldman AW, Hare JM. Autologous MSCs produce concordant improvements in regional function, tissue perfusion, and fibrotic burden when administered to patients undergoing coronary bypass grafting – the PROMETHEUS Trial. *Circ Res.* 114(8):1302-1310, 2014
32. Bolli R, Hare JM, March KL, Pepine CJ, Willerson JT, Perin EC, et al. Rationale and Design of the CONCERT-HF Trial (Combination of Mesenchymal and c-kit(+) Cardiac Stem Cells As Regenerative Therapy for Heart Failure. *Circ Res.* 122(12):1703-1715, 2018
33. Williams AR1, Hatzistergos KE, Addicott B, McCall F, Carvalho D, Suncion V, Morales AR, Da Silva J, Sussman MA, Heldman AW, Hare JM. Enhanced effect of combining human cardiac stem cells and bone marrow mesenchymal stem cells to reduce infarct size and to restore cardiac function after myocardial infarction. *Circulation.* 15;127(2):213-223, 2013
34. Strauer BE, Yousef M, Schannwell CM. The acute and long-term effects of intracoronary Stem cell Transplantation in 191 patients with chronic heart failure: the STAR-heart study. *Eur J Heart Fail.* 12(7):721-9, 2010
35. Yu Hong, Lu Kai, Zhu Jinyun, Wang Jian'an. Stem cell therapy for ischemic heart diseases. *British Medical Bulletin.* 121(1):135-154, 2017
36. Cardiac repair in a porcine model of acute myocardial infarction with human induced pluripotent stem cell-derived cardiovascular cell populations
37. Tecilizach F, Dinh T, Pradhan-Nabzdyk L, Leal E, Tellechea A, Kafanas A, Gnardellis C, Magargee ML, Dejam A, Toxavidis V, Tigges JC, Carvalho E, Lyons TE, Veves A. Role of Endothelial Progenitor Cells and Inflammatory Cytokines in Healing of Diabetic Foot Ulcers. *PLoS One* 8(12):e83314, 2013
38. Clayton ZE, Tan RP, Miravet MM, Lennartsson K, Cooke JP, Bursill CA, et al. Induced pluripotent stem cell-derived endothelial cells promote angiogenesis and accelerate wound closure in a murine excisional wound healing model. *Biosci Rep.* 38:4, 2018
39. Kim KL, Song SH, Choi KS, Suh W. Cooperation of endothelial and smooth muscle cells derived from human induced pluripotent stem cells enhances neovascularization in dermal wounds. *Tissue Eng Part A.* 19(21-22):2478-85, 2013
40. Kashpur O, Smith A, Gerami-Naini B, Maione AG, Calabrese R, Tellechea A, et al. Differentiation of diabetic foot ulcer-derived induced pluripotent stem cells reveals distinct cellular and tissue phenotypes. *FASEB J.* 2018
41. Shen Y.-I.; Cho H.; Papa A. E.; Burke J. A.; Chan X. Y.; Duh E. J.; Gerecht S. Engineered human vascularized constructs accelerate diabetic wound healing. *Biomaterials.* 102, 107-11910.1016/j, 2016
42. Khamaisi M, Katagiril S, Keenan H, Park K, Naeda Y, Li Q, Qi W, Thomou T, Eschuk D, Tellechea A, Veves A, Huang C, Orgill DP, Wagers A, King GL et al PKCδ inhibition normalized the wound-healing capacity of diabetic fibroblasts. *J Clin Invest.* 126(3):837-853, 2016

חשוב לזכור – תאי גזע הומניים לטיפול בסיבוכי סוכרת: מציאות או חלום?

1. תאי אנדותל וסקולריים (Endothelial Cells) הם התאים העיקריים הנפגעים מהיפרגליקמיה ממושכת בחולה הסוכרתי והם המפתח בתכנון טיפולים חדשניים עתידיים.
2. תאי גזע מסוגים בהתאם ליכולת ההתמיינות שלהם וניתן למצוא תאי גזע היכולים להתמייין לכל תא בגוף (פלורופוטנטים) או להתמייין למספר מצומצם של סוגי תאים.
3. ניתן לסווג את תאי הגזע בהתאם למקורם – אדם בוגר (תאי גזע סומטיים) או עובר (תאי גזע עובריים). שני סוגי תאי גזע מולטיפוטנטיים קיימים במח העצם: תאי גזע מזנכימליים (mesenchymal stem cells - MSC) ותאי גזע המטופויטיים (HSCs – hematopoietic stem cells).
4. תאי גזע מושרים (iPSC - Inducible pluripotent stem cells) הם סוג של תאי גזע פלורופוטנטיים שניתן לייצר אותם ישירות מתאים אדם בוגרים וממיונים, כגון פיברובלסטים או תאי אפיתל של כליות.
5. נמצא, כי תאי גזע מזנכימלים או תאי גזע מסוג iPSC מסוגלים להתמייין לתאי כליה ועשויים לתקן פגיעות בכליה של החולה הסוכרתי.
6. תאי ה-EPCs שהופקו מדם טבורי אנושי תיקנו נירופתיה סוכרתית באמצעות יצירת כלי דם חדשים והצלת עצבים פגועים ממוות.
7. בחולים עם רטינופתיה סוכרתית להם הוזרקו תאי HSCs לתוך העין נמצא שיפור בחדות הראייה ושיפור במדדי ראייה.
8. בחולים הסובלים מקרדיומיופתיה כרונית על רקע איסכמי להם הוזרקו ישירות תאי גזע מזנכימלים לשריר הלב חלה ירידה בגודל הצלקת בשריר הלב וחל שיפור תפקודי שהתבטא בעלייה בהתכווצות חדרי הלב.
9. תאי iPS שנבדקו במודלים לסוכרת בחיות מעבדה הציגו ריפוי פצע מהיר ויעיל יותר והפרישו רמות גבוהות יותר של גורמי גדילה המעודדים יצירת כלי דם חדשים.
10. השימוש בתאי גזע טומן בחובו פוטנציאל ענק ומאפשר גישה מבטיחה לטיפול בסיבוכי המחלה באמצעות תאים עצמיים המסוגלים להתמייין לשורות תאים אחרים החיוניים לתהליך הריפוי התקין של סיבוכי הסוכרת ומסוגלים לשחרר גורמי גדילה מסיסים וציטוקינים, המעוררים היווצרות חדשה של כלי הדם ומווסתים תהליכי דלקת.

once weekly
trulicity™ (dulaglutide) injection
0.75 mg/0.5 mL, 1.5 mg/0.5 mL

Trulicity - המטופל שלך יגיד כן



The only GLP 1 receptor agonist with



Proven glycemic control¹



Once-weekly dosing¹



Ready-to-use pen^{2,3}

מהיום גם למטופלים עם $eGFR \geq 15$

Indications

Trulicity is indicated in adults with type 2 diabetes mellitus to improve glycemic control as:

Monotherapy

When diet and exercise alone do not provide adequate glycemic control in patients for whom the use of metformin is considered inappropriate due to intolerance or contraindications.

Add-on therapy

In combination with other glucose-lowering medicinal products including insulin, when these, together with diet and exercise, do not provide adequate glycemic control (see Prescribing Information for data with respect to different combinations).

Posology

Monotherapy: the recommended dose is 0.75 mg once weekly. Add-on therapy: the recommended dose is 1.5 mg once weekly. For potentially vulnerable populations, such as patients > 75 years, 0.75 mg once weekly can be considered as a starting dose.

Manufacturer: Eli Lilly USA
License holder: Eli Lilly Israel, 4 Hachitaf st. Raanana
למינוע מלא או עין בלבן (לרופא לפי שמוערי ע"י משרד הבריאות)

Reference

- 1.Trulicity Physicians prescribing information as approved by MOH.
- 2.Trulicity Instruction for use as approved by MOH.
- 3.Maffin G, et al. Safe and Effective Use of the Once Weekly Dulaglutide Single-Dose Pen in Injection-Naïve Patients With Type 2 Diabetes. Journal of Diabetes Science and Technology 1–9 © 2015 Diabetes Technology Society.

הקשר בין ניתוחים בריאטריים וסוכרת מסוג 2: עדכונים מעשיים

ד"ר דרור זיקה, ד"ר הדר ספיבק, פרופ' רם וייס, אלינה רוזנברג, ד"ר אורלי זליכה

בשנים האחרונות חל שינוי בהבנת השפעת הניתוחים הבריאטריים על הבריאות הכוללת של אנשים החיים עם השמנה. תובנה זו מדגישה את העובדה כי חשיבותם המטבולית שווה ואפילו עולה על חשיבותם כמפחיתי משקל.¹ לאור תובנה זו שונה השם מניתוחים בריאטריים (כובד) השמים דגש על הפחתת המשקל והכוווד לניתוחים מטבוליים. מהבחינה המטבולית, חשובה במיוחד ההשפעה של הניתוחים על סוכרת מסוג 2 (T2DM), בשל תפוצתה הרבה והתחלואה הקשה המלווה מחלה זו. מזה יותר משני עשורים נמצא שלאחר ניתוחים לטיפול בהשמנה, במיוחד במעקפי קיבה/תריסריון לסוגיהם אך גם בניתוח שרוול הקיבה, הסוכרת נסוגה (Remission) או משתפרת באופן מיידי, ללא תלות ישירה בהיקף הירידה במשקל^{2,3}. עוד נמצא כי בהיבט נסיגת הסוכרת מידת מסת הגוף הבסיסית (BMI) אינה משנה את יעילות נסיגת הסוכרת העתידית כל עוד ה-BMI הינו מעל 30 ק"ג/מ².⁴ השפעה נוספת, אולי אף חשובה מכך, הינה על התחלואה המקרווסקולרית והתמותה. נמצא כי ניתוחים אלו מפחיתים כ-50% תמותה כוללת באוכלוסיית המנותחים הישראלית⁵ וכי הם מביאים להפחתה של כ-40% בהיארעות ארועים מקרווסקולריים ו-36% בהיארעות אוטם שריר הלב באוכלוסיית החולים הסוכרתיים מסוג 2 המבטאים השמנה⁶.

סוגי הניתוחים

בפרק זה נסקור את סוגי הניתוחים הבריאטריים החשובים ואת השפעתם על סוכרת מסוג 2 (טבלה מס' 2). בשנת 2017 בוצעו בישראל כ-8,017 ניתוחים בריאטריים (ניתוח ראשון וניתוח חוזר). הניתוח המוביל מהבחינה המספרית בשנים 2014-2017 הוא ניתוח שרוול, אם כי יש לציין כי שיעורו הולך ויורד לאורך השנים. ככלל, הניתוחים מבוצעים באופן שיגרתי בשיטה הזעיר פולשנית (לפרוסקופית), למעט מקרים בהם המנתחים יחליטו לפני או תוך כדי ניתוח לעבור לשיטה הפתוחה (טבלה מס' 1).

טבלה 1. התפלגות סך כל סוגי הניתוח בשנים 2014-2017 (ניתוח ראשון וחוזר)

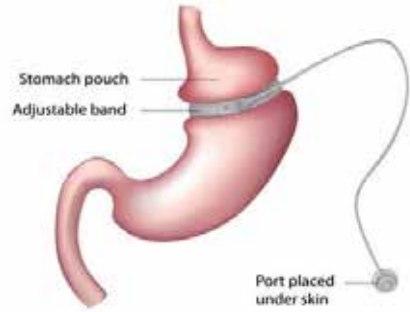
סוג ניתוח	מספר	אחוז
Sleeve	28,294	69.3
Bypass	4,202	10.3
Band	3,061	7.5
Omega loop, mini	4,815	11.8
Duodenal switch	56	0.1
One Anastomosis Duodenal Switch	78	0.2
BPD Scopinaro	123	0.3
VBG	185	0.5

תמונה 1. טבעת מתכוונת

הטבעת המתכוונת (Adjustable Gastric Banding)

כפי שזכור בהקדמה, ניתוח הטבעת אינו נחשב כיום כניתוח הבחירה למטופל הרגיל. זהו הניתוח הפשוט ביותר לביצוע אך מאופיין ביעילות נמוכה, בעיקר לאורך זמן⁷. עם זאת, יש לניתוח אינדיקציות בעיקר במקרים מיוחדים, כאשר הסיכון בניתוחים בהם מבוצע חיתוך מעי או קיבה, גבוה מדי. הרעיון בתחילת שנות ה-90 היה חדשני: הקפת החלק העליון של הקיבה בטבעת סיליקון עם שכבה פנימית הניתנת לניפוח. הניפוח מבוצע על ידי החדרת מחט לפומית קטנה הנמצאת מתחת לעור (PORT). בשנות ה-90 של המאה הקודמת ותחילת המאה ה-21 הייתה הטבעת המתכוונת פופולרית מאד בכל העולם (בארה"ב אושרה לשימוש מאוחר יחסית).

Adjustable Gastric Band (Lap Band)

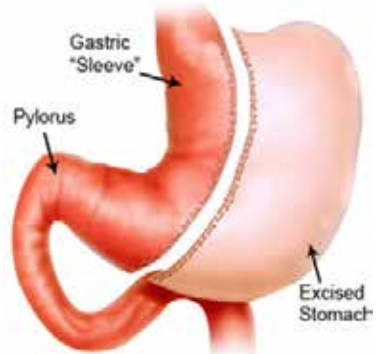


ככל שעבר הזמן, רבו הדיווחים על אובדן ההשפעה על מטופלים, חזרת משקל וסיבוכים, שלמרות שאינם מסכני חיים לרוב, חייבו ניתוחים חוזרים רבים. בכל הקשור להשפעה על T2DM, למרות שהוכח שיש לטבעת יתרון ברור מול טיפול לא ניתוחי, יתרון זה נובע ישירות מאיבוד משקל שיש למנותחי הטבעת בשנים הראשונות לאחר הניתוח וקרוב לוודאי לא משינוי הורמונלי^{9,8}. לאורך זמן ישנה חזרת מחלת הסוכרת למטופלים אשר העלו במשקלם.

תמונה 2. שרוול קיבה

שרוול קיבה (Sleeve Gastrectomy, Vertical) (Sleeve Gastrectomy)

כאמור, הניתוח הבריאתי הנפוץ ביותר בישראל, גם בחולי סוכרת מסוג 2. מדובר בניתוח בו המנתח כורת חלק גדול מהקיבה ומשאיר קיבה צרה כצינור בקוטר של 1.5-2 ס"מ החל מהזוית ע"ש היס ליד מפגש וושט-קיבה ועד למרחק קטן מהפילורוס (השוער בין הוושט לתריסריון). זהו ניתוח חדש יחסית כאשר בתחילה שימש בבית החולים הר סיני בניו יורק כשלב הראשון של ניתוח מעקף התריסריון. במהרה נמצא שהשלב הראשון הזה היה יעיל מאד בהורדת המשקל בלא צורך לעבור לשלב השני כלומר, למעקף התריסריון עצמו, וכך רכש לו שרוול הקיבה מקום משלו ברשימת הניתוחים. שרוול הקיבה עבר שינויים רבים בשנים האחרונות והפך ליותר ויותר צר כאשר המנתחים הקטינו את קוטר השרוול ונפח השרוול. מחקרים רבים הוכיחו שבשנים הראשונות תוצאות הירידה



במשקל ושיפור הסוכרת דומות מאד לאלו של מעקף הקיבה¹⁰, כולל אפקט שיפור הסוכרת מיד או קרוב לזמן הניתוח, עוד לפני שמתרחשת ירידה במשקל. מעקבים ארוכי טווח שהתפרסמו לאחרונה כגון במחקר STAMPEDE הדגימו כי בתום 5 שנים לא נמצא הבדל מובהק באחוז החולים שנהנו מנסיגת הסוכרת או הפחיתו את רמת ההמוגלובין המסוכרת³. במחקר רטרופספקטיבי שבוצע על כ-2,190 חולים סוכרתיים בארץ נמצא כי בעוד שבשנתיים הראשונות ניתוח מעקף הקיבה הוריד בצורה טובה יותר את ערכי הסוכר בהשוואה לניתוח שרוול הרי שבתום 5 שנות המעקב אחוז האנשים שנהנו מנסיגת הסוכרת היה שווה ועמד על כ-54%¹¹.

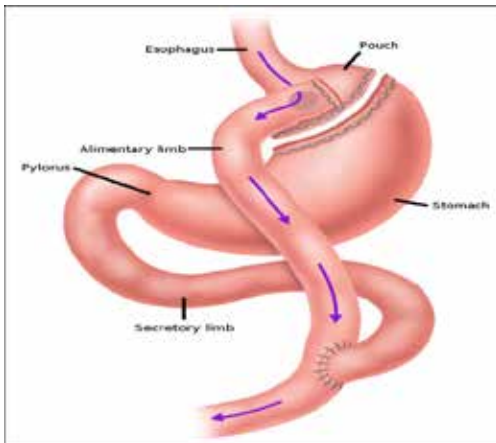
הממצאים הקליניים על כך ששרוול הקיבה יעיל ברמה המטבולית מעבר להפחתת המשקל מעניינים בשל העובדה כי רוב התאוריות המסבירות את הריפוי המיידי של הסוכרת מתבססות על הפרשת הורמוני מעי (כגון אינקרטינים, PYY) כתגובה לשינוי מעבר המזון במעי לאחר ניתוחי מעקף. כאמור, שרוול הקיבה אינו משנה את סדר מעבר המזון במעי ובכל זאת משפר את ערכי הסוכרת. הסבר אפשרי לכך הוא שההורמון Ghrelin המיוצר בעיקר בפונדוס ובגוף הקיבה, אחראי, בין השאר, גם על עידוד התיאבון ועלייה בתנגודת לאינסולין. רוב התאים האחראים על יצור הורמון זה מוסרים בניתוח השרוול ומכאן ההשפעה ההורמונלית המתוספת להשפעה של הקטנת קיבולת הקיבה. בנוסף נמצא כי גם לאחר

ניתוח השרוול חלה עלייה ברמת ה-GLP-1 המיוחסת למעבר מהיר יותר של מזון משרוול הקיבה למעי המביאה לעלייה ברמת GLP-1.

מעקף קיבה (Roux-en-Y Gastric Bypass)

תמונה 3. מעקף קיבה

בניתוח זה מופרדת הקיבה לשני חלקים: חלק קטן בנפח של כ-20 סמ"ק שנשאר מחובר לוושט והחלק השני הגדול, המופרד ומחובר יחד עם התריסריון ודרכי המרה והלב לב ששיטת ה-Roux-en-Y בהמשך המעי. לחלק הקיבה העליון מחברים לולאת ג'ונס, כך שהמזון הנאכל יורד מיד מתוך הקיבה משמשת עוד לתוך המעי ובכך נעקפת הקיבה הגדולה שאינה משמשת עוד לקיבול המזון. ניתוח המעקף הינו הניתוח הבריטרי הנפוץ ביותר בארה"ב והניסיון הנרחב גם בתוצאות וגם בטיפול בסוכרים הוא רב שנים¹². בארה"ב קיים הניתוח בגרסתו הלפרוסקופית מזה כ-18 שנים. בארץ, לעומת זאת, הניתוח קיים באופן משמעותי רק כ-8 שנים אך צובר לאט ובבטחה מקום חשוב ומרכזי. לבר מיידה ממוצעת של כ-80% במשקל העודף, ניתוח המעקף חשוב בהשפעתו המיידית על T2DM. כבר

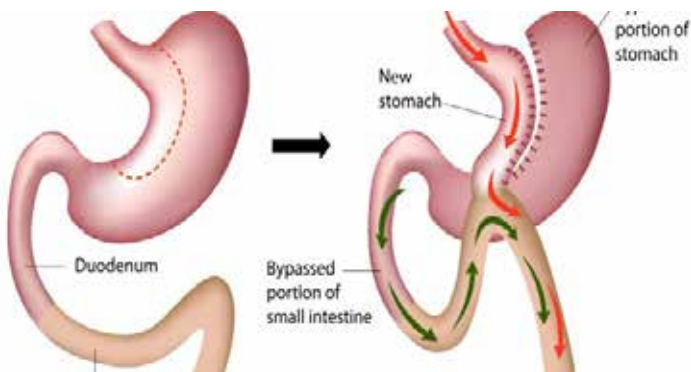


ב-1995 היה ידוע שהניתוח משפר סוכרת באופן מידי, עוד לפני הירידה במשקל². כיום, לאחר מחקרים רבים, נראה שהמנותחים עוברים שינויים מטבוליים המופעלים על ידי הורמונים המופרשים כתגובה למעקף^{3,4,13}. למרות שהתגובה ההתחלתית של ריפוי הסוכרת אינה תלויה באיבוד משקל, הרי שלטווח הארוך יש קשר ישיר בין המשך התגובה האנטי סוכרתית והשמירה על איבוד המשקל¹⁴⁻¹⁵. ניתוח זה הוא בעל משך המעקב הארוך ביותר ויעילות גבוהה כטיפול בסוכרת מסוג 2 לאורך זמן.

מעקף קיבה עם השקה אחת (Mini gastric bypass)

תמונה 4. מעקף קיבה עם השקה אחת

תוח חדש יחסית בעולם וכולל השקה אחת לעומת שתיים במעקף הקיבה המסורתי. למרות השם המצביע, לכאורה, על ניתוח קטן או פשוט, זהו ניתוח מאוד אגרסיבי הפועל על תת ספיגה כתוצאה מהמעקף הגדול (הארוך) של המעי הדק המתבצע בו. בניתוח מיני מעקף או מעקף השקה אחת יוצר המנתח כיס



קיבתי אשר מתחבר ישירות למרכז המעי ובכך עוקפים את רוב הקיבה ומחצית המעי הדק. למעשה, זהו מעקף קיבה חזק מאוד מבחינת אורך המעי הנעקף ומכאן תת הספיגה. יש לזכור שמיני מעקף הוא מעקף קיבה לכל דבר רק ללא החיבור (השקה) התחתון בין לולאות המעי. הניתוח הומצא על ידי כירורג בשם ד"ר רוטלידג בצפון קרוליינה, ארה"ב כדי להימנע מהקשר הכירורגי התחתון בין לולאות המעי הדק, לטענתו, וכדי לפשט את הניתוח. בישראל ובעולם קיים ויכוח לגבי יעילות ונחיצות ניתוח זה היות שלטענת מנתחים רבים מנוסים, דווקא ההשקה התחתונה בין לולאות המעי אינה ההשקה הבעייתית והיתרונות של מעקף הקיבה הרגיל עולים על הניתוח החדש יחסית. המתנגדים מציינים במיוחד את בעיית חוסרי התזונה והצרכות הקשות במיני מעקף בדיוק בשל הסיבה שלא מבוצעת ההשקה התחתונה בין לולאות המעי. יש לזכור שאחרי ניתוח זה יש להיצמד להוראות התזונה ולהקפיד על לקיחת ויטמינים מסודרת ובדיקות תקופתיות כדי

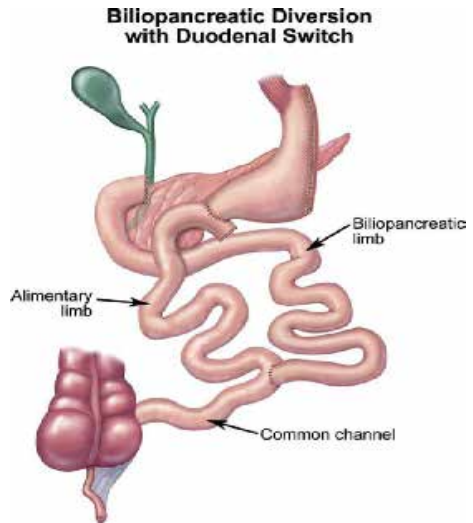
למנוע חוסרים תזונתיים משמעותיים מאד.

לאחרונה פורסם מחקר ה-YOMEG¹⁶ אשר השווה מנתחים שעברו מעקף קיבה למנותחים שעברו מעקף קיבה עם השקה אחת במשך שנתיים. נמצא כי מעקף קיבה בהשקה אחת לא היה פחות טוב ממעקף קיבה רגיל בהפחתת משקל או בהשפעתו המטבולית המיטיבה. יחד עם זאת במעקף עם השקה אחת היו יותר תופעות לוואי חמורות כשלשול סטטוראה והפרעות ספיגה משמעותיות יותר. יש לציין כי יעילותו הכוללת מול הארעות הסיכוכים המשמעותיים ארוכי הטווח טרם נחקרה בצורה מבורקת.

תמונה 5. BPD, BPD-DS

ניתוח הטיית מערכת מרה לבלב עם/ בלי מעקף תריסריון (Biliopancreatic) (Diversion with/out Duodenal Switch)

ניתוח אגרסיבי מבחינה אנטומית, העוזר לירידה במשקל וריפוי הסוכרת באופן מיטבי¹⁷. רוב המנתחים מעדיפים לבצע ניתוח זה בבעלי BMI גבוה מ-60 kg/m² או כניתוחי רביזיה (ראו בהמשך). בניתוח זה מטים את המעי את המנקז את מערכת המרה והלבלב עם או בלי חיתוך חלק מהקיבה ומשאיירים רק קטע מצומצם (50-100 ס"מ) של מעי, בו מתערכים אנומי המרה והלבלב עם המזון שנאכל. לקטע מעי זה מגיע המזון מהר למדי לאחר הבליעה. מכאן נובעת ההשפעה המטבולית (תת ספיגה ושינוי הורמונלי) והירידה במשקל ובמחלות נלוות כמו T2DM. הניסיון בניתוח זה בארץ ובעולם אינו רב באופן כללי בהשוואה לשאר הניתוחים.



ניתוחי רביזיה

חשוב לזכור כי אחוז משמעותי מן המנתחים הבריאתריים לא יצליח לשמר את ירידת המשקל הראשונית לאורך זמן ויזדקק בעתיד לניתוח שניוני. הניתוחים הבריאתריים המבוצעים

במקרים בהם יש כישלון של הניתוח הראשון בשל חזרת המשקל או בשל סיכוכים הנובעים מהניתוח הראשון נקראים ניתוחי רביזיה¹⁸. ניתוחים אלה דורשים מיומנות וניסיון רב הן בבחירת הניתוח המתאים והן בביצועו. באופן כללי, הנטייה הרווחת היא להסב ניתוח שנכשל לניתוח אחר, אגרסיבי יותר. לדוגמא, לאחר כשלון טבעת מתכווננת, יבוצע בדרך כלל שרוול או מעקף קיבה. לאחר כשלון של שרוול קיבה, נבצע מעקף קיבה או תריסריון. יש לבצע הערכה מדוקדקת לפני החלטה על ניתוח הרביזיה על מנת להבטיח ששיתוף פעולה ירוד של המטופל לא היווה את הסיבה העיקרית לכישלון, מכיוון שבמקרה כזה יש סיכוי רב יותר לכישלון של הניתוח השני במיוחד לאורך זמן. בנוסף ירידת המשקל לאחר הניתוח הרביזיה אינה עוצמתית כפי שהיתה בניתוח הראשון ולפיכך יש לתאם ציפיות עם המועמד לניתוח.

התאוריות הקיימות להסבר לעלייה מחודשת במשקל¹⁹

לאחרונה פורסמו מחקרים המצביעים על חזרת משקל בדרגות שונות לאחר ניתוח בריאתרי במעקב ארוך טווח. חזרת המשקל קשורה למספר גורמים:

1. סיבות אנטומיות כגון הרחבה אנטומית של השרוול ושל ההשקה בניתוחי מעקף לממדים המאפשרים אכילה כמעט רגילה.
2. סיבות רפואיות כגון נטילת תרופות המעלות במשקל, כניסה לגיל המעבר, הפסקת עישון ובעיות הורמונליות כתת פעילות בלוטת מגן.
3. סיבות תזונתיות כגון קשיי הסתגלות להרגלי אכילה נאותים, אכילת מזונות דחוסים עתירי אנרגיה, שתיה ממותקת, בינג'ינג.
4. הפחתה או חוסר בפעילות גופנית. הדרישה הינה לפחות 250-300 דקות בשבוע.
5. קשיי התמודדות פסיכוסוציאליים כגון התפתחות דיכאון.

התאוריות הקיימות להסבר השינוי ההורמונלי והשיפור בסוכרת מסוג 2 לאחר ניתוח בריאטרי²⁰

התוצאה המשותפת לרבים מהמסלולים המטבוליים לאחר ניתוחים בריאטריים היא שיפור בהפרשת אינסולין, ירידה בתנגודת לאינסולין ובמקרים מסוימים גם עלייה בתחושת השובע. אפקטים אלו מתווכים על ידי מספר מנגנונים אפשריים:

1. עלייה בהפרשת ההורמונים האינקרטינים מסוג GLP-1 (Glucagon Like Peptide) ו-GIP (Glucose-Dependent Insulinotropic Peptide) אשר מופרשים כתגובה למעבר מזון במעי הרחוק, מגבירים את ותחושת השובע ע"י השפעה ישירה על מרכז השובע במוח, וגורמים לעלייה בהפרשת אינסולין. הורמונים אלה עולים כתגובה לניתוחי המעקף והשרוול.

2. עלייה ברמת הורמון פפטיד (PYY) לאחר ניתוחי מעקף - PYY (מעבר מזון במעי הרחוק) דרך קו-פקטורים נוספים מדכאים פריסטולטיקה, משהים התרוקנות הקיבה ומתווכים הרגשת שובע.

3. ירידה בהפרשת הורמון Ghrelin הידוע כהורמון התיאבון עקב השפעתו המרכזית, אך גם פועל כהורמון פרו דיאבטי על ידי דיכוי אינסולין, העלאת הפרשת הורמון הגדילה, קורטיזול ואדרנלין. הירידה חלה לאחר ניתוחי מעקף ושרוול קיבה.

4. ניתוחים בריאטריים שונים נמצאו כמשפיעים על שינוי הרכב חיידקי המעי (Microbiome) לאורך זמן. ידוע כי באנשים שמנים ובחולי סוכרת יש הרכב חיידקי מעי שונה מאנשים ללא סוכרת והשפעתם של חיידקים אלו על מהלך המחלה נמצא במחקר אינטנסיבי בימים אלו. לא ברור אם השינוי בהרכב החיידקי המעי לאחר הניתוח (הגורם להם להיות דומים יותר לחיידקים של אדם בריא) נגרם מן הניתוח עצמו או על ידי השינוי התזונתי שהורה על ידי הניתוח.

5. שינוי השפעת מלחי המרה דרך FGF 19.

6. יש עדויות שההשפעה המהירה מאוד (ימים עד שבועות) של ניתוחים בריאטריים על מאזן הסוכר נובעת מהשילוב בין ירידה משמעותית בצריכה הקלורית לבין האפקטים ההורמונליים המתוארים לעיל. מספר עבודות הראו שיפור מהיר מאוד במאזן הסוכר של חולי סוכרת מסוג 2 הניזונים מדיאטה דלה במיוחד בקלוריות (בדומה למנותחים) אולם אפקט זה לא נשמר ללא הפעולה הכירורגית, עקב היענות ירודה למשטר התזונתי הנ"ל לאורך זמן.

חשוב לזכור כי המנבא היציב והחזק ביותר לתגובה בשיפור במחלת הסוכרת לאחר ניתוחים מטבוליים הוא משך המחלה ותפקוד הלב לב לפני הניתוח. ככל שהניתוח בוצע קרוב יותר לזמן האבחנה של סוכרת מסוג 2 והמטופל היה מאוזן יותר מבחינה מטאבולית, כך יש סיכוי גבוה יותר לנסיגה של המחלה (Remission) למשך זמן רב יותר. חולים עם משך מחלה ארוך יותר ובאיון לא טוב סובלים משארית תפקודית מופחתת בלבלב וניתוח בריאטרי יכול אמנם לשפר את רמת האיון וכמות התרופות הדרושות על מנת להגיע לאיזון מיטבי, אך הסיכויים לנסיגה מוחלטת של המחלה במקרים אלו קלושים. לאור תצפיות אלו, חשוב לשקול את האפשרות הניתוחית בשלב מוקדם של האבחנה בחולה הסוכרת מסוג 2 בעל עודף המשקל, ולא כמוצא טיפולי אחרון. בנוסף נמצא כי ירידת המשקל בשנה הראשונה לאחר ניתוח מטבולי הינה מנבא חזק למידת שימור ההפוגה מסוכרת ולפיכך יש למקסם ולשמר הפחתת משקל זו.

ניתוחים בריאטרים בחולי סוכרת בישראל

בעשור האחרון חל שינוי מסוים במערך הניתוחים המבוצעים בישראל. באופן מובהק חלה ירידה דרסטית בניתוחי הטבעת לסוגיה השונים ובמקביל חלה עלייה בניתוחי שרוול הקיבה ולאחרונה עלייה בניתוחי מעקף הקיבה והכנסתו לישראל של ניתוח מעקף הקיבה עם השקה אחת ("מיני מעקף").

נתונים על הימצאות סוכרת בקרב מנותחים בריאטריים התקבלו ברשם הלאומי לניתוחים בריאטריים במשרד הבריאות מכל ארבע קופות החולים.

הגדרת חולה סוכרת (סוג 1 וסוג 2) על פי הרישום:

"מבוטח אשר רכש לפחות שלושה מרשמים (בחדשים שונים) של תרופות לסוכרת או בעל תיעוד של רמת גלוקוז מעל 200 מ"ג/ד"ל (בשתי בדיקות שונות בהפרש של לפחות 30 יום זו מזו), או בעל רמת 6.5% מעל HbA1c.

הרשם הלאומי לניתוחים בריאטריים של משרד הבריאות מראה כי כ-6,945 חולי סוכרת עברו ניתוח ראשון בתקופה שבין יוני 2013 ועד דצמבר 2017.

טבלה 2. סוגי הניתוחים והשפעתם

שם הניתוח	מנגנון הפעולה	סיכון ניתוחי*	סיבוכים	השפעה הורמונלית	EWL** שנה ראשונה	EWL לארוך זמן (>5 שנים)	השפעה על סוכרת
טבעת מתכווננת	חוסם מעבר מזון מוושט לקיבה	תמותה 0.1% עד סיבוכים 40%	חסימות, ארוזיות, קרעים בצינור המילוי	לא	50%-40%	ירידה מועטה***	תלוית הירידה במשקל
שרוול קיבה	הגבלת נפח הקיבה	תמותה 0.1% עד סיבוכים משמעותיים כ-3%	הצרויות, דלף, דימום	גרלין	70%-60%	חזרה של 20%-60% מעודף המשקל	מידית
מעקף קיבה	הגבלת נפח הקיבה, הפרעה למהלך המזון במעי	תמותה 0.5% עד סיבוכים משמעותיים כ-10%	הצרויות, דלף, דימום, הרניות פנימיות, חוסרים תזונתיים	גרלין, אינקרטינים, אדיפונקטין	90%-70%	חזרה של 20%-30% מעודף המשקל	מידית
מעקף השקה אחת	תת ספיגה	תמותה 0.5% עד סיבוכים משמעותיים כ-10%	צרבות קשות, הצרויות, דלף, דימום, חוסרים תזונתיים	גרלין, אינקרטינים, אדיפונקטין	90%-70%	לא ידועה	מידית
מעקף תרסריון	הפרעה למהלך המזון במעי/תת ספיגה	תמותה עד 2% עד סיבוכים משמעותיים עד 20%	דלף, דימום, הרניות פנימיות, חוסרים תזונתיים	גרלין, אינקרטינים, אדיפונקטין	100%-80%	חזרה של 10%-20% מעודף המשקל	מידית

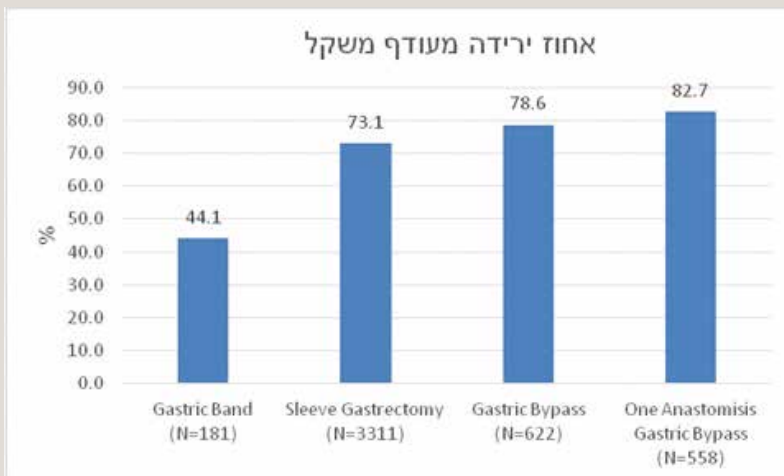
*יש לזכור שחולים קשים יותר מבחינת משקל ומחלות רקע יעברו ניתוחים אגרסיביים יותר ולכן הסיכון הניתוחי עולה
 **Excess Weight Loss - EWL
 ***תוך 6-7 שנים, 50% מהטבעות אינן פועלות או שהוצאו בניתוח.

תרשים 1. התפלגות סוגי ניתוח בריאטריים בקרב חולי סוכרת ניתוחים ראשוניים



אחוז חולי הסוכרת שעברו ניתוח מסוג שרוול היה נמוך יותר מאשר אחוז המנותחים שאינם חולי סוכרת (69.5% לעומת 76.9%), כך גם לגבי Gastric Band (4.1% לעומת 6.1%); אולם אחוז חולי הסוכרת שעברו ניתוח Roux-en-Y gastric bypass היה גבוה יותר מאשר אחוז המנותחים שאינם חולי סוכרת (12.5% לעומת 6.5%). אחוז חולי הסוכרת שעברו ניתוח מסוג מיני מעקף היה גבוה יותר מאשר אחוז המנותחים שאינם חולי סוכרת (13.1% לעומת 9.9%). אחוז הירידה הממוצע מעודף משקל (Excess Weight Loss) כעבור שנה היה $26.2 \pm 73.9\%$. בתרשים 2 ניתן לראות כי אחוז הירידה הגבוה ביותר היה בניתוח המיני מעקף בהשוואה לשרוול ולטבעת. אחוז הירידה מעודף משקל שנה אחרי הניתוח היה נמוך בקרב חולי סוכרת בהשוואה ללא חולים, בניתוח השרוול ($24.7 \pm 73.1\%$ לעומת $24.5 \pm 81.7\%$, בהתאמה), בניתוח המעקף ($28.2 \pm 78.6\%$ לעומת $25.1 \pm 81.6\%$ בהתאמה) ובניתוח המיני מעקף ($25.1 \pm 82.7\%$ לעומת $23.1 \pm 88.9\%$ בהתאמה).

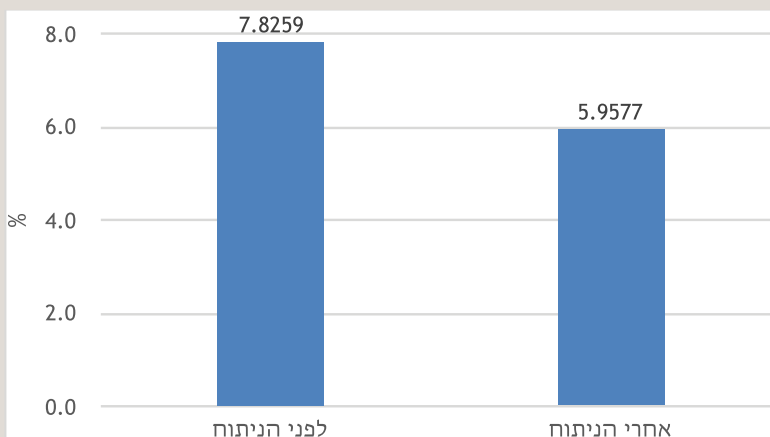
תרשים 2. אחוז הירידה הממוצע מעודף משקל לפי סוג הניתוח בקרב חולי סוכרת שעברו ניתוח בריאטרי ראשון (אחוזים)*



• 4,712 מנתחים בעלי נתונים של גובה ומשקל לפני ואחרי ניתוח

רמת ההמוגלובין המסוכרר בחולי סוכרת שעברו ניתוחים בריאטריים (ראשון) לפני הניתוח הייתה $7.4\% \pm 1.4$, בעוד שרמת HbA1c הממוצעת אחרי הניתוח ירדה ל- $5.8\% \pm 0.9$. רמת ה-Glucose הממוצעת בדם לפני הניתוח הייתה 146.1 ± 47.4 מ"ג/דל, בעוד שרמת ה-Glucose הממוצעת אחרי הניתוח ירדה ל- 100.1 ± 25.0 מ"ג/דל. 882 מנותחים נמצאה רמת HbA1c שאינו מאוזן ($HbA1c \geq 6.5\%$) לפני הניתוח. בתרשים 3 מוצגים נתונים של 698 חולים שלגביהם היו נתונים לפני ואחרי הניתוח. נראה כי רמת ה-HbA1c הממוצעת לפני הניתוח הייתה $7.8\% \pm 1.3$ ורמת ה-HbA1c הממוצעת שנה אחרי הניתוח ירדה ל- $6.0\% \pm 0.9$.

תרשים 3. רמת ה-HbA1c הממוצעת לפני הניתוח ושנה לאחריו בקרב חולי סוכרת שאינם מאוזנים לפני הניתוח (N=698)



טבלה 3. שיעורי פטירות בקרב חולי סוכרת שעברו ניתוח בריאטרי ראשון (N=6945)

אחוז	מספר נפטרים	תמותה במהלך אשפוז
0.03	2	תמותה עד 30 יום אחרי ניתוח
0	0	תמותה עד 3 חודשים אחרי ניתוח
0.01	1	תמותה עד 6 חודשים אחרי ניתוח
0	0	תמותה עד 9 חודשים אחרי ניתוח
0.01	1	תמותה עד 12 חודשים אחרי ניתוח
0.04	3	

סיכום

עדויות רבות מכוונות לכך שניתוחים מטבוליים יעילים מאד כטיפול במחלת ההשמנה בהיבט הפחתת המשקל, שיפור באיזון סוכרת מסוג 2, סיבוכי השמנה נוספים והפחתת תמותה. בכך ניתוחים אלו הינם הכלי המשמעותי ביותר לטיפול במחלת ההשמנה. יחד עם זאת יש לחזור ולהדגיש כי הניתוח המטבולי אינו עומד בפני עצמו אלא הינו כלי אחד בתוך מסכת שלמה של טיפול כוללני באנשים המבטאים השמנה הכוללת טיפול ומעקב תזונתי, פסיכוסוציאלי ורפואי ופעילות גופנית תדירה, לשארית החיים באשר להשפעות המיטיבות והמרעות של ניתוחים אלו רב הנסתר על הגלוי ויש צורך בהמשך המחקר והמעקב ארוך הטווח אחר השפעות אלו.

ד"ר דרור דיקר, מנהל מחלקה פנימית ד' והמרכז הרב תחומי לטיפול בעודף משקל, מרכז רפואי רביץ, פתח תקוה, יו"ר החברה הישראלית לחקר וטיפול בהשמנת יתר, יו"ר משותף של כוח המשימה לטיפול בהשמנה, האיגוד האירופי לחקר טיפול בהשמנה והנשיא הנבחר של הפדרציה האירופית לרפואה פנימית
 ד"ר הדר ספיבק, לשעבר מנהל המרכז הבריאטרי, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר
 פרופ' רם וייס, מנהל מחלקת ילדים, בית החולים ע"ש רות רפפורט, הקריה הרפואית רמב"ם, חיפה
 אלינה רוזנברג, המרכז הלאומי לבקרת מחלות, משרד הבריאות
 ד"ר אורלי זליכה, מנהל הרשם הבריאטרי, המרכז הלאומי לבקרת מחלות, משרד הבריאות

1. Buchwald H, Estok R, Fahrback K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, Bantle JP, Sledge. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. Am J Med. 2009 Mar;122(3):248-256.e5.
 2. Pories WJ, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. Ann Surg. 1995 Sep;222(3):339-50; discussion 350-2.
 3. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, Navaneethan SD, Singh RP, Pothier CE, Nissen SE, Kashyap SR; STAMPEDE Investigators. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. N Engl J Med. 2017 Feb 16;376(7):641-651.
 4. Cummings DE, Rubino F. Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in obese individuals. Diabetologia. 2018 Feb;61(2):257-264.
 5. Reges O, Greenland P, Dicker D, Leibowitz M, Hoshen M, Gofer I, Rasmussen-Torvik LJ, Balicer RD. Association of Bariatric Surgery Using Laparoscopic Banding, Roux-en-Y Gastric Bypass, or Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Usual Care Obesity Management With All-Cause Mortality. JAMA. 2018 Jan 16;319(3):279-290
 6. Fisher DP, Johnson E, Haneuse S, Arterburn D, Coleman KJ, O'Connor PJ, O'Brien R, Bogart A, Theis MK, Anau J, Schroeder EB, Sidney S. Association Between Bariatric Surgery and Macrovascular Disease Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Severe Obesity. JAMA. 2018 Oct 16;320(15):1570-1582.
 7. Spivak H, Abdelmelek MF, Beltran OR, Ng AW, Kitahama S. Long-term outcomes of laparoscopic adjustable gastric banding and laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in the United States. SurgEndosc. 2012 Jan 5.
 8. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S, Proietto J, Bailey M, Anderson M. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA. 2008 Jan 23;299(3):316-23.
 9. Spivak H, Hewitt MF, Onn A, Half EE. Weight loss and improvement of obesity-related illness in 500 U.S. patients following laparoscopic adjustable gastric banding procedure. Am J Surg. 2005 Jan;189(1):27-32.
 10. Rosenthal RJ; et al International Sleeve Gastrectomy Expert Panel Consensus Statement: best practice guidelines based on experience of >12,000 cases. SurgObesRelat Dis. 2012 Jan-Feb;8(1):8-19.
 11. Dicker D, Yahalom R, Comaneshter DS, Vinker. Long-Term Outcomes of Three Types of Bariatric Surgery on Obesity and Type 2 Diabetes Control and Remission. Obes Surg. 2016 Aug;26(8):1814-20.

12. Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, Lamonte MJ, Stroup AM, Hunt SC. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2007 Aug 23;357(8):753-61.
13. Thaler JP, Cummings DE. Minireview: Hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission aftergastrointestinal surgery. *Endocrinology.* 2009 Jun;150(6):2518-25.
14. Rubino F, Kaplan LM, Schauer PR, Cummings DE; Diabetes Surgery Summit Delegates. The Diabetes Surgery Summit consensus conference: recommendations for the evaluation and use of gastrointestinal surgery to treat type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg.* 2010 Mar;251(3):399-405.
15. Anita P. Courcoulas, MD, MPH; Wendy C. King, PhD; Steven H. Belle, PhD; Paul Berk, MD; David R. Flum, MD, MPH; Luis Garcia, MD; et.al. Seven-Year Weight Trajectories and Health Outcomes in the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Study. *JAMA Surg.* 2018;153(5):427-434
16. Maud Robert, Philippe Espalieu, Elise Pelascini, Robert Caiazzo, Adrien Sterkers, Lita Khamphommala, Tigran Poghosyan, Jean-Marc Chevallier, et al. Efficacy and safety of one anastomosis gastric bypass versus Roux-en-Y gastric bypass for obesity (YOMEGA): a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2019 Mar 30;393(10178):1299-1309.
17. Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM, Gianetta E, Traverso E, Friedman D, Camerini G, Baschieri G, Simonelli A. Biliopancreatic diversion. *World J Surg.* 1998 Sep;22(9):936-46.
18. Spivak H, Beltran OR, Slavchev P, Wilson EB. Laparoscopic revision from LAP-BAND to gastric bypass. *SurgEndosc.* 2007 Aug;21(8):1388-92.
19. Kushner B. IDMSS 2019
20. Batterham RL, Cummings DE. Mechanisms of Diabetes Improvement Following Bariatric/Metabolic Surgery. *Diabetes Care.* 2016 Jun;39(6):893-901.

חשוב לזכור - הקשר בין ניתוחים מטבוליים וסוכרת מסוג 2

1. סוכרת מסוג 2 היא מחלה כרונית הקשורה בחלק מן המקרים למחלת ההשמנה.
2. ניתוחים מטבוליים גורמים לנסיגה (Remission) בסוכרת מסוג 2 במנגנונים שונים הכוללים הפחתת התזונה הנצרכת, השפעה הורמונלית, השפעת מלחי מרה ושינוי הרכב חיידקי המעי.
3. ההורמונים האינקרטינים בנוסף לפפטיד PYY והורמון Ghrelin נמצאו כמתווכים העיקריים בתגובה האנדוקרינית לאחר הניתוח בנייתוחי המעקף או שרוול הקיבה.
4. הניתוחים הבריאטריים המבוצעים בישראל לפי שכיחותם הם: שרוול קיבה, מעקף קיבה עם השקה אחת, מעקף קיבה וטבעת מתכווננת.
5. בכל הקשור לנסיגת מחלת הסוכרת, יש לניתוחי המעקף יתרון בשנים הראשונות אשר מתעמעם עם חלוף השנים.
6. המחקר העתידי בהקשר ניתוחים מטבוליים עשוי ואמור לשפוך אור על שאלות רבות כגון:
 - מהי ההשפעה ארוכת הטווח של הניתוחים השונים?
 - כאשר ישנה השפעה מטבולית לאחר הניתוח, האם השפעה זו ממשיכה לאורך השנים, באופן מסוים לפחות, גם במקרים של חזרת משקל?
 - כמה חשוב החלק של תת הספיגה להמשך האפקט המטבולי לאורך זמן?
 - מהו המחיר, הבריאותי ואחר, שיש לתת הספיגה לאורך השנים?

הגישה לניהול יתר לחץ דם בחולה סוכרתי

פרופ' יהונתן שרעבי

המשלב של יתר לחץ דם בחולים סוכרתיים הינו אחד המצבים השכיחים, החשובים וברי הטיפול בתחום גורמי הסיכון הקרדיווסקולריים. יתר לחץ דם הינו, כשלעצמו, המחלה השכיחה ביותר בעולם המערבי. ההערכה היא כי בארץ, שליש מהאוכלוסייה הבוגרת סובל מיתר לחץ דם, כאשר שליש מהלוקים אינם מודעים לכך ומהנותרים – שליש אינם מטופלים כראוי ואינם מאוזנים. לא בכדי קבע ארגון הבריאות העולמי שאם הטיפול הגלובלי ביתר לחץ דם ישתפר, נציל את מירב החולים מתחלואה ותמותה מוקדמת.

שכיחות הסוכרת בעולם בכלל ובעולם המערבי בפרט נמצאת בעלייה. ההערכה היא כי כ-10% מאוכלוסיית ישראל סובלים מסוכרת. תרגיל מתמטי פשוט מראה כי הסיכוי של גבר בן 50 לסבול גם מסוכרת וגם מיתר לחץ דם הוא 3% אך בפועל, השכיחות של המשלב גבוהה פי שש וכ-17% מהאוכלוסייה מעל גיל 50 סובלים משילוב של סוכרת ויתר לחץ דם. הדבר נכון במיוחד לסובלים מעודף משקל ולשכבת הגיל שמעל 70.

הסיבה העיקרית לשכיחות הגבוהה של המשלב יתר לחץ דם-סוכרת היא שמחלה אחת מהווה גורם סיכון לשנייה, ולהיפך¹. מחקרים קלאסיים הראו שיתר לחץ דם כשלעצמו מהווה מצב של תנגודת לאינסולין; כשנבדקה התגובה להעמסת סוכר, הן רמות הסוכר בשיא והן רמות האינסולין בפלזמה היו גבוהות יותר בקרב חולים עם יתר לחץ דם שאינם סוכרתיים בהשוואה לחולים עם לחץ דם תקין². יתרה מזאת, אפילו רקע משפחתי ליתר לחץ דם קשור ברמות גבוהות יותר הן של אינסולין בסיסי והן בתגובה להעמסת סוכר, וזאת בהשוואה לאלה ללא רקע משפחתי שכזה³. גורם נוסף להשפעה ההרדית הוא הטיפול, כאשר ברור היום שסוגים מסוימים של תרופות ללחץ דם יכולים להשפיע על החשת הופעת סוכרת.

פתופיזיולוגיה של סוכרת ויתר לחץ דם

הגורם המשותף המשמעותי ביותר בהשראת יתר לחץ דם וסוכרת הוא עודף משקל. כמחצית מהגברים וכשליש מהנשים מתחת לגיל 50 בישראל סובלים מדרגות שונות של עודף משקל⁴. כל יחידת BMI מעל 25 מעלה את הסיכון ללקות ביתר לחץ דם ב-16% ואילו הסיכון לפתח סוכרת בקרב שמנים גבוה אף יותר⁵. גם כאן, לתנגודת לאינסולין יש משמעות רבה. רמה גבוהה של אינסולין בפלזמה מעלה את ספיגת הנתרן בכליה; משפעת את מערכת העצבים הסימפטטית; מגבירה את ההשפעה המכווצת כלי הדם של אנגיוטנסין-2; מעלה את הפרשת האלדוסטרון; מגבירה את הרגישות לנתרן; מגבירה עקה חיימזונית, מגבירה שגשוג שרירי חלקי; ומעלה את תכולת הסינרן התוך תאי. גם המערכת הסימפטטית פועלת ביתר בחולי יל"ד וסוכרת, יותר מאשר בכל אחת מהמחלות בנפרד. הדבר בא לידי ביטוי ברמות נוראפינפרין מוגברות בפלזמה ועלייה בתנגודתיות הדופק. השפעול הסימפטטי מאפיין את אלה שמעלים לחץ דם כתוצאה מעלייה במשקל, או במילים אחרות, בקרב אלה הסובלים מעודף משקל, אלה המראים סימנים של שפעול סימפטטי הבא לידי ביטוי בעלייה ברמות נוראפינפרין, הם גם אלה שיעלו את לחץ הדם בעקבות העלייה במשקל⁶. מערכת חשובה נוספת שפועלת ביתר במשלב סוכרת-לחץ דם היא מערכת הרנין-אנגיוטנסין-אלדוסטרון. עבודות רבות מדגימות פעילות יתר בכל רמות המרכיבים של מערכת זו.

הסיכון הכרוך במשלב סוכרת- יתר לחץ דם

סוכרת, כמו יתר לחץ דם, מהווה גורם סיכון משמעותי לסיכויים מיקרו ומאקרוסקולריים ולעלייה בקשיחות העורקית, מדרד עם זיקה ברורה לתחלואה קרדיוסקולרית.⁷ איסוף שיטתי של נתוני תמותה ממחקרי יתר לחץ דם גדולים מראה שתת-האוכלוסייה עם יתר לחץ דם הסובלת גם מסוכרת מראה תמותה כפולה בהשוואה לאלה ללא סוכרת.⁸ אך לא רק התמותה מוגברת אלא גם התחלואה מושפעת מהמשלב. למשל: סיכוי הסוכרת דוגמת רטינופתיה סוכרתית עולים ככל שלחץ הדם עולה; ומנגד סיכוי יתר לחץ דם דוגמת היפרטרופיית שריר הלב עולה מ-32% בקרב חולי יל"ד בלי סוכרת ל-72% בקרב חולי המשלב יל"ד-סוכרת.⁹ נוכח הסיכון הגבוה הכרוך במשלב הגורדה רמת סיכון חדשה, הגבוהה ביותר שיש, והיא נובעת מהסיכון הנגרם מהמשלב של לחץ דם גבוה, עם סוכרת, במטופל שכבר סובל מנזק באברי מטרה¹⁰.

ניהול החולה עם יל"ד וסוכרת

המרכיבים החשובים בהחלטות באשר לאופן ניהול החולה עם יתר לחץ דם וסוכרת הם: הערכת סיכון כוללת, זיהוי סימנים לתחלואה ותמותה עתידיים והתאמת טיפול ומעקב.

הערכת החולה הסובל מיתר לחץ דם וסוכרת

יש לקבל מידע מלא על לחץ הדם, משך המחלה, מאפיינים דוגמת מידת התנודתיות בערכי לחץ הדם, תסמינים מלווים, תסמיני תת לחץ דם תנודתי ותסמינים של יתר לחץ דם משני דוגמת התקפי הזעה, פלפיטציות, כאבי ראש, כאבי חזה וקוצר נשימה פתאומי ובחולה השמן חשוב לחפש סימני דום נשימה בשינה - נחירות, שינה לא מרעננת, נטייה להירדמות, כאבי ראש. יש לברר נוכחות גורמי סיכון נוספים ומחלות רקע שישפיעו על בחירת הטיפול. בהמשך, עלינו לקבוע את דרגת החומרה של לחץ הדם. הדרך הטובה ביותר היא על ידי הולטר לחץ דם ל-24 שעות. שיטה זו חשובה לא רק להערכה מהימנה של הסיכון העתידי ונוכחות אפקט החלוק הלבן גם משום שבאמצעות הבדיקה ניתן לאבחן את המצב ההפוך בו המדידות במרפאה נמוכות מהרגיל (Masked Hypertension), מצב שכיח יותר בקרב חולי סוכרת¹¹ שכרוך בסיכון גבוה וניתן לזיהוי אך ורק באמצעות הולטר לחץ דם¹². זאת ועוד, הולטר לחץ דם מאפשר להעריך את מידת התנודתיות של לחץ הדם על פני היממה, מדרד בעל משמעות פרוגנוסטית שלילית¹³. חשוב לציין שהואיל ורבים מהמטופלים עם סוכרת סובלים גם מעודף משקל, חשוב להקפיד על שימוש בשרוול מדידה בהיקף מתאים לזרוע.

דרך נוספת להעריך את חומרת לחץ הדם היא על ידי מדידות ביתיות ובלבד שהן נעשות נכון. ערך הניבוי של שיטות אלו עולה על מדידות במרפאה¹⁴. יש מספר צורות לקבל הערכה באשר ללחץ הדם ממדידות ביתיות. דרך נוחה ומהימנה היא לבקש מהמטופל למדוד לחץ דם באחד מימי החול בשבוע. ביום שנבחר יש למדוד לחץ דם בבוקר ובערב, בכל פעם שתי מדידות בהפרש של חמש דקות זו מזו תוך ציון ורישום המדידה השנייה בכל רצף של זוג מדידות. בנוסף - בחולה סוכרת יש לבצע לפחות בפעם הראשונה מדידה השוואתית בין הזרועות לאור העובדה שהבדל עקבי יכול לרמוז על מחלת כלי דם פריפרית ותמותה לבבית מוגברת¹⁴. ולסיום - מדידה של תת לחץ דם תנודתי. חולי סוכרת רבים סובלים מנירופתיה אוטונומית וחשוב לדעת מראש מדרד זה לקראת בחירת הטיפול התרופתי.

לאחר מכן עלינו לבדוק אם יש פגיעה קלינית (אירועי לב, מוח, אי ספיקת כליות וכו') או תת-קלינית (כמו היפרטרופיה של שריר הלב, הפרשת חלבון בשתן, סמני טרשת עורקים בדופלר וכיו"ב) באברי מטרה. בדיקות העוזר החשובות במיוחד לחולה עם יתר לחץ דם משולב עם סוכרת הן: תפקודי כליה ואלקטרוליטים; פרופיל שומנים; תפקודי בלוטת המגן; דגימות שתן ליחס אלבומין-קריאטינין; בדיקת פונדוס; אקו לב; הדמיה על קולית של הכליות. בדיקות מתקדמות להערכת סיכון כמו תפקוד אנדוטל, קשיחות עורקים, מדידת יחס עובי המדיה והאינטימה בעורקי הצוואר ומודרי דלקת בפלזמה, תורמים להערכת פרוגנוזה אך יש להן משמעות קלינית מועטה בחולי סוכרת, לאור העובדה שיש להתייחס לחולים אלה כחולים בסיכון גבוה ממילא. כמו כן, יעדי הטיפול בלחץ דם ובשאר גורמי הסיכון זהים בין אם יש או אין סמני פגיעה עורקית על פי המדרים המתקדמים הללו.

יעדי הטיפול בלחץ דם בחולה יתר לחץ דם וסוכרת

מחקרים מלפני כעשור הראו באופן עקיף תועלת בהורדת לחץ דם מתחת ל-130/80 אולם כשנבדק הדבר במחקר ACCORD התברר שאין הבדל משמעותי ועקבי בין אלה שלחץ הדם שלהם אוזן לערכים שמתחת ל-140/90 בלבד לאלה שיעד הטיפול היה מתחת ל-120/80.¹⁵ סקירה מקיפה של העבודות והנתונים אודות הקשר בין יעדי לחץ הדם בחולי סוכרת לתוצאות חזקה את הקביעה שאין תועלת בהורדה לערכים נמוכים יותר מ-140/90.¹⁶ חשוב לזכור שמחקר SPURINT, הקורא תיגה על התפיסה המקובלת באשר ליעדי הטיפול בלחץ דם, לא כלל חולים סוכרתיים וההמלצה שלעיל נתמכת במטא-אנליזות וניתוחי קוקרן חוזרים ונשנים. מטא-אנליזה מ-2016 מציעה אפילו להסתפק בלחץ דם סיסטולי במדידות במרפאה של 150 מ"מ כ"כ.¹⁷ כיצד מיישבים את ההמלצות השונות והמסקנות הלא עקביות של המחקרים האחרונים? ההנחיות הערכניות של החברה האירופאית ללחץ דם ממליצות כדלקמן: ערך הסף להתחלת טיפול - לחץ דם 140/90 מ"מ כ"כ או 160/90 במטופלים מעל גיל 80. מבחינת יעדי הטיפול כשכבר הותחל - ערך דיאסטולי מתחת ל-85 מ"מ כ"כ. אם אפשר והטיפול נסבל - היעד הרצוי הוא 130/80 כל עוד הנבדק מתחת לגיל 65. קצת מורכב ואף מבלבל, ולכן יודגש - הכלל החשוב הוא להביא את המטופל אל מתחת ל-140/90 ועיקר הפחתת הסיכון מושגת. מעבר לכך - מומלץ לפעול על פי היעדים שתוארו לעיל, זאת כמובן במידת האפשר.

בחירת הטיפול

הטיפול הלא תרופתי הוא חלק חשוב. חולה לחץ דם סוכרתי טיפוסית סובל גם מעודף משקל. אלה החולים שמגיבים טוב במיוחד לתזונה דלת מלח ולירידה במשקל, בין אם באמצעות הגבלת קלוריות ובין אם על ידי ניתוח בריאטרי. הדגש על תזונה דלת מלח חשוב במיוחד בחולי סוכרת עם עודף משקל. קבוצת חולים זו רגישה במיוחד למלח, כאשר עודף מלח מתורגם אצלם לעלייה בלחץ הדם. חשוב לדעת שכדי לאמוד את צריכת המלח היומית, אי אפשר להסתפק בשאלון תזונתי, מפורט ככל שיהיה (שהרי רוב המלח מסתגן דרך המזון המתועש) אלא אך ורק על ידי איסוף שתן ל-24 שעות ומדידת תכולת הנתרן באיסוף זה. בשלב שמושג שיווי משקל יציב, הפרשת המלח זהה לצריכתו. לתזונה המערבית שהיא ענייה באשלגן יש גם כן השפעה שלילית, ולהיפך, תזונה עשירה באשלגן הוכחה כמשפרת מצבים אלו, זאת, כמובן, בוהירות המתבקשת בקרב אלה המציגים נזק כלייתי או שנטלים תרופות ממשפחת ה-RAASb [Aldosterone antagonists או ACE inhibitors, Angiotensin receptor blockers] (אלדקסטון או אפלטון).¹⁸

הנושא של ניתוח בריאטרי השתכלל והתפתח בשנים האחרונות. תרומתו להפחתת משקל, שליטה גליקמית וטיוב פרופיל השומנים מצוינת, אך כאשר ללחץ הדם- התועלת בעקבות הירידה במשקל שלאחר ניתוח נמוכה מהמצופה.¹⁹ בנוסף, אין להמעט בחשיבות הפעילות הגופנית בחולי סוכרת. הקשיים הכרוכים בעודף המשקל ובשינויים בשלד היכולים להוות מגבלה לפעילות ספורטיבית אינם ממשיים, לאור העובדה שגם פעילות מתונה, המותאמת לחולה, היא בעלת ערך רב לשליטה בגורמי הסיכון בכללותם בקרב חולי סוכרת.^{20,21}

כאשר לטיפול תרופתי, ההנחיות המקצועיות של האיגודים המקצועיים ליתר לחץ דם דוגמת החברה האירופאית ליל"ד או החברה האמריקאית ליל"ד אינן מכתיבות גישה טיפולית ייחודית לחולה הסובל מיתר לחץ דם וסוכרת. ההמלצות לגבי בחירת הטיפול התרופתי אינן שונות מחולה יתר לחץ דם ללא סוכרת. לכאורה, עובדה זו מפתיעה לאור ייחודיות משלב מחלות זה ושכיחותו. אם נבחר את המידע הקיים יתברר שלא בכדי אלו הן ההמלצות. עבודות ותיקות שהתמקדו בטיפול בלחץ דם בקרב חולי סוכרת או מחקרים שחלק משמעותי מאוכלוסיית המחקר בהם הייתה חולים סוכרתיים הצביעו על התועלת הרבה באיזון לחץ הדם בקרב חולים מורכבים אלה. ה-SHEP הצביע על התועלת שבטיפול במשתן²², ה-SYST-Eur הראה תגובה דומה גם בטיפול בחוסמי סידן.²³ מחקר ה-HOT הראה גם תועלת יתרה ככל שלחץ הדם הדיאסטולי היה קרוב ל-80 מ"מ כ"כ.²⁴ ה-UKPDS אף הגדיל לעשות וקבע שאיזון לחץ הדם חשוב אף יותר מאיזון הסוכרת.²⁵ עיון שיטתי בתוצאות מחקרים רבים לא מצביע על קבוצה אחת שבאופן עקבי טובה מהאחרות. הנטייה להעדיף RAASb בכלל חולי הסוכרת לאור התועלת הרבה של קבוצה זו בחולי סוכרת עם פרוטאינוריה אינה נתמכת חד משמעית במחקרים שחלקם בדקו RAASb מול פלצבו וחלקם לא הראו תועלת שמעבר לעצם הורדת לחץ הדם. יתרה מזאת, גם לחוסמי סידן יש בסיכום כלל השפעות התרופה תועלת בטיפול בחולי סוכרת, גם בקרב אלו שלהם יש כבר נזק כלייתי, במיוחד בשילוב עם RAASb.^{27,26} סיכום עדכני של מחקרים רבים בנושא פורסם לאחרונה במטא-אנליזה מקיפה שבחנה את השאלה האם יש עדיפות לטיפול בבולמי RAAS על הסיכון לתמותה, תמותה קרדיווסקולרית, אוטם שריר הלב, אירוע מוחי או אי ספיקת כליות סופנית. מסקנות אנליזה זו לא מצביעות על יתרון כלשהו לשימוש בקבוצת טיפול מסוימת להורדת לחץ דם בחולי סוכרת.²⁸ לכן, לרופא המטפל ניתנת האפשרות לבחור ולהתאים את הטיפול התרופתי

למטופל המסוים על פי מכלול השיקולים הקליניים שבידיו. עניין הפרוטאינוריה נדון שוב- עד כמה סמן שלילי זה צריך להיות מדד לניטור בטיפול תרופתי, מעבר לבחירה ב-RAASb והנושא נותר פתוח.²⁹

יש לזכור דבר אחד חשוב- קיימת תועלת רבה בשילוב שתי תרופות בכמוסה אחת ורבים ממליצים להתחיל במשלב שכזה בחולי סוכרת. בעולם קיימים גם תכשירים המכילים שלוש תרופות בכמוסה אחת ורבים ממליצים להתחיל במשלב כזה. בעולם קיימים גם תכשירים המכילים שלוש תרופות בכמוסה אחת ורבים ממליצים להתחיל במשלב כזה. בעולם קיימים גם תכשירים המכילים שלוש תרופות בכמוסה אחת ורבים ממליצים להתחיל במשלב כזה.

באשר לתרופות משנות, בשל ההשפעות המטבוליות השליליות של הידרוכלורתיאזיד, מומלץ להעדיף את ה-INDAPAMIDE שהוא משותף עם תכונות הרחבת כלי דם אך בעיקר - לא מרע ואולי אף משפר פרופיל מטבולי בקרב מטופלים שכאלו.³⁰ חולי הסוכרת בדרך כלל נוטלים גם תרופות להורדת כולסטרול וכמובן שגם תרופות להורדת סוכר ובסך הכול רבים מהם נוטלים מעל חמישה סוגי תרופות מספר פעמים ביום. יש לכך השפעה שלילית על ההיענות, ומחקרים הוכיחו שמתן חלק מהתרופות בכמוסה אחת מעלה את היעילות, הסבילות וההיענות לטיפול תרופתי.^{31,32} נושא זמן מתן הטיפול עורר דיון לאור עבודה שהראתה תועלת בחלוקת הטיפול, כך שתרופה אחת לפחות תינתן בלילה. להמלצה זו לא הצטרפו האיגודים המקצועיים שפרסמו הנחיות לטיפול בלחץ דם והנושא נותר פתוח להתאמה אישית על פי ממצאי הולטר לחץ דם ל-24 שעות. התרשים המצורף הוא פועל יוצא של הניסיון המצטבר ומאפשר לציבור הרופאים להיעזר באלגוריתם הטיפולי כדי להשיג את מירב התועלת עם מעט תופעות לוואי.

השפעות הדדיות של טיפול בסוכרת ולחץ דם

המגוון הרחב של טיפול בסוכרת ובלחץ דם והניסיון המצטבר מאפשרים לענות על השאלה האם עצם בחירת הטיפול במחלה אחת משפיע לטובה או לרעה על המחלה השנייה. באשר לטיפול בלחץ דם, ידוע שהשימוש בחוסמי בטא ובתיאזידים גורם לשינוי לרעה בפרופיל המטבולי, הן של משק הפחמימות והן של משק השומנים. יתרה מזאת, השילוב של השניים מחיש הופעת סוכרת בקרב חולי יל"ד נורמוגליצמיים. מאידך, התרופות מקבוצת ה-RAASb מצטיגות עיכוב בהופעת הסוכרת, ובעיקר נכון הדבר בשימוש בוואלסרטן. אולם, כמו שהוצג לעיל, כשכבר יש סוכרת, אין לכך משמעות רבה והשיקול המרכזי הוא בחירת הטיפול היעיל ביותר להורדת לחץ דם, בהתחשב ובהתאמה לפרופיל המסוים של כל מטופל.

באשר לתרופות לסוכרת, עד לאחרונה הנושא של השפעת התרופות על לחץ הדם היה שולי. קבוצת התרופות הקלאסית, הסולפונילאוריאה, נמצאה כמעט לחץ דם³³, אולם, כאמור, השפעת התרופה לסוכרת על לחץ הדם ותרומת היבט זה לתוצא ארוך הטווח היו שוליות. בשנים האחרונות, כחלק מהמגמה שבה מחקרים גדולים בחנו את הערך המוסף של טיפול אנטי-סוכרתי, מעבר לעצם הורדת הסוכר, תוצאים כמו השפעה על לחץ הדם נבחנו ותוערו. סיכום של מחקרים אלו מצביע ברור על השפעה מורידת לחץ דם של תרופות ממשפחת ה-GLP-1 דרך הגברת ANP והשפעתו על השריר החלק ועל נתריורזיס³⁴, ועוד יותר מכך- התרופות ממשפחת מעכבי ה-SGLT2 דרך השפעה על נפח הנוזלים, משקל ותכולת נתן ברופן כלי הדם, והפחתת הקשיחות העורקית.³⁵

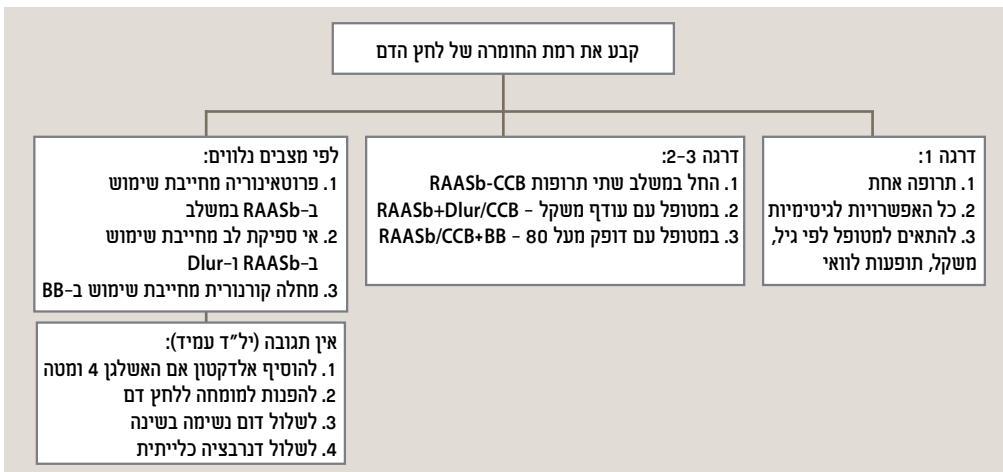
לחץ דם עמיד

לא מעט מחולי הסוכרת מגלים לחץ דם עמיד לטיפול תרופתי. ההגדרה של המצב היא לחץ דם מעל 140/90 למרות טיפול בשלוש תרופות, אחת מהן תרופה משתנת. הגישה ליתר לחץ דם עמיד היא מורכבת וכוללת בדיקה של היענות החולה לטיפול (ובכלל זה מדידת רמת תרופות בשתן), אינטראקציה עם תרופות אחרות, שלילת סיבה משנית ליתר לחץ דם, עורך נזלים, הקפדה על השינויים הנדרשים בתזונה ואורחות החיים, ועוד. ההוכחה ליתר לחץ דם עמיד מחייבת שימוש בהולטר לחץ דם היות שכשליש מהם סובלים מתסמונת החלוק הלבן ולמעשה הם מאוזנים היטב. אלה שאכן סובלים מיתר לחץ דם עמיד יגיבו לתוספת אלדקטון אם רמת האשלגן בפלזמה קטנה מ-4 מ"ק/ליטר, גם בלי לבדוק יחס רנין אלדוסטרון, מאחר והיפראלדוסטרוניזם נפוץ בקרב חולי סוכרת^{34-35,37-36}. עבודה שבחנה באופן ספציפי את התועלת בטיפול בנוגדי אלדוסטרון בחולי סוכרת עם יתר לחץ דם עמיד הראתה שגם בקבוצת חולים מסוימת זו יש בהחלט תועלת רבה בטיפול תרופתי זה ויתרה מכך, טיפול זה לווה גם בהפחתת הפרשת חלבון בשתן³⁸. באשר לאפשרות של דברציה של עורקי הכליה כטיפול יעיל בכלל החולים עם יתר לחץ דם עמיד, ובחולי סוכרת בפרט, הרי שהנתונים לא הראו באופן עקבי יעילות בתכניות מחקר שונות, ועל כן זו אינה אפשרות מקובלת יותר ויתכן שמקומה של פעולה זו נותר רק במקרים מאד מיוחדים או במסגרת מחקרית³⁹. אכזבה נוספת נרשמה גם בתחום של השימוש במכשירים המנחים נשימה כטיפול ביתר לחץ דם⁴⁰ כך שנותרנו עם אמצעי האבחון והטיפול הקיימים להתמודד עם יל"ד עמיד בחולי סוכרת.

אלגוריתם ניהול חולה עם יתר לחץ דם וסוכרת

1. איסוף נתונים על חומרת יתר לחץ הדם:
 - א. משך המחלה
 - ב. מאפיינים קליניים
 - ג. דרגת החומרה (על פי הולטר)
2. איסוף נתונים לגבי הסוכרת
 - א. משך
 - ב. רמת איזון
 - ג. טיפול תרופתי
3. גורמי סיכון נוספים ליתר לחץ דם
4. שאלון סקרלדום נשימה בשינה
5. פגיעה קלינית ותת קלינית באיברי מטרחה
 - א. מיקרוסקולרית
 - ב. מקרוסקולרית
6. בדיקות מעבדה
 - א. תפקודי כליה, אלקטרוליטים, תפקודי כבד ואנזימי שריר.
 - ב. ספירת דם
 - ג. פרופיל שומנים
 - ד. תפקודי בלוטת המגן
 - ה. דגימת שתן ליחס אלבומין-קריאטנין
 - ו. המוגלובין מסוכרר (HbA1c)
7. בדיקות עזר
 - א. בדיקת פונדוס לרטינופתיה היפרטנסיונית ו/או סוכרתית
 - ב. אקו לב
 - ג. הדמיה על קולית של הכליות
 - ד. CT מוח בהתאם לצורך הקליני
 - ה. דופלר עורקי התרדמת לנוכחות מחלה טרשתית תת קלינית

תרשים 1. אלגוריתם טיפולי בחולה עם יתר לחץ דם וסוכרת



מקרא:

CCB - חוסמי תעלות סידן
 DIUR - דיורטיקה
 BB - חוסמי ביתא

דרגה 1 - מתחת ל-160/100 במדידות במרפאה
 דרגה 2-3 - 160/100 ומעלה במדידות במרפאה
 RAASb - חוסמי מערכת הרנין אנגיוטנסין-אלדוסטרון

פרופ' יהונתן שרעבי, מנהל המכון ללחץ דם, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר והפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל אביב

(רשימה ביבליוגרפית)

- Sowers JR. Recommendations for special populations: diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *American journal of hypertension*. 2003;16(11 Pt 2):415-455.
- Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *The New England journal of medicine*. 1987;317(6):350-357.
- Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Increased insulin concentrations in nondiabetic offspring of diabetic parents. *The New England journal of medicine*. 1988;319(20):1297-1301.
- Sharabi Y, Grotto I, Huerta M, Eldad A, Green MS. Risk factor profile for atherosclerosis among young adults in Israel--results of a large-scale survey from the young adult periodic examinations in Israel (YAPEIS) database. *European journal of epidemiology*. 2001;17(8):757-764.
- Sharabi Y, Grotto I, Huerta M, Grossman E. Susceptibility of the influence of weight on blood pressure in men versus women: lessons from a large-scale study of young adults. *American journal of hypertension*. 2004;17(5 Pt 1):404-408.
- Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Weight gain-induced blood pressure elevation. *Hypertension*. 2000;35(5):1135-1140.
- Smulyan H, Lieber A, Safar ME. Hypertension, Diabetes Type II, and Their Association: Role of Arterial Stiffness. *American journal of hypertension*. 2016;29(1):5-13.
- Grossman E, Messerli FH, Goldbourt U. High blood pressure and diabetes mellitus: are all antihypertensive drugs created equal? *Archives of internal medicine*. 2000;160(16):2447-2452.
- Grossman E, Messerli FH. Diabetic and hypertensive heart disease. *Annals of internal medicine*. 1996;125(4):304-310.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*. 2018;39(33):3021-3104.
- Sega R, Facchetti R, Bombelli M, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*. 2005;111(14):1777-1783.
- Franklin SS, Thijs L, Li Y, et al. Masked hypertension in diabetes mellitus: treatment implications for clinical practice. *Hypertension*. 2013;61(5):964-971.
- Parati G, Ochoa JE, Salvi P, Lombardi C, Bilo G. Prognostic value of blood pressure variability and average blood pressure levels in patients with hypertension and diabetes. *Diabetes care*. 2013;36 Suppl 2:S312-324.
- Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379(9819):905-914.
- Group AS, Cushman WC, Evans GW, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 2010;362(17):1575-1585.
- Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(10):CD008277.
- Brunstrom M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *Bmj*. 2016;352:i717.
- Ekmekcioglu C, Elmadaf I, Meyer AL, Moeslinger T. The role of dietary potassium in hypertension and diabetes. *Journal of physiology and biochemistry*. 2016;72(1):93-106.
- Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, et al. Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial. *Jama*. 2013;309(21):2240-2249.
- Noria SF, Grantcharov T. Biological effects of bariatric surgery on obesity-related comorbidities. *Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie*. 2013;56(1):47-57.
- Williams PT, Thompson PD. Walking versus running for hypertension, cholesterol, and diabetes mellitus risk reduction. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2013;33(5):1085-1091.
- Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *Jama*. 1996;276(23):1886-1892.
- Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *The New England journal of medicine*. 1999;340(9):677-684.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351(9118):1755-1762.
- Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *Bmj*. 1998;317(7160):703-713.
- Grossman Y, Shlomai G, Grossman E. Treating hypertension in type 2 diabetes. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2014;15(15):2131-2140.
- Jeffers BW, Robbins J, Bhambrri R, Wajsbrodt D. A Systematic Review on the Efficacy of Amlodipine in the Treatment of Patients With Hypertension With Concomitant Diabetes Mellitus and/or Renal Dysfunction, When Compared With Other Classes of Antihypertensive Medication. *American journal of therapeutics*. 2015;22(5):322-341.
- Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Bmj*. 2016;352:i438.
- Chatzikyrkou C, Menne J. Targeting albuminuria in arterial hypertension and diabetes: how is it best achieved and what is

- its clinical relevance? *Journal of hypertension*. 2013;31(1):44-46.
30. Sharabi Y, Grossman E, Nussinovitch N, Katz A, Rachima-Moaz C, Rosenthal T. [Indapamide--a substitute diuretic for hypertensives with hyperglycemia and/or dyslipidemia]. *Harefuah*. 1996;131(7-8):233-236, 295.
31. Abdellatif AA. Role of single-pill combination therapy in optimizing blood pressure control in high-risk hypertension patients and management of treatment-related adverse events. *Journal of clinical hypertension*. 2012;14(10):718-726.
32. Nesbitt SD, Shojaee A, Maa JF, Weir MR. Efficacy of an amlodipine/olmesartan treatment algorithm in patients with or without type 2 diabetes and hypertension (a secondary analysis of the BP-CRUSH study). *Journal of human hypertension*. 2013;27(7):445-452.
33. Sehra D, Sehra S. Hypertension in Type 2 Diabetes Mellitus: Do We Need to Redefine the Role of Sulfonylureas? *Recent advances in cardiovascular drug discovery*. 2015;10(1):4-9.
34. Sun F, Wu S, Guo S, et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes research and clinical practice*. 2015;110(1):26-37.
35. Balfour PC, Jr., Rodriguez CJ, Ferdinand KC. Blood pressure and cardiovascular effects of new and emerging antidiabetic agents. *Current hypertension reports*. 2014;16(8):455.
36. Murase K, Nagaishi R, Takenoshita H, Nomiyama T, Akehi Y, Yanase T. Prevalence and clinical characteristics of primary aldosteronism in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Endocrine journal*. 2013;60(8):967-976.
37. Sharabi Y, Adler E, Shamis A, Nussinovitch N, Markovitz A, Grossman E. Efficacy of add-on aldosterone receptor blocker in uncontrolled hypertension. *American journal of hypertension*. 2006;19(7):750-755.
38. Oxlund CS, Henriksen JE, Tarnow L, Schousboe K, Gram J, Jacobsen IA. Low dose spironolactone reduces blood pressure in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus: a double blind randomized clinical trial. *Journal of hypertension*. 2013;31(10):2094-2102.
39. Todoran TM, Basile JN, Zile MR. Renal sympathetic denervation for blood pressure control: a review of the current evidence and ongoing studies. *Journal of clinical hypertension*. 2014;16(5):331-341.
40. Landman GW, Drion I, van Hateren KJ, et al. Device-guided breathing as treatment for hypertension in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, sham-controlled trial. *JAMA internal medicine*. 2013;173(14):1346-1350.

חשוב לזכור - הגישה לניהול יתר לחץ דם בחולה סוכרתי

1. כ-15% מאוכלוסיית ישראל שמעל גיל 50 סובלים הן מסוכרת והן מלחץ דם גבוה. שכיחות השילוב בין המחלות גבוהה פי שש מהצפוי מבחינה הסתברותית.
2. סוכרת היא גורם סיכון ליתר לחץ דם ולהיפך, יתר לחץ דם הוא מצב טרום סוכרתי.
3. בבסיס המשלב סוכרת-יתר לחץ דם: עודף משקל, תנגודת לאינסולין, שפעול רנין אנגיוטנסיין, רגישות למלח ושפעול סימפתטי.
4. לסובלים מסוכרת ומיתר לחץ דם סיכון כפול לתחלואה ותמותה קרדיוסקולרית.
5. יעדי הטיפול בלחץ דם הם ככלל לחץ דם מתחת ל-140/90.
6. לרופא המטפל ניתן החופש להתאים את הטיפול התרופתי ללחץ דם על פי מאפייני המטופל בלחץ הדם כל עוד אין נפרופתיה סוכרתית.
7. בחולים עם לחץ דם דרגה 2 ומעלה יש להתחיל במשלב תרופתי, עדיף CCB-RAASb.
8. לחולה עם דופק מהיר יש להוסיף חוסמי בטא למרות ההשפעה המטבולית השלילית.
9. חולה עם עודף משקל יגיב היטב לתוספת משתנים במינון נמוך, עדיף - Indapamide.
10. לחץ דם עמיד לטיפול שכיח בקרב חולי סוכרת אותם יש להפנות למומחה לחץ דם לחיפוש סיבה שניונית וטיוב הטיפול להתמודדות עם הרכב התזונה, פעילות גופנית והגעה למשקל אידיאלי יש חשיבות עליונה. כל הדרכים כשרות ובכללן הגישות הניתוחיות החדשות למעקף קיבה.
11. לחלק מהטיפולים החדשים לסוכרת אפקט מוריד לחץ דם משמעותי, גורם המשפיע לטובה על הפחתת תחלואה ותמותה קרדיוסקולרית שמעבר לעצם הורדת הסוכר בדם.

דיסליפידמיה סוכרתית

ד"ר רונן דורט

לזיכרו של חברי הטוב, ד"ר רפי ביצור, שהלך לבית עולמו בפתאומיות ובטרם עת, והשאיר לכולנו חלל גדול אחריו. רשת העורקים, על בטיוייה השונים ופגיעה בתפקוד שריר הלב, היא הסיבה העיקרית לתחלואה ולתמותה בחולי סוכרת. לחולים סוכרתיים פרופיל שומנים אופייני המהווה גורם סיכון משמעותי לתחלואה קרדיווסקולרית. במחקר ה-UKPDS נמצא כי שני הגורמים בעלי התרומה הגדולה ביותר לסיכון לתחלואה כלילית בחולי סוכרת הם רמת LDL-כולסטרול ורמת HDL-כולסטרול¹.

פתוגנזה

לחולי סוכרת ולחולים עם תסמונת מטבולית הפרעה אופיינית בשומני הדם. דיסליפידמיה סוכרתית מתאפיינת ברמה גבוהה של טריגליצרידים, רמה נמוכה של HDL-כולסטרול ועלייה מתונה ברמת LDL. בנוסף, חלקיקי ה-LDL הם קטנים וצפופים (Small, dense LDL), דבר ההופך אותם לאתרוגניים יותר. לכן, ברמות דומות של LDL, חולים סוכרתיים נוטים יותר לפתח טרשת עורקים¹.

שינויים אלה נובעים, כנראה, כתוצאה מתנגודת לאינסולין. התנגודת לאינסולין מגבירה שחרור חומצות שומן חופשיות מרקמת השומן והפרשת חלקיקי שומן טרשתיים כדוגמת חלקיקי VLDL העשירים בטריגליצרידים מהכבד. בנוסף, הסוכרת מאיטה את סילוק החלקיקים הטרשתיים מהדם, מגבירה את הקטבוליזם של חלקיקי HDL וגורמת לחלקיקי ה-LDL הנוצרים להיות קטנים וצפופים².

הטיפול להורדת רמת LDL-כולסטרול בחולי סוכרת סוכרת כשוות ערך למחלה כלילית

הצורך בטיפול תרופתי להורדת רמת LDL-כולסטרול נגזר מהערכת הסיכון להתפתחות מחלה כלילית: ככל שהסיכון גבוה יותר, ערך המטרה של LDL-כולסטרול נמוך יותר. במחקרים רבים, שבהם נערך מעקב אחרי עשרות אלפי נבדקים ובהם הושוו חולי סוכרת ללא מחלה כלילית לחולים שעברו אוטם שריר הלב, נמצא כי לא היה הבדל בשיעורי תחלואה ותמותה מאירועים כליליים בין שתי הקבוצות. זאת ועוד, בחולי סוכרת המפתחים מחלה כלילית שיעורי אי ספיקת הלב והתמותה גבוהים יותר מאשר בחולים עם מחלה כלילית ללא סוכרת, דבר המדגיש את חשיבות המניעה הראשונית בחולים אלה¹.

שינוי הרגלי חיים

שינוי אורח חיים מומלץ מאוד לזיקים בסוכרת על מנת לשלוט מברכיבים של התסמונת המטאבולית המאפיינת את המחלה: השמנת יתר, יתר לחץ דם, ודיסליפידמיה. יש לעודד את החולים להפסיק לעשן, לעודד פעילות גופנית, ודיאטה מתאימה. מטא-אנליזה הראתה כי פעילות גופנית אירובית ופעילות משולבת אירובית ואימוני כח (Resistance training) משפרת תנגודת לאינסולין, מורידה לחץ דם ומורידה במשקל. האיגוד האמריקאי לסוכרת ממליץ על 150 דקות שבועיות של פעילות אירובית בעוצמה בינונית מחולקת לשלוש פעמים³ במהלך השבוע. למותר לציין, כי אין

טבלה 1. עוצמת הטיפול בסטטינים

Dosage			
Low-intensity (LDL-C reduction <30%)	Moderate-intensity (LDL-C reduction 30% to <50%)	High-intensity (LDL-C reduction >50%)	
Atorvastatin	NA	10 to 20 mg	40 to 80 mg
Fluvastatin	20 to 40 mg	40 mg 2x/day; XL 80 mg	NA
Lovastatin	20 mg	40 mg	NA
Pitavastatin	1 mg	2 to 4 mg	NA
Pravastatin	10 to 20 mg	40 to 80 mg	NA
Rosuvastatin	NA	5 to 10 mg	20 to 40 mg
Simvastatin	10 mg	20 to 40 mg	NA

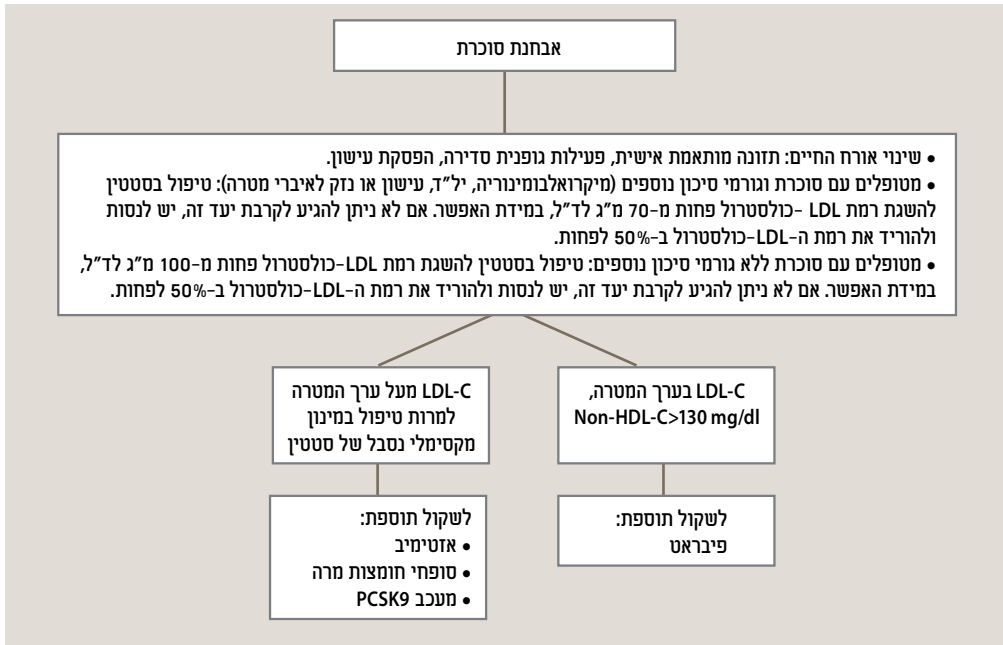
עבודות עם תוצרים קליניים המראים שיפור בפרוגנוזה עקב פעילות גופנית. ברם, אין כל ספק כי האפקט הבריאותי של הורדה במשקל, לחץ דם ושיפור התנגדות לאינסולין מטיבים עם החולים. אחד הקשיים בהמלצה על התערבות בדיאטה הוא שאין מחקר עם תוצאים קליניים לגבי היעילות של דיאטות שונות לחולי סוכרת. האיגוד הקרדיולוגי האמריקאי מדגיש את החשיבות של הפחתה בשומנים רוויים וכולסטרול. עבודות אחרות מדגישות דווקא את החשיבות של דיאטות דלות פחמימות המקטינות את הדרישה לאינסולין, ועל ידי כך משפרות את מדדי הסוכרת⁴. יש להגביל שתיית אלכוהול על שום שהיא נוטה להעלות רמות טריגליצרידים.

הורדת רמת LDL-כולסטרול והפחתת הסיכון לתחלואה כלילית בחולי סוכרת

הרוב המכריע של המחקרים שברקו את השפעת הורדת רמת LDL-כולסטרול בחולי סוכרת השתמשו בסטטינים. במחקר ה-CARDS בו נבדקה השפעת אטורבסטטין במינון 10 מ"ג על כ-3,000 חולי סוכרת ללא מחלה כלילית נמצאה ירידה משמעותית בסיכון לפתח אירועים כליליים במעקב של כארבע שנים, עם NNT (Number needed to treat) של 31. התועלת שבטיפול לא הייתה תלויה בערך ה-LDL-כולסטרול הבסיסי ונצפתה גם בחולים עם ערכי LDL-כולסטרול של פחות מ-120 מ"ג/דל"ל ללא טיפול⁵. השפעת סטטינים על חולי סוכרת מסוג 2 נבדקה במטא-אנליזה שכללה כ-18,000 חולים. המחקר הראה כי הורדה של 1 ממו"ל של LDL היתה בקורלציה לירידה יחסית של 9% בתמותה, וירידה של 21% בתחלואה קרדיוסקולרית⁶. במחקר Heart Protection Study נכללו כ-6,000 חולי סוכרת, מתוכם כ-3,000 ללא מחלה כלילית. במחקר זה נמצאה ירידה משמעותית בסיכון לתחלואה כלילית, עם NNT של 18 בחולי

טבלה 2. קווים מנחים להורדת ערכי כולסטרול בחולי סוכרת

Guidelines	Targets in diabetics	Recommendations
2018 ACC/AHA ¹	No LDL-C target	40–75 years of age and LDL-C 70–189 mg/dL: Moderate-intensity statin. High-intensity statin when ≥10% 7.5y ASCVD risk
ADA ²	Patients without CVD	Age >40: Moderate intensity statins
	Patients with CVD Optional: <70 mg/dL	All patients should be treated with a statin to achieve LDL-C reduction of 30%–40%
ESC/EAS ³	LDL-C <100 mg/dL	
Joint British Societies ⁴	LDL-C <70 mg/dL	Statin for all patients with type 2 diabetes >40 years of age irrespective of cholesterol value



סוכרת עם מחלה כלילית ו-24 בחולים ללא מחלה כלילית עם טיפול בסימבסטטין במינון 40 מ"ג במשך כחמש שנים. השפעת סטטינים על תחלואה ותמותה בחולי סוכרת מסוג 1 לא נבדקה במחקר פרוספקטיבי גדול. במטא-אנליזה של 14 מחקרים פרוספקטיביים נכללו 1,466 חולי סוכרת מסוג 1 (615 מתוכם במחקר Heart Protection Study), והירידה בסיכון לתחלואה כלילית בקרבם היתה דומה לזו שנצפתה בחולי סוכרת מסוג 2. במחקר רטרוספקטיבי על כ-24,000 חולי סוכרת מסוג 1 שבשבידה, נצפתה ירידה של 22% בסיכון לאוטם שריר הלב וירידה של 44% בתמותה בקרב אלה שטופלו בסטטינים.⁷

לאחרונה הצטברו עדויות כי טיפול בסטטינים עלול להעלות מעט את הסיכון לפתח סוכרת. במטא-אנליזה שבדקה את השפעת הסטטינים על למעלה מ-90,000 מטופלים ב-13 מחקרים נמצא כי טיפול בסטטינים העלה במעט את הסיכון לפתח סוכרת.⁷ עלייה קלה זו בסיכון לפתח סוכרת הייתה נמוכה בהרבה מהתועלת של הטיפול במניעת מחלות לב וכלי דם: טיפול ב-255 מטופלים במשך 4 שנים הביא למקרה אחד נוסף של סוכרת אך מנע יותר מ-5 אירועים כליליים. במטא-אנליזה נוספת נמצא כי יחסית לטיפול מתון בסטטינים, טיפול אינטנסיבי היה כרוך בעלייה קלה בסיכון לפתח סוכרת.⁸ גם כאן, התועלת שבטיפול אינטנסיבי הייתה גדולה מהנזק: טיפול אינטנסיבי בסטטינים ב-500 מטופלים במשך שנה עלול לגרום למקרה סוכרת אחד, בעוד שעל מנת למנוע אירוע קרדיוסקולרי די לטפל ב-155 מטופלים. המנגנון בו סטטינים מעלים את הסיכון לפתח סוכרת, אינו ידוע - סטטינים עשויים להגביר את התנגדות לאינסולין, כמו גם להפחית הפרשת אינסולין מהלבלב.⁷

המידע לגבי יעילות תרופות להורדת ערך הכולסטרול שאינן סטטינים במניעת תחלואה ותמותה בחולי סוכרת מוגבל יותר בהיקפו. במחקר ה-IMPROVE-IT, תוספת של אזטימיב לסימבסטטין, שהביאה לירידה ברמת ה-LDL-כולסטרול מ-68 לכ-54 מ"ג לד"ל, הביאה לירידה בתחלואה הקרדיוסקולרית, שהיתה בולטת יותר בחולי סוכרת.⁹ לאחרונה התפרסמו שני מחקרים על מניעה שניינית של תרופות מקבוצת חוסמי PCSK9. במחקרים הוכללו חולים עם מחלה קרדיוסקולרית מוכחת. התרופות יעילות ביותר בהורדת של LDL, עד ל-50% מערך הבסיס, ואף הוכחו כיעילות בהפחתת תחלואה ותמותה קרדיוסקולריים.^{10,11} תת-אנליזה של מחקרים אלו בחולים סוכרתיים הראתה יעילות דומה בהפחתת תחלואה בחולים סוכרתיים ולא סוכרתיים.¹² בניגוד לסטטינים, עד כה אין עדות כי חוסמי PCSK9 מעלים את

השכיחות של סוכרת במטופלים. מטא-אנליזה של 20 מחקרים בחוסמי PCSK9 הדגימה עלייה קלה של 5 מ"ג% בסוכר בדם בצום, אך ללא עלייה בשכיחות של סוכרת.¹³

נתונים אלה משתקפים בהנחיות האיגודים הרפואיים השונים (טבלה מס' 2) והביאו איגודים רפואיים שונים להחשיב את מחלת הסוכרת כשוות ערך למחלה כלילית בעת חישוב הסיכון לתחלואה ולתמותה ממחלות לב.¹⁴ לאחרונה התפרסמו ההנחיות החדשות של האיגודים האמריקאים לטיפול בכולסטרול. גם בהם הומלץ להתחיל טיפול אמפירי בסטטינים בחולים סוכרתיים ללא התחשבות בגורמי הסיכון הנוספים.¹⁵ על פי כך, ההנחיות הישראליות מגדירות ערכי מטרה של LDL-כולסטרול בחולי סוכרת: פחות מ-100 מ"ג/ד"ל, ורצוי פחות מ-70 מ"ג/ד"ל.¹⁶ ערך מטרה נוסף שהוגדר הוא Non-HDL Cholesterol, המבטא את המאזן שבין החלקיקים האתרוגניים לבין החלקיקים האנטי-אתרוגניים. במספר מחקרים נמצא כי ערך זה משקף את רמת הסיכון לתחלואה כלילית בצורה טובה יותר מערך ה-LDL-כולסטרול.² ערך המטרה של non-HDL Cholesterol גבוה ב-30 מ"ג/ד"ל מערך המטרה של LDL-כולסטרול, ובחולי סוכרת הוא פחות מ-130 מ"ג/ד"ל ורצוי פחות מ-100 מ"ג/ד"ל. הפחתת ערך ה-Non-HDL Cholesterol יכולה להיות מושגת על ידי הורדת רמת ה-LDL-כולסטרול, הורדת רמת הטריגליצרידים והעלאת רמת ה-HDL-כולסטרול.

הטיפול להורדת רמת טריגליצרידים והעלאת רמת HDL-כולסטרול בחולי סוכרת

למרות היעילות הגדולה של הטיפול בסטטינים, הרי שגם חולי סוכרת המטופלים בתרופות אלו נותרים בסיכון גבוה לתחלואה כלילית.¹⁷ נתונים אלה הביאו לחיפוש גורמי סיכון נוספים שטיפול בהם עשוי להקטין את הסיכון השיוירי. אחד מגורמים אלה הוא הריסליפידמיה הסוכרתית, המתאפיינת ברמות גבוהות של טריגליצרידים וברמות נמוכות של HDL-כולסטרול.

טריגליצרידים כגורם סיכון למחלה כלילית

השאלה בדבר היות רמה גבוהה של טריגליצרידים גורם סיכון עצמאי לתחלואה כלילית הייתה שנויה במחלוקת במשך שנים רבות. רבים סברו כי רמה גבוהה של טריגליצרידים אינה גורם סיכון עצמאי, אלא סמן בלבד לנוכחות גורמי סיכון אחרים. במטא-אנליזה גדולה שכללה כ-260 אלף נבדקים ב-29 מחקרים שונים, נמצא כי רמה גבוהה של טריגליצרידים היוותה גורם סיכון משמעותי ועצמאי.¹⁸ רמת טריגליצרידים מהווה גורם סיכון משמעותי לאירועים כליליים גם בנבדקים המטופלים בסטטינים ושרמת ה-LDL-כולסטרול שלהם נמוכה מ-70 מ"ג/ד"ל.¹⁹

פיבראטים כטיפול בדיסליפידמיה מטבולית

הפיבראטים הם מהתרופות הראשונות שנכנסו לשימוש כטיפול בדיסליפידמיה, אך גם לאחר יותר מחמישה עשורים יעילותם עדיין שנויה במחלוקת. הם גורמים לירידה ברמת הטריגליצרידים ולעלייה ברמת ה-HDL-כולסטרול. במחקרים שקדמו לעידן הסטטינים נמצאה ירידה בשכיחות האירועים הכליליים בנבדקים שטופלו בפיבראט לעומת אלה שטופלו בפלצבו. מחקרים חדשים יותר, בהם ניתן הפיבראט כתוספת לסטטין, לא הצליחו להדגים השפעה מיטיבה של הפיבראטים על תחלואה ותמותה. עם זאת, יש לציין כי כאשר מנתחים את תוצאות מחקרי הפיבראטים, עולה כי בתת הקבוצה של המטופלים עם דיסליפידמיה מטבולית אופיינית (רמה גבוהה של טריגליצרידים ורמה נמוכה של HDL-כולסטרול), נראה כי יש תועלת לטיפול בפיבראטים, גם באתם מטופלים המקבלים סטטינים.²⁰ בעת טיפול משולב יש לזכור כי השילוב של פיבראטים עם סטטינים נושא עימו סיכון מסוים לתופעות לוואי, בייחוד באוכלוסיה מבוגרת או עם הפרעה בתפקוד הכלייתי. עם זאת, באוכלוסיה ללא גורמי סיכון אלה, הסיכון אינו גדול.

חומצות שומן מסוג אומגה 3 כטיפול בדיסליפידמיה מטבולית

חומצות שומן מסוג אומגה 3 יכולות להביא לירידה משמעותית ברמת הטריגליצרידים כאשר הן ניתנות במינונים גבוהים של 2-4 גרם ליום.²¹ עד לאחרונה לא היו מחקרים שהראו יעילות של טיפול בחומצות שומן על הקטנת תחלואה קרדיובסקולרית. כזה הוא מחקר ה-VITAL שפורסם לאחרונה שימוש בחומצת שומן אומגה 3 לא הייתה יעילה בהקטנת תחלואה לבבית. ברם, לאחרונה פורסם מחקר ה-REDUCE IT שבדק שימוש ב-Icosapent בחולים עם מחלה קרדיובסקולרית או חולים סוכרתיים. Icosapent הוא דריבט סינטטי של EPA, שהיא אחת מחומצות השומן מקבוצת

האומגה 3. מחקר זה הראה כי שימוש בתכשיר זה, שהוא תכשיר פרמקולוגי עם כמות מרודה של חומצת השומן, מקטין תחלואה קרדיוסקולרית²². התכשיר אינו זמין לשימוש קליני עדיין.

סיכום

חולי סוכרת נמצאים בסיכון מוגבר ביותר לתחלואה ולתמותה ממחלות לב וכלי דם. גורם הסיכון העיקרי למחלות לב וכלי דם בחולי סוכרת הוא הדיסליפידמיה. טיפול מוקדם ואינטנסיבי בגורם סיכון זה, על ידי שילוב של שינוי באורח החיים, סטטינים במינון המביא את רמת LDL-כולסטרול לערך המטרה ולעתים תרופות נוספות, מביא לירידה משמעותית בתחלואה ובתמותה בחולי סוכרת. המלצות האיגודים הישראליים לטיפול בהיפרליפידמיה, כולל בחולי סוכרת, פורסמו לאחרונה והן מסוכמות באלגוריתם הטיפולי¹⁶.

ד"ר רונן דורסט, המרכז הרפואי אוניברסיטאי הדסה, ירושלים. יו"ר החברה הישראלית למניעה וטיפול בטרשת עורקים

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. Szalut A, R Durst, E Leitersdorf. Managing dyslipidaemia in type 2 diabetes mellitus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016;30(3):431-44.
2. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest.* 2000;106(4):453-8.
3. Colberg SR, RJ Sigal, B Fernhall, JG Regensteiner, BJ Blissmer, RR Rubin, L Chasan-Taber, AL Albright, B Braun, M American College of Sports, A American Diabetes. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. *Diabetes Care.* 2010;33(12):2692-6.
4. Shai I, D Schwarzfuchs, Y Henkin, DR Shahar, S Witkow, I Greenberg, R Golan, D Fraser, A Bolotin, H Vardi, O Tangi-Rozental, R Zuk-Ramot, B Sarusi, D Brickner, Z Schwartz, E Sheiner, R Marko, J Thiery, GM Fiedler, M Blüher, M Stumvoll, MJ Stampfer. Weight Loss with a Low-Carbohydrate, Mediterranean, or Low-Fat Diet. *New England Journal of Medicine.* 2008;359(3):229-41.
5. Colhoun HM, DJ Betteridge, PN Durrington, GA Hitman, HA Neil, SJ Livingstone, MJ Thomason, MI Mackness, V Charlton-Meyns, JH Fuller, C investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364(9435):685-96.
6. Cholesterol Treatment Trialists C, PM Kearney, L Blackwell, R Collins, A Keech, J Simes, R Peto, J Armitage, C Baigent. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet.* 2008;371(9607):117-25.
7. Sattar N, D Preiss, HM Murray, P Welsh, BM Buckley, AJ de Craen, SR Seshasai, JJ McMurray, DJ Freeman, JW Jukema, PW Macfarlane, CJ Packard, DJ Stott, RG Westendorp, J Shepherd, BR Davis, SL Pressel, R Marchioli, RM Marfisi, AP Maggioni, L Tavazzi, G Tognoni, J Kjekshus, TR Pedersen, TJ Cook, AM Gotto, MB Clearfield, JR Downs, H Nakamura, Y Ohashi, K Mizuno, KK Ray, I Ford. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet.* 2010;375(9716):735-42.
8. Preiss D, SR Seshasai, P Welsh, SA Murphy, JE Ho, DD Waters, DA DeMicco, P Barter, CP Cannon, MS Sabatine, E Braunwald, JJ Kastelein, JA de Lemos, MA Blazing, TR Pedersen, MJ Tikkanen, N Sattar, KK Ray. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA.* 2011;305(24):2556-64.
9. Cannon CP, MA Blazing, RP Giugliano, A McCagg, JA White, P Theroux, H Darius, BS Lewis, TO Ophuis, JW Jukema, GM De Ferrari, W Ruzyllo, P De Lucca, K Im, EA Bohula, C Reist, SD Wiviott, AM Tershakovec, TA Musliner, E Braunwald, RM Califf. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine.* 2015;372(25):2387-97.
10. Schwartz GG, PG Steg, M Szarek, DL Bhatt, VA Bittner, R Diaz, JM Edelberg, SG Goodman, C Hanotin, RA Harrington, JW Jukema, G Lecorps, KW Mahaffey, A Moryusef, R Pordy, K Quintero, MT Roe, WJ Sasiela, JF Tamby, P Tricoci, HD White, AM Zeier, OO Committees, Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2097-107.
11. Sabatine MS, RP Giugliano, AC Keech, N Honarpour, SD Wiviott, SA Murphy, JF Kuder, H Wang, T Liu, SM Wasserman, PS Sever, TR Pedersen. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine.* 2017;376(18):1713-22.
12. Sabatine MS, LA Leiter, SD Wiviott, RP Giugliano, P Deedwania, GM De Ferrari, SA Murphy, JF Kuder, I Gouni-Berthold, BS Lewis, Y Handelsman, AL Pineda, N Honarpour, AC Keech, PS Sever, TR Pedersen. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(12):941-50.
13. de Carvalho LSF, AM Campos, AC Sposito. Response to Comment on de Carvalho et al. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Inhibitors and Incident Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis With Over 96,000 Patient-Years. *Diabetes Care.* 2018;41:364-367. *Diabetes Care.* 2018;41(4):e70-e1.
14. Authors/Task Force M, AL Catapano, I Graham, G De Backer, O Wiklund, MJ Chapman, H Drexel, AW Hoes, CS Jennings, U Landmesser, TR Pedersen, Z Reiner, G Riccardi, MR Taskinen, L Tokgozoglu, WM Verschuren, C Vlachopoulos, DA Wood, JL Zamorano. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis.*

2016;253:281-344.

15. Grundy SM, NJ Stone, AL Bailey, C Beam, KK Birtcher, RS Blumenthal, LT Braun, LT Braun, S de Ferranti, J Faiella-Tommasino, DE Forman, R Goldberg, PA Heidenreich, MA Hlatky, DW Jones, D Lloyd-Jones, N Lopez-Pajares, CE Ndumele, CE Orringer, CA Peralta, JJ Saseen, SC Smith, Jr., L Sperling, SS Virani, J Yeboah. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018.
16. Bitzur R, Y Rozenman, S Vinker, D Dikerl, J Shemesh, A Lahad, D Gavishi, D Harats, H Knobler, P Society for Research, I Treatment of Atherosclerosis, S Israel Heart, P Israel Association of Family, M Israel Society of Internal. [Israeli Guidelines for the Treatment of Hyperlipidemia - 2014 Update]. *Harefuah*. 2015;154(5):330-3, 7-8.
17. Fruchart JC, F Sacks, MP Hermans, G Assmann, WV Brown, R Ceska, MJ Chapman, PM Dodson, P Fioretto, HN Ginsberg, T Kadowaki, JM Lablanche, N Marx, J Plutzky, Z Reiner, RS Rosenson, B Staels, JK Stock, R Sy, C Wanner, A Zambon, P Zimmet. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol*. 2008;102(10 Suppl):1K-34K.
18. Sarwar N, J Danesh, G Eiriksdottir, G Sigurdsson, N Wareham, S Bingham, SM Boekholdt, KT Khaw, V Gudnason. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*. 2007;115(4):450-8.
19. Miller M, CP Cannon, SA Murphy, J Qin, KK Ray, E Braunwald. Impact of Triglyceride Levels Beyond Low-Density Lipoprotein Cholesterol After Acute Coronary Syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(7):724-30.
20. Lee M, JL Saver, A Towfighi, J Chow, B Ovbiagele. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2011;217(2):492-8.
21. Pownall HJ, D Brauchi, C Kilinc, K Osmundsen, Q Pao, C Payton-Ross, AM Gotto, Jr., CM Ballantyne. Correlation of serum triglyceride and its reduction by omega-3 fatty acids with lipid transfer activity and the neutral lipid compositions of high-density and low-density lipoproteins. *Atherosclerosis*. 1999;143(2):285-97.
22. Bhatt DL, PG Steg, M Miller, EA Brinton, TA Jacobson, SB Ketchum, RT Doyle, RA Juliano, L Jiao, C Granowitz, J-C Tardif, CM Ballantyne. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(1):11-22.

חשוב לזכור - בדיסליפידמיה סוכרתית

1. כל חולה סוכרת נמצא בסיכון מוגבר לפתח אירועים קרדיווסקולריים.
2. בכל חולה סוכרת יש לטפל בשינוי אורח החיים: תזונה מותאמת, פעילות גופנית סדירה והפסקת עישון.
3. בכל חולה סוכרת מסוג 2 יש לטפל בסטטין.
4. יעד הטיפול הראשוני הוא רמת LDL-כולסטרול נמוכה מ-100 מ"ג לד"ל אם אין גורמי סיכון נוספים, ו-70 מ"ג לד"ל אם יש גורמי סיכון כאלה.
5. אם לא ניתן להגיע לערכי מטרה אלה, יש להגיע לירידה של 50% לפחות בערך ה-LDL-כולסטרול.
6. בחולים שלא הגיעו לערך המטרה של LDL-כולסטרול עם טיפול במינון המקסימלי הנסבל של סטטין, ניתן להוסיף טיפול באזטימיבי, בסופחי חומצות מרה או מעכבי PCSK9.
7. בחולים שלא מגיעים לערך מטרה עם סטטינים ואזטרול ניתן לשלב טיפול בתרופה מקבוצת חוסמי ה-PCSK9.
8. למרות שאין טיפולים שהוכחו כיעילים קלינית בהפחתת טריגליצרידים, ניתן לשלב פיברטים בטיפול התרופתי על מנת להקטין רמות אלו.

הכבד השומני – הקשר לסוכרת מסוג 2 ודרכי טיפול

פרופ' שירה זלבר-שיגא, ד"ר חני ישועה, ד"ר מאיה מרגלית, פרופ' אורן שכולת

הצטברות שומן בתוך תאי הכבד נקראת Hepatic steatosis וכאשר מספר התאים המכילים שומן עולה על 5% ממשקל הכבד מוגדרת התופעה ככבד שומני (Fatty liver). Hepatic steatosis נובע מצירוף של עודף יצור שומן (ליפוגנזה), הגעה מוגברת של טריגליצרידים מרקמת שומן פריפרי לכבד ותזונה עתירת שומן. גורמים אלה, מובילים ל"הצפת" הכבד בשומן, בכמות העולה על יכולת הוצאתו.

Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) (מחלת הכבד השומני-מכ"ש), הוכרה בשנים האחרונות כמחלה המהווה נטל רפואי רב משקל בשל הימצאותה הגבוהה באוכלוסייה הכללית ובשל היותה גורם סיכון משמעותי להתפתחות נזק כבדי. מכ"ש מוכרת כיום כמחלת הכבד השכיחה ביותר בעולם¹. הימצאותה המוערכת באוכלוסייה הבוגרת היא 20%-30% ברוב המחקרים² ולאחרונה דווח אף על 46% בארה"ב². המצאות מכ"ש בקרב הסובלים מהשמנה מגיעה ל-70%-80% ול-50%-74% בחולי סוכרת מסוג 2³.

עד לשנים האחרונות נחשב כבד שומני לממצא מקרי ללא משמעות קלינית. כיום ברור שכ-10%-20% מהסובלים מכבד שומני עלולים לפתח דלקת וצלקת (פיברוזיס), מצב הנקרא Non-Alcoholic Steato-Hepatitis (NASH) (כבד שומני דלקתי-כש"ד) ומהם, כ-3%-5% עלולים לפתח שחמת ואף סרטן כבד ראשוני⁴⁻⁷. בנוסף, כבד שומני נחשב כיום למרכיב הכבדי של הסינדרום המטבולי וכגורם סיכון מוקדם לסוכרת ולמחלת לב איסכמית. במטא-אנליזה נמצא כי מכ"ש מגביר את הסיכון למחלת לב פי 2 (95% רווח בר סמך 1.8-2.3)⁸. בנוסף, הורגם כי מכ"ש מגביר את הסיכון לסוכרת פי 3.5 (95% רווח בר סמך 2.3-5.4) באופן בלתי תלוי בגורמי סיכון ידועים אחרים⁸.

גורמי סיכון עיקריים לכבד שומני

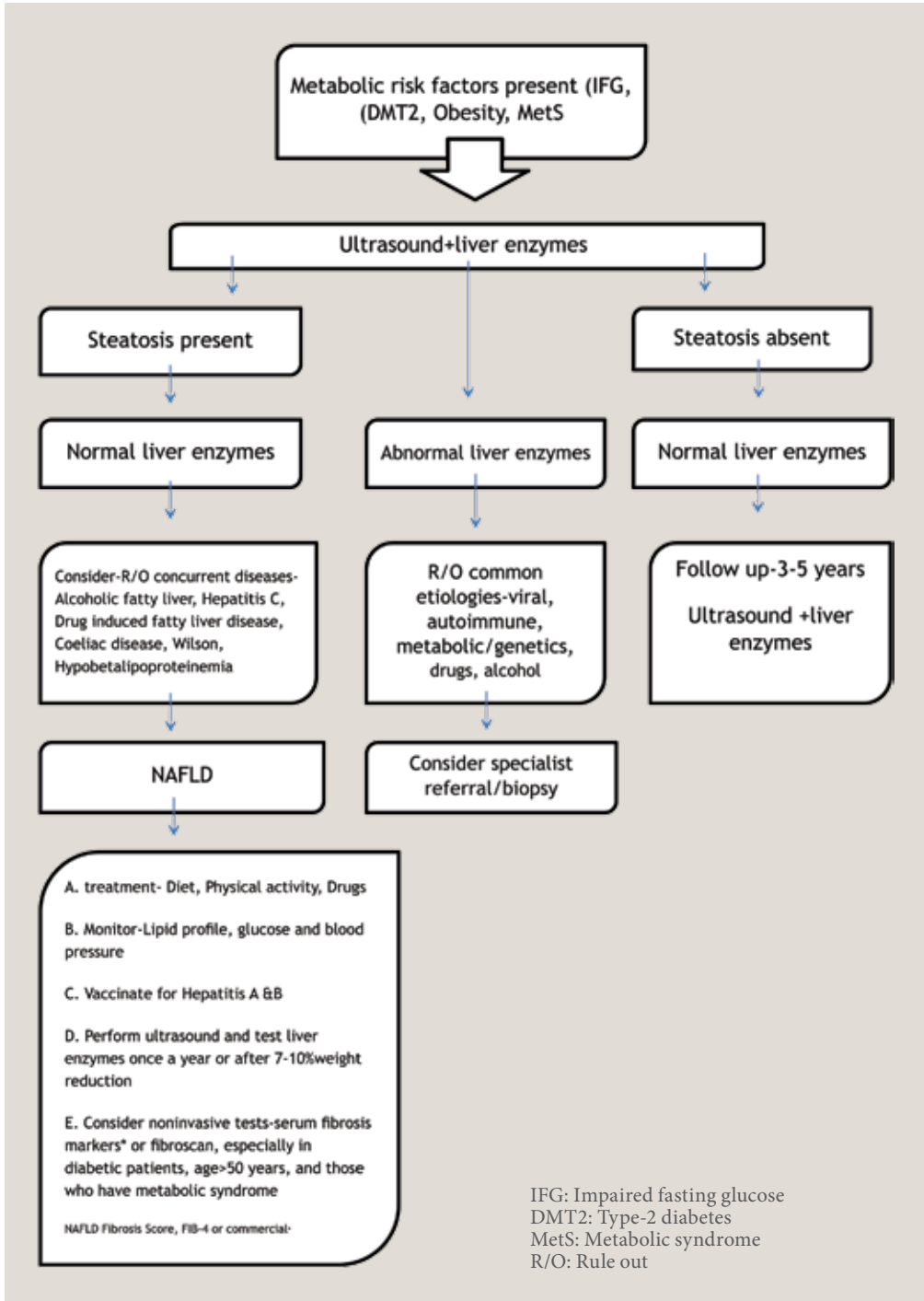
כבד שומני הינו מחלה מולטיפקטוריאלי שגורמיה ידועים רק בחלקם. בין גורמי הסיכון החשובים ביותר נכללים תנגודת לאינסולין ועלייה בשומן בטני עם עלייה ברמת לפטין וירידה ברמת האדיפונקטין. הקשר החזק של מכ"ש עם תנגודת לאינסולין ועם הסינדרום המטבולי תועד בהרחבה בספרות ויש ראיות לכך כי תנגודת לאינסולין קיימת גם בחולי מכ"ש רזים ולא סוכרתיים^{9,10}. כמות גבוהה של שומן בטני מהווה גם היא גורם סיכון למכ"ש עקב השפעתה על ויסות השומן בכבד והתגלתה כגורם סיכון חשוב גם בבעלי משקל תקין¹¹. גורם סיכון נוסף ידוע פחות הוא עליית משקל. במחקר מעקב בן 7 שנים נמצא כי עליית משקל של 3-5 ק"ג הנה גורם קובע בהיארעות של כבד שומני חדש או ברמיסיה של כבד שומני קיים, ללא קשר למשקל התחלתי¹².

קיימת הסכמה רחבה כי גורמים התנהגותיים מעורבים בפתופיזיולוגיה של כבד שומני כשההיבטים החשובים ביותר הנם צריכת אנרגיה מופרזת, הרכב תזונה לקוי ואורח חיים יושבני, המהווה גורם סיכון בפני עצמו לכבד שומני.

חאפיינים קליניים ואבחון של כבד שומני (תרשים מספר 1)

מרבית המטופלים הם א-תסמיניים ורוב המקרים של כבד שומני מתגלים באקראי בעת ביצוע בדיקת אולטרסאונד (סונר) או כשמודגמת הפרעה באנזימי הכבד בבדיקות דם שגרתיות. הפרעה באנזימי כבד מופיעה בכ-10% מהמטופלים עם כבד שומני ומתאפיינת לרוב בעלייה קלה עד בינונית בטורנאמינזות עם יחס AST/ALT של פחות מ-1. תיתכן גם עלייה ב-GGT ובשכיחות נמוכה יותר גם בפוספטזה הבסיסית. לא נמצא קשר בין רמת האנזימים לחומרת המחלה ההיסטולוגית¹³. ירידה בספירת שורות הדם (בעיקר תרומבוציטופניה), היפואלבומינמיה או הארכת זמן פרוטרומבין (PT) עשויות לרמז על נזקחות שחמת כבד.

במטופלים ללא הפרעה באנזימי כבד בהם התגלה כבד שומני באקראי בסונר והם א-תסמינים מבחינת מחלות כבד וללא אנמנזה של צריכת אלקוהול מופרזת או נטילת תרופות היכולות לגרום לכבד שומני, ניתן להסיק שמדובר במכ"ש.



הסבירות למכ"ש עולה בנוכחות הסינדרום המטבולי הכולל השמנת יתר, רמת סוכר גבוהה בצום, סוכרת או יתר לחץ דם.¹⁴

אם קיימת הפרעה באנזימי כבד, האבחנה של כבד שומני תבצע רק לאחר שלילת סיבות משניות אחרות להפרעה באנזימים, כמקובל בספרות, ובעיקר שלילת זיהום בנגיף דלקת הכבד מסוג B או C ושלילת מחלות כבד אוטואימוניות וגנטיות.¹⁵

ביופסיית כבד ואמצעי אבחון לא פולשניים

על אף חסרונות הבדיקה (ביניהם עלות, שונות גימה, תחלואה ואף תמותה הקשורים בפרוצדורה)¹⁶ ביופסיית כבד היא עדיין הדרך האמינה ביותר לאבחון של כבד ש"ד ופיברוזיס במטופלים עם מכ"ש. יש לשקול ביופסיה בחולים עם מכ"ש ב-2 מצבים עיקריים; א. במטופלים בהם נותרה שאלה אבחנתית אם מדובר בכבד או במחלת כבד אחרת או נוספת (לאור ההיארעות הגבוהה של מכ"ש, לא נדיר למצוא מכ"ש במטופלים עם מחלות כבד אחרות), לדוגמה מטופלים עם הפרעה ניכרת באנזימי הכבד, עם כילל גבוה של נוגדנים אוטואימוניים, ללא תסמונת מטבולית וכיו"ב. ב. לאישוש חומרת הפגיעה ההיסטולוגית בכבד.

קיימים כיום גם אמצעים לא חודרניים להעריך את חומרת ההצטלקות הכבדית, שהינה המדר היחיד שנמצא קשר בינו לבין תחלואה הקשורה בכבד, השתלת כבד ותמותה הקשורה בכבד במטופלים עם מכ"ש^{17,18}. אמצעים אלה משמשים לסיווג חולים לכאלו המצויים בסיכון גבוה לפיברוזיס משמעותי (F3 - פיברוזיס מתקדם, או F4 - שחמת), שיש להפנות לבירור כבדי שיכלול בחלק לא מבוטל מהמקרים גם ביופסיית כבד, ולכאלו המצויים בסיכון נמוך לפיברוזיס משמעותי (F0 או F1), שאינם זקוקים לבירור כזה.

האמצעים הבלתי פולשניים הנהוגים כיום כוללים אלגוריתמים מנבאים המבוססים על בדיקות מעבדה ונכון NAFLD Fibrosis Score - NFS, Fibrosis Score - F4 - Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score-1] ובדיקות הדמייה המעריכות את אלסטיות הכבד, שמהן בדיקת הפיברוסקן - VCTE (Vibration controlled transient elastography), היא הנפוצה והנחקרת ביותר. חשוב להדגיש שבדיקות אלה תוקפו בהשוואה לביופסיית כבד; מכיון שקיימות מגבלות לביופסיית כבד כסטנדרט להשוואה (כגון שונות גימה, מהימנות בתוך הבודק ובין בודקים), ישנו ערך מקסימום אינהרנטי למידת הדיקת של בדיקות אלה.

אלגוריתמים מעברתיים: מבין האלגוריתמים המעברתיים המנבאים, FIB4 וה-NAFLD Fibrosis Score (NFS) נחקרו באופן נרחב באוכלוסיות מגוונות והינם מומלצים להערכה מוקדמת של מטופלים עם גורמי סיכון מטבוליים ומכ"ש^{19,21}. אלגוריתמים אלו, המבוססים על פרמטרים קליניים ומעברתיים פשוטים וניתנים לחישוב בקלות, בסיוע מחשבוניים אינטרנטיים, ב-Point of care, הודגמו כמנבאים תמותה (Overall), תמותה קרדיווסקולרית ותמותה הקשורה בכבד (liver-related mortality) בחולים עם מכ"ש. FIB4 מבוסס על גיל, AST, ALT ורמת טסיות, מחושב כ- $(ALT) \times \sqrt{\text{Platelets}} / (Age \times AST)$, ומתאפיין ב-AUROC (Area under the Receiver Operating Characteristic) >0.8 לאבחנה של פיברוזיס בדרגה של F3 או F4. ה-NFS מתבסס על גיל, AST, ALT, BMI, נוכחות/העדר Impaired fasting glucose או סוכרת, ורמת אלבומין, ומחושב באופן הבא:

$$\text{NFS score} = -1.675 + 0.037 \times \text{age (years)} + 0.094 \times \text{BMI (kg/m}^2\text{)} + 1.13 \times \text{impaired fasting glycemia (IFG) or diabetes (yes=1, no=0)} + 0.99 \times \text{AST/ALT ratio} - 0.013 \times \text{platelet (} \times 109/\text{l)} - 0.66 \times \text{albumin (g/dl)}$$

במטא-אנליזה של 13 מחקרים לגבי NFS, שכללה 3,064 חולים עם מכ"ש, דווח על AUROC של 0.85 לניבוי פיברוזיס מתקדם⁸. אלגוריתמים מעברתי נוסף שקיים באופן מסחרי כרוך בעלות, ומבוסס על בדיקות שאינן מבוצעות באופן שגרתי (procollagen III amino terminal peptide, חומצה היאלורונית 1-1 Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase) הינו ה-ELF (Enhanced liver fibrosis) Panel, שדווחו לגבי מטופלים עם מכ"ש AUROC, רגישות וסגוליות 0.90, 0.80-0.90. בהתאמה, לאיתור פיברוזיס מתקדם²². בדיקת ה-ELF אושרה לשימוש מסחרי באירופה ונכנסה להמלצות ה-NICE לשלילת פיברוזיס מתקדם במטופלים עם מכ"ש; נכון לתחילת 2019, היא אינה בשימוש נרחב בישראל.

ב-FIB4 וב-NFS מוגדרים שני ערכי סף (cut-off); מטופלים בעלי ציון נמוך מערך הסף הנמוך (<1.45 בבדיקת ה-FIB4 ו-1.455 <) בבדיקת ה-NFS^{23,8} הינם בסיכון נמוך לפיברוזיס מתקדם, אינם זקוקים להערכה הפטולוגית באותה נקודת זמן, ומומלץ לחזור בהם על ההערכה כעבור שנתיים לפי המלצות האיגוד האירופי. במטופלים בעלי ציון גבוה מערך הסף הגבוה (>3.25 בבדיקת ה-FIB4 ו-0.676 >) בבדיקת ה-NFS^{23,8} קיים חשד לפיברוזיס מתקדם או שחמת, ויש להפנותם

להערכה הפטולוגית. בכ-30%-50% מהמטופלים מתקבל ערך שהוא בין ערך הסף הנמוך לערך הסף הגבוה; במקרים אלו נדרשת הערכה נוספת כדי לקבוע את דרגת הסיכון ומומלץ להפנות את המטופל להערכה הפטולוגית. ב-ELF panel קיימים ערכי סף ברומה ל-FIB4 וה-NFS, אך בהנחיות ה-NICE נקבע ערך סף אחד (10.51) לניבוי פיברוזיס מתקדם; במטופלים מבוגרים שבהם תוצאת הבדיקה נמוכה מ-10.51 קיימת המלצה למעקב על ידי בדיקת ELF חוזרת לאחר 3 שנים²⁴.

Vibration Controlled Transient Elastography (VCTE) - פיברוסקן: קיימים מספר סוגים של בדיקות מבוססות פרמטרים פיזיקליים להערכת אלסטיות הכבד, כגון Vibration controlled transient elastography (VCTE), acoustic radiation force impulse (ARFI) ו-Magnetic resonance elastography (MRE). מביניהן, בדיקת VCTE היא הבדיקה הזמינה והנפוצה ביותר²⁵⁻²⁸. ה-VCTE מבוסס על עקרונות של אלסטוגרפיה קולית ומבוצע על ידי מכשיר פיברוסקן (פיתוח של חברת Echoscans). תוצאת הבדיקה, LSM (Liver stiffness measure), נמדדת בקילו-פסקל (kPa). בדיקת ה-VCTE תוקפה על פני ספקטרום רחב של מחלות כבד כרוניות ונמצאה עם רמת דיוק גבוהה. יתרונות הבדיקה כוללים: משך בדיקה קצר, קלות ביצוע, נסבלת היטב על ידי הנבדקים, ומעריכה נפח כבד גדול פי 100-200 לעומת ביופסיה: כבד. במטא-אנליזה של 9 מחקרים על TE שכללו 1,047 חולים עם NAFLD, רמת הדיוק הייתה בינונית עבור $F \geq 2$ (רגישות וספציפיות 79%-75% בהתאמה), וטובה מאד עבור F3 ו-F4 (רגישות וספציפיות של 85%-85%, בהתאמה, עבור F3; רגישות וספציפיות 92%-92%, בהתאמה, עבור F4²⁸). יתרון נוסף של בדיקת הפיברוסקן, הוא שבחלק מהמכשירים מתאפשרת מדידה בו זמנית של ערך ה-CAP (Controlled attenuation parameter), שנותן הערכה כמותית של השומן בכבד²⁶.

הגישה לשימוש באמצעי אבחון לא פולשניים

מרבית האמצעים הלא פולשניים שתוארו מתאפיינים בערך מנבא שלילי (NPV - negative predictive value) גבוה להעדר פיברוזיס מתקדם, ובערך מנבא חיובי (PPV - positive predictive value) טוב במידה פחותה לניבוי פיברוזיס מתקדם; לאור זאת, מדובר בכלים המאפשרים לסווג באופן אמין מטופלים לקבוצת סיכון נמוך ולהתריע אודות מטופלים עם סיכון גבוה למחלה מתקדמת, שבהם נדרש בירור נוסף. היכולת להבחין באמצעות אמצעים אלו בדרגות פיברוזיס שאינן בקצוות (לדוגמה, בין פיברוזיס בדרגה F2 (פיברוזיס משמעותי), F1, או F0 (העדר פיברוזיס) מוגבלת. חישוב ה-FIB4 או ה-NFS יכול להתבצע במסגרת הרפואית שבה מתקיים המעקב הרגיל אחר המטופל עם סוכרת או סינדרום מטבולי (רפואה ראשונית, מרפאת סוכרת). לפי הנחיות האיגוד האירופי, במטופלים ללא הפרעה באנזימי הכבד עם תוצאת FIB4 או NFS המעידה על סיכון נמוך מומלץ לחזור על בדיקת אנזימי הכבד ועל FIB4 או NFS כעבור שנתיים. מטופלים עם הפרעה באנזימי הכבד או עם תוצאת FIB4 או NFS שהיא מעל לערך הסף התחתון יש להפנות לבירור במרפאת כבד. מטופלים עם תוצאת FIB4 או NFS שהיא indeterminate יופנו על פי רוב לבדיקה לא פולשנית נוספת, כגון VCTE; גישה זו נתמכת על ידי מחקרים שהדגימו ששילוב של גישות לא פולשניות מעלה את דיוק הניבוי^{29,30} ובמטופלים שבהם הבדיקה השנייה מעידה על סיכון נמוך לפיברוזיס מתקדם הגישה דומה למטופלים שבהם נמצא סיכון נמוך בבדיקת ה-FIB4 או ה-NFS. הגישה למטופלים עם עדות בבדיקה בלתי פולשנית לפיברוזיס מתקדם היא אינדיבידואלית ומותאמת לנתונים הקליניים של המטופל. כשהבדיקה המעידה על פיברוזיס מתקדם היא FIB4 או NFS, בחלק מן המחקרים תבוצע בנוסף בדיקה לא פולשנית מקו שני (VCTE); עם זאת, לאור ספציפיות ו-PPV תת אופטימליים של כל האמצעים הלא פולשניים, בהתחשב במשמעות של אבחנה של שחמת כבד למטופל ובמשאבים הנדרשים למעקב אחר מטופל עם שחמת ובהינתן המידע הנוסף שניתן לקבל מביופסיה, מקובל לנקוט בגישה מתיינת בהפניית מטופלים אלו לביופסיה כבד.

יחסי הגומלין בין כבד שומני וסוכרת

גורמים המנבאים מעבר מהשמנה כבדית פשוטה (סטאטוס) למצב דלקתי-צלקתי בחולי מכ"ש הינם: גיל מבוגר, השמנת יתר, יחס גבוה מ-1 ונוכחות סוכרת³¹. Younossi וחבריו מצאו שכיחות גבוהה יותר של דלקת וצלקת כבדית בחולים סוכרתיים עם כבד שומני, לעומת חולים ללא סוכרת עם כבד שומני. השכיחות של שחמת בחולים עם סוכרת וכבד שומני הייתה 25% לעומת 10% בחולים עם כבד שומני ללא סוכרת. בנוסף, שיעורי התמותה מסיבות כבדיות היו גבוהים באופן משמעותי בחולי הסוכרת, לעומת חולים ללא סוכרת³². הסיבה למצאים הקליניים וההיסטולוגיים הקשים

יותר בחולים סוכרתיים אינה ברורה, אך קשורה כנראה למצב דלקתי כרוני, עקה חמצונית ושחרור יתר של ציטוקינים הרעילים לכבד. חולים עם סוכרת ומחלת כבד נמצאים גם בסיכון גבוה יותר להתפתחות סרטן כבד ראשוני.³³ מכ"ש הינו גורם סיכון לסיבוכים מטבוליים וסוכרת מסוג 342 באופן עצמאי מגורמי סיכון ידועים אחרים. מחקרים פרוספקטיביים מהשנים האחרונות תומכים בכך שכבד שומני מקדים סוכרת וכי הוא גורם סיכון עצמאי לסוכרת, מעבר לגורמי סיכון מוכרים אחרים, אפילו באנשים ללא עודף משקל³⁵ ואף הועלתה הצעה כי נסיגה של כבד שומני מפחיתה סיכון להיארעות סוכרת.³⁶

ההסבר לכך הוא שהצטברות שומן בכבד מעכבת את העברת האותות הקשורים לאינסולין בתאי הכבד וגורמת לתנגדות כבדית לאינסולין ולכן פוגעת בדיכוי ייצור גלוקוז אנדוגני (גלוקונאוגנזה).

כבד שומני כגורם סיכון למחלות לב

מספר מחקרים אפידמיולוגיים הראו כי כבד שומני הינו גורם סיכון עצמאי למחלה טרשתית. בסקר שכלל 3,166 מטופלים הסובלים מסוכרת, נמצאה שכיחות גבוהה יותר למחלת לב כלילית (27% לעומת 18%), מחלת כלי דם מוחיים (20% לעומת 13%) ומחלת כלי דם היקפית (15% לעומת 10%) בחולים הסובלים מסוכרת וכבד שומני לעומת חולים עם סוכרת בלבד.³⁷ במחקרים נוספים נמצאה עלייה בשכיחות פגיעה כלייתית ופגיעה עינית בחולי סוכרת עם כבד שומני לעומת חולי סוכרת ללא כבד שומני.³⁸ מחקרים נוספים תמכו בקשר בין כבד שומני להתפתחות מחלת לב, כולל מחקר הפרמינגהם (Framingham) שהראה קשר לסמנים תת קליניים של מחלת לב בקרב אנשים עם כבד שומני.³⁹ נראה כי פרופיל הליפידים הטרשתי, הנפוץ בחולים עם כבד שומני, הוא אחד הגורמים האחראים לקשר למחלות לב. הסבר אפשרי נוסף לקשר בין כבד שומני לפרופיל לפידים טרשתי הוא שכבד שומני מוביל להיפרגליקמיה ותנגדות לאינסולין. במצב זה קיים ייצור כבדי מוגבר של טריגליצרידים וחלקיקי VLDL שמוביל באופן שניוני לרמות נמוכות של HDL ועלייה בצפיפות חלקיקי ה-LDL. בנוסף, הורגם לאחרונה כי חולי כבד שומני מאופיינים ב-SMALL DENSE LDL הנחשב טרשתי במיוחד⁴⁰ ואף נמצא קשר בין מידת חומרת הכבד השומני ומידת חומרת פרופיל הליפידים הטרשתי.⁴¹ הסברים נוספים לקשר בין כבד שומני ומחלות לב טמונים בכך שכבד שומני הינו מצב דלקתי תת קליני. במטא-אנליזה נראה כי כבד שומני מגביר את הסיכון למקרים חדשים של מחלת לב פי ⁸².

טיפול

עיקר הטיפול מתמקד במניעה ובטיפול בגורמי הסיכון למחלה, הכוללים: השמנה, תנגדות לאינסולין, היפר-טריגליצרידמיה, סוכרת ורמות גלוקוז מוגברות בצום (IFG), וכן טיפול בגורמי הסיכון הנוספים למחלת לב כמו איזון כולסטרול אגרסיבי. עד כה לא נמצא טיפול תרופתי במכ"ש שהודגם במחקרים כיעיל באופן משכנע ושמומן באופן גורף. מאחר ששינוי אורח חיים הכולל ירידת משקל ופעילות גופנית נמצא יעיל בהפחתת גורמי הסיכון למכ"ש, הוא הוגדר כקו הראשון של הטיפול במחלה.

ירידת משקל

קיימת הסכמה רחבה כי ירידת משקל מתונה של חצי קילו עד קילו בשבוע מסייעת בשיפור ואף בנסיגה מוחלטת של השומן בכבד ואף מסייעת בנסיגה של דלקת וצללת. כמו כן, ירידת משקל משפרת אנוזימי כבד ולעיתים קרובות מביאה לחזרתם לתחום התקין. בניסוי קליני בו נעשה שינוי אורחות חיים במשך שנה הודגם יחס מנה תגובה בין מידת ירידת המשקל ומידת הפחתת בשומן בכבד (שנמדד ב-MRS): ירידה של 1%-5% ממשקל הגוף הובילה להפחתה של 33% מהשומן הכבדי, ירידת 5%-10% הובילה להפחתה של 65% מהשומן הכבדי וירידת משקל של מעל 10% הובילה להפחתה של 80% מהשומן הכבדי.⁴²

בניסוי אחר שכלל אף הוא שינוי אורחות חיים במשך 12 חודשים, ירידת משקל של לפחות 7% מהמשקל ההתחלתי הובילה לשיפור היסטולוגי משמעותי במודרי דלקת הכבדית כפי שנמדדה ב-NAS (NAS histological activity score), לגבי צלקת השיפור לא הגיע למובהקות סטטיסטית.⁴³

בניסוי אחר בו הושגה ירידת משקל של 10% בממוצע ממשקל הגוף, נצפה גם שיפור מובהק בצלקת לאחר 6 חודשים.⁴⁴ מחקר נוסף גדול תומך באפשרות של שיפור הצלקת. המחקר נערך בקבוצה על 261 חולי כש"ד שבצעו ביופסיות כבד חוזרות לאחר 52 שבועות של שינוי אורחות חיים וירידת משקל. כל החולים שרוזו בלפחות 10% ממשקלם ההתחלתי

שיפרו את רמת הדלקת שלהם (NAFLD activity score), ל-90% הייתה היעלמות של הכש"ד, ול-45% הייתה רגרסיה של צלקת.⁴⁵

ירידה במשקל מומלצת באמצעות דיאטה מבוקרת, הבחירה בין דיאטה דלת שומן ודיאטה דלת פחמימות יכולה להיות לפי העדפות המטופל. דיאטה דלת פחמימות במשך חצי שנה (אך גם דלה בשומן רווי ומושתתת על עקרונות אכילה בריאה) הובילה לירידת משקל זהה לזו של דיאטה דלת שומן סטנדרטית ולהפחתה זהה בשומן הכבדי וברמות ALT בנסיוב.⁴⁶ מטא-אנליזה סיכמה את המחקרים המעטים שהשוו דיאטה סטנדרטית לדיאטה דלת פחמימות הראתה גם היא שאין הבדל בעילותן בהפחתת שומן כבדי.⁴⁷ חשוב לציין כי בכל המחקרים המוזכרים נעשתה דיאטה מתונה ומאוזנת לפי ההמלצות התזונתיות המקובלות ובשילוב עם פעילות גופנית מתונה.

ברף עמדה שפורסם על ידי האיגוד האירופאי לחקר הכבד EASL⁴⁸ הומלצה ירידת משקל של 7% כטיפול במכ"ש/כש"ד, כפי שמומלץ על ידי איגודים בינלאומיים אחרים לקבלת תועלת בריאותית.²¹ בהנחיות לטיפול בכבד שומני שפורסמו על ידי איגוד הכבד האמריקאי, AASLD, מושם דגש מיוחד על אורח חיים בריא ומסוכם כי ירידת משקל לבד או בשילוב עם פעילות גופנית מורידה שומן כבדי, כאשר ירידה של 3%-5% לפחות מהמשקל התחלתי דרושה לשם כך. יחד עם זאת, ירידת משקל גדולה יותר המתקרבת ל-10% דרושה לשיפור הדלקת הכבדית (NAFLD activity score).⁴⁹ המלצות דומות ניתן למצוא בקווים המנחים שפרסם ה-ESPEN ב-2019.⁵⁰

הרכב הדיאטה

על סמך הידע שנצבר ממחקרים הן בבעלי חיים והן בבני אדם נראה כי שינוי הרכב הדיאטה יכול לסייע בטיפול בכבד שומני גם ללא ירידת משקל.

סוג השומן

באחת העבודות הראשונות בבני אדם הודגם כי חולי כש"ד נוטים לאכול יותר שומן רווי וכולסטרול ופחות שומן בלתי רווי, סיבים, וויטמינים E ו-C.⁵¹ למעשה זוהי תבנית אכילה האופיינית גם לאלו הסובלים מסיכון מוגבר למחלות לב וכלי דם. בעבודה שנערכה בישראל בקרב אוכלוסייה כללית נמצא כי לחולי מכ"ש צריכה מופרזת של בשר לסוגיו ללא קשר ל-BMI ונטייה לצריכה נמוכה של דגים העשירים באומגה 3.⁵² מחקר אחר מצא כי לחולי כש"ד צריכה מוגברת של חומצות שומן מסוג אומגה 6 שאחד ממקורותיה הוא בשר וכן יחס גבוה יותר של צריכת אומגה 6 חלקי אומגה 3 לעומת ביקורות בריאות.⁵³ להרכב חומצות השומן בדיאטה השפעה על מטבוליזם שומן בכבד. רמות נמוכות של אומגה 3 בנסיוב עם עלייה ביחס אומגה 6 חלקי אומגה 3 קשורה בליפוגנזה מוגברת, עלייה בכניסת חומצות שומן חופשיות מהסרום לכבד ובמקביל ירידה בחמצון חומצות שומן בכבד.

בניסויי האכלה רנדומליים בהם נעשתה האכלת יתר בשומן רב בלתי רווי או בשומן רווי נראה כי יש להם השפעה שונה על הכבד: לאחר 7 שבועות של דיאטות אלה רק זו עם השומן הרווי גרמה לעליית שומן כבדי וויסצרלי, למרות עליית משקל דומה.⁵⁴ באופן דומה, בניסוי קליני אקראי בן 10 שבועות דיאטה איזוקלורית עשירה באומגה 6 הפחיתה שומן כבדי בעוד שדיאטה איזוקלורית עשירה בשומן רווי העלתה שומן כבדי.⁵⁵ בניסוי קליני אקראי בן 3 שבועות שנערך לאחרונה, שומן רווי העלה את כמות השומן הכבדי אף יותר מכמות איזוקלורית של סוכר.⁵⁶

פרוקטוז ומשקאות קלים ממותקים בסוכר או פרוקטוז

סוכר השולחן, הסוכרוז, הינו דו-סוכר המורכב מגלוקוז ופרוקטוז. בעבודה שנערכה בישראל נמצא כי חולי מכ"ש צורכים באופן מובהק כמות גדולה יותר של משקאות קלים הממותקים בסוכר וכי הקשר עצמאי מ-BMI⁵². בהתבסס על הקשר בין צריכה גבוהה של פרוקטוז עם השמנה וסוכרת וכן ההשפעה על הגברת יצור השומן הכבדי שיש לדיאטות עתירות פרוקטוז נראה כי חולי מכ"ש צריכים להגביל צריכת פרוקטוז או סירופ תירס עתיר פרוקטוז (High fructose corn syrup). לכן כדאי להגביל צריכת משקאות קלים, מיצי פירות גם אם טבעיים ומזון עשיר בסוכרוז (דו סוכר המורכב מגלוקוז ופרוקטוז). במחקר רחב היקף שכלל 341 חולי מכ"ש שעברו ביופסית כבד נראה כי צריכה יומית של משקאות מכילי פרוקטוז קשורה בסיכון מוגבר (פי 2.5) לצלקת גם לאחר תקנון לגורמי סיכון אחרים כמו BMI, תנגודת לאינסולין, סך צריכה קלורית ורמות ליפידים וחומצה אורית בנסיוב. מכאן שלפרוקטוז, מעבר להשפעה הליפוגנית הידועה שלו,

עשויה להיות גם השפעה פרו-צלקתית⁵⁷. מחקר דומה בקרב 271 ילדים הסובלים מהשמנה הראה תוצאות דומות: צריכת פרוקטו היתה קשורה באופן עצמאי לכש"ד שנראה בביופסית ככבד⁵⁸. מספר לא מבטל של מחקרים אפידמיולוגיים הדגימו קשר בין צריכת משקאות ממותקים ובין כבד שומני לא אלכוהולי⁵⁹⁻⁶¹. לאחרונה קשר כזה הודגם אף במחקר הפרמינגהם שכלל 2,634 איש עם בדיקת CT לאבחון כבד שומני. רמות אנוים הכבד ALT נמדדו אצל 5,908 איש. קשר מנה תגובה ברור הודגם בין צריכת משקאות מכילי סוכר ובין כבד שומני, עם עליית סיכון ב-55% בקרב אנשים ששתו משקאות אלו על בסיס יומי לעומת אלו שלא שתו כלל. ממצאים דומים נראו גם לגבי רמות ALT. לעומת זאת, לא נראה קשר בין משקאות דיאט (עם ממתקים מלאכותיים) ובין כבד שומני או ALT⁶². ממצאים אלו נתמכים בתוצאות ניסוי קליני אקראי בו ניתן 1 ליטר של קולה או דיאט קולה או חלב ליום במשך חצי שנה. למרות שחלב וקולה מכילים אותה כמות קלוריות, רק בקבוצת הקולה נצפתה עלייה בכמות השומן הכבדי (לפי הדמיה באמצעות מכשיר הדמיה מגנטית (MRS), כלומר ההשפעה טמונה בסוכר שיש במשקה הממותק ולא בהכרח בקלוריות עצמן. הקבוצה שטופלה בדיאט קולה לא הראתה עלייה בשומן הכבדי⁶³. מאידך, ישנם ניסויים קליניים שמראים שהפחתת צריכת סוכר מובילה להפחתת שומן כבדי תוך זמן קצר^{64,65}.

מזון מהיר ומעובד

נדגמים בריאים שצרכו במסגרת ניסוי קליני לפחות 2 ארוחות מזון מהיר ביום במשך 4 שבועות ויישמו אורח חיים יושבני, עלו במשקלם ב-5%-15% וכמות הטריגליצרידים בכבד עלתה אף היא. רמות ALT עלו בממוצע מ-22 ל-97 U/l ול-11 מתוך 18 הנבדקים היו באופן עקבי רמות ALT מעל הנורמה מהשבוע הראשון ועד לתום ההתערבות⁶⁶. באופן מעניין, מחקרים שנעשו לאחרונה הדגימו קשר בין צריכה גבוהה של חלבון מהחי ובאופן ספציפי יותר בשר אדום ומעובד ובין כבד שומני בקרב אוכלוסייה כללית⁶⁷⁻⁶⁹. בנוסף, צריכה גבוהה של בשר אדום ומעובד נמצאה קשורה במטה אנליזות גם לרמות גלוקוז מוגברות, סוכרת ולמחלות לב ולכן אינה מומלצת באופן כללי לחולי סוכרת⁷⁰.

דיאטה ים תיכונית ותבניות אכילה בריאה דומות

מחקרים פרספקטיביים גדולים תומכים בקשר בין תבניות אכילה בריאות כמו דיאטה ים תיכונית ודיאטות דומות ומניעת מכ"ש. התמדה לאורך זמן חשובה מאוד לשימור התועלת^{71,72}. בניסוי קליני אקראי שנמשך שנה וחצי בקרב 278 איש, דיאטה ים תיכונית-דלת פחמימות הפחיתה שומן כבדי יותר מדיאטה דלת שומן למרות ירידת משקל דומה בשתי הדיאטות⁷³. לעומת זאת, בניסוי קליני אקראי אחר שנמשך 12 שבועות, נראתה ירידה דומה בכמות שומן כבדי ואנזימי כבד בשני סוגי הדיאטות, זאת למרות ירידת משקל מועטה מאוד⁷⁴. שומן חד בלתי רווי (n-9 oleic acid), שנמצא בכמות גדולה בשמן זית, והינו אחד ממאפייניה הבולטים של הדיאטה הים תיכונית מודגם יותר ויותר כבעל תפקיד חשוב בפרופיל המטבולי בני אדם⁷⁵. מקורות נוספים לשומן חד בלתי רווי הינם אגוזים ואבוקדו. לשומן זה השפעה מיטיבה על פרופיל שומנים, בכך שהוא מוריד רמות טריגליצרידים בסרום, מעלה באופן צנוע רמות HDL ואינו מעלה רמות LDL^{76,77}.

במחקרים בבעלי חיים שמן זית הפחית הצטברות טריגליצרידים בכבד^{78,79}. הדיאטה הים תיכונית הנה תבנית אכילה המאופיינת באכילה מרובה של שומן חד בלתי רווי, בעיקר שמן זית ואגוזים, אכילה מרובה של ירקות, ודגים העשירים באומגה 2 ומיעוט אכילה של בשר אדום ודברי מתיקה. בשני ניסויים קליניים אקראיים נמצא כי דיאטה ים תיכונית במשך מספר שבועות מובילה לירידה משמעותית בשומן הכבדי בקרב חולים עם כבד שומני, יותר מדיאטה דלת שומן רגילה. ההשפעה היתה דומה בחולי סוכרת עם כבד שומני, שם הושם דגש על צריכה מרובה של שומן חד בלתי רווי^{80,82}. יש לציין כי בשני הניסויים הדיאטות היו איזוקלוריות ולא חלה ירידת משקל משמעותית עם אף אחת מהדיאטות, כך שהשינוי בשומן הכבדי היה ללא קשר לירידת משקל. שני המחקרים לא כללו ביופסיות כבד ולכן אין אפשרות להעריך את השפעת הדיאטה הים תיכונית על דלקת וצלקת. כמו כן, ניסויים אלו הם בעלי מדגם קטן וקצרי טווח ולכן דרוש מחקר נוסף בנושא. יחד עם זאת, וגם לאור יתרונותיה הברורים של דיאטה ים תיכונית בירידת משקל, הפחתת הסיכון לסוכרת ומחלות לב, ממליץ האיגוד האירופאי⁴⁸. על דיאטה ים תיכונית כאחת הדרכים לטיפול בכבד שומני (ראה טבלאות 1 ו-2). גם בהנחיות של ה-ESPEN משנת 2019 נתנה המלצה לדיאטה ים תיכונית על מנת להפחית שומן כבדי ולשפר רגישות לאינסולין⁵⁰.

סיכום הטיפול התזונתי (טבלאות 1 ו-2)

תזונה הודגמה באופן ברור כבעלת קשר הדוק עם מכ"ש וכש"ד הן בחיות מעבדה והן בבני אדם ולכן מהווה אמצעי עיקרי לטיפול. ניסויים קליניים מן השנים האחרונות סייעו רבות בהבנת התועלת הגלומה בדיאטה מאוזנת ומתונה, לירידת משקל ופעילות גופנית כטיפול בכבד שומני. רוב המחקרים מעידים על שיפור בשומן הכבדי ובאנזימי הכבד עם ירידת משקל של כ-5%. ירידת כ-7% ממשקל התחלתי דרושה על מנת לשפר דלקת וירידת משקל של כ-10% מובילה אולי לירידה בצלקת. חשוב לציין כי יש חשיבות רבה לקביעת יעדים ברי השגה לירידת משקל למניעת תסכול ו"שבירת דיאטה" בקרב המטופלים. לפיכך, הדגשת יעילות ירידת משקל צנועה יחסית של 5%-10% ממשקל הגוף כמובילה לשיפור משמעותי ולעיתים אף לנסיגה מלאה של הכבד השומני עשויה לעודד היענות והתמדה בשינוי אורחות החיים. כמו כן, חיזוקים חיוביים צריכים להינתן על כל שיפור בהרכב צריכת המזון ותוספת של פעילות גופנית, החשובים בפני עצמם, ולא רק על ירידת משקל. חולי הכבד השומני, בין אם בעודף משקל או במשקל תקין, צריכים להבין את חשיבות הרכב התזונה הנכון עבורם הכולל הפחתת שומן רווי וטרנס, צמצום סוכר מוסף והימנעות משתייה הממותקת בסוכר או בפרוקטוז כליל מיצי פירות. גם פעילות גופנית חשובה לכל החולים ללא קשר למשקלם, וגם תוספת קטנה עשויה להוביל לשיפור קליני.

טבלה 1.

רמת ההוכחה	חוקק ההמלצה	המלצות הוועדה של פורום גסטרו וכבד, עמותת עתיד
A	I	מומלצת ירידת משקל של לפחות 5% ממשקל התחלתי להפחתת השומן הכבדי ולהורדת אנזימי כבד
A	I	מומלצת ירידת משקל של לפחות 7% להפחתת דלקת ופיברוזיס כבדי
A	IIb	ניתן לבצע דיאטה דלת פחמימות (בעלת הרכב בריא כולל הגבלת שומן רווי) כחלק מהדיאטות המוצעות לירידת משקל בכבד שומני
B	I	מומלץ שינוי הרכב התזונה לבריא גם ללא ירידת משקל (גם בבעלי משקל תקין) לטיפול בכבד שומני
A	I	מומלצת הפחתת צריכת סוכר מוסף והמנעות משתייה ממותקת בסוכר או פרוקטוז לטיפול בכבד שומני
A	I	מומלצת דיאטה ים תיכונית לטיפול בכבד שומני (גם ללא ירידת משקל ובמטופלים במשקל תקין)
A	IIa	רצוי להמליץ על הפחתת שומן רווי לפי ההמלצות לכלל האוכלוסיה על פי עקרונות איגוד הלב האמריקאי, למניעת נזק כבדי ותחלואה לבבית
B	IIa	רצוי להמליץ על הפחתת שומן טרנס לפי ההמלצות לכלל האוכלוסיה על פי עקרונות איגוד הלב האמריקאי, למניעת נזק כבדי ותחלואה לבבית
B	IIb	ניתן לצרוך כולסטרול במידה מתונה כמו ההמלצה לכלל האוכלוסיה (קשור לנזק כבדי בעכברים ובמחקרים אפידמיולוגיים מעטים, קשר אפידמיולוגי לסרטן הכבד)
A	I	מומלצת הגברת פעילות גופנית והפחתת "זמן יושבני" להפחתת שומן כבדי
C	IIa	רצוי לבצע פעילות גופנית להפחתת NASH ופיברוזיס
A	I	מומלץ לבצע פעילות גופנית אירובית להפחתת שומן כבדי
A	I	מומלץ לשלב פעילות גופנית אנאירובית (אימון התנגדות) כחלק מהאימון הגופני או לבצע אותה בלעדית במידה ולא ניתן לבצע פעילות אירובית מסיבה כלשהי
B	I	מומלצות תכניות מובנות לשינוי אורחות חיים לדיאטה בריאה ופעילות גופנית סדירה לחולים עם כבד שומני
A	IIb	ניתן לשקול תוספי אומגה 3 להפחתת טריגליצרידים ושומן כבדי אך לא לטיפול בדלקת או פיברוזיס. בעיקר ניתן לשקול באנשים שאינם אוכלים דגים

טבלה 2.

רכיב	התערבות מוצעת	ספרות תומכת
הגבלה קלורית וירידת משקל	הפחתת 500-1,000 קלוריות ביום על מנת להוביל לירידת משקל בת חצי עד ק"ג בשבוע	הגבלה קלורית מובילה לירידת משקל ולהפחתת שומן כבדי, ללא קשר להרכב המקרו-נוטריאנטיים בדיאטה
	יש לשמור על מסגרת ארוכת טווח לשמירה על ירידת משקל ותזונה בריאה, כולל פעילות גופנית, לפי העקרונות של טיפול קוגניטיבי התנהגותי	ירידת משקל כזו נמצאה מועילה בהפחתת שומן ודלקת בחולי כבד שומני דלקתי
הרכב הדיאטה - מקרו-נוטריאנטיים	הרכב הדיאטה יכול להיות מגוון ותלוי בצרכי והעדפות המטופל, כך שיוכל לשמור על הדיאטה לאורך זמן. ניתן לנסות דיאטה ים תיכונית, דלת שומן או דלת פחמימות	דיאטות דלות שומן ודיאטה ים תיכונית נמצאו יעילות בניסויים קליניים. לא נמצא הבדל בין דיאטה דלת שומן ודיאטה דלת פחמימות ביעילות הפחתת שומן כבדי
פרוקטוז	יש להמנע משייה מתוקה המכילה סוכרוז (דו-סוכר הכולל פרוקטוז וגלוקוז) ופרוקטוז ולהמעיט כמה שניתן במזונות המכילים סוכרים אלו	פרוקטוז נמצא קשור בסיכון מוגבר לכבד שומני במחקרים אפידמיולוגיים ובניסויים קליניים
צריכת אלקהול	יש להקפיד על הגבלת הצריכה מתחת לכמות המזיקה של 30 גרם ביום לגבר ו-20 גרם ביום לאישה	במחקרים אפידמיולוגיים צריכת אלקהול מתונה, בעיקר יין, מתחת למינון המזיק, נמצאה קשורה בסיכון מופחת לכבד שומני ואף דלקת וצלקת. אולם, הריאות אינן חזקות דיין על מנת לומר בביטחון כי צריכת אלקהול מתונה מועילה לכבד ואף אינה מזיקה. במקרה של שחמת כבד על רקע כבד שומני יש להימנע לחלוטין מצריכת אלקהול על מנת להפחית סיכון לסרטן הכבד
שתיית קפה	אין הגבלות הקשורות לכבד, אך גם מוקדם להמליץ באופן גורף	קפה נמצא מגן בכבד שומני, כמו גם במחלות כבד מאתיולוגיות אחרות, קשור בהפחתת צלקת כבדית, שחמת, תמותה כבדית וסרטן הכבד
פעילות גופנית	150-200 דקות בשבוע של פעילות גופנית אירובית מתונה, ב-3-5 ששנים, כמו הליכה ואופניים	פעילות גופנית עוזרת באופן של מנה תגובה. אולם, כל עיסוק בפעילות גופנית או עלייה בפעילות מעבר לרמה הרגילה של אותו אדם הנה טובה יותר מאי עשיית פעילות גופנית
	גם אימון התנגדות מועיל בטיפול בכבד שומני ומקדם בניית שריר ושיפור מטבולי	

שתי הטבלאות מתארות את המלצות עמותת עתיד (עמותת הדיאטנים והתזונאים בישראל) שנכתבו על-ידי פורום גסטרו וכבד של עתיד ופורסמו השנה. הטבלה הראשונה כוללת סיכום המלצות הוועדה לטיפול באורחות חיים בכבד שומני לא אלקהולי לפי רמת הוכחה וחוזק המלצה: A משמעו ניסויים קליניים, B משמעו מחקרים תצפיתיים. הטבלה השנייה כוללת את סיכום המרכיבים של תכנית מקיפה לשינוי אורחות חיים לטיפול בכבד שומני לא אלקהולי (לקוח באופן חלקי מתוך הקווים המנחים של האיגוד האירופי לחקר הכבד 2016)⁴⁸.

פעילות גופנית

ברוב המחקרים התצפיתיים נמצא קשר הפוך בין פעילות גופנית מדווחת או כושר קרדיו-רספירטורי לבין כמות שומן כבדי (ב-CT או ב-MRS), באופן עצמאי מ-BMI אך לא באופן עצמאי משומן בטני שיוכל להיות גורם מתווך של ההשפעה החיובית של הפעילות הגופנית⁸³. במחקר חתך שבוצע בישראל על תת מדרג של סקר

הבריאות והתזונה הלאומי הראשון, מב"ת, (350 איש) נמצא כי נרגמים שאובחנו באולטרסאונד כחולים במכ"ש בצעו פחות פעילות גופנית בשעות הפנאי לעומת כאלו שאובחנו כבעלי כבד תקין. הקשר בין פעילות אנאירובית (אימון התנגדות) ומכ"ש נותר מובהק גם בתקנון ל-BMI⁸⁴. במחקר רחב טווח שכלל 813 איש שבצעו ביופסיית כבד, פעילות גופנית בעצימות גבוהה בלבד (כמו ריצה או שחייה) נמצאה כגורם מגן מפני כש"ד וצללקת מתקדמת, באופן עצמאי מ-BMI⁸⁵.

השמנה בטנית הודגמה באופן עקיב כגורם סיכון משמעותי למכ"ש. מספר מחקרים הראו כי ירידת משקל בעקבות פעילות גופנית באה לידי ביטוי באופן מיוחד ברקמת השומן הבטני וכי למתעמלים יש פחות השמנה בטנית לעומת ביקורות באותו משקל⁸⁶. פעילות גופנית עשויה לסייע בטיפול במכ"ש גם דרך מנגנונים אחרים. פעילות גופנית, ללא ירידת משקל או שינוי הרכב גוף, משרה רגישות לאינסולין ומשפרת מטבוליזם של גלוקוז על ידי העלאת מספר הקולטנים לאינסולין בשריר. בנוסף, פעילות גופנית משפרת מטבוליזם של חומצות שומן. פעילות אנאירובית נמצאה מעלה מסת גוף רזה, מפחיתה תנגודת לאינסולין והשמנה בטנית ללא קשר לירידת משקל⁸⁷.

בשנים האחרונות נערכו כמה ניסויים קליניים, ברובם קטנים וקצרי טווח, שהדגימו השפעת אימון גופני מובהק (ללא דיאטה וירידת משקל) על כבד שומני ואנוימי כבד. אימוני אופניים 3 פעמים בשבוע במשך חודש הובילו לירידה יחסית בשומן הכבד ב-21% מRS-ב ללא שינוי במשקל או בדיאטה⁸⁸. במחקר אחר שכלל פעילות גופנית מתונה יותר- הליכה של כחצי שעה עד שעה, 3-5 ימים בשבוע, במשך 16 שבועות נצפתה ירידה יחסית מתונה יותר של כ-10% בתכולת השומן בכבד ללא ירידת משקל⁸⁹. בשני ניסויים קליניים נוספים, האחד במתבגרים הסובלים מהשמנה⁹⁰ והשני בקשישים בריאים⁹¹. נצפה שוב אפקט מיטיב של פעילות גופנית אירובית כאשר שניים עשר שבועות אימון הובילו לירידה יחסית בשומן הכבד בכ-35%. בנוסף, הודגם כי אימון התנגדות בן 8-12 שבועות, שכלל 3 אימונים בשבוע שמשכם 45 דקות, הוביל לירידה יחסית בשומן הכבד ב-10%-13% וזאת ללא ירידת משקל משמעותית^{92,93}. בניסוי מבוקר אקראי שהשווה אימון אירובי לאנאירובי שניתן לחולי מכ"ש עם סוכרת 3 פעמים בשבוע במשך 4 חודשים, לא נמצא הבדל מובהק בין שני סוגי האימונים ושניהם נמצאו יעילים בהפחתת השומן הכבד (ב-30% הפחתה)⁹⁴.

בניסוי קליני שבחן איזה עצימות של אימון אירובי ואיזו תדירות הם היעילים ביותר בהפחתת שומן כבד לא נראה הבדל בין הזרועות ולכן נראה כי כל כמות סבירה של פעילות גופנית, בתדירות ועצימות שנחות ומתאימות למטופל, טובה יותר מחוסר פעילות⁹⁵. זאת בעיקר לאור זאת שזמן יושבני ממושך נמצא קשור בפני עצמו בהמצאות גבוהה יותר של כבד שומני⁹⁶. ההשפעה המיטיבה של פעילות גופנית נתמכת במטא-אנליזה של ניסויים קליניים שמחבריה הסיקו כי "יש ראיות ברורות להשפעה מיטיבה של אימון גופני על שומן כבד, ללא ירידת משקל או עם ירידת משקל מינימלית וברמות אימון הנמוכות מאלו המומלצות לטיפול בהשמנה"⁹⁷.

הנחיות לטיפול בכבד שומני שפורסמו על ידי איגוד הכבד האמריקאי, AASLD, מסוכם כי פעילות גופנית בפני עצמה מפחיתה שומן כבד, אך לא ידועה עדיין השפעתה על דלקת וצללקת כיוון שטרם נערכו מחקרים שכללו ביופסיית כבד⁴⁹.

ההמלצות מבוססות הראיות לתזונה ופעילות גופנית בחולי מכ"ש מסוכמות בתרשימים מספר 2 ו-3.

ניתוחים בריאטריים

ניתוחים בריאטריים הם כיום השיטה היעילה ביותר לירידה במשקל⁹⁸ ובנוסף, מובילים לשיפור ניכר בסוכרת ואף לרמיסה⁹⁹. שיפור בשני המדרים הללו אמור לגרום לשיפור ניכר במדדי מכ"ש. אכן, במטא-אנליזה נראה כי בעקבות ניתוח בריאטרי חל שיפור בכל המדרים ההיסטולוגיים של שומן, דלקת וצללקת עד כדי העלמות המוחלטת, אך בסקירה (systematic review) של Cochrane נטען כי מספר הניסויים ואיכותם אינו מספק ואינו מאפשר הערכת תועלת או נזק של ניתוחים בריאטריים כטיפול בחולי כש"ד. האיגוד האירופאי לחקר הכבד⁴⁸ מסכם כי ניתוח בריאטרי הוא אפשרות טיפולית בחולים שאינם מגיבים לשינוי אורח חיים או לטיפול תרופתי ושע"י ניתוחים אלה ניתן להגיע לשיפור במדדים מטבוליים לתקופה ממושכת. מחקר עוקבה עם מעקב למשך שנה הראה שיפור בכש"ד ב-85% מההחולים ושיפור בצלקת ב-43%¹⁰⁰. הכותבים מסכמים שצריך לאזן בין התועלת לבין הסיכונים הנובעים מתחלואה בתר-ניתוחית. בחולים עם השמנה מורבידית יש לעודד ניתוחים בריאטריים בעיקר באלה עם כש"ד וצללקת²¹. האיגוד האמריקאי לחקר הכבד מסכם כי אין התווית נגד לניתוח בריאטרי בחולי מכ"ש וכש"ד, אך לגבי חולים שחמתיים אין די ראיות לגבי בטיחות או יעילות הניתוח. וכן, כי מוקדם מדי להגדיר ניתוח בריאטרי כטיפול ספציפי למכ"ש⁴⁹.

טבלה 3. סיכום מחקרים אפידמיולוגיים שבחנו את הקשר בין צריכת אלכוהול בכמות מתונה של עד 1-2 משקאות ביום (לעומת המנעות משתייה), נזק כבדי, סרטן הכבד ומחלות לב

Author & Year	Design & Population	Steatosis	NASH	Fibrosis	Severe liver event	HCC/ CVD
Chang Y., 2018 Hepatology	Y FU-8.3 Cohort study Korean 58,927=N employees	-	-	Increased risk	-	-
Yamada K., PLOS 2018 ONE	Cross-sectional study NAFLD 178=N	-	Reduced risk	Reduced risk	-	-
Åberg F., 2018 Hepatology	Follow-up data from national registers	-	-	-	Increased risk	-
Hagström H., Scand J Gastroenterol 2017	Cross-sectional NAFLD 120=N	-	No association	Reduced risk	-	-
Moriya A., J of 2015 Hepatology	Y FU-2 Prospective Japanese 5297=N	Reduced risk	-	-	-	-
Dunn W., J of 2012 Hepatology	Cross-sectional NASH 582 =N	-	Reduced risk	Reduced risk	-	-
Ascha MS., 2010 Hepatology	Y FU-3 Prospective NASH- 195=N Cirrhosis	-	-	-	-	Increased risk for HCC
VanWagner LB., Gastroenterology 2017	Cross-sectional NAFLD 570=N	-	-	Not protective from subclinical CVD	-	-

אלכוהול וכבד שומני (ראה טבלה מספר 3 המסכמת את המחקרים בתחום עד כה)

להגדרת כבד שומני כלא אלכוהולי יש לשלול ראשית צריכת אלכוהול חדה או כרונית של מעל 21 משקאות ממוצעים בשבוע לגבר ו-14 לאישה. חולי מכ"ש צריכים להימנע מצריכת אלכוהול כבדה. לגבי שתיית אלכוהול מתונה, למרות שקיימות ראיות שצריכה של פחות מכוס יין ביום קשורה בקשר הפוך לרמת אנזימי כבד ונזק כבדי, אין מספיק מחקרים שעל פיהם ניתן לבסס המלצות לגבי שתיית אלכוהול במטופלים עם כבד שומני^{49,21}. ישנן ראיות, כולל מטא-אנליזה אחת, שהראו כי צריכת אלכוהול מתונה המוגדרת כפחות מ-15-30 גרם ליום קשורה בסיכון מופחת לכבד שומני¹⁰¹, כש"ד ואף צלקת¹⁰²⁻¹⁰⁴. יחד עם זאת, לאחרונה דוקא הודגמה התקדמות פיברוזיס על פי סמנים ביוכימיים לאורך מעקב פרוספקטיבי בקרב מי ששתו כמות מתונה של אלכוהול (עד 20 גרם ליום) לעומת אלו שלא שתו כלל. אולם, הראיות סותרות לגבי שחמת על רקע כש"ד¹⁰⁵ במקרה זה צריכת אלכוהול בכל רמה שהיא נמצאה מגבירה סיכון לסרטן הכבד. צריך לזכור כי כבד שומני והשמנה יכולים להחמיר את הנזק הכבדי בשתיינים^{106,107} ומאידך כי צריכת אלכוהול עודפת עלולה להחמיר נזק כבדי בכבד שומני לא אלכוהולי (למעשה שילוב של כבד שומני אלכוהולי ולא אלכוהולי)¹⁰⁸. בהנחיות האיגוד האמריקאי לחקר הכבד משנת 2017 מוסכם כי אין די נתונים על מנת לתת המלצות לגבי צריכת אלכוהול מתונה בחולי כבד שומני, לאור מחסור במחקרים פרוספקטיביים ולאור חשש של השפעה מבלבלת של עודף משקל נמוך יותר בקרב אנשים הצורכים אלכוהול באופן מתון¹⁶. לגבי שחמת על רקע כבד שומני דלקתי¹⁰⁵. במקרה זה צריכת אלכוהול בכל רמה שהיא נמצאה מגבירה סיכון לסרטן הכבד ולכן מומלץ להימנע לחלוטין מאלכוהול⁴⁸. בהנחיות מ-2019 של ה-ESPEN מומלץ שחולי כבד שומני ימנעו משתיית אלכוהול כלשהי⁵⁰. לגבי הטיעון שכמות מתונה של אלכוהול מסייעת במניעת מחלות לב וכלי דם, הרי שהדבר לא הודגם ספציפית בחולי כבד שומני. בפועל, נראה כי ההחלטה נתונה בידי הרופא המטפל ולפי מצב המטופל, בחולים ללא עדות לפיברוזיס משמעותית שרוצים לשנות אלכוהול יש

להקפיד על כמות מתונה מאוד ורצוי לבחור בייץ. בחולים עם עדות לפיברוזיס רצוי להמנע במידת האפשר ובחולים עם שחמת יש להמנע לחלוטין.

קפה וכבד שומני (ראה טבלה מספר 4 המסכמת את המחקרים בתחום עד כה)

בשנים האחרונות פורסמו מספר מחקרי חתך שמצאו השפעה מגינה של קפה מפני צלקת כבד שומני¹⁰⁹⁻¹¹³. בנוסף, יש גם ראיות ממחקר פרוספקטיבי כי קפה קשור בהפחתת הסיכון לסרטן הכבד¹¹⁴. אולם, לגבי השומן הכבדי הראיות סותרות וברוב המחקרים לא נמצא קשר מגן, כולל מחקר שבחן קשר בין צריכת קפה והיארעות כבד שומני באופן פרוספקטיבי¹⁰⁹. המרכיבים בקפה שמגינים מפני צלקת או סרטן הכבד אינם ידועים¹¹⁵ אבל יתכן שאין מדובר בקפאין עצמו אלא בפוליפנולים שיש בקפה או בתרכובות אחרות שמצויות בו^{116,117}. כיום אין המלצה לשתית קפה בחולים עם כבד שומני⁴⁸ אבל גם אין מניעה לשתיה במידה סבירה בקרב מי שרגיל לשתות (כמוכן ללא סוכר).

טבלה 4. סיכום מחקרים אפידמיולוגיים שבחנו את הקשר בין שתיית קפה או צריכת קפאין וכבד שומני לא אלכוהולי

Author Publication year	Type of coffee	N	Steatosis (protective association)	Fibrosis (protective association)
Alferink LJM. 2017	All coffee types	2,424	No	Yes
Setiawan VW. 2017	All coffee types	44,576	Yes	-
Imatoh T. 2015	All coffee types	1,024	Yes	-
Zelber-Sagi S. 2015	All caffeinated coffee types	347	No	Yes
Bambha K. 2013	All coffee types	782	No	Yes
Anty R. 2012	Regular coffee, not espresso	195	-	Yes
Birerdinc A. 2012	Caffeine intake	41,658	Yes	-
Molloy JW. 2012	Regular coffee	306	No	Yes
Funatsu K. 2011	All coffee types	492	Yes	-
Catalano D. 2010	Espresso coffee	245	Yes	-

תרופות אנטי סוכרתיות בשירות הכבד השומני

לאור הקשר המטבולי בין סוכרת לכבד שומני, ניתן לשער שהתערבויות המשפרות את הלקויות המטבוליות בחולי סוכרת כמו שינוי אורחות חיים וטיפול תרופתי בהיפרגליקמיה ודיסליפידמיה יועיל גם במכ"ש. מירב המחקרים בנושא מתמקדים במטפורמין, בטיאזולידיניוניים ובדור החדש של תרופות לטיפול בסוכרת.

ביגואנידים-מטפורמין

התרופה מטפורמין משמשת היום כתרופת הבחירה הראשונה לטיפול בסוכרת. היא שייכת למשפחת הביגואנידים ועיקר פעילותה היא דרך שיפור התנגודת הכבדית לאינסולין. מבחינת בטיחות השימוש, מדובר בתרופה בטוחה מבחינה כבדית, כאשר עד היום דווח על מקרים בודדים של דלקת כבד חריפה בהקשר למטפורמין בחולים עם סוכרת. התרופה לא ניתנת באי ספיקת כבד קשה, אי ספיקת לב קשה ובחולים עם הפרעה בתפקודי כליה.

הטיפול במטפורמין במטופלים עם כבד שומני הניב תוצאות סותרות, בחלקם נראתה ירידה באנזימים ושיפור היסטולוגי ובחלקם לא¹¹⁸⁻¹²¹. עצם השימוש במטפורמין במחלת כבד קשה נותר שנוי במחלוקת. במחקר רטרוספקטיבי שבדק האם המשך טיפול במטפורמין לאחר אבחון שחמת בחולים סוכרתיים משפר תוחלת חיים נמצאה ירידה בתמותה במטופלים סוכרתיים עם שחמת ובעיקר במטופלים שסבלו משחמת על רקע כבד שומני שהמשיכו להיות מטופלים במטפורמין לעומת כאלו שלא טופלו. במחקר זה אף מטופל לא פיתח Lactic acidosis¹²². יתרה מכך, קיימים מספר מחקרים פרה-קליניים הרומזים על פעילות אנטי גידולית של מטפורמין בסרטן כבד. הנתונים בבני אדם מוגבלים למחקרים רטרוספקטיביים^{123,124}. נכון להיום, אין המלצה להשתמש באופן שגרתי במטפורמין במטופלים עם כבד שומני ללא סוכרת⁴⁸.

גליטזוניים-תיאזולידנידיונים-THIAZOLIDINEDIONES

הגליטזוניים הינם קבוצת תרופות המעלות רגישות לאינסולין בתאי שומן פריפריים. התרופות במשפחה זו פועלות כאגוניסטים של Peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR-Gamma). התרופות הנמצאות היום בשוק הן רויגליטזון (Rosiglitazone) ופיוגליטזון (Pioglitazone).

מטא-אנליזה של מספר ניסויים קליניים אקראיים כפולי סמיות שבוצעו בשנים האחרונות הראתה כי מתן תרופה ממשפחת הגליטזוניים משפר משמעותית היסטולוגיה כבדית מבחינת מדדי דלקת ורמת שומן במטופלים עם כש"ד לעומת פלצבו¹²⁵. לגבי פיברויס התוצאות אינן עקביות. בעוד שמתן רויגליטזון גרם לשיפור ברגישות לאינסולין וירידה של אנזימי כבד, ירידה בכמות שומן בכבד ומדדי דלקת כבדית, לא נצפה שיפור בדרגת הצלקת בכבד בחולים עם כבד שומני עם או ללא סוכרת. הארכת משך הטיפול משנה לשנתיים לא שיפרה את התוצאות וסוכם כי ללא שינוי באורחות חיים הטיפול התרופתי ברויגליטזון לא יוביל לשוני משמעותי¹²⁶. עובדה זו רומזת שטיפול בעמידות לאינסולין אינו מספיק בחולים עם כבד שומני. יש לציין שלאחרונה פחת מאוד השימוש ברויגליטזון עקב ספקות שעלו בקשר לבטיחות הקרדיואסקולרית של תרופה זו.

להבדיל מרויגליטזון, Aithal וחבריו הראו שמתן פיוגליטזון לתקופה של שנה בחולים עם NASH (ללא סוכרת) שיפר גם מדדים מטבוליים וגם מדדים היסטולוגיים כולל דרגת צלקת¹²⁷. תוצאות דומות מבחינת שיפור במדדי הפיברויס הודגם גם ב" CUSI ועמיתיו במחקר שכלל 101 חולים עם סוכרת או מצב טרום סוכרת וכבד שומני¹²⁸.

בשני ניסויים קליניים נוספים (אחד מהם לתקופה של 96 שבועות, עם זרוע שבדקה גם יעילות של מתן ויטמין E (PIVENS TRIAL)), מתן פיוגליטזון היה כרוך בשיפור רמת אנזימי כבד, רמת שומן בכבד ושיפור היסטולוגי בחלק ממרכיבי הדלקת, ללא שיפור ברמת הצלקת^{129,130}. ההנחיה של איגוד הכבד האירופאי⁴⁸ היא לתת פיוגליטזון לחולים עם כש"ד שהוכח בביופסיה עם עדויות למטופלים עם סוכרת שבה לתרופה יש שימוש רשום. יש להדגיש, שרב המחקרים שחקרו מתן פיוגליטזון בחולים עם כש"ד, היו בחולים ללא סוכרת ולמשך טווחי זמן קצרים. מקובל להיזהר במתן גליטזוניים במטופלים סוכרתיים עם עלייה באנזימי כבד ואף קיימת התווית-נגד לטיפול במטופלים עם טרנסאמינאזות מעל פי 3 מהערך העליון של הנורמה¹³¹.

תרופות אנטי סוכרתיות אחרות – GLP-1 agonists

פועלת העיקרית של האגוניסטים של קולטני GLP-1 הוא שחרור אינסולין מתאי בטא בלבלב ועיכוב שחרור גלוקגון. בנוסף להשפעה ישירה על רמות הגלוקוז, נמצא שתרופות אלו משפיעות על תחושת השובע וגורמות ליירידה במשקל. במספר מחקרים נמצא שקיימים קולטנים ל-GLP-1 בתאי כבד, ונמצא שקולטנים אלו חשובים בהורדת דרגת סטאטוסיס IN VITRO¹³².

השילוב של תרופה שמורידה תיאבון, מפחיתה במשקל ומשפיעה על המטבוליזם של גלוקוז יחד עם קיום קולטנים על תאי הכבד, הוביל לבריכת ההשפעה של קבוצת תרופות זו על כבד שומני. מתוך כל מעכבי GLP-1, הלירגלוטיד הינה התרופה הנבדקת ביותר. לירגלוטיד הינו מעכב GLP-1 ארוך טווח, הניתן פעם ביום, ולאחרונה נרשם בארה"ב, אירופה וישראל כתרופה כנגד השמנה. במטא-אנליזה גדולה שכללה כ-4,000 מטופלים עם סוכרת מסוג 2, נמצא שטיפול במשך 26 שבועות עם לירגלוטיד שיפר באופן משמעותי אנזימי כבד והיה נסבל¹³³. ההשפעה הישירה של לירגלוטיד על ההיסטולוגיה הכבדית נבדקה במחקר LEAN. במחקר זה ניתן לירגלוטיד במינון יומי של 1.8 מ"ג בחולים עם כש"ד. הניסוי היה מבוקר, אקראי, כפול סמיות וכלל 52 מטופלים עם NASH, חלקם עם סוכרת. במחקר נמצא שהטיפול בלירגלוטיד הוביל ליירידה בכמות השומן הכבדי ושיפור במדדים היסטולוגיים כמו HEPATOCYTE BALOONING, אבל ללא שינוי משמעותי בדלקת וללא נסיגה משמעותית בדרגת הפיברויס אך עם האטה בהתקדמות הפיברויס במספר גדול יותר של מטופלים שטופלו לעומת כאלו שלא קבלו טיפול¹³⁴.

במספר ניסויים מצומצם נוסף, נמצא שמתן אקסנטיד (Exenatide) שיפר רמות טרנסאמינאזות וגרם ליירידה במשקל בחולים עם כבד שומני¹³⁵.

בניסוי שהשווה מתן שילוב של אקסנטיד ואינסולין למתן אינסולין בלבד בחולים עם כבד שומני, השמנת יתר וסוכרת נמצא שבקבוצה שטופלה באקסנטיד ואינסולין הייתה ירידה משמעותית במשקל גוף, היקף מותן ורמות אנזימי כבד לעומת הקבוצה שטופלה באינסולין בלבד¹³⁶.

בניסוי נוסף, השוו מתן מטפורמין לאקסנטיד בחולים סוכרתיים עם כבד שומני ונמצא יתרון למתן אקסנטיד מבחינת נרמול אנזימי כבד, ירידה במשקל וירידה במדדי דלקת¹³⁷. בניסוי קטן שכלל 21 מטופלים נמצא יתרון לשילוב של פיוגליטזון ואקסנטיד לעומת פיוגליטזון לבד מבחינת הורדת כמות שומן בכבד¹³⁸. נכון להיום, קיים מידע מוגבל לגבי

יעילות הטיפול באגוניסטים של קולטני GLP-1 בחולים עם כבד שומני וסוכרת. יש מקום לביצוע ניסויים מבוקרים אקראיים גדולים לפני מתן המלצה גורפת.

מעניין לציין שבמספר מחקרים שבדקו את היעילות של לירגלוטיד לעומת מטפורמין או גליקליזיד ל-24 שבועות, נמצא שבכל הקבוצות הייתה ירידה בשומן התוך כבדי אבל הירידה הגדולה ביותר הייתה בקבוצה של הלירגלוטיד. אין כיום המלצה של אף איגוד מקצועי להשתמש במעכבי GLP-1 כתרופת הבחירה הראשונה בחולים עם כבד שומני וסוכרת.

נוגדי DPP-4

תרופות מסוג נוגדי DPP-4 מונעות את פירוק האינקרטינים ועל ידי כך מעלות הפרשת אינסולין ומורידות הפרשת גלוקגון. מספר המחקרים שבדקו יעילות קבוצה זו כטיפול בכבד שומני הינו מצומצם. בניסוי קליני קטן בלתי אקראי נמצא קשר בין מתן התרופה לירידה ברמת אנזימי כבד¹³⁹ ובניסוי נוסף אקראי כפול סמויות שנמשך חצי שנה נמצאה ירידה ברמות טריגליצרידים בכדיים¹⁴⁰. במחקר נוסף שפורסם ב-2016 וכלל 50 מטופלים עם כבד שומני שחלקם קיבלו סיטגליפטין וחלקם פלצבו למשך 24 שבועות לא נמצא הבדל משמעותי בין 2 הקבוצות מבחינת אנזימי כבד או דרגת הפירוזיס הכבדית שנבדקה באמצעים לא פולשניים¹⁴¹.

במחקר קטן נוסף שכלל ביופסיות, שוב לא נמצא הבדל בין קבוצת הפלצבו לקבוצה שטופלה בסיטגליפטין מבחינת מדדי פיברוזיס¹⁴². יש לציין כי הפרופיל הבטיחותי של תרופות מסוג נוגדי DPP-4 מצוין.

לסיכום: מספר המחקרים שבדקו את הנושא קטן, ההמלצות לא חד משמעיות ונכון להיום יעילות נוגדי DPP-4 בכבד שומני איננה ברורה והם אינם מומלצים כטיפול ייעודי.

מעכבי SGLT2 – GLIFLOZIN

תרופות ממשפחת מעכבי SGLT2 מפחיתות את רמות הסוכר בדם באמצעות מניעת ספיגת מהכליות. נמצא שמטופלים שנטלו תרופות ממשפחה זו הפחיתו ממשקל גופם ומהיקף המותניים. כמו כן תרופות אלו מסייעות בהפחתת לחץ הדם במידה מתונה. במספר מחקרי מעבדה נמצא קשר בין מתן תרופות אלו לבד או בשילוב עם תרופות מסוג מעכבי DPP-4 לירידה בכמות השומן בכבד ושיפור בדרגת הצלקת הכבדית^{143,144}.

שני מחקרים שפורסמו לאחרונה בדקו את ההשפעה של תרופות ממשפחה זו על כבד שומני במספר מצומצם של חולים עם סוכרת. במחקר הראשון, שכלל 66 חולים עם סוכרת וכבד שומני, נמצא שבמטופלים שקיבלו תרופה ממשפחת מעכבי SGLT2 נראה שיפור בכמות השומן הריסצרי ובמשקל ללא שינוי באנזימי כבד¹⁴⁵.

במחקר השני, שכלל 50 מטופלים עם סוכרת וכבד שומני, נמצאה ירידה משמעותית בכמות השומן הכבדי בקבוצת המטופלים שקיבלה EMPAGLIFLOZIN לצד ירידה ברמת ה-ALT¹⁴⁶.

אחת מתופעות הלוואי החשובות והשכיחות של קבוצה זו של תרופות היא העלייה בשכיחות דלקות בדרכי השתן, הנרתק ואזור הפין. תופעות לוואי נוספות הינם קטואצידוזיס, התייבשות ועלייה ברמת הכלסטרול. נכון להיום אין הנחיה לתת מעכבי SGLT2 כתרופת קו ראשון לחולים עם כבד שומני וסוכרת.

טיפולם תרופתיים אחרים

ויטמין E

מספר ניסויים קליניים בדקו את השפעת ויטמין E במינונים גבוהים בחולים עם כבד שומני ללא סוכרת. הגדול מביניהם הוא מחקר שפורסם ב-2010 ב-NEJM (PIVENS TRIAL) וכלל 247 מטופלים עם כבד שומני ללא סוכרת וללא שחמת, ובו הושוו 3 זרועות: מטופלים שקבלו פיגולטזון או ויטמין E (במינון של 800 מ"ג ליום) או פלצבו לתקופה של 96 שבועות. נמצא שהמטופלים שקיבלו ויטמין E הראו שיפור ברמת אנזימי הכבד עם שיפור במדדי הדלקת וירידה בכמות השומן הכבדי אך ללא שיפור ברמת הצלקת¹³⁰. אולם, עצם השימוש בוויטמין E במינונים גבוהים שנוי במחלוקת עקב עדויות לגבי קשר בין צריכתו לעלייה בתמותה¹⁴⁷ עלייה בהיארעות אוטם מוחי המורגי¹⁴⁸ ועלייה בהיארעות שאת ממאירה של ערמונית (149) נכון להיום אין המלצה למתן ויטמין E בחולים עם סוכרת וכבד שומני^{49,48}. בהנחיות של ה-AASLD¹⁶ וכן בהנחיות מ-2019 של ה-ESPEN יש המלצה למתן ויטמין E, אך רק בחולים לא סוכרתיים ועם כש"ד שהורגם היסטולוגית (ביופסית כבד)⁵⁰.

אומגה 3

בשנים האחרונות נערכו מספר ניסויים קליניים אקראיים באיכות גבוהה מבחינת גודל המדגם, משך המעקב וביצוע ביופסיית כבד עוקבת בחלקם, שבחנו השפעת תוסף אומגה 3 בכבד שומני (ראה טבלה מספר 5). המחקרים לא הראו תוצאות עקביות, אולי עקב שימוש בתוספים במינונים שונים והרכב שונה של חומצות שומן אומגה 3. אולם, נראה כי תתכן השפעה מיטיבה על השומן הכבדי אך לא על דלקת, צלקת ואף לא על תנגודת לאינסולין¹⁵²⁻¹⁵⁰. בהנחיות של האיגוד האירופאי לחקר הכבד-EASL משנת 2016 אין המלצה לתת אומגה 3 כטיפול ספציפי בכבד שומני⁴⁸ וכך גם בהנחיות החדשות משנת 2018 של האיגוד האמריקאי לחקר הכבד - AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases)¹⁶, ובהנחיות של ה-ESPEN משנת 2019⁵⁰.

טבלה 5. ניסויים קליניים אקראיים כפולי סמיות שבחנו השפעת תוסף אומגה 3 (שמן דגים) על כבד שומני לא אלקוהולי

Author	Supplement mg/day	Duration (M)	Sample	Improved Steatosis	Improved NASH	Improved Fibrosis
Argo CK, J of Hepatology 2015	EPA & DHA 3000	12	34 NASH	Yes	No	No
Sanyal AJ, Gastroenterology 2014	EPA 2700	12	243 NASH	No	No	No
Scorletti E, Hepatology 2014	EPA & DHA 4000	15-18	91 NAFLD	Yes	NE	No (by fibrosis score)
Nobili V, Arch Dis Child 2011	DHA 500 or 250	6	60 children NAFLD	Yes	NE	NE

הערה: NE מציין כי המדד לא נבדק.

סטטינים

מחקרים עדכניים מרמזים שלטיפול עם סטטינים במטופלים עם כבד שומני יש השפעה מיטיבת על דרגת השומן והצלקת הכבדית ואף עשוי לנרמל אנזימי כבד^{153,154}. בסקירת ספרות של Cochrane שפורסמה ב-2013 נמצאו 2 מחקרים בלבד עם מספר קטן של משתתפים שבדקו באופן ישיר את השימוש בסטטינים כטיפול בכבד שומני. הרושם הוא שסטטינים יכולים לשפר רמת טרנסאמינזות¹⁵⁵ גם בהצהרת מומחים שפורסמה ב-2017 ציין כי אין התוויית נגד למתן סטטינים במטופלים עם כבד שומני, ויתכן אף שלסטטינים יש פוטנציאל להאט את חומרת המחלה הכבדית במטופלים עם כבד שומני ודיסליפדמיה במקביל להורדת הסיכון הלבבי¹⁵⁶. יש לציין שההמלצות המשותפות של האיגודים האירופאים לחקר מחלות כבד, סוכרת והשמנה הן שאמנם סטטינים לא נבדקו בצורה מספקת כטיפול לכש"ד, אבל השימוש שלהם במחלת הכבד השומני הינו בטוח, לא מעלה את הסיכון לנזק כבדי ויתכן אף שמוריד רמת אנזימי כבד⁴⁸.

בהתבסס על הממצאים מהספרות חשוב לציין שאין התוויית נגד למתן סטטינים במטופלים עם כבד שומני. יש לזכור שחלק גדול ממטופלים עם כבד שומני סובלים מתסמונת מטבולית, סוכרת ומחלת לב כלילית וזקוקים לסטטינים כחלק מהטיפול הכולל בגורמי סיכון לבביים.

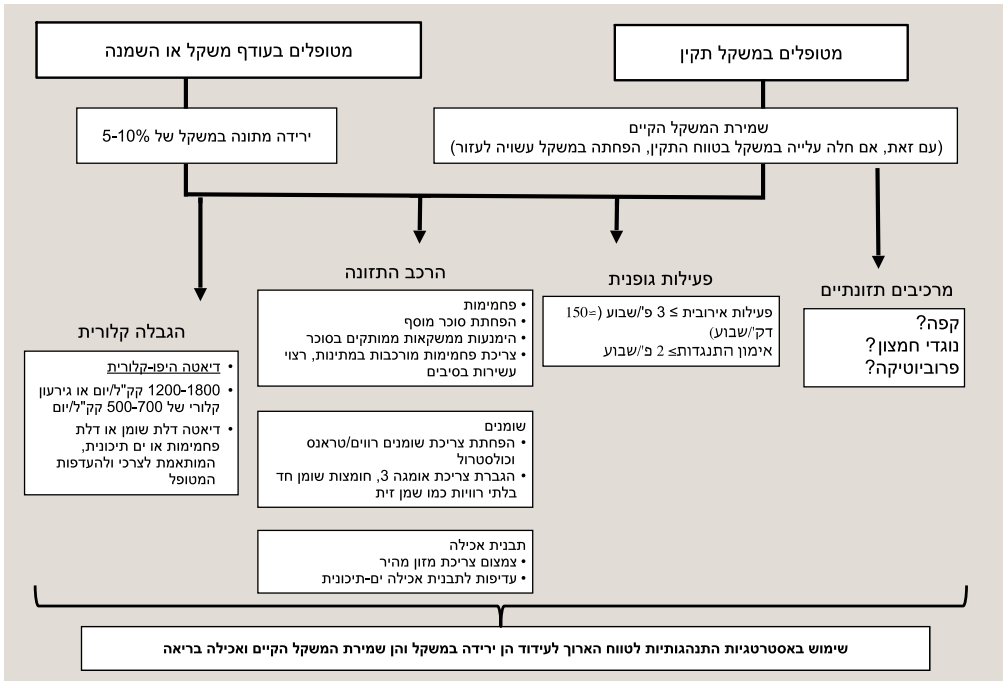
סיכום

הגישה הטיפולית בחולה הסוכרתי עם כבד שומני מתבססת על איתור וטיפול מיטבי במרכיבים נוספים של התסמונת המטבולית, איתור וטיפול בגורמי סיכון לבביים נוספים, הערכת חומרת המחלה הכבדית מבחינת נוכחות צלקת, שחמת או הפטומה ע"י מעקב קבוע הכולל סוגר, טיפול בשומן כבדי עצמו ע"י שינוי אורחות חיים וכמובן איוון הסוכרת.

תרשים 2. סיכום הממצאים לפי "פירמידת ההוכחה" של הטיפול בשינוי אורחות חיים בכבד שומני לא אלוהולי



תרשים 3. סיכום ההמלצות לאורחות חיים כטיפול בכבד שומני



פרופ' שירה זלבר-שגיא, דיאבטי קלינית ואפידמיולוגית, ראש התכנית לתזונה, בריאות והתנהגות, בית הספר לבריאות הציבור, אוניברסיטת חיפה, והמכון למחלות דרכי העיכול והכבד, המרכז הרפואי תל אביב ד"ר חני ישועה, המכון למחלות דרכי העיכול והכבד המרכז הרפואי תל-אביב ושרותי בריאות כללית, מחוז תל-אביב ד"ר מאיה מרגלית, המכון למחלות דרכי העיכול והכבד המרכז הרפואי תל אביב פרופ' אורן שבולת, מנהל המכון למחלות דרכי העיכול והכבד, המרכז הרפואי תל אביב ואוניברסיטת תל-אביב

(רשימה ביבליוגרפית).....

- Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2013;10(11):686-90.
- Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Halpern Z, Oren R. Prevalence of primary non-alcoholic fatty liver disease in a population-based study and its association with biochemical and anthropometric measures. *Liver Int*. 2006;26(7):856-63.
- Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology*. 2011;140(1):124-31.
- Mendez-Sanchez N, Arrese M, Zamora-Valdes D, Uribe M. Current concepts in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2007;27(4):423-33.
- Hashimoto E, Yatsuji S, Tobari M, Taniai M, Torii N, Tokushige K, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol*. 2009;44 Suppl 19:89-95.
- Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999;116(6):1413-9.
- Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2002;123(1):134-40.
- Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med*. 2011;43(8):617-49.
- Kim CH, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease: a manifestation of the metabolic syndrome. *Cleve Clin J Med*. 2008;75(10):721-8.
- Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003;37(4):917-23.
- Stefan N, Kantartzis K, Haring HU. Causes and metabolic consequences of Fatty liver. *Endocr Rev*. 2008;29(7):939-60.
- Zelber-Sagi S, Lotan R, Shlomai A, Webb M, Harrari B, Buch A, et al. Predictors for incidence and remission of NAFLD in the general population during a seven-year prospective follow-up. *J Hepatol*. 2012;56(5):1145-51.
- Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(3):274-85.
- Ramesh S, Sanyal AJ. Evaluation and management of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2005;42 Suppl(1):S2-12.
- Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med*. 2000;342(17):1266-71.
- Chalasanani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-57.
- Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015;149(2):389-97 e10.
- Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, Fredrikson M, Stal P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015;61(5):1547-54.
- McPherson S, Anstee QM, Henderson E, Day CP, Burt AD. Are simple noninvasive scoring systems for fibrosis reliable in patients with NAFLD and normal ALT levels? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(6):652-8.
- Imajo K, Kessoku T, Honda Y, Tomeno W, Ogawa Y, Mawatari H, et al. Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient Elastography. *Gastroenterology*. 2016;150(3):626-37 e7.
- Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol*. 2010;53(2):372-84.
- Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology*. 2008;47(2):455-60.
- Kaswala DH, Lai M, Afdhal NH. Fibrosis Assessment in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in 2016. *Dig Dis Sci*. 2016;61(5):1356-64.
- NICE guideline "Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): assessment and management." Published 6 July 2016.
- Vuppalanchi R, Siddiqui MS, Van Natta ML, Hallinan E, Brandman D, Kowdley K, et al. Performance characteristics of vibration-controlled transient elastography for evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2018;67(1):134-44.
- Kwok R, Choi KC, Wong GL, Zhang Y, Chan HL, Luk AO, et al. Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. *Gut*. 2016;65(8):1359-68.
- Tapper EB, Castera L, Afdhal NH. FibroScan (vibration-controlled transient elastography): where does it stand in the United States practice. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(1):27-36.
- Kwok R, Tse YK, Wong GL, Ha Y, Lee AU, Ngu MC, et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease--the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(3):254-69.

29. Tsochatzis EA, Newsome PN. Non-alcoholic fatty liver disease and the interface between primary and secondary care. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(7):509-17.
30. Petta S, Vanni E, Bugianesi E, Di Marco V, Camma C, Cabibi D, et al. The combination of liver stiffness measurement and NAFLD fibrosis score improves the noninvasive diagnostic accuracy for severe liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2015;35(5):1566-73.
31. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 1999;30(6):1356-62.
32. Younossi ZM, Gramlich T, Matteoni CA, Boparai N, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(3):262-5.
33. Bugianesi E, Vanni E, Marchesini G. NASH and the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2007;7(3):175-80.
34. Fan JG, Li F, Cai XB, Peng YD, Ao QH, Gao Y. Effects of nonalcoholic fatty liver disease on the development of metabolic disorders. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(7):1086-91.
35. Fukuda T, Hamaguchi M, Kojima T, Hashimoto Y, Ohbora A, Kato T, et al. The impact of non-alcoholic fatty liver disease on incident type 2 diabetes mellitus in non-overweight individuals. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2016;36(2):275-83.
36. Yamazaki H, Tsuboya T, Tsuji K, Dohke M, Maguchi H. Independent Association Between Improvement of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Reduced Incidence of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1673-9.
37. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007;30(5):1212-8.
38. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Zoppini G, Lippi G, Day C, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/laser-treated retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetologia*. 2008;51(3):444-50.
39. Mellinger JL, Pencina KM, Massaro JM, Hoffmann U, Seshadri S, Fox CS, et al. Hepatic steatosis and cardiovascular disease outcomes: An analysis of the Framingham Heart Study. *Journal of hepatology*. 2015;63(2):470-6.
40. Siddiqui MS, Fuchs M, Idowu MO, Luketic VA, Boyett S, Sargeant C, et al. Severity of nonalcoholic fatty liver disease and progression to cirrhosis are associated with atherogenic lipoprotein profile. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):1000-8 e3.
41. DeFilippis AP, Blaha MJ, Martin SS, Reed RM, Jones SR, Nasir K, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and serum lipoproteins: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2013;227(2):429-36.
42. Lazo M, Solga SF, Horska A, Bonekamp S, Diehl AM, Brancati FL, et al. The Effect of a 12-Month Intensive Lifestyle Intervention on Hepatic Steatosis in Adults with type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2010.
43. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;51(1):121-9.
44. Vilar Gomez E, Rodriguez De Miranda A, Gra Oramas B, Arus Soler E, Llanio Navarro R, Calzadilla Bertot L, et al. Clinical trial: a nutritional supplement Viusid, in combination with diet and exercise, in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(10):999-1009.
45. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367-78 e5; quiz e14-5.
46. Haufe S, Engeli S, Kast P, Bohnke J, Utz W, Haas V, et al. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology*. 2015;61(5):1504-14.
47. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia*. 2012;55(4):885-904.
48. European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402.
49. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55(6):2005-23.
50. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schutz T, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr*. 2019.
51. Musso G, Gambino R, De Micheli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2003;37(4):909-16.
52. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, Webb M, Blendis L, Halpern Z, et al. Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population based study. *J Hepatol*. 2007;47(5):711-7.
53. Cortez-Pinto H, Jesus L, Barros H, Lopes C, Moura MC, Camilo ME. How different is the dietary pattern in non-alcoholic steatohepatitis patients? *Clin Nutr*. 2006;25(5):816-23.
54. Rosqvist F, Iggman D, Kullberg J, Cedernaes J, Johansson HE, Larsson A, et al. Overfeeding polyunsaturated and saturated fat causes distinct effects on liver and visceral fat accumulation in humans. *Diabetes*. 2014;63(7):2356-68.
55. Bjermo H, Iggman D, Kullberg J, Dahlman I, Johansson L, Persson L, et al. Effects of n-6 PUFAs compared with SFAs on liver fat, lipoproteins, and inflammation in abdominal obesity: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(5):1003-12.
56. Luukkonen PK, Sadevirta S, Zhou Y, Kayser B, Ali A, Ahonen L, et al. Saturated Fat Is More Metabolically Harmful for the Human Liver Than Unsaturated Fat or Simple Sugars. *Diabetes Care*. 2018;41(8):1732-9.
57. Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy C, Unalp-Arida A, Colvin R, Johnson RJ, et al. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51(6):1961-71.
58. Mosca A, Nobili V, De Vito R, Crudele A, Scorletti E, Villani A, et al. Serum uric acid concentrations and fructose consumption

- are independently associated with NASH in children and adolescents. *J Hepatol.* 2017;66(5):1031-6.
59. Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, McCall S, Bruchette JL, Diehl AM, et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2008;48(6):993-9.
60. Assy N, Nasser G, Kamayse I, Nseir W, Beniashvili Z, Djibre A, et al. Soft drink consumption linked with fatty liver in the absence of traditional risk factors. *Can J Gastroenterol.* 2008;22(10):811-6.
61. Abid A, Taha O, Nseir W, Farah R, Grosovski M, Assy N. Soft drink consumption is associated with fatty liver disease independent of metabolic syndrome. *J Hepatol.* 2009;51(5):918-24.
62. Ma J, Fox CS, Jacques PF, Speliotes EK, Hoffmann U, Smith CE, et al. Sugar-sweetened beverage, diet soda, and fatty liver disease in the Framingham Heart Study cohorts. *J Hepatol.* 2015;63(2):462-9.
63. Maersk M, Belza A, Stodkilde-Jorgensen H, Ringgaard S, Chabanova E, Thomsen H, et al. Sucrose-sweetened beverages increase fat storage in the liver, muscle, and visceral fat depot: a 6-mo randomized intervention study. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(2):283-9.
64. Schwarz JM, Noworolski SM, Erkin-Cakmak A, Korn NJ, Wen MJ, Tai VW, et al. Effects of Dietary Fructose Restriction on Liver Fat, De Novo Lipogenesis, and Insulin Kinetics in Children With Obesity. *Gastroenterology.* 2017;153(3):743-52.
65. Schwimmer JB, Ugalde-Nicalo P, Welsh JA, Angeles JE, Cordero M, Harlow KE, et al. Effect of a Low Free Sugar Diet vs Usual Diet on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adolescent Boys: A Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2019;321(3):256-65.
66. Kechagias S, Ernerson A, Dahlqvist O, Lundberg P, Lindstrom T, Nystrom FH. Fast-food-based hyper-alimentation can induce rapid and profound elevation of serum alanine aminotransferase in healthy subjects. *Gut.* 2008;57(5):649-54.
67. Alferink LJ, Kieft-de Jong JC, Erler NS, Veldt BJ, Schoufour JD, de Knegt RJ, et al. Association of dietary macronutrient composition and non-alcoholic fatty liver disease in an ageing population: the Rotterdam Study. *Gut.* 2018.
68. Baratta F, Pastori D, Polimeni L, Bucci T, Ceci F, Calabrese C, et al. Adherence to Mediterranean Diet and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Effect on Insulin Resistance. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(12):1832-9.
69. Zelber-Sagi S, Ivancovsky-Wajcman D, Fliss Isakov N, Webb M, Orenstein D, Shibolet O, et al. High red and processed meat consumption is associated with non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *J Hepatol.* 2018;68(6):1239-46.
70. Mozaffarian D. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity: A Comprehensive Review. *Circulation.* 2016;133(2):187-225.
71. Maskarinec G, Lim U, Jacobs S, Monroe KR, Ernst T, Buchthal SD, et al. Diet Quality in Midadulthood Predicts Visceral Adiposity and Liver Fatness in Older Ages: The Multiethnic Cohort Study. *Obesity (Silver Spring).* 2017;25(8):1442-50.
72. Ma J, Hennein R, Liu C, Long MT, Hoffmann U, Jacques PF, et al. Improved Diet Quality Associates With Reduction in Liver Fat, Particularly in Individuals With High Genetic Risk Scores for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2018;155(1):107-17.
73. Gepner Y, Shelef I, Schwarzfuchs D, Zelicha H, Tene L, Yaskolka Meir A, et al. Effect of Distinct Lifestyle Interventions on Mobilization of Fat Storage Pools: CENTRAL Magnetic Resonance Imaging Randomized Controlled Trial. *Circulation.* 2018;137(11):1143-57.
74. Properzi C, O'Sullivan TA, Sherriff JL, Ching HL, Jeffrey GP, Buckley RF, et al. Ad Libitum Mediterranean and Low-Fat Diets Both Significantly Reduce Hepatic Steatosis: A Randomized Controlled Trial. *Hepatology.* 2018;68(5):1741-54.
75. Grosso G, Mistretta A, Frigiola A, Gruttadauria S, Biondi A, Basile F, et al. Mediterranean diet and cardiovascular risk factors: a systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2014;54(5):593-610.
76. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *The American journal of clinical nutrition.* 2003;77(5):1146-55.
77. Garg A. High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition.* 1998;67(3 Suppl):577S-82S.
78. Hussein O, Grosovski M, Lasri E, Svalb S, Ravid U, Assy N. Monounsaturated fat decreases hepatic lipid content in non-alcoholic fatty liver disease in rats. *World journal of gastroenterology: WJG.* 2007;13(3):361-8.
79. Szende B, Timar F, Hargitai B. Olive oil decreases liver damage in rats caused by carbon tetrachloride (CCl4). *Exp Toxicol Pathol.* 1994;46(4-5):355-9.
80. Bozzetto L, Prinster A, Annuzzi G, Costagliola L, Mangione A, Vitelli A, et al. Liver fat is reduced by an isoenergetic MUFA diet in a controlled randomized study in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2012;35(7):1429-35.
81. Trovato FM, Catalano D, Martines GF, Pace P, Trovato GM. Mediterranean diet and non-alcoholic fatty liver disease.: The need of extended and comprehensive interventions. *Clin Nutr.* 2014.
82. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2013;59(1):138-43.
83. Magkos F. Exercise and fat accumulation in the human liver. *Curr Opin Lipidol.* 21(6):507-17.
84. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, Webb M, Zvibel I, Goldiner I, et al. Role of leisure-time physical activity in nonalcoholic fatty liver disease: a population-based study. *Hepatology.* 2008;48(6):1791-8.
85. Kistler KD, Brunt EM, Clark JM, Diehl AM, Sallis JF, Schwimmer JB. Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(3):460-8; quiz 9.
86. Wong SL, Katzmarzyk P, Nichaman MZ, Church TS, Blair SN, Ross R. Cardiorespiratory fitness is associated with lower abdominal fat independent of body mass index. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36(2):286-91.
87. Ibanez J, Izquierdo M, Arguelles I, Forga L, Larrion JL, Garcia-Unciti M, et al. Twice-weekly progressive resistance training decreases abdominal fat and improves insulin sensitivity in older men with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(3):662-7.
88. Johnson NA, Sachinwalla T, Walton DW, Smith K, Armstrong A, Thompson MW, et al. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. *Hepatology.* 2009;50(4):1105-12.
89. Sullivan S, Kirk EP, Mittendorfer B, Patterson BW, Klein S. Randomized trial of exercise effect on intrahepatic triglyceride content and lipid kinetics in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 55(6):1738-45.

90. van der Heijden GJ, Wang ZJ, Chu ZD, Sauer PJ, Haymond MW, Rodriguez LM, et al. A 12-week aerobic exercise program reduces hepatic fat accumulation and insulin resistance in obese, Hispanic adolescents. *Obesity* (Silver Spring). 18(2):384-90.
91. Finucane FM, Sharp SJ, Purlow LR, Horton K, Horton J, Savage DB, et al. The effects of aerobic exercise on metabolic risk, insulin sensitivity and intrahepatic lipid in healthy older people from the Hertfordshire Cohort Study: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 53(4):624-31.
92. Hallsworth K, Fattakhova G, Hollingsworth KG, Thoma C, Moore S, Taylor R, et al. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss. *Gut*. 60(9):1278-83.
93. Zelber-Sagi S, Buch A, Yeshua H, Vaisman N, Webb M, Harari G, et al. Effect of resistance training on non-alcoholic fatty-liver disease a randomized-clinical trial. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2014;20(15):4382-92.
94. Bacchi E, Negri C, Targher G, Faccioli N, Lanza M, Zoppini G, et al. Both resistance training and aerobic training reduce hepatic fat content in type 2 diabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease (the RAED2 Randomized Trial). *Hepatology*. 2013;58(4):1287-95.
95. Keating SE, Hackett DA, Parker HM, O'Connor HT, Gerofi JA, Sainsbury A, et al. Effect of aerobic exercise training dose on liver fat and visceral adiposity. *J Hepatol*. 2015;63(1):174-82.
96. Ryu S, Chang Y, Jung HS, Yun KE, Kwon MJ, Choi Y, et al. Relationship of sitting time and physical activity with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2015;63(5):1229-37.
97. Keating SE, Hackett DA, George J, Johnson NA. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of hepatology*. 2012;57(1):157-66.
98. Chang SH, Stoll CR, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA surgery*. 2014;149(3):275-87.
99. Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P, Ahlin S, Andersson-Assarsson J, Anveden A, et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA*. 2014;311(22):2297-304.
100. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology*. 2015;149(2):379-88; quiz e15-6.
101. Sookoian S, Castano GO, Pirola CJ. Modest alcohol consumption decreases the risk of non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of 43 175 individuals. *Gut*. 2014;63(3):530-2.
102. Wong VW, Chu WCW, Wong GLH, Chan RSM, Chim AML, Ong A, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. *Gut*. 2011;61(3):409-15.
103. Dunn W, Sanyal AJ, Brunt EM, Unalp-Arida A, Donohue M, McCullough AJ, et al. Modest alcohol consumption is associated with decreased prevalence of steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Journal of Hepatology*. 2012;57(2):384-91.
104. Gunji T, Matsuhashi N, Sato H, Fujibayashi K, Okumura M, Sasabe N, et al. Light and moderate alcohol consumption significantly reduces the prevalence of fatty liver in the Japanese male population. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(9):2189-95.
105. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA-R, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;51(6):1972-8.
106. Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight is a risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology*. 1997;25:108-11.
107. Pais R, Lebray P, Rousseau G, Charlotte F, Esselma G, Savier E, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Increases the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Alcohol-Associated Cirrhosis Awaiting Liver Transplants. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014.
108. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Croce LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med*. 2000;132(2):112-7.
109. Zelber-Sagi S, Salomone F, Webb M, Lotan R, Yeshua H, Halpern Z, et al. Coffee consumption and nonalcoholic fatty liver onset: a prospective study in the general population. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*. 2015;165(3):428-36.
110. Catalano D, Martinez GF, Tonzuso A, Pirri C, Trovato FM, Trovato GM. Protective role of coffee in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Digestive diseases and sciences*. 2010;55(11):3200-6.
111. Molloy JW, Calcagno CJ, Williams CD, Jones FJ, Torres DM, Harrison SA. Association of coffee and caffeine consumption with fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and degree of hepatic fibrosis. *Hepatology*. 2012;55(2):429-36.
112. Anty R, Marjoux S, Iannelli A, Patouraux S, Schneck AS, Bonnafous S, et al. Regular coffee but not espresso drinking is protective against fibrosis in a cohort mainly composed of morbidly obese European women with NAFLD undergoing bariatric surgery. *Journal of hepatology*. 2012;57(5):1090-6.
113. Bambha K, Wilson LA, Unalp A, Loomba R, Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, et al. Coffee consumption in NAFLD patients with lower insulin resistance is associated with lower risk of severe fibrosis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2013.
114. Setiawan VW, Wilkens LR, Lu SC, Hernandez BY, Le Marchand L, Henderson BE. Association of coffee intake with reduced incidence of liver cancer and death from chronic liver disease in the US multiethnic cohort. *Gastroenterology*. 2015;148(1):118-25; quiz e15.
115. Godos J, Pluchinotta FR, Marventano S, Buscemi S, Li Volti G, Galvano F, et al. Coffee components and cardiovascular risk: beneficial and detrimental effects. *Int J Food Sci Nutr*. 2014;65(8):925-36.
116. Vitaglione P, Morisco F, Mazzoce G, Amoroso DC, Ribecco MT, Romano A, et al. Coffee reduces liver damage in a rat model of steatohepatitis: the underlying mechanisms and the role of polyphenols and melanoidins. *Hepatology*. 2010;52(5):1652-61.

117. Salomone F, Li Volti G, Vitaglione P, Morisco F, Fogliano V, Zappala A, et al. Coffee enhances the expression of chaperones and antioxidant proteins in rats with nonalcoholic fatty liver disease. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*. 2013.
118. Loomba R, Lutchan G, Kleiner DE, Ricks M, Feld JJ, Borg BB, et al. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(2):172-82.
119. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *Jama*. 2011;305(16):1659-68.
120. Bugianesi E, Gentilecore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(5):1082-90.
121. Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbo HB, von Volkmann HL, Raschpichler G, Bjoro K, et al. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(7):853-60.
122. Zhang X, Harmsen WS, Mettler TA, Kim WR, Roberts RO, Therneau TM, et al. Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes. *Hepatology*. 2014;60(6):2008-16.
123. Bhalla K, Hwang BJ, Dewi RE, Twaddel W, Goloubeva OG, Wong KK, et al. Metformin prevents liver tumorigenesis by inhibiting pathways driving hepatic lipogenesis. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2012;5(4):544-52.
124. Zhang ZJ, Zheng ZJ, Shi R, Su Q, Jiang Q, Kip KE. Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):2347-53.
125. Boettcher E, Csako G, Pucino F, Wesley R, Loomba R. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(1):66-75.
126. Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, Charlotte F, Hartemann-Heurtier A, Serfaty L, et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology*. 2008;135(1):100-10.
127. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1176-84.
128. Cusi K, Orsak B, Brill F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Non-alcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2016;165(5):305-15.
129. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2006;355(22):2297-307.
130. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1675-85.
131. Chalasani N, Teal E, Hall SD. Effect of rosiglitazone on serum liver biochemistries in diabetic patients with normal and elevated baseline liver enzymes. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(6):1317-21.
132. Gupta NA, Mells J, Dunham RM, Grakoui A, Handy J, Saxena NK, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is present on human hepatocytes and has a direct role in decreasing hepatic steatosis in vitro by modulating elements of the insulin signaling pathway. *Hepatology*. 2010;51(5):1584-92.
133. Armstrong MJ, Houlihan DD, Rowe IA, Clausen WH, Elbrond B, Gough SC, et al. Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and elevated liver enzymes: individual patient data meta-analysis of the LEAD program. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(2):234-42.
134. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387(10019):679-90.
135. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(1):275-86.
136. Shao N, Kuang HY, Hao M, Gao XY, Lin WJ, Zou W. Effects of exenatide on obesity and NAFLD with elevated liver enzymes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2014.
137. Fan H, Pan Q, Xu Y, Yang X. Exenatide improves type 2 diabetes concomitant with non-alcoholic fatty liver disease. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2013;57(9):702-8.
138. Sathyanarayana P, Jogi M, Muthupillai R, Krishnamurthy R, Samson SL, Bajaj M. Effects of combined exenatide and pioglitazone therapy on hepatic fat content in type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(12):2310-5.
139. Iwasaki T, Yoneda M, Inamori M, Shirakawa J, Higurashi T, Maeda S, et al. Sitagliptin as a novel treatment agent for non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus. *Hepatogastroenterology*. 2011;58(112):2103-5.
140. Macauley M, Hollingsworth KG, Smith FE, Thelwall PE, Al-Mrabeh A, Schweizer A, et al. Effect of vildagliptin on hepatic steatosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1578-85.
141. Cui J, Philo L, Nguyen P, Hofflich H, Hernandez C, Bettencourt R, et al. Sitagliptin vs. placebo for non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *J Hepatol*. 2016;65(2):369-76.
142. Joy TR, McKenzie CA, Tirona RG, Summers K, Seney S, Chakrabarti S, et al. Sitagliptin in patients with non-alcoholic steatohepatitis: A randomized, placebo-controlled trial. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2017;23(1):141-50.
143. Nishimura N, Kitade M, Noguchi R, Namisaki T, Moriya K, Takeda K, et al. Ipragliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, ameliorates the development of liver fibrosis in diabetic Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *J Gastroenterol*. 2016;51(12):1141-9.
144. Jojima T, Tomotsune T, Iijima T, Akimoto K, Suzuki K, Aso Y. Empagliflozin (an SGLT2 inhibitor), alone or in combination with linagliptin (a DPP-4 inhibitor), prevents steatohepatitis in a novel mouse model of non-alcoholic steatohepatitis and diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8:45.

145. Ito D, Shimizu S, Inoue K, Saito D, Yanagisawa M, Inukai K, et al. Comparison of Ipragliflozin and Pioglitazone Effects on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized, 24-Week, Open-Label, Active-Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2017;40(10):1364-72.
146. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, Farooqui KJ, Singh MK, Wasir JS, et al. Effect of Empagliflozin on Liver Fat in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial (E-LIFT Trial). *Diabetes Care*. 2018;41(8):1801-8.
147. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2007;297(8):842-57.
148. Schurks M, Glynn RJ, Rist PM, Tzourio C, Kurth T. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2010;341:c5702.
149. Klein EA, Thompson IM, Jr., Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *Jama*. 2011;306(14):1549-56.
150. Scorletti E, Bhatia L, McCormick KG, Clough GF, Nash K, Hodson L, et al. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in non-alcoholic fatty liver disease: Results from the *WELCOME study. *Hepatology*. 2014.
151. Sanyal AJ, Abdelmalek MF, Suzuki A, Cummings OW, Chojkier M, Group E-AS. No significant effects of ethyl-eicosapentaenoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial. *Gastroenterology*. 2014;147(2):377-84 e1.
152. Argo CK, Patrie JT, Lackner C, Henry TD, de Lange EE, Weltman AL, et al. Effects of n-3 fish oil on metabolic and histological parameters in NASH: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of hepatology*. 2015;62(1):190-7.
153. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet*. 2010;376(9756):1916-22.
154. Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, Mancina RM, Pipitone R, Karja V, et al. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol*. 2015;63(3):705-12.
155. Eslami L, Merat S, Malekzadeh R, Nasser-Moghaddam S, Aramin H. Statins for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;12:CD008623.
156. Athyros VG, Alexandrides TK, Bilianou H, Cholongitas E, Doumas M, Ganotakis ES, et al. The use of statins alone, or in combination with pioglitazone and other drugs, for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis and related cardiovascular risk. An Expert Panel Statement. *Metabolism*. 2017;71:17-32.

חשוב לזכור - הכבד השומני - הקשר לסוכרת מסוג 2 ודרכי טיפול

1. המצאות מחלת הכבד השומני שאינה בנין צריכת אלכוהול מגיעה עד 75% בחולים הסוכרתיים.
2. היארעות סוכרת באנשים עם כבד שומני גבוהה יותר מאשר באוכלוסייה דומה מבחינת גיל וגורמי סיכון מקובלים אחרים.
3. סוכרת נחשבת כיום כגורם סיכון להופעת דלקת וצלקת כבדית בחולים עם כבד שומני. השכיחות של שחמת בחולים עם כבד שומני וסוכרת הינה 25% לעומת 10% בחולים עם כבד שומני ללא סוכרת. הסיכון של חולה סוכרת עם כבד שומני למות מכל סיבה שהיא הוא פי 2.2 מאשר חולה סוכרתי ללא כבד שומני.
4. עצם הנוכחות של כבד שומני בחולה סוכרת חושפת אותו לסיכון מוגבר למחלת לב כלילית, ללא קשר למרכיבי הסינדרום המטבולי.
5. לסוכרת ביטוי קשה יותר בחולים שמשלבים סוכרת וכבד שומני, הן מבחינת הכבד והן מבחינת סיבוכים מאקרו ומיקרוסקולריים.
6. כל הערכה של מטופל עם סוכרת וכבד שומני צריכה לכלול הערכה של הפגיעה הכבדית והערכה כללית של מצב קרדיומטבולי.
7. בחולי סוכרת עם כבד שומני רצוי במיוחד לבצע הערכה של צלקת מתקדמת (פיברוזיס דרגה 3-4) באמצעים בלתי פולשניים מתוקפים שקיימים היום והם ללא עלות נוספת דוגמת FIB-4 או באמצעות פיברוסקאן.
8. שינוי באורחות חיים הוא אבן היסוד לטיפול בכבד שומני.
9. גורמים התנהגותיים הנם בין גורמי הסיכון העיקריים לכבד שומני וכוללים: צריכת אנרגיה מופרזת והשמנה, הרכב תזונה לקוי ואורח חיים יושבני.
10. בבעלי עודף משקל, ירידת משקל מתונה של כ-5% ממשקל התחלתי מובילה לירידה ואף נרמול בשומן הכבדי ובאנזימי הכבד ואילו ירידת כ-7% דרושה על מנת לשפר דלקת וכנראה אף יותר על מנת לשפר צלקת. בבעלי משקל תקין, מומלצת תזונה דלה בפרוקטוז, שומן רווי וטרנס ועשירה בחומצות שומן רב בלתי רוויות מסוג אומגה 3 וחד בלתי רוויות כמו שמן זית (תזונה ים-תיכונית).
11. פעילות גופנית בפני עצמה מפחיתה שומן כבדי, אך לא ידועה עדין השפעתה על דלקת וצלקת.

עישון בקרב חולי סוכרת

פרופ' אנטוני היימן, ליאורה ולינסקי, צביה קסל

עישון הוא גורם הסיכון המשמעותי ביותר הגיתן למניעה¹. מידי שנה מתים בישראל כ-8,000 אנשים כתוצאה מעישון, וביניהם כ-700 אנשים כתוצאה מעישון כפוי.

מאחר ועישון הוא בעיה חברתית, האמצעים שהוכחו כיעילים ביותר להפחתת שיעור העישון הם הגבלת עישון במקומות ציבוריים, איסור פרסום מוצרי טבק והעלאת המס על מוצרי טבק². בישראל קיים חוק האוסר על עישון במקומות ציבוריים מזה מספר עשורים. החוק כולל שטחים פתוחים, גני משחקים, חניונים, ומקומות בהם מתקהלים יותר מ-50 איש. מבחינת מיסוי על מוצרי טבק, שיעור המיסוי המוטל בישראל דומה לשיעור המיסוי במדינות מערביות אחרות ושיעור המיסים על טבק לגלגול שווה לאלו המוטלים על סיגריות. כמו כן קיים חוק האוסר על פרסום מוצרי טבק אשר כולל איסור פרסום באמצעים מקוונים (כגון פייסבוק ואתרי אינטרנט) ואיסור פרסום סיגריות אלקטרוניות.

נזקי העישון

נזקי העישון ידועים כיום לכל. העישון פוגע בכל אברי הגוף וגורם לעלייה בסיכון במחלות רבות, החל מסרטן ריאות ומחלות לב וכלי דם, סרטן כליות ושלפוחית השתן, ועד ל-AMD (Acute macular degeneration). כמו כן ידוע כי גמילה מעישון מפחיתה באופן משמעותי את הסיכון לתחלואה ולתמותה³ גם בגילאים מבוגרים קיימים יתרונות ברורים לגמילה, לטווח הקצר, הבינוני והארוך. יתרונות הגמילה מתחילים מספר ימים לאחר הפסקת העישון – מהקלה בנשימה ושיפור בחוש הטעם ועד לחזרה לרמות סיכון של לא מעשן למחלות לב וכלי דם כעבור מספר שנים. להלן טבלה המתארת את השיפור החל בבריאות לאחר הפסקת עישון:

טבלה 1. מה מרוויחים כשמפסיקים לעשן

20 דקות	לחץ הדם, קצב הלב וחרמת הדם השתפרו. סמפטומים כפוחית הידיים והרגליים עלתה
8 שעות	רמת הניקוטין ירדה ב-50%
12 שעות	רמות החמצן וה-CO בגוף חזרו לרמה תקינה
48 שעות	קצוות מערכת העצבים התחילו להשתקם. חוש הטעם והריח השתפרו. בנוסף חלה ירידה בסיכון לאוטם שריר הלב
2-12 שבועות	משתפרת זרימת הדם בגוף. זרימת הדם באזור החניכיים, למשל, חוזרת להיות תקינה
1-9 חודשים	כמות השיעולים והצפזפים בריאות ירדה. הסיכון לאירוע לב ואירוע מוחי מתחיל לרדת. ריסי הריאות גדלו מחדש ויכולת ההתמודדות עם זיהומים השתפרה
שנה	הסיכון לאוטם שריר הלב ירד ב-50%!
5 שנים	הסיכון לאירוע מוחי ירד לרמה של אדם שלא עישן
10 שנים	הסיכון לסרטן הריאות ירד ב-50%. הסיכון לאוטם שריר הלב משתווה לסיכון באוכלוסייה הלא-מעשנת

עישון וסוכרת

הקשר בין עישון וסוכרת נחקר רבות כבר לפני שני עשורים. הקשר בין השניים בא לידי ביטוי בהיבטים שונים של מחלת הסוכרת. עוד לפני הופעת המחלה, נמצא כי עישון מהווה גורם סיכון לעלייה בהמוגלובין מסוכרר גם בקרב לא סוכרתיים⁴. בנוסף, עישון קשור בצורה מובהקת לאי-סדירות בעמידות לאינסולין⁵, לסיכון להשמנה בטנית ולסיכון

לסוכרת הריונית⁶. נמצא גם כי עישון מגביר את הסיכון לחלות בסוכרת⁷ וככל שרמת העישון גבוהה יותר, עולה הסיכון לחלות בסוכרת⁸.

בקרב חולי סוכרת מגביר עישון משמעותית את הסיכון לסיבוכי המחלה⁹. מעשנים חולי סוכרת נמצאים בסיכון גבוה ב-55% לתמותה באופן כללי, בסיכון גבוה ב-49% לתמותה מסיבות קרדיוסקולריות^{10,11}. ומעשנים לשעבר נמצאים בסיכון מוגבר עדיין, אך נמוך משמעותית-10% יותר לתמותה ו-10% יותר מלא מעשנים לתמותה מסיבות קרדיוסקולריות. עישון בקרב חולי סוכרת מזרז את התפתחות הסיבוכים המיקרוסקולריים, ובפרט נמצא קשור לאי-ספיקת כליות. מספר הסיגריות ביום מנבא את התפתחות הסיבוכים, ובקרב מעשנים לשעבר, ככל שעובר זמן מאז הגמילה מעישון, כך פוחת הסיכון^{12,13}. בנוסף, נמצא כי עישון מהווה גורם סיכון משמעותי לדיאבטס בקרב חולי סוכרת. למרות הקשר הברור בין עישון וסיבוכים מיקרוסקולריים של סוכרת, שיעור המעשנים בקרב חולי סוכרת דומה לאלה שבקרב האוכלוסייה הכללית¹⁴.

גמילה מעישון

התמכרות לעישון היא שילוב של התמכרות פיזיולוגית לניקוטין והתמכרות התנהגותית לעישון עצמו. הטיפול המיטבי משלב טיפול תרופתי המסייע בגמילה הפיזיולוגית וטיפול קוגניטיבי-התנהגותי, המלמד את הנגמל כיצד להתמודד עם השינוי ההתנהגותי הנדרש.

תחילה, חשוב לדעת כי הסיכוי שמטופל ייגמל מעישון מוכפל אם הרופא שלו מעודד אותו לעשות זאת. בנוסף, קיימים כיום אמצעים רבים היכולים לתמוך בתהליך הגמילה. ממטא-אנליזה של 65 מחקרי התערבות נמצא כי תמיכה התנהגותית מגדילה את הסיכוי לגמילה ב-10%-20%¹⁵.

העקרונות לפיהם מומלץ לגשת לנושא הגמילה מעישון במרפאה מבוססים על מודל המכונה מודל ה-5A's:

Advise, Assess, Assist, Arrange. מול כל מטופל יש לנקוט את הצעדים הבאים:

א. לשאול את המטופל אם הוא מעשן (Ask)

ב. לייעץ לו להפסיק לעשן (Advice)

ג. לבחון את נכונותו להפסיק (Assess)

ד. לסייע לו במידה והוא מעוניין להיגמל (Assist)

ה. לקבוע תאריך למעקב (Arrange)

מאחר ולחלק גדול מהרופאים חסרות עדיין מיומנויות להתערבות ישירה מול מטופלים, המודל עורכן למודל מקוצר, המכונה 2A+R: שאל (Ask), יעץ (Advise) והפנה (Refer). ניתן להפנות לטיפול התנהגותי בקבוצות, בטלפון או לטיפול פרטני. שיטות אלו יפורטו בהמשך. שני המודלים מבוססים על חשיבות הדין על עישון וסכנותיו בין הרופא למטופל. העלאת הנושא על ידי הרופא בכל ממשק, בקונטקסט המתאים, מגבירה משמעותית את הסיכוי כי המטופל ייגמל. חשוב לא רק לדעת אם מטופליך מעשנים, אלא גם לתעד זאת בצורה ברורה בתיק הרפואי ולוודא שהמטופל מודע לכך שאתה יודע, ומתעד זאת. השאלה מעבירה את המסר כי הנושא רלוונטי וחשוב.

השלב השני הוא המלצה להפסיק לעשן. ההמלצה צריכה להיאמר בצורה ברורה, רלוונטית ואישית. לדוגמא: "כחולה סוכרת אני מאוד ממליץ לך לשקול להפסיק לעשן. העישון משפיע לרעה על כלי הדם שלך ועלול להחמיר את סיבוכי המחלה". אם המסר שלך מועבר בקונטקסט (הקשר) המתאים, תוך אמירה כי לך, כרופא שלו, חשוב שהוא ישקול להיגמל, הוא הופך לבעל כוח אדיר במפגש הקליני.

לאחר התשאול, ניתן לפתח שיחה על מוכנות המטופל להפסיק לעשן. עפ"י המודל לשינוי התנהגות המכונה המודל הטרננס-תיאורטי שפותח ע"י פרוצ'סקה, דיקלמנטה ונורקרוס, כל מטופל מעשן נמצא באחד מ-5 שלבים ביחס לעישון:

- א. טרום מחשבה** – אינו שוקל או חושב על הנושא, לא מעוניין לדבר עליו. בשלב זה חשוב להדגיש את חשיבות הגמילה למצבו הרפואי, ולומר לו כי בהמשך אתה מחויב להעלות שוב את העישון שלו לדין ביניכם;
- ב. מחשבה** – המטופל התחיל לחשוב על גמילה, אך לא בשל לקבלת החלטה. אנשים בשלב המחשבה בר"כ מביעים רצון להפסיק לעשן בחצי השנה הקרובה. בשלב זה ניתן להדגיש את היתרונות שבגמילה למצבו הספציפי, לדבר על כך שכיום קיימים אמצעים המסייעים בתהליך, ולהביע את תמיכתך ברצונו לבחון את הנושא;
- ג. שלב ההכנה** – מטופל זה מעוניין להפסיק בחודש הקרוב. הוא זקוק לתמיכה מעשית ממך, כגון מרשם לתרופה, המלצה על תחליפי ניקוטין, ו/או הפניה לטיפול התנהגותי.

ד. שלב הפעולה – מטופל שכבר מנסה בפועל להיגמל, והיינו כבר מקבל טיפול או הפסיק בכוחות עצמו. מטופל בשלב הפעולה ירוויח מאוד אם תברך אותו על החלטתו, תתעניין בהתמודדות שלו ותציע לו עזרה במידת הצורך.

ה. השלב האחרון במעגל השינוי הוא שלב השימור. אנשים הנמלים מעישון נגמלים בממוצע בניסיון החמישי שלהם ולכן מתן תמיכה בשלב זה חשוב ביותר. אם המטופל שלף הפסיק לעשן לפני פחות מחמש שנים, שבה אותו על החלטתו, שאל אותו באם הוא עדיין נתקל בקשיים והדגש את חשיבות השימור של מצבו הנוכחי לבריאותו. חשוב להבין כי בכל רגע יכול מטופל לנוע לכל כיוון בין שלבי המוכנות לשינוי ועל כן, ערנות המטפל חשובה ביותר. מדובר בחלון הזדמנות להשפיע על המטופל. הזדמנויות אלה מכונות בספרות (TM) Teachable moments. הגדרת ה-TM היא שימוש באירועים טבעיים החלים בחיי המטופל להניע אותו לאמץ התנהגות בריאות ממזערת נזקים¹⁶. הרגעים המבטיחים ביותר כהזדמנות לגמילה מעישון הם תחילת הריון, אבחנה חדשה ואשפוז. בעיקרון הגורמים הנבאים את הסיכוי להשפיע על מטופל באמצעות TM תלויים במידה בה האירוע: א. נתפס כמשפיע על תפיסת הסיכון האישי ותוצאים שליליים, ב. מעורר רגשית ו-ג. מגדיר מחדש את תפיסת ה"אני" ואת תפקודו החברתי של המטופל. מכאן שכל אירוע בו חל שינוי בבריאות המטופל, במידה והוא מוצג בצורה מתאימה, מהווה הזדמנות לעורר שינוי.

שיטות גמילה מעישון

כאמור, התמכרות לסיגריות היא שילוב של התמכרות התנהגותית והתמכרות פיזיולוגית. קיימות כיום שלוש שיטות להתערבות התנהגותית שהוכחו כיעילות: טיפול קבוצתי, טיפול טלפוני וטיפול פרטני. שלושתן מבוססות על טיפול קוגניטיבי-התנהגותי קצר מועד. בחירת סוג הטיפול תלויה בזמינות, בנגישות, ובאופיו של המטופל. לקבוצות יש יתרון משמעותי בכך שמעבר לתמיכת המנחה, הקבוצה עצמה מהווה מערכת תמיכה. תחושת השיתוף וחילופי המידע מסייעים לנגמל לעבור את התהליך ומחזקים את סיכויי ההצלחה. החל מינואר 2010 קבוצות גמילה מעישון כלולות בסל הבריאות בישראל וניתנות ללא השתתפות עצמית בכל קופות החולים. הקבוצות מונחות ע"י מטפלים שעברו הכשרה ייעודית לנושא ומשכרות 8-9 שבועות. הטיפול ההתנהגותי בקבוצות כולל תמיכה רגשית ומספק מיומנויות להתגברות על קשיים והתמודדות עם תסכול. בנוסף, הקבוצה מספקת לחץ חברתי והגברת המסוגלות בעקבות התהליך המשותף. בבדיקה שנעשתה בנפרד בקופות החולים מכבי שירותי בריאות ושירותי בריאות כללית, שיעורי הגמילה בתום שנה עומדים על כ-45%.

שיטה נוספת שהוכחה כיעילה היא טיפול באמצעות הטלפון. למרות שטיפול זה נהוג מזה עשור במדינות רבות בעולם, השיטה חדשה יחסית בישראל, אך היא מוכיחה את יעילותה. יתרונות השיטה הן האנונימיות של המשתתף (בעיקר בישוים קטנים) והנגישות הגבוהה. הטיפול הטלפוני יכול לנוע משירות מגיב לחלוטין (ברומה לקווי מידע בנושאים שונים) לטיפול מובנה, במסגרתו נקבעות פגישות טלפונית במועדים מתוכננים מראש. בשנת 2020 יוקם מוקד טלפוני לגמילה מעישון ע"י משרד הבריאות שיציע שירותי גמילה למבוטחי כל הקופות.

טיפול פרטני לגמילה מעישון ע"י יועץ מומחה נהוג בארץ מזה שנים, ומוצע גם באופן פרטי וגם כחלק מהטיפול בקופות, אך היקף השירות לא רחב והוא לא מושרש עדיין כשיטת טיפול מוכרת ומוסדרת. בבריטניה, למשל, קיים מערך מוסדר המאפשר בחירה בין שלושת סוגי הטיפול שהוזכרו לעיל, כאשר כל הטיפול ניתן ללא השתתפות עצמית. מומלץ לשלב טיפול המסייע בהתמכרות לניקוטין יחד עם הטיפול ההתנהגותי. קיימים שני סוגים של טיפול: טיפול תרופתי ותחליפי ניקוטין. תרופות מרשם לגמילה מעישון כלולות בסל הבריאות משנת 2010, ובשנת 2019 הורחבו התוויות הסל וניתן לרשום תרופות אלה לכל מטופל יחד עם ליווי התנהגותי- בקבוצה, בטלפון, או על ידי הרופא. תחליפי ניקוטין נמכרים בבתי המרקחת, בחלק מהקופות בעלות מופחתת, ומתחלקים למספר סוגים: מרבקות (במינונים שונים), לוכסניות, משאף ומסטיקים. להלן טבלה המתארת את השיטות השונות שהוכחו מחקרית כיעילות בטיפול בהתמכרות לניקוטין:

סוג טיפול	אחוזי גמילה (95% CI)	תרופת מרשם
צ'מפיקט (Varenicline)	33.2 (28.9-37.8)	תרופת מרשם
זיבן (Bupropion)	24.2 (22.2-26.4)	תרופת מרשם
מדבקת ניקוטין (6-14 שבועות)	23.4 (21.3-25.8)	OTC
מדבקת ניקוטין לטווח ארוך (מעל 14 שבועות)	23.7 (21.0-26.6)	OTC
מדבקת ניקוטין במינון גבוה (לטווח קצר וארוך)	26.5 (21.3-32.5)	OTC

ההמלצות הטיפוליות מבוססות בעיקרון על הכרת המטופל ובהתחשבות ברצונותיו, מצבו הרפואי ותרופות אחרות שהוא נוטל. כיום מומלץ לשלב בין שיטות שונות. כך, למשל, ניתן להמליץ למטופל על טיפול התנהגותי בשילוב עם תרופה לגמילה מעישון ומסטיק ניקוטין. בהחלטה האם להמליץ על תחליפי ניקוטין ניתן להיעזר בשאלון שפותח באופן ייעודי לכך, ונקרא שאלון פגרסטרום. להלן השאלון:

שאלון פגרסטרום להתמכרות לניקוטין	
1. כמה זמן לאחר שאתה מתעורר אתה מעשן את הסיגריה הראשונה?	1. תוך 5 דקות (3) 2. תוך 6-30 דקות (2) 3. תוך 31-60 דקות (1) 4. אחרי 60 דקות (0)
2. האם קשה לך להימנע מעישון במקומות בהם העישון אסור (בתי קולנוע, תיאטראות, אוטובוסים, מסעדות וכו')?	1. כן (1) 2. לא (0)
3. על איזו סיגריה הכי קשה לך לוותר?	1. הסיגריה הראשונה של הבוקר (1) 2. כל סיגריה אחרת (0)
4. כמה סיגריות אתה מעשן ביום?	1. 10 או פחות (0)
2. 20-11 (1)	
3. 30-21 (2)	
4. 31 ויותר (3)	
5. האם אתה מעשן יותר בשעות הראשונות אחרי שהינך מתעורר מאשר בשאר שעות היום?	1. כן (1) 2. לא (0)
6. האם אתה מעשן כאשר אתה חולה עד כדי כך שאתה שוכב רוב היום?	1. כן (1) 2. לא (0)
כעת יש לחבר את הניקוד שניתן בסוגריים ליד כל תשובה. ניקוד בין 7-10 - התמכרות קשה לניקוטין ניקוד בין 4-6 - התמכרות בינונית פחות מ-4 נקודות - התמכרות פחות קשה	

שימוש בזייבאן

התוויה נגד	מטופלים עם אבחנה של בולמיה או אנורקסיה נרבוזה. על מטופלים הנוטלים תרופות נגד דיכאון מסוג MAOI (mono-amine oxidase inhibitors) להפסיק נטילתן לפחות 14 יום לפני תחילת לקיחת המינון הראשון של זייבאן. מטופלים הסובלים ממחלת הנפילה (Epilepsy).
תופעות לוואי	קשיי שינה, יובש בפה, סחרחורת, גירוד וכאב פרקים.
מנגנון פעולה	מונע ספיגה ופירוק של הניורו-טרסמיטורים הבאים: norepinephrine and dopamine.
מינון	כדורים של 150 מ"ג. מומלץ ליטול בבוקר על-מנת למנוע קשיי שינה.
אופן הטיפול	להתחיל עם כדור אחד ביום במהלך שלושה ימים ואז להעלות למינון של 150 מ"ג פעמיים ביום. תאריך היעד להפסקת העישון צריך להיות כשבועיים מתאריך תחילת נטילת הזייבאן. משך הטיפול הוא 7-12 שבועות. במידה שהמטופל לא הפסיק לעשן שבעה שבועות מיום תחילת הטיפול יש להפסיק את הטיפול.

שימוש בצ'מפיקס

התוויה נגד יחסית	על מטופלים הסובלים מאי ספיקה כלייתית, שבאה לידי ביטוי ב-GFR שהוא פחות מ-30 מ"ל/דקה, להקטין את המינון לחצי מ"ג ליום ובהמשך ניתן לעלות את המינון ל-1.0 מ"ג ביום. יש לנקוט בזהירות יתרה במקרים בהם מדובר במטופלים הסובלים מחלות פסיכיאטריות קשות. במקרים אלה מדווח על עלייה במחשבות אובדניות וככל הנראה הדבר הוא תוצאה מהגמילה מהעישון ולא מהשפעת הצ'מפיקס.
תופעות לוואי	קשיי שינה, בחילות וחלומות ברורים וחדים.
מנגנון פעולה	Partial agonist of the $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor
מינון	כדורים של 0.5 מ"ג ו-1.0 מ"ג. נטילת התרופה לאחר אוכל עם כוס מים.

המינון המומלץ הוא 1.0 מ"ג פעמיים ביום. המומלץ להגיע למינון באופן הדרגתי. בימים 1-3: 0.5 מ"ג פעם ביום. בימים 4-7: 0.5 מ"ג פעמים ביום. החל מיום 8: 1.0 מ"ג פעמיים ליום. תאריך היעד להפסקת העישון צריך להיות שבוע עד שבועיים מתאריך תחילת נטילת הצ'מפיקס. לחלופין, עבור מטופלים שמתקשים להפסיק לעשן ניתן לתת את תהליך הפסקת העישון במהלך החודש הראשון. מטופלים שהצליחו להגמל מעישון בתוך 12 שבועות צריכים להמשיך ליטול את הצ'מפיקס במשך 12 שבועות נוספים, על-מנת למנוע נסיגה. עבור מטופלים הסובלים מתופעות לוואי, כגון חלומות ברורים וחדים, ניתן להוריד את המינון ל-0.5 מ"ג פעמים ביום או להפסיק את מנת הערב.

המטופל הסוכרת

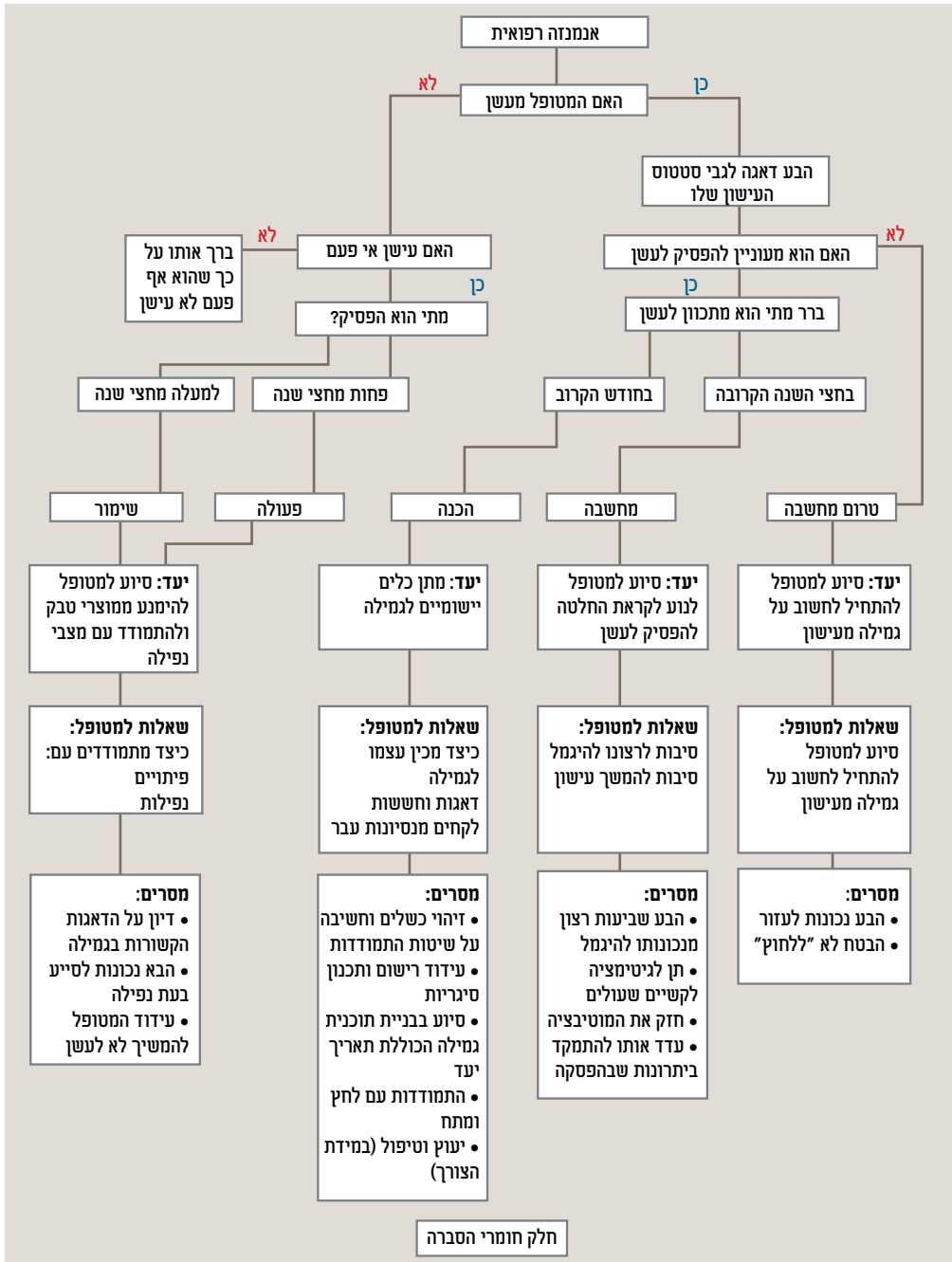
מעבר למידע המפורט לעיל, חשוב להתייחס למטופל חולה הסוכרת באופן ספציפי בנוגע לגיוסו לגמילה מעישון. במפגש עם המטופל ניתן להדגיש את הסוגיות הבאות:

- עישון משפיע על כלי הדם בעיניים, ויכול להחמיר את הנזקים הנגרמים ע"י הסוכרת עצמה.
- עישון מגביר את הסיכון לנסיגה וזיהום בחניכיים, תופעה השכיחה יותר בקרב חולי סוכרת.
- למעשנים חולי סוכרת סיכון פי 11 לחוות ארוע לבבי, לעומת אנשים באותו הגיל שאינם מעשנים, ואינם חולי סוכרת.
- עישון מגביר את הסיכון לנזק עצבי הגורם לאובדן תחושה, לנימול או לכאב עצבי בידיים או ברגליים.
- עישון מעלה את רמות הסוכר בדם, ומפחית את יכולת הגוף לייצר אינסולין, ולכן מקשה על המאמצים לאזן את הסוכרת. אפילו סיגריה אחת יכולה להפחית את יכולת הגוף להשתמש באינסולין ב-15%.
- עישון תורם להפחתת זרימת הדם לרגליים ולכיבים ברגליים. בקרב חולי סוכרת שעוברים כריתה, 95% הם מעשנים.
- עישון מכפיל פי 3 את הסיכון לנזק כליתי. תרופות המונעות אי-ספיקת כליות הן פחות יעילות בקרב מעשנים.

מעשנים עם סוכרת¹⁷⁻¹⁸:

- מדווחים יותר על מצב בריאותי ירוד.
 - שיעור גבוה יותר לוקים בדכאון.
 - מנטרים פחות את רמת הסוכר בדמם.
 - פחות פעילים גופנית.
 - מקפידים פחות על תזונה מתאימה.
 - פחות מבקרים במרפאה לצורך בדיקות.
 - מקבלים פחות תמיכה סביבתית, ופחות מעוניינים בתמיכה כזאת.
 - פחות מוכנים להיגמל מעישון: נמצאים יותר בשלב של קדם הרהור.
- מעשנים המבקשים להיגמל מודאגים לעיתים קרובות מעלייה במשקל. נושא זה חשוב במיוחד בקרב חולי סוכרת מסוג 2. חשוב להדגיש כי עלייה במשקל אמנם מלווה את תהליך הגמילה, אך בר"כ מוגבלת למספר קילוגרמים (עד 5 ק"ג בממוצע), ואינה בלתי נמנעת. העלייה במשקל נובעת, במקרים רבים, מחיפוש עיסוקים אלטרנטיביים לעיסוק בטקס העישון. לחולה סוכרת מומלץ במיוחד להתייעץ עם דיאטנית לגבי דרכים למניעת עלייה במשקל בזמן הגמילה. במטא-אנליזה שפורסמה לאחרונה¹⁸ נמצא כי למרות שחולי סוכרת עולים במשקל לאחר גמילה מעישון, השפעת העלייה במשקל היא קצרת טווח וקטנה משמעותית מהירידה בסיכון הנובע מהפסקת העישון בקרב חולי סוכרת. סוגיה נוספת הדרושה התייחסות מיוחדת בנוגע לחולי סוכרת המנסים להיגמל, היא דיכאון. חולי סוכרת סובלים יותר מדיכאון מאשר האוכלוסייה הכללית, אך במקרים נמצא כי חולי סוכרת שמעשנים נוטים לסבול יותר מדיכאון מאלה שלא מעשנים וכי ככל שרמות העישון גבוהות יותר, כך עולה הסיכון לדיכאון. מכיוון שתהליך הגמילה כרוך לעיתים במצוקה נפשית, תנודתיות במצבי רוח ותחושות תסכול, חשוב להתייחס לנושא הדיכאון בשיחה עם מטופלים ולהמליץ להם להיעזר בטיפול תרופתי ותמיכה התנהגותית, המסייעים בהתמודדות עם תסמיני הגמילה.

פרופ' אנטוני היימן, מנהל המחלקה להתמחות ברפואת משפחה, מאוחדת
ליאורה ולינסקי, מנהלת המחלקה לאיכות קלינית, מאוחדת
צביה קסל, מומחית לגמילה מעישון (NAADAC, ATTUD), מאוחדת



1. Doll, R. et al (2004.). Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 328 p. 1519.
2. Sargeant, A. et al (2001). Cigarette smoking and glycaemia: the EPIC-Norfolk Study. *Int. J. Epidemiol* 30(3), pp. 547-554.
3. Facchini, F. et al (1992). Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet* 339, pp. 1128-30.
4. Barret-Connor, E. K. (1989). Cigarette smoking and increased central adiposity. *Ann Intern Med* 111, pp. 783-87.
5. England, L. et al (2004). Glucose Tolerance and Risk of Gestational Diabetes Mellitus in Nulliparous Women Who Smoke during Pregnancy. *Am. J. Epidemiol.* 160(12), pp. 1205-1213.
6. Perry, I. et al (1995). Prospective study of risk factors for development of non-insulin dependent diabetes in middle aged British men. *BMJ* 310, pp. 560-64.
7. Will, J. et al (2001). Cigarette smoking and diabetes mellitus: evidence of a positive association from a large prospective cohort study. *Int J Epidemiology* , 30 pp. 540-46.
8. Stratton, I. et al (2000). Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321(7258) 405-412.
9. Ford, E. et al (2004). Trends in cigarette smoking among US adults with diabetes: findings from the Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Preventive Medicine* 39 (6) , pp. 1238-1242 .
10. Śliwińska-Mossoń M, Milnerowicz H. (2017)The impact of smoking on the development of diabetes and its complications. *Diab Vasc Dis Res.* 2017 Jul;14(4):265-276
11. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB. (2015) Relation of Smoking With Total Mortality and Cardiovascular Events Among Patients With Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Circulation.* 2015 Nov 10;132(19):1795-804
12. Ohkuma T, et al. (2016) Effects of smoking and its cessation on creatinine- and cystatin C-based estimated glomerular filtration rates and albuminuria in male patients with type 2 diabetes mellitus: the Fukuoka Diabetes Registry. *Hypertens Res.* 2016 Oct;39(10):744-751
13. Clyde M, et al. (2013)The association between smoking and depression in a Canadian community-based sample with type 2 diabetes. *Can J Diabetes.* 2013 Jun;37(3):150-5.
14. Solberg, L. et al (2004). Diabetic Patients Who Smoke: Are they different? *Annals of Family Medicine* 2(1), pp. 26-32.
15. Hartmann-Boyce et al, Additional behavioural support as an adjunct to pharmacotherapy for smoking cessation *Cochrane Systematic Review - Intervention Version published: 05 June 2019*
16. Sherman, J. (2005). The Impact of Smoking and Quitting Smoking on Patients with Diabetes. *Diabetes Spectrum*18(4)
17. Leif at al,(2004) Diabetic patients who smoke: Are thy different?" *Ann Fam Med.* Jan 2004; 2(1): 26-32
18. Hartmann-Boyce, J. et al. Additional behavioural support as an adjunct to pharmacotherapy for smoking cessation. *Cochrane Systematic Review - Intervention Version published: 05 June 2019*
19. McBride, C. et al (2004). Understanding the potential of teachable moments: the case of smoking cessation. *Health Educ. Res* 18 (2) , pp. 156-170
20. Yang Hu, S.M et al, Smoking Cessation, Weight Change, Type 2 Diabetes, and Mortality *N Engl J Med* 2018; 379:623-632

חשוב לזכור - עישון בקרב חולי סוכרת

1. חולי סוכרת מעשנים נמצאים בסיכון מוגבר משמעותית לסיבוכי סוכרת, לתחלואה ולתמותה.
2. גמילה מעישון בכל מצב בריאותי ובכל גיל משפרת את המצב הבריאותי ואת הסיכון לתמותה.
3. לרופא המטפל השפעה מכרעת על החלטת המטופל להיגמל מעישון.
4. קיימים אמצעים מגוונים היום לתמיכה בתהליך הגמילה שהוכחו כיעילים.
5. כל רופא חייב לדעת מי ממטופליו מעשנים, ולתעד זאת בתיק הרפואי.
6. במפגש עם מטופל הרופא צריך להבהיר למטופל כי העישון גורם לו נזק בריאותי ולהציע לו תמיכה בתהליך הגמילה.
7. מומלץ לנצל שינויים במצב הבריאות (Teachable moments) להעברת מסר על עישון.
8. גם לאחר שמטופל נגמל חשוב להמשיך ולעודד את החלטתו כדי לתמוך בו ולמנוע עישון מחדש.

סוכרת וסרטן

ד"ר רינה פולק, ד"ר ענת צור

סוכרת ומחלות הסרטן הן מחלות שכיחות עם השפעה מכרעת על הבריאות. קיימות ראיות לפיהן לאנשים עם סוכרת סיכון מוגבר לחלות בסוגי סרטן שונים. אף שלסוכרת מסוג 2 ולמחלות סרטן גורמי סיכון משותפים רבים, הקשר הביולוגי בין שתי המחלות לא מובן דיו. מעבר לכך, יש תצפיות לפיהן חלק מהתרופות המשמשות לטיפול בהיפרגליקמיה קשורות בעלייה וחלק בירידה בשכיחות מחלות סרטן. בפרק זה נדון בראיות הקושרות בין סרטן לסוכרת, כמו גם במנגנונים ביולוגיים הקשורים בסוכרת מסוג 2 היכולים לעודד התפתחות וגדילה של סוגי סרטן. בנוסף, נתאר תצפיות על תכשירים המשמשים בטיפול בסוכרת, שייתכן וקשורים בסוגי סרטן שונים.

אפידמיולוגיה

שכיחות סוכרת מסוג 2 גדלה באופן עקבי בעשורים האחרונים. לפי הערכות מעודכנות של ה-IDF (International Diabetes Federation), בשנת 2015 היו 415 מיליון חולים בעולם והצפי לשנת 2040 הוא ל-642 מיליון. חולי סוכרת מסוג 1 (T1D) מהווים 5%-10% מכלל חולי הסוכרת. מחקרים אפידמיולוגיים נעשו במטרה לחקור את הקשר בין T1D והשכיחות הכוללת של מחלות סרטן. במחקר שנעשה בדנמרק לא נמצאה עלייה בשכיחות סרטן באנשים עם T1D¹ בעוד שבמחקר שוודי נמצאה עלייה של 17% בסיכון לסרטן בחולים אלז². במחקר זה נמצאה עלייה בסיכון ללוקמיה, סרטן עור קשקשי (Squamous cell skin cancer) וסרטן הקיבה. במחקר של אותה קבוצה שכלל המשך מעקב על המטופלים, נצפה קשר סטטיסטי בין לוקמיה חריפה בגיל מוקדם ו-T1D. יש צורך במחקרים פרוספקטיביים כדי לדעת אם T1D אכן קשור בעלייה בשכיחות תחלואה ותמותה מסוגי סרטן מסוימים. בסוכרת מסוג 2 (T2D) קיימת שכיחות מוגברת של תחלואה ותמותה מסוגי סרטן שונים. למרות שתצפית זו ידועה כבר שנים רבות, רק לאחרונה פורסם סיכום התוצאות של מספר מחקרים כמטא-אנליזה³. מסתבר שחלק מסוגי הסרטן אכן מתפתחים בשכיחות מוגברת בחולי T2D, בעוד ששכיחות סרטן הערמונית דווקא מופחתת בגברים עם T2D. הסיכון היחסי המוגבר המיוחס לסוכרת הינו לסרטן כבד, לבלב ואנדומטריום ובצורה פחות בולטת לסרטן מעי גס, רקטום, שד וכיס השתן. בסוגי סרטנים אחרים (כדוגמת סרטן הריאה) לא נצפה קשר סטטיסטי עם סוכרת ובסוגי סרטן נוספים (כדוגמת כליה, Non-Hodgkin lymphoma) התצפיות לא חר משמעות.

מכיוון שאינסולין מיוצר בתאי הבטא של הבלבל ואז מועבר דרך הווריד הפורטלי לכבד, הן הכבד והן הבלבל נחשפים לרמות גבוהות יותר של אינסולין המיוצר אנדוגנית. פקטורים הקשורים בסוכרת כולל שחמת כבד, כבד שומני, ו-NAFLD (Nonalcoholic fatty liver disease) יכולים גם הם להגביר את הסיכוי לסרטן הכבד. לגבי סרטן הבלבל יש קושי להבין את הגורם לקשר: רמות גלוקו לא תקינות יכולות להיות תוצאה של סרטן הבלבל ("Reverse causality"). מנגד, קשר חיובי נמצא בין סרטן הבלבל לסוכרת גם באלה בהם הסוכרת החלה לפני אבחנת הסרטן ביותר מ-5 שנים, לכן לא ניתן לייחס ל-"Reverse causality" את כל הקשר הסטטיסטי הנמצא בין סוכרת לסרטן לבלבל.

רק לגבי סרטן הערמונית נמצא כי סוכרת כרוכה במובהק בירידת שכיחותו. ממצא זה נצפה הן לפני והן אחרי התחלת ביצוע בדיקות סקר לסרטן זה על ידי PSA (Prostate-specific antigen). מספר גורמים מטבוליים הקשורים בסוכרת כמו רמות סטטוסטרון נמוכות יכולים להיות הגורם לכך. השמנה לא נמצאה קשורה סטטיסטית בנטייה מוגברת לסרטן ערמונית. עם זאת נמצא כי אנשים שמגנים הלוקים בסרטן ערמונית הינם בעלי שיעור תמותה מוגבר לעומת אלה שמשקלם נמוך.

חלק מהמחקרים האפידמיולוגיים מציעים שסוכרת יכולה להעלות תמותה באנשים עם סוגי סרטן מסוימים. לדוגמה,

במחקר אחד נמצא כי שיעורי התמותה ב-5 שנים היו גבוהים יותר במטופלים שאובחנו בסרטן השד וגם בסוכרת, לעומת אלה שלקו בסרטן השד בלבד⁴. מכיוון שסוכרת כשלעצמה קשורה בתמותה מוגברת לפי גיל, קשה לדעת עד כמה עודף התמותה נובע מקיצור תוחלת החיים בעטייה של הסוכרת ולא בגלל השילוב. יש לציין שרמות גבוהות יותר של פפטיד C (סמן עקיף לעמידות לאינסולין) לפני אבחנת הסרטן נמצאו בקשר סטטיסטי לירידה בתוחלת החיים המצופה בחולי סרטן הערמונית וסרטני המעי הגס והחלחולת.

גורמי סיכון

הקשר בין סרטן וסוכרת תואר לראשונה על ידי Maynard and Pearson ב-1910. בשנת 2010, 100 שנה לאחר מכן, פורסם קונצנזוס על ידי ה-ADA (American Diabetes Association) וה-ACS (American Cancer Society), הדן בגורמים אפשריים הקשורים לסוכרת וסרטן⁵. גורמי סיכון אפשריים משותפים כוללים גורמי סיכון שאינם ניתנים לשינוי (גיל, מין, גזע/מוצא אתני) וגורמי סיכון הניתנים לשינוי (עודף משקל/השמנה, פעילות גופנית, דיאטה, אלכוהול ועישון).

גורמי סיכון שאינם ניתנים לשינוי

שכיחות מחלות הסרטן עולה עם הגיל כאשר 78% מהאבחונים נעשים בגיל 55 ומעלה. באופן דומה גם שכיחות סוכרת עולה עם הגיל. לגבי המין – למעט סוגי סרטן הקשורים במין (ערמונית, אשכים, צוואר הרחם, אנדומטריום ושד), גברים נוטים יותר מנשים לפתח סרטן ובעלי סיכון מעט מוגבר ביחס לנשים לחלות בסוכרת. הסיכון לסרטן ולסוכרת שונה גם בין קבוצות אתניות/גזעים שונים. אפרו-אמריקאים מועדים יותר ללקות במחלות סרטן ולמות מהן וגם מועדים יותר לחלות בסוכרת לעומת קבוצות אתניות שונות או גזע אחר. ההבדלים האתניים מיוחסים לאי שוויון סוציאקונומי ופערים אחרים, אם כי יתכן שגם לשינויים ביולוגיים יש חלק בכך.

גורמי סיכון הניתנים לשינוי

גורמי סיכון הניתנים לשינוי כוללים עודף משקל והשמנה, העדר פעילות גופנית, צריכת אלכוהול מוגזמת ועישון. השמנה ועודף משקל ידועים מזה שנים כמגבירים את הסיכון לסוכרת מסוג 2 וקשורים כשלעצמם לעלייה בסיכון לסרטן. אפשר שהשמנה תורמת להתקדמות של הגידול דרך הגברת רמות האינסולין, עלייה ברמות אסטרוגן ודלקת כרונית המשנה את ויסות הציטוקינים והאדיפוקינים. לכן, באנשים עם סוכרת והשמנה יש מספר אלמנטים פיזיולוגיים אשר יכולים לתרום להתפתחות הגידול. בעוד שיש ראיות לכך שירידה במשקל מפחיתה את הסיכון לסוכרת, הקשר בין ירידה במשקל לעליית הסיכון ליצירת גידולים, אינו מבוסס.

במרבית העבודות נמצא שדיאטה דלה בבשר אדום ומעובד אך עשירה בירקות, פירות, דגנים מלאים וסיבים, קשורה סטטיסטית לירידה בסיכון לסוגי סרטן שונים וגם לירידה בסיכון לסוכרת. במספר עבודות נמצא שמזונות עם אינדקס גליקמי גבוה כרוכים בעלייה בסיכון לסוכרת מסוג 2, אך ללא קשר מובהק לעלייה בשכיחות סרטן. כך או כך, אגודות לחולי סרטן ממליצות להימנע מבשר אדום מעובד וגם ממזונות עם אינדקס גליקמי גבוה.

יש עבודות מהן עולה שפעילות גופנית אחרי גילוי סרטן יכולה לשפר את תוחלת חיי החולים בחלק מסוגי הסרטן, כולל סרטן שד וסרטן מעי גס. הגנה של פעילות גופנית גם מפני הופעת סוכרת מסוג 2 נצפתה בעקבות כ-30 דקות פעילות בעצימות בינונית במשך 5 ימים לפחות בשבוע.

עישון טבק גורם ל-71% מהתמותה מגידולי טרכיאיה והסימפונות וקשור גם בסוגי סרטן אחרים. תוצאות עבודות אפידמיולוגיות מצביעות על כך שעישון מהווה גורם סיכון עצמאי גם להתפתחות סוכרת. בנוסף, בגלל השפעת עישון על תחלואה קרדיוסקולרית, רטינופתיה וסיבוכי סוכרת אחרים, לעישון יש השפעה מרעה על התמותה מסיבוכי סוכרת. צריכת אלכוהול, אף בכמות בינונית, מעלה את הסיכון להתפתחות סוגי סרטן רבים. בעוד שצריכה גבוהה של אלכוהול מהווה גורם סיכון לסוכרת, צריכה מתונה קשורה דווקא בירידת הסיכון להתפתחות סוכרת.

המודעות לגורמי הסיכון הללו יכולה לסייע בזיהוי אנשים בעלי גורמי סיכון מוגברים לסוכרת ולסוגי סרטן, ולכונן מאמצים להפחתת גורמי הסיכון הניתנים להשפעה. אולם, זיהוי גורמי הסיכון עדיין אינו מאפשר תשובה לשאלות אלה:

1. האם סוכרת וסוגי סרטן מסוימים צפויים להתפתח באדם מסוים בגלל שגורמי הסיכון הללו משותפים לשני המצבים ו-2. אם ההפרעות המטבוליות הקשורות בסוכרת הן שמעלות את הסיכון לחלות בסרטן.

קשרים ביולוגיים בין סוכרת לבין התפתחות סרטן

מספר היבטים הקשורים בסוכרת מסוג 2 הוצעו כמנגנונים הגורמים להתפתחות סרטן. העלייה בשכיחות סרטן הנצפה בהשמנה, סוכרת מסוג 2 והסינדרום המטבולי והקשר ביניהם, מרמזים על כך שיש גורמים משותפים המעלים את הסיכון ללקות בסרטן במצבים אלה. גורמים אפשריים יכולים להיות היפראאינסולינמיה - עקב עמידות לאינסולין או טיפול באינסולין, היפרגליקמיה, או דלקת כרונית מושרית שומן. קיימת סברה שתאים תקינים שבהם נגרמה מוטציה אונוקוגנית גישים להשפעת סוכרת מסוג 2 והדבר מאפשר לסרטן להמשיך להתפתח. למרות זאת, עדיין לא ברור אם סוכרת חושפת להתפתחות סרטן בגלל גורמים ביולוגיים והפרעות מטבוליות (עמידות לאינסולין, אינסולין גבוה, דלקת כרונית והשמנה) הקיימים במקביל, או שהסוכרת גורמת במישרין להתפתחות הסרטן דרך רמות גלוקוז גבוהות⁵. עבודה שפורסמה לאחרונה ב-LANCET מתארת את האסוציאציה בין BMI גבוה וסוכרת להופעת סרטן. נמצא שכ-6% ממקרי הסרטן מיוחסים לסוכרת והשמנה, כשה-BMI מנבא חזק יותר מאשר סוכרת לבד⁶.

היפראאינסולינמיה

השפעת אינסולין על התפתחות סרטן (קרצינוגנזיס) נובעת בעיקר מהקולטנים לאינסולין. נצפה, שהקולטנים לאינסולין, קולטנים ל-Insulin-like Growth Factor וכן בעצמם מבוטאים ביתר בתאי גידול. בנוסף, לתאים ניאופלסטים יש יכולת ליצור קולטנים היברידיים של IGF-1/insulin, היכולים לעבור שפעול על ידי אינסולין, IGF-1 ו-IGF-2. מספר מסלולים עוברים שפעול אחרי שהקולטנים לאינסולין או ל-IGF-1 עוברים אינטראקציה עם הליגנד שלהם וגורמים להתרבות תאים לא תקינה, לעיכוב של אפופטוזיס ולקרצינוגנזיס. עלייה בהשפעה המיטוגנית של הקולטן לאינסולין המופעל ביתר נצפית בסביבה עמידה לאינסולין.

אינסולין יכול גם לגרום לשפעול הקולטן ל-IGF מכיוון שהמבנה שלו דומה לזה של הקולטן לאינסולין. בעוד שתוצאת שפעול הקולטן לאינסולין היא בעיקר מטבולית, הרי שהשפעת הקישור לקולטן ל-IGF היא מיטוגנית, כולל התרבות תאים, יצירת כלי דם וגרורות. בנוסף, היפראאינסולינמיה משרה עלייה של רמות IGF-1 דרך שפעול של הקולטן של הורמון הגדילה בכבר. יתכן שרמות גבוהות של IGF-1 מעודדות קרצינוגנזיס בשר, בערמונית ובמעיי הגס. בנוסף, היפראאינסולינמיה גורמת לירידה ברמות חלבונים קושרי IGF-1 (IGF-1 binding proteins) הגורמים לעלייה ברמת ה-IGF-1 הזמין.

עלייה ברמות האינסולין גורמת גם לירידה בייצור של Sex-hormone-binding-globulin (SHBG). חסר של SHBG גורם לעלייה בכמות הזמינה של אסטרוגן וטסטוסטרון, ומכאן לעלייה בסיכון לסרטן תלוי הורמונים.

היפרגליקמיה

תאי סרטן מתאפינים בעלייה ב-Uptake (קליטה פעילה) של גלוקוז, הגורמת למטבוליזם מוגבר של גלוקוז. התאים צורכים יותר גלוקוז כדי לאפשר גדילה וחלוקת תאים מהירה. למעשה זהו הבסיס להדמיות הסרטן עם FDG-PET המגלה רקמות עם Uptake גבוה של גלוקוז. יש להביא בחשבון את האפשרות שהיפרגליקמיה לא מטופלת מקלה על ריבוי תאים סרטני. הראיות לתגובה תלוית רמה (Dose dependent effect) בין מאפייני התנהגות תאים סרטניים לבין רמות גלוקוז, קלושות. צריך לזכור שרוב הסרטנים בעלי מנגנון Uptake יעיל של גלוקוז שאינו תלוי באינסולין⁷, ולכן יתכן שהיפרגליקמיה כבר לא תגרום לגדילה נוספת.

מודלים בבעלי חיים המראים ירידה בגרילת תאי גידול בסוכרת מסוג 1 מרמזים שהיפרגליקמיה לא גורמת לעלייה בגרילה סרטנית, לפחות לא בתנאי חסר אינסולין. מחקרים המוצאים קשר בין היפרגליקמיה לסרטן לא מעידים, בהכרח, שהגלוקוז הוא המתווך. יתכן, לדוגמה, שההיפרגליקמיה היא רק "סמן" (surrogate) להיפראאינסולינמיה. בהינתן ההטרופיגניות של סוגי הסרטן, קיימת אפשרות שישנה תת קבוצה של גידולים סרטניים שעבורם היפרגליקמיה היא יתרון לגדילה, כך שטיפול מתאים בסוכרת יכול להגביל את גרילת הגידול. עם זאת, משילוב הממצאים במחקרים השונים עולה כי שפעול הקולטנים לאינסולין מהווה מרכיב חשוב יותר מאשר ההיפרגליקמיה בהתרבות הגידול.

השמנה, אדיפוקינים ודלקת כרונית

בנוסף להשפעה הישירה של אינסולין, סוכרת מסוג 2 או ההשמנה הכרוכה בה יכולים להאיץ מסלולים אחרים, שתוצאתם התקדמות של ממאירות. רקמת השומן היא איבר אנדוקריני פעיל המייצר מתווכים דלקתיים, ציטוקינים וכמוקינים.

אפשר שלגורמים אלה יש חשיבות בגרימה או בוויסות של טרנספורמציה ממאירה, או בהתקדמות סרטן. במספר מקרים התפקיד של מולקולות אלו ידוע. למשל, מערכת הפלסמינוגן קשורה בסרטן כשביטוי של PAI-1 קשור להרעה בפרוגנוזה בסרטן השד. שפעול של STAT-signaling דרך ציטוקינים כמו IL-6 ידוע כמגביר התרבות תאים סרטניים, חיות של התאים הסרטניים וחזירה שלהם יחד עם דיכוי השפעת תגובה חיסונית כנגד הגידול.

מחקרים בבעלי חיים מחזקים את התוצאות האפידמיולוגיות הקושרות השמנה לתמותה מסרטן. מספר מודלים של סרטן נוטים להתנהג באגרסיביות גדולה יותר כשהחיות אוכלות ביתר לעומת חיות שמוגבלות קלורית. מחקרים אלו מספקים ראיות לכך ששינויים התלויים בדיאטה המשרים שינויים ב IL-6 או אינסולין, יכולים לתווך שינויים בדיאטה על נאופלזיה. הם גם מראים שהבדלים בין גידולים ביחס למסלולי אותות ספציפיים מכתיבים את היקף השפעת הדיאטה על התנהגות הגידול.

עקה חמצונית (Oxidative stress) היא שחקן נוסף הקשור באופן הדוק עם דלקת וסיכון לסרטן בסוכרת. רמות הבי-מקרים של עקה חמצונית נמצאו מוגברות בחולי סוכרת והן גורמות לנזק מבני לתא, לחלבונים ול-DNA^{7,8}. מוטציות ב-DNA הוא שלב קריטי בקרצינוגנזה ובעל חשיבות באתילוגיה של סוגי סרטן שונים. יתרה מכך, עקה חמצונית נראתה כמפריעה לביטוי הגני והעברת מסלולי הסיגנלים בתהליך הקרצינוגנזה⁹.

המתאם בין טיפול כנגד הסוכרת לבין סיכון לסרטן

הוצע שטיפול בסוכרת מפריע לגדילת התאים ולהתרכבותם ולכן יכול להשפיע על האפשרות להתפתחות סרטן. כפי שנידון לעיל, מכיון שהיפראאינסולינמיה והיפרגליקמיה הם גורמי סיכון להתפתחות סרטן, אפשר שהפחתה של רמות האינסולין ושל רמות הגלוקוז יכולים למנוע את התפתחותו.

תרופות לסוכרת משפיעות באופן משתנה על מניעת הסרטן בגלל מנגנונים שונים בהם הן פועלות. לדוגמה: בעוד שסולפונילאוריאה ואינסולין גורמים לעלייה ברמות האינסולין, מטפורמין ו-Thiazolidinediones (TZDs) - מפחיתים את רמות האינסולין, כמו גם את התנגודת לאינסולין. תוצאת מחקר אוכלוסיה רטרוספקטיבי בבריטניה העלתה שטיפול במטפורמין בתרופה יחידה כרוך בסיכון מופחת לקרצינוגנזה, בעוד שטיפול בסולפונילאוריאה היה קשור בעלייה בסיכון לעומת אלו שלא השתמשו בתרופה¹⁰. ממחקר אחר עלה שטיפול אנטי סוכרתי לא משנה את הסיכון לסרטן בסוכרת מסוג 2¹¹.

להלן יוצג הידע הנוכחי על מנגוני הפעולה של התרופות השונות לסוכרת והשפעתן האפשרית על התפתחות סרטן.

מטפורמין (Metformin)

הביוגנאיד מטפורמין, הינו התרופה הנפוצה ביותר בשימוש בסוכרת מסוג 2. בעוד שמנגנון פעולתה לא לגמרי ידוע, הטיפול בתרופה גורם לירידה ברמת הגלוקוז וגם ברמת האינסולין באנשים עם תנגודת לאינסולין והיפראאינסולינמיה. מנגנון הפעולה העיקרי הוא כנראה ירידה בייצור גלוקוז על ידי הכבד. למטפורמין מייחסים פעילות נוגדת סרטן. יתכן שהוא מעכב התפתחות גידולים דרך מערכות סיסטמיות ותאיות. במחקרים במבחנה (in-vitro), נצפה שמטפורמין מעכב פרוליפרציה תאים ועוצר חלקית גדילת תאים במחזור חלוקת התא בתרביות תאים. במחקרים אלו נמצא שמטפורמין, הגורם שפעול של AMPK AMP-Activated Protein Kinase) גורם לעיכוב גדילה על ידי עיכוב יצירת חלבונים. במחקרים אחרים in-vitro נמצא שמטפורמין גורם סלקטיבית להרג תאי גזע ממאירים וכך מגביר יעילות של טיפולים לסרטן שד.

מעניין כי במחקרי in-vivo בעכברים נמצא שלמטפורמין פחות השפעה אנטי נאופלסטית בעכברים המצויים על דיאטת ביקורת לעומת אלו עם דיאטה עשירה¹². מכאן עולה האפשרות שהפעילות של מטפורמין הגורמת לירידה ברמת האינסולין תורמת, אולי, למנגנון הפעילות האנטי נאופלסטית ולכן יש לתרופה פחות השפעה נוגדת סרטן כשתאי הגידול נמצאים בסביבה פחות היפראאינסולינמית.

מתוצאות מצטברות של מחקרים תצפיתיים עולה שטיפול במטפורמין נמצא קשור סטטיסטית בהפחתת הסיכון לסרטן או למוות מסרטן. אולם, תצפיות אלה מוגבלות ביכולתן למצוא את הקשר הזה לגבי סוגי סרטן מסוימים. הסקת מסקנות ממחקרים תצפיתיים מוגבלת, מכיון שמטפורמין ניתן לרוב לאלו הסובלים מסוכרת למשך תקופה קצרה ואינם מצויים בהוראות נגד לטיפול בתרופה כמו גיל מתקדם, מחלת כבד או כליה. נתונים אלו, כשלעצמם, יכולים להשפיע על היארעות סוגי סרטן מסוימים.

תצפיות אחרות תומכות בכך שמטפורמין משפר פרוגנוזה של סרטן. טיפול במטפורמין נמצא באסוציאציה חיובית עם תגובה מלאה (Complete response) לטיפול בנשים עם סרטן שד בשלב מוקדם שקיבלו נאו אדג'ובנטי. בנוסף, נצפה שמטפורמין הקטין התרבות תאי גידול של סרטן שד בנשים תוך טיפול אדג'ובנטי¹². על סמך תצפיות אלו מתוכננים מחקרים בהם ישולב טיפול במטפורמין לחולות סרטן השד. עבודה שהתבצעה לאחרונה הראתה קשר אסוציאטיבי מגן בין שימוש ממושך במטפורמין לבין סיכון להופעת סרטן קולורקטלי בחולי סוכרת, בעיקר בקרב גברים. יש צורך לבסס תוצאות אלו במחקרים פרוספקטיביים¹³.

תיאזולדינדיאונים (Thiazolidinediones)

התיאזולדינדיין (TZDs) הינם אגוניסטים ל- γ Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR) הגורמים לשיפור התגובה לאינסולין, מקטינים עמידות לאינסולין ומשפרים את האיזון הגליקמי. מחקרים In vitro הראו שלאגוניסטים אלו יש מספר פעילויות אנטי סרטניות כמו עיכוב גדילה והשריית אפופטוזיס, וכן עידוד התמיינות תאית. PPAR γ מהווה כיום נושא למחקרים פרה-קליניים כטיפול אפשרי, הן מניעתי (chemoprevention) והן כסרטן קיים. מחקרי in vitro עדכניים הראו כי אגוניסטים ל-PPAR γ משפיעים לעיתים על גדילת התא בלא תלות בנוכחות PPAR γ , לכן המשמעות הקלינית של פעילות האגוניסטים הללו In vitro לא ברורה. ניסויים במכרסמים הראו שנוגדי PPAR γ יכולים להגביר פעילות משרי גידולים, ולכן נחשבים קרצינוגנים. יתכן, לפיכך, ש-TZDs יכולים להגביר או להפחית קצב התקרמות סרטן באדם או להיות ללא השפעה על כך. שלושה מחקרים אפידמיולוגיים על חולים עם סוכרת התמקדו במספר מוגבל של סוגי סרטן במקובץ. התוצאות לא היו עקביות. מטא-אנליזה על מחקרים קליניים בטיפול ברוזיגליטזון לא הראו קשר סטטיסטי בין השימוש בתרופה לבין התקרמות מיני הסרטן במקובץ או להתקרמות סוגי סרטן השכיחים יותר, אך גודל הקבוצות היה קטן¹⁴. בנוסף, מחקרים אלה יכלו לבחון חשיפה לזמן קצר בלבד, כנובע מאופיים קצר הזמן של מחקרים הבאים לבחון יעילות טיפול באיזון הירגליקמיה.

מגבירי הפרשת אינסולין (סקרטגוגים)

סולפונילאוריאה וגלינידים גורמים לשחרור אינסולין על ידי חסימת תעלת K-ATP של תאי הבטא של הלבלב. סולפונילאוריאה נמצא בשימוש במשך שנים רבות לחולי סוכרת מסוג 2, אך הטיפול בו מלווה בתופעות לוואי של היפוגליקמיה ועלייה במשקל. במספר קטן של מחקרים תצפיתיים נמצאה עלייה בשכיחות של סרטן ושל תמותה מסרטן באנשים שטופלו בסולפנילאוריאה לעומת אלו שטופלו במטפורמין או בתכשירים אחרים לסוכרת אך עם זאת, בשל קוטר המדגמים, המחקרים שימושיים רק בהצגת קשר סטטיסטי עם סוגי סרטן מועטים^{10,15,16}. לא ברור אם הממצאים הללו אכן משקפים סיכון מוגבר למי שנוטל סקרטגוגים, או סיכון מופחת לאלו המשתמשים בתכשירים האחרים (לרוב בשילוב מטפורמין). יתרה מכך: אם הקשר הסטטיסטי היה מובהק, צריך להגדיר אם ההשפעה נובעת מפעולה ישירה של התרופה על התא או שמדובר בקשר עקיף, המתווך דרך עלייה ברמות האינסולין. לא פורסם מידע התומך בכך שהסקרטגוגים-הגלינידים מגבירים סיכון לסרטן, יתכן בגלל שתכשירים אלו חדשים יותר ופחות בשימוש.

אינסולין ואנאלוגים של אינסולין

הזיקות תת עוריות של אינסולין גורמות לעלייה משמעותית יותר ברמות האינסולין בדם לעומת ההפרשה הפנימית של אינסולין מהלבלב, ולכן יכולה, אולי, להגביר את הקשר בין היפראאינסולינמיה לסיכון לסרטן. לאחרונה, בסדרה של מחקרים אפידמיולוגיים שקיבלה פרסום רב, נבחן הקשר שבין שימוש באינסולין או השימוש בתכשיר אינסולין ארוך טווח גלרגין (Glargine) לבין עליית שכיחות מחלת הסרטן. אינסולין גלרגין יכול להשפיע על הסיכון לסרטן דרך קשירתו לקולטני IGF-1. נקודות החוזק והחולשה של מחקרים אלה, שעוררו ספק רב, נידונו לעומק. למשל: אחד החששות הוא שאינסולין ניתן לחולים עם משך סוכרת ארוך יותר, ולאלה הלוקים במחלות נוספות מלבד הסוכרת - מצבים המונעים שימוש בתרופות אחרות לסוכרת. נדיר שמחקרים אלה לקחו בחשבון גורמים משפיעים נוספים על שכיחות הסרטן כגון משקל, מינון האינסולין, דרגת איזון הסוכרת, השינויים ברמת הגלוקוז ומאפיינים נוספים של החולים בנייתוח תוצאות המחקרים. מחקר פרוספקטיבי אקראי פתוח בן 5 שנים של מתן גלרגין לעומת אינסולין NPH לא מצא שכיחות מוגברת של סרטן (כל הסוגים במשולב) באלה שטופלו באינסולין גלרגין, למרות שבקרב המספר הגבוה של המטופלים היה מספר

קטן מאוד של מקרי סרטן¹⁷. המחקר המבוקר ORIGIN שבו נבדק גלרגין לעומת אינבו בחולים עם הפרעת גלוקוז בצום או חולי סוכרת מסוג 2 חדשים היוו מחקר גדול בהרבה, עם למעלה מ-12,000 חולים שעברו רנדומיזציה והמעקב אחריהם נמשך 6-7 שנים. לאחר התאמה למשתנים משפיעים, לא נמצאה עלייה בסיכון לסרטן בקרב אלה שטופלו באינסולין גלרגין לעומת קבוצות הביקורת, ולא נמצאה עלייה בשכיחות של סוג סרטן מסוים כלשהו¹⁸.

טיפולים מבוססי אינקרטינים - אגוניסטים ל-GLP-1, מעכבי DPP-4

הן מעכבי DPP-4 (Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors) והן אגוניסטים לקולטנים ל-GLP-1 receptor agonists (GLP-1 RA=GLP-1) הינם תרופות המגבירות או מחקות את השפעת ההורמונים האינקרטינים ממקור המעי, משפרות את הפרשת האינסולין תלוית רמת הגלוקוז, מדכאות רמת גלוקגון שלאחר ארוחה ומאטות את ריקון הקיבה. לירגלוטיד (Liraglutide), אגוניסט לקולטן GLP-1, נמצא קשור בעליית סיכון לסרטן מדולרי של בלוטת התריס בחולדות ועכברים במחקרים פרה קליניים ונמצא קשור סטטיסטית בעלייה קלה ברמת קלציטונין בניסוי אדם. גם GLP-1 RA וגם מעכבי DPP-4 מגבירים התרבות של תאי בטא בניסויי חיה ובמחקר קטן על מודל של מחרסמים טרנסגניים, מעכב DPP-4 סיטגליפטין (Sitagliptin) נמצא כמגביר היפרפליזיה של תאי צינוריות לבלב. טיפול ב-GLP-1 RA הוראה כמשרה קרצינוגנזיס בתאי C בבלוטת תריס של מחרסמים, אך לא של אדם. באנשים עם סוכרת, טיפול בתרופות מסוג GLP-1 RA לא הישרה קרצינומה מדולרית של בלוטת התריס.

מספר מחקרים הצביעו על כך שטיפול ב-GLP-1 RA או DPP-4 מעלה את הסיכון לסרטן לבלב, בעוד שמחקרים אחרים העלו כי הטיפול באלה דווקא מפחית את הסיכון לסרטן לבלב¹⁹. תוצאות מחקר שנעשו לאחרונה העלו כי מעכבי DPP-4 סיטגליפטין (Sitagliptin) וסקסגליפטין (Saxagliptin) אינם מעלים שכיחות של גידולים, אלא מגבירים גרורות של גידולים בניסויים בתרבות תאים ובעכברים. הוצע, שהתרופות הללו משפעות של גידולים, גורם טרנסקריפציה שנראה שהוא פועל כנגד מעכב הגידולים P53 המקטין אפופטוזיס ואוטופגיה, תהליכים שכרגיל ידועים כמעכבי התקדמות תהליכים ממאירים²⁰. עדיין לא נקבע אם ממצאים אלו ישימים גם לבני אדם.

מעכבי 2SGLT (Sodium Glucose Transporter 2)

עם יציאת מעכבי 2SGLT לשימוש הועלה חשד שהם מעלים סיכון לסרטן שד ולסרטן כיס השתן בגלל נמצא, שלא היה משמעותי סטטיסטית, של עלייה מספרית בסרטן השד בנשים וסרטן שלפוחית השתן בגברים. ממחקרים קליניים מאוחרים יותר עלה שהעלייה לכאורה שנצפתה בשכיחות מיני סרטן אלה נבעה מגילוי מוקדם יותר שלהם, ולא מעלייה אמיתית בשכיחות מיני סרטן אלה. בינתיים עם הלוף השנים לא נמצאו תימוכין לחשד זה. במטה-אנליזה של 46 מחקרים רנדומלים מבוקרים שפורסמה לאחרונה לא נמצאה אסוציאציה בין טיפול במעכבי 2SGLT וסרטן²¹. גם באנליזה post-hoc של מחקרים קליניים עם דפאגליפלוזין לא היה הבדל משמעותי בין אלו שטופלו לקבוצת הפלצבו בכל סוגי הסרטן. להפך, באנליזה זו נמצא כי יתכן ויש תרומה למניעת סרטן עם הטיפול²². גם בטיפול בקנאגליפלוזין (canagliflozin) לא הייתה עלייה כוללת בשכיחות של סרטן שד או כיס השתן²³. בהקשר זה מענין לציין שבמודלים של עכברים נמצא ביטוי יתר של מעכבי SGLT2 בסוגים שונים של סרטן שניתן לזהותם על ידי SGLT-specific tracer ויתכן ותופעה זו קשורה להגנה מסוגי סרטן מסוימים במודלים של עכברים²⁴. ממצאים אלו מציעים שיתכן וחסמת SGLT1/2 יכולה להיות בעלת תפקיד בטיפול בסרטן אבל יש צורך במחקרים נוספים כדי לחקור זאת בבני אדם.

סיכום

סוכרת וסרטן הם שני גורמים מובילי תמותה בכל העולם. לאור העובדה שבמספר מחקרים נמצא קשר בין סוכרת מסוג 2 וקרצינוגנזיס, חיוני לטפל בגורמי הסיכון הניתנים לשינוי. מנגנונים אפשריים המקשרים בין סוכרת לסרטן כוללים היפראאינסוליןמיה, היפרגליקמיה, עלייה ברקמת השומן ודלקת. דיאטה בריאה, פעילות גופנית ושיטה במשקל מקטינים את הסיכון ומשפרים את איוון הסוכרת וכדאי להמליץ עליהם לכולם. הראיות להשפעת תרופות ספציפיות על הסיכון ללקות במיני סרטן, מוגבלות. הקשר שנצפה ביניהם במחקרים מוגבל בגלל גורמים מערפלים ומבלבלים בתרופות מסוימות, בגלל השפעה של גורמי סיכון אחרים על מיני סרטן ובגלל המהלך המורכב של הסוכרת ושינוי הטיפול במהלך ציר הזמן של המחלה. למרות הראיות המוגבלות, נראה שמתפורמן קשור בסיכון מופחת לסרטן והפראינסולין קשור בעלייה בסיכון לסרטן. יש צורך במחקרים נוספים להבהרת קשרים אלו.

ד"ר רינה פולק, יחידת הסוכרת, המרכז הרפואי אוניברסיטאי הדסה עין כרם, ירושלים ומכון סוכרת, מכבי שרותי בריאות, ירושלים

ד"ר ענת צור, מנהלת המחלקה האנדוקרינית, שרותי בריאות כללית, ירושלים

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. Gordon-Dseagu VL, Shelton N, Mindell JS: Epidemiological evidence of a relationship between type-1 diabetes mellitus and cancer: a review of the existing literature. *Int J Cancer* 2013;132:501-508
2. Algire C, Zakikhani M, Blouin MJ, Shuai JH, Pollak M: Metformin attenuates the stimulatory effect of a high-energy diet on in vivo LLC1 carcinoma growth. *Endocr Relat Cancer* 2008;15:833-839
3. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R: Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:1103-1123
4. Lipscombe LL, Goodwin PJ, Zinman B, McLaughlin JR, Hux JE: The impact of diabetes on survival following breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109:389-395
5. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, Pollak M, Regensteiner JG, Yee D: Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 2010;33:1674-1685
6. Pearson-Stuttard J, Zhou B, Kontis V, Bentham J, Gunter MJ, Ezzati M: Worldwide burden of cancer attributable to diabetes and high body-mass index: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:95-104
7. Ceriello A: Oxidative stress and diabetes-associated complications. *Endocr Pract* 2006;12 Suppl 1:60-62
8. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J: Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39:44-84
9. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M: Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 2006;160:1-40
10. Currie CJ, Poole CD, Gale EA: The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:1766-1777
11. Simo R, Plana-Ripoll O, Puente D, Morros R, Mundet X, Vilca LM, Hernandez C, Fuentes I, Procupet A, Taberner JM, Violan C: Impact of glucose-lowering agents on the risk of cancer in type 2 diabetic patients. The Barcelona case-control study. *PLoS One* 2013;8:e79968
12. Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH, Meric-Bernstam F, Liedtke C, Barnett CM, Hsu L, Hung MC, Hortobagyi GN, Gonzalez-Angulo AM: Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3297-3302
13. Bradley MC, Ferrara A, Achacoso N, Ehrlich SF, Quesenberry CP, Jr., Habel LA: A Cohort Study of Metformin and Colorectal Cancer Risk among Patients with Diabetes Mellitus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2018;27:525-530
14. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E: Rosiglitazone and risk of cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care* 2008;31:1455-1460
15. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA: Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin: Response to Farooki and Schneider. *Diabetes Care* 2006;29:1990-1991
16. Monami M, Lamanna C, Balzi D, Marchionni N, Mannucci E: Sulphonylureas and cancer: a case-control study. *Acta Diabetol* 2009;46:279-284
17. Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, Riddle M, Halle JP, Hramiak I, Johnston P, Davis M: Similar risk of malignancy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: findings from a 5 year randomised, open-label study. *Diabetologia* 2009;52:1971-1973
18. Investigators OT, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Ryden LE, Yusuf S: Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-328
19. Tschop MH, Stumvoll M, Ristow M: Opposing Effects of Antidiabetic Interventions on Malignant Growth and Metastasis. *Cell Metab* 2016;23:959-960
20. Tseng CH, Lee KY, Tseng FH: An updated review on cancer risk associated with incretin mimetics and enhancers. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2015;33:67-124
21. Tang H, Dai Q, Shi W, Zhai S, Song Y, Han J: SGLT2 inhibitors and risk of cancer in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia* 2017;60:1862-1872
22. Ptaszynska A, Cohen SM, Messing EM, Reilly TP, Johnsson E, Johnsson K: Assessing Bladder Cancer Risk in Type 2 Diabetes Clinical Trials: the Dapagliflozin Drug Development Program as a 'Case Study'. *Diabetes Ther* 2015;6:357-375
23. Lin HW, Tseng CH: A Review on the Relationship between SGLT2 Inhibitors and Cancer. *Int J Endocrinol* 2014;2014:719578
24. Scafoglio C, Hirayama BA, Kepe V, Liu J, Ghezzi C, Satyamurthy N, Moatamed NA, Huang J, Koepsell H, Barrio JR, Wright EM: Functional expression of sodium-glucose transporters in cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112:E4111-4119

חשוב לזכור - סוכרת וסרטן

1. סוכרת קשורה בעלייה בהיארעות של סוגי סרטן שונים ועלייה בתמותה מסרטן.
2. קיימים מספר גורמי סיכון משותפים לסוכרת מסוג 2 ולסרטן. ביניהם, גורמי סיכון שאינם ניתנים לשינוי (גיל, מין, מוצא וגזע) וגורמי סיכון הניתנים לשינוי (עודף משקל/השמנה, פעילות גופנית, דיאטה, צריכת אלכוהול ועישון).
3. מנגנונים אפשריים לקשר בין סוכרת לסרטן כוללים היפראינסולינמיה, היפרגליקמיה ודלקת כרונית המושרית על ידי רקמת השומן.
4. הטיפולים לסוכרת יכולים להשפיע בצורה שונה על היארעות סרטן בשל מנגנוני הפעולה השונים שלהם והשפעתם המשתנה על רמות האינסולין. מטפורמין נמצא בסיכון הנמוך ביותר לקרצינוגניס בין התרופות לסוכרת.
5. יתכן שחלק מהתרופות לסוכרת משפיעות על התפתחות סוגי סרטן מסוימים, אך העדויות לכך מבוססות בעיקר על מחקרים בסיסיים ועל מחקרים אפידמיולוגיים תצפיתיים ולא על מחקרים מבוקרים/פרוספקטיביים. יש צורך במחקרים רנדומליים בהיקף רחב כדי לבסס הקשרים אלו.

סוכרת שניונית: סוכרת הנובעת ממחלה אנדוקרינית אחרת

ד"ר מריאנה ירון, ד"ר מאיר פרנקל

קיימים מספר הורמונים, ביניהם קטכולאמינים, גלוקגון, קורטיזול והורמון גדילה (Growth hormone), שפעולתם נוגדת את פעולת האינסולין. ירידה ברמת הגלוקוז בדם מובילה בד"כ להפרשה מוגברת של הורמונים אלו כתגובה מאזנת, ולכן היפוגליקמיה היא מצב נדיר באנשים בריאים ומצויה יותר בחולי סוכרת המטופלים בתרופות המורידות את רמת הגלוקוז בדם (בעיקר אינסולין, תרופות מקבוצת סולפונילאוריאה או גלינידים). מאידך, הפרשה מוגברת ראשונית של הורמונים אלו, שלא בתגובה להיפוגליקמיה, יכולה לגרום להיפרגליקמיה ואף להתפתחות סוכרת. במקרים אלו, מחלת הסוכרת היא משנית להפרשת-יתר הורמונלית זו, וטיפול בבעיה ההורמונלית הראשונית יכול להביא לריפוי מחלת הסוכרת. מצב זה, של מחלת סוכרת משנית להפרעה אנדוקרינית אחרת, הינו נדיר יחסית (מהווה כ-2% מכלל מקרי הסוכרת) וכולל מספר מחלות אנדוקרינולוגיות. הפרשה הורמונלית ממושכת לא תקינה יכולה להתנגד לפעולת אינסולין (כגון הפרשת הורמונים קונטרה-רגולטורים) או יכולה להתערב בהפרשת אינסולין (כגון קטכולאמינים בעזרת רמת אשלגן נמוכה; הפרשה הורמונלית פתולוגית מגידולים נירואנדוקריניים). ניתן לציין גם הפרעות הורמונליות נוספות הגורמות לעלייה בתנגודת לאינסולין, כגון תסמונת השחלה הפוליציסטית, יתר-תריסיות והיפר-אלדוסטרוניזם.

אקרומגליה (Acromegaly)

אקרומגליה היא תסמונת קלינית הנובעת מעודף הפרשה של הורמון גדילה (GH) Growth hormone ועלייה ברמות IGF-1 Insulin-like growth factor 1 בהתאם. ההיארעות השנתית של תסמונת זו היא כ-6 מקרים למיליון איש, גיל ממוצע 40-45. מעל 95% מהמקרים נובעים מאדנומה בבלוטת ההיפופיזה¹. מצבים אחרים הגורמים לתסמונת זו הם נדירים וכוללים הפרשת יתר של GH-releasing hormone (GHRH) מגידול בהיפופיזה והפרשת יתר אקטופית של GH או GHRH מגידולים נירואנדוקריניים.

התפתחות תסמיני המחלה היא איטית מאד ופרק הזמן הממוצע עד לאבחנה הוא כ-12 שנה². התסמינים נובעים מרמות גבוהות של GH ו-IGF-1, אשר גורמות להשפעות סומטיות ומטבוליות. ההשפעות הסומטיות כוללות גדילה של רקמות ואיברי גוף כגון עור, רקמת חיבור, סחוס, עצם, איברי בטן ורקמות אפיתל שונות. ההשפעות המטבוליות כוללות צבירת Nitrogen, תנגודת לאינסולין וליפוליזה.

אקרומגליה לא מטופלת גורמת לעליית רמות אינסולין בשל תנגודת לאינסולין והתפתחות סוכרת ב-20% מהמטופלים, וכרוכה בעלייה בתמותה פי 2.5 בהשוואה למי שאינו חולה³. מצב טרום-סוכרת (IGT Impaired glucose tolerance) מצוי בכ-50% מהחולים⁴.

טיפול מוצלח באקרומגליה עם נרמול רמות GH ו-IGF-1 צפוי לשפר את הסבילות לגלוקוז ואת ערכי הסוכר, אך לא ניתן להעריך מראש את מידת השיפור הצפוי, והדבר תלוי בגורמים נוספים כמו הטיפול בתרופות מקבוצת אנאלוגים לסומטוסטטין (Somatostatin receptor ligands, SRLs). כמובן שחלק מהחולים מפתחים סוכרת מסוג 1 או 2 במקביל וללא קשר סיבתי לתסמונת אקרומגליה, ובמקרים אלה מחלת הסוכרת תמשיך גם לאחר טיפול מוצלח באקרומגליה.

הטיפול באקרומגליה כולל טיפול ניתוחי ו/או תרופתי. תרופות מקבוצת אנאלוגים לסומטוסטטין, Octreotide ו-Lanreotide משמשות כטיפול הסטנדרטי במחלה, ולהן גם השפעות נוספות כהפחתת הפרשת אינסולין וגלוקגון. תרופה נוספת מקבוצה זו, Pasireotide, הוכחה במחקרים כיעילה יותר בטיפול באקרומגליה⁵, אך כרוכה בסיכון גבוה יותר להיפרגליקמיה והפחתת פעילות GLP-1 ואינקריטינים אחרים. לכן, במקרים של סוכרת הנגרמת כתוצאה מטיפול ב-pasireotide, ייתכן שהטיפול המתאים ביותר הוא מקבוצת GLP-1 receptor analogue או DPP-4 inhibitors. בדיקת המעבדה המתאימה ביותר לבסס אבחנת אקרומגליה היא בדיקת IGF-1 בדם. בשונה מ-GH, רמת IGF-1 בדם

היא יציבה ואינה משתנה כתוצאה מאוכל, שינה או פעילות גופנית, ולכן מהימנה יותר מבדיקת GH. טווח הנורמה של IGF-1 ברם תלוי בגיל המטופל ויש לבדוק זאת בהתאם.

תסמונת קושינג (Cushing syndrome)

גלוקוקורטיקואידים הם הורמונים נוגדי-אינסולין, בעלי השפעה על הכבד, רקמת השומן ורקמת השריר. באנשים בריאים, במהלך מצבי דחק או מאמץ, יש עלייה קצרת-טווח ברמת הגלוקוקורטיקואידים (בעיקר קורטיזול), אשר גורמת לעלייה קלה של רמת הגלוקוז ברם יחד עם עלייה ברמת חומצות-אמינו וקטונים. רמה גבוהה מתמשכת של גלוקוקורטיקואידים ברם, בשל גורם תוך-גופי או חיצוני, תוביל לעלייה משמעותית ברמת הגלוקוז ברם.

תסמונת קושינג היא תוצאה של רמה גבוהה מתמשכת של גלוקוקורטיקואידים ברם. כ-70%-75% מהמקרים התסמונת נגרמת ע"י הפרשת יתר של ACTH מבלוטת ההיפופיזיה (Cushing's disease) או כהפרשה אקטופית של ACTH⁴; רמות מוגברות של ACTH גורמות לעלייה בהפרשת קורטיזול מהאדרנל. כ-10%-20% מהמקרים נובעים מגידול ראשוני באדרנל המפריש קורטיזול ללא תלות ב-ACTH וגורם מצוי נוסף הוא איטרוגני, עקב מתן תרופות המכילות גלוקוקורטיקואידים.

אבחנת תסמונת קושינג אינה פשוטה במרבית המקרים, היות שרבים מתסמיני המחלה (יתר לחץ-דם, עודף משקל, היפרגליקמיה ועוד) אינם ספציפיים וספקטרום ההתבטאות הקלינית רחב, מתסמונת תת-קלינית ועד תמונה קלינית סוערת. החשד הקליני עולה כאשר סימפטומים אלה מופיעים או מחמירים בו-זמנית. תסמינים ספציפיים יותר כוללים סטריה אדומה, אטרופיה עורית, השמנת יתר מרכזית (צנטריפטלית), חולשת שרירים פרוקסימלית ו-Supraclavicular fat pads. חומרת עודף המשקל משתנה בין מטופלים שונים, כתלות בתזונה ופעילות גופנית, אך סימנים כמו התעגלות פנים יכולים להופיע גם במקרים של עודף משקל קל.

במטופלים מבוגרים (מעל גיל 50) בהם נובעת התסמונת מהפרשת-יתר של קורטיזול מהאדרנל, נוטה התסמונת להיות קלה יותר מבחינה קלינית.⁷ במקרים רבים התסמונת מאובחנת בעקבות ממצא הרמייתי באדרנל שהתגלה באופן מקרי ("Adrenal incidentaloma") ונמצאה בכירורג מעבדתי כתסמונת קושינג תת-קלינית, כלומר היפרקורטיזולמיה קלה ללא תופעות קליניות טיפוסיות כמקובל. עם זאת, גם במקרים אלה קיימת שכיחות מוגברת של IGT ויתר לחץ-דם.⁸ חוסר סבילות לגלוקוז מופיעה ב-75%-80% מהמטופלים עם תסמונת קושינג, ול-15%-20% מהם יש סוכרת, בעיקר אלה עם סיפור משפחתי של סוכרת מסוג 2.⁹ הגורמים המרכזיים לכך הם הגברת גלוקו-נאווגזה בכבד ע"י קורטיזול ועלייה בתנגודת לאינסולין משנית להשמנה, אך גם הפחתה של הפרשת אינסולין אנדוגנית. DKA (Diabetic ketoacidosis) אינו שכיח בחולים אלה. במטופלים רבים עם תסמונת קושינג וסוכרת, רמות הסוכר בצום יכולות להיות תקינות, ולכן חשוב לבצע בדיקת העמסת סוכר (OGTT) והמוגלובין מסוכר (HbA1c) להשלמת האבחנה.

סוכרת קשה לאיוון בחולה סוכרת עם עודף משקל, יכולה להיות סימן להתפתחות תסמונת קושינג. במחקר שבדק 200 חולים עם סוכרת קשה לאיוון אך ללא סימנים ספציפיים לתסמונת קושינג, אובחנו 2% מהם כחולים בקושינג מסוג 1.¹⁰ מאידך, במחקר אחר עם מספר נבדקים דומה, לא נמצאו חולי קושינג בקרב חולי הסוכרת.¹¹

לאור זאת, אין הנחיה לבצע בדיקת סקר לקושינג בכל מטופלי סוכרת מסוג 2, אלא אם קיימים סימנים אחרים ספציפיים יותר של תסמונת זו. במטופלי סוכרת בהם קיים חשד לתסמונת זו, ניתן לבצע אחת מהבדיקות: 1. בדיקה לילית של קורטיזול ברוק (רצוי לבצע שתי מדידות שונות). 2. איסוף שתן 24 שעות לקורטיזול (שני איסופי שתן שונים). 3. תבחין דיכרי דקסמתזון 1 מ"ג (נטילת 1 מ"ג של דקסמתזון בשעה 23:00 ומדידת רמת קורטיזול למחרת בשעה 8:00). הטיפול בסוכרת בחולה עם תסמונת קושינג דומה לטיפול בחולה סוכרת מסוג 2 ללא תסמונת זו. מתן טיפול הולם לתסמונת קושינג יכול לעזור מאוד לטיפול בסוכרת, ובמקרים מסויימים אף להביא לנסיגה מלאה של הסוכרת.¹²

פאוכרומוציטומה (Pheochromocytoma)

קטכולאמינים (אפינפרין/אדרנלין, נוראפינפרין/נוראדרנלין, דופמין) פועלים על הקולטנים האדרנרגיים ובעלי השפעה נוגדת אינסולין.¹³

גידולים מפרישי קטכולאמינים יכולים להתפתח באדרנל (מדולה) וב-Sympathetic ganglia ונקראים "פאוכרומוציטומה" ו"פאראנגגליומה (Paragangliomas)". אלו גידולים נדירים אשר שכיחותם בכלל המטופלים עם יתר לחץ-דם היא כ-0.2%.¹⁴ בכ-30% מהמקרים מדובר במחלה משפחתית עם מרכיב גנטי ובמקרים אלה שכיח יותר למצוא גידול דו-צדדי

באדרנל או פארא-גנגליומה.
החשד לפאוכרומוציטומה עולה במקרים של סימפטומים מתאימים, ממצא חשוד בהדמיה או סיפור משפחתי. ההסתמנות הקלאסית, ה"טריאדה": כאבי ראש, הזעות, דופק מהיר, אינה שכיחה. לחץ הדם יכול להיות תקין או גבוה; וכ-50% מהמקרים מתבטאים ביתר לחץ-דם התקפי. תסמינים פחות שכיחים כוללים Orthostatic hypotension וקרדיומיופטיה. בהיבט של מטבוליזם פחמימות, ההתבטאות כוללת אי סבילות לגלוקוז ואף סוכרת. התבטאות זו נובעת ישירות מהפרשת קטכולאמינים מוגברת¹⁵ אשר גורמת לעלייה בתנגודת לאינסולין, לדיכוי הפרשת האינסולין דרך קולטן $\alpha 2$ ולהגברת הפרשת הגלוקגון. הבעיה נפתרת לרוב עם הסרה ניתוחית של הגידול המפריש קטכולאמינים¹⁶. במקרים בהם קיים חשד קליני, בדיקת המעבדה המועדפת היא מדידת רמת קטכולאמינים ומטנפרינים בשתן (איסוף שתן 24 שעות) או/ו בדיקת מטנפרינים בדם.

גלוקגונומה (גידול המפריש גלוקגון, Glucagonoma)

גלוקגונומה הוא גידול נירואנדוקריני נדיר, שמקורו בתאי אלפא של הלבלב המפרישים גלוקגון. הביטוי הקליני כולל, מלבד היפרגליקמיה, גם פריחה עורית, ירידה במשקל, אנמיה ואירועים תרומבואמבוליים.
הגידול מופיע לרוב בעשור החמישי לחיים, כגידול גדול (3 ס"מ ויותר), לרוב בלבלב הדיסטלי. ב-50%-80% מהמטופלים יש גרורות כבר בזמן האבחנה. בכ-20% מהמקרים הגידול מופיע כחלק מתסמונת Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1).
גלוקגון פועל בכבד להגברת חמצון חומצות אמינו וגלוקונאוגנזה. ירידת המשקל האופיינית נובעת מההשפעה הקטבולית של ההורמון ודרך השפעת Glucagon-Like Peptides כמו GLP-1. הפריחה האופיינית (Necrolytic migratory erythema) נובעת קרוב לוודאי ממצב תזונתי ירוד וחוסר חומצות אמינו. שלשול יכול להיגרם מרמות גלוקגון גבוהות, כמו גם מהפרשת יתר של הרמונים נוספים כנסטריין, סומטוסטטין, VIP או קלציטונין.
רוב המטופלים יפתחו אי סבילות לגלוקוז וכ-40% יפתחו סוכרת מלאה. DKA אינו מצוי בחולים אלה היות שתפקוד תאי הבטא בלבלב (להפרשת אינסולין) נשמר¹⁷.

סומטוסטינומה (גידול המפריש סומטוסטטין, Somatostatinoma)

סומטוסטינומה הוא גידול נירואנדוקריני נדיר שמקורו בתאי D בלבלב, המכילים ולעיתים מפרישים כמות גדולה של הורמון סומטוסטטין. ב-55% מהמקרים הגידול ממוקם בלבלב, ובשאר המקרים במעי הדק. ב-2/3 מהמקרים הגידול ממאיר ולרוב יתבטא כמחלה גרורתית.
סומטוסטטין הוא פפטיד הפועל באופן פרה-קריני ומונע הפרשת הורמונים אחרים כמו אינסולין, גלוקגון, גסטריין והורמון גדילה. ההסתמנות הקלינית של המחלה כוללת כאבי בטן, ירידה במשקל, אבני מרה, שלשול וצואה שומנית ובר"כ גם סוכרת. תסמיני מערכת העיכול נובעים מידידה בפעילות כולצסטיקינין ואנזמי לבלב ועלייה בהפרשת ביקרבונט, תופעות הגורמות יחד להפחתת ספיגת שומנים במעי.

תסמונת השחלה הפוליציסטית (Polycystic ovary syndrome, PCOS)

PCOS היא ההפרעה האנדוקרינית השכיחה ביותר בנשים, בהיותה מצויה בכ-6.5%-8% מכלל הנשים. ההסתמנות הקלינית נובעת מעודף הורמונים גבריים (Hyperandrogenism) וכוללת לרוב מחזור לא סדיר, שיעור-יתר, אקנה ואי-פוריות, יחד עם הפרעה מטבולית כעודף משקל, דיסליפידמיה, דום נשימה בשינה (OSA) ואי סבילות לגלוקוז.
לכ-40%-85% מהנשים עם PCOS יש עודף משקל או השמנת-יתר בהשוואה לבנות גילן¹⁸. תנגודת לאינסולין מצויה בתסמונת זו, הן בנשים עם עודף משקל והן באלו עם משקל תקין (70%-30% בהשוואה לבנות גילן, בהתאמה). הופעת עודף משקל, דיסליפידמיה, תנגודת לאינסולין, אי סבילות לגלוקוז, סוכרת הרינינית או סוכרת מסוג 2 מעלים את הסיכון למחלת לב איסכמית¹⁹.

אבחנת PCOS מתבססת על הופעת 2 מתוך 3 הבאים²⁰⁻²¹:

- הפרעות במחזור ו/או הפרעה בפוריות
- היפראנדרוגניזם קליני ו/או מעבדתי
- הדגמה של שחלות פוליציסטיות בהדמיית על-קול (ultrasound)

במקביל, יש לשלול מחלות אחרות היכולות לתת תמונה קלינית דומה כגון מחלות בלוטת התריס, הפרשת-יתר של פרולקטין, Non-classical congenital adrenal hyperplasia וגידולים מפרישי אנדרוגנים. בירור ראשוני לתסמונת זו כולל אנמנזה מדויקת אישית ומשפחתית (מחזור לא סדיר מתחיל בדרך כלל בגיל ההתבגרות), בדיקה גופנית ובדיקות מעבדה (רמת טסטוסטרון, גונדורופינים, dehydroepiandrosterone sulfate hydroxyprogesterone-17 תפקודי תריס, פרולקטין ו-DST טסט).
 אצל נשים עם PCOS יש הימצאות (prevalence) גבוהה של סוכרת הריונית, אי-סבילות לגלוקוז וסוכרת (באסיה פי 5 ביחס לאוכלוסיה בריאה, באמריקה פי 4, באירופה פי 3), ללא תלות בגיל, וכאשר יש גם עודף משקל ההימצאות גבוהה אף יותר²². לאור זאת, מומלץ כיום לבצע בדיקת סקר לסוכרת לכל מטופלת עם אבחנה חדשה של PCOS, ולאחר מכן כל 1-3 שנים, בהתאם לרמת הסיכון לפתח סוכרת. בנשים עם PCOS וסיכון מוגבר לפתח סוכרת (BMI מעל 25 ק"ג/מ² או בנשים ממוצא אסיאתי מעל 23 ק"ג/מ², רקע של טרום-סוכרת או סוכרת הריונית, יתר לחץ-דם, סיפור משפחתי של סוכרת מסוג 2 או סיכון מוגבר על רקע מוצא אתני) מומלץ לבצע בדיקת העמסת סוכר (OGTT 75g). בנוסף, מומלץ לבצע בדיקת העמסת סוכר לנשים עם PCOS המתכננות הריון או לקראת טיפולי פוריות, בשל חשיבות האיוון הגליקמי במהלך ההריון לטובת האם והעובר. אם הבדיקה לא בוצעה לפני ההריון, מומלץ להשלימה לפני השבוע ה-20 להריון²³.

תת-פעילות של בלוטת התריס (Hypothyroidism)

מחלות בלוטת התריס מצויות בכ-11% מחולי הסוכרת (נתונים דומים בסוכרת מסוג 1 ו-2, פי 2 יותר בנשים מגברים²⁴. בסוכרת מסוג 1, הימצאות נוגדני בלוטת התריס (Thyroid peroxidase antibodies, thyroglobulin) Antibodies מגיעה עד 29%²⁵. בקרובי משפחה של חולי סוכרת מסוג 1 הימצאות הנוגדנים גבוהה אף יותר ומגיעה לכדי 48% לעומת 3%-10% בכלל האוכלוסייה.

במצב של תת-פעילות גלויה של בלוטת התריס יש הפחתה בספיגת גלוקוז במעי ועיכוב בגלוקואוגנזה. כתוצאה מכך הצורך באינסולין אצל מטופלים עם תת-פעילות של בלוטת התריס יורד, ויכול לפצות על התנגדות לאינסולין²⁶. הפרשת אינסולין מופחתת במטופלים אלו גם עקב ירידה בפינוי אינסולין בכליה וחוסר התיאבון המלווה את המחלה. לכן, למטופלים עם סוכרת ותת-פעילות של בלוטת התריס יש סיכון מוגבר להיפוגליקמיות, לעלייה ב-LDL, לירידה ב-HDL, לעלייה בל"ד הדיאסטולי וייתכן שגם לעלייה בשכיחות אוטם לבבי. בדיקת סקר רמת TSH מומלצת כשגרה אצל חולים הסובלים מסוכרת.

פעילות-יתר של בלוטת התריס (Hyperthyroidism)

להפרשת-יתר של הורמוני בלוטת התריס יש השפעה על רקמות רבות ולכן הביטוי הקליני של הפרעה זו מגוון. במחלת Grave's, הגורם השכיח ביותר של פעילות-יתר של בלוטת התריס, יש גם ביטויים קליניים נלווים כגון התבטאות אופיינית בעיניים ובעור.

פעילות-יתר של בלוטת התריס משפיעה גם על המטבוליזם של גלוקוז, אך בד"כ לא מגיעה לכדי התפתחות מחלת סוכרת. הורמון T4 אינו Counterregulatory hormone אך עלייה ברמות הורמון זה יכולה להביא להיפרגליקמיה דרך עלייה בספיגת גלוקוז במעי, עלייה בייצור גלוקוז בכבד (Gluconeogenesis), הגברת הגליקוגנוליזיס (Glycogenolysis) ועלייה בטרנספורט ומטבוליזם הגלוקוז ברקמות פריפריות²⁷. השפעות אלה מתבטאות במטופלים עם טרום-סוכרת כאשר ביתת-תריסיות צפויה החמרה בערכי הסוכר. מצב של תירטוקסיקוזיס יכול אף להביא להיפרגליקמיה קשה ו-DKA, מצב מסכן-חיים, כתוצאה מעלייה בליפוליזה ו-β-oxidation בכבד²⁸. התפתחות DKA בחולים עם תירטוקסיקוזיס תוארה הן בסוכרת מסוג 1 והן בסוכרת מסוג 2. בנוסף, פעילות-יתר של בלוטת התריס גורמת להשפעה קרדיוסקולרית שלילית בקרב חולי הסוכרת, בשל השכיחות המוגברת של טכיקרדיה, פרפור עליית, אי ספיקת לב ועלייה בל"ד הסיסטולי.

אלדוסטרוניזם ראשוני (Primary aldosteronism)

הפרשת-יתר ראשונית של אלדוסטרון תוארה לראשונה ב-1955 ע"י Jerome W. Conn, כמחלה המתבטאת בשילוב של יתר לחץ-דם, היפוקלמיה וחוסר סבילות לגלוקוז. בשונה ממה שחשבו בעבר, חוסר סבילות לגלוקוז אינו התסמונת שכיחה של מחלה זו וככל הנראה נובע מהיפוקלמיה שיכולה לגרום להפחתה בהפרשת האינסולין²⁹ וייתכן שגם להגברת גליקוגנוליזה.

Table 1 Characteristics of the polyglandular autoimmune syndromes (PAS).

	PAS type I	PAS type II
Prevalence	Very rare	Relatively common
Incidence	<1:100 000/year	1-2:10 000/year
M/F ratio	3:4	1:3
Onset	Childhood	Childhood through adulthood
Inheritance	Monogenic (AIRE gene)	Polygenic
Autoimmune endocrine diseases	Hypoparathyroidism (80-85%) Addison's disease (60-70%) Type 1 diabetes (<20%) Hypogonadism (12%) Thyroid disease (10%)	Thyroid disease (70-75%) Type 1 diabetes (50-60%) Addison's disease (40%) Hypoparathyroidism (3%) Hypopituitarism (0-2%)
Concomitant disease	Mucocutaneous candidiasis (70-80%)	No candidiasis
Non-endocrine diseases	Immune gastritis, pernicious anemia, celiac disease, immune hepatitis, vitiligo, alopecia areata, Sjögren's syndrome, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, myasthenia gravis	

European Journal of Endocrinology (2009) 161 11-20

אבחנת אלדוסטרוניזם ראשוני כוללת בדיקת רמת רנין (או Plasma renin activity) ואלדוסטרון בדם. טרם הבדיקה, על המטופל לשבת במנוחה 30 דקות לפחות.

(PAS) Polyglandular autoimmune syndromes

תסמונת PAS מתבטאת בשילוב של מספר מחלות אוטואימוניות. קיימות 2 תסמונות PAS מוכרות: PAS type 1 ו-PAS type 2. PAS type 2 ל-50% מהמטופלים יש סוכרת מסוג 1, בשונה מ-PAS type 1 בה שכיחות הסוכרת מסוג 1 נמוכה מ-20% (טבלה 1)³⁰. ל-PAS type 2 יש קשר חזק ל-HLA DR3/DR4 (מצוי ב-95% מהמקרים) וכד"כ נפוץ בתוך אותה משפחה, בעוד של-PAS type 1 צורת תורשה אוטוזומלית-רצסיבית והיא מצויה בשכיחות גבוהה בפנילנד, סרדיניה ויהודים ממוצא איטלי.

ד"ר מריאנה ירון, המכון לאנדוקרינולוגיה, מטבוליזם ויתר לחץ דם, המרכז הרפואי תל אביב ו-DMC מרכז רפואי לטיפול בסוכרת

ד"ר מאיר פרנקל, היחידה לאנדוקרינולוגיה וסוכרת, מרכז רפואי שערי צדק, ושרותי בריאות כללית, מחוז ירושלים

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

- Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *NEJM* 2006; 355:2558-2573
- Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004;25(1):102
- In Webb S, ed. Pituitary Tumors. Bristol, UK: BioScientifica; 1998:31-42
- Mestron A, Webb SM, Astorga R, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol* 2004;151(4):439
- Colao A, Bronstein MD, Freda P, et al, on behalf of the Pasireotide C2305 Study Group. Pasireotide Versus Octreotide in Acromegaly: A Head-to-Head Superiority Study. *JCEM* 2014; 99:791-799
- Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB et al. Cushing syndrome. *Lancet* 2006; 367:1607-1617
- Katayama M, Nomura K, Ujihara M, Obara T, Demura H. Age-dependent decline in cortisol levels and clinical manifestations in patients with ACTH-independent Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49(3):311
- Terzolo M, Pia A, AliA, Osella G, Reimondo G, Bovio S, Daffara F, Procopio M, Paccotti P, Borretta G, Angeli A. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *JCEM* 2002;87(3):998
- Kahn CR, Catanese VM: Secondary form of diabetes mellitus. In Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism, Becker KL, ed. Philadelphia, J.P. Lippincott, Co., 1990, p.1087-93
- Catargi B, Rigalleau V, Poussin A, Ronci-Chaix N, Bex V, Vergnot V, Gin H, Roger P, Tabarin A. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. *JCEM* 2003;88(12):5808
- Mullan K, Black N, Thiraviraraj A, Bell PM, Burgess C, Hunter SJ, McCance DR, Leslie H, Sheridan B, Atkinson AB. Is there value in routine screening for Cushing's syndrome in patients with diabetes? *JCEM* 2010;95(5):2262
- Chiodini I, Morelli V, Salcuni AS, Eller-Vainicher C, Torlontano M, Coletti F, Iorio L, Cuttitta A, Ambrosio A, Vicentini L, Pellegrini F, Copetti M, Beck-Peccoz P, Arosio M, Ambrosi B, Trischitta V, Scillitani A. Beneficial metabolic effects of prompt surgical

- treatment in patients with an adrenal incidentaloma causing biochemical hypercortisolism. *JCEM* 2010;95(6):2736
13. Lansberg L, Young JB: Catecholamines and the adrenal medulla. In Williams Textbook of Endocrinology 7th Edition, Wilson J, Foster DW, eds. Philadelphia, W.B. Saunders co., 1985, p. 891-965
 14. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001;134(4):315
 15. La Batide-Alanore A, Chatellier G, Plouin PF. Diabetes as a marker of pheochromocytoma in hypertensive patients. *J Hypertens* 2003, 21(9):1703-7
 16. Wiesner TD, Blüher M, Windgassen M, Paschke R. Improvement of insulin sensitivity after adrenalectomy in patients with pheochromocytoma. *JCEM* 2003;88(8):3632
 17. Wermers RA, Fatourehchi V, Wynne AG, Kvolts LK, Lloyd RV. The glucagonoma syndrome. Clinical and pathologic features in 21 patients. *Medicine (Baltimore)* 1996;75(2):53
 18. Sirmans S, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol* 2014; 6:1–13
 19. Randevara HS, Tan BK, Weickert MO, Lois K, Nestler JE, Sattar N, Lehnert H. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2012; 33(5):812-41
 20. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. *Hum Reprod* 2004;19(1):41-7
 21. Fauser BC et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2012; 97(1):28-38
 22. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, and Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010; 16(4):347-63
 23. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 2018; 110 (3): 364-379
 24. Kadiyala R, Peter R, Okosieme OE. Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies. *International Journal of Clinical Practice* 2010;64:1130–1139
 25. Barker JM, Yu J, Yu L et al. Autoantibody "subspecificity" in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;28:850–855
 26. Ramasamy, V., Kadiyala, R., Fayyaz, F. et al. Value of a baseline serum thyrotropin as a predictor of hypothyroidism in patients with diabetes. *Endocrine Practice* 2010;14, 1–25
 27. Roos, A., Bakker, S.J., Links, T.P. et al. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *JCEM* 2007;92(2):491-6
 28. Potenza, M., Via, M.A. & Yanagisawa, R.T. Excess thyroid hormone and carbohydrate metabolism. *Endocrine Practice* 2009;15:254–262
 29. Conn JW: Hypertension, the potassium ion and impaired carbohydrate tolerance. *NEJM* 1965; 273:1135-43
 30. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocr* 2009;161:11-20

חשוב לזכור - סוכרת שניונית: סוכרת הנובעת ממחלה אנדוקרינית אחרת

1. מחלת הסוכרת יכולה להוות ביטוי למחלה אנדוקרינית אחרת. אבחון וטיפול מיטבי במחלה הראשונית מסייע באיזון סוכרת ואף יכול לגרום להיעלמותה.
2. החשד לקיום מחלה אנדוקרינית הינו קליני ועולה במיוחד אצל אנשים עם קושי בהשגת איזון מיטבי של סוכרת. בכל חשד יש להפנות את החולה לאנדוקרינולוג להמשך הברור.
3. מטרות הטיפול ודרכי הטיפול בסוכרת המשנית דומות לטיפול בסוכרת מסוג 1 וסוכרת מסוג 2 רגילות.
4. ברוב המקרים נדרש מעקב של מומחה לסוכרת, כחלק מצוות רב-תחומי לטיפול בהיבטים השונים של המחלה.

מחלת עצם בסוכרת

פרופ' רבקה דרזנר-פולק

מחקרים אפידמיולוגיים עדכניים מראים שהשלד, בדומה לכליה, לעין, למערכת העצבים ולמערכת כלי הדם, נפגע במחלת הסוכרת, דבר הגורם להתפתחות אוסטיאופורוזיס¹. שכיחות מחלת הסוכרת הן מסוג 1 והן מסוג 2 נמצאת במגמת עלייה ותוחלת החיים של חולי סוכרת התארכה הודות לשיפור בטיפול ובניטור, על כן יש לצפות שאוסטיאופורוזיס משנית לסוכרת תהפוך לאתגר אבחנתי וטיפולי משמעותי בחולים סוכרתיים.

אפידמיולוגיה

חולי סוכרת מסוג 1 ומסוג 2 נמצאים בסיכון מוגבר לשברים אוסטיאופורוטיים בצוואר הירך, בחוליות, בקרסול, בשורש כף היד ובזרוע, בהשוואה לבני גילם ומינם. הסיכון הינו גבוה באופן משמעותי בקרב חולי סוכרת מסוג 1, אצלם הסיכון לשבר בצוואר הירך הינו עד פי 6 בהשוואה לבני גילם ומינם ללא סוכרת^{2,3}. בסוכרת מסוג 2 לעומת זאת, הסיכון לשבר אוסטיאופורוטי בצוואר הירך גבוה ב-30% אחוז בהשוואה ללא סוכרתיים, ואילו הסיכון לשבר בחוליה גבוה ב-3%-20% בהשוואה לקבוצת ביקורת שאינה סוכרתית^{4,5}.

גורמי הסיכון לשברים בסוכרת מסוג 1 ו-2 הינם: משך מחלה ארוך, נוכחות רטינופתיה ונפרופתיה, רמות נמוכות של ויטמין D (בסוכרת מסוג 1), סיכון מוגבר לנפילות על רקע אירועי היפוגליקמיה, הפרעות בראיה וניידות פריפריית. גורמי סיכון נוספים לשברים בסוכרת הינם HbA1c מוגבר, צפיפות עצם ירודה, גיל מתקדם, BMI נמוך וגורמי הסיכון לשברים באוכלוסיה הלא-סוכרתית^{6,9}.

פתופיזיולוגיה

למרות שגם חולי סוכרת מסוג 1 וגם חולי סוכרת מסוג 2 נמצאים בסיכון מוגבר לשברים אוסטיאופורוטיים, המנגנונים האחראים על שבריריות השלד שונים בין שתי המחלות¹⁰. לחולי סוכרת מסוג 1 צפיפות עצם נמוכה, בעוד שצפיפות העצם בסוכרת מסוג 2 היא בדרך כלל תקינה או גבוהה. רקמת העצם נמצאת בתהליך מתמיד של שחלוף, המתבטא בפירוק על ידי תאים מפרקי עצם הנקראים אוסטיאוקלאסטים, ובנייה על ידי תאים בוני עצם הנקראים אוסטיאובלסטים. עלייה בפעילות תאים הורסי עצם ו/או ירידה בפעילות תאים בוני עצם מביאים לירידה במסת העצם ועלייה בשבריריותה. באופן טיפוסי, הפגיעה האופיינית בסוכרת מסוג 1 ו-2 הינה ירידה ביצירת עצם על ידי פגיעה בפעילות אוסטיאובלסטים, וקצב שחלוף העצם בחולי סוכרת הינו נמוך. בכך נבדלת אוסטיאופורוזיס של סוכרת מאוסטיאופורוזיס של נשים לאחר המנופאוזה, המתאפיינת בקצב שחלוף מוגבר. בסוכרת מסוג 1 תורמים לירידה במסת העצם חסר באינסולין, ירידה ב-IGF-1, שפעול תאי דם לבנים מסוג T CELLS ותהליך דלקתי¹¹. בסוכרת מסוג 2 בולטת פגיעה באיכות העצם ובחוזקה המכאני בגלל גליקוזילציה לא אנזימטית של קולגן מסוג 1, החלבון העיקרי בעצם. כתוצאה מגליקוזילציה זו, נוצרים גשרים בין מולקולות הקולגן המשנות את תכונות מטריקס העצם ומפחיתות את החוזק הביומכאני שלה¹². בשני סוגי הסוכרת מגבירה היפרגליקמיה עקה חמצונית אשר פוגעת בהתפתחות תאים יוצרי עצם. מחקרים חלוקים אודות התרומה של עליה בפעילות תאים מפרקי עצם בשבריריות העצם בסוכרת.

כיצד מעריכים את הסיכון לשבר בחולה עם סוכרת?

הסיכון לשבר מוערך באוכלוסיה הכללית על ידי מדידת צפיפות העצם באמצעות DEXA=Dual X-Ray Absorbiometry. אוסטיאופורוזיס מוגדרת באוכלוסיה הכללית כצפיפות עצם הנמוכה בשתיים וחצי סטיות תקן או יותר בהשוואה לממוצע בצעירים (גיל 20-29) במאגר נתונים אחיד ומוסכם. הסיכון לשבר עולה פי 1.4-2.6 עבור כל ירידה של סטיות תקן אחת

של צפיפות עצם¹³.

כלי נוסף לניבוי הסיכון לשבר אוסטיאופורוטי באוכלוסייה הכללית הינו ה-FRAX World Health Organization fracture risk assessment tool (FRAX) = assessment tool. הלוך בחשבון נתונים קליניים נוספים מעבר לצפיפות העצם כמו גיל, משקל גוף, גובה, סיפור משפחתי של שברים אוסטיאופורוטיים בצוואר הירך, שתית אלכוהול, עישון ומחלות אחרות, המגבירים סיכון לאוסטיאופורוזיס. ניתן למצוא כלי זה ב: <https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx>. ה-FRAX הותאם ליותר מ-60 מדינות. הכנסת הנתונים ל-FRAX מאפשרת חישוב של הסיכון לשבר אוסטיאופורוטי ב-10 השנים הקרובות. מקובל, שיש להציע טיפול לחולה שהסיכון שלו לשבר בצוואר הירך עולה על 3% והסיכון לשבר אוסטיאופורוטי באתרים אחרים עולה על 20%. החלטה על סף לטיפול צריכה להיקבע על ידי מודלים כלכליים של עלות טיפול לעומת שכחות ועלות שברים במדינה נתונה. כמו כן פותחו כלים קליניים דומים באוסטרליה (Garvan fracture risk calculator) ובאנגליה (QFracture score)¹⁴.

כאשר נבחנה יכולת הניבוי לשבר של צפיפות העצם בקרב חולים עם סוכרת, נמצא שיכולת הניבוי פחותה בהשוואה ליכולת הניבוי שלהם באוכלוסייה הכללית ללא סוכרת, עם הערכת סיכון מופחתת בהשוואה לנתוני השברים בקרב סוכרתיים.

בחולי סוכרת מסוג 1 ישנה ירידה משמעותית בצפיפות העצם בהשוואה לבני גיל ומין דומים ללא סוכרת, אך ירידה זו הינה קלה יחסית ואינה מסבירה סיכון של פי 6 לשבר בצוואר הירך. על סמך חישובי צפיפות עצם בלבד היינו מצפים לעלייה של 40% בסיכון לשבר בצוואר הירך, ולא של 600%. לעומת זאת, בחולי סוכרת מסוג 2 דווח במטא-אנליזות על צפיפות עצם תקינה או אפילו גבוהה בצוואר הירך ובעמוד השדרה בהשוואה לבני גיל ומין ללא סוכרת², למרות שיש עלייה פרדוקסלית של 38%-70% בהיראות שברי צוואר ירך אצלם⁴. למרות שערכי צפיפות העצם בסוכרתיים מסוג 2 גבוהים יותר בהשוואה ללא סוכרתיים, עדיין ירידה של סטית תקן מעלה אצלם את הסיכון לשבר כמו בלא סוכרתיים. מכאן נגזר, שבדיקת צפיפות העצם בסוכרת אינה משקפת את הפתולוגיה במבנה העצם המתרחשת בסוכרת וגורמת לשבירותה המוגברת, ואינה מנבאת בצורה מדויקת את הסיכון המוגבר לשבר. כדי להתגבר על בעיה זו, ניסו להפיק נתונים רנטגניים נוספים מבדיקת צפיפות העצם כמו גיאומטריה הירך ומודד הנקרא (TBS) Trabecular Bone Score¹⁵ המבטא את תכונות מרקם העצם ונבדק בעמוד השדרה. מחקרים בנשים עם סוכרת מסוג 2 מראים ערכי צפיפות עצם גבוהים בהשוואה ללא סוכרתיים אך ערכי TBS נמוכים ויכולת הניבוי לשבר של TBS, טובה¹⁶.

יכולת הניבוי של FRAX לשבר אצל חולים סוכרתיים גם היא מופחתת בהשוואה לנתוני השברים הנצפים באוכלוסייה זו¹⁷. סוכרת מסוג 1 נחשבת כאחת מהמחלות המשניות הגורמות לאוסטיאופורוזיס ומקבלת משקל בחישוב הסיכון כמו ראומטואיד ארטריטיס, המחלה הטיפוסית הגורמת לאוסטיאופורוזיס משנית. חשוב לזכור שהכנסת סוכרת מסוג 1 למשוואת החישוב מעלה את הסיכון המחושב רק כאשר לא מוכנסים ערכי צפיפות העצם. עדיין, הסיכון המחושב נמוך מהסיכון בפועל. גם לגבי סוכרת מסוג 2 הערכת FRAX נמוכה מהיראות שברים בפועל. מחקרים מראים שבנשים ובגברים עם סוכרת מסוג 2 הסיכון לשבר הינו גבוה מזה המחושב ב-FRAX, אם כי ל-FRAX יכולת ניבוי שברים בחולים סוכרתיים בדומה ללא-סוכרתיים. כך, ה-FRAX הנוכחי מפחית בהערכת הסיכון לשבר בקרב סוכרתיים¹⁷. נעשים מאמצים לפתח FRAX מעודכן מתאים לחולי סוכרת.

טיפול בחולים סוכרתיים למניעת שברים אוסטיאופורוטיים

ההמלצות הטיפוליות לחולי סוכרת דומות להמלצות באוכלוסייה הכללית וכוללות:

1. פעילות גופנית לחיזוק שרירים ומניעת נפילות, העלולות לגרום לשברים. הליכה 30 דקות 3 פעמים בשבוע לפחות.
2. נטילת סידן 700-1,300 מ"ג ליום (בתלות במין ובגיל), עדיף ממוצרי מזון.
3. נטילת ויטמין D 600 יחידות ליום בגיל 1-70 שנה ו-800 יחידות ליום מגיל 71 ומעלה¹⁸. חולי סוכרת מסוג 1 נוטים לסבול מרמות נמוכות של 25-10 OH-VITAMIN D¹⁰, וחולי סוכרת מסוג 2 עשויים להזדקק למינון יומי גבוה יותר של ויטמין D בגלל שיעור ההשגמה הגבוה בקרב חולי סוכרת מסוג 2 והיות ויטמין D מסיס בשומן.
4. תרופות נוגדות פירוק עצם (בדרך כלל ביספוספונטים) הינן הקו הטיפולי הראשון באוסטיאופורוזיס באוכלוסייה הכללית. תרופות אלה מעכבות פעילות אוסטאוקלאסטים, מאטות את קצב שחלוף העצם, מביאות לעלייה מעטה בצפיפות העצם, מייצבות את המיקרוסטרוקטורה של העצם ועל ידי כך מפחיתות היראות שברים. אפשרויות נוספות לטיפול בנוסף לביספוספונטים בקבוצת התרופות המעכבות פירוק עצם הינן רלוקסיפן (SERM) ודנוזומאב

(DENOSUMAB), נוגדן כנגד חלבון הנקרא RANK LIGAND, חלבון מפתח בהתפתחות תאים מפרקי עצם. דנוזומאב ניתן בזריקה תת עורית פעמים בשנה.

5. מאחר והסיכון לשברים אצל חולי סוכרת הינו בעיקר בירך, מומלץ לבחור תרופה שהוכחה כמפחיתה היארעות שברים בצוואר הירך.

מתיאור מנגנון שבריריות העצם בסוכרת ניתן היה להניח שטיפול בונה עצם עדיף על טיפול נוגד פירוק עצם, אך עד כה אין על כך נתונים וחולי סוכרת מטופלים על פי ההתוויות המקובלות בחולים לא סוכרתיים. הנתונים אודות התגובה של חולים סוכרתיים לטיפול בתרופות נוגדות פירוק עצם, הינם מעטים. במחקר ה-FIT FRACTURE INTERVENTION TRIAL שבו נכללו 6,450 נשים בגיל 54-81 שנים עם צפיפות עצם נמוכה בצוואר הירך וטופלו באלנדרונט (ביספוספונאט פומי) או פלצבו במשך 7 שנים, נצפתה עלייה דומה במסת העצם בקרב נשים סוכרתיות ובנשים לא סוכרתיות¹⁹. מספר הנשים הסוכרתיות במחקר היה נמוך מדי מכדי להעריך את השפעת הטיפול על היארעות שברים. במאגר נתונים גדול מדמרק לא נמצא הבדל בייעילות טיפול לאוסטיאופורוזיס במניעת שברים בין חולים סוכרתיים לבין אלה שאינם סוכרתיים.

תופעת לוואי נדירה מאוד של ביספוספונטים ודנוסומאב, נמק בעצם הלסת לאחר טיפולי שיניים כמו עקירות או שתלים, עלולה להיות מעט יותר שכיחה בקרב חולים סוכרתיים (עדיין נדירה מאוד ולא שקולה כנגד התועלת בתרופות אלה בהפחתת שברים)²⁰.

השפעת תרופות לסוכרת על מחלת העצם בסוכרתיים

הנתונים על השפעת תרופות לסוכרת על בריאות השלד מעטים, משום שלא הוגדרו כאחד מיעדי המחקר במחקרים שחקרו השפעת תרופות אלה על סיבוכי המחלה. יחד עם זאת, טיפול בטיאולידנידניאונים נמצא קשור בעליית הסיכון להיארעות שברים בנשים פוסטמנופואליות²¹. מטפורמין וסולפנילאוריאיה אינם משפיעים על הסיכון לשברים. תרופות מבוססות אינקרטינים ובמיוחד מעכבי דיפפטידיל פפטידאז DPP-4 INHIBITORS יתכן שאף מפחיתים היארעות שברים²². הטיפול באינסולין נמצא מעלה היארעות שברים. קרוב לודאי שאין זו השפעה ישירה של אינסולין אלא סמן לחולים קשים יותר עם סיבוכים סוכרתיים מיקרוסקולריים שהם בתורם מעלים סיכון לשברים אוסטיאופורוטיים בחולים סוכרתיים. רוב המחקרים ומטא-אנליזה מראים שהטיפול במעכבי קורטנספורטר 2 של תרן-גלוקו לא מעלה סיכון לשברים אוסטיאופורוטיים²³. בשנם האחרונות אושרו לשימוש תכשירים חדשים לבניית עצם אשר נמצאו מפחיתים שברים בחולים עם אוסטיאופורוזיס. אלה כוללים אנאלוג של ABALOPERITIDE-PTH RELATED PEPTIDE וכן נוגדן כנגד סקלרוסטין. דרושים מחקרים עתידיים כדי להעריך את יעילותם בחולי סוכרת.

פרופ' רבקה דרזנר-פולק, מנהלת המחלקה לאנדוקרינולוגיה ומטבוליזם, בית החולים האוניברסיטאי, הדסה עין כרם, ירושלים

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

- Schacter GI, Leslie WD. Diabetes and Bone Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017 Mar;46(1):63-85.
- Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes--a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2007 Apr;18(4):427-44.
- Zhukouskaya VV, Eller-Vainicher C, Vadzianava YV, Shepelkevich AP, Zhurava IV, Korolenko GG, Salko OB, Cairoli E, Beck-Peccoz P, Chiodini I. Prevalence of morphometric vertebral fractures in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2013 Jun;36(6):1635-40.
- Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol.* 2007 Sep 1;166(5):495-505.
- Dytfeld J, Michalak M. Type 2 diabetes and risk of low-energy fractures in postmenopausal women: meta-analysis of observational studies. *Aging Clin Exp Res.* 2016 Apr 12. [Epub ahead of print]
- Maser RE, Kolm P, Modlesky CM, Beck TJ, Lenhard MJ. Hip strength in adults with type 1 diabetes is associated with age at onset of diabetes. *J Clin Densitom.* 2012 Jan-Mar;15(1):78-85.
- Eller-Vainicher C, Zhukouskaya VV, Tolkachev YV, Koritko SS, Cairoli E, Grossi E, Beck-Peccoz P, Chiodini I, Shepelkevich AP. Low bone mineral density and its predictors in type 1 diabetic patients evaluated by the classic statistics and artificial neural network analysis. *Diabetes Care.* 2011 Oct;34(10):2186-91.
- Danielson KK, Elliott ME, LeCaire T, Binkley N, Palta M. Poor glycemic control is associated with low BMD detected in premenopausal women with type 1 diabetes. *Osteoporos Int.* 2009 Jun;20(6):923-33.

9. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and 2 diabetes. *Calcif Tissue Int.* 2009 Jan;84(1):45-55.
10. Starup-Linde J, Eriksen SA, Lykkeboe S, Handberg A, Vestergaard P. Biochemical markers of bone turnover in diabetes patients--a meta-analysis, and a methodological study on the effects of glucose on bone markers. *Osteoporos Int.* 2014 Jun;25(6):1697-708.
11. Hamada Y, Fujii H, Fukagawa M. Role of oxidative stress in iabetic bone disorder. *Bone.* 2009 Jul;45 Suppl 1:S35-8.
12. Tang SY, Vashishth D. The relative contributions of non-enzymatic glycation and cortical porosity on the fracture toughness of aging bone. *J Biomech.* 2011 Jan 11;44(2):330-6.
13. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, Mellstrom D, Meunier PJ, Melton LJ 3rd, O'Neill T, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res.* 2005 Jul;20(7):1185-94.
14. Leslie WD, Hough S. Chapter 3: Fracture risk assessment in diabetes. In: Lecka-Czernik B, Fowlkes JL, editors. *Diabetic Bone Disease (Switzerland)* Springer International: 2016, p. 45-69.
15. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, Kanis JA. Adjusting fracture probability by trabecular bone score. *Calcif Tissue Int.* 2015 Jun;96(6):500-9.
16. Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lamy O, Hans D; Manitoba Bone Density Program. TBS(trabecular bone score) and diabetes-related fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Feb;98(2):602-9.
17. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, Hillier TA, Strotmeyer ES, Ensrud KE, Donaldson MG, Cauley JA, Harris TB, Koster A, Womack CR, Palermo L, Black DM; Study of Osteoporotic Fractures (SOF) Research Group.; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group.; Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Research Group.. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA.* 2011 Jun 1;305(21):2184-92.
18. Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* Washington, DC: National Academies Press; 2011
19. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Are antiresorptive drugs effective against fractures in patients with diabetes? *Calcif Tissue Int.* 2011 Mar;88(3):209-14.
20. Khamaisi M, Regev E, Yarom N, Avni B, Leitersdorf E, Raz I, Elad S. Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Mar;92(3):1172-5.
21. Meier C, Schwartz AV, Egger A, Lecka-Czernik B. Effects of diabetes drugs on the skeleton. *Bone.* 2016 Jan;82:93-100.
22. Monami M, Dicembrini I, Antenore A, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care.* 2011 Nov;34(11):2474-6.
23. Fralick M, Kim SC, Schneeweiss S, Kim D, Redelmeier DA, Paterno E. Fracture Risk After Initiation of Use of Canagliflozin: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2019 PMID:30597484

חשוב לזכור - מחלת עצם בסוכרת

1. חולי סוכרת מסוג 1 ו-2 הינם בסיכון גבוה לשברים אוסטיאופורוטיים בהשוואה לבני גילם ומינם.
2. חולי סוכרת מסוג 1 הינם בסיכון גבוה לשברים בצוואר הירך בהשוואה לחולי סוכרת מסוג 2.
3. צפיפות העצם בסוכרת מסוג 1 נמוכה ואילו בסוכרת מסוג 2 יכולה להיות תקינה, אך חוזקה המכאני של העצם ירוד ושביר יותר מוגברת בשתי המחלות.
4. כיום, הטיפול באוסטיאופורוזיס בסוכרת דומה לטיפול באוסטיאופורוזיס באוכלוסיה הכללית וכולל סידן, ויטמין D, פעילות גופנית, מניעת נפילות וביספוספונטים כקו טיפולי ראשון. בעתיד יתכן והטיפול יתבסס על תכשירים בוני עצם.

סוכרת ודיכאון

ד"ר סבטלנה וינוקוה יעל איל

סוכרת ודיכאון נוטים להופיע ככפל תחלואה¹. מחקרים רבים תומכים בקשר זה². חולי סוכרת נמצאים בסיכון גבוה לסבול מדיכאון בהשוואה ללא סוכרתיים³. שיעור חולי הסוכרת הסובלים מדיכאון תלוי באופן בו מודדים את הדיכאון - 11% (על פי ראיונות פסיכיאטריים מובנים), עד 43% (לפי שאלוני הערכה עצמית למדידת דיכאון). הדיכאון בחולי סוכרת קשה ונוטה להישנות יותר. 11% מחולי הסוכרת נמצאים בדיכאון קשה. חולי סוכרת בדיכאון נמצאים בסיכון גבוה יותר לפתח סיבוכי סוכרת. הם עלולים לסבול ממספר רב יותר של סיבוכים, ובחומרה רבה יותר^{4,3}. הסיכון לתמותה הוא פי 1.5⁵. רוב המחקרים הראשונים שפורסמו התייחסו לחולים מבוגרים עם סוכרת מסוג 2. בשנים האחרונות התרכבו מחקרים גם על סוכרת מסוג 1. מחקר מגרמניה מ-2016⁶, לדוגמה, בדק מהלך של דיכאון בחולי סוכרת מסוג 1 והקשר שלו למדדי סוכרת. מטופלים עם ערכי דיכאון חמור לאורך 5 שנים היו עם רמות המוגלובין מסוכרר גבוהות יותר לאורך זמן, איכות חיייהם היתה ירודה יותר והם סבלו מרמות גבוהות יותר של מצוקה נפשית ספציפית לסוכרת.

האם סוכרת גורמת לדיכאון או שהדיכאון גורם לסוכרת?

קו אחד של מחקרים מראה שדיכאון הוא תוצאה של סוכרת - הן בגלל הנטל של טיפול במחלה כרונית והן בגלל שינויים ביוכימיים המתרחשים בחולי סוכרת¹. עדיין לא ברור האם האבחנה של מחלה כרונית או ההפרעה הספציפית למערכת ויסות הסוכר בדם קודמת לסימפטומים הדיכאוניים או ששני הגורמים תורמים באופן דו כיווני. קו שני של מחקרים מראה שסימפטומים דיכאוניים הם גורם סיכון להתפתחות סוכרת. דיכאוניים נוקטים פחות בהתנהגויות שמירה על הבריאות (דיאטה, ספורט, ניטורי סוכר, לקיחת תרופות)⁷, וסובלים משינויים ביוכימיים הקשורים לדיכאון (עלייה בהפרשת קורטיזול ותהליכים דלקתיים), התורמים להתפתחות סוכרת. קשר זה מודגם באופן עקיב ויציב בספרות^{8,11}. קיים קשר דו כיווני בין דיכאון וסוכרת, בו כל אחד תורם להופעת האחר ולסיבוכיו. חשוב לטפל גם בסוכרת וגם בדיכאון, כדי למנוע סיבוכים של שני המצבים. גם בסוכרת מסוג 1 נמצא קשר דו כיווני בין דיכאון לבין אירועים חמורים של היפו והיפר גליקמיה⁹. טיפול בצוות רב מקצועי המנהל בו זמנית את הטיפול בסוכרת והטיפול בדיכאון הוא היעיל ביותר בשיפור האיוון של חולי סוכרת הסובלים מדיכאון¹⁰.

גורמי סיכון לדיכאון בסוכרת

1. נשים
2. גיל מבוגר ו/או במתבגרים
3. עורף משקל
4. עישון
5. שימוש באלכוהול
6. הרגלי חיים
7. מצב סוציו-אקונומי
8. מערכת תמיכה מצומצמת

9. אירועי חיים שליליים
 10. מחלות גופניות נוספות
 11. דיכאונות בעבר ומחלות פסיכיאטריות נוספות
- משתנים הקשורים לסוכרת: חומרת סוכרת, רמות גבוהות של המוגלובין מסוכרר, ריבוי אירועי היפוגליקמיה, סיבוכי סוכרת.
- יתכן שהקשר בין דיכאון וסוכרת מוסבר ע"י משתנים מתווכים. לדוגמה, סוכרת עלולה לפגוע באיכות חיים הקשורה לבריאות וכך לתרום להופעת דיכאון¹².
- כמו כן, סוכרת מגבירה סיכון לכאב ולפגיעה בתפקוד, התורמים באופן עצמאי להסבר הדיכאון בחולי סוכרת¹³.
- מחקרים מראים שרק 25%-50% מחולי הסוכרת הדיכאוניים מאותרים במרפאה ראשונית. ה-ADA המליץ ב-2008 להעביר שאלוני איתור דיכאון בשלב אבחון הסוכרת, ביקורי מעקב, אשפוזים, הופעת סיבוכי סוכרת או כשיש קשיים באיזון הסוכרת.
- סקירת מחקרים מצדיקה ניטור דיכאון במרפאות סוכרת¹⁴. אחת ממטרות הניטור היא מניעת החמרת הדיכאון וסיבוכי הסוכרת¹⁵.

מאפייני הדיכאון

1. ירידה במצב רוח
2. חוסר עניין והנאה מרוב הפעילויות והעיסוקים
3. שינוי בתאבון
4. הפרעות שינה
5. אי שקט או האטה פסיכו-מוטורית
6. אפתיה
7. עייפות ואובדן אנרגיה
8. תחושת חוסר ערך עצמי או אשמה
9. שינויים קוגניטיביים
10. מחשבות פסימיות וייאוש
11. מחשבות על מוות ו/או מחשבות אובדניות

מאפייני הדיכאון במתבגרים

במתבגרים התמונה לעיתים אינה טיפוסית. במקרים אחדים החרדה, המצוקה הנפשית ואי השקט המוטורי עשויים לבלוט יותר מהדיכאון עצמו והשינוי במצב הרוח מוסווה על ידי מאפיינים אחרים כגון: רוגז, שתיה מוגזמת של אלכוהול, סיכון עצמי ע"י אכילה לא סדירה, התנהגות סוערת ופרובוקטיבית והחרפה של סימפטומים חרדתיים ו/או היפוכונדריים. קיימים מספר שאלוני דיווח עצמי למדידת דיכאון: CES-D, PHQ-9, HADS-D WHO-5, BDI, סקלת דיכאון של MMPI.

כיצד מטפלים בדיכאון בחולי סוכרת?

דיכאון אינו תופעה אחת. מדובר בקשת של מצבים המתאפיינים בירידה במצב הרוח. חולים עם דיכאון קל-בינוני או אלה הסובלים מהפרעת הסתגלות לאירועי חיים, יכולים להפיק תועלת מטיפול פסיכולוגי (לדוגמה CBT: טיפול קוגניטיבי התנהגותי קצר טווח). חולים עם היסטוריה של מחלה דיכאונית מג'ורית זקוקים לטיפול משולב תרופתי ופסיכולוגי. חולים בעלי תחלואה פסיכיאטרית כפולה כגון אלה הסובלים מדיכאון והפרעת אישיות ו/או הפרעה פוסט טראומטית ו/או מחלה פסיכוטית ו/או אחרת בדרך כלל זקוקים לטיפול משולב וממושך בשירותי בריאות הנפש. הטיפולים המקובלים והיעילים בקרב חולי סוכרת דיכאוניים הם: בעיקר טיפול קוגניטיבי התנהגותי¹⁶ וטיפול תרופתי.

טיפול קוגניטיבי-התנהגותי (CBT, Cognitive Behavioral Therapy)

טיפול פסיכולוגי המבוסס על שילוב של רעיונות מהטיפול ההתנהגותי והטיפול הקוגניטיבי. השיטה משלבת את הרעיון לפיו על מנת ליצור שינוי אצל המטופל יש צורך בשינוי בתפישת המציאות כפי שנעשה בטיפול הקוגניטיבי, עם הרעיון לפיו יש צורך ליצור שינוי בהתנהגות המטופל ולכן יש צורך גם בלמידה ותרגול של התנהגויות חדשות, כפי שמקובל בטיפול ההתנהגותי.

הגישה הקוגניטיבית מבוססת על ההנחה שכל אחד מגיב אחרת כלפי המציאות בהתאם לפירוש שהוא נותן לה. CBT בחולי סוכרת הוא התערבות קצרת טווח, המבוססת על לימוד מיומנויות לשינוי חשיבה שלילית ולהגברת התנהגות חיובית, דרך פתרון בעיות, הבנייה קוגניטיבית מחודשת, תקשורת והגדרת מטרות לשינוי מחשבות שליליות בתחומים שונים.

מקובל וחבריה¹⁷ פרסמו ב-2011 מטא-אנליזה של 17 מחקרים הבדקים יעילות של טיפול בדיכאון בחולי סוכרת. במחקרים נמצא ציוני דיכאון אצל חולי סוכרת השתפרו בעקבות ההתערבות ונשמרו במשך שנה. לגבי השפעת ההתערבות על רמות ההמוגלובין המסוכרר היו עדויות סותרות. באחד המחקרים היה שיפור מובהק ברמות ההמוגלובין המסוכרר לאחר 6 חודשים ובמחקר אחר לא הייתה השפעה של הטיפול על רמות ההמוגלובין המסוכרר.

החוקרים הסיקו שכדי לבחון השפעת CBT על רמות HbA1c חשוב להכיל רק פציינטים דיכאוניים עם שליטה גרועה על הסוכרת, וכן חשוב לבדוק השפעת CBT גם על ההיענות לטיפול, כמשפיעה על איזון גליקמי. ההתערבויות צריכות להגדיר כמשתני מטה גם מחשבות שליליות כלפי הסוכרת וכלפי הטיפול בסוכרת וגם סביב היענות לטיפול, בנוסף למחשבות של דיכאון.

CBT לטיפול ההיענות לטיפול בסוכרת תורם לירידה ברמת ההמוגלובין המסוכרר. נמצאה ירידה של 0.76% (!) ברמות HbA1c.¹⁸

התערבויות מניעתיות בסוכרת ובדיכאון מחייבות טיפול משולב הכולל טכניקות של CBT ולא רק התערבות חינוכית.¹⁹

טיפול תרופתי אנטי דיכאוני

מתן טיפול תרופתי אנטי דיכאוני בשילוב פסיכותרפיה מקל במקרים רבים באופן משמעותי לא רק על מצב הרוח אלא אף יכול להפחית את עוצמת הכאב ואת עיסוק היתר בתופעות סומטיות מרובות, להוריד רמת חרדה, לשפר מיומנויות חברתיות, תעסוקתיות ואחרות ואת הרגלי האכילה, איכות השינה והתפקוד המיני. כל זה מביא לשיפור ביכולת לאזן את רמות הסוכר בדם ולצמצם סיבוכי סוכרת.

בבחירת הטיפול התרופתי יש לקחת בחשבון את ההיסטוריה הטיפולית הקודמת, רגישות לתרופות ופרופיל תופעות הלוואי.²⁰

קיימות מספר קבוצות פרמקולוגיות של תכשירים נוגדי דיכאון:

1. הטרציקליים מ"הדרור הישן" (TCAs) Tricyclic Antidepressants

משפחה זו כוללת את התרופות הבאות: AMITRIPTILINE (Elatrol), IMIPRAMINE (Tofranil), CLOMIPRAMINE (Anafranil), Doxepine (Gilex), MAPROTILINE (Ludiomil), MIRTAZAPINE (Remeron).

התרופות מקבוצה זו דומות ביעילותן לתרופות מהדרור החדש, אך מאופיינות לעומתן בריבוי תופעות לוואי וברמת בטיחות נמוכה יותר ועלולות לפגוע באיזון הגליקמי. מסיבה זו, השימוש בתכשירים אלה פחת באופן ניכר לטובת השימוש בקבוצות SSRIs, SNRIs (Serotonin Selective Reuptake Inhibitors, Serotonin & Norepinephrine Reuptake Inhibitors).

עם זאת, עדיין יש שימוש בהן לטיפול בשיכוך כאב או בנרודי שינה כל עוד הן ניתנות במינונים נמוכים יחסית, שבהם תופעות הלוואי הלא רצויות מורגשות פחות.

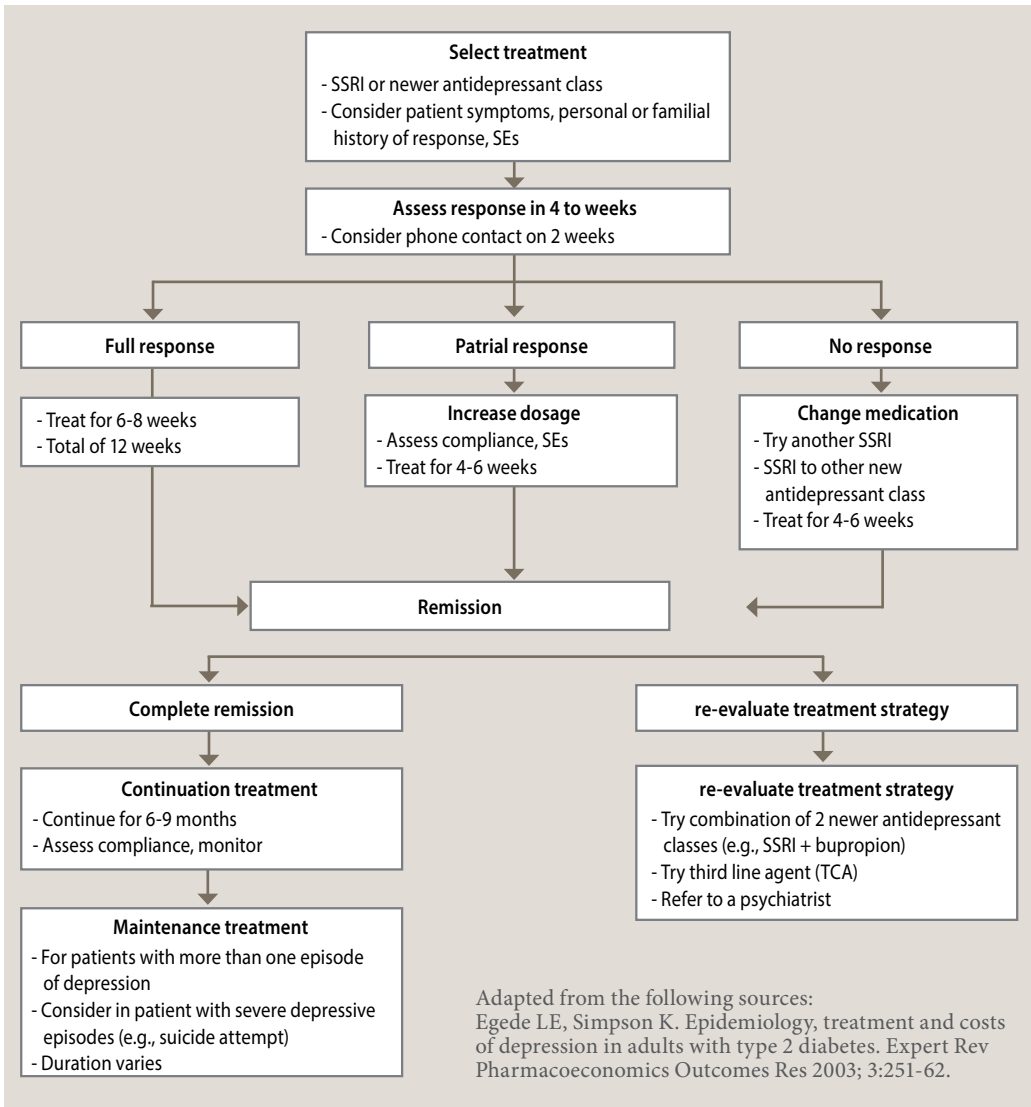
2. חוסמי מונואמינואקסידאז (MAOIs) Monoamine oxidase inhibitors

"נציג" הקבוצה הוא Phenelzine (Nardil).

קבוצה זו הוכיחה את עצמה כיעילה במיוחד בדיכאון עמיד או לא טיפוס, אך עקב ריבוי תופעות לוואי קשות ותגובות מסכנות חיים בשילוב עם תרופות אחרות ומוצרי מזון שונים השימוש בהן מוגבל והוא מותר בהמלצת הפסיכיאטר המומחה בלבד.

3. תרופות המשפיעות על המערכת הסרוטונוגרית (SSRIs) Serotonin selective reuptake inhibitors

תרשים 1. אלגוריתם לבחירת טיפול תרופתי אנטי דיכאוני בחולי סוכרת



משפחה זו כוללת את התרופות הבאות: FLUOXETINE (Prozac), PAROXETINE (Seraxat), FLUVOXAMINE (Favoxil), CITALOPRAM (Cipramil), ESCITALOPRAM (Ciprallex), SERTRALINE (Lustral) תרופות אלו מהוות כיום קו טיפול ראשון במצבי דיכאון בזכות היעילות הגבוהה שלהן לעומת תופעות הלוואי המועטות יחסית.

אין הברל משמעותי ביעילות בין התרופות מקבוצה זו. בחירת התרופות מתבססת בעיקר על פרופיל תופעות הלוואי. PROZAC, בניגוד לתרופות האחרות, אינו ידוע כמעלה במשקל ולעיתים אף תומך בירידה במשקל, אינו משפיע לרעה על רמות ההמוגלובין המסוכרר. פרופיל תופעות הלוואי השכיח ל-SSRIs הוא: תופעות גסטרואינטסטינליות, השפעה על התפקוד המיני, אפשרות לאי

שקט פסיכומטורי קל. השפעות קרדיוסקולריות שכיחות בחולי סוכרת ויש לקחת זאת בחשבון. בדרך כלל תופעות הלוואי מתמתנות עם הזמן ומורגשות פחות כשמעלים את המינון בהדרגה. הטיפול התרופתי האנטי דיכאוני המומלץ ביותר לחולי סוכרת מסוג 2 הוא ב-SSRIs. הטיפול משפיע לטובה גם על השליטה ברמות הסוכר²¹.

4. תרופות המשפיעות על המערכת הסרוטונורגית והנוראדרגית (SNRIs) - Serotonin & Norepinephrine reuptake inhibitors

VENLAFEXINE (Efexor), MIRTAZAPINE (Remeron), Duloxetine (Cymbalta), Milnacipran (Ixel) תרופות אלו פועלות על שתי מערכות נוירוכימיות בו-זמנית. על כך מתבסס ההסבר שהן יעילות יותר במצבים קשים וכי הן מהוות פתרון בחלק מהמקרים שלא הגיבו לטיפול בתרופה מקבוצת SSRIs. על פי ה-FDA, ב-2004 קיבלה Cymbalta התוויה לטיפול בנירופתיה סוכרתית בנוסף לטיפול בדיכאון. היא מוכרת כתרופה סבילה עם פרופיל תופעות לוואי מינורי. התרופה אינה מוכרת כמשפיעה על פרופיל השומנים בדם ואינה מעלה במשקל.

5. תרופות המשפיעות על המערכת הנוראדרגית בלבד – Norepinephrine reuptake inhibitors (NRIs) – “נציג” קבוצה זו הוא REBOXETINE (Edronax), המהווה אפשרות נוספת לטיפול תרופתי במצבי דיכאון. תופעות הלוואי הנפוצות הנגרמות מהתרופה קשורות במערכת הנוראפינפרין והן יובש בפה, טשטוש ראייה, הזעת יתר, רעד

2. מודל מדורג לבחירת התערבויות בחולי סוכרת הסובלים מדיכאון הלווקה בחשבון יעילות טיפול ושיקולים כלכליים¹⁹

Focus of Intervention	Nature of Intervention
<p>STEP 4 Severe and complex 1 depression Risk to life Severe self-neglect</p>	<p>* Crisis service * Specialist referral for multiprofessional and inpatient care</p>
<p>STEP 3 Mild to moderate depression with inadequate response to initial interventions Moderate and severe depression * High intensity psychological intervention * Medication * Sertraline 50-200mg/d * Fluoxetine 20-40 mg/d</p>	<p>* Paroxetine 20mg/d * Combination pharmacological and psychological treatment * Collaborative care 2 * Sertraline 50-200mg/d * Fluoxetine 20-40 mg/d * Paroxetine 20mg/d * Combination pharmacological and psychological treatment * Collaborative care 2</p>
<p>* STEP 2 Mild to moderate depression * Psychoeducation</p>	<p>* Low intensity psychological interventions: * group/web-based CBT</p>
<p>STEP 1 All known and suspected presentations of depression</p>	<p>* Assessment of severity and risk of suicide * Active monitoring (watchful waiting)</p>

בידיים, חולשה ועוד.

6. תרופות המשפיעות על המערכת הנוראדרגית והדופמינגית - Norepinephrin & Dopamin (NDRIs) - reuptake inhibitors

WELLBUTRIN (Bupropion) הוא אנטי דיכאוני חדש שהיחודיות שלו, לעומת הקבוצות האחרות, היא שאינו מעלה במשקל ואינו פוגע בתפקוד המיני ומשפיע לטובה על האיזון הגליקמי. התוויה נוספת שלו היא להפסקת עישון.

לאן להפנות מטופלים הסובלים מדיכאון?

יש להפנותם לשירותי בריאות הנפש בקופות החולים, אשר מספקים שירותים או מפנים לתחנות לבריאות הנפש.

ד"ר סבטלנה וינוקור, יועצת פסיכיאטרית מחוזית, מאוחדת, ירושלים

על איל, פסיכולוגית קלינית ורפואית, מרפאת סוכרת מחוזית, מאוחדת, ירושלים

.....{רשימה ביבליוגרפית}.....

1. Knol, M. J., Heerdink, E. R., Egberts, A. C. G., Geerlings, M. I., Gorer, K. J., Numans, M. E., et al. (2007). Depressive symptoms in subjects with diagnosed and undiagnosed type 2 diabetes. *Psychosomatic Medicine*, 69, 300–305 doi: 0033-3174/07/6904-0300.
2. Renn, B.N., Feliciano, L., Segal, D.L., (2011). The bidirectional relationship of depression and diabetes: A systematic Review. *Clinical Psychology Review*, 31, 1239-1246.
3. de Groot, M., Anderson, R., Freedland, K. E., Clouse, R. E., & Lustman, P. J. (2001). Association of depression and diabetes complications: A meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*, 63, 619–630.
4. Nguyen, T.T., Wong, T.Y., Islam, F.M., Hubbard, L., et. al. (2010) Evidence of early retinal microvascular changes in patients with type 2 diabetes and depression. *Psychosom Med*. Jul;72(6):535-8.
5. Fleur E.P/ van Dooren, Giesje Nefs, Miranda T. schram et/al/ (2013) Depression and Risk of Mortality in People with Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos One*. 8(3):e57058/
6. Kampling h., Ptrak F., Farin E. et. Al. (2016) Trajectories of Depression in adults with newly diagnosed type 1 diabetes: results from the German Multicenter Diabetes Cohort Study. *Diabetologia* (2017) 60:60-68.
7. Golden, S. H., Lazo, M., Carnethon, M., Bertoni, A. G., Schreiner, P. J., Diez Roux, A., et al. (2008). Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes. *Journal of the American Medical Association*, 299, 2751–2759.
8. Knol, M. J., Twisk, J. W. R., Beekman, A. T. F., Heine, R. J., Snoek, F. J., & Pouwer, F. (2006). Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus: A metaanalysis. *Diabetologia*, 49, 837–845, doi:10.1007/s00125-006-0159x.
9. Gilsanz P., Karter A. J., Schnaider Beerli M., Quesenberry C. P., Whitmer R.A., The Bidirectional Association Between Depression and Severe Hypoglycemic and Hyperglycemic Events in Type 1 Diabetes/ *Diabetes Care* 2018 Mar;41(3):446-452.
10. Oladeji BD, Gureje O. The comorbidity between depression and diabetes/ *Curr Psychiatry Rep*. 2013 Sep;15(9)::390/
11. Van Stolen T., Schram M., F1000Res. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1283.
12. Huang C.Y., Chi S.C., Sousa V.D., Wang C.P., Pan K.C. Depression, coronary artery disease, type 2 diabetes, metabolic syndrome and quality of life in Taiwanese adults from a cardiovascular department of a major hospital in Southern Taiwan. *J. Clin. Nurs*. 2011 May;20(9-10):1293-302.
13. Sacco W.P., Bykowski C.A., Mayhew L.L., Pain and functional impairment as mediators of the link between Medical symptoms and Depression in type 2 Diabetes. *Int. J. Behav. Med.* (2011) Dec 24. PMID: 22198562.
14. Holt RI, van der Feltz-Cornelis CM. *Journal of Affective Disorders* 2012 Oct; 142 Suppl:572-9.
15. Manderbacka K, Jokela M, Sund RR, Elovaino M Treatment of depression in diagnosed diabetes: common cause or detection bias? *Psychol Med* 2014 Apr;44(6):1205-12
16. Uchendu C., Blake H., Effectiveness of cognitive-behavioral therapy on glycemic control and psychological outcomes in adults with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetic Medicine* Vol 34, Issue 3. July 2016.
17. Markowitz S.M., Gonzalez J.S., Wilkinson J.L., Safren S.A. A review of treating depression in Diabetes: emerging findings. *Psychosomatics* (2011) Jan-Feb;52(1):1-18.
18. Ismail K, Winkley K, Rabe-Hesketh S. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Lancet*. 2004;363:589–1597.
19. Baumeister HH, Hutter N, Bengel JJ. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with diabetes mellitus and depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD008381.
20. Andrea A. Riley; Mindy L. McEntee; Linda Gerson; Cheryl R. Dennison. Depression as a Comorbidity to Diabetes: Implications for Management. *J for Nurse Practitioners*. 2009;5(7):523-535.
21. Deuschle M. Effects of antidepressants on glucose metabolism and diabetes mellitus type 2 in adults/ *Curr Opin Psychiatry* 2013 Jan;26(1):60-5.

חשוב לזכור - סוכרת ודיכאון

1. חולי סוכרת נמצאים בסיכון רב יותר לדיכאון.
2. הדיכאון בחולי סוכרת קשה ונוטה להישנות יותר. 11% מחולי הסוכרת נמצאים בדיכאון קשה.
3. חולי סוכרת בדיכאון נמצאים בסיכון גבוה יותר לפתח ריבוי סיבוכי סוכרת בדרגת חומרה קשה יותר.
4. איתור דיכאון וטיפול בו חיוניים לאיזון ולמניעת סיבוכים.
5. הטיפולים המומלצים לדיכאון בחולי סוכרת הם CBT וטיפול תרופתי.

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 מיקרווסקולריים ומקרווסקולריים. סיבוכים מיקרווסקולריים הם ניירופתיה, נפרופתיה, רטינופתיה ואוטמים לקוטרם במוח. סיבוכים מיקרווסקולריים אינם מושפעים מגורמי סיכון וסקולריים אחרים והם ייחודיים לסוכרת. סיבוכים מאקרווסקולריים 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 מסודתי, כפי שהזכרנו, כסיבוך מאקרווסקולרי, אך קיימות עדויות העולות ונחקרות לגבי פגיעה מיקרווסקולרית בעורקי המוח, המתאפיינת בשינויים הנראים בסיבוכים מיקרווסקולריים כמו ברטינופתיה. הפגיעה מתאפיינת בשבירות של העורקים, פגיעה בחדירות ה"מחסום דם מוח", שקיעת חומרים בדפנות כלי הדם הקטנים, היווצרות קולטראלים מרובים וכו'. לממצאים אילו אין עדיין משמעות קלינית וטיפולית, אך בעתיד ככל הנראה תהיה? 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 לאיזור 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 אפשרית⁶. 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 שקיזו 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 שברדקו 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 התלויה באינסולין¹⁰. בפעם הראשונה מאז גילוי האינסולין הוכח בצורה שאינה מותירה מקום לספק, שאיוון הרוק 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 מוקבל.

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 כשמתרת 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 ההשפעות 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%-6.5%.²² לא ברור עדיין מהו הגורם הישיר לפגיעה הווסקולרית במוח במצבים אלה. העמידות לאינסולין וההמוגלובין המסוכרר 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 וממאירות 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 מולטיפקטורלית בשינוי אורח חיים, ירידה במשקל, איזון אגרוסיבי 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 ל"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 דיזיטאזיד או CCB. טיפול ב-SGLT2 מפחית גם ערכי לחץ דם בנוסף לרמות סוכר במיוחד בשילוב עם תרופות המיערות להפחתת לחץ דם. ערך המטרה בטיפול נמוך מ-140/80 עם עדיפות לערך נמוך מ-130 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 דיזיטאזיד, 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 חומרה של שבץ מוחי³². במחקר רטרופוסקטיבי 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 סימבסטין 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 אטורבסטין 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%^{36,37}.

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/אנטיקואגולנטים:

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 צרבווסקולרי (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 באנטיקואגולנטים למניעת תסחיף מוחי. הסיכון וההחלטה לגבי טיפול מחושבים בעזרת מדרד 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 אנטיקואגולציה 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 אנטיקואגולנטים על פי גורם הסיכון עצמו והסיכוי לדימום⁴⁰.

כיום קיימת עדיפות לטיפול אנטיקואגולנטי באנטיקואגולנטים מקבוצת DOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) שבעבר נקראו NOAC-novel oral anticoagulant והיות שאינם חדשים 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 AF), 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 מאגוריים בכלל. בנוסף, קיים יתרון גם בהיבט של נוחות השימוש, אשר איננה צורכת ניטור והתאמה של התוונה.

החסרונות בשימוש בתרופות אילו הם הצורך בהתאמה לתפקוד כלייתי, 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 נבדק במחקרים מבוקרים בקבוצת חולי סוכרת בלבד. הגישה לטיפולים בהצרויות של עורקי התרדמה זהה לאוכלוסייה 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 האוכלוסייה ללא סוכרת.

בביצוע רפרפוזה בחולים המתקבלים עם היפרגליקמיה, קיים סיכון גבוה יותר לדימום תוך מוחי, אשר הוא אחד הסיכוכים המסוכנים של ביצוע רפרפוזה⁴⁵. הסיכוי גבוה יותר ככל שרמות הסוכר גבוהות יותר, אך לא לגמרי ברור הקשר למשך הוומרת 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 לרפרפוזה 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 החדר עם החסר הניירולוגי והנכות שבאה בעקבותיו.

סיכום

חולי סוכרת חשופים למגוון סיכוכים וסקולריים, כאשר שבץ מוח הוא אחד העיקריים שבהם. הסיכוי של חולה סוכרת ללקות בשבץ גדול ביחס לאוכלוסייה 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 ושונומים 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 הרינין אנגיוטנסי: מעכבי ACE (Agiotensin converting enzyme) או חוסמי הרצפטור לאנגיוטנסי (AT1 receptor antagonists) II (לשקול עדיפות לטיפול ב-ARB).
4. טיפול בסטטינים.
5. טיפול באנטיאגרנטים.
6. בחולים עם פרפור פרוזודורים יש לשקול את הטיפול באנטיקואגולנטים תוך חישוב מדרר לתסחיפים בעזרת CHADS2 או CHADS2-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, Havulinna 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. Adviy 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. Holzmann, 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 Eng 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 RL, 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. Dabeif 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.diabres.*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, Pomeranacki 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, Gerdaldes 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 הסוכרתי: 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 לקוגורים 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 לנורמה.

גישה טיפולית חדשה בעין הסוכרתית

ד"ר עירית רוזנבלט

אחד מסיבוכי הסוכרת השכיחים ביותר הוא פגיעה בעין ובראייה. הפגיעה העיקרית היא פגיעה ברשתית העין הנקראת רטינופתיה סוכרתית (Diabetic Retinopathy (DR) או ר.ס. או DR). פגיעה כזו יכולה לגרום לירידה בראייה ולעיתים אף לראייה ירודה ביותר ולעיוורון.

ר.ס. היא אחד הגורמים המובילים לעיוורון בעולם המערבי והסיבה השכיחה ביותר לאובדן ראייה חמור בקרב אנשים צעירים בגילאי 20-65, אנשים בגיל העבודה.

בישראל, לפי נתוני משרד הרווחה/השירות לעיוור, גורמת הר.ס. לכ-12% ממקרי העיוורון החדשים מדי שנה בכלל האוכלוסייה, ול-30% (!) ממקרי העיוורון החדשים בגילאי 40-65.

אף שיש ירידה בשכיחות אלה בשנים האחרונות - עקב שילוב של מודעות גוברת וטיפולים יעילים - עדיין מדובר בנתונים גבוהים, גבוהים מדי! של ירידה משמעותית בראייה ועיוורון בגלל סוכרת.

למרות שלא ניתן עדיין למנוע את התפתחות הרטינופתיה הסוכרתית, הרי שניתן להקטין את שכיחותה וחומרתה ע"י איזון הסוכרת, מעקב מסודר אצל רופא עיניים וטיפול נכון ובזמן בסיבוכים ברשתית.

ר.ס. היא מחלה שכיחה! שכיחותה עולה עם משך הסוכרת והיא קיימת בכ-85% מכלל חולי הסוכרת החולים בה מעל 25 שנה. שכיחות הר.ס. ובעיקר חומרתה, משתנה. היא יכולה להתבטא בכל קשת האפשרויות - החל משינויים עדינים מאד ובלתי מסוכנים שאינם דורשים כל טיפול, ועד לעיוורון מוחלט.

ר.ס. המאיימת על הראייה נמצאת בכ-10% מכלל חולי הסוכרת המבוגרים.

ללא טיפול, תתפתח ר.ס. קשה, שגשוגית, ב-60% מהחולים ובמחציתם היא תוביל לירידה חמורה בראייה.

גורמי הסיכון להתפתחות המחלה ולהחמרתה:

1. משך הסוכרת.
2. איזון לקוי של הסוכרת.
3. קיום מחלות נלוות כמו יתר לחץ דם, אי ספיקת כליות וכד'.
4. סיפור משפחתי של ר.ס. קשה.
5. הריון.

סימני המחלה

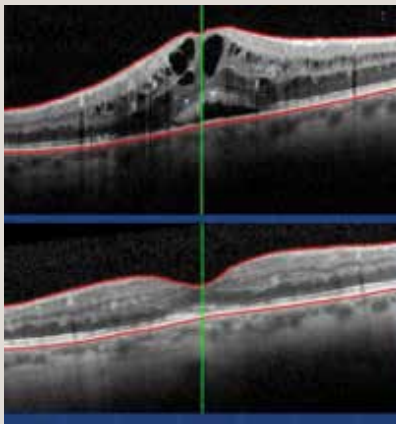
למרות הנוק הקשה שיכול להיגרם לראייה במחלה זו, אין היא מלווה בכאבים. לעיתים אין כלל סימני אזהרה והראייה נשארת טובה למרות התקדמות המחלה.

הירידה בראייה מופיעה רק כשהמחלה נמצאת כבר בשלבים מתקדמים או כשהיא מערבת את אזורי הרשתית המרכזיים: במקרים בהם יש בצקת באזור מרכז הראייה ברשתית (המקולה) מופיע עיוות התמונה וירידה בראייה. במקרים בהם יש דימום אל תוך הזוגית מכלי הדם החדשים מופיעים כתמים שחורים בשדה הראייה וכאשר הדימום רב או במקרים בהם כבר קיימת הפרדה של הרשתית, יתכן אובדן ראייה מוחלט. בשלב זה הטיפול יעיל פחות ולא תמיד יכול להחזיר ראייה שאבדה. לכן, אין לחכות עד להופעת סימנים וכל חולה סוכרת חייב להיבדק ע"י רופא עיניים בצורה מסודרת ותקופתית. הצורך בטיפול או בשכיחות הביקורות יקבע ע"י רופא העיניים.

אבחון

- **בדיקת הרשתית:** ע"י רופא עיניים, לאחר הרחבת האישונים. לרטינופתיה הסוכרתית מראה אופייני בבדיקת קרקעית העין. למרות זאת לא תמיד ניתן לאבחן את השינויים הראשונים של המחלה גם אם הבדיקה מתבצעת ע"י רופא עיניים מיומן: כשהשינויים עדיין קטנים ועדינים מאד, יש צורך בבדיקות עזר. בדיקות אלו נחוצות גם לצורך מעקב, הערכת תוצאות הטיפולים השונים והחלטה על הצורך בהם.
- **צילום פלואורסצאין:** צילום של רשתית העין לצורך אבחון מדויק יותר או לפני טיפול בלייזר. בצילום מיוחד זה מודגמים כלי הדם של הרשתית באמצעות חומר צבע (פלואורסצאין) המוזרק לפני הבדיקה לווריד ביד. צילום זה מזהה מקורות דלף מכלי הדם, אזורי חסימות בכלי דם ואת כלי הדם החדשים החולניים.
- **OCT (Optical Coherent Tomography):** בדיקה לא חודרנית המתבצעת כצילום דרך אישונים מורחבים ובה מקבלים מיפוי מדויק של פני הרשתית. ניתן להדגים בה את מבנה שכבות הרשתית, עובייה, אזורים המכילים נוזלים, בצקת או משיכת רשתית.
- בדיקה זו מתאימה מאד לאבחון בצקת מקולרית סוכרתית וחשובה במיוחד בהערכת מצב הרשתית בחולים עם רגישות לפלואורסצאין.
- הבדיקה נותנת גם מדידים כמותיים לעובי הרשתית ולכן משמשת להערכה ולמעקב אחר השינויים במצב המחלה או לאחר מתן טיפולים.
- **Ultra sound:** בדיקת US חיצונית של גלגל העין מספקת תמונה אנטומית של מנח הרשתית ויכולה לאבחן הפרדת רשתית משיכתית בעיקר אם יש עכירות וקושי בראיית הרשתית עקב קטרקט או דימום בחלל העין.

תמונה 1. בדיקת OCT



בצקת במרכז הראיה (מקולה),
כפי שמודגמת ב-OCT

מראה תקין ב-OCT

חידושים בהדמיה

OCT ANGIO: בדיקת הדמיה חדשה, לא פולשנית, שנכנסה לשימוש בשנת 2016 ונמצאת עדיין רק בחלק מהמרכזים בעולם אם כי חלקה באבחון עולה בהתמדה. בישראל היא כבר מופעלת במספר מרכזים. הבדיקה מזהה באמצעות קרן אור (בדומה ל-OCT) תזוזות כדוריות דם ולכן יכולה להדגים וזימת דם, נוכחות כלי דם תקינים או חולים, כלי דם חדשים וכן אזורים בהם יש חסימות כלי דם. בחלק מהמקרים ממצאי הבדיקה דומים לממצאים שמתקבלים בבדיקת ה-FA, אך ללא הצורך בהזרקת חומר ניגוד. חידוש זה משמעותי בעיקר לאנשים הרגישים לחומר הניגוד. בנוסף, עם הפעלתה, ניתן לחסוך בצורך בנוכחות רופא בעת ההדמיה, דבר, שעשוי להקל מאד על העומס ולייצר זמינות טובה יותר של הבדיקות. ההדמיה מסוגלת להבחין בין שכבות הרשתית השונות ולמפות את אזורי הפתולוגיה בצורה שלא באה לידי ביטוי בשום הדמיה הקיימת עד כה.

תמונה 2. צילומי קרקעית של חולה סוכרת עם רטינופטיה שגשוגית (PDR): מימין, צילום בשחור לבן המדגים כלי דם מפותל עם חשד ל-Neovascularization (NV). במרכז, צילום לאחר הזרקת חומר פלואורסנטי FA המדגים כלי דם חדשים עם דלק מהם. משמאל, צילום ב-OCT-A המדגים היטב את כל רשת כלי הדם החדשים, ללא הזרקת חומר ניגוד.



הטיפול במחלה

בחלק מהצורות הקלות של המחלה אין צורך לטפל, אך יש להתמיד במעקב מסודר על מנת לקבל טיפול בעת הצורך. איזון טוב של הסוכרת, לחץ הדם וטיפול בדיסליפידמיה יכול לעכב ולפעמים אף למנוע הופעת רטינופטיה סוכרתית. במידה וקיימת ר.ס. המצריכה טיפול, קיימים מס' סוגי טיפול:

- טיפול בפוטו-קואגולציה ע"י לייזר.
 - הזרקה תוך עינית של מעכבי VEGF או סטרואידים.
 - ניתוח וויטרקטומי וניתוחי רשתית.
- במקרים רבים, הטיפול בשלבים המתקדמים יותר של המחלה מורכב משילוב של הטיפולים הנ"ל.

טיפול בלייזר

זהו הטיפול הוותיק ביותר ברטינופטיה סוכרתית ונמצא בשימוש למעלה מ-40 שנה. בשנים האחרונות הולך ופוחת השימוש בו, עם כניסתם של טיפולים חדשים.

הטיפול בלייזר יכול למנוע ירידה משמעותית בראייה. טיפולי הלייזר מספקים מענה לעצירת התהליך אך אינם משפרים את הראייה או את איכות החיים של החולים.

לאחרונה, תופסים טיפולים חדשים מקום נכבד בטיפול ברטינופטיה הסוכרתית.

הטיפולים החדשים מתמקדים בהזרקות תוך עיניות ונועדו גם לשפר את מצב הרשתית ואת הראייה.

הנטייה בשנים האחרונות היא לצמצם את הטיפול בלייזר למינימום ההכרחי ולטפל במקומו או בשילוב איתו בהזרקות תוך עיניות.

מחקרים אחרונים מגלים שגם ברטינופטיה שגשוגית, עם צמיחת כלי דם חדשים, יש ערך להזרקות חוזרות של נוגדי VEGF, עם או ללא שילוב הטיפול בלייזר.

הזרקות תוך עיניות ברטינופטיה סוכרתית

• **נוגדי VEGF:** VEGF נמצא במחקרים כאחראי להעלאת חדירות כלי דם, לדלק וליצירת כלי דם חדשים פתולוגיים. כ"כ נמצאו ריכוזים גבוהים של VEGF בנוזל הלשכה, ברשתית ובזוגיות של חולים עם רטינופטיה סוכרתית, ולכן הועלתה הסברה שעיקוב VEGF יכול להוות מרכיב חשוב בטיפול ברטינופטיה סוכרתית: הן בבצקת המקולרית בסוכרת והן בשגשוג כלי הדם החדשים.

ואכן, מחקרים גדולים רבים הראו שהזרקות תוך עיניות של נוגדי VEGF שיפרו את חדות הראייה, שיפרו בצורה משמעותית את ממצאי הרשתית, הפחיתו את הבצקת, והביאו לנסיגת כלי דם חדשים.

השיפור בחדות הראייה באמצעות VEGF היה ניכר בהשוואה ללייזר בלבד, לסטרואידים, או לשילוב לייזר עם נוגדי VEGF, או לייזר עם סטרואידים.

כיום נמצאים בשימוש בקבוצה זו שלושה תכשירים (AVASTIN ו-LUCENTIS, EYLEA). LUCENTIS היא התרופה הראשונה שגרשמה בארץ להתווית DME לאחרונה לכל סוגי הרטינופטיה הסוכרתית.

גם EYLEA, שהיא תרופה מסוג VEGF-TRAP, רשומה להתוויות אלה. תרופה נוספת בשימוש היא AVASTIN, אשר אינה תרופה המיוצרת לשימוש בהזרקות תוך עינית ואינה רשומה ככזו. למרות זאת משתמשים בה כ-"OFF LABEL" בשימוש נרחב בארץ ובעולם עם תוצאות טובות ודומות לתוצאות בשאר טיפולי ההזרקות. האוסטין נמצא היום בסל הבריאות לטיפול כקו ראשון ברטינופטיה סוכרתית.

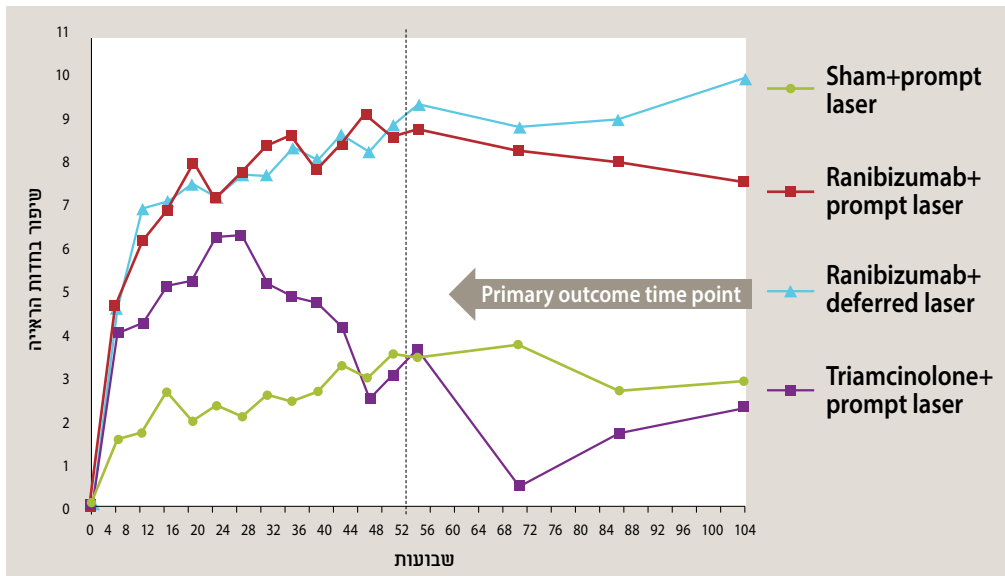
LUCENTIS, EYLEA מאושרים בסל כקו שני לאחר כשלון של לפחות 4 הזרקות רצופות של אוסטין. הטיפול בנוגדי VEGF השונים ניתן כיום בהזרקה תוך עינית בלבד! ההזרקה נעשית בתנאים סטריליים, לאחר הרדמה מקומית ואינה דורשת אשפוז. בעקבות הזריקה חלה בחלק ניכר מהמקרים הפחתה בדרך כללי הדם, נסיגת בצקת, ורידה משמעותית בעובי הרשתית (מודגם בבדיקת OCT) נסיגת כלי דם חרשים ושיפור בראייה. בד"כ יש צורך בהזרקות חוזרות. ההזרקות ניתנות אחת לחדש עד להשגת התוצאה הרצויה ולאחר נכך במרווחים עולים, לפעמים עד להפסקתם (תרשימים 1-3).

• **סטרואידים:** בבצקת מקולרית מסוכרת (Diabetic macular edema), ניתן להוסיף גם טיפול בסטרואידים בהזרקה תוך עינית. הבצקת המקולרית, הנגרמת ע"י דלף מדפנות כלי הדם הקטנים של הרשתית יכולה להיות גם משנית לתהליך דלקתי (Inflammation). במקרים אלה יש לסטרואידים תפקיד חשוב בעצירת תהליך זה.

• **Dexamethasone:** תכשיר המוזרק לחלל הזוגית כתכשיר לשחרור איטי, בהזרקה אחת ל-4-6 חודשים. מחקרים בתכשיר זה, המשוק היום בשם המסחרי OZURDEX, הראו שיפור ניכר בחדות הראייה של חולי הסוכרת המטופלים כעבור 3 ו-6 חודשים והפחתה משמעותית בתופעות הלוואי שנצפו בהזרקות סטרואידים חודשית ובהן עליית הלחץ התוך עיני או היווצרות קטרקט.

OZURDEX מאושרת כיום לשימוש ומתווית לשימוש במקרים של בצקת מקולרית עקב חסימות כלי דם ברשתית ולטיפול בבצקת מקולרית כתוצאה מסוכרת. היא מאושרת בסל לשימוש ברטינופטיה סוכרתית כקו שני לאחר כשלון טיפולי ב-AVASTIN, או בנוכחות התווית נגד לטיפול בהם (כמו סמוך מאד לאירוע לבבי או מוחי).

תרשים 1. תוצאות ה-DRCR NET. השיפור בחדות הראייה (באותיות) בטיפול בלייזר לעומת טיפולים בהזרקות LUCENTIS עם וללא לייזר. טיפול בלייזר בלבד - הקו הסגול. רואים שחדות הראייה אמנם נשמרת לאורך המעקב בן השנתיים אך אינה משתפרת משמעותית (משתפרת בממוצע של 2 אותיות, שזה מעט מאד). הקווים העליונים מציינים טיפול בהזרקות לוסנטיס עם (קו אדום) וללא (קו תכלת) לייזר. המראה על שיפור משמעותי של בין 8 ל-10 אותיות במהלך השנתיים עם העדפה קלה לטיפול בהזרקות בלבד (הקו התכלת)

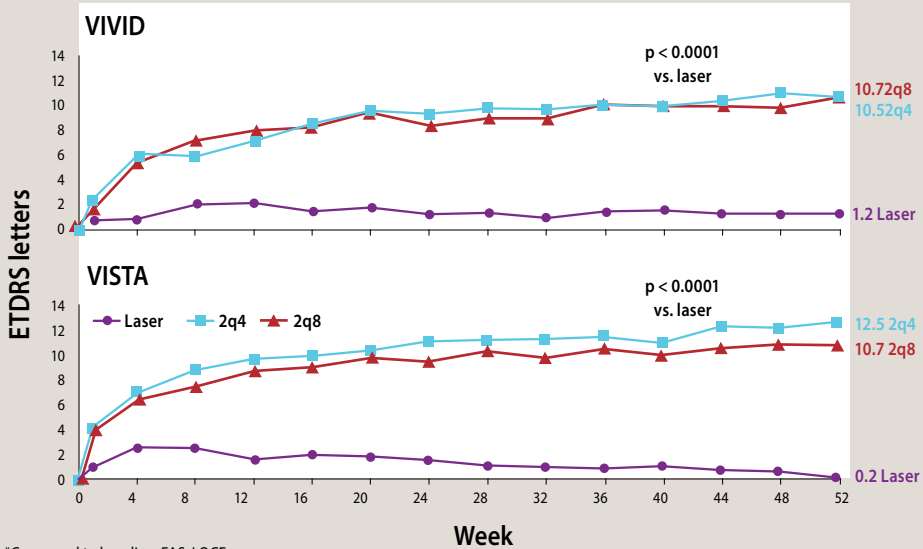


ניתוח (ויטרקטומיה)

ויטרקטומיה מבוצעת כאשר יש משיכת רקמות פיברוטיות על הרשתית, כאשר כלי הדם החדשים מרמזים וחלל העין מתמלא בדם שאינו נספג ואינו מאפשר ראייה, או במצבים בהם הרשתית כבר ניתקה ממקומה. הניתוח, המתבצע בחדר ניתוח בהרדמה מקומית או כללית ודורש בדרך כלל אשפוז קצר, יכול לשפר ירידה קשה בראייה בעקבות הדימום. שיפור זה לאחר הניתוח יהיה תלוי במצב הרשתית ובנזקים שנגרמו לה עקב המחלה לפני הניתוח.

ניתוחי הויטרקטומיה מבוצעים היום בעזרת מכשור ממוזער, דרך פתחים קטנטנים (23-25G), דבר המשפר את תוצאות הניתוח ומקטין בצורה משמעותית את משך הניתוח ואת מהלך ההחלמה. במקרים של דימום בחלל העין, הויטרקטומיה משפרת בצורה משמעותית את הראייה ואת מהלך מחלת הרשתית ומאפשרת המשך טיפול ברשתית. במקרים קשים במיוחד של הפרדות רשתית והצטלקויות, יהיה צורך בניתוחי רשתית מסובכים.

תרישים 2. תוצאות מחקרי VIVID ו- לטיפול ב-EYLEA בבצקת מקולרית מסוכרת. גם כאן מוכח יתרון טיפולי להזרקות על פני לייזר



*Compared to baseline; FAS; LOCF
 VIVID - Laser: n-132; 2q4: n-136; 2q8: n-135; VISTA - Laser and 2q4: n-154; 2q8: n-151

מניעת המחלה ומניעת החמרתה

אין עדיין בידינו תרופה אשר תמנע את התפתחות הרטינופתיה הסוכרתית או תגרום לריפוייה. מאידך, נמצא באופן ברור שאיזון טוב של הסוכרת ורמות הסוכר הקרובות ככל האפשר לערכים הנורמלים, מעכב בצורה משמעותית הן את התפתחות סיבוכי הסוכרת (ובהם הרטינופתיה, מחלת הכליות והעצבים) והן את החמרתם אם הם כבר קיימים - כפי שהוכח במחקרים.

בבדיקת השפעת איזון הסוכרת לטווח ארוך נמצא קשר ישיר בין התפתחות המחלה וחומרתה לבין איזון הסוכרת, כפי שמבוטא בערכי ה-HbA1c ואיזון לחץ הדם, המורידים את קצב התקדמות המחלה ואת הירידה בראייה. יש לזכור שבמקרים בהם יש כבר רטינופתיה סוכרתית- יש לאזן את מצב הסוכרת בצורה הדרגתית, כדי למנוע החמרה ראשונית במצב הרטינופתיה כתוצאה מתהליך דמוי איסכמיה זמנית.

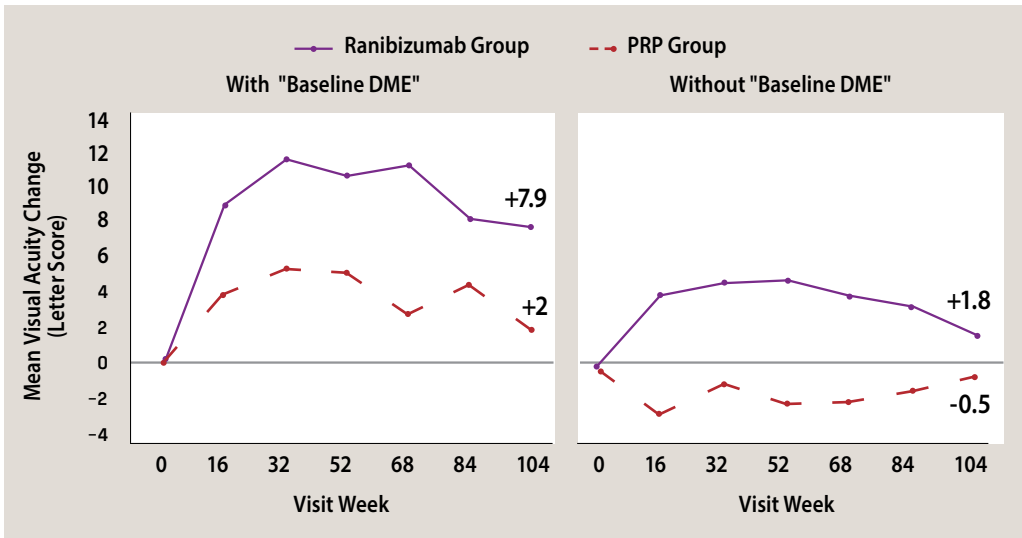
כיום הדרך לשמור על ראייה טובה לאורך זמן היא באמצעות:

- איזון הסוכרת.
- איזון לחץ הדם.
- טיפול נכון ובזמן ולפני הופעת מחלה קשה ומתקדמת.
- בדיקה תקופתית מסודרת ע"י רופא עיניים.
- מודעות החולה הסוכרתי לסכנה הנשקפת לראייה.

פגיעות נוספות של הסוכרת בעיניים

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

תרשים 3. תוצאות הראייה בטיפול של שנתיים בהזרקות לוסנטיס (בכו רציף) לעומת לייזר מלא (PRP) (קו מקווקו) בחולים עם רטינופתיה שגשוגית, עם או ללא בצקת מקולרית מתלווה



סיכום והמלצות

סוכרת היא עדיין הסיבה המובילה למקרי עיוורון חדשים וראייה ירודה בקרב אנשים בגיל העבודה (20-60). חלק ניכר מעיוורון זה הוא בר-מניעה!

המלצות לטיפול:

- מתחילים בטיפול בכל מקרה של רטינופתיה עם בצקת מרכזית. ניתן לשקול טיפול בהזרקות בלבד, או טיפול משולב עם לייזר בהתאם לממצאים.
- במקרים עקשניים במיוחד או בנוכחות התווית נגד לטיפול בנוגדי VEGF מטפלים בהזרקות סטרואידים בהזרקה תוך עינית.
- במקרים של רטינופתיה סוכרתית שגשוגית מתחילים בטיפול באמצעות הזרקות או לייזר. ניתן לשלב בין הטיפולים. בהתאם למקרה ניתן היום גם לשקול טיפול בהזרקות במקום טיפול בלייזר.
- לא מומלצים ניתוחים לטיפול ברטינופתיה בלבד.
- ניתוחים מומלצים במקרים של דימומים בזוגית או משיכת הרשתית.

המלצות למעקב:

- בסוכרת מסוג 1: בדיקה ראשונה 3-5 שנים מגילוי המחלה.
- בסוכרת מסוג 2: בדיקה ראשונה סמוך לגילוי המחלה.
- בשני סוגי המחלה: בדיקות המשך של רופא עיניים מיומן, אחת לשנה, בדיקות תכופות יותר אם קיימת ר. ס.
- נשים סוכרתיות חייבות בבדיקת עיניים והערכת מצב ר. ס. בעת תכנון ההיריון. בזמן ההיריון מומלץ על בצוע בדיקה בשליש הראשון ומעקב צמוד במהלך כל ההיריון (אין מדובר בסוכרת הריונית!).
- יש להפנות חולים עם ר. ס. לרופא עיניים מומחה בשטח הרשתית ולא להשהות את ההפניה עד להחמרת המחלה.

ד"ר עירית רוזנבלט, רופאה בכירה, מומחית למחלות הרשתית ואחראית מחקרים קליניים, מחלקת עיניים, בית חולים בילינסון, פתח תקוה והמועצה הלאומית לסוכרת; לשעבר יו"ר חוג רשתית

חשוב לזכור - גישה טיפולית חדשה בעין הסוכרתית

מחלת הסוכרת היא עדיין הגורם המוביל לעיוורון בגיל העבודה. ניתן להילחם בתופעה.

1. על החולה לעבור בדיקות תקופתיות מסודרות.
2. הבדיקה צריכה להיעשות על ידי רופא עיניים מומחה ולאחר הרחבת האישונים.
3. אין לחכות להופעת סימנים. המחלה אינה מלווה בכאב או בסימנים חיצוניים.
4. אין לחכות לירידה בראייה, טשטוש או תלונות ראייתיות אחרות. תיתכן מחלה מסכנת ראייה גם עם חדות ראייה טובה.
5. יש לאזן היטב את הסוכרת, לחץ הדם והמצב הכלליי, גם כהגנה על העין והראייה.
6. יש כיום טיפול לרטינופתיה סוכרתית שיכול לא רק לייצב את הראייה אלא גם לשפרה.
7. בעת מחלה, יש להקפיד על ביקורים מסודרים אצל רופא עיניים ועל המשך משטר טיפולי.
8. יש ליידע את החולה שהטיפול כיום יכול להיות מורכב ממספר מסלולי טיפול, הכוללים לייזר ו/או הזרקות תוך עיניות.
9. הטיפול הוא כרוני וכמוהו כמחלת הסוכרת עצמה. יש לפעמים צורך בהזרקות חוזרות לאורך זמן ואין זה סימן לכישלון הטיפול.
10. בדיקות ההדמיה (פלוואורסצאין ו-OCT/OCTA) מהוות חלק מהמעקב המסודר.

בעיות אף אוזן גרון בחולי סוכרת

פרופ' יוסף אלידן

סוכרת כרוכה, כידוע, בשינויים חולניים בכלי הדם, בעצבים הפריפריים וכן בנטיית יתר לזיהומים. כתוצאה מכך, קיימות מחלות א.א.גרון אשר פוגעות בשכיחות גבוהה יותר בחולי סוכרת. בפרק זה יתוארו 3 תסמונות שהכרתן חשובה לעבודה היומיומית של רופאים כלליים ורופאי א.א.גרון.

Necrotizing (malignant) external otitis (NEO)

מחלה אגרסיבית אשר עלולה לגרום למוות ומקורה בזיהום של תעלת השמע החיצונית (Otitis externa), המתפשט לרקמות הרכות שסביב התעלה וחודר לעצם הטמפורלית ולשאר עצמות בסיס הגולגולת (אוסטאומיאליטיס). הזיהום עלול לחדור למוח ולפגוע בעצבים קרניאליים^{1,2}. בגלל חומרת המחלה השתמשו בעבר בתואר Malignant אך כיום מעדיפים להשתמש בתואר Necrotizing. המחלה פוגעת כמעט תמיד בחולים עם בעייה במערכת החיסונית ונטייה לזיהומים. חולי סוכרת מבוגרים הם הקבוצה הנפגעת ביותר מ-NEO (כ-90% מהמקרים), אך היא מופיעה גם בחולים עם דיכוי מח העצם, כמו מחלות ממאירות שונות, דיכוי תרופתי, או בחולי AIDS ולעיתים רחוקות - באנשים ללא מחלות רקע. למרות שהמחלה נחשבת לבלתי שכיחה - היא לא נדירה, וכל אחת ממחלקות א.א.גרון בארץ מטפלת במספר מקרים בשנה.

רוב המקרים נגרמים ע"י החיידק *Pseudomonas aeruginosa*. פחות שכיח - *Staph. Aurous* וחיידקים אחרים. בסקירה של 20 מקרים שפורסמה לאחרונה³ ב-9 מקרים של NEO (45%) בודד פסאודומנס, וב-3 מקרים (15%) - בודד סטפילוקוקוס עמיד למתיצילין (MARSA) כגורם המחלה. בין הפטריות שתוארו כגורם למחלה, אספרגילוס היא השכיחה ביותר⁴.

יש חשיבות רבה לכך שרופא הקהילה יכיר את המחלה, היות שאבחון ותחילת טיפול מוקדם חיוניים להצלחת הטיפול. כמו כן יש לזכור כי אפשרית מניעה ראשונית של המחלה! האוכלוסייה הנמצאת בסיכון (חולי סוכרת בעיקר) צריכה להימנע מגורמי סיכון כמו חבלה בתעלת השמע החיצונית (הנגרמת על ידי ניקוי של שעווה או גרוד של התעלה החיצונית), ו/או חשיפה של האוזן למים שעלולים להיות מזוהמים, כמו מי בריכה, מקווה וכד'. התופעה של "Diabetic ear" צריכה להיות מוכרת לרופא הכללי כמו "Diabetic foot".

החולים סובלים בתחילה מכאבים באוזן והפרשה מוגלתית כמו בכל דלקת של אוזן חיצונית. הממצא המחשיד בבדיקה אוטוסקופית הוא מציאות רקמת גרנולציה ברצפת התעלה החיצונית, באזור החיבור בין החלק הסחוסני לגרמי של התעלה. בתחילה הזיהום מוגבל לרקמות הרכות, אך בהמשך יש חדירה לעצם הטמפורלית (אוסטאומיאליטיס). במצב מתקדם הזיהום מתפשט מעבר לעצם הטמפורלית - לעצמות בסיס הגולגולת. עצב הפנים (VII) הוא העצב הקרניאלי הפגיע ביותר בזיהום זה, במיוחד באזור יציאתו מהגולגולת (Stylomastoid foramen). הדבר מתבטא בחולשה או בשיתוק של הפנים באותו צד. התקדמות המחלה עלולה לגרום לפגיעה בעצבים קרניאליים נמוכים באזור ה-Jugular foramen ו/או Hypoglossal canal. התפשטות תוך גולגולתית תתבטא בכאבי ראש, חום, קשיין עורף ופגיעה בהכרה⁵.

אבחנה

כאשר עולה החשד ל-NEO יש לשלוח מיד את ההפרשה מהאוזן לתרבית (לפני תחילת הטיפול). כאמור, המפתח לאבחון מוקדם הוא דרגה גבוהה של חשד בחולה סוכרת.

בר"כ הספירה הלבנה תקינה, ללא סטייה שמאלה. שקיעת דם (ESR) היא תמיד מוחשת (באופן טיפוסי 80-90 מ"מ בשעה ראשונה) ומתחילה לרדת כשבועיים לאחר תחילת הטיפול, אך לוקח חודשים רבים עד שהיא חוזרת לנורמה. שקיעת דם חשובה לאבחנה מאחר ודלקת רגילה של האוזן החיצונית לא תגרום בר"כ לשקיעה מוחשת.

מיפוי עצם עם ^{99m}Tc methylenebisphosphate הינה בדיקה חשובה ביותר בשלבים ראשוניים של המחלה. הבדיקה מבוססת על קשירה של החומר עם אוסטאובלסטים פעילים. המיפוי יכול לזהות שינוי של 10% בפעילות האוסטאובלסטית, אך הוא אינו ספציפי, וגם הרס ע"י גידול או דיספלזיות של העצם יגרמו לקליטה מוגברת של הטקנציום. חשיבותו הרבה של מיפוי עצם הוא באבחון מוקדם, שכן בבדיקת CT יש צורך ב-30% עד 50% של הרס עצם בטרם אפשר יהיה לזהותו. מאידך, מיפוי עצם לא יעיל בקביעת התגובה לטיפול שכן התוצאה נשאת חיובית (קליטת יתר) חודשים רבים לאחר חלוף הזיהום. היעילות של הבדיקה מוגבלת גם בחולים שעברו מסטואידיטיס או מסטואידקטומיה. אפשר להשתמש בטכניקה של Single photon emission computed tomography (SPECT) כדי לקבל רזולוציה ולוקליזציה אנטומית טובה יותר של מיפוי העצם.

מיפוי עם ⁶⁷Galium (Ga) Citrate הינו רגיש לקביעה של התהליך הזיהומי והוא חוזר לנורמה לאחר חלוף הזיהום, דבר העושה אותו יעיל להערכת התגובה לטיפול. הבעיה היא שמיפוי גליום אינו ספציפי לדלקת זיהומית היות שהחומר נקשר לתאים מתחלקים אקטיביים נוספים כמו תאי גידול. לכן מבחן זה יעיל בעיקר למעקב אחר השינוי במהלך הטיפול.

מיפוי עם ¹¹¹Indium III labeled leukocytes (או עם כדוריות לבנות מסומנות אחרת) הוא יותר ספציפי לתהליך הזיהומי (נוכחות נייטרופילים) אם כי מסובך יותר מבחינה לוגיסטית. שוב, ניתן לשפר את הרזולוציה ע"י שימוש בטכניקת ה-SPECT. היעילות של FDG-PET לאבחנה מוקדמת של התהליך הדלקתי נמצאת עדיין בבדיקה.

High resolution CT scan הינה בדיקה חשובה, שכן ביכולתה לזהות סימנים קלים של הרס עצם (erosion) אך הוא מוגבל בהערכת ההתפשטות לרקמות הרכות. לעומת זאת MRI פחות יעיל לקביעת הרס עצם, אבל הוא בעל רגישות רבה בהדגמת דלקת במח העצם, והוא חיוני בקביעת ההתפשטות לרקמות רכות, לקרומום ורקמת המוח. בשנים האחרונות תופסת בדיקת ה-MRI יותר ויותר את מקומם של המיפויים השונים בשלבי האבחנה והמעקב של NEO, ויש לה חשיבות רבה גם בקביעת הפרוגנוזה ומשך הטיפול בחולה⁷⁻⁵.

טיפול

הפרוגנוזה והריפוי של NEO תלויים במידה רבה באבחון מוקדם וטיפול אגרסיבי. עיקר הטיפול הינו ע"י תרופות יעילות נגד החיידק פסאודומנס. עד להופעת הדור השלישי של צפלוספורינים היה הטיפול המקובל שילוב של אמנינגוליקוויד (בעיקר גנטמיצין) ו-Anti pseudomonas penicillins-1. עבודות שונות הראו יעילות של Cefthazidin בטיפול ב-NEO. בשנים אחרונות פורסמו עבודות על היעילות של fluoroquinolons במתן דרך הפה, אולם כיום, יותר ויותר עבודות מראות התפתחות של חיידקים עמידים לקינולונים (עד 33% מהתרבויות בפציניטים שנכשלו בטיפול אמברולטורי⁸). חולים עם עמידות לקינולונים זקוקים למתן IV של Antipseudomonal beta lactam antibiotics⁹. Shurma וחיב¹⁰ פרסמו ב-2017 את נסיונם בטיפול ב-43 חולים עם NEO, 84% מהם חולי סוכרת, אשר רובם טופלו על ידי פרוטוקול שכלל בתחילה מתן IV של Tazocin Piperacillin (בזמן האישפוז בבית החולים (בממוצע כשבועיים) ואח"כ מתן דרך הפה של Ciproxin 750mgX2 ליום למשך, בממוצע 14 שבועות. בקבוצה זו רק חולה אחד נפטר (מהתקף לב), 4 חודשים לאחר הטיפול. משך זמן הטיפול - עד לקבלת הוכחה לריפוי התהליך של אוסטאומיליטיס, וזאת על ידי מיפויים חוזרים עם גליום או אינדיום משולבים עם SPECT (לרוב כחודשיים). לאחרונה פורסמה שיטה חדשה של שימוש ב-MRI (Diffusion weighted) להערכת התגובה לטיפול ב-NEO ולקביעת המועד להפסקת הטיפול¹¹. המחלה עלולה לחזור ב-9%-27% מהמקרים, דבר המתבטא בכאבי ראש ואוזן, אך ללא הפרשה מאוזן (שקיעת הדם תתחיל שוב לעלות בהדרגה). חזרת המחלה עלולה להתרחש עד שנה לאחר גמר הטיפול^{9,8}. במספר עבודות בספרות השתמשו בתא לחץ (חמצן היפרברי) כאמצעי נגד תהליך הנמק, אך היעילות של אמצעי זה שנויה במחלוקת.

במקרים קשים של המחלה יש לעיתים צורך בטיפול כירורגי שמטרתו כריתת רקמות רכות נימקיות וקטעי עצם נמקית (סקוטסטרם) מתעלת השמע החיצונית, העצם הטמפורלית ולעיתים רחוקות- קטעים אחרים בבסיס הגולגולת⁵. הנטייה בשנים אחרונות היא להמעיט ככל האפשר בפרוצדורות ניתוחיות ולהסתפק בטיפול אנטיביוטי כמתואר לעיל¹¹.

Chandler דיווח בסדרות ראשונות על 50% תמותה². רוב הדיווחים כיום הם על תמותה של פחות מ-10%¹¹, אבל היא עדיין גבוהה בחולים עם פגיעה בעצבים קרינאליים, חדירה למוח ומחלה יסודית בלתי נשלטת (סוכרת או אחרת).

Rhinocerebralmucormycosis (RCM)

הסיבוכי ההיומי השני בתחום א.א. גרון הטיפוסי לחולי סוכרת הוא תסמונת הנקראת Rhinocerebralmucormycosis (RCM) השייכת לקבוצה של הזיהומים הפטריותיים החודרניים (Invasive fungal rhinosinusitis). בתסמונת זו יש זיהום אפוארטוניסטי של חללי האף, הסינוסים, הלוע, הרקמות הרכות של הפנים והמוח שנגרם באופן טיפוסי על ידי הפטרייה *Mucor* או *Rhizopus*¹² אך גם על ידי פטריות אחרות. זיהום זה יכול להתפשט ולגרום למוות במהירות, ולפיכך יש חשיבות רבה להכרת המחלה בשלבים מוקדמים על ידי רופא המשפחה ורופא א.א.גרון ותחילת טיפול במהירות האפשרית. המחלה פוגעת בד"כ בחולים עם סוכרת לא מאוזנת, ובמצבים אימונוסופרסיביים אחרים כמו מחלות המטולוגיות ממאירות או חולים במחלות אוטואימוניות המקבלים טיפול כרוני בסטרואידים. לעיתים רחוקות הזיהום הפטרייתי מופיע באנשים שהם לכאורה בריאים. המחלה יכולה לפגוע גם בילדים חולי סוכרת¹³.

הפטרייה *Mucor* הינה ספרופיטית, אארובית, נפוצה בטבע בתנאי אקלים לח וסובטרופי. היא שייכת ל-Phycomyetes (סדרה Mucorles). ה-Phycomyetes מצויים בד"כ בירקות רקובים, קרקע ולחם, והם מתרבים במהירות ומשחררים לאוויר כמות גדולה של ספורות (בנגים - צורות רדומות ועמידות של צמחים שונים ופטריות), שלעיתים קרובות מוצאים אותם בחללי האף, הפה והסינוסים.

החולים בסיכון הם בעלי הפרעה במנגנון הפגוציטוזיס בגלל הפחתה ב-Glutathione pathway. לפטרייה יש מערכת Ketone reductase פעילה המאפשרת לה להתפתח ב-PH חומצי ובתוך תווך עשיר בסוכר. היפרגליקמיה מעודדת את צמיחת הפטרייה ומחלישה את הכמוטקסיס של הנויטרופילים, ולפיכך הנפגעים העיקריים הם חולים סוכרתיים בקטו-אצידוזיס.

יש לציין שבין הגורמים ל-Invasive fungal sinusitis לאחר טיפול אימונוסופרסיבי בחולים עם מחלות ממאירות שונות, השכיח ביותר כיום הוא *Aspergillus flavum* או *Fumigatus species*, אך מינים רבים אחרים של פטריות יכולים להיות גורמים למחלה¹⁴.

בחולים סוכרתיים *Mucor* הוא, כאמור, השכיח ביותר (כ-70% ממקרי מוקודמיקוזיס הם אצל חולים סוכרתיים). לרוב הפטרייה חודרת לגוף דרך האף והסינוסים, והזיהום מתפשט לאורך כלי דם (בעיקר עורקים) וסיבי עצב, הורס עצם בדפנות הסינוסים, מתפשט לארובות העיניים ומשם למוח. חיריה לעצבים, כלי דם, סחוס, עצם וקרומי המוח היא שכיחה. הפטרייה עלולה לגרום ליצירת קריש בכלי דם, כולל בסינוס קורנוזוס, עורקי התרדמה וה-Jugular Vein^{13,14}. המחלה מתקדמת, לעיתים, במהירות רבה והיא יכולה לגרום בן-לילה לפגיעה מוחית קשה עם סימני צד, איבוד הכרה ואף מוות. סיבוכים חמורים אחרים: דימום מוחי, אבסס, התפשטות לארובות העין, פגיעה בעורק התרדמה (קרטיס) ועיוורון¹⁵. לעיתים קרובות, גם אם המטופל נשאר בחיים, נשארים חוסרים נירולוגיים ועיוותים של הפנים (כתוצאה מכריתות כירודגיות). שיעור ההישרדות ללא מעורבות מוחית הוא 50%-80%. אם הזיהום מתפשט למוח, שיעור התמותה יכול לעלות על 80%.

יש להדגיש שוב שהפרוגנוזיס משתפר בצורה ניכרת אם האבחנה נעשית מוקדם והטיפול מתחיל מיד^{16,17}, ולכן דרושה מודעות גבוהה לאפשרות של המחלה בחולים סוכרתיים עם סימני סינוסיטיס. בסדרות מסוימות יש ריפוי של 80% מהחולים בטיפול משולב - תרופתי, כירורגי וטיפול בבעייה הבסיסית (למשל, קטו-אצידוזיס). ככלל, התמותה בחולי סוכרת נמוכה מאשר בחולים עם מצבי רקע אחרים, אך יש לזכור כי בחולים סוכרתיים המחלה הזיהומית מוציאה את החולה מאיון של הסוכרת, והקטו-אצידוזיס מחמיר את המחלה הזיהומית, כך שנוצר מעגל קסמים שיש לשבור כדי לרפא את החולה.

מהלך המחלה

הסימפטומים של RCM הם לעיתים קרובות לא ספציפיים, דבר המקשה על אבחון מוקדם. התלונות השכיחות הן כאבי ראש, כאבים בפנים, הפרעות ראייה, פטוזיס וכיבים בפה. אם הזיהום מגיע לעור הפנים - יש נפחות, אודם ופראסטיות באזור הלחי והעין. בבדיקת האף אפשר להבחין בהפרשה מוגלתית, גודש של הריריות, דימום, הסימן האופייני - קרוסטות שחורות המציינות רקמה נקרטיית. סימני נמק (כתמים שחורים) יכולים להופיע על החיך ועור הפנים. בבדיקת עיניים תתכן נפחות פריאורביטלית, כמוזיס, דיפלופיה, פרופטוזיס וחוסר תנועתיות של גלגל העין שיכולים להעיד על Orbital apex syndrome או על Cavernous sinus thrombosis. בדיקה נירולוגית יכולה להצביע על פגיעה בעצבים קרניאליים נוספים.

אבחנה

בריקות מעבדה הן בר"כ לא ספציפיות אך יכולות להעיד על קטו-אצידוזיס. בדיקות הדמיה (CT, MRI): בשלבים ראשונים של המחלה הממצאים הם לא ספציפיים ויכולים לתת תמונה של סינוסיטיס רגילה (התעבות רירית, פלס אוויר-נוזל וכו'). רק בשלב מאוחר יותר יש עדות להרס עצם וחזירת הזיהום לארובת העין או למוח. לפיכך אין להסתמך על בדיקות אלו, אלא בראש וראשונה על החשד הקליני והביופסיה. אם יש סימנים למחלה (קרוסטות שחורות בחלל האף או הלוע) יש לבצע מיידית ביופסיה לבדיקה פתולוגית ומיקרוביולוגית. בדיקה היסטולוגית מגלה תמונה טיפוסית של רקמה נגועה בפטריה עם Non septated hyphae, והסתעפויות בזוית ישרה או קהה (במקרה של Mucor). בזיהום ע"י Aspergillus ה-Hyphae צרים יותר עם ספטציות וסעיפים בזווית של 45 מעלות.

הבדיקה ההיסטופתולוגית מראה גם חזירה לאורך הלמינה האלסטית של עורקים עם תרומבוזיס ונקרוזיס.

טיפול

הטיפול ב-RCM כולל את היסודות הבאים:

- שיפור המצב היסודי (טיפול בקטואצידוזיס חשוב מאוד להצלחת הטיפול).
- טיפול תרופתי אנטי-פטרייתי.
- Surgical debridement.

אמפותרצין B במינון 0.6-1.0 mg/Kg/day IV עד למנה של 3gr, ממשיך עדיין להיות הטיפול העיקרי. פגיעה כלייתית היא הסיכון העיקרי של טיפול זה. חום, צמרמורת וירידת לחץ דם מופיעים לעיתים בימים הראשונים לטיפול. אפשר להפחית את תופעות הלוואי על ידי מתן Lyposomal amphotericin (קומפלקס של אמפותרצין וליפידים)^{14,16,19}. פטריות אחרות כגון אספרגילוס, יכולות להגיב גם לתרופה אנטי פטרייתית ממשפחת ה-Azoles, כשהתרופה היעילה ביותר ממשפחה זו היא Posaconazole^{11,21}. אולם, אין בספרות מספיק ניסיון כדי להסתמך על תרופה זו בלבד, ולעיתים משתמשים בשילוב של אמפותרצין ופוסקונזול. לאחרונה תואר טיפול מוצלח ב-Isavuconazole אצל חולה עם RCM לאחר כשלוש טיפול באמפותרצין B ופוסקונזול²⁰.

טיפול בחמצן היפרברי מוזכר בספרות אך אין הוכחה ליעילותו.

Debridement כירורגי של רקמות נקרוטיות (סינוסים, אורביטה, גלגל העין וכו') חשוב להצלחת הטיפול. בנוסף לכריתת רקמות נקרוטיות חשוב ניקוח אבצסים ויצירת ניקוח ואוורור טוב של הסינוסים. הניסיון לשמר רקמות נקרוטיות כדי למנוע דפורמציה של הפנים עלול לגרום להתפשטות המחלה. כריתת הרקמות נעשית עד שמגיעים לרקמה עם הספקת דם טובה אשר מדממת בצורה תקינה. לעיתים יש צורך באקסנטרציה של העין והסינוסים. המוטילציה של הפנים צריכה תמיד להישקל מול הסכנה לחיים. המידע בספרות תומך בצורה ברורה ביעילות השילוב של הטיפול הכירורגי והטיפול התרופתי¹⁴⁻¹⁸.

לאחר שהחולה יוצא מכלל סכנה ממשיך הטיפול באמפותרצין או בפונקונזול באופן אמבולטורי תוך מעקב CT, MRI ומיפוי כדוריות לבנות. הטיפול עלול להמשך מספר חודשים.

פגיעה תחושתית-עצבית בשמיעה

Sensorineural Hearing Loss (SNHL) /או בשווי משקל

סוכרת כרוכה, כאמור, בשינויים פתולוגיים בכלי הדם הקטנים ובאלמנטים עצביים. סוכרת פוגעת בוודאות בעיניים וגורמת לפגיעה בראיה ואף לעיוורון. לפיכך, טבעית ההנחה שסוכרת גורמת גם לפגיעה באוזן הפנימית ולירידה בשמיעה. בספרות הרפואית היו דיווחים סותרים בנושא זה. מספר פרסומים (לדוגמא 22) מראים ממצאים פתולוגיים באוזן הפנימית של חולי סוכרת כמו סקלרוזיס של Internal auditory artery, התעבות קפילרות ב-Stria vascularis (אזור עשיר בכלי דם באוזן הפנימית), אטרופיה של ה-Spiral ganglion, ודמיאליניזציה של סעיפי עצב השמיעה. כמו כן תוארה פגיעה בתאי שיערה חיצוניים.

עבודות קליניות התמוכות בקשר בין סוכרת וירידה בשמיעה היו בעבר מעטות ובעלות היקף קטן (למשל^{24,25}); עבודה גדולה יותר מ-2008²⁶ בדקה ירידה תחושית עצבית בקרב מבוגרים חולי סוכרת לעומת מבוגרים ללא סוכרת. קשר זה היה מובהק גם לאחר שגורמי סיכון ותחלואה אחרים נלקחו בחשבון, בקבוצות גיל שונות ובמידה שונה של חשיפה לרעש. לעומת זאת Gates וחבריו²⁶ לא מצאו הבדל בין אוכלוסיה רגילה לחולי סוכרת מבחינת שמיעה (גיל ממוצע 73 שנה). Rigters וחבריה²⁷ מצאו באוכלוסית אנשים קשישים שלמרות שירידה בשמיעה נמצאת בקורלציה לסוכרת, עישון גיל ומין, במעקב של 4 שנים לא נמצא קשר בין הגורמים הללו לבין מידת ההתדרדרות בשמיעה, כך שברמה בסיסית נמוכה יותר של שמיעה היה קצב ההתדרדרות נמוך יותר.

במאמר שפורסם ב-2011²⁷ הגיעו המחקרים למסקנה ש-HDL נמוך, מחלת לב קורונרית, נויורופתיה היקפית ומצב כללי ירוד הם גורמי סיכון בחולים סוכרתיים הנמצאים בקורלציה עם פגיעה בשמיעה. מאידך, רמת ההיפרגלוקמיה, מספר השנים מאז האבחנה וסוג התרופות הגליקמיות לא נמצאו קשורות לאיבוד השמיעה.

בשנים האחרונות הודגם בצורה ברורה יותר שסוכרת כן פוגעת במערכת השמיעה. חשוכות במיוחד מספר עבודות מסוג מטא-אנליזה, שפורסמו בשנים האחרונות. Horikawa וחבריו הראו במטא-אנליזה שכיחות גבוהה יותר של ירידה בשמיעה בחולים סוכרתיים לעומת קבוצות ביקורת, ללא קשר לגיל²⁸. Akinpelu וחבריו הראו שבסוכרת מטיפוס II יש באופן משמעותי סטטיסטית יותר ירידה בשמיעה, במיוחד בתדירויות גבוהות, בהשוואה לנבדקים ללא סוכרת²⁹.

הממצאים בעבודות לעיל, מראים כי הפגיעה באוזן הפנימית בחולי סוכרת איננה קשה. בשנים אחרונות הודגם כי מידת הירידה בשמיעה קשורה בגיל מבוגר יותר של חולי סכרת, במשך זמן ארוך יותר ובחומרה של הסוכרת^{30,31}. בנוסף, מראות מספר עבודות שהפגיעה בסוכרת (מסוג 1) היא לא רק באוזן הפנימית אלא גם בסעיפי עצב השמיעה (כלומר Auditory neuropathy לדוגמה מקור 32). עבודה שפורסמה לאחרונה מצאה בילדים עם סוכרת מסוג 1 שהפגיעה בשמיעה הייתה מספיק משמעותית כדי לפגוע בתקשורת ובהישגים הלימודיים של אותם ילדים³³. לעומת זאת, במחקר אחר³⁴ מראה במטא אנליזה שקיימת אומנם קורלציה בין סוכרת מסוג 1 לבין סיכוי מוגבר לאיבוד שמיעה, אך מדובר בירידה קלה או אפילו תת קלינית בשמיעה.

מאז הופעת המהדורה הקודמת ב-2017 פורסמו מספר ניכר של עבודות התמוכות בקשר בין סוכרת לבין ירידה תחושית עצבית- בשמיעה עקב פגיעה באוזן הפנימית ו/או נויורופתיה (לדוגמה³⁵⁻³⁸). Yadav & Yadav³⁸ אף מצאו כי בחולי סוכרת יש סיכוי גבוה יותר לזנוק שמיעתי עקב חשיפה לרעש (כלומר יש סינרגיזם בין שני הגורמים).

לגבי איבוד שמיעה פתאומי (Sudden deafness), עד לאחרונה לא הייתה בספרות הוכחה לכך שחולי סוכרת סובלים מכך בשכיחות גבוהה יותר באוכלוסייה הכללית (למרות שחולי סוכרת עם איבוד שמיעה פתאומי הם בעלי סיכויים פחות טובים להחלמה), אולם ב-2012 פורסמה עבודה על מספר רב של חולים³⁹, שהראתה כי סוכרת כן כרוכה בסיכוי מוגבר להופעת איבוד שמיעה פתאומי, במיוחד בחולים עם מחלה קורונרית ורטינופתיה. הסיכון לאיבוד שמיעה היה בקורלציה עם חומרת הסוכרת. במאמר שפורסם לאחרונה עקבו המחקרים במשך 14 שנה אחרי קבוצה גדולה של חולי סוכרת ומצאו כי טיפול ב-Metformin הקטין בצורה משמעותית את הסיכוי לאיבוד שמיעה פתאומי⁴⁰.

יש לזכור כי בתסמונות גנטיות מסוימות (כמו Wolfram's syndrome) יש צרוף של סוכרת ופגיעה בשמיעה. לפיכך, יתכן כי גורמים גנטיים משותפים תורמים הן לסוכרת והן לירידה בשמיעה, אך דבר זה דורש מחקר נוסף.

לגבי איבר החישה של מערכת שווי המשקל אשר נמצא באוזן הפנימית: אין הוכחה ברורה בספרות לכך שהוא פגוע יותר בחולי סוכרת לעומת אנשים בריאים אם כי יש דיווחים לאחרונה על פגיעות תת-קליניות. מאידך, חולי סוכרת עלולים לסבול יותר מהפרעות של שווי משקל הנובעות מפגיעה במערכות חישה אחרות המשתתפות בתחושה התקינה של התמצאות במרחב: מערכת הראיה המערכת הפרופיוצפטית. מצב זה ניתן לאבחון על ידי מכשיר הבדוק את התפקוד המשולב של המערכות (פוסטורוגרפיה ממוחשבת), או ע"י בדיקות פשוטות יותר של היציבות^{41,42}. לאחרונה התפרסמה עבודה הסוקרת את כל הספרות שפורסמה בעניין הפגיעות הוטיבולריות בסוכרת מסוג 2⁴². למרות המספר הקטן בספרות של מאמרים בנושא זה, המסקנה של המחקרים היא ש-Benign paroxysmal positional vertigo (BPPV) ו-Meniere' disease מושפעים לרעה על ידי רמות גבוהות של סוכר ואינסולין בדם, אך גם לדעתם נדרשות עבודות פרוספקטיביות מבוקרות כדי להוכיח שאכן יש פגיעה פריפריית באיבר שווי המשקל אשר באוזן הפנימית.

1. Chandler JR: Malignant external Otitis and Osteomyelitis of the base of skull. *Amer. J Otol*, 1989; 10: 108.
2. Chandler JR: Pathogenesis and treatment of facial paralysis due to malignant external otitis. *Amer. Otol Rhino Laryngol* 1972;81: 648.
3. Hobson CE et al: Malignant otitis externa: Evolving pathogens and implications for diagnosis and treatment. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 2014;151:112.
4. Bovo R et al: Pseudomonas and Aspergillus interaction in malignant external otitis: risk of treatment failure. *Acta Otolaryngol Ital* 2012; 32:416.
5. Franco-Vidal V et al: Necrotizing external otitis: a report of 46 cases. *Otol Neurotol*. 2007; 28: 771.
6. Okpala NC et al: Radiological and radionuclide investigation of malignant otitis externa. *J Laryng. Otol* 2005; 119:71.
7. Lee JE et al: Prognostic value of extension patterns on follow-up MRI in patients with necrotizing otitis externa. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;137:688.
8. Morrison GA, Bailey CM: Relapsing malignant otitis externa, successfully treated with ciprofloxacin. *J Laryngol. Otol* 1988; 102:872.
9. Mahdyoun P et al: Necrotizing Otitis Externa: A Systemic Review. *Otol. Neurotol*. 2013;34:620.
10. Sharma S et al: Management of necrotizing otitis externa: Our experience with forty-three patients *J Int Adv Oto* 113:394, 2017
11. Cherko M et al: Diffusion weighted magnetic resonance imaging as a novel imaging modality in assessing treatment response in necrotizing otitis externa. *Otol Neurotol* 2016;37:704.
12. Mohammadi R et al: A successful treatment of rhinocerebral mucormycosis due to *Rhizopus oryzae*. *J Res Med Sci* 2014;19:72.
13. Bonifaz A et al: Mucormycosis in children: a study of 22 cases in Mexican hospitals *Mycoses* 57 Suppl 2014;3:79.
14. McLean FM et al: Perineural spread of rhinocerebral mucormycosis. *Amer. J Neuroradiology* 1996; 17: 114.
15. Skiada A et al: Diagnosis and treatment of mucormycosis in patients with hematological malignancies: guidelines from the 3rd European on infections in leukemia. *Haematologica* 2013;98:492.
16. Anaissie EJ, Shikhani AH: Rhinocerebral mucormycosis with internal carotid occlusion: report of two cases and review of the literature. *Laryngoscope* 1985; 95:1107.
17. Dhiwakar M et al: Improving outcomes in rhinocerebral mucormycosis - early diagnostic pointers and prognostic factors. *J Laryngol. Otol*. 2003; 117:861.
18. Turunc T et al: Eleven cases of mucormycosis with a typical clinical manifestation in diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 82:203.
19. Strasser MD et al: Rhinocerebral mucormycosis. Therapy with amphotericin B lipid complex. *Arch Intern-Med* 1996; 156: 337.
20. Ervens J et al: Successful isavuconazole salvage therapy in a patient with invasive mucormycosis *Infection* 2014;42:429.
21. Manesh A et al: Posaconazole: an emerging therapeutic option for invasive rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Mycoses*, July 2016
22. Makishima K, Tenaka K: Pathological changes in the inner ear and central auditory pathways in diabetics. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol*. 1971; 80: 218.
23. Kurien M et al: Hearing threshold in patients with diabetes mellitus. *J Laryngol* 1989; 103:164.
24. Dalton DS et al: Association of NIDDM and hearing loss. *Diabetes Care* 1998; 21: 1540.
25. Bainbridge KE et al: Diabetes and hearing impairment in the United States: Audiometric evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004. *Annals of Internal Medicine* 2008; 149: 1.
26. Gates GA et al: The relation of hearing in the elderly to the presence of cardiovascular disease and cardiovascular risk factors. *Arch. Otolaryngol. Head & Neck Surg*. 1993; 119: 156.
27. Rigtters SC et al: Progression of hearing loss in the aging population: Repeated auditory measurements in the Rotterdam Study *Audiology @ Neurootology* 2018; 23: 290
28. Bainbridge KE et al: Risk factors for hearing impairment among US Adults with diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 1540.
29. Horikawa C et al: Diabetes and risk of hearing impairment in adults: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:51.
30. Akinpelu OV et al: Is type 2 diabetes mellitus associated with alternations in hearing? A systemic review and meta-analysis. *The Laryngoscope* 2014;124:767.
31. Konrad-Martin D et al: Hearing impairment in relation to severity of diabetes in a veteran cohort. *Ear Hear* 2015;36:381.
32. Srinivas CV et al: Clinical study to evaluate the association between sensorineural hearing loss and diabetes mellitus in poorly controlled patients. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;68:191.
33. Rance G et al: Auditory neuropathy in individuals with type I diabetes. *J Neurol* 2014;261:1531.
34. Rance G et al: Functional hearing deficits in children with type I diabetes. *Diabet Med* 2016;33:1268.
35. Teng ZP et al: An association of type I diabetes mellitus with auditory dysfunction: A systemic review and meta-analysis. *Laryngoscope* October 2016
36. Kim MB et al: Diabetes mellitus and the incidence of hearing loss: a cohort study *International Journal of Epidemiology*, 2017, 46:717

37. Gupta S et al: Type 2 diabetes and the risk of incident hearing loss
Diabetologia 2019; 62:281
38. Yadav MK and Yadav KS: Etiology of noise-induced hearing loss (NIHL) and its symptomatic correlation with audiometry observations in type II diabetes *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2018; 70:137
39. Lin SW et al: Risk of developing sudden sensorineural hearing loss in diabetic patients: A population-based cohort study. *Otolol Neurootol* 2012;33:1482.
40. Chen HC et al: Metformin decreases the risk of sudden sensorineural hearing loss in patients with diabetes mellitus: A 14-year follow-up study. *Diab Vasc Dis Res* 2019 Feb (ahead of print)
41. Agrawal Y et al: Diabetes, vestibular dysfunction and falls: Analysis from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Otolol Neurootol* 2010;31:1445.
42. Gioacchini FM et al: Hyperglycemia and diabetes mellitus are related to vestibular organs dysfunction: truth or suggestion? A literature review
Acta Diabetologica 2018; 55:1201

חשוב לזכור - בעיות אף אוזן גרון בחולי סוכרת

Necrotizing (malignant) external otitis

1. מחלה אופיינית לחולי סוכרת ובאופן פוטנציאלי מסכנת חיים ולפיכך יש צורך בדרגה גבוהה של חשד כדי לא להחמיץ מתן טיפול מוקדם.
2. יש צורך בהכרה ובחירה נכונה של אמצעי ההדמיה של רפואה גרעינית, CT ו-MRI.
3. הטיפול במחלה כולל טיפול אנטיביוטי נגד החיידק המחולל, טיפול מקומי בטיפות וטיפול כירורגי לפי הצורך. הטיפול יכול להמשיך חודשים רבים, ויש לזכור כי הזיהום עלול לחזור גם ללא הפרשה מהאוזן.
4. חשוב מאוד: המחלה ניתנת למניעה! בחולים סוכרתיים יש להימנע מגורמי הסיכון (גרד באוזניים וחשיפה למים מזוהמים).

Rhinocerebralmucormycosis

1. השינויים המוקדמים ב-CT אינם ספציפיים ודומים לאלה של סינוסיטיס רגילה, כך שיש לסמוך על חשד קליני.
2. השינויים המוקדמים הם לעיתים ירידה בתחושה באף, ולאחר מכן התפתחות מהירה של רירית איסכמית, כהה, נקרוטית (קרוסטות שחורות).
3. אבחנה מהירה ומוקדמת, המבוססת על ביופסיה, צביעה ותרבית היא קריטית להתחלת הטיפול והצלחתו.
4. הטיפול הינו טיפול תרופתי נגד פטריות, כריתה כירורגית של רקמות נקרוטיות וטיפול במחלה היסודית.

Sensorineural hearing loss

1. הקשר בין ירידה בשמיעה לסוכרת היה זמן רב נושא שנוי במחלוקת בספרות, אך בשנים האחרונות, לאור הממצאים בעבודות רציניות, מתחזקת ההכרה כי סוכרת גורמת לפגיעה באיבר ובעצב השמיעה, אם כי לא במידה קשה.
2. הפגיעה באוזן הפנימית עומדת בקורלציה עם גיל החולה, משך מחלת הסוכרת, חומרתה וגורמי סיכון נוספים (כגון מחלות קרדיוסקולריות).
3. לגבי איבר שווי המשקל, יש רמזים בספרות שיש פגיעה בו בסוכרת, אך דרושות עבודות פרוספקטיביות מבוקרות כדי לקבוע האם הפגיעה היא משמעותית. הפרעות בשווי משקל קשורות בד"כ בפגיעה במערכות סנסוריות אחרות.
4. איבוד שמיעה פתאומי, כנראה, גם כן שכיח יותר בחולי סוכרת מאשר באוכלוסייה הכללית, וההחלמה אצלם היא פחות טובה. לאחרונה פורסם שטיפול קבוע במטפורמין הקטין בצורה משמעותית את הסיכוי לאיבוד שמיעה פתאומי בקבוצה גדולה של חולי סוכרת.

השפעת הסוכרת על בריאות הפה

ד"ר אורית אטינגר ברק

הטיפול בחלל הפה מהווה חלק בלתי נפרד מהטיפול בחולה הסוכרתי. מחלת הסוכרת מתבטאת בחלל הפה, משפיעה על הטיפול ברקמות הפה השונות (חניכיים, שיניים וריריות חלל הפה) ובכך פוגעת באיכות חייו של חולה הסוכרת, ומאידך מחלות חלל הפה עלולות לפגוע ביכולת לשמור על בקרה מטבולית נאותה. טיפול במחלות חלל הפה במתופא סוכרתי משפר את בריאות הפה, את בריאותו הכללית, ואת מצב רוחו של המטופל. לכן, חשוב לוודא שהצוות הרפואי המטפל בחולה הסוכרת מודע לחשיבות השמירה על בריאות חלל הפה. הדבר כרוך בתכנון ובטיפול מקיפים המחייבים שתוף פעולה בין הצוות הרפואי לצוות הדנטלי, במטרה לשפר את הטיפול במחלה ואת איכות חייו של המתופא. הטיפול המקיף בחולה הסוכרת כולל שיתוף פעולה של צוות טיפולי נרחב ושל המטופל עצמו. לכן הטמעת רופא השיניים המתאים בצוות הטיפולי והעלאת המודעות של המטופל לנושא הכרחיות לשיפור הטיפול במתופא ולשיפור לא רק בבריאות חלל הפה, אלא בבריאות הכללית של המטופל, כפי שיפורט בפרק זה.

מחלת החניכיים הינה מחלת חלל הפה העיקרית שנקשרה לסוכרת, אולם קיימים ביטויים נוספים לסוכרת בחלל הפה. פרק זה יציג את השפעת הסוכרת על חלל הפה והשפעת חלל הפה על איוון הסוכרת, וידון בדרכי הטיפול והמניעה המתאימות.

המחלות העיקריות בחלל הפה הנקשרות עם סוכרת כוללות:

- מחלת חניכיים.
- עששת צווארית.
- מחלות ריריות הפה ובעיקר ליכן פלנוס, לשון מחורצת וכיבים טראומטיים.
- תסמונת הפה השורף (Burning Mouth Syndrome).
- זיהומים בזני הפטריה Candida.
- פגיעה בהפרשת הרוק וקסרוסטומיה.
- שינויים בטעם והפרעות ניידוסנסוריות אחרות.
- פגיעה בבקיעת השיניים.
- Benign parotid hypertrophy.
- עיכוב בריפוי פצע ובהחלמה וזיהומים לאחר עקירה ופעולות כירורגיות.

מחלות זיהומיות ומחלות הקשורות למערכת החיסון מחלת החניכיים

מחלות החניכיים כוללות קבוצת מחלות חידקיות דלקתית (Gingival and Periodontal diseases) הפוגעת במנגנון התמיכה והאחיזה של השיניים וללא טיפול עלולה להוביל לאובדן שיניים. אחוז גבוה מהאוכלוסיה הבוגרת בישראל ובעולם סובל ממחלת חניכיים, ושכיחות המחלה גבוהה עוד יותר בחולי סוכרת. מחלת החניכיים והסוכרת קשורות זו בזו. מחלת החניכיים מוכרת כ"סיבוכן השישי" של סוכרת, בנוסף לחמשת הסיבוכים הקלאסיים. הסוכרת עלולה להחמיר את מחלת החניכיים ויתרה מכך, גם מחלת החניכיים, הדלקת הסיסטמית והזיהום הגלויים לה, עלולים להשפיע יחדיו לרעה על האיוון הגליקמי, דבר המקשה על השליטה במחלה. שיפור במחלת החניכיים ושיפור באיוון הגליקמי מובילים שניהם לשיפור באיכות החיים של חולה הסוכרת. השיפור מתבטא לא רק באורח ובאורך החיים אלא גם בעלויות הכלולות למערכת הבריאות ולחברה כולה. אבחון מוקדם יאפשר טיפול יעיל יותר ועשוי למנוע את התקדמות מחלת

החניכיים והשפעתה על האיזון הגליקמי במקביל. לכן חשוב להפנות לפרויודנט (מומחה לחניכיים) לשם אבחון והחלטה על הטיפול בהתאם.

במצב בריאות השן עגונה בעצם האלבאולרית (העצם המקיפה את שורש השן עד קרוב לצוואר השן) ומחוברת אליה באמצעות רקמה סיבית עדינה הנקראת הליגמנט הפרודונטלי. העצם האלבאולרית מכוסה ברקמת חניכיים דקה הבאה במגע עדין עם השן. בהצטברות רובד חיידקי (פלאק) סביב השן רקמת החניכיים מגיבה בתהליך דלקתי המערב הפרשת מתווכים דלקתיים בניסיון להתגבר על האתגר החיידקי. הדלקת עשויה להתבטא, בשלב זה, באודם ונפיחות של החניכיים וברגישות מוגברת לדימום במגע קל (כולל בעת צחצוח השיניים). ללא טיפול נאות, התהליך הדלקתי מתפשט, רקמת החניכיים נפרדת מהשן (כך שנוצר "כיס פרודונטלי"), הרובד החיידקי מתפשט עמוק יותר לאורך שורש השן ובמקביל העצם האלבאולרית מתחילה להיספג. כך נוצר, למעשה, "מעגל רשע" המגביר את עצמו. החיידקים משגשגים עוד ועוד ומגנים על עצמם באמצעות יצירת סביבה הנקראת "ביופילם". מערכת החיסון מנסה להתגבר על ההידום ומפרישה עוד ועוד מתווכים דלקתיים, שמצידם משיכים את תהליך ההרס של רקמת החניכיים והעצם. עם התקדמות התהליך הדלקתי מאבדת השן מיציבותה, מתנדרת, ובהמשך נושרת.

מחלת החניכיים על סוגיה הינה מחלה שכיחה ביותר. בארה"ב מוערך כי לפחות 50% מהאוכלוסיה ככל הגילאים סובלים ממחלת חניכיים בדרגה כלשהי¹ וכ-40% מהאוכלוסיה סובלים ממחלת חניכיים בינונית-חמורה המערבת אובדן תמיכה גרמית סביב השן, יציבות המשן ואובדן שיניים².

הקשר בין סוכרת למחלת חניכיים מבוסס היטב בספרות ומחקרים אפידמיולוגיים מצביעים על סיכון של פי 3 של חולי סוכרת לפתח מחלת חניכיים מתקדמת³. מרבית הספרות מתייחסת לסוכרת מסוג 2 אולם ישנן גם עדויות לקשר בין סוכרת מסוג 1 ומחלת חניכיים, וישנם מחקרים שלא מבהינים בין המצבים כלל בהקשר שלהם למחלת החניכיים. בחולי סוכרת נמצאה מחלת חניכיים בשכיחות, מידה, חומרה וקצב התקדמות גבוהים יותר⁴. הספרות מצביעה גם על יחס כמותי, כלומר ככל שהאיזון הגליקמי גרוע יותר, ההשפעה השלילית של הסוכרת על מחלת החניכיים גדולה יותר⁵. הספרות התומכת בקשר הביווגי בין סוכרת למחלת החניכיים מבוססת על כך שהסוכרת וההיפרגליקמיה המתמשכת מובילות לתגובה מוגברת של מערכת החיסון הדלקתית בתגובה לחיידקים, כך שהרקמות הפרודונטיות נהרסות מהר יותר ובחומרה רבה יותר.

מאידך, נמצא גם כי מחלת החניכיים מובילה לאיזון גליקמי פחות טוב בחולי סוכרת. הקשר נובע, כנראה, מאופיה החיידקי-דלקתי של מחלת החניכיים. החיידקים המשמעותיים במחלה הפרודונטית הינם אנאירובים גראם שליליים. במהלך המחלה הפרודונטית אפיתל הכיס עובר התכייבות ומהווה מוקד לגירוי סיסטמי ממקור החיידקים, תוצרי החיידקים ומתווכים דלקתיים המיוצרים במקום. המדיאטורים החשובים ביותר בהקשר זה הינם IL-1, IL-6, TNF- α המשחקים תפקיד מרכזי במחלה הפרודונטלית ובמקביל משפיעים על מטבוליזם השומן והגלוקוז ומהווים אנטגוניסטים לאינסולין⁶. עדות ישירה יותר להשפעת המחלות הפרודונטליות על האיזון הגליקמי מגיעה ממחקרים תצפיתיים ומחקרים התערבותיים בהם עקבו אחר בקרת הסוכרת אצל מטופלים שעברו טיפול חניכיים שמרני (לא כירורגי). מרבית המחקרים מצביעים על שיפור באיזון הגליקמי וברמות HbA1c בעקבות הטיפול במחלת החניכיים⁷. הברל מהותי בין המחקרים השונים הינו השימוש או חוסר השימוש באנטיביוטיקה סיסטמית, במקביל או כחלק מהטיפול במחלת החניכיים. למרות שמרבית המחקרים בנושא תומכים בשימוש באנטיביוטיקה, גם מחקרים שלא ערכו אנטיביוטיקה סיסטמית הצביעו על הטבה באיזון הסוכרת בעקבות טיפול במחלת החניכיים⁸. נושא הצורך בשילוב אנטיביוטיקה עם טיפול החניכיים יורחב בסעיף "הטיפול בחלל הפה של חולה הסוכרת".

עדות נוספת התומכת בהשפעת מחלה פרודונטלית חמורה על סיכון מוגבר לאיזון גליקמי ירוד מגיעה ממחקרים אפידמיולוגיים אורכיים העוקבים אחר אינדיאנים משבט Pima באריזונה, ארצות הברית⁹. מתרפאים המראים איזון גליקמי טוב עד בינוני ואובחנו כסובלים ממחלה פרודונטלית בעת הבדיקה הראשונית, היו בסיכון גדול פי 6 לאיזון גליקמי גרוע במעקב לאחר שנתיים לעומת אלה שבבדיקה הראשונית לא סבלו ממחלת חניכיים¹⁰. באופן ישיר יותר, שני מחקרים העוקבים אחר קהילת האינדיאנים מנהר ה-Gila הצביעו על קשר בחולי הסוכרת בין מחלה פרודונטלית מתקדמת לתחלואה לבבית-כלייתית¹¹, לנפרופתיה גלויה (Overt) ול-End stage renal disease¹² גם לאחר התאמה לגורמי סיכון אחרים המשותפים למחלות. ממחקרי סקירה שיטתית (Systematic review) עולה, שטיפול לא כירורגי פרודונטלי

הכולל/שאינו כולל תוספת אנטיביוטיקה הוביל להורדה ממוצעת של ערכי HbA1c של 0.4% לאחר 3-4 חודשים (יחסית ללא מטופלים)^{14,15}. כל ירידה של 1% ב-HbA1c מובילה לירידה של 35% בסיבוכים מיקרוסקולריים של סוכרת. ירידה שכזו עשויה להוריד את הסיכון במוות הקשור בסוכרת ב-21%. נתונים אלו מדגישים את חשיבות השמירה על בריאות החניכיים והטיפול בהן.

עששת

מחלת העששת הינה מחלה זיהומית כרונית שכיחה, שגורמת להרס הרקמות הקשות של השן. ללא טיפול, עששת עלולה להוביל לכאב, זיהום ואובדן שיניים עד לחוסר שיניים מוחלט. המחלה נגרמת על ידי חיידקים שנמצאים ברובד המצטבר על פני השיניים, ומפרקים את הסוכרים מהמוזן לחומצות הגורמות לפגיעה בחומר השן. בשלב ראשון התהליך הפיך, אולם כאשר תכיפות ומשך התקפות החומצה עולות על יכולת הגוף לננות מחדש את זוגית השן (אמאיל) נוצר הפגם העששתי. עששת מושפעת מאופי התזונה, צריכת סוכרים ומוזנות חומציים המעודדים יצירת PH חומצי בחלל הפה וברובד החיידקי וגורמים לעששת. העששת פוגעת באיכות חייו של המטופל ובתזונתו ואף עלולה להשפיע על ידי כך על האיזון הגליקמי. מחלת החניכיים ויובש הפה המתבטאים אצל חולי סוכרת חושפים את המטופלים להתפתחות עששת, ואכן שיעור עששת שורשית המופיעה על שורשי שן חושפים גבוה יותר אצל חולי סוכרת יחסית לבריאים. נראה ששיעור העששת הכותרתית נמצא ביחס בר השוואה בין חולי סוכרת ובריאים¹⁶, אולם הספרות בנושא חלוקה. כיוון שהעששת הינה מחלה זיהומית, ברומה למחלה הפריודונטלית, היא ניתנת למניעה וקיימת חשיבות לאבחון המוקדם. לכן, חשוב להפנות את המתרפא לרופא השיניים או למומחה לרפואת הפה לבדיקה ולאבחון מתאימים לנוכחות עששת גם בהעדר תלונות בנושא ולטיפול מתאים, שיכול אף להיות מניעתי, בהתאם למצב.

נגעים ומחלות ברירות חלל הפה

סוכרת קשורה להתפתחות נגעים ברקמות חלל הפה הרכות. למרות שקיים חוסר אחידות בדיווח נגעים אלו¹⁵, קיימים דיווחים לשכיחות גבוהה יותר של לשון מחורצת, פיברומה כתוצאה מגירוי, כיבים טראומטיים, ליכץ פלנוס ואפטות נשנות^{17,18,19}. הנגעים יכולים להיות קשורים לדיכוי חיסון כרוני, עיכוב בריפוי ו/או מיעוט בהפרשת הרוק. במקרים אלו חשוב לתאם בין הרופאים המטפלים לרופאי השיניים והמומחים המתאימים ברפואת הפה.

קנדידאסיס בחלל הפה

זיהומים פטרייתיים בחלל הפה ובעיקר קנדידאסיס (בזני *Candida albican*) מופיעים בשכיחות גבוהה יחסית בחולי סוכרת¹⁰.

ישנה חשיבות לאבחון מוקדם, כיוון שאבחון זיהומי קנדידה בעודם שטחיים מאפשר במרבית המקרים טיפול מקומי. במקרה בו קיים חשש לזיהום פטרייתי, חשוב להפנות למומחה המתאים (מומחה לרפואת הפה) לטיפול הולם²¹. דיכוי מערכת החיסון ומיעוט רוק תורמים להתפתחות הקנדידאסיס בחלל הפה אצל חולי הסוכרת. התסמינים של קנדידאסיס בחלל הפה הינם בד"כ "תחושת צמר גפן" בפה, אובדן חוש הטעם ופעמים רבות כאב באכילה ובבלעיה. מתרפאים רבים הינם א-סימפטומטיים, בעוד שמתרפאים המרכיבים תותבות יסבלו במקרים רבים מכאב בעת השימוש בתותבת. בהקשר לקנדידה יש לזכור, שלתותבות תפקיד מכריע בהתפתחות הקנדידה, ולכן יש לתת תשומת לב מיוחדת לחולי סוכרת המשתמשים בשיניים תותבות.

אבחון: קנדידאסיס נחשדת במקרים רבים עקב הופעת פלאקים לבנים על ריריות הפה והחיך או בית הבליעה. תחת תותבות קנדידאסיס תתבטא לרוב באריטמה (אודם) ללא פלאקים. האבחנה נתמכת במרבית המקרים בבדיקה מעברתית לדגימה הנלקחת ע"י מגרד לשון.

טיפול: במקרים של קנדידאסיס קלה, מומלץ טיפול מקומי, שיכלול בדרך כלל לכסנויות^{22,23}. במקרים של קנדידאסיס חמורה או מחלות נשנות, יתכן טיפול מקומי משולב עם סיסטמי^{24,25}. הטיפול עצמו יקבע בהתאם למצב הסיסטמי ואופי הקנדידאסיס על ידי רופא מומחה לרפואת הפה.

השפעות נוירופתיה בחלל הפה

Burning mouth syndrome

תלונה שכיחה אצל חולי סוכרת הינה צריכה בחלל הפה. Burning mouth syndrome הינו מצב המאופיין בתחושת צריכה בפה ובעיקר במוקוזה האורלית, ללא כל גורם ממקור רפואי או ממקור שיני הניתנים לאבחון. הטיפול בתסמונת הפה השורף כולל שיתוף פעולה רב תחומי, לשיפור איכות חייו של המטופל.

הקריטריונים לאבחון כוללים: כאב יום-יומי בחלל הפה הנמשך במהלך רוב שעות היום, ריריות הפה נראות תקינות וכל גורם סיסטמי או מקומי נשללו. שכיחות התופעה לא ידועה.

הטיפול ב-Burning mouth syndrome: הטיפול מבוסס ברובו על דיווחים אנקדוטליים וניירות עמדה, ובד"כ כולל טיפול תומך להקלה על התסמינים. Tricyclic antidepressants (קלונאזפם או גאבאפנטין) עשויים להיות מועילים, למרות שהספרות בנושא מועטה. סקירת ספרות סיסטמטית איתרה 9 מחקרים שהראו שיפור בתסמינים יחסית לפלסבו^{27,26}. הטיפול בקנביטואידים הוצע גם הוא להקלה על התסמינים בהיותו אנלגטי (לסקירה בנושא)²⁸. אין הנחיות ברורות לטיפול במקרים של Burning mouth syndrome, והטיפול יקבע בהתאם למצב על ידי רופא מומחה לרפואת הפה.

פגיעה בחוש הטעם

חוש הטעם יכול להיות מושפע מנוירופתיה. פגיעה תחושתית שכזו עלולה לפגוע ביכולת לשמור על דיאטה מאוזנת ובכך להשפיע על הבקרה הגליקמית. פגיעה בחוש הטעם עלולה להוביל גם להשמנת יתר (Obesity) אצל חולי הסוכרת²⁹.

בעיות הקשורות בפגיעה בתפקוד הרוק

תפקוד רוק תקין הכרחי לשמירה על בריאות הפה והבריאות הכללית³⁰. הרוק חשוב ללעיסה, בליעה, עיכול, טעם, דיבור ולשלמות ותפקוד רקמות הפה.

תחושת יובש ו-Xerostomia

Xerostomia הינה מצב של יובש קיצוני בחלל הפה. תחושת היובש הינה סובייקטיבית, ולכן הכרחית גישה כללית על מנת לאתר את מקור הבעיה והאם מדובר בפגיעה בתפקוד בלוטות הרוק. תחושת היובש יכולה לנבוע מתחושת צמא (שהינה תופעה ידועה אצל חולי סוכרת), מפגיעה תחושתית, מהתייבשות או מחוסר מספק בנוזלים, ממייעוט רוק או מפגיעה בהרכב הרוק. Benign Parotitis Hypertrophy שכיחה יותר בחולי סוכרת מבוגרים יחסית לבריאים וקשורה במקרים רבים למיעוט רוק ויובש קיצוני. מגוון תרופות פוגע גם הוא בהפרשת הרוק (כמות והרכב) כתופעת לוואי. יובש בחלל הפה פוגע לא רק באיכות חיי המטופל, אלא גם מעלה את הסיכון לתופעות אחרות שסוכמו להלן, ובהן קנדידיאסיס.

הטיפול בתחושת היובש וב-Xerostomia הינו תומך ונועד להקל על התסמינים, לשמור על שלמות ריריות חלל הפה ולשפר את תפקוד הרוק. אם התופעה קשורה בטיפול תרופתי יש לשקול שינויים בסוג הטיפול הניתן או באופן הנטילה. במקביל יש להנחות את המטופלים להמנע ממזון יבש, חומצי וחרירי, צריכת משקאות אלכוהוליים ומעישון. גומי לעיסה ללא סוכר ולכסנויות מעורדים הפרשת רוק ועשויים להקל על תחושת היובש, ובמקביל קיימים נוזלי שטיפת יעודיים (ללא אלכוהול) להקלה על התסמינים הקשורים ביובש. יש דיווחים על תועלת של תחליפי רוק הפעילים חיסונית בהורדת תחלואה בחלל הפה אצל חולי סוכרת³¹.

תחושת היובש, בין אם אובייקטיבית ונובעת ממייעוט רוק או הרכבו ובין אם סובייקטיבית, פוגעת באיכות חיי המתרפא ובבריאות חלל הפה. לכן יש חשיבות רבה לשיתוף פעולה בין הצוות המטפל בסוכרת לבין רופא השיניים, ובהתאם לצורך, גם בין תחומי ההתמחויות הרלוונטיות ברפואת שיניים (פרודונט, מומחה לרפואת הפה וכו').

שתלים דנטלים בחולי סוכרת

כפי שתואר, מחלת הסוכרת מחמירה את מחלות החניכיים ובכך גורמת ליותר אובדן שיניים בחולים. ההשפעה המצטברת משמעותית בעיקר באוכלוסייה המבוגרת יותר. כתוצאה מכך, אחת התופעות הנלוות לסוכרת עלולה להיות ירידה באיכות חייו של המתרפא עקב אובדן שיניים ומערכת לעיסה שאינה מתפקדת³². השלכה נוספת של אובדן שיניים הינה פגיעה באיכות התזונה, שעלולה כשלעצמה להוביל לפגיעה בבקרת הסוכרת ולפגיעה בבריאות הכללית¹⁶. קיימת, על כן,

חשיבות עליונה לשיקום מערכת הלעיסה בחולי סוכרת שאיבדו את שיניהם, באופן חלקי או מלא. שתלים דנטלים הינם ברגים העשויים מחומר אינרטי (בדרך כלל טיטניום) המוחדרים לעצם הלסתות בתהליך כירורגי ואחוזים בה. בשלב השני, ניתן לשקם את המשנן החסר בעזרת בניית כתרים על גבי הברגים הללו. בחולה סוכרתי, בנוסף לשיקולים האחרים הנלקחים בחשבון לצורך ביצוע שתלים דנטלים גם אצל המתרפא הבריא מחוסר השיניים, האיזון הגליקמי נלקח אף הוא בחשבון. הסוכרת נחשבת קונטרה-אינדיקציה יחסית בלבד לביצוע שתלים דנטלים, כחלות בבקרה הגליקמית ובגורמים נוספים. הספרות אינה חד משמעית בהוכחת הקשר בין כשלון שתלים דנטלים לחוסר בקרה גליקמית נאותה. חשוב, ששתלים דנטלים בחולה הסוכרת יבוצעו תוך שיתוף פעולה מלא בין הרופא המשתיל (שהינו רופא שיניים מומחה לפרודונטיה או לכירורגיה פה ולסתות) לבין הרופא המטפל, האחראי על איזון הסוכרת והבקרה הגליקמית. הצורך במתן כסוי אנטיביוטי במקביל לביצוע שתלים דנטלים אצל חולי סוכרת אינו ברור, ונתון להחלטת הצוות הרפואי והרופא המטפל בהתאם למצב האיזון של המטופל ורגישותו לזיהום. אנטיביוטיקה לא ניתנת כשיגרה במקביל לביצוע שתלים דנטלים, למעט מקרים מסוימים הכוללים בעיקר תוספות עצם וחומרים זרים.

הטיפול בחלל הפה של חולה הסוכרת

תכנון הטיפול בחלל הפה אצל חולה הסוכרת דורש שיתוף פעולה מלא בין הרופא המטפל – רופא השיניים המטפל (או המומחה המתאים ברפואת שיניים כתלות בבעיה) – והמתרפא עצמו. בבסיס הטיפול במחלות חלל הפה ממקור זיהומי (עששת, מחלת חניכיים, זיהום פטרייתי) ישנה חשיבות גדולה לשיתוף הפעולה של המתרפא בשמירה על גדות פה טובה הכוללת צחצוח נכון ושימוש באבזורים נוספים בין-שיניים, הכוללים בדרך כלל חוט, קיסס או מברשת בין-שינית בהתאם למצב ולהנחיות רופא השיניים המטפל ו/או השיננית מאפשרת טיפול יעיל במחלות ומקטינה את הסיכון לחזרתן. גדות פה נאותה חשובה גם למניעת מחלת חניכיים עוד בטרם התפתחה. עקב הסיכון המוגבר וחשיבות האבחון המוקדם, יש לערוך בדיקה מקיפה לחלל הפה לכל מתרפא סוכרתי. בדיקה זו תיערך על ידי רופא השיניים או על-ידי מומחה ברפואת הפה, שיפנו למומחים המתאימים, בהתאם לצורך. כיוון שהמודעות לתחלואות חלל הפה הקשורה למחלת הסוכרת בדרך כלל נמוכה ביותר³³, יש חשיבות גבוהה לבדיקת חלל הפה לכל מתרפא סוכרתי, גם אם לא מתלונן על תחלואה כלשהי בחלל הפה. מחלת החניכיים דורשת אבחון נכון וטיפול מקצועי, ולכן במקביל לבדיקת חלל הפה מומלץ לערוך בדיקה מקיפה לחניכיים על ידי מומחה למחלות חניכיים (פרודונט). הטיפול במחלת החניכיים עשוי למנוע את התקדמות המחלה ואובדן שיניים ואף תורם לשיפור הבקרה הגליקמית והסוכרת, ולא יכוח חייו של המטופל³⁴. הטיפול הראשוני במחלת החניכיים זהה לטיפול הניתן למחלת חניכיים במתרפא שאינו סובל מסוכרת וכולל בתחילה סילוק מכני של הגורמים האחראים למחלה, הדיינו הרובד החידיקי, המשקעים והאבנית. לשם כך, מבוצעים סילוק אבנית והקצעת שורשים (סילוק המשקעים והאבנית מפני שטח השורש) והסרת גורמים מקומיים העלולים להקשות על בקרת הרובד. מרכיב בסיסי וחשוב בטיפול הינו, כאמור, שיתוף הפעולה של המתרפא, שהכרחי להצלחת הטיפול. לעתים קיים צורך לערב עקירות לשיניים אבודות. במקרים רבים וכתלות בריפוי לאחר הטיפול הראשוני, קיים צורך בהתערבות נוספת, במרבית המקרים כירורגית, לאחר הטיפול הראשוני. בסיום הטיפול יש צורך במעקב ותחזוקה שוטפים, בד"כ מדי שלושה חודשים, לשמירה על עומס זיהומי מינימלי בחלל הפה.

נזלי שטיפה אינם מומלצים כשיגרה בטיפול במחלה הפרודונטלית. שטיפה ניתנת רק במקרה של צורך בהקטנת העומס הזיהומי, או לצורך חיטוי למניעת זיהומים במקרים ספציפיים ביותר. חשוב לציין כי שטיפת פה אינה מהווה כלל טיפול במחלת החניכיים, גם אם היא מביאה להקלה בתסמיני המחלה.

במקרה של מחלת חניכיים אצל מתרפא בריא סיסטמית, אנטיביוטיקה לטיפול במחלת חניכיים ניתנת באופן נדיר, למחלות חניכיים ברורות ומסוימות מאוד. אצל חולה סוכרתי, הספרות חלוקה אם ישנה תועלת נוספת לבקרת הסוכרת במתן אנטיביוטיקה סיסטמית, במקביל לטיפול הפרודונטלי.

לגבי הצורך במתן אנטיביוטיקה מניעתית על מנת למנוע זיהום סיסטמי בביצוע טיפולים פולשניים בחלל הפה, ובעיקר טיפולי חניכיים המערבים רקמה מזוהמת בחיידקים מראש, אין ספרות מספקת. ההחלטה תתקבל על ידי הרופא המטפל בסוכרת בהתאם לבקרה הגליקמית ולמידת החשיפה הצפויה של המתרפא לזיהום. במקרה של סוכרת מאוזנת, אין צורך במתן כסוי אנטיביוטי במקביל לטיפול בחלל הפה, למעט מקרים יחודיים בהם האנטיביוטיקה מהווה חלק מהטיפול בפתולוגיה עצמה בחלל הפה.

סכימה טיפולית – סיכום

ברדיקת חלל הפה אצל חולה הסוכרת מהווה בדיקה הכרחית ושגרתית כחלק מהאבחון והטיפול בסוכרת. בכל מקרה של אבחנה ראשונית לחולה סוכרתי יש להפנתו לביצוע בדיקה מקיפה של חלל הפה. הצוות הדנטלי יכלול בעיקר:

צוות ראשוני – יש צורך בבדיקת חלל הפה של חולי הסוכרת על ידי צוות הכולל:

- רופא שיניים, במקרים של סוכרת מאוזנת כשהעומס הזיהומי מינימלי.
- מומחה לרפואת הפה (לבדיקת חלל הפה, הרידיות והשיניים): במרבית המקרים של חולי סוכרת מומלצת בדיקה ראשונית אצל מומחה לרפואת הפה.
- מומחה לפריודונטיה (לצורך בדיקת חניכיים מקיפה).

צוות שניוני (הפניה מהצוות הראשוני):

- שיננית (לצורך תחזוקה, הדרכה ושמידה על גדות הפה).
 - מומחה לשיקום הפה במקרים בהם ישנו צורך בשיקום נרחב.
 - מומחה בכירורגית פה ולסתות בהתאם לצורך.
 - מומחה לאנדודונטיה (טיפול שורש) בהתאם לצורך.
 - במקרים בהם המטופל הינו ילד, הטיפול יתחיל אצל מומחה לפריודונטיה (רפואת שיניים לילדים), אשר יפנה בהתאם לצורך למומחים אחרים.
 - שיגרת הטיפוליים, המעקבים והתחזוקות תיקבע על ידי המומחים הללו בהתאם למצבו הסיסטמי של המטופל ובהתאם לממצאים בחלל הפה, ובשיתוף פעולה עם הרופא המטפל.
- לאחר הטיפול הראשוני, תתקיים שגרת תחזוקות ומעקבים אצל הפריודנט מדי שלושה חודשים לכל היותר (או לעתים תכופות יותר), במקרה של חולה סוכרת שאינו מאוזן. במקרה של חולה מאוזן תכיפות המעקבים תיקבע בהתאם למצב החניכיים וחלל הפה ותתקיים אחת לחצי שנה לכל הפחות, בכל מקרה.
- אם קיים דיווח על כאב או חוסר נוחות מצד המתרפא יש להפנתו למומחה המתאים (מומחה לרפואת הפה ו/או פריודונט) ללא קשר לשגרת התחזוקות הנ"ל.

DMD, MSc, PhD Senior lecturer in Periodontics Melbourne Dental School, פריודונטי, ברק, פריודונטי, The University of Melbourne, Australia

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. Albandar JM, Kingman A. Gingival recession, gingival bleeding, and dental calculus in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. J Periodontol 1999; 70: 30-43.
2. Eke PI, Dye BA, Wei L, Thornton-Evans GO, Genco RJ. Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: 2009 and 2010. J Dent Res 2012; 91: 914-920.
3. Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. Period 2000 2007; 44: 127-153.
4. Taylor GW. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. Ann Periodontol 2001; 6: 99-112.
5. Khanuja PK, Narula SC, Rajput R, Sharma RK, Tewari S. Association of periodontal disease with glycemic control in patients with type 2 diabetes in Indian population. Front Med 2017; Jan 3. doi: 10.1007/s11684-016-0484-5. [Epub ahead of print]
6. Grossi SG, Genco RJ. Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. Ann Periodontol 1998; 3: 51-61.
7. Taylor GW, Borgnakke WS. Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications. Oral Dis 2008; 14: 191-203.
8. Kiran M, Arpak N, Unsal E, Erdogan MF. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. J Clin Periodontol 2005; 32: 266-272.
9. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, et al. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Periodontol 1996; 67: 1085-1093.
10. Genuth S, Eastman R, Kahn R, et al. Implications of the United Kingdom prospective diabetes study. Diabetes Care 2003; 26 Suppl 1: S28-32.
11. Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, et al. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. Diabetes Care 2005; 28: 27-32.
12. Shultis WA, Weil EJ, Looker HC, et al. Effect of periodontitis on overt nephropathy and end-stage renal disease in type 2 diabetes. Diabetes Care 2007; 30: 306-311.

13. Simpson TC, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Mills EJ. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 ;12:CD004714.
14. Teeuw WJ, Gerdes VE, Loos BG. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2010 ;33:421-427. Review.
15. Stratton IM1, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321:405-412.
16. MeurmanJH, Collin HL, Niskanen L, et al. Saliva in non-insulin-dependent diabetic patients and control subjects: The role of the autonomic nervous system. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 86: 69-76.
17. Guggenheimer J, Moore PA, Rossie K, Myers D, Mongelluzzo MB, Block HM, Weyant R, Orchard T. Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies. I. Prevalence and characteristics of non-candidal lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89:563-569.
18. Petrou-Amerikanou C1, Markopoulos AK, Belazi M, Karamitsos D, Papanayotou P. Prevalence of oral lichen planus in diabetes mellitus according to the type of diabetes. *Oral Dis* 1998;4:37-40.
19. Lorini R, Scaramuzza A, Vitali L, d'Annunzio G, Avanzini MA, De Giacomo C, Severi F. Clinical aspects of coeliac disease in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996; 9 Suppl :101-111. Review
20. Guggenheimer J, Moore PA, Rossie K, Myers D, Mongelluzzo MB, Block HM, Weyant R, Orchard T. Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies: II. Prevalence and characteristics of Candida and Candidal lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000; 89:570-576.
21. Manfredi M, McCullough MJ, Al-Karaawi ZM, Hurel SJ, Porter SR. The isolation, identification and molecular analysis of Candida spp. isolated from the oral cavities of patients with diabetes mellitus. *Oral Microbiol Immunol* 2002; 17: 181-185.
22. Pons V, Greenspan D, Lozada-Nur F, McPhail L., Gallant JE, Tunkel A., Johnson CC, McCarty J, Panzer H, Levenstein M, et al. Oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS: randomized comparison of fluconazole versus nystatin oral suspensions. *Clin Infect Dis* 1997;24:1204-1207.
23. Pons V, Greenspan D, Debruin M. Therapy for oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients: a randomized, prospective multicenter study of oral fluconazole versus clotrimazole troches. The Multicenter Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993;6:1311-1316.
24. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr., Calandra TF, Edwards JE Jr., Filler SG, Fisher JF, Kullberg BJ, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-535.
25. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, and Masur H. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2009;58:1-207; quiz CE201-204.
26. Zakrzewska JM, Forssell H, Glenny AM. Interventions for the treatment of burning mouth syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD002779.
27. Garza I. Central craniofacial pain. Up To Date Topic 3324 Version 3.0
28. McDonough P1, McKenna JP1, McCreary C1, Downer EJ2. Neuropathic orofacial pain: cannabinoids as a therapeutic avenue. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014 Aug 20. pii: S1357-2725(14)00258-1. doi: 10.1016/j.biocel.2014.08.007. [Epub ahead of print]
29. Stolbová K1, Hahn A, Benes B, Anđel M, Treslová L. Gustometry of diabetes mellitus patients and obese patients. *Int Tinnitus J*. 1999;5:135-140.
30. Furuta M, Yamashita Y. Oral Health and Swallowing Problems. *Curr Phys Med Rehabil Rep*. 2013;1:216-222
31. Montaldo L1, Montaldo P, Papa A, Caramico N, Toro G. Effects of saliva substitutes on oral status in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2010;27:1280-1283.
32. McGrath C, Bedi R. Can dentures improve the quality of life of those who have experienced considerable tooth loss? *J Dent* 2001; 29: 243-246.
33. Parakh MK, Kasi A, Ayappan V, Prabhu S. Knowledge and Awareness of Oral Manifestations of Diabetes Mellitus and Oral Health Assessment among Diabetes Mellitus Patients- A Cross Sectional Study. *Curr Diabetes Rev*; 2019 May 2. doi: 10.2174/1573399815666190502112603. [Epub ahead of print]
34. Cervino G, Terranova A, Briguglio F, et al., "Diabetes: Oral Health Related Quality of Life and Oral Alterations," *BioMed Research International*, vol. 2019, Article ID 5907195, 14 pages, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/5907195>.

חשוב לזכור - השפעת הסוכרת על בריאות הפה

1. חולי סוכרת חשופים למחלות שונות בחלל הפה ולכן חשוב לכלול בדיקה נאותה של חלל הפה עם דגש על החניכיים כחלק מתכנון הטיפול הכוללני בחולה הסוכרתי.
2. מחלת חניכיים הינה מחלה זיהומית המערבת את מנגנון התמיכה של השיניים ועלולה להביא לנשירתן בחוסר טיפול. מחלת חניכיים מהווה את אחד הסיבוכים השכיחים של סוכרת.
3. סוכרת על סוגיה קשורה לעלייה בשכיחות ובהתקדמות מחלת חניכיים, בפרט במקרים בהם קיימת בקרה גליקמית ירודה. מחלת החניכיים שכיחה מאוד באוכלוסייה הכללית, ויותר בחולי הסוכרת.
4. מחלת החניכיים עלולה להביא לעלייה בסיבוכי הסוכרת ולקושי באיזון הסוכרת, בהיותה מוקד חיידקי דלקתי:
5. טיפול במחלת החניכיים עשוי לעזור באיזון הבקרה הגליקמית ובשיפור סיבוכי סוכרת, ומכאן החשיבות המוגברת של הטיפול במחלת החניכיים, מעבר לחשיבות הטיפול בשיניים לשמירת המשן, לאיכות חיי המתרפא, ואף למצב רוחו.
6. לא ברור אם קיים צורך במתן אנטיביוטיקה במקביל לטיפול במחלת החניכיים לצורך שיפור הבקרה הגליקמית. אנטיביוטיקה מניעתית להקטנת העומס הזיהומי תינתן על פי שיקולי הרופא המטפל בסוכרת עצמה ובהתאם לסיכון לזיהום.
7. בחולה סוכרת עם בקרה גליקמית מאוזנת, מחלת החניכיים תטופל באופן זהה לחולה לא סוכרתי, דהיינו טיולוק גורמים מקומיים והקפדה על בקרת הרובד, וטיפול נוסף בהתאם לצורך.
8. מחלות אחרות בחלל הפה כוללות בעיקר עששת צווארית, מיעוט רוק, תסמונת הפה השורף וקנדידיאסיס. מצבים אלה דורשים אבחנה וטיפול כחלק משיפור איכות חיי המתרפא הסוכרתי:
9. תפקידו של החולה הסוכרתי בשמירה על בריאות חלל הפה משמעותי ביותר. הקפדה על בקרת רובד נאותה ותחזוקה מדי שלושה-שישה חודשים כתלות באיזון הסוכרת ובאיזון המחלה הפריודונטית הכרחיות להצלחת הטיפול.
10. הצוות הטיפולי כולל את הרופא המטפל בסוכרת (רופא משפחה/אנדוקרינולוג), הפריודונט (כשקיימת מחלה בחניכיים) ואת המומחה לרפואת הפה (במקרים בהם קיימת מחלת חלל פה אחרת). בכל מקרה יש להפנות חולה סוכרתי לרופאים הללו לביצוע בדיקה מלאה של חלל הפה והחניכיים ולקבלת אבחנות נאותות ותוכנית טיפול הכוללת גם שגרת מעקבים ותחזוקות, בהתאם למצבו הבריאותי ולמצב חלל הפה והחניכיים של המתרפא.

הטיפול במחלות לב בחולה הסוכרת

ד"ר יואב ארנסון, פרופ' מוריס מוסרי

למחלת הסוכרת השפעה ייחודית על הלב והעורקים הכליליים. לחולים עם סוכרת מסוג 2 יש סיכון גבוה בהרבה לפתח מחלת לב כלילית בהשוואה לאוכלוסייה הכללית. בפרק זה נדון בקשר בין סוכרת והטיפול בה ובין מחלת לב כלילית, אי ספיקת לב וקרדיומיופתיה סוכרתית.

מחלה כלילית בחולי סוכרת

איוון גורמי סיכון קרדיו-מטבוליים בחולי סוכרת הוביל לירידה בתמותה הכוללת (כ-50%) ובתמותה מסיבות לבביות (כ-60%) לעומת שיעורי התמותה לפני 30 שנה¹. למרות זאת, לחולי סוכרת יש עדיין סיכון מוגבר פי 2-4 ללקות במחלת לב כלילית.

סוכרת מסוג 2 מאופיינת בתקופה ממושכת של עמידות יחסית לאינסולין, היפראינסולנימיה תגובתית ועלייה הדרגתית ברמות סוכר בפלסמה, המובילים במקרים רבים בפגיעה וסקולרית עוד טרם אבחון הסוכרת. התפתחות מחלה טרשתית בחולי סוכרת היא תהליך פרוגרסיבי המאופיין ע"י פגיעה מוקדמת בתפקוד תאי האנדותרל, תהליך דלקתי בדפנות כלי הדם המוביל לגיוס מונוציטים וליצירת תאי קצף ובהמשך להסננה שומנית. ההסננה השומנית הופכת במשך השנים לרבדים טרשתיים. בחולי סוכרת הרובד הטרשתי מאופיין בריכוז ליפידים גבוה יותר, הסננה דלקתית מרובה יותר, ויותר קרישים בהשוואה לרובד בחולים ללא סוכרת. תהליכים אלה יכולים להתחיל שנים לפני גילוי סוכרת קלינית. בנוכחות דלקת מקומית הקליפה המכסה את הרובד הטרשתי יכולה לעבור איכול והידקות ולבסוף להיקרע ולאפשר יציאה של תוכן שומני מדופן העורק אל חלל העורק המשרה יצירת חסימה טרומבוטית בכלי הדם.

בחולי סוכרת, בנוסף לתהליך הטרשתי המואץ יש גם הפרעות קרישה ופגיעה בתפקוד טסיות. רמות האינסולין המוגברות וההיפרגליקמיה גורמות להשפעה פרו-טרומבוטית הנובעת מרמות מוגברות של Plasminogen Activator Inhibitor - 1 (PAI-1), פקטור VII, פקטור XII ופיברינוגן, ורמות מופחתות של tissue Plasminogen Activator (tPA)². הפגיעה בתפקוד הטסיות נובעת ממספר גורמים ובהם פגיעה במעטפת הטסית בשל היפרגליקמיה ושינויים במטבוליזם הסיידן המובילים לעלייה בהפרשת פקטורים פרו-אגרגנטים. כמו כן, היפרגליקמיה כרונית גורמת בטסיות לעלייה בצפיפות גליקופורטאנים IIb-IIIa, לרמות מוגברות של P-selectin ולעלייה ברגישות הרצפטורים P2Y₁₂². מחלת הסוכרת יכולה להוביל גם לפגיעה נירולוגית המונעת או מקטינה את תחושת התעוקה במאמץ וגורמת לכך שחלק מהחולים עוברים אוטם "שקט" ללא תסמינים.

שיעור הסיבוכים לאחר אוטם בחולי סוכרת גבוה יותר מאשר באוכלוסייה הכללית, כולל אירועים של סגירה חוזרת של עורקים כליליים שעברו הרחבה והופעת אי ספיקת לב וכתוצאה מכך ירידה בתוחלת החיים, ובנשים אף יותר מאשר בגברים.

מטרת הטיפול במחלה כלילית בחולי סוכרת כבאחרים היא כפולה: שיפור תסמינים ושיפור תוחלת החיים.

הערכת סיכון לבבי בחולי סוכרת ללא מחלה כלילית ידועה

מאחר שאצל חולי סוכרת רבים תיתכן איסכמיה לבבית "שקטה" ללא תסמינים קליניים, יש היגיון בהצעה לבצע בדיקות סקר לגילוי מחלת לב כלילית בחולי סוכרת אי-תסמיניים הנמצאים בסיכון קרדיוסקולרי מוגבר. סיכון קרדיוסקולרי מוגבר קשור לגיל, משך הסוכרת, סיבוכים מיקרו או מאקרוסקולריים ידועים והימצאות גורמי הסיכון האחרים (עישון,

בשריר הלב ושל 13% בשיעור מוות מסיבה כלשהי. במטופלי מטפורמין כבדי המשקל נשמרה ירידה של 21% בשיעור כל האירועים הקשורים לסוכרת, ירידה של 33% באוטמים בשריר הלב וירידה של 27% במוות מכל סיבה. למרות שכבר לא היה הבדל באיזון הגליקמי בין קבוצות הטיפול יחס ההבדל ל"זיכרון" ביולוגי לטווח הארוך של השפעות התרופות בעת הטיפול המוקדם וכונה Legacy effect. יש לציין כי יש להימנע מטיפול במטפורמין בחולים עם אי ספיקת לב בלתי יציבה ובחולים עם אי ספיקת כליות.

לאחר פרסום ממצאי מחקר ה-UKPDS פורסמו מאמרים שהדגימו השפעה קרדיו-טוקסית בחולים סוכרתיים המטופלים בחלק מהתרופות ממשפחת הסולפונילאוריאה. לעומת זאת, בתרופות מהדור החדש של משפחת הסולפונילאוריאה כגלימפיריד (אמריל) וגליקליזיד נמצא פרופיל קרדיוסקולרי בטוח.

במחקרי ACCORD, ADVANCE ו-VADT נבדקו חולי סוכרת מסוג 2 שלא היו מאוזנים תחת טיפול פומי או תת עורי והושוו בהם זרועות של טיפול תרופתי אינטנסיבי עם יעד הורדת רמת ה-HbA1c אל מתחת ל-6% לעומת יעד HbA1c של 7%-7.9%. בשלושת המחקרים נצפתה ירידה קלה (6%-13%) בהיארעות אירועים קרדיוסקולריים בחולים שטופלו אינטנסיבית, ללא מובהקות סטטיסטית¹⁰⁻¹². אולם מחקר ACCORD הופסק עת לאחר 3.5 שנים בשל עלייה של 22% בתמותה הכללית ושל 35% בתמותה הקרדיוסקולרית בזרוע הטיפול ההדוק. ייתכן שהסיבות לתמותה המוגברת בזרועות האינטנסיביות היו שיעורים גבוהים של אירועי היפוגליקמיה, עלייה במשקל החולים ו/או אינטראקציה בין תרופות. במחקר ADVANCE, לעומת זאת, נצפתה ירידה בשיעורי התמותה של 7% ו-12% בהתאמה, ללא משמעות סטטיסטית. באנליזה לתת-קבוצות במחקרים אלה נמצא שהטיפול האינטנסיבי היה יעיל יותר בחולים צעירים, עם סוכרת שהתגלתה תקופה קצרה יחסית לפני הכניסה למחקר וללא תחלואת לוואי¹².

קווים מנחים בבחירת טיפול אנטי-היפרגליקמי בחולי סוכרת

במהלך 30 השנה האחרונות בוצעו מחקרים רבים לבדיקת השפעת קבוצות התרופות השונות לאיזון סוכרת מסוג 2 על אירועים קרדיוסקולריים. לאחר שמחקרים עם קבוצת ה-Thiazolidinediones (בעיקר עם רויגליטוזון) הראו חמרה בסיכון לאי ספיקת לב במטופלים¹³ והעלו חשד לעלייה בשכיחות אירועים לבביים, הציגה ה-FDA דרישה מכל תרופה חדשה להוכיח non-inferiority בתוצאים קרדיוסקולריים לעומת פלצבו. בשנים האחרונות הוצגו 3 משפחות תרופות חדשות לטיפול בהיפרגליקמיה. מרבית המחקרים שבוצעו בתרופות אלו הוכיחו פרופיל בטיחות קרדיוסקולרי מספק אך ללא עדיפות בתוצאים קרדיוסקולריים בהשוואה לפלצבו.

- לתרופות ממשפחת ה-DPP-4 inhibitors (Dipeptidyl peptidase-4) כולל Alogliptin במחקר ה-EXAMINE¹⁴ ו-sitagliptin (ג'ג'נובה) במחקר ה-TECOS¹⁵ לא היתה השפעה מובהקת סטטיסטית על תוצאים קרדיוסקולריים. טיפול בתרופה saxagliptin במחקר ה-SAVOR-TIMI 53¹⁶ אף נמצא קשור לעלייה בשיעורי האשפוזים לאי ספיקת לב.
- לעומת זאת, מחקרי LEADER ו-SUSTAIN-6, אשר בחנו את השפעות התרופות ממשפחת analogs (GLP-1) Glucagon-like peptide-1 (liraglutide - ויקטוזה) ו-(semaglutide)¹⁷⁻¹⁸. הראו ירידה מובהקת בשיעור האירועים הלבביים, האירועים המוחיים והתמותה.

- גם המחקרים אשר בחנו את השפעות התרופות ממשפחת SGLT2 inhibitors (Sodium-glucose co-transporter-2) הציגו תוצאים חיוביים: מחקר EMPA-REG (Empagliflozin - ג'ארדיאנס)¹⁹ ו-CANVAS (Canagliflozin)²⁰ הראו ירידה בתוצאים וסקולריים, בעוד שמחקר DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin - פורסיגה)²¹ הראה השפעה נייטרלית. מאידך, כל שלוש התרופות ממשפחה זו הובילו לירידה משמעותית באשפוזים בעקבות אי ספיקת לב.

ההשפעה הספציפית של כל תרופה וכל קבוצת תרופות תידון בנפרד בספר זה. יש להדגיש כי בזמן קביעת הטיפול התרופתי לסוכרת חשוב מאוד להכיר את גורמי הסיכון הקרדיוסקולריים של המטופל ואת התחלואה הלבבית שלו, כמו טרשת כלילית, מחלת לב איסכמית או אי ספיקת לב ולבחור בהתאמה טיפול המתאים לחולה.

אספירין: אין ספק בחשיבות העצומה של אספירין לטיפול למניעה משנית בכל האוכלוסייה כולל בסוכרתיים. לעומת זאת, יעילות האספירין למניעה ראשונית של אירועים וסקולריים בבריאים ובחולי סוכרת אינה ברורה²². ה-ADA, ACC ו-AHA המליצו ב-2016 לשקול מתן אספירין בחולי סוכרת עם סיכון גבוה מ-10% ל-10 שנים לאירוע קרדיוסקולרי. בקבוצה זו נכללים רוב הגברים בגיל מעל 50 ונשים בגיל מעל 60 עם גורם סיכון אחד נוסף. בשנת 2018 פורסמו תוצאות מספר מחקרים פרוספקטיביים אשר בחנו את יעילות האספירין למניעה ראשונית בחולים לא סוכרתיים אך עם גורמי סיכון²³ בחולים מבוגרים מעל גיל 65²⁴ ובחולים עם סוכרת²⁵. במחקר ASCEND אשר עקב אחרי חולים סוכרתיים, בוצע

מעקב לאורך כ-7 שנים אחר 15,000 חולים מבוגרים אשר חולקו באופן אקראי לטיפול באספירין כמניעה ראשונית לעומת פלצבו. לאורך תקופת המעקב שיעור האירועים הוסקולריים המשמעותיים היה נמוך ב-1% בקבוצת המטופלים באספירין (8.5% לעומת 9.6%), אך שיעור הדימומים המג'וריים היה גבוה באחוז אחד (4.1% לעומת 3.2%). טרם פורסמו המלצות רשמיות, אך הנטייה בספרות כעת היא להימנע מלהמליץ על אספירין למניעה ראשונית בחולים ללא מחלה כלילית טרשתית מוכחת (ללא קשר למצב הסוכרת).

טיפול בגורמי הסיכון האחרים בחולי סוכרת

הגדרת ערכי היעד בטיפול בגורמי סיכון למחלה קרדיוסקולרית השתנתה בשנים האחרונות באופן דינמי ויש סיכוי שבשנים הקרובות יחול בהגדרות שינוי נוסף. פרקים אחרים במדריך דנים בערכי היעד של לחץ הדם ופרופיל השומנים בחולי סוכרת ובתת קבוצות ספציפיות. בפרק זה סיכמנו את ערכי היעד מנקודת המבט הקרדיוסקולרית: טבלה 1 מגדירה את דרגות הסיכון לאירועים קרדיוסקולריים ע"פ נתונים קליניים כולל סוכרת בדרגות חומרה שונות. טבלה 2 מסכמת את היעדים לטיפול בגורמי הסיכון למחלה קרדיוסקולרית באוכלוסיה הכללית כפי שסוכמו בהנחיות האיגוד הקרדילוגי האירופאי משנת 2016 בנושא מניעת מחלות לב וכלי דם²⁶. הטבלה כוללת ערכי יעד לפרופיל השומנים אשר הוגדרו לקבוצות הסיכון המפורטות בטבלה 1 (כולל לחולי סוכרת בדרגות חומרה שונות). לטבלה זו הוספו יעדים ספציפיים של תזונה ולחץ דם לחולי סוכרת כפי שנוסחו בהנחיות של האיגוד הקרדילוגי האירופאי משנת 2013 בנושא טיפול בסוכרת, קדם-סוכרת ומחלות קרדיוסקולריות²⁷.

יודגש כי תוצאותיהם המשוקללות של המחקרים מראות שהטיפול האופטימאלי למניעת תחלואה לבבית בחולי סוכרת הוא טיפול בכלל גורמי הסיכון. מחקר STENO-2 הדגים כי לטיפול משולב בתכשירים להורדת סוכר, לחץ דם וליפידים השפעה של הורדת אירועים קרדיוסקולריים בשיעור של 59%, תמותה קרדיוסקולרית ב-57% ותמותה כוללת ב-46%²⁸.

טבלה 1. הגדרת דרגות סיכון למחלה קרדיוסקולרית

מצבים קליניים	דרגת הסיכון למחלה כלילית
<ul style="list-style-type: none"> מחלה קרדיוסקולרית מתועדת קלינית או מתועדת ע"י בדיקת דימות חד משמעית סוכרת עם פגיעה באיבר מטרה כגון פרוטאינוריה, או עם גורם סיכון גדול נוסף כגון עישון, יתר ל"ד ניכר או היפרכולסטרולמיה ניכרת אי ספיקת כליות קשה: $GFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ SCORE מחושב של $\leq 10\%$ 	Very High Risk
<p>חולים עם:</p> <ul style="list-style-type: none"> עלייה ניכרת בגורם סיכון אחד ובעיקר כולסטרול $> 310 \text{ מ"ג} \%$ או ל"ד $> 180/110$ רוב חולי הסוכרת שאינם מוגדרים בסיכון גבוה מאד (להוציא סוכרת מסוג 1 וחולי מסוג 2 שאין להם גורמי סיכון נוספים, ובהם הסיכון מוגדר כבינוני או נמוך) אי ספיקת כליות בינונית: $GFR 30-59 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ SCORE מחושב $\leq 5\%$ ו-$> 10\%$ 	High Risk
<ul style="list-style-type: none"> SCORE מחושב $\leq 1\%$ ו-$> 5\%$ 	Moderate Risk
<ul style="list-style-type: none"> SCORE מחושב $> 1\%$ 	Low Risk

הטיפול במחלת לב כלילית בחולי סוכרת

1. נוגדי צימות חסיות

אספירין: ניתן כטיפול קבוע למניעה משנית בכל החולים עם מחלה כלילית כולל חולי סוכרת. **קלופידוגרל:** במחקר CURE שבוצע בחולים עם תסמונת כלילית חריפה שטופלו באספירין²⁹ נמצאה הפחתה של כ-21% בשיעור אירועים קרדיאלים בחולים שטופלו בקלופידוגרל לעומת פלצבו. בתת הקבוצות של חולים בסיכון גבוה ושל חולי סוכרת נמצאה נטייה להטבה בעזרת קלופידוגרל אך ללא משמעות סטטיסטית, ככל הנראה בשל עמידות

לתרופה זו הנפוצה בחולי סוכרת בעת האירוע החריף. קלופידוגרל פינה את מקומו לתרופות יעילות יותר כמו פרסוגרל וטיקגלור, והוא משמש עתה כתחליף רק במקרים בהם לא ניתן להשתמש בשתי התרופות האחרות. **פרסוגרל (אפיינט):** תרופה החוסמת באופן בלתי הפיך את הרצפטור ל-P2Y12 ביתר יעילות ואחידות מאשר קלופידוגרל. מחקר TRITON TIMI-38 אשר נערך בקרב חולים עם אירוע לבבי חריף הראה ירידה של 18% באירועים לבביים בכלל מטופלי פרסוגרל בהשוואה לקלופידוגרל. בקרב האוכלוסייה הכללית נצפתה עלייה בשיעור הדימומים המגא'וריים, למעט אצל תת קבוצת חולי הסוכרת. בקרב חולי סוכרת נצפתה ירידה של 40% באירועים לבביים חוזרים³⁰. הטיפול בתרופה זו אינו מומלץ בחולים עם סיכון מוגבר לדמם (גיל < 75, משקל מתחת ל-60 ק"ג או אירוע מוחי בעבר).

טיקגלור (ברילינטה): תרופה החוסמת באופן תחרותי את הרצפטור ל-P2Y12. במחקר PLATO נמצא כי שילוב תרופה זו בתוספת לאספירין לאחר אירועים לבביים יעיל יותר מקלופידוגרל בהפחתת אירועים לבביים, אירועים מוחיים ותמותה, וללא עודף דימומים. בתת אנליזה של המחקר בודרו 4,662 חולי סוכרת ויעילות התרופה נמצאה דומה כמו אצל חולים ללא סוכרת (HR לתמותה מכל סיבה 0.82, ו-HR לטרומבוזיס של הסטנט של 0.65 בהשוואה לטיפול בקלופידוגרל), ללא עלייה בשיעור הדימומים³¹. מחקר PEGASUS-TIMI 54 בחן טיפול ארוך טווח (עד 3 שנים) עם טיקגלור במינון של 60 מ"ג פעמיים ביום אצל חולים עם מחלת לב איסכמית ידועה אשר סיימו שנה של טיפול כפול בנוגדי טסיות³². תת-אנליזה של קבוצת הסוכרתיים אשר נכללו במחקר (6,806 חולים) מצאה כי הטיפול ארוך הטווח היה כרוך בירידה באירועים חוזרים (HR 0.84; p=0.035), בדומה לירידה באוכלוסייה הכללית, אך בשל השיעור הגבוה של אירועים בתת-קבוצה זו, הירידה המוחלטת בסיכון הייתה משמעותית גבוהה יותר (ירידה של 1.5% ל-3 שנים לעומת 1.1% ירידה בחולים ללא סוכרת). יש להדגיש כי טיקגלור ופרסוגרל אינן כלולות בסל הבריאות בישראל לחולים עם תעוקת חזה יציבה או לחולים שעברו אוטם אך לא עברו צנתור.

2. **חוסמי בטא** יעילים בטיפול בתעוקת חזה יציבה ע"י הורדת תצרוכת החמצן בשריר הלב דרך הורדת קצב הלב, הורדת לחץ הדם הסיסטמי והפחתת התכווצות שריר הלב. חוסמי בטא יעילים בהפחתת שיעור אירועים לבביים ומוות כתוצאה מהפרעות קצב חדריות בחולי סוכרת עם מחלת לב איסכמית.

3. **חוסמי ACE או ARB** מומלצים לכל חולה סוכרת עם פגיעה בתפקוד הלבבי, יתר לחץ דם או מחלת כליות כרונית ולכל חולה סוכרת לאחר אוטם לבבי או עם תעוקת חזה יציבה. מחקר HOPE³³ הראה ירידה של 25% בשיעור אירועים לבביים, שבץ או מוות בעזרת טיפול ברמיפריל לעומת פלצבו. מחקר ה-ONTARGET השווה טיפול עם חוסם ה-ACE רמיפריל לעומת ה-ARB טלמיסרטאן בחולים עם סיכון גבוה. המחקר לא מצא הבדל ביעילות בין התרופות, אך הדגים עלייה בשיעור הסיבוכים ללא תוספת יעילות תחת טיפול משולב בשניהם.

ניטרים משפרים תעוקה ע"י הרחבת עורקים כליליים והקטנת העומס על הלב ע"י הרחבת כלי דם פריפריים. אין לניטרים השפעה על תוחלת החיים.

4. **חוסמי סידן** יעילים גם הם בהקלה על תסמינים תעוקתיים. תרופות אלו יכולות להחליף חוסמי בטא בחולים ללא אי ספיקת לב ובחולים בהם חוסמי בטא אינם מומלצים (כגון חולים מחלת ריאות חסימתית קשה). בחולים עם אי ספיקת לב יש להימנע מחוסמי סידן Non-dihydropyridine (וורפמיל ודילתיאזם) הפועלים גם על קולטני סידן לבביים ויש לטפל בחוסמי סידן ממשפחת הדיהידרופירידינים (כאמלודיפין).

Ivabradine – תרופה זו מאטה את קצב הלב ע"י השפעה ישירה על ה-SA Node דרך תעלות If. התרופה יעילה בהקלה על תעוקת חזה יציבה בחולים עם קצב סינוס ורופק מנוחה מעל 70 לדקה, בעיקר אם יש לחולים אלו גם אי ספיקת לב.

רה-וסקולריזציה

כרבע מהצנתורים בעולם מבוצעים בחולי סוכרת. לחולי סוכרת מהלך צנתורי מסובך יותר בשל טרשת יותר ממושטת, נטייה להצרות חוזרת בעורקים כליליים ומעקפים וירדיים שהורחבו מילעורית, ונטייה מואצת ליצור היצרות חדשות במקטעים שלא הורחבו³⁴.

1. **חולי סוכרת עם אוטם חריף מסוג STEMI:** אנגיופלסטיה (PCI – Percutaneous Coronary Intervention) ראשונית במהלך אוטם חריף מסייעת בשימור שריר הלב והיא טיפול הבחירה ועדיפה על פני טיפול תרומבוליטי בכל החולים. טיפול תרומבוליטי ניתן רק במקומות בהם אנגיופלסטיה ראשונית אינה זמינה. מעניין לציין שבחולי סוכרת היתרון של אנגיופלסטיה ראשונית נמצא גבוה מטיפול תרומבוליטי אף יותר מחולים לא סוכרתיים והפחית תמותה כמעט פי שניים

טבלה 2. היעדים לטיפול בגורמי סיכון למחלה קרדיוסקולרית באוכלוסייה הכללית

יעדים	גורמי סיכון
הימנעות מחשיפה לטבק בכל צורה	עישון
באוכלוסייה הכללית: תכולת שומן רווי בכמות קטנה עם דגש על מוצרים המכילים חיטה מלאה ועל ירקות, פירות ודגים בחולי סוכרת: חלבונים 10%-20% מתצרוכת האנרגיה היומית פחמימות 45%-60% מהתצרוכת היומית שומן כללי < 35% מהתצרוכת היומית, מתוכו: Saturated and trans-unsaturated fatty acids < 10% Polyunsaturated fatty acids < 10% Oils rich in monounsaturated fatty acids 10-20%	תזונה
לפחות 150 דקות לשבוע פעילות גופנית אארובית בעצימות בינונית, או 75 דקות פעילות גופנית אינטנסיבית או שילובים של הנ"ל	פעילות גופנית
BMI 25-20 ק"ג מ"2. היקף מותניים פחות מ-94 ס"מ לגברים ופחות מ-80 ס"מ לנשים	משקל גוף
<ul style="list-style-type: none"> באוכלוסייה הכללית (140/90) בסוכרת מסוג 2 (140/85) בחולי סוכרת עם נפרופתיה לחץ דם סיסטולי < 130 	ל"ד
<p>שומנים</p> <p>LDL הוא המטרה הראשונית:</p> <p>בחולים בסיכון גבוה מאד: < 70 מ"ג%, או ירידה בלפחות 50% אם ערכי הבסיס הם 70-135 מ"ג%</p> <p>בחולים בסיכון גבוה: 100 מ"ג%, או ירידה בלפחות 50% אם ערכי הבסיס הם 100-200 מ"ג%</p> <p>בחולים בסיכון נמוך או בינוני: < 115 מ"ג%</p>	
אין ערכי יעד, אולם ערכים מעל 40 מ"ג% בגברים ומעל 45 מ"ג% בנשים מבטאים סיכון נמוך יותר	HDL
אין ערכי יעד. ערכים מתחת ל-150 מ"ג% מבטאים סיכון נמוך יותר, וערכים גבוהים מ-150 מ"ג% מצריכים התייחסות לגורמי הסיכון האחרים.	TG
HbA1c < 7%	סוכרת

ביחס לטיפול תרומבוליטי, ולכן מומלץ להתייחס לחולי סוכרת כאל אוכלוסייה מיוחדת בה האנגיופלסטיה הראשונית מומלצת כטיפול ב-STEMI אף יותר מאשר באוכלוסייה הכללית.³⁵

2. חולי סוכרת עם תסמונת כלילית חריפה ללא הרמת (NSTE-ACS): במחקר TACTICS חולים עם תסמונת כלילית חריפה (תעוקת חזה בלתי יציבה או אוטם מסוג NSTEMI) עברו רנדומיזציה ל-PCI או לטיפול שמרני. בקרב חולי הסוכרת, ה-PCI הפחית את שיעור האירועים במידה רבה: 20.1% אירועים במטופלים ב-PCI לעומת 27.7% במטופלים שמרנית (הפחתה יחסית של 27%). למרות העובדה שמהלך המחלה הכלילית בחולי סוכרת עם אירוע כלילי חריף כרוך ביותר סיבוכים, PCI בחולים אלה מפחית תמותה באותה מידה ואפילו יותר מאשר חולים ללא סוכרת.³⁶

3. חולי סוכרת עם תעוקה יציבה: מחקרים וביניהם מחקר BARI הובילו למסקנה כי בחולי סוכרת עם מחלה יציבה, צנתור אינו משפר תוחלת חיים בהשוואה לטיפול תרופתי. ניתוח מעקפים, לעומת זאת, משפר תוחלת חיים בסוכרתיים עם מחלה כלילית רב כלית ועדיף על פני צנתור טיפולי.³⁷ במעקב של 10 שנים אחר קבוצת החולים ממחקר BARI שיעור ההישרדות בחולי סוכרת שעברו CABG היה 57.8% לעומת 45.5% באלה שעברו אנגיופלסטיה. מחקר BARI-2D עקב אחרי 2,368 חולים עם סוכרת מסוג 2 ותעוקת חזה אשר חולקו באופן אקראי לטיפול שמרני לעומת פולשני (מילעורי או ניתוחי ע"פ בחירת הצוות המטפל).³⁸ לאחר 5 שנות מעקב, לא נמצא הבדל בתמותה בין צנתור לטיפול תרופתי (88.3% לעומת 87.8%, P=0.97), אם כי חשוב לציין כי שיעור גבוה יחסית של חולים (42%) מהזרוע השמרנית עברו

בסופו של דבר רה-וסקולריזציה מאוחרת. החולים הקשים יותר עברו רנדומיזציה בין ניתוח מעקפים לטיפול שמרני, ובזרוע זו הודגמו תוצאות עדיפות בקרב המנתחים, 77.6% לעומת 69.5% הישרדות ללא מוות, אוטם או אירוע מוחי. עיקר ההבדל נבע משיעור מופחת של אירועי אוטם בשריר הלב. מחקר זה דומה בתוצאותיו למחקר ה-COURAGE אשר השווה צנתור טיפולי לטיפול תרופתי ללא הברל משמעותי בתוצאות לטווח ארוך³⁹. במחקר COURAGE כשליש מהחולים היו חולי סוכרת. מחקר ה-FREEDOM השווה 1,900 חולים עם סוכרת ומחלת לב כלילית יציבה שעברו רנדומיזציה לניתוח מעקפים או לצנתור עם תומכנים מפרישי תרופה. כל החולים קיבלו טיפול אופטימלי לגורמי הסיכון. לאחר מעקב ממוצע של 3.8 שנים, חולים שעברו ניתוח מעקפים הציגו שיעור מופחת של שילוב תמותה, אוטם או שבץ מוחי, 18.7% לעומת 26.6%⁴⁰. צנתור טיפולי בחולי סוכרת עם תעוקה יציבה שמור לחולים עם הצרות בעורק כלילי אחד ולחולים שאינם יכולים לעבור ניתוח מעקפים. תומכנים מפרישי תרופה מקטינים את שיעור ההצרות החוזרות ומקובלים היום כטיפול השגרת, והדברים תקפים גם בחולי סוכרת⁴¹.

הטיפול באי ספיקת לב בחולי סוכרת

הסיכון לאי ספיקת לב בגברים חולי סוכרת גבוה פי שניים מאשר בגברים בריאים בני גילם, ובנשים חולות סוכרת פי 5 לעומת בנות גילן הבריאות⁴². שיעור התפתחות אי ספיקת לב חדשה בחולי סוכרת הוא כ-3.3% לשנה⁴³. בקווים המנחים של איגוד הקרדיולוגים האמריקאי, עצם קיום סוכרת בחולה אי-תסמיני וללא מחלת לב סטרוקטורלית מגדיר אותו כשרוי בסיכון גבוה להתפתחות אי ספיקת לב⁴⁴ אי ספיקת הלב בחולי סוכרת נובעת לרוב משילוב מחלה כלילית (שהיא הגורם העיקרי והשכיח יותר), מחלת עורקים כליליים קטנים, יתר ל"ד והיפרטרופיה של החדר השמאלי. במחקר תצפיתי גדול אשר עקב אחרי 650 חולים עם אי ספיקת לב (מקטע פליטה ממוצע 47%) למשך 20 שנים, ההישרדות ל-5 שנים הייתה 37% בחולי סוכרת ו-46% בחולים ללא סוכרת⁴⁵ (P=0.017).

הטיפול באי ספיקת לב בחולי סוכרת דומה לטיפול המומלץ לחולים ללא סוכרת והתגובה הקלינית לטיפול דומה אף היא. חוסם ה-ACE (Angiotensin Converting Enzyme) רמיפריל הפחית במחקר ה-micro-HOPE סיכון לאוטם בשריר הלב, מוות, אירועים מוחיים והיארעות אי ספיקת לב חדשה⁴⁶. חוסמי הקולטנים לאנגיוטנסין Angiotensin Receptor Blocker (ARB) בחולי סוכרת נמצאו יעילים לא פחות להפחתת אשפוזים מאי ספיקת לב. חוסמי ACE ותרופות ממשפחת ה-ARB אשר ניתנו לחולים עם יתר ל"ד ומחלות לב הוכחו כמעכבים הופעת סוכרת חדשה ובה בעת מדכאים פרואינוריה והתפתחות מחלת כליות כרונית ואירועים קרדיווסקולריים.

התרופות ממשפחת ה-Mineralocorticoid Receptor Antagonists (MRA) מפחיתות שיעורי אשפוז ותמותה ומומלצות בכל חולה עם אי ספיקת לב סימפטומטית, ללא קשר לסוכרת. טיפול בספירנוולקטון כנגד פלצבו במחקר RALES ב-1,663 חולים עם אי ספיקת לב ו-LVEF קטן מ-35% וכתוספת לחוסמי ACE חוסמי ביטא הקטין את שיעור התמותה ב-30% לאחר 24 חודשים⁴⁷. טיפול באפירנזון כנגד פלצבו במחקר EMPHASIS-HF ב-2,737 חולים עם אי ספיקת לב ו-LVEF <30% (או 30%-35% LVEF ורוחב QRS >130 מילישניות) שאושפזו ב-6 החודשים האחרונים בשל אי ספיקת לב או שערכי ה-BNP שלהם מוגברים, הפחית שילוב שיעור תמותה קרדיווסקולרית עם אשפוזים מאי ספיקת לב ב-37% (18% כנגד 26%, p<0.001) במעקב ל-8 שנים, וכן הפחית באופן משמעותי סטטיסטית שיעור מוות מכל הסיבות, מוות קרדיווסקולרי ואשפוזים מאי ספיקת לב⁴⁸.

טיפול באיואברדין חוסם תעלות If בקשרית הסינוס המאט את קצב הלב במחקר ה-SHIFT (Systolic Heart Failure) Treatment with the If inhibitor Ivabradine Trial בחולים עם אי ספיקת לב סימפטומטית, LVEF ≤ 35% וקצב סינוס מעל 70, כתוספת לטיפול סטנדרטי (כולל חוסמי ביטא) הפחית באופן משמעותי שיעור תמותה ושיעור אשפוזים לאי ספיקת לב בהשוואה לפלצבו⁴⁹.

אנטרסטו - תרופה המשלבת וולטרטן (ARB) וסקוביטריל - מעכב קולטנים לניפריליזין. במחקר ה-HF-PARADIGM Prospective comparison of ARNI with ACE inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure (trial) התרופה נבדקה בהשוואה לאנלפריל ב-8,442 חולים עם אי ספיקת לב סיסטולית, והפחיתה ב-20% שילוב מוות מכל הסיבות ואשפוזים לאי ספיקת לב⁵⁰.

קרדיומיופתיה סוכרתית

קרדיומיופתיה סוכרתית היא מונח המתאר שינויים מבניים במבנה ובתפקוד שריר הלב המתרחשים בחולי סוכרת ללא קשר למחלה כלילית או ליתר לחץ דם. קרדיומיופתיה סוכרתית מתבטאת תחילה באי ספיקה דיאסטולית. בכ-40%-75% מהחולים מופיעה הפרעה דיאסטולית טרם הופעת הסתמנות קלינית⁴⁹. אי ספיקה דיאסטולית מופיעה בשלב מתקדם יותר; באקו קרדיוגרפיה נמצאה אי ספיקה דיאסטולית תת קלינית בכ-24% מחולי סוכרת ללא מחלת לב כלילית או היפרטרופיה של הלב השמאלי. יחד עם זאת יש לציין כי הפגיעות הדיאסטולית והסיסטולית הם ממצאים לא ספציפיים, ואין כיום קריטריונים דימותיים מקובלים להגדרת קרדיומיופתיה סוכרתית. לרבים מחולי הסוכרת יש פקטורים נוספים הפוגעים בתפקוד הלב כמו פגיעה מיקרו-אנגיופתית, מחלה כלילית, יתר לחץ דם ונירופתיה אוטונומית התורמים לפגיעה נוספת בתפקוד הלבבי ולהופעת מרכיב נוסף של אי ספיקת לב דיאסטולית. איזון סוכרת הדוק עם הורדת רמת ה-HbA1c יכול להקטין את מסת שריר הלב בקרדיומיופתיה סוכרתית ללא קשר לערכי לחץ הדם⁵¹. כמו כן, יש עדויות כי טיפול במעכבי SGLT2 משפר תפקוד דיאסטולי של החדר השמאלי⁵². כיום לא קיימים טיפולים ספציפיים לקרדיומיופתיה סוכרתית. למרות היעדר טיפולים ספציפיים הוכח כי דיכוי הצייר-נין-אנגיוטנסין-אלדוסטרון יעיל בדיכוי התקדמות המחלה. ניסיונות טיפוליים ראשוניים מכוונים לעיכוב או מניעה ספציפיים של התפתחות קרדיומיופתיה סוכרתית ע"י תרופות לדיכוי חלבונים מסוכרים (Glycation end product inhibitors), תרופות המכוונות לשבירת הקשר המסוכרר (Glycation end product cross-link breakers) ומודולטורים של חומצות שומן חופשיות.

הפרעות קצב ומוות לבבי פתאומי בחולי סוכרת

לחולים עם פרפור פרוזודורים סיכון מוגבר פי 5 לשבץ מוחי וסיכון כפול למוות ממחלה קרדיוסקולרית בהשוואה לחולים בני גילם בקצב סינוסי. שיעור החולים עם פרפור פרוזודורים בקרב חולי הסוכרת גבוה משיעורם היחסי באוכלוסייה. ההמלצות המקובלות לטיפול נוגד קרישה בחולי סוכרת עם פרפור פרוזודורים דומות לאלה באוכלוסייה הכללית. החלטה על טיפול נוגד קרישה מתבצעת בעזרת שיטת ניקוד C:CHA2DS2-VASc מסמל CHF, נקודה לחולים עם אי ספיקת לב; H מסמל Hypertension, נקודה ליתר ל"ד; A2 מסמל Age - שתי נקודות לגיל 75 ומעלה; D מסמל DM - נקודה לחולי סוכרת; S2 מסמל Stroke - שתי נקודות לחולים עם היסטוריה של אירוע מוחי או תרומבואמבוליוזיס; A מסמל Age - נקודה אחת לגיל 65-74; V מסמל Vascular - נקודה עבור מחלת כלי דם כמחלה כלילית, מחלת כלי דם פריפריים וטרשת באבי העורקים; Sc מסמל Sex category - נקודה למגדר נשי ו-0 נקודות לגברים. מאחר שסוכרת כלולה בסכימה זו ברור שהסיכון לאירוע תסחיפי כולל אירוע מוחי תסחיפי, גדול בחולי סוכרת בהשוואה לאוכלוסייה הכללית. חולים עם נקודה אחת הם בסיכון בינוני לאוטם מוחי, וחולים עם שתי נקודות ומעלה הם בסיכון גבוה. ההמלצה היא לטפל בנוגדי קרישה בחולים עם ניקוד 2 ומעלה ולשקול טיפול נוגד קרישה בגברים עם ניקוד 1 ולהתחשב בסיכון החולה הספציפי לדימום מאג'ורי כתוצאה מהטיפול נוגד הקרישה⁵³.

מוות לבבי פתאומי מתרחש בכ-50% מאירועי המוות מסיבות קרדיוסקולריות. במחקר האפידמיולוגי פרמינגהם דווח כי בחולי סוכרת הסיכון למוות פתאומי גדול פי 4 בהשוואה לבני גילם, ויותר בנשים⁵⁴. השכיחות המוגברת של הפרעות קצב חדריות בחולי סוכרת מוסברת ע"י שילוב מחלה כלילית אפיקרדיאלית, מחלת כליליים קטנים, נירופתיה אוטונומית, פיברויסי לבבי מוגבר ואירועי היפר והיפוגליקמיה המשפיעים גם הם על התכונות החשמליות של תאי שריר הלב. אין כעת המלצות לטיפול או למעקב ספציפיים לחולי סוכרת וההמלצה המקובלת היא טיפול משולב בכל גורמי הסיכון.

מסקנות

הלהיך טרשת העורקים בחולי סוכרת מתחיל עוד טרם הופעת הסוכרת. משום כך, הקטנת סיכון קרדיוסקולרי ושיפור תוחלת החיים בחולי סוכרת מושגים ע"י מניעת סוכרת, איזון קדני של גורמי הסיכון האחרים ושינוי באורח החיים עם דגש על פעילות גופנית סדירה וירידה במשקל. מבין התרופות הניתנות לאיזון גליקמי הוכח שמטפורמין, לירהגלוטייד ואמפהגליפלוזין משפרים תוצאים קרדיוסקולריים כולל תמותה קרדיוסקולרית.

שיפור תסמיני תעוקה בחולי סוכרת מושג ע"י טיפול תרופתי אנטי-אנגיוטני וטיפול ברה-וסקולריזציה מילעורית או ניתוחית. ההוריה לרה-וסקולריזציה בחולי סוכרת שונה במצבים הקליניים השונים: בחולים עם אוטם מסוג STEMI הטיפול הוא הרחבה מילעורית מיידית של העורק החסום. גם בחולים עם תסמונת כלילית חריפה מסוג NSTEMI

הה-וסקולריזציה מילעורית תורמת לשימור שריר הלב ותפקודו ושיפור תוחלת החיים. הטיפול נוגד הטסיות הפומי בחולים עם תסמונת כלילית חריפה כולל אספירין בשילוב עם פרסוגרל או טיקגורלור. טיפול זה משמש גם בחולים עם תעוקה יציבה העוברים השתלת תומכן מפריש תרופה בעורק כלילי. חולים עם תעוקה יציבה העוברים השתלת תומכן ללא תרופה מטופלים באספירין וקלופידוגרל. בחולי סוכרת יציבים עם מחלה כלילית רב-כלית, ניתוח מעקפים הוכח כיעיל יותר מטיפול מילעורי לשיפור תוחלת החיים ולהקטנת הצורך בפעולות חוזרות. הטיפול באי ספיקת לב בחולי סוכרת דומה לטיפול בחולים ללא סוכרת. הטיפול באמפהגילפלוזין שהוזכר כמשפר תוחלת חיים, גם מקטין שיעור אשפוזים מאי ספיקת לב. בקורדימופטיה סוכרתית מופיעים שינויים במבנה ובתפקוד שריר הלב ללא קשר למחלה כלילית או ליתר לחץ דם, וגורמים להפרעה בתפקוד הדיאסטולי ובהמשך לסיסטולי. אין כיום טיפול ספציפי במצב זה.

ד"ר יואב ארנסון ופרופ' מוריס מוסרי, מערך הלב, מרכז רפואי מאיר, כפר סבא

.....[רשימה ביבליוגרפית].....

1. Preis SR, Hwang SJ, Coady S, Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., Savage PJ, et al. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation*. 2009;119(13):1728-35.
2. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med*. 2007;262(2):157-72.
3. Screening for Cardiovascular Disease Risk with Electrocardiography: Recommendation Statement. *Am Fam Physician*. 2018;98(6):Online.
4. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, Edwards WD, Gregoire J, Fitzpatrick LA, et al. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using noncalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(1):126-33.
5. Malik S, Zhao Y, Budoff M, Nasir K, Blumenthal RS, Bertoni AG, et al. Coronary Artery Calcium Score for Long-term Risk Classification in Individuals With Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome From the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *JAMA Cardiol*. 2017;2(12):1332-40.
6. Hecht HS, Narula J. Coronary artery calcium scanning in asymptomatic patients with diabetes mellitus: a paradigm shift. *J Diabetes*. 2012;4(4):342-50.
7. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2643-53.
8. 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;352(9131):837-53.
9. 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(15):1577-89.
10. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study G, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-59.
11. Group AC, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-72.
12. Greenfield S, Billimek J, Pellegrini F, Franciosi M, De Berardis G, Nicolucci A, et al. Comorbidity affects the relationship between glycemic control and cardiovascular outcomes in diabetes: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2009;151(12):854-60.
13. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356(24):2457-71.
14. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327-35.
15. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232-42.
16. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317-26.
17. Marso SP, Poulter NR, Nissen SE, Nauck MA, Zinman B, Daniels GH, et al. Design of the liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial. *Am Heart J*. 2013;166(5):823-30 e5.
18. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-44.
19. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323-34.
20. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57.
21. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-57.

22. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339:b4531.
23. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10152):1036-46.
24. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, Donnan GA, Nelson MR, et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1509-18.
25. Group ASC, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1529-39.
26. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81.
27. Authors/Task Force M, Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34(39):3035-87.
28. Cholesterol Treatment Trialists C, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371(9607):117-25.
29. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345(7):494-502.
30. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation*. 2008;118(16):1626-36.
31. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. 2010;31(24):3006-16.
32. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansal S, Angiolillo DJ, Cohen M, Storey RF, et al. Reduction in Ischemic Events With Ticagrelor in Diabetic Patients With Prior Myocardial Infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(23):2732-40.
33. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study I, Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145-53.
34. Alderman EL, Kip KE, Whitlow PL, Bashore T, Fortin D, Bourassa MG, et al. Native coronary disease progression exceeds failed revascularization as cause of angina after five years in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(4):766-74.
35. Bonnefoy E, Steg PG, Chabaud S, Dubien PY, Lapostolle F, Boudet F, et al. Is primary angioplasty more effective than pre-hospital fibrinolysis in diabetics with acute myocardial infarction? Data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2005;26(17):1712-8.
36. Roffi M, Eberli FR. Diabetes and acute coronary syndromes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(3):305-16.
37. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation I. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med*. 1996;335(4):217-25.
38. Goldfine AB, Fonseca V. Management of diabetes mellitus in patients with cardiovascular disease in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Circulation*. 2010;121(22):2447-9.
39. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1503-16.
40. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2375-84.
41. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Kirtane AJ, Byrne RA, et al. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22,844 patient years of follow-up from randomised trials. *BMJ*. 2012;345:e5170.
42. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes*. 1974;23(2):105-11.
43. Aronow WS, Ahn C. Incidence of heart failure in 2,737 older persons with and without diabetes mellitus. *Chest*. 1999;115(3):867-8.
44. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119(14):e391-e479.
45. From AM, Leibson CL, Bursi F, Redfield MM, Weston SA, Jacobsen SJ, et al. Diabetes in heart failure: prevalence and impact on outcome in the population. *Am J Med*. 2006;119(7):591-9.
46. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet*. 2000;355(9200):253-9.
47. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-17.

48. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364(1):11-21.
49. Brooks BA, Franjic B, Ban CR, Swaraj K, Yue DK, Celermajer DS, et al. Diastolic dysfunction and abnormalities of the microcirculation in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10(9):739-46.
50. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004.
51. Aepfelbacher FC, Yeon SB, Weinrauch LA, D'Elia J, Burger AJ. Improved glycemic control induces regression of left ventricular mass in patients with type 1 diabetes mellitus. *Int J Cardiol.* 2004;94(1):47-51.
52. Matsutani D, Sakamoto M, Kayama Y, Takeda N, Horiuchi R, Utsunomiya K. Effect of canagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):73.
53. Camm AJ, Lip GY, De CR, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012;33(21):2719-47.
54. Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Cobb J. Sudden coronary death in women. *Am Heart J.* 1998;136(2):205-12.

חשוב לזכור - הטיפול במחלות לב בחולה הסוכרת

1. הקטנת סיכון קרדיוסקולרי ושיפור תוחלת חיים בחולי סוכרת מושגים ע"י איזון סוכרת, איזון קפדני של גורמי הסיכון האחרים ושינוי באורח החיים.
2. מבין התרופות לאיזון גליקמי, מטפורמין ותרופות ממשפחת ה-GLP-1 analogs ומשפחת ה-SGLT2 inhibitors משפרות תוצאים קרדיוסקולריים כולל תמותה קרדיוסקולרית.
3. שיפור תסמיני תעוקה בחולי סוכרת מושג ע"י טיפול תרופתי אנטי-אנגיוטי וטיפול ברה-וסקולריזציה מילעורית או ניתוחית; בחולים עם אוטם חריף הרחבה מילעורית של העורק החסום תורמת לשימור שריר הלב ותפקודו ושיפור תוחלת החיים. בחולי סוכרת יציבים עם מחלה כלילית רב-כלית, ניתוח מעקפים הוכח כיעיל יותר מטיפול מילעורי לשיפור תוחלת החיים ולהקטנת הצורך בפעולות חוזרות.
5. בקרדיומיופתיה סוכרתית מופיעים שינויים במבנה ובתפקוד שריר הלב ללא קשר למחלה כלילית או ליתר לחץ דם, וגורמים להפרעה בתפקוד הדיאסטולי ובהמשך לסיסטולי. אין כיום טיפול ספציפי במצב זה, אולם יש עדויות כי טיפול במעכבי SGLT2 משפר תפקוד דיאסטולי של החדר השמאלי.
6. הטיפול באי ספיקת לב בחולי סוכרת דומה לטיפול בחולים ללא סוכרת. יש לזכור כי הטיפול במעכבי SGLT2 מקטין שיעור אשפוזים מאי ספיקת לב ותמותה קרדיוסקולרית.

מחלת כלי דם פריפריים בקרב חולי סוכרת

ד"ר דלית מנהיים

מחלת כלי דם פריפריים (Peripheral arterial occlusive disease, PAOD) הינה מחלה הנגרמת כתוצאה מהיצרות או מחסימה של כלי דם המובילים דם לרגליים ומשפיעה על 20% מהאוכלוסייה מעל גיל 70. PAOD הינה סמן למחלת טרשת סיסטמית וקשורה לעלייה בשיעור האירועים הקרדיווסקולריים ותמותה². החסימה יכולה להתחיל מגובה האאורטה ועד לכלי הדם הקטנים בכפות הרגליים, כאשר בחולי סוכרת המחלה בד"כ יותר נרחבת ומערבת כלי דם דיסטאליים. מבחינה קלינית, המחלה יכולה להתבטא בספקטרום רחב של תלונות החל מחולים אתסמיניים עם חסר של דפקים ברגליים אך ללא תלונות קליניות וכלה בחולים עם פצעים ונמק בלתי-הפיך ברגליים המוביל לכריתת גפה ואף למוות. בחולים סוכרתיים הסיכון להחמרת המחלה לאורך זמן ולאובדן גפה גבוה פי 10 מאשר בחולים ללא סוכרת. מתאם זה אינו קשור לגורמי סיכון נוספים אך חולי סוכרת מעשנים עוברים כריתות בגיל צעיר יותר³. התמותה בחולי PAOD אף היא גבוהה – 50% מהחולים הסובלים מאיסכמיה קריטית של הגפיים נפטרים תוך 5 שנים – והסיכויים לכך אף גבוהים יותר בחולים סוכרתיים. רוב מקרי התמותה הינם עקב מחלת לב איסכמית⁴.

הערכה

היסטוריה

לעיתים קשה להבדיל בין צליעה לסירוגין עקב PAOD לבין כאב ממקור עצבי, כגון לחץ על שורש עצב בעמוד שידרה גבי, אך ישנן תלונות שיכולות להצביע על מקור איסכמי לכאבים. תלונות קלסיות כוללות עייפות עד כאבים בשרירי הסוכך המופיעים לאחר הליכה של מרחק מסוים, ומוקלים לרוב ע"י מנוחה. הכאבים לרוב אינם מופיעים מיד עם תחילת ההליכה וממוקמים לרוב בקבוצות השרירים של הסוכך אך בחולים עם חסימה גבוהה יותר הכאב יכול להתחיל בירך ואף בעכוז. עם התקדמות המחלה הכאבים נוטים להופיע, במרחקי הליכה ההולכים ומתקצרים עד להופעת כאבים במנוחה. יש להבדיל בין כאבים במנוחה עקב איסכמיה קריטית לבין נירופתיה סוכרתית. בכאבים איסכמיים לרוב ישנה היסטוריה של מחלה ההולכת ומחמירה אשר החלה ככאבים בהליכה בעוד כאבים נירופתיים הם בעלי אופי שורף ומתמקדים בכפות הרגליים ואצבעות, ללא היסטוריה של כאבי שרירים בסוכך במאמץ. בגברים יש לברר האם קיימת הפרעה בזיקפה שיכולה לנבוע מחסימת כלי דם באאורטה או בעורקי הכסל.

בדיקה פיזיקאלית

מאחר והטרשת הגורמת לצליעה לסירוגין הינה מחלה סיסטמית המשפיעה על איברי מטרה נוספים יש לברר אפשרות לפגיעה לבבית, עינית וכלייתית.

הסימנים אותם יש לחפש בעת בדיקת הרגליים, כוללים ירידה בשיעור, עור יבש ודק, וכן עיבוי ציפורניים, אשר יכולים להצביע על איסכמיה כרונית. Dependent rourbor: אודם בכף הרגל המופיע כאשר הרגל מונחת מתחת לגובה הלב ומפנה את מקומו ללובן עם הרמת הרגל. אודם זה נגרם ע"י הרחבה מרבית של כלי הדם וזרימת דם התלויה בכוח המשכה.

יש לברוק האם קיימים פצעים, מה חומרתם והיכן מיקומם: כיבים באזור המלאולוס המידיאלי הם לרוב כיבים ממקור ורידי לעומת כיבים באצבעות הרגליים וכף הרגל עצמה, שיכולים להצביע על איסכמיה קשה.

בדיקת הדפקים חייבת לכלול דפקים פמוראליים, פופליטאליים, ודפקים בכפות הרגליים כולל Dorsalis pedis, Posterior tibial. מאחר וכאבים של PAOD מופיעים לרוב בקבוצת השרירים שמתחת לחסימה הגורמת להעלמות הדופק, מיקום הכאבים והדופק יכול לעזור לנו לשער איפה החסימה ולכוון את מאמצי האבחון והטיפול בהתאם. לדוגמא כאבים בשרירי השוק ללא דופק פופליטאלי ומטה יכולים להיגרם עקב חסימת עורק הירך (Superficial femoral artery) לעומתם כאבים בירך ובעכוז ללא דופק פמוראלי יכולים להעיד על חסימת עורקי הבטן (כסל ואאורטה).

מאחר ולחולי סוכרת רבים יש פגיעה עצבית פריפרית שיכולה להוסיף מרכיב ניירופתי לכאבים או, לחילופין, לגרום להעדר התחושה העלול להעמידם בסכנה לפצעים גם ללא כאב- מומלץ לברוק פגיעה בתחושה שטחית.

בירור קרדיוסקולרי

האופי הסיסמטי של הטרשת מחייב בירור קרדיוסקולרי בחולי PAOD, מאחר ול-47% מחולי PAOD יש IHD, הבאה לידי ביטוי בהיסטוריה של אנגינה פקטוריס, MI, או הפרעות באק"ג במנוחה, וב-28% מהחולים עם PAOD וללא סימפטומים של IHD נמצאה מחלת לב איסכמית משמעותית לאחר בירור.⁵

בדיקות עזר

אפשרויות הטיפול בחולי PAOD תלויות בסימפטומים של החולה, במחלות הרקע ובמיקומו וחומרתן של החסימות. פיזורה האנטומי של המחלה יכול להכתיב את אופן הטיפול (אנדוסקולרי ע"י צנתור או ניתוח פתוח) ולכן יש צורך בבירור הרמייתי של המחלה לפני ההחלטה האם וכיצד לטפל.

ABI Ankle Brachial Index (ABI) הינה בדיקה לא פולשנית בה מחושב היחס בין לחץ הדם בורוע הרגל. יש לציין כי באופן פרדוקסלי בחולי סוכרת ערך זה עלול להימדד כגבוה יותר מהנורמה עקב הסתיידות של שכבת המדיה בעורקי הרגליים ויצירת עורקים שאינם ניתנים לדחיסה, ולכן לא ניתן למדוד בהם לחץ בצורה מדויקת. עדיף על כן, בחולים סוכרתיים, להסתמך על מדידת Toe brachial index (TBI) שהוא היחס בין לחץ הדם בבוהן ובזרוע. ניתן להיעזר בתוצאות ה-ABI כדי להבדיל בין כאבים ממקור וסקולרי לכאבים ממקור TBI



אחר ולשקול המשך בירור ע"י הדמיה עם חומר ניגוד (CTA, MRA). בדיקת ה-CTA החליפה כיום את הצנתור כבדיקת הבחירה בחולי PAOD מאחר והיא נותנת תמונה אנטומית טובה של עורקי הרגליים והבטן בצורה לא פולשנית.⁶ לחולי סוכרת רבים יש א"ס כלייתית ולכן בחולים עם תפקוד כלייתי גבולי יש לבצע את הבדיקה עם הכנה כלייתית מוקדמת והפסקת Metformin לפני ה-CTA.

טיפול שמרני

- 1) איזון גורמי סיכון - איזון קפדני של סוכרת נמצא מועיל במחלת כלי דם קטנים (microangiopathy and coronary artery disease) ולירידה של 43% במקרי הכריתה או תמותה עקב PAOD.⁸
- 2) טיפול בסטטינים בחולים עם PAOD והיפרליפידמיה משפר את מרחקי ההליכה.⁹ טיפולים תרופתיים אחרים להיפרליפדמיה לא הוכחו כמורידים תחלואה קרדיוסקולרית.
- 3) טיפול אנטיאגרנטטי - מחקר ה-CAPRIE הראה ירידה בשיעור ה-MI, אירוע מוחי, ומוות וסקולרי בחולים עם סוכרת המטופלים ע"י clopidogrel יחסית לאספירין במיוחד בחולי PAOD.¹⁰
- 4) שיקום ע"י הליכה - הליכה תחת השגחה של 30 דקות לפחות 3 פעמים בשבוע מביאה לשיפור במרחקי ההליכה ואיכות החיים בחולי PAOD אך ללא שיפור במדדי זרימת הדם.¹¹

טיפול פולשני

הטיפול הפולשני ב-PAOD נחלק לשניים: טיפול אנדוסקולרי וטיפול ע"י ניתוח. בטיפול אנדוסקולרי הגישה הינה לרוב מילעורית ע"י דיקור העורק הפמוראלי והדגמת ההיצרות או החסימה והרחבתן ע"י בלון. ניתן להוסיף סטנט במקרים בהם נשארות היצרות או דיסקציה משמעותית של דופן העורק לאחר ההרחבה.

ניתן לבצע צנתור במקרים של היצרות ואפילו חסימה מלאה של כלי הדם המאאורטה ועד עורקי כף הרגל. תוצאות הצנתור תלויות במיקום וגודל העורק, אחוז ההיצרות, אורך ההיצרות, ומספר ההיצרות הדרושות לטיפול. ככל שההיצרות תהיה בעורק פרוקסימאלי יותר, בעורק גדול יותר ועם היצרות קטנה וקצרה יותר, כן תהיה התוצאה טובה יותר, לדוגמה, תוצאות צנתור עם סטנט בעורקי הכסל הינו של סטנט פתוח ב-77% ל-4 שנים.¹² אפשרות טיפול נוספת הינה ע"י ניתוח

עם מעקף של איזור המחלה המשמעותית ע"י שתל ורידי או סינטטי. לניתוחי המעקפים תוצאות טובות גם כן, במיוחד בעורקים פרוקסימליים וגדולים, לדוגמא, למעקף של חסימת עורקי הכסל ע"י ניתוח Aorto-bifemoral bypass יש סיכוי להיות פתוח ב-85%-90% לאחר 5 שנים¹³.

סיכום

בחולי סוכרת עם חשד ל-PAOD עקב תלונות של כאבים ברגליים או כיבים בכפות הרגליים יש לבצע הערכה הכוללת היסטוריה רפואית, בדיקה גופנית והדמיה ע"י דופלר עורקי רגליים הכולל ABI ו-TBI. חולים עם חשד למחלה משמעותית המתבטאת באיסקמיה קריטית עם כאבים במנוחה ואו פצעים איסקמיים בכפות הרגליים יש להפנות לייעוץ נוסף ע"י מומחה כלי-דם, כדי לברר את אפשרות שיפור אספקת הדם לרגל ע"י צנתור או ניתוח.

ד"ר דלית מנהיים, מחלקת כלי-דם, בי"ח כרמל, חיפה ומרפאות כלי דם של מזור חיפה וגליל מערבי

.....{רשימה ביבליוגרפית}.....

1. Criqui, M.H., et al., The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation*, 1985. 71(3): p. 510-5
2. Criqui, M.H., et al., Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med*, 1992. 326(6): p. 381-6
3. Da Silva, A., et al., The Basle longitudinal study: report on the relation of initial glucose level to baseline ECG abnormalities, peripheral artery disease, and subsequent mortality. *J Chronic Dis*, 1979. 32(11-12): p. 797-803
4. Hertzner, N.R., Fatal myocardial infarction following lower extremity revascularization. Two hundred seventy-three patients followed six to eleven postoperative years. *Ann Surg*, 1981. 193(4): p. 492-8
5. Sonecha, T.N. and K.T. Delis, Prevalence and distribution of coronary disease in claudicants using 12-lead precordial stress electrocardiography. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2003. 25(6): p. 519-26
6. Kumamaru, K.K., et al., CT angiography: current technology and clinical use. *Radiol Clin North Am*. 48(2): p. 213-35, vii
7. Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Cardiol*, 1995. 75(14): p. 894-903
8. Stratton, I.M., et al., Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UK-PDS 35): prospective observational study. *BMJ*, 2000. 321(7258): p. 405-12
9. Mondillo, S., et al., Effects of simvastatin on walking performance and symptoms of intermittent claudication in hypercholesterolemic patients with peripheral vascular disease. *Am J Med*, 2003. 114(5): p. 359-64
10. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*, 1996. 348(9038): p. 1329-39
11. Nehler, M.R. and W.R. Hiatt, Exercise therapy for claudication. *Ann Vasc Surg*, 1999. 13(1): p. 109-14
12. Bosch, J.L. and M.G. Hunink, Meta-analysis of the results of percutaneous transluminal angioplasty and stent placement for aortoiliac occlusive disease. *Radiology*, 1997. 204(1): p. 87-96
13. Nevelsteen, A., L. Wouters, and R. Suy, Aortofemoral dacron reconstruction for aorto-iliac occlusive disease: a 25-year survey. *Eur J Vasc Surg*, 1991. 5(2): p. 179-86

חשוב לזכור - אלגוריתם ניהול חולה עם מחלת כלי דם פריפריים

1. פרטים על המחלה:

1. מאפיינים קליניים (כאבים, פצעים)
2. משך התלונות
3. דרגה קלינית (אתסמיניים, צליעה לסרוגין, כאבים במנוחה)

2. בדיקה גופנית

3. גורמי סיכון נוספים

4. פגיעה באיברי מטרה

5. בדיקות מעבדה

1. תפקודי כליה
2. פרופיל שומנים
3. המוגלובין מסוכרר (HbA1c)

6. בדיקות עזר

1. דופלר עורקי רגליים כולל ABI ו-TBI
2. בדיקת כירורג כלי דם
3. בירור למחלת לב איסכמית (אק"ג ובדיקת קרדילוג)

7. המלצה על טיפול ע"י אנטיאגרגנטים וסטטינים

הגישה הטיפולית למחלת כליות סוכרתית

פרופ' יוסי חביב

קצב העלייה בתחלואה ממחלות כליה הינו בין הגבוהים בעולם הרפואה. קיימות סיבות רבות לעלייה בשיעור מחלות הכליה כגון הזדקנות האוכלוסייה, מגיפת ההשמנה ושיפור ההשרדות במחלות לב וסרטן, אולם הסיבה השכיחה ביותר לאי ספיקת כליות כרונית (CKD) הינה סוכרת. בעוד שבחולה הסוכרתי עלולים להפגע אברי מטרה רבים, אחד הסיבוכים הקשים ביותר של סוכרת הינו מחלת כליה סוכרתית (הנקראת נפרופתיה סוכרתית). מאחר ולרוב מחולט של החולים בנפרופתיה סוכרתית יש סוכרת מסוג 2, נדון בפרק זה בסוכרת מסוג 2.

מבחינה אפידמיולוגית, הסיכון לפתח אי ספיקת כליות סופנית גדול פי 6 בחולי סוכרת לעומת אוכלוסייה לא סוכרתית. כ-30%-40% מביין חולי הסוכרת יפתחו נפרופתיה סוכרתית ומאחר ונפרופתיה סוכרתית הינה מחלה סיסטמית קשה עם סיכון מוגבר לתמותה ולאי ספיקת כליות סופנית, הגישה לטיפול צריכה להיות אינטנסיבית ומקיפה.

עד כמה מחלה זו קשה ניתן להבין ממידת תוחלת החיים של חולי נפרופתיה סוכרתית אשר דומה לתוחלת החיים הממוצעת של חולי סרטן, כאשר סיבת התמותה העיקרית בחולי הסוכרת הינה קרדיוסקולרית. לכן הגישה האבחנתית והטיפולית של נפרופתיה סוכרתית הינה כאל מחלה סיסטמית. חומרת המהלך הטבעי של נפרופתיה סוכרתית מודגמת על ידי מחקר אשר בוצע בשנים האחרונות במקסיקו ב-146,000 חולי סוכרת אשר טופלו בכלים של עולם שלישי. כאשר נבחנו מחלות כליה שמקורן בסוכרת לעומת מחלות כליה אחרות בחולים ללא סוכרת, הסתבר כי באופן יחסי מביין כל הפגיעות באיברי המטרה בסוכרת, נפרופתיה סוכרתית היא הקטלנית ביותר. נוכחות סוכרת הגבירה את הסיכון לתמותה לעומת מחלת כליה לא סוכרתית פי 20 (1), בעוד שלחולה לב סוכרתי היה סיכון לתמותה פי 3.7 לעומת חולה לב לא סוכרתי. שיעור הסיכון לתמותה מסיבה כליתית בחולי סוכרת גדל ביחס הפוך לגיל, כך שככל שהגיל צעיר הסיכון היחסי לתמותה מנפרופתיה סוכרתית גדול יותר לעומת חולי כליות מסיבות אחרות. מאידך, הפוטנציאל של יעילות הטיפול בנפרופתיה סוכרתית הורגם במחקר STENO-2 בחולי סוכרת עם מיקרואלבומינוריה, אשר הינה סמן מוקדם של נפרופתיה סוכרתית. במחקר זה נמצא כי טיפול במשך 8 שנים בגישה מולטי-פקטוראלית הכוללת חינוך לאורח חיים בריא, איזון סוכרת, איזון לחץ דם, טיפול בעיכוב ציר רנין-אנגיוטנסין ללא קשר ללחץ הדם וטיפול בדיסליפידמיה, הפחית את שיעור התקדמות נפרופתיה סוכרתית ב-48% במשך מעקב של 13 שנים לאחר סיום הטיפול. יתרה מכך, בחולים אלו עם מיקרואלבומינוריה, שיעור התמותה הקרדיוסקולרית פחת ב-62% בחולים אשר טופלו אינטנסיבית. תוצאות אלו של יעילות טיפול כוללני בחולי נפרופתיה סוכרתית מרשימות במיוחד לאור דיווח קודם ממחקר זה על עיכוב של 73% בהתקדמות נפרופתיה סוכרתית לאחר 3.8 שנות טיפול. ניתן לסכם ולומר כי שני מחקרים אלו מראים הן את הסיכון העצום לחולים עם נפרופתיה סוכרתית והן את התועלת הברורה מטיפול אינטנסיבי בחולים אלו.

פתופיזיולוגיה: הפגיעה סוכרתית האופיינית הינה פגיעה ברקמת חיבור ובכלי דם, הן קטנים (פגיעה מיקרוסקולרית) והן בינוניים עד גדולים (פגיעה מאקרוסקולרית). במחלת כליה סוכרתית הפגיעה הינה מיקרוסקולרית ולכן מקבילה למעורבות העיניים בסוכרת ולפגיעה בעצבים אוטונומיים ופרפריים. השלב הראשון במחלה כליתית בסוכרת מתאפיין בפעילות יתר של הכליה. בניגוד לאיברים אחרים כגון מוח, שריר ולב, אשר מתפתחים ומתחזקים כתוצאה מעומס מוגבר המופעל עליהם, הכליה נפגעת מעומס מוגבר ומפעילות יתר. עומס יתר זה גורם ללחצים מוגברים בתוך היחידה הבסיסית של המסננת הכלייתית (גלומרולוס, או בעברית פקעית), אשר גורמים עם הזמן לשחיקה, הצטלקות וערעור המבנה והתפקוד של הפקעית. פרט לסוכרת, לחץ מוגבר במסננת הכלייתית נוצר גם במטופלים עם השמנת יתר, יתר לחץ דם, לאחר כריתת כליה, הריון וצריכת מלח מוגזמת ולכן השילוב של מצבים אלו עם סוכרת הינו בעייתי במיוחד. בנוסף, ככל שגנרם נזק לחלק מהיחידות הבסיסיות של הכליה (הנפרונים), העומס המוטל על שאר הנפרונים המתפקדים גדל ולכן הסיכון לשחיקתם ההדרגתית הולך וגובר. הלחץ המוגבר והצטלקות מבנה הפקעית גורמים לירידה בתפקוד המסננת ולהפרשה פתולוגית של חלבון מן הדם לשתן (בשלב הראשון מיקרואלבומינוריה אשר עלולה להחמיר לדרגת מאקרואלבומינוריה או פרוטאינוריה). השלב הראשון של מיקרואלבומינוריה בה קיימת הפרשה של חלבון מן הדם לשתן בכמות קטנה הינו השלב בו יש להגביר את אינטנסיביות הטיפול בחולה הסוכרתי משלוש סיבות. ראשית, שלב זה הינו הפיך על ידי איזון לחץ דם וסוכר וטיפול בחוסמי ציר רנין-אנגיוטנסין-אלדוסטרון ומעכבי SGLT2. שנית,

הפרשת החלבון מעידה על תהליך כלייתי פעיל ועל סיכון מוגבר להתקדמות לאי ספיקת כליות. שלישיית, הפרשת חלבון בשתן נמצאת בקורלציה עם תחלואה בכלי הדם הכליליים בלב (מחלה קרדיווסקולרית) ובאיברים נוספים, ואף עם תמותה. התקדמות מחלת כליה עלולה, אם כן, לגרום למעגל קסמים, לפגיעה במקביל בכליות, בלב ובכלי דם, אשר מאיצים את הפגיעה ההדרית, ולבסוף לירידה הדרגתית בתפקוד הכלייתי. ככל שחלה התקדמות בפרוטאינוריה, החולה נמצא בסיכון גובר לאי ספיקת כליות סופנית. מצב קיצון של פרוטאינוריה סוכרתית הינו תסמונת נפרוטית בה יש צבירת נוזלים ובצקות ניכרות. למרות שרוב חולי הסוכרת לא יפתחו תסמונת נפרוטית, סוכרת היא הסיבה השכיחה ביותר לתסמונת נפרוטית בעולם המערבי עקב מספרם הרב של המטופלים. מהלך אופייני זה של החמרה הדרגתית בהפרשת החלבון בשתן, החל ממיקרואלבומינוריה וכלה במאקרואלבומינוריה מתועד ב-60% מחולי נפרופתיה סוכרתית אולם ב-13% מהחולים עם פגיעה כליתית, נצפית התדרדרות בקצב הסינון הגלומרולרי (GFR) ללא מיקרואלבומינוריה וללא פרוטאינוריה. בחולים אלו עיקר הפגיעה הכליתית הינו וסקולרי אך הפתולוגיה דומה. כמו כן יש לזכור כי גם בחולי סוכרת תיתכן מחלה כלתית אחרת. עד 27% מחולי סוכרת עם מאקרואלבומינוריה יכולים ללקות במחלה כליתית גלומרולרית אחרת, בעיקר על רקע אימונולוגי. בחולים אלו ביופסיה כליתית תסייע לאבחנה לאחור מהלך קליני לא אופייני לסוכרת, כלומר הפועה של פרוטאינוריה בדרגה חמורה ללא שלבים הדרגתיים של מיקרואלבומינוריה, נוכחות תאי דם אדומים דיסמורפיים בשתן, העדר סיבוכים מיקרווסקולריים אחרים של סוכרת כגון רטינופתיה או נוכחות של נוגדנים עצמיים או אנטיגנים וירלים.

בשנים האחרונות התגלו מנגנונים נוספים בנפרופתיה סוכרתית. מנגנון אחד קשור בדלקת. תוארה הסנה כליתית של לימפוציטים משופעלים מסוג T ומקרופגים ועלייה בפעילות של כימוקינים שונים. אחד הסמנים המובהקים להתקדמות נפרופתיה סוכרתית הינו רמת הרצפטור המסיס ל-TNF אלפא. בעוד שניסוי קליני במעבד הנוק החמצוני מדלאת ברדוקסולון מתיל נכשל, נראה שעדיין לא נאמרה המילה האחרונה בטיפול אנטי דלקתי ואנטי חמצוני ומחקר בקנה מידה קטן מצא תועלת בחסימת TNF אלפא באמצעות פנטוקסיפילין. מנגנון שני שהוצע הינו יצור חומצה אורית ממטבוליזם של פרוקטוז בכליה וגרימת נזק חמצוני למיטוכונדריה. פרוקטוז מגיע הן מהתזונה (למשל מהסוכר על שולחנו, סוכרוז המכיל פרוקטוז וגלוקוז) והן מייצור אנדוגני על ידי הכליה. מחקרים בקנה מידה קטן הראו שיתכן שעיסוב יצור חומצה אורית מקטין את הסיכון להתקדמות מחלת כליה כרונית. כעת מתנהל מחקר בהיקף רחב יותר בחולי סוכרת מסוג 1. יתכן שמסלול פרוקטוז הינו חלק מהנוק הכליתי גם בתסמונת מטבולית עם השמנת יתר אשר גורמת לנפרופתיה הדומה לנפרופתיה סוכרתית.

הטיפול בנפרופתיה סוכרתית

מטרת הטיפול בנפרופתיה סוכרתית הינה הפחתת הלחץ התוך גלומרולרי באמצעות איון לחץ דם, טפול במעבדי ציר RAS עם או בלי קשר ליתר לחץ דם, הפחתת HbA1c, ירידה במשקל, הפחתת אלבומינוריה ואיון ליפידים. טיפול בגורמי סיכון אלו מפחית הן את הסיכון לירידה בתפקוד כליתי והן את הסיכון הקרדיווסקולרי. ניתן לומר כי כטיפול בודד, לאיון לחץ דם החשיבות הגדולה ביותר לעיסוב התקדמות נפרופתיה סוכרתית. בשנים האחרונות חלו מספר פריצות דרך ויעילות הטיפול השתפרה הן על ידי תרופות מקבוצות חדשות כגון מעבדי SGLT2 ואנטיסטים לרצפטורים ל-GLP-1 והן על ידי ההבנה שטיפול כוללני הינו אסטרטגיה קריטית, כפי שהודגם במחקר STENO-2.

חינוך לאורח חיים בריא

יש להדריך את המטופל להפסיק לעשן, להגביר פעילות גופנית אירובית ולהקפיד על תזונה נכונה. מבחינה דיאטטית, יש להפחית צריכת מלח עד 5 גרם ליום (עד 2 גרם סודיום ליום). הסיבות לכך רבות וכוללות בין השאר הפחתת היפרליטרציה, שיפור יעילות התרופות מעכבות ציר רנין-אנגיוטנסין, שיפור איון יתר לחץ דם והקטנת הסיכון הקרדיווסקולרי. צריכת חלבונים בכמות מעל 1.3 גרם/ק"ג/מ"מ, בעיקר כשמקורם מן החי (כגון בשר אדום) ושאינם חלבניים, הינה גורם סיכון להחמרה באי ספיקת כליות. לעומת זאת, לא הוכח בסוכרתיים חד משמעית כי הגבלת צריכת חלבונים ל-0.8 גרם/ק"ג/מ"מ מעכבת התקדמות לאי ספיקת כליות סופנית. עם זאת, יתכן כי חלבון מן החי הינו פתוגני יותר מחלבון מן הצומח. צריכת פירות וירקות נמצאה כמשרתת לכשעצמה פרוגנוזה אולם עקב נטיה אופיינית להיפרקלמיה בנפרופתיה סוכרתית, צריכת פירות וירקות מוגבלת. גם מחלת הכליה הסוכרתית עצמה וגם המגבלות בצריכת פירות וירקות, חושפות חולים אלו לחמצת מטבולית. לכן יש לבדוק רמת ביקרבונט ברם ולתקן אותה תרופתית

כאשר הרמה נמוכה מ-20 מא"ק/ל.

יש להדריך את החולה להפסקת עישון המהווה גורם סיכון להחמרת פרוטאינוריה ולירידה בקצב הסינון הכלייתי ויש להמנע ממנו בתוקף. מאחר ועודף משקל הינו גורם המאיץ היפרפילטרציה ופרוטאינוריה והוכח כגורם סיכון בלתי תלוי לאי ספיקת כליות, יש לשקול במקרים מסוימים ניתוח בריאטרי אשר יכול לגרום לעתים לשינוי דרמטי במהלך הסוכרת. בהקשר זה, תרופות פומיות הגורמות לעלייה במשקל כגון סולפנילאוריאה ורפגליניד, נדחקות הצידה על ידי תרופות חדשות כמפורט למטה הגורמות לירידה במשקל, איזון סוכרת ולחץ דם. גם פעילות גופנית דווחה כבעלת פוטנציאל מסוים לעכב התקדמות אי ספיקת כליות.

טיפול תרופתי סטנדרטי

א. פריצת הדרך הראשונה בטיפול מחלת כליה סוכרתית התרחשה בתחילת שנות ה-80 של המאה הקודמת, כאשר הסתבר כי רוב מוחלט של חולי הסוכרת מסוג 2 לוקים ביותר לחץ דם כחלק ממנגנון מחלום ושלאיזון יתר לחץ דם חשיבות עליונה בהקטנת הסיכון להתקדמות המחלה. מאחר וסף ספיגת גלוקוז באבובית הפרוקסימלית עולה בחולי סוכרת, גם ספיגת הנתרן מתגברת כחלק ממנגנון לחץ דם. אמנם רמת רנין בנפרופתיה סוכרתית איננה גבוהה באופן אבסולוטי אך היא גבוהה ביחס למימדי ספיגת הנתרן. כמו כן ישנה פעילות מוגברת של מערכת רנין-אנגיוטנסין לא רק סיסטמית אלא גם מקומית בכליה וברקמת השומן. ישנם חילוקי דעות באשר לערכים המדויקים של לחץ הדם האופטימלי בחולה הסוכרתי. ההנחיות המקובלות כיום בסוכרתיים עם מיקרואלבומינוריה או פרוטאינוריה הן כי לחץ הדם צריך להיות מתחת ל-130/80 ואילו בהעדר חלבון בשתן לחץ הדם בסוכרתיים צריך להיות מתחת ל-140/90. כיום ברור כי יתר לחץ דם הינו חלק מובנה בנפרופתיה סוכרתית וכי חולה ללא יתר לחץ דם צריך לעבור בירור לבני ולנירופתיה אוטונומית. מכיון שבנפרופתיה סוכרתית ספיגת הנתרן באבובית הפרוקסימלית מוגברת בהשראת ספיגת גלוקוז מתרחשת פגיעה בתהליך היוון חוזר טובולו-גלומרולרי וכתוצאה מכך מתרחשת הרחבה של Afferent arteriole אשר יחד עם יתר לחץ דם מחמירה את הלחץ התוך גלומרולרי ומחישא אי ספיקת כליות.

ב. פריצת הדרך השנייה התרחשה בתחילת שנות ה-90 כאשר תרופות מקבוצת מעכבי האנזים המהפך (מעכבי ACE) נכנסו לשימוש ובהמשך, בשנת 2000, הוכחה יעילותן של תרופות בעל מנגנון פעולה דומה, חוסמי הרצפטור לאנגיוטנסין (ARB). שני סוגי תרופות אלו הביאו למהפכה בתחום הטיפול בחולי כליות כרוניים בכלל ובנפרופתיה סוכרתית בפרט. תרופות אלו פועלות על ידי עיכוב תהליכי הצטלקות כלייתיים הן ישירות והן על ידי הפחתת לחץ דם והרחבת arteriole Efferent והקטנה מברקרת של קצב הפילטרציה הגלומרולרית אשר חיונית לשימור התפקוד הכלייתי העתידי. בנוסף, כפי שהוכח במחקר HOPE, אחסימת ACE תועלת לבבית במיוחד בחולים סוכרתיים ובמיוחד בנוכחות הפרעה בתפקוד הכלייתי. במחקר VA NEPHRON הוכחה כי אין לשלב חוסמי ACE יחד עם ARB מכיון ששילוב זה לא משפר פרוגנוזה כלייתית אלא עלול דווקא לגרום לאי ספיקת כליות חריפה ולהאיץ הגעה לצורך בריאליזה.

ג. לאיזון סוכר חשיבות רבה בטיפול מונע לנפרופתיה סוכרתית. ידוע מזה שנים רבות כי לאיזון רמת הסוכר חשיבות בהאטת התקדמות נפרופתיה סוכרתית. כך למשל, 10 שנים לאחר השתלת לבלב מוצלחת, נצפתה החלמה מלאה מנגעים כלייתיים האופייניים לחולי סוכרת. בניגוד לסיבוכי סוכרת מאקרווסקולריים אשר בהם לא נמצא יתרון לאיזון סוכר אינטנסיבי, איזון סוכרת נמצא יעיל בעיכוב הופעת מיקרואלבומינוריה. זה יתרון יחודי של איזון סוכרת לעומת טיפול תרופתי בחוסמי ACE אשר לא מונע התפתחות מיקרואלבומינוריה אלא מסוגל לעכב התפתחות מאקרואלבומינוריה והתקדמות פרוטאינוריה כאשר כבר קיימת מיקרואלבומינוריה. איזון סוכר בדם מומלץ לרמת HbA1c נמוכה או שווה ל-7% בהתאם לגילו ולרקע הרפואי של המטופל. במטופלים בסיכון גבוה להיפוגליקמיה כגון קשישים או בחולים עם אי ספיקת כליות מתקדמת או במטופלים עם תת תזונה, יש לשאוף לרמת HbA1c נמוכה או שווה ל-8%.

ד. בשנים האחרונות מסתמן כי יתכן שמטפורמין איננה רק תרופה לסוכרת אלא גם בעלת פוטנציאל לעיכוב תהליך הזדקנות. כך נמצא במחקר תצפיתי רטרוספקטיבי בבריטניה כי לסוכרתיים שטופלו במטפורמין היתה תוחלת חיים ארוכה הרבה יותר מלמטופלים בסולפנילאוריאה. באופן מפתיע לסוכרתיים במטפורמין היתה אף תוחלת חיים ארוכה מעט יותר מלקבוצת בקורת שכללה לא סוכרתיים, במיוחד בחולים מעל גיל 54. מאחר והן סוכרת והן אי ספיקת כליות הן מחלות עם תנופיזיולוגיה דומה להזדקנות, המערבת מסלולי SIGNALING המערבים הולכה דרך הרצפטורים לאינסולין ו-IGF-1, יש חשיבות רבה בטיפול במטפורמין בחולים המתאימים כל עוד קצב הסינון איננו נמוך מ-30 מ"ל לדקה. בזמן מחלה חריפה או לפני מתן חומר ניגוד לחולה סוכרת יש להפסיק זמנית מטפורמין.

טיפול חדש לאיזון סוכרת

בשנים האחרונות דווח על פריצות דרך נוספות בטיפול בנפרופתיה סוכרתית. מעבר לאפקט של איזון הסוכר, ניתן כעת לצפות מתרופות חדשות לסוכרת לשפר פרוגנוזה כלייתית ולבכית. בשנים האחרונות נבדקו מספר קבוצות של תרופות לאיזון סוכרת. הקבוצה הראשונה כללה תרופות מקבוצת מעכבי DPP-4 (תרופות המעכבות פעילות אנזים האחראי לפרוק מהיר של אינקרטינים) אשר באופן כללי האפקט שלהן על התפקוד הכלייתי (והקרדיוסקולרי) הינו נייטרלי, אך יש רמזים לכך שיתכן שהן מורידות את הלחץ התוך גלומרולרי, כפי שהודגם במחקר SAVOR-TIMI 53 בו הודגמה הפחתת פרוטאינוריה, אך עם השפעה גבולית בלבד על הירידה בקצב הסינון הכלייתי עצמו. גם במחקר TECOS האפקט של מעכבי DPP-4 על כלל מדדי התפקוד הכליתי היה נייטרלי אך גם בו קיים רמז להפחתה מוקדמת של דרגת פרוטאינוריה כמדד עקיף של הפחתה בלחץ התוך גלומרולרי. ככלל, תרופות אלו בטוחות בשימוש בחולי כליות (בהתאמת מינון לדרגת התפקוד הכלייתי), אך יעילותן נופלת מתרופות דמויות אינקרטינים, מקבוצת אגוניסטים לרצפטור ל-1 GLP (GLP-1 RA), מכיון שעם מעכבי DPP-4 רמת האינקרטינים מגיעה לרמה המקסימלית האנדוגנית, אולם בשימוש אגוניסטים לרצפטור ל-1 GLP, רמת האינקרטינים מגיעה לרמה פרמקולוגית.

קבוצת תרופות אשר עוברת במנגנון שונה מאינסולין והראשונה בתרופות לסוכרת אשר הוכחה כמפחיתה תמותה קרדיוסקולרית ונפרופתיה סוכרתית הינה קבוצת תרופות המעכבות את המשאבה המשותפת לנתון וגלוקוז מסוג 2 (SGLT2), משאבה הממוקמת כמעט אך ורק בכליה. ידוע היה כי בסוכרת, הפרשת סוכר בשתן מהווה מעין שסתום פיזיולוגי המאפשר הפרשת עודפי סוכר לשתן. אולם הכליה לא רק מהווה איבר מטרה בסוכרת, אלא בשלבים מוקדמים של המחלה אף משתתפת באופן פעיל בעלית רמת הסוכר בדם מכיון שסף ספיגת הסוכר באבובית הפרוקסימלית עולה בסוכרת. מכאן הרציונל לפיתוח התרופות המעכבות את SGLT2 למניעת ספיגת סוכר חוזרת מהכליה לדם והפרשתו המזורזת לשתן. אלא שהפרשה מוגברת של סוכר בשתן מלווה גם באפקט נטרירויטי ויתכן גם השפעה על המנגנון הטובול-גלומרולרי והקטנת GFR מבוקרת על ידי הצרות Afferent arteriole. מעכבי SGLT2 גורמים לירידה במשקל, שיפור באיזון הסוכר ובאיזון לחץ הדם. אולם, האפקט של התרופות על האטת התקדמות מחלת כליה בסוכרתיים חורג מעבר למנגנונים אלו ומקטין משמעותית את הסיכון להגעה לאי ספיקת כליות סופנית או לתמותה ממחלת כליה. יש לציין, עם זאת, כי תרופות אלו אינן מעכבות את עצם התפתחות מיקרואלבומינוריה (אשר מעוכבת רק על ידי שיפור באיזון גליקמי) וכי אין לרשום תרופות אלו כאשר קצב הסינון הגלומרולרי נמוך מ-45 מל לדקה. אמנם יש סיכון מוגבר לקטואצידוזיס (כאשר C PEPTIDE נמוך כלומר כאשר אין אינסולין אנדוגני) אבל הסיכון להיפוגליקמיה נראה זניח מכיון שמעכבי SGLT2 מעכבים ספיגה של רק 50% מהסוכר המסונן על ידי הגלומרולרי. כתוצאה משלושה מחקרים (שתוכננו בעיקר לתוצאים של מחלות לב אבל נבדקו גם לתוצאים כלייתיים) בשלוש תרופות שונות מקבוצה זו, ברור כי מדובר ב-Class Effect כלומר לכל מעכבי SGLT2 פוטנציאל לעכב נפרופתיה סוכרתית. בעוד שאמפגליפלוזין וקנגליפלוזין נבדקו במטופלים עם מחלה קרדיוסקולרית מוכחת, דפגליפלוזין מעכב נפרופתיה סוכרתית גם בחולי סוכרת עם גורמי סיכון וללא עם מחלה קרדיוסקולרית מוכחת. מנגד, אמפגליפלוזין הוכח במטופלים עם מחלה קרדיוסקולרית מוכחת כמעכב מכלול ארועים קרדיוסקולריים ולא רק ארועי אי ספיקת לב לאחרונה התפרסם מחקר CREDENCE אשר תוכנן מראש לבדוק השפעת קנגליפלוזין על תוצאים כלייתיים והראה באופן משכנע כי מעכב SGLT2 צריך להכלל בתכנית הטיפול לעיכוב התפתחות מחלת כליה סכרתית, לפחות החל משלב שבו מתחילה מיקרואלבומינוריה ועד השלב בו קצב הסינון הכליתי יורד מ-45 מ"ל לדקה/1.73 מ².

קבוצה נוספת של תרופות חדשות לסוכרת הוכחה כמשפרת תחלואה ותמותה לכביים וכמעכבת נפרופתיה סוכרתית בחולים בעלי גורמי סיכון קרדיוסקולריים. בשני מחקרים שונים ובלתי תלויים נבדקו 2 תרופות מקבוצת GLP-1 RA. הן במחקר LEADER בו נבדקה התרופה לירגלוטייד והן במחקר SUSTAIN בו נבדקה התרופה סמגלוטייד, הוכחה האטה של נפרופתיה סוכרתית, בנוסף להפחתת תמותה ותחלואה לבכיות. גם במחקרים אלו, התוצא הראשי היה ירידה בסכום הארועים הקרדיוסקולריים וסכום התוצאים הכלייתיים היה תוצא משני. בשני מחקרים אלו הודגמה ירידה משמעותית בהארעות סך כל הארועים הכלייתיים, אך לא בעצם התפתחות מיקרואלבומינוריה. יש לציין שכאשר הושווה האפקט של לירגלוטייד במטופלים סוכרתיים בדרגת תפקוד כליתי שונות, לירגלוטייד הפחית תמותה וארועים קרדיוסקולריים יעילות רבה יותר במטופלים עם דרגת קצב סינון כליתי נמוך מ-60 מ"ל לדקה לעומת אלו מעל 60 מ"ל לדקה.

בהשוואה בין מעכבי SGLT2 לתרופות מקבוצת GLP-1 RA, היתרון הכליתי העיקרי של מעכבי SGLT2 הוא הפחתת דרגת אלבומינוריה כאשר היא כבר קיימת, לרוב בשיעור של 30%-40%, והפחתת הסיכון להחמרה באלבומינוריה. הן תרופות אלו גורמות לירידה במשקל, לירידה בלחץ הדם ולשיפור באיזון גליקמי, אך מנגנונים אלו לא מסבירים

את כל התועלת הכלייתית שלהן אשר איננה תלויה בנטילת חוסמי ACE. יתכן כי מרכיב חשוב בפעולתן הינו הפחתת הלחץ התוך גלומרולרי על ידי הפעלת מנגנון TUBULOGLOMERULAR FEEDBACK. בהקשר זה יש לציין כי מכיוון שהאפקט המיטיב של מעכבי SGLT2 נצפה בשלב מוקדם יותר מאשר GLP-1 RA, מכניזם הפעולה של הקבוצה הראשונה משוער כהמודינמי והפחתת נפח הדם. מעכבי SGLT2 גם משפרים איזון יתר לחץ דם לילי אשר קשור הן בסיכון קרדיווסקולרי והן בסיכון להתקדמות אי ספיקת כליות. מנגנון אפשרי נוסף כולל ירידה בכמות השומן, בעיקר השומן הוויסצרי אשר ידוע כקשור לסיכון קרדיווסקולרי. חשוב לציין כי בעוד שתי קבוצות תרופות אלו הן בשורה משמעותית לחולי נפרופתיה סוכרתית, GLP-1 RA אינן מתאימות לחולים עם גסטרופרזיס וסמגלוטייד עלול להחמיר רטינופתיה סוכרתית. מאידך, בניגוד למעכבי SGLT2, ניתן לרשום תרופות מסוג GLP-1 RA גם בנוכחות תפקוד כלייתי ירוד מקצב פינוי של 45 מ"ל לדקה, עד לפינוי כלייתי של 30 מ"ל לדקה. לירגלוטייד אינו בעל פינוי כלייתי ולאור התוצאות הטובות שלו, יתכן שבעתיד תרופה זו תיבדק גם באי ספיקת כליות מתקדמת יותר, כלומר ב-CKD דרגה 4 ואלי אף 5. מאחר והן מעכבי SGLT2 והן אגוניסטים ל-GLP-1 אינם גורמים להיפוגליקמיה בפני עצמם ומאחר ותרופות אלו נבדקו באלפי חולי סוכרת, הטיפול בהן בטוח, ובאינדיקציה הנכונה ידחקו את רגלי התרופות המיושנות לסוכרת ובעיקר סולפונילאוריאה.

במי אין לטפל באופן אינטנסיבי בתרופות לאיזון סוכרת?

עם ירידת התפקוד הכלייתי, איזון הסוכרת נעשה "קל" יותר משום שלתפקוד כלייתי יעיל יש אפקט פרו-גליקמי על ידי פינוי אינסולין, גלוקונאוגנזה ועידוד הפרשת הורמוני סטרס. באי ספיקת כליות נפגעים תפקודים אלו וקיים סיכון דווקא להיפוגליקמיה. סיכון זה קיים גם באוכלוסיה קשישה. לכן, בחולים עם אי ספיקת כליות מתקדמת (4 CKD ומעלה) ובקשישים, יש למתן את אינטנסיביות הטיפול ולשקול יחס תועלת/סיכון.

פרופ' יוסי חביב, מנהל המחלקה הנפרולוגית, המרכז הרפואי האוניברסיטאי סורוקה, באר שבע

חשוב לזכור - הגישה הטיפולית למחלת כליות סוכרתית

- יש נקודות התערבות רבות החל מהשלב הראשון של היפרפילטרציה.
1. לחץ תוך גלומרולרי מוגבר הוא שורש הבעיה בנפרופתיה סוכרתית.
 2. החולה עם נפרופתיה סוכרתית נמצא בסיכון מוגבר לתחלואה ותמותה.
 3. יש לחנך לאורח חיים בריא.
 4. טיפול בחוסם ציר רנין-אנגיוטנזין הינו אבן יסוד בטיפול גם ללא יתר לחץ דם.
 5. לאיזון לחץ דם יש חשיבות עליונה.
 6. יש לשאוף לטיפול כוללני מולטי-פקטוריאלי.
 7. לאיזון סוכרת יש לבחור בתרופה אשר הוכחה כמפחיתה סיכון כלייתי ולבבי.
 8. אי ספיקת כליות מתקדמת מהווה סיכון להיפוגליקמיה.

נירופתיה סוכרתית: נירופתיה סנסורית, אוטונומית ומוטורית והטיפול בה

ד"ר יוספה בר דין, פרופ' דניאלה יעקובוביץ, פרופ' חוליו וינשטיין

נירופתיה סוכרתית מוגדרת כנוכחות של תסמינים ו/או סימנים של תפקוד לקוי של העצבים ההיקפיים במטופלים הלוקים בסוכרת, לאחר שלילתן של סיבות אחרות העלולות לגרום לנירופתיה¹. נירופתיה סוכרתית היא הנירופתיה השכיחה ביותר בעולם המערבי והיא מהווה, בנוסף, גם את הסיבוך השכיח ביותר של מחלה זו. נירופתיה קלינית ותת-קלינית תמצא בקרב 10%-100% מחולי הסוכרת, בתלות בקריטריוני האבחנה ובאוכלוסייה הנבדקת. יתרה מזאת, במהלך אבחון מחלת הסוכרת, קיימת נירופתיה בכ-10%-18% מהמטופלים כביטוי לנוק עצבי, הנגרם גם כאשר רמות הסוכר הן בתחום הקדם סוכרת. על כן, ההנחיה היא שיש לאתר נירופתיה סוכרתית בכל חולה עם אבחנה חדשה של סוכרת מסוג 2 ובכל חולה עם סוכרת מסוג 1 כעבור 5 שנות מחלה²⁻⁴. נירופתיה סוכרתית חושפת את החולה לתחלואה ניכרת הכוללת זיהומים חוזרים בגפיים התחתונות, התכייבויות וכריתת גפיים. הסיכון המצטבר לכריתת גף תחתון נאמד במחקר אחד בכ-11% כעבור 25 שנים ממועד אבחון הסוכרת⁵.

פתופיזיולוגיה

היפרגליקמיה וחסר אינסולין הם גורמים התורמים להתפתחותה של נירופתיה סוכרתית. גם גורמים דוגמת יתר לחץ דם, היפרליפידמיה ומשקל עודף נמצאו כקשורים להתפתחותה של נירופתיה סוכרתית⁶⁻⁸. נתונים ממחקרים מעבדתיים תומכים בכך שגורמים מטבוליים ווסקולריים מעורבים בפתוגנזה, כאשר קיומה של היפרגליקמיה גורם לתהליכים אנזימטיים אוקסידטיביים מחד²⁶, וכן להתקשרות של עודף הגלוקוזה בתהליכים שאינם אנזימטיים לחלבוני העצב. תהליכים אלה גורמים לאובדן מתמשך של סיבי העצב ולתסמינים השונים המופיעים בנירופתיה סוכרתית.

קליניקה

נירופתיה סוכרתית נחלקת למספר תסמונות קליניות (טבלה 1), כאשר השכיחות מביניהן כוללות:

- פולינירופתיה סימטרית סנסורית-מוטורית דיסטלית.
- נירופתיה אוטונומית.
- מחלת שורש העצב הטורקלי והלומברי הגורמים לפוליירדיקולופתיה.
- מעורבות קרניאלית או היקפית הגורמת למונונירופתיה, והשכיחות מביניהן הן מונונירופתיה המערבת את העצב הקרניאלי האוקולומוטר (III) ואת העצב ההיקפי העצב המדיאני (Median nerve).
- מעורבות אסימטרית של עצבים היקפיים רבים המכונה גם מונונירופתיה מולטיפלקס.

פולינירופתיה סימטרית סנסורית-מוטורית דיסטלית

קליניקה: הנירופתיה הסוכרתית השכיחה ביותר (מעל 80% מכלל מקרי הנירופתיה הסוכרתית) ופעמים רבות כאשר מדברים על נירופתיה סוכרתית מתכוונים למעשה לנירופתיה זו. היא מאופיינת על ידי אובדן מתקדם סימטרי של התחושה הדיסטלית המשקפת את הפגיעה בעצבים התחושתיים, כאשר בשלבים המוקדמים היא מערבת את הגפיים התחתונות בחלקן הדיסטלי. כאשר אובדן התחושה מתקדם ומערב כשליש מהשוק, יופיע בדרך כלל גם אובדן התחושה בידיים ועל כן התלונה האופיינית להסתמנות זו היא אובדן תחושה בצורת "גרביים-וכפפות" "Stocking-glove". במקרים חמורים יותר מתלווה לאובדן התחושה גם חולשה מוטורית המשקפת את הפגיעה בעצבים המוטוריים.

התסמינים עליהם יתלונן החולה כוללים כאב חד טורדני, נימול, העדר תחושה, תחושה מופחתת או תחושה לא תקינה בכפות הרגליים. פעמים רבות הסימפטומים בולטים יותר בלילה. גם מטופלים הלוקים בקדם סוכרת יכולים להסתמן עם כאב חד בכפות הרגליים כביטוי לנזק הנגרם לעצבים, גם כאשר רמת הסוכר היא בתחום הקדם סוכרת. בבדיקה הגופנית ניתן למצוא אובדן של תחושת ויברציה, התחושה הפרופריוצפטיבית, שינוי בתחושה או העדר תחושת כאב, מגע וטמפרטורה. הפחתה או העלמות של החזרי הקרסול אופיינית לשלבים המוקדמים של המחלה וככל שזו מתקדמת אובדים גם רפלקסים נוספים ועלולה להופיע גם חולשת שרירים מוטורית, אם כי ההפרעה המוטורית היא בדרך כלל מזערית וקיומה מחייב חיפוש אחר פתולוגיה נוספת.

פעמים רבות ניירופתיה סוכרתית היא א-תסמינית אולם היא עלולה לגרום להיווצרותם של כיבים בכפות הרגלים וכן לשינויים מבניים בכפות הרגליים (Claw-toe deformity) אשר גם הם בפני עצמם חושפים להיווצרות כיבים. **אבחנה:** אבחנת ניירופתיה זו מתבססת על אנמנזה ובדיקה גופנית. ניתן להדגימה גם באמצעות בדיקה אלקטרופיזיולוגית אולם היא אינה הכרחית לאבחנה. במידה ואכן נעשית, ניתן להרגים בה ירידה במהירות ההולכה וכן ירידה באמפליטודת התגובה של העצבים המעורבים¹⁶. בדיקה זו מאששת את האבחנה ושוללת מצבים נוספים הניתנים לטיפול. עם זאת, יש לזכור כי מחד, פעמים רבות יש עדות לניירופתיה בבדיקה זו עוד טרם הופעת התסמינים, ומאידך בשלבים המוקדמים של המחלה לאור המעורבות של סיבי העצב הקטנים בלבד הבדיקה האלקטרופיזיולוגית יכולה להיות תקינה, ורק בשלב מאוחר יחסית בו מעורבים סיבי עצב גדולים יותר תהיה עדות אלקטרופיזיולוגית לקיומה של ניירופתיה. על מנת לאבחן ניירופתיה סוכרתית בסבירות גבוהה פותחו 2 תבחני סקר לשימוש בקליניקה. התבחין הראשון מכונה תבחין הסקר של בריטניה United Kingdom screening test⁹. התבחין מבוסס על ניקוד המתקבל הן מהאנמנזה והן מהבדיקה הגופנית.

האנמנזה כוללת 5 שאלות ולכל תשובה ניתן ניקוד בהתאם:

1. מהי ההרגשה בכפות הרגליים? בעידה, נימול, דגדוג (2 נקודות), חולשה, עווית או כאב (1 נקודה) - סך הכל: 2 נקודות לשאלה זו.
2. מהו המקום של התסמינים? כפות רגליים (2 נקודות), סובכים (1 נקודה), אחר (0 נקודות) - סך הכל: 2 נקודות לשאלה זו.
3. האם תסמינים אילו העירו אותך מהשינה? כן- 1 נקודה.
4. מתי התסמינים מופיעים? במהלך הלילה (2 נקודות), מופיעים ביום ובלילה (1 נקודה), במהלך היום (0 נקודות). בסך הכל: 2 נקודות.
5. כיצד התסמינים מוקלים? בזמן הליכה (2 נקודות), בזמן עמידה (1 נקודה), בזמן ישיבה, שכיבה או לא מוקלים כלל (0 נקודות). בסך הכל: 2 נקודות.

הניקוד המתקבל מהשאלון:

2-0 - ללא ניירופתיה

3-4 - ניירופתיה קלה

5-6 - ניירופתיה בינונית

7-9 - ניירופתיה קשה

ניקוד נוסף מתקבל גם מהבדיקה הגופנית:

בדיקת החזר גיד האכילס- חסר (2 נקודות עבור כל אחד מכפות הרגליים), מוחלש (ניתן להפיקו רק באמצעות בדיקת שונות ומכוונות) (1 נקודה עבור כל כף רגל).

בדיקת תחושת ויברציה (חסרה או מופחתת)- 1 נקודה עבור כל כף רגל.

בדיקת התחושה המתקבלת מדקירת סיכה Pin prick (חסרה או מופחתת)- 1 נקודה עבור כל כף רגל.

בדיקת תחושת הטמפרטורה (מופחתת)- 1 נקודה עבור כל כף רגל.

הניקוד המתקבל מהבדיקה הגופנית:

0-2 - ללא ניירופתיה

3-5 - ניירופתיה קלה

6-8 - ניירופתיה בינונית

9-10 - ניירופתיה קשה

אבחנת ניירופתיה תעשה על סמך הניקוד הכללי הבא:

1. 6 נקודות ויותר המתקבלים בבדיקה הגופנית (גם אם המטופל אינו מתלונן על תסמינים כלשהם), או ניקוד של 5 ויותר

- בשאלון האנמנזה וניקוד של 3 ויותר בבדיקה הגופנית.
2. ניקוד בבדיקה הגופנית של 8 ויותר משיקף סיכון מוגבר לפתח כיבים.
3. תבחין סקר נוסף שפותח לצורך אבחנת נירופתיה הוא תבחין הסקר של מישגן Michigan Neuropathy Screening Instrument¹⁰.

תבחין זה נבחנים הפרמטרים הבאים:

1. האם ניתן לראות בכפות הרגליים יובש, קאלוס, חתכים, זיהום או דפורמציה. קיום של אחד מהם בבדיקה מקבל נקודה אחת. במידה ויש גם כיב מתוספת נקודה נוספת.
2. מהי תחושת הוויברציה על פני חלקם הדורזלי של הבהנים? מופחתת (חצי נקודה), חסרה (1 נקודה).
3. בדיקת החזר גיד האכילס. חסר (1 נקודה), (ניתן להפיקו רק באמצעות בדיקות שונות ומכוונות) (חצי נקודה).
4. ניקוד הגובה מ-2, מאבחן נירופתיה בסבירות גבוהה מאוד.
5. בדיקה אלקטרופיזיולוגית – יש לבצע בדיקה זו כאשר ההסתמנות הקלינית אינה אופיינית לנירופתיה סוכרתית, ועל כן יכולה להצביע על אטיולוגיה אחרת.

הסתמנות שאינה אופיינית לנירופתיה סוכרתית כוללת:

1. אסימטריה של התסמינים באנמנזה או בבדיקה הגופנית.
2. קליניקה התחלתית בולטת יותר של חולשת שרירים ולא העדר תחושה.
3. תסמינים וסימנים פרוקסימאליים יותר מדיסטלים.
4. מהלך מחלה דוהר.

אבחנה מבודלת: האבחנה המבודלת נירופתיה כרונית דלקתית דמיליניטיבית (Chronic inflammatory demyelinating neuropathy), מחלות אוטואימוניות הפוגעות במערכת העצבים דוגמת לופוס, חסרים תזונתיים, חשיפה לאלכוהול, גידולים ופאראפרוטאינמיה.

יש לזכור שיש נירופתיות שאינן סוכרתיות השכיחות יותר בקרב מטופלי סוכרת, כדוגמת נירופתיה כרונית דלקתית דמיליניטיבית, נירופתיה עקב חסר של ויטמין B12, נירופתיה עקב תת פעילות בלוטת התריס וכן נירופתיה עקב אורמיה.

נירופתיה אוטונומית

שכיחה בחולים סוכרתיים. הסתמנותה הקלינית היא רב גונית בתלות במערכות המעורבות במחלה, אשר יכולות לכלול, בין היתר, את המערכת הקרדיוסקולרית, הגסטרואינטסטינלית והגניטואורינרית.

נירופתיה אוטונומית קרדיוסקולרית מעלה את הסיכון לתמותה ללא קשר לקיומם של גורמי סיכון, והיא יכולה להסתמן בקיומה של טכיקרדיה במנוחה, אובדן השונות של קצב הלב (Beat to beat variability) בתגובה לשינויים פיזיולוגיים, תת לחץ דם תנחתי ועלייה בסיכון לאוטם לבבי א-תסמיני.

נירופתיה אוטונומית גסטרואינטסטינלית גורמת לפגיעה בפריסטלטיקה שהיא בדרך כלל א-תסמינית, לעיתים עלולה לגרום גם לתחושת מלאות ולעיתים נדירות יותר אף להקאה. איזון הסוכרת עלול להשתבש עקב איטיות ספיגת הפחמימות, שאינו מסונכרן עם הטיפול המיועד להיפרגליקמיה הפוסט-פראנדיאלית. שלשול מימי יכול להופיע בלילה או לאחר ארוחות. לחילופין יכולה להופיע גם עצירות, אולם הופעת עצירות חדשה מחייבת כמובן שלילת תהליך תופס מקום לפני שתייחס למחלת הסוכרת.

נירופתיה אוטונומית גניטואורינרית יכולה לגרום לזיהומים חוזרים ולשארית שתן עקב שלפוחית שתן נירודגנית. אין אונות היא סיבוך שכיח בגברים.

גם התגובה לאירועי היפוגליקמיה עלולה להיפגע בסוג זה של נירופתיה לאור הפרשה מופחתת של גלוקגון ועיכוב בהפרשת אדרנלין.

אבחנה נעשית על דרך השלילה, ולאחר שלילתן של סיבות אחרות הגורמות להסתמנות הקלינית.

פולירדיקולופתיה

נירופתיה המערבת את שורשי העצבים בגובה טורקאלי או לומברי. הסתמנות זו מופיעה בדרך כלל בחולי סוכרת מבוגרים יותר וביטוייה הקליניים הם חולשה ואטרופיה באזור העצב המעורב.

נירופתיה סוכרתית המערבת את שורשי העצב הלומברי ואת העצבים ההיקפיים מכונה גם אמיוטרופיה סוכרתית והיא מהווה את ההסתמנות הקלינית השכיחה ביותר בתת קבוצה זו. ביטוייה הקליניים הוא כאב חד, אסימטרי מקומי המלווה

לאחר מכן בחולשה פרוקסימלית של הגף התחתון, כשל אוטונומי בהתאם למעורבות העצבים הפגועים ואובדן משקל. ההסתמנות עלולה להופיע גם בגף הנגרי ימים ואף שנים לאחר ההתקף הראשון. התאוששות חלקית תופיע במרבית החולים במהלך החודשים שלאחר תחילת ההתקף. אין טיפול מוכח יעיל להסתמנות זו. פולידיקולופתיה טורקלית שכיחה פחות מזו הלומברית. ההסתמנות האופיינית היא כאב בטן חד. פעמים רבות עוברים המטופלים בירור גסטרואינטסטינלי נרחב לחיפוש אחר האטיולוגיה. נירופתיה קקקטית סוכרתית - Diabetic neuropathic cachexia - הינה הסתמנות נוספת הכוללת פולידיקולופתיה דיפוזית המשולבת עם נירופתיה היקפית קשה. ההסתמנות הקלינית כוללת אובדן במשקל ודיכאון. מופיעה בעיקר בחולי סוכרת מסוג 2 בגילאי הביניים או המבוגרים יותר, המטופלים בתכשירים פומיים. מרבית החולים משתפרים תוך 12-24 חודשים. אין טיפול תרופתי מסוים למחלה.

מונוניורופתיה סוכרתית

קיימים 2 סוגים האופייניים לניורופתיה זו: הקרניאלית וההיקפית. המונוניורופתיה הקרניאלית השכיחה ביותר היא זו המערבת את שריר העיניים ובעיקר את העצבים האוקולומוטור (III), האבדוסנס (VI) והטרולאר (IV). מטופלים להם אופטלמופתיה סוכרתית מתאפיינים בכאב חד עיני, צניחת עפעף, ראייה כפולה והעדר תגובה אופיינית של האישון. שיתוק על שם כל של העצב השביעי מופיע בשכיחות גבוהה יותר בחולי סוכרת (facialis). המונוניורופתיה ההיקפית השכיחה ביותר היא זו המערבת את העצב המדיאני במפרק שורש כף היד, והמוכרת גם כתסמונת התעלה הקרפאלית (Carpal tunnel syndrome), שבטויה הקליני הוא בתחושת הרדמות, עקצוץ ואף כאב בכף היד או באמה כולה. שכיחותה בקרב חולי הסוכרת בהסתמנותה הקלינית והתת קלינית מגעת עד כרבע ועד כשליש מכלל החולים. מונוניורופתיה של העצב הפרונאלי יכולה לגרום לצניחת כף הרגל (Drop foot).

מונוניורופתיה מולטיפלס

מונוניורופתיה המערבת עצבים שונים. מכונה גם פוליניורופתיה אסימטרית.

מניעה של נירופתיה סוכרתית

איזון ערכי הסוכר- שיפור באיזון הגליקמי מביא לשיפור בתפקודם של תאי העצב. בנוסף קיימות עדויות ממחקרים שונים שאיזון מיטבי של רמת הסוכר מונע או מעכב את התפתחותה של נירופתיה סוכרתית במטופלים עם סוכרת מסוג 1 ויכולים להאט את התקדמותה של נירופתיה בקרב מטופלים עם סוכרת מסוג 2^{6-8,11}. **שמירה על כפות הרגליים-** לאור העובדה כי שכיחותה של נירופתיה סוכרתית הולכת וגדלה ככל שמשך מחלת הסוכרת ארוך יותר, וכן לאור סיבוכיה הקשים יש לנקוט במדיניות של איתור אקטיבי וגילוי מוקדם²³. מדיניות זו כוללת בדיקת כפות רגליים בכל חולה עם סוכרת מסוג 1 אחרי 5 שנות מחלה ובכל חולה עם סוכרת מסוג 2 עם אבחנת המחלה. בהמשך מומלצת בדיקת כפות הרגליים פעם בשנה לפחות על ידי איש צוות רפואי, וחינוך המטופל לבדיקת כפות רגליים מידי יום והדרכה לאופן השמירה הרצוי על בריאות כפות הרגליים^{1,14-14}. בדיקה זו מהותית עוד יותר כאשר למטופל מאובחנת נירופתיה על מנת למנוע התכייבויות, זיהומים וכריתה.

הטיפול בניורופתיה סוכרתית

איזון ערכי הסוכר- קיים קשר ישיר בין היפרגליקמיה ומידת התקדמות המחלה, כאשר כל עלייה של 1% ברמת ההמוגלובין המסוכר קשורה להאטה במהירות ההולכה העצבית ב-1.3 מטר/שנה¹⁴. חשיבותו של האיזון הגליקמי בטיפול ושיפור בתסמינים של נירופתיה סוכרתית אינה ברורה דיה. מספר קטן של מחקרים, מרביתם אינם מבוקרים, מראים כי תסמיני הניורופתיה עשויים להשתפר תחת איזון גליקמי קפדני¹⁰⁻¹⁴, לכן גם בניורופתיה סימפטומטית ההמלצה של האגודה האמריקאית לסוכרת היא לחתור לאיזון גליקמי אופטימלי^{1,13-15,18,20,25}. **טיפול בניורופתיה כואבת-** רק לחלק קטן מהחולים להם נירופתיה סוכרתית יש הסתמנות של כאב. בחולים אלה יש לטפל באופן מובנה ושלבי. נירופתיה כואבת פוגעת באיכות החיים של הלוקים בה, עלולה להפחית את מידת הניידות ואף להיות מלווה בתסמיני דיכאון.

הטיפול בכאב כולל את התכשירים הבאים: תכשירים ממשפחת נוגדי הדיכאון כדוגמת אמיריפטילין (אלטרול), דולוקסטין (סימבלטה), ונלאפאקסין (אפקסור); תכשירים ממשפחת נוגדי פרוכוסים: פרגאבאלין (ליריקה), ולפראט (דפאלפט) וגאבאפנטין (ניורונטין); ותכשירים נוספים ממשפחות שונות כדוגמת: משחת קפסאיצין, מדבקות המכילות לידוקאין, חומצה אלפא-ליפואית (ניורובטיק), תרסיס מקומי של איזוסורביד דיניטראט וסימולציה חשמלית של העצב (Transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS).

יעילות הטיפולים השונים בנירופתיה סוכרתית דומה. בשל היעילות הדומה של הטיפולים השונים ההנחיות הקליניות לטיפול בכאב ניורופתי של ה-European Federation of the Neurological Societies (EFNS) מציעות כקו ראשון את כל הטיפולים התרופתיים ממשפחת נוגדי הדיכאון ונוגדי הפרוכוסים, למעט טיפול בטרמדול ובאופיאטים, המומלצים כטיפול קו שני בשל תופעות הלוואי. הבחירה בין הטיפולים מתבצעת, בין היתר, בהתאם לפרופיל המטופל, מחלות הרקע בהן הוא לוקה ונכחות דיכאון נלווה.²⁰

גם האקדמיה האמריקאית לניירולוגיה, בשיתוף עם האיגוד האמריקאי לרפואה ניורומוסקולרית ואלקטרודיאגנוסטית והאקדמיה לרפואת ספורט, פרסמו בשנת 2011 הנחיות לטיפול בנירופתיה סוכרתית כואבת¹⁹⁻²². הנחיות אלו, המבוססות על סקירת ספרות נרחבת, מגדירות את הטיפולים השונים באופן הבא: פרגאבאלין במינון של 300-600 מ"ג ליום יעיל כטיפול, כאשר ליתר התכשירים הבאים ההגדרה שנתנה על ידם היא שהם ככל הנראה יעילים כטיפול: גאבאפנטין 3,600-900 מ"ג ליום, ולפראט 500-1,200 מ"ג ליום, אמיריפטילין 20-1,000 מ"ג ליום, דולוקסטין 60-120 מ"ג ליום, ונלאפאקסין 75-225 מ"ג ליום, מורפיום במינון עולה עד 120 מ"ג ליום, אוקסיקודון 37 מ"ג ליום עד מינון מקסימאלי של 120 מ"ג ליום, טרמדול 210 מ"ג ליום, קפסאיצין 0.075% פעמים ביום, תרסיס איזוסורביד דיניטראט וסימולציה חשמלית של העצב למשך 3-4 שבועות. תכשיר נוסף שהוגדר כיתכן ויעיל הוא מדבקות לידוקאין.

בחירה בין הטיפולים השונים – על פי ההנחיות של ה-American Diabetes Association קו הראשון לטיפול בנירופתיה כואבת כולל את אחד מהתכשירים הבאים: פרגאבאלין, דולוקסטין או גאבאפנטין.^{23,24}

במטופלים שאינם מגיבים לאחר פרק זמן ניתן להחליף לתכשיר אחר. במטופלים שעדיין אינם מגיבים לטיפול בתרופה יחידה ניתן לשלב 2 תכשירים מקבוצות פרמקולוגיות שונות כשלב מתקדם בטיפול. במטופלים המפתחים תופעות לוואי לתכשירים שצוינו ניתן להמליץ על משחת קפסאיצין, מדבקות לידוקאין, חומצה אלפא-ליפואית, תרסיס מקומי של איזוסורביד דיניטראט או TENS (ראו אלגוריתם טיפולי). השימוש בתכשירים אופיאידים הוא הפחות מומלץ לאור העדר מחקרים התומכים ביעילותם, והסיכון בפיתוח של תלות והתמכרות (טבלה 2).

חשוב לציין כי כל הטיפולים התרופתיים המקובלים הנם סימפטומטיים בלבד ומטרתם להקל על סבלם של החולים. הטיפולים אינם גורמים להתחדשות של תאי העצב אשר נפגעו. המחקר הרפואי ממשך להתור במרץ אחר חיפוש ומציאת טיפול יעיל יותר עבור סיבוכי קשה זה של הסוכרת, הן מסוג 1 והן מסוג 2.

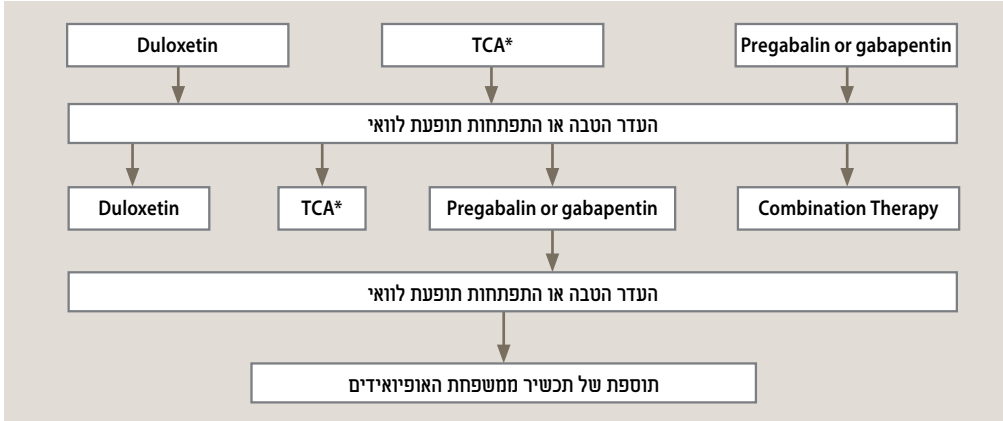
לסיכום: למרות המגוון הרחב של תכשירים לטיפול בנירופתיה סוכרתית, פעמים רבות אין הטבה מלאה בכאב בקרב מטופלי סוכרת, ועל כן יש לשאוף לטיפול המקל על התסמינים במידת האפשר תוך מיעוט בגרימה של תופעות לוואי.

אלגוריתם טיפולי מומלץ לטיפול בנירופתיה סוכרתית כואבת

טבלה 1. חלוקה ומדרג של ניורופתיה סוכרתית

קבוצה 1 - ניורופתיה תת קלינית	קבוצה 2 - ניורופתיה קלינית
• תבחינים אלקטרופיזיולוגיים פתולוגיים, אולם לא מתלווים אליהם תסמינים עליהם מתלונן החולה.	• פוליניורופתיה סנסורית-מוטורית סימטרית דיפוזית
• בדיקה גופנית סנסורית לא תקינה (אובדן תחושת מגע/ יברציה/טמפרטורה וכד'), אשר לא מתלווים אליה תסמינים עליהם מתלונן החולה.	• ניורופתיה אוטונומית
• תפקודים אוטונומיים לא תקינים, אולם לא מתלווים אליהם תסמינים עליהם מתלונן החולה.	• ניורופתיה מקומית (פוקלית):
	• מונוניורופתיה (בין עליון או תחתון)
	• מונוניורופתיה מולטיפלקט
	• פלקסופתיה
	• פולירדיקולופתיה
	• מונוניורופתיה קרניאלית

גרף 1. אלגוריתם הטיפול בנירופתיה סוכרתית כואבת**



* TCA - Tricyclic antidepressants

** מבוסס על המלצות ה-NICE

טבלה 2. ההמלצות לטיפול בנירופתיה סוכרתית כואבת*

Level A***	Pregabalin 300-600mg/d
Level B***	Gabapentin 900-3600mg/d Valproate 500-1200mg/d** Amitriptyline 25-100mg/d Venlafexine 75-225mg/d Duloxetine 60-120mg/d Morphine, titrated to 120mg/d Tramadol 210mg/d Oxycodone, mean 37mg/d, max 120mg/d Capsaicin ointement, 0.075%QD Isosorbid dinitrate spray Transcutaneous electrical nerve stimulation
Level C***	Lidocain cream

*מבוסס על ההנחיות של האקדמיה האמריקאית לנירולוגיה, בשיתוף עם האיגוד האמריקאי לרפואה נירומוסקולרית ואלקטרודיאגנוסטית והאקדמיה לרפואת השיקום.

** ולפרואט הוא טרטוגני, לכן אינו מומלץ לנשים בגיל הפוריות, יתרה מזאת לאור השפעותיו על עלייה במשקל והאיזון הגליקמי אינו מומלץ כתכשיר לטיפול מקו ראשון.

A*** = established as effective

B*** = probably effective

C*** = possibly effective

ד"ר יוספה בר דיון, פרופ' דניאלה יעקובוביץ' ופרופ' חוליו וינשטיין, היחידה לסוכרת, המרכז הרפואי ע"ש א.

וולפסון, חולון

.....{רשימה ביבליוגרפית}.....

1. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D; American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005 Apr;28(4):956-62.
2. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993; 43:817.
3. Dyck PJ, Litchy WJ, Lehman KA, et al. Variables influencing neuropathic endpoints: the Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. *Neurology* 1995; 45:1115.
4. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther* 2008; 120:1.
5. Humphrey LL, Palumbo PJ, Butters MA, et al. The contribution of non-insulin-dependent diabetes to lower-extremity amputation in the community. *Arch Intern Med* 1994; 154:885.
6. Genuth S. Insights from the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study on the use of intensive glycemic treatment to reduce the risk of complications of type 1 diabetes. *Endocr Pract* 2006; 12 Suppl 1:34.
7. Dyck PJ, Davies JL, Wilson DM, et al. Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Diabetes Care* 1999; 22:1479
8. Hanssen KF. Blood glucose control and microvascular and macrovascular complications in diabetes. *Diabetes* 1997; 46 Suppl 2:S101.
9. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993; 36:150.
10. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, et al. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994; 17:1281.
11. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ann Intern Med* 1995; 122:561.
12. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Neurol* 1995; 38:869.
13. Reichard P, Berglund B, Britz A, et al. Intensified conventional insulin treatment retards the microvascular complications of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM): the Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS) after 5 years. *J Intern Med* 1991; 230:101.
14. Amthor KF, Dahl-Jørgensen K, Berg TJ, et al. The effect of 8 years of strict glycaemic control on peripheral nerve function in IDDM patients: the Oslo Study. *Diabetologia* 1994; 37:579.
15. Boulton AJ, Drury J, Clarke B, Ward JD. Continuous subcutaneous insulin infusion in the management of painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1982; 5:386.
16. Greene DA, Brown MJ, Braunstein SN, et al. Comparison of clinical course and sequential electrophysiological tests in diabetics with symptomatic polyneuropathy and its implications for clinical trials. *Diabetes* 1981; 30:139.
17. Tolaymat A, Roque JL, Russo LS Jr. Improvement of diabetic peripheral neuropathy with the portable insulin infusion pump. *South Med J* 1982; 75:185.
18. White NH, Waltman SR, Krupin T, Santiago JV. Reversal of neuropathic and gastrointestinal complications related to diabetes mellitus in adolescents with improved metabolic control. *J Pediatr* 1981; 99:41.
19. Bril V, England J, Franklin GM, et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2011; 76:1758.
20. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010 Sep;17(9):1113-e88.
21. Neuropathic pain: The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. www.nice.uk/guidance/CG96.
22. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, et al. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333:89.
23. American diabetes association guidelines 2019.
24. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:162-173.
25. Azmi S, Petropoulos IN, Ferdousi M, Ponirakis G, et al. An update on the diagnosis and treatment of diabetic somatic and autonomic neuropathy. *F1000Res*. 2019 Feb 15;8.
26. Amara F, Hafez S, Orabi A, et al. Review of Diabetic Polyneuropathy: Pathogenesis, Diagnosis and Management According to the Consensus of Egyptian Experts. *Curr Diabetes Rev*. 2019 Feb 26.

חשוב לזכור – נירופתיה סוכרתית

1. פוליניורופתיה סוכרתית היא הנירופתיה השכיחה ביותר בעולם המערבי.
2. יש לאתר נירופתיה סוכרתית בכל חולה עם אבחנה חדשה של סוכרת מסוג 2 ובכל חולה עם סוכרת מסוג 1 כעבור 5 שנות מחלה, היות שהיא חושפת לכיבים, זיהומים וכריתת גפים.
3. האבחנה נעשית בנוכחות תסמינים/סימנים של פגיעה בעצבים היקפיים בחולי סוכרת, ולאחר שנשללו סיבות אחרות לפגיעה.
4. בדרך כלל אין צורך בביצוע של בדיקות אלקטרופיזיולוגיות לצורך אישוש האבחנה, אלא במקרים בהם ההסתמנות הקלינית אינה אופיינית.
5. ההסתמנות הקלינית של נירופתיה סוכרתית מגדירה את סוג הנירופתיה. הנירופתיות השכיחות ביותר בסוכרת הן פוליניורופתיה סימטרית דיסטלית ונירופתיה אוטונומית. נירופתיות נוספות הן פולירדיקולופתיה של האיזור הטורקלי והלומברי, מוניורופתיה קרניאלית (עצב האוקולומוטור) והיקפית (העצב המדיאני) ומעורבות אסימטרית של מספר עצבים היקפיים (מונוניורופתיה מולטיפלקס).
6. פוליניורופתיה סימטרית דיסטלית מתבטאת בתסמינים תחושתיים. פגיעה מוטורית אינה אופיינית ואם בולטת יש לחפש אטיולוגיה נוספת. תסמיני נירופתיה זו מערבים בעיקר את כפות הרגליים ובהמשך חלקים פרוקסימליים יותר של הגפיים התחתונות. נירופתיה זו אינה נוטה להשתפר והיא מתקדמת בהדרגה או שנותרת יציבה.
7. תסמיניה של פוליניורופתיה סימטרית דיסטלית מתבטאים באובדן התחושה בעיקר של כאב וטמפרטורה, ובהופעת כאב ופאראסטזיות. אולם היא יכולה להיות א-תסמינית ולהתגלות בבדיקה גופנית.
8. איזון גליקמי קפדני הוכח כמפחית באופן משמעותי את הסיכון להתפתחות נירופתיה סוכרתית ויתכן שאף משפר את תסמיניה, ולכן איזון גליקמי מומלץ כטיפול בה.
9. קיימות אפשרויות טיפוליות שונות הכוללות תכשירים ממשפחת נוגדי הדיכאון ונוגדי הפרוסים וכן תכשירים נוספים. השימוש בהם יכול להקל על תסמיני המחלה, אולם אינו משנה את מהלכה, ולחלק מהם יש תופעות לוואי המגבילות את השימוש בהם לאורך זמן. יתרה מזאת, המחקרים השונים שנעשו היו לפרקי זמן קצרים יחסית, והשפעתם על איכות החיים ותפקוד החולים מעבר להשפעתם על מידת הכאב לא תמיד נבחנה.

סיבוכי סוכרת המערבים את מערכת העיכול

ד"ר ריטה ברון, פרופ' רם דיקמן

מקביל לעלייה בשכיחות מחלת הסוכרת, קיימת עלייה בשכיחות כלל הסיבוכים הקשורים בה ובפרט באלו המערבים את מערכת העיכול. סיבוכי מחלת הסוכרת במערכת העיכול קשורים ברובם לפגיעה עצבית (Diabetic Autonomic Neuropathy). בהקשר זה, יש לציין שלנכחות איזון גרוע של רמת הסוכר בדם ישנה חשיבות רבה (אף יותר מאשר למשך המחלה) להתפתחות הפגיעה העצבית^{1,2}. סיבוכי מחלת הסוכרת במערכת העיכול כוללים: פגיעה במנגנון הבליעה, פגיעה בתפקוד הוושט, פגיעה בקצב התרוקנות הקיבה המלווה בתסמינים (גסטרופרזיס), פגיעה בתפקוד המעי (אנטרופתיה) המתבטאת בשלשול, עצירות ואי שליטה על סוגרים ובפגיעה בכבד, לדוגמה, כבד שומני NAFLD. בסקירה זו נתאר את סוגי הפגיעה של מחלת הסוכרת באיברי מערכת העיכול. כמו כן נסקור את המנגנון האחראי לפגיעה ואת דרכי הטיפול.

הפגיעה במנגנון הבליעה ובתפקוד הוושט וסוגריו

1. קשיי בליעה (דיספגיה): פגיעה במנגנון הבליעה או דיספגיה אורופארינגיאלית מופיעה בעקבות פגיעה עצבית (ניורופתיה) סוכרתית בעצבים הקראניאליים האחראיים על תפקוד נאות של מנגנון זה. דיספגיה אורופארינגיאלית תתבטא בקושי בהתחלת פעולת הבליעה ולעתים תלווה בשיעול ובאספירציות. אבחון וטיפול בדיספגיה אורופארינגיאלית יתבצע במרפאה רב תחומית הכוללת קלינאית תקשורת, רופא א"ג, גסטרואנטרולוג, רנטגנולוג ודיאטנית. הטיפול יתבסס על תרגולי בליעה ושינוי מרקמי המזון ע"י קלינאית תקשורת ודיאטנית.

סוכרת יכולה לגרום גם לקושי בבליעה הקשור לתפקוד הוושט, ואז תקרא דיספגיה ושטית. בעיה רפואית זו קשורה לפגיעה ביכולת המוטורית של הוושט לסחוט באופן יעיל את המזון מהפה לכיוון הקיבה. במחצית מחולי הסוכרת מתוארים (בוושט) גלי ניע (פריסטלטיקה) לא אפקטיביים, התכווצויות ספונטאניות או לא מסונכרונות עם הבליעה, וטונוס ירוד של סוגר ושטי תחתון. למרות שכיחות משמעותית של ממצאים אלו, רק מיעוט מחולי הסוכרת יתלוננו על תסמינים רלוונטיים כגון קושי בבליעה, צרבת או על החזר קיבתי ושטי שמשמעותו עליית תוכן קיבה (רגורגיטציה) מהקיבה לכיוון הוושט^{3,4}.

2. מחלת החזר קיבתי ושטי או GERD שכיחה יותר בחולים עם סוכרת מאשר באוכלוסייה הכללית ויש המייחסים זאת בעיקר להשמנה הגורמת לעלייה בלחץ התוך בטני ולהחזר. ישנם גורמים נוספים ובראשם איזון סוכר לקוי (היפרגליקמיה) והפחתה בהפרשת ביקרבונט ברוק, שיכולים לגרום לתסמינים של GERD או להחמיר אותם. הטיפול ב-GERD בחולה הסוכרתי איננו שונה מהמתופל ללא סוכרת והוא כולל שינוי בהרגלי חיים (דגש על הפחתת משקל) ובמקרים הכרוניים ההיעקשים - תכשירים מסוג PPI (Proton Pump Inhibitor) ואיזון אופטימאלי של רמת הסוכר בדם.

3. כאב בבליעה (אורדינופגיה) יכול להופיע עקב אזופגטיס זיהומית משנית לפטרת של הוושט (קנדידיאזיס).

הפגיעה בתפקוד המוטורי של הקיבה: גסטרופרזיס

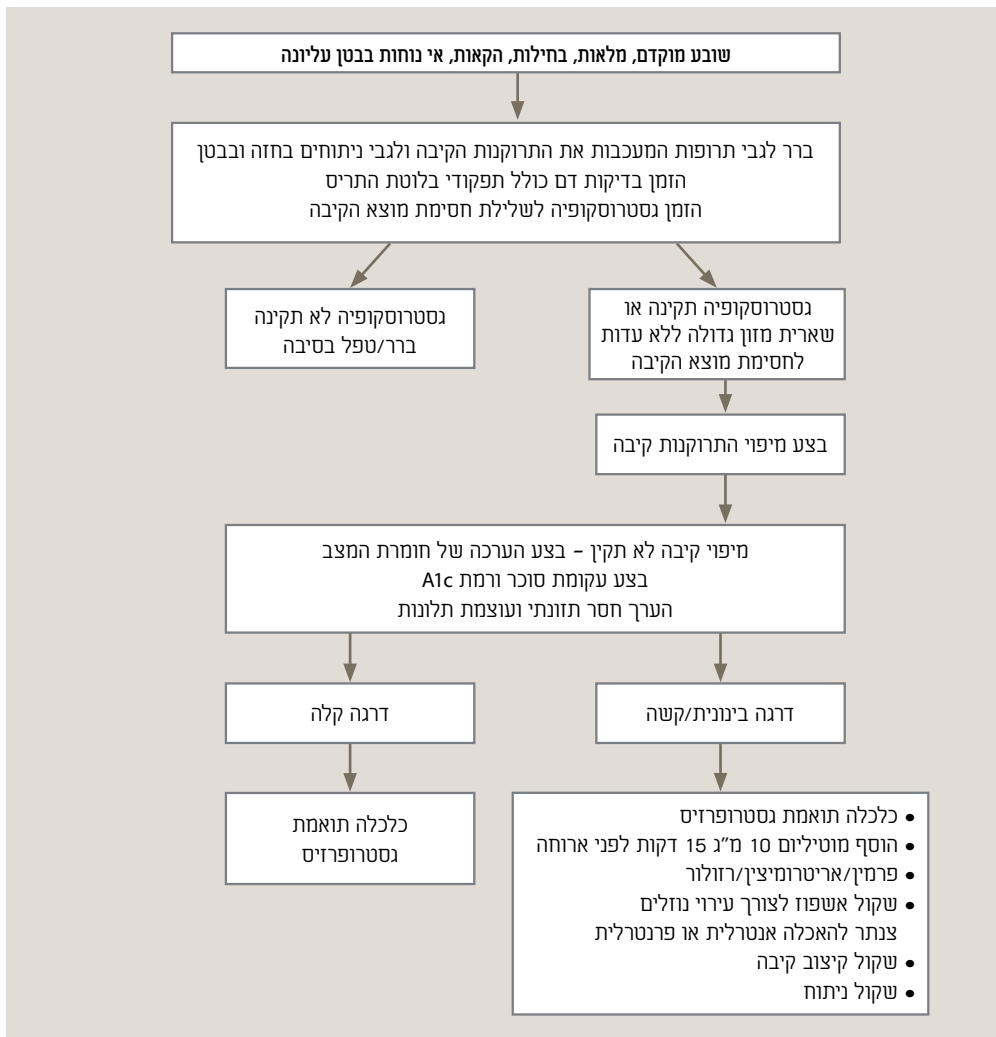
גסטרופרזיס הוא סינדרום הכולל אוסף תסמינים המופיעים בשל עיכוב בקצב התרוקנות הקיבה וזאת מבלי שקיימת חסימה אנטומית במוצא הקיבה למעי. 5%-12% מהחולים עם סוכרת ידווחו על תסמינים המרמזים על גסטרופרזיס⁵. תופעה זו שכיחה יותר בנשים ויכולה להתבטא (תסמינים קרדינאליים) בשובע מוקדם, בחילות, הקאות, תפיחות, תחושת מלאות לאחר ארוחה או כאב ברום הבטן. חשוב לציין שבחולה הסוכרתי, גסטרופרזיס יכולה להגרם מאיזון לקוי של רמת הסוכר בדם אך גם לגרום לחוסר באיזון רמת הסוכר בדם (היפו והיפרגליקמיות). מצב זה נגרם בשל חוסר סינכרון בין קצב מעבר המזון למעי הדק ותזמון נטילת הטיפול התרופתי ומכאן - הופעת היפוגליקמיה מסכנת חיים. ולכן, כשיש

קושי באיזון רמות הסוכר בדם, יש לשקול את האפשרות לקיום גסטרופרזיס ואף להפנות לאבחון באמצעות מיפוי התרוקנות קיבה³.

המנגנונים האחראיים להתפתחות גסטרופרזיס כוללים: פגיעה עצבית - לדוגמה, פגיעה בעצבוב הוואגאלי, פגיעה בעצבים האחראיים לייצור והפרשת NO (Nitric Oxide) ופגיעה בתאי עצב שמקצבים את הקיבה (Interstitial cells of Cajal), אך גם בשל השפעתן של תרופות מקבוצת GLP-1 הגורמות להאטת קצב התרוקנות הקיבה. פגיעה עצבית שתערב את האנטרום תגרום לתנועתיות מופחתת, זאת שתערב את השוער או הפילורוס שבין קיבה לתרסריון יכול לגרום לספוס של השוער, ואילו מעורבות ברמת גוף הקיבה תפריע לקיצוב תקין של הקיבה⁶.

בדור תלונות המרמזות על גסטרופרזיס סוכרתית יכול לנמנה מפורטת לצורך שלילת גורמים אחרים שיכולים להביא להאטה בקצב התרוקנות הקיבה. כגון תרופות אופיאידיות והיסטוריה ניתוחית, דגש על כאלו הכוללים את האפשרות לקטימת עצב הוואגס. הבירור גם יכול כביצוע בדיקות דם (כולל תפקודי בלוטת התריס, רמת עמילאז ובדיקת הריזן) ובהמשך ביצוע גסטרוסקופיה לשלילת חסימת מוצא הקיבה⁷. אישור סופי לאבחנה זו יינתן על ידי בדיקת קצב התרוקנות הקיבה. קיימות מספר שיטות לבדיקת קצב התרוקנות הקיבה, ברם, מיפוי התרוקנות הקיבה לאחר ארוחה מסומנת

תרשים 1. אלגוריתם טיפולי לאבחון וטיפול בתסמינים המרמזים על גסטרופרזיס סוכרתית



בטכנציום, נחשב לפיזיולוגי ולמדויק מכולן. מיפוי התרוקנות קיבה הוא השיטה היחידה היכולה להעריך במדויק את אחוז שארית המזון בקיבה בתום 4 שעות מאכילת ארוחה (המרד המדויק ביותר להערכת גסטרופרוזיס). הנורמה היא שבתום 4 שעות מאכילת ארוחה, לא צריכה להיוותר בקיבה שארית מזון שעולה על 10%.⁸ השיטות האחרות לקביעת קצב התרוקנות הקיבה כוללות את מבחן הנשיפה וקפסולה הבודקת את תנועתיות מערכת העיכול (SmartPill). שארית מזון שמעל 30% בתום 4 שעות נחשבת לשארית משמעותית הקשורה לביטוי קליני קשה יותר (ירידה במשקל והקאות), המלווה בעלייה במספר האישפוחים ובתחלואה הנלווית. מאידך, בפרקטיקה היום יומית, המתאם בין חומרת הגסטרופרוזיס (לפי מיפוי) והסתמנויות הקליניות (סימפטומים קרדינאליים), איננו אופטימלי בלשון המעטה. מכאן נובע שהסימפטומים כשלעצמם, אינם מהווים מדד מנבא טוב לגסטרופרוזיס לפי מיפוי התרוקנות קיבה, וההפך.

מטרות הטיפול בגסטרופרוזיס הן לאתר ולטפל בגורמים הפוגעים בהתרוקנות הקיבה כגון איזון סוכרת לקוי, שימוש באופיאטים, טריציקלים נוגדי דיכאון, תכשירי GLP-1 וקנאביס. כמו כן יש לתקן חסרים תזונתיים ולהפחית את עוצמת התסמינים.⁷ בשלבים הראשונים של הטיפול נתמקד בהתערבות תזונתית תוך אופטימיזציה של הטיפול בסוכרת ככל שניתן. נדרשת הדרכה ע"י דיאטנית האמונה על הטיפול בגסטרופרוזיס: ארוחות קטנות ותכופות ותזונה דלת סיבים הן הבסיס לטיפול תזונתי בגסטרופרוזיס, תוך הקפדה על צריכה מספקת של קלוריות וחלבון ותוספת מולטיוויטמינים. במקרים קשים יותר תדרש תמיכת תכשירים של מזון רפואי נזלי כדי לספק תצורכת קלורית מספקת ליממה. התערבות זאת נדרשת במטובל המוגבל מביחנת כמות המזון המוצק אותו הוא מסוגל לאכול במשך היום. נציין שהתזונה המומלצת בגסטרופרוזיס על קע סוכרת שונה בתכלית השינוי מהתזונה המומלצת למטופל הסוכרתי ולכן תפקיד הדיאטנית כאן הוא קריטי. גם איזון רמות הסוכר בדם יכול להשתפר בעקבות התערבות תזונתית זאת מאחר והיא מאפשרת תזון טוב יותר בין קצב התרוקנות הקיבה ופעולת התרופות לסוכרת.

כאשר ההתערבות התזונתית איננה מספקת בכדי לשלוט בתסמיני גסטרופרוזיס, ניתן להוסיף טיפול תרופתי בתכשירים פרוקינטיים המזרזים את קצב פינוי המזון מהקיבה ומפחיתים תסמינים כגון בחילות והקאות. ניתן להשתמש בפרמין (יש לשים לב לתופעות לוואי נירולוגיות כגון אטקסיה), מוטיליום ואריתרומיצין. לאחרונה יש דיווחים על תוצאות חיוביות של טיפול בפרוקלופריד (רזולור), תכשיר פרוקינטי (אגוניסט של הקולטן 5-HT₄) המיועד בעיקרו לטיפול בנשים הסובלות מעצירות כרונית. תכשיר נוסף שזכה להתעניינות ולהצלחה במספר ניסויים הוא האנאלוג של גרלין (Relamorelin), שנחקר עדיין ולכן אינו בשימוש קליני בשלב זה. ניתן גם להמליץ על טיפול סימפטומטי כנגד בחילות, הקאות וכאבי בטן עם תכשירים כגון פרגן וזופרן (אונדסטרון). נציין שאונדסטרון משפר בחילה והקאה אך הוא גם מעכב את קצב התרוקנות הקיבה, כך ששימוש בו יכול להחמיר תסמינים בסופו של יום. במקרים קשים יותר המלווים בקיפוח תזונתי או בהקאות בלתי נשלטות יש לשקול הזנה עוקפת קיבה בעזרת ג'אנוסטום וגסטרוסטום לניקוח (Venting) או TPN כפתרון קבוע או כנישור לקראת טיפול כירורגי כגון ניתוח מעקף קיבה או כריתת קיבה במקרים המתאימים.^{8,7} ניתן גם לשקול קיצוב קיבה, כטכנולוגיה זמינה רק במספר קטן של מרכזים באירופה ובארצות הברית, עם תוצאות טובות בגסטרופרוזיס סוכרתית.

אנטרופתיה של המעי הדק והגס

שלשול מהווה תלונה שכיחה מאוד בסוכרת והאטיולוגיה שלו מולטיפקטוריאלי. אחת מהסיבות החשובות היא פגיעה עצבית הגורמת לאנטרופתיה של המעי הדק או Diabetic Enteropathy ומתבטאת בהפרעות תנועתיות של המעי הדק (זמן מעבר מהיר או להפך) ושגשוג יתר של חיידקים במעי הדק או SIBO.⁹ הפרעות מוטוריות מסוג תת-תנועתיות תגרום לעמרון (סטזיס) ול-SIBO ואילו תנועתיות-יתר, משנית לירידה בפעילות הסימפתטית תגרום תת ספיגה ושלשול. גורמים נוספים לשלשול כוללים: שימוש במטפורמין, אי ספיקת לבלב עם סטאטוריא (הפרשת שומן רבה בצואה) ותת ספיגה של מלחי מרה. בירור הסיבות לשלשול כולל שליחת תרבויות מצואה טרייה, בדיקות דם כלליות כולל תפקודי בלוטת התריס, סרולוגיה לצליאק ובדיקות צואה לאלסטאז 1.

מטרות הטיפול בשלשול כוללות: איזון משק המלחים והנוזלים, שיפור המאזן הקלורי ואיזון קפדני של רמות הסוכר בדם. ניתן להמליץ על הפסקה בטיפול עם מטפורמין (לתקופה קצובה) ועל שימוש בתכשירים נוגדי שלשול כגון לופרמיד. ניתן גם להמליץ על טיפול אמפירי באנטיביוטיקה כגון ריפקסימין ומבחינת הטיפול התזונתי, ובפיקוח דיאטנית, ניתן לנסות אלימינציה מדרוגת של צריכת לקטוז, פרוקטוז, וסורביטול (ממתקים מלאכותיים, מסטיקים) או תזונה דלת FODMAP.¹⁰ עצירות עם או בלי שלשול היא אחד הסיבוכים היותר מרווחים במחלת הסוכרת ושכיחותה נעה בין 20%-44%.¹⁴ הסיבה לעצירות קשורה בעצבוב לקוי של המעי הגס ולדיכוי ה-Gastrocolic reflex שתפקידו לרוקן את הצואה מהמעי הגס. בירור עצירות מתחיל באנמנזה מפורטת בניסיון לאתר גורמים הפיכים (תרופות הגורמות לעצירות או תת-תריסיות)

דרגה קלה

- מיפוי התרוקנות הקיבה- עיכוב 10%-20% אחרי 4 שעות
- סימפטומים קלים לטיפול
- יכולת לשמור על משקל גוף ותזונה מאוזנת ע"י כלכלה רגילה או לאחר שינויים קלים

דרגה בינונית

- מיפוי התרוקנת הקיבה- עיכוב 20%-30% אחרי 4 שעות
- סימפטומים המקשים על תפקוד יום יומי עם שליטה בינונית למרות טיפול תרופתי במוטיליום
- יכולת לשמור על משקל גוף ותזונה מאוזנת רק באמצעות שינויים משמעותיים בהרגלי האכילה (כלכלת בלנדר וכד')
- אשפוזים נדירים

דרגה קשה

- מיפוי התרוקנות הקיבה- עיכוב מעל 30% אחרי 4 שעות
- סימפטומים קשים למרות טיפול תרופתי מקסימלי במוטיליום
- אי יכולת לשמור על משקל גוף ותזונה מאוזנת בדרך הפה
- אשפוזים תכופים לצורך הזנה תוך ורידית, תוספת אינטוליין ומתן תוך ורידי של תכשירים פרוקינטיים (אריתרומיצין, פרמין), טיפולים אינטנסיביים
- טיפול כרוני עם הזנה דרך צנתר אנטרלי (ג'נונסטום) או פרנטרלי (TPN), צורך בביתוח

ובבדיקה פיזיקאלית הכוללת גם בדיקה רקטלית. הטיפול הראשוני אינו שונה מטיפול בעצירות בחולה ללא סוכרת: תזונה עתירת סיבים, פעילות גופנית, שתיה ושימוש במרכיבי צואה אוסמוטיים. יש לציין שהשימוש במשלשלים אוסמוטיים מסוג פוליאיתלין גליקול (נורמלקס או גלקס) או בתכשירים מבוססי לקטולוז עדיף על פני צריכת סיבים מוגברת בחולים עם הפרעת תנועתיות משולבת המערבת את כל מערכת העיכול (לדוגמה: עצירות וגסטרופרוזיס). לעתים נדרש לשילוב של משלשלים מזורים כגון ביסקודיל (לקסעדין) או סנה. תכשירים פרוקינטיים כגון פרוקלופרייד (רוולור) ולוביפרוסטון (אמיטיזה) ניתן גם כן לתת.

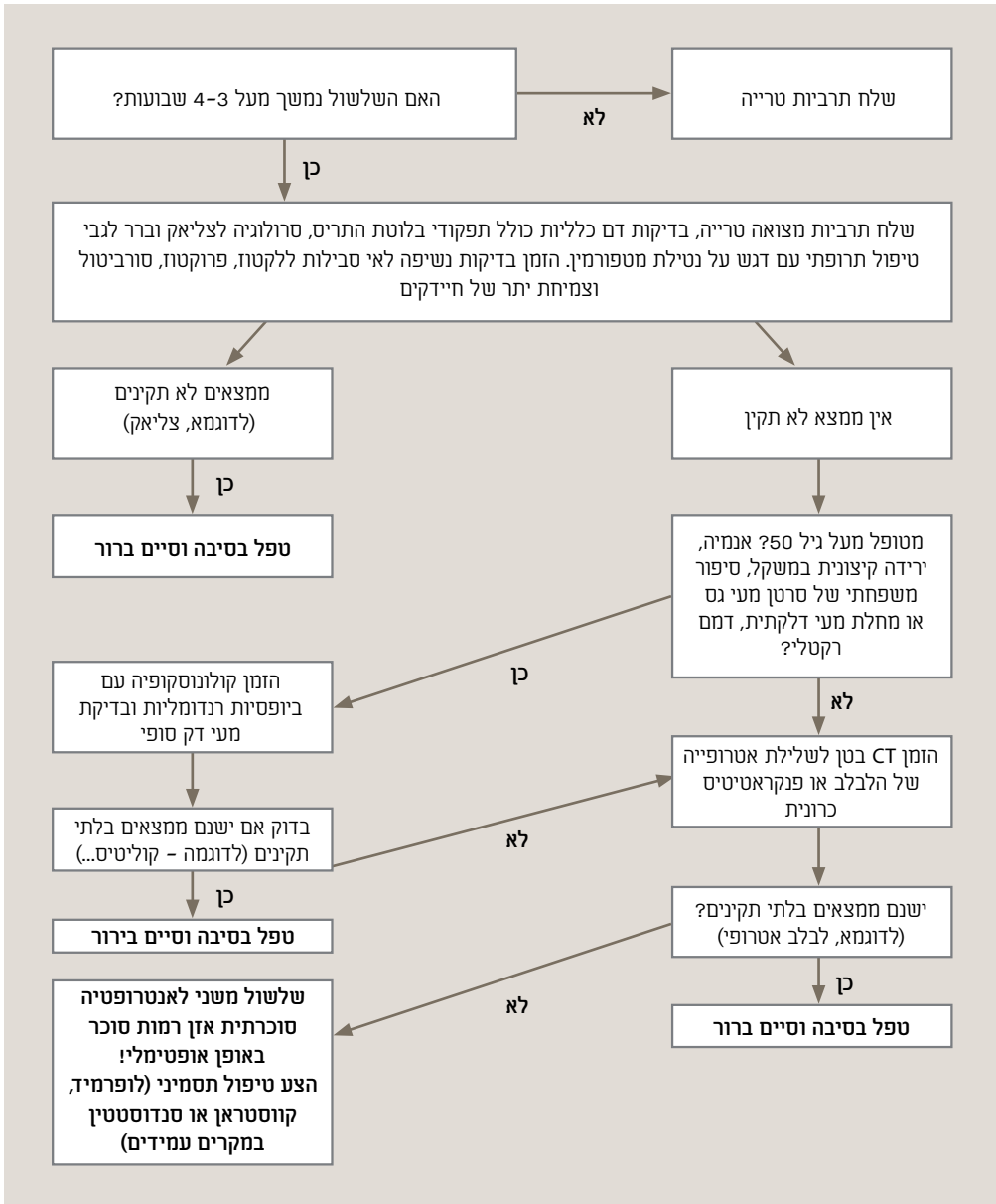
סוכרת יכולה לגרום לפגיעה עצבית בשריר הסוגר האנורקטלי הפנימי והחיצוני ולהפרעה בתחושה שיכולות לגרום לאיבוד לא רצוני של צואה וגז.

כבד שומני

סוכרת יכולה לפגוע ברקמת הכבד ולגרום לשינוי שומני בה, בדומה לנזק שגורם אלכוהול לכבד. מכאן המונח NAFLD (Nonalcoholic fatty liver disease) המתלווה בעיקר לסוכרת מסוג 2 ולהשמנה. בחלק ממקרי NAFLD הנזק לרקמת הכבד מתקדם ולמרכיב של השינוי השומני מתווסף גם מרכיב דלקתי ומכאן המונח (Nonalcoholic) NASH steatohepatitis המצביע על נזק קשה יותר לרקמת הכבד, עד כדי הופעת דרגות פיברוזיס שונות. ככלל, ניתן למצוא שינוי שומני בכבד אצל כל החולים עם סוכרת והשמנה קשה ואצל עד כמחצית מהם נמצא אף Steatohepatitis¹². קלינית, NAFLD תאובחן לרוב לאחר שבמטופל תמצא עלייה מתמשכת ברמת אנזימי הכבד ולאחר שנשללו גורמים אחרים כגון הפטיטיס נגיפית או חיסונית והמזכרומטוזיס. תמונה אופיינית של כבד שומני בסוגר בטן או ב-CT בטן במטופל סוכרתי שכמעט ולא צורך אלכוהול תומכת גם כן באבחנה זו¹³.

רוב החולים עם סוכרת ו-NAFLD לא מדווחים על תסמינים ורק בחלק קטן מהמקרים יש מי שמתלונן על תחושת מלאות ואי נוחות בבטן מימנית עליונה. מבחינת דרגת הפגיעה בכבד קיימת קשת של הסתמנויות הכוללת נזק מינימאלי המלווה או שאינו מלווה בעלייה מתונה של אנזימי הכבד ועד למקרים נדירים של נזק קשה לרקמת הכבד הכולל פיברוזיס קשה והתחלת שחמת. בעבודה על 103 חולים עם סוכרת, NAFLD ופיברוזיס כבדית, נבדקה דרגת ההתקדמות של הפיברוזיס על פי ביופסיות כבד שנלקחו במהלך תקופת המעקב¹⁴. בעבודה זו נמצא ששליש ממקרי הפיברוזיס נותרו ללא שינוי, בשליש הפיברוזיס הוחמרה ובשליש נסוגה. כמו כן לא נמצא מתאם בין דרגת הפיברוזיס ורמת אנזימי הכבד.

תרשים 2. אלגוריתם טיפולי לאבחון וטיפול בשלשול בחולה עם סוכרת



מסקנות החוקרים היו שהשילוב של סוכרת, השמנה קשה ופיברוזיס כבדית מהווה מנבא חזק להחמרה ולהתקדמות הפגיעה בכבד.

הטיפול בחולים עם סוכרת ו-Steatohepatitis כולל הפחתת משקל מבוקרת (עד 1 ק"ג לשבוע) ואיזון מיטבי של רמת הסוכר בדם (A1c פחות מ-7%). במחקרים¹⁵ נבחנו מספר טיפולים תרופתיים (מטפורמין לדוגמא) אולם נכון לעתה לא הוכחו תכשירים אילו כיעילים וההמלצות לגביהם שנוי.

סוכרת ומחלות אחרות הפוגעות במערכת העיכול

מחלת הסוכרת שכיחה עד פי שתיים יותר בקרב חולים עם דלקת כבד משנית ל-HCV בהשוואה לאוכלוסייה הכללית (14.5% מול 7.8%).¹⁶ בקרב חולים עם דלקת כבד משנית ל-HCV, גיל מבוגר, פיברוזיס כבדית, שימוש באינטרפרון אלפא, השמנה וטיפול משפחתי של סוכרת, היו מנבאים חזקים להתפתחות סוכרת.^{17,18} שחמת של הכבד בחולים סוכרתיים קשורה למצבים כגון NAFLD, המוכרומטוזיס ודלקת כבד משנית ל-HCV. יש לציין שחולים עם שחמת כבד וסוכרת מפתחים עמידות משמעותית יותר לאינסולין ונוזקים למינוני אינסולין גבוהים מסוכרתיים ללא שחמת.¹⁹

שכיחות המוכרומטוזיס ראשונית שכיחה פי שניים יותר בקרב חולים עם סוכרת בהשוואה לאוכלוסייה הכללית (9 מול 4 מקרים ל-1,000 תושבים). חולים עם סוכרת, ארטיטיס, עלייה באנוימי כבד וטיפול משפחתי של Iron overload צריכים לעבור בדיקת רמת סאטורציה של טרנספריין.²⁰

רופ' רם דיקמן, סגן מנהלת המערך לגסטרואנטרולוגיה, בית החולים בילינסון, מרכז רפואי רבין, יו"ר החוג הישראלי לנוירוגסטרואנטרולוגיה
ד"ר ריטה ברון, רופאה בכירה במכון לגסטרואנטרולוגיה, הקריה הרפואית רמב"ם, חברת ועד החוג הישראלי לנוירוגסטרואנטרולוגיה

.....{רשימה ביבליוגרפית}.....

1. Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults. *Arch Intern Med.* 2001;161(16):1989-1996.
2. Bytzer P, Talley NJ, Hammer J, et al. GI symptoms in diabetes mellitus are associated with both poor glycemic control and diabetic complications. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(3):604-611.
3. Rayner CK, et al. Relationships of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control. *Diabetes Care.* 2001;24(2):371-381.
4. Lluch I, Ascaso JF, Mora F, et al. Gastroesophageal reflux in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(4):919-924.
5. Camilleri M. Clinical practice. Diabetic gastroparesis *N Engl J Med.* 2007;356(8):820-829.
6. Ordog T, Takayama I, Cheung WK, et al. Remodeling of networks of interstitial cells of Cajal in a murine model of diabetic gastroparesis. *Diabetes.* 2000;49(10): 1731-1739.
7. Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS, et al. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology.* 2004;127(5):1592-1622.
8. Tougas G, Chen Y, Coates G, et al. Standardization of a simplified scintigraphic methodology for the assessment of gastric emptying in a multicenter setting. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(1):78-86.
9. Ebert EC. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. *Dis Mon.* 2005;51(12): 620-663.
10. Virally-Monod M, Tielmans D, Kevorkian JP, et al. Chronic diarrhoea and diabetes mellitus: prevalence of small intestinal bacterial overgrowth. *Diabetes Metab.* 1998;24(6):530-536.
11. Maleki D. Pilot study of pathophysiology of constipation among community diabetics. *Dig Dis Sci.* 1998;43(11):2373-2378.
12. Angelo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002;346(16):1221-1231.
13. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2002;123(5):1702-1704.
14. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, et al. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol.* 2005;42(1):132-138.
15. Angelico F, Burattin M, Alessandri C, et al. . Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD005166
16. Zein CO, et al. Chronic hepatitis C and type II diabetes mellitus: a prospective cross-sectional study. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(1):48-55.
17. Petit JM, et al. Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2001;35(2):279-283.
18. Fabris P, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus during alpha-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *J Hepatol.* 1998;28(3):514-517.
19. Vidal J, Ferrer JP, Esmatjes E, et al. Diabetes mellitus in patients with liver cirrhosis. *Diabetes Res Clin Pract.* 1994;25(1):19-25.
20. Phelps G, Chapman I, Hall P, et al. Prevalence of genetic haemochromatosis in diabetic patients. *Lancet.* 1989;2(8657):233-234.

חשוב לזכור - סיבוכי סוכרת המערבים את מערכת העיכול

1. מחלת הסוכרת פוגעת במספר איברים במערכת העיכול וגורמת להפרעה בהתרוקנות הוושט, הקיבה (גסטרופרזיס), לכבד שומני מטיפוס NAFLD (Nonalcoholic fatty liver disease) ולאנטרופתיה של המעי (Intestinal enteropathy) המתבטאת בשלשול או עצירות ובי שלטיה על סוגרים.
2. תלונות אופייניות לגסטרופרזיס כוללות שובע מוקדם, בחילות, הקאות, תפיחות, תחושת מלאות לאחר ארוחה או כאב ברום הבטן. האבחנה של גסטרופרזיס סוכרתית מתבססת על תוצאות מיפוי התרוקנות קיבה ועל שלילת גורמים אחרים הגורמים להאטה בהתרוקנות הקיבה. הטיפול בגסטרופרזיס סוכרתית כולל הפסקת תכשירים המעכבים את התרוקנות הקיבה (נרקוטיקה לדוגמה), איזון אופטימאלי של רמת הסוכר בדם ושינוי בהרגלי האכילה. קיים טיפול תרופתי בתכשירים פרוקינטיים (חלקם חדישים ביותר) ואף נמצא שטיפול בדיקור סיני עוזר להפחתת התלונות.
3. מטרת הטיפול באנטרופתיה של המעי המתבטאת בעצירות או בשלשול הוא להביא לשיפור בתסמינים העיקריים.
4. כבד שומני מסוג NAFLD מאפיין חולים סוכרתיים עם עודף משקל. בנוכחות עלייה באנזימי הכבד (ALT ו-AST) חשוב להקפיד לשלול גורמים אחרים כגון הפטיטיס נגיפית והמוכרומוטוזיס. הטיפול ב-NAFLD כולל הפחתה מבוקרת של המשקל ואיזון אופטימאלי של רמת הסוכר בדם.
5. ככלל, איזון אופטימאלי של רמת הסוכר בדם הוא גורם חשוב ביותר בטיפול בסיבוכי מחלת הסוכרת המערבים את מערכת העיכול.

הפרעות בתפקוד המיני בקרב גברים חולי סוכרת

ד"ר שלומי ברק

הפרעות בתפקוד המיני נפוצות בקרב חולי סוכרת ביחס לכלל האוכלוסייה¹.

הפרעות בתפקוד המיני בקרב גברים חולי סוכרת

ההפרעות בתפקוד המיני בגברים כוללות הפרעות זקפה, שפיכה, אורגזמה והפרעה היפואקטיבית בתשוקה המינית. מרבית הספרות המחקרית מתמקדת בהפרעה הנפוצה ביותר, שהינה הפרעת הזקפה. מאידך, סוגי ההפרעה הנוספים נפוצים גם הם בקרב חולי סוכרת ולעיתים מתקיימים לצד הפרעת הזקפה².

הגדרות:

- **הפרעה בזקפה (Erectile dysfunction)** – מתבטאת בחוסר יכולת לקיים חדירה בשל חוסר תפקוד זקפתי (היעדר זקפה או קושי לשמרה).
- **הפרעות שפיכה** – קבוצת הפרעות זו כוללת שפיכה מוקדמת (Premature ejaculation), שפיכה מעוכבת (Delayed ejaculation), היעדר שפיכה (anejaculation) ושפיכה לאחור (Retrogradeejaculation).
- **שפיכה מוקדמת** – הגדרה נפוצה הינה שפיכה המתרחשת תוך פחות מדקה אחת מתחילת החדירה והיעדר יכולת לשלוט/לעכב את השפיכה. תופעה זו מובילה לחוסר סיפוק, מתח ותסכול.
- **שפיכה מעוכבת** – קושי עקבי להגיע לשפיכה, למרות הימצאות של תשוקה מינית, גירוי מיני וזקפה. להפרעה זו קיימת השפעה קשה על חייהם של הלוקים בה. פגיעה בדימוי העצמי והמנעות ממערכות יחסים אינטימיות הן חלק מההשלכות של הפרעה זו.
- **היעדר שפיכה** – היעדר קיומה של השפיכה עם או בלי קיום אורגזמה.
- **שפיכה לאחור** – פליטת הזרע "לאחור" לתוך כיס השתן. שפיכה לאחור עשויה להיות "מלאה" או "חלקית".
- **הפרעת אורגזמה (Orgasmic dysfunction)** – אי יכולת להגיע לאורגזמה או עיכוב משמעותי בהשגתה. הפרעה זו תיכתב למרות קיומה התקין של השפיכה.
- **הפרעה היפואקטיבית בתשוקה המינית (Hypoactive sexual desire disorder)** – היעדר רצון מיני או פנטזיה מינית.

הפרעה בזקפה

הפרעה בזקפה הינה הביטוי העיקרי להפרעה בתפקוד המיני בקרב גברים הסובלים מסוכרת. שכיחותה של הפרעה זו עולה עם הגיל, מ-6% בקרב גברים בתחילת שנות העשרים ועד כ-50% בקרב גברים המצויים בסוף העשור החמישי לחייהם³.

מטא-אנליזה אשר פורסמה לאחרונה הראתה שכיחות הפרעות זקפה של 59% בקרב גברים חולי סוכרת. הפרעה בזקפה נפוצה יותר בגברים עם סוכרת מסוג 2 בהשוואה לגברים עם סוכרת מסוג 1 וככלל בגברים מבוגרים יותר. עוד הראתה שבגברים חולי סוכרת נוטים לפתח הפרעת זקפה כ-10-15 שנים מוקדם יותר יחסית לגברים בריאים²³. מלבד הגיל, גורמי סיכון נוספים המצויים בקשר הדוק עם הפרעה בזקפה הינם נירופתיה פריפריית אוטונומית, רטינופתיה, סוכרת ממושכת ואיזון גליקמי גרוע⁴.

מחקרים רבים מצביעים על הקשר בין גורמי סיכון למחלה קרדיוסקולרית כגון עישון, יתר לחץ דם, היפרליפידמיה וסינדרום מטבולי להפרעה בזקפה, בקרב גברים חולי סוכרת²⁷⁻²⁴. יותר ויותר מחקרים מצביעים על הקשר הישיר בין הפרעת זקפה ומחלה קרדיוסקולרית. הפרעה בזקפה מהווה סמן

להתפתחות טרשת עורקים וגורם מנבא להתפתחות מחלה קרדיוסקולרית²⁸. גברים הסובלים מסוכרת המפתחים הפרעה בזקפה, חווים ירידה דרמטית באיכות חייהם ועלייה משמעותית בהופעת תסמיני דיכאון⁵. רבים מגברים אלה לא יאובחנו כסובלים מהפרעה בתפקודם המיני מכיוון שלעולם לא יישאלו לגביה על ידי הרופא המטפל. תת-האבחון יוביל לתת-טיפול⁶.

אטיולוגיה

קיום זקפה דורש שילוב של עלייה בפעילות הפארא-סימפתטית וירידה בפעילות הסימפתטית. שינויים עצביים אלה יובילו לעלייה בזרימת הדם לתוך הגופים המחילתיים (Corporacavernosa) של הפין, הרפיית השריר החלק של אותם גופים ועימו ירידה בניקוז הוורידים⁷. הגירוי העצבי המתואר הינו תוצר של גרווי ראייה, ריח, שמיעה, דמיון, מגע ישיר או שילוב שלהם. הפרעה בקיומה של הזקפה עלולה לנבוע מפגיעה עצבית מקומית (נורופתיה), זרימת דם בלתי תקינה לתוך הגופים המחילתיים וגורמים פסיכולוגיים כגון דיכאון ברמות שונות.

אבחון

הערכה של הפרעות בתפקוד המיני באשר הן כוללת אנמנזה רפואית וסקסואלית מלאה, בדיקה גופנית, הערכה פסיכו-סוציאלית ולעיתים הערכה מעבדתית.

על האנמנזה הרפואית להתמקד בגורמי הסיכון להפרעה בתפקוד המיני, תוך שלילת מחלות או מצבים אחרים העלולים לגרום להחמרתה.

חשיבות רבה קיימת להערכת הטיפול התרופתי של המטופל⁸. קבוצות התרופות העיקריות הקשורות בהפרעות השונות בתפקוד המיני מפורטות בהמשך.

באמצעות האנמנזה הסקסואלית ננסה ללמוד על עיתוי ההפרעה ומתי החלה והאם היא קבועה או תלוייה בגורם או בגורמים כלשהם התורמים להופעתה. כמו כן, נבקש לשלול הפרעות נוספות בתפקוד המיני.

קיימים שאלוני הערכה שונים בהם ניתן להיעזר לצורך השלמת האנמנזה הסקסואלית כגון: The International Index of Erectile Function⁹. מצורף שאלון לדוגמה.

על הבריקה הגופנית להתמקד בגורמי הסיכון השונים להתפתחות הפרעה בתפקוד המיני, סיבוכי סוכרת אחרים ומחלות/מצבים נוספים המהווים גורם תורם כגון היפוגונדיזם, השמנה, מחלת Peyronie's.

באמצעות ההערכה הפסיכו-סוציאלית ננסה ללמוד על בעיות בקשר הזוגי והשלכות פסיכולוגיות של ההפרעה בתפקוד המיני על בני הזוג.

האבחון והטיפול בהפרעת הזקפה של גברים הסובלים מסוכרת קשורים בקשר הדוק לעצם הידיעה שבעיה זו אכן קיימת. על הרופא המטפל לשאול, אם כן, לגבי הפרעת זקפה, בעיקר מכיוון שמטופלים אלה אינם נוטים לנדב מידע לגבי תפקודם המיני.

אומנם סוכרת מהווה גורם תורם עיקרי להופעת בעיות זקפה, אולם על הרופא המטפל לשלול גם גורמים אחרים העלולים להיות מעורבים כגון: תרופות שונות, מחלות כלי דם אחרות, הפרעות אנדוקריניות וצריכת אלכוהול מוגברת. במהלך הבריקה רצוי להעריך את קיומם של רטינופתיה, נורופתיה (פרירפית ואוטונומית), יתר לחץ דם, מחלת כלי דם פרירפית, תת פעילות בלוטות המין (היפוגונדיזם וגניקומסטיה).

חשוב לציין כי קיימת תרומה משמעותית לדיכאון, אם קיים, להתפתחות בעיות זקפה בקרב גברים חולי סוכרת. מחקר שבחן 1,460 גברים חולי סוכרת עם הפרעת זקפה, הדגים שבעוד שהפרעת זקפה חמורה תלויה באופן ישיר בחומרת הסוכרת, הרי שהפרעת זקפה קלה-בינונית הייתה קשורה לחומרת תסמיני הדיכאון בלבד⁵.

אבחון מעבדתי

על האבחון המעבדתי לכלול הערכת רמות סוכר בדם כולל המוגלובין A1c, רמות קראטינין בסרום והפרשת חלבון בשתן. מלבד מדדים אלה לחומרת הסוכרת עצמה, יש להעריך את פרופיל השומנים, רמות סטטוסטרון (קשור וחופשי) והפרולקטין. האחרונים הינם חלק מתהליך האבחון של כל הפרעת זקפה ללא קשר לסוכרת.

טבלה 1. גורמים הקשורים להתפתחות הפרעת זקפה בחולי סוכרת

<ul style="list-style-type: none">• גיל• משך הסוכרת• איוון מטבולי• עישון• יתר לחץ דם• היפרליפידמיה• השמנה• חוסר פעילות גופנית	<ul style="list-style-type: none">• סיבוכי סוכרת אחרים• תרופות: נוגדי דיכאון, נוגדי לחץ דם• היפוגונדיזם• דיכאון
--	--

טיפול

קיימות מספר גישות טיפוליות להפרעה בזקפה. אסקור גישות אלו עם דגש על השימוש בהן בחולי סוכרת.

איוון רמות הסוכר בדם

לא הוכח מחקרית שאיוון רמות הסוכר בדם תורם לשיפור מנגנון הזקפה בקרב גברים הסובלים מסוכרת. אולם, לאיוון זה חשיבות רבה בהיבטים רבים אחרים ולכן מומלץ להקפיד עליו באופן מיטבי.

ייעוץ פסיכו-סקסואלי

להפרעת זקפה בקרב גברים חולי סוכרת בדרך כלל תרומה אורגנית משמעותית. למרות זאת, עדיין ייתכן שילוב של גורמים פסיכולוגיים. מכאן החשיבות בהערכה פסיכו-סקסואלית עם דגש על איכות ויציבות היחסים ותיאום ציפיות של שני בני הזוג מיחסים אלה.

הערכה פסיכו-סקסואלית בדרך כלל אינה יעילה או מספקת כגישה טיפולית יחידה בהפרעת זקפה במקרי סוכרת, אך מומלץ לעשות בה שימוש כטיפול משלים לטיפול התרופתי.

הערכה של גורמי סיכון קרדיוסקולריים

להפרעת זקפה ומחלות קרדיוסקולריות אותם גורמי הסיכון והפתופיזיולוגיה שלהם דומה ונעוצה בתפקוד לקוי של האנדרתל. מחלות קרדיוסקולריות מעלות את הסיכון להפרעת זקפה בהמשך החיים ומהצד השני, הפרעת זקפה הינה "נורת אזהרה" לקיומן של מחלות קרדיוסקולריות. יש לבצע הערכה של המערכת הקרדיוסקולרית בכל מטופל לפני התחלת הטיפול התרופתי.

במקרים מסוימים ניתן לשקול מבחן מאמץ ודופלר עורקי הרגליים לשלילת מחלות וסקולריות אחרות. שינויים באורח החיים כגון הגברת הפעילות הגופנית, שינויים בדפוסי התזונה (מעבר לתזונה "ים תיכונית")¹¹ וצמצום הצריכה הקלורית הוכחו כתורמים לשיפור התפקוד הזקפתי באוכלוסייה הכללית.

דרוש עוד מחקר על מנת להוכיח השפעה דומה בקרב גברים חולי סוכרת.¹²

טיפולים תרופתיים

משפחת התרופות מעכבי פוספודיאסטרו 5 (PDE5 inhibitors) (sildenafil, vardenafil, tadalafil, avanafil) נחשבת לשורה הראשונה של הטיפול התרופתי בגברים הסובלים מהפרעת זקפה אורגנית ללא התווית נגד לשימוש בתרופות אלו. כולן הוכחו כיעילות בגברים חולי סוכרת^{13,29,30}, אולם, הן נבדלות זו מזו במהירות משך השפעתן ותופעות הלוואי שלהן (ראו טבלה 2)³¹.

מנגנון הפעולה המשותף לכולן הינו העלאת רמת ה-cyclic GMP, המביאה בעקבותיה לעליית רמות ה-Nitric Oxide והרחבת כלי דם בתוך הגופים המחילתיים.

היעלמות הזקפה קשורה לפירוק ה-cyclic GMP על ידי פוספודיאסטרו 5 (האנזים המהווה אתר הפעולה לתרופות אלו). חשוב לציין שהתפתחות הזקפה תלויה בקיומה של עוררות מינית שמקורה בגירוי סביבתי/פסיכולוגי מתאים.

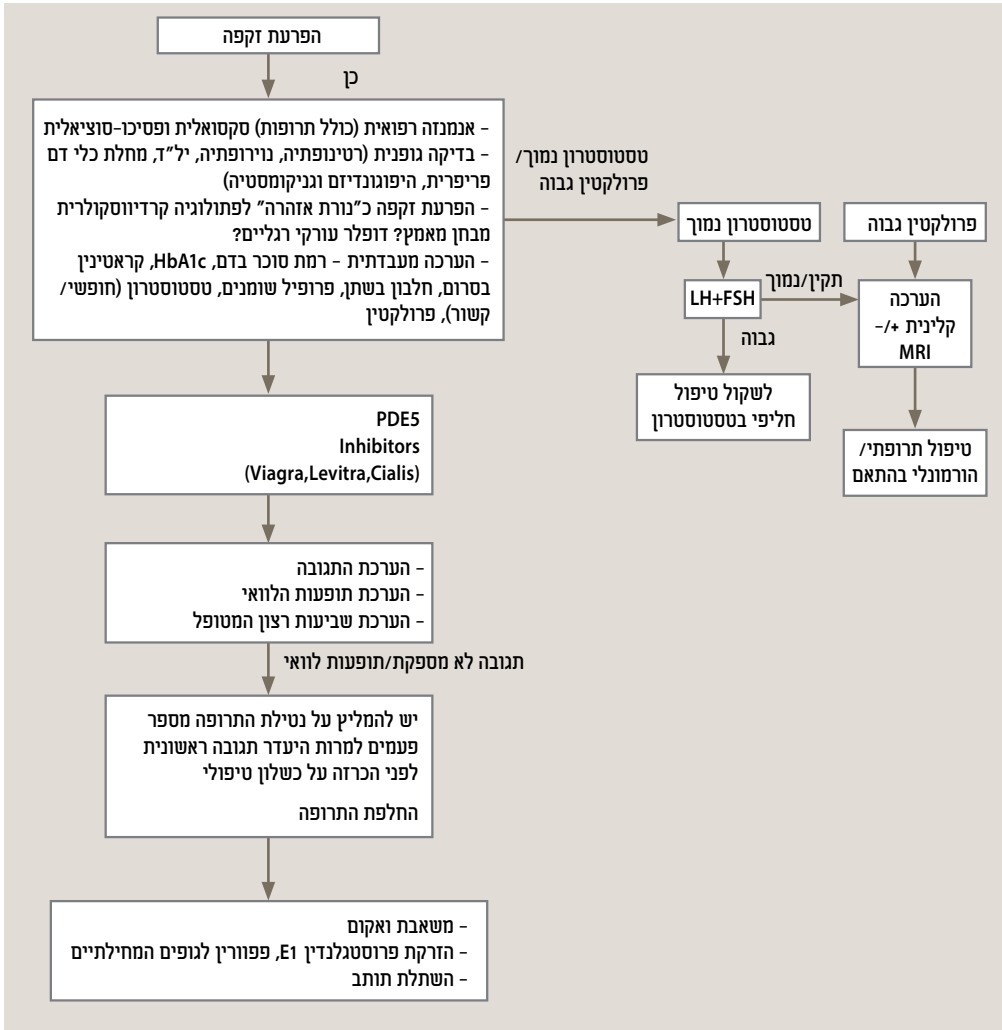
• **ויאגרה (Sildenafil)** – נלקחת שעה לפני קיום יחסי המין. המינון הראשוני המומלץ הינו 50 מ"ג ויש להורידו ל-25 מ"ג במידה ומתפתחות תופעות לוואי.

במקרים בהם לא מתפתחת תגובה מספקת ניתן להעלות את המינון ל-100 מ"ג (במידה ולא מתפתחות תופעות לוואי, כמובן). משך פעולת ויאגרה הינו 4 שעות.

התרופה הינה מרחיבת כלי דם והיא מורידה את לחץ הדם ב-8 מ"מ כספית (בר"כ אסימפטומטי).

יש להמנע ממתן ויאגרה במתרפאים הנוטלים במקביל תרופות המאריכות את זמן מחצית החיים שלה (על ידי

תרשים 1. הפרעת זקפה



חסימת CYP3A4 (כגון erythromycin, ketoconazole, protease inhibitors) במידה וקיים שימוש בתרופה יש להתחיל ממינון ראשוני נמוך יותר מהמקובל (25 מ"ג).

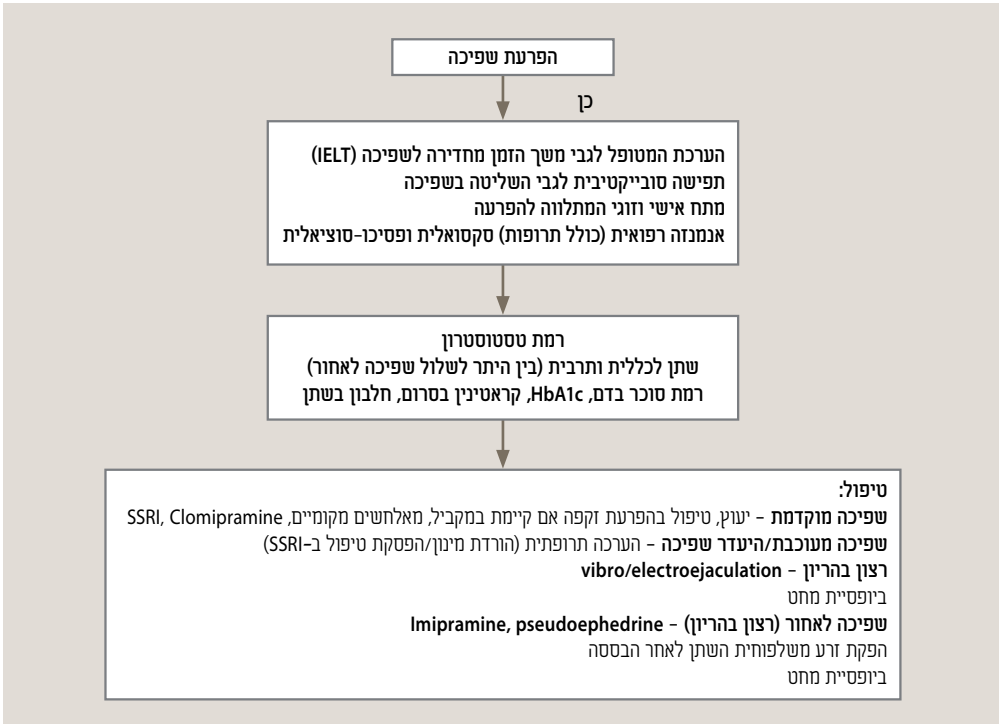
תופעות לוואי של ויאגרה: ראייה – דווח כי ב-3% מהמתרפאים ויאגרה עשויה לגרום ל"ראיה בגוון כחול". תופעה זו נעלמת עצמונית תוך 2-3 שעות.

במקרים נדירים יותר דווח על nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) כתוצאה מנטילת התרופה. אובדן שמיעה – קיימים דיווחים נדירים על אובדן שמיעה זמני בכשליש מהמתרפאים וקבוע בשני שלישי אחרים (סך הכל דווחו 29 מקרים).

תופעות לוואי אחרות – גורות מעצם היות התרופה מרחיבת כלי דם וכוללות בין השאר כאב ראש, סחרחורת, הסמקה, שטוש ראייה ובארועים נדירים – עילפון.

Medication	Mechanism	Pros and cons	Dosing
Sildenafil (Viagra®)	Inhibits enzyme phosphodiesterase 5, allowing cyclic GMP to accumulate within penis.	100 mg effective in 75 percent of men. Side effects: headaches, dyspepsia, vasodilation, diarrhea and blue tinge to vision. Contraindicated if using nitrates.	Taken one hour before sex and effective up to four hours. Stimulation needed for erection. Dose: 25 to 100 mg
Vardenafil (Levitra)	Same as sildenafil.	Similar efficacy/side effects to sildenafil, but no visual side effects.	Similar onset and duration of action as sildenafil. Dose: 2.5 to 20 mg
Tadalafil (Cialis)	Same as sildenafil.	Similar efficacy/side effects to sildenafil, but no visual side effects.	Similar onset of action as sildenafil. Duration of action is up to 36 hours. Dose: 2.5 to 20 mg
Yohimbine	Blocks presynaptic alpha-2 receptors. Stimulates mid-brain, increases libido. Might increase local blood flow, decreases outflow.	Used for psychogenic ED. May have placebo effect. Alternative to testosterone for libido. Anxiety and insomnia are side effects. May increase labile hypertension.	5.4 mg TID
SSRIs	Inhibits serotonin reuptake by neurons.	May help patients with premature ejaculation. Treat depression.	Dose depends on preparation.
Trazodone	Alpha blocker component. May cause priapism.	Used for psychogenic ED. Treats depression. Dizziness, lethargy are side effects.	50-100 mg/day

- לויטרה (Vardenafil) – בעלת מבנה, מנגנון פעולה ופרופיל תופעות לוואי דומה לזה של ויאגרה. קיימת במינונים של 10 ו-20 מ"ג. משך פעילותה כ-4 שעות.
- סיאליס (Tadalafil) – בעלת מבנה כימי שונה משתי האחרות, המקנה לה משך פעילות ארוך יותר. המינון הראשוני המומלץ הינו 10 מ"ג וניתן להעלותו ל-20 מ"ג אם נדרש. אופן לקיחת התרופה במינונים אלה הוא "כאשר נדרש" כשעה לפני קיום היחסים, בדומה לאחרות.



סיאלים גם מיוצרת במינונים נמוכים יותר ללקיחה על בסיס יומי (2.5 ו-5 מ"ג). נטילת התרופה על בסיס יומי מאפשרת לנטילים אותה לנהל חיי מין ספונטניים, ללא תכנון מראש של נטילת התרופה במועד מדויק לפני יחסי המין. מומלץ לא לתת מינון העולה על 2.5 מ"ג יומי במתרפאים הנוטלים תרופות החוסמות CYP3A4 כמוזכר לעיל. אין לתת התרופה למתרפאים הסובלים מאי ספיקת כליות חמורה.

פרופיל תופעות הלוואי דומה לאחרות וכולל גם כאבי גב. לא דווח על הפרעות ראייה מנטילת סיאלים.

• **סטנדרה (Avanafil)** – היתרון של סטנדרה הינו בזמן הקצר לתחילת השפעה שלה. היא נספגת היטב ומגיעה לשיא רמתה בדם תוך 30-45 דקות מזמן נטילתה. תופעות לוואי מדרווחות – כאבי ראש, הסמקה, ריניטיס, דיספסיה וסינוסיטיס.

לסיכום: כל ארבע התרופות יעילות במידה שווה. כולן פועלות באותו מנגנון ובכולן נדרש גירוי מיני להשגת הזקפה. התרופות נבדלות במשך פעילותן; ויאגרה ולויטרה מתחילות לפעול כ-30 דק' מהנטילה למשך כ-4 שעות. סיאלים וסטנדרה יעילות כבר כ-15 דק' מהנטילה למשך 36 שעות.

יש ליטול ויאגרה ולויטרה על קיבה ריקה (ארוחות עתידות שומן מאיטות את ספיגתן) בעוד שסיאלים וסטנדרה אינה מושפעת מארוחות.

פרופיל תופעות הלוואי דומה לארבעתן.

התחלת נטילת התרופה צריכה להיות מלווה בהוראות מדויקות ובתמיכת הרופא המטפל.

חשיבות רבה קיימת לנטילת התרופה מספר פעמים לפני שנקבע "כשלון טיפולי".

בחלק מהמטופלים נראה שהתרופה אינה משפיעה בפעמים הראשונות, אך עם המשך הנטילה (כד"כ מעל פעמיים) קיימת תגובה טיפולית טובה.

אמנם מחלת לב איסכמית אינה נחשבת התווית נגד לשימוש בתרופות אלו, אך מומלץ להמנע משימוש בהן במטופלים הסובלים מתעוקת חזה בלתי יציבה, אוטם חריף שהתרחש לאחרונה ויתר לחץ דם מאד לא מאוזן. קיימת התווית נגד מוחלטת לשימוש במעכבי פוספודיאסטרו 5 במטופלים הנוטלים תרופות ממשפחת הניטרטים.

אפשרויות טיפוליות נוספות כאשר טיפול פומי במעכבי פוספודיאסטרו 5 נכשל או בלתי אפשרי הינן שימוש במשאבת

טבלה 3. תרופות הקשורות בהפרעות בתפקוד המיני

קבוצה	דוגמאות	הפרעה
משתנים	Thiazides, spironolactone	הפרעת זקפה
נגדי לחץ דם	Calcium-channel blockers, beta-blockers, methyldopa, clonidine, reserpine, guanethidine	הפרעת זקפה הפרעה היפו-אקטיבית בתשוקה המינית
לבביות/הורדת כולסטרול	Digoxin, gemfibrozil, clofibrate	הפרעת זקפה
נגדי דיכאון	SSRI's, TCA's, lithium, monoamine oxidase inhibitors	הפרעת זקפה שפיכה מעוכבת (SSRI) היעדר שפיכה (SSRI) הפרעה היפו-אקטיבית בתשוקה המינית
פסיכיאטריות	Butyrophenones, phenothiazines	הפרעת זקפה
חסמי H ₂	Rantidine, cimetidine	הפרעת זקפה
הורמונים	Corticosteroids, GnRH agonist, 5α-reductase inhibitors	הפרעת זקפה
ציטוטוקסיות	Methotrexate	הפרעת זקפה
אימונומודולטורים	Interferon-α	הפרעת זקפה
אנטיכולינרגים	Disopyramide, anticonvulsants	הפרעת זקפה

טבלה 4. שאלון לדוגמה: The International Index of Erectile Function

Over the past 6 months:

	Very low 1	Low 2	Moderate 3	High 4	Very high 5
1. How do you rate your confidence that you could get and keep an erection?					
2. When you had erections with sexual stimulation, how often were your erections hard enough for penetration?	Almost never/ never 1	A few times (much less than half the time) 2	Sometimes (about half the time) 3	Most times (much more than half the time) 4	Almost always/ always 5
3. During sexual intercourse, how often were you able to maintain your erection after you had penetrated (entered) your partner?	Almost never/ never 1	A few times (much less than half the time) 2	Sometimes (about half the time) 3	Most times (much more than half the time) 4	Almost always/ always 5
4. During sexual intercourse, how difficult was it to maintain your erection to completion of intercourse?	Extremely difficult 1	Very difficult 2	Difficult 3	Slightly difficult 4	Not difficult 5
5. When you attempted sexual intercourse, how often was it satisfactory for you?	Almost never/ never 1	A few times (much less than half the time) 2	Sometimes (about half the time) 3	Most times (much more than half the time) 4	Almost always/ always 5

IIEF-5 scoring:

The IIEF-5 score is the sum of the ordinal responses to the 5 items.

22-25: No erectile dysfunction

17-21: Mild erectile dysfunction

12-16: Mild to moderate erectile dysfunction

8-11: Moderate erectile dysfunction

5-7: Severe erectile dysfunction

Macmillan Publishers Ltd: Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, et al. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. Int J Impot Res. 1999 Dec;11(6):319-26. © 1999. Adapted from www.uptodate.com "Treatment of male sexual dysfunction"

אקום והזרקה חומרים מרחיבי כלי-דם לתוך הגופים המחילתיים כגון פפברין ופרוסטגלנדין E1. גישה זו הוכחה כיעילה בחולי סוכרת^{14,15}.

משאבות ואקום יעילות ביותר מ-60% מהמשתמשים אולם תיתכן ירידה בכמות השפיכה בשל הלחץ על האורתרה¹⁶. תופעת הלוואי העיקרית להזרקה אל תוך הגופים המחילתיים הינה כאבים בפין (בכ-50% מהמקרים). פריאפיזם (וקפה ממושכת הנמשכת מעל 6-4 שעות) הינה תופעת לוואי נדירה יותר (6% מהמזריקים פרוסטגלנדין ו-11% מאלה העושים שימוש בפפברין).

ניתוח להשתלת מערכת הכוללת תותבים בגופים המחילתיים של הפין הינה אפשרות הבאה בחשבון כאשר האפשרויות שפורטו קודם לכן אינן מביאות לתוצאה המקווה.

הפרעות שפיכה

אבחון

אבחון הפרעת שפיכה מבוסס על הערכתו של המטופל לגבי פרק הזמן מתחילת החדירה לשפיכה (Intra vaginal ejaculatory latency time), תפישתו הסובייקטיבית לגבי השליטה שלו בשפיכה והמתח האישי והזוגי המתלווה להפרעה.

קיימים קווים מנחים לאבחון שפיכה מוקדמת¹⁷, שפיכה מעוכבת והיעדר שפיכה¹⁹. כחלק מתהליך האבחון של הפרעות שפיכה מומלץ לבצע תמיד בדיקת שתן שלאחר שפיכה (כללית ותרבות) בין היתר לשלילת שפיכה רטרוגרדית.

מומלץ להעריך את רמות הטסטוסטרון במטופלים המתלוננים על שפיכה מעוכבת. הגישה האבחנתית להפרעות אלו בחולי סוכרת אינה שונה מהגישה הכללית ולקריאה נוספת ניתן לפנות לעיל.

טיפול

ההמלצות הטיפוליות להפרעות שפיכה בחולי סוכרת אינן שונות מההמלצות לאוכלוסייה הכללית.

• **שפיכה מוקדמת** – לאחרונה פורסמו קווים מנחים ואלגוריתם טיפולי¹⁸. ההתערבות הטיפולית כוללת בעיקר את הגישה הפסיכולוגית-התנהגותית והגישה התרופתית (מאלחשים מקומיים להורדת סף הרגישות של הפין ותרופות ממשפחת ה-SSRI Clomipramine-1 כטיפול לפי דרישה לפני קיום יחסי מין או כטיפול קבוע).

• **שפיכה מעוכבת והיעדר שפיכה** – הטיפול ייקבע, כמובן, על פי הגורם להפרעה ושאיפה להריון, אם קיימת. כאשר הגורם הינו תרופתי, לעתים, הורדת המינון במקצת יביא לשיפור המיוחל (לדוגמא תכשירים מקבוצת ה-SSRI). שפיכה מעוכבת והיעדר שפיכה שמקורן בבעיה וסקולרית או נירופתיה, בד"כ, הינן בלתי הפיכות. יש מקום לשימוש בגישה הפסיכולוגית התנהגותית עם שלילתן של בעיות אורגניות ותרופתיות. במקרים של היעדר שפיכה ושאיפה להריון, electro-ejaculation, vibro-ejaculation וביופסיית אשכים הינן גישות יעילות להפקת זרע (הזרעה/הפרייה חוץ גופית).

• **שפיכה לאחור** – קיימים מספר דיווחים בספרות לשיפור בשפיכה לאחור באמצעות טיפול בתכשירים סימפטומטיים כגון imipramine, pseudoephedrine לחוד או שילוב שלהם.

הצורך בטיפול עולה בדרך כלל כאשר קיימת שאיפה להריון. כאשר הטיפול התרופתי אינו מספק והשפיכה לאחור הינה מלאה, ניתן להפיק זרע במספר גישות:

1. זרע משלפוחית השתן מייד לאחר "שפיכה" לאחר תהליך של הבססת השתן.
2. מילוי השלפוחית במדיום מיוחד טרם ה"שפיכה" ואז ניקוז הזרע מהשלפוחית באמצעות החדרת קטטר לתוך השופכה.
3. ביופסיית אשכים, בד"כ באמצעות מחט.

הפרעה היפו-אקטיבית בתשוקה המינית

זוהי הפרעה קשה יותר לאבחון.

ההפרעה נחלקת למספר סוגים. היא יכולה להיות כללית (היעדר כללי של תשוקה מינית) או תלויה במצבים או בבני זוג מסוימים. היא יכולה להיות נרכשת (מתחילה לאחר תקופה מסוימת בה לא הייתה הפרעה כלשהי בתשוקה המינית) או לאורך זמן רב (האדם מאז ומתמיד חש היעדר תשוקה מינית או תשוקה נמוכה) ההפרעה מאובחנת על ידי פסיכולוגים או פסיכיאטרים מומחים בתחום, תוך לקיחה בחשבון של גיל האדם, מצבו הרפואי, ההקשר הסביבתי

ומאורעות החיים שלו, וכן מידת המצוקה והפגיעה בתפקוד שהאדם חש בשל קושי זה. הטיפול בהפרעה עשוי להיות באמצעות טיפול מיני, שכולל לרוב את שני בני הזוג. כחלק מתהליך אבחונה יש לשלול דיכאון וחזרה, תופעות לוואי של תרופות שונות (פסיכטרופיות בעיקר) וכמובן בעיות בקשר הזוגי. כמו כן, מומלץ להעריך את רמות הטסטוסטרון בדם. רמת טסטוסטרון נמוכה היא התוויה לטיפול חליפי שיביא, בדרך כלל, לשיפור הליבידו^{19,20}. קיימים מספר דיווחים על היפוגונדיזם בחולי סוכרת בהם טיפול טסטוסטרון הוכח כיעיל²¹, כאשר הפרעה זו כרוכה בדיכאון/חזרה, הרי שטיפול בהם עשוי להביא לשיפור בליבידו. הגישה לליבידו ירוד הקשור לטיפול בנוגדי דיכאון הינה בשינוי התרופה או הורדת מינונה. קיימים סוגים שונים של תכשירי טסטוסטרון על מאפייניהם וצורות המתן השונות שלהם.

• **Testosterone esters (Testosterone enanthate, testosterone cypionate)** - תכשירים אלה ניתנים בהזרקה תוך שרירית ושחרורם הינו מושהה (הנשא הינו שומני), מה שמביא לנכחות ממושכת שלהם בדם. יש לתת את התכשיר כל 1-3 שבועות כתלות ברמה בדם. ככל שהמרווח בין המנות גדל, כך גדל הסיכוי לפלוקטואציות המביאות עימן לשינויים חדים ברמות האנרגיה, מצב הרוח והליבידו.

תכשיר ה-Testosterone undecanoate (Nebido, Reandron) ניתן בהזרקה תוך שרירית עמוקה במינון 1,000 מ"ג כל 10-14 שבועות (המנה שנייה ניתנת 6 שבועות לאחר הראשונה לצורך העמסה). היתרונות העיקריים של תכשיר זה הינם המרווח הגדול בין הזריקות ורמת טסטוסטרון יציבה יחסית עם פחות פלוקטואציות.

• **תכשירים עוריים (ג'ל, מדבקה)** - יתרונם הינו רמת טסטוסטרון יציבה בדם הדרושה לגורמת לרמות אנרגיה וליבידו יציבות ומצב רוח שמור. פלטה תת עורית - מומלץ מתן כל 3-6 חודשים. הפלטה מוחדרת לשכבת השומן התת עורית בעכו, בטן תחתונה או ירך באמצעות מחדר ייעודי תחת הרדמה מקומית. תופעות לוואי אפשריות הינן פליטת הפלטה, זיהום ופיברוזיס.

• **hCG (Human chorionic gonadotropin)** - מתן תכשיר זה מומלץ כאשר קיים רצון לשמר את ייצור הזרע במקביל להעלאת רמת הטסטוסטרון. מקובל לתת 2 זריקות Pregnyl1500 יחידות בינלאומיות פעמיים בשבוע. מעקב אחר טיפול בטסטוסטרון- מומלץ לנטר את רמת ההורמון בדם 2-3 חודשים אחרי תחילת הטיפול בג'ל/מדבקה. במידה והרמה אינה גבוהה דיו ניתן לעלות את כמות הג'ל או להשתמש ב-2 מדבקות בו זמנית. הניטור דומה במטופלים המזריקים את התכשיר התוך שרירי. במידה וקיימות פלוקטואציות ברמה ניתן לקרב את הזריקות עד להזרקה שבועית. במידה ועדיין קיימות פלוקטואציות ניתן להמליץ על טיפול עורי או תוך שרירי מושהה.

תופעות לוואי:

• **ערמונית**- חלק מהמטופלים (בעיקר אלה שעברו את גיל 50) יחוו החמרה בהגדלת הערמונית (BPH). מומלץ להעריך את המטופל לגבי תסמינים בדרכי השתן התחתונות (International prostate symptom score, IPSS) לפני הטיפול ובמהלכו.

קיימת המלצה לבצע בדיקה רקטלית ובדיקת PSA בדם טרם תחילת הטיפול ובמהלכו לכל המטופלים מעל גיל 50 ולאלה מעל גיל 40 עם היסטוריה משפחתית של סרטן הערמונית.

כן מומלץ לבצע ניטור של הבאים:

• **דום נשימה בשינה**- עלול להחמיר בעקבות טיפול בטסטוסטרון. ניתן לשאול את המטופל לגבי נטייה לעייפות במהלך היום. לא קיימת התוויה נגד לטיפול בטסטוסטרון בחולים המטופלים ומגיבים היטב ל-CPAP. אריתרוציטוזיס- יש לנטר את רמת ההמטוקריט לפני התחלת הטיפול 3-6 חודשים לאחר תחילתו ואז פעם בשנה. כאשר הרמה גבוהה מהנורמה יש לשלול סיבות אחרות לעלייתה ואם אלו לא נמצאות יש להוריד את מינון הטסטוסטרון או להפסיק את הטיפול.

• **גירוי עורי**- עשוי להיגרם לעיתים מהמדבקה. ניתן לטפל בסטרואידים.

חשיפה שניונית של בת הזוג לג'ל העורי- ניתן למנוע באמצעות שטיפת ידיים לאחר המריחה, המנעות ממגע קרוב עד להתייבשות הג'ל וכיסוי האזור המרוח.

• **טיפולים נוספים** - Yohimbine - בהיותו חסם רצפטורים אלפא-2 אדרנרגיים פרה-סינפטיים, Yohimbine מעלה טונוס כולינרגי ומוריד טונוס אדרנרגי, טיפול עשוי להיות אפקטיבי בגברים הסובלים מהפרעת זקפה פסיכוגנית. יעילותו עדיין לא ברורה. יש להזהר ממתן לחולים הסובלים ממחלת לב איסכמית בשל תופעות הלוואי הקרדיווסקולריות הקשורות בו כגון טכיקרדיה ועלייה בלחץ הדם.

ד"ר שלומי ברק, מנהל המרכז הרב תחומי לפריני האשה והגבר, רמת החייל. מנהל היחידה להפרייה חוץ גופית, בית החולים האוניברסיטאי אסותא, אשדוד

(רשימה ביבליוגרפית)

1. Burke, A.P., F.D. Kolodgie, and R. Virmani, Fetuin-A, valve calcification, and diabetes: what do we understand? *Circulation*, 2007;115(19):p.2464-7.
2. Malavige, L.S., et al., Erectile dysfunction among men with diabetes is strongly associated with premature ejaculation and reduced libido. *J Sex Med*, 2008;5(9):p.2125-34.
3. McCulloch, D.K., et al., The prevalence of diabetic impotence. *Diabetologia*, 1980;18(4):p.279-83.
4. Binmoammar TA, Hassounah S, Alsaad S, Rawaf S, Majeed A. The impact of poor glycaemic control on the prevalence of erectile dysfunction in men with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *JRSM Open*. 2016 Feb
5. De Berardis, G., et al., Longitudinal assessment of quality of life in patients with type 2 diabetes and self-reported erectile dysfunction. *Diabetes Care*, 2005;28(11):p.2637-43.
6. Giuliano, F.A., et al., Prevalence of erectile dysfunction among 7689 patients with diabetes or hypertension, or both. *Urology*, 2004;64(6):p.1196-201.
7. Andersson, K.E. and G. Wagner, Physiology of penile erection. *Physiol Rev*, 1995;75(1):p.191-236.
8. McVary, K.T., Clinical practice. Erectile dysfunction. *N Engl J Med*, 2007;357(24):p.2472-81.
9. Rosen, R.C., et al., The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*, 1997;49(6):p.822-30.
10. Esposito, K., et al., Dietary factors, Mediterranean diet and erectile dysfunction. *J Sex Med*, 2010;7(7):p.2338-45.
11. Maiorino MI, Bellastella G, Caputo M, Castaldo F, Improta MR, Giugliano D, Esposito K. Effects of Mediterranean diet on sexual function in people with newly diagnosed type 2 diabetes: The MEDITA trial. *J Diabetes Complications*. 2016 Nov - Dec;30(8):1519-1524
12. Wing, R.R., et al., Effects of weight loss intervention on erectile function in older men with type 2 diabetes in the LookAHEAD trial. *J Sex Med*, 2010;7(1Pt1):p.156-65.
13. Vardi, M. and A. Nini, Phosphodiesterase inhibitors for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(1):p.CD002187
14. Padma-Nathan, H., et al., Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. Medicated Urethral System for Erection (MUSE) Study Group. *N Engl J Med*, 1997;336(1):p.1-7.
15. Costa A, et al. Intraurethral alprostadil for erectile dysfunction: a review of the literature. *Drugs*. 2012 Dec 3;72(17):2243-54
16. Pajovic B, Dimitrovski A, Fatic N, Malidzan M, Vukovic M. Vacuum erection device in treatment of organic erectile dysfunction and penile vascular differences between patients with DM type I and DM type II. *Aging Male*. 2016 Oct 1:1-5
17. Althof, S.E., et al., International Society for Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation. *J Sex Med*, 2010;7(9):p.2947-69.
18. Montorsi, F., et al., Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med*, 2010;7(11):p.3572-88.
19. Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, Matsumoto AM, et al. Testosterone Trials Investigators. Effects of Testosterone Treatment in Older Men. *N Engl J Med*. 2016 Feb 18;374(7):611-24
20. Corona G, Isidori AM, Buvač J, Aversa A, Rastrelli G, Hackett G, Rochira V, Sforza A, Lenzi A, Mannucci E, Maggi M. Testosterone supplementation and sexual function: a meta-analysis study. *J Sex Med*. 2014 Jun;11(6):1577-92.
21. Jones, T.H., et al., Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care*, 2011;34(4):p.828-37.
22. Kalinchenko, S.Y., et al., Oral testosterone undecanoate reverses erectile dysfunction associated with diabetes mellitus in patients failing on sildenafil citrate therapy alone. *Aging Male*, 2003;6(2):p.94-9.
23. Kouidrat Y, Pizzolo D, Cosco T, Thompson T, Carnaghi M, Bertoldo A, Solmi M, Stubbs B, Veronese N., High prevalence of erectile dysfunction in diabetes: a systematic review and meta-analysis of 145 studies. *Diabet Med*. 2017 Sep;34(9):1185-1192. doi: 10.1111/dme.13403. Epub 2017 Jul 18
24. Bortolotti A, Fedele D, Chatenoud L, Colli E, Coscelli C, Landoni M, Lavezzari M, Santeusano F, Parazzini F., Cigarette smoking: a risk factor for erectile dysfunction in diabetics. *Eur Urol*. 2001 Oct;40(4):392-6; discussion 397
25. Enzlin P, Mathieu C, Van Den Bruel A, Vanderschueren D, Demyttenaere K., Prevalence and predictors of sexual dysfunction in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Feb;26(2):409-14
26. Giuliano FA, Leriche A, Jaudinot EO, de Gendre AS., Prevalence of erectile dysfunction among 7689 patients with diabetes or hypertension, or both. *Urology*. 2004 Dec;64(6):1196-201
27. Esposito K, Giugliano F, Martedì E, Feola G, Marfella R, D'Armiento M, Giugliano D., High proportions of erectile dysfunction in men with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2005 May;28(5):1201-3
28. Kouidrat Y, Pizzolo D, Cosco T, Thompson T, Carnaghi M, Bertoldo A, Solmi M, Stubbs B, Veronese N., High prevalence of erectile dysfunction in diabetes: a systematic review and meta-analysis of 145 studies. *Diabet Med*. 2017 Sep;34(9):1185-1192. doi: 10.1111/dme.13403. Epub 2017 Jul 18
29. Liao X, Qiu S, Bao Y, Wang W, Yang L, Wei Q., Comparative efficacy and safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction in diabetic men: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Urol*. 2019 Jun;37(6):1061-1074
30. Goldstein I, Jones LA, Belkoff LH, Karlin GS, Bowden CH, Peterson CA, Trask BA, Day WW., Avanafil for the treatment of erectile dysfunction: a multicenter, randomized, double-blind study in men with diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc*. 2012 Sep;87(9):843-52
31. McMahon CG., Current diagnosis and management of erectile dysfunction. *Med J Aust*. 2019 Jun;210(10):469-476

חשוב לזכור - הפרעות בתפקוד המיני בקרב גברים חולי סוכרת

1. הפרעות בתפקוד המיני בקרב חולי סוכרת הינן סיבוך נפוץ ועם זאת סובל מתת אבחון.
2. קבוצת ההפרעות בתפקוד המיני בגברים כוללת הפרעות זקפה, שפיכה, אורגזמה והפרעה היפואקטיבית בתשוקה המינית.
3. גיל, נירופתיה פריפרית ואוטונומית, רטינופתיה, סוכרת ממושכת ואיזון גליקמי גרוע הינם גורמי סיכון המצויים בקשר הדוק עם הפרעה בזקפה.
4. גברים הסובלים מסוכרת ומפתחים הפרעה בתפקוד המיני חווים ירידה דרמטית באיכות חייהם ועלייה משמעותית בהופעת תסמיני דיכאון.
5. בגברים חולי סוכרת קיימת חשיבות רבה להערכת הטיפול התרופתי. קיימות מספר תרופות אשר ביכולתן להשפיע לרעה על הליבידו, הזקפה, השפיכה והאורגזמה.
6. על הרופא המטפל לשאול לגבי הפרעות בתפקוד המיני בכלל והפרעת זקפה בפרט. המטופלים אינם נוהגים לנדב מידע בנושא.
7. במהלך הבדיקה הגופנית רצוי להעריך את קיומם של רטינופתיה, נירופתיה (פריפרית ואוטונומית), יתר לחץ דם, מחלת כלי דם פריפרית, תת פעילות בלוטות המין (היפוגונדיזם) וגניקומסטיה.
8. האבחון המעבדתי של הפרעת הזקפה יכול להערכת רמות סוכר בדם כולל המוגלובין A1c, רמות קראטינין בסרום, הפרשת חלבון בשתן, פרופיל השומנים, רמות טסטוסטרון (קשור וחופשי) ורמת פרולקטין.
תרשימי זרימה מפורטים מצורפים לגבי הטיפול.

הפרעות בתפקוד המיני בקרב נשים חולות סוכרת

פרופ' מ.ק. עידו שולט, פרופ' ליאור לבנשטיין

קיים קושי בהגדרת הפרעה בתפקוד המיני באישה וכפועל יוצא מכך קיימות מספר הגדרות. אחת ההגדרות הינה: "הפרעה אשר גורמת לפגיעה בחיי המין, כאשר הפגיעה משפיעה באופן משמעותי על מצבה הנפשי של האישה ועל תפקודה היומי, אזי המצב מוגדר כעקה על רקע מיני"¹. להבדיל מנשים, הפרעה בתפקוד המיני אצל גברים אשר סובלים מסוכרת הינה תופעה מוכרת וקיים נפח מחקר משמעותי ביותר לגביה²⁻³. מספר רב של מחקרים מצאו שגברים אשר לוקים בסוכרת נמצאים בסיכון גבוה יותר ללקות בבעיות של זקפה בגיל יחסית צעיר בהשוואה לגברים ללא סוכרת³⁻⁵. הסיבה לפגיעה בתפקוד המיני אצל גברים קשורה, ככל הנראה, למצב המחלה ולפגיעה בתפקוד כלי הדם ההיקפיים⁴. לעיתים מהווה פגיעה בתפקוד המיני בגברים הלוקים בסוכרת את הסימן הראשון לפגיעה בתפקוד כלי הדם כתוצאה ממצב של מחלה לא מאוזנת⁵⁻³.

בנשים, הקשר שבין סוכרת לתפקוד המיני פחות ברור וידוע ומספר הפרסומים בספרות הרפואית אודות פגיעה בתפקוד המיני בנשים הלוקות בסוכרת קטן יותר מאשר בגברים⁶⁻¹¹. תופעה זו קשורה, ככל הנראה, לעובדה של היעדר אחידות בהגדרה של הפרעה בתפקוד המיני של האישה, מחסור בכלים מתוקפים לצורך הערכת התפקוד המיני והימצאות גורמי סיכון נוספים, בלתי תלויים, אשר עלולים להשפיע על התפקוד המיני, כגון: שינויים פיזיולוגיים כתוצאה מתקופת הבלות ודיכאון הקשור לתקופת הבלות. בשל הקשר המורכב שבין הפיזיולוגיה של האישה לבין התפקוד המיני, נראה כי רב הנתר על הגלגה בהקשר של מחלת הסוכרת והפרעה בתפקוד המיני באישה¹².

מחלת הסוכרת, כפי שתואר בפרקים קודמים, עולה בשכיחותה. בתלות בערכי הסף לאבחון, ההערכה היא שכיום, לוקים כ-450 מיליון אנשים בעולם בסוכרת. במהלך העשור האחרון חלה עלייה משמעותית בהיארעות מחלת הסוכרת, בעיקר של סוכרת מסוג 2. ההסבר לעלייה בהיארעות טמון, ככל הנראה, במספר גורמים: גידול האוכלוסייה, עלייה בתוחלת החיים, עלייה בשיעור ההשמנה וירידה בפעילות הגופנית¹³. מחלת הסוכרת, בעיקר במצב של חוסר איון, עלולה לפגוע בתפקוד איברי מטרה שונים, כגון, במצבה הנפשי של המטופלת ובתפקודה המיני¹⁴.

בשנת 1991 השיק ארגון הבריאות העולמי (WHO-QOL) מיוס, אשר מטרתו לקדם את הטיפול באיכות החיים של הלוקים בסוכרת. בסיכום המיוס נקבע כי "בריאות אינה רק מצב של היעדר מחלה, בריאות תלויה במצב הפיזי, הנפשי והסוציאלי. כאשר אנו מעריכים את מצבה הבריאותי של מטופלת, חשוב להתייחס לכל הרבדים הבאים: מצב פיזי, קוגניטיבי, נפשי, תפקוד חברתי, תפקוד מיני, כאב והתפיסה של המטופלת אודות מצבה הבריאותי". שינוי הגישה והתפיסה מאיר את הצורך בהרחבת הידע אודות איכות החיים ולא רק אודות השינויים הפתופיזיולוגיים.

מטרת הפרק הנוכחי הינה סקירת הידע והספרות הערכנית אודות הקשר בין מחלת הסוכרת לתפקוד המיני והקניית כלים באמצעותם יוכל הרופא המטפל להתחיל בהערכת התפקוד המיני בקרב נשים הלוקות בסוכרת. הגדרת המודעות לבעיות בתפקוד המיני בקרב נשים חיונית לצורך שיפור הטיפול המוצע לכלל הנשים ולנשים הלוקות במחלות כרוניות בפרט.

הפרעה בתפקוד המיני בנשים: הגדרה, שכיחות וסיבות

בשנות ה-50 המוקדמות הגדירו מאסטרס וג'ונסון לראשונה את תהליך התגובה המינית בבני אדם, על בסיס עבודות פיזיולוגיות ופסיכולוגיות שחקרו את התפקוד המיני באדם¹⁵. המחקרים פיתחו מודל המחלק את התגובה המינית בגברים ובנשים ל-4 שלבים המשכיים לינאריים: תשוקה, עוררות מינית, אביון (אורגזמה) ומצב לאחר אביון (resolution). על אף שתייתכן חפיפה בין השלבים השונים, שלבים אלה מהווים בסיס לסיווג הפרעות בתפקוד המיני¹⁵. כאמור, הגדרת הפרעה בתפקוד המיני באישה שונה בשלוש מערכות הסיווג העיקריות כיום: ה-ICD-11 מתמקד בעיקר במצבים הפיזיולוגיים אשר משפיעים על התפקוד המיני. לעומתו, ה-DSM-IV מתייחס בעיקר לגורמים הרגשיים

הפסיכולוגים) אשר מעורבים בהפרעה בתפקוד המיני באישה. איגוד האורולוגים האמריקאי פרסם הגדרה המשלבת את שתי התיאוריות אודות השלבים השונים בגירוי המיני¹⁶. הגדרה אחרת להפרעה בתפקוד המיני התפרסמה באוגון ה-DSM-V. המשותף לכל ההגדרות הוא ההתייחסות לשלבים השונים במעגל הגירוי המיני בו מתרחשת ההפרעה. כל ההגדרות החדשות מתייחסות לעובדה שתיתכן הפרעה ביותר משלב אחד ולכך שהפרדה בין השלבים השונים אינה ברורה או מוחלטת.

בשל ריבוי ההגדרות להפרעה בתפקוד המיני באישה, ניתן למצוא גם אי אחידות בנתונים אודות שיעור ההיארעות של בעיות בתפקוד המיני בקרב נשים. על פי עבודות אפידמיולוגיות גדולות נמצא כי שיעור ההפרעות בתפקוד המיני בקרב נשים הינו 40%-60%¹⁷.

דימיטרופולוס וחבריו פרסמו עבודה שהשוותה בין שכיחות בעיות בתפקוד המיני בקרב נשים עם וללא סוכרת מסוג 1. במחקר נכללו 44 נשים הלוקות בסוכרת מסוג 1 בהשוואה לקבוצת ביקורת אשר מנתה 47 נשים. כל הנשים מילאו שאלון מתוקף מסוג FSFI לצורך הערכת תפקודן המיני. תוצאות המחקר הראו כי שכיחות ההפרעות בתפקוד המיני גבוהה יותר באופן מובהק בחולות סוכרת בהשוואה לקבוצת הביקורת (25% לעומת 8%). מניתוח התוצאות עולה כי נשים חולות סוכרת סבלו יותר מבעיות של תשוקה, עוררות מינית וחוסר שביעות רצון מיחסי המין¹⁸.

ממצאי המחקר תואמים לתוצאות מחקר קודם, אשר נערך ע"י אנזלין וחבריו, בו דווח כי 27% מתוך 97 נשים חולות סוכרת מסוג 1 סובלות גם מבעיות בתפקוד המיני. ניתוח תוצאות המחקר מראה כי יובש בנרתיק וכתוצאה מכך היעדר סיכך נאות מהווה את הבעיה העיקרית בנשים חולות סוכרת מסוג 1¹⁹. בעבודות נוספות בהן נבדק שיעור היארעות ההפרעות בתפקוד המיני בנשים הלוקות בסוכרת, דווח טווח רחב של שיעור הפרעה, הנע בתחום 26%-75%²⁰⁻²⁴. ניתן להסביר את ההבדלים הגדולים בשיעורי התופעה המדווחים במחקרים השונים בשונות גיל הנחקרות, שיוכן האתני, סוג הסוכרת, האם מדובר בסוכרת מאוזנת לעומת סוכרת שאינה מאוזנת ובכלי המחקר ששימשו את קבוצות החוקרים השונות.

האטיולוגיה להפרעה בתפקוד המיני בקרב נשים תלויה בגורמים רבים, ועל זאת כבר נאמר כי רוב המקרים בהם מייחסים למחלה גורמים שונים רבים, משמע שהסיבה לה עדיין אינה ידועה, אולם מאחר ובמקרה של הפרעה בתפקוד המיני מדובר בקבוצה של הפרעות ולא במחלה בודדת, הרי שמספר הגורמים אשר צפוי להשפיע על ההפרעה הינו גדול במיוחד. באופן כללי הפרעה בתפקוד המיני בנשים יכולה להיגרם כתוצאה מגורם נפשי, חברתי ופיזיולוגי. מקובל לסווג את ההפרעות בתפקוד המיני לראשוני ומשני ממקור נפשי או פיזיולוגי. בעיות גינקולוגיות אשר מערבות את הגניטליה יכולות גם הן לפגוע בתפקוד המיני.

במהלך השנים הצטבר יותר מידע אודות השפעת סוכרת על התפקוד המיני באישה. הסיבות האפשריות הגורמות להפרעה בתפקוד המיני הן, בין היתר:

1. **היפרגליקמיה** – גורמת להפחתה בהידרציה של כלל ריריות הגוף ובכללן רירית הנרתיק. כתוצאה מכך נוצר יובש נרתיקי, וכפועל יוצא מכך DYSpareunia (כאבים בעת קיום יחסי מין). היפרגליקמיה מעלה בנוסף את הסיכון לדלקות נרתיקיות ולכאבים בעת קיום יחסי מין. תסמינים אופייניים לדלקת נרתיק כוללים: צריבה, שריפה, דחיפות במתן שתן, יובש נרתיקי, כאב בעת קיום יחסי מין ותחושה של חוסר נוחות באזור רצפת האגן. כטיפול מומלץ לרשום תרופה כנגד המחולל הזיהומי ובנוסף חשוב להמליץ על הימנעות מקיום יחסי מין עד סיום הטיפול.
2. **פגיעה בכלי הדם ההיקפיים ונירופתיה** – גורמת להפחתה בזרימת הדם לאזור הנרתיק וכפועל יוצא מכך פגיעה בעיקר בשלב העוררות המינית. במחקר שברק בפלטיסמוגרף את התגובה הנרתיקית לגירוי מיני, נמצא כי בנשים חולות סוכרת קיימת הפרשה נרתיקית פחותה בהשוואה לנשים ללא סוכרת²⁵. בנוסף נמצא כי בנשים הלוקות בסוכרת קיימת הפחתה בתחושה לגירוי מסוג רטט באזור הנרתיק²⁶. עדיין לא נמצאה תשובה האם קיים קשר בין ההפחתה בתחושת הרטט לבין הפגיעה בתפקוד המיני. כמו כן לא נבדק הקשר בין בעיות בתפקוד המיני לפגיעה תחושתית בתגובה לגירוי חום וקר המולכים בסוגי עצב שונים Aδ-1 C.

3. **חוסר איוון הורמונלי** – כידוע להורמוני המין תפקיד חשוב באיוון התפקוד המיני. לאסטרוגן ידועה השפעה על ההפרשה הנרתיקית, התחושה הנרתיקית, זרימת דם לאזור הנרתיק ולתחושת תשוקה מינית²⁷. הורמון האנדרוגן משפיע בעיקר על התשוקה והעוררות המינית, בנוסף לאנדרוגן השפעה משוערת על האביון²⁸. בהיעדר איוון הורמונלי, תיתכן פגיעה בתפקוד המיני. על פי עבודה אפידמיולוגית אשר בחנה את הקשר בין רמות אנדרוגן, אסטרוגן וגלובולינים

הנקשרים להורמוני המין (Sex hormone binding globulins) לבין התפקוד המיני בנשים חולות סוכרת, נמצא קשר מובהק בין השינויים ההורמונליים לפגיעה בתפקוד המיני²⁹ (חוסר איזון הורמונלי קיים בשיעור גבוה יותר בחולות סוכרת). למחלת תריס במקביל לסוכרת ידועה השפעה על התפקוד המיני^{30,31} וכך גם לתגודות ההורמונליות הקשורות בהריון³².

4. בעיות פסיכוסוציאליות משניות לסוכרת, להסתגלות למחלה ולחיים עם העול הכרוך בשינוי ההתנהגותי כתוצאה ממחלת הסוכרת - כל אלה עלולים להשפיע על התשוקה המינית. מכלל השינויים הנפשיים, דיכאון נמצא בעל הקשר המובהק ביותר לפגיעה בתפקוד המיני בקרב נשים חולות סוכרת³³. אנולין וחבריו מצאו כי הפגיעה בנשים סוכרתיות הסובלות מדיכאון באה לידי ביטוי בהפחתה בתשוקה ובפגיעה בעוררות המינית³⁰.

5. פגיעה בדימוי העצמי - מחלת הסוכרת וסיבוכיה עלולים לפגוע בתפקוד המיני של האישה וכתוצאה מכך מירידה בדימוי העצמי, בתפקוד החברתי ובמצבה הבריאותי הכללי^{35,34}.

מסקירת הספרות עולה כי סוג הפגיעה בתפקוד המיני בקרב נשים הלוקות בסוכרת משתנה ובחלקו גם תלוי בסוג הסוכרת. במספר לא מבוטל של מחקרים לא בוצעה הפרדה בין אוכלוסיית הנשים עם סוכרת מסוג 1 וסוכרת מסוג 2. תשוקה: על סמך ממצאים בעבודות מחקר שונות נמצא כי קיימת הפחתה בתשוקה בנשים חולות סוכרת מסוג 2. במספר מחקרים דווחו תוצאות דומות גם בקרב אוכלוסייה מעורבת (סוג 1 וסוג 2). מבין הסוגים השונים של סוכרת נראה כי התשוקה נפגמת בעיקר בקרב נשים הלוקות בסוכרת מסוג 2²⁰.

עוררות מינית: קיים חוסר אחידות באשר לקשר שבין סוכרת לבין פגיעה בעוררות מינית. על סמך תוצאות מספר מחקרים נראה כי פגיעה בעוררות מינית נצפתה בעיקר בקרב נשים חולות בסוכרת מסוג 1. שיעור התופעה נע בין 14%-76%²⁰.

אביון: מרבית המחקרים אשר בחנו את ההשפעה של סוכרת על האביון, מצאו כי קיימת פגיעה באביון הן בקרב נשים חולות סוכרת מסוג 1 והן בקרב נשים הלוקות בסוכרת מסוג 2. לא דווח ההבדל בשיעור התופעה בין סוגי הסוכרת. שיעור התופעה לפי עבודות שונות נע בין 10%-84%²⁰.

דיספראוניה: כאבים בעת קיום יחסי מין הינה תופעה יחסית שכיחה בקרב כלל האוכלוסייה. כאבים בעת קיום יחסי מין שכיחים בעיקר בנשים עם סוכרת מסוג 1. שיעור היארעות התופעה בקרב נשים סוכרתיות נע בין 3%-43%^{19,25}. מתח נפשי: הפרעה בתפקוד המיני עלולה לגרום למתח נפשי בקרב נשים. בנשים האחרונות נוספה הקטגוריה של מצוקה נפשית (distress) להפרעה בתפקוד המיני. המצוקה הנפשית יכולה להיות קלה, כזו שגורמת לדאגות בלבד, לעומת המקרים היותר קשים בהם נגרמת פגיעה נפשית משמעותית³⁵⁻⁴⁰.

המלצות קליניות

- על מנת לאבחן האם אישה סוכרתית סובלת מהפרעה בתפקוד המיני יש להרחיב את התשאול הרפואי ולברר אודות יחסים בין אישיים, בעיות נפשיות ושאלות ממוקדות אודות בעיות בקיום יחסי מין. חשוב לזכור כי בעיות נפשיות עלולות לגרום להפרעה בתפקוד המיני. בשל השכיחות הגבוהה יחסית של בעיות נפשיות בנשים סוכרתיות יש חשיבות לברר אודות המימד הנפשי ולא רק אודות מחלות כרוניות ופגיעה באיברי המטרה, כסיבה לבעיה בתפקוד המיני.
- במקרים של בעיות בתפקוד המיני יש להרחיב את התשאול ולברר אודות בעיות גינקולוגיות, היסטוריה מילדותית, הגיל בו החלה האישה לקיים יחסי מין, האם היו בעיות בקיום יחסי מין עם בני זוג קודמים והיסטוריה של הטרדה מינית ואונס. חשוב לתשאל את שני בני הזוג לחוד וביחד במטרה ללמוד אודות מידת שביעות הרצון של שני בני הזוג מחיי המין ואופי היחסים.
- במקרים בהם מאובחנת בעיה בתפקוד המיני, חשוב להפנות למרפאות סקסולוגיות מוסמכות. בארץ קיימים מספר מרכזי מצוינות לנושא. הצוות במרפאה שכזו מורכב בד"כ מגינקולוג/ית, אורולוג, רופא משפחה, סקסולוגים מוסמכים, פסיכיאטר ופזייתרפיסטים מומחים לרצפת האגן. רשימת מרפאות סקסולוגיות מצורפת לפרק זה.
- מבין הטיפולים המוצעים חשוב להזכיר את הטיפול הנפשי, טיפולים בתכשירים תרופתיים כגון הורמונים לנשים בתקופת הבלות ולנשים הלוקות ביובש בנרתיק, טיפולי פיזיותרפיה של רצפת האגן במקרים של כאבים בקיום יחסי מין כולל הזרקות ב-Trigger points לפי הצורך ועוד מגוון של טיפולים כולל פרוטוקולים מחקרניים. לאחרונה הוחל טיפול חרדני וניסיוני אשר בוחן את יעילות הטיפול בגלי הלב לטיפול בכאבים בעת קיום יחסי מין.

נספח

מרפאות לתפקוד מיני בחולות סוכרת
מרכז רפואי רמב"ם, טלפון: 04-7772819, פקס: 04-7772883.
מרכז רפואי הדסה הר הצופים, טלפון: 02-5842111.
מרכז רפואי שערי צדק, טלפון: 02-6555999.
בית החולים משגב לדרך, טלפון: 02-5678470.
מרפאת נשים קטוביץ, שירותי בריאות כללית, תל אביב, טלפון: 03-5423888.
מרכז רפואי "ליס" לילדות, טלפון: 03-6974000.
מרכז רפואי שיבא, טלפון: 03-5302000.
מרכז רפואי מאיר, טלפון: 09-7472916.
מרכז רפואי אסף הרופא, מיקום: בניין מרפאות חוץ, קומה 1, טלפון: 08-0779680.
מרכז רפואי סורוקה, טלפון: 08-6400351.

סיכום

נשים סוכרתיות נמצאות בסכון מוגבר לפתח בעיות בתפקוד המיני³⁹⁻³⁵. עיקר הבעיות באות לידי ביטוי בתשוקה ירודה, בהפחתה בעוררות מינית, בפגיעה באביון ובכאבים בעת קיום יחסי מין. על סמך סקירת הספרות נראה כי סוכרת מסוג 2 מהווה גורם סיכון משמעותי יותר לפגיעה בתפקוד המיני בנשים בהשוואה לסוכרת מסוג 1. אחד ההסברים לתופעה זו יכול לנבוע מהעובדה שסוכרת מסוג 2 מאובחנת בגיל מאוחר יותר. דיכאון הינו גורם הסיכון הנפשי המובהק ביותר להפרעה בתפקוד המיני בנשים חולות סוכרת. איזון טוב של מחלת הסוכרת כולל מתן טיפול תומך אשר מסייע לנשים להתמודד עם המחלה וייתכן ויפחית את שיעור ההפרעה בתפקוד המיני בקרב נשים סוכרתיות.

פרופ' משנה קליני עידו שולט ופרופ' ליאור לבנשטיין, האגף לבריאות האישה, רמב"ם - הקריה הרפואית לבריאות האדם והפקולטה לרפואה ע"ש רפפורט, הטכניון, חיפה

.....{רשימה ביבליוגרפית}.....

1. Basson R, Althof S, Davis S, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in women. The journal of sexual medicine 2004;1(1):24-34.
2. Basson R, Wierman ME, van Lankveld J, Brotto L. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in women. The journal of sexual medicine 2010;7(1 Pt 2):314-26.
3. Veves A, Webster L, Chen TF, Payne S, Boulton AJ. Aetiopathogenesis and management of impotence in diabetic males: four years experience from a combined clinic. Diabet Med 1995;12(1):77-82.
4. Rutte A, van Splunter MM, van der Heijden AA, Welschen LM, Elders PJ, Dekker JM, Snoek FJ, Enzlin P, Nijpels G. Prevalence and Correlates of Sexual Dysfunction in Men and Women With Type 2 Diabetes. J Sex Marital Ther. 2015;41(6):680-90.
5. McCulloch DK, Campbell IW, Wu FC, Prescott RJ, Clarke BF. The prevalence of diabetic impotence. Diabetologia 1980;18(4):279-83.
6. Bhasin S, Enzlin P, Coviello A, Basson R. Sexual dysfunction in men and women with endocrine disorders. Lancet 2007;369(9561):597-611.
7. Maiorino MI, Bellastella G, Castaldo F, Petrizzo M, Giugliano D, Esposito K. Sexual function in young women with type 1 diabetes: the METRO study. J Endocrinol Invest. 2016 Sep 9.
8. Kizilay F, Gali HE, Serefoglu EC. Diabetes and Sexuality. Sex Med Rev. 2016 Aug 17.
9. Hotaling JM, Sarma AV, Patel DP, Braffett BH, Cleary PA, Feldman E, Herman WH, Martin CL, Jacobson AM, Wessells H, Pop-Busui R; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Cardiovascular Autonomic Neuropathy, Sexual Dysfunction, and Urinary Incontinence in Women With Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2016 Sep;39(9):1587-93.
10. Tamás V, Kempler P. Sexual dysfunction in diabetes. Handb Clin Neurol. 2014;126:223-32.
11. Flotynska J, Uruska A, Michalska A, Araszkievicz A, Zozulinska-Ziolkiewicz D. Sexual dysfunction is a more common problem in young women with type 1 diabetes than in healthy. J Sex Marital Ther. 2019;1-11.

12. Both S, Ter Kuile M, Enzlin P, Dekkers O, van Dijk M, Weijnenborg P. Sexual Response in Women with Type 1 Diabetes Mellitus: A Controlled Laboratory Study Measuring Vaginal Blood Flow and Subjective Sexual Arousal. *Arch Sex Behav.* 2015 Aug;44(6):1573-87.
13. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes care* 2004;27(5):1047-53.
14. Krysiak R, Drosdzol-Cop A, Skrzypulec-Plinta V, Okopień B. Sexual Functioning and Depressive Symptoms in Women with Diabetes and Prediabetes Receiving Metformin Therapy: A Pilot Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2016 Oct 6.
15. Masters WH, Johnson V. *Human Sexual Response.* 1st ed ed; 1966.
16. Basson R, Leiblum S, Brotto L, et al. Definitions of women's sexual dysfunction reconsidered: advocating expansion and revision. *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology* 2003;24(4):221-9.
17. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *Jama* 1999;281(6):537-44.
18. Dimitropoulos K, Bargiota A, Mouzas O, Melekos M, Tzortzis V, Koukoulis G. Sexual Functioning and Distress among Pre-menopausal Women with Uncomplicated Type 1 Diabetes. *The journal of sexual medicine.*
19. Enzlin P, Mathieu C, Van Den Bruel A, Vanderschueren D, Demyttenaere K. Prevalence and predictors of sexual dysfunction in patients with type 1 diabetes. *Diabetes care* 2003;26(2):409-14.
20. Abu Ali RM, Al Hajeri RM, Khader YS, Shegem NS, Ajlouni KM. Sexual dysfunction in Jordanian diabetic women. *Diabetes care* 2008;31(8):1580-1.
21. Lue TF, Brant WO, Shindel A, Bella AJ. Sexual Dysfunction in Diabetes. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Koch C, McLachlan R, New M, Rebar R, Singer F, Vinik A, Weickert MO, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2013 Jan 1.
22. Mellerio H, Guilmin-Crépon S, Jacquin P, Labéguerie M, Lévy-Marchal C, Alberti C. Long-term impact of childhood-onset type 1 diabetes on social life, quality of life and sexuality. *Diabetes Metab.* 2015 Dec;41(6):489-97.
23. Mazzilli R, Imbrogno N, Elia J, Delfino M, Bitterman O, Napoli A, Mazzilli F. Sexual dysfunction in diabetic women: prevalence and differences in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2015 Feb 11;8:97-101.
24. Dimitropoulos K, Bargiota A, Mouzas O, Melekos M, Koukoulis G, Tzortzis V. Dissatisfaction with male sexual performance and female sexual dysfunction in women with type 1 diabetes. *Int J Impot Res.* 2015 Jan-Feb;27(1):25-8.
25. Enzlin P, Rosen R, Wiegel M, et al. Sexual dysfunction in women with type 1 diabetes: long-term findings from the DCCT/EDIC study cohort. *Diabetes care* 2009;32(5):780-5.
26. Erol B, Tefekli A, Sanli O, et al. Does sexual dysfunction correlate with deterioration of somatic sensory system in diabetic women? *International journal of impotence research* 2003;15(3):198-202.
27. Frank JE, Mistretta P, Will J. Diagnosis and treatment of female sexual dysfunction. *American family physician* 2008;77(5):635-42.
28. Feldhaus-Dahir M. The causes and prevalence of hypoactive sexual desire disorder: part I. *Urologic nursing* 2009;29(4):259-60, 63.
29. Schram MT, Baan CA, Pouwer F. Depression and quality of life in patients with diabetes: a systematic review from the European depression in diabetes (EDID) research consortium. *Current diabetes reviews* 2009;5(2):112-9.
30. Enzlin P, Mathieu C, Van den Bruel A, Bosteels J, Vanderschueren D, Demyttenaere K. Sexual dysfunction in women with type 1 diabetes: a controlled study. *Diabetes care* 2002;25(4):672-7.
31. Stechova K, Mastikova L, Urbaniec K, Vanis M, Hylmarova S, Kvapil M, Pastor Z. Sexual Dysfunction in Women Treated for Type 1 Diabetes and the Impact of Coexisting Thyroid Disease. *Sex Med.* 2019.
32. Sargin MA, Yassa M, Taymur BD, Taymur B, Akca G, Tug N. Female Sexual Dysfunction in the Late Postpartum Period Among Women with Previous Gestational Diabetes Mellitus. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2017 Apr;27(4):203-208.
33. Schreiner-Engel P, Schiavi RC, Vietoriz D, Smith H. The differential impact of diabetes type on female sexuality. *Journal of psychosomatic research* 1987;31(1):23-33.
34. Hayes RD, Bennett CM, Fairley CK, Dennerstein L. What can prevalence studies tell us about female sexual difficulty and dysfunction? *The journal of sexual medicine* 2006;3(4):589-95.
35. Corona G, Giorda CB, Cucinotta D, Guida P, Nada E, Gruppo di studio SUBITO-DE. Sexual dysfunction at the onset of type 2 diabetes: the interplay of depression, hormonal and cardiovascular factors. *J Sex Med.* 2014;11(8):2065-73.
36. Dimitropoulos K, Bargiota A, Mouzas O, Melekos M, Koukoulis G, Tzortzis V. Dissatisfaction with male sexual performance and female sexual dysfunction in women with type 1 diabetes. *Int J Impot Res.* 2014
37. Pozzo MJ, Mociulsky J, Martinez ET, Senatore G, Farias JM, Sapetti A, Sanzana MG, Gonzalez P, Cafferata A, Pelocche A, Lemme L. Diabetes and Quality of Life: Initial Approach to Depression, Physical Activity, and Sexual Dysfunction. *Am J Ther.* 2014.
38. Alizadeh NS, Arasteh M, Mohsenpour B, Karimian F, Alizadeh NS. Comparison of sexual dysfunction between diabetic and non-diabetic women. *J Midlife Health.* 2014;4(3):167-71.
39. Vafaieimaneh J, Raei M, Hosseinzadeh F, Parham M. Evaluation of sexual dysfunction in women with type 2 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;18(2):175-9.
40. Maiorino MI, Bellastella G, Caputo M, Castaldo F, Improta MR, Giugliano D, Esposito K. Effects of Mediterranean diet on sexual function in people with newly diagnosed type 2 diabetes: The MEDITA trial. *J Diabetes Complications.* 2016 Nov - Dec;30(8):1519-1524.

חשוב לזכור - הפרעות בתפקוד המיני בקרב נשים חולות סוכרת

1. נשים סוכרתיות נמצאות בסיכון מוגבר לפתח בעיות בתפקוד המיני:
עיקר הבעיות באות לידי ביטוי בתשוקה ירודה, הפחתה בעוררות מינית, פגיעה באביון וכאבים בעת קיום יחסי מין.
2. סוכרת מסוג 2 מהווה גורם סיכון משמעותי יותר לפגיעה בתפקוד המיני בנשים בהשוואה לסוכרת מסוג 1.
3. דיכאון הינו גורם הסיכון הנפשי המובהק ביותר להפרעה בתפקוד המיני בנשים חולות סוכרת.
4. איזון טוב של מחלת הסוכרת כולל מתן טיפול תומך אשר מסייע לנשים להתמודד עם המחלה, עשוי להפחית את שיעור ההפרעה בתפקוד המיני בקרב נשים סוכרתיות.

סוכרת ופוריות בנשים

ד"ר אורית ברנהולץ-גולצ'ין, פרופ' אוריאל אלחלל

פרק זה עוסק בפוריות נשים החולות בסוכרת מסוג 1 ובסוכרת מסוג 2.

פוריות נשים החולות בסוכרת מסוג 1

סוכרת מסוג 1 מלווה בשינויים במערכת הרבייה במהלך חייהן של עד 40% מהנשים¹. גם כיום, בעידן שלאחר ה-DCCT, ובנוכחות כלים רבים לאיזון הסוכרת, ניכרת עדיין השפעת המחלה על מערכת זו.

מנגנון ומחקרים בבעלי חיים

חלבוני משפחת Kisspeptins משמשים אמצעי בקרה מרכזי של מערכת ההתבגרות המינית והרבייה בהיותם משפיעלי תאי עזב המפרישים GnRH. הפרשה פעימתית (פולסטילית) של GnRH חיונית לפעילות התקינה של הציר היפותלמוס-היפופיזיה-שחלה. בשפעול מערכת ההתבגרות המינית נוטלים חלק גם הורמונים פריפריים, ובכללם הורמונים המופרשים מרקמת השומן, מהלב לב ומהמעי. הורמון האינסולין מהווה את אחד האותות החשובים ביותר בוויסות מערכות מאזן האנרגיה והרבייה. בבעלי חיים גורמת פגיעה בקולטן האינסולין להפרעות מטבוליות, Hypogonadotrophic hypogonadism ואי פרוין. בתרבויות רקמה נמצא כי אינסולין גורם להפרשת GnRH. במודל עכבר נמצא כי הפרשת יתר של אינסולין גורמת להפרשה מוגברת של LH.

לפטין, הורמון רקמת השומן, משמש אמת מידה לכמות רקמת השומן בגוף ומשתתף בבקרת האנרגיה והרבייה. מחסור בלפטין בבעלי חיים גורם להיפוגונדיזם חמור. מנגנון הפעולה של לפטין הוא מנגנון מתיר (פרמיסיבי), כלומר קיים ערך סף מסוים של לפטין שהוא הכרחי להתחלת ההתבגרות המינית, אולם בפני עצמו אין הלפטין מהווה גורם ראשוני להתחלת התהליך.

מתוך מודלים בבעלי חיים לסוכרת מסוג 1 נלמד כי סוכרת לא מאוזנת גורמת למצב היפוגונדוטרופי, כלומר לרמות נמוכות של גונדוטרופינים והורמוני מין, לירידה בפולסטיליות של הפרשת LH ולפגיעה במנגנון המשוב השלילי. סוכרת פוגעת גם במשוב החיובי להפרשת אסטרויד ולעיכוב או העדר של LH surge ובויון. ניתן אמנם לתקן הפרעות אלה באופן חלקי על ידי מתן אינסולין אך קיימות ראיות בבעלי חיים כי חלק מהפגיעה היא ברמת השחלה המתבטאת בליקוי בהתפתחות הזקיפים, באפופטוזיס מוגבר, בפגיעה בתקשורת בין הביצית לתאי הגרנולוזה, בהבשלת הביצית ובפגיעה בייצור ההורמונים הסטרואידליים על ידי השחלה. כתוצאה מכך נפגע תהליך הביוץ, פגיעה הניתנת לתיקון לפחות באופן חלקי על ידי טיפול באינסולין. תוספת של שירי סוכרי לחלבונים בשחלה נמצאה קשורה בהזדקנות מואצת של השחלה בעכברים. ממצאים אלה מעידים על פגיעה ממשית של מחסור באינסולין והיפרגליקמיה בתפקוד השחלה.

מצבים שונים של עקה מטבולית ומאזן אנרגיה שלילי, ובכללם סוכרת מסוג 1 שאינה מאוזנת, עלולים לגרום להיפוגונדיזם על ידי דיכוי הביטוי ההיפותלמי של Kiss1/kisspeptin. מתן kisspeptin עשוי לתקן את הפרשת הגונדוטרופינים במודל חולדה. עירוי מרכזי של לפטין מביא לחידוש הפרשה תקינה של kisspeptin בהיפותלמוס וכתוצאה מכך להפרשה תקינה של LH וסטרואידים גונדליים. נתונים אלה מעידים כי היפולפטינימיה ומאזן אנרגיה שלילי, ודיכוי מרכזי של ביטוי Kiss1, הם הגורמים המשמעותיים להתפתחות היפוגונדוטרופיזם בסוכרת מסוג 1. ההשפעה של kisspeptin מתווכת על ידי (mTOR) Mammalian target of rapamycin, שהוא חיישן אנרגיה תאי.

מנגנון נוסף שנמצא קשור בנוק לשחלות בנשים עם סוכרת מסוג 1 הוא המסלול של NF-Kb (Nuclear factor kappa B) הקשור בעקה ותגובה דלקתית והמסלול של caspase-3 הקשור בתהליכי אפופטוזיס. נמצא ביטוי מוגבר של מסלולים אלה במודל חולדה לסוכרת מסוג 2¹.

תפוזיולוגיה ומחקרים בחולות סוכרת מסוג 1 ציר היפותלמוס-היפופיזה

בדומה למודלים בבעלי חיים, גם בנשים סוכרת מסוג 1 שאינה מאוזנת עשויה לגרום ל-Hypogonadotropic hypogonadism ולא-וסת ראשונית או משנית. הפגיעה היא ברמת ההיפותלמוס (יש שינוי בתדירות ובמשרעת (אמפליטודת) הפולסים של LH). פגיעה זו הפיכה במתן גונדוטרופינים. מצויות עדויות התומכות בהשפעה טוקסית של היפרגליקמיה על תאי עזב המפרישים GnRH. גורמים נוספים התורמים להיפוגונדיום הם שינוי בטונס הדופמינרגי וכן בפעילות האופיאידית ובכמות הקטכולאמינים במצב זה.

תפקוד שחלתי בנשים בחולות בסוכרת מסוג 1

מספר גורמים מעורבים בשינויים בתפקוד השחלתי בנשים הלוקות בסוכרת מסוג 1. מחסור באינסולין יכול להוביל לרמות נמוכות של גונדוטרופינים. מאידך קיימת השפעה ישירה של ההיפרגליקמיה על השחלה והשפעה עקיפה הנובעת מן התנגדות לאינסולין. רמות אינסולין גבוהות יכולות לגרום לשפעול יתר של הקולטנים לאינסולין ו-IGF1 ובמנגנון זה להוביל להיפראנדרוגניזם ו-PCOS.

בילדות (prepubertal) שלהן סוכרת מסוג 1 נמצאו רמות anti-Müllerian hormone (AMH) מוגברות, דבר המעיד על ריבוי זקיקים קטנים הנובע, ככל הנראה, מהטיפול באינסולין. בסיום ההתבגרות המינית בנערות עם סוכרת מסוג 1 רמות AMH דומות ליתר האוכלוסייה. אינסולין הניתן טרם ההתבגרות המינית מגרה, ככל הנראה, התפתחות זקיקים קטנים המפרישים כמות גדולה של AMH. לעומת זאת לאחר ההתבגרות המינית, מתפקד האינסולין כקו-גונדוטרופין ומביא להתפתחות זקיקים גדולים המפרישים פחות AMH. בנוסף לכך היפרגליקמיה, היפראינסולינמיה ותנגדות לאינסולין בבנות עם סוכרת מסוג 1 מובילה להתפתחות שחלות פוליציסטיות.

עם השיפור בטיפול בסוכרת מסוג 1 נצפתה ירידה בהיפוגונדיום מיותר מ-20% לפחות מ-10%. גיל הופעת הווסת הראשון (Menarche) מתאחר בבנות שחלו בסוכרת מסוג 1 טרם גיל ההתבגרות. במהלך ארבעת העשורים האחרונים מופיע ה-Menarche בגיל צעיר יותר, עובדה המיוחסת לטיפול באנאלוגים לאינסולין ובמשאבות אינסולין, אולם הפער בין הלוקות בסוכרת 1 לבנות ללא סוכרת נשמר³. האיחור ב-Menarche בנשים עם סוכרת מסוג 1 יכול להיות מוסבר בירידה במשקל ובמסת השומן החשובה להופעת הווסת. יש לציין כי במחקרים עדכניים⁴ לא נמצא הבדל משמעותי בגיל הופעת הווסת ובאורך המחזור בין נשים עם סוכרת מסוג 1 לנשים ללא סוכרת.

במקביל לצמצום העיכוב בהופעת הווסת נצפתה עלייה בהפרעות פרוין על רקע היפראינסולינמיה והיפראנדרוגניזם בנשים הלוקות בסוכרת מסוג 1. בנשים בריאות, אינסולין המופרש מהבלבב למערכת הפורטלית והחשיפה הסיסטמית לאינסולין נמוכה יותר. בחולות סוכרת מסוג 1 ישנה ספיגה סיסטמית גבוהה מתת העור אשר גורמת לרמות גבוהות יותר מהרמות הפיזיולוגיות של אינסולין. הקולטן לאינסולין נמצא במרבית הרקמות ובכללן בהיפותלמוס, בהיפופיזה, ברחם ובשחלות (תאי תקה, גרנולוזה והמשטית). אינסולין גורם לעלייה בהפרשת אנדרוגנים בתאי התקה ומקדם בתאי גרנולוזה את התפתחות זקיקי השחלה והבשלתם תוך כדי הגברת הפרשת ההורמונים הסטרואידליים.

בנשים צעירות מגיל שלושים עם סוכרת מסוג 1, שכיחות יותר הפרעות במחזור הווסת, ובכללן אורך מחזור מעל 31 ימים, דימום הנמשך שישה ימים ויותר, וזאת בהשוואה לאחיותיהן הבריאות ולקבוצת בקורת. בקבוצת הגיל 20-29 נמצאה גם שכיחות גבוהה יותר של דימום וסתי כבד⁵.

במחקרים שונים נמצאה היארעות יתר של היפראנדרוגניזם קליני או היפראנדרוגניזם ביוכימית המגיעה לכדי 25%-40% בנשים עם סוכרת מסוג 1. המקור לאנדרוגנים הינו שחלתי. היפראנדרוגניזם נמצא קשור בטיפול אינטנסיבי באינסולין, ייתכן שבשל ספיגה סיסטמית ישירה של האינסולין (וזאת בניגוד לאינסולין אנדוגני המופרש למערכת הפורטלית, וגורם לירידה ברמות SHBG בנשים עם PCOS שאינן חולות סוכרת מסוג 1).

גיל חדלון הווסת (Menopause) בנשים עם סוכרת מסוג 1 בארה"ב מוקדם יותר בהשוואה לאחיותיהן הבריאות ולקבוצת בקורת ללא סוכרת ויחס סיכון לחדלון וסת מוקדם מגיל 47 הוא 1.99 (p=0.04)⁶. לעומת זאת, מחקר עוקבה בפניגלנד מצא גיל חדלון וסת מאוחר יותר רק בקרב נשים עם פגיעה מיקרוסקולרית⁷.

עולה, אפוא, בחלק מהמחקרים כי בנשים עם סוכרת מסוג 1 מתקצרות שנות הפוריות בכשש שנים. בנוסף לכך, התחשב בכך כי יש צורך באיזון סוכר קפדני טרם ההריון תוך שימוש באמצעי מניעה עד להשגתו, וכן בנתונים

המצביעים על עלייה בשיעור ההפלות ומות עובר תוך רחמי בשל סוכרת לא מאוזנת - חלה ירידה נוספת בפוטנציאל הפריין. לראיה, במחקר שנערך בשבדיה עד שנת 1984 נמצאה ירידה של כ-20% בפריין בנשים הלוקות בסוכרת מסוג 1⁸. יתרה מזאת, נשים עם סוכרת מסוג 1 נתונות בסיכון מוגבר ממילא לתחלואה ולתמותה קרדיווסקולרית. יתכן כי גיל חרלון וסת מוקדם יותר, על השינויים הנלווים בפרופיל השומנים והתפתחות הרובד הטרשתי הכרוכים בו, תורם לעלייה בתחלואה ובתמותה בגיל צעיר יותר. זאת ועוד, בנשים עם סוכרת מסוג 1 נמצאה ירידה בשיעור לידות חי עוד טרם אבחנת הסוכרת. יתכן שירידה זו נובעת מדיסגליקמיה שעדיין לא עונה על הגדרות סוכרת אך כבר פוגעת בפריין. ירידה זו היתה משמעותית עוד יותר בקרב נשים עם יתר תריסית. נוכחות סיבוכי סוכרת הפחיתה אף היא את שיעור לידות החי. כמו כן נמצא מתאם חיובי בין נוכחות חמצת מטבולית ומינון אינסולין יומי גבוה יותר ובין שיעור הפלות⁹. שני מנגנונים עיקריים יכולים להסביר כשל שחלתי מוקדם בנשים עם סוכרת מסוג 1. ידוע זה מכבר כי בנוכחות מחלה אוטואימונית אחת, עולה הסיכון למחלה אוטואימונית נוספת. בנוסף, תתכן פגיעה מיקרו או מאקרווסקולרית באספקת הדם לשחלה אשר גורמת לכשל שחלתי מוקדם יותר. בהתאם לכך נמצאה ירידה מוקדמת יותר בערכי AMH והגעה מוקדמת יותר לערכי AMH בטווח המנופאוולי בנשים הלוקות בסוכרת מסוג 1. רמות נמוכות יחסית של INHIBIN B שנמצאו בנשים אלה תומכות במנגנון השני ולא ב-oophoritis על רקע אוטואימוני.

לסיכום: ניתן לומר כי למרות השינוי העצום שחל בהשפעות סוכרת מסוג 1 על פוריות נשים במהלך חמשת העשורים האחרונים, עדיין מציבה העקה המטבולית הכרוכה במחלה זו אתגר משמעותי בפני מערכת הרבייה בנשים.

פוריות נשים החולות בסוכרת מסוג 2

בהשוואה למידע הרב הקיים ביחס לסוכרת ופוריות בנשים עם סוכרת מסוג 1, המידע הקיים לגבי קשרי הגומלין בין סוכרת מסוג 2 ופוריות בנשים הוא דל באופן יחסי. יש לזכור כי על פי רוב, בנשים בגיל הפריין עם סוכרת מסוג 2 משך המחלה (למן ראשיתה) הוא קצר ביחס למטופלות בסוכרת מסוג 1, ולכן שיעור הפגיעה באיברי המטרה אצלן יהיה נמוך יותר.

במחקר פרוספקטיבי רחב היקף שנערך באירופה נמצא כי גיל הופעת וסת מוקדם יותר קשור בעלייה בהיארעות סוכרת מסוג 2 בבגרות, יחס סיכון 1.7 להופעת וסת בגיל 8-11 שנים (קשר שפחות ממחציתו מוסבר על ידי הברדל ב-BMI¹⁰). באוכלוסייה זו נמצא גם כי גיל חרלון וסת מוקדם יותר קשור בעלייה בסיכון לסוכרת מסוג 2 (יחס סיכון 1.32 למנופאוזה לפני גיל 40)¹¹.

מאידך, ידוע הקשר בין תסמונת השחלות הפוליציסטיות, תנגודת לאינסולין, ועלייה בהיארעות של אי סבילות לגלוקוז וסוכרת מסוג 2 במהלך החיים. נשים עם סוכרת מסוג 2 ו-PCOS שונות יותר מנשים עם PCOS ללא אי סבילות לגלוקוז. בכ-80% מהנשים עם סוכרת מסוג 2 ו-PCOS נמצא סיפור משפחתי של סוכרת (לעומת כ-30% באחרות). גם בנשים עם PCOS גיל הופעת וסת מוקדם יותר נמצא קשור בעלייה בהיארעות אי סבילות לגלוקוז. אי סבילות לגלוקוז בנשים עם PCOS קשורה בהיפראנדרוגנמיה משמעותית יותר. טיפול במטפורמין נמצא בשימוש נרחב בנשים עם PCOS. יעילותו מוכחת אמנם בעיקר ביחס להיבטים המטבוליים של התסמונת והוא אינו מיועד לטיפול כקו ראשון בהיפראנדרוגנמיה, אולם טיפול זה יכול לסייע בהסדרת וסת ובהשראת ביוץ בנשים המוגדרות כ-Clomiphene resistant. הקשר בין PCOS וסוכרת מסוג 2 הינו, כצפוי, דו-כיווני. בנשים עם היסטוריה של סוכרת הריונית יש עלייה בשכיחות PCOS, אי סדירות וסת, ושיעור יתר¹². תנגודת לאינסולין במורל עכבר מלווה ביצירת ביציות באיכות נמוכה יותר, ומצב זה נעשה הפיך במתן rosiglitazone. אין הוכחה עד כה להשפעה דומה בבני אדם¹³. עודף אינסולין בתרבות ביציות עכבר גורם לפגיעה בתיקון DNA. בביציות עכבר עם תנגודת לאינסולין יש גם נזק למיטוכונדריה, עלייה באפופטוזיס, ופחות הפרייות¹⁴.

אין זה מפתיע, אפוא, כי בניתוח מסד נתונים נורווגי נמצא כי יחס הסיכויים לפריין (Fecundability Odds Ratio-FOR) בנשים עם סוכרת מסוג 2 שהיו מעוניינות בהריון היה 0.64 בהשוואה לנשים ללא סוכרת (באותו מסד נתונים FOR בנשים עם סוכרת מסוג 1 = 0.76)¹⁵. יחס הסיכויים לפריין בקבוצה זו היה נמוך באורח משמעותי בהשוואה לנשים ללא סוכרת, גם לאחר שלא נכללו נשים עם וסת לא סדיר או אוליגומנוראה. בהתאם לכך היה משך הזמן להשגת ההיריון ארוך יותר בנשים עם סוכרת. אולם, במחקר רטרוספקטיבי באיראן נמצא שיעור נמוך מאד של אי פריין בנשים עם סוכרת מסוג 1¹⁶. מאחר ומדובר במחקר רטרוספקטיבי ניתן לטעון כי באוכלוסייה עם שאיפה לשיעור ילודה גבוה ותקופת פוריות

ארוכה, לא תפגע תנגודת לאינסולין הקשורה ב-PCOS (שכידוע מלווה בערכי AMH גבוהים - רורבה שחלתית טובה) בפרייה, בסופו של דבר. כמו כן סביר להניח כי באוכלוסיות מסוימות משפיעים הצורך באיזון סוכרת קפדני לקראת הריון והעלייה בשיעור הפלות מוקדמות ומומים בנשים עם סוכרת לא מאוזנת על פוטנציאל הפרייה. לסיכום: על פי הנתונים שיש בידינו עד כה, למרות הקשר בין סוכרת מסוג 2, תנגודת לאינסולין ו-PCOS, השפעת סוכרת מסוג 2 על פוריות בנשים הינה ברורה פחות ויש צורך במידע נוסף בנושא זה.

ד"ר אורית ברנהולץ-גולצ'ין, אגף נשים ויולדות והמכון האנדוקריני, בית החולים שערי צדק, ירושלים
פרופ' אוריאל אלחלל, מחלקת נשים ויולדות, המרכז הרפואי הדסה עין כרם והאוניברסיטה העברית, ירושלים

.....{רשימה ביבליוגרפית}.....

1. E. Codner, P.M. Merino, and M. Tena-Sempere. Female reproduction and type 1 diabetes: from mechanisms to clinical findings. Human Reproduction Update, Vol.18, No.5 pp. 568-585, 2012
2. Lin YH, Chen KJ, Peng YS, Chen PC, Yang YH. Type 1 diabetes impairs female fertility even before it is diagnosed. Diabetes Research and Clinical Practice. 2018 Sep;143:151-158.
3. Schweiger B, Klingensmith GJ, Snell-Bergeon JK. Menarchal timing in type 1 diabetes through the last 4 decades. Diabetes Care. 2010 Dec;33(12):2521-3
4. Morariu EM, Szuszkiewicz-Garcia M, Krug EI, Lemos BD, DeRiso L, Tedesco MB, Koerbel GL, Winters SJ, Korytkowski MT. Menstrual and reproductive function in women with type 1 diabetes. Endocrine Practice. 2015 Jul;21(7):750-60
5. Strotmeyer ES, Steenkiste AR, Foley TP Jr, Berga SL, Dorman JS. Menstrual cycle differences between women with type 1 diabetes and women without diabetes. Diabetes Care. 2003 Apr;26(4):1016-21
6. Janice S. Dorman, 1 Ann R. Steenkiste, Thomas P. Foley, Elsa S. Strotmeyer, James P. Burke, Lewis H. Kuller, and C. Kent Kwok. Menopause in type 1 diabetic women. Is it premature? Diabetes. 2001 Aug;50(8):1857-62
7. Sjoberg L, Pitkaniemi J, Harjutsalo V, Haapala L, Tiitinen A, Tuomilehto J, Kaaja R. Menopause in women with type 1 diabetes. Menopause 2011;18:58-163
8. Jonasson JM, Brismar K, Sparén P, Lambe M, Nyérén O, Ostenson CG, Ye W. Fertility in women with type 1 diabetes: a population-based cohort study in Sweden. Diabetes Care. 2007 Sep;30(9):2271-6
9. Nayki U, Onk D, Balci G, Nayki C, Onk A, Gunay M. The Effects of Diabetes Mellitus on Ovarian Injury and Reserve: An Experimental Study. Gynecologic and Obstetric Investigation 2016;81(5):424-9
10. Elks CE, Ong KK, Scott RA, van der Schouw YT, Brand JS, Wark PA, Amiano P, Balkau B, Barricarte A, Boeing H, Fonseca-Nunes A, Franks PW, Grioni S, Halkjaer J, Kaaks R, Key TJ, Khaw KT, Mattiello A, Nilsson PM, Overvad K, Palli D, Quirós JR, Rinaldi S, Rolandsson O, Romieu I, Sacerdote C, Sánchez MJ, Spijkerman AM, Tjonneland A, Tormo MJ, Tumino R, van der A DL, Forouhi NG, Sharp SJ, Langenberg C, Riboli E, Wareham NJ; InterAct Consortium. Age at Menarche and Type 2 Diabetes Risk. Diabetes Care. 2013 Nov;36(11):3526-34
11. Brand JS, van der Schouw YT, Onland-Moret NC, Sharp SJ, Ong KK, Khaw KT, Ardanaz E, Amiano P, Boeing H, Chirlaque MD, Clavel-Chapelon F, Crowe FL, de Lauzon-Guillain B, Duell EJ, Fagherazzi G, Franks PW, Grioni S, Groop LC, Kaaks R, Key TJ, Nilsson PM, Overvad K, Palli D, Panico S, Quirós JR, Rolandsson O, Sacerdote C, Sánchez MJ, Slimani N, Teucher B, Tjonneland A, Tumino R, van der A DL, Feskens EJ, Langenberg C, Forouhi NG, Riboli E, Wareham NJ; InterAct Consortium. Age at Menopause, Reproductive Life Span, and Type 2 Diabetes Risk. Diabetes Care. 2013 Apr;36(4):1012-9
12. Gema García-Romero and Héctor F. Escobar-Morreale. Hyperandrogenism, Insulin Resistance and Hyperinsulinemia as Cardiovascular Risk Factors in Diabetes Mellitus. Curr Diabetes Rev. 2006 Feb;2(1):39-49
13. Eden Cardozo, Mary Ellen Pavone and Jennifer E. Hirshfeld-Cytron. Metabolic syndrome and oocyte quality. Trends Endocrinol Metab. 2011 Mar;22(3):103-9
14. Emre Seli, Elnur Babayev, Stephen C. Collins, Gabor Nemeth, and Tamas L. Horvath Minireview: Metabolism of Female Reproduction: Regulatory Mechanisms and Clinical Implications. Mol Endocrinol, June 2014, 28(6):790 – 804
15. Kristina W. Whitworth, Donna D. Baird, Lars C. Stene, Rolv Skjaerven, and Matthew P. Longnecker. Fecundability among Women with Type 1 and Type 2 Diabetes in the Norwegian Mother and Child Cohort Study Diabetologia. 2011 March ; 54(3): 516-522
- 16.. Tavakolian Arjmand A, Nouri M, Tavakolian Arjmand S. Surprisingly low infertility rate in married type 2 diabetic women: A rather curious paradox to the current opinion of insulin resistance as the joint pathogenesis of poly cystic ovary syndrome and type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Syndr. 2015 Oct-Dec;9(4):201-4

חשוב לזכור - סוכרת ופוריות בנשים

1. סוכרת מסוג 1 מלווה בשינויים במערכת הרבייה במהלך החיים בעד 40% מהנשים.
2. בנשים, סוכרת מסוג 1 לא מאוזנת עשויה לגרום ל-hypogonadotropic hypogonadism ואל-וסת ראשונית או משנית.
3. גיל הופעת הווסת הראשון (Menarche) מאוחר יותר בבנות שחלו בסוכרת מסוג 1 לפני גיל ההתבגרות, אולם במהלך ארבעת העשורים האחרונים גיל זה הולך ונהיה צעיר יותר.
4. הפרעות במחזור נפוצות יותר בנשים עם סוכרת מסוג 1 שהן צעירות מגיל 30.
5. בנשים עם סוכרת מסוג 1 בארה"ב גיל חדלון הווסת (Menopause) הוא מוקדם יותר.
6. למרות השינוי העצום שחל בהשפעת סוכרת מסוג 1 על פוריות בנשים במהלך חמשת העשורים האחרונים, עדיין מציבה העקה המטבולית הכרוכה במחלה זו אתגר משמעותי בפני מערכת הרבייה בנשים.
7. משך הזמן להשגת ההיריון ארוך יותר בנשים עם סוכרת מסוג 2.
8. למרות הקשר בין סוכרת מסוג 2, תנגודת לאינסולין ו-PCOS, יש צורך במידע נוסף לגבי השפעת סוכרת מסוג 2 על מערכת הפריין בנשים.

כף רגל סוכרתית והטיפול בה

ד"ר אביבית כהן

המושג "רגל סוכרתית" מתייחס לכיב או להרס רקמתי בגפה התחתונה של חולה הסוכרת. מוערך, כי כל 20 שניות נקטעת רגל משנית לסוכרת, וכ-50%-70% מקטיעות הגפיים התחתונות קשורות בסוכרת. עד כ-30% מחולי הסוכרת יפתחו כיב סוכרתי במהלך חייהם^{1,2}. בעבודה אשר בוצעה לאחרונה במכבי שירותי בריאות, נמצא כי 1.2% מכלל חולי הסוכרת ברשם הסוכרת סבלו מכיב בכף הרגל במהלך שנת 2015³.

תופיזיולוגיה

כיב סוכרתי מתפתח על רקע נירופתיה, איסכמיה, דפורמציה וטראומה, לרוב מינורית. תוצא הכיב תלוי באספקת הדם של הרגל, זיהום, מחלות רקע נוספות של החולה ועוד⁴.

נירופתיה פריפרית

נירופתיה סוכרתית נובעת משילוב של נזק לתאי העצב עצמם משני להיפרגליקמיה ונזק איסכמי לתאי העצב משני לפגיעה בכלי הדם המזינים את הרקמה העצבית. גורמי סיכון נוספים הקשורים בתסמונת המטבולית כגון יתר לחץ דם, עודף משקל, דיסליפדמיה ועישון קשורים בהופעה ובהחמרה של הנירופתיה. בשל הפרעות מטבוליות, וסקולריות והורמונליות נוצר חוסר שווי משקל בין מנגנוני נזק למנגנוני תיקון של תאי העצב ומתפתחת נירופתיה. הנירופתיה הנפוצה ביותר הינה Distal symmetric polyneuropathy, המתבטאת באובדן תחושה בקצות העצבים ובהמשך בחולשה מוטורית ואובדן אקסונים מוטוריים. נירופתיה אוטונומית גם היא נפוצה ופוגעת במערכות גוף שונות, כגון בוויסות לחץ הדם והדופק, במערכת העיכול ועוד.

הנירופתיות השונות תורמות לפתוגנזה של רגל סוכרתית⁴⁻⁶:

נירופתיה סנסורית – פגיעה בעצבי התחושה של לחץ, טמפרטורה וכאב. כתוצאה מכך אין מודעות לפגיעות קלות בכף הרגל כגון נעל לחצת, טמפרטורה גבוהה, טראומה קלה או כויה, דקירה, שריטה וכו'. פגיעה קלה אינה מטופלת, הגורם הפוגע איננו מוסר במועד, והמטופל חושף עצמו ע"י כך לנזק רקמתי משמעותי.

נירופתיה מוטורית – משפיעה על שרירי כף הרגל והרגל ומשנה את הביזמכניקה ובהמשך את האנטומיה של כף הרגל. התחושה הפרופריוצפטיבית (תחושת המנח) התקינה נפגעת והדבר מוביל לדפורמציות של כף הרגל ופיזור לחצים בלתי תקין. מצב זה, המכונה Charcot foot או Neuro-osteoarthropathy, מוביל בהמשך להיווצרות כיבים בכף הרגל בנקודות הלחץ החדשות שנוצרו.

נירופתיה אוטונומית – גורמת לידידה בהזעה בכפות הרגליים, עור יבש וסדקים אשר עלולים בהמשך להזדהם. בנוסף לכך, נירופתיה אוטונומית גורמת לפתיחת AV shunts תת-עוריים הגורמים לידידה בורימת הדם לעור ולפגיעה מיקרווסקולרית.

מחלת כלי דם פריפרית

מחקר ה-Eurodiale מצא כי בכחמצית מהחולים הסובלים מכף רגל סוכרתית אשר פנו למרפאות המקצועיות הייתה מחלת כלי דם פריפרית. המחלה יכולה להיות קלה עם השפעה מועטה על יכולת ריפוי הפצע, או שייתכן ומדובר באיסכמיה קשה אשר ללא טיפול תוביל לאובדן הגפה. לעיתים, על אף נוכחותה של איסכמיה לא קשה, בנוכחות כיב ברגל יש דרישה לזרימת דם מוגברת לצורך ריפוי הפצע ועשויה להיווצר אי התאמה בין הדרישה המוגברת לאספקת דם

לגפה והיכולת המוגבלת של כלי הדם המוצרים לספק אותה.

בעד כמחצית מחולי הסוכרת יכולה להופיע איסכמיה שקטה של הרגל בשל הירידה התחושתית ממנה הם סובלים ועל כן היעדר תלונות כגון צליעה לסירוגין וכאבים במנוחה אינו שולל איסכמיה^{8,7}.

זיהום

זיהום נוטה לסבך את מרבית הכיבים הסוכרתיים והינו במרבית המקרים הגורם הישיר אשר קדם לקטיעה. החיידקים חודרים לרקמות הרכות דרך הכיב, מתפשטים בהדרגה ולעיתים מגיעים עד לעצם. בסקר שנערך בשנת 2010 בצרפת נמצא כי בכמחצית מהמאושפזים בשל רגל סוכרתית הייתה אוסטיאומיאליטיס⁹.

אספקטים מטבוליים

סוכרת לא מאוזנת נמצאת בבסיסם של גורמי הסיכון אשר תוארו לעיל. בנוסף, היפרגליקמיה מאטה תהליכי ריפוי פצע ומגבירה סיכון לזיהומים. היפרגליקמיה מאטה נדידה והתרכות של קרטינוציטים ופיברובלסטים, מגבירה את העקה החמצונית ומורידה הפרשת ציטוקינים וגורמי גדילה באזור הפצע¹⁰. בנוסף, היפרגליקמיה פוגעת בתגובה הדלקתית החשובה לגיוס תאי דלקת לאזור הפצע להתחלת תהליך ריפוי הפצע. בעבודה תצפיתית אשר נעשתה בחולים מאושפזים עם זיהום בכיב סוכרתי נמצא גם קשר בלתי תלוי בין היפרגליקמיה לבין קטיעה. ייתכן שהדבר נבע ממורכבותם של המטופלים או גם משפעול תהליכים פתולוגיים ע"י ההיפרגליקמיה עצמה¹¹. מצב אנבולי כללי של הגוף מקדם ריפוי פצע. היפואלבומינמיה, תת תזונה וחסרים של ויטמינים ומינרלים יכולים לעכב ריפוי פצע.

מניעת התפתחות כף רגל סוכרתית

יש לבדוק את כפות רגליו של מטופל הנמצא בסיכון נמוך לפתח כיב מדי שנה. מטרת הבדיקה הינה לאתר את המטופלים המצויים בסיכון לפתח כיב¹².

בבדיקה יש לשים לב לפרטים הבאים:

אנמנזה – סיפור של כיב בעבר או תלונות של צליעה לסירוגין.

הערכה וסקולרית – מישוש דפקים פריפריים.

אובדן תחושה – בעזרת מונופילמנט או קולן (לבדיקת רגישות לויברציה). בהעדר אלו – ניתן לבדוק תחושה ע"י לחיצה עדינה באמצעות קצה האצבע של הבודק על קצות אצבעות 1, 2, 3, של שתי כפות רגליו של המטופל למשך 1-2 שניות. העדר תחושה בשני אתרים או יותר תומכת באובדן תחושת אצל המטופל.

באם המטופל אינו בסיכון לפתח כיב, כלומר אינו סובל מאובדן תחושה או ממחלת כלי דם פריפריית, יש לחזור על הבדיקה מדי שנה, בכדי לאמת כי המטופל לא נכנס לקבוצת סיכון להתפתחות כיבים.

במטופל הסובל ממחלת כלי דם פריפריית או מאובדן תחושה (קבוצות סיכון 1-3 לפי טבלה 1) יש לבצע בדיקה מקיפה יותר של כף הרגל לפי הפירוט להלן:

- **אנמנזה** – כנ"ל אך מפורטת יותר וכוללת תפקוד כלייתי, נגישות לשירותי בריאות, סביבה תומכת, ידע אודות סיבוכי כף רגל.
- **הערכה וסקולרית** – מישוש דפקים פריפריים.
- **הערכת העור** – צבע, טמפרטורה, יבלות, בצקת, סימנים המעידים על התחלת הופעה של כיב.
- **מבנה כף הרגל** – בדיקה לרפורמציות, בלט גרמי או מגבלה בתנועת כף הרגל.
- **אובדן תחושה בכף הרגל** (במטופל אשר לא ידוע כי היה סובל מידידה תחושתית בבדיקות קודמות).
- **יש לוודא הנעלה מתאימה.**
- **הקפדה על היגיינת רגליים** – גזירת ציפורניים, פטרת, יובש עור.

בהתאם לתוצאות הבדיקה הנ"ל יש להחליט על תדירות ביצוע בדיקות כף רגל בעתיד (טבלה 1).

קטגוריה	דרגת סיכון	הגדרה	תדירות בדיקה
0	נמוכה	אין אובדן תחושה, אין איסכמיה	שנתית
1	קיים סיכון	יש אובדן תחושה או איסכמיה	כל 6-12 חודשים
2	בינונית	אובדן תחושה ואיסכמיה או דפורמציה + אובדן תחושה או איסכמיה	כל 3-6 חודשים
3	גבוהה	אובדן תחושה או איסכמיה בשילוב עם אחד מהבאים: סיפור של כיב בעבר מצב לאחר קטיעה (גדולה או קטנה) אי ספיקת כליות סופנית	כל 1-3 חודשים

חינוך והדרכה של המטופל, משפחתו והצוות הרפואי המטפל

יש להדריך את כלל המטופלים, ובפרט מטופלים הנמצאים בסיכון גבוה לפתח כיב (דרגה 3-1) כיצד למנוע הופעה של כיב סוכרתי.

עקרונות ההדרכה כוללים:

- וידוא כי המטופל מודע לסיכון המוגבר אצלו להופעה של כיב סוכרתי, וכמו כן כי הוא יודע לאן עליו לפנות במידה ויתפתח כיב.
- בחינה האם המטופל יודע כיצד לבדוק את כפות רגליו, ואם אינו מסוגל יש לאתר בן משפחה או קרוב אשר יוכל לסייע לו בכך.
- הקפדה על הנעלה מתאימה, בדיקת פנים הנעל טרם נעילת הנעל להיעדר גוף זר. הימנעות מהליכה יחפה.
- הימנעות מגרביים עם מכפלת לוחצת - גומי (או לבישה של המכפלת כלפי חוץ).
- רחיצה יומיומית של הרגל במים חמימים - עד 37 מעלות, ייבוש יסודי כולל בין האצבעות, ושימוש בקרם לחות - לא בין האצבעות.
- גזיזת ציפורניים בצורה ישרה.
- בדיקה תקופתית של כפות רגליים ע"י צוות רפואי ופנייה לצוות רפואי לפתרון בעיות במידה וישנן.

הקפדה על הנעלה נכונה

בקרב מטופלים עם אובדן תחושתיות חשוב להקפיד על הנעלה מתאימה בבית ומחוצה לו. הנעל צריכה להיות ארוכה, רחבה וגבוהה מספיק בכדי לא ליצור נקודות לחץ. יש להימנע מנעליים הדוקות מדי או רופפות מדי. מרבית המטופלים יסדרו עם נעלי מרפ, אולם למטופלים עם דפורמציה או פיזור בלתי אחיד של לחצים בכף הרגל יש להתאים נעל או מדרס ע"י מומחה. יש להימנע מנעילת נעל אשר גרמה לכיב בעבר.

טיפול בגורמי סיכון להופעת כיב

הסרת יבלות, טיפול בציפורן חודרנית, טיפול בפטרת וגזירה של ציפורניים עבות באופן שגרתי יכולה למנוע הופעת כיב בכף הרגל.

במטופל עם דפורמציה הגורמת להתפתחות כיב אשר אינו מחלים למרות הנעלה מתאימה יש לשקול תיקון כירורגי של הדפורמציה, כגון ביצוע Digital tendon flexor tonotomy במטופל עם דפורמציה Claw toe וכיב בקצה הדיסטלי של האצבע או בצידה הדורולי. יש גם מקום לשקול ניתוח להארכת גיד האכילס, ארתרופלסטיה או אוסטיאוטומיה למניעת הישנות כיב פלנטרי- כל מקרה לגופו כמובן.

אומדן מטופל הסובל מכיב סוכרתי

כאשר מסתמן במרפאתנו חולה עם כף רגל סוכרתית יש לאמוד את מצבו באופן שיטתי, דבר אשר יאפשר לנו להתאים

עבורו את הטיפול הנכון ביותר.

- **סיווג הכיב** – יש להבין את האטיולוגיה של הכיב, האם זהו כיב נירופתי, איסכמי, או כיב משולב – נירואיסכמי. כיב נירופתי יתפתח בר"כ בצד הפלנטרי של כף הרגל או באזורים המכסים אזור דפורמטיבי של הרגל. כיב עם מרכיב איסכמי יתפתח באופן שכיח יותר בקצות האצבעות או בצד הלטרלי של כף הרגל.
- **הבנת הגורם הישיר להתפתחות הכיב** – חשוב להבין מהו הגורם המיידי לכיב וכיצד ניתן יהיה למנוע את הישנותו. לדוגמה, האם המטופל גזז ציפורניים בצורה לא נכונה, נעל נעל לחוצת או שמא מדובר בתהליך איסכמי או אמבולי חריף.
- **אומדן גודל ועומק הכיב** – יש למדוד את הכיב ולהעריך את היקף הרקמות המעורבות. לעיתים יש צורך בביצוע הטריה לאומדן עומק הכיב, אולם אין לבצע הטריה בחולה הסובל מאיסכמיה של הרגל.
- **הערכת המרכיב הזיהומי של הכיב** – זיהום ככיב הינו אבחנה קלינית. יש להעריך האם המטופל סובל מאוסטיאומיליטיס בעזרת בדיקה קלינית ובדיקות הדמיה. אין לתרבת כיב לא מזוהם-והימצאותם של חיידקים בתרבית אינה מעידה על זיהום. קלסיפיקציה של חומרת הזיהום מופיעה בטבלה 13.
- **הערכת מידת האיסכמיה בגפה** – מישוש דופק בבדיקה פיזיקלית הוא דבר תלוי בודק ומשתנה, גם בקרב רופאים מיומנים. על כן, במרבית החולים המסתמנים עם כף רגל סוכרתית יש לבצע בדיקה לא פולשנית של זרימת הדם. יש למדוד את ה-ABI (Ankle Brachial Index) ולבצע עקומת דופלר של הזרימה בעורקי הרגליים. מדידת ABI בלבד אינה אמינה בשליש מהחולים בשל כלי דם מסורידים. יש, על כן, להיעזר באמצעים אבחנתיים בלתי פולשניים נוספים, כגון מדידה של לחץ הדם בבהונות (TBI, Toe Brachial Index), או מדידה של מתח החמצן העורי (TcPO₂). 1.3-0.9 ABI ≥0.75 TBI או נוכחות גלים טריפאזיים בדופלר עורקי הקרסול שוללים בדרך כלל מחלה וסקולרית משמעותית. בטבלה 3 ניתן לראות קלסיפיקציה של האיסכמיה ברגל תוך הסתמכות על בדיקות לא פולשניות¹³.
- **אומדן המטופל** – יש להעריך פרמטרים שונים הקשורים במטופל אשר יעכבו את ריפוי הפצע כגון סוכרת בלתי מאוזנת, אי ספיקת כליות, בצקת, תת תזונה, סטטוס סוציאוקונומי וגורמי תמיכה.
- **קלסיפיקציה של הכיב** – בכדי לאפיין את הכיב לצורך תיעוד בגיליון הרפואי, שיחה בין צוותים מטפלים וכן לצורך מעקב השוואתי בין מרכזים שונים יש להיעזר בקלסיפיקציית SINBAD (טבלה 4). עם זאת, יש להבין כי קלסיפיקציה זו לא עברה ולידציה מספקת בכדי לקבוע את הפרוגנוזה של החולה הבודד. קלסיפיקציה WIFI (Wound ischemia infection) משלבת בין טבלאות 2-3 ובין מאפייני הכיב ומסייעת בקבלת החלטות לגבי רווסקולריזציה, אולם זו מסוכנת יותר לשימוש יומיומי¹³.

טבלה 2. קלסיפיקציה של חומרת זיהום

דרגה	הסתמנות קלינית
0 - לא מזוהם	ללא סימנים או סימפטומים של זיהום
1 - זיהום קל	זיהום המערב את העור והתת עור בלבד ללא מעורבות רקמות עמוקות יותר וללא סימנים סיסטמיים. יש לשלול גורמים לא זיהומיים כגון גאוס, שרק, סטזיס ורידי או שבר. זיהום מתאפיין בלפחות שניים מהנ"ל: <ul style="list-style-type: none"> • נפיחות מקומית או בצקת • אודם הקפי של בין 0.5-2 ס"מ סביב הכיב • רגישות מקומית או כאב • חום מקומי • הפרשה מוגלתית
2 - זיהום בינוני	זיהום מקומי עם אודם מעבר ל-2 ס"מ מאזור הכיב, פיזור לימפתי, או מעורבות רקמות מעבר לעור ותת עור כגון אבצס, אוסטיאומיליטיס, ארטריטיס. העדר סימני זיהום סיסטמי
3 - זיהום קשה	זיהום מקומי כמתואר ובנוסף לפחות 2 מסימני SIRS הבאים: <ul style="list-style-type: none"> • חום >38 או <36 • דופק >90 • קצב נשימות >20 או PaCO₂ <32 mm Hg • WBC >12,000 או WBC <4,000 או bands >10%

טבלה 3. הערכת חומרת האיטכמיה¹³

Ischemia Grade	Ankle-Brachial Index	Ankle systolic pressure (mmHg)	Toe Pressure, Transcutaneous oxygen pressure (mmHg)
0	≥ 0.80	> 100	≥ 60
1	0.6-0.79	70-100	40-59
2	0.4-0.59	50-70	30-39
3	≤ 0.39	< 50	< 30

טבלה 4. קלסיפיקצית SINBAD¹³

ניקוד	הגדרה	קטגוריה
0 1	Forefoot Midfoot and hindfoot	אתר (Site)
0 1	נמוש לפחות דופק דיסטלי אחד ירידה בפרפוזיה דיסטלית	איטכמיה (Ischemia)
0 1	תחושת הגנה שמורה אובדן תחושת הגנה	נוירופתיה (Neuropathy)
0 1	אין יש	זיהום (Bacterial infection)
0 1	פחות מ-1 סמ"ר יותר מ-1 סמ"ר	שטח הכיב (Area)
0 1	עור ותת עור בלבד הכיב מגיע לשריר / גיד או עמוק יותר	עומק הכיב (Depth)
6		ניקוד מקסימלי

הטיפול בכף רגל סוכרתית

הסרת לחץ מהכיב¹⁴

האמצעי האופטימלי להסרת לחץ מכיב פלנטרי הינו ה-TCC, Total Contact Cast או שימוש בנעל מגף כאשר זו נקשרת באופן שאינו ניתן להסרה ע"י המטופל.

בהעדר שיתוף פעולה לאמצעי זה, ניתן לשקול offloading באמצעות נעל מגף הניתנת להסרה תוך הנחיית המטופל ללכת אך ורק עם הנעל (אף כי ידוע שהיענות לטיפול זה הינה ירודה).

אם המטופל אינו משתף פעולה עם offloading המגיע לגובה הברך, ניתן להתפשר על נעל עד גובה הקרסול בכיבים בקצה או אמצע כף הרגל.

בהעדר אמצעים חלופיים, ניתן לשקול Felted foam המותאם למבנה כף הרגל עם נעל מותאמת, אולם העדויות לגבי יעילותם של תכשירים אלו הינה מוגבלת ביותר.

אם יש איטכמיה או זיהום פעיל יש לנקוט משנה זהירות בשימוש באמצעי הורדת לחץ, ולהיעזר לדוג' בנעל מגף הניתנת להסרה.

השימוש באמצעי הורדת הלחץ משתנה ממרכז למרכז. השוני נובע משילוב של היכרות משתנה של הרופאים עם הטכניקות השונות, קיומו של צוות מקצועי ומיומן מספיק אשר יודע לבצע Total contact casting ונכונות של המטופל לשתף פעולה עם הטיפול.

טיפול באיסכמיה¹⁵

בלמעלה ממוחצית מהחולים המסתמנים עם כף רגל סוכרתית יש מרכיב של מחלת כלי דם טרשתית. עם זאת, פחות מרבע מחולי הסוכרת עם מחלת כלי דם פריפריית מתלוננים על צליעה לסירוגין. מחלת עורקים פריפריית PAD (Peripheral arterial disease) בחולים סוכרתיים שונה מזו המופיעה בחולים שאינם סוכרתיים מאחר והיא שכיחה יותר, מופיעה בגילאים צעירים יותר, נוטה לערב מקטעים רבים של העורקים, להיות דו צדדית ודיסטלית. כמו כן אצל חולי סוכרת יש פחות נטייה לפתח קולטרלים והמחלה עשויה להתקדם בקצב מהיר יותר ולהוביל לקטיעה.

חולים המסתמנים עם שילוב של איסכמיה וזיהום הינם במצב חירום הדורש התערבות דחופה. חולים אשר להם $TBI < 0.3$ או $ABI < 0.5$ הם בעלי סיכויי החלמה נמוכים של הכיב ויש להפנותם לרוסקולריזציה דחופה גם כן. בנוסף לכך, יש לשקול וסקולריזציה בכל מטופל הסובל מכיב כרוני למעלה ממששה שבועות, גם אם אינו סובל מאיסכמיה מאד משמעותית לפי בדיקות בלתי פולשניות.

טרם רוסקולריזציה, בכדי לקבל מידע אנטומי מפורט ניתן להיעזר בבדיקת CT אנגיו, אולם בנוכחות הסתיידות קשות בעורקים בדיקה זו פחות אינפורמטיבית, בעיקר בעורקים אשר מתחת לכרך. בדיקת MRA או בדיקת דופלר יכולות לסייע גם כן.

שיטת הרוסקולריזציה – צנתור, ניתוח או פרוצדורה משולבת נתונה לשיקול דעתו של הצוות המטפל תוך התחשבות בזמינות הטיפולים השונים, מיומנות הצוות והסיכון הניתוחי של המטופל. יש לשאוף לשיפור זרימת דם לאזור הפצע. יש מטופלים בהם הסיכון של רוסקולריזציה עולה על התועלת הצפויה מפרוצדורה זו ויש לשקול כל מקרה לגופו.

נכון להיום, אין הוכחה ליעילותם של טיפולים פרמקולוגיים לשיפור זרימת הדם לרגל בנוכחות חסימה עורקית. עם זאת, גם בקרב מטופלים עם איסכמיה משמעותית עשוי הכיב להחלים, אם כי בסבירות נמוכה יותר. יש לצמצם סיכון קרדיווסקולרי תוך שימוש בנוגדי טסיות, הפסקת עישון, איזון סוכרת, לחץ דם ודיסליפידמיה.

טיפול בזיהום^{16,17}

בכל חולה עם כף רגל סוכרתית יש לשקול אפשרות של זיהום בפצע ולסווג את חומרת הזיהום לפי טבלה 2. גורמים המגבירים את הסיכוי לכך שמדובר בכיב מזוהם כוללים Probe to bone חיובי, כיב הקיים למשך למעלה מ-30 יום, אנמנוזה של כיבים חוזרים, אובדן תחושה, אי ספיקת כליות ומחלת כלי דם פריפריית. יש להיות ערים לכך כי בפרט באוכלוסייה זו של חולי הסוכרת, ההסתמנות של זיהום קשה אינה בהכרח קלאסית. חום, לויקוציטוזיס ועלייה בסימני דלקת הינם מאפיינים שכיחים אולם העדרם אינו שולל זיהום סיסטמי. לעיתים יציאה מאיזון סוכרת היא הסימן הראשון היחיד להתלקחות זיהום קשה בכיב.

כל כיב מזוהם יש לתרבת טרם תחילת טיפול אנטיביוטי. אין לקחת תרבית מכיבים אשר אינם מזוהמים קלינית. התרבית המומלצת הינה תרבית רקמה עמוקה אשר נלקחה לאחר ניקוי והטרייה של הפצע. ייתכן ואין הכרח לתרבת פצע המזוהם קלות אצל מטופל אשר לא קיבל טיפול אנטיביוטי לאחרונה, מאחר והמחוללים הינם בד"כ Staph או Strep הרגישים למתניצילין.

חידקים עמידים בפצע הכוללים MRSA (Methicillin Resistant Staph Aerues) ESBL-1 (Extended Spectrum Beta Lactamase producing Gram Negative bacilli) מהווים בעיה הולכת וגוברת בעולם המערבי. שכיחותם בתרביות רקמה אשר נלקחו בבית החולים הדסה מחולי כף רגל סוכרתית בשנים 2015-2017 היתה כ-10% ו-9% בהתאמה. שכיחות דומות צוינו בביה"ח וולפסון משנת 2003, כך שיתכן שלא נצפתה עלייה ממשית בשכיחותם בשנים האחרונות בישראל¹⁸.

בבחירת הטיפול האנטיביוטי האמפירי יש לקחת בחשבון את חומרת הזיהום, טיפול אנטיביוטי מוקדם ושכיחות חידקים עמידים בקהילה.

זיהום קל עד בינוני – בחולים אשר לא קיבלו טיפול אנטיביוטי לאחרונה, ניתן להסתפק בכיסוי לקוקים גראם חיוביים. אנאירובים בד"כ אינם מחוללים חשבים ביוזומים קלים עד בינוניים ואין הכרח לכסותם בד"כ. ניתן להתחיל טיפול בצפורל במינון גבוה ואפשר להוסיף טיפול בלג'יל לכיסוי אנאירובים. בחולים הרגישים לצפלוספורינים שקיבלו טיפול אנטיביוטי לאחרונה ניתן להתחיל טיפול בציפרו וקלינמיצין, הנותן

כיסוי טוב יותר לגראם שליליים וכן לפסאודומונס. אם החולה מתאשפז, ניתן לתת את הטיפול הנ"ל IV. זיהום קשה – יש להפנות את החולה לאשפוז ולהתחיל טיפול אמפירי נרחב IV המכסה גראם חיוביים, גראם שליליים ואנארוביים.

כיסוי כנגד MRSA מומלץ לתת בחולים בהם בודד חיידק זה בעבר ובמידה ומדובר בזיהום קשה ביותר, בו לחוסר כיסוי אנטיביוטי אמפירי מספק יהיה מחירי כבד ביותר. השכיחות בארץ היא, כאמור, ככל הנראה בסביבות 10% ועל כן לא מומלץ לתת כיסוי שגרתי כנגד חיידק זה. הטיפול הוא ככלל ב-Vancomycin באשפוז, וניתן לתת גם טיפול בלינוליד או בדפטומיצין.

בכל כיב סוכרתי עמוק ומוזוהם, או הנמצא סמוך לבלט גרמי, יש לשקול מעורבות עצם בתהליך הזיהומי. מומלץ לבצע Probe to bone בעזרת קורטה מתכתית בפצע עמוק. בדיקה זו מסייעת לשלול או לחזק אבחנה של אוסטיאומיאליטיס במידה והחשד הקליני הינו נמוך או גבוה, בהתאמה¹⁹. בדיקות הדמיה המסייעות באבחנה של אוסטיאומיאליטיס כוללות צילום פשוט – בדיקה עם זמינות גבוהה, אך רגישות וספציפיות נמוכים, MRI – רגישות וספציפיות טובים ביותר או מיפוי כדוריות לבנות. אם בדיקות ההדמיה המתקדמות אינן זמינות, צילומים עוקבים של הרגל יכולים לתת מידע. יש לקחת עצם לתרבית, ולבדיקה פתולוגית במידת האפשר, אם נוכחות אוסטיאומיאליטיס מוטלת בספק, במקרה בו לא ברור מיהו המחולל או כאשר המטופל אינו מגיב לטיפול אנטיביוטי אמפירי.

בכל מקרה של זיהום קשה המשלב נמק, זיהום המערב רקמות עמוקות (מתחת לפציה) או אבצע יש לבצע הטרייה דחופה של הרקמה המזוהמת. עם זאת, בנוכחות אוסטיאומיאליטיס ללא מעורבות משמעותית של הרקמות הרכות, אין הכרח לבצע קטיעה, בייחוד אם המחלה בחלק הקדמי של כף הרגל, ויש מקום לטיפול אנטיביוטי שמרני במטרה להביא לרמיסה של התהליך הזיהומי^{16,20,21}.

משך הטיפול האנטיביוטי וההחלטה מתי להפסיק טיפול אנטיביוטי מהווים את אחד הנושאים השניים במחלוקת בתחום, אשר אין עליהם די מידע. אין צורך להמשיך טיפול אנטיביוטי עד להחלמה המלאה של הכיב אלא עד להכחדת הזיהום בלבד לפי הקריטריונים המתוארים. בזיהום קל מומלץ לטפל במשך שבוע עד שבועיים. יש מקום לשקול המשך טיפול עד לארבעה שבועות במידה וההחלמה איטית או המטופל סובל ממחלת כלי דם פריפרית. אם כעבור ארבעה שבועות התהליך הזיהומי לא חלף יש מקום לשקול חלופות טיפוליות אחרות. אם יש אוסטיאומיאליטיס יש לתת טיפול אנטיביוטי ממושך יותר, ככלל לא יותר מ-6 שבועות. בהעדר שיפור קליני תוך 2-4 שבועות יש לשקול הסרה של העצם הנועה (לעיתים תוך שימור הרקמה הרכה שמסביב) לצורך תרביית חוזרת במקביל להוצאת המוקד הזיהומי.

מקובל להניח כי טיפול אנטיביוטי IV הינו חובה בכדי להביא להחלמה של אוסטיאומיאליטיס. מחקר OVIVA (Oral versus intravenous antibiotic treatment for bone and joint infections) אשר פורסם לאחרונה הדגים כי טיפול אנטיביוטי פומי אינו נחות מטיפול אנטיביוטי בווריד לחולים הסובלים מאוסטיאומיאליטיס, אם מדובר באנטיביוטיקה עם זמינות ביולוגית טובה²².

היבטים מטבוליים וטיפול במחלות הרקע

בבואנו לטפל בחולה הסובל מכף רגל סוכרתית יש לקחת בחשבון את התמונה הכוללת של החולה ולא להתמקד בהצלת הגפה בלבד. כף רגל סוכרתית מהווה לעיתים סימן לפגיעה רב מערכתית בגוף. כמחצית מהחולים אשר עוברים קטיעה ימותו תוך 5 שנים, וזאת בדרך כלל כתוצאה מתחלואה קרדיווסקולרית. על כן, יש להקפיד על איוון כלל גורמי הסיכון הקרדיווסקולריים כולל לחץ דם, סוכרת, ליפידים, הפסקת עישון ומתן נוגדי טסיות. יש להעריך את מצבו התפקודי של החולה. האם הוא נייד, ואם לא ממתן ולמה חלה ירידה בניידותו. האם טיפול מקסימאלי בכיב וברגל ישפר את ניידותו ותפקודו של החולה, או שמא יישאר מרותק למיטה.

יש להעריך את מצבו הקרדיאלי של החולה. חולה עם אי ספיקת לב משמעותית יתקשה לעמוד בתהליך הארוך של Limb salvage אשר כרוך לעיתים בצנתור, עם עומס הנוזלים וחומר הניגוד הכרוך בכך ועשוי לסכן את חייו בזיהומים ואירועי ספסיס חזורים. כמו כן, בצקת פריפרית מקשה על ריפוי פצע ויש להעריך תפקוד קרדיאלי ולתת טיפול משותף בהתאם. חולה עם אי ספיקת כליות מצבי גם הוא אתגר בפניו. קיים קושי ברוסקולריזציה מבחינת הדמיה ומתן חומר ניגוד, וכמו כן התוצא הטיפולי בחולים אלה גרוע בהרבה מאשר מקביליהם עם תפקוד כלייתי תקין.

סוכרת בלתי מאוזנת עם סיבוכיה הנלווים עומדת בבסיס התהליך וערכי הסוכר הגבוהים עלולים לעכב תהליכי ריפוי פצע. לעיתים אנו נתקלים בכך כי הכיב הסוכרתי הינו הסיבוך הראשון ה"מאיים" בו נתקל החולה. במקרה זה יש לנצל את ההזדמנות לחינוך והטמעת אורח חיים בריא, טיפול תרופתי מסודר ומעקב אחר סיבוכים. מצבו התזונתי של החולה קשור ביכולתו לרפא פצע. הדבר משתקף הן בירידה באלבומין ובגלובולינים והן בחסרים של ויטמינים שונים, אשר השלמתם יכולה להעלות את סיבויי הריפוי. יש להעריך את מצבו הסוציאקונומי של החולה, מידת היענותו לטיפול תרופתי ונוכחות סביבה תומכת. הצלת גפה כרוכה לעיתים בביקורים חוזרים אצל רופאים ומכונים, חבישות וטיפולים יקרים ועזרה בניידות, ויש לוודא מערכת תמיכה נאותה. יש להתייחס גם להיבטים נפשיים חשובים כגון דיכאון, חרדה וכן לוודא איוון אופטימלי של כאב אשר יכול להעצים תחושות אלו.

הטיפול המקומי בפצע²³

הטריה

להטריה ככלל יש 2 מטרות. ראשית נעשית הטריה ראשונית דחופה, להצלת הגפה או הצלת חייו של המטופל ומניעת התפשטות מהירה של זיהום. בהמשך, נעשית הטריה בכדי לפנות רקמה מתה ולזרז תהליכי נדידה של תאי דלקת ותאים בריאים לריפוי הפצע. טכניקות ההטריה כוללות הטריה ניתוחית, אנזימתית, ביולוגית (רימות), או אוטוליתית, כאשר ישנה עדיפות להטריה כירורגית. אם אספקת הדם לגפה מוגבלת, וההטריה אינה דחופה להצלת חייו של החולה או למניעת התפשטות זיהום סוער, יש לבצע הטריה רק לאחר שיפור אספקת הדם. הטריה כירורגית הינה המהירה ביותר, אך גם זו הכרוכה באובדן הרקמתי המשמעותי ביותר. טרם ביצוע הטריה יש להגדיר את היעדים הקליניים הרצויים – השתלטות על זיהום, הכנת מיטת הפצע, פינוי רקמה נימקית עם פוטנציאל הזדהמות – ויש לנסות לשמר רקמה חיונית אשר תשמר את תפקוד הרגל במידת האפשר²⁴.

חבישה מקומית לפצע

בבחירת החבישה המתאימה לפצע יש להעדיף חבישה המאפשרת שליטה בכמות הפרשות, חבישה הנוחה למטופל וכזו אשר אינה כרוכה בעלויות גבוהות. השוק מוצף כיום בתכשירים מקומיים שונים לטיפול בפצע, אשר מטרותיהם שונות, החל משמירה על סביבה לחה של הפצע והמשך במודולציה של גורמי גדילה וכמות הפרוטיאזות בפצע. ישנן גם חבישות כסף אשר נועדו לטפל בכיבים מזהמים. לגבי מרבית החבישות, אין מידע ממחקרים מבוקרים כפולי סמיות. לאחרונה פורסם מחקר רנדומלי כפול סמיות אשר הצביע על יתרון של חבישות המכילות sucrose-octasulfate אשר מעכבים את המטלו-פרוטאינוזות הנמצאים בפצע הקשה ריפוי²⁴. כמו כן ישנם מחקרים על יתרונותיהם של תכשירים המבוססים על נגזרות של רקמת שליה²⁵. חשוב להקפיד על Standard of care של טיפול בחולה עם כף רגל סוכרתית – הכולל את כלל הסעיפים אשר הוזכרו לעיל – טרם השקעה בתכשיר חדשני.

טכנולוגיות חדשות

מאמצים רבים הושקעו בשנים האחרונות בפיתוח שיטות וטכנולוגיות חדשות אשר ישפרו ריפוי פצעים. ביניהן ניתן לכלול:

טיפול בחמצן היפרברי- קיים כבר עשרות שנים ויעילותו במחקר רנדומלי כפול סמיות²⁶, אם כי תוצאה זו לא חזרה על עצמה בכלל המחקרים²⁷. לאחרונה פורסמו גם מספר עבודות על טיפול בחמצן גפתי, ויעילות טכנולוגיה זו עדיין נבדקת²⁸.

טיפול בלחץ שלילי- אשר יעולותו הוכחה בטיפול בפצעים שלאחר ניתוח²⁹.

טיפול בשתל אוטולוגי המשלב לויקוציטים, טסיות ופיברין - Leukopatch³⁰.

טכנולוגיות נוספות אשר אינן מומלצות לשימוש ע"י ה-IWGDF בשל העדר מחקרים מספקים אודותיהן לעת עתה כוללות: פקטורי גדילה, תחליפי עור, תאי דם משופעלים, ג'לים המכילים טסיות, אווון, NO או CO, אמצעים פיזיקליים הכוללים גלי הלם, לייזר וגירוי חשמלי.

מערך המניעה והטיפול בכף רגל סוכרתית

במדינות רבות הוכחה הצלחה בהורדה משמעותית במספר הקטיעות תוך עבודה בשלוש רמות³¹ והדבר גם צוין בחוזר מנהל רפואה 21/2011:

- מניעה וטיפול ראשוניים במרפאות הקהילה.
- מרפאות ייעודיות לרגל סוכרתית בקהילה.
- מרכזים שלישוניים.

הרכב הצוותים וזמינותם בכל רמה משתנה בין מדינות ולעיתים גם בתוך מדינה. המאפיינים המרכזיים של כל רמה מתוארים להלן:

רמה ראשונה

מרפאות קהילה ראשוניות אשר כוללות רופאי משפחה, אחיות וצוותים ראשוניים. מערך המרפאות הראשוניות מוביל את ביצוע בדיקות אומדן כף רגל של חולי סוכרת וכן מקדם תכניות בקרב המטופלים והמטופלים של העלאת מודעות לנושא ומניעה ראשונית.

רמה שנייה

מרפאות ייעודיות בקהילה המספקות מענה כולל לחולים עם כיב. צוות המרפאה והצוות התומך יכלול רופא סוכרת, אורטופד, מומחה כלי דם, מומחה מחלות זיהומיות, פודיאטר, אחות סוכרת, אחות מומחית לטיפול בפצעים. למרפאה תהיה נגישות לשירותים הכוללים הנעלה מותאמת אישית, מדרסים או ביצוע TCC.

רמה שלישית

מרכז שלישוני הינו בית חולים גדול אשר כולל צוות ייעודי לטיפול בחולים עם רגל סוכרתית. בית החולים יהווה את הכתובת למקרים חריפים ומתקדמים של רגל סוכרתית. בבית החולים צריך לפעול צוות רב תחומי המתכנס ופועל עפ"י פרוטוקול טיפולי משותף ומוסכם.

במדינות רבות הוכח כי הקמת צוות רב תחומי מורידה משמעותית את מספר הקטיעות. בבית החולים הדסה עין כרם הוקם צוות ייעודי לטיפול בחולים עם כף רגל סוכרתית הכולל רופאים ממחלקות פנימית, אנדוקרינולוגיה/ סוכרת, אורטופדיה, כירורגית כלי דם, רדיוגרפיה פולשנית, מחלות זיהומיות, פלסטיקה, שיקום ונפרולוגיה, בשיתוף עם הצוות הסיעודי, פיזיותרפיה ועבודה סוציאלית. תוך כשנה נצפתה ירידה של כ-30% במספר הקטיעות הגדולות על רקע פצע סוכרתי שנעשו במוסד³².

בעבודת צוות מביא כל אחד מחברי הצוות מניסיונו הקליני בתחומו ויחד, בעבודה משותפת, ניתן להגיע לאבחנה וטיפול מתאימים. עבודת הצוות היא קשה, דורשת זמן, מאמץ והתמדה, אך עם זאת היא מיטיבה עם החולה ומעלה את שביעות רצון הצוות ככלל.

סיכום

כף רגל סוכרתית הינה מחלה מורכבת הדורשת התייחסות רב תחומית. עבודת צוות וטיפול רב תחומי יכולים לסייע הן במניעה והן בטיפול בחולים עם כף רגל סוכרתית. נדרש מחקר נוסף רב להערכת מיקומן ותועלתן של טכנולוגיות ושיטות טיפול חדשות. מחקר משותף הנובע מצוותים רב תחומיים יסייע בהגדרה מדויקת יותר של יעדי הטיפול ושיטות המחקר ויאפשר לנו להעלות את אחידות ואיכות הטיפול בחולים אלה ולהוריד את מס' הקטיעות בישראל.

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

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. <https://iwgdfguidelines.org/guidelines/guidelines/>

2. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. N Engl J Med. 2017 Jun 15;376(24):2367-2375

3. Cahn A, Altaras T, Agami T, Liran O, Touaty CE, Drahay M, Pollack R, Raz I, Chodick G, Zucker I. Validity of diagnostic codes and

- estimation of prevalence of diabetic foot ulcers using a large electronic medical record database. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019 Feb;**35**(2):e3094
4. Apelqvist J. Diagnostics and treatment of the diabetic foot. *Endocrine.* 2012 Jun;**41**(3):384-97.
 5. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther.* 2008 Oct;**120**(1):1-34.
 6. Tesfaye S, Chaturvedi, N, Eaton S, Ward, J. D., Manes, C., Ionescu-Tirgoviste, C., et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005;**352**(4): 341–350.
 7. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, Edmonds M, Holstein P, Jirkovska A, Mauricio D, Ragnarson-Tennvall G, Reike H, Spraul M, Uccioli L, Urbancic V, Van Acker K, van Baal J, van Merode F, Schaper N. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia.* 2007 Jan;**50**(1):18-25.
 8. Schaper NC. Lessons from Eurodiale. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012 Feb;**28**Suppl 1:21-6.
 9. Richard JL, Lavigne JP, Got I, Hartemann A, Malgrange D, Tsirotsikolou D, Baleyrier A, Senneville E. Management of patients hospitalized for diabetic foot infection: results of the French OPIDIA study. *Diabetes Metab.* 2011 Jun;**37**(3):208-15.
 10. Christman AL, Selvin E, Margolis DJ, Lazarus GS, Garza LA. Hemoglobin A1c predicts healing rate in diabetic wounds. *J Invest Dermatol.* 2011 Oct;**131**(10):2121-7.
 11. Peled S, Pollack R, Elishoov O, Haze A, Cahn A. Association of inpatient glucose measurements with amputations in patients hospitalized with acute diabetic foot. *JCEM* 2019
 12. <https://iwgdfguidelines.org/prevention-guideline/>
 13. <https://iwgdfguidelines.org/classification/>
 14. <https://iwgdfguidelines.org/offloading-guideline/>
 15. <https://iwgdfguidelines.org/pad-guideline/>
 16. <https://iwgdfguidelines.org/infection-guideline/>
 17. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, Pinzur MS, Senneville E. 2012 infectious diseases society of america clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.* 2012 Jun;**54**(12):e132-73.
 18. Lysy L, Ovadia S, Zudkov T, Koper I, Zandman-Goddard G. Infections in diabetic patients--a two-year experience from the Diabetic Foot Unit at Wolfson Medical Center. *Harefuah.* 2008 Mar;**147**(3):197-9, 279.
 19. Lam K, van Asten SA, Nguyen T, La Fontaine J, Lavery LA. Diagnostic Accuracy of Probe to Bone to Detect Osteomyelitis in the Diabetic Foot: A Systematic Review. *Clin Infect Dis.* 2016 Oct **1**;**63**(7):944-8
 20. Lázaro-Martínez JL, Aragón-Sánchez J, García-Morales E. Antibiotics versus conservative surgery for treating diabetic foot osteomyelitis: a randomized comparative trial. *Diabetes Care.* 2014 Mar;**37**(3):789-95.
 21. Lipsky BA. Treating diabetic foot osteomyelitis primarily with surgery or antibiotics: have we answered the question? *Diabetes Care.* 2014 Mar;**37**(3):593-5.
 22. Li HK, Rombach I, Zambellas R, et al; OVIVA Trial Collaborators. Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection. *N Engl J Med.* 2019 Jan **31**;**380**(5):425-436
 23. <https://iwgdfguidelines.org/wound-healing-interventions-guideline/>
 24. Edmonds M, Lázaro-Martínez JL, Alfayate-García JM, Martini J, Petit JM, Rayman G, Lobmann R, Uccioli L, Sauvadet A, Bohbot S, Kerihuel JC, Piaggese A. Sucrose octasulfate dressing versus control dressing in patients with neuroischaemic diabetic foot ulcers (Explorer): an international, multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Mar;**6**(3):186-196.
 25. Raspovic KM, Wukich DK, Naiman DQ, Lavery LA, Kirsner RS, Kim PJ, Steinberg JS, Attinger CE, Danilkovitch A. Effectiveness of viable cryopreserved placental membranes for management of diabetic foot ulcers in a real world setting. *Wound Repair Regen.* 2018 Mar;**26**(2):213-220
 26. Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C. Hyperbaric Oxygen Therapy Facilitates Healing of Chronic Foot Ulcers in Patients with Diabetes. *Diabetes Care.* 2010 May;**33**(5):998-1003.
 27. Zhao D, Luo S, Xu W, Hu J, Lin S, Wang N. Efficacy and Safety of Hyperbaric Oxygen Therapy Used in Patients With Diabetic Foot: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Clin Ther.* 2017 Oct;**39**(10):2088-2094
 28. FRYKBERG, ROBERT, et al. "Multinational, Multicenter, Prospective, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy of Cyclical Topical Wound Oxygen Therapy (TWO2) in the Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers." (2018): 43-LB.
 29. Orgill DP, Bayer LR. Update on negative-pressure wound therapy. *Plast Reconstr Surg.* 2011 Jan;**12**, 7Suppl 1:105S-115S.
 30. Game F, Jeffcoate W, Tarnow L, Jacobsen JL, Whitham DJ, Harrison EF, Ellender SJ, Fitzsimmons D, Löndahl M; LeucoPatch II trial team. LeucoPatch system for the management of hard-to-heal diabetic foot ulcers in the UK, Denmark, and Sweden: an observer-masked, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Nov;**6**(11):870-878
 31. <https://iwgdfguidelines.org/practical-guidelines/>
 32. Cahn A, Elishoov O, Olshtain-Pops K. Establishing a multidisciplinary diabetic foot team in a large tertiary hospital: a Workshop. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014 Jul;**30**(5):350-3.

חשוב לזכור - כף רגל סוכרתית והטיפול בה

1. רגל סוכרתית הינה זיהום, כיב או הרס רקמות עמוקות בגפה התחתונה של חולה סוכרת. הסיכון נובע משילוב של נירופתיה, איסכמיה וזיהום.
2. עד 30% מחולי הסוכרת יפתחו כיב ברגל במהלך חייהם.
3. מניעה של הכיב הראשוני ע"י בדיקה תקופתית לאיתור מטופלים בסיכון והדרכתם לשמירה על כפות רגליהם הינה אבן היסוד בטיפול בכף רגל סוכרתית.
4. כיב סוכרתי עם שילוב של זיהום ו/או איסכמיה הינו מצב חירום הדורש התערבות וטיפול מידיים.
5. טיפול רב תחומי בחולים קשים עם כף רגל סוכרתית יכול להוריד את שיעור הקטיעות בלמעלה מ-50%.
6. יש לבצע בירור וסקולרי בכל חולה המתייצג עם כף רגל סוכרתית. אין לבצע הטריה/קטיעה מלבד פרוצדורה דחופה, טרם וידוא אספקת דם מיטבית לגפה ושיפורה במידת האפשר.
7. בכמצית מהחולים עם כיב סוכרתי מזהם יש אוסטיאומיאליטיס.
8. ניתן לטפל שמרנית באוסטיאומיאליטיס, בעיקר אם היא בקדמת כף הרגל וללא הרס רקמתי ניכר, ע"י טיפול אנטיביוטי ממושך. משך הטיפול המומלץ הינו בדרך כלל עד 6 שבועות.
9. יש להקפיד על הורדת לחץ מכבים הנוצרים בנקודות לחץ בכדי לאפשר את הבראתם.
10. הטיפול המקומי בפצע כולל הטריה ובהמשך שמירה על סביבה לחה ונקיה אשר תאפשר החלמה של הכיב. קיימים בשוק תכשירים מרובים וטכנולוגיות חדשות אשר הניסיון הקליני מוכיח כי הינם מסייעים בריפוי הכיב, אם כי יעילות רובם לא הוכחה במחקרים איכותיים כפולי סמיות.
11. בטיפול בחולה עם כף רגל סוכרתית יש לטפל בחולה ככלל ולא להתמקד בטיפול בכיב בלבד. שיפור מצבו הסיסטמי/מטבולי של החולה, איזון סוכרת, טיפול בכאב והורדת בצקת הינם מרכיבים בלתי נפרדים מהטיפול.

DKA: גורמים ודרכי מניעה

פרופ' אלי הרשקוביץ, צילה גרציה צ'צ'יק, ד"ר מריאנה ירון

הופעת והתפתחות סוכרת מסוג 1 (T1DM) נגרמת עקב חוסר הולך ומתקדם בהפרשת אינסולין הגורם לעלייה ברמת הסוכר, ריבוי מתן שתן, צימאון וירידה במשקל. ללא טיפול השילוב המצטבר של חוסר אינסולין וסטרס המתווך על ידי הורמוני הדחק קורטיזול, הורמון גדילה, גלוקגון וקטכולאמינים, יוביל לפרוק חומצות שומן ככבד וייצור קטונים כמקור אנרגיה חליפי לגלוקוז. הצטברות גופי הקטו העיקריים אצטואצטט וביטא-הידרוקסיבוטיראט יובילו לחמצת. DKA מאובחן בנוכחות רמות גלוקוז בדם מעל 200 מ"ג/ד"ל, pH ורידי ורמות ביקרבונט בסרום נמוכות מ-7.3, ו-15 מילימול/ל בהתאמה ונוכחות קטונים בדם או בשתן¹. קיימת בעיתיות בבחירת קריטריונים אלו מכיוון שקביעת הקטונים היא איכותית ברוב המרכזים ונסמכת על ריאקציה ניטרופרוסיד הטובה לאיתור אצטואצטט בלבד, המהווה מיעוט מגופי הקטו בעת DKA (היחס בין אצטואצטט ל- ביטא-הידרוקסיבוטיראט בדרך כלל עומד על 1:1 אצל אדם בריא, לעומת יחס שיכול להגיע ל-1:10 (לטובת ביטא-הידרוקסיבוטיראט) במצב של חמצת קטוטית). כאשר מודדים קטונים בשיטה הזאת, אחוז התוצאות השליליות השגויות (False negative result) עולה משמעותית². מוצע לפיכך כי אבחנת DKA תעשה בנוכחות רמות גלוקוז בדם מעל 200 מ"ג/ד"ל, pH ורידי נמוך מ-7.3 ורמות ביטא-הידרוקסיבוטיראט בסרום או בדם נימי (קפילרי) העולה על 3 מילימול/ל³.

בדומה לילדים, גם אצל מבוגרים, DKA אופייני לחולי T1DM⁴ ומופיע לעיתים גם בחולי סוכרת מסוג 2⁵. הגורמים הנפוצים ל-DKA בקרב מבוגרים עם T1DM הם זיהומים (לעיתים קרובות דלקת ריאות או דלקת בדרכי השתן), טיפול שגוי באינסולין כולל חסימת מעבר אינסולין במשאבה, מחלות חריפות כגון אוטם שריר הלב, שבץ מוחי, דימום, T1DM לא מאובחנת. כמו כן, גורמים פסיכולוגיים מעלים סיכון ל-DKA: לדוגמה הפרעות אכילה בעיקר בקרב נשים צעירות, הפחתת מינון אינסולין מכוונת מחד מעלייה במשקל, פחד מהיפוגליקמיה, מרד מהסמכות או החרדה וריכאון ממחלה כרונית.

חולים עם סוכרת מסוג 2, בעלי נטייה לפתח DKA הם אנשים עם השמנת יתר ועמידות לאינסולין גבוהה מאוד, בעיקר ממוצא אפרו-אמריקני או היספאני. כמו כן, חולי סוכרת מסוג 2 עם משך מחלה ארוכת טווח וחוסר אינסולין אנדרוגני עשויים לפתח DKA בזמן של מחלה חריפה כגון אוטם שריר הלב, דלקת ריאות קשה, דלקת בדרכי השתן או פרוסטטה. דווחו גם מקרים נדירים של DKA אצל סוכרתיים מסוג 2 עם גילוי אדנוקרצינומה לבלב אחרי DKA.

לעיתים, קיים מצב של DKA בנוכחות ערכי גלוקוז נמוכים מ-200 מ"ג/ד"ל⁶ (Euglycemic DKA). האטיולוגיה האפשרית של Euglycemic DKA כוללת את הזרקה האינסולין הצמוד לבריכת דם לקטונים במצבי חמצת, ירידה בצריכה הקלורית, צריכת אלכוהול מוגזמת, מחלת כבד כרונית ומחלות אחסון של גליקוגן (Glycogen storage disorders). מצב של Euglycemic DKA תואר גם אצל נשים בהריון עם T1DM או סוכרת מאובחנת בהריון^{7,8}.

בשנים האחרונות דווח על Euglycemic DKA חמור בקרב אנשים עם סוכרת המטופלים במעכבי גלוקוז-נתרן 2 (SGLT2), אצל סוכרתיים מסוג 2 וגם אצל T1DM בשימוש במעכבי SGLT2 מחוץ להתוויה⁹. גורמי סיכון ל-Euglycemic DKA בקרב אוכלוסיית חולי הסוכרת המטופלים ע"י מעכבי SGLT2 הם: הפחתה או הפסקת טיפול באינסולין בעיקר בשל ירידה ברמות גלוקוז קשורה לשיפור באיזון גליקמי, מחלה חריפה (MI, CVA), מחלת חום מעל 39 מעלות), מצב אחרי ניתוח מג'ורי עם דרישה לצום ממושך סביב הניתוח, דיאטה דלת פחמימות ו/או שתית אלכוהול¹⁰. בשל קושי באבחון יש צורך בזיהוי או בשלילה מהירה של Euglycemic DKA ולכן רצוי לבצע בדיקת דם לנוכחות קטונים או בדיקת דם ל-pH או anion gap. בכדי להימנע מ-DKA רצוי להפסיק טיפול במעכבי SGLT2 3-5 ימים לפני ניתוח¹¹ (ראה נייד עמדה של המועצה הלאומית לסוכרת) ולחדש את הטיפול רק לאחר שהחולה החל לשתות ולאכול באופן מסודר. מומלץ

להפסיק טיפול במעכבי SGLT2 בזמן מחלה חריפה ובמצבי התייבשות. הזירות מוגברת נדרשת אצל מטופלים שומרי דיאטה דלת פחמימות. יש להימנע מירידת מינן אינסולין מוחלטת או משמעותית אצל חולי סוכרת מסוג 2 מטופלים באינסולין ובמעכבי SGLT2.

אפידמיולוגיה

DKA נצפה בשתי נסיבות עיקריות אצל ילדים ומתבגרים:

1. בעת האבחנה של T1DM בחולה חדש. שיעור ה-DKA בזמן האבחנה נע בין 13%-80% בארצות וכתנאים שונים^{11,12,13}. גורמי סיכון לשיעור DKA גבוה בעת האבחנה כוללים: גיל צעיר מחמש שנים, אבחון נדחה או מוטעה של מחלת הסוכרת, מצב סוציאקונומי נמוך, השתייכות למיעוט אתני, העדר ביטוח רפואי ושכיחות נמוכה של מחלת הסוכרת מסוג 1 בארץ מגדריו של החולה, הגורמת למודעות נמוכה למחלה ולתסמיניה ולאבחון מאוחר עקב כך. מנגד, המצאות בן משפחה מדרגה ראשונה החולה ב-T1DM או הורים משכילים מקטינים את הסיכון ל-DKA בזמן אבחנת הסוכרת. שכיחות DKA בעת אבחון המחלה גבוהה במיוחד בילדים צעירים מגיל שנתיים. הקשר ההפוך בין גילו של הילד ושכיחות ה-DKA נובע מאי זיהוי תסמיני הסוכרת בקרב קבוצת גיל זו על ידי ההורים והרופאים, הרס מהיר יותר של תאי ביטא וכן התפתחות מופחתת של מנגנוני הגנה פיזיולוגיים כנגד החמצת וההתייבשות בקרב תינוקות וילדים צעירים¹⁴. בישראל נמצאו לאחרינה הברדים כרוניים ומוכהקים בשכיחות ה-DKA בעת האבחנה בין ילדים יהודים וכוודאים באזור הנגב (33% לעומת 56%)¹⁵ ובין ילדים חילונים וחרדים ממרכז הארץ (42% לעומת 62%)¹⁶.
 2. T1DM ידוע. שיעור היארעות DKA הינו 1-12 ל-100 שנות חולה^{17,18}. בחולים אלו DKA מופיע עקב אי טיפול בלתי מודע או מכוון באינסולין או כתוצאה מהתנהלות לא הולמת בזמן מחלה חריפה. גורמי סיכון להופעת DKA בילדים חולי סוכרת ידועה כוללים: גיל מעל 13 שנים, בנות, מצב סוציאקונומי נמוך, העדר ביטוח רפואי, אי תפקוד של המשפחה, הפרעות פסיכיאטריות, דווח על טיפול במינן אינסולין גבוה, איוון ירוד של הסוכרת¹⁴. גורמים אלו מובילים לכך של-80% ממקרי ה-DKA באוכלוסייה אחראים רק 20% מהילדים הסוכרתיים¹⁹.
- אצל מבוגרים עם T1DM, היארעות DKA הינה 0-56 ל-1,000 שנות חולה. השכיחות נעה בין 0-128 ל-1,000 מטופלים והיא גבוהה יותר בנשים, אנשים לא לבנים וחולים מטופלים בזריקות אינסולין לעומת גברים, לבנים וחולים מטופלים במשאבות אינסולין²⁰.

טיפול

המלצות לטיפול ב-DKA בילדים נסמכות על נייר עמדה משותף לאיגודים האירופי והאמריקאי לאנדוקרינולוגית ילדים משנת 2004¹. לאחרינה הועלו מספר השגות לאור תוצאות מחקרים שפורסמו בעשור האחרון. נוזלים ומלחים: יש להשלים חוסרים בנוזלים ומלחים. כמות הנוזלים שנתנה לפני ההערכה הקלינית של הילד ותחילת הטיפול ב-DKA תובא בחישוב גרעון הנוזלים. תחילת השלמת הנוזלים תעשה על ידי מתן תמיסה איוזוטונית. קצב מתן תמיסה זו יעשה על פי הערכה קלינית של חומרת ההתייבשות. במקרים חמורים יש לתת בולוס של 10-20 סמ"ק/ג. כמות הנוזלים הדרושה לתיקון ההידרציה בדרך כלל אינה עולה על 1.5-2X2 מהתצרוכת היומית הרגילה ואותה יש לתת בעירוי באופן שווה לאחר מתן תמיסת הסליין. המשך תיקון הנוזלים יעשה באמצעות תמיסת סליין 0.45% עם תוספת גלוקוז כאשר רמות הגלוקוז בדם יורדות ל-250-300 מ"ג/ד"ל. יש לנטר את רמת האשלגן בסרום ולתת תוספת אשלגן (40 מא"ק/ל) עם תחילת הטיפול באינסולין. בהיפוקלמיה יש להוסיף אשלגן מיד עם תחילת הטיפול בנוזלים. כאשר החולה היפרקלמי יש לדחות מתן אשלגן עד למתן שתן. ככלל אין לטפל בביקרבונט בחולים עם DKA. יש לשקול עם זאת טיפול בביקרבונט בחולים עם חמצת קשה מאד ($pH < 6.9$) העלולה לפגוע בתפוקת הלב ופרפוזיה רקמתית ובחולים עם היפרקלמיה קשה. אין הוכחות ליעילות במתן שגרת של פוספט אך יש לנטר את רמות הפוספט בדם ולטפל בתמיסת אשלגן פוספט כאשר רמות הזרחן בדם יורדות. מחקר רב מרכזי גדול ומבוקר בארה"ב (מחקר FLUID), בדק את השפעת ריכוזים (תמיסת סודיום כלוריד 0.9% מול 0.45%) וקצבים שונים (24-48 שעות) של מתן נוזלים על סטטוס נירולוגי בעת הטיפול, הופעת בצקת מח ותחלואה נירולוגית קצרת או ארוכת טווח²¹. לא נמצא כל הבדל בין קצב הרהידרציה וריכוז המלחים בתמיסה שנתנה על תחלואה נירולוגית קצרת או ארוכת טווח²¹.

טיפול באינסולין: מתן תוך ורידי של אינסולין במינן נמוך של 0.1 יח/ק"ג/שעה הינו הדרך המקובלת לטיפול ב-DKA בילדים. רמות הגלוקוז מתוקנות לפני תיקון החמצת. מספר מחקרים רטרופוסקטיבים הראו לאחרינה כי למיננים קטנים יותר של אינסולין (0.05 יח/ק"ג/שעה) יש יעילות דומה למינן המקובל אך עם סיכון מופחת להיפוגליקמיות²²⁻²⁴.

פרוגנוזה

DKA הינה סיבה מובילה לתמותה בילדים עם T1DM. ההיארעות של בצקת מוחית כסיבוך ל-DKA נעה בין 0.5%-0.9% והיא מלווה בתמותה בשיעור של כ-21%-24% ותחלואה מסיבוכים נירולוגיים משמעותיים בשיעור של 15%-35%.^{26,25,14}

אפיוודה של DKA עלולה להוביל לפגיעה ארוכת טווח בתפקוד הקוגניטיבי כולל ירידה ב-IQ ואובדן מתמיד של זיכרון לטווח הקצר.

בצקת מח

גורמי סיכון להופעת בצקת מח כוללים: גיל צעיר, אבחון של סוכרת חדשה, חמצת קשה עם ערכים נמוכים של ביקרבונט ו-PCO₂, רמות נמוכות של נתרן בסרום, מתן נפחים גדולים של נוזלים כ-3-4 שעות ראשונות לטיפול, מתן ביקרבונט ומתן אינסולין בשעת הטיפול הראשונה. בצקת המח מופיעה לרוב כ-4-12 שעות מתחילת הטיפול ב-DKA, אולם סימנים לבצקת מח ניתן לראות בבדיקת MRI בשיעור משמעותי של חולים אף לפני תחילת הטיפול. כאבי ראש והאטה בקצב הלב (ירידה מתחת ל-70% מקצב הלב בעת הקבלה) הם סימני האזהרה השכיחים המבשרים את הופעת בצקת המח. מעקב צמוד הכולל הערכה נירולוגית תכופה יסייע ביהוי מוקדם של בצקת מח בחולי DKA. הטיפול בבצקת מח יכול להתבצע באמצעות מניטור או תמיסת סליין היפרטוני (3%). אינטובציה לצורך הבטחת דרכי אויר והנשמה נדרשת כאשר יש התדרדרות נירולוגית. מומלץ להימנע מהיפרוונטילציה.²⁷

מניעה

מחקרים באיטליה ובאוסטרליה הראו כי הגברת מודעות האוכלוסייה על ידי חלוקת עלונים בנגים, בתי ספר ומרפאות ילדים לתסמיני מחלת הסוכרת בילדים עשויים להקטין את אחוז הילדים עם DKA בעת האבחנה. מנגד מחקרים מורחבים אחרים שנערכו באוסטרליה ויילס לא הקטינו את שיעור ה-DKA בזמן האבחנה. ייתכן כי התמקדות בתסמין בודד, חזרה מחודשת של הילד להרטבת לילה או נקטוריה תסייע במיקוד תשומת לב ההורים לאפשרות קיומה של סוכרת. הענות לטיפול ושיפור השרות האמבולטורי הרב תחומי ימנעו את רוב אירועי DKA בקרב חולים מאובחנים.¹⁴

פרופ' אלי הרשקוביץ, מנהל מחלקת ילדים ד', המרכז הרפואי אוניברסיטאי סורוקה, באר שבע

צילה גרציה צ'צ'יק, RN, MHA, מנהלת מרפאות ילדים, המרכז הרפואי אוניברסיטאי סורוקה, באר שבע
ד"ר מריאנה ירון, המכון לאנדוקרינולוגיה, מטבוליזם ויתר לחץ דם, המרכז הרפואי תל אביב ו-DMC מרכז רפואי לטיפול בסוכרת

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL et al. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. Arch Dis Child 2004; 89: 188-194.
2. Dhataria K. Blood Ketones: Measurement, Interpretation, Limitations, and Utility in the Management of Diabetic Ketoacidosis. The review of diabetic studies 2017; 13: 217-225.
3. Wolfsdorf JI. The International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes guidelines for management of diabetic ketoacidosis: do the guidelines need to be modified? Pediatr Diabetes 2014; 15: 277-286.
4. Misra Shivani, Oliver Nick S. Diabetic ketoacidosis in adults. BMJ 2015; 351: h5660
5. Umpierrez GE, Smiley D Kitabchi AE. Narrative review: ketosis-prone type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 2006; 144: 350-7.
6. Modi A, Agrawal A, Morgan F. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Review. Current Diabetes Reviews 2017;13: 3.
7. M Maislos, I Harman-Bohem, S Weitzman. Diabetic ketoacidosis: a rare complication of gestational diabetes. Diabetes Care 1992; 15: 968-970.
8. Maria Grazia Dalfrà, Silvia Burlina, Giovanni Sartore & Annunziata Lapolla. Ketoacidosis in diabetic pregnancy. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine 2016; 29:17, 2889-2895.
9. U.S. Food and Drug Administration (FDA) safety review [12-4-2015] <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm475463.htm>
10. Burke KR, Schumacher CA, Harpe SE. SGLT2 Inhibitors: A Systematic Review of Diabetic Ketoacidosis and Related Risk Factors in the Primary Literature. Pharmacotherapy 2017; 37(2):187-194.
11. המועצה הלאומית לסוכרת: (8.10.2017) הנוחיות למעקב ומניעה של קטואצידוזיס במטופלים בסיכון
12. Jackson W, Hofman PL, Robinson EM, et al. The changing presentation of children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. Pediatr Diabetes 2001; 2: 154-9.
13. Onyiriuka AN, Ifebi E. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in children and adolescents: frequency and clinical

characteristics. *J Diabetes Metab Disord* 2013; 12: 47.

14. Jefferies CA, Nakhla M, Derraik JG, Gunn AJ, Daneman D, Cutfield WS. Preventing diabetic ketoacidosis. *Pediatr Clin North Am.* 2015; 62: 857-71.
15. Hilmi A, Pasternak Y, Friger M, Loewenthal N, Haim A, Hershkovitz E. Ethnic differences in glycemic control and diabetic ketoacidosis rate among children with diabetes mellitus type 1 in the Negev area. *Isr Med Assoc J.* 2013; 15:267-70.
16. Gruber N, Reichman B, Lerner-Geva L, Pinhas-Hamiel O. Increased risk of severe diabetic ketoacidosis among Jewish ultra-orthodox children. *Acta Diabetol.* 2015; 52: 365-71.
17. Cengiz E, Xing D, Wong JC, et al. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis among youth with type 1 diabetes in the T1DM Exchange clinic registry. *Pediatr Diabetes* 2013; 14(6):447–54.
18. Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA* 2002; 287(19):2511–8.
19. Dumont RH, Jacobson AM, Cole C, Hauser ST, Wolfsdorf JI, Willett JB, Milley JE, Wertlieb D. Psychosocial Predictors of Acute Complications of Diabetes in Youth. *Diabet Med.*1995; 12(7): 612-8.
20. Farsani SF, Brodovicz K, Soleymanlou N, et al. Incidence and prevalence of diabetic ketoacidosis (DKA) among adults with type 1 diabetes mellitus (T1D): a systematic literature review *BMJ Open* 2017; 7: e016587.
21. Kuppermann N, Ghetti S, Schunk JE et al. Clinical Trial of Fluid Infusion Rates for Pediatric Diabetic Ketoacidosis. *N Engl J Med* 2018; 378:2275-2287.
22. Puttha R, Cooke D, Subbarayan A et al. Low dose (0.05 units/kg/h) is comparable with standard dose (0.1 units/kg/h) intravenous insulin infusion for the initial treatment of diabetic ketoacidosis in children with type 1 diabetes-an observational study. *Pediatr Diabetes* 2010; 11: 12–17.
23. Al Hanshi S, Shann F. Insulin infused at al. 0.05 versus 0.1 units/kg/hr in children admitted to intensive care with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12: 137–140.
24. Kapellen T, Vogel C, Telleis D, Siekmeyer M, Kiess W. Treatment of diabetic ketoacidosis (DKA) with 2 different regimens regarding fluid substitution and insulin dosage (0.025 vs. 0.1 units/kg/h). *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012; 120: 273–276.
25. Cameron FJ, Scratch SE, Nadebaum C, et al. Neurological consequences of diabetic ketoacidosis at initial presentation of type 1 diabetes in a prospective cohort study of children. *Diabetes Care* 2014; 37(6): 1554–62.
26. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 2001; 344(4):264–9.
27. Watts W, Edge JA. How can cerebral edema during treatment of diabetic ketoacidosis be avoided? *Pediatric Diabetes* 2014; 15: 271–276.

חשוב לזכור - DKA: גורמים ודרכי מניעה

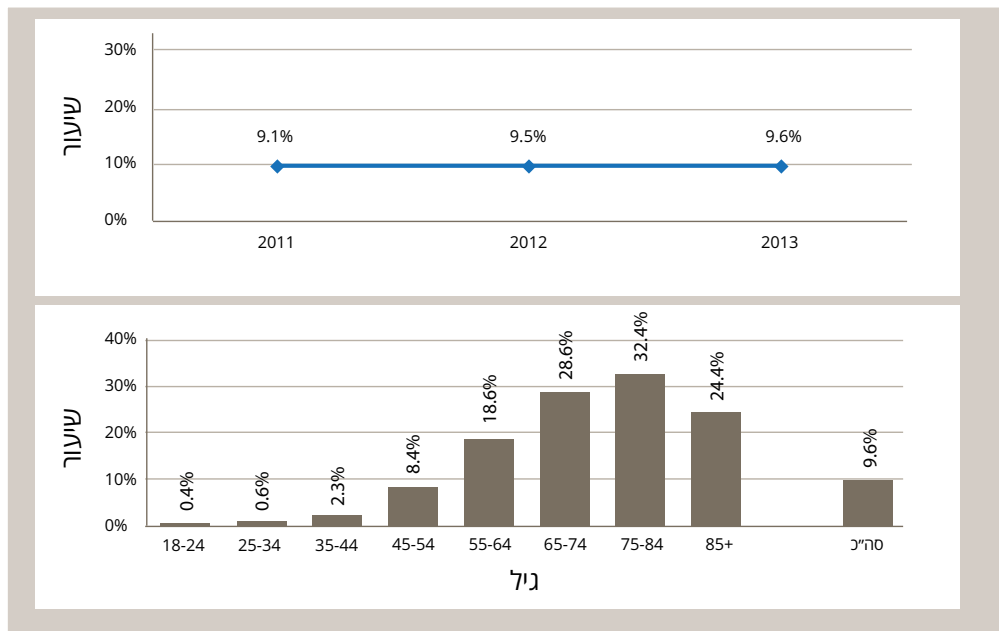
1. DKA נצפה בשתי נסיבות נפרדות: בעת האבחנה של חולה עם T1DM ובחולים עם סוכרת ידועה. במבוגרים, DKA אופייני לחולי סוכרת מסוג 1 ומופיע לעיתים גם בחולי סוכרת מסוג 2.
2. גיל צעיר מחמש שנים, אבחון נדחה או מוטעה של מחלת הסוכרת, מצב סוציאקונומי נמוך, השתייכות למיעוט אתני, העדר ביטוח רפואי ושכיחות נמוכה של מחלת הסוכרת מהווים גורמי סיכון להופעת DKA בעת האבחנה של סוכרת מסוג 1.
3. גורמי סיכון להופעת DKA בילדים חולי סוכרת ידועה כוללים: גיל מעל 13 שנים, בנות, מצב סוציאקונומי נמוך, העדר ביטוח רפואי, אי תפקוד של המשפחה, הפרעות פסיכיאטריות, דווח על טיפול במינון אינסולין גבוה ואיזון ירוד של הסוכרת.
4. DKA הינה סיבה מובילה לתמותה בילדים עם T1DM. ההיארעות של בצקת מוחית כסיבוך ל-DKA נעה בין 0.5%-0.9% והיא מלווה בתמותה בשיעור של כ-21%-24%.
5. הגברת מודעות האוכלוסייה לתסמיני מחלת הסוכרת בילדים על ידי עלונים בגנים, בתי ספר ומרפאות ילדים עשויה להקטין את אחוז הילדים עם DKA בעת האבחנה.
6. הענות לטיפול ושיפור השרות האמבולטורי הרב תחומי ימנעו את רוב אירועי DKA בקרב חולים ידועים. זיהומים, מחלות חריפות, טיפול שגוי באינסולין וגורמים פסיכולוגיים (הפרעות אכילה, פחד מהיפוגליקמיה, חרדה ודיכאון) הם גורמי סיכון להופעת DKA אצל מבוגרים חולי סוכרת מסוג 1.
7. הפחתה או הפסקת טיפול באינסולין, מחלה חריפה, צום ממושך או דיאטה דלת פחמימות קיצונית מהווים גורמי סיכון להופעת Euglycemic DKA בקרב אוכלוסיית סוכריים המטופלים ע"י מעכבי SGLT2. מדובר במצב נדיר, מסכן חיים אך קשה אבחנה. לכן רצוי לבצע בדיקת דם לנוכחות קטונים בכל חשד ולהפסיק טיפול במעכבי SGLT2 עד שלילת האבחנה.

האתגר של הזדקנות בריאה עם סוכרת בגיל השלישי

פרופ' חוליו וינשטיין, ד"ר מריאנה ירון, ד"ר עופרי מוסנזון, ד"ר טלי צוקרמן-יפה

ל פי נתוני משרד הבריאות והלשכה הישראלית לסטטיסטיקה, כ-200,000 איש, המהווים כרבע מהאוכלוסייה בישראל מעל גיל 65, לוקים בסוכרת. מספר זה אינו כולל קשישים סוכרתיים בלתי מאובחנים, אשר מספרם מוערך בעשרות אלפים. בהתאם לתכנית הלאומית למדדי איכות, בין השנים 2011-2013 אוכחזו כלוקים בסוכרת כ-28.6% מהאוכלוסייה בגילאים 65-74 ו-32.4% מהאוכלוסייה בגילאים 75-84:

גרף 1. הימצאות סוכרת בישראל



בגרף זה רואים את המגמה הברורה של עלייה מתמשכת בהימצאות של סוכרת בכלל הגילאים ובפרט בקרב קשישים. טיפול בסוכרת באוכלוסייה זו מהווה אתגר בשל השכיחות הגבוהה של סוכרת בגיל המבוגר אבל גם בגלל:

1) ההטרונגיות העצומה של האוכלוסייה הזו. חלק מהקשישים הם עצמאיים, מתגוררים בביתם עם בני משפחתם, מתפקדים היטב וחלקם אף עובדים לפרנסתם. בקצה השני של הקשת נמצאים קשישים תשושים, בודדים, המתגוררים במוסדות גריאטריים שונים ותלויים תלות מלאה, נפשית וגופנית, במטפלים בהם. בין שני הקצוות - מגוון רחב של אוכלוסיית קשישים עם יכולות שונות.

2) במרבית המחקרים הקליניים אשר נערכו בקרב חולי סוכרת, לא עלה גיל המשתתפים על 65 שנה. כתוצאה מכך,

יעילותן ובטיחותן של תרופות וטכנולוגיות חדשות לטיפול בסוכרת, כמו גם גישות טיפוליות חדשניות, לא נבדקו בקשישים באותה מידה כפי שנבדקו בקרב מבוגרים מתחת לגיל 65. רק בשנים האחרונות החלו להיערך, וגם להתפרסם, מחקרים בהם לא נקבע קריטריון להגבלת גיל המשתתפים, ולאחרונה אף פורסמו מחקרים הכוללים מספר לא מבוטל של משתתפים מעל גיל 75, ואף מחקרים ייעודיים לקבוצת גילאים זו.

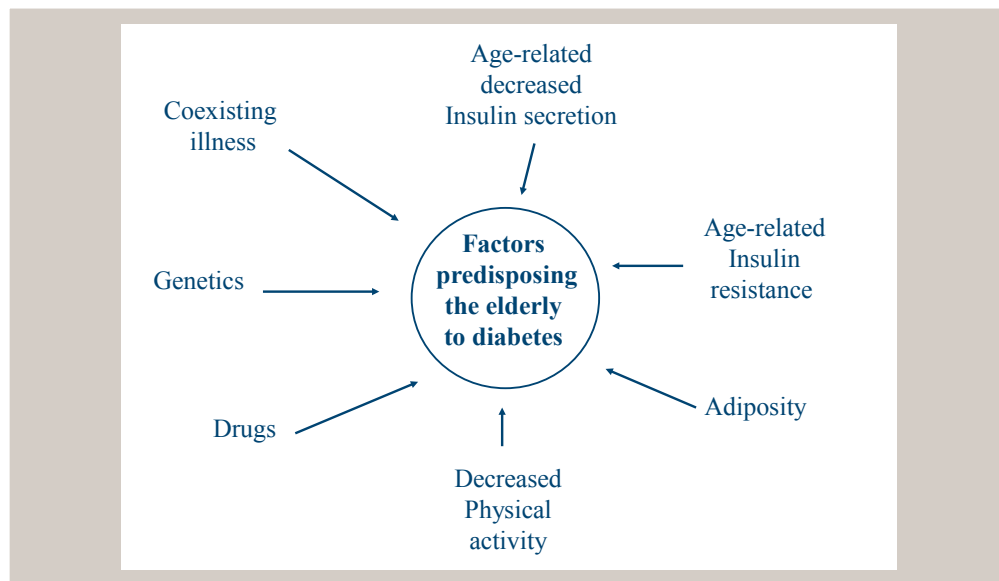
המסקנה כי "אם זה טוב לבני 40-50 אזי גם בני ה-70-90 יוכלו ליהנות", אינה בהכרח נכונה. פערי הגיל הגדולים מצביעים על שתי אוכלוסיות בעלות מאפיינים וצרכים שונים. בניגוד לאוכלוסייה היחסית צעירה ובריאה יותר, שנבדקה במחקרים קליניים פרוספקטיביים כפולי סמיות ואקראיים, בקרב הקשישים קיימת, בדרך כלל, תחלואה נלווית רבה יותר, כמו גם צורך בטיפול תרופתי כרוני נלווה נרחב. מחלות לב, כליה, מוח, דיכאון, עצירות ונפילות חוזרות, מהוות רק חלק מתחלואה נלווית זו. בנוסף, עם השנים, מפחיתה ירידה קוגניטיבית את היכולות לטיפול עצמי גם בקרב אלה שניהלו שנים רבות את הטיפול בסוכרת בעצמם וללא עזרה, בהצלחה רבה.

בפרק זה נתייחס למספר אספקטים ייחודיים לטיפול בסוכרת בגיל השלישי. בחלק "הצעה להערכה וחלוקה תפקודית של האדם המבוגר עם סוכרת לצורך קביעת יעדי האיוון ומתן המלצות לטיפול" יובאו ההמלצות הטיפוליות הנגזרות מתוך אספקטים אלו.

תופיזיולוגיה של סוכרת בגיל השלישי

סוכרת מסוג 2 היא מחלה אשר עלולה להתפרץ בכל גיל. אנו עדים בעשור האחרון לתהליך של "הצעת הסוכרת", המופיעה בשכיחות גוברת גם בקרב צעירים ואפילו בילדים, בעיקר עם עודף משקל או השמנת יתר. אולם, סוכרת מסוג 2 היא קודם כל מחלה של מבוגרים. תהליך אובדן תאי בטא, הן מבחינת מספרם והן מבחינת תפקודם, הוא חלק אינטגרלי מתהליך טבעי של ההזדקנות. על כן, אין זה מפתיע שסוכרת מסוג 2 מוגדרת כמחלה התלויה בגיל וככל שתוחלת החיים עולה, כך מספר חולי הסוכרת עולה. בנוסף, הזקנה מלווה בגורמי סיכון נוספים ללקות בסוכרת, כגון: עלייה בתנגודת לאינסולין, עלייה ברקמת השומן, ירידה בביצוע פעילות גופנית, נטילת תרופות דיאבטוגניות (כגון תרופות פסיכיאטריות שונות, חוסמי בטא, תיאזידים, סטטינים וסטרואידים), גורמים גנטיים מולדים, מחלות נלוות שונות ושינויים אפיגנטיים שנרכשו עם השנים.

תרשים 1. גורמי סיכון ללקות בסוכרת בזקנה

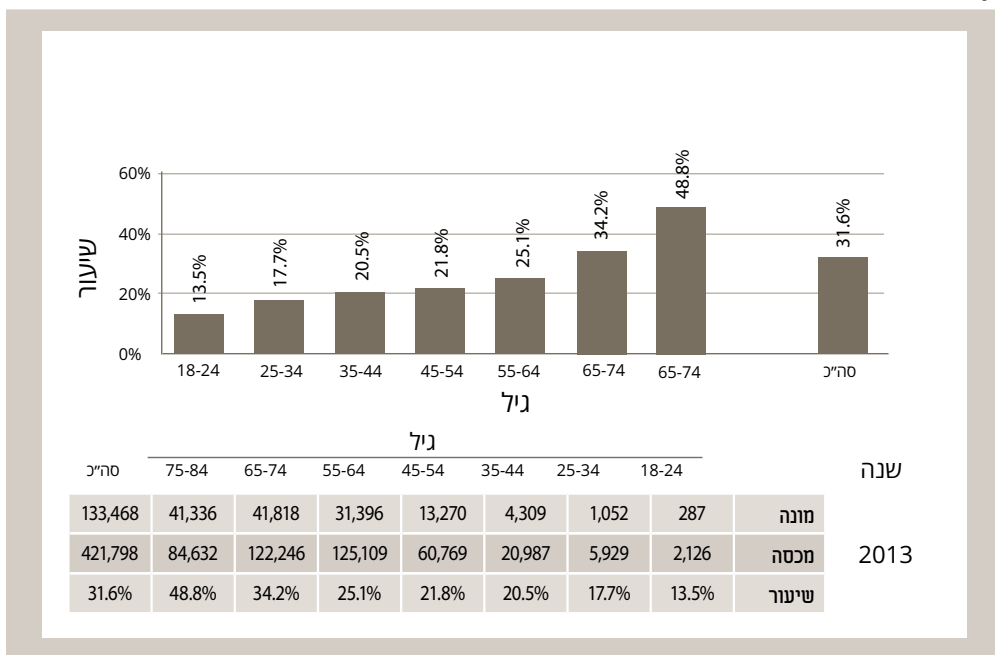


כמו בצעירים יותר, גם בקשישים, לרוב, המחלה הנה א-תסמינית והאבחון שלה נעשה באופן אקראי. מרבית האנשים הלוקים בסוכרת מסוג 2 אינם מודעים לכך, מאחר ואינם חשים כל תסמין. על רקע נתון זה, יש לתת את הדעת ולהתייחס דווקא למצבים בהם התפרצות הסוכרת מלווה בתסמינים נוספים. אלה הם המקרים היוצאים מן הכלל. למשל: סוכרת חדשה בקשיש המלווה בירידה במשקל עלולה להצביע על צורך בטיפול באינסולין – L.A.D.A. – או סוכרת מסוג 1. יחד עם זאת יש לקחת בחשבון גם אפשרויות נוספות שאינן נדירות כלל בקרב אוכלוסיית הקשישים: מחלה ממארת (באופן מיוחד בלבלב), דיכאון, זיהום כרוני או מחלה סיסטמית אחרת. מצבים אלו מחייבים אבחון מוקדם, טיפול התייחסות הולמים. לעיתים אנו נתקלים בסוכרת חדשה בקשיש המטופל בתרופות דיאבטוגניות, כגון סטרואידים ותרופות פסיכיאטריות שונות, העשויה להיעלם לחלוטין עם הפסקת הטיפול הדיאבטוגני.

התפקוד הכלייתי

על מנת להעריך את התפקוד הכלייתי, רצוי להעריך את ה-GFR באמצעות נוסחת MDRD. רמת הקריאטינין בדם משתנה בהתאם לגיל, מין, מסת שריר ותזונה. בקשישים, עם מסת שריר יחסית נמוכה, עלול להיווצר מצב בו ערך הקריאטינין תקין למרות תפקוד כלייתי ירוד ועל כן, הסתמכות על ערך הקריאטינין בלבד עלולה להטעות. כאמור, התפקוד הכלייתי הולך ומידרדר עם הגיל. על פי נתוני משה"ב, בשנת 2013, 48.8% מהאנשים הסוכרתיים מעל גיל 75 לקו בדרגה כלשהי של אי ספיקת כליות.

גרף 2. שיעור חולי סוכרת עם פגיעה כלייתית (גילאים 18-84)



היפוגליקמיה בגיל השלישי

היפוגליקמיה בקרב קשישים סוכרתיים, גם בקרב הלוקים בסוכרת מסוג 2, מהווה בעיה בריאותית אשר שכיחותה והיארעותה אינן מוערכות כראוי (Underestimated) וכרוכה בתחלואה ובפניות לשירותי רפואה רחופה. היפוגליקמיה חמורה נמצאה כסיבת הפניה בכ-25% מהאשפוזים הרחופים בקרב קשישים. קשישים עלולים להיות פגיעים יותר להיפוגליקמיה בהשוואה לצעירים, כלומר, להימצא בסיכון גבוה יותר להפיכת אירוע של היפוגליקמיה קל לאירוע של היפוגליקמיה חמור המצריך עזרת אחר. הסיבות לכך מרובות: (1) פינוי האינסולין מופרע

ואיטי יותר בקרב קשישים; 2) מערכת ההורמונים ה-Counter-Regulatory ובמיוחד התגובה של הגלוקגון האחראי לייצור ושחרור גלוקוז בכבד, משובשת ואיטית יותר בקרב קשישים, גם בקרב הסוכרתיים וגם בקרב אלה שאינם סוכרתיים; התחלת הפרשת גלוקגון ואפינפריין כתגובה להיפוגליקמיה מתחילה בצעירים כבר בערכים של גלוקוז בדם סביב 60 מ"ג/ד"ל ואילו בקשישים מאוחר יותר, ב-50 מ"ג/ד"ל. הפרש זה גורם לעיכוב בהופעת התסמינים המבשרים על היפוגליקמיה בקרב קשישים. על כן, הסף הגליקמי בו מתחילים להתפתח תסמיני ההיפוגליקמיה, יורד עם הגיל. 3) השכיחות של ליקויים קוגניטיביים עולה עם הגיל ואנשים עם סוכרת הם בסיכון גבוה יותר לליקויים קוגניטיביים. ליקויים קוגניטיביים עלולים לשבש את היכולת של האדם המבוגר עם סוכרת להתמודד עם אירוע של היפוגליקמיה ולעלות את הסיכוי שאירוע קל יהפוך לחמור.

התרופות ההיפוגליקמיות העיקריות העולות לגורם להיפוגליקמיה הן אינסולין אקסוגני ותרופות הגורמות להפרשה אנדוגנית של אינסולין, סולפונילאוריאה וגלינידים.

לכל סוגי האינסולין קיים פוטנציאל היפוגליקמי אולם האנאלוגים החדשים, הן המהירים (הומלוג, נובוראפיד ואפידרה) והן הבזאליים (לנטוס, לכמיר, טו'או וטרגלודק), גורמים לפחות אירועי היפוגליקמיה, בהשוואה לאינסולין Regular ו-NPH ועל כן, מומלץ להעדיף אותם עבור קשישים החייבים לקבל אינסולין.

החשש מפני היפוגליקמיה אינו מהווה טיעון לאי-מתן טיפול באינסולין עבור קשיש הזקוק לו. יחד עם זאת, שיקולי בחירת המועמד לטיפול זה, חייבים לכלול וידוא של הבנת הטיפול והסיכון הכרוך בו, יכולת ניהול הטיפול, יכולת מנואלית להזריק עצמית ולניטור גלוקוז ביתי, יכולת זיהוי ומניעת היפוגליקמיה ויכולת טיפול בה.

על מנת להימנע מהיפוגליקמיה בקשישים מומלץ: לאתר את הקשישים עם גורמי סיכון; להימנע (עד כמה שהדבר ניתן) מטיפול בסולפונילאוריאה, במיוחד אלה ארוכי הטווח כגון גלובן/גליבטיק; להתחשב בפעולת הגומלין של תרופות נלוות נוספות; לשקול טיפול תרופתי אנטי היפרגליקמי שאינו גורם להיפוגליקמיה; ולחנך את החולים, בני משפחותיהם והצוות המטפל, בהקשר לאפשרות של היפוגליקמיה והדרכים למניעה ולטיפול בה.

לסיכום

סוכרת בגיל השלישי מהווה אתגר הן בשל השכיחות הגבוהה שלה והן בשל התחלואה הנלוות, הטרורגיות האוכלוסייה והעלייה בשכיחות של מגבלות תפקודיות וקוגניטיביות. בפרק זה הובאו חלק מהאספקטים הייחודיים לקבוצת גיל זו. בפרק הבא – "הצעה להערכה וחלוקה תפקודית של האדם המבוגר עם סוכרת לצורך קביעת יעדי האיוון ומתן המלצות לטיפול" יובאו ההמלצות הטיפוליות הנגזרות מתוך אספקטים אלה.

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

ד"ר מריאנה ירון, המכון לאנדוקריןולוגיה, מטבוליזם ויתר לחץ דם, המרכז הרפואי תל אביב ו-DMC
 ד"ר עופרי מוסנזון, מנהלת המרכז למחקר קליני בסוכרת, היחידה לסוכרת, האנף הפנימי, בית החולים האוניברסיטאי הדסה עין כרם והפקולטה לרפואה האוניברסיטה העברית, ירושלים
 ד"ר טלי צוקרמן-יפה, המרכז לטיפול וחקר סוכרת בגיל המבוגר, המכון האנדוקריני, מכון גרטנר לחקר אפידמיולוגיה ומדיניות בריאות, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר, מכון הרצג לחקר הדיקנה, החוג לאפידמיולוגיה, בית הספר לרפואה על שם סאקל, אוניברסיטת תל-אביב

.....{רשימה ביבליוגרפית}.....

1. Standards of Medical Care in Diabetes – 2012. American Diabetes Association. Diabetes Care. Volume Supplement January 2012.53-554.
2. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Diabetes Care. 2009 Jan;32(1):193-203
3. Cryer PE. Hypoglycemia in Diabetes: Pathophysiology, Prevalence and Prevention. Alexandria, VA: American Diabetes Association, 2009.
4. Hypoglycemia in Clinical Diabetes. Second Edition. Edited by Brian M. Frier & Miles Fisher, 2007. John Wiley & Sons, Ltd.
5. Diabetes in Old Age. Edited by Alan J. Sinclair. Third Edition, 2009 John Wiley & Sons, Ltd. Chapter 21; Hypoglycemia, V. McAulay & B. M. Frier, 287-310.
6. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. N Engl J Med. 2011 Nov 24;365(21):2002-12.

7. Levy CJ, Kinsley BT, Bajaj M and Simonson DC (1988). Effect of glycemic control on glucose counter-regulation during hypoglycemia in NIDDM. *Diabetes Care*, 21, 1330-8.
8. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, and Griffin MR (1977). Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch Intern Med*. 157, 1681-6.
9. Frier BM (1992) Hypoglycemia-how much harm? *Hospital Update*, 18, 876-84.
10. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, Ellis JD, Donnan PT, Durrant R, et al. for the DARTS/MEMO Collaboration (2005). Frequency and predictors of hypoglycemia in type 1 and insulin-treated type2 diabetes: a population-based study. *Diabet Med* 22, 749-55.
11. UK Hypoglycemia Study Group (2007). Risk of hypoglycemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*, 50, 1140-7.
12. Hypoglycemia in elderly diabetic patients. *V Lassmann-Vague. Diabetes Metab*, 2005; 31: S53-s57
13. תכנית מדדי איכות - משרד הבריאות 2010
14. Diabetes in Older Adults: A Consensus Report
M. Sue Kirkman, Vanessa Jones Briscoe, Nathaniel Clark, Hermes Florez, Linda B. Haas, Jeffrey B. Halter, Elbert S.Huang, Mary T. Korytkowski, Medha N. Munshi, Peggy Soule Odegard,PharmD, Richard E. Pratley, and Carrie S. Swift.
Journal of American Geriatrics Society 2012.(2012 by the American Diabetes Association and the American Geriatrics Society).
15. IDF Global Guideline for Managing Older People with Type 2 Diabetes
Alan Sinclair,Trisha Dunning and Stephen Colagiuri
International Diabetes Federation, 2013. www.idf.org
16. Leiter LA, Teoh H, Braunwald E, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in older participants in the SAVOR-TIMI 53 trial. *Diabetes care* 2015;38(6):1145-53. doi: 10.2337/dc14-2868 [published Online First: 2015/03/12]
17. Hsieh CJ, Shen FC. The durability of sitagliptin in elderly patients with type 2 diabetes. *Clin Interv Aging* 2014;9:1905-11. doi: 10.2147/CIA.S72396 [published Online First: 2014/11/26]
18. Bethel MA, Engel SS, Green JB, et al. Assessing the Safety of Sitagliptin in Older Participants in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS). *Diabetes care* 2017;40(4):494-501. doi: 10.2337/dc16-1135 [published Online First: 2017/01/07]
19. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018 doi: 10.1001/jama.2018.18269 [published Online First: 2018/11/13]
20. Hartley P, Shentu Y, Betz-Schiff P, et al. Efficacy and Tolerability of Sitagliptin Compared with Glimepiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control: A Randomized, Double-Blind, Non-Inferiority Trial. *Drugs Aging* 2015;32(6):469-76. doi: 10.1007/s40266-015-0271-z [published Online First: 2015/03/25]
21. Orkaby AR, Cho K, Cormack J, et al. Metformin vs sulfonylurea use and risk of dementia in US veterans aged >=65 years with diabetes. *Neurology* 2017;89(18):1877-85. doi: 10.1212/WNL.0000000000004586 [published Online First: 2017/09/29]
22. Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2017;60(9):1620-29. doi: 10.1007/s00125-017-4337-9 [published Online First: 2017/08/05]
23. Overbeek JA, Heintjes EM, Prieto-Alhambra D, et al. Type 2 Diabetes Mellitus Treatment Patterns Across Europe: A Population-based Multi-database Study. *Clin Ther* 2017;39(4):759-70. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.02.008 [published Online First: 2017/03/28]
24. Feher M, Vega-Hernandez G, Mocevic E, et al. Effectiveness of Liraglutide and Lixisenatide in the Treatment of Type 2 Diabetes: Real-World Evidence from The Health Improvement Network (THIN) Database in the United Kingdom. *Diabetes Ther* 2017;8(2):417-31. doi: 10.1007/s13300-017-0241-z [published Online First: 2017/03/11]
25. Garvey WT, Mechanick JL, Brett EM, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY COMPREHENSIVE CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR MEDICAL CARE OF PATIENTS WITH OBESITY EXECUTIVE SUMMARY Complete Guidelines available at <https://www.aace.com/publications/guidelines>. *Endocr Pract* 2016;22(7):842-84. doi: 10.4158/EP161356.ESGL [published Online First: 2016/07/30]
26. Gilbert MP, Bain SC, Franek E, et al. Effect of Liraglutide on Cardiovascular Outcomes in Elderly Patients: A Post Hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med* 2018 doi: 10.7326/M18-1569 [published Online First: 2018/12/07]
27. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377(13):1228-39. doi: 10.1056/NEJMoa1612917 [published Online First: 2017/09/15]
28. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015;373(23):2247-57. doi: 10.1056/NEJMoa1509225 [published Online First: 2015/12/03]
29. Goda M, Yamakura T, Sasaki K, et al. Safety and efficacy of canagliflozin in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a 1-year post-marketing surveillance in Japan. *Curr Med Res Opin* 2017;1-9. doi: 10.1080/03007995.2017.1392293 [published Online First: 2017/10/14]
30. Kambara T, Shibata R, Osanai H, et al. Use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in older patients with type 2 diabetes mellitus. *Geriatr Gerontol Int* 2017 doi: 10.1111/ggi.13149 [published Online First: 2017/09/02]
31. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2018 doi: 10.1056/NEJMoa1812389 [published Online First: 2018/11/13]
32. Investigators OT, Gerstein HC, Bosch J, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367(4):319-28. doi: 10.1056/NEJMoa1203858

33. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377(8):723-32. doi: 10.1056/NEJMoa1615692 [published Online First: 2017/06/13]
34. Yale JF, Aroda VR, Charbonnel B, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia risk with insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL: A patient-level meta-analysis examining older and younger adults with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2018 doi: 10.1016/j.diabet.2018.10.002 [published Online First: 2018/10/27]
35. Ritzel R, Harris SB, Baron H, et al. A Randomized Controlled Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Glargine 300 Units/mL Versus 100 Units/mL in Older People With Type 2 Diabetes: Results From the SENIOR Study. *Diabetes care* 2018;41(8):1672-80. doi: 10.2337/dc18-0168 [published Online First: 2018/06/14]
36. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. 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;366(9493):1279-89. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67528-9 [published Online First: 2005/10/11]
37. Group NS, Holman RR, Haffner SM, et al. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;362(16):1463-76. doi: 10.1056/NEJMoa1001122 [published Online First: 2010/03/17]
38. Control G, Turnbull FM, Abraira C, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52(11):2288-98. doi: 10.1007/s00125-009-1470-0

חשוב לזכור - האתגר של הזדקנות בריאה עם סוכרת-סוכרת בגיל השלישי

1. קרוב לשליש מהאוכלוסייה מעל גיל 65 לוקה בסוכרת.
2. גורמי הסיכון לפתח סוכרת בגיל השלישי הם רבים, ביניהם: עלייה בתנגודת לאינסולין, ירידה ביכולת ייצור, ירידה במסת השריר על חשבון רקמת שומן, ירידה בביצוע פעילות גופנית, נטילת תרופות דיאבטוגניות ועוד.
3. לאור ההטרונגיות הרבה ביכולת התפקודית והגופנית הקיימת בקרב אוכלוסייה זו, עלינו להגדיר ולאבחן יכולת זו ולהעניק טיפול בהתאם.
4. היפוגליקמיה שכיחה ומסוכנת יותר בקרב קשישים בהשוואה לצעירים.
5. התפקוד הכלייתי נוטה להידרדר כפונקציה של גיל, ועל כן, בבואנו לטפל באוכלוסייה זו, עלינו להיות מודעים וערים לעובדה זו.

האתגר של הזדקנות בריאה עם סוכרת

הצעה להערכה וחלוקה תפקודית של האדם המבוגר עם סוכרת לצורך קביעת יעדי האיזון ומתן המלצות לטיפול

ד"ר טלי צוקרמן-יפה, ד"ר מיכל עצמון, ד"ר עופרי מוסנזון, פרופ' חוליו וינשטיין, פרופ' דוד טנה, ד"ר לאה אהרוני, פרופ' איתמר רז

ש כוחות מחלת הסוכרת גבוהה באוכלוסייה המבוגרת. בארה"ב דווח כי 25%-33% מהאוכלוסייה מעל גיל 65 סובלים מסוכרת¹. בישראל, על פי דוח ממדי האיכות 2012-2014 מדובר על שכיחות של 28% בגילאי 65-74 ו-32% בגילאי 75-84. מחקרים מהשנים האחרונות מצביעים על כך שמחלת הסוכרת היא מחלה המאיצה תהליכים של הזדקנות². לאדם עם סוכרת סיכוי של פי 2 לפתח דמנציה, לחוות התדרדרות קוגניטיבית מואצת³⁻⁶ ולפתח פגיעה ביכולות של למידה, זיכרון וחשיבה. כמו כן, לאדם עם סוכרת יש סיכון מוגבר לירידה במסת השריר⁷ למוגבלות תפקודית, תלות באחר ותשישות (מצב פיסי ירוד בו מחלה קלה יכולה לגרום לפגיעה תפקודית משמעותית)⁸⁻¹⁰. מטרת הטיפול בסוכרת הינה מניעת הסיכויים לטווח הארוך של המחלה. שימור כוח השריר, שיווי המשקל, יכולות החשיבה, הלמידה והזיכרון כמו גם מניעת דמנציה ותשישות הופכות להיות המטרות החשובות בטיפול בסוכרת. שימור תפקודים אלו הינה מטרה מרכזית בשמירה על יכולתו של האדם הסוכרתי המבוגר להיות תפקודי, עצמאי ובעל איכות חיים טובה.

אספקט נוסף המדגיש את החשיבות בניטור המצב הקוגניטיבי של החולה הסוכרתי הינו הקשר בין קוגניציה והיענות לטיפול^{11,12}. יכולת טיפול עצמי מהווה אבן יסוד בטיפול בסוכרת ובעלת חשיבות עליונה באיזון ומניעת סיכויים¹³. ההמלצות לטיפול עצמי בסוכרת הן מורכבות וכוללות דרישות בתחום המעקב הרפואי, נטילת תרופות, שמירה על תזונה מאוזנת, ביצוע פעילות גופנית, סדר יום ועוד. תוספת של הערכה קוגניטיבית ופיזית של המטופל תאפשר בניית תכנית טיפולית המותאמת למצבו התפקודי של האדם המבוגר עם סוכרת.

דמנציה היא, על-פי רוב, תוצאה של תהליכים רב-סיבתיים ארוכי טווח. חולי סוכרת נמצאים בסיכון מוגבר לדעיכה קוגניטיבית מואצת¹⁴. המנגנונים העומדים בבסיס הדבר הינם מורכבים ורב-סיבתיים וכוללים גורמים וסקולריים, התנהגותיים, מטבוליים, ניווניים וגנטיים. במחקר עוקבה רחב-היקף בקרב חולים סוכרתיים מסוג II בקרב חברי מכבי שירדתי בריאות נמצא כי מגמות לאורך זמן בערכי המוגלובין מסוכרר (trajectories) מנבאות את רמת התפקוד הקוגניטיבי וכי קיימת מודולציה של הקשר בנוכחות הגנוטיפ APOE (אשר קשור בסיכון מוגבר למחלת האלצהיימר) והגנוטיפ של הפטוגלובין¹⁵⁻¹⁷. במחקר עוקבה בישראל בקרב חולים עם מחלה טרשתית (מחלת לב כלילית) עם גורמי סיכון וסקולריים עולה כי ציון גבוה יותר בממד לבריאות כלי הדם אשר מכמת שמירה טובה יותר על מצבי בריאות ואורחות חיים בריאים, קשור להתדרדרות מתונה יותר בתפקוד הקוגניטיבי כעבור שני עשורים. כמו כן עולה כי הימצאות תנגודת לאינסולין (עפ"י מדד HOMA) קשורה ברעיה קוגניטיבית מואצת וכי התפקודיים הקוגניטיביים הינם לקויים יותר בקרב אילו עם שבריריות או קדם שבריריות¹⁸⁻²⁰.

קיים בסיס מידע רב יחסית לגבי מניעה ראשונית של שבץ המוח ומניעה באנשים עם מחלת כלי דם מוחיים תת-קלינית²¹⁻²². מחקרי התערבות למניעה של רעיה קוגניטיבית מואצת ודמנציה הינם ככלל מעטים וברובם קטנים. מחקר קליני התערבותי פורץ דרך הייתה מחקר FINGER (Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability). במחקר זה הוקצו 1,260 גברים ונשים בני 60-77 שנה בסיכון מוגבר ללקות קוגניטיבית

לקבוצת ביקורת ולקבוצת טיפול אשר כללה טיפול אינטנסיבי רב-תחומי אשר שילב הדרכה תזונתית, אימון קוגניטיבי ופעילות פיזית (אימוני כוח, פעילות אירובית ושיווי משקל) ותחלואת הלב וכלי הדם נוטרה ואוונזה בקפידה. נמצא כי התערבות אינטנסיבית רב-תחומית הביאה לשימור או שיפור בתפקודים קוגניטיביים²³. לא נמצאו הבדלים ביעילות ההתערבות עפ"י מאפייני הנכללים וההתערבות נמצאה כיעילה אף בנכללים עם מועדות גנטית לדמנציה בשל הימצאות APOE4²⁴⁻²⁵. יתר על-כן, ההתערבות אף הביאה להפחתה בהתפתחות תחלואה כרונית חדשה²⁶. התערבות רב-תחומית על פי עקרונות דומים נבדקת כעת בשורה של מחקרים (<http://www.fingers.com>).

מספר גופים מקצועיים^{27,1} יצאו בשנים האחרונות בהנחיות ספציפיות לטיפול בסוכרת בגיל המבוגר. בהנחיות אלו מדגישים כי הערכה קוגניטיבית ופיזית רוטינית (לצרכי סינון וניטור) בגיל המבוגר צריכה להיות חלק מהמעקב השגרתי אחר האדם המבוגר עם סוכרת. המלצות אלו, בנוסף לשכיחות הגבוהה של המבוגרים עם סוכרת, מחזקות את חשיבות קידום ההערכה התפקודית (הקוגניטיבית והפיזית) הראשונית בקרב כל חולי הסוכרת מעל גיל 70. במהלך השנים 2018-2019 נערכו מספר מפגשים עם נציגים של המועצה הלאומית לסוכרת, המועצה הלאומית לגריאטריה, איגוד הנירולוגים, איגוד רופאי המשפחה והמועצה לקידום בריאות בהנחייתם של פרופ' איתמר רוז, פרופ' חוליו וינשטיין וד"ר עופרי מוסנזון. המסמך הנ"ל הינו תולדה ותוצר של המפגשים ויהווה את הבסיס מטעם גופים אלו לקווים מנחים לטיפול בסוכרת בגיל המבוגר. להלן יפורטו הנחיות כיצד למטב את הטיפול באדם המבוגר עם סוכרת תוך התחשבות ברמת הסיכון לירידה תפקודית.

הצעה לסיווג אנשים מבוגרים עם סוכרת על פי רמת הסיכון לירידה תפקודית

סכמת הטיפול באדם המבוגר עם סוכרת תקבע על פי מצבו התפקודי ולא על פי גילו הכרונולוגי. חלוקה לרמת סיכון לירידה תפקודית תהווה בסיס ל:

1. קביעת יעדי איון סוכר, לחץ דם וליפידים וקווים מנחים לסוג הטיפול התרופתי.
 2. שלילה של סיבות משניות לירידה תפקודית.
 3. הפנייה להתערבות לשימור ושיפור המצב התפקודי.
- רמת הסיכון לירידה תפקודית תקבע על פי הכרות הצוות המטפל עם האדם המבוגר עם סוכרת ותכלול, בין היתר, היסטוריה של נפילות חוזרות. בנוסף, ניתן להשתמש במבדקים המפורטים מטה. מבדקים אלו יועברו ע"י אנשי צוות רפואי שהוכשרו לכך (צוות סיעודי, פיזיותרפיסטים, עו"ס, תזונאים, מחנכי סוכרת ועוד).

מבדקים קוגניטיביים

(MOCA) Montreal Cognitive Assessment

MOCA הינו מבחן לסינון קוגניטיבי המעריך זיכרון לטווח קצר, יכולות הבנה ויזואלית, קשב, ריכוז ושפה. זהו מבחן שנמצא בשימוש נרחב הן במחקר והן בקליניקה. ממחקרי תיקוף שבוצעו נמצא כי ציון מתחת ל-20 מעלה חשד גבוה לליקויים קוגניטיביים חמורים. ציון מעל 26 מוגדר כתקין. משך המבחן כ-10 דקות (ראה תמונה 1).

(DSS) Digit Symbol Substitution

DSS הינו מבחן קוגניטיבי הבודק מהירות חזותית, מוטוריקה, קואורדינציה, יכולות למידה, קשב, ריכוז וזיכרון לטווח הקצר. מבחן זה אינו יכול להוות כלי סינון אך מצוין ככלי למעקב תקופתי. משך המבחן כ-2 דקות (ראה תמונה 2).

מבדקים פיזיים

(TUG) Timed Up & Go

TUG הינו מבחן הבודק את רוב המיומנויות הנדרשות לניידות. הניקוד הוא מספר השניות הנדרש על מנת להשלים משימה של קימה מכיסא, הליכה למרחק של 3 מטר, סיבוב במקום וחזרה לשיבה. המבחן מסווג לפי סיכון לנפילות ולהליכה עצמאית. ציון של מעל 13 שניות מעיד על עליה בסיכון לנפילות. משך המבחן כ-3 דקות.

תמונה 1. דוגמא למבחן קוגניטיבי (MoCA)

הערכה קוגניטיבית מונטריאל - MoCA
Montreal Cognitive Assessment - MoCA

שם: _____ ת. לידה: _____
השכלה: _____ תאריך: _____
מין: _____

ניקוד	צירי שעון (אחת עשרה ועשרה) (3 נקודות)	העתק קוביה	תפיסה מרחבית / אקסוקיטיבי
___/5	[] מחוגים [] מספרים [] היקף	[]	[]
	שיום		
___/3			
[]	[]	[]	[]
	זיכרון		
ללא ניקוד	הקרא רשימת מילים. הנבדק חייב לחזור עליהם. עשה 2 נסיונות. בדוק היכרות לאחר כחמש דקות.		
	קשב		
___/2	הקרא רשימה של ספרות (סיפורונים)		
	הנבדק יחזור על הספרות לפי סדר ההקרא מהתחלה לסוף [2 1 8 5 4] [] הנבדק יחזור על הספרות מהסוף להתחלה [7 4 2] []		
___/1	הקרא רשימת אותיות. על הנבדק להקיש עם היד בכל פעם שתופיע האות א. אין נקודות אם יש 2 שגיאות או יותר. [] ו ב א ג מ נ א י כ ל ב א ו א כ ד ה א א א י א מ ס ו א א ב		
___/3	65 []	72 []	79 [] 86 [] 93 []
	7 החסרה סדרתית של 100 מתחילים מ-100 93 או 4 או 5 חשיבות נמוכה 2, 86 או 2 או 3 חשיבות נמוכה 1, 72 או 6 נקי. אם חשיבות נמוכה.		
___/2	שפה		
	על הנבדק לחזור על המשפטים הבאים: אני רק יודע שמשנה הוא זה שעוזר היום החמור החתאב תמיד מתחת לספה כאשר כלבים היו בחדר		
___/1	שטוף/ על הנבדק לומר מילים רבות ככל שיוכל במשך דקה אחת שמתחילת באת ב [] (עוד קריאה או 11 מילים נוסף)		
___/2	הפשטה		
	מה משטוף לצמד המילים? לראש - בנות, תפוח = פירות [] רכבת - אופניים [] שעון - סרגל []		
___/5	זיכרון מושהה		
	חייב לזכור במילים ללא רמז [] אדם [] מקדש [] פנים []		
	רמז קטגורי [] רמז רב ברירה []		
___/6	התמצאות		
	[] תאריך (יום) [] חודש [] שנה [] יום בשבוע [] מקום [] עיר []		
___/30	סה"כ		
	הקף 1 נקודה אם יש 12 שעות ללמוד או פחות		

© Z.Nosredine MD Version November 7, 2004
Translated to Hebrew by J. Heink, June 2006; modified 2008
www.mocatest.org

MWT 10-Meter walk test

MWT 10 הינו מבחן הבודק מהירות הליכה למרחק של 10 מטר. מסלול של 10 מטרים מסומן על הריצפה וכיסא ממוקם שני מטרים מעבר לקו סיום המסלול. הנבדק מתחיל שני מטרים לפני תחילת המסלול והולך 14 מטרים (שני מטרים להאצה בהתחלה ושני מטרים להאטה בסוף). הניקוד שהושג נקבע לפי הזמן שחלף במהלך ההליכה לאורך ה-10 מטרים האמצעיים. נמצא כי מהירות הליכה נמוכה מנבאת סיכון לנפילות באוכלוסיית המבוגרים ומהווה גורם סיכון לנכות, ליקוי קוגניטיבי, ו/או תמותה. מהירות הליכה מעל 1.2 מטר לשנייה מעידה על יכולת תפקודית טובה אך תוצאה מתחת ל-0.4 מטר לשנייה מעידה על קושי משמעותי בעצמאות. מבחן ה-10 מטר הינו פשוט, קל ומהיר לביצוע ותוצאותיו יכולות לספק מידע רב וחשוב לגבי הנבדק. משך המבחן כ-2 דקות.

Digit Symbol—Coding



Sample Items

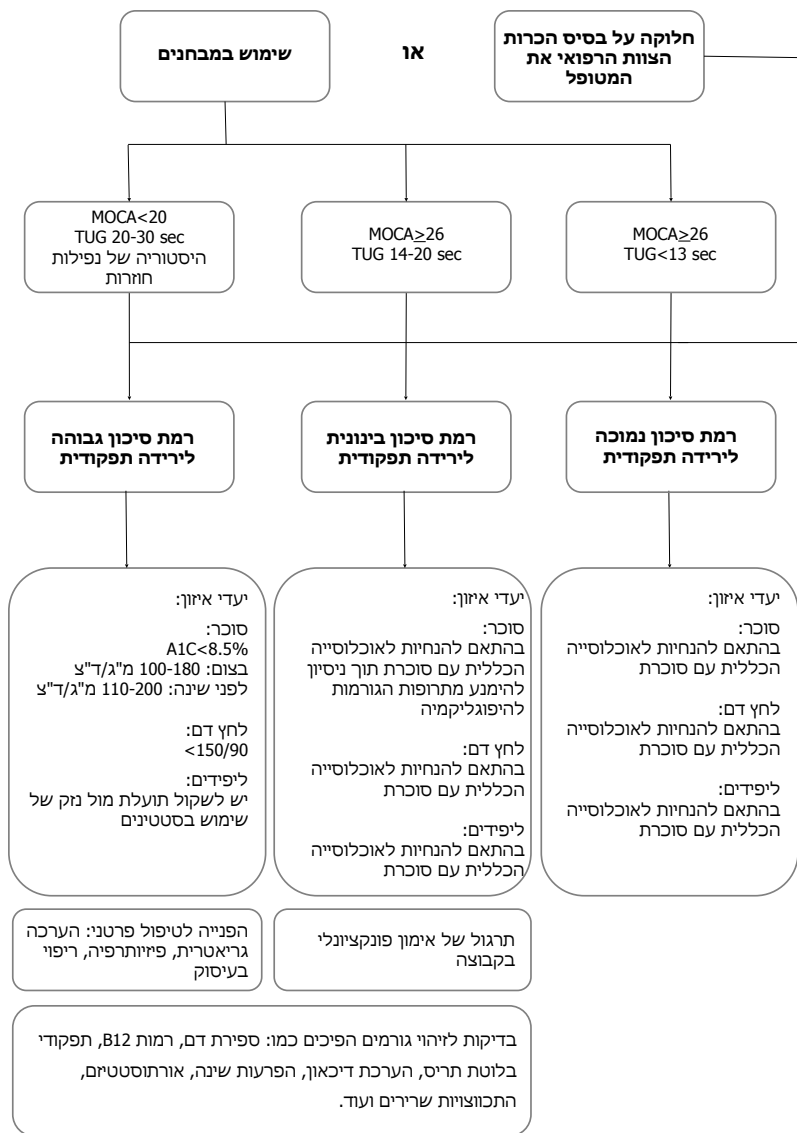
2	1	3	7	2	4	8	2	1	3	2	1	4	2	3	5	2	3	1	4
5	6	3	1	4	1	5	4	2	7	6	3	5	7	2	8	5	4	6	3
7	2	8	1	9	5	8	4	7	3	6	2	5	1	9	2	8	3	7	4
6	5	9	4	8	3	7	2	6	1	5	4	6	3	7	9	2	8	1	7
9	4	6	8	5	9	7	1	8	5	2	9	4	8	6	3	7	9	8	6
2	7	3	6	5	1	9	8	4	5	7	3	1	4	8	7	9	1	4	5
7	1	8	2	9	3	6	7	2	8	5	2	3	1	4	8	4	2	7	6

Wickler Adult Intelligence Scale - Third Edition, Copyright © 1997 by The Psychological Corporation, a Harcourt Assessment & Research Assessment Company. Adapted and reproduced by permission. All rights reserved. "Wickler Adult Intelligence Scale" and "WAIS" are trademarks of The Psychological Corporation, a Harcourt Assessment Company, registered in the United States of America and/or other jurisdictions.

30 Sec sit to stand test (STS)

מטרת מבחן זה היא להעריך את כוח השרירים בגפיים התחתונות. ההוראות לנבדק הן לקום לעמידה מלאה משיבה מס' פעמים שיכול ללא עזרה או דחיפה של הידיים (ידיו משולבות על החזה) במשך 30 שניות. הציון ניתן לפי מספר הפעמים שבהם הצליח הנבדק להגיע לעמידה מלאה. המבחן בודק את כוח שרירי הגפה התחתונה אשר תפקודם קשור לתפקוד היום יומי, לקימה להליכה, עליית מדרגות ושיווי משקל. תוצאה מתחת ל-10 חוזרת מעידה על כוח ירוד. משיך הבריקה כ-1 דקה.

סוכרת מעל גיל 70



חלוקה ל-3 קבוצות על פי רמת הסיכון לירידה תפקודית (ראה תרשים, טבלה)

על פי כל האמור לעיל, אדם מבוגר עם סוכרת יסווג לאחת משלושת קבוצות הסיכון להתדרדרות תפקודית: רמת סיכון נמוכה, בינונית וגבוהה. החלוקה תעשה על פי הכרות הצוות המטפל עם האדם המבוגר ואו שימוש במבחנים שפורטו מעלה.

השתייכות לקבוצה ברמת סיכון נמוכה הינה בתנאי שכל המבדקים נמצאו בטווח הנורמה.

הצעה לסיווג אנשים מבוגרים עם סוכרת על פי רמת הסיכון לירידה תפקודית	
כיצד ניתן לקבוע את מרכיבי הטיפול באדם המבוגר עם סוכרת?	סכמת הטיפול באדם המבוגר עם סוכרת תקבע על פי מצבו התפקודי ולא על פי גילו הכרונולוגי.
מהן הקטגוריות לחלוקה תפקודית?	כל אדם יסווג ע"פ רמת הסיכון לירידה תפקודית: רמת סיכון נמוכה / בינונית / גבוהה.
כיצד תקבע רמת הסיכון לירידה תפקודית באדם המבוגר עם סוכרת?	רמת הסיכון תקבע על פי הכרות הצוות המטפל. בנוסף, ניתן להשתמש בכלים כגון: MOCA, DSS, Timed Up & Go, 10-meter walk test, 30 sec sit to stand test. רמת סיכון נמוכה - כל המבדקים בטווח הנורמה. רמת סיכון בינונית - אחד מהמבדקים לפחות נמצא ברמת סיכון בינונית. רמת סיכון גבוהה - אחד מהמבדקים לפחות נמצא ברמת סיכון גבוהה.
הערכה רפואית לסיבות משניות הגורמות לירידה תפקודית תכלול:	<ol style="list-style-type: none"> 1. ספירת דם 2. בדיקה של רמות B12 3. תפקודי בלוטת התריס 4. סימפטומים של דכדוך / דכאון ע"פ הכרות של הצוות הרפואי את המטופל ו / או באמצעות שאלון PHQ-9 5. בעיות שינה ע"פ הכרות של הצוות הרפואי את המטופל ו / או באמצעות שאלון MSQ 6. אורטוסטטים 7. כאבי שרירים

השתייכות לקבוצה ברמת סיכון בינונית הינה בתנאי שאחד מהמבדקים לפחות נמצא ברמת סיכון בינונית והשתייכות לקבוצה ברמת סיכון גבוהה הינה בתנאי שאחד מהמבדקים לפחות נמצא ברמת סיכון גבוהה.

המלצות לטיפול ברמת סיכון נמוכה

מטופלים אשר ימצאו בטווח הנורמה יקבלו הנחיות הכוללות מרשם לאימון גופני, תרגילי שיווי משקל, תרגול קוגניטיבי והמלצות רפואיות בהתאם לממצאים על מנת לשמר את מצבם. יעדי איזון הסוכרת, לחץ הדם והליפידים יקבעו בהתאם להנחיות לאוכלוסייה הכללית²⁷.

המלצות לטיפול ברמת סיכון בינונית

מטופלים אשר ימצאו במבחן אחד או יותר כבעלי רמת סיכון בינונית יוזמנו להצטרף לטיפול קבוצתי לתרגול כוח, שיווי משקל וכן מטלות קוגניטיביות. כמו כן יערך בירור לסיבות משניות לירידה תפקודית (ראה בפיסקה הבאה). יעדי איזון הסוכרת יקבעו בהתאם להנחיות לאוכלוסייה הכללית תוך ניסיון להימנע מתרופות העלולות לגרום להיפוגליקמיה. יעדי איזון ל"ד וליפידים יקבעו בהתאם להנחיות לאוכלוסייה הכללית²⁷.

המלצות לטיפול ברמת סיכון גבוהה

מטופלים אשר ימצאו במבחן אחד או יותר כבעלי רמת סיכון גבוהה יופנו בהתאם למצבם להערכה גריאטרית, מרפאת זיכרון, לטיפול פזיותרפיה, ריפוי בעיסוק וכו'. כמו כן יערך ברור לסיבות משניות לירידה תפקודית (ראה בפיסקה הבאה). יעדי איזון הסוכרת: A1c מתחת ל-8.5%, FPG בין 100-180 מ"ג/ד"ל וערכי סוכר לילה בין 110-200 מ"ג/ד"ל. ההערכה של יתרונות וחסרונות לטיפול תרופתי בליפידים תבצע על פי מצבו של המטופל. יעד לחץ הדם < 150/90²⁷.

הערכה רפואית לסיבות משניות אשר עלולות לגרום לירידה תפקודית תכלול:

- ספירת דם
- בדיקה של רמות B12
- תפקודי בלוטת התריס
- סימפטומים של דכדוך/דכאון ע"פ הכרות של הצוות הרפואי את המטופל ו/או באמצעות שאלון PHQ-9

טבלה 2. הגישה הטיפולית באדם המבוגר עם סוכרת ברמת הרפואה הראשונית

המלצות לטיפול על פי סיכון לירידה תפקודית			
סיכון גבוה	סיכון בינוני	סיכון נמוך	
הפניה לטיפול פרטני: הערכה גריאטרית, פיזיותרפיה, ריפוי בעיסוק ועוד.	תרגול בקבוצה אשר ישלב אימון גופני וקוגניטיבי	המלצות לפעילות גופנית בהתאם להנחיות לאוכלוסייה הכללית עם סוכרת	כללי
$150/90 <$	בהתאם להנחיות לאוכלוסייה הכללית עם סוכרת. $140/90 <$	בהתאם להנחיות לאוכלוסייה הכללית עם סוכרת. $140/90 <$	יעדי איזון לחץ דם
יש לשקול תועלת מול נזק של שימוש בסטטינים.	בהתאם להנחיות לאוכלוסייה הכללית עם סוכרת	בהתאם להנחיות לאוכלוסייה הכללית עם סוכרת	יעדי איזון ליפידים
$A1c < 8.5\%$ רמות סוכר בצום 100-180 מ"ג/ד"צ לפני שינה: 110-220 מ"ג/ד"צ.	בהתאם להנחיות לאוכלוסייה הכללית עם סוכרת תוך ניסיון להימנע מתרופות העלולות לגרום להיפוגליקמיה	בהתאם להנחיות לאוכלוסייה הכללית עם סוכרת	יעדי איזון הסוכר
<ol style="list-style-type: none"> מניעת אירועי היפוגליקמיה מניעת תופעות לוואי מסכנות חיים מניעת תופעות לוואי שיכולות לפגוע באיכות החיים עדויות ממחקרים קליניים מבוקרים באוכלוסייה המבוגרת לגבי יעילות בהורדת C1A , בטיחות קרדיו-וסקולרית, קוגניטיבית ותפקודית מידת היעילות להורדה במשקל קונטרה - אינדיקציה לטיפול מסוים אינטראקציה עם תרופות אחרות 			שיקולים בבחירת הטיפול התרופתי
** ראה טבלה מצורפת המפרטת את האופציות ע"פ התוויה.			הנחיות לבחירת טיפול תרופתי

- בעיות שינה ע"פ הכרות של הצוות הרפואי את המטופל ו/או באמצעות שאלון MSQ
- אורטוסטטיום
- כאבי שרירים

מטרות איזון הסוכר באדם מבוגר עם סוכרת:

1. למנוע מצבי היפרגליקמיה קיצוניים, אשר עלולים לסכן באופן מדי את חיי המבוגר עם סוכרת כגון: DKA Non Ketotic Hyperosmolar Coma-1.
2. למנוע תסמיני היפרגליקמיה ו/או מצב קטבולי, העלולים לפגוע באיכות חייו ותפקודו של המבוגר עם סוכרת כגון: התייבשות, פוליאוריה, פולידיפסיה, נוקטוריה (המלווה בסיכון יתר לנפילות), נזרופתיה סימפטומטית, גרד וגינלי, הפרעה בראייה, חולשת שרירים, עייפות ושבריריות.
3. למנוע היפרגליקמיה כרונית העלולה להוביל להתפתחות סיבוכי סוכרת מיקרו וסקולריים עתידיים.

בחירת הטיפול התרופתי המומלץ לחולה המבוגר עם סוכרת (ראה טבלה 3)

בבחירת הטיפול התרופתי המומלץ לחולה הסוכרתי המבוגר יש להתייחס לתחומים הבאים:

- מניעת אירועי היפוגליקמיה
- מניעת תופעות לוואי מסכנות חיים
- מניעת תופעות לוואי שיכולות לפגוע באיכות החיים
- עדויות ממחקרים קליניים מבוקרים באוכלוסייה המבוגרת לגבי יעילות בהורדת A1c, בטיחות קרדיווסקולרית, קוגניטיבית ותפקודית
- מידת היעילות להורדה במשקל
- קונטרה - אינדיקציה לטיפול מסוים
- אינטראקציה עם תרופות אחרות

טבלה 3. בחירת הטיפול התרופתי הממומק לחולה המבוגר עם סוכרת

מקורות	חיסרונות טיפול בגיל המבוגר	יתרונות טיפול בגיל המבוגר	בטיחות קוגניטיבית- תפקודית בגיל המבוגר	בטיחות קארדיו וואסקולרית בגיל המבוגר	שמות גנריים ומסחריים	קבוצת תרופות	דרגת המלצה
6-1	<ul style="list-style-type: none"> מחיר גבוה התאמת מינון לתפקוד כלייתי (מלבד כלייתי ב-Linagliptin) יעילות בינונית באיזון הסוכרת 	<ul style="list-style-type: none"> לא מעלה סיכון להיפוגלקמיה לא גורם לשינוי במשקל מיעוט תופעות לוואי (מעל 10 שנים) מחקרים קליניים מבוקרים ייעודיים לגיל המבוגר (סיטגלפטין) כטוח עם כל דרגה של תפקוד כלייתי (כאשר לא בכדור משולב עם מטפורמין) 		65< N=4011	Linagliptin=Trajenta (Trajena Duo)	DPP-4 Inhibitors (prefixed) combination with (metformin)	מומק ביותר
				75 ;65 < N=8561;2330	Saxagliptin=Onglyza (Combo-Glyza XR)		
				75 ;65 < N=7735;2004	Sitagliptin=Januvia (Januet, Januet XR)(A)		
					Vildagliptin=Galvus (Eucreas)		
9-7	<ul style="list-style-type: none"> תופעות לוואי גסטרו אינטסטינאליות לעתים ירידה במשקל התאמת מינון ואף הפסקת הטיפול לפי תפקוד כלייתי סיכון נמוך לחמצת לקטית הפחתת ספיגת ויטמין B12 	<ul style="list-style-type: none"> לא מעלה סיכון להיפוגלקמיה לא גורם לעליה במשקל ניסיון רב מאוד (מעל 40 שנים) זול בטיחות קרדיווסקולרית 			Glucomin, Glucophage, Metformin Teva	Metformin	מומק ביותר
14-10	<ul style="list-style-type: none"> תופעות לוואי גסטרו אינטסטינאליות ירידה במשקל ניתן בהזרקה יקר גם במחיר הסל 	<ul style="list-style-type: none"> לא מעלה סיכון להיפוגלקמיה גורם בד"כ לירידה במשקל יעילות גבוהה אפשרות למתן בזריקה חד שבועית יעילות קרדיווסקולרית 		>66 N=4664	Dulaglutide= Trulicity	GLP-1 RA Exenatide= Bydureon Liraglutide= Victoza Lixisenatide= Lyxumia	מומק ביותר במידה ותל נסבלות
				75 ;65< N=5939;1250			
				75 ;60< N=7019;418			
				65< N=2043			
17-15	<ul style="list-style-type: none"> סכנת התיבשות: תת ל"ד, אי ספיקת כליות חדה ירידה במשקל זיהומים בדרכי המין ובדרכי השתן סיכון לחמצת קטוטית יתכן סיכון מוגבר לשברים ולקטיעות כשלא בסל יקר נסיון קליני קצר יחסית פולידפסיה ונוקטוריה 	<ul style="list-style-type: none"> לא מעלה סיכון להיפוגלקמיה גורם בד"כ לירידה במשקל הפחתה גם בל"ד יעילות קרדיווסקולארית מאושר למניעה קרדיווסקולארית (משנית) שמירה על תפקוד כלייתי מניעה של אישפוזים בשל אי ספיקת לב בסל הבריאות לחולים עם מחלת לב קודמת 		>65;>75 N=3127;424	Empagliflozin= Jardiance	SGLT-2 Inhibitors Dapagliflozin= Forxiga	מומק ביותר במידה ותל נסבלות
				65< N=7907			

	<ul style="list-style-type: none"> ● יעיל בהורדת הסוכר הפוסט פראנדילי ● יכול לסייע במטופלים עם עצירות 				Acarbose= Prandase		מומלץ ביותר במידה ותל נטבלות
-18 21	<ul style="list-style-type: none"> ● סיכון להיפוגלקמיה ● דורש ניטור סוכר והתאמת מינונים ● סיכון לעליה במשקל ● ניתן בהזרקה תת עורית ● "תדמית שלילית" 	<ul style="list-style-type: none"> ● יעילות גבוהה ● נסיון רב שנים ● בטוח עם כל דרגה של תפקוד כלייתי ● בטיחות ● קרדיווסקולרית ● הורקה חד יומית בד"כ ● מחקרים קליניים ● מבוקרים ייעודים לגיל המבוגר (טוגאו) 	++	65< N=5287	Glargine= Lantus	אינסולנים בזלים	מומלצים בתנאים מסוימים
					Biosimilar Glargine=Basaglar		
					Detemir=Levemir		
			++	65<	Long acting Glargine= Toujeo(A)		
				75<,65< N=3955; 819	Degludec= Tregludec		
22	<ul style="list-style-type: none"> ● עליה משמעותית במשקל ● צבירת נוזלים- אי ספיקת לב, בצקות, אנמיה ● סיכון מוגבר לשברים בנשים פוסטמנאופאוזליות 	<ul style="list-style-type: none"> ● יעילות גבוהה ולאורך שנים רבות ● זול ● נסיון רב יחסית ● בטיחות ● קרדיווסקולרית 			Pioglitazone= Actos	TZDs	מומלצים בתנאים מסוימים
23	<ul style="list-style-type: none"> ● היפוגלקמיה 	<ul style="list-style-type: none"> ● ניסיון רב ● ניתן לשימוש באנשים עם אי ספיקת כליות ● קצר טווח (ניתן לתת סביב ארוחות) 			Repaglinide= Novonorm	Glinides	מומלצים בתנאים מסוימים
	<ul style="list-style-type: none"> ● סיכון משמעותי להיפוגלקמיה ● דורש ניטור סוכר תכוף והתאמת מינונים ● סיכון משמעותי לעליה במשקל ● בד"כ דורש מספר הזרקות ביום ● דרושה קוגניציה שמורה או מעורבות אדם נוסף 	<ul style="list-style-type: none"> ● יעיל- הכרחי בטיפול בחולים עם סוכרת מסוג 1 ו/או חסר קיצוני ● באינסולין זול ● ניסיון רב 			Short acting insulin/ Premix insulin/ BB/BP/ Insulin pump	Short acting insulin/ Premix insulin/ BB/BP/ Insulin pump	מומלצים בקרב חולים מסוימים בהם לא ניתן להשתמש בתרופות מהקבוצות הקודמות
24	<ul style="list-style-type: none"> ● סיכון משמעותי להיפוגלקמיה ● סיכון לעליה במשקל 	<ul style="list-style-type: none"> ● זול ● ניסיון רב 			Glimepride= Amaryl Glibenclamide= Gluben	SU	לא מומלצים ברך כלל

ד"ר טלי צוקרמן-יפה, המרכז לטיפול וחקר סוכרת בגיל המבוגר, המכון האנדוקריני, מכון גרטנר לחקר אפידמיולוגיה ומדיניות בריאות, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר, מכון הרצג לחקר הזיקנה, החוג לאפידמיולוגיה, בית הספר לרפואה על שם סאקלה, אוניברסיטת תל-אביב

ד"ר מיכל עצמון, המחלקה לפיזיותרפיה, אוניברסיטת אריאל

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

פרופ' דוד טנה, מנהל מכון שבץ מוח וקוגניטיבה, רמב"ם, הקריה הרפואית לבריאות האדם, חיפה. יו"ר האיגוד הנירולוגי בישראל

ד"ר לאה אהרון, מומחית לרפואת משפחה וגריאטריה, מנהלת מרפאה ליעוץ לחולים בדמנציה ובני משפחותיהם, מחוז צפון, קופת חולים מאוחדת. יו"ר החוג לגריאטריה בקהילה של האיגוד הגריאטרי הישראלי

פרופ' איתמר רז, יו"ר המועצה הלאומית לסוכרת

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, et al. Diabetes in older adults. *Diabetes care*. 2012;12;35(12):2650-64.
2. Rowe JW, Kahn RL. Human aging: usual and successful. *Science*. 1987;7/10;237(4811):143-9.
3. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia*. 2005;12;48(12):2460-9.
4. Exalto LG, Whitmer RA, Kappelle LJ, Biessels GJ. An update on type 2 diabetes, vascular dementia and Alzheimer's disease. *ExpGerontol*. 2012;11;47(11):858-64.
5. van den BE, Reijmer YD, de BJ, Kessels RP, Kappelle LJ, Biessels GJ. A 4 year follow-up study of cognitive functioning in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2010;1;53(1):58-65.
6. Biessels GJ. Sweet memories: 20 years of progress in research on cognitive functioning in diabetes. *EurJPharmacol*. 2013;7/17:-.
7. Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, Kuller LH, Broudeau R, Kammerer C, et al. Accelerated loss of skeletal muscle strength in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study. *Diabetes care*. 2007;6;30(6):1507-12.
8. Volpato S, Ferrucci L, Blaum C, Ostir G, Cappola A, Fried LP, et al. Progression of lower-extremity disability in older women with diabetes: the Women's Health and Aging Study. *Diabetes care*. 2003;1;26(1):70-5.
9. Volpato S, Leveille SG, Blaum C, Fried LP, Guralnik JM. Risk factors for falls in older disabled women with diabetes: the women's health and aging study. *JGerontolA BiolSciMedSci*. 2005;12;60(12):1539-45.
10. Gregg EW, Mangione CM, Cauley JA, Thompson TJ, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Diabetes and incidence of functional disability in older women. *Diabetes Care*25(1):61-7, 2002/1:-.
11. Feil DG, Zhu CW, Sultzer DL. The relationship between cognitive impairment and diabetes self-management in a population-based community sample of older adults with Type 2 diabetes. *J Behav Med*. 2012;35(2):190-9.
12. Sinclair AJ, Girling AJ, Bayer AJ. Cognitive dysfunction in older subjects with diabetes mellitus: impact on diabetes self-management and use of care services. All Wales Research into Elderly (AWARE) Study. *Diabetes Research & Clinical Practice*50(3):203-12, 2000/12:-.
13. Bodenheimer T, Lorig K, Holman H, Grumbach K. Patient self-management of chronic disease in primary care. *JAMA*. 2002;288(19):2469-75.
14. Ganmore I, Schnaider Beeri M. Magnitude and trajectories of cognitive dysfunction in type 2 diabetes mellitus. Type 2 diabetes and dementia. Edited by:Velandai Srikanth and Zoe Arvanitakis. 2018 Elsevier Inc.
15. Ravona-Springer R, Heymann A, Schmeidler J, Moshier E, Godbold J, Sano M, et al. Trajectories in glycemic control over time are associated with cognitive performance in elderly subjects with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2014;9(6):e97384.
16. Ravona-Springer R, Heymann A, Schmeidler J, Sano M, Preiss R, Koifman K, et al. The ApoE4 genotype modifies the relationship of long-term glycemic control with cognitive functioning in elderly with type 2 diabetes. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(8):1303-8.
17. Guerrero-Berroa E, Ravona-Springer R, Heymann A, Schmeidler J, Levy A, Leroith D, et al. Haptoglobin genotype modulates the relationships of glycaemic control with cognitive function in elderly individuals with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2015;58(4):736-44.
18. Lutski M, Weinstein G, Goldbourt U, Tanne D. Cardiovascular health and cognitive decline 2 decades later in men with preexisting coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2018;121(4):410-415
19. Lutski M, Weinstein G, Goldbourt U, Tanne D. Insulin resistance and future cognitive performance and cognitive decline in elderly patients with cardiovascular disease. *J Alzheimers Dis*. 2017;57(2):633-643.
20. Weinstein G, Lutski M, Goldbourt U, Tanne D. Physical frailty and cognitive function among men with cardiovascular disease. *Arch Gerontol Geriatr*. 2018;78:1-6.
21. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(12):3754-832.
22. Smith EE, Saposnik G, Biessels GJ, Doubal FN, Fornage M, Gorelick PB, et al; prevention of stroke in patients with silent cerebrovascular disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48(2):e44-e71.
23. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälähti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9984):2255-63.
24. Rosenberg A, Ngandu T, Rusanen M, Antikainen R, Bäckman L, Havulinna S. Multidomain lifestyle intervention benefits a

- large elderly population at risk for cognitive decline and dementia regardless of baseline characteristics: The FINGER trial. *Alzheimers Dement.* 2018;14(3):263-270.
25. Solomon A, Turunen H, Ngandu T, Peltonen M, Levälähti E, Helisalmi S, et al. Effect of the apolipoprotein E genotype on cognitive change during a multidomain lifestyle intervention: a subgroup analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2018;75(4):462-470
26. Marengoni A, Rizzuto D, Fratiglioni L, Antikainen R, Laatikainen T, Lehtisalo J et al. The effect of a 2-year intervention consisting of diet, physical exercise, cognitive training, and monitoring of vascular risk on chronic morbidity-the FINGER randomized controlled trial. *J Am Med Dir Assoc.* 2018; 19(4):355-360.
27. Standards of Medical Care in Diabetes-2019: Older Adults (chapter 12). *Diabetes care.* 2019; 42(Suppl 1):S139-S147.

חשוב לזכור - האתגר של הזדקנות בריאה עם סוכרת: הצעה להערכה וחלוקה תפקודית של האדם המבוגר עם סוכרת לצורך קביעת יעדי האיזון ומתן המלצות לטיפול

1. ל-25%-30% מהאוכלוסייה מעל גיל 65 יש סוכרת.
2. סוכרת היא מחלה של הזדקנות מואצת. לאנשים מבוגרים עם סוכרת סיכון גבוה יותר לליקויים קוגניטיביים וירידה תפקודית.
3. בגיל המבוגר שמירה על היכולות הקוגניטיביות, הפיזיות והתפקודיות הופכת להיות מטרה חשובה בטיפול בסוכרת.
4. הטיפול העצמי שהוא אבן יסוד בטיפול בסוכרת נפגע באנשים עם לקות קוגניטיבית.
5. באדם המבוגר עם סוכרת המתווה הטיפולי צריך להיקבע על פי מצבו התפקודי ולא על פי גילו הכרונוולוגי.
6. החלוקה לפי רמת סיכון לירידה תפקודית תאפשר להתאים את הטיפול על פי יכולותיו של האדם המבוגר עם סוכרת ולבנות תוכנית לשימור יכולותיו התפקודיות לאורך זמן.
7. החלוקה לרמת סיכון לירידה תפקודית תקבע על פי הכרות הצוות המטפל עם המטופל ועל ידי שימוש במבחנים קוגניטיביים ופיסיים.

סוכרת והריון

ד"ר דוד קניגין, פרופ' אוריאל אלחל

ברק זה נדון בהשלטת של סוכרת על ההריון והריון על הסוכרת. נחלק את הריון לסוכרת טרום הריונית (מסוג 1 או מסוג 2) וסוכרת הריונית (Gestational Diabetes Mellitus, GDM). שכיחות סוכרת הריונית הינה כ-6%-7% מכלל ההריונות היא מהווה כ-90% ממקרי סוכרת בהריון ואילו שכיחות סוכרת טרום הריונית בהריון עומדת על 1%-3% מכלל ההריונות. שכיחות סוכרת הריונית נמצאת ביחס ישר לשכיחות סוכרת מסוג 2 באוכלוסייה. חלק ניכר מהסיבוכים העובריים נובעים מהיפרגליקמיה בזמן הריון ואילו אחרים נובעים מפגיעת המחלה במערכת הגוף השונות של ההרה. איזון מיטבי של רמות גלוקוז בהריון עומד במרכזו של טיפול בנשים אלו כיוון שהוא הוכח כמפחית משמעותית תחלואה ותמותה עוברית. יחד עם זאת, גם ליעוץ לפני ההריון ומעקב הריון במסגרת "הריון בסיכון גבה" יש תפקיד חשוב. יתר על כן, טיפול בנשים עם סוכרת טרום הריונית עם סיבוכים בפגיעה באיברי המטרה דורש במקרים רבים מעורבות של צוות רב-תחומי: רפואת משפחה, גינקולוגיה, קרדיולוגיה, נפרולוגיה, אנדוקרינולוגיה, נירולוגיה, אופתלמולוגיה ומומחי תזונה (דיאטטים).

העקרונות החשובים בטיפול באישה עם סוכרת בהריון הם:

1. יעוץ טרום הריוני ותכנון משפחה.
2. איזון מיטבי של רמות גלוקוז בהריון.
3. סקירה ואיתור סיבוכים אימהיים בנשים עם סוכרת טרום הריונית (יל"ד*, זיהומים*, רטינופתיה, נפרופתיה, תחלואה קרדיוסקולרית, חמצת קטוטית ותת-פעילות של בלוטת התריס)* גם בנשים עם סוכרת הריונית.
4. איתור וטיפול של סיבוכים עובריים.

סוכרת טרום הריונית

סיבוכי הריון בנשים עם סוכרת טרום הריונית

סיבוכי העובר והילוד: הסיבוכים העובריים על רקע סוכרת טרום הריונית נובעים בעיקר מהיפרגליקמיה אימהית וניתן לחלק אותם מבחינה פתופיסיולוגית להפרעות שליש ראשון לעומת שלישים שני ושלשי. הסיבוכים העיקריים אשר נובעים מהפרעות בהתפתחות האיברים (אורגנוגניזם) הם מומים מולדים אשר שכיחותם בנשים עם סוכרת טרום הריונית נעה ברוב העבודות בין 7.5% ל-10%. לעומת זאת בשלבים המאוחרים של ההריון ההשפעה היא בעיקר על משקל ומבנה גוף העובר, בשלות ריאתית והתחלואה הנאונטלית. טבלה מס' 1 מציגה נתונים המשווים את שכיחות הסיבוכים בקבוצת נשים עם סוכרת מסוג 1 לעומת נשים לא סוכרתיות ממחקר משלבים באופן פרוספקטיבי נתונים על 5,089 נשים סוכרתיות לעומת 1.2 מיליון נשים ללא סוכרת בשנים 1991-2003:

היפרגליקמיה היא הגורם המשפיע ביותר על שכיחות וחומרת הסיבוכים. ואכן עבודות רבות הראו שאיזון מיטבי של רמות גלוקוז טרם ובזמן ההריון מפחית משמעותית את שכיחות הסיבוכים²⁻⁴.

טבלה 1.

תוצא	נשים סוכרתיות (%)	נשים ללא סוכרת (%)
ניתוח קיסרי	46	12
משקל לידה מעל 4,500 ג'	12.6	3.9
פרע לידת כתפיים	13.7	0.2
שיתוק ע"ש Erb	2.1	0.2
רעלת הריון קלה	9.7	2
רעלת הריון חמורה	4.3	0.8
מומים מולדים משמעותיים	4.7	1.8
לידה מוקדמת (32 שב')	2.3	0.7
תסמונת מצוקה נשימתית	1	0.2
תמותה תוך רחמית	1.5	0.3
תמותה פרינטלית	2	0.48
תמותה נאוונטלית	0.7	0.22

תמותה פרינטלית: שיעור התמותה התוך רחמית בסוף ההריון לפני עידן האינסולין בנשים עם סוכרת טרום הריונית הגיע עד כ-50%. כיום שיעור התמותה התוך רחמית בנשים עם סוכרת טרום הריונית עומד על כ-3% - גבוה פי 4-7 בהשוואה לאוכלוסיית הביקורת^{6,5}. כמו כן, הסיכוי של תינוק לאם סוכרתית למות בשלושת החודשים הראשונים לאחר הלידה גבוה פי שלושה. עם זאת, שכחות יתר של התמותה הפרינטלית כמעט נעלמת בנשים עם איוון גלוקוז מיטבי^{7,9}. כ-50% ממקרי התמותה הפרינטלית כיום קשורים למומים מולדים בעובר.

מומים מולדים: כל סוגי המומים שניתן למצוא בעוברים של נשים לא סוכרתיות קיימים גם בנשים סוכרתיות. שיעור המומים נמצא בתסמונת חיובי לרמות HbA1c, כאשר מתחת ל-6% השכיחות אינה מוגברת ומגיעה ל-20% בנוכחות רמות $HbA1c \geq 14\%$ ¹⁰. המומים השכיחים ביותר הם מומי לב (פי 3.6), מתוכם מומי מחיצה חדרית הם השכיחים ביותר¹¹. מומים מולדים נוספים שניתן למצוא בשכיחות מוגברת בנשים סוכרתיות הם: מומי מערכת העצבים, הגפיים ומערכת העיכול. המום שנמצא בתסמונת גבוה מאד לסוכרת הוא Sacral agenesis/Caudal dysplasia syndrome ששכיח עד פי 170 בנשים סוכרתיות^{11,12}.

מאקרוזומיה (משקל לידה מעל 4,000 ג'): על פי התאוריה של Pedersen היפרגליקמיה אימהית מביאה להיפרגליקמיה עוברית אשר גורמת להיפראאינסולינמיה עוברית. רמות גבוהות של אינסולין עוברי משפיעות על רקמות רגישות לאינסולין כגון רקמת שומן, שריר, כבד ולב וגורמות לגדילה לא תקינה של העובר שמתבטאת במאגרי שומן מוגדלים ויחס מוגבר של היקפי כתפיים/ראש. לאישה סוכרתית סיכוי פי 4 ללדת תינוק מאקרוזומי^{13,14}. הסיכון המשמעותי ביותר של מאקרוזומיה הוא פרע לידת כתפיים והשלכותיו (שבר או שיתוק גפה עליונה, תשניק בלידה). בנוסף, מאקרוזומיה מעלה את הסיכון לניתוח קיסרי. רמות גלוקוז בדם לאחר ארוחות מנבאות מאקרוזומיה טוב יותר בהשוואה לרמות בצום¹⁵. שני מחקרים גדולים שבדקו תוצאים עובריים ואימהיים עם ובלי איוון סוכרת ריונית דיווחו על ירידה של 50% בשיעור של לידות תינוקות גדולים (מעל 4,000 ג') והפחתה של 60% בפרע לידת כתפיים^{17,16}. מספר תצפיות הראו שאיוון גלוקוז מיטבי חשוב מאד גם בתחילת ההריון ולא רק בסופו להפחתה בשיעור המאקרוזומיה¹⁸.

ריבוי מי שפיר: שכיח יותר בנשים סוכרתיות בהריון ובעיקר אלו עם סוכרת לא מאוזנת. ריבוי מי שפיר עלול לגרום לתחושת אי נוחות, קוצר נשימה ואף ללידה מוקדמת.

לידה מוקדמת ובשלות ריאתית: לידה לפני שבוע 37 טומנת בחובה סיכויי פגות וחומרתם הינה ביחס הפוך לגיל ההריון. נשים עם סוכרת טרום הריונית הן בסיכון מוגבר פי 8 ללידה מוקדמת יוזמה (22% לעומת 3%) ופי 1.6 ללידה

מוקדמת ספונטנית (16% לעומת 11%) בהשוואה לנשים ללא סוכרת¹⁹. הסיבה לעלייה בשיעור הלידות המוקדמות הספונטניות אינה ידועה אם כי לגודל העובר ולריכוזי מי שפיר יש כנראה חלק חשוב בכך. הסיבות ללידה מוקדמת יוזמה הינן מגוונות וכוללות: רעלת הריון, החמרה בנפרופתיה, מאקרוזומיה ועוד. ילודים אלו הם בסיכון מוגבר לאי בשלות ריאתית ואי ספיקה נשימתית, במיוחד כאשר הסוכרת אינה מאוזנת. בנוסף, ילודים בשלים לאמהות סוכריות בעלי סיכון משולש לנשמת חולפת של הילוד.

תשניק בלידה: תשניק הילוד יכול להיות תוצאה של פרע כתפיים, אשר שכיח יותר בנשים סוכריות. במחקר מעקב פרוספקטיבי של נשים עם סוכרת מסוג 1 נצפה תשניק בלידה ב-27% מהילודים. היארעות תשניק בלידה נמצאה קשורה לנפרופתיה, פגות והיפרגליקמיה בלידה אך לא למאקרוזומיה וטיב איוון הסוכרת²⁰.

עיכוב גדילה תוך-רחמי (IUGR): קיימים שלושה מצבים שעלולים לגרום לעיכוב בגדילה בעובר המתפתח כאשר אימו סוכרית: (1) אי ספיקה שליתית באישה עם סוכרת טרום הריונית עם וסקולופתיה שיכולה להתבטא גם ברעלת הריון; (2) מום עוברי הגורם באופן בלתי תלוי לעיכוב גדילה ו-(3) איוון ביתר של סוכרת בהריון²¹ (נדיר).

סיבוכים מטבוליים בילוד

היפוגליקמיה: היפרפלסיה של הלב לב גורמת להיפראינסולינמיה והיפוגליקמיה של הילוד (גלוקוז בדם מתחת ל-40 מ"ג/ד"ל ביממה הראשונה לחיים). התופעה שכיחה בשעות שלאחר הלידה ועלולה להימשך עד מספר ימים. כ-30% מהילודים לאם סוכרית יחוו לפחות אפיוורה אחת של היפוגליקמיה חמורה (פחות מ-2.0 מילימול/ליטר (36 מ"ג/ד"ל)²². היארעות ההיפוגליקמיה גבוהה יותר בנוכחות גורמי סיכון נוספים: מאקרוזומיה, פגות או עובר קטן לגיל הריון. בעובר קטן מגיל ההריון הדבר נגרם ממאגרי גליקוגן דלים יחסית. הקפדה על איוון הסוכרת במהלך ההריון מפחיתה אך אינה מונעת לחלוטין סיכון זה.

היפוקלצמיה (רמות סידן מיון מתחת ל-1 מילימול/ליטר): היפוקלצמיה לרוב מופיעה 24-72 שעות לאחר הלידה ולעתים מלווה בהיפרפוספטמיה. היפוקלצמיה קשורה בחומרת הסוכרת בהריון ודיכוי בלוטת יותרת התריס במנגנון לא ברור²³. התופעה בד"כ אסימפטומטית וחולפת ללא טיפול.

היפומגנזמיה (רמות מגנזיום מתחת ל-0.75 מילימול/ליטר): רמות נמוכות של מגנזיום בילוד נובעות ככל הנראה מהיפומגנזמיה אימהית בנשים עם סוכרת לא מאוזנת כתוצאה משינוי גלוקוזורי. טיפול בהיפומגנזמיה נדרש רק כאשר יש צורך לתקן היפוקלצמיה עקשנית בילוד.

היפרבילירובינמיה ופוליציטמיה: שכיחות היפרבילירובינמיה שדורשת טיפול באור הינה 6% בילודים במועד אך עולה ל-25% אם כוללים ילודים שנולדו פגים²⁴. גורמי סיכון נוספים הם פוליציטמיה ($Hct > 65\%$). פוליציטמיה נגרמת מפעילות של אריתרופואטין שמופרש ברמה גבוהה בעוברים הסובלים מהיפוקסיה כרונית. היא מעלה את צמיגות הדם ועלולה לגרום לאוטמים באברים חיוניים.

קרדיומיופתיה: ילודים לנשים עם סוכרת טרום הריונית נמצאים בסיכון מוגבר (25%-50%) לפתח קרדיומיופתיה היפרטרופית חולפת²⁵ אולם רק מיעוטם (5%-10%) סימפטומטיים. השינויים האנטומיים הבלתיים ביותר הם עיבוי המחיצה הבין-חדרית והקטנת נפח החדרים. כתוצאה מהשינויים הללו נוצרת חסימה של מוצא חדר שמאל. התופעה במרבית המקרים חולפת קלינית תוך מספר שבועות של טיפול תומך ואנטומית תוך כשנה. פתולוגיה זו מתרחשת גם היא על רקע היפראינסולינמיה המביאה לאגירת שומן וגליקוגן בתאי המיוקרד.

סיבוכים אימהיים

שתי עבודות פרוספקטיביות גדולות (EURODIAB PCS,²⁶ DCCT)²⁷ הראו שהריון אינו מהווה גורם סיכון להתפתחות מוקדמת של סיבוכים מיקרווסקולריים, כגון נפרופתיה, רטינופתיה או ניורופתיה סוכרתית.

רטינופתיה סוכרתית: הסיכון לרטינופתיה קשור למשך המחלה ואיוון הסוכרת במהלכה. ככלל הריון אינו מהווה גורם סיכון להתפתחות של רטינופתיה סוכרתית אולם במידה וכבר קיימת רטינופתיה היא עלולה להחמיר בהריון²⁸. במחקר DCCT נמצא שאיוון קדנני (שמומלץ לעיתים מסיבות מייגרותיות) בהשוואה לאיוון רגיל מוביל תחילה להחמרה ברטינופתיה אולם לאורך זמן (<8 ח') – אין הבדל בחומרת הרטינופתיה. חשוב לציין שהסיכוי להחמרה גבוה במיוחד

בנשים עם רטינופתיה משגשגת לפני ההריון. איוון מיטבי לפני ההריון הוא המפתח להפחתת הסיכון להתקדמות רטינופתיה בזמן ההריון. אי לכך, חשוב להפנות את המטופלות לבריכת רופא עיניים מומחה בתחום ולשקול טיפול בפרוטוקולגליציה. בנוסף, איוון לחץ דם מפחית את התקדמות המחלה העינית.²⁹

נפרופתיה סוכרתית: נפרופתיה סוכרתית (חלבון בשתן ≤ 500 מ"ג/יממה או אלבומין בשתן מעל 300 מ"ג/יממה) הינה גורם סיכון משמעותי לרעלת הריון (עד 50%),³⁰ לידה מוקדמת ומוות תוך רחמי. מאידך, הריון אינו גורם להחמרה בלתי הפיכה בתפקוד הכלייתי אף כי פרוטאינוריה מחמירה בצורה חולפת במרבית הנשים.³¹ באופן דומה, החמרה בקצב הסינון הכלייתי (GFR) אינה מאפיינת את תקופת ההריון אלא אם קיימת אי ספיקת כליות משמעותית. כך, GFR ישאר יציב בכשני שלישי מהנשים עם GFR תקין ולעומת זאת לשני שלישי מהנשים עם GFR ירוד צפויה החמרה בתפקוד הכלייתי. חשוב לציין שאין להסתפק במדידת קראטינין בדם בנשים בהריון אלא יש לבצע איסוף שתן לפני קראטינין על מנת לאמוד נכון את התפקוד הכלייתי של האישה.³² איוון לחץ דם קפדני חשוב למניעת החמרה בתפקוד הכלייתי. כמזן כן, יש לזכור שהחמרה בפרוטאינוריה אחרי שבוע 20 עלולה להיות סימן של רעלת הריון וחשוב להבדיל בינה לבין פרוטאינוריה מבודדת. השימוש ב-Angiotensin Receptor Blockers-1 Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors אסור בהריון בשל היותם טרטוגנים.

יל"ד/רעלת הריון: שכיחות יל"ד כרוני בחולות סוכרת בהריון עומד על 10%-17%.³¹ יל"ד מעלה משמעותית את הסיכון להתפתחות רעלת הריון (מ-18% ל-30%).³³ מחקרים בנשים לא סוכרתיות הראו שאיוון ל"ד מפחית את שיעור ההפלות ועיכוב גדילה תוך רחמי. התרופות המומלצות לשימוש בהריון הן חסמי קולטני ביטא (לדוגמה: labetalol), חוסמי תעלות סידן ארוכי טווח (לדוגמה: nifedipine SR) או methyldopa. בנוסף, מומלץ לכל אישה עם סוכרת טרום הריונית טיפול באספירין למניעת רעלת הריון מוקדמת.³⁴ עדיף להתחיל את הטיפול לפני שבוע 16 (ולא לפני 12). קיימת מחלוקת לגבי המינון, אולם ישנן ראיות התומכות במינון 100-150 מ"ג/יום.³⁵

חמצת קטוטית (DKA) בנשים עם סוכרת מסוג 1: בנשים בהריון חמצת קטוטית עלולה להתרחש בריכוזים נמוכים יחסית של גלוקוז בדם (≤ 250 מ"ג/ד"ל) בשל תנגודת לאינסולין ופירוק שומנים מוגברים בהריון. מצבים יחודיים להריון שעלולים לגרום לחמצת קטוטית הם מתן קורטיקוסטרואידים להבשלת ריאות עובר ומתן תרופות להרפיית רחם ממשפחת ביטאמימטיים. חמצת אמהית הינה מצב מסכן חיים לאם ולעובר והטיפול במצב זה צריך להיות נכון ומהיר. (ראה בהמשך הפרק). במקרים נדירים חמצת קטוטית עלולה להופיע בחולות סוכרת מסוג 2.

מחלות לב וכלי דם: סוכרת היא גורם סיכון משמעותי לטרשת עורקים. ההריון למעשה מהווה "מבחן מאמץ" עבור המערכת הקרדיווסקולרית האימהית. לפיכך, מומלץ לבצע הערכה קרדיווסקולרית לנשים עם סוכרת טרום הריונית. דגש מיוחד יש לשים על נשים עם סוכרת ארוכת שנים ועדות לפגיעה בכלי הדם או יל"ד כרוני. חשוב לזכור שתסמיני אוטם שריר הלב יכולים להיות לא טיפוסיים באישה סוכרתית.

תת-פעילות של בלוטת התריס: הסיכוי לפתח תת-פעילות של בלוטת התריס על רקע אימוני באישה עם סוכרת מסוג 1 הוא 5%-10% לשנה עם שכיחות שמגיעה עד ל-35%-40%.³¹ איתור תת-פעילות של בלוטת התריס חשובה ביותר כיוון שהפתחות עוברית תקינה תלויה בהורמון בלוטת התריס האימהי עד השליש השני להריון.

נירופתיה פריפרית ואוטונומית: הריון כשלעצמו ככל הנראה אינו משפיע על התקדמות הנירופתיה. יחד עם זאת, נירופתיה טרום הריונית עלולה להחמיר הקאות ובהילות בשל גסטרופרזיס. ניתן לטפל בנשים אלו בתרופות פרוקינטיות כגון erythromycin-1 metoclopramide אשר מותרות בהריון.³⁶ בבחילות והקאות ניתן לטפל ב-ondansetron או doxylamine (Diclectin). סיבוכים נוספים הם אורתוסטזיס ואצירת שתן.

זיהומים: הסיכון לרללקת בדרכי השתן באישה הסוכרתית גבוה פי 3-5³⁷ מאשר בהרה שאינה סוכרתית, בייחוד בנשים שאינן מאוזנות הטיב. זיהום כזה בהריון מעלה את הסיכון לקטואצידוזיס וללידה מוקדמת.

יעוץ טרום הריוני ותכנון משפחה

הכנת חולות סוכרת להריון הינה חיונית לשמירה על בריאותן, מניעת התקדמות המחלה ושיפור סיבוכים עובריים. בזמן מתן יעוץ לאישה עם סוכרת שמתכננת הריון יש להתחייחם לנקודות הבאות:

1. מניעה יעילה של הריון עד להשלמת ההכנות הנדרשות.
2. נטילת חומצה פולית 1-4 ג' ליום.
3. הערכה של סיבוכי סוכרת מאקרו- ומיקרו-וסקולריים וטיפול במידת הצורך.
4. טיפול בתחלואה נלווית, כגון עודף משקל, יל"ד ותת-תריסיות.

5. איזון סוכרת עם ערך מטרה מומלץ של HbA1c מתחת ל-6.5% כאשר ניתן במקרים מסוימים לאפשר הריון בערכים סביב 7%.
 6. מעבר על תרופות והתאמתם לנטילה בהריון (הוריות נגד ומיננים). המידע על התרופות השונות ובטיחותן מתעדכן כל הזמן. לקבלת מידע עדכני ניתן לפנות למרכז הארצי לייעוץ טרטולוגי של משרד הבריאות.
 7. בנשים הסובלות מעודף משקל יש חשיבות עליונה לירידה במשקל לפני ההריון ויש להפנות את המטופלת לתכנית הרזיה מתאימה ויועצת תזונה. בנשים עם השמנה חולנית ניתן לשקול ניתוח בריאטרי. ירידה במשקל עשויה להפחית סיבוכי הריון כגון רעלת, סוכרת הריונית, ניתוח קסרי ראשון. כמו כן, זה משפר איזון סוכרת טרום הריונית.
 8. מתן הסבר על מעקב הריון ודגשים יהודיים לנשים חולות סוכרת מבחינת סיבוכים עובריים ואמהיים. הצעה לבדיקות הסקר והניטור במהלך ההריון (טבלה 2):
2. טבלה

שליש ראשון	
ביקור ראשון	היסטוריה רפואית, תרופות קבועות. הפסקתהחלפת תרופות שאינן מומלצות לשימוש בהריון*. שקילה ומדידת לחץ דם בדיקות דם: דם וסגר ונגדנים, סרולוגיה לוירוסים, ספירת דם, בדיקת שתן ותרבית שתן
המוגלובין A1c	מסייע להעריך את איזון הסוכרת הטרומ הריוני ולאמוד את הסיכוי לסיבוכים השונים (מומים מולדים, סיבוכים מיקרו- ומאקרוסקולריים)
תחלואה נלווית*	תפקודי כליה: הערכת פניו קריאטינין והפרשת חלבון בשתן תפקודי בלוטת התריס (ביחוד בחולות סוכרת מסוג 1) אק"ג: הערכה ראשונית של פתולוגיה לבבית ומחלת לב איסכמית בדיקת קרקעיות עיניים לזיהוי רטינופתיה
בדיקת על-שמע	קביעה מדויקת של גיל הריון בדיקת חיות
סקר שלישי ראשון	הסיכון להפרעות כרומוזומליות בנשים עם סוכרת אינו שונה מזה שבאוכלוסיה הרגילה. רמות free-bhCG ו-PAPP-A אינן מושפעות מסוכרת.†
אספירין	התחלת טיפול באספירין 100-150 מ"ג בשבועות 12-16 (בהעדר הוריות נגד לטיפול באספירין)
סקירת מערכות מוקדמת	ניתן לזהות כ-70% מהמומים המולדים. בכל מקרה יש לבצע סקירת מערכות מאוחרת בשליש השני
שליש שני	
סקר שלישי שני	רמות uE3-1 AFP, inhibin A ו-PAPP-A מושפעות מסוכרת ויש לציין זאת למעבדה.‡
סקירת מערכות + אקו לב עובר	בדיקת על-שמע בדגש על מומים נפוצים בעובר לאם סוכרתית ומומי תעלת חוט השדרה. אקו לב עובר מבוצע באופן שגרתי לשלילת מומים.
שליש שלישי	
חיוניות העובר	32-36 שב': הערכה אחת לשבוע(שבועיים משבוע 36: הערכה 1-2 פעמים בשבוע
מעקב גדילה	במידה ויש סיבוכים לרבות עיכוב גדילה, חוסר איזון, רעלת הריון, מיעוט מי שפיר - יש להתחיל את המעקב בשבוע 26 אחת ל-2-4 שבועות

* אם לא בוצע לפני ההריון

† סקר שלישי ראשון כולל שקיפות עורפית, גיל האם ורמות PAPP-A – Pregnancy-associated Plasma Protein A ו-free-bhCG – free Beta human Chorionic Gonadotropin

‡ סקר שלישי שני יכול להיות "משולש" ולכלול רמות uE3 – unconjugated Estriol ו-AFP – Alpha Fetoprotein או "מרובע" בתוספת Inhibin A. כמו כן, AFP משמש באופן בלתי תלוי להערכת סיכון למומי שלד מסוג שרדה שסועה Spina bifida.

איוון סוכרת במהלך ההריון: הערכה, יעדים, טיפול הערכה

המוגלובין A1c (המוגלובין מסוכר) משקף את רמת הגלוקוז הממוצעת ב-8-12 השבועות שקדמו לבדיקה ומסייע באיוון סוכרת לפני ואחרי ההתעברות. חשוב לזכור שעלייה במסת כדוריות דם אדומות בהריון מורידה את אורך החיים הממוצע של השורה האדומה ומורידה את ערך ה-HbA1c. נמצא שרמות יחס בנשים לא סוכרתיות בהריון הינן נמוכות לעומת נשים שאינן בהריון³⁸. ערך המטרה המומלץ של המוגלובין A1c בהריון על פי האיגודים השונים נע בין 6% ל-6.5%. יש לזכור שחתימה לנורמוגליקמיה מעלה שכחות של אירועים היפוגליקמיים, עלולה להגדיל את שכחות "עוברים קטנים לגיל הריון" ולהחמיר רטינופתיה סוכרתית. לדעתנו, במקרים מסוימים, במיוחד לנשים עם היפוגליקמיה נשנית, גם ערך מתחת ל-7% הוא יעד רצוי שאפשר הריון עם תוספת מזערית בהארעות של מומים עובריים¹⁰.

ניטור רמות גלוקוז בדם לעיתים תכופות מומלץ לנשים עם סוכרת טרום הריונית הן למניעת היפרגליקמיה והן למניעת אירועי היפוגליקמיה. ניטור גלוקוז מומלץ בנשים סוכרתיות בהריון לפני הארוחה ושעה או שתיים לאחר תחילתה, לפני השינה ולעיתים באמצע הלילה כאשר קיים חשד לאירועי היפוגליקמיה בשינה. ערכי גלוקוז גבוהים במיוחד בעת יקיצה יכולים לשקף אפקט "ריבאונד" (Somogyi Effect) להיפוגליקמיה לילית. לאחרונה נכנסו לשימוש חיישני ניטור רציף של גלוקוז Continuous Glucose Monitoring בעלי מתמר שמוחזר תת-עורית. ממחקרים שבוצעו שלא בהריון נמצא יתרון משמעותי לחיישנים. לעומת זאת, מטא-אנליזה של השעה מחקרים שהשוו בין השיטות השונות לניטור גלוקוז בהריון, מצאה שאין יתרון לאחת השיטות מבחינת איוון מיטבי של רמות הגלוקוז או מבחינת תוצאים עובריים³⁹. ב-2017 מאמר רב-מרכזי מבוקר אקראי⁴⁰ CONCEPT מצא, בחולות סוכרת מסוג 1, ירידה של 50% בעוברים גדולים לגיל הריון ושל 55% בהיפוגליקמיה בילודים למרות שלא נמצא הבדל ברמות המוגלובין מסוכר. לכן, על סמך המידע המוגבל הקיים כיום קשה לתת המלצה גורפת בנושא. בישראל חיישני ניטור רציף של גלוקוז כלולים בסל הבריאות וחולות סוכרת מסוג 1 וזכאיות להם ללא תשלום כבר בשלב תכנון ההריון.

מדירת קטונים בשתן מומלצת כאשר מדובר באישה סימפטומטית עם סוכרת טרום הריונית או כאשר ערכי הגלוקוז גבוהים באופן עקבי מ-200 מ"ג/ד"ל. חמצת קטוטית ketoacidosis בהריון מתרחשת בשיעור של 5% מהנשים עם סוכרת מסוג 1 ומהווה גורם סיכון משמעותי למוות עוברי. ההתייצנות, האבחון והטיפול בחמצת קטוטית בהריון אינם שונים בהריון ויש לפעול לפי ההנחיות המקובלות⁴¹. כמו כן, יש למצוא את הגורם להדרדרות ולטפל בו פרטנית. הסיבות יכולות להיות זיהום, הענות ירודה, תקלה במשאבה, מתן קורטיקוסטרואידים או תכשירים ביטאמימיים להרפיית הרחם. הטיפול מתבסס על ניטור סימנים חיוניים, מעקב אלקטרוליטים וגזים בדם, מתן נוזלים איוטוניים ואינסולין תוך-וריד. חשוב לנטר את העובר לאורך כל האירוע. שינויים בדופק העוברי עשויים להיות השתנות מופחתת, אוץ-לב (טכיקרדיה) והאטות מאוחרות בזמן צירים. שינויים אלה הם לרוב הפיכים לאחר תקן ההפרעה המטבולית. חמצת קטוטית אינה כשלעצמה הוריה לילוד.

יש לציין שנוכחות גופי קטו בשתן בהעדר היפרגליקמיה מצביעה על מצב קטבולי ואינה מעידה על חמצת קטוטית.

יעדים

יעדי רמות גלוקוז של האיגוד האמריקאי למיילדות וגינקולוגיה (ACOG) מפורטים בטבלה מס' 3.

טבלה 3.

רמות גלוקוז	ערך (mg/dL)	ערך (mmol/L)
צום	95	5.3
לפני ארוחה	100	5.6
שעה לאחר תחילת הארוחה	140	7.8
שנתיים לאחר תחילת הארוחה	120	6.7
רמה יומית ממוצעת	100	5.6
לילה	≥60	≥3.3
המוגלובין A1c	≥6%	

טיפול תזונה

שמירה על תזונה נכונה הינה חלק בלתי נפרד מטיפול בסוכרת. מטרת תזונה נכונה הן השגת ערכי סוכר בטווח התקין, ללא קטוזיס תוך כדי עלייה תקינה במשקל ואספקת חומרי יסוד חיוניים להתפתחות העובר. דיאטה לצורכי הרזיה אינה מומלצת בהריון. הדיאטה האופטימלית לאישה הסוכרתית צריכה להתבסס על: הערך הקלורי, הרכב הפחמימות, פיזור הארוחות על פני שעות היום. כל אישה צריכה לעבור הערכה ומעקב אצל דיאטנית המתמחה בתחום הסוכרת. ככלל, אישה עם BMI בין 22–27 זקוקה ל-35 קק"ל/ג'ממה ואילו אישה הרזה הסובלת מהשמנה יכולה להסתפק בצריכה נמוכה עד כ-15 קק"ל/ג'ממה. כמו כן, חשוב להמליץ על תוספי ויטמינים וחומצה פולית במינון 4–5 מ"ג לכל אישה עם סוכרת בהריון. יש לציין, שעל פי FDA ואיגוד הרפואה האמריקאי אין מניעה מצריכה מתזונה של ממתקים מלאכותיים.

פעילות גופנית

לפעילות גופנית בהריון מספר יתרונות אימהיים ועובריים, לרבות עלייה מאוזנת יותר במשקל, שיפור באיזון גלוקוז והכנת הגוף למאמץ הלידה⁴². בהעדר הוריות נגד יש להמליץ על פעילות גופנית שאין בה סיכון רב לנפילה או חבלה בטנית (הליכה) למשך 30 דקות או יותר במרבית ימי השבוע. יש לשים דגש על מניעת התייבשות, הכרת סימני היפוגליקמיה והתאמת מינון אינסולין למאמץ גופני. יש להדריך את האישה שבמידה ומופיעים קוצר נשימה, כאבים בחזה, נפירות או כאב בשוק או בירך, דימום נרתיקי או התכווציות – לפנות לבדיקה רפואית.

טיפול תרופתי

הטיפול התרופתי בסוכרת מפורט במקום אחר במדריך זה. ברצוננו להדגיש מספר עקרונות חשובים בטיפול באישה סוכרתית בהריון.

1. התחלת הטיפול: ככלל הטיפול המומלץ בזמן הריון הוא באנאלוגים של אינסולין. בנשים שמטופלות פומית מומלץ לעבור לאינסולין ולהגיע לאיזון גלוקוז מיטבי לפני ההתעברות על מנת להפחית את החשיפה של העובר להיפרגליקמיה בתקופת האורגנוגנזיס.
2. חשוב להכיר את השינויים ברגישות הרקמות לאינסולין במהלך ההריון. תצורת האינסולין בשליש ראשון דומה ואף עשויה לרדת בהשוואה לתקופה הטרומ הריונית. לאחר מכן, משבוע 15 עד 35 ישנה עלייה מתמדת בתצורת האינסולין⁴³. לאחר שבוע 35 נצפית לעתים ירידה קלה בתצורת. המלצות למינון היומי של אינסולין ("כלל אצבע") מופיעות בטבלה שלמטה. נשים הסובלות מהשמנה ונשים עם סוכרת מסוג 2 יכולות לצרוך אף 200% ויותר מהממוצון בטבלה 4.

3. משטר הטיפול המומלץ בהריון הוא הזרקת אינסולין רב

פעמית (לפני כל ארוחה ± בערב). משטרים עם פחות מ-3 הזרקות ביום לרוב אינם משיגים את האיזון הרצוי.

4. תכשירי אינסולין שמומלצים לשימוש בהריון הם Lispro ו-Aspart ממשפחת אנאלוגים קצרי הטווח. שני אנאלוגים אלה בעלי פרופיל בטיחות גבוה בהריון, בעלי אימונוגניות דומה ל-Human regular ועם מעבר מזערי דרך השליה. בנוסף, בשל ספיגתם המהירה הם מונעים את נסיקת רמות הגלוקוז

מיד לאחר הארוחה ואינם גורמים להיפרגליקמיה מאוחרת לאחר הארוחה. מתוך תכשירי אינסולין בעלי טווח בינוני-ארוך, על שימוש ב-Neutral protamine Hagedorn (NPH) נאסף המידע הרב ביותר והוא נחשב בטוח לשימוש בהריון (class B). תכשירי אינסולין ארוכי טווח שנבדקו בהריון הם Detemir ו-Glargine. במחקרים השוואתיים בינם לבין NPH הודגמה יעילות דומה, פרופיל בטיחות מצוין^{46,45} והם מותרים ומומלצים לצורך איזון סוכרת בהריון. על תרבות אינסולין חדשה Degludec אין מספיק מידע בנשים בהריון.

5. ניתן להשתמש במשאבת אינסולין (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion, CSII) בכדי להשיג איזון מיטבי בהריון. סקירה של ניסויים אקראיים שהשוו בין השיטה המקובלת של מספר הזרקות ביום לשימוש במשאבה בהריון לא מצאה הבדלים באיזון הסוכר או בתוצאי ההריון^{48,47}. המשתנים שנבדקו היו המוגלובין A1c בשליש האחרון, היפוגליקמיה באם וביילוד, שיעורי לידות מוקדמות, ניתוחים קיסריים, לידות מת, מאקרוזומיה ומנגד עוברים קטנים לשבוע ההריון.

משבוע	נד שבוע	מינון אינסולין (IU/kg)
2	12	0.7
13	28	0.8
29	34	0.9
35	לידה	1.0

סיכון אפשרי אך נדיר מאוד הוא ניתוק/חסימה של המשאבה וכתוצאה מכך חמצת קטוטית אשר עלולה לסכן את האם והעובר. באופן כללי, אם האישה משתמשת במשאבה לפני ההריון באופן יעיל, נאפשר לה להמשיך. כיום, סתימת המשאבה וקטונמיה אינם שכיחים בזכות שימוש בתרכובות אינסולין מודרניות. חינוך המטופלת לכללי התנהגות ברורים (כגון מעבר להזרקה תת-עורית של אינסולין במידה ויש תקלה במשאבה) מונע קטוזיס וקטואצידוזיס במרבית המקרים של תקלה של המשאבה. שימוש במשאבת אינסולין במעגל סגור, בו אינסולין מוזרק על פי אלגוריתם ממוחשב על סמך נתונים המתקבלים מחיישן בזמן אמת, נמצא עדיין בשלב המחקרי.

טיפול פומי: בהריון ישנו נסיון בשימוש בשתי תרופות 1-Metformin ו-Glyburide כאשר לרוב מדובר על נשים עם סוכרת מסוג 2. יתרונותיהן הן הענות גבוהה ופשטות השימוש. שתי התרופות שבשימוש נמדדו בריכוזים שונים בחבל הטבור. ממחקרים על סוכרת הריונית (Gestational DM) ועל נשים עם שחלות פוליציסטיות בהריון עולה ששתי התרופות בטוחות לאם ולעובר⁴⁹. אולם, השפעות ארוכות טווח של חשיפה תוך רחמית טרם נחקרו בצורה מספקת. בנוסף, הן נמצאו יעילות בשמירה על ערכי גלוקוז רצויים עם אחוזי כשלון (שהצריכו תוספות אינסולין) של 46%-1 ו-21% למטפורמין וגליבויריד, בהתאמה (ראה למטה), חשוב לציין שקיימים מעט מחקרים פרוספקטיביים אקראיים שבחנו את יעילות הטיפול של Metformin או Glyburide בנשים עם סוכרת טרום הריונית. גליבויריד קשור לעלייה בהיפוגליקמיה אימהית ועוברית בהשוואה לאינסולין, אולם ללא הברל בתוצאים עובריים כגון מבנה גוף, פרע כתפיים ואשפוז בטיפול נמרץ⁵⁰. מרבית המומחים מטפלים בסוכרת מסוג 2 בהריון באינסולין עם או בלי טיפול פומי, מתוך מגמה להגיע לאיזון אופטימלי.

סוכרת הריונית

הריון מאופיין בירידה ברגישות לאינסולין ובעקבותיה עלייה בצריכת האינסולין. שינויים אלה נובעים מהפרשה של הורמונים שמעלים את התנגדות לאינסולין כגון קורטיזול, פרוגסטרון, הורמון גדילה, פרולקטין, chorionic-1 TNFa, somatotrophin. בנוסף לכך, קיימת עלייה בנפח רקמת השומן בגוף, ירידה בפעילות הגופנית ועלייה בצריכה הקלורית. כל אלה, יחד עם שינויים מטבוליים אחרים, מבטיחים "שפע" תוצרי מזון לעובר המתפתח. דא עקה, בחלק מהנשים הלבלב אינו עומד בדרישות הפרשת האינסולין לשמירה על נורמוגליקמיה, מצב המכונה "סוכרת הריונית" (Gestational diabetes). השכיחות של סוכרת הריונית בארה"ב על פי ההגדרות של Carpenter&Coustan עומדת על 6%-7% מההריונות שמהווים כ-90% מכלל הנשים עם מחלת סוכרת בהריון⁵¹. נשים עם סוכרת הריונית הן קבוצת סיכון החשופה להתפתחות סוכרת בהמשך החיים. סקירה של 28 מחקרים, מצאה שהיארעות סוכרת מסוג 2 עולה בחמש השנים שאחר הלידה ולאחר מכן מתייצבת. כ-15%-60% מנשים עם סוכרת הריונית עלולות לפתח סוכרת מסוג 2 תוך 5-15 שנים. ככלל, שכיחות סוכרת הריונית מקבילה בארצות השונות לשכיחות של סוכרת מסוג 2 באוכלוסייה⁵⁰. גורם הסיכון העיקרי שמנבא התפתחות סוכרת מסוג 2 לאחר הלידה הוא רמות גבוהות של גלוקוז בצום.

סיכונים

מחקר תצפיתי על 23,000 נשים (HAPO) מצא שהסיכון לפתח סיבוכי סוכרת עולה באופן רציף עם העלייה ברמות גלוקוז בדם (בצום ו/או אחרי העמסה)⁵². נמצאה עלייה משמעותית במדרים הבאים:

- משקל לידה מעל אחוזון 90, פרע כתפיים או חבלה בלידה
- ניתוח קיסרי ראשון
- רמות אינסולין (חלבון C) בשורר
- רעלת הריון
- אשפוז בטיפול נמרץ ילודים, צהבת של הילוד, לידה לפני שבוע 37 והיפוגליקמיה של הילוד.

מעבר לסיבוכים שהוזכרו לעיל, מחקר נוסף מצא עלייה בצורך בפוטותרפיה⁵³. לעומת סוכרת טרום הריונית, לא נמצא קשר בין סוכרת הריונית לבין מומים מולדים. עבודות ספורות בדקו את תוצאות ארוכות הטווח ביילודים לנשים עם סוכרת הריונית והעלו כי יילודים אלו בעלי נטייה להשמנה וסוכרת בילדות, עיכוב התפתחותי מוטורי מסוים וכן הפרעות קשב וריכוז^{55,54}.

בדיקת סקר ואבחון של סוכרת הריונית

רוב הנשים הסוכרתיות תשמורנה על ערכי גלוקוז תקינים בצום. לפיכך, נדרש מבחן העמסה בכדי לאבחן. הגישה המקובלת היום בישראל היא בדיקה בשני שלבים: בדיקת סקר (GCT-Glucose Challenge Test) ובמידה והיא חיובית - בדיקה אבחנתית (OGTT-Oral Glucose Tolerance Test). צוות משימה אמריקאי USPSTF קבע על סמך מטא-אנליזה של 11 ניסויים כי יש בסיס ראייתי לביצוע בדיקות סקר לסוכרת הריונית ושיתרונותיהן עולים על החסרונות.⁵¹

בדיקת סקר: העמסה של 50 ג' גלוקוז (GCT): מבוצעת בין שבוע 24 ל-28 להריון. דגימת דם ורידי נלקחת שעה לאחר ההעמסה. הבדיקה אינה דורשת צום. יחד עם זאת, ישנן ראיות לכך שרגישות הבדיקה עולה אם הנבדקת צמה שעתיים טרם ההעמסה.⁵⁶ ערך הסף לביצוע בדיקה אבחנתית הוא בין 130-140 מ"ג/ד"ל. לאימוץ רמות סף שונות לביצוע בדיקה אבחנתית יש השפעה על רגישות וסגוליות בדיקת הסקר כפי שניתן ללמוד מטבלה 5:⁵⁷

טבלה 5.

סוף לביצוע OGTT	רגישות (%)	% נשים לא מאובחנות	סגוליות (%)	% הנשים שנשלחו ל-OGTT ללא צורך
140 מ"ג/ד"ל	85	15	86	14
130 מ"ג/ד"ל	99	1	77	23

הסף המקובל ברוב העולם לביצוע בדיקת OGTT הוא 140 מ"ג/ד"ל. יחד עם זאת, הרופא המטפל לפי שיקולו יכול לבחור להוריד את הסף לביצוע בדיקה אבחנתית OGTT במטופלת מסוימת על פי גורמי סיכון נוספים (סוכרת במשפחה, השמנה, לידות של תינוקות גדולים וכד').

בדיקה אבחנתית: העמסה של 100 ג' גלוקוז (OGTT): מבחן זה כולל 4 דגימות דם: בצום, שעה, שעתיים ושלוש אחרי שתיית משקה המכיל 100 גרם גלוקוז. ההגדרות הקלאסיות לאבחון סוכרת הריונית הוצעו על ידי O'Sullivan JB עוד ב-1964 על סמך עלייה בסיכון של נשים שבדיקתן חיובית לפתח סוכרת מסוג 2 בעתיד. ערכי הסף הותאמו לשיטות המדידה המודרניות על ידי Carpenter&Coustan (C&C)⁵⁸. על מנת לאבחן סוכרת הריונית שני ערכים מתוך ארבעה צריכים להגיע לסף או לעבור אותו (ראו טבלה 6).

טבלה 6.

זמן הבדיקה	Carpenter&Coustan מ"ג/ד"ל (מילימול/ל) *	IADPSG מ"ג/ד"ל (מילימול/ל) **
צום	95 (5.3)	92 (5.1)
שעה לאחר העמסה	180 (10.0)	180 (10.0)
שעתיים לאחר העמסה	155 (8.6)	153 (8.5)
3 שעות לאחר העמסה	140 (7.8)	

* העמסה של 100 ג' גלוקוז: לאבחון דרוש שלפחות שני ערכים יגיעו לסף או יעברו אותו.
** העמסה של 75 ג' גלוקוז: לאבחון דרוש ערך אחד שיגיע לסף או יעבור אותו.

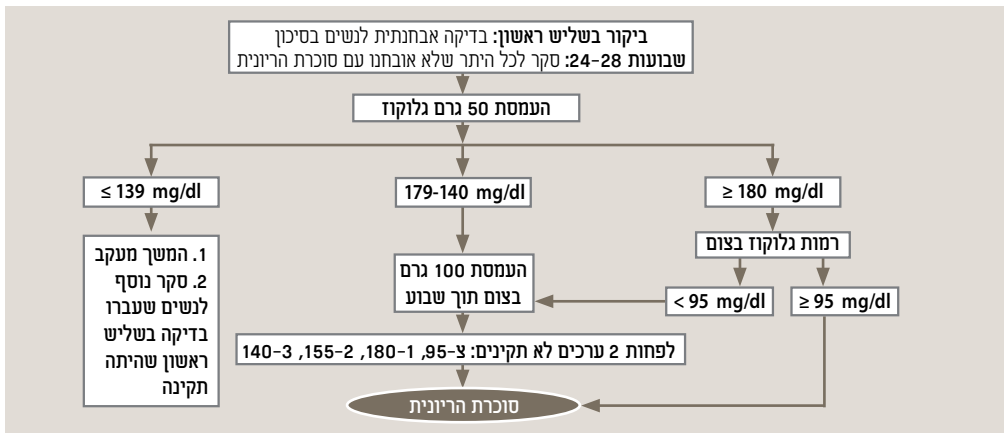
חשוב לזכור שאמנם כל מי ש-OGTT שלה אינה תקינה מאובחנת עם סוכרת הריונית, הרי לכל בדיקה יש חסרונות. כך למשל במחקר שבו בוצעו 2 בדיקות OGTT בהפרש של שבוע נצפתה הדירות של 76% בלבד.⁵⁹ בנוסף, אנליזה משנית של מחקר אקראי גדול הראתה שיש עלייה מסוימת בסיבוכים הקשורים לסוכרת הריונית בנשים עם מבחן סקר חיובי (מעל 135 מ"ג/ד"ל) ובדיקה אבחנתית תקינה.⁶⁰

על פי דעת מומחים, לנשים עם גורמי סיכון משמעותיים לפתח סוכרת הריונית מומלץ לבצע בדיקה אבחנתית (OGTT) כבר בתחילת ההריון. גורמי הסיכון כוללים: השמנה משמעותית, סיפור משפחתי חזק של אי סבילות לגלוקוז, סוכרת הריונית בעבר או סיבוכי סוכרת בלידות קודמות כגון מאקרדומיה או פרע כתפיים). להמלצה זו אין בסיס ראייתי איתן.

כמו כן, כיום ישנה מודעות לכך שחלק מנשים עם סוכרת הריונית הינן למעשה חולות סוכרת מסוג 2 שהתגלתה בהריון - Overt diabetes. כתלות בדרגת החדש ניתן לאבחן סוכרת מסוג 2 באישה הרה לפני שבוע 24 על פי הקריטריונים המקובלים לאבחון סוכרת מסוג 2 (גלוקוז בצום ≤ 126 מ"ג/ד"ל או ע"י העמסה של 75 ג' גלוקוז).

ב-2010 פאנל מומחים מהאיגוד הבינלאומי לסוכרת והריון IADPSG המליץ על אבחון סוכרת הריונית באמצעות בדיקה אחת (ללא צורך בביצוע בדיקת סקר) הכוללת העמסת גלוקוז של 75 ג' ובדיקת רמות גלוקוז בצום, שעה ושעתיים אחרי ההעמסה. הבדיקה נחשבת לחיובית כאשר לפחות ערך אחד לא תקין (ראה טבלה לעיל). המלצה זו מבוססת על קונצנזוס מומחים בעקבות פרסום תוצאות מחקר תצפיתי גדול על סיבוכי סוכרת הריונית, מחקר ה-HAPO⁵². במחקר זה נמצאה עלייה רציפה בסיבוכים כגון משקל לידה מעל אחרון 90, רמות גבוהות של אינסולין בחבל הטבור, שיעורי ניתוחים קיסריים והיפוגליקמיה עוברית כתלות בהיפרגליקמיה אמהית. החוקרים לא הצביעו על ערך סף שמעבר לו לא נמצאו סיבוכים. יש לציין כי אימוץ ערכי IADPSG יעלה את שכיחות הסוכרת ההריונית ל-18% מכלל היולדות (פי 2-3 לערך משיעור הנשים המוגדרות כסוכרתיות היום). יש לקחת בחשבון שנשים אלו תופנינה למעקבי גלוקוז, דיאטנית, מעקב הריון בסיכון ותתכן גם התערבות מיותרת כמו השראת לידה וניתוח קיסרי. בהעדר מחקרים פרוספקטיביים שמראים יתרון לטיפול בנשים שאובחנו על פי קריטריונים של IADPSG, האיגוד האמריקאי ממלידלות וגניקולוגיה וצוות משימה שהוקם ב-2013 אינם ממליצים על שימוש בבדיקה זו⁶¹. איגוד הסוכרת האמריקאי ADA בחר לאמץ את הגדרות IADPSG אך מצייין שחסרים מחקרים ייעודיים בנושא. חשוב להדגיש, שלנשים המאובחנות כסוכרתיות על פי IADPSG אך לא עונות לקריטריונים של C&C או לנשים עם ערך 1 בלבד לא תקין מתוך 4, נצפתה עלייה משמעותית סטטיסטית בסיבוכים המיוחסים להיפרגליקמיה^{62,63}. אף-על-פי-כן טרם הוכח האם טיפול בנשים אלו מפחית את הסיבוכים הללו. לסיכום, נושא בדיקות הסקר נתון במחלוקת ואינו אחיד בכל העולם. נכון להיום, מרבית הרופאים בארה"ב וכישראל משתמשים בבדיקת הסקר GCT ובמידה והיא חיובית מבצעים את הבדיקה האבחנתית OGTT.

אלגוריתם המקובל לאבחון סוכרת הריונית



איזון סוכרת הריונית: הערכה וטיפול

ברומה לטיפול בסוכרת טרום הריונית, איזון סוכרת הריונית מפחית באופן משמעותי את סיבוכי האם והילוד. מטא-אנליזה שבוצעה ב-2013 עבור צוות משימה אמריקאי סיכמה 11 מחקרים (5 מהם אקראיים) על טיפול בסוכרת הריונית⁶⁴. בהשוואה לנשים לא מטופלות נמצא הברל בתוצאים הבאים (טבלה 7):

טבלה 7.

רווח סמך - 95% CI	RR	אימה:
0.92-0.44	0.63	יליד / רעלת הריון
0.79-0.31	0.50	דכאון לאחר לידה
		עובר / יילוד:
0.71-0.35	0.50	מאקרוזומיה
0.77-0.23	0.42	פרע כתפיים

- לא נמצא הברל בשכיחות השראת לידה או ניתוחים קיסריים.
 - לא נמצא הברל בתמותה פרינטלית, חבלה בלידה, היפרבילירובינמיה, היפוגליקמיה, SGA או סיבוכים נשימתיים.
- ניטור רמות גלוקוז: אישה עם סוכרת הריונית נדרשת למדוד ערכי גלוקוז לפחות 4 פעמים ביום: בצום ושעה או שתיים לאחר כל ארוחה (לאחר "נגיסה" הראשונה). במקרים בהם המטופלת מתחילה טיפול תרופתי מקובל לבצע בדיקות לפני ואחרי כל ארוחה ולעתים גם בלילה לשלילת היפוגליקמיה לילית (7 בדיקות). לאחר הגעה לאיזון מיטבי ניתן לרדת בהדרגה בכמות הבדיקות ואף לבצע ניטור יום כן - יום לא⁶⁶. ניטור קפדני חשוב בין אם מדובר בסוכרת המאוזנת ע"י דיאטה בלבד ובין אם מדובר בסוכרת המטופלת תרופתית.
- יעדים: לא קיים מידע חד-משמעי על ערכי סף של גלוקוז בהם היתרונות של התחלת הטיפול התרופתי עולים על החסרונות. הגישה המקובלת היא מעקב של שבועיים תחת משטר תזונה קפדני. במידה ובכשליש מהמדידות מתקבלים ערכים חריגים (ראה טבלה) תחת טיפול בדיאטה מומלץ לשקול התחלת טיפול תרופתי. לאחרונה הוצע לכלול מדד ביומטרי עוברי (היקף הבטן [AC] מעל אחוזון 75%) כמדד בלתי ישיר להיפראינסולינמיה עוברית ועדות לחוסר איזון⁶⁶. אין הוכחה כיום שמדד זה עשוי להוסיף על ספי הגליקמיה המומלצים בטבלה 8.

טבלה 8.

ערכי גלוקוז בנשים הרות ללא סוכרת הריונית מחוצה (סטיית תקן), מ"ג/ד"ל	ערך סף (מ"ג/ד"ל)	צום
71 (8)	≥ 95	
109 (13)	≥ 140	שעה לאחר תחילת הארוחה
99 (10)	≥ 120	שעתיים לאחר תחילת הארוחה

* ערכי הסף המומלצים מתאימים פחות או יותר לשתי סטיות תקן מעל הממוצע של נשים הרות ללא סוכרת

המוגלובין A1c הוא בדיקה אפשרית להערכת איזון סוכרת הריונית כאשר הוא נלקח בתדירות של אחת לשבועיים עד ארבעה שבועות⁶⁶. אין עבודות על ערך מוסף של ניטור HbA1c בהריון. אין צורך לבצע בדיקת שתן לקטונים באופן שגרתי בסוכרת הריונית.

תזונה: כ-75% מהנשים עם סוכרת הריונית ניתנות לאיזון עם דיאטה בלבד. הפניה לתזונאית מומחית בתחום חשובה לצורך התאמת התזונה על פי שבוע הריון, מחלות רקע ו-BMI. יש להגביל את הקלוריות מפחמימות ל-40%. לפרטים נוספים ראו פרק על סוכרת טרום הריונית.

פעילות גופנית: ראה פרק על סוכרת טרום הריונית.

טיפול תרופתי

כ-25% מכלל הנשים עם סוכרת הריונית נזקקות לטיפול תרופתי. תרופת הבחירה היא אינסולין. יחד עם זאת טיפול תרופתי פומי הוא חלופה אפשרית במרבית המקרים:

אינסולין: עקרונות שימוש באינסולין דומים לאלה המשמשים לטיפול בנשים עם סוכרת טרום הריונית. כיוון שתנגודת לאינסולין עולה ככל שההריון מתקדם, יש צורך בהתאמה תכופה יחסית של המינונים ולכן רצוי שתתקיים תקשורת רציפה עם הצוות המטפל. להלן הצעה למשטר טיפול באינסולין:

1. כאשר ההוריה לטיפול היא חוסר איזון בצום ניתן להתחיל עם אינסולין בעל טווח בינוניארוך כמו NPH, Detemir או Glargine לפני השינה במינון של 0.2 יח"ק"ג.
2. כאשר ההוריה היא העדר איזון לאחר ארוחה יש להתחיל עם אינסולין קצר טווח לפני כל ארוחה (Aspart/Lispro) במינון של 1.5 יח"ל לכל 10 ג' פחמימות לפני ארוחת הבוקר ו-1 יח"ל לכל 10 ג' פחמימות לפני ארוחות הצהריים והערב.
3. כאשר ההוריה היא העדר איזון בצום ולאחר ארוחה המינון מותאם לשבוע ההריון. מינון יומי התחלתי מומלץ הוא 0.5 יח"ק"ג (אפשר להתחיל במינון גבוה יותר בנשים הסובלות מעודף משקל ניכר או בהריון תאומים). האינסולין יתחלק כך ש-50% יהיה ארוך-טווח שיוזרק בערב ו-50% יהיה אינסולין מהיר-פעולה שיחולק לשלוש ארוחות ויוזרק לפני כל ארוחה. במידה ומשתמשים ב-NPH יש לחלקו למנת בוקר ומנת ערב (לפני הארוחה). מינון אינסולין קצר-טווח יתוקן עפ"י עקומת הגלוקוז כאשר כל חריגה ב-25 מ"ג/ד"ל ברמת הגלוקוז לאחר ארוחה תתוקן ע"י הוספת 1-2 יח"ל למינון האינסולין לפני הארוחה. יש להזהר מטיפול יתר מכיוון שבעוד שנשים עם סוכרת הריונית לא תפתחנה חמצת קטוטית מתת-טיפול, הן יכולות לפתח היפוגליקמיה מסוכנת (גלוקוז > 60 מ"ג/ד"ל) מטיפול-יתר. לכן, יש להצמד לכלל "Start Low – Go Slow".

טיפול תרופתי פומי: התרופות המצויות בשימוש בסוכרת הריונית הן Glyburide-1 Metformin. Metformin מפחית את ייצור הגלוקוז הכבדי ומעלה רגישות פריפריית לאינסולין. מטפורמין חוצה בקלות את השליה ויכול להגיע לריכוזים כפולים מאלו של האם. עם זאת, קיימות עבודות רבות המעידות על בטיחותה של תרופה זו בשלישים השונים של ההריון כפי שסוכם בפרק על סוכרת טרום הריונית. מטא-אנליזה ומרבית המחקרים מצביעים על יעילות שווה לאינסולין⁶⁷. יחד עם זאת, אחוז הנשים שעשויות להזדקק לתוספת אינסולין יכול להגיע ל-46%⁶⁸. נשים עם כשלון טיפול תרופתי הן יותר מבוגרות, יותר שמנות ועם שכיחות גבוהה יותר של סוכרת הריונית בעבר. בישראל מטפורמין קיים בכדורים של 850 מ"ג וניתן עד 3 פעמים ביום. תופעות לוואי עיקריות הן אי נוחות בטנית, שלשולים, טעם מטלי בפה. ניתן להקטין את תופעות הלוואי על ידי נטילתו עם ארוחות ועלייה הדרגתית במינון במידת הצורך.

Glyburide/Glibenclamide הוא חלופה נוספת לאינסולין בנשים שאינן מתאימות או אינן מעוניינות בטיפול באינסולין ואלו מטפורמין. המינון הרגיל נע בין 2.5-5 מ"ג ועד ל-20 מ"ג ביום מחולק לשתיים או שלוש מנות. במחקרים מבוקרים אקראיים גדולים לא נמצאו הבדלים בשיעורי המאקרוזומיה, צהבת, אשפוז בטיפול נמרץ או רמות אינסולין בשורר^{50,69}. מחקר אחד מצא עלייה בהיפוגליקמיה בילודים בקבוצת הגליבוריד (12% לעמות 7%)⁵⁰. הספרות המדעית מציגה תמונה מעורבת של יעילות הטיפול בגליבוריד, כאשר חלק מהמחקרים מוצאים יעילות דומה ואילו חלק יעילות מופחתת בהשוואה לאינסולין. שימוש בגליבוריד כרוך בעלייה בהארעות היפוגליקמיה אמהית בהשוואה לאינסולין (28.8% לעומת 3.5%)⁵⁰. נשים שמתופלות בגליבוריד צריכות להיות מנוטרות בדומה לנשים המתופלות עם אינסולין. סקירת Cochrane מצאה שאין הבדלים ביעילות ותופעות לוואי בין מטפורמין לגליבוריד⁷⁰. ההשפעות ארוכות הטווח של שתי התרופות טרם ידועות. האיגוד האמריקאי ACOG ממליץ על מטפורמין כתרופה פומית מועדפת⁷¹ ואילו האיגוד הבריטי אף ממליץ על מטפורמין כטיפול קו-ראשון לפני אינסולין⁷². שימוש בגליבוריד נחשב היום טיפול קו-שני על ידי מרבית הגורמים המקצועיים.

שיקולי יילוד בנשים עם סוכרת

לפני התחלת הטיפול המודרני בהריונות של נשים סוכרתיות, יילוד נשים עם סוכרת טרום הריונית היה לרוב בשבוע 38+0 ואף לפני כן. כיום, אין המלצה ליילוד אישה עם סוכרת מאונת והריון תקין לפני שבוע 39+0⁷³. במצבים של איזון ירוד, מחלה וסקולרית ועוד ניתן לשקול יילוד בין שבועות 34-37 על פי שיקולים רפואיים ומיילדותיים. סוכרת טרום הריונית אינה כשלעצמה התוויה לניתוח קיסרי.

בדומה לסוכרת טרום הריונית, השראת לידה בנשים עם סוכרת הריונית מאונת אינה מומלצת לפני שבוע 39+0⁷³. אף על פי כן, השראת לידה בשבוע 38+0-38+6 בנשים עם סוכרת הריונית מטופלת תרופתית אינה מעלה את הסיכוי לניתוח קיסרי אך מקטינה את שיעור העוברים המאקרוזומיים ב-56% (מ-23% ל-10%) ואת הסיכון לפרע כתפיים (מ-3% ל-0%). על פי האיגודים האמריקאי והישראלי, אם הערכת המשקל הינה מעל 4,500 ו-4,250 גרם, בהתאמה, יש להציע ניתוח קיסרי אלקטיבי על מנת להפחית את הסיכון לפרע כתפיים (level II)⁶⁷.

טיפול באישה הסוכרתית סביב הלידה

יש להימנע מהיפרגליקמיה סביב הלידה בכדי להפחית את הסיכון לחמצת קטוטית ולהיפוגליקמיה בילוד. רמות הגלוקוז במהלך הלידה תלויות בסוג הסוכרת ובשלב הלידה. נשים עם סוכרת מסוג 1 נעדרות יכולת לייצר אינסולין ולפיכך בסיכון לקטונמיה.

השלב הלסטי אינו גורם לשינויים מטבוליים משמעותיים ומצריך איזון דומה לזה של נשים שאינן בלידה. אל השלב הפעיל נתייחס כאל פעילות גופנית מאומצת הדורשת בעיקר הוצאה אנרגטית משמעותית ופחות אינסולין. קיימות גישות שונות לאיזון סוכרת בלידה פעילה. רמות הגלוקוז המומלצות בעת הלידה עפ"י ה-ACOG הן 70-110 מ"ג/ד"ל. להלן הפרוטוקול המוצע ע"י האיגוד האמריקאי למיילדות וגינקולוגיה שיכול להתאים לאישה עם סוכרת טרום הריונית אך גם לאישה עם סוכרת הריונית חמורה⁷⁴ (טבלה 9).

טבלה 9.

רמת גלוקוז	אינסולין IV (יח/שעה)	גלוקוז IV
תחילת לידה	-	Normal Saline (NS)
מעל 70 מ"ג/ד"ל או לידה פעילה	-	תמיסת 5% דקסטרוז ב-NS בקצב של 100-150 מ"ל לשעה בכדי להשיג רמת גלוקוז של 100 מ"ג/ד"ל
לידה: מעל 100 מ"ג/ד"ל	אינסולין קצר טווח או Regular בקצב של 1.25 יח' לשעה	

*לנשים עם משאבת אינסולין יש להוריד את מינון הבסיס למחצית או שליש המינון המקורי וניתן לעקוב על ידי בדיקות דם או חיישן תת-עורי במידה והוא מכייל היטב.

טבלה 10. ניטור רמות הגלוקוז בלידה

שלב הלידה	תדירות הניטור
השלב הלנטי	אחת ל-2-4 שעות
השלב הפעיל	אחת ל-1-2 שעות
בעת הזלפת אינסולין תוך ורידי	אחת לשעה

* בנשים עם סוכרת הריונית מאוזנת היטב ע"י דיאטה במהלך ההריון נדיר הצורך באינסולין בלידה. בנשים אלו ניתן להסתפק בניטור של אחת ל-4-6 שעות או לא לנטרן כלל.

התקופה שלאחר הלידה

הריון הוא מבחן תגר לתאי הביטא של הלבלב. נשים שמפתחות סוכרת הריונית תהיינה לרוב נורמוגליקמיות לאחר הלידה. יחד עם זאת, סוכרת הריונית הוא גורם סיכון ברור להתפתחות סוכרת מסוג 2 וכן תחלואה קרדיווסקולרית במהלך החיים. במטא-אנליזה של מעל 600,000 נשים נמצא כי הסיכון של אישה עם סוכרת הריונית גבוה פי שבעה לפתח סוכרת מסוג 2⁷² ופי עשרה לסבול מסוכרת הריונית בהריון הבא⁷⁶, בהשוואה לאישה ללא סוכרת הריונית. נשים עם סוכרת הריונית ו-BMI שווה או גדול מ-30 לאחר הלידה תפתחנה סוכרת מסוג 2 בשיעורים של 50%-75% לעומת פחות מ-25% בנשים עם סוכרת הריונית שחזרו למשקל תקין לאחר הלידה⁷⁷⁻⁷⁹. גורמי סיכון נוספים הם צורך באינסולין במהלך ההריון, אבחנה של סוכרת לפני שבוע 24 להריון, רמות גבוהות של גלוקוז בצום בהריון, היפוגליקמיה ביילוד וסוכרת הריון נשנית.

לאור האמור לעיל, מומלץ מעקב ארוך טווח אחר נשים עם סוכרת הריונית. מעקב לאחר לידה כולל העמסת סוכר 75 גרם גלוקוז 6-12 שבועות לאחר הלידה לשם זיהוי נשים עם סוכרת מסוג 2 או עם אי סבילות לגלוקוז. נשים שבדיקתן שלילית זקוקות להערכה חוזרת של רמות גלוקוז בדם כל 3 שנים ומבחן העמסת סוכר של 100 גרם בתחילת ההריון הבא. בנוסף, המוצעה האומית לסוכרת מדגישה שיש לעודד הנקה בקרב נשים עם סוכרת הריונית ולהפנות לתזונאית לצורך שינוי אורחות חיים ומעקב משקל. כמו כן, יש חשיבות גדולה לשיתוף והעברת המידע בין הרופא המטפל בהריון ורופא משפחה ורופא ילדים לצורך שמירה על הרצף הטיפולי.

ד"ר דוד קניגין ופרופ' אוריאל אלחלל, מחלקת נשים ויולדות, המרכז הרפואי הדסה עין כרם והאוניברסיטה העברית, ירושלים

1. Persson M, Norman M, Hanson U. Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancies: A large, population-based study. *Diabetes Care* 2009;32:2005-9.
 2. Pregnancy outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *American journal of obstetrics and gynecology* 1996;174:1343-53.
 3. Steel JM, Johnstone FD, Hepburn DA, Smith AF. Can prepregnancy care of diabetic women reduce the risk of abnormal

babies? *Bmj* 1990;301:1070-4.

4. Damm P, Mølsted-Pedersen L. Significant decrease in congenital malformations in newborn infants of an unselected population of diabetic women. *American journal of obstetrics and gynecology* 1989;161:1163-7.
5. Tennant PW, Glinianaia SV, Bilous RW, Rankin J, Bell R. Pre-existing diabetes, maternal glycated haemoglobin, and the risks of fetal and infant death: a population-based study. *Diabetologia* 2014;57:285-94.
6. Kapoor N, Sankaran S, Hyer S, Shehata H. Diabetes in pregnancy: a review of current evidence. *Current opinion in obstetrics & gynecology* 2007;19:586-90.
7. Syed M, Javed H, Yakoob MY, Bhutta ZA. Effect of screening and management of diabetes during pregnancy on stillbirths. *BMC public health* 2011;11.
8. McElvy SS, Miodovnik M, Rosenn B, et al. A focused preconceptional and early pregnancy program in women with type 1 diabetes reduces perinatal mortality and malformation rates to general population levels. *J Matern Fetal Med* 2000;9:14-20.
9. Kjos SL, Henry OA, Montoro M, Buchanan TA, Mestman JH. Insulin-requiring diabetes in pregnancy: a randomized trial of active induction of labor and expectant management. *American journal of obstetrics and gynecology* 1993;169:611-5.
10. Guerin A, Nisenbaum R, Ray JG. Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1920-5.
11. Bell R, Glinianaia SV, Tennant PW, Bilous RW, Rankin J. Peri-conception hyperglycaemia and nephropathy are associated with risk of congenital anomaly in women with pre-existing diabetes: a population-based cohort study. *Diabetologia* 2012.
12. Macintosh MCM, Fleming KM, Bailey JA, et al. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. *Bmj* 2006;333:177-.
13. Persson M, Pasupathy D, Hanson U, Norman M. Birth size distribution in 3,705 infants born to mothers with type 1 diabetes: a population-based study. *Diabetes Care* 2011;34:1145-9.
14. McFarland MB, Trylovich CG, Langer O. Anthropometric differences in macrosomic infants of diabetic and nondiabetic mothers. *J Matern Fetal Med* 1998;7:292-5.
15. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF, et al. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. The National Institute of Child Health and Human Development--Diabetes in Early Pregnancy Study. *American journal of obstetrics and gynecology* 1991;164:103-11.
16. Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1339-48.
17. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352:2477-86.
18. Rey E, Attié C, Bonin A. The effects of first-trimester diabetes control on the incidence of macrosomia. *American journal of obstetrics and gynecology* 1999;181:202-6.
19. Sibai BM, Caritis SN, Hauth JC, et al. Preterm delivery in women with pregestational diabetes mellitus or chronic hypertension relative to women with uncomplicated pregnancies. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *American journal of obstetrics and gynecology* 2000;183:1520-4.
20. Mimouni F, Miodovnik M, Siddiqi TA, Khoury J, Tsang RC. Perinatal asphyxia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *J Pediatr* 1988;113:345-53.
21. Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M. Glycemic control in gestational diabetes mellitus--how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *American journal of obstetrics and gynecology* 1989;161:646-53.
22. Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Incidence of Neonatal Hypoglycemia in Babies Identified as at Risk. *The Journal of Pediatrics* 2012;161:787-91.
23. Tsang RC, Chen I, Friedman MA, et al. Parathyroid function in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1975;86:399-404.
24. Cordero L, Treuer SH, Landon MB, Gabbe SG. Management of infants of diabetic mothers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:249-54.
25. Ullmo S, Vial Y, Di Bernardo S, et al. Pathologic ventricular hypertrophy in the offspring of diabetic mothers: a retrospective study. *Eur Heart J* 2007;28:1319-25.
26. Vérier-Mine O, Chaturvedi N, Webb D, Fuller JH. Is pregnancy a risk factor for microvascular complications? The EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabet Med* 2005;22:1503-9.
27. Diabetes C, Complications Trial Research G. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes Care* 2000;23:1084-91.
28. Star J, Carpenter MW. The effect of pregnancy on the natural history of diabetic retinopathy and nephropathy. *Clin Perinatol* 1998;25:887-916.
29. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care* 2008;31:1060-79.
30. Reece EA, Leguizamón G, Homko C. Stringent controls in diabetic nephropathy associated with optimization of pregnancy outcomes. *The Journal of Maternal-Fetal Medicine* 1998;7:213-6.
31. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, et al. Managing Preexisting Diabetes for Pregnancy: Summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care* 2008;31:1060-79.
32. Smith MC, Moran P, Ward MK, Davison JM. Assessment of glomerular filtration rate during pregnancy using the MDRD formula. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 2008;115:109-12.
33. Sibai BM, Caritis S, Hauth J, et al. Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. *American journal of obstetrics and gynecology* 2000;182:364-9.
34. LeFevre ML. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine* 2014;161:819-26.
35. Roberge S, Bujold E, Nicolaidis KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and

- metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology* 2018;218:287-93.e1.
36. Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes—2008. *Diabetes Care* 2008;31:S12-S54.
37. Zhanel GG, Nicolle LE, Harding GK. Prevalence of asymptomatic bacteriuria and associated host factors in women with diabetes mellitus. The Manitoba Diabetic Urinary Infection Study Group. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 1995;21:316-22.
38. O'Kane MJ, Lynch PLM, Moles KW, Magee SE. Determination of a diabetes control and complications trial-aligned HbA1c reference range in pregnancy. *Clinica Chimica Acta* 2001;311:157-9.
39. Moy FM, Ray A, Buckley BS. Techniques of monitoring blood glucose during pregnancy for women with pre-existing diabetes. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;CD009613.
40. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *The Lancet* 2017;390:2347-59.
41. Gabbe SG NJ, Simpson JL, Landon MB, Galan HL, Jauniaux ERM, Driscoll DA, Berghella V, Grobman WA. *Obstetrics : normal and problem pregnancies. Chapter 40: Diabetes Mellitus Complicating Pregnancy. 7th ed: Elsevier; 2017.*
42. *Gynecology ACoOa. Exercise during pregnancy and the post partum period: committee opinion no. 267. Obstetrics and gynecology international* 2002;99:171-3.
43. Garcia-Patterson A, Gich I, Amini SB, Catalano PM, de Leiva A, Corcoy R. Insulin requirements throughout pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: three changes of direction. *Diabetologia* 2010;53:446-51.
44. Steel JM, Johnstone FD, Hume R, Mao JH. Insulin requirements during pregnancy in women with type I diabetes. *Obstetrics and gynecology* 1994;83:253-8.
45. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, et al. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:2012-7.
46. Lepercq J, Lin J, Hall GC, et al. Meta-Analysis of Maternal and Neonatal Outcomes Associated with the Use of Insulin Glargine versus NPH Insulin during Pregnancy. *Obstetrics and gynecology international* 2012;2012:649070.
47. Farrar D, Tuffnell DJ, West J, West HM. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016;CD005542.
48. Mukhopadhyay A, Farrell T, Fraser RB, Ola B. Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials. *American journal of obstetrics and gynecology* 2007;197:447-56.
49. Holt RIG, Lambert KD. The use of oral hypoglycaemic agents in pregnancy. *Diabetic Medicine* 2014;31:282-91.
50. Sénat M-V, Affres H, Letourneau A, et al. Effect of Glyburide vs Subcutaneous Insulin on Perinatal Complications Among Women With Gestational Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *Effect of Glyburide vs Subcutaneous Insulin on Perinatal Complications in Gestational Diabetes. JAMA* 2018;319:1773-80.
51. Moyer VA. Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine* 2014;160:414-20.
52. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
53. Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, et al. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes: The Toronto tri-hospital gestational diabetes project. *American journal of obstetrics and gynecology* 1995;173:146-56.
54. Ornoy A. Growth and neurodevelopmental outcome of children born to mothers with pregestational and gestational diabetes. *Pediatr Endocrinol Rev* 2005;3:104-13.
55. Dabelea D. The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care* 2007;30 Suppl 2:169-74.
56. Perucchini D, Fischer U, Spinass GA, Huch R, Huch A, Lehmann R. Using fasting plasma glucose concentrations to screen for gestational diabetes mellitus: prospective population based study. *BMJ : British Medical Journal* 1999;319:812-5.
57. Donovan L, Hartling L, Muise M, Guthrie A, Vandermeer B, Dryden DM. Screening tests for gestational diabetes: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine* 2013;159:115-22.
58. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *American journal of obstetrics and gynecology* 1982;144:768-73.
59. Catalano PM, Avallone DA, Drago NM, Amini SB. Reproducibility of the oral glucose tolerance test in pregnant women. *American journal of obstetrics and gynecology* 1993;169:874-81.
60. Landon MB, Mele L, Spong CY, et al. The relationship between maternal glycemia and perinatal outcome. *Obstetrics and gynecology* 2011;117:218-24.
61. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Annals of internal medicine* 2013;159:123-9.
62. Waters TP, Dyer AR, Scholtens DM, et al. Maternal and Neonatal Morbidity for Women Who Would Be Added to the Diagnosis of GDM Using IADPSG Criteria: A Secondary Analysis of the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study. *Diabetes Care* 2016;39:2204-10.
63. Roekner JT, Sanchez-Ramos L, Jijon-Knupp R, Kaunitz AM. Single abnormal value on 3-hour oral glucose tolerance test during pregnancy is associated with adverse maternal and neonatal outcomes: a systematic review and metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology* 2016;215:287-97.
64. Mendez-Figueroa H, Schuster M, Maggio L, Pedroza C, Chauhan SP, Paglia MJ. Gestational Diabetes Mellitus and Frequency of Blood Glucose Monitoring: A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics and gynecology* 2017;130:163-70.
65. Balsells M, Garcia-Patterson A, Gich I, Corcoy R. Ultrasound-guided compared to conventional treatment in gestational diabetes leads to improved birthweight but more insulin treatment: systematic review and meta-analysis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2014;93:144-51.

66. Griffiths RJ, Vinall PS, Stickland MH, Wales JK. Haemoglobin A1c levels in normal and diabetic pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987;24:195-200.
67. Farrar D, Simmonds M, Bryant M, et al. Treatments for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open* 2017;7:e015557.
68. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2003-15.
69. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;343:1134-8.
70. Brown J, Martis R, Hughes B, Rowan J, Crowther CA. Oral anti-diabetic pharmacological therapies for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017.
71. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstetrics and gynecology* 2018;131:e49-e64.
72. Excellence NifHaC. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. 2015.
73. Spong CY, Mercer BM, D'alton M, Kilpatrick S, Blackwell S, Saade G. Timing of indicated late-preterm and early-term birth. *Obstetrics and gynecology* 2011;118:323-33.
74. Bulletins ACoP. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Number 60, March 2005. Pregestational diabetes mellitus. *Obstetrics and gynecology* 2005;105:675-85.
75. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:1773-9.
76. Getahun D, Fassett MJ, Jacobsen SJ. Gestational diabetes: risk of recurrence in subsequent pregnancies. *American journal of obstetrics and gynecology* 2010;203:467.e1-6.
77. O'Sullivan JB. Diabetes mellitus after GDM. *Diabetes* 1991;40 Suppl 2:131-5.
78. O'Sullivan JB. Body weight and subsequent diabetes mellitus. *JAMA* 1982;248:949-52.
79. Dornhorst A, Bailey PC, Anyaoku V, Elkeles RS, Johnston DG, Beard RW. Abnormalities of glucose tolerance following gestational diabetes. *Q J Med* 1990;77:1219-28.

חשוב לזכור - סוכרת והריון

1. שיעור הנשים הסובלות מסוכרת בהריון נמצא במגמת עלייה בשנים האחרונות.
2. הריון עלול להחמיר חלק מסיבוכי סוכרת טרום הריונית. יש לבצע הערכה טרום הריונית של חומרת הפגיעה באיברי הגוף ולהתאים את המעקב על פי התוצאות.
3. סוכרת מעלה משמעותית את הסיבוכים העובריים והאימהיים כגון מומים מולדים, תמותה פרינטלית, מאקרזומיה ופרע כתפיים, הפרעות מטבוליות, רעלת הריון וניתוח קיסרי. איזון מיטבי הוכח כמוריד משמעותית את שיעור כל הסיבוכים.
4. תכנון משפחה ואיזון מיטבי של סוכרת לפני ההתעברות הם נדבך חשוב ברצף הטיפולי.
5. הטיפול המומלץ מורכב מדיאטה, פעילות גופנית ואנאלוגים של אינסולין עם או בלי תרופות פומיות, כגון מטפורמין ולעתים גליבוריד.
6. יש להכיר את השינויים ברגישות לאינסולין במהלך ההריון על מנת להתאים את הטיפול לפי שבוע הריון.
7. בנשים עם סוכרת טרום הריונית מעקב עוברי יכלול, בנוסף לבדיקות שגרתיות: סקירת מערכת מורחבת, אקו לב ומעקב גדילה.
8. בהעדר גורמי סיכון, בדיקת סקר לסוכרת הריונית מתבצעת בין שבוע 24-28 להריון. מרבית הנשים שאובחנו עם סוכרת הריונית מאוזנות על ידי דיאטה בלבד והיתר על ידי טיפול תרופתי. איזון מיטבי מוריד שכיחות של מאקרזומיה, פרע כתפיים והיפוגליקמיה בלידה.
9. בהעדר סיבוכים עובריים אין התוויה ליילוד לפני שבוע 39+0. בנוכחות סיבוכים עובריים או אימהיים יש לשקול השראת לידה בין שבועות 34-38.
10. אישה עם סוכרת הריונית בעלת סיכון מוגבר לפתח סוכרת מסוג 2 בהמשך חייה. בדיקה אבחנתית לסוכרת מסוג 2 מומלצת לכל אישה עם סוכרת הריונית בתום משכב הלידה.

סוכרת בגיל הילדות וההתבגרות

ד"ר זהר לנדאו

סוכרת מסוג 1 הינה אחת המחלות הכרוניות השכיחות של גיל הילדות וכרוכה בתחלואה משמעותית ואף בתמותה. שיעור היארעות סוכרת מסוג 1 בעולם נמצאת במגמת עלייה בשנים האחרונות בקצב של כ-2%-3% בשנה. מחלה זו מתאפיינת בהפרעה בשמירת רמות תקינות של הגלוקוז בדם וברקמות עקב הרס אוטואימוני של תאי בטא בלבלב, מייצרי האינסולין. התקדמות הרס תאי הבטא גורמת לחסר אינסולין ולערכי גלוקוז גבוהים. ללא טיפול, חסר האינסולין מביא להפרעות מטבוליות, החמרה של עודף הסוכר (היפרגליקמיה), חמצת שנובעת מסוכרת (DKA), הרעבה ומוות. כדי לשמור על ערכי גלוקוז תקינים הטיפול בסוכרת מכוון לחקות את פעולת תאי הבטא על ידי מתן אקסוגני של אינסולין. הטיפול כולל גם בדיקות של ערכי הגלוקוז, שמירה על תזונה מתאימה ופעילות גופנית סדירה. בגיל הילדות וההתבגרות קיימות בעיות ייחודיות האופייניות לתקופות החיים הללו: בילדים צעירים נטל הטיפול בסוכרת חל כולו על ההורים והמסגרת התומכת בילד. התנהגות הילדים הצעירים אינה צפויה מבחינת פעילות גופנית ואכילה. בנוסף, בגיל הילדות המוקדמת הילדים אינם מסוגלים לדווח כראוי על היפוגליקמיה. גיל ההתבגרות מאופיין ברצון לעצמאות, בשינויים פיזיולוגיים הכוללים עמידות לאינסולין ובהיענות נמוכה לטיפול במחלה. נמצא כי יש חשיבות רבה למניעה של DKA בזמן אבחנה של סוכרת חדשה שכן DKA בזמן האבחנה קשור לאיזון מטבולי לא טוב לאורך תקופה ארוכה, לפחות במשך 15 שנים לאחר אבחנה בגיל הילדות. בפרק זה נתייחס לאספקטים המיוחדים הנוגעים לסוכרת מסוג 1 בגיל הילדות וההתבגרות.

מהם יעדי הטיפול בסוכרת מסוג 1 בילדים, מתבגרים ומבוגרים צעירים?

יעדי הטיפול בסוכרת מסוג 1 משותפים לאורך שנות החיים: איזון סוכרת מיטבי תוך כדי מניעת אירועי היפוגליקמיה. בקווי ההנחיה אשר פורסמו על ידי ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) ב-2018 נקבע כי יעד רמת ה-HbA1c הינו נמוך מ-7% עבור ילדים, מתבגרים ומבוגרים צעירים (מתחת לגיל 25 שנים) להם יש גישה לטיפול כוללני בסוכרת. יחד עם זאת יש צורך להתאים את היעדים לכל אחד ואחד לפי המאפיינים האישיים שלו. יעד זה נועד כדי להוריד את הסיכון להתפתחות סיבוכים אקוטיים וכרוניים, למזער את ההשפעות המזיקות של היפרגליקמיה והיפוגליקמיה על התפתחות המוח, התפקוד הקוגניטיבי ומצב הרוח. כל זאת תוך חתירה להשגת איכות חיים טובה.¹

במקרים הבאים ניתן לקבוע יעד גבוה יותר של רמת HbA1c (רמה נמוכה מ-7.5%):

1. חוסר יכולת לבטא סימפטומים של היפוגליקמיה.
2. חוסר מודעות להיפוגליקמיה (hypoglycemic unawareness) או היסטוריה של היפוגליקמיה חמורה.
3. פרטים להם רמת HbA1c גבוהה בנוכחות רמת גלוקוז ממוצעת נמוכה מ-155 מג' דרציליטר (מכונים "High glycators").
4. ניתן לשאוף לרמת HbA1c נמוכה יותר אם ניתן להשיגה ללא אירועי היפוגליקמיה מרובים, תוך שמירה על איכות חיים טובה ומעמסה טיפולית סבירה.

הביטוי הקליני/הפנוטיפי של סוכרת מסוג 1

בגיל הילדות אנו רואים התקדמות מהירה ודרמטית של המחלה. הסימפטומים הקלאסיים הם שתיה מרובה, השתנה מרובה, ירידה במשקל, טשטוש ראייה והרטבת לילה בילד אשר כבר היה גמול מחיתול בלילה. לעיתים קיימים סימפטומים אחרים לא ספציפיים כמו עייפות, חולשה, בעיות בבית הספר, כאבי בטן, הקאות, וולוו-וגיניטיס, מחלות זיהומיות וירידה בקצב הגדילה.

בקרב מתבגרים ומבוגרים הביטויים בזמן אבחנת המחלה יכולים להיות שונים ולא טיפוסיים: יש המופיעים עם מחלה סוערת ו-DKA ויש המספרים על תקופה ארוכה של ירידה מתונה במשקל, תחושת עייפות וסימפטומים נוספים לא ספציפיים. במבוגרים, אבחנת סוכרת מסוג 1 נעשית לעיתים באופן אקראי בפרטים אסימפטומטיים. סוכרת מסוג 1 יכולה להופיע עם פגיעה אוטואימונית נוספת כמו מחלה אוטואימונית של בלוטת התריס, גסטריטיס אוטואימונית, מחלת צליאק ומחלת אדיסון.

אפידמיולוגיה

היארעות סוכרת מסוג 1 שונה מאד בין מדינה למדינה, בתוך המדינות ובין קבוצות אתניות שונות. בעולם קיימת מגמה של עלייה בהיארעות של סוכרת מסוג 1. שיעור ההיארעות הגבוה ביותר קיים בפנינלנד עם 57.2 מקרים חדשים ל-100,000 ילדים ומתבגרים מתחת לגיל 20 שנים בשנת 2017 בהשוואה ל-31.4 ל-100,000 בשנת 1980 (הנתונים המעודכנים נלקחו מאטלס הסוכרת (IDF Diabetes Atlas 8th Edition, 2017). היארעות הסוכרת הנמוכה ביותר נרשמה בסין ובוונצואלה עם היארעות של 0.1 ל-100,000. בקבוצת הגיל הצעיר (עד גיל 4 שנים) נרשמה העלייה הגדולה ביותר בהיארעות: עלייה של 4.7% בשנה.² מנתוני הרשם הלאומי להיארעות הסוכרת מסוג 1 בבני 0-17 עולה כי ב-2011 דווחו בישראל 355 מקרים חדשים של סוכרת מסוג 1 עם שיעור היארעות של 13.9 ל-100,000. בין השנים 1997-2011 עלו השיעורים בכ-44% בילדים יהודים וכך-56% בילדים ערבים. יתכן כי עלייה זו נבעה בחלקה משיפור התייעוד והרישום. השכיחות בבנים ובבנות דומה והגיל השכיח ביותר לאבחנה הינו התחלת גיל ההתבגרות ועד אמצע תהליך ההתבגרות המינית.

פתוגנזה

הנטייה לחלות בסוכרת מתחילה כבר בלידה עם הורשת פקטורים גנטיים בעלי סיכון. לרוב הילדים עם סוכרת מסוג 1 חרשה אין סיפור משפחתי של סוכרת מסוג 1, אולם, ילדים עם סיפור משפחתי של סוכרת מסוג 1 הם בעלי סיכון מוגבר לחלות בסוכרת מסוג 1 בהשוואה לאוכלוסייה הכללית.

מאפיינים מסוימים של האללים ל-HLA (Human Leukocyte Antigen alleles), פולימורפיזם בגן לאינסולין ובגן ל-Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22 נמצאו קשורים לסיכון מוגבר לחלות בסוכרת מסוג 1. ב-90% מהילדים נמצאו נוגדנים חיוביים לסוכרת בזמן האבחנה.

במהלך השנים נמצאו גורמים סביבתיים שונים קשורים להתפתחות סוכרת מסוג 1 בפרטים עם נטייה למחלה, כמו גורמים תזונתיים (לדוגמה, חלב פרה וגלוטן), טוקסינים (חומרים המכילים N-nitroso), סטרס וזיהומים על ידי אנטר-וירוסים (כמו coxsackievirus B)³. בשנים האחרונות נחקר הרכב המיקרוביום במעיים כגורם חשוב נוסף בהתפתחות התהליך האוטואימוני. במחקרים בעלי חיים נמצא כי שינויים במיקרוביום המעי קשורים להתפתחות סוכרת אוטואימונית. לאחרונה, התפרסם מחקר עם מעקב על 33 ילדים מפינלנד ואסטוניה אשר הראה כי חל שינוי במיקרוביוטה לאחר הופעת נוגדנים חיוביים לסוכרת, עוד לפני אבחנת המחלה.⁴ בשלב זה, יש לבסס את הקשר בין המיקרוביום והתפתחות המחלה. להבנת קשר זה תיתכן משמעות מניעתית וטיפולית רבה.

זיהומים ויראליים "הואשמו" במשך שנים רבות כגורמים להתפתחות המחלה. אולם, ההוכחה לכך הינה בלתי ישירה: במחקר Diabetes Virus Detection (DiViD) study נלקחו ביופסיות מזונב הלב לב משישה מבוגרים מיד לאחר אבחנת סוכרת מסוג 1. בדגימות הללו נמצא זיהום מתמשך באנטר-וירוסים אשר התבטא בכיטוי של חלבון של הווירוס בחלק מאיי הלב לב האנדוקריני.⁵

קיים, אם כך, מרכיב גנטי יחד עם מרכיב סביבתי הגורמים לתחילת התהליך האוטואימוני של הרס תאי הבטא. תחילת תהליך זה אשר הוביל להרס תאי הבטא בלבד מתרחש, ככל הנראה, חודשים ואף שנים לפני האבחנה הקלינית של הסוכרת. הפער הגדול בין התחלת התהליך הפתולוגי לבין אבחנת הסוכרת מביא לקושי הרב בהסקת המסקנות הנוגעות לגורם למחלה, אך העדויות הקיימות היום מהוות נדבך בסגירת הפער הידוע לנו במתרחש בין הופעת הטריגר למחלה ועד לאבחנתה.

בשנת 1986 הציע George S. Eisenbarth כי סוכרת מסוג 1 הינה מחלה אוטואימונית עם בסיס גנטי. הוא הצביע על שישה שלבים שונים בהתהוות המחלה:

1. נטייה גנטית
 2. אירוע המהווה טריגר
 3. תהליך אוטואימוני אקטיבי
 4. אבנורמליות אימונית המלווה באבדן הפרשת אינסולין תקינה בגירוי
 5. סוכרת גלויה עם קיום מספר קטן של תאי בטא מתפקדים (כ-10% מהתאים)
 6. הרס מוחלט של תאי הבטא
- במודל זה הוצע כי הירידה במסת תאי הבטא הינה לינארית. כיום, מקובלת יותר התפיסה כי בדרך קיימים שלבים עם רמיסה והתלקחות וכי קיימת תנודתיות במסת תאי הבטא בשל תהליך מורכב בו מעורבים אלמנטים רגולטוריים, תאים תגובתיים, הישרדות של תאי הבטא ומערכת ההיזון החוזר המעורבת.⁷

האם יש מקום לבדיקות סקר לגילוי מוקדם של סוכרת מסוג 1?

כיום, עדיין ילדים רבים לוקים ב-DKA בזמן אבחנת הסוכרת. ידוע כי התהליך האימוני מתחיל כבר שנים לפני האבחנה וכי שילוב של בדיקת נוגדנים לתאי בטא, זיהוי מרקרים גנטיים והעמסת גלוקוז פומית יכול לאתר ילדים בסיכון לפתח סוכרת מסוג 1 לפני הופעת ההיפרגליקמיה והסימפטומים האופייניים. כיום, משתמשים באמצעים אילו לצרכי מחקר בלבד בכדי להבין את המהלך הטבעי של התפתחות המחלה וכדי לזהות פרטים אצלם יש מקום לחקור אמצעים למניעת התפתחות הסוכרת. נשאלת השאלה האם יש מקום לבדיקות סקר של האוכלוסייה הכללית? מקובלת הדעה שאין לכך מקום מאחר ואין בידינו אמצעים למניעת המחלה לעכב את התפתחותה או לרפאה. דעה זו אינה לוקחת בחשבון את היתרונות שבאבחנה מוקדמת של המחלה ומניעת DKA, על סיכון התמותה וההשלכות ארוכות הטווח של DKA בזמן האבחנה.⁸ ההשפעה של אבחנה מוקדמת של סוכרת מסוג 1 נבחנה במספר מחקרים בהם נבדקו ילדים: מהאוכלוסייה הכללית או פרטים בעלי סיכון מוגבר לחלות בסוכרת מסוג 1 בשל המצאות קרוב משפחה עם סוכרת מסוג 1. בכל המחקרים הללו הורידו באופן משמעותי את שיעור ה-DKA בזמן האבחנה: מ-25% ל-3% בלבד בקרב הילדים שנסקרו. מאחר והאבחנה נעשית בשלב מוקדם יותר של המחלה יש עדיין יותר תאי בטא מתפקדים, צריכת האינסולין נמוכה יותר ורמת ה-HbA1c נמוכה יותר בזמן האבחנה. בעבודה משבדיה אשר פורסמה לאחרונה 40,000 ילדים עברו בדיקות סקר,⁹ מתוכם נמצאו 6,000 ילדים בעלי סיכון לפתח סוכרת והוצע להם מעקב. שני שלישים ניאותו להשתתף במעקב. לאילו שהיו בקבוצת המעקב היה שיעור נמוך מאד של DKA בזמן אבחנת הסוכרת: 2% לעומת 18% באילו שלא היו במעקב. רמת ה-HbA1c אצל אילו שהיו במעקב הייתה נמוכה משמעותית ורמת ה-HbA1c הייתה נמוכה יותר באופן משמעותי גם 5 שנים לאחר אבחנת הסוכרת. לכך יש משמעות קלינית עצומה. נראה שיש מקום לבדיקות סקר מהטעם של אבחנה מוקדמת ולא לצורך מניעה של המחלה.

החסרונות בביצוע בדיקות סקר לאיתור ילדים בעלי סיכון לפתח סוכרת מסוג 1:

- לא ידועות התוצאות ארוכות הטווח של מעמסה רגשית של מידע על מחלה שכעת היא ללא ריפוי.
- לא ידוע המהלך הטבעי של התפתחות המחלה: לא ברור קצב ההתפתחות של המחלה בגילאים שונים ובסביבה שונה.
- לא ברורה ההצדקה הכלכלית של ביצוע בדיקות סקר: לא ידוע בשלב זה אם קיימת הצדקה כלכלית לביצוע סקירה כללית. יתכן ויש יתרון כלכלי למניעת ה-DKA והשגת איזון טוב יותר בשנים הראשונות (ואולי אף יותר מכך) המלווה בירידה בהתפתחות סיבוכי סוכרת מאוחר יותר.

עקרונות הטיפול בסוכרת מסוג 1

התוכנית הטיפולית בסוכרת מסוג 1 נבנית באופן פרטני כך שתתאים למאפיינים האישיים של המטופל כמו גיל, אורח חיים, תמיכה סביבתית ועוד. מטרת הטיפול המיידית הינן להגיע לערכי גלוקוז מיטביים כמו גם ערכי לחץ דם תקינים,

ערכי שומני הדם תקינים, מניעת עישון, שמירה על משקל גוף תקין ופעילות גופנית סדירה. מטרת הטיפול המשולב בטווח הבינוני והארוך הינן מניעת סיבוכי סוכרת עם שמירה על איכות חיים טובה.

יסודות הטיפול בסוכרת מסוג 1 כוללים: טיפול באינסולין, ניטור ערכי הגלוקוז, תזונה נבונה ופעילות גופנית.

ניטור ערכי הגלוקוז: כדי להגיע לערכי גלוקוז תקינים יש צורך בניטור תכוף של ערכי הגלוקוז. מצויים בשימוש מספר מכשירים למדידת ערכי הגלוקוז. מדי הגלוקוז האישיים, מדי סוכר רציפים ומד סוכר עם סריקת רמת הסוכר לסירוגין. ככל שמספר הבדיקות גבוה כך האיזון טוב יותר. בשימוש במדי סוכר אישיים מומלץ לבדוק רמת גלוקוז 6 עד 10 פעמים ביום כדי לאפשר טיפול אינטנסיבי מיטבי בסוכרת. לפי ערכי הגלוקוז ניתן לקבוע את מיעון האינסולין. יש יתרון מהותי לשימוש במדי סוכר רציפים בילדים שאינם יכולים לבטא סימפטומים של היפוגליקמיה או היפרגליקמיה ולאילו עם חוסר מודעות להיפוגליקמיה (hypoglycemic unawareness).

אינסולין: קיימים מספר סוגים של תכשירי אינסולין השונים זה מזה בתכונות הפרמקולוגיות שלהם. את האינסולין ניתן לתת בזריקות או על ידי משאבת אינסולין. בשתי הדרכים הללו מקובלת שיטה הנקראת "בזאל-בולוס". הרעיון העומד בבסיס שיטה זו הינו לחקות את הפרשה האנדוגנית של הלב לב המורכבת מהפרשה נמוכה וקבועה ברקע (האינסולין הבזאלי) והפרשה גבוהה של אינסולין הקשורה לארוחות.

טיפול בזריקות אינסולין: האינסולין הבזאלי ניתן על ידי תכשיר אינסולין בעל טווח פעולה ארוך ועם הארוחות מוזרק אינסולין בעל טווח פעולה קצר המכסה את הארוחה. בדרך כלל יש צורך במתן זריקה אחת ביום של אינסולין בעל טווח פעולה ארוך וכ-4-5 זריקות של אינסולין קצר טווח.

משאבת האינסולין הפכה לפופולרית בשני העשורים האחרונים. לאורך היממה מוזלף כל הזמן אינסולין במיעון נמוך יחסית (האינסולין הבזאלי) ואינסולין הניתן לכיסוי ארוחות ובזמן שערכי הגלוקוז גבוהים (בולוס) ניתן על ידי המטופל. ניתן להזין במשאבה את כמות הפחמימה בארוחה יחד עם ערך הגלוקוז באותו הזמן ומחשבוני הבולוס של המשאבה מחשב את כמות האינסולין הנדרשת לפי פרמטרים אשר הוכנסו למשאבה על ידי הצוות המטפל, לפי הנתונים של המטופל. האינסולין המוזלף במשאבה הינו תכשיר קצר טווח. כבר כיום יש משאבות משולבות מד סוכר רציף עם תכונות מתקדמות יותר.

תזונה: לתזונה מקום חשוב בטיפול בסוכרת ובהשגת איזון הסוכרת. בנוסף, בגיל הילדות יש חשיבות לתזונה אשר מאפשר גדילה והתבגרות תקינים. הצרכים התזונתיים של ילדים עם וללא סוכרת דומים, אך כדי להגיע לאיזון סוכרת מיטבי יש צורך בהערכה טובה של כמות הפחמימות הנצרכות. תפקיד התזונאי בצוות המטפל הינו לבנות תוכנית ארוחות המתאימות לצרכי המשפחה ולרצוע התרבותי של הילד. הגישה המקובלת כיום היא כי אין מקום להגבלה קלורית בתכנון התזונה וכי אין כמעט מוזנות אסורים עבור הילד עם הסוכרת. תכשירי אינסולין בעלי משך פעולה קצר וכן שימוש במשאבות אינסולין מאפשרים גמישות בזמני הארוחות ובתכולתן. יחד עם זאת הקפדה על 3 ארוחות מסודרות בזמנים קבועים פחות או יותר מאפשרת בקרה ואיזון טובים יותר, בעיקר עקב יכולת הערכה מדויקת יותר של השפעת מיעון האינסולין הניתן בארוחות ספציפיות.

פעילות גופנית: לפעילות גופנית השפעה מיטיבה על הבריאות הגופנית, המנטלית והחברתית של ילדים ומתבגרים עם סוכרת מסוג 1. במקרים רבים הפעילות הגופנית מהווה אתגר לחולי סוכרת מסוג 1 בשל הנטייה להיפוגליקמיה תוך כדי ואחר הפעילות הנובעת מעלייה בניצול הגלוקוז ועלייה ברגישות לאינסולין, הקורות יחד עם הפעילות הגופנית. אנו מנחים את החולים לנטר את רמת הגלוקוז לפני, תוך כדי ואחרי הפעילות הגופנית.

אפשרויות לטיפול תרופתי בנוסף לאינסולין בסוכרת מסוג 1: חלק ניכר מחולי סוכרת מסוג 1 אינם מאוזנים באופן מיטבי. כיום, ניתן לתת אינסולין רק במתן פריפרי (תת-עורי) וללא מערכת פידבק טובה מספיק למניעת היפוגליקמיה. אלו, בנוסף לתגובה פיזיולוגית לא מספקת להיפוגליקמיה מביאים לכך כי טיפול אינטנסיבי באינסולין כרוך בתנדטיות רבה בערכי הגלוקוז, עליה במשקל ובאירועי היפוגליקמיה קשים. מכאן באו ניסיונות לשימוש בתרופות אשר יועדו לטיפול בסוכרת מסוג 2 לחולי סוכרת מסוג 1. במחקרים אשר בדקו טיפול במטפורמין ו-liraglutide נמצא שיפור קל ברמת ה-HbA_{1c} ללא יתרונות אחרים ועם עלייה באירועי היפוגליקמיה והיפרגליקמיה עם חמצת שמסוכרת.

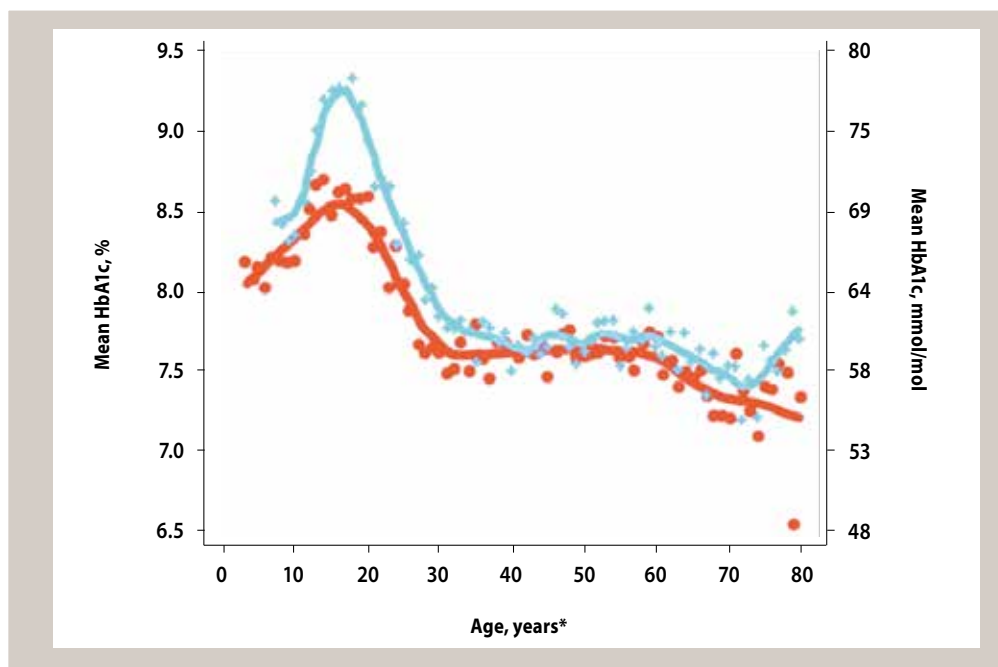
מספר מחקרים בדקו את הטיפול במעכבי SGLT (SGLT1 עם או בלי תוספת של SGLT2). נראה כי יש מקום לתוספת טיפולית זו: נצפתה ירידה ברמת HbA_{1c} של 0.4% עד 0.5%, עם ירידה במשקל של 3-4 ק"ג וירידה בצריכת האינסולין היומית בכ-10%. פעילות משפחת תרופות זו אינה תלויה באינסולין וכן תלויה ברמת הגלוקוז ולוותה בירידה בתנדטיות ערכי הגלוקוז, ללא עלייה בשכיחות היפוגליקמיה, אך עם עלייה בסיכון לחמצת שמסוכרת⁴. נראה כי יש מקום לתוספת של מעכבי SGLT לטיפול באינסולין תוך נקיטת זהירות וחינוך המטופלים במיוחד בנוגע להתפתחות של

חמצת שמסוכרת. בשלב זה תרופות אילו אינן מאושרות על ידי ה-FDA לטיפול בסוכרת מסוג 1 או על ידי הרשויות האירופאיות, אך השימוש בהן ייבחן בשנים הקרובות.

איזון הסוכרת לאורך החיים: תמונת מצב

מידע רב ועדכני נגלה לנו מבסיס נתונים גדול של חולי סוכרת מסוג 1 מ-81 מרפאות שונות ברחבי ארה"ב הנקרא The Type 1 Diabetes Exchange clinic registry. נמצא כי רמת ה-HbA1c שונה באופן משמעותי לאורך החיים. מנתוני השנים 2016-2018 עולה כי חלה עלייה ברמת ה-HbA1c מ-8.1% בגיל 5 שנים ל-9.3% בגילאים 15-18 שנים עם ירידה הדרגתית קבועה לרמת HbA1c של 8% בגיל 28 שנים. אחרי גיל 30 רמת ה-HbA1c קבועה למדי ועומדת על 7.5% עד 7.9%. בכל הגילאים רמת ה-HbA1c נמוכה יותר בקרב אילו המטופלים במשאבות אינסולין ובמדי סוכר רציפים¹¹. בהשוואה בין הנתונים מ-2010-2012 לאילו של 2016-2018 עולה כי בקרב הסוכרתיים להם קיימים נתונים לאורך השנים ולהם משך סוכרת של לפחות 3 שנים לפני המדידה הראשונה חלה עלייה ברמת HbA1c בשנים 2016-2018 בהשוואה לשנים הקודמות. בין 2010-2012 רמת ה-HbA1c הממוצעת היתה 7.8% לעומת 8.4% בין 2016-2018 (תרשים 1). העלייה לאורך הזמן חלה בעיקר בקרב מתבגרים ומבוגרים צעירים. החוקרים מציינים כי הם אינם מבינים מדוע חלה ההחמרה באיזון הסוכרת בשנים האחרונות וזאת למרות עליה בשימוש במשאבות אינסולין ובמדי סוכר רציפים.

תרשים 1. רמת HbA1c ממוצעת לפי גיל בהשוואה בין השנים 2010-2012 ובין 2016-2018. הקו הכתום מייצג את השנים 2010-2012 והקו הכחול את השנים 2016-2018¹¹



ההמלצות למעקב רפואי של הילדים ומתבגרים עם סוכרת מסוג 1

1. ביקורים במרפאת הסוכרת כל 3 חודשים: מעקב אחר ערכי הגלוקוז, BMI, לחץ דם
2. בדיקת רמת HbA1c כל 3 חודשים
3. בדיקות מעבדה שנתיות: פרופיל שומנים, TSH, נוגדנים לצליאק, יחס מיקרואלבומין לקראטינין בדגימת שתן והערכה של ה-GFR. הבדיקות המומלצות להערכת סיבוכי סוכרת יובאו בהמשך.

סיבוכי סוכרת בטווח הקצר והארוך סיבוכים קצרי טווח

1. **חמצת שמסוכרת (Diabetic Ketoacidosis, DKA):** חמצת שמסוכרת מתרחשת בחסר קשה של אינסולין והיא מאופיינת על ידי היפרגליקמיה, חמצת וקטוסיס. חמצת שמסוכרת יכולה להתפתח בחולי סוכרת מסוג 1 ידועים וכן להתבטא בזמן אבחנה של סוכרת חדשה. בטבלה מספר 1 מוצגים גורמי הסיכון להתפתחות חמצת שמסוכרת. רוב אירועי החמצת שמסוכרת הינם במטופלי סוכרת המוכרים למרפאות האם שלהם: נובעים מחוסר היענות לטיפול וניתנים למניעה. מניעת אירועים אלה חשובה בעיקר כאשר מדובר באירועים חוזרים שכן, נראה כי לאירועי חמצת שמסוכרת יש השפעה ארוכת טווח על התפקוד הקוגניטיבי, ירידה ב-IQ וירידה בזיכרון לטווח קצר¹². בצקת מוחית, הסיבוך הקשה של DKA, הינה תולדה של DKA והיא אירועות שלה הינה כ-0.5% ממקרי ה-DKA. שיעור התמותה מבצקת מוחית זו נע מ-15% ועד 35%.

DKA בזמן אבחנה של סוכרת חדשה: שיעור DKA בזמן אבחנת סוכרת חדשה שונה ממדינה למדינה ושיעורה נע בין 13% ל-80%. יש נתאם שלילי בין שיעור ה-DKA בזמן אבחנת הסוכרת להיאירעות הסוכרת באותה מדינה. הדבר מוסבר על ידי מודעות גבוהה לסימפטומים של הסוכרת במדינות בהן שיעור הסוכרת גבוה. בדרך כלל קודם לאבחנת החמצת מופיעים הסימפטומים הקלאסיים של סוכרת מסוג 1 במשך מספר ימים עד שבועות (שתייה והשתנה מרובים, אכילה מרובה וירידה במשקל) אשר הופכים להיות יותר חמורים בהדרגה. אחת התלונות השכיחות בזמן האבחנה של סוכרת חדשה הינה הרטבת לילה בילדים אשר היו יבשים בלילה או עלייה בשכיחות ההשתנה בלילה. עם התפתחות החמצת החולים מאבדים את התיאבון ומדווחים על בחילות, הקאות וכאבי בטן. כדי לפצות על החמרה בחמצת מתפתחת נשמט (נשימת קוסמוואל). ללא טיפול יש החמרה הדרגתית במצב הניירולוגי. ל-75% מהילדים עם חמצת שמסוכרת יש סימפטומים מכוונים שבועיים ויותר לפני האבחנה. לפיכך, הופעת חמצת זמן אבחנת סוכרת חדשה מצביעה על חוסר מודעות של ההורים ורופאי הילדים לסימפטומים הנלווים של סוכרת מסוג 1.

בעבודה מישראל נמצא כי ל-35.6% מהילדים עם סוכרת מסוג 1 חדשה היתה חמצת בזמן האבחנה¹³.

יש חשיבות רבה למניעת חמצת שמסוכרת בזמן האבחנה של סוכרת חדשה:

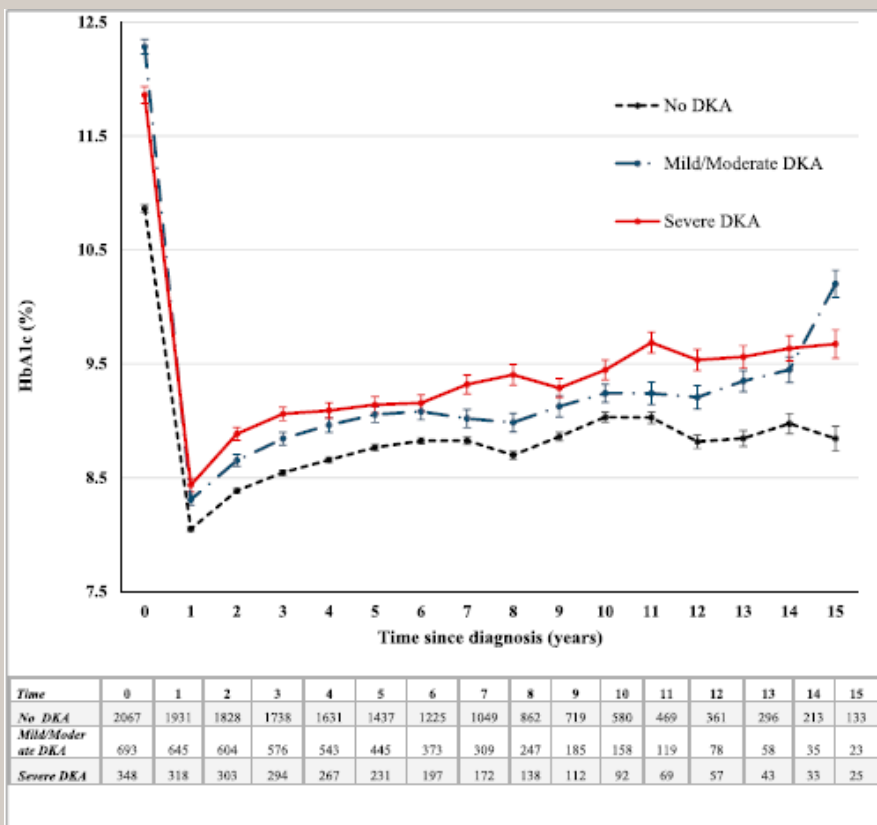
במחקר פרוספקטיבי אשר פורסם ב-2017 ועקב אחר איוון הסוכרת בקרב ילדים אשר אובחנו עם סוכרת מסוג 1 לפני גיל 18 שנים במשך 15 שנים נמצא כי איוון הסוכרת גרוע יותר לטווח ארוך בקרב פרטים אשר סבלו מ-DKA בזמן האבחנה (תמונה מס' 2). גם לחומרת הסוכרת היתה משמעות: חמצת קשה היתה מלווה באיוון גרוע לאורך 15 שנות המעקב¹⁴. גם בעבודה אשר פורסמה מישראל נמצאו ממצאים דומים אשר מדגישים את החשיבות של מניעת DKA בזמן אבחנת הסוכרת¹⁵.

2. **היפוגליקמיה:** היפוגליקמיה היא תופעה שכיחה ביותר בחולי סוכרת. יחד עם זאת היפוגליקמיה הינה תופעת לוואי של הטיפול באינסולין ולא סיבוך של הסוכרת. קשה ואולי בלתי אפשרי למנוע באופן מוחלט את כל אירועי היפוגליקמיה במטופלי אינסולין. הסימנים והסימפטומים של היפוגליקמיה מחולקים לאוטונומיים וניורוגליקופניים. הסימפטומים האוטונומיים נובעים מגירוי של המערכת האוטונומית וכוללים רעד, הזעה, טיקרדיה, פלפיטציות, תחושת רעב ואי שקט. הסימפטומים הניורוגליקופניים נובעים מיירדה בזמינות הגלוקוז במוח וכוללים ישנוניות, בלבול, אבדן הכרה, פרכוסים ואף מוות.

היפוגליקמיה קלה מוגדרת כהיפוגליקמיה המזוהה על ידי החולה בשל הסימפטומים האוטונומיים ומטופלת על ידו. היפוגליקמיה קשה מוגדרת כהיפוגליקמיה המתבטאת בסימפטומים ניורוגליקופניים. החולה אינו מסוגל לטפל בעצמו במצב. היפוגליקמיה קשה, בעיקר אם היא חוזרת, ובעיקר בגיל הצעיר, יכולה לתרום להתפתחות חסרים ניורוגנטיביים ושינויים אנטומיים במבנה המוח. היפוגליקמיה קשה הינה סיבוך של הטיפול בסוכרת ויש לעשות מאמצים להימנע ממנה על ידי התאמה של מטרות הטיפול והינך מתאים.

3. **מצוקה רגשית הקשורה בסוכרת/מצוקה סוכרתית (Diabetes Distress):** מצוקה סוכרתית נוגעת ברגשות השליליים העולים עקב החיים עם סוכרת והטיפול בה, ביניהם תחושת תסכול, העדר תקווה, כעס, תחושת אשמה ופחד¹⁶. המצוקה גוברת כשיש תחושה של חוסר הבנה מצד בני המשפחה, החברים והצוות המטפל ותחושה שהאינטראקציות עמו אינן עוזרות. בנוסף, קיימת תחושה של הצפה בשל התובענות של הטיפול במחלה. להבדיל מדיכאון וחרדה אשר עולים בהעדר אטיולוגיה או אירוע חיים הקשור להם, המצוקה הקשורה בסוכרת אינה מצב פסיכיאטרי. מדובר בתגובה רגשית לאתגרים המיוחדים הקשורים לסוכרת. למרות שמצוקה סוכרתית הינה ישות נפרדת מדיכאון וחרדה, היא יכולה לעיתים

תרשים 2. חומרת החמצת בזמן אבחנת הסוכרת בילדים ואיזון הסוכרת לטווח ארוך¹⁴



לחול בנוסף להן. חלק מהמחקרים מצאו קשר בין מצוקה הקשורה לסוכרת ועוצמתה לטיב איזון הסוכרת: ככל שהמצוקה חזקה יותר האיזון אינו מיטבי. לכשליש מהמתבגרים עם סוכרת מסוג 1 מצוקה קשה הקשורה לסוכרת¹⁶. גיל ההתבגרות בכלל הינו תקופת חיים מאתגרת, ובמיוחד במתבגרים עם סוכרת מסוג 1: בשלב זה של חיהם הם לומדים להתמודד עם הסוכרת באופן עצמאי יחד עם התמודדויות נוספות: חברתיות, פיזיות ורגשיות בתהליך המעבר להיות מבוגרים עצמאיים. שכיחות החרדה והדיכאון בקרב מתבגרים עם סוכרת מסוג 1 גבוהה מזה של חבריהם ללא הסוכרת, והן קשורות לטיפול לא טוב בסוכרת ואיזון סוכרת לא מיטבי. המצוקה הקשורה בסוכרת הינה גורם מנבא חשוב לטיב איזון הסוכרת. חשוב מאד להבדיל בין דיכאון ומצוקה הקשורה לסוכרת מאחר ואם ממקדים טיפול בדיכאון איזון הסוכרת לא ישתפר ללא התייחסות ישירה למצוקה הקשורה בסוכרת¹⁷. לשינוי בטיפול בסוכרת ולחינוך מובנה לטיפול בסוכרת השפעה גדולה יותר על המצוקה הקשורה לסוכרת מאשר גישות כלליות כמו טיפול תרופתי (בדיכאון או חרדה) או טיפול התנהגותי, שאינן ממקדות את הקשיים הנובעים מהסוכרת בתוך התהליך הטיפולי. התערבויות רגשיות וחינוכיות נכללות בתוכנית הטיפולית במסגרת המרפאות הרב תחומיות לסוכרת מסוג 1 בילדים ומתבגרים.

טבלה 1. גורמי הסיכון להתפתחות חמצת שמשוכרת (DKA):

בחולי סוכרת מסוג 1 ידועים	בזמן אבחנה של סוכרת חדשה
גיל מבוגר יותר (בעיקר מתבגרים)	גיל צעיר משנתיים
בעיות פסיכיאטריות	אבחנה שגויה ועיכוב במתן הטיפול
השתייכות למיעוט אתני	השתייכות למיעוט אתני
מעמד סוציאקונומי נמוך	מעמד סוציאקונומי נמוך
רמה גבוהה של HbA1c	רמת חינוך נמוכה של ההורים
בעיות בתפקוד המשפחה	אנדקס מסת גוף נמוך
מינוני אינסולין גבוהים והיענות נמוכה לטיפול	מחלה זיהומית מקדימה

סיבוכים ארוכי טווח

פרסום תוצאות מחקר Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) ב-1993 בו נבחנו השפעת טיפול אינטנסיבי בסוכרת מול הטיפול השמרני אשר היה מקובל אז ומחקר המשך התצפיתי שבא אחריו (ה-EDIC), מהווים נקודת תפנית בהבנה שלנו את סיבוכי הסוכרת ארוכי הטווח. בשנים לאחר פרסום ממצאי מחקר ה-DCCT חלה ירידה משמעותית בשכיחות סיבוכי הסוכרת המיקרוסקולריים¹⁸. הסיבוכים ככלל מופיעים בדרך כלל לאחר גיל ההתבגרות אך איזון הסוכרת מגיל צעיר משפיע, כאמור, על הקטנת שיעור הסיבוכים.

רטינופתיה סוכרתית: בכל שלב נדירה מאד בגיל הילדות. בעבודות שונות נמצא כי לא תוארו ילדים צעירים מגיל 10 שנים עם רטינופתיה אשר דרשה טיפול.

נפרופתיה סוכרתית: יש קושי בהשוואה של שיעור הנפרופתיה בין המחקרים השונים בשל הבדלים במאפיינים ובשיטות איסוף השתן. בעבודה ממרכז אחד בילדים ומתבגרים שנעשתה ב-2012 נמצא כי ל-2.9% מהילדים הייתה מיקרואלבומינוריה בהתבסס על 2 בדיקות שתן עם יחס אלבומין לקראטינין מוגבר. נוכחות מיקרואלבומינוריה הייתה קשורה לרמה גבוהה של HbA1c¹⁸.

נירופתיה סוכרתית: מעט מחקרים בדקו את שיעור הנירופתיה הסוכרתית בגיל הילדות. בעבודה אשר בה בדקו הולכה עצבית (Nerve conduction) בקרב 38 ילדים עם סוכרת מסוג 1 נמצא כי שיעור האבנורמליות היה גבוה, אך לשני ילדים בלבד הייתה נירופתיה סימפטומטית¹⁹.

שכיחות גורמי סיכון קרדיוסקולריים: (כולסטרול כללי, LDL, טריגליצרידים וכו') גבוהה בקרב אנשים עם סוכרת מסוג 1 בהשוואה לאוכלוסיית ביקורת והדבר נכון גם לגבי ילדים ומתבגרים¹⁸.

מבנה המוח וקוגניציה: נמצא במספר מחקרי עוקבה כי אבחנת סוכרת בגיל הצעיר קשורה לבעיות קוגניטיביות ושינויים מבניים במוח אשר הורגמו ב-MRI. נראה כי לערכי גלוקוז נמוכים, כמו גם לגבוהים, ובמיוחד בילדים צעירים יש השפעה על מערכת העצבים המרכזית¹⁸.

המלצות ה-American Diabetes Association (ADA) לסריקת סיבוכי סוכרת בגיל הילדות וההתבגרות:

רטינופתיה: בדיקת פונדוס שנתית תחת הרחבת אישונים על ידי רופא עיניים בזמן או לאחר ההתבגרות המינית או בגיל 10 שנים, 3-5 שנים לאחר אבחנת הסוכרת.

נפרופתיה: בדיקת שתן שנתית ליחס אלבומין/קראטינין 5 שנים לאחר אבחנת הסוכרת / לאחר גיל 10 שנים/גיל ההתבגרות.

נירופתיה: אין המלצות ספציפיות בילדים

סיבוכים מאקריוסקולריים/מחלת לב קורונרית: בדיקת לחץ דם פעם בשנה. פרופיל שומנים: מגיל שנתיים בקיום סיפור משפחתי של מחלת כלי דם או מגיל 10 שנים או עם התחלת ההתבגרות בהעדר סיפור משפחתי. במידה ופרופיל השומנים תקין יש לחזור על הבדיקה כל 3 שנים.

מילדות לבגרות

מתבגרים ומבוגרים צעירים עם סוכרת מסוג 1 מצויים בסיכון לפתח בעיות רפואיות שונות הכוללות איוון סוכרת גרוע, התפתחות סיבוכי סוכרת אקוטיים וכרוניים וביקורים חוזרים בחדר המיון. במהלך תקופת החיים שבין ילדות לבגרות חלים שינויים רבים בהיבטים שונים של החיים כמו: עצמאות במגורים, בניהול המחלה, רכישת השכלה, תעסוקה, יצירת זוגיות, הקמת משפחה וכדומה. תקופה זו מתאפיינת בקטיעת המעקב המסודר במרפאת הסוכרת, האופייני לגיל הילדות. במהלך תקופה זו בחיים עוברים המבוגרים הצעירים לטיפול במרפאות סוכרת למבוגרים. בשנים האחרונות התקבלו מספר קווי הנחיה לשיפור תהליך המעבר מטיפול במרפאת ילדים למרפאת מבוגרים. ממחקרים שונים עולה כי המתבגרים והמבוגרים הצעירים נשענים על הצוות הרפואי בתהליך המעבר וכי התהליך צריך להיות הדרגתי. נראה כי להורים תפקיד חשוב במעבר חלק למרפאות המיועדות למבוגרים. מדובר בתהליך בעל היבטים מרוכבים במהלכו המטופל צריך לרכוש עצמאות בטיפול בסוכרת עם רכישת ידע מספק על המחלה, זאת כדי להכינו להתמודדות עם הדרישות הקיימות במעקב רפואי של מבוגרים. כדי להבטיח הצלחה במעבר ניתן להפנות למרפאות מעבר ולקיים ביקורים במרפאה בהם משתתפים אנשי צוות מרפאת הילדים יחד עם אנשי צוות מרפאת המבוגרים²⁰.

סיכום

סוכרת מסוג 1 הינה אחת המחלות הכרוניות השכיחות בגיל הילדות. הטיפול בסוכרת תובעני ודורש היענות טובה והתמדה. למרות הקשיים בטיפול במחלה, פרטים רבים עם סוכרת מסוג 1 הגיעו להישגים רבים בכל שטחי החיים: ספורטאים מקצוענים וזכי מדליות אולימפיות, מדענים גדולים, פוליטיקאים מובילים, מוזיקאים ואמנים ידועי שם ועוד. הצלחתם מוכיחה כי למרות האתגרים הרבים שמציבה הסוכרת ניתן לשגשג ולהתפתח. אנו מאמינים כי בשנים הקרובות יהיו פריצות דרך בטיפול בסוכרת מסוג 1 אשר יקלו על המטופלים שלנו. עד אז מחובתנו להביא את הילדים המתבגרים לאיוון מיטבי, כך שיגדלו בריאים ויכולו ליהנות מכל ההתפתחויות המדעיות והטכנולוגיות אשר בפתח.

ד"ר זהר לנדאו, מחלקת ילדים, המרכז הרפואי האוניברסיטאי ברזילי, אשקלון
תודה לפרופ' דוד צנן על הסיוע בכתיבת פרק זה

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, et al (2018) ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. doi: 10.1111/pedi.12737
2. Kyvik KO, Nystrom L, Gorus F, et al (2004) The epidemiology of Type 1 diabetes mellitus is not the same in young adults as in children. *Diabetologia* 47:377-384. doi: 10.1007/s00125-004-1331-9
3. Christoffersson G, Rodriguez-Calvo T, von Herrath M (2016) Recent advances in understanding Type 1 Diabetes. *F1000Research* 5: . doi: 10.12688/f1000research.7356.1
4. Kostic AD, Gevers D, Siljander H, et al (2015) The Dynamics of the Human Infant Gut Microbiome in Development and in Progression toward Type 1 Diabetes. *Cell Host Microbe* 17:260-273. doi: 10.1016/j.chom.2015.01.001
5. Krogvold L, Edwin B, Buanes T, et al (2014) Pancreatic biopsy by minimal tail resection in live adult patients at the onset of type 1 diabetes: experiences from the DiViD study. *Diabetologia* 57:841-843. doi: 10.1007/s00125-013-3155-y
6. Eisenbarth GS (1986) Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med* 314:1360-8. doi: 10.1056/NEJM198605223142106
7. von Herrath M, Sanda S, Herold K (2007) Type 1 diabetes as a relapsing-remitting disease? *Nat Rev Immunol* 7:988-994. doi: 10.1038/nri2192
8. Narendran P (2019) Screening for type 1 diabetes: are we nearly there yet? *Diabetologia* 62:24-27. doi: 10.1007/s00125-018-4774-0
9. Lundgren M, Jonsdottir B, Larsson HE Effect of screening for type 1 diabetes on early metabolic control: the DiPiS study. doi: 10.1007/s00125-018-4706-z
10. McCrimmon RJ, Henry RR (2018) SGLT inhibitor adjunct therapy in type 1 diabetes. *Diabetologia* 61:2126-2133. doi: 10.1007/s00125-018-4671-6
11. Foster NC, Beck RW, Miller KM, et al (2019) State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016-2018. *Diabetes Technol Ther* 21:66-72. doi: 10.1089/dia.2018.0384
12. Jefferies CA, Nakhla M, Derraik JGB, et al (2015) Preventing Diabetic Ketoacidosis. *Pediatr Clin North Am* 62:857-871. doi: 10.1016/j.pcl.2015.04.002
13. Blumenfeld O, Dichtiar R, Shohat T, et al (2014) Trends in the incidence of type 1 diabetes among Jews and Arabs in Israel.

Pediatr Diabetes 15: . doi: 10.1111/pedi.12101

14. Duca LM, Wang B, Rewers M, Rewers A (2017) Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes Predicts Poor Long-term Glycemic Control. *Diabetes Care* 40:1249–1255 . doi: 10.2337/dc17-0558

15. Shalitin S, Fisher S, Yackbovitch-Gavan M, et al (2018) Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes is a predictor of long-term glycemic control. *Pediatr Diabetes* 19:320–328 . doi: 10.1111/pedi.12546

16. Markowitz SM, Gonzalez JS, Wilkinson JL, Safren SA (2011) A Review of Treating Depression in Diabetes: Emerging Findings. *Psychosomatics* 52:1–18 . doi: 10.1016/j.psym.2010.11.007

17. Hagger V, Hendrieckx C, Sturt J, et al (2016) Diabetes Distress Among Adolescents with Type 1 Diabetes: a Systematic Review. *Curr Diab Rep* 16:9 . doi: 10.1007/s11892-015-0694-2

18. White NH (2015) Long-term Outcomes in Youths with Diabetes Mellitus. *Pediatr Clin North Am* 62:889–909 . doi: 10.1016/j.pcl.2015.04.004

19. Bao XH, Wong V, Wang Q, Low LC (1999) Prevalence of peripheral neuropathy with insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatr Neurol* 20:204–9

20. Monaghan M, Baumann K (2016) Type 1 diabetes: addressing the transition from pediatric to adult-oriented health care. *Res Reports Endocr Disord* Volume 6:31 . doi: 10.2147/RRED.S56609

חשוב לזכור - סוכרת בגיל הילדות וההתבגרות

1. סוכרת מסוג 1 הינה מחלה כרונית הגורמת להפרעה בהומאוסטאזיס של הגלוקוז ומתאפיינת בהרס אוטואימוני של תאי בטא מפרישי האינסולין בלבלב, המובילה לחסר מתקדם של אינסולין והפרגליקמיה.
2. סוכרת מסוג 1 חדשה יכולה להתייצג עם ממצאים קלאסיים של השתנה ושתיה מרובות וירידה במשקל, חמצת שמסוכרת, הקאות וכאבי בטן בנוסף לסימפטומים הקלאסיים או כממצא אקראי המתגלה בבדיקות דם או שתן שנלקחו מסיבה אחרת.
3. חמצת שמסוכרת הינה סיבוך אקוטי מסכן חיים של סוכרת מסוג 1. החמצת יכולה להופיע אצל מאובחנים חדשים וגם אצל פרטים עם סוכרת ידועה.
4. ניתן וחשוב למנוע חמצת שמסוכרת. לנוכחות DKA בזמן האבחנה יש השלכות על איזון הסוכרת לטווח ארוך. יש חשיבות רבה למודעות הצוותים הרפואיים לסימני הסוכרת.
5. הטיפול בסוכרת מסוג 1 מותאם לילד ולמשפחתו באופן אישי. יש חשיבות רבה ללימוד עקרונות הטיפול ולהעצמה להשגת טיפול מיטבי בסוכרת.
6. בריאות מיטבית קשורה לאיזון הדוק של ערכי הגלוקוז. טיפול אינטנסיבי מוריד את הסיכון להתפתחות סיבוכי סוכרת מיקרו ומקרוסקולריים בחולי סוכרת מסוג 1.

צליאק וסוכרת מסוג 1

ד"ר אייל שטייר

מחלת צליאק הינה מחלה אוטואימונית בבסיסה, הגורמת לדלקת כרונית במעי הדק אשר נעלמת בהוצאת גלוטן מהדיאטה^{1,2}. שכיחות צליאק בקרב חולים עם סוכרת נעה בין 5% ל-10% לעומת 1% באוכלוסייה הכללית. בפרק זה נדון בפתוגנזה המשותפת של צליאק וסוכרת, באבחנה ובטיפול בצליאק בקרב חולים עם סוכרת מסוג 1, בהשפעת הצליאק על חולי סוכרת ובצורך בסקירה לאיתור מחלת צליאק בקרב חולים עם סוכרת מסוג 1.

מחלת הצליאק

מחלת הצליאק, שכותנה בעברית בעבר כרסת ולאחרונה שונה שמה לדגנת, נובעת בבסיסה מרגישות לגליאדין (Gliadin) וגלוטנין, שהם המרכיבים העיקריים של הגלוטן אשר נמצא בדגנים כגון חיטה, שעורה ושיפון³. הגלוטן (מלשון Glue-דבק) תורם ליציבות וגמישות הבצק. בחולי צליאק תאי המעי (אנטרוציטים) מזוהים כזרים לאחר ספיגת הגלוטן לתוכם, מעוררים את מערכת החיסון ומובילים לדלקת במעי.

שכיחות צליאק בקרב האוכלוסייה הכללית הינה כ-1% אולם מקובל לחשוב שהשכיחות האמיתית גבוהה יותר והאבחון ברוב הארצות הינו פחות מ-50% משכיחותה האמיתית. על פי סקירה של 52,721 ילדים עם סוכרת בשלוש יבשות הודגם כי שכיחות צליאק בקרב חולי הסוכרת היא 3.5%⁴ אולם משתנה בין איזורים שונים, ככל הנראה בשל הבדלים במודעות וגישה רפואית. רוב הילדים מאובחנים עם צליאק בשנה הראשונה לאחר אבחנת הסוכרת⁴. תסמיני המחלה הינם וריאבלים. חולים יכולים להסתמן בתמונה קלאסית, לא קלאסית או להיות אסימפטומטיים לחלוטין. התמונה של תינוק חולה עם בטן תפוחה, שלשולים ותת תזונה קשה הינה נדירה כיום². סימפטומים שכיחים כוללים כאבי בטן, שלשולים, איבוד משקל וחוסר שגשוג (בילדים). הסימפטומים הלא קלאסיים הקשורים למערכת העיכול ומחוצה לה כוללים עצירות, בחילה, נאורופתיה ואטקסיה. סימנים הכוללים אנמיה, אוסטאופורוזיס ועלייה באנזימי כבד יכולים להופיע ללא כל תופעות קליניות אחרות. רוב החולים עם סוכרת מסוג 1 יהיו אסימפטומטיים. ברוב המקרים צליאק יסתמן רק לאחר הופעת הסוכרת, לרוב לאחר גיל 4 שנים ויכול להסתמן רק בחוסר גדילה ובהתבגרות מאוחרת.

פתוגנזה

הבסיס הגנטי של צליאק וסוכרת, דהיינו HLA, חופף במרבית החולים אולם נוכח העלייה המתמדת של שתי המחלות, נראה כי גורמים סביבתיים, זיהומיים ומיקרוביום של המעי נוטלים תפקיד חשוב בפתוגנזה של שתי המחלות⁵.

גנטיקה: מספר ממצאים גנטיים מדגישים את המכניזם הגנטי המשותף לשתי המחלות. ראשית, HLA, אשר מעורב בהצגת אנטיגן לתאי ה-T, חופף במספר אתרים בין צליאק לסוכרת. HLA-DQ2 נמצא ביותר מ-90% מחולי הצליאק ו-55% מחולי הסוכרת ואילו HLA-DQ8 נמצא ב-70% מחולי הסוכרת ו-10% מחולי הצליאק. השימוש ב-HLA באבחנה נועד לתמוך באבחנה ואינו עומד בפני עצמו. HLA שלילי לצליאק, משמעותו שהמחלה פחות סבירה.

מחקרים שבדקו Genome wide association studies (GWAS) איתרו מספר של Single nucleotide polymorphisms (SNPs) הקשורים למצבים אוטואימוניים ושונים בין שתי המחלות. מתוך כ-40 אזורים בגנום הנמצאים באסוציאציה עם סוכרת וצליאק נמצאה חפיפה במספר אזורים הקשורים באוטואימוניות⁶ ובאינטראקציה והשפעה של הסביבה על התפתחות המחלה. אולם, עדיין יש צורך לבדוק את המשמעות הפונקציונלית של חלק מהגנים הללו.

גורמים סביבתיים: מחקרים הן בצליאק והן בסוכרת הראו כי יש חשיבות לגורמים סביבתיים כמו הנקה, תזונה, זיהומים והמיקרוביום במעי^{6,7}. להנקה ותזונה התחלת מתן דגנים יש חשיבות במניעת סוכרת⁸, אולם בצליאק מספר עבודות מראות תוצאות שונות לגבי הנקה וגיל מתן גלוטן⁹. עבודה רחבת היקף הראתה שאין קשר בין גיל החשיפה הראשונה לגלוטן והופעת צליאק⁹. מבחינת זיהומים, הודגם הקשר של אנטרו-וירוס¹⁰ בסוכרת ורוטה וירוס בצליאק¹¹ אולם עדיין יש צורך במחקרים נוספים בכדי לבסס את הקשר. המחשבה היא שחלבונים מסוימים בוורוסים אלו מחקים את מבנה הגלוטן ומובילים להתחלת התהליך האוטואימוני⁸.

מיקרוביום: למיקרוביום, שהוא מגוון החיידקים הנמצאים במערכת העיכול, יש תפקיד חשוב בפתוגנזה של מחלות רבות ובכללן סוכרת וצליאק¹². מספר הסברים ניתנו לתפקיד המיקרוביום במכניזמים של המחלות. "תיאורית ההיגיינה"¹³ היא המובילה, וטוענת שהמזון המתועש והניקיון מהווים את הגורמים לעלייה של מחלות אוטואימוניות. תיאורית נוספות רבות מציעות שאינטראקציה מערכת החיסון עם החיידקים מעלה את יצירת הנוגדנים העצמיים בצורות שונות. מספר רב של מחקרים, הן בבעלי חיים והן בבני אדם, הדגימו את חשיבות המיקרוביום בפתוגנזה של שתי המחלות.

אבחנה

כאשר עולה חשד קליני באוכלוסייה הכללית לצליאק, יש לבצע בדיקות סרולוגיות מתאימות. בעבר היה שימוש נרחב בנוגדנים כנגד גליאדין (Anti gliadin) אולם נוכח הווריאביליות הרחבה בתוצאות, השימוש בהם ירד. כיום מקובל להשתמש בנוגדנים אחרים - tissue transglutaminase (tTG) IgA, endomysial (EMA) IgA, deaminated gliadin - peptide (DGP) IgA and IgG antibodies - בעלי רגישות וסגוליות גבוהים יותר (טבלה 1). בחולים בהם הסרולוגיה לצליאק גבוהה, יש לחזור על הבדיקה פעם נוספת ואם התוצאות עדיין מראות חשד לצליאק יש צורך לבצע גסטרוסקופיה במטרה לקחת ביופסיה מהתריסריון. הממצאים בביופסיה נעים מדלקת קלה בסיסים (לימפוציטים תוך אפיתיליאליים) עד להיפרפלזיה של הקריפטות והשטחה מוחלטת של הסיסים. הממצאים מדורגים באופן היסטולוגי על ידי סולם MARSH¹. בשל פגיעה לא רציפה של המחלה במעי הדק, המראה של המעי יהיה לעיתים תקין, למרות קיום המחלה. לקיחה של 4 ביופסיות מהחלק השני של התריסריון וביופסיות נוספות מבצל התריסריון מורידה באופן משמעותי את הסיכוי לתשובות תקינות בחולים עם צליאק. בשנים האחרונות המליצו האיגודים המקצועיים של גסטרואנטרולוגיה לידים באירופה ובארה"ב שבמחקרים בהם רמת הנוגדנים היא פי 10 מהנורמה, HLA מתאים לצליאק יש לשלולים משמעותיים, ניתן להניח כי האבחנה היא צליאק, אין הכרח לעשות גסטרוסקופיה וניתן להתחיל ישרות דיאטה ללא גלוטן. בחולים הסובלים מסוכרת יש עדידות^{14,15} לכך שיש ירידה ספונטנית של רמת הנוגדנים לצליאק ולכן יש לחזור מספר פעמים על רמות הנוגדנים לפני שמבצעים גסטרוסקופיה, זאת בהינתן שהחולים הם אסימפטומטיים. על כן בחולי סוכרת רמת tTG של יותר מפי שלוש מהנורמה נחשבת חיובית. הודגם כי יש שוני מבחינת ה-HLA בילדים עם שתי המחלות אשר מציינים פחות נוגדנים אוטואימוניים וכן פחות דומיננטיות של נשים¹⁴. בחולים עם סוכרת הסיכוי לצליאק 6 שנים לאחר האבחנה של סוכרת הוא נמוך אולם אם האבחנה של סוכרת נעשתה לפני גיל ארבע וחצי שנים ובעיקר הנוגדנים לצליאק חיוביים בומן האבחנה הסיכוי לצליאק גבוה יותר¹⁶. עם כל זאת, מכיוון שחולים אלו לרוב יהיו אסימפטומטיים, רוב המחקרים האבחנה תעשה בסופו של דבר רק על ידי ביופסיה מעי ומומלץ לבצע ביופסיה מעי דק לחולי סוכרת גם אם הבדיקה נעשתה בשל אינדיקציה אחרת מצליאק.

טיפול

ההמלצה הגורפת בחולי צליאק, ללא קשר עם סוכרת, היא דיאטה ללא גלוטן. במרבית המקרים שיפור קליני יגיע תוך 2-4 שבועות אולם יתכן גם שיפור רק לאחר חצי שנה. יש צורך לחזור על סרולוגיה 3 חודשים לאחר תחילת הדיאטה ופעם בשנה לאחר נרמול הנוגדנים. הדיאטה צריכה להיעשות בהדרכת דיאטנית עם דגשים על הימנעות מגלוטן מחד ושמידה על תזונה בריאה ומאוזנת מאידך. מחקרים רבים הדגימו חסרים תזונתיים רבים בקרב חולים השומרים על דיאטה ללא גלוטן^{18,17}. ממצאים אלו הם בעיקר בקרב אלו שצורכים מזון מתועש ללא גלוטן. במטרה לשמור על טעם ומרקם דומים למוצרים עם גלוטן, מוסיפים במקרים רבים למזון שומנים ופחמימות אשר לא נמצאים בדרך כלל במזון הרגיל¹⁹. יתרה מזאת, במקרים רבים מזון ללא גלוטן אינו מועשר בוויטמינים ומינרלים אשר נמצאים במזון הרגיל²⁰. בנוסף, מספר מחקרים הראו שילדים הניזונים מדיאטה ללא גלוטן אוכלים יותר ממתקים וחטיפים. כל אלה יכולים להוביל להשמנה ותזונה לא מאוזנת ומצריכים מעקב רפואי ודיאטני צמוד²¹. שמירה על דיאטה ללא גלוטן בחולים הסובלים גם מסוכרת, היא דבר מאתגר. השמירה על דיאטה בקרב חולים אלו נעה

טבלה 1. סרולוגיה לאבחנה של צליאק

Test	Sensitivity	Specificity	Positive Likelihood Ratio	Negative Likelihood Ratio	Comments
Tissue transglutaminase (tTG) IgA	0.89 (95% CI, 0.82-0.94)	0.98 (95% CI, 0.95-0.99)	37.7	0.11	Recommended test for screening
Deaminated gliadin peptide (DGP) IgA and IgG	0.75 (95% CI, 0.65-0.83)	0.94 (95% CI, 0.89-0.98)	13.3	0.27	Recommended test for screening and monitoring adherence especially if IgA deficient
Endomysial (EmA) IgA	0.90 (95% CI, 0.80-0.95)	0.99 (95% CI, 0.98-1.00)	171	0.11	High specificity; used as a confirmatory test
anti-gliadin IgA	0.46-0.87	0.7-0.98	2.59-41.9	0.14-0.55	Not recommended for clinical practice
anti-gliadin IgG	0.25-0.93	0.80-0.99	4.38-18.6	0.08-0.76	Not recommended for clinical practice

CI confidence interval
מאומץ מ-Cohn et al⁵

בין 25%-78%. הומינות הירודה של מזון ללא גלוטן, יחד עם המחיר הגבוה של מזון זה, תורמים לירידה בהיענות של החולים. גם איכות החיים בחולים אלו ירודה²¹. לאחרונה פותחה אפליקציה המסייעת לחולים אלו ללמוד ולשפר את התמודדות מבחינת הדיאטה עם שתי המחלות²². השילוב של שתי המחלות משפיע הן על אספקטים רפואיים, השכיחים יותר בסוכרת בלבד, והן על אספקטים חברתיים, השכיחים יותר בצליאק²³. בחולות עם שתי המחלות יש סיכוי גבוה יותר לדיכאון²⁴.

השפעת צליאק על הסוכרת וסיבוכיה

רמות הסוכר: בהסתמך על מחקר רחב שנעשה בקרב חולים מבוגרים עם סוכרת וצליאק²⁵ לא נמצא שינוי משמעותי של רמות HbA1c לפני ואחרי אבחנה של צליאק, וכן אין השפעה על מספר אשפוזים בשל היפוגליקמיה, קטואצידוזיס או קומה בחולים אלו. יתכן כי בחולה צליאק לא מטופל, ירידה בספיגה מסייעת לשמירה על רמות גלוקוז ודיאטה ללא גלוטן משפרת את הספיגה ולכן יש צורך בכמות גדולה יותר של אינסולין²⁶. אולם, ירידה בספיגה יכולה להגביר את הסיכוי להיפוגליקמיה.

פרופיל שומנים: צליאק לא מאובחן באוכלוסייה הכללית מופיע בהתאמה לרמות נמוכות של שומנים בדם. בדומה לכך, גם בחולים עם סוכרת שאובחנו עם צליאק רמת השומנים בדם נמוכה. ההסבר לכך הוא בתת הספיגה הקיימת בצליאק לא מטופל²⁷.

סיבוכים מיקרוסקולריים: המחקרים על השפעת הטיפול בצליאק על הסיבוכים המיקרוסקולריים בצליאק אינם חד משמעיים. הממצאים נעים בין עלייה בסיכוי לפתח רטינופתיה סוכרתית²⁸ ונפרופתיה²⁹ לחוסר השפעה על האיזון הגליקמי וסיבוכים מיקרוסקולריים²³ עד לירידה בשכיחות הסיבוכים³⁰. ההסבר לירידה נעוץ בפרופיל השומנים וה-BMI הנמוכים יותר בקרב חולי הצליאק הלא מאובחנים.

מחלה כלייתית: פגיעה כלייתית שכיחה יותר הן בסוכרת והן בצליאק לא מטופל. גם בחולים עם שתי המחלות תתכן עלייה של הפרשת אלבומין בשתן מוקדם יותר בחולים שאינם מטופלים כיאות³¹ והסיכוי לפתח מחלה כלייתית גבוה יותר בחולים אלו³². בנוסף, נמצאה שכיחות גבוהה יותר של צליאק בחולים עם נפרופתיה דיאבטית, 2.6% לעומת 1% בחולי הסוכרת ללא צליאק³³.

צפיפות עצם: הן בחולים עם סוכרת והן בחולים עם צליאק יש ירידה בצפיפות עצם³⁴ ובחולים עם שתי המחלות השכיחות גבוהה יותר. בצליאק ברור שהגורם הוא תת ספיגה של ויטמין D וקלציום אולם הסיבה בסוכרת לא ברורה. המעקב והטיפול אחר צפיפות העצם חשוב בכל אחת מהמחלות ואף חשוב יותר כאשר חולה סובל משתיהן והשמירה על דיאטה ללא גלוטן אינה טובה.

פרוגנוזה

מעבר לצליאק, בחולים עם סוכרת יש סיכוי גבוה יותר למחלות אוטואימוניות נוספות כמו מחלות בבלוטת התריס, אדיסון וויטיליגו. בחולים עם צליאק וסוכרת הסיכוי למחלה אוטואימונית נוספת גבוה יותר³⁵. גם הסיכוי למוות בנוכחות צליאק למשך יותר מ-15 שנים הוא פי 2.8 מאשר חולים עם סוכרת בלבד³¹. ההשערה היא שהגורם לכך הוא דלקת כרונית בשל חוסר שמירה על דיאטה ללא גלוטן.

סקירה (Screening) של צליאק

למרות השכיחות הגבוהה של צליאק בקרב חולים עם סוכרת מסוג 1, אין עדיין המלצות חד משמעיות לגבי סקירה של צליאק בקרב חולים אלו. כיום מקובל לסקור, גם ללא סימפטומים, בני משפחה מדרגה ראשונה של חולי צליאק, ילדים עם תסמונת דאון וטרנר. בסריקת ספרות נרחבת³¹, נמצא שאכן יש חשיבות לסקור חולי סוכרת לצליאק ומכיוון שרוב החולים מאובחנים עד 5 שנים לאחר האבחנה של צליאק יש לבדוק סרולוגיה לצליאק כאשר הסוכרת מאובחנת, שנתיים וחמש שנים לאחר האבחנה וכל חמש שנים לאחר מכן. כמוכן, אם מופיעים סימפטומים מתאימים יש לבדוק סרולוגיה בהתאם³⁵.

סיכום

סוכרת וצליאק הן מחלות אוטואימוניות עם חפיפה גבוהה מבחינה קלינית ומגננטית. בעוד ש-HLA מהווה גורם סיכון ברור לשתי המחלות, גורמים גנטיים וסביבתיים אחרים משחקים גם הם תפקיד בשתי המחלות. נוכח השכיחות הגדולה של שתי המחלות יחד וההשפעה על בריאות החולים עם שתי המחלות, יש הגיון בסקירה אקטיבית של צליאק בחולים עם סוכרת. המצאות של סרולוגיה חיובית לצליאק מחייבת ביצוע גסטרוסקופיה, אולם יש לזכור שבחלק מהמקרים הסרולוגיה נעלמת ספונטנית ללא כל טיפול. הטיפול בדיאטה ללא גלוטן הוא הטיפול הנבחר בצליאק אולם מאתגר מהרבה בחינת ומחייב מעקב צמוד, הן מבחינת היענות לדיאטה והן מבחינת שמירה על דיאטה מאוזנת ובריאה.

ד"ר אייל שטיי, מנהל יחידת כבד ילדים, המכון לגסטרואנטרולוגיה ילדים, מרכז רפואי שערי צדק, ירושלים

-(רשימה ביבליוגרפית).....
1. Hill ID, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg E, Levy J, Reilly N, Verma R. NASPGHAN Clinical Report on the Diagnosis and Treatment of Gluten-related Disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63:156-165.
 2. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:136-160.
 3. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *The American journal of gastroenterology* 2013;108:656-676; quiz 677.
 4. Craig ME, Prinz N, Boyle CT, Campbell FM, Jones TW, Hofer SE, Simmons JH, et al. Prevalence of Celiac Disease in 52,721 Youth With Type 1 Diabetes: International Comparison Across Three Continents. *Diabetes Care* 2017;40:1034-1040.
 5. Cohn A, Sofia AM, Kupfer SS. Type 1 diabetes and celiac disease: clinical overlap and new insights into disease pathogenesis. *Curr Diab Rep*;14:517.
 6. Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM, Cooper JD, Downes K, Yang JH, Howson JM, et al. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *N Engl J Med* 2008;359:2767-2777.
 7. Kupfer SS, Jabri B. Pathophysiology of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2012;22:639-660.
 8. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, Taki I, Miao D, Haas JE, Emery LM, et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA* 2005;293:2343-2351.
 9. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, Castillejo G, Chmielewska A, Crespo Escobar P, Kolacek S, et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med* 2014;371:1304-1315.
 10. Stene LC, Oikarinen S, Hyoty H, Barriga KJ, Norris JM, Klingensmith G, Hutton JC, et al. Enterovirus infection and progression from islet autoimmunity to type 1 diabetes: the Diabetes and Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetes* 2010;59:3174-3180.
 11. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L, Taki I, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2333-2340.
 12. Wen L, Ley RE, Volchkov PY, Stranges PB, Avanesyan L, Stonebraker AC, Hu C, et al. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. *Nature* 2008;455:1109-1113.

13. Bach JF. Six questions about the hygiene hypothesis. *Cell Immunol* 2005;233:158-161.
14. Parkkola A, Harkonen T, Ryhanen SJ, Uibo R, Ilonen J, Knip M, Finnish Pediatric Diabetes R. Transglutaminase antibodies and celiac disease in children with type 1 diabetes and in their family members. *Pediatr Diabetes* 2018;19:305-313.
15. Waisbourd-Zinman O, Hojsak I, Rosenbach Y, Mozer-Glassberg Y, Shalitin S, Phillip M, Shamir R. Spontaneous normalization of anti-tissue transglutaminase antibody levels is common in children with type 1 diabetes mellitus. *Dig Dis Sci*;57:1314-1320.
16. Slae M, Romem A, Edri S, Toker O, Wilschanski M, Strich D. Celiac Disease and Celiac Antibodies in DM1 Patients: When Are Screening and Biopsy Recommended? *Dig Dis Sci* 2019;64:487-492.
17. Reilly NR. The Gluten-Free Diet: Recognizing Fact, Fiction, and Fad. *J Pediatr* 2016;175:206-210.
18. Martin J, Geisel T, Maresch C, Krieger K, Stein J. Inadequate nutrient intake in patients with celiac disease: results from a German dietary survey. *Digestion* 2013;87:240-246.
19. Zuccotti G, Fabiano V, Dilillo D, Picca M, Cravidi C, Brambilla P. Intakes of nutrients in Italian children with celiac disease and the role of commercially available gluten-free products. *J Hum Nutr Diet* 2013;26:436-444.
20. Thompson T. Thiamin, riboflavin, and niacin contents of the gluten-free diet: is there cause for concern? *Journal of the American Dietetic Association* 1999;99:858-862.
21. Wagner G, Berger G, Sinnreich U, Grylli V, Schober E, Huber WD, Karwautz A. Quality of life in adolescents with treated coeliac disease: influence of compliance and age at diagnosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:555-561.
22. Connan V, Marcon MA, Mahmud FH, Assor E, Martincevic I, Bandsma RH, Vresk L, et al. Online education for gluten-free diet teaching: Development and usability testing of an e-learning module for children with concurrent celiac disease and type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2019.
23. Bakker SF, Pouwer F, Tushuizen ME, Hoogma RP, Mulder CJ, Simsek S. Compromised quality of life in patients with both Type 1 diabetes mellitus and coeliac disease. *Diabet Med* 2013;30:835-839.
24. Garud S, Leffler D, Dennis M, Edwards-George J, Saryan D, Sheth S, Schuppan D, et al. Interaction between psychiatric and autoimmune disorders in coeliac disease patients in the Northeastern United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:898-905.
25. Kurien M, Mollazadegan K, Sanders DS, Ludvigsson JF. A nationwide population-based study on the risk of coma, ketoacidosis and hypoglycemia in patients with celiac disease and type 1 diabetes. *Acta Diabetol* 2015;52:1167-1174.
26. Amin R, Murphy N, Edge J, Ahmed ML, Acerini CL, Dunger DB. A longitudinal study of the effects of a gluten-free diet on glycemic control and weight gain in subjects with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetes Care* 2002;25:1117-1122.
27. Lewis NR, Sanders DS, Logan RF, Fleming KM, Hubbard RB, West J. Cholesterol profile in people with newly diagnosed coeliac disease: a comparison with the general population and changes following treatment. *Br J Nutr* 2009;102:509-513.
28. Mollazadegan K, Kugelberg M, Montgomery SM, Sanders DS, Ludvigsson J, Ludvigsson JF. A population-based study of the risk of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetes Care* 2013;36:316-321.
29. Leeds JS, Hopper AD, Hadjivassiliou M, Tesfaye S, Sanders DS. High prevalence of microvascular complications in adults with type 1 diabetes and newly diagnosed celiac disease. *Diabetes Care* 2011;34:2158-2163.
30. Malalasekera V, Cameron F, Grixti E, Thomas MC. Potential reno-protective effects of a gluten-free diet in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:798-800.
31. Pham-Short A, K CD, Ambler G, A KC, Hing S, Cusumano J, M EC. Early elevation of albumin excretion rate is associated with poor gluten-free diet adherence in young people with coeliac disease and diabetes. *Diabet Med* 2014;31:208-212.
32. Mollazadegan K, Fore M, Lundberg S, Ludvigsson J, Ekbohm A, Montgomery SM, Ludvigsson JF. Risk of renal disease in patients with both type 1 diabetes and coeliac disease. *Diabetologia* 2014;57:1339-1345.
33. Skovbjerg H, Tarnow L, Loch H, Parving HH. The prevalence of coeliac disease in adult Danish patients with type 1 diabetes with and without nephropathy. *Diabetologia* 2005;48:1416-1417.
34. Diniz-Santos DR, Brandao F, Adan L, Moreira A, Vicente EJ, Silva LR. Bone mineralization in young patients with type 1 diabetes mellitus and screening-identified evidence of celiac disease. *Dig Dis Sci* 2008;53:1240-1245.
35. Bakker SF, Tushuizen ME, Stokvis-Brantsma WH, Aanstoot HJ, Winterdijk P, van Setten PA, von Blomberg BM, et al. Frequent delay of celiac disease diagnosis in symptomatic patients with type 1 diabetes mellitus: clinical and genetic characteristics. *Eur J Intern Med* 2013;24:456-460.

חשוב לזכור - צליאק וסוכרת מסוג 1

1. שכיחות צליאק בקרב חולים עם סוכרת היא בין 5%-10%, עד פי 10 מאשר באוכלוסייה הכללית אולם משתנה באיזורים שונים בעולם.
2. במרבית המקרים הצליאק הוא אסימפטומטי בחולים עם סוכרת. הסקירה הראשונית היא על ידי סרולוגיה לצליאק ורמת נוגדנים פי 3 מהנורמה נחשבת גבוהה בקרב חולי סוכרת.
3. גם אם הסרולוגיה אינה תקינה יש לזכור שתתכן ירידה ספונטנית ברמת הנוגדנים.
4. האבחנה הסופית הינה על ידי גסטרוסקופיה ולא מומלק, בעיקר בחולי סוכרת, להתחיל דיאטה ללא ביופסית מעי דק המתאימה לצליאק.
5. דיאטה ללא גלוטן היא לכל החיים.
6. הענות לדיאטה, בעיקר בחולים עם סוכרת, אינה אופטימלית.
7. לחולים עם סוכרת וצליאק לא מטופל יש יותר סיכוי לפתח רטינופתיה וסיבוכים מיקרוסקולרים אולם הם אינם סובלים מחוסר יציבות ברמות הסוכר.
8. סקירה לצליאק בקרב חולי סוכרת מסוג 1 מומלצת באבחנה של צליאק, לאחר שנתיים וחמש שנים. לאחר מכן כל חמש שנים אלא אם כן מופיעים סימפטומים המתאימים לצליאק.

סוכרת - היבטים הקשורים במין ומגדר

ד"ר רנית קלמנוביץ-דיקשטיין

מחלת הסוכרת מוגדרת כאפידמיה גלובלית ומהווה סיבה עיקרית לתמותה ותחלואה בעיקר מסיבוכים וסקולריים. בנוסף, הטיפול במחלת הסוכרת מהווה נטל כלכלי, נפשי וחברתי על הפרט, משפחתו, החברה והמדינה.¹ בשנים האחרונות קיימת עלייה בהבנת המשמעות של מין/מגדר במגוון מחלות ומצבים בריאותיים כולל במחלת הסוכרת.^{2,4} כיום, קיימת דרישה לכלול מין ומגדר בכל מחקר ביו-רפואי כדי לשפר את איכות המחקר והרלוונטיות שלו.¹ באופן כללי, המונח "מין" (sex) מתייחס בעיקר להבדלים הביולוגיים והמונח "מגדר" (gender) מתייחס בעיקר להבדלים הנובעים מסיבות פסיכוסוציאליות ותרבותיות בין נשים וגברים. מין - הבדלים ביולוגיים יכולים להיות קשורים בהשפעה השונה של גנים, כרומוזומי המין ושל הורמוני המין. מגדר - ההבדלים הסוציו-תרבותיים הקשורים בהתנהגות ונובעים מהשפעות שונות של הסביבה והחברה, לדוגמה בהרגלי תזונה, באורח חיים, בחינוך, בהשכלה, בגישה לטיפול או במניעה. הן הגורמים הביולוגיים והן הגורמים הפסיכוסוציאליים משפיעים על הבדלים בין המינים בפתוגנזה, בביטוי קליני, בטיפול ובתוצאים הקשורים במחלה. למעשה, פעמים רבות קשה להפריד באופן ברור בין מין ומגדר היות שתהליכים שונים משלבים את שני המונחים השזורים זה בזה (השפעה סיבתית על הביולוגיה, ביטויים אפגנטיים תלויי סביבה ועוד) ולמעשה לא ניתן להגדיר הברל כנובע מרקע מיני או מגדר.⁵⁻²

גם למין וגם למגדר יש השפעה על ההתפתחות, הביטוי, האבחון, הטיפול והמניעה של סוכרת מסוג 2 ולכן פעמים רבות ההתייחסות היא כוללת למין, כמו גם למגדר. גברים ונשים חווים בצורה שונות מחלות והדבר כולל גם את מחלת הסוכרת. להתייחסות המגדרית יש השלכות ביולוגיות, פיזיולוגיות, פסיכולוגיות וחברתיות המתבטאות בתפישה שונה של המחלה על ידי המטופל/ת ואו החברה בכל הקשור באבחון ובטיפול.⁶ בשנים האחרונות ישנה מגמה לזיהוי האתגר בהתייחסות המינית/מגדרית, עד כדי כך שב-2017, ה-IDF (International Diabetes Federation) הקדיש את יום הסוכרת הבינלאומי לנושא נשים וסוכרת.¹

למרות זאת, אין התייחסות מספקת לנושא בהנחיות הקליניות. בהנחיות הטיפוליות של ה-ADA (American Diabetes Association) משנת 2019 יש מעט אזכורים לנושא מגדר ומין, למעט בנושאים הקשורים לפריון (כולל שחלות פוליציסטיות), מניעת הריון, הריון, סוכרת הריונית ונושאים הקשורים במערכת המין - כמו סיבוכים ספציפיים למין המטופל/ת.⁷

מטרת פרק זה להציג בתמצות מעט מהמידע בספרות לגבי הבדלים הקשורים במין ומגדר ובסוכרת, בעיקר בסוכרת מסוג 2. הסקירה תתייחס לאפידמיולוגיה, פתופיזיולוגיה, אבחון, מניעה, מחלות נלוות, הרגלי חיים, סיבוכים (בדגש על תחלואה קרדיוסקולרית) וטיפול. בסיום הסקירה יובאו מספר הסברים אפשריים להבדלים שיוצגו. לא אתייחס לנושאים הקשורים בפוריות, הריון וכד'.¹

אפידמיולוגיה

קיים מידע דל כדי להצביע על שוני בהיארעות סוכרת בין המינים.⁸ מחלת הסוכרת נמצאת בעלייה לעומת שנים קודמות, בכל המדינות בשני המינים. ככל הנראה סוכרת נפוצה באופן גבולי יותר בגברים מאשר בנשים - הם מאובחנים בגיל צעיר יותר וב-BMI (Body Mass index) נמוך יותר מנשים.^{5,1}

בעבודה שהסתמכה על פרסום שיעורי התמותה והערכות התחלואה מדו"ח העומס של המחלות שפורסם ב-2016

(Global burden of diseases study) והשתמש בחישוב ה-DALY (Disability adjusted life years), ניסו לאפיין גורמי סיכון והבדלים בין המינים בסוכרתיים. נאספו נתונים מ-193 מדינות, שחולקו לשלוש קבוצות לפי רמת הכנסה ממוצעת. התוצאות הראו כי כ-2 המינים חלה עלייה בתמותה הקשורה בסוכרת בין השנים 1995-2015 בכל מדרג הכנסה. שיעור התמותה היה גבוה יותר בנשים מגברים. ה-BMI היה גורם הסיכון המשמעותי ביותר לתמותה הקשורה בסוכרת ב-2015. הנטל מסוכרת גם עלה כ-2 המינים ובכל רמת הכנסה, אך יותר בגברים.⁹ המצב בישראל לפי דו"ח המדרים משנת 2017 שיעור הימצאות סוכרת מעל גיל 18, מעט נמוך יותר בנשים (9.1%) לעומת גברים (10.4%).¹⁰

פרוגנוזה

לנשים סוכרתיות סיכון גבוה יותר לתמותה מכל סיבה, ביחס לנשים באותו גיל ללא סוכרת.¹¹ גם בהתייחס לתמותה אחרי אוטם, בהשוואה בין גברים ונשים סוכרתיות, הפרוגנוזה לנשים סוכרתיות גרועה יותר¹² (ראה המשך).

פתופיזיולוגיה

להלן מספר תובנות על הבדלים בפתופיזיולוגיה הקשורה בסוכרת ובמחלות הנלוות, בין המינים.

א. מבנה גוף/השמנה

נשים תפתחנה סוכרת ב-BMI גבוה יותר מגברים וכן בנשים סוכרתיות אחוז גבוה יותר של שומן מגברים סוכרתיים. גם אופי ההשמנה שונה: נשים מפתחות השמנה פריפריית (לנשים יש יותר אפשרות לצבור שומן תת עורי כדי לאפשר פריזון), בעוד שבגברים הצטברות השומן היא לרוב מרכזית, ויסרלית. השומן הויסרלי אחראי להתפתחות התנגדות לאינסולין. נשים צריכות להגיע ל-BMI גבוה יותר כדי להגיע למספיק שומן ויסרלי ואקטופי הנדרש להתפתחות תנגודת לאינסולין ועל כן בסוכרת אחרי המנופאוזה, ההשמנה הנשית מקבלת יותר מאפיינים גבריים – התפתחות עמידות לאינסולין והרעה בפרופיל השומנים. ייתכן שזה מסביר חלק מאלמנט ההגנה שיש לנשים לפני המנופאוזה להתפתחות סוכרת מסוג 2.¹¹

ב. הורמוני המין: הגנה של האסטרוגן מהתפתחות תנגודת לאינסולין

במחקר חתך טרוסקפקטיבי השונו נתונים מ-3 מדינות אירופאיות לגבי אנשים שביצעו העמסת סוכר 75 גרם לאבחון מצבי הדיפרגליקמיה. בהתאם לתוצאת הבדיקה חולקו האנשים ל-3 קבוצות: נורמוגליקמיה, טרום-סוכרת וסוכרת וכן בוצעה תת-חלוקה לפי מין וגיל הנברק (מתחת או מעל 50 שמבטא מנופאוזה או אנדרופאוזה). בסך הכל נבדקו 1,150 מטופלים עם דיסגליקמיה: ב-735 נמצא טרום-סוכרת וב-415 סוכרת חדשה. בניית התוצאות: חולי טרום-סוכרת לא הראו שינוי בתנגודת לאינסולין עם הגיל אך הסוכר בצום היה נמוך יותר בנשים מתחת לגיל 50 לעומת גברים; מעל גיל 50 סוכר בצום היה זהה בין המינים. בשני המינים היתה ירידה ברמת האינסולין בצום כתלות בגיל. באנשים עם אבחנה של סוכרת לא היה הבדל בין קבוצות הגיל והמין ברמת סוכר בצום וסוכר כללי. שחרור מוקדם של אינסולין ירד עם הגיל, אך השינוי היה משמעותי יותר בנשים, והדבר מעיד על ההתדרדרות המטבולית אחרי המנופאוזה. בנוסף, בנשים טרום-סוכרתיות מעל גיל 50 ערכי LDL כולסטרול ולחץ הדם היו גבוהים יותר בהשוואה לצעירות; בגברים ההבדל פחות משמעותי.

לסיכום: מחקר זה יכול להדגים "Gender switch" בנשים עם טרום סוכרת (ההגנה המטבולית שמספק האסטרוגן) והעדר הגנה זו כאשר יש כבר סוכרת.³

ג. הורמוני המין: Sexual dimorphism – השפעה שונה של הורמוני המין

באופן כללי, לנשים וגברים אותם הורמוני מין (אסטרוגן, פרוגסטרון וטסטוסטרון) אך מקום יצורם, ריכוזם ברם, האינטראקציה שלהם עם איברים ומערכות אחרות בגוף שונה. הורמוני המין מווסתים בדרכים שונות את חלוקת מסת השומן והנוזלים, השמירה על מסת שריר ועצם, סינתזה של אנימיים בכבד (כמו P450) ליפוליזה של שומנים ומטבוליזם של גלוקוז. אסטרוגן בנשים גורם לידידה בתאבון ולעלייה בניצול אנרגיה, מגן על תאי הבטא בבלב, מעלה רגישות לאינסולין, מעלה חמצון של חומצות שומן ושומר על פעילות תקינה של אינסולין. לאסטרוגן אפקט מגן בהומאוסטסי של גלוקוז ברמתו בטווח הפיזיולוגי. כל שינוי כמו מנופאוזה או שימוש בגלולות מעלה סיכון להתפתחות תנגודת לאינסולין וסוכרת. אנדרוגנים בגברים ברמת השריר מעלים רגישות לאינסולין, ניצול יעיל של הגלוקוז וחמצון שומן. ההבדל בין המינים במחלת הסוכרת בא לידי ביטוי בדומורפיזם המיני של האנדרוגנים הקשור בפתופיזיולוגיה של

מחלת הסוכרת - הכוונה לקשר חזק אך הפוך בין רמות טסטוסטרון, תנגודת לאינסולין והתפתחות סוכרת. בגברים, היפוגונדיזם (רמה נמוכה של טסטוסטרון) מהווה גורם סיכון להתפתחות סוכרת, בעוד שבנשים היפראנדורגניזם (רמה גבוהה של טסטוסטרון) מהווה גורם סיכון לסוכרת. נמצא כי לגברים עם רמה גבוהה של טסטוסטרון היה סיכון נמוך ב-42% להתפתחות סוכרת מאלו עם רמה נמוכה. בנשים רמה גבוהה של אנדרוגנים יכולה לגרום להתנגדות לאינסולין ועלייה בסיכון לסוכרת מסוג 2 ומחלה קרדיוסקולרית (CVD). סינדרום השחלות הפוליציסטיות (Polycystic ovary syndrome, PCOS), הינו דוגמה למצב היפראנדורגני בנשים. לנשים אלו סיכון פי 4 להתפתחות סוכרת, בהשוואה לנשים ללא הסינדרום, הסיכון נשאר גבוה גם לאחר התאמה למשקל^{11,4,2}.

ד. דלקת, מערכת הקואגולציה ותפקוד האנדותרל

נשים סוכרתיות מבטאות מצב פרו-טרומבוטי יותר מגברים: יתכן שעל רקע הזמן הארוך יותר במעבר מטרום-סוכרת לסוכרת מגברים. הדבר מתבטא בכידיה בתפקוד האנדותרל, ביטוי גבוה יותר של מרקרים דלקתיים ושינויים במערכת הקואגולציה - למצב של קרישיות יתר^{11,8}.

ה. ניצול אנרגיה

בנשים יש יותר חמצון של חומצות שומן בעוד שבגברים ניצול האנרגיה מתבסס בעיקר על מטבוליזם של פחמימות חלבונים⁶.

ה. המעבר מטרום-סוכרת לסוכרת

מכל האמור לעיל, מבחינה פתופיזיולוגית, המעבר ממצב של נורמוגליקמיה לטרום-סוכרת וסוכרת, ארוך יותר בנשים מאשר גברים עם דיסגליקמיה, ובשל כך רבים מהתהליכים ההרסניים המתרחשים בגברים בזמן המעבר לסוכרת, פעילים כבר בנשים בזמן אבחון הסוכרת^{11,8,3}.

ו. מיקרוביוטה של המעי

יתכן שיש גם הבדלים בין המינים במיקרוביוטה של המעי⁶.

ז. השפעה סביבתית: אספקטים פסיכוסוציאליים

קיים קשר הפוך בין מצב סוציאקונומי והמצאות סוכרת בשני המינים, אך נראה כי נשים רגישות יותר למרכיבים סוציאקונומיים כמו חינוך, הכנסה ותעסוקה בסיכון להתפתחות סוכרת⁶.

אבחנה

נשים מועדות יותר להתפתחות של אי סבילות לגלוקוז (Impaired glucose tolerance, IGT) ופחות לסוכר לא תקין בצום (Impaired fasting glucose, IFG) לעומת גברים, כולל Isolated postprandial hyperglycemia. מכאן שהסתמכות יתר על סוכר בצום, תביא לתת-אבחון של סוכרת בנשים. לכן, יש לשקול במקרים של נשים בסיכון לסוכרת, להשלים את הבירור עם העמסת סוכר של 75 גרם או באמצעות בדיקת HbA1c (Hemoglobin A1c)^{13-11,6}. לנשים שחוו סוכרת הריונית, סיכוי גבוה יותר לפתח סוכרת מנשים ללא סוכרת בהריון ולכן ישנן המלצות לנשים לאחר סוכרת הריונית (כמו ביצוע בדיקת העמסת סוכר 75 גרם כ-6-12 שבועות אחרי הלידה) לאיתור מצבי דיסגליקמיה שונים. גם אם תוצאות ההערכה מראות חזרה לנורמוגליקמיה, יש לבצע הערכה חוזרת כל מספר שנים⁷.

גורמי סיכון/מחלות נלוות

השמנה

באנשים סוכרתיים עם השמנה יש שכיחות יתר של לחץ דם (ל"ד) והיפרליפידמיה בהשוואה ללא שמנים, אבל גם לאחר תיקון לגורמי סיכון אלו, השמנה מהווה גורם סיכון עצמאי לתחלואה קרדיוסקולרית בסוכרתיים. כאמור, אחוז גבוה מהנשים הסוכרתיות שמנות (הן לפי BMI והן לפי היקף מותנים) ביחס לגברים סוכרתיים וגברים מפתחים סוכרת ב-BMI נמוך יותר מנשים (בערך 2-3 ק"ג/בריבוע), כנראה בגלל השראת התנגודת לאינסולין. כלומר נשים צריכות לאגור יותר רקמת שומן כדי לפתח סוכרת מסוג 2 וכך נוסף סיכון לתחלואה ולתמותה קרדיוסקולרית מעבר לסוכרת עצמה^{8,3,1}. נשים סוכרתיות הסובלות גם מהשמנה חוות יותר בעיות הקשורות בהשמנה כולל דיכאון, ומחפשות יותר עזרה רפואית לירידה במשקל מהגברים³.

בישראל שיעור הימצאות משקל עודף (Over-weight) בסוכרתיים נמוך בנשים (28.6%) לעומת גברים (40.1%), השמנת יתר (obesity) וזהה בין המינים ושיעור השמנת יתר חולנית (Morbid obesity) גבוה כמעט פי 2 בנשים מגברים (28.1% לעומת 14.6%) ובראיה כוללנית שיעור הימצאות השמנת יתר והשמנה חולנית גבוה במידה ניכרת בנשים סוכרתיות (51.0%) לעומת בנשים סוכרתיים (36.3%).¹⁰

היפרליפידמיה

פרופיל השומנים האופייני בסוכרת (HDL כולסטרול נמוך וטריגליצרידים גבוהים) קשור יותר בתחלואה הקרדיווסקולרית בנשים לעומת בגברים. אחרי גיל 60, דיסליפידמיה שכיחה יותר בנשים סוכרתיות מגברים סוכרתיים, ייתכן שבגלל ירידה ברמת האסטרואגן.⁴

טיפול: יעדי הטיפול בין נשים וגברים שונים, בדגש על ערכים שונים ל-HDL כולסטרול.⁷ ככל הנראה השפעת הטיפול בסטטינים שונה בנשים. כנראה שרוסוכסטין יעיל יותר ברגרסיית הרוכב הטרשתי בנשים מאשר בגברים, כולל בסוכרתיים. במניעה ראשונית - עיקר המידע לגבי גברים סוכרתיים, להם ייצוג גבוה יותר במחקרים שבוצעו - כ-67% מהגברים. מטא-אנליזה שבדקה יעילות סטטינים בנשים (סוכרתיות ולא סוכרתיות) מצאה יעילות כמניעה ראשונית, אך פחותה מאשר בגברים. כמניעה שניונית, ישנה אותה יעילות בגברים ובנשים סוכרתיים, אך סטטין נרשם פחות לנשים סוכרתיות מלגברים סוכרתיים. מחקרים מראים כי גם נשים סוכרתיות שמקבלות סטטין גיעו לאיזון ליפידים פחות טוב מגברים, ייתכן שעל רקע שינויים ביולוגים וייתכן שעל רקע הצמדות לטיפול. לנשים יש יותר תופעות לוואי מסטטינים לעומת גברים. לגבי טיפול בטריגליצרידים: במחקרי ה-ACCORD הראו כי ייתכן ופנופיבראט בתוספת לסטטין היה קשור לאפקט מיטבי בגברים ולאפקט מזיק בנשים בהקשר לתמותה קרדיווסקולרית.^{8,9}

יתר לחץ דם (יל"ד)

לנשים עם סוכרת מסוג 2 יש יל"ד יותר מאשר לגברים. יל"ד יותר שכיח בגברים סוכרתיים מתחת גיל 60 ונהיה שכיח יותר בנשים סוכרתיות אחרי גיל 60, ייתכן שבגלל ירידה ברמת האסטרואגן. בנוסף, בנשים יש עדות לקשיחות עורקית יותר מגברים סוכרתיים (Arterial stiffness). לגבי איזון: נמצא שאיזון לחץ הדם פחות טוב בנשים סוכרתיות לעומת גברים סוכרתיים. קיימים גם הברלים בטיפולים המועדפים: נשים יקבלו פחות תרופות מוכחות מידע (Evidence based medicine, EBM) - נשים יקבלו יותר משתנים וחוסמי בטא בעוד שבגברים יקבלו יותר מעכבי (angiotensin converting ACE, enzyme) וחוסמי תעלות סידן.^{8,11}

טרומ-סוכרת ומניעת סוכרת

כאמור, תהליך המעבר מנורמוליקמיה לסוכרת ארוך יותר בנשים מגברים ופעמים רבות תתאחר אבחנת הסוכרת (גם בשל הסתמכות על ערך הסוכר בצום).¹

במטא-אנליזה של מחקרי המניעה, שינוי באורח חיים השפיע באופן זהה על נשים וגברים בנושא ירידה במשקל ומניעת סוכרת עד 3 שנים אחרי המחקר.⁵

לפי תוצאות מחקר DPP (Diabetes Prevention Study) ומחקר ההמשך הוכח כי בנשים עם טרומ סוכרת אחרי סוכרת הריונית יש יעילות לטיפול במטפורמין למניעת התפתחות סוכרת (לעומת נשים ללא סוכרת הריונית) ולכן באוכלוסייה זו מומלץ מתן מטפורמין.^{5,7,8}

מחקר Da-Qing הוא מחקר רנדומלי בו 57 נבדקים מסין עם IGT חולקו ל-4 קבוצות התערבות: התערבות תזונתית, התערבות בפעילות גופנית, התערבות תזונתית ופעילות גופנית וטיפול מקובל. אחרי 23 שנים נמצא הברל משמעותי בהשוואת התמותה והתמותה הקרדיווסקולרית בין איחוד קבוצות ההתערבות וקבוצת הטיפול הקונבנציונלי בנשים: ירידה של 50%-70% בהתאמה. ירידה זו לא נמצאה בגברים (אם כי יש לציין כי בתחילת המחקר היה הברל בסיסי בין הנשים והגברים - הגברים היו יותר מבוגרים ועישנו יותר מהנשים). יש לציין כי בכל המינים היתה ירידה באחוז המעבר לסוכרת.^{5,8,14}

לאור זאת כדאי לכלול במחקרי מניעה אלמנטים של מין ואתניות.

הרגלי חיים עישון

במטא-אנליזה אודות ההשפעה של עישון בסוכרתיים, נמצא שהשילוב של עישון וסוכרת מגדיל סיכון יחסי למחלת לב קורונרית יותר בגברים מנשים, אך שכחות שבין קטנה יותר בנשים.⁸

תזונה

בהמלצות לתזונה יש הבדלים בכמות האלכוהול המומלצת לגברים ולנשים.⁷

פעילות גופנית

פעילות גופנית חשובה בשני המינים. מחקרים מראים כי נשים סוכרתיות מבצעות פחות פעילות גופנית מנשים לא סוכרתיות באותו גיל ופחות פעילות מגברים סוכרתיים. לפי מחקר ההמשך ל-DPP גם אחרי 10 שנים מהפסקת המחקר, אלו שהיו בקבוצת הפעילות האינטנסיבית המשיכו בפעילות זו (גברים ונשים) וכן נמצא יתרון פעילות גופנית בקבוצות מגדריות להשרשת ההרגל^{11,5,3}.

תכניות לירידה במשקל

סקירה סיסטמטית של מחקרים ורנדומליים, הראתה כי גברים נענים פחות מנשים להשתתף בתכניות לירידה במשקל אך נענים יותר לתכניות לשינוי הרגלי חיים. נשים נענו יותר לטיפולים תרופתיים לירידה במשקל. תמיכה חברתית של שותף/ה הייתה יותר אפקטיבית בגברים.⁵

נשים יותר מוכנות לפנות לניתוחים בריאטרים לצורך ירידה במשקל, בעוד שגברים פונים לניתוחים אלו משיקולים בריאותיים (כמו סוכרת, דום נשימה לילי וכו'), כאשר יש כבר יותר תחלואה נלווית לסוכרת. הגברים סובלים מיותר סיבוכים ותחלואה פוסט ניתוחית. צריך לזכור נתון זה במעקב אחרי הניתוח בין נשים וגברים.⁵

סיבוכי סוכרת/תחלואה נלווית

סוכרת קשורה במספר סיבוכים קרדיוסקולריים, סרטן ותחלואה נפשית.¹

סיבוכים קרדיוסקולריים

ברוב המחלות הקרדיוסקולריות נמצאו הבדלים בין נשים וגברים.¹⁵

תחלואה קרדיוסקולרית הינה הסיכון השכיח ביותר בסוכרת וסיבה עיקרית לתמותה. לאנשים עם סוכרת סיכוי פי 2 למחלה קרדיוסקולרית בהשוואה לאנשים ללא סוכרת.^{8,1} למרות שלנשים ללא סוכרת, סיכון נמוך להתפתחות מחלה קרדיוסקולרית, לעומת גברים באותו גיל, ה"יתרון הנשי" מתפוגג במצב של סוכרת מסוג 2. הסיכון לתחלואה קרדיוסקולרית באנשים עם סוכרת מסוג 2 לעומת כאלו ללא, גבוה יותר בנשים מבגברים.⁸

לנשים הסיכון לתחלואה וסקולרית המתווסף מהסוכרת גדול יותר מהסיכון המתווסף בגברים, וכך גם סיכון לתמותה קרדיוסקולרית- פי 2 מגברים סוכרתיים. מטא-אנליזות מקיפות מאמתות הברל של 44% סיכון מוגבר למחלת לב כלילית (Coronary Heart Disease, CHD) ו-27% סיכון מוגבר לשבץ מוחי בנשים סוכרתיות לעומת גברים סוכרתיים. הסיכון היחסי תוך נטרול גורמי סיכון נוספים (כמו יל"ד, BMI, היפרליפידמיה) הראה סיכון ל-CHD של 2.82 בנשים לעומת 2.16 בגברים סוכרתיים (לעומת גברים ונשים ללא סוכרת) ולשבץ: 2.28 בנשים לעומת 1.83 בגברים סוכרתיים (בהשוואה לאנשים ללא סוכרת). הבדלים אלו קיימים גם באנשים עם סוכרת מסוג 1. מטא-אנליזה נוספת הראתה גם סיכון יחסי מוגבר של 19% לדמנציה וסקולרית בנשים סוכרתיות לעומת גברים סוכרתיים, ועבודה נוספת הראתה סיכון מוגבר לאי ספיקת כליות סופנית^{17,16,11,8,4,1}.

במטא-אנליזה שפורסמה ב-Lancet Diabetes Endocrinology ב-2018, נבדק קשר בין תמותה ממחלה חסימתית (occlusive) וסוכרת, ברגש על הברל בין המינים. באנליזה זו נכללו נתונים מ-68 מחקרים תצפיתיים פרוספקטיביים (חלק מזה-Propective Studies Collaboration and Asia Pacific Cohort Studies Collaboration), וכך היה מידע

פרטני על כמיליון איש מ-19 מדינות באירופה, אסיה, צפון אמריקה ואוסטרליה. המידע כלל נתונים דמוגרפיים, גורמי סיכון ומידע בנוגע לתמותה ולסיבת המוות. כ-4.3% מהאנשים דיווחו על סוכרת בתחילת המעקב. כאשר בחנו את נתוני התמותה ממחלה חסימתית נמצא כי סוכרת הכפילה את הסיכון לתמותה בגברים ובנשים - שילשה את הסיכון (שיעור יחסי של 2.1 בגברים ו-3.0 בנשים). הסיכון היחסי היה גבוה יותר בטווח הגילאים הצעיר 35-59, במיוחד בנשים (סיכון יחסי - 5.55).¹⁸

לסיכום: הסיכון למחלה קרדיוסקולרית עולה פי 3-6 לפחות בנשים עם סוכרת מסוג 2 ופי 2-4 בגברים סוכרתיים, לעומת התואמים להם ללא סוכרת.^{11,18}

ניתן להדגיש כי בנשים, תחלואה בסוכרת מהווה גורם סיכון יתר לתמותה, מאשר CVD בעבר (ללא סוכרת). במטא-אנליזה של Lee וחבריו, שבדקה אם יש הבדל בסיכון לתמותה כללית ותמותה מ-CVD ומ-CHD בין חולי סוכרת ללא CVD וחולים עם CVD ללא סוכרת והשוותה בין המינים, נמצא כי תמותה מכל סיבה בגברים עם סוכרת לעומת גברים עם CVD קודמת ללא סוכרת הייתה ללא הבדל (1.02 HR), ואפילו תמותה מ-CVD או מ-CHD הייתה נמוכה בגברים עם סוכרת לעומת אלו עם מחלת CVD ידועה. לעומת זאת בנשים, התמותה הכללית בנשים עם סוכרת הייתה גבוהה בהשוואה לכאלו עם CVD קודמת ללא סוכרת (1.25 HR) וכן נמצאה יותר תמותה מ-CHD ומ-CVD.¹⁹

בעולם חלה ירידה בתמותה ממחלות קרדיוסקולריות. גם בגברים סוכרתיים חלה ירידה אך עדיין סוכרת מגבירה את התמותה פי שלוש. לעומת זאת, בנשים סוכרתיות לא חלה ירידה בתמותה והיא עדיין פי ארבע מנשים לא סוכרתיות.^{11,13}

מחלת לב איסכמית (CHD)

באופן כללי, בחברה המערבית, נשים מפתחות CHD כ-10-7 שנים מאוחר יותר מגברים. הבדל זה אינו קיים בנשים סוכרתיות.¹⁵

בנשים, הימצאות סוכרת הינו גורם סיכון חזק יותר ל-CHD מאשר מחלה קרדיוסקולרית בעבר.¹¹

סוכרת הינה גורם סיכון עיקרי להחמרה של תוצאי CHD בנשים יותר מגברים לא רק בסוכרת מסוג 2 אלא גם בסוכרת מסוג 1 ובסוכרת הרינונית.^{15,13} מטא-אנליזה של 37 מחקרי עוקבה הראתה שהסיכון היחסי למחלת לב קורונרית פטאלית הקשורה בסוכרת גדול פי 50% בנשים לעומת גברים עם סוכרת.²⁰ מטא-אנליזה של דונג וחבריה ובה מידע על למעלה מ-10 מיליון אנשים מצאה שסיכון הסיכון היחסי של אירוע קורונרי חריף וסוכרת היה 2.46 בנשים ו-1.68 בגברים (השוואה בין סוכרתיים ולא סוכרתיים). בהשוואת הסיכון בין נשים סוכרתיות לגברים סוכרתיים, לנשים היה סיכון פי 1.38 לאירוע קורונרי חריף ופי 1.17 לאירוע קורונרי פטאלי.²¹

בנוסף, לנשים סוכרתיות ללא קשר למצב מנופאוזלי, יש סיכוי גבוה יותר להמצאות קרדיומיופתיה איסכמית מאשר גברים סוכרתיים.¹²

גם הפרוגנוזה לנשים סוכרתיות גרועה יותר אחרי אוטם מלגברים סוכרתיים - יותר תמותה קרדיוסקולרית. אנליזה של נתוני מחקר הפרמינגהם הראתה בסוכרתיים אחרי אוטם לבבי חריף, תמותה רבה יותר בנשים.^{21,12}

שבץ

מטא-אנליזה מ-2014 שכללה מעקב אחר כ-770,000 אנשים הראתה הן בנשים והן בגברים עם סוכרת סיכון מוגבר לאירוע מוחי בהשוואה לנשים וגברים ללא סוכרת (פי 2.28 בנשים ופי 1.83 בגברים). בהשוואה בין נשים וגברים סוכרתיים, הסיכון בנשים גדל ב-27%. גם הסיכון לשבץ פטאלי היה גבוה יותר בנשים סוכרתיות לעומת לא סוכרתיות, ובנשים סוכרתיות לעומת גברים סוכרתיים (פי 1.32).¹⁷ הצורות הקרוטים ושבץ איסכמי שכיחים יותר בנשים עם תסמונת מטבולית וסוכרת לעומת גברים.¹¹

עיניים

מידע סותר על קיום הברלים בין המינים.¹¹

כליות

קיים מידע סותר לגבי ההבדלים בסיכונים הכלייתיים בין נשים וגברים סוכרתיים. ישנן עבודות המראות כי כמעט בכל רמות הנפרופתיה הפגיעות שכיחות יותר בגברים מבנשים למעט שלב 5.¹¹ ב-2017 פרסמה מטא-אנליזה אודות ההשפעה שיש לסוכרת על מחלת כליות כרונית ומחלת כליות סופנית, בדגש על הברלים בין המינים. כצפוי, נמצא קשר מוגבר

בין סוכרת ומחלת כליות כרונית: הסיכון היחסי היה פי 3.34 בנשים ו-2.84 בגברים, אך בהשוואה בין המינים (לאחר התאמות, כולל נטרול מצבים אחרים כמו יל"ד וכד') הברל זה היה ללא משמעות סטטיסטית. נמצא הברל בסיכון למחלת כליה סופנית בנשים סוכרתיות לעומת גברים סוכרתיים - פי 1.38. לדברי המחברים, הדבר מעלה את השאלה האם המין הנשי גורם לזירוז המעבר ממחלת כליות כרונית למחלת כליות סופנית²². לפי הנתונים בישראל שיעור חולי הסוכרת הסובלים מפגיעה כלייתית נמוך יותר בקרב נשים (29.4%) לעומת גברים (33.6%)¹⁰.

נירופתיה

קיימים מחקרים המראים שלגברים יש יותר סימני נירופתיה, והם מפתחים אותה מוקדם יותר מנשים¹¹.

גסטורופריזיס

תסמינים של גסטורופריזיס מדווחים יותר בנשים מאשר בגברים סוכרתיים, בעיקר בנשים עם השמנה, סוכרת ממושכת ו-HbA1c גבוה¹¹.

כיבים ברגליים

כיבים ברגליים, גנגרונות וקטיעות של גפיים תחתונות שכיחים יותר בגברים סוכרתיים מנשים, אך התמותה גבוהה יותר בנשים^{11,6}.

מערכת אורוגניטלית

בשני המינים יש סיכויים במערכת האורוגניטלית: בגברים - Retrograde ejaculation ו-Erectile dysfunction, ובנשים יש ירידה בחשק המיני ועלייה בכאבים בזמן קיום יחסי מין¹.

מצבים נפשיים/מחלות פסיכיאטריות

קיים יחס דו כיווני בין דיכאון וסוכרת לא מאוזנת ושניהם מובילים לפגיעה בתפקוד. דיכאון שכיח פי 2 בחולי סוכרת בהשוואה לאוכלוסייה הכללית. דיכאון קשור בהיפרגליקמיה ועלייה בסיכון לסיבוכים. מצב דיכאוני יכול להשפיע על הרגלי אכילה, שינה, יחסים עם חברים ועוד. דיכאון משפיע על יכולת המטופל להיענות לטיפול ולנהל את המחלה. ללא קשר לסוג הסוכרת, בנשים סוכרתיות יש שיעור גבוה יותר של דיכאון לעומת גברים סוכרתיים. במחקרים רבים, בגברים סוכרתיים נמצא פחות דיכאון וחרדה ויותר התנהגות למציאת פתרונות וכך איכות החיים ותחושת הבריאות (Well being) טובה יותר. נשים מדווחות יותר על פגיעה באיכות חייהן, קושי בהתמודדות ופחות תמיכה חברתית. נמצאה גם שכיחות יתר של דיכאון בנשים סוכרתיות בהשוואה לנשים ללא סוכרת^{11,7,4}.

בעבודה שבוצעה בוורונה נבדק הקשר בין המצב הנפשי (חרדה, דיכאון, הערכת מסוגלות עצמית) לבין פעילות גופנית או לחילופין לניהול אורח חיים יושבני בחולי סוכרת מסוג 2, בדגש על הברל בין המינים. התוצאות הראו קשר בין ביצוע פעילות גופנית ובין תמיכה חברתית בנשים ומסוגלות עצמית גבוהה בגברים. לעומת זאת, אורח חיים יושבני בנשים היה קשור בהערכת מסוגלות עצמית נמוכה, דיכאון וחרדה ובגברים בחרדה²³.

בעבודה מפורטת על קבוצה של כ-600 חולי סוכרת עם דרגות איון גליקמי משתנה, נמצא כי ל-24.4% מהם היו סימפטומים של דיכאון. מבין החולים, לנשים היה בממצע HbA1c גבוה מלגברים. בעיבוד הנתונים, חוסר איון גליקמי היה קשור לסימפטומים דיכאוניים בנשים (גם בתקנון לגיל, רמת השכלה, משך סוכרת, סיבוכי סוכרת, תחלואה נלווית וטיפול תרופתי), קשר זה לא נמצא בגברים²⁴.

לסיכום: גם לפי הנחיות ה-ADA מצוין כי בנשים סוכרתיות (ולא קשר לסוג הסוכרת) יש שיעור גבוה יותר של דיכאון מבגברים⁷. יש לזכור נתון זה בבניית תכניות התערבות.

סרטן

ידוע על קשר בין סוכרת וסרטן, אך יש בעייתיות בהוכחת הברל בין המינים. קיים רושם שסוכרת מסוג 2 הינה גורם סיכון משמעותי יותר לסרטן מעי בנשים מאשר לגברים בעוד שבגברים סוכרת קשורה יותר בסרטן שלפוחית השתן^{11,1}.

איוון וטיפול: בסוכרת, במחלות הנלוות ובסיבוכים

הטיפול בסוכרת הינו טיפול כוללני ומתייחס גם לאורחות חייו של המטופל¹. קיימים הבדלים בהשפעה המיטיבה ובתופעות לוואי לטיפולים שונים (שמרנים ותרופתיים), כתלות במין/מגדר.

איוון

מחקרי חתך רבים מצאו שלנשים סוכרתיות איוון גרוע יותר של הסוכרת ושל גורמי הסיכון הנוספים בהשוואה לגברים סוכרתיים⁸.

לפי נתונים מאיטליה, לנשים סוכרתיות סיכוי גדול ב-14% להיות עם HbA1c מעל 9, 42% סיכוי גבוה יותר להיות עם LDL כולסטרול מעל 130 מג%, ללא קשר לטיפול בסטטין ו-50% סיכוי גבוה יותר להיות עם BMI מעל 30, ביחס לגברים סוכרתיים¹².

מחקרים מראים כי גם נשים סוכרתיות שמקבלות סטטין יגיעו לאיוון ליפידים פחות טוב מגברים: האם זה בגלל המין, הביולוגיה או הצמדות פחותה לטיפול? חוסר הצמדות לטיפול יכול לנבוע מסיבות כלכליות אך גם משכיחות יתר של תופעות לוואי ונשים אכן מדווחות יותר על סימפטומים מוסקולוסקלטאליים הקשורים בסטטינים⁸.

בהסתכלות על פרמטרים שונים של איוון מטבולי בחולי סוכרת בישראל, לפי דוח המדדים הלאומיים מ-2017 - מדדי איוון סוכרת (לפי HbA1c), שיעור המאוזנים גבוה מעט יותר בנשים (71.8%) לעומת גברים (67.3%) ושיעור המאוזנים בצורה גרועה (>9% HbA1c) נמוך יותר בנשים (9.7% לעומת גברים 11.0%). מבחינת מחלות נלוות, שיעור העמידה ביעדי איוון לחץ דם דומה בין המינים. שיעור ההגעה ליעד איוון כולסטרול (<100 ldl cholesterol) היה נמוך יותר בנשים (60.8%) לעומת גברים 68.3¹⁰.

טיפול

בבחירת הטיפול בסוכרת קיימים הבדלים בין נשים לגברים הנובעים מהשוני במין. להלן מספר דוגמאות: **אורחות חיים:** טיפול על ידי שינוי הרגלי חיים משפר חוסר איוון הורמונלי ופרמטרים קרדיומטבולים ב-Erectile dysfunction, היפוגונדיוזיס ושחלות פוליציסטיות⁵. **תרופות:** מעט ידוע על ההבדל בהשפעה של התרופות השונות בין המינים. רבים ממחקרי התרופות, אין ייצוג שווה לשני המינים - יש ייצוג נמוך יותר של נשים⁸.

טיפול בסוכרת: GLP-1RA (Glucagon peptide receptor agonist 1): מחקרים שונים הראו כי לנשים נרשמים יותר תרופות ממשפחת ה-GLP-1RA מלגברים עם יעילות שונה מלגברים. לדוגמה, אקסנטיד הראה יותר תופעות לוואי גסטרואינטסטינליות בנשים, אך גם יותר ירידה במשקל וירידה בערך סוכר בצום⁴. הטיפול המשולב באקסנטייד ומטפורמין הראה יעילות גבוהה יותר בנשים מגברים, אולי בגלל החשיבות לאי סבילות לגלוקוז שיש בנשים ופחות בגברים (ראה לעיל)¹².

במחקר הסמגלוטייד, בעיבוד הנתונים של תתי הקבוצות post-hoc היה רמז לחוסר יעילות בהפחתת Major MACE (cardiovascular events) בנשים לעומת גברים (HR של 0.84 - ללא משמעות סטטיסטית בנשים, ו-0.68 עם משמעות סטטיסטית בגברים)^{25,8}.

גליתוזנים: נצפה סיכון גבוה יותר לתופעות לוואי בנשים מגברים - יותר שברים ואירועים של היפוגליקמיה^{12,11,4}. **SGLT 2 INH (sodium glucose co transporter 2 inhibitors):** לגבי יעילות התקבל מידע סותר. במחקר EMPA REG באנליזה post hoc הירידה בתמותה ב-CVD הייתה משמעותית רק בגברים^{26,8}. לגבי תופעות לוואי: בחלק מהמחקרים נצפתה עלייה בשכיחות דלקות גניטו-אורינריות בנשים לעומת גברים (יש לציין כי במרבית מהמחקרים לא היה יחס שווה של מטופלים נשים וגברים), ייתכן ואפילו יותר הארעות של קטואצידוזיס^{12,8,4}.

טיפול במחלות נלוות, גורמי סיכון וסיבוכים

Hormone replacement therapy: בטיפול הורמונלי חלופי בא לידי ביטוי של הדיסמורפוזיס. טיפול בסטטוסטרון בגברים עם היפוגונדיוזיס מעלה רגישות לאינסולין ומוריד HbA1c. לטיפול זה גם השפעה מיטיבה על פרופיל השומנים, רגישות לאינסולין, מסת שומן ויסרלי, לחץ דם ופרופיל שומנים אך מאידך יכול להיות שהוא משפיע גם על העלאת הסיכון הקרדיוסקולרי. טיפול בנשים סוכרתיות פוסטמנופואליות עם אסטרופן הראה שיפור באיוון גליקמי ושיפור

בפרופיל שומנים אך בתקופה קצרה אחרי תחילת הטיפול, לכן בינתיים אין הנחיות בעד או נגד טיפול זה. בהתייחס לשיפור איזון סוכרת, החשש נובע מההשפעה הפרו-טרומבוטית שיש לאסטרוגן בנשים סוכריות^{11,5,4}.

סטטינים וטיפולים נוספים להיפרליפידמיה: רוב המחקרים על סטטינים נערכו בגברים. ייתכן שסטטינים מקטינים פחות את הסיכון בנשים לעומת בגברים¹². לפי מטא-אנליזה ייתכן וקיימת השפעה חלשה יותר על הפחתת תמותה בנשים וייתכן שגם לגבי אוזימיב ופיבראטים והשפעתם על נשים סוכריות (ראו לעיל)¹¹.
אספירין: בסוכרתיים תיתכן השפעה טובה יותר במניעת שבץ בנשים ובמניעת אוטם לבבי מבגברים. יש הטוענים שלנשים יש יותר עמידות לאספירין מאשר לגברים^{11,8,4}.

נטייה להיפוגליקמיה: ישנן עבודות סותרות על הנטייה לאירועים של היפוגליקמיה בתגובה לטיפול: מחקר בסין בדק הברל מגדרי וסיכון להיפוגליקמיה בחולי סוכרת מסוג 2 המטופלים באינסולין אינטנסיבי דרך תיעוד של CGM (Continuous glucose monitoring). נמצא שגורם סיכון בלעדי להיפוגליקמיה היה מין. בגברים הייתה יותר נטייה לאירועים של היפוגליקמיה למרות שצרכו פחות תרופות^{12,4}.

הסיבות להבדלים בין המינים (בדגש על התחלואה הקרדיוסקולרית המוגברת)

הסיבות להבדלים שהוזכרו לעיל, בדגש על עורף התחלואה הקרדיוסקולרית בנשים סוכריות לעומת גברים סוכרתיים, אינו ברור. הועלו מספר סיבות המתייחסות לתהליכים הפתופיזיולוגיים, ההשפעה השונה של גורמי הסיכון המוכרים, וההבדלים באבחון ובטיפול. להלן מספר הסברים⁸:

1) הבדלים ביולוגים (ראו סעיף פתופיזיולוגיה):

ייתכן ולהשפעה השונה של הורמוני המין, כתלות במין ובגיל יש תפקיד חשוב בהתפתחות התנגודת לאינסולין וסוכרת מסוג 2 וכן בסיכון למחלה הקרדיוסקולרית, כאשר עיקר ההשפעה היא בנשים. נראה כי סוכרת מבטלת את האפקט המגן של האסטרוגן (ראו סעיף פתופיזיולוגיה)¹¹.

2) השפעה שונה של גורמי הסיכון (ראו סעיף גורמי סיכון/ מחלות נלוות):

א. אופי ההשמנה השונה בין נשים וגברים, האיחור בהתפתחות הסוכרת, התרומה ליצירת הדלקת והמצב הפרוטורומבוטי^{13,11,8}.

ב. פרופיל השומנים היותר אטרונגי בנשים, חוסר איזון והיעילות הנמוכה יותר של הטיפול^{13,8,4}.

ג. יל"ד: אפיון פתופיזיולוגי שונה. לנשים עם סוכרת מסוג 2 יש יותר יל"ד מגברים. וגם יותר קשיחות עורקית Arterial stiffness^{13,11}.

ד. משמעות שונה למעבר מטרום סוכרת לסוכרת: קיים הבדל בתהליך הפתופיזיולוגי במעבר מטרום סוכרת לסוכרת, בשלב אבחון הסוכרת, בנשים מסמל סיכון קרדיוסקולרי גדול יותר מגברים.

לציין, כי במטא-אנליזה שברקה את השיעור היחסי של תמותה ממחלות טרשתיות בסוכרתיים לעומת לא סוכרתיים, לא נמצאה השפעה שונה של גורמי סיכון כמו: כולסטרול, לחץ דם ו-BMI על תמותה בנשים סוכריות לעומת גברים סוכרתיים (גורמים אלו היו גורמי סיכון יחסי לתמותה בסוכרתיים ובלא סוכרתיים, ללא הבדל בין המינים). לדעת המחברים - כנראה שהאפקט של תמותה יתר בנשים סוכריות אינו נובע מהפקטורים הנוספים¹⁸.

3) ביטויים שונים של המחלה הקרדיוסקולרית:

א. הבדלים בסימפטומים: נשים חוות סימפטומים שונים מגברים לאותן מחלות. לדוגמה, באוטם לבבי חריף נשים יחוו פעמים רבות אנגינה לא טיפוסית, עייפות, בעיות עיכול, חרדה ופעמים רבות הביטוי הראשוני יהיה של אי ספיקת לב וסיכון מהאוטם. רק כשליש מהנשים מדווחות על אי נוחות בחזה. כל זה יכול להביא לאיחור באבחנה, ומכאן לאיחור בטיפול מיטבי^{28,21,4}.

ב. הבדלים בפתופיזיולוגיה של המחלה הקרדיוסקולרית: בנשים סוכריות יש יותר פגמים אסימפטומטיים בפרפוזה מיוקרדיאלית מבגברים. נשים סוכריות מועדות יותר למחלות כלי דם קטנים ולנירופתיה סוכריתית. יש עבודות שהראו כי בנשים מתפתחים פחות עורקים קולטראלים בלב. קיימת השפעה שונה של גורמי סיכון כמו יל"ד והיפרליפדמיה על הלב ה"נשי" לעומת "הגברי"^{19,13,11}.

4) **אספקטים פסיכוסוציאליים והתנהגותיים:** השפעה שלילית חזקה יותר של המצב הנפשי על הטיפול העצמי: דיכאון ומתח פסיכוסוציאלי משפיעים יותר על תחלואה קרדיוסקולרית בנשים לעומת גברים⁴. ייתכן שלנשים יש גם פחות מוטיבציה להשתתף בתכניות למניעה ראשונית¹⁹.

5) מצב סוציאקונומי: מחקר חתך על אוכלוסייה באזור מוגדר בספרד (אזור עם חוסר שוויון בריאותי קטן), בדק את הקשר בין איוון מטבולי ומצב סוציאקונומי בחולי סוכרת מסוג 2 ואם הקשר שונה בין נשים וגברים. המחקר כלל כ-30,000 חולי סוכרת מסוג 2. תוצאות המחקר הראו כי כאשר המדד למצב סוציאקונומי היה מידת השכלה, לאנשים עם השכלה נמוכה סיכוי גבוה יותר לא להגיע ליעד איוון של HbA1c מתחת ל-7 (OR 1.34), כאשר ההבדל בלט יותר בנשים (נשים OR 1.98 לעומת גברים 1.23). לציין כי נצפה יחס הפוך בנוגע לעישון, נשים עם השכלה נמוכה עישנו פחות מנשים עם השכלה גבוהה (פי 0.64). באופן כללי פחות נשים הגיעו ליעד LDL כולסטרוול של מתחת 130, בהשוואה לגברים, (OR 1.62) אך ללא קשר להשכלה. תוצאות אלו נמצאו גם במחקרים במקומות אחרים²⁹.

6) הבדלים הקשורים בטיפול בסוכרת, בגורמי הסיכון ובתחלואה הנלווית: קיים הבדל בטיפול התרופתי בין נשים וגברים סוכרתיים. נשים משתמשות פחות בתרופות (כמו אספירין, תרופות נוגדות קרישה, סטטינים ועוד). בנוסף נשים מגיעות פחות ליעדי טיפול מומלצים, כולל ביעדי איוון של סוכרת^{11,21}. ההבדל יכול לנבוע מהטיפול (התנהגות/תרופה), מנתן הטיפול- הרופא/ה ומהמטופל/ת. להלן מספר דוגמאות:

א. השפעת המטפל: מחקרים מארצות שונות (כולל מדינות מערביות כדוגמת ארה"ב ואנגליה) מראים כי עדיין גדול הסיכוי שנשים סוכרתיות לא יקבלו את הטיפול המומלץ לפי ההנחיות, לעומת גברים סוכרתיים. נשים מטופלות באופן פחות אגרסיבי במהלך אירוע קרדיאלי חריף ו/או מקבלות פחות טיפול ראשוני או שניוני למניעה. בשל הסיבות שצוינו לעיל לעתים יש איחור באבחון המצב החריף אך זה אינו משמש כהסבר היחיד, היות שלא רואים השפעה שונה בגורמי סיכון אחרים על תחלואה קרדיוסקולרית כתלות במין^{11,13,28}.

ב. השפעת המטופל: הצמדות לטיפול- נשים פחות נצמדות לטיפול תרופתי לסוכרת ולמחלות הנלוות - בין אם בשל העובדה שהן פחות מעריכות/מודעות לסיכון לפתח סיבוכים קרדיוסקולריים, או בגלל שהן יותר דואגות למשפחתן מאשר לעצמן או מסיבות כלכליות. שוב, אין בכך משום הסבר מדוע אין הבדל בגורמי סיכון אחרים⁴.

ג. השפעת הטיפול: כאמור, תתכן השפעה שונה של אותה תרופה על נשים וגברים. קיים חוסר מידע לגבי ההבדל ביעילות התרופה כתלות במין המטופל. מחקרים שנעשו בעבר כללו מעט נשים ביחס לגברים ולכן קיים קושי בהסקת היעילות המגדרית. בנוסף, ייתכן שקיים הבדל בהיארעות תופעות הלוואי לתרופה בין המינים, דבר שיכול להוביל גם לפחות הצמדות לטיפול, לדוגמה נשים מדווחות יותר תופעות לוואי לסטטינים מגברים⁸. כמובן שבנשים בגיל הפוריות, יש להתייחס גם לנושא בטיחות התרופה במצב של הריון והנקה.

סיכום

לפי תוצאות הסקירה שהובאו לעיל, יש ידע רב המצביע על הבדלים בין המינים בכל האספקטים הקשורים בסוכרת. ניתן להבין מסקירה זו שיש להגביר את המחקרים בנושא, עם דגש על שאלת מחקר ראשונית למציאת הבדלים הקשורים במין/מגדר בכל נושא הקשור בסוכרת, או לפחות לדאוג ליותר ייצוג של נשים במחקרים, בדגש על מחקרי תרופות. לאור הנתונים על ההבדלים בתמותה ובתחלואה הקרדיוסקולרית (לרעת הנשים הסוכרתיות) יש להגביר את הטיפול והמעקב אחרי נשים צעירות עם סוכרת מסוג 2 להפחתת התחלואה והתמותה. יש לשקול שינוי יעדים והגדרות לתחלואה בין נשים וגברים ולוודא טיפול מיטבי. בנוסף, לפי המחקרים, ההתמודדות עם המחלה שונה בין המינים. ייתכן ונשים זקוקות להתייחסות לאספקטים הנפשיים יותר מגברים ואילו גברים זקוקים יותר לחינוך מבוסס ידע ומכשור (Instrumental)^{1,3,4,5,8,15,30}.

הנחיות קליניות בנושא טיפול בסוכרת מסוג 2 ממליצות על טיפול בהתאמה אישית לפי מאפייני המטופל (גיל, מחלות נלוות, סיבוכים וכו'). נכון להיום, למין המטופל אין התייחסות בבחירת הטיפול המיטבי. קיים מידע רב בנושא, אך תרגומו לכלים פרקטיים בנושא אבחון וטיפול עדיין לוקה בחסר. ייתכן שבעתיד יוכנסו תרופות "יותר תלויות מין/מגדר" המבוססות על מנגנונים ייחודיים כדוגמת "דלקת". ייתכן שגישה המתייחסת גם למין/מגדר תשפר את איכות החיים של החולים ותאריך את חייהם/חייהן.

ד"ר רונית קלמנוביץ-דיקשטיין, שירותי בריאות כללית, מחוז חיפה וגליל מערבי

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. Peters SAE, Woodward M. Sex Differences in the Burden and Complications of Diabetes. Current diabetes reports. 2018;18(6):33.

2. Gambineri A, Pelusi C. Sex hormones, obesity and type 2 diabetes: is there a link? Endocrine connections. 2019;8(1):R1-r9.

3. Tura A, Pacini G, Moro E, Vrbkova J, Bendlova B, Kautzky-Willer A. Sex- and age-related differences of metabolic parameters in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes compared to normal glucose tolerance. *Diabetes research and clinical practice*. 2018;146:67-75.
4. Kautzky-Willer A, Harreiter J. Sex and gender differences in therapy of type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2017;131:230-41.
5. Harreiter J, Kautzky-Willer A. Sex and Gender Differences in Prevention of Type 2 Diabetes. *Frontiers in endocrinology*. 2018;9:220.
6. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrine reviews*. 2016;37(3):278-316.
7. Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes care*. 2019;42(Suppl 1)
8. Al-Salameh A, Chanson P, Bucher S, Ringa V, Becquemont L. Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: A Review of Sex-Related Differences in Predisposition and Prevention. *Mayo Clinic proceedings*. 2019;94(2):287-308.
9. Elling D, Surkan PJ, Enayati S, El-Khatib Z. Sex differences and risk factors for diabetes mellitus - an international study from 193 countries. *Globalization and health*. 2018;14(1):118..
10. דוח לשנים 2014-2016 ירושלים ישראל 2017
11. Arnetz L, Ekberg NR, Alvarsson M. Sex differences in type 2 diabetes: focus on disease course and outcomes. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*. 2014;7:409-20.
12. Lauretta R, Sansone M, Sansone A, Romanelli F, Appetecchia M. Gender in Endocrine Diseases: Role of Sex Gonadal Hormones. *International journal of endocrinology*. 2018;2018:1-11.
13. Szalat A, Raz I. Gender-specific care of diabetes mellitus: particular considerations in the management of diabetic women. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2008;10(12):1135-56.
14. Li G, Zhang P, Wang J, An Y, Gong Q, Gregg EW, et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2014;2(6):474-80.
15. Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, Franconi F, Gerds E, Foryst-Ludwig A, et al. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *European heart journal*. 2016;37(1):24-34.
16. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetologia*. 2014;57(8):1542-51.
17. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet (London, England)*. 2014;383(9933):1973-80.
18. Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980 793 adults from 68 prospective studies. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018;6(7):538-46.
19. Lee C, Joseph L, Colosimo A, Dasgupta K. Mortality in diabetes compared with previous cardiovascular diseases: a gender-specific meta-analysis. *Diabetes & metabolism*. 2012;38(5):420-7.
20. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ (Clinical research ed)*. 2006;332(7533):73-8.
21. Dong X, Cai R, Sun J, Huang R, Wang P, Sun H, et al. Diabetes as a risk factor for acute coronary syndrome in women compared with men: a meta-analysis, including 10 856 279 individuals and 106 703 acute coronary syndrome events. *Diabetes/ metabolism research and reviews*. 2017;33:1-9.
22. Shen Y, Cai R, Sun J, Dong X, Huang R, Tian S, et al. Diabetes mellitus as a risk factor for incident chronic kidney disease and end-stage renal disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017;55(1):66-76.
23. Indelicato L, Dauriz M, Bacchi E, Dona S, Santi L, Negri C, et al. Sex differences in the association of psychological status with measures of physical activity and sedentary behaviour in adults with type 2 diabetes. *Acta diabetologica*. 2018;55(6):627-35.
24. Gois C, Duarte TA, Paulino S, Raposo JF, do Carmo I, Barbosa A. Depressive symptoms are associated with poor glycemic control among women with type 2 diabetes mellitus. *BMC research notes*. 2018;11(1):38.
25. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2016;375(19):1834-44.
26. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2015;373(22):2117-28.
27. Li FF, Zhang Y, Zhang WL, Liu XM, Chen MY, Sun YX, et al. Male Patients with Longstanding Type 2 Diabetes Have a Higher Incidence of Hypoglycemia Compared with Female Patients. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*. 2018;9(5):1969-77.
28. Cobble M. Coronary heart disease in women. *The Journal of family practice*. 2014;63(2 Suppl):S9-14.
29. Ibanez B, Galbete A, Goni MJ, Forga L, Arnedo L, Aizpuru F, et al. Socioeconomic inequalities in cardiometabolic control in patients with type 2 diabetes. *BMC public health*. 2018;18(1):408.
30. Norhammar A. Diabetes and cardiovascular mortality: the impact of sex. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2018;6(7):517-9.

חשוב לזכור - סוכרת: היבטים הקשורים במין ומגדר

1. קיימים הבדלים בכל אספקט הקשור בסוכרת בין גברים ונשים: פתופיזיולוגיה, אבחנה, אפידמיולוגיה, סיבוכים, תחלואה ותמותה, טיפול והתמודדות.
2. הארעות סוכרת נמצאת בעלייה ב-2 המינים. גברים מאובחנים בגיל צעיר יותר וב-BMI נמוך יותר מנשים.
3. במעבר מטרום סוכרת לסוכרת נשים עולות יותר במשקל וצוברות סיכון קרדיומטבולי גבוה יותר מגברים, עוד בטרם התפתחות הסוכרת.
4. נשים מועדות יותר למצב של IGT בעוד שגברים ל-IFG.
5. מומלץ מתן מטפורמין לנשים עם טרום סוכרת שחוו סוכרת הריונית למניעת סוכרת.
6. לפעילות גופנית השפעה מיטיבה בשני המינים.
7. בנשים סוכרתיות יש יותר תחלואה ותמותה קרדיוסקולרית מאשר גברים סוכרתיים ומאשר נשים ללא סוכרת באותו גיל.
8. בנשים סוכרתיות יש יותר עדות לדיכאון מאשר בגברים סוכרתיים. מומלץ להתייחס לנתון זה במעקב אחר נשים סוכרתיות.
9. נשים מגיעות פחות ליעדי איזון (סוכרת, ליפידים, לחץ דם וכד').
10. לטיפול התרופתי השפעה שונה בנשים ובגברים. נראה, שחלק מהתרופות פחות יעילות בנשים מאשר בגברים.
11. יש יצוג נמוך לנשים במחקרים, בדגש על מחקרי תרופות. לא תמיד יש אנליזה ספציפית למגדר ופעמים רבות נושא המגדר אינו נמצא בשאלה הראשונית של המחקר.
12. בקביעת הנחיות טיפול יש לחשוב על דרכים לשיפור הטיפול כוללות מגדר (למשל לנשים - שיטות להעצמה והגברת ההנעה הפנימית, לגברים - הגברת הידע וכד').
13. יש לשקול פיתוח תרופות וטיפולים המבוססים על פתופיזיולוגיה אופיינית למגדר (לדוגמה תרופות הפועלות נוגדות דלקת, קבוצות טיפול וכו').
14. יש להגביר את הידע של הצוותים המטפלים על ההבדלים תלויי מין/מגדר לצורך שיפור הטיפול בחולי הסוכרת.

הטיפול במשאבת אינסולין

ד"ר מוריאל מצגר

הטיפול במשאבת אינסולין (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion, CSII), החל בשנות ה-70 של המאה הקודמת וכיום, במספר מדינות, כ-50% מהמטופלים עם סוכרת מסוג 1 מטופלים בהן. הפרשת אינסולין פיזיולוגית ע"י תאי בטא של הלבלב האנדוקריני הבריא הינה רציפה ועונה על שני צרכים שונים של מטבוליזם הגלוקוז בגוף:

1. הפרשת אינסולין בזאלית מיועדת לשמור על רמות גלוקוז תקינות בדם בתקופות שבין הארוחות (כלילה), אחרי צום או מספר שעות לאחר הארוחות). הפרשה פיזיולוגית זו חיונית לחילוף חומרים תקין ונשארת יציבה כאשר מאפייני הגוף העיקריים (משקל, רמת פעילות, מצב הורמונאלי) יציבים גם הם.
2. הפרשה נוספת של אינסולין מתרחשת ברגע שרמות הגלוקוז מתחילות לעלות כתוצאה מארוחה, מזיהום, מסטרס, מחום, מהתרגשות, מתרופות או מגורמים אחרים. הפרשה תגובתית זו משתנה תמידית מעצם טבעה, אך אצל אנשים בריאים היא מותאמת באופן מושלם לרמת הגלוקוז באותו זמן ומאפשרת לשמור על רמות גלוקוז בטווח הנורמה בכל עת: רגעים ספורים לאחר עליית רמת הגלוקוז בדם, תאי הבטא של הלבלב מתחילים להפריש את האינסולין שכבר מוכן בגרנדולות ולייצר אינסולין חדש במידה המדויקת הנדרשת, והפרשה נוספת זו נעצרת ברגע שרמת הגלוקוז חוזרת לנורמה.

אצל מטופלים הלוקים בסוכרת מסוג 1, הלבלב מאבד את יכולתו הייחודית לייצר אינסולין - עם פרוץ המחלה באופן חלקי וככל שהשנים עוברות, לרוב באופן מוחלט. הטיפול מיועד, אפוא, להבאת אינסולין חיצוני הן במקום האינסולין הבזאלי והן במקום תוספות האינסולין הנדרשות לאורך היממה. ניתן להחליף את הפרשת האינסולין האנדוגני בזריקות אינסולין יומיות מרובות, או בטיפול ע"י משאבת אינסולין.

הטיפול בזריקות מרובות המדויק ביותר כולל:

- הזרקת אינסולין במטרה לשמור על רמת אינסולין בזאלית (טיפול בזאלי).
 - זריקות מיועדות לארוחות או להורדה מיידי של רמות גלוקוז גבוהות (בלוסים).
- הטיפול הבזאלי הינו זריקה אחת או שתיים ביממה של אינסולין בעל טווח פעולה בינוני או ארוך והבולוסים הינם זריקות אינסולין בעל טווח פעולה קצר לפני כל ארוחה או בין הארוחות, במידת הצורך. בשנים האחרונות פותחו אינסולינים אנאלוגיים ארוכי וקצרי טווח המחקים טוב יותר את ההפרשה האנדוגנית התקינה, בעיקר אנאלוגים ארוכים הפעילים במשך יותר מ-24 שעות ובעלי פרופיל פעולה כמעט שטוח לחלוטין. באופן נמצאים גם אנאלוגים קצרי טווח הנספגים מהר יותר ומפסיקים להשפיע תוך זמן קצר יותר.
- מחקרים שהשוו טיפול באינסולינים אנאלוגיים לעומת טיפול באינסולינים הומאנים (רגולארים) הראו יתרון לאנאלוגים, עם הפחתה משמעותית של אירועי היפוגליקמיה¹, אך הטיפול הנחשב כיעיל ביותר כיום הינו הטיפול במשאבת אינסולין, המספקת חלפה תת-עורית מתמשכת של אינסולין².
- ניסיונות פיתוח משאבות אינסולין להשתלה תוך-צפקית (אינטרה-פריטונאלית) נתקלו בקשיים טכניים רבים הנוגעים ליציבות והתגבשות האינסולין בתוך המשאבה ולרוב הופסקו, פרט למספר מרכזי מחקר.

פעילות המשאבה

המשאבה מורכבת ממיכל אינסולין (ממולא ב-180 או 300 יחידות אינסולין קצר טווח) ומופעלת ע"י מנוע הפועל באמצעות סוללה. האינסולין מגיע לרקמה התת-עורית דרך צנתר דק המוחדר בעזרת מחט קטנה (כאשר החלק המתכתי של המחט מוצא מיד אחרי ההחדרה), מודבק לעור ומוחלף כל מספר ימים. קיימים גם דגמים בהם מיכל האינסולין עצמו

מודבק על העור ללא צורך בצנרת. מומלץ להשתמש באינסולין אנאלוגי מהיר אך ניתן גם להשתמש באינסולין הומאני. המשאבה מעבירה את האינסולין בשתי צורות:

1. קצב בזאלי מתוכנן מראש (בד"כ ע"י הרופא המטפל) קובע את רמת האינסולין הבזאלי לכל היממה לפי תקופות. אינסולין זה ניתן אוטומטית בהזלפה רציפה של כמויות מזעריות כל כמה דקות. ניתן להתאים את קצב ההזלפה של האינסולין הבזאלי לצרכים השונים במהלך היום ובכך להשיג יתרון חשוב של שיטת טיפול זו על פני הטיפול באינסולין בזאלי הניתן בזריקה תת עורית פעם או פעמיים ביום.

2. בנוסף, המטופל מספק לעצמו תוספות של אינסולין (בולוסים) ע"י נגיעה במסך המשאבה או הפעלת השלט. השימוש בבולוסים מיועד בדרך כלל לשני מצבים עיקריים: מתן בולוסים בעת צריכת מזון ומתן בולוסים לצורך "תיקון" ערכי גלוקוז מוגברים.

יש לכוון את המשאבה לאורך כל היום אך ניתן לנתק אותה מהגוף - מבלי להוציא את המחט התת-עורית - לתקופות קצרות שלא עולות על שתיים. המטופל יכול להסיר בכל רגע את המשאבה ולחזור לזריקות אינסולין.

מאז הופעת הטיפול במשאבת אינסולין בתחילת שנות ה-70 של המאה הקודמת, הפך הטיפול לפרדיגמה טיפולית בסוכרת מסוג 1 במבוגרים, בנערים ולאחרונה גם בילדים ובתינוקות. בעיני רוב המטופלים טיפול זה נחשב ליותר נוח, מאחר וזריקות האינסולין המרובות מתחלפות בהדרגה מחט מדי 3 ימים בממוצע. התהליך דורש מספר דקות בלבד וכל מתן אינסולין נוסף מוזהר דרך המשאבה תוך מספר שניות. מטופלים המודאגים מההשלכות הפרקטיות של לבישה מתמדת כל המכשיר על הגוף כולל בלייה, בזמן פעילות גופנית או יחסים אינטימיים, יכולים להתנסות תחילה במשאבה ממולאה בתמיסה פיזיולוגית. ממחקרים שברקו את איכות החיים של המטופלים אחרי התחלת טיפול במשאבה עולה כי רוב המטופלים מעדיפים את הטיפול במשאבה על גבי הטיפול בזריקות מרובות³. כמו כן, ובניגוד לחששות הראשוניים, לא נצפתה כל עלייה במשקל במהלך טיפול זה, ומטופלים שרצו לרדת במשקל נהנו מהטיפול⁴. הדגמים החדשים של המשאבות בד"כ קלים יותר, קומפקטים יותר, עמידים למים ובעלי אופציות מרובות של הזלפת הבולוסים (מיידית, מושהית או מושהית-מפוצלת) המתאמות לסוג הארוחה (לדוגמה בעת צריכת ארוחה בעלת מרכיב שומני גבוה ניתן "להורות" למשאבה להזרים חלק מכמות הבולוס באופן מיידית בתחילת הארוחה, וחלק אחר מהבולוס באופן הדרגתי על פני השעות הקרובות). משאבות רבות מציעות גם עזרה לחישוב מינון הבולוסים ע"י מחשבון בולוס ("בולוס חכם"): הפונקציה משתמשת במאפייני המטופל שחושבו ע"י הצוות המטפל (רגישות לאינסולין, זמן פעולה של האינסולין, יחס אינסולין/פחמימות) ובהערכת כמות הפחמימות שהמטופל מתכוון לאכול, ברמת הגלוקוז בדמו ובכמות האינסולין שהחלפה לאחרונה לגוף כדי להמליץ על מינון מסוים של אינסולין בבולוס.

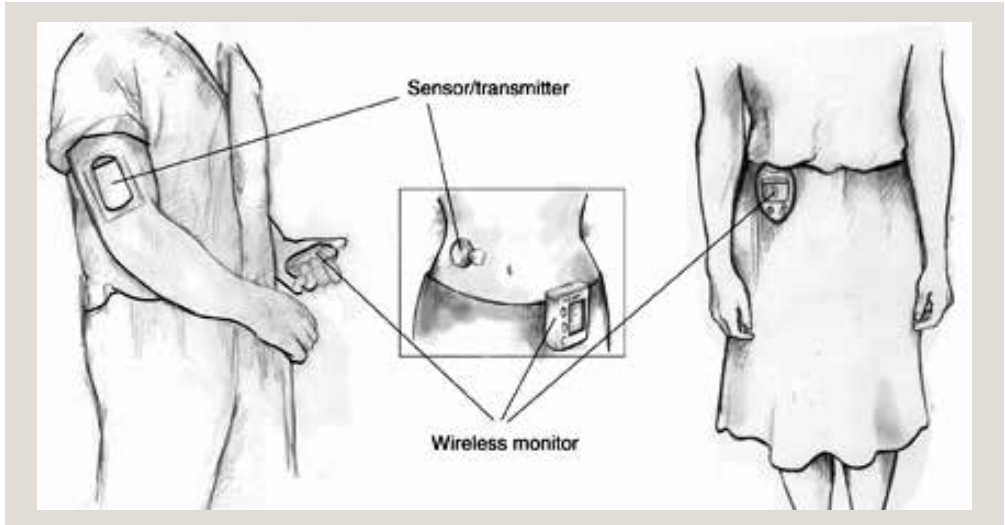
מבחינה מטבולית, הטיפול במשאבה מאפשר מתן אינסולין מותאם יותר לצרכי המטופל. לדוגמה, מטופלים הסובלים מתופעת השחר (עלייה ניכרת של רמת הגלוקוז בשעות האחרונות של הלילה, משנית להפרשה פיזיולוגית של הורמון גדילה, קורטיזול, גלוקגון וקטכולאמינים) יכולים לתקן את התופעה בעזרת קביעת קצב בזאלי מוגבר באותן שעות. ניתן גם לקבוע קצב בזאלי זמני איטי או מהיר יותר מהקצב הרגיל למצבים שונים, המשפיעים על צריכת האינסולין היומית (כגון פעילות גופנית, טיפול בסטרואידים, תקופה טרום-וסתית, וסת, מחלה, צום...). יחד עם זאת, ניתן לתת בולוסים נוספים בקלות רבה לתיקון רמות גלוקוז גבוהות בין הארוחות.

מטא-אנליזות של מחקרים מברקרים רנדומליים המשווים בין זריקות אינסולין למשאבת אינסולין מאשרים את היתרונות התיאורטיים של הטיפול במשאבה: ירידה ברמות HbA1c, ירידה בתדירות אירועי היפוגליקמיה כולל היפוגליקמיה חמורה ועלייה ביציבות רמות הסוכר⁵⁻⁷. עם זאת, חשוב לציין בפני המטופלים שהצורך לבצע ניטור עצמי סדיר של רמות הסוכר אינו מבוטל בזכות המשאבה. להיפך, יש צורך לבדוק את רמות הסוכר לעיתים קרובות, הן כדי לקבוע את מינון הבולוסים והן כדי לגלות בהקדם את התקלות האפשריות. למרות שכל המשאבות כוללות מנגנון אזהרה האמור להתריע במקרה של אי-העברת האינסולין, לא ניתן לסמוך עליו בוודאות ונחוץ שכל מטופל ימדוד את רמות הגלוקוז 3 פעמים ביממה לפחות. במקרה של תקלה ועצירת העברת האינסולין, למערכת מלאי תת-עורי של אינסולין המספיק לשעתיים-שלוש לכל היותר, לעיתים פחות. אם התקלה אינה מאובחנת עד אז, הסיכון לחמצת עולה משמעותית. גם משאבות המחוברות למערכת סנסור (מדידה רציפה של רמות הגלוקוז ברקמה אינטרסטיציאלית, המספקת מידע רציף על רמות הגלוקוז ומגמותיהן על מסך המשאבה או על שלט), דורשות לרוב כיוול מספר פעמים ביממה ע"י מדידת רמת הגלוקוז הקפילארית מהאצבע⁸.

תמונה 1. משאבות אינסולין



תמונה 2. סנסור משדר בזמן אמת נתונים לצג



כיום, עיקר התקדמות הטכנולוגיית בתחום הטיפול בסוכרת מסוג 1 מכוון להשגת מערכת מתן אינסולין אוטומטי (Automated Insulin Delivery, ADL). מערכת ADL מושלמת תגרום תאורטית גם לשיפור באיזון הסוכרת וגם להורדת עול ניהול הסוכרת ע"י המטופל. מערכת ADL, שלפעמים נקראת בטעות "הלבלב המלאכותי", תאפשר מתן אוטומטי של אינסולין ע"י המשאבה, על בסיס רמות הגלוקוז שיימדדו ע"י הסנסור, לפי חישובי האלגוריתם הנמצא במשאבה או באפליקצית סמארטפון למשל. הביטוי "לבלב מלאכותי" לא מדוייק מפני שהלבלב בעל תפקידים רבים בנוסף להפרשת אינסולין, כגון הפרשת גלוקגון ואנוזימים אקזוקריניים.

תמונה 3. מכשירים שונים לניטור רציף של רמות הסוכר, סנסורים וציגים



מערכת ADL אמינה דורשת:

- מערכת סנסור של מדידה רציפה של רמות הגלוקוז (Continuous Glucose Monitoring System, CGMS), אמינה. דיוק ה-CGMS השתפר בשנים האחרונות, עם הברלים בין רמות הגלוקוז הנמדדות ברקמה הבין תאית לבין רמות הגלוקוז הנמדדות בדם של כ-10% בלבד. הגירסאות החדשות של CGMS (DEXCOM G5-G6), בניגוד לגירסאות הקודמות, לא דורשות מדידה של רמת הסוכר הקפילארית לפני החלטות קליניות כמו מתן בולוס או אכילת פחמימות. ניתן להסתמך על נתוני הסנסור ללא צורך באישור נוסף.
- מערכת העברת אינסולין מחוברת לסנסור. מספר חברות כבר מייצרות משאבות אינסולין המקבלות את נתוני רמות הגלוקוז ישירות מהסנסור.
- אלגוריתם המאפשר למשאבה להתאים את קצב העברת האינסולין לרמת הגלוקוז באותו זמן. מספר אלגוריתמים פותחו לפי שיטות מתמטיות שונות והם משולבים באופן הדרגתי במערכות של משאבות-סנסורים כדי לאפשר הזלפת אינסולין אוטומטית ככל הניתן ע"י המשאבה.

השלב הראשון בכיוון המעגל הסגור (Closed Loop System) הושג ע"י פונקציית ה-Low Glucose Suspend של משאבת Paradigm VEO של חברת MEDTRONIC, שתוכננה להפסיק את העברת האינסולין כאשר רמת הגלוקוז הנמדדת ע"י הסנסור יורדת מתחת לסף מסוים המוגדר מראש, למשך שעותיים או עד שהמטופל יחדש את העברת האינסולין. שימוש בטכנולוגיה זו הביא לירידה משמעותית בתדירות אירועי היפוגליקמיה בלילה, כולל אירועים חמורים⁹. התקדמות נוספת הושגה ע"י הפסקה אוטומטית של העברת האינסולין כאשר האלגוריתם ניבא שלפי המגמה הנוכחית, רמת הגלוקוז עלולה להגיע לרמה נמוכה שהוגדרה מראש, לפי פונקציית ה-"Predicted Low Glucose Suspend" של משאבת 640 G של חברת MEDTRONIC. המשאבה חוזרת להעביר אינסולין רק אחרי שהסנסור מזהה שלפי המגמה, רמת הסוכר אמורה להגיע לרמה שנקבעה מראש. כל הפעילויות האלה מתרחשות אוטומטית ללא התערבות המטופל, ומחקרים הראו שהמערכת מצליחה למנוע מספר משמעותי של אירועי היפוגליקמיה ללא ריבוי אירועי היפרגליקמיה¹⁰.

השלב הבא הושג עם מערכות ה-"Hybrid Closed Loop" שבהן המשאבה מגבירה או מורידה את קצב הזלפת האינסולין בין הארוחות לפי הנחיות האלגוריתם המנתח את נתוני הסנסור. המערכת לא סגורה לחלוטין, לכן השם Hybrid, מפני שהמטופל צריך עדיין להעריך את כמות הפחמימות שהוא רוצה לאכול על מנת לחשב ולתת את הכולוס המתאים לפני הארוחה. האלגוריתם עדיין לא מסוגל להתאים את קצב הזלפת האינסולין לשינויים כה חדים בצריכת האינסולין. בגירסת ה-Hybrid Closed Loop שאושרה ע"י ה-FDA (מערכת ה-670G של חברת MEDTRONIC) המטופל צריך גם לכייל את הסנסור מספר פעמים ביממה.

כל התפתחות חדשה נבדקה במסגרות קליניות שונות (אחרי המעבדה, בבית החולים, במחנה קיץ לחולי סוכרת ולבסוף בחיים האמיתיים בבית - אצל ילדים, מתבגרים ומבוגרים). כל שיפור טכנולוגי הביא לירידה בתדירות אירועי היפוגליקמיה בלילה, בירידה במשך הזמן בהיפוגליקמיה, ולעלייה בזמן שרמת הגלוקוז נמצאת בתווך של 70-180 מ"ג/ד"ל (TIME IN RANGE)¹¹⁻¹⁴. חלק מהמחקרים הראו אף רף ירידה ברמת ה-HbA1c ונמצא שיפור באיכות החיים של המטופלים שהשתתפו במחקרים עם הטכנולוגיות המתקדמות, בין היתר אצל המטופלים שסובלים מפיח היפוגליקמיה. בין השיפורים הטכנולוגיים הנוספים הנדרשים:

- מתן 2 הורמונים (אינסולין וגלוקגון) ע"י משאבה בעלת 2 חדרים, אחרי שיפור יציבות הגלוקגון.
- החדרת פרפרית המשאבה וחיישן הסנסור לאותו מקום.
- ירידה בגודל הסנסור, הערכת תקופת הפעולה שלו וביטול הצורך בכיול.
- הערכת תקופת שהית פרפרית המשאבה בגוף.
- ירידה בסיכון חסימה ללא התרעה של מעבר האינסולין ע"י המשאבה.
- שיפור במהירות ספיגת האינסולין.
- שיפור יכולת האלגוריתם להתחשב בשינויים חדים של רמות הגלוקוזה כגון בזמן ארוחה או פעילות גופנית.

סוכרת מסוג 2

מחקר רב-מרכזי בינלאומי על טיפול במשאבות אינסולין בסוכרת מסוג 2 פורסם ב-2014¹³. ידוע שמספר לא מבוטל של מטופלים עם סוכרת מסוג 2 לא מצליחים להגיע לאיזון טוב של הסוכרת למרות טיפול אינטנסיבי הכולל לעיתים זריקות מרובות של אינסולין, בשילוב עם מטפורמין ותרופות אחרות כגון אינקרטינים/SGLT2 inhibitors ולפעמים גם עם פיוגליטזון. הסיבה העיקרית לכישלון הטיפולי הינה תנגודת משמעותית לאינסולין, עם או ללא עודף משקל או השמנת יתר. תוצאות המחקר על טיפול במשאבת אינסולין בקבוצת מטופלים עם תנגודת לאינסולין הראו שיפור באיזון הסוכרת לעומת הטיפול בזריקות אינסולין, ללא עלייה במשקל, עם ירידה משמעותית בצריכה היומית של אינסולין וירידה של משך הזמן שבו המטופלים נמצאים בהיפוגליקמיה. תוצאות מחקר המשך פורסמו ב-2016¹⁴. אחרי 6 החודשים הראשונים של המחקר, המטופלים שטופלו ע"י זריקות אינסולין מרובות עברו לטיפול במשאבה והשיגו תוצאות זהות לתוצאות הקבוצה שהתחילה עם הטיפול במשאבה.

כיום הטיפול במשאבות אינסולין לסוכרת מסוג 2 כלול בסל התרופות בארץ אם:

- HbA1c - מעל 8% למרות טיפול בזריקות מרובות של אינסולין (4 זריקות ליממה).
- צריכת האינסולין היומית עולה על יחידה לק"ג ליממה.

- ההתוויות המועדפות לטיפול במשאבת אינסולין בסוכרת מסוג 1 הינן:
- חוסר איוון הסוכרת תחת טיפול בוויקיות, כולל תופעת השחר, אירועים חוזרים של היפוגליקמיה וסוכרת שברירית ("Brittle diabetes").
 - הכנה להריון והריון.
 - שעות עבודה לא קבועות, משמרות.
- התוויות נגד חד-משמעיות לטיפול במשאבה הינן:
- הפרעה פסיכיאטרית חמורה.
 - רטינופתיה סוכרתית חמורה לפני השלמת הטיפול בלייזר.
 - תנאים סביבתיים קיצוניים של חום או קור.
 - צלילה תת-ימית מקצועית או חובבנית.

ד"ר מוראל מצג, רופאת סוכרת מחוזית, מחוז ירושלים, קופת חולים מאוחדת. רופאה אנדוקרינולוגית בקופת חולים כללית, ירושלים, ומרצה קלינית לאנדוקרינולוגיה בפקולטה לרפואה של האוניברסיטה העברית, ירושלים

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. Colquitt J, Royle P, Waugh N. Are analogue insulins better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Results of a meta-analysis. *Diabet Med* 2003;20:863-6.
2. Hanaire H, Lassmann-Vague V, Jeandier N, et al. Treatment of diabetes mellitus using an external insulin pump: the state of the art. *Diabetes Metab* 2008;34:401-23.
3. Bode BW, Tamborlane WV, Davidson PC. Insulin pump therapy in the 21st century. Strategies for successful use in adults, adolescents, and children with diabetes. *Postgrad Med* 2002;111:69-77; quiz 27.
4. Raile K, Noelle V, Landgraf R, Schwarz HP. Weight in adolescents with type 1 diabetes mellitus during continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:607-12.
5. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2008;51:941-51.
6. Fatourehchi MM, Kudva YC, Murad MH, Elamin MB, Tabini CC, Montori VM. Clinical review: Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:729-40.
7. Bode BW, Steed RD, Davidson PC. Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1996;19:324-7.
8. Tubiana-Rufi N, Riveline JP, Dardari D. Real-time continuous glucose monitoring using GuardianRT: from research to clinical practice. *Diabetes Metab* 2007;33:415-20.
9. Wainstein J, Metzger M, Boaz M, et al. Insulin pump therapy vs. multiple daily injections in obese Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2005;22:1037-46.
10. Choudhary P, Olsen BS, Conget I, Welsh JB, Vorrink L, Shin JJ. Hypoglycemia Prevention and User Acceptance of an Insulin Pump System with Predictive Low Glucose Management. *Diabetes Technol Ther* 2016;18:288-91.
11. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. *Diabetes Ther* 2016.
12. Garg S, Weinzimer S, Tamborlane W et al. Glucose Outcomes with the In-Home Use of a Hybrid closed-Loop insulin Delivery system in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2017;19:155-163
13. Aleppo G, Webb K. Integrated Insulin Pump and Continuous Glucose Monitoring Technology in Diabetes Care Today: a Perspective of Real-Life Experience with the Minimed TM 670G Hybrid Closed-Loop System. *Endocrine Practice* 2018;24:684-692.
14. Thabit H, Hovorka R. Coming of age: the artificial pancreas for type 1 diabetes. *Diabetologia* 2016;59: 1795-1805.
15. Reznik Y, Cohen O, Aronson R, et al. Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (Opt2mise): a randomised open-label controlled trial. *Lancet* 2014;384:1265-72.
16. Aronson R, Reznik Y, Conget I, et al. Sustained efficacy of insulin pump therapy compared with multiple daily injections in type 2 diabetes: 12-month data from the Opt2mise randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:500-7.

חשוב לזכור - הטיפול במשאבת אינסולין

1. הטיפול במשאבת אינסולין הינו הפרדיגמה הטיפולית לסוכרת מסוג 1 והטיפול המועדף ע"י מספר רב של מטופלים.
2. הטיפול מתאים לרוב המטופלים למעט מי שלא מוכן לבצע ניטור עצמי של רמות הסוכר. הטיפול במשאבה כולל בד"כ הזלפה רציפה בסיסית של אינסולין לאורך כל היממה שלא דורשת התערבות מהמטופל ותוספת בולוסים הניתנים על ידי המטופל בעת אכילה או לצורך "תיקון" רמות הגלוקוז.
3. הטיפול משפר את איזון הסוכרת ומאפשר ירידה ברמות ה-HbA1c עם ירידה בתדירות אירועי היפוגליקמיה ויציבות רבה יותר ברמות הסוכר.
4. מחלות כרוניות דורשות תמיד שיתוף פעולה הדוק בין הצוות הרב מקצועי המטפל לבין המטופל, כך שיושגו ההצלחה והתועלת המרביות מהטיפול. הצוות הרב מקצועי כולל רופאי סוכרת, אחיות סוכרת, דיאטניות מומחיות בהדרכה על ספירת פחמימות, עובדים סוציאליים ופסיכולוגיים, פודיאטרים ופיזיותרפיסטים.
5. טיפול מוצלח במשאבת אינסולין תלוי במידה רבה ביישום עקרון חשוב זה.

טכנולוגיות לניטור סוכר

ד"ר איתן רויטמן

ניטור סוכר הינו חלק בלתי נפרד מטיפול ומעקב אחר מחלת הסוכרת. בעבר הרחוק, לא היו קיימים האמצעים שיש ברשותנו כיום וניטור הסוכר בוצע בעזרת בדיקת סוכר בשתן אחת לתקופה ובהמשך בבדיקות דם במעבדה אחת לכמה שבועות/חודשים. שינוי תרופתי או מינוני אינסולין בוצע על פי בדיקות בודדות בלבד. עם התפתחות הטכנולוגיה נכנסו לשימוש מדי סוכר (גלוקומטרים) ביתיים לשימוש אישי. במהלך השנים מדי הסוכר השתפרו משמעותית מבחינת מהירות, דיוק ורגישות ובשנים האחרונות התווספו תכונות נוספות וחיבוריות לטלפונים חכמים ושידור המידע לענן.

החל מתחילת שנות ה-2000 הופיעו מכשירי הניטור הרציף באופן מסחרי - בתחילת הדרך התקבל מידע של מספר שעות. כיום, בחיישנים אשר נמצאים בשימוש בארץ, ניתן לקבל מידע רציף עד שבועיים עם אותו חיישן ללא צורך בהחלפה. ישנה אפשרות להשתמש במערכת עם חיישן אשר ניתן להכניס מתחת לעור המאושרת לשימוש עד 180 יום. ישנם מאמצים רבים למצוא פתרונות של ניטור לא פולשני אך מערכות אלו טרם הגיעו לרמות ביצועים של הניטור הפולשני (או חצי פולשני). עיקר המאמצים מתמקדים בניטור דרך העור, העיניים והרוק. אם בעבר השימוש בטכנולוגיות מתקדמות יחס רב למטופלים עם סוכרת מסוג 1, כיום, השימוש במכשירים אלו תופס מקום משמעותי, הולך וגובר גם במטופלים עם סוכרת מסוג 2, בין אם מדובר במדי סוכר חכמים, משאבות אינסולין ומכשירי ניטור רציף - ישנן יותר ויותר עבודות אשר מציגות תוצאות חיוביות.

מדי סוכר

הגלוקומטר הינו ביו-סנסור אשר תפקידו למדוד את רמת הגלוקוז - הוא מורכב מ-3 חלקים: החלק המזהה את הגלוקוז, המתמר אשר מעביר את המידע לאופן בו ניתן למדוד את רמת הגלוקוז ויחידת עיבוד אשר מציגה נתונים באופן שניתן לקרוא אותם. מרבית הגלוקומטרים משתמשים במתמר אלקטרוכימי. ישנם 3 אנזימים עיקריים למדידת גלוקוז: Hexokinase, Glucose Oxidase, Glucose 1 dehydrogenase (GDH). הראשון משמש בעיקר במכשירים במעבדות. הדור הראשון של הגלוקומטרים עבד עם האנזים GO) Glucose Oxidase (GO) והמכשירים החדשים יותר עובדים עם האנזים GDH אשר אמנם יותר יקר אך עם יתרונות לעומת הישן מבחינת תלות בחמצן, PH, תגובה מהירה^{1,2}.

רמת הדיוק של הגלוקומטרים נמדדת על ידי ערך הנקרא MARD - Mean Absolute Relative Difference אשר משווה בין מדידות הגלוקומטר למכשיר הייחוס YSI Yellow Springs Instruments. תקן ISO 2013 דורש בערכי סוכר מתחת ל-100 מ"ג/ד"ל כי מעל 95% מהמדידות יהיו בטווח סטייה של עד 15 מ"ג/ד"ל ובערכים מעל 100 מ"ג/ד"ל כי מעל 95% מהמדידות יהיו בטווח סטייה של עד 15%. ישנה לעיתים שונות משמעותית בין מכשירים שונים ואף כאלו שאושרו על ידי הרגולטורים^{3,4}.

ביצוע מדידות סוכר ביתיות מומלץ בנסיבות הבאות⁵⁻¹⁰:

- מטופלים המזריקים אינסולין - ביצוע מדידה לפני ההזרקה לקביעת כמות האינסולין
- הערכת התגובה לשינוי טיפול תרופתי או באורח החיים
- למידת התגובה למאכלים שונים (ביצוע מדידת סוכר לפני ושעתיים לאחר תחילת הארוחה)
- איתור היפוגליקמיות כולל היפוגליקמיות ליליות

- בזמן היפוגליקמיה ולאחריה להערכת אופן תיקון ההיפוגליקמיה (כלל ה-15)
- בזמן מחלה חריפה
- לפני ואחרי פעילות גופנית
- לפני פעולות הדורשות ריכוז גבוה (כגון נהיגה)
- הערכת פערים וכיול של מכשירי ניטור רציף
- סוכרת הריזן

יש להקפיד על ביצוע נכון של מדידת הסוכר כולל שטיפת ידיים לפני או חיתוי באלכוהול וייבוש הידיים, החלפת הדוקרן, התאמת עומק המחט וביצוע דקירה בחלק הצידי של האצבע (להפחתת הכאב).

מד סוכר רציף

מדי סוכר אשר בודקים באופן רציף את ערכי הסוכר בנוזל הבין-תאי. המערכת בנויה מ-3 חלקים: חיישן עם מחט אשר חודר לאיזור הנוזל הבין-תאי, משרד וקולט (בחלק מהמערכות החיישן והמשרד מגיעים כיחידה אחת). הסוכר אשר עובר מהדם לאיזור של הנוזל הבין-תאי נקלט בחיישן ומבוצע עיבוד - תהליך זה לוקח מספר דקות ולכן המידע המוצג הינו בעיכוב של מספר דקות (ישנו אלגוריתם אשר תפקידו לשפר את התהליך ולתת הערכה עדכנית יותר). לציין כי חיישן ה-Eversense עובד בטכנולוגיה שונה של פלוורוסנס לאור היותו מושתל מתחת לעור אך גם כאן הקריאה מבוצעת באיזור הנוזל הבין-תאי.

ישנן מספר דרכים לחלק את מדי הסוכר הרציפים¹¹:

Real Time CGM: RT-CGM - מכשירי הניטור ה"קלאסיים" אשר משרדים את נתוני הסוכר בזמן אמת לקורא אשר יכול להיות מכשיר ייעודי, טלפון נייד או משאבת אינסולין. החיישן בודק את הסוכר כל מספר דקות לכל אורך חיי החיישן (בין 5-7 ימים ובעתיד 14 יום). המידע המתקבל הוא של ערך הסוכר הנוכחי, מגמת השינוי על ידי חצים וגרף של השעות האחרונות. המכשיר מספק בנוסף התראות לפי ערכים שנקבעו ומגמות שינוי ואף מאפשר לנבא היפוגליקמיה עד כשעה מראש. המכשירים דורשים כיול עם מד סוכר (לרוב פעמיים ביום) אך ישנם דגמים אשר אינם דורשים כיול¹¹. המכשירים הנמצאים בשימוש בארץ הם ה-DEXCOM G5, MEDTRONIC GURDIAN 3, ישנם דגמים ישנים יותר של אותן חברות אשר יוצאים בהדרגה משימוש¹². לאחרונה אישר ה-FDA את מכשיר ה-DEXCOM G6, אשר ייחודי בכך שהינו המכשיר הראשון המאפשר לחיבוריות למכשירים נוספים (Integrated CGM)^{11,13}.

Intermittent Scan CGM: IS-CGM - מכשיר ניטור אשר על מנת לצפות בערך הסוכר יש לסרוק עם הקורא את החיישן. המידע המוצג בכל סריקה כולל את ערך הסוכר, מגמת השינוי על ידי חצים וגרף של 8 השעות האחרונות - במידה ולא בוצעה סריקה מעל 8 שעות מידע הולך לאיבוד. המכשיר אינו דורש כיול והחיישן עובד עד 14 יום. המכשיר מוכר גם כמכשיר ניטור אשר עובד בטכנולוגית הנקראת פלאש.

מכשירי הניטור הרציף נמצאים בשימוש נרחב אצל מטופלים עם סוכרת מסוג 1 ומשפרים את איוון הסוכר, מפחיתים היפוגליקמיות, מפחיתים את תנודתיות הסוכר ומשפרים את הזמן ביעד הסוכר בין 70-180 מ"ג/ד"ל. ישנם מחקרים רבים המראים יתרונות אלו, ביניהם ניתן לציין את המאגר הגדול של מטופלים עם סוכרת מסוג 1 בארה"ב שבדק בהשוואה בין שימוש עם מד סוכר רציף לבין שימוש בבדיקות סוכר בגלוקומטר (בין אם קיימת משאבת אינסולין או לא) על פי נתוני ה-TID EXCHANGE ישנו יתרון משמעותי לשימוש בניטור רציף וכמו כן במחקר מבוקר אשר השווה בין: הזרקות בעט + גלוקומטר, משאבת אינסולין + גלוקומטר, הזרקות בעט + מד סוכר רציף, משאבת אינסולין + מד סוכר נראה הברל משמעותי בשימוש במד סוכר רציף¹⁴⁻²⁰. עצם השימוש במכשיר ניטור רציף מאפשר למעשה אף לאתר היפוגליקמיות שלא היו ידועות ובפרט בלילה בהשוואה לשימוש בגלוקומטר גם במטופלים עם סוכרת מסוג 2 אשר מטופלים באינסולין²¹. ישנה אפשרות גם לשימוש תקופתי במכשירי ניטור רציף אשר הראו שיפור באיוון אשר נשמר במשך שנה לאחר שימוש לסירוגין במשך 3 חודשים²².

מיקום החיישן בגוף הוא על פי ההתוויות השונות של כל אחת מהחברות. בעבודה שהשוותה בין היד לבטן של מכשיר ה-DEXCOM 4 לא נראה הברל משמעותי²³ וכמו כן עם מכשיר ה-DEXCOM G5 שהשווה בנוסף עם העכוז לא נראה הברל משמעותי²⁴.

ניתן להשתמש במכשיר זה גם באופן שהמטופל אינו רואה את ערכי הסוכר והמידע נצפה בצורה רטרוספקטיבית ומנותח לאחר מכן, כך המטופל אינו משפיע בצורה עקיפה על ערכי הסוכר מאחר ואין תגובה מיידית לערך הסוכר האמיתי (על ידי שינוי אורח חיים או טיפול תרופתי באותה תרופה). כלי זה משמש גם במסגרת מחקרים להערכה של התנהגות הסוכר ופרמטרים שונים.

מומלץ כי השימוש בטכנולוגיות אלו יהיה מלווה בתהליך לימודי של המטופל מהצד השני עם הסבר על הטכנולוגיה, כיצד להשתמש בה בצורה נכונה וכיצד לפרש את הנתונים המתקבלים ולהגיב בהתאם לתוצאות ולמגמות על מנת להפיק את המיטב^{26,25}.

מכשירי הניטור הרציף משמשים חלק בלתי נפרד מהלבלב המלאכותי (ראה פרק נפרד)

התוויות בסל לסוכרת מסוג 1 RT-CGM – סנסור ניטור רציף דקסוקום או מדטרוניק

נשים

- אישה חולת סוכרת מסוג 1, שאינה מאוזנת לפני ההיריון או במהלכו.
- המכשיר יינתן לתקופה שלא תעלה על שנה וחצי – לתקופה שלפני הכניסה להיריון לצורך השגת איזון, לתקופת ההיריון ולתקופת משכב הלידה.

- המכשיר יינתן בהמלצת רופא מומחה במרפאת סוכרת או רופא מומחה ברפואת נשים במרפאה להיריון בסיכון גבוה ילדים

ילד חולה סוכרת מסוג 1 הסובל מקושי באיזון רמת סוכר למרות טיפול מיטבי, בהתאם לפירוט הבא:

- ילד שמלאו לו 8 שנים וטרם מלאו לו 18 שנים שחווה שני אירועים מתועדים של היפוגליקמיה.
- ילד שלא מלאו לו 8 שנים שקיים קושי להשיג איזון בטיפול במחלתו, המכשיר יינתן בהמלצת רופא מומחה במרפאת סוכרת.

- ילד הסובל מהיפוגליקמיה כתוצאה ממחלת אגירת גליקוגן מסוג 1.

- ילד הסובל מהיפראיסוליניזם (היפראאינסוליניזם) מולד של הינקות.

- ילד הסובל מהיפוגליקמיות חמורות לא מודעות (Unawareness) אשר חווה שני אירועים של היפוגליקמיה שהצריכו הפנייה לחדר מיון או הזעקת אמבולנס, במהלך 12 החודשים האחרונים.

בוגרים

- מטופל שמלאו לו 18, חולה סוכרת מסוג 1 הסובל מהיפוגליקמיה לא מודעת (Unawareness) וקושי באיזון רמת סוכר למרות טיפול מיטבי, שחווה שני אירועים של היפוגליקמיה מתועדים, ב-12 החודשים שקדמו לבקשה.

- הטכנולוגיה תינתן בהמלצת רופא מומחה במרפאת סוכרת.

IS-CGM – סנסור פריסטייל ליברה (טכנולוגיית Flash לניטור סוכר)

עבור חולה סוכרת מסוג 1 מבוגר שאינו משתמש בניטור סוכר רציף. עבור חולה סוכרת מסוג 1 מבוגר העונה על מסגרת ההכללה בסל של ניטור סוכר רציף, החולה יהיה זכאי לשימוש באחד מהשניים – ניטור סוכר רציף או טכנולוגיית Flash לניטור סוכר.

גלוקומטריקס²⁷

לאור העובדה כי קיימים מכשירים רבים ומרבית החברות פיתחו במקביל תוכנות לצפייה בנתוני הסוכר – הדבר גרם לחוסר אחידות בדרך הצגת הנתונים, דבר אשר מקשה על הצוותים המטפלים. בשנת 2013²⁸ התפרסם מאמר קונצנזוס לגבי דרך הצגת הנתונים באופן הנקרא AGP-Ambulatory Glucose Profile ובשנת 2017 פורסם מאמר קונצנזוס נוסף על הפרמטרים אשר יש להציג באופן אחיד.

חציון סוכר - מחושב מתוך הנתונים

eHbA1c - ערך המוגלובין מסוכרר משוער לתקופה (לרוב של שבועיים). לאחרונה לאור בלבול ופערים בין ערך ההמוגלובין המסוכרר האמיתי והמשוער נכנס מונח חדש בשם GMI - Glucose Management Index²⁹ אשר מטרתו למנוע בלבול זה. היפוגליקמיה (אירוע מוגדר כפרק זמן של לפחות 15 דק'):

• Level 1 - סוכר מתחת ל-70 מ"ג/ד"ל

• Level 2 - סוכר מתחת ל-54 מ"ג/ד"ל

היפרגליקמיה:

• ערכים מעל 180 מ"ג/ד"ל וערכים מעל 250 מ"ג/ד"ל.

זמן ביעד (Time in Range)³⁰:

• ראשוני - אחוז הזמן שהסוכר היה בין 70-180 מ"ג/ד"ל.

• שניוני - אחוז הזמן שהסוכר היה בין 70-140 מ"ג/ד"ל.

תנודתיות:

• CV - Coefficient variance מקובל להשתמש במספר 36% לצורך הפרדה בין תנודתיות טובה (מתחת ל-36%) או גבוהה (מעל 36%).

• SD - סטיית תקן

AGP - בהמשך לנכתב מעלה - מדובר באופן הצגת הנתונים על ידי מספרים וגרפים. ה-AGP מורכב מ-3 חלקים: נתונים מספריים, גרף ראשי של המידע בתקופה הנבחרת (מקובל להשתמש בשבועיים האחרונים) וגרפים יומיים. הסיבה שמשתמשים בשבועיים האחרונים היא בשל עבודה אשר הראתה כי ניטור רציף במהלך של שבועיים מנבא בצורה טובה את התנהגות הסוכר גם לתקופה ארוכה יותר - ישנו יישור של העקומות בנקודה זו מבחינת הפרמטרים של הסוכר (היפוגליקמיות, היפרגליקמיות, זמן ביעד וכו'). הגרף הראשי מכיל את כל מדידות הסוכר בתקופה הנבחרת ומדובר באלפי מדידות סוכר כאשר מדובר בניטור רציף (ניתן להציג גם תמונת AGP ממדי סוכר אך יש צורך במספר מדידות משמעותי על מנת לקבל תמונה ברורה). בגרף ניתן לראות את החציון של הסוכר לאורך שעות היממה, השטח של אחוזון 25%-75% (נקרא IQR - Inter Quartile Range) אשר מייצג את האיוון שהמטופל היה בו 50% מהזמן. השטח מעבר הינו אחוזון 10%-90% וניתן לראות בחלק מהתוכנות גם את אחוזון 0%-100%.

כיום ישנו שימוש גובר במושג "זמן ביעד" (Time in Range) בייחוד כאשר מדובר במכשירי ניטור רציף. ישנן עבודות אשר מראות את הקשר בין TIR לבין סיבוכי הסוכרת (ברומה לקשר בין HbA1c וסיבוכי הסוכרת)³⁰. זמן ביעד 70% מקביל לרמת HbA1c של 7%³¹.

תוכנות לצפיית נתוני סוכר

למרבית החברות קיימת תוכנה לצפייה בנתוני הסוכר אשר לרוב מאפשרת לצפות בנתונים של המכשירים של אותה חברה בלבד. לאור העובדה כי קיימים מכשירים רבים בשימוש ולעיתים מטופלים מנטרים בגלוקומטר של חברה אחת מד סוכר רציף של חברה שניה ומשאבה של חברה שלישית - ישנה חשיבות גדולה ביותר לכלי אחד אשר ניתן לפרוק לתוכו את מרבית המכשירים.

Glooko / Diasend - פלטפורמה אשר מאפשרת לפרוק את מרבית הטכנולוגיות הקיימות בשוק. הפלטפורמה מורכבת ממכשיר אשר ניתן לחבר אליו את המכשירים ותוכנה אינטרנטית אשר ניתן לצפות בנתוני המטופל וכמו כן אפשרויות מסוימות לניהול אוכלוסייה. התוכנה תומכת בהצגת נתונים באופן של AGP.

Tidepool - פלטפורמה אינטרנטית אשר הוקמה בארה"ב על ידי ארגון ללא מטרת רווח. הארגון נתמך על ידי ה-JDRF בארה"ב. הפלטפורמה מאפשרת פריקה של מרבית הטכנולוגיות החדשות ורשימת המוצרים הנמכרים גדלה כל הזמן. מדובר בפלטפורמה אשר מתפתחת בקצב מהיר עם תוספות לעיתים קרובות. הארגון מפתח במקביל גם יכולות של בלבול מלאכותי.

Carelink Pro – התוכנה של חברה מדטרוניק לצפייה בנתוני משאבת אינסולין ומד הסוכר הרציף של החברה. ניתן לפרוק לתוכה גם מידע ממדי סוכר אישיים (כגון Freestyle, Contour, Accu-check וכד').

ד"ר איתן רויטמן, המכון לסוכרת, טכנולוגיות ומחקר, מחוז שרון שומרון, קופת חולים כללית

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. Eun-Hyung Yoo, Soo-Youn Lee. Glucose Biosensors: An Overview of Use in Clinical Practice. *Sensors* 2010, 10, 4558-4576
2. Stefano Ferri, Katsuhiro Kojima, Koji Sode. Review of Glucose Oxidases and Glucose Dehydrogenases: A Bird's Eye View of Glucose Sensing Enzymes. *J Diabetes Sci Technol*. 2011 Sep; 5(5): 1068-1076
3. International Organization for Standardization. In vitro diagnostic test systems—requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. ISO 15197:2013 (E).
4. Laya Ekhlaspour, Debbie Mondesir, Norman Lautsch, Courtney Balliro, Mallory Hillard, Kendra Magyar, Laura Goergen Radocchia, Aryan Esmaeili, Manasi Sinha, Steven J. Russel. Comparative Accuracy of 17 Point-of-Care Glucose Meters. *J Diabetes Sci Technol*. 2017 May; 11(3): 558-566
5. SN Parsons, SD Luzio, JN Harvey, SC Bain, WY Cheung, A Watkins, DR Owens. Effect of structured self-monitoring of blood glucose, with and without additional TeleCare support, on overall glycaemic control in non-insulin treated Type 2 diabetes: the SMBG Study, a 12-month randomized controlled trial. *Diabet. Med.* 36: 578-590 (2019)
6. Edoardo Mannucci, Alessandro Antenore, Francesco Giorgino, Marina Scavini. Effects of Structured Versus Unstructured Self-Monitoring of Blood Glucose on Glucose Control in Patients With Non-insulin-treated Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2018, Vol. 12(1) 183-189
7. Kan K, Zhu W, Lu F, Shen Y, Gao F, Mo Y, He X, Bao Y, Zhou J, Jia W. Contribution of Structured Self-Monitoring of Blood Glucose to the Glycemic Control and the Quality of Life in Both Insulin- and Noninsulin-Treated Patients with Poorly Controlled Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2017 Dec;19(12):707-714
8. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl. 1)
9. Melanie J. Davies, David A D'Alessio, Judith Fradkin, Walter N Kernan, Chantal Mathieu, Geltrude Mingrone, Peter Rossing, Apostolos Tzapas, Deborah J Wexler, John B. Buse. 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). *Diabetologia*. 2018 Dec;61(12):2461-2498
10. Jochen Sieber, Frank Flacke, Manuela Link, Cornelia Haug, and Guido Freckmann. Improved Glycemic Control in a Patient Group Performing 7-Point Profile Self-Monitoring of Blood Glucose and Intensive Data Documentation: An Open-Label, Multi-center, Observational Study. *Diabetes Ther.* 2017 Oct; 8(5): 1079-1085
11. Edelman, Argento, Pettus, Hirsch Clinical Implications of Real-time and Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 2018;41:2265-2274
12. David Olczuk, Ronny Priebe. A history of continuous glucose monitors (CGMs) in self-monitoring of diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 12 (2018) 181-187.
13. Viral N. Shah, Lori M. Laffel, R. Paul Wadwa, and Satish K. Garg. Performance of a Factory-Calibrated Real-Time Continuous Glucose Monitoring System Utilizing an Automated Sensor Applicator *Diabetes Technology & Therapeutics* 2018 20:6, 428-433
14. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, et al.; DIAMOND Study Group. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adults with type 1 diabetes using insulin injections: the DIAMOND randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 317:371-378
15. Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, et al.; DIAMOND Study Group. Continuous glucose monitoring versus usual care in patients with type 2 diabetes receiving multiple daily insulin injections: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2017;167:365-374
16. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, et al. Continuous glucose monitoring vs conventional therapy for glycemic control in adults with type 1 diabetes treated with multiple daily insulin injections: the GOLD randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:379-387
17. Soupal J, Petruzelkova A, Fleka C M, et al. Comparison of different treatment modalities insulin regimens, in 52 weeks of follow-up: a COMISAIR study. *Diabetes Technol Ther* 2016; 18:532-538
18. Riddlesworth T, Price D, Cohen N, Beck RW. Hypoglycemic event frequency and the effect of continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes using multiple daily insulin injections. *Diabetes Ther* 2017;8:947-951
19. Kellee M. Miller, Nicole C. Foster, Roy W. Beck, Richard M. Bergenstal, Stephanie N. DuBose, Linda A. DiMeglio, David M. Maahs, and William V. Tamborlane, for the T1D Exchange Clinic Network Current State of Type 1 Diabetes Treatment in the U.S.: Updated Data From the T1D Exchange Clinic Registry *Diabetes Care* 2015;38:971-978
20. Marianna Yaron, Eytan Roitman, Genya Aharon-Hananel, Zohar Landau, Tali Ganz, Ilan Yanuv, Aliza Rozenberg, Moshe Karp, Maya Ish-Shalom, Joelle Singer, Julio Wainstein, Itamar Raz. Effect of Flash Glucose Monitoring Technology on Glycemic Control and Treatment Satisfaction in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2019 Apr; dc180166
21. J.C. Levy a, M.J. Davies b, R.R. Holman, for the 4-T Study Group. Continuous glucose monitoring detected hypoglycaemia in the Treating to Target in Type 2 Diabetes Trial (4-T). *diabetes research and clinical practice* 131 (2017) 161-168
22. Vigersky RA, Fonda SJ, Chellappa M, et al.: Short-and long-term effects of real-time continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35:32-38
23. Steineck, Mahmoudi, Ranjan, Schmidt, Jørgensen, Nørgaard. Comparison of Continuous Glucose Monitoring Accuracy Between Abdominal and Upper Arm Insertion Sites. *Diabetes Technol Ther.* 2019 May;21(5):295-302
24. Faccioli S, Del Favero S, Visentin R, Bonfanti R, Iafusco D, Rabbone I, Marigliano M, Schiaffini R, Bruttomesso D, Cobelli C. PedArPan Study Group . Accuracy of a CGM sensor in pediatric subjects with type 1 diabetes. comparison of three insertion sites: arm, abdomen, and gluteus. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(6):1147-1154
25. Norbert Hermanns, Dominic Ehrmann, Melanie Schipfer, Jens Kröger, Thomas Haak and Bernhard Kulzer. The impact of a

- structured education and treatment programme (FLASH) for people with diabetes using a flash sensor-based glucose monitoring system: Results of a randomized controlled trial. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2019-04-01, Volume 150, Pages 111-121
26. Grazia Aleppo, Lori M. Laffel, Andrew J. Ahmann, Irl B. Hirsch, Davida F. Kruger, Anne Peters, Ruth S. Weinstock, Dennis R. Harris. A Practical Approach to Using Trend Arrows on the Dexcom G5 CGM System for the Management of Adults With Diabetes *J Endocr Soc*. 2017 Dec 1; 1(12): 1445–1460
27. Danne T, Nimri R, Battelino B et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1631–1640
28. Bergenstal, RM , Ahmann, AJ , et al. Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: the Ambulatory Glucose Profile (AGP). *Diabetes technology & therapeutics* (volume 15 issue 3 pages 198-211) March 2013
29. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, et al. Glucose management indicator (GMI): a new term for estimating A1c from continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2018;41:2275–2280
30. Roy W. Beck, Richard M. Bergenstal, Tonya D. Riddlesworth, Craig Kollman, Zhaomian Li, Adam S. Brown, Kelly L. Close. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care* Mar 2019, 42 (3) 400-405;
31. Beck, R. W., Bergenstal, R. M., Cheng, P., Kollman, C., Carlson, A. L., Johnson, M. L., & Rodbard, D. (2019). The Relationships Between Time in Range, Hyperglycemia Metrics, and HbA1c. *Journal of Diabetes Science and Technology*. <https://doi.org/10.1177/1932296818822496>

חשוב לזכור - טכנולוגיות לניטור סוכר

1. שימוש בטכנולוגיות בסוכרת משפר את האיזון, מפחית היפוגליקמיות ומשפר את איכות חיי המטופל. יש לעודד שימוש נכון בטכנולוגיות אלו.
2. הטכנולוגיה היא כלי עזר לאיזון הסוכרת ואינה תחליף להתנהלות נבונה בניהול הסוכרת.
3. ישנה חשיבות גדולה להדרכה נכונה לשימוש בטכנולוגיות גם לצוותים המטפלים וגם למטופלים עצמם.
4. בשנים האחרונות ישנה התפתחות טכנולוגית מהירה ויש להתאים את עצמנו ליכולות ולאפשרויות החדשות.

הבלב המלאכותי-הווה ועתיד

ד"ר רוני אלדור

מזו שנת ה-60 המאוחרת, כשהחל שימוש במד הסוכר הביתי¹, עיקר ההתקדמות בטיפול בסוכרת מסוג 1 נבע מחידושים טכנולוגיים בנושא איזון סוכר הדם. משאבות אינסולין, שנכנסו לשימוש בשנות ה-70, הפכו לאמצעי טיפולי נפוץ בסוכרת מסוג 1². המשאבות "החכימו" עם השנים וכיום מכילות פונקציות נוספות כגון מחשבוני בלוס 'חכם' (המחשב את מינון האינסולין שיש להזליף לפני ארוחות על סמך רמת סוכר הדם והערכת כמות הפחמימות בארוחה) ויכולת קישוריות למגוון תוכנות המנחות את הנתונים שנאגרו במשאבה בכדי לזהות את מאפייני איזון הסוכר ולשפר את תכנית הטיפול היומית³. בהמשך, בתחילת שנות ה-2000, הופיעו מדי סוכר רציפים, שבשנים האחרונות הפכו לאמינים ומדויקים יותר, פחות חודרניים ודורשים פחות התערבות מצד המטופל⁴. שילוב טכנולוגיות אלו בכדי לחוש את רמת סוכר הדם ובהתאם לכך לשנות את מינון האינסולין המוזרק בכדי ליצור מערכת היזון חוזר סגורה- בדומה לפעולת הבלב - נראה לראשונה אפשרי⁵.

מערכות לבלב מלאכותי משתמשות במערכת היזון חוזר סגורה השואבת נתונים ממד סוכר רציף, ותוך שימוש באלגוריתם מובנה מעלה או מורידה את מינון האינסולין המוזרק. מערכות אלו שונות ממערכות חצי אוטומטיות המשווקות כיום ומסוגלות להפסיק הזלפת אינסולין בזמן היפוגליקמיה או היפוגליקמיה צפויה (כגון מערכת משאבת ה-MiniMed 640G⁶). מטרת הטיפול בבלב מלאכותי היא לאפשר איזון סוכר הדוק, ללא ארועי היפו/היפרגליקמיה וללא העומס הטיפולי המוטל כרגע על כתפי המטופל (במערכות הקיימות כיום רוב ההחלטות לגבי מינון האינסולין מאושרות ומבוצעות על ידי המטופל).

הצורך

איזון סוכר הדוק בסוכרת מסוג 1 מוריד תחלואה ותמותה מסיבוכי המחלה⁷ אך מוגבל בשל ארועי היפוגליקמיה המסכנים את החולה באופן מיידי. שימוש באנאלוגים של אינסולין ומשאבות אינסולין שיפר בצורה משמעותית את בטיחות הטיפול באינסולין אך לא באופן מושלם. אופיו הבלתי צפוי לעתים של סוכר הדם והשינויים היומיים עדיין מהווים מחסום משמעותי להגעה ליעד האיזון. דרישות האינסולין משתנות בחולה מיום ליום בצורה משמעותית, ב-31% בלילה ו-22% ביום⁸. עם זאת, קיימות תנודות ברדישת האינסולין מיום ליום העוללות לנוע משליש מהמינון הממוצע ועד פי שלוש ממנו. סיבות אפשריות לתנודתיות זו כוללות שינוי בדיאטה ובהרכב המזון, שינויים בניצול סוכר הדם וברמת הפעילות הגופנית ושינויים בתנגודת לאינסולין (למשל בזמן הווסת או בזמן מחלה). למרות נסיונות "ללמוד" את דרישות האינסולין של החולה, הטיפול בסוכרת מסוג 1 כרוך פעמים רבות בצורך ב"תיקון" מינון האינסולין במצבי היפרגליקמיה או בטיפול יתר המוביל להיפוגליקמיה⁹⁻¹¹. מערכת סגורה המשנה את מינון האינסולין המוזרק בהתאם לרמת סוכר הדם תוכל להתמודד עם הוואריאביליות היומית בצריכת האינסולין בצורה טובה יותר מטיפול קובנצינאלי.

אבחנת סוכרת מסוג 1 מלווה במעמסה נפשית משמעותית ופגיעה מיידי ומחשית באיכות החיים. חולים רבים עם סוכרת מסוג 1 מביעים עניין רב במערכת לבלב אוטומטי במטרה להוריד את העומס והדרישות היומיות הכרוכות באיזון ובטיפול במחלה. במצב הנתון רבות מההחלטות אותן מקבל החולה הסוכרתי לאורך היום (מהחלטות הקשורות לתזונה ועד החלטות הקשורות לרמת הפעילות), כרוכות במחשבה ובשיקול דעת לגבי רמות סוכר הדם והטיפול התרופתי הנהוג. מערכת לבלב אוטומטי יעילה צריכה להקל על המטופל בצורה משמעותית בכדי שתנוצל בצורתה המלאה¹².

חלופות לבלב מלאכותי

קיימות מספר חלופות 'ביולוגיות' לבלב המלאכותי ובהן השתלת לבלב והשתלת איי לבלב. שיפורים משמעותיים בטכניקה הכירורגית כרוכים בשיפור בשרידות סביב השתלת לבלב. עם זאת, גם היום מדובר בפרוצדורה סבוכה. הניתוח כרוך בתמותה ובסיבוכים משמעותיים – הן קצרי טווח והן ארוכי טווח. זמינות האיברים נמוכה ולאחר הניתוח החולה זקוק לטיפול ארוך טווח בתרופות המדכאות את מערכת החיסון ומונעות דחייה¹³. השתלת איי לבלב מסוכנת פחות לחולה אך זמינות השתלים נמוכה עד יותר, הצלחתה פחותה בצורה משמעותית והטיפול עדיין כרוך בטיפול כרוני בנוגדי דחייה. מפאת מורכבות בידוד האיים והצורך בבלבכים ממספר תורמים בכל השתלה, מרכזים מעטים מבצעים פרוצדורה זו כיום ובמסגרת מחקרים קליניים בלבד. יתכן ובעתיד – בשיטות השריית התמינות, ייוצרו איי לבלב או תאים מפרישי אינסולין מתאי גזע עובריים. עם זאת טכנולוגיה זו עדיין עומדת בפני משוכות משמעותיות בטרם תגיע לשימוש קליני¹⁴.

מרכיבי הבלב המלאכותי מוצגים בתרשים מס' 1.

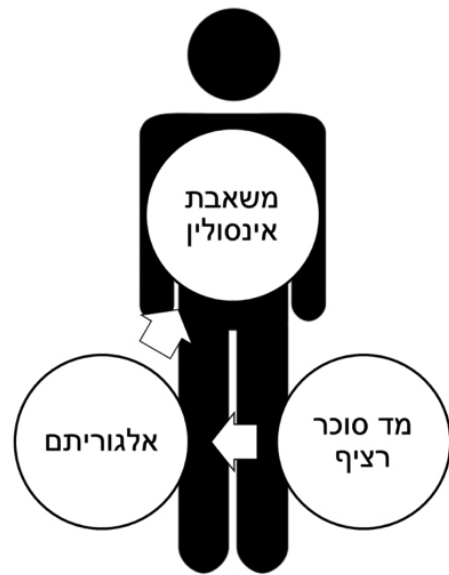
מד הסוכר הרציף

מדי הסוכר הרציפים הקיימים משתמשים בטכנולוגיה זעיר פולשנית בכדי למדוד רמות סוכר באופן כמעט רציף בנוזל הבין תאי (אינטרסטיציאלי). מערכת אלו משתמשות באלקטרודה אמפרומטרית אנזימטית, המודדת את רמת הסוכר בנוזל האינטרסטיציאלי בעזרת זיהוי שינויים בורם חשמלי הנגרמים מחימצון אנזימטי של סוכר למימן-פראוקסיד. בשיטה זו, רמת הסוכר נמדדת כל 1-5 דקות עד 14 ימים. רמת הדיוק של מדי הסוכר הרציף החדשים גבוהה (Mean absolute relative deviation נמוך מ-10%) אך חשוב לזכור שקיים עיכוב פיזיולוגי של מספר דקות בין שינויי הסוכר בדם לשינויים הנמדדים בסוכר הבין תאי⁴.

משאבת אינסולין

משאבות אינסולין כוללות מיכל אינסולין, סוללה ומנוע המחובר למערכת בקרה ממוחשבת המוסתת את קצב ההזלפה. במשאבות רבות קיים גם מחשבון בולוס. קיימות מספר משאבות בשלבי פיתוח שונים המסוגלות להשוות את הזלפת האינסולין בתגובה

תרשים 1. מבנה סכמטי של לבלב מלאכותי היברידי



למידע המתקבל ממד סוכר רציף על ארועי היפוגליקמיה^{6,3}.

אלגוריתם בקרה

במחקרי לבלב מלאכותי נטו עד כה שתי גישות עיקריות של אלגוריתם של בקרה: בקרה מונחית אלגוריתם קלאסי של הזיון חוזר פרופורציונלי-אינטגרלי-דריבטיבי ובקרה מונחת מודל המנסה לנבא את שינויי הסוכר וצרכי האינסולין בהתאם לערכים שנמדדו עד כה^{15,16}. המודל הקלאסי מתאים את מינון האינסולין בהתאם לסטיית רמת הסוכר מיעד מטרה (המרכיב הפרופורציונלי/אינטגרלי) וקצב השינוי בסוכר הדם (המרכיב הדריבטיבי). המודל המנבא כולל התייחסות לקצב ספיגת האינסולין מהמאגר התת עורי ופעילותו הממושכת על רמת סוכר הדם. מודלים חדשים יותר הנמצאים בשלבי פיתוח שונים כוללים מערכות של לימוד מכונה (Machine learning) בכדי לשפר את יכולת החיזוי של רמת סוכר הדם ומכאן לטייב את קצב הזלפת האינסולין¹⁷.

לבלב מלאכותי היברידי

מערכת לבלב סגורות היברידיה משלבות הזלפת אינסולין בזאלי במערכת סגורה עם מתן מינון פרנדיאלי (לפני ארוחות) באופן ידני¹⁸. החולה מעריך את כמות הפחמימות אותן יאכל ובעזרת פונקציית בולוס חכם מזליף אינסולין לפני ארוחות. שיטה זו מפצה על זמן הספיגה האיטי יחסית של אינסולין המוזרק באופן תת עורי לפני ארוחות¹⁹ ומנסה לחקות את התהליך הפיזיולוגי של שחרור ראשוני מהיר של אינסולין בזמן אכילה.

מחקרים קליניים

מספר מחקרים קליניים מבוקרים בדקו שימוש במערכות לבלב מלאכותי. במחקר חד לילי שכלל 56 מתנדבים במסגרת 'קייטנת סוכרת' נמצא שבהשוואה לשימוש קונבנציונלי במשאבת אינסולין, המשתמשים בבלב מלאכותי חוו פחות ארועי היפוגליקמיה לילית למרות איוון סוכר הדוק ודומה²⁰. במחקר נוסף שימוש לילי במערכת לבלב מלאכותי המורכב ממד סוכר רציף Dexcom G4 Platinum ומשאבת אינסולין של חברת טנדרס, למשך 5-6 ימים בילדים ומתבגרים בקייטנת סוכרת, לא הוביל לשיפור בזמן השהייה בערכי סוכר מטרה אך הובילה לירידה משמעותית במשך הזמן בו היו המתנדבים בהיפוגליקמיה²¹. בניסוי ראשון של מערכת לבלב מלאכותי היברידי של מינימד בשימוש רציף-יום ולילה במשך 6 ימים בקייטנת סוכרת לא נצפה שיפור במשך הזמן בערכי סוכר מטרה בהשוואה למערכת חצי אוטומטית המפסיקה הזלפת אינסולין במהלך ארועי היפוגליקמיה (Medtronic MiniMed 530G)²². במחקר רב מרכזי במסגרת מרפאית, בו טופלו 18 מתנדבים במערכת לבלב מלאכותי (שילוב של חישן דקסקום ומשאבת טנדרס) במשך 40 שעות נצפתה ירידה הן בסיכון והן בתדירות ארועי היפוגליקמיה. עם זאת הטיפול במערכת ההיברידיה היה כרוך בממוצע סוכר גבוה ב-9מג% בהשוואה לטיפול קונבנציונלי במשאבה ומד סוכר רציף²³.

בעקבות הצלחתם היחסית של מחקרים קצרים אלו, בוצעו מחקרים ממושכים יותר בחולים שהשתמשו במערכת הבלב המלאכותי בביתם במהלך חיי שגרה.

- במחקר ב-24 משתתפים שבוצע תוך שימוש במשאבות Medtronic paradigm Veo ומדי סוכר Medtronic Enlite בהובלת יחידת הסוכרת במרכז שניידר לרפואת ילדים בפתח תקוה, נמצא שימוש במערכת לבלב מלאכותי למשך 6 שבועות בשעות הלילה הוביל לירידה בזמן בו שהו החולים בהיפוגליקמיה לילית, עלייה בזמן שהייה בערכי סוכר מטרה, ירידה של 50% בזמן שהייה בערכי סוכר מעל 240מג/דל' וירידה במינון האינסולין²⁴.

- במחקר שכלל 17 חולים מבוגרים נמצא ששימוש בן 8 ימים (יום באשפוז ו-7 ימים בבית) במערכת לבלב מלאכותי היברידי (החולה מחליט על מתן בולוס אינסולין לפני ארוחות על סמך חישוב פחמימות ותוך שימוש במחשבון בולוס) הוביל לשיפור משמעותי בזמן השהייה בערכי סוכר מטרה הן ביום והן בלילה וירידה בממוצע הסוכר ללא עלייה בהיפוגליקמיה בהשוואה למשאבת אינסולין ומד סוכר רציף²⁵.

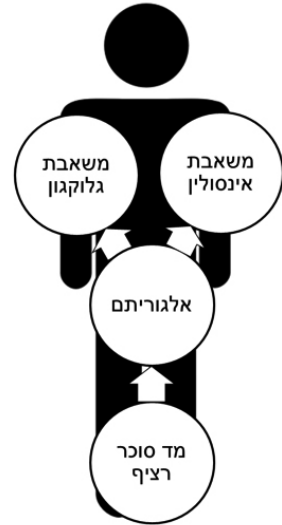
- מחקר במערכת לבלב מלאכותי בשימוש לילי בלבד למשך חודשיים הדגים שיפור של 8.6% במשך הזמן בערכי סוכר מטרה וירידה במשך הזמן בהיפוגליקמיה. בנוסף רמת ההמוגלובין המסוכרת (A1c) ירדה בצורה משמעותית²⁶.

- מחקר במערכת לבלב מלאכותי היברידי לאורך כל שעות היממה למשך 3 חודשים כלל 33 חולים מבוגרים. השימוש בבלב המלאכותי היה כרוך בשיפור משמעותי של 11% בשהייה בערכי סוכר מטרה וירידה משמעותית של 0.3% בהמוגלובין מסוכרת. השטח מתחת לעקומת הסוכר בערכים נמוכים מ-63מג/דל' (מדד לעומס ההיפוגליקמי) ירד ב-39%. השיפור באיוון הסוכר הושג ללא עלייה במינון האינסולין היומי (נצפתה עלייה במינון האינסולין הבזאלי וירידה במינון האינסולין שניתן לפני ארוחות)²⁷. במקביל למחקרים אלו נצפה במחקרים שונים שיפור משמעותי במדדי איכות חיים, עם ירידה בפחד מהיפוגליקמיה²⁸.

- מחקר רב מרכזי, בינלאומי, שכלל שימוש במערכת לבלב מלאכותי היברידי (משאבת 640G, מד סוכר Enlite-3 ואלגוריתם מוכון מודל מנבא שהוטמע כאפליקציה בטלפון חכם מסוג Galaxy S4) למשך 3 חודשים בבני 6 ומעלה²⁹. המחקר כלל 46 משתתפים בקבוצת ההתערבות ו-40 בקבוצת הביקורת. אחוז הזמן ביעד הסוכר (בין 70-180מג%) היה גבוה בצורה משמעותית לעומת קבוצת הביקורת (65% לעומת 54%) וה-A1c ירד ל-7.4 (לעומת ירידה מ-8.2% ל-7.7 בביקורת). הזמן בערכים מתחת ל-70מג% ומעל 180מג% היה קצר יותר משמעותית בקבוצת הטיפול.

מחקרים קטנים נוספים בוצעו במטופלים מאושפזים, ילדים צעירים ובנשים בהריון³⁰⁻³².

לבלב מלאכותי ביי-הורמונלי - הבלבל ה"ביוני" (תרשים 2)



בכדי להפחית עד יותר את הסיכון להיפוגליקמיה, מערכת לבלב "ביוני" משלבת משאבת אינסולין עם משאבת גלוקגון. בזמן (או בכדי למנוע) היפוגליקמיה, בנוסף להשהיית הזלפת האינסולין, מזריקה מערכת זו גלוקגון המעלה במהירות את רמת סוכר הדם בדומה לתגובה הפיזיולוגית להיפוגליקמיה³³. שילוב הורמונים זה מאפשר לטפל באינסולין בצורה "אגרסיבית" יותר ולמנוע ארועי היפוגליקמיה. המערכות הבי-הורמונליות עדיין בפיתוח קליני- טרם אושר לשימוש תכשיר גלוקגון ארוך פעולה ולכן בשלב זה, במחקרים קליניים, החולים צריכים להחליף את הגלוקגון כל 24 שעות. בנוסף, אין עדיין מידע לגבי בטיחות השימוש בגלוקגון לאורך זמן והשפעתו בשימוש כרוני. מערכת ביי-הורמונלית נוסתה במשך 5 ימים בכ-20 מבוגרים שבצעו פעילות גמרתית במהלך היום אך שהו במלון תחת השגחה בלילה. רמת סוכר הדם הממוצע ירדה במהלך הטיפול בצורה משמעותית והזמן בו שהו החולים בערכי סוכר מטרה עלה בצורה משמעותית בהשוואה לטיפול קונבנציונלי. בנוסף הייתה ירידה משמעותית בזמן בו שהו החולים בהיפוגליקמיה. המערכת סיפקה בממוצע 0.8 מג' גלוקגון ביממה³⁴. מחקר נוסף בו נבדקה מערכת דומה בילדים בני 6-11 במשך 5 ימים בקיטנת סוכרת הראה גם כן ירידה משמעותית בסוכר הממוצע בדם וירידה בזמן בו שהו בהיפוגליקמיה. המערכת הבי-הורמונלית הורידה אך לא מנעה את הצורך באכילת פחמימות בכדי למנוע או לטפל

בארועי היפוגליקמיה³⁵. המערכת נוסתה כלבלב מלאכותי מלא (ללא ספירת פחמימות לפני ארוחות) גם במסגרת ביתית וללא הגבלת פעילות/אוכל למשך 11 ימים ב-43 מטופלים במחקר CROSSOVER. ממוצע הסוכר בשימוש במשאבה ביי-הורמונלית היה משמעותית נמוך יותר (140 מג' % לעומת 162 מג' % בביקורת) -1% הזמן בערכים נמוכים מ-70 מג' % לליטר היה 0.6% לעומת 1.9% בביקורת. בזמן השימוש במערכת הבי-הורמונלית מטופלים חוו יותר בחילה לעומת הביקורת³⁶.

קיימות בפיתוח קליני בשלבים שונים מערכות ביי-הורמונליות נוספות במטרה לשפר את איזון סוכר הדם. גישה נוספת היא גישה הבאה לרכא את ההיפרגליקוגנמיה היחסית הקיימת בחולי סוכרת לאחר ארוחות, בעזרת הורמונים שונים כגון פרמלינטייד 1-GLP ובשילוב עם מערכות לבלב מלאכותי³⁷.

LOOP, MIAO-MIAO ונוד

במקביל לפיתוח בחברות התרופות, קיימות מספר יוזמות של מטופלים שחברו יחדיו ופתחו מערכות לבלב מלאכותי היברידי (בדומה למערכת של MEDTRONIC). מערכות אלו מנצלות משאבות אינסולין אליהן פרצו המטופלים בכדי לשלוט בהן במגוון טכנולוגיות (כולל גלי רדיו ו-BLUETOOTH). בין האפשרויות הקיימות, מערכת LOOP היא הנפוצה ופועלת בצורה דומה מאד למערכת ה-670G של מדטרניק, תוך שילוב בין משאבת MEDTRONIC PARADIGM X22 /X23 מדגמים שונים לסנסור של דקסקום ומתאם הנקרא RileyLink³⁸. מפתחי LOOP נמצאים בשלבים מתקדמים של חיבור משאבות נוספות ובהן ה-Omnipod הפופולרית בקרב מטופלים, ומד סוכר ה-LIBRE. מערכות אלו אינן מאושרות על ידי אף רשות תרופות בעולם וקיים סיכון אבטחת מידע פוטנציאלי בשימוש בהן. בנוסף, לאחרונה נכנס לפיתוח האלגוריתם של ה-LOOP בעזרת פלטפורמת Tidepool - חברה אמריקאית שלא למטרות רווח, בכדי לקבל עברו אישור של ה-FDA. פיתוח נוסף של מטופלים הם מכשירים ההופכים את מד הסוכר FREESTYLE LIBRE למד סוכר רציף לכל דבר בעזרת חיבור תוסף הממיר את התדר בו משדר ה-LIBRE לתדר BLUETOOTH. מכשירים כגון MIAOMIAO ומכשיר ה-BLUECON משווקים דרך האינטרנט למטופלים ברחבי העולם. את המידע הנאגר ממדי הסוכר ניתן להעלות לענן בעזרת תוכנות אינטרנטיות כגון NIGHTSCOUT, המאפשרות בקרה מרחוק של רמות הסוכר³⁹⁻⁴².

טבלה 1. צפי השקה ותחילת שימוש במערכות לבלב מלאכותי (לקוח ממקור 42)

שם החברה/גורם אחראי	מוצר	צפי הפיכה למסחרי
פיתוח במסגרת מסחרית		
Bigfoot biomedical	מערכת לבלב מלאכותי היברידי לשימוש לאורך כל שעות היממה. גוף משאבת המכונה Autonomy משולב עם מד סוכר LIBRE ואלגוריתם ייחודי	מחקר קליני מתוכנן להתחיל בקרוב בארה"ב
Inreda Diabetic	לבלב מלאכותי מלא במערכת בי-הורמונלית. שימוש לאורך כל שעות היממה	מחקר לקבלת תקן CE אירופאי החל בתחילת 2016. זמן השקה לא ידוע
Medtronic	מערכת לבלב מלאכותי היברידי מסוג MiniMed 670G לשימוש לאורך כל שעות היממה	הושקה בארה"ב באפריל 2017 הושקה בישראל ב-2019
Roche	יצרה ב-2017 שותפות עם חברת Senseonics המייצרת מד סוכר רציף מושתל וחברת TypeZero העוסקת באלגוריתמים למתן אינסולין.	?
Insulet	מערכת Omnipod Horizon בשילוב עם סנסור של DEXCOM	?
Diabeloop	מערכת DBLG1 המשלבת אלגוריתם המבוסס על למידת מכונה ופרמטרים פיזיולוגיים	?
Tandem Tandem	מערכת t:slim X2 Insulin Pump לבלב מלאכותי חצי אוטומטי- הפסקת הזלפת אינסולין במצבי היפוגליקמיה. בשילוב עם סנסור DEXCOM G6	הושק בארה"ב ב-2019
	מערכת לבלב מלאכותי היברידי- Control-IQ System עם סנסור DEXCOM G6 וחברת ROCHE	השקה צפויה במחצית השנייה של 2019

פיתוח במסגרת אקדמית/ שלא למטרות רווח		
אוניברסיטת בוסטון	מערכת לבלב מלאכותי היברידי The Beta Bionics Gen3 iLet , בי-הורמונלית תוך שימוש במד סוכר מסוג Dexcom או Senseonics	?
אוניברסיטת קיימברידג'	מערכת לבלב אוטומטי היברידי. מד סוכר ומשאבת אינסולין של חברת Medtronic . אלגוריתם על טלפון חכם	?
LOOP	שילוב בין משאבת MEDTRONIC VEO מדגמים ישנים לסנסור של דקסקום בעזרת מכשיר הנקרא Rileylink . מפתחי LOOP נמצאים בשלבים מתקדמים של חיבור משאבת omnipod ומד סוכר LIBRE (גרסת ביטא שוחררה לאחרונה). האלגוריתם נמצא בפיתוח בשיתוף עם TIDEPOOL בכדי להכשירו ב- FDA	זמין לקנייה/הורדה מספר שנים

סיכום

התוצאות החיוביות שפורסמו עד כה ביחד עם גישה רגולטורית אוהדת ותמיכה כלכלית משמעותית ממערכות בריאות ואיגודים שונים ברחבי העולם מובילות לכך שחברות רבות עוסקות בפיתוח מואץ של מערכות בלבב מלאכותי (טבלה 1). ב-2016.9.28 אישרה רשות התרופות האמריקאית (ה-FDA) את מערכת הלבלב האוטומטי ההיברידי הראשונה לשימוש ביתי. ה-G670 של חברת Minimed אושר בעקבות מחקרים חיוביים שהראו בטיחות במניעת היפוגליקמיה ויעילות בהורדת סוכר הדם בטיפול ביתי עד 3 חודשים⁴². בעקבות הגעתן לשוק של המערכות האוטומטיות הראשונות, הערך הכלכלי שבשימוש במערכות אלו יבזו ויהווה את הבסיס לתמיכה תקציבית בשימוש במערכות אלו במסגרת תכנית בריאות לאומית. התקדמות טכנולוגיות בתחום חישת רמת הסוכר (כולל משך שימוש ארוך יותר, חיישנים קטנים יותר או מושתלים והעדר צורך בקליברציה), אלגוריתמים משופרים תוך שימוש בבנייה מלאכותית ופיתוח משאבות משוברות ותכשירי אינסולין תת עוריים בעלי פרופיל ספיגה מהיר ומדויק יותר מאלו הקיימים היום, ישפרו בצורה משמעותית את יעילות ודייק הלבלב המלאכותי. קרב ובא היום בו חולי סוכרת מסוג 1 יוכלו להתחבר ללבלב המלאכותי ההיברידי הראשון, לשפר את איוון הסוכר, להוריד את הסיכון לארועים היפוגליקמים ואולי סוף סוף לישון בשקט.

ד"ר רוני אלדור, מנהל היחידה לסוכרת, המכון לאנדוקרינולוגיה, מטבוליזם ולחץ דם, המרכז הרפואי תל-אביב

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. Clarke, S.F. and J.R. Foster, A history of blood glucose meters and their role in self-monitoring of diabetes mellitus. *Br J Biomed Sci*, 2012. 69(2): p. 83-93.
2. Pickup, J.C., et al., Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia. *Br Med J*, 1978. 1(6107): p. 204-7.
3. Pickup, J.C., Management of diabetes mellitus: is the pump mightier than the pen? *Nat Rev Endocrinol*, 2012. 8(7): p. 425-33.
4. Rodbard, D., Continuous Glucose Monitoring: A Review of Successes, Challenges, and Opportunities. *Diabetes Technol Ther*, 2016. 18 Suppl 2: p. S23-213.
5. Thabit, H. and R. Hovorka, Coming of age: the artificial pancreas for type 1 diabetes. *Diabetologia*, 2016. 59(9): p. 1795-805.
6. Zhong, A., et al., Effectiveness of Automated Insulin Management Features of the MiniMed(R) 640G Sensor-Augmented Insulin Pump. *Diabetes Technol Ther*, 2016. 18(10): p. 657-663.
7. Nathan, D.M., et al., Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2005. 353(25): p. 2643-53.
8. Ruan, Y., et al., Variability of Insulin Requirements Over 12 Weeks of Closed-Loop Insulin Delivery in Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 2016. 39(5): p. 830-2.
9. Bally, L., et al., Metabolic and hormonal response to intermittent high-intensity and continuous moderate intensity exercise in individuals with type 1 diabetes: a randomised crossover study. *Diabetologia*, 2016. 59(4): p. 776-84.
10. Bell, K.J., et al., Impact of fat, protein, and glycemic index on postprandial glucose control in type 1 diabetes: implications for intensive diabetes management in the continuous glucose monitoring era. *Diabetes Care*, 2015. 38(6): p. 1008-15.
11. Brown, S.A., et al., Fluctuations of Hyperglycemia and Insulin Sensitivity Are Linked to Menstrual Cycle Phases in Women With T1D. *J Diabetes Sci Technol*, 2015. 9(6): p. 1192-9.
12. Barnard, K.D., et al., Future artificial pancreas technology for type 1 diabetes: what do users want? *Diabetes Technol Ther*, 2015. 17(5): p. 311-5.
13. Gruessner, R.W. and A.C. Gruessner, The current state of pancreas transplantation. *Nat Rev Endocrinol*, 2013. 9(9): p. 555-62.
14. Bruni, A., et al., Islet cell transplantation for the treatment of type 1 diabetes: recent advances and future challenges. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2014. 7: p. 211-23.
15. Hovorka, R., et al., Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiol Meas*, 2004. 25(4): p. 905-20.
16. Steil, G.M., et al., Feasibility of automating insulin delivery for the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes*, 2006. 55(12): p. 3344-50.
17. Georga, E.I., et al., Online prediction of glucose concentration in type 1 diabetes using extreme learning machines. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2015. 2015: p. 3262-5.
18. Weinzimer, S.A., et al., Fully automated closed-loop insulin delivery versus semiautomated hybrid control in pediatric patients with type 1 diabetes using an artificial pancreas. *Diabetes Care*, 2008. 31(5): p. 934-9.
19. Haidar, A., et al., Pharmacokinetics of insulin aspart in pump-treated subjects with type 1 diabetes: reproducibility and effect of age, weight, and duration of diabetes. *Diabetes Care*, 2013. 36(10): p. e173-4.
20. Phillip, M., et al., Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *N Engl J Med*, 2013. 368(9): p. 824-33.
21. Ly, T.T., et al., Overnight glucose control with an automated, unified safety system in children and adolescents with type 1 diabetes at diabetes camp. *Diabetes Care*, 2014. 37(8): p. 2310-6.

22. Ly, T.T., et al., Day and Night Closed-Loop Control Using the Integrated Medtronic Hybrid Closed-Loop System in Type 1 Diabetes at Diabetes Camp. *Diabetes Care*, 2015. 38(7): p. 1205-11.
23. Kovatchev, B.P., et al., Safety of outpatient closed-loop control: first randomized crossover trials of a wearable artificial pancreas. *Diabetes Care*, 2014. 37(7): p. 1789-96.
24. Nimri, R., et al., MD-Logic overnight control for 6 weeks of home use in patients with type 1 diabetes: randomized crossover trial. *Diabetes Care*, 2014. 37(11): p. 3025-32.
25. Leelarathna, L., et al., Day and night home closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes: three-center randomized crossover study. *Diabetes Care*, 2014. 37(7): p. 1931-7.
26. Kropff, J., et al., 2 month evening and night closed-loop glucose control in patients with type 1 diabetes under free-living conditions: a randomised crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015. 3(12): p. 939-47.
27. Thabit, H., et al., Home Use of an Artificial Beta Cell in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*, 2015. 373(22): p. 2129-40.
28. Ziegler, C., et al., Reduced Worries of Hypoglycaemia, High Satisfaction, and Increased Perceived Ease of Use after Experiencing Four Nights of MD-Logic Artificial Pancreas at Home (DREAM4). *J Diabetes Res*, 2015. 2015: p. 590308.
29. Tauschmann, M., et al., Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet*, 2018. 392(10155): p. 1321-1329.
30. Tauschmann, M., et al., Home Use of Day-and-Night Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery in Very Young Children: A Multi-center, 3-Week, Randomized Trial. *Diabetes Care*, 2019. 42(4): p. 594-600.
31. Boughton, C.K., et al., Fully closed-loop insulin delivery in inpatients receiving nutritional support: a two-centre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019. 7(5): p. 368-377.
32. Stewart, Z.A., et al., Day-and-Night Closed-Loop Insulin Delivery in a Broad Population of Pregnant Women With Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Crossover Trial. *Diabetes Care*, 2018. 41(7): p. 1391-1399.
33. Bakhtiani, P.A., et al., A review of artificial pancreas technologies with an emphasis on bi-hormonal therapy. *Diabetes Obes Metab*, 2013. 15(12): p. 1065-70.
34. Russell, S.J., et al., Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2014. 371(4): p. 313-25.
35. Russell, S.J., et al., Day and night glycaemic control with a bionic pancreas versus conventional insulin pump therapy in preadolescent children with type 1 diabetes: a randomised crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016. 4(3): p. 233-43.
36. El-Khatib, F.H., et al., Home use of a bi-hormonal bionic pancreas versus insulin pump therapy in adults with type 1 diabetes: a multicentre randomised crossover trial. *Lancet*, 2017. 389(10067): p. 369-380.
37. Renukuntla, V.S., et al., Role of glucagon-like peptide-1 analogue versus amylin as an adjuvant therapy in type 1 diabetes in a closed loop setting with ePID algorithm. *J Diabetes Sci Technol*, 2014. 8(5): p. 1011-7.
38. <https://loopkit.github.io/loopdocs/>.
39. <https://miaomiao.cool/>.
40. <https://www.ambrosiasys.com/>.
41. <http://www.nightscout.info/>.
42. Kropff, J. and J.H. DeVries, Continuous Glucose Monitoring, Future Products, and Update on Worldwide Artificial Pancreas Projects. *Diabetes Technol Ther*, 2016. 18 Suppl 2: p. S253-63.

חשוב לזכור - הלב לב המלאכותי - הווה ועתיד

1. הלב לב המלאכותי הינו מערכת סגורה למתן אינסולין המורכב ממד סוכר רציף המזין מידע לאלגוריתם טיפולי, שמורה למשאבת אינסולין לשנות את קצב הזלפת האינסולין.
2. הלב לב המלאכותי עונה על הצורך הקליני בשיפור איזון הסוכר תוך הקטנת הסיכון להיפוגליקמיה והנטל הרב המוטל על כתפי המטופל הסובל מסוכרת מסוג 1.
3. דרישות האינסולין בסוכרת מסוג 1 משתנות לאורך היום ובין יום ליום ולעתים מגיעות עד פי שלושה או שליש מהממוצע היומי.
4. לב לב מלאכותי "ביוני" כולל משאבת אינסולין ומשאבת גלוקגון. מטרת שילוב הורמונים אלו היא להפחית עד יותר את הסיכון להיפוגליקמיה.
5. לאחרונה אישר ה-FDA לראשונה את תחילת שווקה של מערכת לב לב מלאכותי היברידי - מכשיר ה-670G Minimed.

רפואה דיגיטלית בסוכרת

ד"ר אביבית כהן, פרופ' איתמר רז, פרופ' מרדכי שני

בעשורים האחרונים נצפית עלייה עצומה בהיקף תעשיית ההיי-טק אשר שינתה באופן מהותי את פני האנשות. מערכת המחשוב התפתחו ממחשבי ענק הממלאים חדרים שלמים ומיועדים לשימוש ממשלתי/צבאי בלבד למחשבי כף יד וטלפונים חכמים אשר הינם נחלת הכלל והשימוש בהם הולך וגובר בכל מדינות העולם. יישומי המחשב האינטרנט השפיעו כמעט על כל היבט בחיי האדם המודרני, החל משירותי קניות, בנקאות, תרבות ופנאי וכלה בהגדרה מחדש של אמצעי תקשורת בין-אישית, תוך השפעות פוליטיות, חברתיות וכלכליות מרחיקות לכת.

גם מערכת הבריאות משנה את פניה, במידה רבה בשל העלייה בשימוש בטכנולוגיות הדיגיטליות. מערכת המחשוב והתקשורת הקיימות היום בכל מרפאה פרטית או ציבורית משנות את האופן בו אנחנו מייצרים, מאחסנים ושולפים מידע וכן מספקים כלים אבחנתיים וטיפוליים חדשניים.

בסקירה זו נתמקד בהיבטים של רפואה דיגיטלית אשר משפיעים על ניהול מחלת הסוכרת. קיימים מספר היבטים מתפתחים של הרפואה הדיגיטלית הרלוונטיים, בין היתר, לתחום הסוכרת:

- **Big Data** - יכולת לאחסן כמות גדולה של מידע רפואי אשר מגיע ממקורות שונים כולל תיקים רפואיים ממוחשבים, בדיקות מעבדה ובדיקות אבחנתיות שונות.
- **יכולת לקלוט, לאחסן ולעבד כמויות גדולות של מידע מהמטופל** - משאבות אינסולין, גלוקומטרים, סנסורים שונים המנטרים פעילות גופנית, טמפרטורה, שינה וכיו"ב וכן מידע המוזן דינית ע"י המטופל כגון הרגלי אכילה, פעילות גופנית או מצבי רוח.
- **mHealth** - שימוש בתקשורת Mobile עם המטופל לקידום יעדי בריאות תוך מתן כלים לניהול עצמי של המחלה.
- **מערכות תומכות החלטה** - אלגוריתמים ממוחשבים המיועדים לרופא או למטופל כדי לסייע בעיבוד אינסוף המידע הנאגר משלושת המקורות הנ"ל.

Big Data

מזה למעלה משני עשורים נעשה מעבר הדרגתי בארץ ובעולם לרשומה הרפואית הממוחשבת. מעבר זה יצר שינוי דרמטי באיכות הרפואה בכמה היבטים. ראשית, הדבר מאפשר אחסון של כמות אינסופית של נתונים באופן הניתן לשחזור ולשליפה בקלות יחסית. איסוף נתוני הבדיקות באופן ממוחשב מאפשר גם הצגה של הנתונים באופן קריא וברור כגון מגמות בבדיקות דם, במשקל ובכוחה, בהיענות לטיפול תרופתי ועוד. בנוסף, הרשומה הרפואית הממוחשבת יכולה להצליב בדיקות ממקורות שונים כך שבתיקו הרפואי של המטופל קיימים לא רק הדיווח הרפואי אלא גם תוצאות בדיקות הדם, בבדיקות ההדמיה, רכישת תרופות ועוד. מידת הסינכרוניזציה של הנתונים בין המקורות השונים - בתי חולים, קופות חולים, מכוני הדמיה וכיו"ב עדיין אינה מושלמת ומשתנה ממדינה למדינה, אך מדי שנה חלה יותר התקדמות בדרך ליצירת רשומה רפואית ממוחשבת אחידה¹⁻⁵.

קיימים מספר מגבלות וכמה מכשולים בדרך ליצירת רשומה רפואית ממוחשבת אחידה כגון היבטים של סודיות רפואית, חשש מהשתרבות אבחנות מוטעות לתיק אשר קשה מאוחר יותר להוציאן וכן צורך בסינכרוניזציה של מידע ממקורות שונים.

הבעלות על המידע הינה אחת הדילמות בנושא. איסוף מידע רפואי יכול ללמד את שירותי הבריאות על מגמות תחלואה,

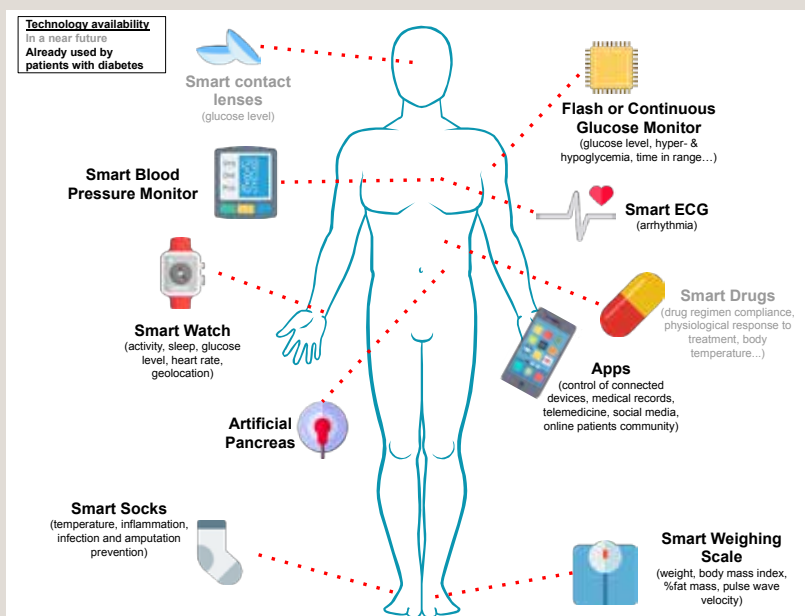
אך הינו גם בעל ערך רב לחברות התרופות, אשר יכולות לאתר יתרונות וחסרונות של הטיפולים התרופתיים השונים אשר לא אותרו בשלבי המחקר הקליני וכמו כן הינו בעל ערך לחברות הביטוח, בשל יכולתו לחזות מדוי בריאות וחולי. לדוגמא, ניתוח אורכי של נתונים של אנשי צבא קבע אפשר פיתוח מודלים החווים התפתחות סוכרת באוכלוסייה. נקודה נוספת מעניינת, אשר התאפשרה הודות למעבר לרשומה רפואית ממוחשבת, הינה פתיחת הרשומה הממוחשבת לנגישות המטופל. כיום, המטופלים חשופים לחלק מהתיק הרפואי שלהם, יכולים לראות לבד את בדיקות הדם וההדמיה שלהם ולמצוא להם ביאור באינטרנט, או באתרים מטעם שירותי הבריאות עצמם. באופן זה, הביקור הרפואי הינו ממוקד יותר ורבים הם המטופלים אשר מגיעים לרופא לאחר שעיינו בתוצאות בדיקות הדם עם שאלות ממוקדות. מטרת בניית הרשומה הרפואית הממוחשבת הינה איסוף נתונים, ניתוח הנתונים ובסופו של דבר שיפור תוצאים קליניים. על סמך הרשומה הקלינית ניתן לבנות אלגוריתמים תומכי החלטה אשר יתזכרו את הצוות הרפואי והמטופל לביצוע מטלות בריאות כגון ניטור לחץ דם, בדיקת HbA1c, בדיקת LDL ועוד. בכמה מחקרים נצפה כי אכן השימוש ברשומה הרפואית הממוחשבת שיפר את תדירות הביצוע של בדיקות אלו²¹. עם זאת, אין די בתזכורות, אלא, יש צורך ללוות את המלצות המחשב בביצוע של הצוותים הרפואיים בכדי להגיע לשיפור התוצאים הקליניים.

היבט נוסף של Big Data אשר הולך ומתחזק בשנים האחרונות הינו איסוף נתונים מהמטופל אשר התאפשר הודות להתחזקותן של טכנולוגיות ה-CGM-continuous glucose monitoring כמו גם ה-FGM-Flash Glucose Monitoring, כאשר השניה פשוטה יותר לתפעול, זולה יותר ואינה דורשת כויל.

בעקבות זאת, ניתן היום לאסוף נתונים מרובים ומדויקים יותר מהמטופל, וניתן כבר להתייחס לאיזון סוכרת לא רק עפ"י מדדים שמרניים של גלוקוז ו-HbA1c אלא גם תוך התייחסות למדדים חשובים כגון שונות גליקמית, זמן ביעד, זמן בהיפוגליקמיה ועוד².

בשנים האחרונות אנו עדים לריבוי משמעותי בטכנולוגיות ואביזרים חדשים אשר אוספים מידע בזמן אמת ומשדרים אותו

1. תמונה



ל"ענן". מעבר להתפתחויות בתחום ניטור סוכר, קיימים גם מכשירים חכמים לניטור משקל, לחץ דם, פעילות גופנית ושינה. גם בתחום מניעת כיבים בכף רגל סוכרתית פותחו גרביים "חכמות" או שטיח אמבטיה "חכם" אשר מנטרים טמפרטורה, לחץ ומידת פעילות בכדי להתריע מבעוד מועד על סכנה להתפתחות כיב (תמונה 1). שלל נתונים אלו מצורפים יחד ל"ענן" ליצור תמונה הוליסטית של מצב המטופל בכל רגע נתון.

בעוד המערכת הרפואית "איטית" במידת מה ביכולתה לקלוט ולעבד נתונים אלו, אוכלוסיית המטופלים כבר נכנסה לתחום באופן משמעותי. קיימות מערכות "ענן" שיתופיות לאיסוף נתונים לצורך יצירת "בלב מלאכותי" כפרויקט שיתופי כגון ה-Open artificial pancreas system program⁸. פרויקטים נוספים כגון Tidepool אוספים נתונים המזונים ע"י מטופלים כולל ניטור סוכר, נתוני משאבה כמו גם נתונים נוספים אשר המטופלים מזינים באופן ידני⁹. מטרתם של פרויקטים כגון אלו היא לקדם את המחקר בתחום ולאפשר לכל חוקר בתחום Artificial intelligence נגישות למידע⁷. מערכות אלו גם מאפשרות למטופלים לנטר את מצבם ולשתף גורמים נוספים כגון חוקרים, בני משפחה או חולים אחרים בנתונים שלהם במטרה ליצירת מסד נתונים גדול, או במטרה לקבל תמיכה וסיוע מקבוצה חברתית הסובלת ממחלה דומה. קיימים היום e-cohorts אשר עוקבים אחרי אוכלוסיות גדולות בעזרת שאלונים, ומידע אשר נאסף באופן פסיבי מרשומות רפואיות ו-Connected devices. מסדי נתונים אלו יסייעו ביצירת קהילות מחקר חדשות והבנה ממוקדת יותר של הצרכים של אוכלוסיית החולים².

Telemedicine and mHealth

Telemedicine - מוגדרת כהעברה של מידע רפואי מאתר אחד לשני באמצעות תקשורת דיגיטלית, במטרה לשפר את בריאות המטופל. שירות זה נועד בתחילה לשפר את נגישות הטיפול הרפואי לאנשים אשר אינם יכולים להגיע למרפאה, כגון אלה המתגוררים ביישובים מרוחקים, נמצאים בצבא או בבתי סוהר. בשנים האחרונות, עם התפתחות טכנולוגיות ה-Mobile השונות, עברה ה-Telemedicine רובה לפרומט של Mobile Health כלומר, שימוש בטלפונים חכמים, מחשבים ניידים, סנסורים Wearables שונים ועוד, לצורך תקשורת עם המטופל בעזרת מסרונים, מיילים, אפליקציות ועוד. שירות ה-Telemedicine נמצא כיום כבעל פוטנציאל להורדת עלויות הבריאות, לשיפור איכות הטיפול ולא רק לשיפור הנגישות לטיפול¹⁰.

הטלפונים החכמים ומחשבי כף היד נמצאים בשימוש חלקים נרחבים באוכלוסייה - בעיקר בקרב בני 50 ומטה. התחזית היא כי עד שנת 2020, לכ-90% מאוכלוסיית העולם יהיה טלפון חכם¹⁰. מכשירים אלה נמצאים בהישג יד במשך מרבית שעות היממה אצל חלק ניכר מהאנשים ומשמשים לניהול היבטים מרובים של חיי היומיום כולל קניות, שירותי בנקאות, קריאת מיילים, גלישה בקבוצות חברתיות, משחקים וניהול תרבות פנאי. כבר לפני שנים זוהה הטלפון החכם כפלטפורמה אידיאלית לחינוך, לבריאות והעצמת המטופל וקיימות כיום למעלה מ-20,000 אפליקציות שונות בתחום הבריאות¹¹.

סוכרת הינה מחלה אשר מלווה את המטופל בכל שעות היממה וניהול טוב של מחלת הסוכרת מחייב את המטופל למשמעת עצמית בנוגע להיבטים רבים של חיי היומיום כולל תזונה, פעילות גופנית, מדידות סוכר ונטילת תרופות או אינסולין במועדים קבועים.

אלפי אפליקציות פותחו לצורך שיפור האיוון של חולי הסוכרת, אשר מתייחסות להיבטים שונים של ניהול המחלה¹¹⁻¹⁴:

- **מידע רפואי** אודות מחלת הסוכרת כולל טיפים יומיים, מידע אינטראקטיבי רלוונטי לפי בחירת המטופל ועוד.
- **תזונה נכונה** - אפליקציות רבות מאפשרות ספירת קלוריות, זיהוי מרכיבי המזון, ספירת פחמימות וסימון של מזונות מועדפים.
- **ירידה במשקל** - תוכנות אלו מסייעות בירידה במשקל תוך שימוש בתמריצים שונים כגון תזכורות לשתיית מים, ניהול רישום כל המזונות הנאכלים או תמיכה קבוצתית להשגה משותפת של יעדים.
- **עידוד פעילות גופנית** - אפליקציות אלו מתעדות באופן פסיבי או אקטיבי, ע"י ספירת צעדים לדוגמה, את היקף הפעילות הגופנית המתבצעת ומעודדות ביצוע פעילות גופנית נוספת תוך הגעה ליעדים מוגדרים מראש.
- **שיפור הענות לטיפול תרופתי** - אפליקציות אשר מתזכרות זמני נטילת תרופות או אינסולין. אפליקציות מתחכמות יותר נעזרות בעט אינסולין חכם הרושם מינונים אשר נלקחו או קופסת תרופות חכמה אשר מתעדת נטילה של טיפול תרופתי.

- **אחסון מידע** – רישום מדידות סוכר, מינוני אינסולין וכן זמני ומרכיבי ארוחות ופעילות גופנית.
- **העצמת המטופל** – שימוש בכלים מוטיבציוניים מותאמים אישית.

אפליקציות אלו יכולות לקשר בין המטופל והצוות המטפל ולהוציא לפועל את ההמלצות הרפואיות במס' אופנים:

1. תקשורת פסיבית של מתן אינפורמציה זמינה למטופל כגון תכולת פחמימות במזונות.
2. איסוף מידע מגלוקומטרים, סנסורים, מידע מוזן ידנית וכו', ניתוח המידע והצגתו כדו"ח מסודר. הנתונים נשמרים בענן והמטופל יכול לבחור לשלוח את הדו"ח לרופא המטפל. התקשורת יכולה להיות חד כוונית או אינטראקטיבית ובתדירות משתנות. באופן זה, עדיין, הרופא או הצוות המטפל הינם המחליטים והמבצעים של ההמלצות הטיפוליות.
3. שימוש באלגוריתמים תומכי החלטה אשר יסייעו למטופל ad-hoc בקבלת החלטות רפואיות על סמך המידע אשר נקלט ע"י האפליקציה כגון לגבי מינוני אינסולין. באופן זה האפליקציה מחליטה, והמטופל/הצוות המטפל מבצע.

4. ישנה התקדמות משמעותית לכיוון אפליקציות אשר מקבלות אינפורמציה, מחליטות ומבצעות בהתאם לאלגוריתמים מובנים. לדוג' – הלב לב המלאכותי הנמצא בשלבי פיתוח מתקדמים, אשר מקבל נתונים לגבי ערכי סוכר, מחליט כיצד לשנות את מינוני האינסולין ואף מבצע זאת.

מספר האפליקציות הקיים בשוק הינו, כאמור, עצום, אולם רק מעטות מהן נבדקו במחקרים מבוקרים ועוד פחות קיבלו אישור של ה-FDA או של רשות התרופות האירופאית¹⁴.

יעילות ה-Telemedicine בהורדת רמות ה-HbA1c נבדקה במחקרים רבים. מטא-אנליזה אשר בחנה את היעילות הגליקמית של האפליקציות השונות ב-111 מחקרים הדגימה ירידה ברמות ה-HbA1c של -0.57% – -0.74% , -0.4% במחקרים שבחנו זאת כעבור 3 חודשים (37 מחקרים) וב- 0.28% (-0.37% , -0.20%) במחקרים אשר בחנו זאת כעבור 4-12 חודשים (87 מחקרים). רק 5 מחקרים דיווחו על תוצאים כעבור שנה עם ירידה ממוצעת של -0.26% – -0.46% (-0.012% , -0.012%). ברמות ה-HbA1c. תוצאים נוספים אשר נבחנו הינם שיפור איכות החיים של המטופל, הורדת שכירות היפוגליקמיה והורדה בתמותה, אך במטא-אנליזה לא הודגם שיפור במדדים אלו עם השימוש באפליקציות. נמצא כי אפליקציות אשר עודדו שינויים תרופתיים בתגובה למידע אשר נאסף היו יעילות יותר מאלו אשר לא אפשרו שינויים אלו. בנוסף, מסתמנת "עייפות" של המטופל לאורך זמן השימוש באפליקציה ונדרש מחקר נוסף להבין אלו אפליקציות יצליחו לשמר את התוצאים לאורך זמן¹⁵.

עבודה נוספת אשר בחנה את שינוי ה-HbA1c בהתאם למספר מדידות הגלוקוז שנעשו ביום ותדירות הדיווחים הדיגיטליים לרופא מצאה כי רמות HbA1c ירדו באופן משמעותי רק באלו אשר ניטרו סוכר בתדירות גבוהה יותר ויצרו קשר תדיר יותר עם הרופא המטפל, עובדה אשר מדגישה שוב את החשיבות של ליווי הניטור והמדידה בפעולות יזומות אשר נעשות ע"י הרופא¹⁶.

ירידה קלה זו ברמות ה-HbA1c מעלה את השאלה האם Telemedicine אכן כדאית כלכלית^{17,18}. הטכנולוגיה אכן חוסכת זמן למטופל אשר לא נדרש להגיע למרפאה, אך מאידך תדירות הביקורים עולה, אף שמשכם יורד וכמו כן לעיתים נדרשת רכישה של סנסורים ונדרש זמן הכשרה למטופל. כל אלו מגבירים את עלויות השירות. מחקר אשר בדק את הזמן הנדרש לכל מטופל בטיפול דיגיטלי לעומת קונבנציונלי, מצא כי כאשר כוללים את זמן ההדרכה של המטופל, משך הזמן הנדרש למטופל הדיגיטלי הינו ארוך יותר, אף שהביקורים היו קצרים יותר¹⁹.

מגבלות מחקרים אלו הינן קבוצת המחקר הקטנות יחסית, משך המעקב הקצר – מרבית המחקרים נמשכו מס' חודשים בלבד – וכן אי התייחסות להטרורוגניות של אוכלוסיית המחקר (בשל המגבלה הקיימת בקבוצת המחקר הקטנה). כמו כן, מחקרים אלו כללו צריכת משאבי כוח אדם משמעותיים בהדרכת המטופלים לשימוש בטכנולוגיה/אמצעי התקשורת וכן צוותים רפואיים אשר עמדו נכונים לעבד את הנתונים ולענות לשאלות המטופלים תוך זמן סביר. לא ברור כיצד תתפקדנה מערכות אלו במעבר לטיפול באוכלוסיית גדולות והטרורוגניות והאם יעילותן וכדאיותן הכלכלית (אשר לא נמצאה תמיד גם במחקרים הקטנים) תשמר.

אף כי ה-Telemedicine או, בצורתו המודרנית כ-mHealth מציע פתרונות מבטיחים רבים בסוכרת ובתחומי רפואה נוספים, עדיין קיימות מגבלות שונות אשר יש לפתור, כגון שיטות תגמול כספי, התמודדות עם אוכלוסיות חלשות ועוד (טבלה 1).

טבלה 1. מגבלות ה-Telemedicine ופתרונות אפשריים (מעובד עפ"י⁷)

מגבלה	פתרון אפשרי
העדר מימון לשירות ע"י חברות הביטוח או קופות החולים	נדרשת הוכחה מדעית לכך ששירות זה משפר תוצאי בריאות
חשש לשימוש יתר בשירותי הבריאות בשל עלייה בזמינותם, ובעקבות כך עלייה בעלויות	הדגמה מחקרית כי שירותי Telemicine מורידים עלויות ע"י צמצום אשפוזים, פניות לחדר מיון וכו'
ירידה באיכות הטיפול הרפואי בשל העדר המגע האנושי	שילוב טיפול מרחוק עם קשר אישי כולל אפשרויות לביקורי בית, או שילוב סנסורים אשר מנטרים מדדים קליניים
פיזור הטיפול בקרב אנשי צוות רבים והעדר גורם מטפל דומיננטי	שילוב Telemicine בתוך צוותי הטיפול הרגילים. יצירת מסדי נתונים משולבים הזמינים לכל הגורמים המטפלים
היבטים של אחריות רפואית	יש להבהיר למטופלים את מגבלות השימוש ב-Telemicine ולהציע להם חלופות טיפול. בחלק מהמקרים יש להחתימם על הסכמה מדעת
השירות אינו זמין לכלל האוכלוסייה, פחות זמין באוכלוסיות מבוגרות או חלשות	כיום למרבית התושבים, גם באוכלוסיות חלשות, יש טלפון חכם. השירות אכן אינו נותן מענה מספק לקשישים או בעלי מוגבלויות

מערכות תומכות החלטה

המידע הרב המתקבל מכלל המקורות שנמנו לעיל, הן מערכות המידע הממוחשבות והן האפליקציות השונות, מציף את הרופא המטפל בכמויות אינפורמציה אשר המוח האנושי אינו מסוגל לעבד בו זמנית. בעוד שבחינה של גיליון בדיקות מעבדה, צילום חזה, או רישום ערכי SMBG של 1-2 שבועות הינם עדיין בגדר האפשרי, כאשר מוצב בפני הרופא SMBG של כמה שבועות או ניטור סוכר רציף, בשילוב עם סנסורים של פעילות גופנית, תיעוד של מינוני אינסולין, ארוחות, ימי מחלה ועוד, הרי שהיכולת להפיק את מירב האינפורמציה משלל מידע זה הינה מוגבלת. מערכות המידע הממוחשבות יכולות לסייע בהצגה מסודרת של הנתונים וניתוח שיטתי שלהם ולהעלות הצעות טיפוליות. בעזרת שיטות של Machine Learning ניתן לטייב את יכולת קבלת ההחלטות של המערכת הממוחשבת ולהעלות פתרונות אשר הולכים ומשתפרים עם הזמן.

בשנים האחרונות נבחנו אלגוריתמים רבים לשיפור איזון הסוכרת אשר פועלים בכמה רמות:

- אלגוריתמים למען המטופל לצורך קבלת החלטות ad-hoc לגבי מינוני אינסולין- כגון אלו המצויים במשאבות אינסולין או בגלוקומטרים חכמים כגון ה-Insulinx.
 - אלגוריתמים המסייעים לרופא בקבלת החלטות עם המטופל- מסייעים בהגדרת יעד HbA1c²⁰, בחירת טיפול תרופתי או ניתוח נתונים של משאבת אינסולין או גלוקומטר.
 - אלגוריתמים המסייעים למערכת הבריאות לנתב את הטיפול בחולי הסוכרת בצורה נכונה, איתור חולים בלתי מאוזנים ממסדי הנתונים ואיתור וניתוח מגמות תחלואה.
 - אלגוריתמים לפענוח תמונות - כגון ניתוח צילומי רשתית והחלטה מתי יש להפנות לרופא עיניים לבריקה.
- עם זאת, מערכות אלו עדיין מוגדרות כמערכות תומכות החלטה, מתוך הרושם כי עדיין קיים סיכוי לטעות הנובע מחוסר שקלול של כלל הגורמים או קיומם של גורמים בלתי מדויקים. בשלב זה, אין חלופה למוח האנושי של המטופל או הצוות המטפל אך יש מקום לנתב את כיווני החשיבה בעזרת ניתוח ממוחשב של הנתונים. יש לצפות כי עם פיתוח מערכות אלו, ובעזרת שיטות של למידת מכונה, ניתן יהיה לעשות אוטומטיזציה לפחות לחלק מההחלטות הטיפוליות, בכדי להתמודד באופן יעיל עם כמויות המידע האינסופיות תוך מתן מענה בזמן אמת למטופל.

מה צופן העתיד?

עולם המחשבים והטכנולוגיה שונה מהותית מעולם הרפואה. בעוד הראשון מתקדם בצעדי ענק תוך ניסוי וטעייה, גרסאות בטא והעדר בקרה גורפת על טכנולוגיות חדשות, עולם הרפואה מתקדם בצעדים איטיים יותר תוך התבססות על מחקרים, רפואה מבוססת ראיות תוך מזעור של טעויות ומערכות רגולציה כבדות. השילוב בין שני העולמות מהווה אתגר משמעותי ודורש התגמשות הדדית. העתיד טמון בשילוב של כל מרכיבי הרפואה

טבלה 2. שילוב רפואה דיגיטלית בכלל היבטי מחלת הסוכרת

שלב	קווי הנחייה	צורך קליני	רפואה דיגיטלית
טרומ סוכרת	<ul style="list-style-type: none"> ניהול מחלה עצמי, העצמה, חינוך והדרכה דיאטה ופעילות גופנית ירידה במשקל של 7% 150 דקות לשבוע פעילות גופנית בעצימות בינונית מטפורמין לאוכלוסיה בסיכון גבוה ניטור שנתי להתפתחות סוכרת בדיקות סקר לאיתור דיסליפידמיה ויל"ד הפסקת עישון 	<ul style="list-style-type: none"> האוכלוסייה אינה מאופיינת דיה יש לאתר את האנשים בסיכון גבוה במיוחד היעדים הקליניים אינם מושגים ואינם נשמרים תוכניות התערבות פרטניות הינן יקרות אין די מעקב אחר הופעת סוכרת וגורמי סיכון CV נוספים 	<ul style="list-style-type: none"> בניית ציין סיכון לזיהוי אוכלוסייה בסיכון מוגבר לצורך התערבות (מטפורמין/תוכניות לשינוי אורח חיים) תזכורות לניטור תקופתי התערבויות דיגיטליות מותאמות אישית אפליקציות Mobile, משדרים ניידים אשר מאפשרים מעקב אחר התקדמות והשגת יעדים התאמת מנועי חיפוש אינטרנט, cookies להכוונה למניעת סוכרת ניצול מדיה חברתית תגמול לאנשי צוות על חינוך למניעה
טיפול בסוכרת	<ul style="list-style-type: none"> שינוי אורח חיים ניטור סוכר גם בחולים אשר אינם מטופלים באינסולין או מטופלים בזריקה יומית בלבד התאמה אישית של יעדי איוון מטפורמין כקו טיפולי ראשון העצמת טיפול אם לא ביעד תוך 3 חודשים - תוך בחירת טיפול לפי גורמי הסיכון של המטופל (השמנה, מחלת לב וכו') התחלת טיפול באינסולין אם יעדי המטרה אינם מושגים 	<ul style="list-style-type: none"> אין די יישום והתמדה של שינוי אורח חיים ניטור סוכר אינו מלווה בהדרכה מתאימה באופן שגרתית יעדי האיוון אינם מוגדרים פערים גדולים באיכות הטיפול הרפואי אינרציה קלינית בהעצמת טיפול בחירת קו הטיפול השני אינה מונחית קווי הנחייה באופן אוטומטי אין וויסות הולם של מטופלים בין רפואה ראשונית למכוני הסוכרת 	<ul style="list-style-type: none"> שילוב אפליקציות mobile לעידוד התמדה בשינוי אורח חיים וטיפול תרופתי שידור מרכזי, ניטור ומעקב אחר ניטור סוכר ביתי יעדי איוון מחושבים לפי גורמי סיכון התמודדות עם אינרציה ברמת המטופל (אפליקציות) הרופא ומערכת הבריאות (ניהול ממוחשב של אוכלוסיות החולים במרפאה, מחוז, קופה) אלגוריתמים תומכי החלטה
איוון סוכרת בחולי MDI/CSII	<ul style="list-style-type: none"> ניטור סוכר תכופ, יש לשקול מד סוכר רציף ספירת פחמימות עבור רוב חולי T1DM וחלק מחולי T2DM תשומות לב לסיכון מוגבר של היפוגליקמיה 	<ul style="list-style-type: none"> החולים "מייצרים" מידע רב וצורכים כמות גדולה של שירותי בריאות, בעיקר במרפאות מומחים כמות המידע הנאספת הינה מעבר ליכולתו של המוח האנושי לעבד ולתת המלצות אין תמיכה ad-hoc למטופל 	<ul style="list-style-type: none"> ניהול ממוחשב של המידע ושילוב אלגוריתמים תומכי החלטה במרפאה וכן בבית המטופל Machine learning שילוב מידע ממקורות שונים- משאבה, סנסור, חיישנים (שינה, דופק, תזונה), בדיקות מעבדה
ניהול מחלות נלוות	<ul style="list-style-type: none"> יתר לחץ דם השמנת יתר דיסליפידמיה הפסקת עישון 	<ul style="list-style-type: none"> היעדים הנוספים לעיתים אינם זוכים להתייחסות ראויה ולעיתים אינם מושגים 	<ul style="list-style-type: none"> הגדרת אוטומטית של היעדים הנוספים שיתוף המטופל והרופא המטפל ביעדים והצעות כיצד להשיגם ניטור דיגיטלי אחר השגת היעדים
מעקב אחר סיבוכים	<ul style="list-style-type: none"> חלבון בשתן שנתי, טיפול תרופתי תואם אם מוגבר בדיקת רופא עיניים חד/דו שנתי (או יותר תכופ אם יש פתולוגיה) בדיקת כפות רגליים שנתי (או בכל ביקור אם יש פתולוגיה) 	<ul style="list-style-type: none"> המידע על סיבוכים הנמצא ברשמים הוא חלקי ואינו מדויק אין היצמדות מלאה לקווי ההנחיה למעקב אחר סיבוכים (כגון ניטור שנתי של CA,PTH בחולים עם 60GFR) אין הגדרות ברורות של מתי להפנות למרפאות מומחים (עיניים, מרפאת רשתית, כליות, מרפאת פצע) 	<ul style="list-style-type: none"> השלמה של רשמי הסיבוכים שילוב שדות לא-טקסטואליים בבדיקת העיניים וכפות הרגליים בכדי לשפר את אחידות המידע (חלק כבר זמין) הגדרת בדיקות חובה מכל תחום עם pop-up לביצועם עם פתיחת התיק הרפואי ניטור אוטומטי של סיבוכים כגון ניתוח ממוחשב של צילומי רשתית, גרביים חכמות לאיתור רגל בסיכון לכיב

הדיגיטלית יחד - יצירת ענן אשר יכיל את המידע הרפואי ה"פורמלי" של ביקורי רופא, בדיקות מעבדה, הדמיה ואשפוזים במקביל למידע אשר נאסף מהמטופל עצמו. נדרשות מערכות מחשוב וסינון מידע, כמו גם אלגוריתמים תומכי החלטה, אשר יסייעו לרופא בזמן המוביל המוקצב לביקור פרונטלי, או אם מתקיים ביקור וירטואלי בלבד, לעבד נתונים אלו ולהסיק מסקנות בדרך הטובה ביותר. מערכת קבלת ההחלטות עבור הרופא או המטופל צריכה להתפתח באופן כזה אשר אינו פוגע בסודיות המטופל או בבטיחותו ומאפשר למטופל ולרופא לקבל החלטות באופן עצמאי, תוך שימוש באלגוריתמים הממוחשבים אשר יכולים לעבד מידע בצורה מיטבית ומדויקת יותר. אף כי המערכת הרפואית "מדרשת" תוך בחינת צעדיה בזהירות ושקלול מרכיבים מסורתיים כגון בטיחות, יעילות וסודיות רפואית, המטופלים בשטח "מצביעים בגללים" ומציעים את הרפואה לשילוב עם טכנולוגיות דיגיטליות אף אם אלו לא עברו את הביקורת הקפדנית הנדרשת מאביוזרים או ממכשירים רפואיים.

מטרת שילוב הטכנולוגיות הדיגיטליות ברפואה הינה לשפר תוצאים, לחסוך זמן לרופא ולמטופל, לחסוך בעלויות בריאות ולשפר את איכות החיים של המטופלים. נדרשים מחקרים ארוכי טווח בכדי להעריך מהי מידת שיפור התוצאים המושגת ע"י האלמנטים השונים של הרפואה הדיגיטלית ובכדי להעריך את הכדאיות הכלכלית של הפיתוחים השונים. הרפואה הדיגיטלית יכולה לתת מענה להיבטים שונים של הטיפול בסוכרת (טבלה 2) והמשך פיתוח ועבודה משותפת של רופאים עם אנשי היי-טק יצליח, ללא ספק, להציע את רפואת הסוכרת לעשור הבא.

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

פרופ' איתמר רז, יו"ר המועצה הלאומית לסוכרת

פרופ' מרדכי שני, מייסד מכון גרטנר לחקר אפידמיולוגיה ומדיניות בריאות, נשיא קרן מחקרים בית חולים שיבא וחתן פרס ישראל על תרומה מיוחדת לחברה ולמדינה 2009

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. Ali SM, Giordano R, Lakhani S, Walker DM. A review of randomized controlled trials of medical record powered clinical decision support system to improve quality of diabetes care. *Int J Med Inform.* 2016 Mar;87:91-100
2. Kern LM, Edwards A, Kaushal R. The patient-centered medical home, electronic health records, and quality of care. *Ann Intern Med.* 2014 Jun 3;160(11):741-9
3. Eggleston EM, Klompas M. Rational use of electronic health records for diabetes population management. *Curr Diab Rep.* 2014 Apr;14(4):479
4. O'Connor PJ, Sperl-Hillen JM, Fazio CJ, Averbek BM, Rank BH, Margolis KL. Outpatient diabetes clinical decision support: current status and future directions. *Diabet Med.* 2016 Jun;33(6):734-41
5. Reddy SS. Evolving to Personalized Medicine for Type 2 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016 Dec;45(4):1011-1020
6. Tirosh A, Shai I, Tekes-Manova D, Israeli E, Pereg D, Shochat T, Kochba I, Rudich A; Israeli Diabetes Research Group. Normal fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes in young men. *N Engl J Med.* 2005 Oct 6;353(14):1454-62
7. Fagherazzi G, Ravaud P. Digital diabetes: Perspectives for diabetes prevention, management and research. *Diabetes Metab.* 2018 Sep 19
8. Open artificial pancreas system project. Available at: <https://openaps.org/>
9. Tidepool the hub for diabetes data. Available at: www.tidepool.org
10. Dorsey ER, Topol EJ. State of Telehealth. *N Engl J Med.* 2016 Jul 14;375(2):154-61
11. Kuehn BM. Is there an app to solve app overload? *JAMA.* 2015 Apr 14;313(14):1405-7
12. Shah VN, and Garg SK. Managing diabetes in the digital age. *Clinical Diabetes and Endocrinology* 2015;1:1
13. Drincic A, Prahalad P, Greenwood D, Klonoff DC. Evidence-based Mobile Medical Applications in Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016 Dec;45(4):943-965
14. Piette JD, List J, Rana GK, Townsend W, Striplin D, Heisler M. Mobile Health Devices as Tools for Worldwide Cardiovascular Risk Reduction and Disease Management. *Circulation.* 2015 Nov 24;132(21):2012-27
15. Faruque LI, Wiebe N, Ehteshami-Afshar A, Liu Y, Dianati-Maleki N, Hemmelgarn BR, Manns BJ, Tonelli M; Alberta Kidney Disease Network. Effect of telemedicine on glycosylated hemoglobin in diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *CMAJ.* 2016 Oct 31
16. Chow N, Shearer D, Aydin Plaa J, Pottinger B, Pawlowska M, White A, Tildesley HD. Blood glucose self-monitoring and internet diabetes management on A1c outcomes in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2016 Apr 29;4(1):e000134
17. Klonoff DC. Telemedicine for Diabetes: Economic Considerations. *J Diabetes Sci Technol.* 2016 Feb 7;10(2):251-3.
18. Klonoff DC. Telemedicine for Diabetes: Current and Future Trends. *J Diabetes Sci Technol.* 2015 Dec 17;10(1):3-5
19. Hsu WC, Lau KH, Huang R, Ghiloni S, Le H, Gilroy S, Abrahamson M, Moore J. Utilization of a Cloud-Based Diabetes Management Program for Insulin Initiation and Titration Enables Collaborative Decision Making Between Healthcare Providers and Patients. *Diabetes Technol Ther.* 2016 Feb;18(2):59-67
20. Cahn A, Raz I, Kleiman 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

חשוב לזכור - רפואה דיגיטלית בסוכרת

1. עולם האינטרנט, הרשתות החברתיות ונגישות המידע הדיגיטלי מהווים חלק בלתי נפרד מחיינו בתחומים רבים, כמו גם בתחום הרפואה.
2. רפואה דיגיטלית מתייחסת להיבטים רבים ברפואה הכוללים ניהול רשומה רפואית דיגיטלית, מערכות אחסון ועיבוד מידע, מערכות תומכות החלטה, מערכות טלה-רפואה ואפליקציות רפואיות.
3. קיימות היום טכנולוגיות מרובות אשר קולטות ל"ענן" נתונים רבים מהמטופל כולל ערכי סוכר, לחץ דם, משקל או לדוג' נקודות טמפרטורה גבוהה או לחץ מוגבר בכף הרגל. יכולת עיבוד הנתונים וביצוע פעולות מונחות נתונים - אוטומטיות בעזרת מערכות תומכות החלטה, או בעזרת צוות רפואי אשר בוחן את הנתונים בזמן אמת - הינם אתגרים משמעותיים בניהול כמויות מידע אלו.
4. קיימות כיום אלפי אפליקציות המסייעות בניהול מחלת הסוכרת, מרביתן לא נבדקו באופן מדעי. האפליקציות מסייעות באיסוף וניהול מידע יומיומי כגון ערכי סוכר, תכולת פחמימות במזונות ורמת פעילות גופנית. חלקן נועדו לתמוך ולעודד שינויים באורח החיים וישנן אפליקציות הכוללות מחשבוני בולוס אינסולין.
5. העולם הטכנולוגי מתפתח בצעדי ענק, בעוד שעולם הרפואה והמחקר מתפתח באופן הדרגתי ומבוקר יותר. נדרשים שיח ועבודה משותפת של אנשי מקצוע בשני התחומים בכדי לקדם את פיתוח הרפואה הדיגיטלית בצורה בטוחה ולרווחת המטופלים.

הטיפול בסוכרת במרפאה הראשונית

ד"ר רוחמה להמן-ווייס, ד"ר ברוך יצחק, פרופ' אמנון להד

מחלת הסוכרת נפוצה מאד במרפאה הראשונית. רופא המשפחה הוא המטפל העיקרי ברוב חולי הסוכרת מסוג 2. תפקידו הוא לדאוג לטיפול כוללני ומקיף למטופל החולה בסוכרת.

מחקר שנערך ע"י האיגוד האנדוקריני האמריקאי ב-2014 מדגיש את הצורך בדרישה גוברת, לעומת זמינות מספקת, של אנדוקרינולוגים וצופה מחסור של 2,700 אנדוקרינולוגים בארה"ב בשנת 2025. הסיבות נעוצות בהזדקנות האוכלוסיה ועלייה בשכיחות הסוכרת עם הגיל. זמן ההמתנה לייעוץ הולך וגדל ועומד על 3-4 חודשי המתנה. כיום, רופא המשפחה מטפל ב-90% מכלל חולי הסוכרת מסוג 2 ושיעור זה יגדל, ככל הנראה, עם הזמן עם אוכלוסיית הסוכרת המתפתחת. שימוש מושכל של זמן ע"י הרופא הראשוני הינו חיוני בהצלחת הטיפול בחולה הסוכרת. ניהול הסוכרת הפך ליותר מורכב כתוצאה מריבוי ושילוב קטגוריות של תרופות חדשות והצורך למנוע היפרגליקמיות והיפוגליקמיות. ההתמודדות עם חולה הסוכרת המורכב במרפאה הראשונית מהווה אתגר אך גם משימה אפשרית עם התפתחות טכנולוגיות המעקב והניטור לניהול הסוכרת.^{2,1}

מטרות הטיפול הן מניעת סיבוכים מיקרווסקולריים ומקרווסקולריים וליווי ועזרה למטופל בהתמודדות המעשית והנפשית עם מחלה כרונית זו. הרופא עובר בשיתוף של צוות רב מקצועי שכולל צוות סיעודי, דיאטנית, ויועצים. האתגר הוא ליצור תוכנית טיפולית שתהיה בטוחה, יעילה ומעשית.¹

בארצות רבות מקובל שהטיפול ברוב חולי הסוכרת מתבצע אצל הרופא הראשוני. הטיפול במרפאות ראשוניות, לעומת טיפול אצל יועצים, נחשב לבטוח ויעיל²⁻⁶. קיימת מחלוקת האם יש לבצע בדיקת סקר לסוכרת בכלל האוכלוסייה?⁷ בפועל, מכיוון שמומלץ על בדיקת שומנים כסקר, נלקחת בדרך כלל גם בדיקת סוכר.

הטיפול הרפואי בחולה הסוכרת הצוות הרפואי וטיפול עצמי

עיקר הטיפול הרפואי בחולה הסוכרת מבוצע במרפאה הראשונית על ידי רופא/ת המשפחה וצוות סיעודי. המטופל הוא שותף פעיל בניהול המחלה. הוא המוציא לפועל והמבצע של בחירת אורחות חיים, טיפול תרופתי וניטור ומניעת סיבוכים. תוכניות חינוכיות לטיפול עצמי בסוכרת ותמיכה במטופל הוכחו כמשרות ערכי HbA1c עד 1%. לתוכניות יש השפעה חיובית על היבטים קליניים ופסיכוסוציאליים של מחלת הסוכרת והן משרות את איכות חייו של המטופל.

תוכניות חינוכיות לטיפול עצמי צריכות לכלול מידע על מחלת הסוכרת, מיומנויות וכלים התנהגותיים לטיפול העצמי במחלה. המטופל ומשפחתו הם הניצבים במרכז המערכת הטיפולית. התוכניות עברו שינוי מתוכניות דידקטיות שממוקדות בהעברת המידע לתוכניות שמטרתן העצמת המטופל ושיפור יכולותיו לבחירות מושכלות^{8,9}. בהתאם לגישת המטופל במרכז - Patient Centered Approach, המטופל שותף בקבלת ההחלטות הקשורות למצבו הבריאותי ולבניית תוכנית טיפול אישית המותאמת לצרכיו, עמדותיו, תרבותו ויכולותיו. פיתוח יחסי אמן בין מטפל ומטופל באמצעות הקשבה פעילה ואמפטיה וקיום תקשורת ביניהם, הינם העקרונות החשובים להצלחת התהליך.

טבלה 1. חינוך וטיפול עצמי בסוכרת: ארבעה פרקי זמן של הדרכה לטיפול עצמי בסוכרת ותמיכה בו

מעבר בין מטפלים	הופעת סיבון/משבר	הערכה שנתית	אבחנה
<ul style="list-style-type: none"> גיבוש תוכנית העברה מסודרת יידוע הצוות המטפל החדש יצירת דרכי תקשורת ברורות למטופל ומשפחתו 	<ul style="list-style-type: none"> זיהוי הגורמים שמחזקים ומעכבים את הטיפול בסוכרת פיתוח כלים להתמודדות עם מגבלה פיזית או תחושתית עזרה בהתאמה לדרישות חדשות לטיפול עצמי או לשינוי ההתנהגותי הנדרש 	<ul style="list-style-type: none"> רענון ובחינה מחודשת של כל היבטי התוכנית הטיפולית תמיכה בשימור השינויים שהמטופל ביצע ובקשיים שהמחלה מציבה 	<ul style="list-style-type: none"> קביעת מטרות וגיבוש תוכנית טיפול לימוד מיומנויות הדרושות לבטיחות הטיפול (טיפול בהיפוגליקמיה, שימוש נכון בתרופות) קישור ותיווך למקורות ללימוד על הסוכרת ותמיכה במחלה פיתוח מיומנויות אישיות לקידום בריאות ושינוי התנהגותי באורחות החיים

איזון גורמי סיכון נוספים פרט לסוכרת

מניעת עישון, איזון יתר לחץ דם וטיפול בכולסטרול מהווים משימות מרכזיות בטיפול המשולב בחולה הסוכרתי ברפואה הראשונית. חשיבות איוונים אילו גדולה מהאיוון המיטבי של רמות הסוכר¹⁰.

עישון: עישון ידוע כגורם סיכון משמעותי לתחלואה קרדיווסקולרית בכלל ואצל חולי סוכרת בפרט. הוא גורם לתמותה מוקדמת ומגביר שכיחות של סיבוכים מיקרווסקולריים. רופא המשפחה צריך להשקיע מאמץ להפחתת גורם סיכון משמעותי זה. לפי האיגוד האמריקאי לסוכרת⁸ יש להשתמש בכל האמצעים הקיימים המוכחים – עידוד להפסקת עישון, שימוש בקבוצות, טיפול תרופתי ותחליפי ניקוטין.

ממטא-אנליזה¹³ נראה שהתמותה בקרב מטופלים סוכרתיים מעשנים גבוהה בכ-50% לעומת לא מעשנים. על פי ההערכות במחקר זה בצירוף נתוני שכיחות העישון בישראל, ה-NNT למניעת תמותה על ידי הפסקת עישון הוא כ-8 בגברים וכ-14.5 בנשים.

לחץ דם: לחולים רבים עם סוכרת מסוג 2 יש גם לחץ דם גבוה. יעד האיזון אצל רוב חולי הסוכרת הוא 130-140 סיסטול^{14,8}. איזון לחץ דם משפר תחלואה ותמותה קרדיווסקולרית ותמותה כוללת¹⁵.

איזון כולסטרול: טיפול בכולסטרול במניעה ראשונית הוכח כמשפר תחלואה ותמותה קרדיווסקולרית. לא הוכח שיפור בתמותה כוללת^{16,17}.

הטיפול בסוכרת

מטרת הטיפול בסוכרת היא הפחתת סימפטומים ומניעה של סיבוכים מיקרווסקולריים ומקרווסקולריים. יש להתאים את יעדי האיזון למצבו הכללי והכלכלי של המטופל, מחלות נלוות, גיל ואורך החיים הצפוי וחומרת הסיבוכים הקיימים. יש להזהר מקביעת יעדי מטרה נמוכים מדי לחולים "שבירים"⁸.

שינוי אורחות חיים

אבן יסוד בבריאותו של המטופל היא אורחות חייו. יש להדריך את המטופל לתזונה מתאימה ופעילות גופנית. מומלץ להעזר בתזונאי לצורך הדרכה על תזונה⁸.

הקפדה על תזונה מתאימה ופעילות גופנית קשה למטופלים רבים ויש לחזור, להמליץ ולהדריך בנושאים אלה.

טיפול תרופתי

כיום, מצויות תרופות רבות לטיפול בסוכרת. מספר שיקולים מנחים את רופא המשפחה בברואו לבחור טיפול מתאים. ראשית, יש לבחור בתרופה בה הוכח שיפור בתחלואה ותמותה לטווח הארוך. רק לאחר מיצוי טיפול מסוג זה יש לשקול טיפול משפר איזון. בנוסף, יש לשים לב לתופעות הלוואי של התרופה, תחלואה נוספת והעדפות המטופל. צריך לוודא שאין פגיעה משמעותית באיכות חייו של המטופל. כמוכן שישנה משמעות גם לעלות התרופה וליכולותיו הכלכליות של המטופל.

מעקבים למניעת סיבוכים אצל מטופלים ללא עדות למחלה קיימת⁸

כליות: יש לבצע מעקב שנתי של אלבומין בשתן ו-eGFR.
 עיניים: יש להפנות לבדיקה אצל רופא עיניים פעם בשנה.
 נירופתיה: יש להעריך הימצאות של נירופתיה פריפרית על ידי אנמנוזה ובדיקת תחושה וטמפ' ברגל לפחות פעם בשנה.
 אצל חולים אשר סובלים מסיבוכים מיקרוסקולריים יש לבדוק האם קיימים סימנים לנירופתיה אוטונומית (חוסר מודעות להיפוגליקמיה, טכיקרדיה במנוחה, תת לחץ דם תנוחתי, Gastroparesis, עצירות, שלשולים, אי שליטה על סוגרים, קשיים בזקפה, שלפוחית נירוגנית).
 כף רגל: יש להסביר על חשיבות השמירה על בריאות כף הרגל, שימוש בנעל שמגנה על הרגל וכד'. יש להדריך את המטופלים לבדיקה עצמית של כף הרגל. בנוסף, פעם בשנה תבוצע בדיקה של כף הרגל על ידי הצוות הסיעודי של המרפאה.

הפנייה ליעוץ

יש חשיבות גבוהה לשמירת רצף טיפול והכרות בין המטופל למטפל. המטפל המועדף הינו הרופא הראשוני - רופא המשפחה. רופא המשפחה צפוי להתמודד גם עם בעיות של הענות לטיפול. ההפנייה ליעוץ תתקיים במקרים מורכבים של קושי באיזון החולה, תופעות לוואי רבות של הטיפול התרופתי ובקשה מצד המטופל. התייעצות איננה מוציאה את המטופל מאחריותו של רופא המשפחה להמשך טיפול ומעקב.

היענות לטיפול הרפואי ולמעקב

במקרים רבים הענות המטופל לתוכנית הטיפולית איננה תואמת את רצונותיו וציפיותיו של הצוות המטפל. כאשר מנסים להעריך את היענות המטופל כראי לבחון מהי המגבלה העיקרית שגורמת להיענות ירודה. ניתן להתייחס לשלושה צירים:
 1. המטופל: פחדים וחששות ביחס למחלה או לטיפול; אמונות ותפיסות ביחס למחלה; דיכאון וקשיים פסיכוסוציאליים אחרים (ראה להלן בדיון על הבטים פסיכוסוציאליים).

2. הטיפול התרופתי: מה מידת מורכבותו של הטיפול? מהו מספר הטיפולים ביום? תופעות לוואי של התרופות ועלות כספית.

3. המערכת הרפואית: האם יש מספיק מעקב אחרי החולה? מה מידת הליווי והתמיכה שלו?
 אחת המגבלות המרכזיות לטיפול מיטבי היא מערכת מקוטעת שאיננה מותאמת לטיפול כרוני במטופל⁹. לרופא המשפחה יש תפקיד חשוב במתן מענה כולל שרואה את התמונה המורכבת על חלקיה השונים.

הבטים פסיכוסוציאליים בטיפול בסוכרת

כמו כל מחלה כרונית, גם הסוכרת משפיעה על מכלול חייו של המטופל: התנהלותו היום יומית, תפיסתו את בריאותו, מצבו הכלכלי, קשריו עם משפחתו, פחדיו ויכולותיו הפיזיות והנפשיות. ההתמודדות עם המחלה מהווה אתגר פסיכוסוציאלי. לרווחה הנפשית יש מרכיב חשוב בטיפול בסוכרת וביכולת הטיפול העצמי של החולים בה. קשיים נפשיים וסוציאליים יכולים לפגוע ביכולת המטופל או משפחתו בהתמודדות עם המחלה. קשיים מסוג זה הם אחד הגורמים המשמעותיים להיענות ירודה לטיפול ולמעקב⁸.
 לרופא המשפחה, המכיר את המטופל ומשפחתו יש תפקיד בעזרה בהתמודדות עם כלל ההשלכות של המחלה על חייו של המטופל.

מסקרים ועבודות נראה שהמצב הקיים איננו מספק. בסקר בינלאומי שנערך דווחו כ-44% מהמטופלים חולי הסוכרת על מצוקה נפשית בעקבות המחלה. לעומת זאת רק כ-23% נשאלו על ידי אחד מאנשי הצוות המטפל כיצד הסוכרת משפיעה על חייהם וכ-30% נשאלו האם הם סובלים מחרדה או מדיכאון¹⁸.

דיכאון וסוכרת

דיכאון שכיח פי שניים בקרב חולי סוכרת לעומת האוכלוסייה הכללית. שכיחות דיכאון אצל חולי סוכרת מוערכת בכ-10%-20%. נראה שיש היזון חוזר בין דיכאון לסוכרת והמחלות משפיעות זו על זו. דיכאון פוגע בהענות לטיפול ואיזון החולים בסובלים גם מסוכרת טוב פחות. המנגנונים אינם ברורים לחלוטין. יתכן ויש השפעה של

הדיכאון על הורמוני הדחק. יתכן גם שעיקר ההשפעה נגרם בגלל טיפול עצמי טוב פחות בריכאון והענות ירודה לטיפול.

מטא-אנליזה הראתה שיפור באיזון הסוכרת בטיפול תרופתי ותוצאות מעורבות בטיפול פסיכותרפיה¹⁹. יש חשיבות לסקירה לתחלואה נפשית אצל מטופלים, טיפול בהתאם והפנייה למסגרות של בריאות הנפש לפי הצורך⁸.

מצוקה נפשית בעקבות הסוכרת (Diabetes distress)

המצוקה הנפשית בחולי סוכרת מוגדרת כתגובה נפשית שלילית למשא ההתמודדות עם מחלה כרונית על סיבוכיה ודרישותיה מהמטופל¹⁹. שכיחות מצוקה נפשית בעקבות הסוכרת מוערכת כ-18%-45%. דרגה גבוהה של מצוקה נפשית קשורה באופן מובהק ל-HbA1c גבוה יותר, מסוגלות עצמית נמוכה ופחות הקפדה על תזונה מתאימה ופעילות גופנית. ישנה חפיפה בין מצוקה נפשית לדיכאון אך אין זהות בין המצבים וישנם חולים עם מצוקה נפשית ללא דיכאון ולהיפך.

ניתן להשתמש בשאלונים שונים שפותחו כגון DDS, PAID להערכת המצוקה הנפשית של המטופל²⁰. ככל מקרה חשוב להתייחס לתפיסתו של המטופל את מחלתו, השלכותיה של המחלה על חייו ויכולת ההתמודדות שלו עמה.

סוכרת מסוג 2 בקופות החולים בישראל

בקופות החולים השונות נעשים מאמצים להיטיב ולשפר את הטיפול הניתן במרפאות הראשוניות לחולי הסוכרת. המערכת מכוננת לכך שעיקר המענה לחולי סוכרת מסוג 2 ינתן ברפואה הראשונית. מיעוט של המקרים אמור להיות מופנה ליעוץ במכוני הסוכרת. נביא להלן חלק מן הפרוייקטים הקיימים בקופות החולים השונות.

בלאומית שירותי בריאות קיים פרוייקט "מס"ר" – מרפאת סוכרת ראשונית. במסגרת הפרוייקט יש הכשרה והעצמה של הצוותים הרפואיים והסיעודיים במרפאות הראשוניות לטיפול בסוכרת. בנוסף במרפאות מס"ר מעוגן זמן לצורך טיפול יזום בחולים.

בקופת חולים מאוחדת ישנו צוות סיעודי ייעודי שמטרתו היא טיפול בחולי הסוכרת. צוות זה עובד בשיתוף פעולה עם הצוות הרפואי במרפאות הראשוניות. בנוסף מתקיימות סדנאות למטופלים שמטרתן להיות מקור למידע ותמיכה.

במכבי שירותי בריאות ישנו פרוייקט "רופא אישי". במסגרת הפרוייקט יש צוות של צוות סיעודי למספר רופאים במרפאה. ביחד הצוות דואג לזימון יזום של מטופלים, קביעת תוכנית טיפולית, הדרכה ומעקב. במידת הצורך ישנה גם מעורבות של עו"ס, תזונאית ורוקחת קלינית.

בנוסף מתקיימות סדנאות למטופלי סוכרת שמטרתן לימוד על המחלה שיוביל לשליטה טובה יותר של המטופלה במחלה ובניהולה.

רוב חולי הסוכרת בשירותי בריאות כללית מטופלים במסגרת מרפאות ראשוניות הכוללות רופאי משפחה, אחיות וצוות נלווה. במרפאות אלו מבוצעת עבודת צוות כאשר המטופל מוזמן פעמיים בשנה לביצוע מעקב סוכרת וסיבוכיה בצורה יזומה. מושם דגש גם על הטיפול במצבים נלווים כלחץ דם גבוה ורמות כולסטרול גבוהות. במחוזות הכללית קיים מערך גיבוי יעצי סוכרת. בחלקם, היועצים מגיעים באופן תקופתי ליעוץ במרפאות הראשוניות. בנוסף, בכל המחוזות ישנן מספר מרפאות סוכרת, מרפאות לכך רגל סוכרתית ומעקבים מסודרים של רופא עיניים. הכללית מקיימת סדנאות לחולי סוכרת בהדרכת עו"ס, תזונאיות וצוות המרפאה הראשונית. כמו כן מופנים החולים ליעוץ תזונאי. קיימות גם השתלמויות לצוותים הרפואיים לעדכונים במעקב ובטיפול בחולה הסוכרתי.

ד"ר רוחמה להמן-ווייס, מכבי שירותי בריאות, מחוז ירושלים והשפלה

ד"ר ברוך יצחק, שירותי בריאות כללית מרחב חיפה, איגוד רופאי המשפחה, המועצה הלאומית לסוכרת

פרופ' אמנון להד, החוג והמחלקה לרפואת המשפחה, כללית מחוז ירושלים והאוניברסיטה העברית, המועצה הלאומית לבריאות הקהילה

.....{רשימה ביבליוגרפית}.....

1. Slovick D. Approach to the Patient with Diabetes Mellitus. In: Goroll AH, Mulley AG, eds. Primary Care Medicine: Office Evaluation and Management of the Adult Patient. 7th ed: Wolters Kluwer Health; 2014.
2. Khunti K, Ganguli S. Who looks after people with diabetes: primary or secondary care? J R Soc Med. April 2000;93(4):183-186.

3. Goyder EC, McNally PG, Drucque M, Spiers N, Botha JL. Shifting of care for diabetes from secondary to primary care, 1990-5: review of general practices. *BMJ*. May 1998;7143(1505-6):316.
4. Rao DT SLLYGV. Comparison of the Adherence to the American Diabetes Association Guidelines of Diabetes Care in Primary Care and Subspecialty Clinics. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2015;14(35).
5. Arai K, Hirao K, Matsuba I, et al. The status of glycemic control by general practitioners and specialists for diabetes in Japan: a cross-sectional survey of 15,652 patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. March 2009;83(3):397-401.
6. Orozco-Beltran D, Pan C, Svendsen A, Færch L, Caputo S. Basal insulin initiation in primary vs. specialist care: similar glycaemic control in two different patient population. *Int J Clin Pract*. March 2016;70(3):236-243.
7. Siu AL, on behalf of the USPSTF. Screening for Abnormal Blood Glucose and Type 2 Diabetes Mellitus: USPSTF Recommendation Statement. *Annals of Internal Medicine*. December 2015;163(11):861-868.
8. on behalf of the American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2017. *Diabetes Care*. Jan 2017;40.
9. Powers MA, Bardsley J, Cypress M, et al. Diabetes Self-management Education and Support in Type 2: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association, the American Association of Diabetes Educators, and the Academy of Nutrition and Dietetics. *Diabetes Care*. July 2015;38:1372-1382.
10. ERLICH DR, SLAWSON DC, SHAUGHNESSY AF. "Lending a Hand" to Patients with Type 2 Diabetes: A Simple Way to Communicate Treatment Goals. *Am Fam Physician*. Feb 2014;89(4):256-258.
11. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. Nov 2015;26;373(22):2117-28.
12. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. Jul 2016;28;375(4):311-22.
13. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu F. Relation of Smoking with Total Mortality and Cardiovascular Events Among Patients with Diabetes: A Meta-Analysis and Systematic Review. *circulation*. 2015;132(19):1795-1804.
14. Type 2 diabetes in adults: management, NICE guideline. NICE National Institute for Health and Care Excellence. December 2015. HYPERLINK "<https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>" <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28> . Accessed December 2016.
15. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2016. January 2016;352:i717.
16. Chen YH, Feng B, Chen SW. Statins for primary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events in diabetic patients without established cardiovascular diseases: a meta-analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. Feb 2012;120(2):116-120.
17. M. de Yries F, Denig P, Pouwels KB, Postma MJ, Hak E. Primary Prevention of Major Cardiovascular and Cerebrovascular Events with Statins in Diabetic Patients A Meta-Analysis. *Drugs*. 2012;72(18):2365-2373.
18. Nicolucci A, Kovacs Burns K, Hol RIG, et al. Educational and Psychological Issues Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2TM): Cross-national benchmarking of diabetes-related psychosocial outcomes for people with diabetes. *Diabet. Med*. 2013;30:767-777.
19. Snoek FJ, Bremner MA, Hermanns N. Constructs of depression and distress in diabetes: time for an appraisal. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:450-460.
20. Young-Hyman D, de Groot M, Hill-Briggs F, Gonzalez JS, Hood K, Peyrot M. Psychosocial Care for People With Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. Dec 2016;39(12):2126-2140.
21. Maneesh Shrivastav ed Al., Type 2 Diabetes Management in Primary Care: The Role of Retrospective, Professional Continuous Glucose Monitoring, *Diabetes Spectrum* 2018 Aug; 31(3): 279-287.

חשוב לזכור - הטיפול בסוכרת במרפאה הראשונית

1. עיקר הטיפול הרפואי בחולה הסוכרת מבוצע במרפאה הראשונית על ידי רופא/ת המשפחה וצוות סיעודי.
2. יש חשיבות גדולה לאיזון גורמי סיכון נוספים פרט לסוכרת - הפסקת עישון, לחץ דם גבוה, דיסליפידמיה, מחסור בפעילות גופנית.
3. יש לעקוב אחר היענות לטיפול ולבדוק מה מקור המחסומים - המטופל, התרופות או המערכת הרפואית.
4. יש לבחור כקו ראשון בטיפול בתרופות שהטיפול בהן הוכח כמוריד תמותה כללית ותמותה קרדיאווסקולרית.
5. יש להעריך מצוקה נפשית בעקבות הסוכרת ותחלואה נפשית במקביל למחלת הסוכרת.

השתלמות "רופאי סוכרת" לרופאים מומחים ברפואת המשפחה ובפנימית: מחלום למציאות ולקראת העתיד

ד"ר רונית קלמנוביץ-דיקשטיין, פרופ' איתמר רז, ד"ר אילנה הרמן-בהם, ד"ר ליאת ברזילי יוסף, ד"ר עידית פ. ליברטי, ד"ר יואל טולדנו, ד"ר יונתן ארבל, פרופ' מיכה רפפורט, פרופ' נעים שחאדה, ד"ר ריאד טאהר, ד"ר נחמה צוקרמן-לויג, פרופ' אבי קרסיק, פרופ' קרן תורג'מן, ד"ר עופרי מוסנזון

סוכרת הינה מחלה כרונית מורכבת, הדורשת מעקב רפואי מתמשך, עם התייחסות למגוון גורמי סיכון מעבר לאיזון גליקמי.

סוכרת וחוסר איזון מטבולי יכולים לגרום לתחלואה נלווית ולתמותה עודפת: פגיעה לכבית (אוטם לכבי, אי ספיקת לב), פגיעה במערכת העצבים ותחלואה נירולוגית (שבץ מוחי, ירידה קוגניטיבית), תחלואה כלייתית (עד כדי אי ספיקת כליות סופנית), פגיעה עינית עד כדי עיוורון, פגיעה בכלי דם ועוד. בנוסף, סוכרת יכולה גם לפגוע באיכות חייו של המטופל ומשפחתו: לגרום לאבדן כושר עבודה, אשפוזים חוזרים וירידה כללית בתפקוד האישי והמקצועי. ברמת מבטחי הבריאות, החברה והמדינה ככלל, סוכרת קשורה לצריכה גבוהה של שירותי בריאות, לעומס רב על מערכת הבריאות ולעלויות גבוהות ביותר^{1,2}.

שכיחות מחלה הסוכרת וסיבוכיה נמצאים כבר שנים רבות בעליה בעולם בכלל ובישראל בפרט. לפי נתוני ה-IDF (International Diabetes Federation), שיעור המצאות המחלה בעולם בשנת 2017 עמד על 451 מיליון אנשים עם סוכרת, והצפי הוא כי מספר זה יגדל ל-693 מיליון עד שנת 2045³.

לפי דו"ח המדדים הלאומיים שיעור המצאות סוכרת בישראל בקרב בני 18 ומעלה בשנת 2017 עמד על 9.6% מהאוכלוסייה (כ-498,000 חולים) עם שיעור גבוה יותר בשכבות החברתיות החלשות מבחינה כלכלית, יחסית לשכבות החזקות יותר. בנוסף, כ-10% מחולי הסוכרת יש עדות לאיזון גרוע של הסוכרת (מוגדר כ- $HbA1c > 9\%$), בכשליש עדות לפגיעה כלייתית (מוגדרת כ- $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ או $UACR > 30 \text{ mg/g}$) ובכלמעלה מ-80% ישנו תיעוד של משקל עודף, השמנה או השמנה חולנית (עם הברלים בין המינים לרעת הנשים, ויותר בשכבה החברתית-כלכלית החלשה לעומת הגבוהה)⁴.

שיעור הנמצאים במצב של טרום סוכרת עולה בעולם. בישראל, כ-5.4% מהאוכלוסייה נמצאת במצב של טרום סוכרת והצפי שיעלה ל-5.5% בשנת 2045. טיפול נכון באנשים אלו יכול להפחית את אחוז המעבר לסוכרת, ובאלו שאובחנו עם סוכרת למנוע או לדחות את הסיבוכים האפשריים.

בבואנו להתאים טיפול מיטבי וצוות מטפל נכונים לצורך מיגור המגפה עלינו להכיר בנתונים הבאים¹:

- במקביל לעלייה בשכיחות והמצאות הסוכרת יש גם עלייה בשכיחות גורמי הסיכון למחלה כדוגמת: השמנה, אורח חיים יושבני, חשיפה לתזונה פחות בריאה וכד'.
- בשנים האחרונות חלה גם עלייה במספר סוגי הטיפולים (התרופתיים והלא תרופתיים) המוצעים לחולי הסוכרת. בנוסף, נערכו ונערכים מחקרים גדולים וחשובים למציאת טיפולים שיסייעו גם בהפחתת התמותה והתחלואה הנלוות למחלה.
- למרות כל הטיפולים היעילים, ישנו קושי רב (כמו בכל טיפול במחלה כרונית) בנושא ההנעה לטיפול עצמי וההצמודות לטיפול. לכן, הגישה המקובלת היום לטיפול במחלה כרונית, כוללת הכרה מעמיקה ורב ממדיית של המטופל (בנוסף

למצבו הרפואי), כולל ערכיו, תרבותו, מידת האוריינות הרפואית שלו, יכולתו הכלכלית, רצונותיו וכד', ושילוב הכרות מעמיקה זו בקביעת תכנית הטיפול, בשיתוף אקטיבי של המטופל.

• מערך המטפלים מדיסציפלינות שונות (אחיות מיומנות ומומחיות בסוכרת, דיאטניות מומחיות לסוכרת, מאמני כושר, מחנכי סוכרת וכד'), המיומנים לטפל באנשים עם סוכרת, הולך וגדל. הכרה בכל בעלי המקצוע המיומנים והיכולים לסייע בטיפול, תביא ליצירת צוותים רב מקצועיים ההכרחיים למתן טיפול מיטבי ושיפור המעקב. אך, קיים צורך בתקנון, הטמעה וניהול מערך זה ויצירת שיתופי פעולה יעילים ופוריים.

• בשל ממדי המגפה החובקת עולם, קיים מידע רב לגבי אסטרטגיות טיפול המתועדות ב"עולם האמיתי" (Real world evidence) המאפשר שיתוף עמיתים, יצירת מאגרי מידע ייחודיים והפריה הדדית - דבר שיסייע בקביעת מדיניות יעילה ואפקטיבית ובקרת התהליכים.

מי מנהל את הטיפול והמעקב אחרי חולה הסוכרת בישראל כיום?

מחקר ישראלי שפורסם ב-2015 על ידי פוגלמן, גולדפרכט וכרכבי בדק את הידע, הגישה והמיומנות בטיפול בסוכרת אצל רופאי המשפחה בישראל, המשתתפים בתוכניות לימודי המשך ברפואה. במחקר זה, שנערך בין השנים 2012-2013 ענו 362 רופאי משפחה בעלי הכשרות שונות (מומחים ברפואת המשפחה, מתמחים ברפואת המשפחה ורופאים ראשוניים ללא התמחות) על שאלון המתייחס לטיפול בחולי סוכרת. בין תוצאות המחקר, דיווחו 60% מכלל המשיבים על העדר ידע אישי מספק בנושא המלצות תזונתיות, כ-50% השיבו כי מטופלים עם סוכרת נוטים יותר לא להתמיד בטיפול תרופתי לעומת חולים אחרים, כ-40% הדגימו חוסר ידע לגבי תרופות חדשות בטיפול בסוכרת, כשליש מהרופאים דיווחו כי הם מנהלים את המעקב אחרי מטופליהם המשתמשים באינסולין וכשליש דיווחו כי הם מפנים מטופלים להתחלת טפול באינסולין למרפאות יועצות. לפי המחקרים, יתכן שההסברים לתוצאות השאלון מרמזים על עמדה שיפוטית/דיעה קדומה הקשורה בטיפול בחולי סוכרת וכן בחוסר ידע או בחוסר ביטחון בטיפול מצד הרופא המטפל. בסיכום העבודה מציינים המחקרים את הצורך באסטרטגיות להענקת ידע, יכולות ובטחון לרופא המשפחה לטיפול בחולי הסוכרת.²

לפי ה-ADA (American Diabetes Association), הטיפול בסוכרת צריך להינתן על ידי צוות רב-מקצועי (מולטי-דיסציפלינרי), הכולל את הרופא הראשוני, רופאים עם תת התמחויות, אחיות מומחיות, אחיות קהילה, עוזרי רופא, דיאטניות, מומחים לפעילות גופנית, רוקחים, רופאי שיניים, פודיאטרים, מומחים בבריאות הנפש ועובדים סוציאליים. הרופא מנהל הטיפול צריך להכיר ולעקוב אחרי: מאפייני המטופל (גיל, מוצא, השכלה, עבודה, תרבותו, מצבו הסוציאלקונומי וכד'), הרגלי חייו (תזונה, פעילות גופנית, עישון), מחלות נלוות מהן הוא סובל (השמנה, יתר לחץ דם, דום נשימה לילי וכד'), הפגיעה באברי מטרה (לב, כליות וכד') ומצבו הנפשי של המטופל (המוטיבציה שלו, מצב רוחו, סימני דכאון וכד'). רק לאחר הערכה כזו (היכולה להשתנות מביקור לביקור) ניתן לבדוק מה הן האופציות הטיפוליות האפשריות המתאמות לצרכיו של מטופל זה ומה השתנה מהביקור הקודם ולתכנן יחד עם המטופל והצוות את המשך הטיפול והמעקב. מעקב סדיר זה דורש זמן, ידע ומיומנות.²

בישראל, בשלבים הראשונים של המחלה, האבחנה והטיפול נעשים (על פי רוב) על ידי הרופאים והצוותים במרפאות הראשוניות. צוותים אלו מכירים את המטופל, משפחתו ומכלול הגורמים שיכולים לסייע או להפריע באיזון המטבולי של המטופל. עם הזמן, חלק משמעותי מחולי הסוכרת, בין אם בגלל קושי באיזון המחלה ובין אם בשל הופעת סיבוכים, יודקקו ליעוץ ו/או טיפול של רופאי סוכרת ו/או טיפול במרפאות/מכוני הסוכרת. עד כה, רוב רופאי הסוכרת בישראל הינם פנימיים או אנדוקרינולוגים בהכשרתם. אך בעוד שמספר חולי הסוכרת בארץ הולך ועולה, מספר האנדוקרינולוגים/פנימיים/רופאי משפחה המתמקצים בטיפול בסוכרת בארץ אינו עולה באותו יחס ולפי סקר פנימי, בישראל כ-200 אנדוקרינולוגים, כאשר בכל שנה נוספים כ-10 אנדוקרינולוגים (מספר שאינו שונה בהרבה מהפרושים לגמלאות בכל שנה). בשל חוסר הזמינות, פרק הזמן לתור ליעוץ בנושא סוכרת, הינו ארוך - מספר שבועות עד מספר חודשים, ברפואה הציבורית בכלל ובאיזורי הפריפריה בפרט.

ניתן, לפיכך, לסכם שמצד אחד קיים צורך ומחסור גדול ברופאים המסוגלים לנהל את הטיפול בחולי הסוכרת הרבים בארץ ומצד שני- כמות הידע הנדרשת מהרופאים בתחום זה הינה רבה ועולה במהירות גדולה מאוד. לבסוף- ההכרות המעמיקה של הרופא הראשוני עם החולה ומערכת התמיכה שלו יכולים להיות קרקע פורייה לטיפול מיטבי בחלק משמעותי מחולי הסוכרת על ידי הרופאים והצוותים הראשוניים. כל זאת במידה ויוכשרו לכך ויזכו לתמיכה המערכתית הנכונה לבצוע משימה מורכבת זו.

הכשרות הקיימות בעולם

אין בספרות מידע רב על הכשרות "רופאי סוכרת". התמקצעות בסוכרת קיימת במספר מקומות. להלן שתי דוגמאות: ארצות הברית והולנד.

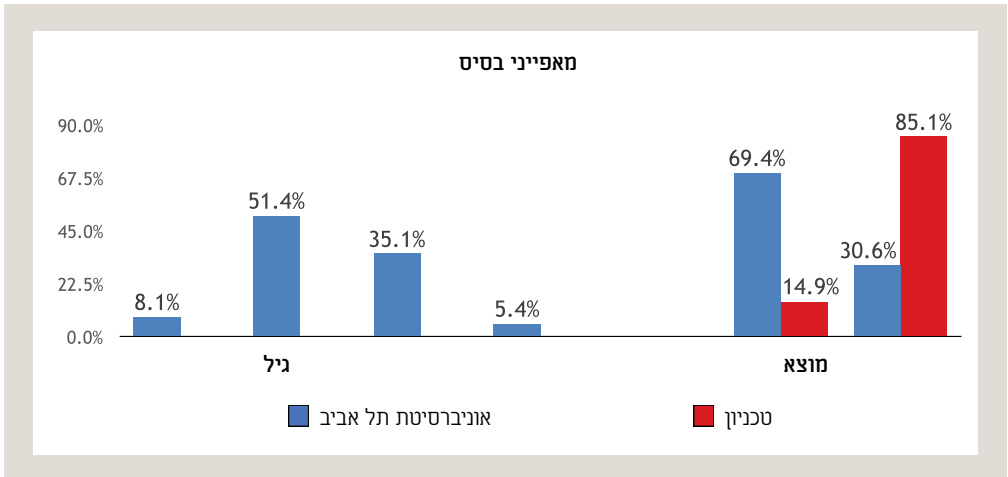
סאדו והבריה סקרו נושא התמחות-העל (Fellowship) בסוכרת בארצות הברית. בראשית התפתחות ההכשרה בסוכרת (בשנות ה-20 של המאה הקודמת), רופאים הגיעו להתמקצע בסוכרת ב-Joslin Clinic באוניברסיטת הרווארד בבוסטון ואחרי שרכשו ידע ומיומנות במשך כשנה, חזרו למרכזיהם הראשוניים והכשירו את עמיתיהם - כל זאת ללא הכרה פורמלית בהכשרה זו. לפי הסקירה, מספר סיבות גורמות לצורך בהשתלמות-על זו: ראשית, מצד אחד מחסור ברופאים מומחים (אנדוקרינולוגים) לטיפול בחולי הסוכרת ומנגד העלייה המשמעותית במספר חולי הסוכרת, עם דגש על אוכלוסיות מיעוטיות ואוכלוסיות המרוחקות פיזית ממרכזי סוכרת גדולים ומכאן התובנה כי רוב חולי הסוכרת יקבלו טיפול על ידי הרופא הראשוני שלהם (לפי אחד מהמאמרים הנוכחים בסקירה זו, 85% מחולי הסוכרת מטופלים שלא על ידי אנדוקרינולוג). בנוסף מציינים המחברים כי ההכשרה הזו לרופאים הראשוניים, במסגרת התמחותם, אינה בהלימה לממדי התחלואה וחלקה מתייחסת רק לטיפול באשפוז ולא להמשך המעקב. שנית, בשנים האחרונות חלה עלייה משמעותית במגוון הטיפולים לסוכרת. לפי המחברים, ייתכן שהעדר הכשרה מתאימה של הרופא לטיפול בתחלואה הנלוות לסוכרת גורמת לכך שרק כ-50% מהמטופלים מגיעים ליעדי איזון גליקמי רצויים ופחות מ-20% ליעדים מטבוליים כוללניים מומלצים (לפי המאמר: HbA1c, לחץ דם, ו-l-dl). אי לכך, יש צורך בהכשרה מיטבית של רופאי הקהילה, עם דגש למעקב אחר אוכלוסיות בסיכון מוגבר לסוכרת וסיבוכיה כמו בפריפריה ואוכלוסיות מוחלשות. לפי הסקירה, קיימות מעט תכניות בהן הרופא הראשוני יכול לשפר את הידע והמיומנות שלו בטיפול בסוכרת ולהשלים התמחות-על בסוכרת. המחברים מציעים כי התמחות-העל תהיה המשך ישיר אחרי סיום ההתמחות הראשונית (ברפואת משפחה, פנימית או ילדים) - שנה נוספת של הכשרה בנושאים הקשורים בסוכרת, עם דגש לסוגי סוכרת שונים, אוכלוסיות מיוחדות ואספקטים הקשורים באשפוז, קהילה והרצף הטיפולי ביניהם. לפי הסקירה, כיום קיימות בארצות הברית 2 התמחויות-על מוכרות: בצפון קרוליינה ובאווהיו. ב-2 התכניות מדובר בהתמחות-על של שנה במשרה מלאה בבית חולים, עם חשיפה למגוון הנושאים הקשורים בטיפול בסוכרת, בבית חולים ובקהילה והשתתפות פעילה בסמינרים, בדינוי מקרים, במעקב אחר מטופלים, בייעוץ וכד'. במהלך ההתמחות מעודדים את המתמחים להשתלב בפעילות מחקרית. המחברים מציינים את הצורך באקדמיזציה, במיוחד אם תהיה עלייה בכמות ההכשרות. ההכרה והאקדמיזציה צריכה להתייחס לצורך של המעסיק לתגמל נכון את הרופאים כדי להבדילים מעמיתיהם שלא עברו את ההכשרה ועל ידי כך לעודד עוד רופאים לצאת להכשרה זו. בסיכומו של דבר, לנוכח ממדי ה"אסון של מגפת הסוכרת", טוענים המחברים כי יש צורך בשיתוף פעולה של מוסדות החינוך/הכשרה של רופאים, ארגונים המספקים הכרה, איגודים של רפואה ראשונית, פנימית ואנדוקרינולוגיה, ארגוני בריאות, HMO - Health management Organizations המספקים מיומן וקובעי מדיניות, ליצירת, הכרת והטמעת התמחות על-זו^{7,6}.

בהולנד, הטיפול בסוכרת מתקיים ביחידות הנקראות Diabetic care groups האחראיות על איכות הטיפול ועל אספקטים כלכליים של הטיפול. יחידות אלו דורשות מומחים מהרפואה הראשונית שינהלו אותן. לכן, מ-2006 נערך קורס שמטרתו להכשיר מומחה סוכרת, ביזומת ובחסות איגוד רופאי המשפחה. מטרת הקורס להכשיר רופא מיומן בכל הקשור בטיפול בסוכרת, מיומן בקריאה ביקורתית ובלימוד עצמי, בעל יכולת לסייע בהכשרת יתר אנשי הצוות, בעל יכולת לבצע הערכת איכות של עבודת הצוות ובעל יכולת לבנות רשת אזורית לשיפור הטיפול בסוכרת. הרופאים עוברים קורס של שנתיים - יום בשבוע וכן סדנאות וכנסים של מספר ימים. במהלך הקורס רוכשים, מעבר לידע, גם מיומנות בקריאה ביקורתית, בניית תכנית הכשרה מקומית, בהעברת מצגות וכתובת מאמר מדעי ובניהול משא ומתן (הכוונה העיקרית מול חברות הביטוח). רוב מסיימי הקורס עוברים היום במרכזי הסוכרת⁸.

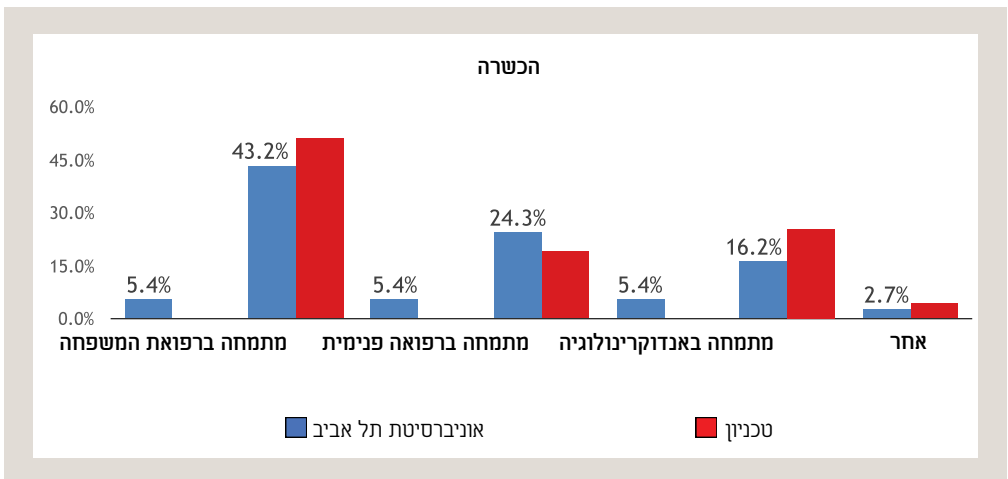
הכשרת "רופאי סוכרת" בישראל: חבלי לידה והתקדמות מעשית

עד השנים האחרונות, התקיימו הכשרות קצרות ומקומיות ביזמתם של רופאים ואחיות "משוגעים לדבר", קופות החולים, חברות תרופות וגופים אחרים. הכשרות אלו התקיימו ברובן ללא תוכנית לימודים אחידה בין ההכשרות השונות וללא בדיקה של מידת הטמעת התכנים על ידי הלומדים, והשפעתן. הן נועדו בעיקר לספק למשתלמים ידע עדכני בנושאים הקשורים בסוכרת. אולם יכולתן של הכשרות קצרות אלו, שהיו ברובן תאורטיות ללא תרגול ויישום מיומנויות בקליניקה לקדם משמעותית את הטיפול הרב צוותי בחולי הסוכרת, הוטל לא פעם בספק. לאור כל מה שנכתב לעיל, התפתחה בשנים האחרונות בישראל הכשרה מוסדרת של "רופא סוכרת".

תרשים א'. מנתוני הרופאים בקורס באוניברסיטת תל אביב ובטכניון בשנת 2017-2018



תרשים ב'. מנתוני הרופאים שנרשמו לקורס באוניברסיטת תל אביב ובטכניון בשנת 2017-2018

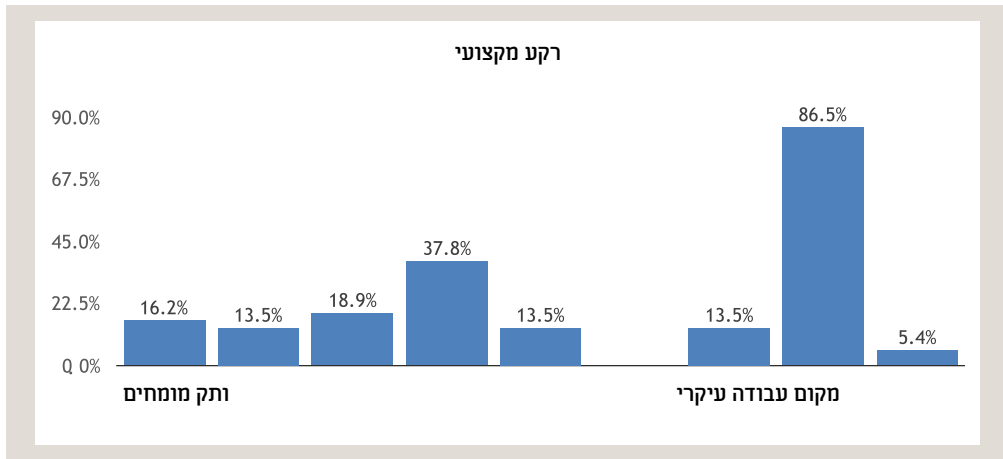


הרעיון התחיל לקרום עור וגידים במקביל במספר גופים שונים. בשנת 2015 הוא נכלל בתכנית הלאומית לטיפול בסוכרת וקיבל גיבוי עקרוני של סגן שר הבריאות.

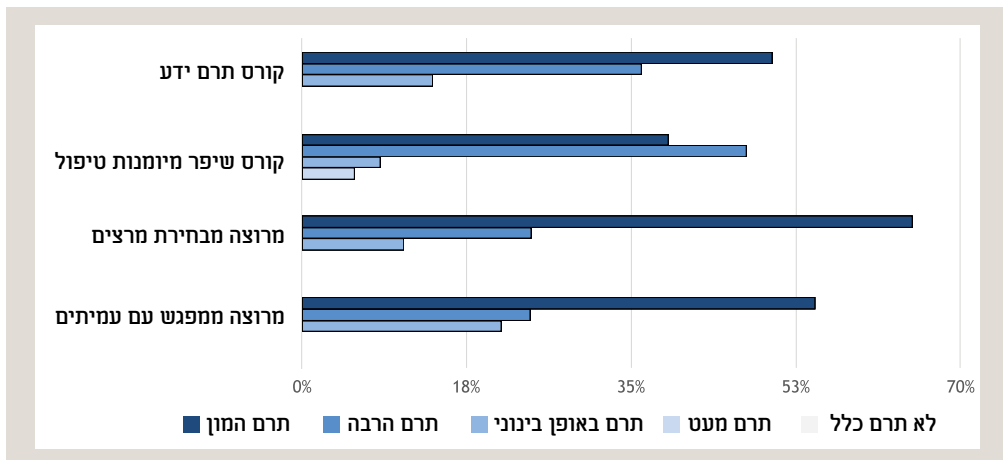
ב-2016 גובשה ואושרה תכנית ההכשרה, במסגרת שיתוף פעולה של נציגים מהאגודה הישראלית לאנדוקרינולוגיה והמועצה הלאומית לסוכרת ובתמיכה וסיוע של איגוד רופאי המשפחה בישראל והאיגוד הישראלי לרפואה פנימית. הוקמה ועדה אקדמית מטעם האגודה הישראלית לאנדוקרינולוגיה והמועצה הלאומית לסוכרת ובמסגרתה גובשה תוכנית להכשרת "רופאי סוכרת". ב-2017 הוחלל במגעים מול הר"י (ההסתדרות הרפואית בישראל) (ראה המשך) לצורך הכרה שלהם בהשתלמות זאת.

מטרת-העל של הכשרת "רופא סוכרת" - ליצור הכשרה ספציפית בנושא הסוכרת שבסופה, הרופא העובר הכשרה זו יהיה בעל ידע ומיומנויות לטיפול בסוכרת (בדגש על סוכרת מסוג 2) בכל שלבי המחלה, כולל המעבר מטרם סוכרת לסוכרת ואף מניעה מוקדמת יותר. הכוונה להכשיר כ-800-1,000 רופאים ראשוניים להיות "רופאי סוכרת" מוכרים על ידי המועצה המדעית של ההסתדרות הרפואית ומשרד הבריאות, כל זאת מתוך מטרה להיטיב את הטיפול באנשים הסובלים ממחלת הסוכרת בישראל.

תרשים 1. מנתוני הרופאים בקורס באוניברסיטת תל אביב בשנת 2017-2018



תרשים 2. תשובות בוגרי הקורס העיוני 2017-2018 על מידת תרומת הקורס עבורם



דרישות הבסיס להשתלבות בהכשרה זו: על הרופא להיות בעל מומחיות ברפואת המשפחה, רפואה פנימית או גריאטריה, העובד לפחות 50% משרה בקהילה, בבית חולים או בשילוב ביניהם.

מטרות ההכשרה - ההכשרה תעניק למשתלם ידע ומיומנות בתחומים הבאים:

- הכרה מעמיקה של שימוש ותרגול מיומנויות בכלל ההמלצות לשינוי אורחות חיים, התרופות והטכנולוגיות העדכניות.
- אבחון וניהול עצמאי של הטיפול בלוקים במחלת הסוכרת במרפאה/מכון סוכרת או במרפאה הראשונית.
- הכרה מעמיקה של שאר ההפרעות במאזן הפחמימות כגון טרום סוכרת, השמנה ושאר מרכיבי התסמונת המטבולית.
- הכרת גורמי הסיכון הקרדיווסקולריים המלווים את המצבים הנ"ל, על מנת שיוכלו לטפל בחולים ואף להדריך רופאים ראשוניים בתחום.
- מניעה של סיבוכי הסוכרת והטיפול בהם.
- הכרה מעמיקה של כלים להשגת שיתוף פעולה עם המטופל לאורך זמן, והגברת ההצמדות לטיפול (כגון Motivational interview).
- תיווך בין המרפאה הראשונית ומרפאת סוכרת אזורית, כאשר "רופא הסוכרת" מהווה מדרג ביניים בין רופא ראשוני ומרפאת סוכרת.

טבלה 1. מספר משתלמים בהשתלמות המעשית 2018-2019 לפי שיוך קופת חולים ומקום ההשתלמות

מקום השתלמות שיוך המשתלם לקופ"ח	מכבי	מאוחדת	כללית	לאומית	סה"כ
מרפאות קופת חולים	4	3	15		22
בית חולים כללית	1		11		11
בית חולים ממשלתי		3	5	1	10
בית חולים פרטי		1	1		2
סה"כ	5	7	32	1	45

* כולל רק משתלמים שהחלו בפועל את ההשתלמות

טבלה 2. קורס רופאי סוכרת: הצלחות ואתגרים

הצלחות	אתגרים
הרשמה והשתתפות פעילה	למה שירשמו בשנה הבאה? הכרה של הר"י בקורס?
רמה אקדמית גבוה ביותר	איך שומרים על הרמה האקדמית בשנה הבאה? הן בקורס העיוני והן בקורס המעשי
שיתוף פעולה מרשים מצד כל המומחים	איך ממשיכים לגייס את טובי המרצים ואת טובי המנחים המעשיים לאורך זמן?
"הקורס כבר שינה את הטיפול שאני נותנת לחולים שלי"	איך בודקים את השפעת התוכנית?
"אני מרגיש שלמדתי כל כך הרבה"	כיצד ישתלבו הרופאים המשתלמים בשנה המעשית ובהמשך בעבודה ובקהילה?

תרשים 3. תוכנית עתידית לקורס האקדמי

ריכוז אקדמי ואדמיניסטרטיבי				
אוניברסיטת תל אביב	האוניברסיטה העברית	צפת/נהריה- אוניברסיטת בר אילן	אוניברסיטת בן-גוריון	הטכניון
<p>הרצאה מרכזית בימי רביעי 16:15-19:45</p> <p>הרצאה מתקיימת כל שבוע במרכז אחר ומוקדמת באופן אינטראקטיבי בכל המרכזים</p>				
<p>בכל מרכז יש מנחה/מנחים</p> <p>בתום ההרצאה הכללית, המנחה מנהל דיון ותרגול בכל מרכז בנפרד</p>				
<p>5-4 סדנאות מרוכזות בימי שישי</p>				

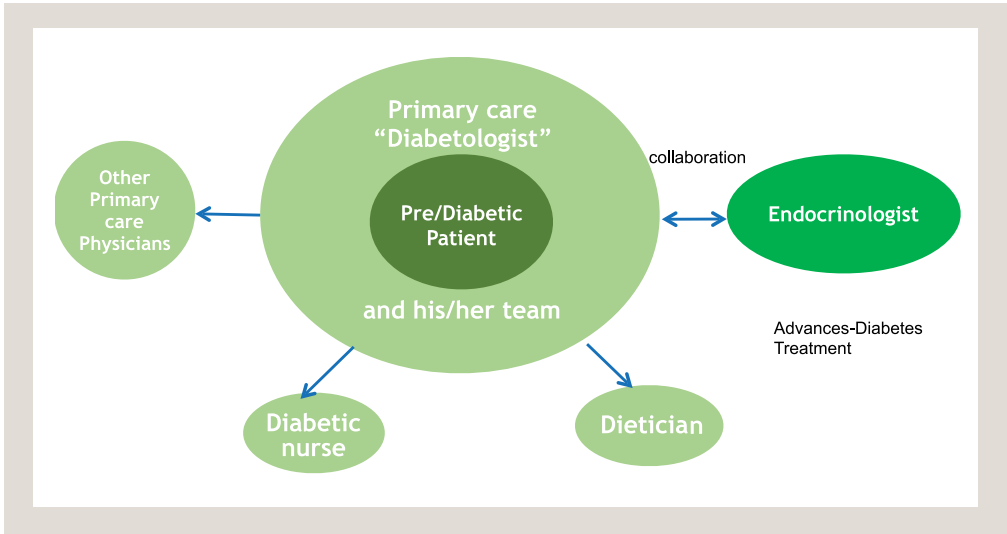
- הובלת צוות רב מקצועי.
- בקיאות בכל ההיבטים החוקיים והרגולטורים של המחלה.
- קריאה בקורתית של חומר רפואי, המשך לימוד עצמי ושימור ידע עדכני בתחום.

מבנה ההכשרה

ההכשרה כוללת שני שלבים:

- 1) שלב ראשון: קורס יעודי במסגרת לימודי המשך באחת מהפקולטות לרפואה בארץ.
 - 2) שלב שני: שנה מעשית, השתלבות של בוגר הקורס העיוני, לאחר שעמד בדרישות השנה העיונית, באחת ממרפאות/מכוני הסוכרת שהוכרו כ"מכשירות" משתלמים.
- עד יולי 2019, הסתיימו שני מחזורי עיוניים ואנו נמצאים כעת במהלכה של ההכשרה המעשית של המחזור הראשון.

תרשים 4. Post-Course Model - שיתוף פעולה הוא הבסיס להצלחה!



שנה עיונית

הקורס העיוני באוניברסיטה נמשך שנה שלמה (2 סמסטרים) בהיקף של כ-140 שעות אקדמיות. את הקורס מרכיזים אנדוקרינולוגים/רופאי סוכרת בכירים עם ניסיון קליני עשיר בתחום הסוכרת. תכנית הלימוד מורכבת מהרצאות פרונטליות (הניתנות על ידי רופאים בכירים/אנשי מקצוע מומחים בכירים מכל הארץ), תרגולים בקבוצות קטנות, תרגילי בית להגשה וסדנאות בנות חצי יום. המשתלמים מקבלים סילבוס מפורט עם רשימת ספרות חובה ומומלצת לקריאה (לפי הנחיות ה-ADA והמועצה הלאומית לסוכרת). בנוסף יש לקורס מודול באתר האוניברסיטה ובו המצגות, התרגילים וחומרי הקריאה.

בכדי להיות זכאי להתקדם לשנה המעשית על המשתלמים להיות נוכחים ב-80% או יותר מההרצאות ועליהם לעבור מבחן בכתב בציון 60 לכל הפחות.

להלן חלק מהנושאים המכוסים בקורס:

• **ההרצאות הפרונטליות** – מקיפות את מגוון הנושאים הרלוונטיים לטיפול בסוכרת. ההרצאות מועברות על ידי רופאי סוכרת בכירים מכל הארץ, רופאים מתחומים אחרים ואנשי צוות רפואי מובילים אחרים. במהלך ההרצאות ניתן ביטוי גם למחלוקות ולדעות השונות. להלן חלק מהנושאים (בצורה כללית בלבד):

- < עקרונות הטיפול בסוכרת.
- < אפידמיולוגיה של מצבי הדיסגליקמיה השונים, תחלואה נלווית וגורמי הסיכון.
- < הגדרה, קלסיפיקציה ואבחון של מצבי הדיסגליקמיה השונים.
- < מניעת סוכרת (עם דגש על אבחון וטיפול בטרם סוכרת).
- < אורחות חיים: לדוגמא: תזונה, פעילות גופנית, היגיינת שינה, הפחתת מתחים, הפסקת עישון ועוד.
- < תחלואה נלווית/גורמי סיכון: אבחון וטיפול, לדוגמא: השמנה, יתר לחץ דם, היפרליפידמיה, כבד שומני, דום נשימה לילי ועוד.
- < איזון גליקמי: קביעת יעדים, הנחיות לטיפול, טיפול במצבי קיצון, טיפול תרופתי- פומי ובהזרקות.
- < סיבוכי סוכרת: אבחון, מניעה וטיפול, לדוגמא מחלות לב (מחלת לב איסכמית, אי ספיקת לב, מחקרי Cardio vascular outcomes), פגיעות כליותיות (אי ספיקת כליות, פרוטאינווריה, מחקרי Renal outcomes), פגיעה עינית, פגיעה מוחית (כולל פגיעה קוגניטיבית) הפרעות בתיפקוד המיני ועוד.
- < שימוש בטכנולוגיות בטיפול בסוכרת (מדי סוכר, מדי סוכר רציפים, סנסורים, משאבות וכו').
- < סוכרת באוכלוסיות מיוחדות, לדוגמא: Severe mental illness, אוכלוסיות מוחלשות מבחינה סוציאוקונומית, קשישים, ילדים, נשים בהריון.

< טיפול בסוכרת עם התאמה תרבותית: מגזר אתיופי, מגזר ערבי, ועוד.
 < סוכרת באשפוז עם דגש על רצף הטיפולים עם הקהילה.
 < היבטים פסיכו-סוציאליים: ההשלכות הנפשיות של מחלת הסוכרת, זכויות המטופל ועוד.
 • **תרגילים ותרגולים** – המועברים על פי רוב בקבוצות קטנות, בסיוע מתרגלים נוספים עם דגש רב על רפואי סוכרת שהם רופאי משפחה בהכשרתם ואנשי צוות רפואי אחרים ותרגולי בית. בתרגילים גם מועבר ידע אך בעיקר מיומנות ויישום של נושאי התוכן שהועברו בהרצאות. התרגולים דורשים השתתפות והתנסות אקטיבית של המשתלמים. תרגולים לדוגמה:
 < הדרכה לתזונה מותאמת- דיוני מקרים שהועברו על ידי דיאטניות קליניות מומחיות בסוכרת.
 < בחירת התרופה הנכונה- על ידי דיוני מקרים, שחלקם הוכנו על ידי מרכזות הקורס וכן הצגת מקרים לדיון שהמשתלמים מכינים על מטופלים מהקליניקה שלהם.
 < טיפול באינסולין- בנוסף מתרגלים: הנעה, הדרכה, טיטרציה, מניעה וטיפול בהיפוגליקמיה ושימוש אקטיבי בעט אינסולין.
 < בדיקת כף רגל סוכרתית- בהדרכת אחיות מומחיות סוכרת ואחיות פצע.
 < חשיפה לסקטורים רבים המטפלים בחולי הסוכרת.
 < קריאה ביקורתית של מחקרים (בנוסף להרצאות מבוא על מחקר קליני).
 < תרגול תקשורת עם המטופלים- דרך דיוני מקרים וסימולציות בסיוע שחקנים (לדוגמה בנושא פגיעה בתפקוד מיני), בהדרכת אנשי צוות מיומנים.
 • **סדנאות של חצי ימים, הנערכות לכל המשתלמים, במקום אחד.** לרוב, במתכונת של הרצאת מבוא ואחרי כן חלוקה לקבוצות קטנות. בחלק מהסדנאות משתתפים גם בוגרי הקורס מהשנה המעשית. הסדנאות בעיקרן הינן חווייתיות אינטראקטיביות ובאות לתרגול את הידע בנושאים שנלמדו עם דגש על לימוד ותרגול מיומנויות תקשורת. יתרון נוסף בסדנאות הוא המקום לשיתוף עמיתים ולמידה הדדית. את הקבוצות מנחים אנשי מקצוע מוכשרים בנושא (בנוסף למרכזות הקורס). דוגמאות לסדנאות שהועברו בשנת 2018-2019:
 < סדנה בנושא אורחות חיים: תרגול על ידי פיזיותרפיסטית – מרשם לפעילות גופנית למטופלים שונים (דיוני מקרים), תרגול על ידי דיאטנית- התאמת טיפול תזונתי למטופלים שונים (דיוני מקרים), תרגול על ידי רופאה עם הכשרה בתחום הריאון המוטיבציוני- שימוש בריאון המוטיבציוני להנעה להפסקת עישון.
 < סדנה בנושא טכנולוגיה בסוכרת: תחנות המונחות על ידי צוותים רב מקצועיים (תזונה, סיעוד, רפואה): מעבר על ניטור עצמי מגלוקומטר, מעבר ופיענוח ניטור עצמי מסנסורים ומדי סוכר רציף, מעבר על פלטים של משאבת אינסולין, תרגול מעשי בשימוש במשאבת, מדי סוכר רציף וסנסורים.
 < סדנה בנושא קבלת החלטות משותפת עם המטופל והעברת "בשורה מרה" - דיוני מקרים וסימולציה בהנחייה משותפת עם צוות מהמחלקה לחינוך רפואי מהפקולטה לרפואה באוניברסיטת תל אביב
 < סדנה בנושא כשירות תרבותית והתמודדות עם עוני בהנחיית צוותים רב מקצועיים, "רב תרבותיים", עם סימולציות של תרחישים כולל סרטונים לדיון משותף.

נתונים מהמחזורים החולפים

בשנת הלימודים תשע"ח 2017-2018 התקיים הקורס במקביל במסגרת לימודי המשך בטכניון ובאוניברסיטת תל אביב. ההרצאות בשנה זו לא היו חופפות ב-100%, אך המבחן היה זהה. בסך הכל השתלמו 47 רופאים בטכניון ו-52 רופאים באוניברסיטת תל אביב. מעל חצי מהנרשמים עם ותק של מעל 10 שנים, כשליש מהרופאים עובדים בקהילה בשרותי בריאות כללית, 21% בקופת חולים מאוחדת, 15% משרותי בריאות מכבי והיתר מבתי חולים ובקופת חולים לאומית (תרשימים 1א'-ג').

ממושבי המשתתפים בקורס בתל אביב, כ-90% העניקו ציון גבוה לאיכות ההרצאה, וכ-85% העריכו כי להרצאות תרומה רבה/רבה מאד. 80% העניקו לסדנאות משוב של תרומה רבה (בהתאם למשובים, שונה מעט תמהיל הסדנאות בשנת תשע"ט). 80% מהמשתתפים ציינו כי הקורס תרם הרבה/הרבה מאד לידע ולמיומנויות הטיפול שלהם בסוכרת (תרשים 2). כמו כן יש לציין נוכחות גבוהה ביותר של הלומדים בהרצאות.

בשנת הלימודים תשע"ט 2018-2019 התקיים הקורס במקביל בפקולטה לרפואה במסגרת לימודי המשך באוניברסיטת תל אביב ובאוניברסיטת בן גוריון, כאשר ההרצאה העיקרית שודרה מפקולטה אחת לשנייה והתרגולים (תרגולים זהים) נערכו בכל פקולטה. בסך הכל השתתפו 45 משתתפים בתל אביב ו-20 בבאר שבע. בזמן כתיבת מאמר זה, עדיין אין

עיבוד של נתוני הקורס הנוכחי.
 בשנתיים אלו הרופאים שנרשמו עובדים בכל קופות החולים, מייצגים את כל הארץ (כולל אזורים בפריפריה - בצפון, דרום ומזרח) ומטפלים בכל פלחי האוכלוסייה בארץ.

שנה מעשית

בשלב המעשי, המשתלמים משתלבים במרפאות ובמכוני הסוכרת בארץ (בקהילה או בבית החולים), שהוכרו ועוד יוכרו כמתאימות להכשרה זו. לפי סיכום שעוד לא קבל תוקף סופי מול הר"י, הדרישות ממרפאה המכשירה משתלמי סוכרת יכללו ככל הנראה:

- יחידה המאושרת אדמיניסטרטיבית על ידי הגוף המוסמך לכך (משרד הבריאות, קופת חולים, הנהלת הדסה, וכו').
 - המרכז פעיל בהיקף של עשר שעות שבועיות לפחות.
 - לפחות 2 רופאים מומחים באנדוקרינולוגיה, רפואה פנימית או רפואת המשפחה, המועסקים ב-25% משרה, מירב עיסוקם בתחום ההכשרה ואחד מהם מנהל היחידה.
 - במרכז עובד צוות רב מקצועי (רופאים, אחיות, תזונאים ועוד) המטפל בחולים המופנים ליעוץ מקצועי ייעודי בסוכרת.
 - שימוש באמצעים אבחוניים, מעבדתיים וטיפוליים רב-תחומיים הקיימים במרכז עצמו או במרכז רפואי סמוך. לדוגמה: תוכנת לקריאת נתונים ממשאבות וממדי סוכר כולל מדי סוכר רציפים.
 - קיום ישיבות ודיונים קליניים אינטר-דיסציפלינאריים הנוגעים לכירור וטיפול בסוכרת.
 - גישה לאמצעי כירור וטיפול בחולה מורכב או בחולה הנמצא במצב חריף.
 - במהלך ההכשרה רוכש המשתלם השכלה ומיישם את מה שלמד בשנה העיונית. משך ההכשרה יום בשבוע (כ-380 שעות מעשיות) במשך שנה שלמה. ההכשרה מורכבת מ-100 שעות בהן המשתלם יושב עם צוותי המרפאה (רופא, אחות דיאטנית) ובהמשך ההכשרה - קבלה ומעקב אחרי מטופלים באופן עצמאי אך מפוקח. לכל משתלם יש רופא אחראי (לרוב מנהל המרפאה/מכון) שעוקב אחר הכשרתו (כולל נוכחותו) ואחראי למתן משוב בסיום ההכשרה.
 - בנוסף במהלך השנה המשתלמים:
 - נדרשים להיות שבועיים ברוטציה בבתי חולים במטרה להיחשף לחולי סוכרת מורכבים, טיפולים מורכבים בסיבוכים, ומעקב אחרי חולי סוכרת באשפוז ותהליך שחרורם להמשך טיפול בקהילה.
 - נדרשים להשתתף בישיבות צוות ודיונים על מטופליהם במסגרת המרפאה.
 - מוזמנים להשתתף בסדנאות של הקורס העיוני.
- בשנת הלימודים תשע"ט 2018-2019 נרשמו 45 רופאים (שעמדו בקריטריוני המעבר של השנה העיונית) להמשך ההכשרה. המשתלמים השתבצו ב-26 מרפאות ומכוני הסוכרת השונים בארץ (בית חולים וקהילה). הרופאים המשתלמים עובדים בכל קופות החולים, אך הרוב (מעל 60%) הינם רופאי שירותי בריאות כללית (טבלה מספר 1).

המצב מול הר"י

מייד עם התחלת הכנת התוכנית הוחל במגעים מול הוועדה המדעית של הר"י. התוכנית הוצגה מספר פעמים הן לוועדה המדעית- עד שזכתה לברכתה של הוועדה המדעית והן לוועד הפועל של הר"י, שגם הוא נתן לתוכנית את ברכתו העקרונית. בימים אלו אנו נמצאים לקראת סיכום וקבלת אישור רשמי לתוכנית עוד לפני סיום שנה זו.

המצב מול הקופות/משרד הבריאות

רוב הקופות הביעו בעבר את תמיכתן בתוכנית וחלקן אף מממנות באופן חלקי או מלא את עלות ההשתלמות העיונית לרופאים הנוטלים בו חלק. כמו כן, ההשתלמות המעשית מבוצעת בתיאום מול קופות החולים השונות, הן בבתי חולים של שרותי בריאות כללית והן במרפאות הסוכרת השונות של הקופות וזאת בנוסף לבתי החולים הממשלתיים הנשאים בחלק גדול מהעומס. אחת מהשאלות הפתוחות והחשובות לעתיד, היא שאלת העסקתם העתידית של בוגרי הקורס בקופות השונות. כאן יהיה צריך להגיע להסדרים ספציפיים מול הקופות השונות ולעתים אף ספציפית לגבי הרופאים בוגרי הקורס- לפי רצונותיהם ויכולתם. אנו מקווים שהקופות ילמדו להעריך את הסטנדרטיזציה והעומק של ההשתלמות בתחום ויבחרו להקצות שעות עבודה ייעודיות ו/או תקנים ייעודיים ולהעסיק את בוגרי הקורס, וזאת במסגרת של עבודת צוות מותאמת (אחיות, תזונאים ועוד), תוך הבטחת זמן מספיק לטיפול המורכב ואף תגמול ראוי.

משרד הבריאות, כרגולטור ומפקח, צריך לתמוך במהלך חשוב זה אשר יכול להבטיח זמינות גבוה יותר של שירותי רפואה טובים לכלל האנשים הלוקים בסוכרת באשר הם ואף במצבים מקדימי סוכרת בכל אזורי הארץ. בחינה מדוקדקת

של אומדנים מוגדרים להצלחת התוכנית ובחינה של שינויים אמיתיים ומדר תוצאים קונקרטיים שהיא יכולה לחולל הן במניעה ובטיפול בסוכרת והן בהשפעה כלכלית עתידית- יכולות ללא ספק לעזור מאוד בניסו התמיכה הן מצדם של המבטחים- קופות החולים- והן מצידו של הרגולטור- משרד הבריאות.

הצרכים/נושאים להמשך

- תכנית ההכשרה העיונית מיושמת רק שנתיים, ואנחנו בעיצומה של השנה הראשונה של ההכשרה המעשית. נושאים המהווים אתגר להמשך הדרך בטווח המידי ובעתיד הרחוק יותר (טבלה מספר 2):
- שימור הרמה האקדמית הגבוהה, למרות הפריסה הנרחבת בכל חלקי הארץ- לצורך כך מתנהלת עבודה לשיתוף הפקולטות השונות, שידור דו-כיווני של הרצאות תוך הקפדה על תרגול קבוצתי ואישי במרכזים השונים.
 - הבטחת מקומות השתלמות איכותיים ובכמות מספקת, בפריסה ארצית, ומעקב אחר המשתלמים בשנה המעשית.
 - תגמול למרפאות ולמנחים בשנה המעשית.
 - מעקב אחר תוצאי ההכשרה בטווח הארוך.
 - הכרת קופות החולים ומשרד הבריאות ברופאים אלו, תקנון ושילובם במערך הסוכרת הארצי.
 - המשך הקשר והמעקב אחר "רופאי הסוכרת" ותפקודם בקהילה, כולל הבטחת התעדכנות תקופתית.

החזון לעתיד

חזון "רופא הסוכרת" בישראל נועד לענות על צורך קיומי שאנו כעובדים בתחום הסוכרת חשים בו שנים רבות- חוסר משווע בכוח אדם ייעודי רב מקצועי בכלל וברופאים בפרט, אשר יוכלו לטפל כראוי וכנדרש באנשים הרבים הסובלים ממחלת הסוכרת וממצבים מקדימי סוכרת. צורך זה לא יכול להיות ממולא על ידי קומץ הרופאים המסיימים מדי שנה את ההתמחות באנדוקרינולוגיה ורבים מביניהם בוחרים לעסוק גם, או אף בעיקר, בתחומים אחרים של האנדוקרינולוגיה (עצם, תירואיד, דיפוזיה, NET ותחומים נוספים) והמתמקצעים בתחום מקרב הפנימאים המומחים. חוסר זה בולט אף יותר בפרפריה, שם נאלצים לעיתים קרובות הסובלים ממחלת הסוכרת להמתין חודשים רבים עד לפגישה המיוחלת (לעתים קרובות הקצרה מדי) עם המומחה בתחום זה. זאת כאשר במקביל בורכה ארצנו בהכשרה מצוינת בתחום הרפואה הראשונית- הן של רופאי משפחה והן של רופאים פנימאים, ולעתים קרובות רופאים מצויינים אלו זמינים לחולים בצורה קלה ופשוטה בהרבה ואף מוכשרים לטיפול מתמשך ורציף וראייה כוללת יותר של החולה, סביבתו ומחלתו כחלק מרצף חייו הכללי.

חלומנו המשותף הוא (כמודגם בתרשים מספר 3) לאפשר הכשרה אקדמית מצויינת בכל הפקולטות לרפואה בארץ- וזאת על ידי ערוב של הוראה פרונטלית- כל פעם בפקולטה אחרת תוך שידור ישיר לשאר הפקולטות, ובכך להבטיח רמה טובה ואחידה ובמקביל לאפשר אינטראקציה אישית עם דמויות מובילות בתחום הסוכרת בארץ ותרגול בקבוצות קטנות של יישום הידע והטכניקות הנלמדות. אנו מקווים להכשיר בדרך זו כ-1,000 רופאי סוכרת במהלך עשר השנים הקרובות ובכך לשנות לחלוטין את הטיפול באנשים עם סוכרת או קדם סוכרת בארצנו. המטרה לעתיד (כפי שמתואר בתרשים 4) היא שבכל מרפאה ומרפאה בקהילה, בכל חלקי הארץ, יהיה רופא שעבר את ההשתלמות המקיפה המפורטת פה בתחום הסוכרת. רופא אשר ירכז את הטיפול בחולי הסוכרת במרפאתו. רופא אשר יעבוד בצוות רב מקצועי בעל הכשרה בתחום יחד עם אחות הקהילה אשר קבלה הכשרה מתאימה, תזונאי, וגורמים נוספים שיעברו כולם הדרכה ייעודית במסגרת קורסים על בסיסים ייעודיים ו/או קורסים למומחים קליניים בתחום. במקביל, רופא הסוכרת הראשוני יישמש כיועץ ומורה דרך לרופאים הראשוניים האחרים במרפאתו- יהווה להם מקור של מידע ותמיכה זמינה ומיידית ואיש קשר למרפאות הסוכרת האזוריות- משם יוכל לקבל הוא עצמו תמיכה ולהפנות אליהם רק את אותם חולים ספציפיים הזקוקים לטיפול מורכב אף יותר (כגון חולי סוכרת מסוג 1, חולים עם סיבוכי סוכרת קשים, חולים עם קשיים ספציפיים באיזון הסוכרת וכו'). בוגרי ההכשרה יהיו גם את עתודת יחמי ומבצעי מחקרי השטח בתחום הסוכרת בארצנו.

"חלום רופא הסוכרת" מלווה רבים מאיתנו העוסקים בתחום הסוכרת והחרדים לעתידו שנים רבות. לראות את התגבשותו של חלום זה למציאות ולו אף חלקית- גורם לרבים מאתנו אושר רב ורצון להמשיך ולרתום יחדיו כוחות להגשמת החלום במלואו.

סיכום

תוכנית הכשרת "רופאי סוכרת" נובעת מהכרח לאומי דוחק בשל מגפת מחלת הסוכרת, האתגר הטיפולי המורכב והמתעדכן תכופות של הטיפולים בחולי הסוכרת ומיעוט הרופאים המוכשרים להתמודדות עם משימה זו. בתכנון מסלול ההכשרה הושקעה מחשבה רבה להתאמתו לצרכים וליכולות של המערכות הקיימות. ההכשרה הינה שיתוף פעולה הדוק

ופורה בין האגודה הישראלית לאנדוקרינולוגיה, המועצה הלאומית לסוכרת, איגוד רופאי המשפחה בישראל והאיגוד הישראלי לרפואה פנימית. התהליך נמצא בראשית דרכו, אולם כבר עתה ניתן לשמוע משוברים חיוביים מצד המשתתפים, כולל דיווח על השפעה משמעותית על עבודתם הקלינית. הדרך לשינוי המיחל בטיפול בחולי הסוכרת במדינתנו, באמצעות תוכנית הכשרה זו, עוד ארוכה. הצלחתה של התוכנית תלויה בהמשך שיתוף הפעולה ובמיחוד בהטמעתה לתוך מערכת הבריאות הקיימת על ידי המבטחים ומשרד הבריאות. חשוב להגדיר מדדי בקרה שילוו את הקורס בבחינה מדויקת של הצלחתו ומידת השפעתו על תוצאים רפואיים וכלכליים משמעותיים של שיפור הטיפול בחולה הסוכרת. הצלחה טומנת בחובה תקווה כי תהיה חוד החנית להובלת רעיון זה ומודל לחיקוי למקומות רבים בעולם.

ד"ר רונית קלמנוביץ דיקשטיין, מנהלת מרפאת סוכרת, שרותי בריאות כללית, מחוז חיפה וגליל מערבי
 פרופ' איתמר רז, יו"ר המועצה הלאומית לסוכרת
 ד"ר אילנה הרמן-בהם, מרכז תחום סוכרת, שרותי בריאות כללית מחוז דרום
 ד"ר לילית ברזילי יוסף, מכון אנדוקריני, בית חולים מאיר, כפר סבא
 ד"ר עידיית פ. ליברטי, מנהלת תחום סוכרת, המרכז הרפואי אוניברסיטאי סורוקה והפקולטה לרפואה של אוניברסיטת
 בן גוריון בנגב, באר שבע
 ד"ר יואל טולדנו, מומחה ברפואה פנימית ובאנדוקרינולוגיה, יחידת אם ועובר, ב"ח לנשים ע"ש הלן שניידר, מרכז
 רפואי רבין-קמפוס בילינסון, פתח תקוה. מנהל תחום סוכרת ואנדוקרינולוגיה, מאוחדת
 ד"ר יונתן ארבל, יועץ על אנדוקרינולוגיה וסוכרת, מכבי שרותי בריאות
 פרופ' מיכה רפופרט, מנהל מחלקה פנימית ג' והשרות לסוכרת, המרכז הרפואי שמיר (אסף הרופא), צרפין
 פרופ' נעים שחאדה, מנהל המכון לאנדוקרינולוגיה, סוכרת ומטבוליזם, רמב"ם, הקריה הרפואית לבריאות האדם
 והפקולטה לרפואה, הטכניון, חיפה. נשיא האגודה הישראלית לסוכרת
 ד"ר ריאד טאהר, רופא בכיר במכון לאנדוקרינולוגיה ופנימית ה', רמב"ם, הקריה הרפואית לבריאות האדם ורכז
 אנדוקרינולוגיה וסוכרת, שירותי בריאות כללית, מחוז שרון שומרון
 ד"ר נחמה צוקרמן-לוי, מרפאת סוכרת ילדים, המכון לאנדוקרינולוגיה, סוכרת ומטבוליזם, רמב"ם, הקריה הרפואית
 לבריאות האדם, הפקולטה לרפואה ע"ש רות וברוך רפופרט, טכניון, חיפה
 פרופ' אבי קרטיק, הפקולטה לרפואה ע"ש סאקל, אוניברסיטת תל אביב. יו"ר האגודה הישראלית לאנדוקרינולוגיה
 פרופ' קרן תורג'מן, מנהלת מרפאות, המכון לאנדוקרינולוגיה, מטולוזם ויתר לחץ דם, המרכז הרפואי תל אביב
 והפקולטה לרפואה ע"ש סאקל, אוניברסיטת תל אביב
 ד"ר עופרי מוסנזון, מנהלת המרכז למחקר קליני בסוכרת, היחידה לסוכרת, האגף הפנימי, בית החולים האוניברסיטאי
 הדסה עין כרם והפקולטה לרפואה האוניברסיטה העברית, ירושלים

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes care. 2019;42(Suppl 1):S7-s12.
2. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes care. 2019;42(Suppl 1):S34-s45.
3. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes research and clinical practice. 2018;138:271-81.
4. לוקאץ ע. 'התכנית הלאומית למדדי איכות לרפואת הקהילה בישראל - דוח לשנים 2015-2017. ירושלים, ישראל: בית הספר לבריאות הציבור ורפואה קהילתית, האוניברסיטה העברית ירושלים; 2018 2018
5. Fogelman Y, Goldfracht M, Karkabi K. Managing Diabetes Mellitus: A Survey of Attitudes and Practices Among Family Physicians. Journal of community health. 2015;40(5):1002-7.
6. Sadhu AR, Healy AM, Patil SP, Cummings DM, Shubrook JH, Tanenberg RJ. The Time Is Now: Diabetes Fellowships in the United States. Current diabetes reports. 2017;17(11):108.
7. Tanenberg RJ, Cummings DM, Dreyfus KS, Newton CA, Drake AJ, 3rd, Lewis MJ. Primary care fellowship in diabetes: an innovative program in postgraduate diabetes education. Teaching and learning in medicine. 2009;21(4):334-43.
8. Hart HE, Rutten GE. A training course for experts in diabetology in primary care. Primary care diabetes. 2015;9(1):68-70.

חשוב לזכור – השתלמות "רופאי סוכרת" לרופאים מומחים ברפואת המשפחה ובפנימית

1. הטיפול הכוללני בסוכרת, בסיבוכיה ובתחלואה הנלווית אליה מצריך מהמטפל ידע רב, הכרה מעמיקה של המטופל וכן מיומנויות בתקשורת עם המטופל ועם צוות רב מקצועי.
2. בעוד שחלה עלייה בשכיחות ובהמצאות מחלת הסוכרת, אין עלייה הולמת במספר הרופאים עם הכשרה תואמת לטיפול במגפה.
3. המחסור העיקרי ברופאים מיומנים לטיפול בסוכרת פוגע בעיקר באוכלוסיות מוחלשות ובפריפריה.
4. במסגרת שיתוף פעולה של נציגים מהאגודה הישראלית לאנדוקרינולוגיה והמועצה הלאומית לסוכרת ובתמיכה וסיוע של איגוד רופאי המשפחה בישראל והאיגוד הישראלי לרפואה פנימית, הוקמה בשנת 2016 ועדה שהחלה בכתיבת תוכנית להכשרה מעמיקה של רופאים מומחים ברפואת המשפחה ובפנימית בתחום הסוכרת.
5. במקביל החלה הוועדה במגעים מול ההסתדרות הרפואית בישראל לצורך הכרה בתוכנית ההשתלמות והתוכנית להכשרת הרופאים הוצגה כחלק מהתוכנית הלאומית למניעה וטיפול בסוכרת.
6. מטרת-העל של הכשרת "רופא סוכרת": ליצור הכשרה כוללנית בתחום הסוכרת שבסופה, הרופא העובר הכשרה זו יהיה בעל ידע ומיומנויות לטיפול בסוכרת (בדגש על סוכרת מסוג 2) בכל שלבי המחלה כולל המעבר מטרום סוכרת לסוכרת וכן המניעה והטיפול בסיבוכי הסוכרת.
7. הכוונה להכשיר כ-800-1,000 רופאים ראשוניים להיות "רופאי סוכרת" מוכרים על ידי המועצה המדעית של ההסתדרות הרפואית ומשרד הבריאות.
8. דרישות בסיסיות להשתלב בהכשרה זו: רופא מומחה ברפואת המשפחה, רפואה פנימית או גריאטריה שעובד לפחות 50% משעה בקהילה, בבית חולים או בשילוב ביניהם.
9. מבנה ההכשרה:
 - (1) שנה עיונית, קורס יעודי במסגרת לימודי המשך באחת מהפקולטות לרפואה בארץ.
 - (2) שנה מעשית, יום בשבוע במסגרת מרפאת/מכון סוכרת שהוכר ככשיר למתן ההדרכה.
10. השנה העיונית כוללת הרצאות פרונטליות, תרגולים מעשיים וסדנאות. הנושאים הנלמדים מקיפים את כל התחומים הקשורים בהתאמת אורחות חיים, באבחון וטיפול בסוכרת, סיבוכי סוכרת ותחלואה נלווית.
11. השנה המעשית כוללת התנסות עם מכלול אנשי הצוות במרפאה ובהמשך קבלה עצמאית של מטופלים, וגם ימים מרוכזים בבתי חולים ימי עיון.
12. עד כה, התקיימו שני מחזורי של השנה העיונית ואנו נמצאים בעיצומו של המחזור הראשון של ההכשרה המעשית. הרופאים המשתתפים מגיעים מכל קצוות הארץ ועובדים בכל קופות החולים ובתי החולים.
13. אנו נמצאים בשלבי הכרה סופיים מול הר"י ועבודה מאומצת מול הקופות השונות.
14. הכשרת רופא הסוכרת נמצאת בראשית הדרך. יש עדיין אתגרים רבים לעתיד, אך הסיכוי לשינוי מהותי בעולם הסוכרת בישראל כבר גלום לדעתנו גם בתוכנית זו.

חזון האחות המומחית בסוכרת: מובילות בטיפול הכוללני בסוכרת

אהובה ספינק, רחל מאיר, רוחמה כהן

בעקבות הנתונים האפידמיולוגיים מעוררי הדאגה אודות העלייה המתמדת בהיארעות הסוכרת, פיתחה המועצה הלאומית לסוכרת תכנית לאומית למניעה וטיפול בסוכרת בישראל, אשר הושקה בשנת 2015. התוכנית מממשת את החזון למניעת המחלה וסיבוכיה וקידום אורח חיים בריא. במהלך שלוש השנים הראשונות להפעלת התוכנית נבנתה מערכת מאורגנת לפעילות, המתואמת עם הנהלת משרד הבריאות ובשיתוף עם קופות החולים. הנושאים שקודמו עד כה הם מתוך הספקטרום הרחב של תחומי הפעולה בתוכנית, שנקבעו לפי מידת הבשלות שלהם מבחינת קיומה של המלצה מקצועית מוסכמת ותוכנית פעולה ברורה. בין הנושאים שקודמו לכדי יישום: מרפאה לחולי סוכרת מסוג 1 מבוגרים, מעקב אחר נשים שחוו סוכרת במהלך ההיריון, חידוש רישיון נהיגה לאנשים עם סוכרת, איזון סוכרת באשפוז, אבחון וטיפול בכף רגל סוכרתית, ילדים עם סוכרת וסייעות במוסדות חינוך, הגבלת סוכר בתזונה הישראלית, מחנך לסוכרת ומחלות כרוניות, התמחות בסוכרת לרופאי משפחה, רשמים לאומיים לטרום סוכרת, סוכרת, ניתוחים בריאטריים וסוכרת בהריון. הפרק שלפנינו יציג את תרומתה של האחות המומחית הקלינית בסוכרת בהקשר של פעילות המועצה בעידן הנוכחי, אשר נמצא בתהליך מתמיד באשר לטיפול בסוכרת. האחות המומחית הקלינית תורמת הן לטיפול הישיר במטופלים עם סוכרת והן בהינחך למניעת הסוכרת.

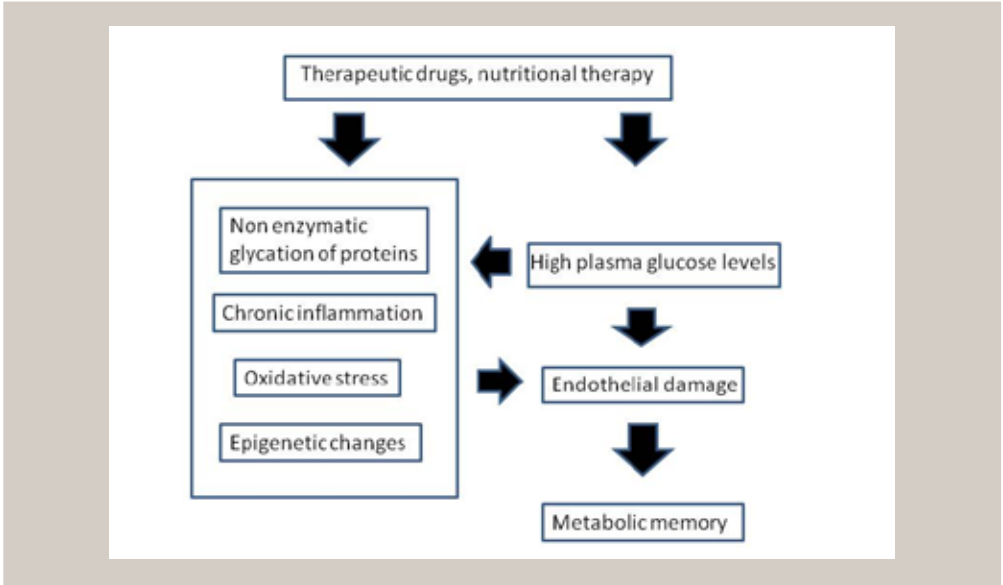
בנוסף, חזון האחות המומחית הקלינית יוצג בפרק זה, כולל המלצות להטמעתו.

שכיחות מחלת הסוכרת נמצאת בעלייה מתמדת בעולם כולו ובארצות המפותחות בפרט. בישראל חיים מאות אלפי חולים בסוכרת: 9.4% מהאוכלוסייה (מעל גיל 21) מאובחנים עם סוכרת ושכיחותה עולה עם הגיל¹. מדי שנה מתגלים בישראל כ-30 אלף חולים חדשים ולפי התחזית, יעלה שיעור החולים בקצב של כ-5% בשנה^{2,3}. בשנת 2015 ההערכה הייתה כי בעולם יש 415 מיליון חולי סוכרת בניגוד ל-20-79. הצפי לעלייה במספר החולים עלול להגיע ל-642 מיליון בשנת 2040^{4,5,6}.

כידוע, סוכרת הינה מחלה כרונית מורכבת הדורשת טיפול רפואי מתמשך בכל גורמי הסיכון והמחלות הנלוות מעבר לאיזון הסוכרת. חינוך והעצמה לטיפול עצמי משמעותיים ביותר למניעת סיבוכים חריפים והפחתת סיכון לסיבוכים מאוחרים.

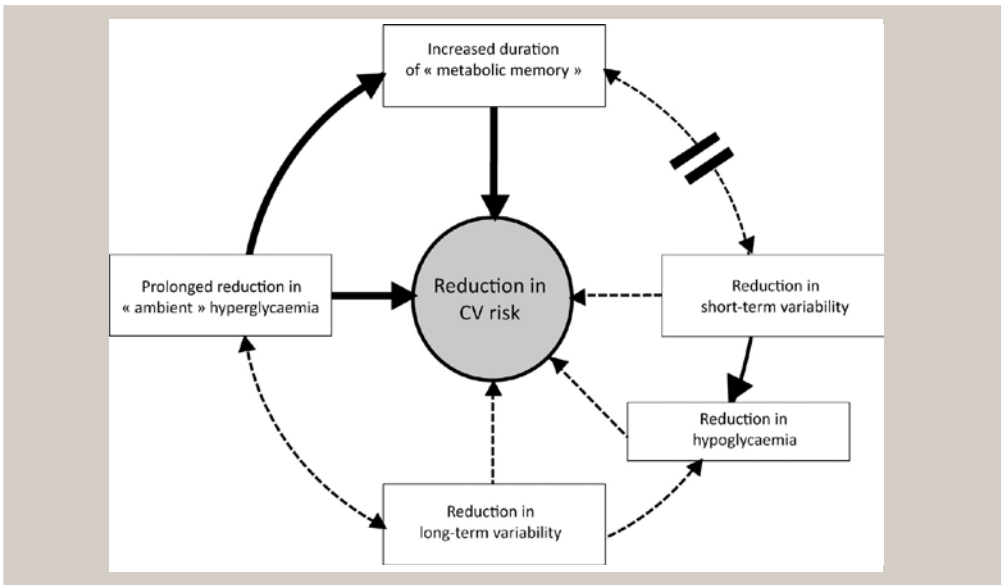
לפי ההנחיות של ה-ADA (2019), נמצא שגורם הסיכון המשמעותי להתפתחות סוכרת הינו עודף משקל. עישון מהווה גורם סיכון בנוסף לגורמי סיכון ידועים כמו: הימצאות סוכרת מבני משפחה קרובה, יתר לחץ דם ודיסליפידמיה, בעיקר HDL נמוך וטריגליצרידים גבוהים, סוכרת הריונית בעבר⁷.

במחקרי סוכרת מובילים נמצא אפקט "הזיכרון המטבולי", המדגיש את חשיבות הטיפול המוקדם ואיזון מיטבי ככל האפשר בשנות הסוכרת הראשונות, לדחייה/מניעה של סיבוכי הסוכרת והפחתה בחומרתן¹⁰. הזיכרון המטבולי, כפי שמוצג בתרשים הבא, הינו נגזרת של תהליכים פיזיולוגיים בגוף:



בנוסף לזיכרון המטבולי, נמצא כי יציבות ברמות הגלוקוז ומניעת אירועי היפוגליקמיה עשויות להקטין סיכון לפתח מחלות לב-כלי דם^{11,12} לעומת תנודתיות בגלוקוז הגורמת לנזקים בכלי הדם. הדבר בא ביטוי בתרשים הבא על סמך מחקרים בנושא:

תרשים 2.



ההתפתחות הטכנולוגית בעולם הטיפול בסוכרת הובילה לבחינה מחודשת של התוויות וטווח ההתערבויות בהתאמת הטיפול האישי למטופל עם הסוכרת. האמצעים הטכנולוגיים העומדים לרשות המטופל עם הסוכרת בניהול המחלה הם: משאבת האינסולין ומד הסוכר הרציף. אביזרים אלו מסייעים לשמירה על איזון אופטימלי והתנהלות עם הסוכרת שמקטינה את סיבוכי הסוכרת העתידיים למטופל. יחד עם זאת, נדרשת שליטה טכנולוגית בהכרת המוצרים והמידע שיכולים לקבל מהם כדי לסייע למטופל. הקדמה הטכנולוגית מאפשרת התאמת הטיפול באופן מדויק והעצמת המטופלים בניהול הטיפול העצמי בסוכרת. לעיתים הצורך המתקדם והמתוחכם מציב קושי בניצול מיטבי של המכשור.⁷ הטיפול בסוכרת הוא בחזקת אומנות הכוללת עבודה מתואמת של צוות רב מקצועי, כאשר המטופל עם הסוכרת נמצא במרכז ושותף להחלטות הטיפוליות. האחות נושאת בתפקיד המרכזי לתיאום, תכנון ויישום תכנית הטיפול במטופל ובמשפחתו בהנגשה תרבותית ושפתית.^{8,9}

לאחות המומחית בסוכרת יתרון מוכח בניהול הטיפול, בהעברת מידע מתאים, בעידוד, בהעלאת מוטיבציה ובכניית תכנית טיפול בהפעלת שיקול דעת מקצועי, תוך התחשבות בהיבטים התרבותיים להשגת יעדי הטיפול ובמחוללות האישית של המטופלים.¹³ בכניית תכנית הטיפול משתלבות הגישות השונות לטיפול במטופלים עם סוכרת, המאפשרות למטופל להשיג איכות חיים על ציר הזמן, ברצף החיים. חשובה היכולת להגיע למטופל, לקדם ולהניע אותו בתהליך הטיפולי, בתקשורת אישית פתוחה ומעילה.¹⁴

על מנת למצב את תפקידיה של האחות המומחית בסוכרת גובש החזון המהווה תשתית רעיונית וערכית לאתגריה ולעבודתה.

חזון האחות המומחית בסוכרת:

לשאוף למצוינות מקצועית, ערכית ואנושית בהתאמת טיפול אישי למטופל עם הסוכרת בראיה חדשנית, הכוללת:

- קביעת מדיניות הטיפול וכתובת הנחיות מקצועיות.
- הגדרת מרדי איכות, בקרה והערכה.
- תקשורת איכותית עם המטופל ומשפחתו בהתאמה תרבותית.
- תיאום הרצף הטיפולי עם צוות רב מקצועי.
- קידום ידע ומיומנויות בטיפול בסוכרת ומחלות כרוניות.
- קידום תכניות חינוך לשיפור בריאות ואיכות חיים מיטבית, למניעה/דחיית מחלת הסוכרת וסיבוכיה.
- הובלת מחקרים לעשייה מבוססת ראיות בסיעוד בסוכרת.
- יזמות פרואקטיבית.

מחזון לחציאות

האחות המומחית הינה בעלת סמכויות נרחבות יותר ומעוגנות חוקית לניהול המחלה והטיפול, תוך שמירה על הרצף הטיפולי: מטופל, קהילה, מרפאות ראשוניות, מכון הסוכרת, רפואה שניונית, משאבי קהילה ובתי חולים, ותוך התחשבות בגורמי תמיכה במשפחה, בקהילה ובהתאמה רב תרבותית. בנוסף, היא מורשית לקבל החלטות טיפוליות לוויסות ואיזון המחלה, איתור חריגות במצב המטופל והפנייתו של המטופל לגורם המקצועי המתאים: הפנייה לבדיקות מעבדה, הרמיה ויועצים רפואיים ופארה רפואיים, זיהוי מצבי חירום ומתן טיפול ראשוני ועוד. פירוט הסמכויות בהתאם לחזור מינהל הסיעוד מס' 113/15.¹⁵

פירוט הסמכויות שאושרו על ידי מנכ"ל משרד הבריאות לאחיות שעמדו בכל התנאים הנדרשים להכרה כאחות מומחית בסוכרת: חוזר מנהל הסיעוד 113/15 (ראה טבלה 1 בעמוד הבא).

טכנולוגיה

לעזרת המטופלים נמצאת האחות המומחית בסוכרת, המדריכה והמלווה את המטופל בהתמודדות עם הטכנולוגיה ובמיצוי היכולות של המכשיר לטובת השגת איזון מיטבי.

הידע והמיומנות של האחות בתחום הטכנולוגיות המתקדמות מסייעים בפענוח וניתוח הנתונים הרבים המופקים ממשאבות האינסולין ומדי הסוכר הרציפים, לצורך קבלת החלטות טיפוליות והערכה מתמשכת לאורך זמן והתאמת טיפול בהתאמה אישית לכל מטופל, במטרה להגיע ליעדי האיזון.⁷

מיצוב תפקיד האחות המומחית כמנהלת הטיפול והמעקב היומיומי/שבועי בעזרת טכנולוגיות, בהתבסס על הידע הערכני

מס' סידורי	הפעולה	סייגים לפעולה
1	הפניית מטופל לגורמי רפואה שונים: מר"ד מוקד רפואי	
2	מעקב שוטף: החלטה על שליחת בדיקות : HbA1c, תפקודי כליה, תפקודי כבד, ספירת דם, שומני הדם, קורטיזול, B12, CPK, שתן למקרואלבומין, לתרביית ולכללית	
3	אומדן וטיפול בפצע לרבות הטרייה כימית וביולוגית ולקחת תרבות מפצע	נדרש דיווח לרופא המשפחה
4	החלטה על חיבור לסנסור	
5	החלטה על מתן צידוד ייחודי ומרשמים עבור צידוד מתכלה כמו: מקלוני בדיקה, מחטים, מחטי דוקרן, מכשיר למדידת סוכר	
6	החלטה על טיפול תרופתי מתן חד פעמי של תרופה/אינסולין	מתוך התרופות שמקבל מטופל
7	החלטה על הפחתת מינון בסיסי/בולוס עד 50% העלאת מינון בסיסי 20%-30% (איזון מטופל המקבל אינסולין בוריקות/משאבה)	איזון מטופל המקבל אינסולין בוריקות/משאבת אינסולין
8	העלאת מינון עד 50%, הפחתת מינון עד לאפשרות של הפסקת תרופה(איזון מטופל המקבל טיפול פומי)	איזון מטופל המקבל טיפול פומי
9	ייעוץ עצמאי כוללני הנוגע בכול מרכיבי הטיפול הרבות: בדיקת החולה והערכת מצבו, ייעוץ למתן הפניות לבדיקות אבחון ומעקב, ייעוץ לקביעת יעדי הטיפול הפרטניים של החולה, ייעוץ לרופא המטפל לגבי התאמת מינון תרופות לרבות אינסולין לצורך איזון רמות הסוכר, המלצות לרופא המטפל להפניה ליועצים השונים, בהתאם לצורך	

שתודתיות בערכי הסוכר מהווה מנבא למידת האיזון ורמת הסיכון לסיבוכים עתידיים^{12,11} ותוך שימוש בפלטפורמות דיגיטליות בשיתוף המטופלים והקמת קבוצות מיקוד לפיתוח אמצעים מסייעים לרשת תמיכה ומתן מענה מדויק ואישי יותר למטופלים - כל אלה תורמים באופן משמעותי.

בספרות קיימים מודלים שונים לניהול מחלות כרוניות. המודל הרווח כיום מכונה "ניהול הטיפול", Case Management¹⁶ (C.M). מודל זה מכוון לניהול הטיפול במחלה כרונית כרוגמת סוכרת ומבוצע ע"י אחיות^{8,9}. ניהול הטיפול בסוכרת התפתח כמענה לצורך בטיפול מורכב, כוללני ורב צוותי במטופלי הסוכרת. בהיותו תהליך מתמשך הוא מאפשר מעקב והערכת תוצאות.

גישה טיפולית של האחות המומחית בסוכרת מציבה את האדם עם הסוכרת במרכז - Centered Approach-Patient. לפי גישה זו נמצא האדם עם הסוכרת במרכז כשותף בקבלת החלטות ובבניית תכנית טיפול אישית בראיה כוללת של מניעים, רצונות, עמדות, תרבות וקשיים¹⁶.

בסקירת ספרות אודות עבודת האחות המומחית בסוכרת במרפאה ראשונית נמצאו הוכחות המעידות על תרומה עצומה לעשייתה על פי המודל לטיפול במחלות כרוניות CCM (Chronic Care Model). המודל מפרט שיטות עבודה מובנות תוך הקפדה על איכות ומקצועיות של המומחית הקלינית בסוכרת בהקשר של ארגון הבריאות והמטופל עצמו, לאורך זמן. עשייתה מתמקדת בניהול המחלה וכליוי המטופלים ובני משפחתם לקבלת החלטות מתאימות בהתאם למצב הכרוני של הסוכרת, בחינוך לאורח חיים נכון בדגש על תזונה נכונה ופעילות גופנית קבועה ומתן תרופות רק במצב של כישלון בהשגת מטרות אלו¹⁶.

דבקות בטיפול בסוכרת

דבקות בטיפול מהווה גורם חיוני ומשמעותי בהצלחת הטיפול בכל המחלות הכרוניות. למרות תוצאות המחקרים המוכיחים יעילות בטיפולים, על פי הספרות המקצועית בעולם, כ-50% מהחולים במחלות כרוניות אינם דבקים בטיפול התרופתי שלהם.

במטרה לשפר את שיעור ההיצמדות לטיפול וההתמדה בטיפול, נבחנו שיטות לעידוד היצמדות המטופל לטיפול התרופתי. כישלון בטיפול נתפס לעיתים כתוצאה של חוסר דבקות עם אצבע מאשימה כלפי המטופל. אולם, נמצא כי טיפול שאינו מתאים ותקשורת לקריה מצד המטפל מהווים אף הם גורמים לחוסר דבקות. בעבודה שעקבה אחרי 965 מטופלים עם סוכרת מסוג 1 ומסוג 2 בעזרת טכנולוגיה נמצא כי הקשר הישיר עם המטופלים סייע בשיפור האיוון שלהם. מדובר בתוכנה ששואבת נתונים ממד הסוכר של המטופלים למחשב הנמצא במרפאה וכך יכולים אנשי הצוות לבדוק את רמות הסוכר באופן רציף עם יכולת להתערב בטיפול של המטופלים. נמצא כי במטופלים עם סוכרת מסוג 2 הייתה ירידה משמעותית בהמוגלובין A1c וכן יכולת לאמוד את תגודתיות הסוכר במהלך היממה¹⁸.

שותפות בכתיבת הנחיות מקצועיות ברמה הלאומית

בשנתיים האחרונות הוקמו ועדות מייעצות לאחות ראשית ארצית במטרה לשפר את איכות הטיפול ולקבוע קווי הנחיה טיפוליים אחידים בכל מתארי הבריאות. בתחום הסוכרת נכתבו מסמכי מדיניות הנתמכים ע"י ספרות עולמית עדכנית כולל קווי הנחיה טיפוליים עדכניים. עד כה נכתבו שני מסמכי מדיניות בתחום של איסוף נתונים למטופל עם סוכרת בבתי חולים והקהילה וערכון ההנחיה לביצוע אומדן כף רגל סוכרתית במתארי הבריאות.

לאן פנינו מועדות?

- ערכון חוברת ההנחיות בסיעוד בסוכרת בקהילה ובאשפוז
- עידוד ביצוע מחקר בסוכרת
- בניית תכנית למניעת סוכרת

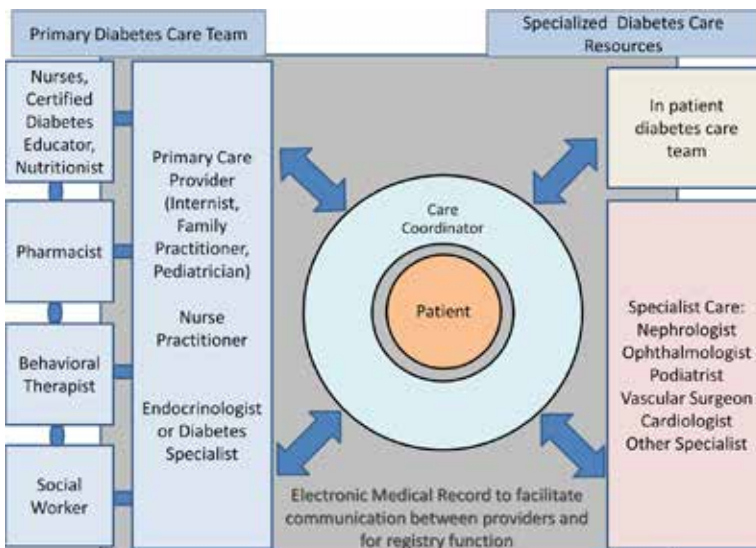
"מה שחשוב הוא לא להפסיק לשאול" (אלברט איינשטיין).

סיכום

מדינות רבות מסכימות על כך שאחות מומחית בסוכרת (Diabetes nurse specialist) DMS היא המפתח בטיפול משולב בחולה הכרוני כולל בסוכרת. נמצא שיפור בתוצאות הקליניות, בהפחתת הפניות לאשפוז ובהפחתת הפניות למרפאות חוץ בבתי החולים¹⁷.

כדי לטיב את הטיפול הכוללני בסוכרת בשילוב צוות רב מקצועי, אנו ממליצים להתייחס למודל הטיפולי הבא אשר נמצא יעיל הן באיוון מיטבי למטופלים והן בצמצום עלויות הטיפול.

במאמר משנת 2016 מוצע מודל טיפולי הכולל את כל מקצועות הבריאות בשיתוף פעולה מלא כאשר המטופל מנהל את הטיפול בסוכרת בסיוע כל הגורמים השונים ובסיוע משמעותי של האחות המומחית הקלינית בסוכרת. מודל זה נבדק ונמצא כיעיל הן מבחינה מקצועית והן מבחינה כלכלית, כפי שבא לידי ביטוי בתרשים הבא:



תרשים 3¹⁹.

"הצלחה אינה החלטית, כישלון אינו סופי - זה האומץ להמשיך שקובע" (וינסטון צ'רצ'יל).

אהובה ספיג, RN, PhD, יועצת אקדמית בהנהלת הסיעוד, מרכז רפואי שערי צדק וסגל בכיר במרכז אקדמי לב, ירושלים

רחל מאיר, RN, MA, אחות סוכרת, ירושלים

רוחמה כהן, RN, MPA, אחות מומחית בסוכרת, אחות סוכרת מחוזית, מחוז דרום, מאוחדת

-{רשימה ביבליוגרפית}.....
1. יפרח א, ארדיטי ה, צוקר ע, בלומנפלד א, שוחט ת. סוכרת בישראל תמונת מצב. בתוך מוסימון, ע' ורז (עורכים). המדריך לטיפול בסוכרת, 20-12, המועצה הלאומית לסוכרת, (2015). פורום מדיה בע"מ והוצאת כתר, תל-אביב.
 - 15א. משרד הבריאות, חוזר מנהל הסיעוד מס' 70, 2007, הנחיה ליישום פעולות סיעוד שהוגדרו בחוזר מנכ"ל, משרד הבריאות, מספר 9 \07
 - ב. משרד הבריאות, חוזר מנהל הסיעוד מס' 113/15, אחות מומחית בסוכרת
 2. Guariguata, Leonor, et al. "Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035". *Diabetes research and clinical practice* 103.2 (2014): 137-149.
 3. Shaw, Jonathan E., Richard A. Sicree, and Paul Z. Zimmet. "Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030". *Diabetes research and clinical practice* 87.1 (2010): 4-14.
 4. NCD Risk Factor Collaboration. "Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4·4 million participants." *The Lancet* 387.10027 (2016): 1513-1530.
 5. You, Wen-Peng, and Maciej Henneberg. "Type 1 diabetes prevalence increasing globally and regionally: the role of natural selection and life expectancy at birth." *BMJ Open Diabetes Research and Care* 4.1 (2016): e000161.
 6. Ogurtsova, K., et al. "IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040." *Diabetes research and clinical practice* 128 (2017): 40-50.
 7. American Diabetes Association. "1. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes—2019." *Diabetes Care* 42. Supplement 1 (2019): S7-S12.
 8. Munpreet, K., and Sherifali, D., The prospective role of the primary health care nurse practitioner in the prevention and treatment of type 2 diabetes in youth. *Clinical Nursing Studies* 3, no. 2 (2015): p75-80
 9. Richardson, G., Carr, A. Derouin, L., Vorderstrasse, A. A., 2Hipkens, J., and Thompson, J. A.. Nurse practitioner management of type 2 diabetes. *The Permanente Journal* 18, no. 2 (2014): e134.
 10. Testa, Roberto, et al. "The "metabolic memory" theory and the early treatment of hyperglycemia in prevention of diabetic complications." *Nutrients* 9.5 (2017): 437. 1-9.
 11. Monnier, Louis, et al. "Glucocentric risk factors for macrovascular complications in diabetes: Glucose 'legacy' and 'variability'-what we see, know and try to comprehend." *Diabetes & metabolism* (2019) p 1-8.
 12. Kovatchev, Boris, and Claudio Cobelli. "Glucose variability: timing, risk analysis, and relationship to hypoglycemia in diabetes." *Diabetes Care* 39.4 (2016): 502-510.
 13. Stuckey, H.L., Dellasega, C., Graber, N. J., Mauger, D.T., Lendel, I. & Gabbay, R.A., Diabetes nurse case management and motivational interviewing for change (DYNAMIC): Study design and baseline characteristics in the Chronic Care Model for type 2 diabetes. *Contemporary Clinical Trials*. 2009. pp. 366-374.
 14. Appel, S.J., Nurse case management with a therapeutic algorithm for people living with diabetes, hypertension and raised LDL cholesterol: after 1 year 22% of those receiving the intervention have all three parameters under control versus 10% of those receiving usual care. *Evidence-Based Nursing*. 2012. pp 9-19.
 16. Walters, S.A., Lawrence, R. H., & Keren, E., Diabetes nurse case management training program: Enhancing care consistent with the chronic care and patient-centered medical home models. *Clinical Diabetes*. 2011. pp. 25-33.
 17. Cefalu, William T., et al. Update and Next Steps for Real-World Translation of Interventions for Type 2 Diabetes Prevention: Reflections from a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care* 39.7 (2016): 1186-1201.
 18. Weissmann, Joerg, et al. "Improving the quality of outpatient diabetes care using an information management system: results from the observational VISION study." *Journal of diabetes science and technology* 10.1 (2016): 76-84.
 19. Malkani, Samir, Sheri A. Keitz, and David M. Harlan. "Redesigning diabetes care: defining the role of endocrinologists among alternative providers." *Current diabetes reports* 16.12 (2016): 121. pp 1-9.

חשוב לזכור - חזון האחות המומחית בסוכרת

לשאוף למצוינות מקצועית, ערכית ואנושית בהתאמת טיפול אישי למטופל עם הסוכרת בראיה חדשנית, הכוללת:

1. קביעת מדיניות הטיפול וכתיבת הנחיות מקצועיות.
2. הגדרת מדדי איכות, בקרה והערכה.
3. תקשורת איכותית עם המטופל ומשפחתו בהתאמה תרבותית.
4. תיאום הרצף הטיפולי עם צוות רב מקצועי.
5. קידום ידע ומיומנויות בטיפול בסוכרת ומחלות כרוניות.
6. קידום תכניות חינוך לשיפור בריאות ואיכות חיים מיטבית, למניעה/דחיית מחלת הסוכרת וסיבוכיה.
7. הובלת מחקרים לעשייה מבוססת ראיות בסיעוד בסוכרת.
8. יזמות פרואקטיבית.

הטיפול הנפשי בחולה הסוכרת

עודד המרמן



קראת סוף שנת ה-70 של המאה ה-20, בעקבות עבודותיהם של חוקרים כמו: George Engel, Harold Wolff ואחרים, החל המודל הביזו-פסיכו-סוציאלי לצבור תאוצה בעולם הרפואי. לפי מודל זה, לא די במשתנים ביו-רפואיים בכדי למרוד ולהסביר מחלות ועל המדע להתחשב בתרבות של גורמים שונים, הכוללים מודים ביולוגיים, נטיות גנטיות, גורמים אישיותיים, חברתיים ותרבותיים אשר משפיעים יחדיו במכלול אחד על מצבו הרפואי של החולה¹. גם במחלת הסוכרת, בדומה למחלות אחרות, מצבו הרפואי של החולה משפיע ומושפע ממצבו הנפשי. על כן, הבנה וטיפול נכון בסוגיות הנפשיות הקשורות בסוכרת יכולים להשפיע במידה רבה על מהלך המחלה, על פרמטרים פיזיולוגיים העומדים בבסיסה, על מידת שיתוף הפעולה של החולה ועל רמת תפקודו ואיכות חייו². פרק זה מבקש להציע לאנשי המקצועות הרפואיים והפרא-רפואיים המטפלים בחולי סוכרת מודל להתייחסות למימדים הפסיכו-סוציאליים המרכזיים במחלת הסוכרת ובכך לסייע בתהליכי ייעוץ, הדרכה והפנייה. הפרק נוגע בשלושה מוקדים בהתמודדות הנפשית עם הסוכרת:

1. מתן אבחנה והסתגלות ראשונית למחלה.
2. החיים עם המחלה.
3. קשיים נפשיים הנלווים לסוכרת.

בנוסף, מתוארים ההיבטים הטיפולים הרלוונטיים וייתנו כלים בסיסיים להערכה ולהמשך התערבות. לבסוף, חשוב לציין כי מחלת הסוכרת מסווגת לסוכרת מסוג 1 ולסוכרת מסוג 2; קלסיפיקציה עם הבדלים מהותיים ומשמעותיים. עם זאת, במסגרת הכתיבה הנוכחית, יידונו בעיקר האספקטים הנפשיים אשר שותפים, במידה כזו או אחרת, לשני סוגי הסוכרת והפרק לא יתמקד בהבדלים שביניהם.

מתן אבחנה והסתגלות ראשונית למחלה

אדם המאובחן עם סוכרת נאלץ להתמודד עם העובדה כי, מרגע זה והלאה, חייו השתנו. עליו להתמודד עם עובדת היותו חולה במחלה כרונית, עובדה אשר עלולה להשפיע בצורות שונות על רגשותיו ועל תפיסת העצמי שלו. בנוסף על השינוי התפיסתי, מחלת הסוכרת מחייבת רמה גבוהה של מחויבות מצד החולה ומשפחתו לטיפול הרפואי. בשל כך, ההתמודדות עם המחלה כרוכה בכניסה לתוך מערכת חדשה של מגבלות, אתגרים והתנהגויות הקשורים בשמירה על אורח חיים בריא, אשר ייתכן ולא היו מוכרות לאותו אדם קודם לכן. שינויים אלו, בין אם ההתנהגויות ובין אם התפיסתיים, עלולים להוביל למצבי רגש בלתי שגרתיים, כגון: חרדה, כעס, עצבנות, מתח ורדודן ולחייב תקופת הסתגלות למחלה. במרבית המקרים, רגשות אלו אינם בעייתיים, אלא מהווים תגובה בריאה ונורמאלית למצב של אובדן הבריאות². במקרים בהם תגובתו של האדם קשה במיוחד, נמשכת זמן רב או מלווה בהפרעות חמורות בתפקוד, כדאי לפנות לאבחון מקיף יותר אצל איש מקצוע בריאות הנפש כדי לקבל התייחסות טיפולית מקיפה ורגישה.

על כל פנים, חשוב שהצוות הרפואי יכיר כי לכל אדם סגנון התמודדות שונה כאשר הוא נתקל בקשיים בחייו. ישנם אנשים אשר מוצאים מקור תמיכה בקרב חברים ובני משפחה, יש כאלו אשר מנסים לשלוט על הבעיה באמצעות לימוד וקריאה או באמצעות מעבר בין רופאים שונים וכאלו אשר נעזרים במדיטציה, תפילה או רב/מדריך רוחני בחיפוש אחר משמעות עמוקה יותר למתרחש. כל אלו ועוד הינם אמצעי התמודדות ראויים ובמקרים רבים הצוות המטפל יכול לעודד התמודדות פעילה ומתאימה. בנוסף, במקרים בהם הקשר בין איש הצוות למטופל מאפשר זאת, ניתן לתת מקום להתבוננות פנימית ולעודד את המטופל בתקופת הסתגלותו לשינויים כה גדולים המתרחשים בחייו, לשאול את עצמו שאלות כמו: "מה אני מרגיש עכשיו?" "מה אני חושב על מה שקורה לי?" "מדוע אני עושה את מה שאני עושה?" "איך הייתי רוצה שהעיתיד יראה ומה יירדש לשם כך?" "כיצד דברים אלו משפיעים על האנשים הקרובים לי?" בעזרת שאלות מעין אלו ניתן להבחין בחלק מהבעיות שעלולות לצוץ ביחס להתמודדות הרגשית עם הסוכרת. הזיהוי הראשוני מאפשר טיפול באתן בעיות, במקום שאלו יודחקו או שיצטברו פנימה.

מכיוון שקבלת האבחנה עלולה להצריך תקופת התמודדות, על אנשי המקצוע השותפים למתן האבחנה לדעת לווסת את מתן האינפורמציה ואת הטיפול הראשוני במחלה באופן שלא יעמים על החולה ויאפשר לו הסתגלות הדרגתית. בשלבים הראשונים של מתן האבחנה חשוב שהרופא ייתן מקום לחששות ולדאגות החולה, תוך כדי העברת המסר שעל אף שהסוכרת הינה מחלה רצינית הדרושת התייחסות אחראית, ניתן להמשיך ולחיות חיים מלאים ועשירים, ויותר

מכך – שהאדם עצמו יכול לשלוט, במידה רבה, על השלכות המחלה. הקו המנחה בעבודה עם חולה אשר קיבל זה עתה אבחנה הרת גורל הינו: "Be honest without taking away hope". לאחר שעושים זאת, יש לפנות זמן גם להתמודדות הרגשית של המטופל. לשם כך, ראוי להזמין את המטופל למפגש חוזר בזמן קרוב לשם מעקב אחר אופן ההתמודדות שלו עם הבשורה.

על הטיפול ומתן האינפורמציה הראשוני להתמקד באיוון מטבולי ובהגעה ליציבות גליקמית בטווח הקצר, כאשר, עם הזמן, ניתן להקנות ידע מעמיק יותר וכלים להתמודדות ארוכת טווח עם הסוכרת³. קיימים מספר כללים למתן אינפורמציה לחולה בצורה יעילה, המעודדים היענות טובה:

- היה מודע לאפקט הראשונית (primacy) והאחרונות (recency) – חולים נוטים לזכור בעיקר את הדברים הראשונים או האחרונים שנאמרים להם.
- השתמש בשפה פשוטה ובהירה, ללא ז'רגון רפואי.
- הדגש את חשיבותו של המידע המועבר באמצעות מתן סיבה לחשיבותו.
- תן הוראות ממוקדות ופרט הוראות מורכבות לחלקים קטנים.
- חזור על דברים חשובים יותר מפעם אחת.
- שאל בנוגע למילוי ההוראות בביקורי המשך.

בנוסף על הקניית ידע לחולה הסוכרתי, חשוב כי הצוות הרפואי ידע גם לאסוף מידע על המטופל. בהתאם לגישה הבי-פסיכו-סוציאלית, איסוף מידע אודות מצבו הנפשי והחברתי של המטופל עלול לתרום רבות להבנת המקרה, ליצירת אווירה של שיתוף פעולה בין החולה לצוות הרפואי ולפתרון בעיות או אפילו מניעתן⁴. כאשר הדבר מתאפשר, עבודה עם צוות מולטי-דיסציפלינארי של מטפלים, כמו רופא, אחות, דיאטנית ופסיכולוג רפואי עלולה לסייע רבות באיסוף מידע מגוון על החולה ובהסתגלות הראשונית של החולה למחלה תוך כדי מתן מענה רחב לקשיים פסיכו-סוציאליים שונים.

תרשים 1. תחומי ידע חשובים בנוגע לחולה חדש אשר אובחן בסוכרת

מאפיינים רפואיים	מאפיינים סביבתיים	מאפיינים אישיותיים
<ul style="list-style-type: none"> • רקע רפואי • תפיסת המחלה הסובייקטיבית של החולה (תסמינים ובעיות מרכזיות, אמונות בנוגע להיווצרות המחלה ולהמשך התפתחותה, מידת השליטה הנתפסת של החולה על מחלתו, מידת השפעה של המחלה) • ציפיותיו של החולה בנוגע לטיפול הרפואי • יחסו של החולה לצוות הרפואי • מצב הביטוח הרפואי של החולה 	<ul style="list-style-type: none"> • רקע דמוגרפי ומשפחתי • מערכות תמיכה • גורמי דחק (Stressors) • אמונות או התנהגויות תרבותיות/דתיות הקשורות למחלה • מצב תעסוקתי 	<ul style="list-style-type: none"> • זיהוי קווי מחשבה מועילים או בלתי מועילים (חרדתיות, אופטימיות, מוקד שליטה חיצוני או פנימי) • השפעת המחלה על מצבו הרגשי של החולה • זיהוי התנהגויות התמודדות ומשאבים • זיהוי התנהגויות בעייתיות (כגון: התנהגויות אכילה בעייתיות, קושי להתמודד עם מתחים נפשיים) • מידת מוכנותו של החולה לבצע שינויים התנהגותיים • רקע נפשי קודם

החיים עם המחלה: ניהול אורח חיים בריא ושיתוף פעולה עם הטיפול הרפואי

גם לאחר ההתאקלמות הראשונית למחלה, ניהול נכון של הסוכרת דורש מהחולים הקצאה של משאבים פיזיים ונפשיים. שליטה גליקמית טובה לאורך זמן מסייעת בהפחתה משמעותית בכמות הבעיות המיקרו והמקרו וסקולאריות הקשורות במחלת הסוכרת ומשפרת את בריאותם ואיכות חייהם של החולים. אולם, איוון גליקמי טוב תלוי במספר התנהגויות בריאות חשובות. ה-Association of American Diabetes Educators (AADE) קבע כי ישנם 7 תחומי התנהגות אשר נחוצות לניהול מיטבי של מחלת הסוכרת: (א) תזונה נכונה (ב) פעילות גופנית (ג) התמדה בנטילת תרופות (ד) מעקב אחרי רמות הסוכר בדם (ה) סגנונות התמודדות בריאות (ו) יכולת פתרון בעיות (ז) הקטנת סיכונים⁵. על אף שדברים אלו ידועים היטב, מחקרים מראים שבמקרים רבים ניהול טוב של המחלה הינו מטרה קשה להשגה ומרדי החולים הינם, לעיתים קרובות, רחוקים מהרצוי⁶. כחלק ממחקר DAWN (Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs), שאלו Peyrot ועמיתיו⁷ 5,104 חולים ו-3,827 מטפלים בסוכרת מ-13 מדינות שונות ברחבי העולם על איכות הטיפול הרפואי, רמת הניהול העצמי של החולים ובעיות פסיכו-סוציאליות הקשורות במחלה. החוקרים גילו כי גם שנים רבות לאחר האבחון, רופאים וחולים סוכרתיים מדווחים על קושי רב בניהול עצמי של המחלה, בייחוד בכל הקשור לתזונה ופעילות

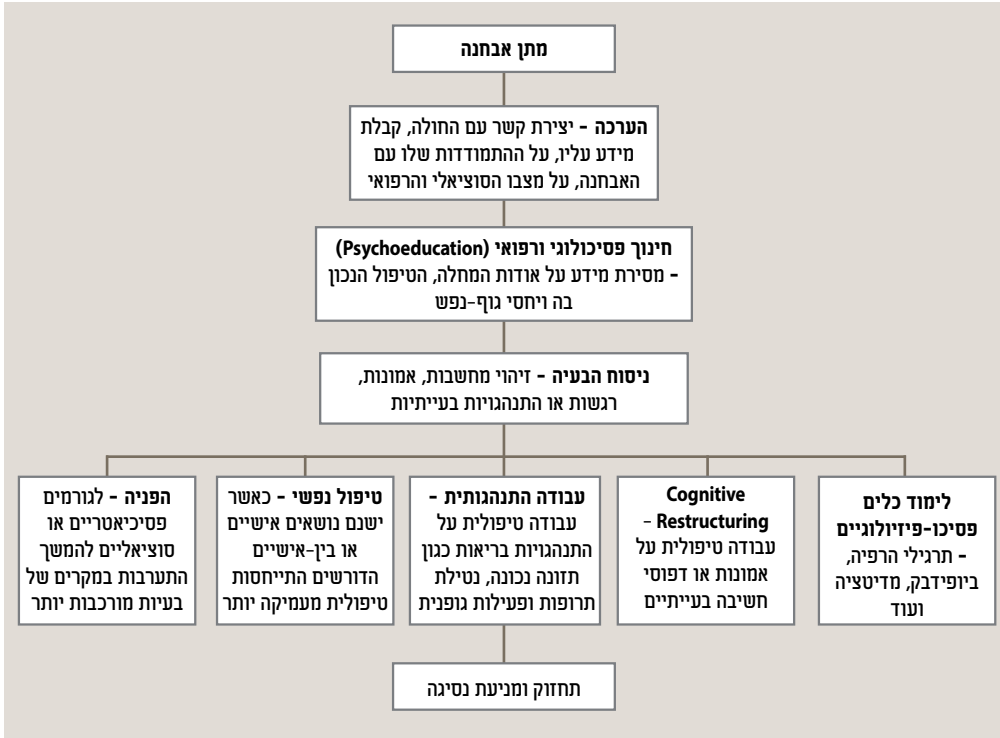
טבלה 1. כלים שונים אשר מופעלים בטיפול הקוגניטיבי-התנהגותי

שם ההתערבות	מטרה
ניתוח תועלת מחיר	הגברת המודעות לסיכונים שבהתנהגויות לא יעילות
Cognitive Restructuring	זיהוי ושינוי טעויות חשיבה ודפוסי חשיבה לא יעילים
הפעלת תוכניות להגברת מוטיבציה ושימור שינויים התנהגותיים	
ימני ניטור	בקרה וניהול טוב יותר של התנהגויות כגון: אכילה, ספורט או מדידת רמות סוכר בדם
כלים פסיכו-פיזיולוגיים שונים (תרגילי הרפיה, ביופידבק ומדיטציה)	שליטה על מתחים, ניהול כאב ופיתוח יכולת זיהוי ורגישות לתחושות גופניות

ספורטיבית, ועל קשיים פסיכו-סוציאליים רבים הקשורים למחלה ומסככים את הטיפול בה. האתגרים שבניהול טוב של המחלה הינם מורכבים וקשורים בגורמים שונים, חלקם חיצוניים – חברתיים או מערכתיים – שאינם בשליטת המטופל, וחלקם פנימיים ותלויים במטופל.

האלמנט הבסיסי ביותר החשוב בניהול נכון של המחלה הוא ידע. על החולה להכיר את התנהגויות הבריאות הרצויות ולהבין את הסיכונים הכרוכים בניהול לא נכון של המחלה.⁸ מחקרים רבים מראים כי התערבויות המבוססות על חינוך הקניית ידע למטופלים מועילות בטווח הקצר לשיפור מדדי הסוכר (HbA1c), כאשר הפקטור המרכזי שנמצא משפיע על יעילותן של התערבויות אלו הוא כמות שעות ההדרכה שמקבלים המטופלים. משתנים אחרים, כגון: הדרכה פרטנית או קבוצתית, אורך הזמן בו נערכו ההדרכות וזהות המדריכים לא נמצאו כמשפיעים במידה רבה על יעילות ההתערבויות.⁹ בשנים האחרונות פותחו מספר טיפולים התנהגותיים מוצלחים לניהול הסוכרת, אשר אף ניתנים להעברה באמצעות המחשב באופן מקוון. תוכניות אלו מתמקדות לרוב בניטור התנהגויות ומתן פידבק בנוגע לניטור, מתן אינפורמציה בנוגע לסיכונים הכרוכים בניהול לא נכון של המחלה ולימוד שיטות לפתרון בעיות.⁵

הבעיה בהתערבויות המבוססות על הקניית ידע בלבד היא שהן מסייעות ביצירת שינוי ראשוני, אולם האפקט המיטיב שלהן דועך בצורה הדרגתית.^{7,9} מעבר לכך, בעידוד אורח חיים בריא בסוכרת ישנם קשיים ייחודיים, כגון: התמודדות עם כאבים נירופתיים, דיכאון משני, תפיסות מחלה שגויות בנוגע לכדאיות של פעילות גופנית או התנהגויות בריאות אחרות ועוד.¹⁰ מורכבויות מעין אלו מחייבות את המטפל בחולה הסוכרתי לקחת בחשבון אלמנטים נוספים בניהול עצמי של המחלה, מעבר להקניית ידע. שינוי ושמירה על התנהגויות בריאות בסיסיות, כגון אכילה ופעילות גופנית, כרוכים בהתייחסות לגורמים קוגניטיביים ואישיותיים בסיסיים המשפיעים על המוטיבציה של האדם ועל אופן התמודדותו עם מצבי חולי ודחק. ישנם מספר מושגים תיאורטיים החשובים בהקשר זה, אשר הוכחו כמשפיעים על שינויים התנהגותיים בכלל, ועל שינויים בקרב חולי סוכרת בפרט. אחד מהם הינו המושג "מסוגלות עצמית נתפסת" (Perceived Self Efficacy) של Bandura. Albert Bandura¹¹ ביקש להתייחס לפער בין ידע לביצוע בהתנהגות האנושית; קרי, מדוע אנשים יודעים מה רצוי שיעשו, אך אינם עושים זאת? לשם כך, טבע את המונח "מסוגלות עצמית נתפסת", אשר מוגדר כהערכת האדם את מידת יכולתו לבצע התנהגויות ההכרחיות להתמודדות עם מצב נתון. בנדרה תיאר את המסוגלות העצמית כקונספט דינאמי אשר משתנה ביחס למצב ספציפי, כך שאדם יכול להעריך ברמה גבוהה את יכולותיו ביחס לפעולה אחת, אך לחוש מסוגלות עצמית נמוכה ביחס לפעולה אחרת. הערכת אדם בנוגע ליכולותיו תשפיע על הפעילויות בהן יבחר להשתתף ועל מידת ההתמדה שלו בפעולות אלו, למרות מכשולים ואתגרים שעלולים לעמוד בדרכו. מסיבה זו, תחושת מסוגלות עצמית גבוהה הינה גורם חשוב בהקשר של שימור (maintenance) שינויים התנהגותיים, והיא תקבע את מידת ההתמדה של האדם בשינוי המבוקש, גם לאחר נפילות ועיכובים.¹² לתחושת המסוגלות העצמית, אם כן, יש אפקט מעגלי מובנה של חיזוק עצמי. אדם בעל תפיסת מסוגלות עצמית גבוהה עשוי לבחור בפעולה מסוימת יותר ולהמשיך לבצע אותה למרות הקשיים הכרוכים בכך. מכיוון שהתמדה בפעולה מובילה, במקרים רבים, לביצוע מוצלח שלה, הצלחתו של אותו אדם צפויה להמשיך ולחזק את תחושת המסוגלות שלו בתהליך שחוזר על עצמו. ההבנה כי תחושת מסוגלות עצמית הינה חשובה מאוד לחולה הסוכרתי יכולה לסייע לאנשי טיפול בהקשרים שונים. בנדרה טען כי ניתן לחזק תחושת מסוגלות עצמית באמצעות לימוד כלים חדשים להתמודדות עם מצב נתון ומתן חוויות של הצלחה בביצוע מטלות (Mastery experiences) אשר מאוששות את יכולותיו.¹⁴ בטיפול ארוך טווח בסוכרת, חוויות אלו הינן חיוניות לחולה, ואיש המקצוע ישתדל לנקוט בעמדה של יועץ, אשר שותף לתהליך ומנסה לעזור לחולה לחוות חוויות של הצלחה, במקום דמות סמכות אשר שופטת ומבקרת את החולה כאשר הוא איננו נענה להוראות.¹³ מחקרים רבים



הראו קשר חזק בין מסוגלות עצמית גבוהה לניהול טוב של הסוכרת¹⁴, והתערבויות טיפוליות אשר מבוססות על חיזוק תחושת המסוגלות העצמית הוכחו כיעילות לשיפור מדדים סוכרתיים^{15,16}, לירידה במשקל¹² ולביצוע פעילות גופנית¹⁷. פרוטוקולים טיפוליים אלו נכנסים ברובם תחת הרובריקה של הגישה הקוגניטיבית-התנהגותית (Cognitive Behavioral Therapy - CBT); גישה תיאורטית וטיפולית אשר שמה דגש על חשיבותן של מחשבות ואמונות כמשפיעות על התנהגות, ומשתמשת ביסודות אלו בכדי לסייע לאנשים לשנות דפוסי קוגניטיביים, רגשיים או התנהגותיים. הטיפול הקוגניטיבי-התנהגותי עושה שימוש יעיל במגוון טכניקות וכלים טיפוליים נוספים, מלבד המסוגלות העצמית, בכדי לסייע לחולי סוכרת לנהל בצורה טובה את מחלתם^{18,19}. מספר משאבים נוספים שנקשרו במחקר לטיפול עצמי טוב בקרב חולי סוכרת הינם: וויסות רגשי, יכולת לבטא רגשות, תמיכה חברתית, היכולת למצוא רווחים גם במצבי חיים קשים ועוד²⁰.

קשיים נפשיים הנלווים למחלה: חרדה ודיכאון בסוכרת

מעבר למחויבויות השוטפות של המחלה, החולה הסוכרתי נאלץ, לפעמים, להתמודד עם הפרעות נפשיות חמורות יותר, הקשורות למחלה באופן ישיר או עקיף. חולי סוכרת הינם בקבוצת סיכון לפתח קשיים נפשיים הנלווים לסוכרת, ובפרט חרדה ודיכאון.

הפרעות דיכאון וחרדה רווחות, יחסית, בקרב חולי הסוכרת ולמרות זאת, פעמים רבות אינן מאובחנות או מטופלות. מעבר לסבל הנפשי הרב, דיכאון וחרדה כרוניים בקרב חולי סוכרת עלולים להוביל לעלייה במשקל, הפסקת התנהגויות בריאות והיפרגליקמיה. במחקר מהשנה האחרונה נצפה כי ישנה קורלציה בין קיומה של הפרעת דיכאון מאז'ורית (Major Depressive Disorder) או קיומה של הפרעת חרדה מוכללת (Generalized Anxiety Disorder) לבין HbA1c גבוה, BMI גבוה, עישון ומיעוט בהתנהגויות בריאות חיוניות כגון מדידת ערכי סוכר בדם²¹. גם כאשר הן אינן משפיעות ישירות על התנהגות החולה, דיכאון וחרדה כרוניים ידועים כמגבירים תגובות דלקתיות של מערכת החיסון, מפעילים את מערכת העצבים הסימפתטית ומפחיתים את רגישות הגוף לאינסולין, כך שהאיזון הגליקמי מופר בצורה עקיפה²². יחסי הגומלין בין הסוכרת לדיכאון ולחרדה הינם דו-צדדיים, ונוצר מעין 'מעגל קסמים' שלילי בו הסוכרת עלולה

להגביר דיכאון או חרדה, דבר המוביל להתמודדות פחות טובה, להחמרה של המחלה וחזרה חלילה²³. כפי שצויין לעיל, במהלך ההתמודדות עם המחלה ייתכנו תגובות דיכאוניות תואמות אשר קשורות לתקופת הסתגלות, לאבחון הבריאות או להתמודדות עם מצבים רפואיים קשים. אמנם, כאשר הפרעות במצב הרוח של החולה נמשכות תקופה ממושכת ומלוות באנהדוניה, הפרעות שינה ותיאבון, אנרגיה נמוכה ולאות, קשיים בריכוז ובקבלת החלטות, ערך עצמי ירוד או הרגשה של ייאוש וחוסר אונים – כדאי להפנות את החולה לאבחון מקיף יותר אצל איש מקצוע בבריאות הנפש²⁴. גם חרדה עלולה להיות תגובה נורמאלית לסוכרת, אך כאשר מדובר בחרדה ממושכת המלווה בסבל נפשי ותחושת חוסר שליטה או שיוצרת התנהגויות הימנעות, כמו במקרה של אכילת יתר או חוסר נטילת אינסולין הנובעים מפחד מפני היפוגליקמיה, הדבר עלול להעיד על הפרעת חרדה חמורה יותר, הדורשת התייחסות טיפולית מורכבת ורגישה³.

וודד המרמן, פסיכולוג רפואי

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. Taylor, S. E. Health psychology. 2006; Boston, Massachusetts: McGraw-Hill
2. Price, P. E. Education, psychology and 'compliance'. Diabetes Metabolism Research and Reviews. 2008; 24: 101-105
3. Jacobson, A. M. The psychological care of patients with insulin-dependent diabetes mellitus. New England Journal of Medicine. 1996; 334(19):1249-1253
4. Bellar, C. & Deardorff, W. Clinical Psychology Assessment, in Clinical health psychology in medical settings: a practitioner's guidebook. 1999; American Psychological Association, pp: 39-67
5. van Vugt M, de Wit M, Cleijne WH, Snoek FJ. Use of behavioral change techniques in web-based self-management programs for type 2 diabetes patients: systematic review. Journal of Medical Internet Research. 2013; 15(12)
6. Hayes, E., McCahon, C., Panahi, M. R., Hamre, T. & Pohlman, K. Alliance not compliance: coaching strategies to improve type 2 diabetes outcomes. Journal of the American Academy of Nurse Practitioners. 2008; 20: 155-162
7. Peyrot, M., Rubin, R. R., Lauritzen, T., Snoek, F. J., Matthews, D. R. & Skovlund, S. E. Psychosocial problems and barriers to improved diabetes management: results of the cross-national diabetes attitudes, wishes and needs (DAWN) study. Diabetic Medicine. 2005; 22(10):1379-1385
8. Welschen, L. M., Bot, S. D., Dekker, J. M., Timmermans, D. R., van der Weijden, T. & Nijpels, G. The @RISK study: risk communication for patients with type 2 diabetes: design of a randomised controlled trial. BMC Public Health. 2010; 5(10):457
9. Norris, S. L., Lau, J., Smith, S. J., Schmid, C. H. & Engelgau, M. M. Self-management education for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of the effect on glycaemic control. Diabetes Care. 2002; 25(7):1159-1171
10. Crews, R.T., Schneider, K.L., Yalla, S.V., Reeves, N.D. & Vileikyte, L. Physiological and psychological challenges of increasing physical activity and exercise in patients at risk of diabetic foot ulcers: a critical review. Diabetes Metab Res Rev. 2016 Nov;32(8):791-804
11. Bandura, A. Self efficacy mechanism in human agency. American Psychologist. 1982; 37(2): 122-147
12. Kreausukon, P., Gellert, P., Lipkke, S., Schwarzer, R. J. Planning and self-efficacy can increase fruit and vegetable consumption: a randomized controlled trial. Journal of Behavioral Medicine. 2011; [Epub ahead of print] DOI 10.1007/s10865-011-9373-1.
23. Serrano-Gil, M. & Jacob, S. Engaging and Empowering Patients to Manage Their Type 2 Diabetes, Part I: a Knowledge, Attitude, and Practice Gap? Advances in Therapy. 2010; 27(6):321-333
24. Glasgow, R. E., Fisher, E. B., Anderson, B. J., LaGreca, A., Marrero, D., Johnson, S. B., Rubin, R. R. & Cox, D. J. Behavioral science in diabetes: contributions and opportunities. Diabetes Care. 1999; 22(5):832-843
25. Bodenheimer, T., Lorig, K., Holman, H. & Grumbach, K. Patient self-management of chronic disease in primary care. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 2002; 288: 2469-2475
26. Wu, S. F., Liang, S. Y., Wang, T. J., Chen, M. H., Jian, Y. M. & Cheng, K. C. A self-management intervention to improve quality of life and psychosocial impact for people with type 2 diabetes. Journal of Clinical Nursing. 2011; 20(17-18): 2655-2665.
27. Sniehotta, F. F., Scholz, U., & Schwarzer, R. Bridging the intention-behaviour gap: Planning, self-efficacy, and action control in the adoption and maintenance of physical exercise. Psychology and Health. 2005; 20, 143-160
28. Silverman, A. H., Hains, A. A., Davies, H. W. & Parton, E. A Cognitive Behavioral Adherence Intervention for Adolescents With Type 1 Diabetes. Journal of Clinical Psychology in Medical Settings. 2003; 10(2)
29. McGrady, A. The effects of biofeedback in diabetes and essential hypertension. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2010; 77(3): S68-S71
30. Huston, S.A., Blount, R.L., Heidesch, T. & Southwood, R. Resilience, emotion processing and emotion expression among youth with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes. 2016 Dec;17(8):623-631
31. Whitworth, S.R., Bruce, D.G., Starkstein, S.E., Davis, W.A., Davis, T.M. & Bucks, R.S. Lifetime depression and anxiety increase prevalent psychological symptoms and worsen glycaemic control in type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study Phase II. Diabetes Res Clin Pract. 2016 Nov 9;122:190-197
32. Khuwaja, A. K., Lalani, S., Dhanani, R., Azam, I. S., Rafique, G. & White, F. Anxiety and depression among outpatients with type 2 diabetes: a multi-centre study of prevalence and associated factors. Diabetology & Metabolic Syndrome. 2010; 2:72.
32. Robertson, S. M., Stanley, M. A., Cully, J. A. & Naik, A. D. Positive emotional health and diabetes care: concepts, measurement, and clinical implications. Psychosomatics. 2012; 53(1):1-12
33. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed. Text revision). 2000; Arlington, VA: American Psychiatric Association

חשוב לזכור - הטיפול הנפשי בחולה הסוכרת

- במסגרת הגישה הביו-פסיכו-סוציאלית, על אנשי הצוות הרפואי להיות ערים להשפעת המצב הפסיכולוגי והחברתי של החולה על מצבו הרפואי.

1. מתן אבחנה

- מטופלים צריכים לקבל את העובדה שהם אובחנו במחלה רצינית, אך, עם זאת, יש להם שליטה רבה על השלכות המחלה.
- על אנשי הצוות הרפואי לאפשר תקופת הסתגלות למחלה ולהתאים את הטיפול הראשוני במחלה למצבו הנפשי של החולה במידת הניתן.
- בתחילת הטיפול הרפואי, חשוב לאסוף מידע מגוון מתחומי חיים שונים (רפואיים, חברתיים ופסיכולוגיים) בכדי להכיר את המטופל בצורה מקיפה.

2. החיים עם המחלה

- טיפול בחולה הסוכרתי חייב לערב את החולה בניהול עצמי של מחלתו.
- התערבויות טיפוליות המקנות ידע על התנהגויות בריאות ועל הסיכונים הכרוכים בחוסר-ניהול של המחלה הינן יעילות בעיקר לטווח הקצר.
- התערבויות טיפוליות אשר עובדות על תחושת המסוגלות העצמית של החולה, עוסקות בתוכניות מפורטות לשינויים התנהגותיים ועוזרות בפיתוח דרכי התמודדות אדפטיביים, כמו לימוד כלים פסיכו-פיזיולוגיים, הינן יעילות יותר לטווח הארוך.

3. בעיות נפשיות נלוות בסוכרת

- הפרעות חרדה ודיכאון קיימות באחוזים גבוהים יותר בקרב חולי סוכרת.
- חרדה ודיכאון משפיעים על המדדים הביו-לוגיים והרפואיים בסוכרת ומושפעים מהם בצורה של "מעגל קסמים".
- יש להבדיל בין תנודות טבעיות ונורמאליות במצב הרוח של החולה הסוכרתי לבין הפרעות נפשיות חמורות יותר, הדורשות התייחסות טיפולית מקצועית.

לקויות ונכויות הקשורות בסוכרת, בהיבט של המוסד לביטוח לאומי בישראל וזכויות חולי סוכרת בגופים אחרים

ד"ר ישי אוסטפלד, ד"ר מרק טרגין, ד"ר יהודה ששון, ד"ר מתי וקסלה, ד"ר צביה בר און,
ד"ר דניאל ברש, ד"ר אולגה חילקביץ, ד"ר אמנון עמית, ד"ר אבירם וייס, ד"ר אלי יצחק,
גב' יעל גולן, גב' עתרת וינשטוק, פרופ' צבי שטרן

מטרת סקירה זו היא להנגיש לציבור הרופאים, החולים והבריאים את המשמעויות של מחלת הסוכרת וסיבוכיה בהיבטי המוסד לביטוח הלאומי וגופים אחרים בישראל, והיא מהווה חלק מהמאמץ של המוסד לביטוח לאומי לסייע במיציאת זכויות. בשל מורכבות חוק הביטוח הלאומי ומורכבות תהליכי העבודה, יש להתייחס לסקירה זו כאל מקור מידע כללי בלבד. במקרים פרטניים מומלץ להתעמק בנושאי הזכויות ותהליכי הפעולה ולא להסתפק במתואר בסקירה הנוכחית. במקרה הצורך ניתן לפנות ישירות למוסד לביטוח לאומי.

מבוא

עקרונות הביטוח הלאומי נוצרו ביחד עם עקרונות הביטוח הרפואי הציבורי עם תחילת התפתחות תפיסת "מדינת הרווחה", תחת שלטונו של הקנצלר הגרמני אוטו פון ביסמרק בסוף המאה ה-19. גישה זו, שהתפשטה בעולם, מהווה מקור לתפיסה הישראלית של ביטוח בריאות ממלכתי, באמצעות קופות החולים ושל הביטוח הסוציאלי לנכים, באמצעות המוסד לביטוח לאומי.

הביטוח הלאומי בישראל

המוסד לביטוח לאומי הוא תאגיד הפועל על פי חוק, נתון לפיקוחו של שר הרווחה והשירותים החברתיים ועומד לביקורת מבקר המדינה. השר הממונה על ביצוע חוק הביטוח הלאומי מוסמך להתקין תקנות ועומד בראש מועצת הביטוח הלאומי. חוק הביטוח הלאומי התקבל בכנסת בנובמבר 1953 ונכנס לתוקפו ביום 1 באפריל 1954. מטרתו הייתה מלחמה בעוני ובמחסור ודאגה לרמת חיים הוגנת לכל אזרחי המדינה. החוק נחקק כמכשיר מרכזי לצמצום הפערים הכלכליים בישראל ולהבטחת הגנה כלכלית לכל תושב בעת מצוקה זמנית או מתמשכת. הוא הופעל בתחילה לשלושה ענפי ביטוח (אימהות, נפגעי עבודה וקנה ושאידיים) ובהמשך הורחב לענפי ביטוח נוספים.

מערכת הביטוח הלאומי גובה דמי ביטוח מכלל התושבים ומשלמת גמלאות לזכאים, בכפוף למבחנים הקבועים בחוק. כך היא מעבירה למעשה הכנסות מקבוצות מבוססות מבחינה כלכלית לקבוצות חלשות ופגיעות (חמישית מהאוכלוסייה בעלת ההכנסה הנמוכה ביותר משלמת 5%-6% מסך דמי הביטוח ומקבלת כ-40% מכלל הגמלאות). המוסד לביטוח לאומי משמש, אפוא, מכשיר לחלוקה מחודשת של חלק מההכנסה הלאומית לפי קריטריונים סוציאליים ומשמש מכשיר מרכזי לתמיכה בחולים ונכים.

מקורות ההכנסה של המוסד לביטוח לאומי מבוססים על גביית דמי ביטוח, השתתפות הממשלה והכנסות מהשקעות (ריבית). הביטוח הלאומי גובה דמי ביטוח מתוך הכנסות התושבים ומכוחם הם קונים את הזכות לקבל גמלאות מחליפות שזכאי להן. בהתאם למצבים המוגדרים בחוק.

1. עקרונות הפיזיו הכספי על ידי המוסד לביטוח לאומי

בהתאם לגישת הרווחה, המוסד לביטוח לאומי אינו פועל כחברת ביטוח המשפה נפגעים על הנזק שנגרם להם אלא כגוף סוציאלי המעניק גמלאות כספיות, על פי מבחן הפגיעה ביכולת ההשתכרות, במטרה להעניק "רשת ביטחון סוציאלי" לחולים ולהבטיח את כלכלתם עד שיחלימו.

על כן, המוסד לביטוח לאומי אינו מפצה חולים בגין לקותם (המחלה ממנה הם סובלים) ואף לא בגין המגבלה התפקודית הנגרמת עקב המחלה (הנכות ממנה סובלים), אלא בגין אובדן כושר ההשתכרות הנובע מהלקות והנכות. המוסד לביטוח לאומי אינו עוסק בטיפול במחלה (משום שבכך עוסקות קופות החולים) אלא, כאמור לעיל, בהערכת המשמעויות התפקודיות של המחלה ועל כן ההחלטות בנושא הפיזיו נעשות לא בהתאם לאבחנה הקלינית אלא בהתייחס לפגיעה בכושר ההשתכרות עקב הנכות הנגרמת מהמחלה.

יצאות דופן במידה מסוימת מכללים אלו הן גמלת נפגעי עבודה, המתנהלת כפיזיו ביטוחי לנזק שנגרם בעבודה וגמלת נפגעי פעילות איבה, בה מוטלת על המוסד לביטוח לאומי אחריות גם לטיפול הרפואי בחולה. את האחריות הוא מממש המוסד לביטוח לאומי בדרך כלל באמצעות קופות החולים ובאמצעות ספקי שירות רפואי אחרים.

2. אופן הערכת הנכות והתפקוד במוסד לביטוח לאומי

תביעה רפואית המוגשת למוסד לביטוח לאומי מעובדת על ידי רופאים במוסד על מנת להכינה לדין בוועדות הרפואיות. רופאי הוועדות הרפואיות קובעים את דרגת הלקות (Impairment) ואת המוגבלות התפקודית (Disability). ההחלטה על אובדן כושר העבודה נקבעת, על פי חוק, על ידי פקיד התביעות. ההחלטות הרפואיות מתקבלות תחילה בוועדות מ"דרג ראשון" ועל החלטתן ניתן לערער לוועדות רפואיות מ"דרג שני". לבית הדין לעבודה ניתן לערער על החלטות מנהלתיות בלבד.

3. אופן חישוב אחוזי הנכות

חישוב אחוזי הנכות המצרפית נעשה בשיטה "משוקללת" (ולא "ארימתית"). כך, לדוגמא, 50% נכות ועוד 50% נכות בגין פגימה אחרת יקנו סך של 75% נכות מצרפית (ולא 100%, כעולה מחיבור ארימתית).

ענפי הביטוח הלאומי הקשורים למחלת הסוכרת

לביטוח הלאומי ענפי ביטוח סוציאלי רבים אולם הענפים העיקריים הקשורים לסוכרת כוללים:

אמהות ("שמירת הריזון"), ילדים ("ילד נכה"), נפגעי עבודה, "נכות כללית", "שירותים מיוחדים" (שר"מ), "נפגעי איבה", "שיקום" ו"סיעוד". בנוסף, מבצע הביטוח הלאומי הערכת נכות לצורך פטור מתשלום מס הכנסה ("ועדות מס הכנסה"). המוסד לביטוח לאומי מנהל את המערכת האמונה על מתן הטבות לפי הסכם ניידות, אולם "ועדות ניידות" עצמן נערכות במשרד הבריאות.

א. גמלת "שמירת הריזון": כאשר קיים צורך להימנעות מעבודה, בשל סכנה לבריאות העובר או האישה.

ב. גמלת "ילד נכה": היות שילדים אינם נמצאים במעגל העבודה, הרי שלמחלתם אין משמעות "אובדן כושר עבודה". לפיכך, הגמלה מיועדת לפיזיו הורי הילד החולה בשל ה"עומס הטיפולי" המוטל עליהם ולפגיעה בכושר השתכרותם ועל כן, לרוב היא אינה ניתנת בהתאם למחלה. הגמלה ניתנת מגיל 91 יום ועד לגיל 18 שנה+ 91 יום, בהתאם למבחני תלות תפקודית והעומס הטיפולי. היא מחולקת לשלוש רמות אפשריות של זכאות (50%, 100%-188% מקצבת יחיד מלאה).

ג. גמלת "נכות כללית": מהווה גמלה סוציאלית שמטרתה להבטיח "רשת ביטחון" כלכלית עד להחלמה. בהיותה גמלה סוציאלית, על החולה לעמוד ב"מבחן הכנסה" כתנאי מוקדם לבחינת זכאותו. הגמלה מתייחסת למשמעויות הכלכליות של אובדן הכושר בשל הנכות. קביעת הזכאות מתבצעת באופן הבא: רופא הוועדה קובע את חומרת הלקות (Impairment) ומתרגם את הלקות למגבלות תפקודיות (Disability) ואילו ההחלטה לגבי ההשלכות של המגבלות התפקודיות על כושר העבודה וגובה הגמלה המשולמת נקבעת על ידי פקיד התביעות (בהתאם לסעיף 209 לחוק הביטוח הלאומי הקובע: "פקיד התביעות... יחליט אם התובע הינו נכה ויקבע את דרגת כושרו להשתכר... בהחלטתו יביא פקיד התביעות בחשבון גם את השפעת ליקויו של התובע על יכולתו לחזור לעבודתו במלוואה או בחלקה, ועל יכולתו לבצע עבודה אחרת או לרכוש מקצוע חדש..."). מכאן שהגמלה המשולמת בגין מחלה (כדוגמת סוכרת) היא נגזרת של קיום המחלה וחומרתה, ובעיקר של מידת השפעת המחלה על כושר ההשתכרות של החולה.

ד. גמלת "שירותים מיוחדים": (שר"מ) מעוגנת בסעיף 206 לחוק הביטוח הלאומי, המגדיר את מטרתה כ"קצבה הניתנת

למי שחי בקהילה וזקוק לעזרה בביצוע פעולות היום יום או להשגחה". השירותים המיוחדים הניתנים לאדם מיועדים לטיפול אישי בו ולעזרת בית, לשירותו האישי ולמשק ביתו. מידת התלות בעזרת הזולת נבדקת במבחן ADL (ניידות בתוך הבית, רחצה, הלבשה, אכילה והיגיינה אישית) והצורך בהשגחה למניעת סכנה לו או לזולת. באחרונה עודכן המבחן גם לגבי היכולת העצמאית לבצע שש פעולות בסיסיות: הכנת מזון, הפעלת מכשירים, אחזקת הבית, טיפול תרופתי, קניות, סידורים מוסדיים וכספיים. המבחן החדש נקרא IADL ובהשוואה למבחן העבר, הוא מקל על אוכלוסיות נכים שונות שבעבר התקשו לקבל זכאות לשר"מ ובמיוחד עיוורים. גמלת שר"מ מיועדת לתמיכה באוכלוסיית הנכים הקשים התלויים בזולת. הגמלה ניתנת בשעורים של: 50%, 112% ו-188% מקצבת יחיד מלאה.

ה. גמלת "נפגעי עבודה": לפי צו בשל תאונה או מחלה שנגרמו עקב העבודה. כתנאי מוקדם יש להוכיח "קשר סיבתי" (עובדתי ורפואי) בין הפגיעה לעבודה. זו גמלה "ביטוחית" שגובה סכום יחסי לגובה ההכנסה טרם הפגיעה. במסגרתה מקבל גם הביטוח הלאומי אחריות לטיפול בנוקי הפגיעה ועושה זאת לרוב באמצעות קופות החולים, כ"קבלניות משנה". ו. גמלת "נפגעי איבה": נועדה לפיצוי אזרחים שנפגעו מפעולות איבה והיא מבוססת על ספר המבחנים של משרד הביטחון, המשמש כמקורו לתביעות נכות כנגד משרד הביטחון, על ידי חיילים שנפגעו בשירותם הצבאי. כתנאי מוקדם נדרשת "הכרה" באירוע ובפגיעה.

ז. גמלת "שיקום": נועדה לאבחון, ייעוץ וטיפול לקראת שיקום מקצועי. תנאי הזכאות לשיקום כוללים מעבר סף רפואי, חוסר יכולת לחזור לעבודה בשל הליקוי וצורך בהכשרה מקצועית שתאפשר לנכה לחזור למקום עבודתו הקודם או לעבודה התואמת את כישוריו.

ח. גמלת "סיעוד": נועדה למי שהגיע לגיל הפרישה ולכן אינו זכאי לגמלת נכות כללית ולשר"מ. הגמלה ניתנת בשל תלות בזולת, על פי מבחן תלות. והיא נועדה לאפשר קבלת עזרה לקשישים סעודיים החיים בקהילה.

ט. גמלת "ניידות": מבוססת על "הסכם הניידות" משנת 1977 בין האוצר לביטוח הלאומי ונועדה להשתתפות בהוצאות הניידות (עזרה ברכישת רכב מותאם ואחזקה שוטפת), בהתקיים:

- ליקוי רפואי בנפיים התחתונות על פי רשימה המפורטת בהסכם הניידות.
 - מגבלת ניידות (בשיעור של 40% או יותר לאוחז ברישיון נהיגה בר-תוקף או 60% או יותר למי שאין בידו רישיון נהיגה בר-תוקף).
- ההסכם מסמך את משרד הבריאות לקיים את הוועדות הרפואיות לניידות.

השינוי שחל באחרונה בספר הליקויים בנושא סוכרת

סעיף ארבע בספר המבחנים הן בסוכרת. סעיף זה עודכן, בשנת 2014, על פי יעוץ האיגוד הישראלי לאנדוקרינולוגיה והמועצה הלאומית לסוכרת וכן אושר על ידי שרי הבריאות והרווחה ופורסם בתקנות חוק הביטוח הלאומי. התפיסה שהובילה לקביעת דרגות החומרה בסעיף זה מבוססת על המלצות ה-American Medical Association לפיהן הערכת חומרת הלקות נעשית בעיקר על סמך הטיפול, תדירותו (המשפיעה על סדר היום של החולה), תוצאותיו ודרגת הפגיעה ב"איברי מטרה". בתקנות נקבע שתביעות חדשות בסוכרת יודנו בהתאם לנוסח החדש. אולם, נקבע שהמקרים שהוכרו בעבר על ידי הביטוח הלאומי יודנו במהלך שלוש השנים הראשונות להפעלת הסעיף החדש לפי הנוסח המיטיב לגביהם (הישן או החדש), בהתאם לנסיבות.

להלן סעיף ארבע החדש ופרוט השינויים בהשוואה לסעיף הקודם:

א. תת סעיפים א-ד מתייחסים לצורך בטיפול ולדרך מתן הטיפול והם כמעט זהים לדרגות החומרה, כפי שהופיעו בספר המבחנים הקודם.

ב. תת סעיף ה הינו סעיף חדש המתייחס למצב קליני לא יציב הפוגע בתפקוד התעסוקתי (למשל מצב בו חולה סוכרת הסובל מאירועים היפוגליקמיים חוזרים לא יוכל לעסוק בעבודה המסכנת אותו). סעיף זה מגדיל את הזכויות, בהשוואה לסעיפים שהופיעו בספר הליקויים הקודם.

ג. תת סעיפים ו-ז דנים בפגיעה משמעותית ב"איברי מטרה". פגיעה זו היא בדרך כלל תוצאת הווסקולופתיה (הפגיעה בכלי הדם) המאפיינת את מחלת הסוכרת. לצורך קביעת דרגת הפגיעה ב"איברי מטרה" מפנה ספר הליקויים לפרקים המתאימים המצויים בתוקף (נכון למועד כתיבת שורות אלה, חלקם נוסח מחדש וחלקם נמצא בשלבים שונים של אישור ויחילף את הסעיפים הקיימים בעתיד). חשוב לציין שהשינוי המרכזי בסעיף 4, בהשוואה לנוסח הקודם, הוא שאת הסעיפים ו-ז מגדירים בצורה ברורה יותר את חומרת סיבוכי המחלה.

ד. נוסח סעיף 4 (המעודכן) בספר הליקויים מורה:

0%	(א) היפרגליקמיה או סוכרת, ללא טיפול תרופתי
10%	(ב) סוכרת בטיפול פומי או אנאלוג GLP-1
20%	(ג) סוכרת בטיפול אינסולין או בטיפול משולב עם אינסולין
40%	(ד) סוכרת לא מאוזנת המטופלת טיפול אינטנסיבי באינסולין (ארבע זריקות ומעלה ביום או שימוש במשאבת אינסולין)
50%	(ה) סוכרת המטופלת באינסולין ומתאפיינת באי יציבות קלינית בולטת הגורמת לאחד מאלה: חסר נוירולוגי (סוכרת שבירה), חמצת מטבולית, משבר היפראוסמוטי, אובדן הכרה או שני אירועי היפוגליקמיה קשים במשך שנתיים המחייבים עזרה של גורם חיצוני (מתן זריקת גלוקוז, מתן עירוי גלוקוז או אשפוז); לעניין זה, "אירוע היפוגליקמיה קשה" – ירידה בערך גלוקוז הדם מתחת ל-50 מ"ג/ד"ל הנמדדת באמצעות מד גלוקוז אישי או בדיקת מעבדה, ומלווה באיבוד הכרה, פרכוסים או הכרה מעורפלת
65%	(ו) סוכרת עם סיכון באחד מ"איברי המטרה" בחומרה של 30% לפחות או עם שני סיבוכים לפחות ב"איברי המטרה", שחומרת כל אחד מהם 20% לפחות
100%	(ז) סוכרת עם שלושה סיבוכים לפחות ב"איברי המטרה", כאשר חומרת כל אחד מהם 30% לפחות
	(ח) סוכרת הריונית- הנכות בזמן ההיריון תיקבע לפי פרטי משנה (א) עד (ה)

פירוט לגבי הסעיפים המתייחסים לסיבוכי הסוכרת:

- א. נכון למועד כתיבת שורות אלו טרם פורסמו סעיפי הליקוי החדשים בנפרולוגיה. אולם בעתיד הקרוב צפויה דרגת ההנפרופתיה הסוכרתית להיקבע בהתאם לסעיפי הליקוי המעודכנים: 22' ("מחלת כליות כרונית") ו-22² ("הפרשת חלבון קבועה בשתן"), בהתאם לגובה שביניהן (במנעד אפשרי של עד 100%). סעיפים אילו מבוססים על מדידת ה"פינוי הכליתי" ועל בדיקה כמותית של הפרשת חלבון בשתן.
- ב. כיום נקבעת דרגת הרטינופתיה לפי סעיף 52 ("ליקויים ככושר הראייה והגבלת שדה הראייה"). בתחום זה נשקלת ההצעה להוסיף מדרג נוסף של איכות הראייה בסוכרתיים.
- ג. דרגת הפגיעה הלבבית נקבעת לפי סעיף 9(א)(1), בהתאם לדרגת התפקוד הלבבי (לפי מדרג התפקוד של ה-New York Heart Association, מבחן מאמץ ותוצאות מבחן ECHO, במנעד אפשרי של עד 100%).
- ד. דרגת הפגיעה בכלי דם נקבעת לפי סעיף 11(2), מותאם ("מצב לאחר נזק בכלי דם פריפריים"). הסעיף מתייחס למערכת הוורידית ובעתיד הקרוב צפוי להתעדכן גם בפגימות עורקיות.
- ה. דרגת הניורופתיה נקבעת לפי סעיף 29(6) ("פגיעה ממושטת בעצבים היקפיים או בשרירים"), בהתאם לחומרת הפגיעה (במנעד אפשרי של עד 100%).
- ז. כיב קשה ירפוי ("רגל סוכרתית") נדון כיום לפי סעיף סל 35 "מחלות העצמות והפרקים". הצעה לסעיף מוגדר לפגיעה זו נמצאת בשלבי ניסוח ראשוניים.

ביטוי מחלת סוכרת בגמלאות שונות בביטוח הלאומי

1. "שמירת הריון" וסוכרת

סוכרת בהיריון לסוגיה השונים שכיחה בקרב כ-5% מכלל הנשים ההרות. הסיבוכים הקשורים ב"סוכרת הריון" לעובר כוללים שיעור גבוה יותר של תמותה תוך רחמית, ריבוי מי שפיר וסכנה ללידה מוקדמת בנשים עם ריבוי מי שפיר וכן בשלות ראתית מאוחרת לילוד. הסיבוכים הקשורים בסוכרת הריון מבחינת האם, כוללים השמנת יתר מלווה ביתר לחץ דם ואירועים של היפוגליקמיה במצבי חוסר איזון. נהוג לחלק את אוכלוסיית הנשים עם סוכרת הריונית לשלוש קבוצות:

- נשים הסובלות מ"סוכרת טרום הריונית" מורגלות לשימוש באינסולין ויודעות לאזן היטב את רמת הסוכר שלהן. אף ששיעורי הסיבוכים בקבוצה זו גבוהים יחסית, ניתן לקצוב את הגמלה באופן פרטני ולא להעניקה בצורה גורפת משום שאין כל עדות שהמשך עבודה מסכן את האישה או את עוברה ואין כל המלצה בספרות להורות לנשים על מנוחה גורפת. על כן, מתן הגמלה יישקל לפי מידת איזון הסוכרת על פי עקומות סוכר ועל פי סיבוכים מילודתיים נוספים.
- נשים הרות שהסוכרת התגלתה אצלן בתחילת הטרימסטר השלישי והמאוזנות על ידי דיאטה. בקבוצה זו שיעורי הסיבוכים נמוכים יחסית ואין מקום לאישור גמלה בגין הסוכרת. אולם כשקיימים גורמי סיכון נוספים (כגון ריבוי מי

שפיר) יישקל מתן הגמלה לגופו של עניין.

• נשים מהקבוצה הקודמת שהאיוון בדיאטה שלהן נכשל ועליהן לעבור לאיוון באינסולין נדרשות למעקב צמוד עקב חוסר ההרגל בקבלת אינסולין בחיי היום יום. לנשים אלו תאושר הגמלה מיום תחילת מתן האינסולין ועד הלידה.

2. גמלת "ילד נכה" (ילד"ן) וסוכרת

גמלת ילד"ן אינה ניתנת בדרך כלל בהתאם לסוג מחלה מסוים. אולם, "סוכרת נעורים" מהווה דוגמא יוצאת דופן לגמלת ילד"ן המיוחסת למחלה עצמה:

• מיום האבחנה ועד גיל 6 נקבעת זכאות בשיעור מלא (100% מקצבת יחיד מלאה).

• מעל גיל 6 ועד גיל 18 נקבעת זכאות בשיעור חלקי (50% מקצבת יחיד מלאה).

3. סוכרת ונכות כללית

בהתאם לחוק הביטוח הלאומי, קביעת הלקות, חומרתה ותחולתה (מועד תחילתה) ותרומם הלקות למגבלות תפקודיות הינן בסמכות רופא. תרומם המגבלות התפקודיות לכיושר ההשתכרות הינן בסמכות פקיד התביעות וזאת לאחר שהתייעץ עם רופא ופקיד שיקום.

4. סוכרת ושר"מ

הגמלה יכולה להינתן לחולי סוכרת שעברו אבחון בוועדות נכות כללית וקיבלו לפחות 60% נכות רפואית משוקללת, שאינה מנופה לשר"מ אשר המקבלים קצבה, או לחולים שקיבלו לפחות 75% נכות רפואית משוקללת, אך אינם מקבלי קצבה. על כן קצבת שר"מ משמעותית בעיקר לחולי סוכרת עם סיבוכים, כדלהלן:

• לסובלים מהתקפי לב ואירועים מוחים (בהתאם לתלות בוולת בהתאם למבחן IADL).

• לחולי דיאליזה (הזכאים לשר"מ בשיעור 50% שר"מ ללא נוכחות בוועדת ביטוח לאומי).

• לעיוורונים, אצלם מבחן ה-IADL החדש מקל מאוד בקבלת השר"מ.

• לחולים עם פגיעה עצבית, הסובלים מהגבלה בביצוע תנועות עדינות או כאבים קשים המגבילים את תפקודם.

• לסובלים מ"רגל סוכרתית" המלווה בהגבלה בניידות.

5. פגיעות בעבודה וסוכרת

ההכרה בסוכרת כנגרמת עקב עבודתו של אדם נסמכת על ההנחה שמתח נפשי יוצא דופן עשוי לגרום להתפרצות המחלה או להחמרתה. סוגיה זו שנויה במחלוקת קלינית ואף משפטית. אף על פי כן, עובד שמחלתו הוכרה כפגיעה בעבודה זכאי (באמצעות הגשת תביעה לרמי פגיעה ולנכות מהעבודה) לזכויות הבאות:

• בנכויות עד 19% לפיצוי כספי כמענק חד פעמי, בנכויות מעל 20% לגמלה חודשית.

• בנכות מעל 10% תיתכן זכאות לשיקום מקצועי.

• אם מחלת הסוכרת שהוכרה כפגיעה בעבודה הובילה לכך שאינו יכול להמשיך בעיסוקו ונגרמה ירידה בהכנסותיו, תיתכן העלאה של דרגת הנכות (על פי תקנה 15).

• מימון הטיפולים הרפואיים הקשורים לפגימה שהוכרה יבוצעו, ללא תשלום, באמצעות הקופה בה הוא מבוטח.

• אם חלה החמרה במצבו, זכאי להגיש בקשה ל"החמרת מצב" לאחר חלוף ששה חודשים משיבת הוועדה האחרונה אשר דנה בעניינו (בהתאם לתקנה 36).

• אם מחלת הסוכרת הוכרה כפגיעה בעבודה והוכח שגרמה למוות, זכאים התלויים בעובד שנפטר לקבל גמלה חודשית (ע"י הגשת תביעה ל"תלויים").

6. פגיעות איבה וסוכרת

ההכרה בסוכרת כנגרמת עקב אירוע איבה נסמכת על ההנחה שמתח נפשי יוצא דופן עשוי לגרום להתפרצות המחלה או להחמרתה. כאמור סוגיה זו שנויה במחלוקת קלינית ואף משפטית. אזרח ישראלי שהוכר כי מחלת הסוכרת שלו נגרמה עקב אירוע איבה, זכאי (באמצעות הגשת תביעה לנפגע איבה):

• לתגמול כספי בהתאם לדרגת הנכות המוכרת (עד 19% מענק חד פעמי, מעבר ל-20% גמלה חודשית).

• למימון מלא של הטיפולים הרפואיים הקשורים לפגימה שהוכרה, באמצעות הגשת קבלות או תשלום ישיר למטפלים על ידי הביטוח הלאומי.

• לבחינת החמרה בדרגת הנכות, מדי שישה חודשים.

• לתגמולים מיוחדים בנוסף לנכות, בהגבלות מסוימות, באמצעות הגשת בקשה לתגמול מיוחד.

• לשיקום מקצועי, בהתאם לדרגת הנכות.

• במידה והנפגע נפטר ונמצא קשר בין פטירתו לנכות, יהיו זכאים התלויים בו לגמלה חודשית.

7. גמלת "סיעוד" וסוכרת

הגמלה מיועדת למבוגרים שהגיעו לגיל פרישה התלויים בזולת, על פי מבחן תלות והיא נועדה לאפשר לקשישים סעודיים החיים בקהילה לקבל עזרה סיעודית. חולי סוכרת מבוגרים התלויים בזולת בביצוע פעולות היום יום יהיו זכאים לגמלה זו.

8. גמלת "שיקום" וסוכרת

חולה בסוכרת שהוכר כ"נכה עבודה" בשיעור לפחות גבוה מ-10%, או שהוכר כ"נכה כללי" בשיעור של לפחות 20% יהיה זכאי לשיקום מקצועי בהתאם לתנאים הבאים:

- אינו מסוגל עקב ליקוי לעבוד בעבודתו הקודמת או בעבודה מתאימה אחרת.
- הוא ניתן לשיקום מקצועי.
- הוא זקוק להכשרה מקצועית שתאפשר לו לחזור לעבודתו הקודמת או להשתלב בעבודה אחרת.

9. פטור ממס הכנסה וסוכרת

כל אזרח ישראלי זכאי לפטור ממס הכנסה (עד גובה תקרה של כ-600,000 שקל) אם רמת הנכות הכוללת שלו עולה על 89.1% למשך 6 חודשים לפחות (כמחלה יחידה או בצירוף מחלות שונות), באמצעות הגשת בקשה לפטור מפקיד השומה. לצורך בקשת הפטור ניתן להסתמך על תוצאות ועדות ל"נכות כללית", ל"נכות עבודה" ואף על הנכות המוכרת על ידי משרד הביטחון. כמו כן, מתקיימות בביטוח הלאומי ועדות "יעודיות לנושא "פטור ממס", למי שאינו יכול להיבדק בוועדות האחרות. הוועדות לפטור ממס, המבוצעות על ידי רופאים פוסקים המכהנים בוועדות נפגעי עבודה. הזכאות נבחנת עד 6 שנים אחורנית, משנת ההגשה. ככלל, סוכרת היא מהסיבות המובילות לקבלת זכאות לפטור ממס. אולם, היות שהשינוי בסעיף בספר הליקוי בנושא הסוכרת נכנס לתוקפו לפני פחות משלוש שנים והואיל ובשלושת השנים הראשונות ניתן היה לדרן בתביעות ישנות בהתאם למטיב מבין שני הסעיפים (הישן או המעודכן), הרי שמוקדם מדי להעריך האם השינוי בתקנות גרם לשינוי ברפואי התביעה או ברפואי ההכרה בסוכרת, לצורכי קבלת פטור ממס.

10. ניידות וסוכרת

נכה שהוכר בגין סוכרת וכתוצאה מכך קיימת בעיית ניידות עקב פגיעה בגפיים תחתונות (שיתוקים, קטיעות, בעיות מפרקים, או ספיקת כלי דם) זכאי בתנאים מסוימים לגמלת ניידות, בהתאם להחלטת ועדה רפואית לניידות במשרד הבריאות.

סוגיות מחלוקת ותקדימים משפטיים בנושא סוכרת

הבנת משמעותם של מתח נפשי ושל עבודת משמרות חשובה מאוד לצורך החלטה לגבי קשר סיבתי רפואי במקרה של התפרצות סוכרת לא ידועה, או החמרת סוכרת קיימת, בשל תנאי עבודה. נושאים אילו מצויים במחלוקת קשה בין רופאים העוסקים בתחום. אף כי אין מחלוקת לגבי המשמעות ההורמונלית של אירוע דחק חריף וקיימת הסכמה שמצבים של עוררות אדרנרגית מתאפיינים בהיפרגליקמיה, הרי שאין הסכמה לגבי המשמעות ארוכת הטווח של אירוע דחק חולף ולגבי המשמעות של תקופת דחק מתמשכת. בשנים האחרונות גדל נפח העדויות המצביעות על קשר אפשרי בין פגיעת דחק קצרה וכן בין קיומו של דחק מתמשך (כגון עבודת משמרות) להחמרת מחלת סוכרת קיימת ואולי אף להתפרצותה, בעיקר באלה הסובלים מגורמי סיכון למחלת הסוכרת, אולם ספק האם ניתן בשלב זה לקבוע זאת באופן חד משמעי. על כן, נראה שנדרש מחקר קליני ואפידמיולוגי נוסף, בנושא.

העמדה הנוכחית של המוסד לביטוח לאומי שוללת הכרה אוטומטית באירוע דחק חריף כגורם להחמרת סוכרת או להתפרצותה וכן שוללת קשר בין עבודת משמרות לתחלואה בסוכרת, אולם עמדה זו מצויה בבחינה מחודשת ובכל מקרה הקביעה אינה גורפת ונתונה לשיקול קליני פרטני, בהתאם לנסיבות המקרה.

בנושא עמדת בתי הדין בישראל ראוי לאזכר את פסקי הדין הבאים:

- עב"ל 224/05 דוד ציצוביץ נגד המל"ל - פגיעה בעבודה - סוכרת - אסכולות שונות. מקרה זה נקבע כ"אירוע חריג" אך מומחה בית המשפט קבע כי הסוכרת התפתחה כמה חודשים מאוחר יותר ולכן אין להכיר בקשר סיבתי לאירוע. בית הדין הארצי לעבודה ניתח מגוון חוות הדעת רפואיות המתייחסות לסוכרת וקבע כי אין מדובר באסכולות רפואיות שונות, אלא שרוב המומחים סוברים שמתח נפשי אינו גורם לסוכרת.
- עב"ל 001214 יחודה בן שושן נגד המל"ל - פגיעה בעבודה - סוכרת ומתח מתמשך. בית הדין הארצי לעבודה לא מצא לנכון להכיר במחלת הסוכרת שהמערער לקה בה כפגיעה בעבודה, משלא נמצא כי היה בעבודתו אירועים חריגים. זאת גם לאחר שהמומחה שמינה בית הדין חיווה דעתו שמצבי מתח אינם יכולים להביא לפריצה מחלת סוכרת, אף שמצב לחץ קיצוני עשוי לחשוף את המחלה אצל מי שלו רקע גנטי ולזרז את הופעת ביטוייה הקליניים.
- עב"ל 000288/03 חיה הר צבי נגד המל"ל - סוכרת על רקע מתח נפשי - אינה פגיעה בעבודה. בית הדין הארצי

לעבודה חזר על ההלכה כי מחלת סוכרת הבאה על רקע מתח נפשי ממושך בעבודה אינה בגדר פגיעה בעבודה ולא ניתן ליישם, במקרים אלה, את תורת המיקרוטראומה.

• עב"ל 528/09 וורקו בר קבדה נגד המל"ל - סוכרת - מתח מתמשך. בית הדין הארצי לעבודה דחה את ערעור המערער וחזר על הלכותיו כי לא תתכן מיקרוטראומה נפשית וממילא לא ניתן להכיר במחלת הסוכרת כנובעת ממיקרוטראומה נפשית.

אופן הגשת תביעה בנושא סוכרת לביטוח הלאומי

חולה המבקש להגיש תביעה לאחת מגמלאות הביטוח הלאומי נדרש למלא טופס תביעה ולצרף מסמכים רפואיים רלוונטיים. בהגשת תביעה לסוכרת מומלץ לצרף:

• מכתב מהרופא המטפל בקהילה המעיד על המצב הרפואי (כולל מועדי האבחנה, פרוט הסיבוכים השונים והטיפול התרופתי העדכני).

• בדיקות דם (סוכר בצום ו-HbA1c), תפקודי כליות (כולל "פינוי קראטינין").

• תשובות בדיקת ראייה עדכנית (בפרט מצב ה"רטינופתיה").

• תיעוד לגבי סיבוכים קרדיווסקולריים (לרבות מכתבי שחרור מאשפוח לאחר אירועים כהתקף לב, אירוע מוחי וכו').

• כל מסמך רפואי רלוונטי אחר, כגון ממצאי הדמיה (למשל דיסק עם הקלטת בדיקת CT, לאחר אירוע מוחי). בנושא חוות דעת רפואיות חשוב להדגיש שאין צורך להציג חוות דעת המוזמנת במיוחד לצורך הוועדה הרפואית או חוות דעת הממליצה על אחוזי הנכות.

• מומלץ להגיש את המסמכים ביחד עם הגשת התביעה על מנת לזרז וליעל את הטיפול בתיק. עם זאת, אין לצרף מסמכים מקוריים, דיסקים וכו' ללא שמירת גיבוי.

• מומלץ להביא עותק מכלל המסמכים הללו ואת הקלטות בדיקות ההדמיה גם לוועדה.

• טופס הגשת תביעה לביטוח לאומי ניתן להורדה מאתר המוסד לביטוח לאומי.

<http://www.btl.gov.il/%D7%98%D7%A4%D7%A1%D7%99%D7%9D%20%D7%95%D7%90%D7%99%D7%A9%D7%95%D7%A8%D7%99%D7%9D/Documents/t7801.pdf>

סוגיות נוספות הנוגעות לחולי סוכרת ולביטוח הלאומי

א. אגרות חוב חברתיות לסוכרת

בשנת 2016 הוחל בביצוע פרויקט כלכלי וחברתי חדשני, לרפואה מונעת בתחום הסוכרת, בשיתוף משרד הבריאות, קופות החולים והביטוח הלאומי. את המיזם מפעילה חברת Social Finance Israel אשר גייסה ממשקיעים מימון לנושא. במיזם הושקעו כ-20 מיליון ש"ח וישתתפו בו כ-2,250 פרה-סוכרתיים המצויים בסיכון גבוה להתפתחות המחלה. החברה המפעילה את המיזם משתמשת בשיטות התערבות שונות (כגון סדנאות לאורח חיים בריא ועידוד לפעילות גופנית) בכדי להפחית את גורמי הסיכון ולמצומום התחלואה בסוכרת. במידה שתצליח להוכיח הפחתת תחלואה בקבוצת הסיכון, בהשוואה לקבוצת הביקורת, תקבל החברה תמורה כספית מקופת החולים ומהביטוח הלאומי.

ב. הזכויות הניתנות על ידי משרד הרווחה ו"תעודת עיוור"

השירות לעיוור במשרד הרווחה מקנה זכויות חומריות ושירותי שיקום לעיוורים ומעניק "תעודת עיוור/לקוי ראייה, על פי בדיקה רפואית המסתמכת על כללי ספר הליקויים של הביטוח הלאומי. חלק נכבד מזכאי השירות לעיוור בגיל המבוגר סובלים מליקוי ראייה משני לסוכרת.

סיכום האתגרים וכוונות עתידיות לביטוח הלאומי בנושא סוכרת

מחלת הסוכרת גורמת ללקויות, לנכות ולזכויות לקבלת גמלה מאת המוסד לביטוח הלאומי במגוון סוגי גמלאות. לצורך הגברת ההוגנות והשוויוניות במתן הגמלאות עוסק הביטוח הלאומי בעדכון ספר הליקויים בנושא הסוכרת, בהגשה ובמיצוי הזכויות לחולים במחלה.

• היעדים לטווח הקצר בתחום זה כוללים השלמת עדכון ספר הליקויים במתכונתו הנוכחית בתחום סיבוכי הסוכרת, פישוט שיטת ההערכה בוועדות השונות לביטוח הלאומי ופעולות אקטיביות למיצוי זכויות הלוקים בסוכרת, בהתאם לגמלאות השונות. בנוסף, עידוד מחקר מדעי בנושא "קשר סיבתי" ונכויות הקשורים בסוכרת, לצורך גיבוש מדיניות בתחומי המחלוקת.

• היעדים לטווח הארוך בתחום זה כוללים גיבוש תפיסה מודרנית להערכת נכות וכושר עבודה לחולים בסוכרת, באופן המעודד טיפול ושיקום וכן שותפות במאמץ הלאומי למניעת התחלואה בסוכרת.

ההטבה	מי זכאי להטבה?	כיצד מקבלים את ההטבה?
חברת "בזק"		
הנחה בפעילות מונה, דמי שימוש ודמי התקנת טלפון.	1. מקבלי קצבת נכות כללית בעלי דרגת אי כושר בשיעור של 75% ומעלה שנקבעה להם נכות רפואית בשיעור של 80% ומעלה 2. הורים לילדים המקבלים קצבה לילד נכה בשיעור של 100%	ההנחות אינן חלות על מי שמחובר לחברות טלפון אחרות, כמו "הוט" ו"נטוויז'ן". את הבקשה להטבה בצירוף אישור מהביטוח הלאומי על הזכאות להטבה, יש להעביר לאגף השיקום במשרד העבודה והרווחה, רח' ירמיהו 39, ת"ד 1260, ירושלים
מנהל מקרקעי ישראל		
פטור או הנחה מתשלום דמי הסכמה להעברת מקרקעין שבבעלות מנהל מקרקעי ישראל המוחזקים ביזו בחכירה	מקבלי קצבת נכות כללית שנקבעה להם נכות רפואית בשיעור של 80% לפחות	את הבקשה לפטור או להנחה יש להפנות למנהל מקרקעי ישראל במקום המגורים. לפרטים יש להתקשר *5575
משרד הבינוי והשיכון		
סיוע בשכר דירה או ברכישת דירת קבע מאחת מתברות הדיור הציבוריות (חלמיש, עמידר, עמיגור, פרזות, שקמונה וחלד)	1. מקבלי קצבת נכות בעלי דרגת אי כושר בשיעור של 75% ומעלה. 2. מקבלי קצבת שירותים מיוחדים השוהים בארץ פחות משנתיים. 3. מקבלי קצבת נכות מעבודה קבועה של 75% ומעלה. 4. הורים לילדים המקבלים קצבה לילד נכה	הביטוח הלאומי מעביר למשרד הבינוי והשיכון רשימות של מי שעשויים להיות זכאים להטבות. לבירורים יש לפנות למשרד הבינוי והשיכון
משרד הבריאות		
סיוע במימון מכשירי שיקום וניידות (תותבות שונות, כסאות גלגלים, הליכוניים מיוחדים ועוד)	תושבים בעלי נכות קבועה השוהים בקהילה וזקוקים למכשירי שיקום וניידות עשויים להיות זכאים לסיוע במימון המכשירים	את הבקשה לסיוע יש להגיש לפני ביצוע רכישת המכשיר. יש לפנות לרופא המשפחה בקופת החולים בה חבר המבקש לפרטים נוספים ניתן לפנות גם ללשכת הבריאות המחוזית הקרובה לאזור מגוריו של המבקש
משרד התחבורה		
תג חנייה לנכה ופטור מאגרת רישוי רכב	1. מקבלי קצבת נכות כללית, נכות מעבודה 2. הורים לילדים המקבלים קצבת ילד נכה בשיעור של 60% ומעלה	לשם בדיקת הזכאות לקבלת תג חנייה לנכה ופטור מאגרת רישוי, יש לפנות בכתב בצירוף אישורים ומסמכים רפואיים מעודכנים אל: משרד התחבורה, היחידה לטיפול במוגבלי ניידות במרכז עדכון ובקרה, ת"ד 72 חולון 58100
33.3% הנחה בתעריפי נסיעה באוטובוסים	מקבלי קצבת נכות כללית	הביטוח הלאומי מעביר למשרד התחבורה רשימות של מי שעשויים להיות זכאים להנחה משרד התחבורה שולח לזכאים תעודות זכאות להנחה ההנחה ניתנת ברכישת כרטיסיות בלבד. ישנם קווים בהם לא ניתנת הנחה
50% הנחה בתעריפי נסיעה באוטובוסים לנשים מגיל 60 ומעלה ולגברים מגיל 65 ומעלה	נשים מגיל 60 ומעלה וגברים מגיל 65 ומעלה	ההנחה ניתנת ברכישת כל סוגי הכרטיסים על סמך הצגת תעודת זהות או תעודת אזרח ותיק
קופת חולים		
פטור מתשלום אגרות בעד השירותים הרפואיים הבאים: 1. ביקור אצל רופא פנימי ומקצועי 2. התחייבות לבית חולים. 3. ביקור במכונית ומרפאות חוץ	מקבלי קצבת נכות כללית ילדים הזכאים לקצבת ילד נכה	הביטוח הלאומי מעביר לקופת החולים רשימות של מי שעשויים להיות זכאים להטבות. ההטבות אמורות להינתן באופן אוטומטי. לבירורים יש לפנות לקופת החולים שבה רשום מקבל קצבת הנכות

רכבת ישראל		
הנחה בדמי נסיעה ברכבת בגובה 10% מערך כרטיס הנסיעה בקווים בינעירוניים	מקבלי קצבת נכות מעבודה בעלי דרגת נכות קבועה בלבד של 20% ומעלה	ההנחה תינתן בקופת הרכבת עם הצגת תעודת נכה ותעודת זהות
רשות המים		
כמות מים נוספת של עד 3.5 מ"ק לחודש בתעריף הנמוך	1. מקבלי קצבת נכות כללית שנקבעה להם נכות רפואית בשיעור של 70% ומעלה. 2. הורים לילדים המקבלים קצבת לילד נכה	הביטוח הלאומי מעביר לרשות המים רשימות של מי שעשויים להיות זכאים להטבה. כתובת המגורים של הזכאי צריכה להיות מעודכנת במשרד הפנים. ההטבה אמורה להינתן באופן אוטומטי
רשות המיסים		
פטור מתשלום מס הכנסה	נכה שנקבעה לו נכות רפואית בשיעור של 89% לפחות, לפי חישוב "משוקלל", בוועדות ייעודיות למס הכנסה (הנערכות בביטוח הלאומי). ניתן להשתמש גם בתוצאות של ועדות אחרות ("נכות כללית" בתנאי שהנכות מעל 184 יום ו"נכות עבודה" בתנאי שהיא צמיתה)	את הבקשה לפטור יש להגיש לקפיד השומה במקום המגורים. לפרטים יש לפנות לרשות המסים *4954
קבלת שתי נקודות זיכוי במס הכנסה	הורים לילדים המקבלים קצבה לילד נכה	יש לפנות למשרד האוצר בצירוף אישור מהביטוח הלאומי על הזכאות לקצבה
פטור ממס על משיכה מוקדמת של קופת גמל	הורים לילדים המקבלים קצבה לילד נכה שנקבעה להם נכות רפואית של 70% לפחות עשויים להיות זכאים לפטור ובלבד שהנכות התגלתה אחרי פתיחת קופת הגמל	יש לפנות למשרד האוצר בצירוף אישור מהביטוח הלאומי על זכאות לקצבה
מענק עבודה	עובדים המשתכרים עד רמת שכר מסוימת	לפרטים נוספים ניתן לפנות למוקד הטלפוני של רשות המסים שמספרו *4954 או באתר האינטרנט של רשות המסים בישראל
רשות המיסים - מיסוי מקרקעין		
הנחה במס רכישה	מקבלי קצבת נכות כללית: בעלי דרגת אי כושר לצמיתות בשיעור של 75% לפחות. מי שנקבעה להם נכות רפואית משוקללת בשיעור של 90% ומעלה. מי שנקבעה להם נכות רפואית לצמיתות בשיעור של 100%. מקבלי קצבת נפגעי עבודה: נכות צמיתה של 50% לפחות מפגיעה אחת. דרגת נכות צמיתה של 90% לפחות מכמה פגיעות בעבודה. הורים לילדים המקבלים קצבה לילד נכה	כדי לקבל את ההטבה יש לפנות ללשכת מיסוי מקרקעין המשרד האוצר עם אישור מהביטוח הלאומי על זכאות לקצבת נכות
רשות מקומית		
הנחה במסי ארנונה. גובה ההנחה נקבע על ידי הרשות המקומית	מקבלי קצבת נכות כללית: 1. בעלי דרגת אי כושר בשיעור של 75% ומעלה 2. מי שנקבעה להם נכות רפואית בשיעור של 90% ומעלה. מקבלי קצבת נפגעי עבודה: מי שנקבעה להם דרגת נכות בשיעור של 90% לפחות. מקבלי קצבת ילד נכה: הורים לילדים המקבלים קצבה לילד נכה	הביטוח הלאומי מעביר לרשויות המקומיות רשימות של מי שעשויים להיות זכאים להטבות. ההנחה אמורה להינתן באופן אוטומטי

ארגון הנכים		
דמי החברות לארגון מנוכים מדי חודש מקצבתו של הנכה. ניתן לבטל את הניכוי לארגון הנכים, באמצעות פניה בכתב לביטוח הלאומי	מקבלי קצבת נכות מעבודה בעלי דרגת נכות קבועה של 20% ומעלה, וכן אלמן/ה של נכה מעבודה המקבל קצבה מביטוח לאומי	ייעוץ משפטי חינוכי, הנחות בחניות, מפעלים ועוד
ביטוח חיים הדדי		
דמי הביטוח מנוכים בכל חודש מקצבתו של הנכה. במקרה של פטירה, יש לברר את הזכויות לתשלום עם חברת הביטוח. ניתן לבטל את הניכוי לביטוח זה, באמצעות פניה בכתב לביטוח לאומי	מקבלי קצבת נכות מעבודה	ביטוח חיים
משרד המשפטים - אגף רשם מקרקעין נ"ע		
יש לפנות לאגף רשם מקרקעין במשרד המשפטים עם אישור מהביטוח הלאומי על הזכאות לקצבת נכות מעבודה	מקבלי קצבת נכות מעבודה	פטור מתשלום אגרות שונות בעת רישום פעולות ועסקאות במקרקעין
חברת החשמל		
הביטוח הלאומי מעביר לחברת החשמל רשימות של מי שעשויים להיות זכאים להטבות. ההנחה אמורה להינתן באופן אוטומטי	הורים לילדים המקבלים קצבה לילד נכה בשל תלותו בעזרת הזולת או בשל טיפול רפואי מיוחד שהוא זקוק לו (לא כל מקבלי גמלת ילד נכה זכאים להנחה. הביטוח הלאומי שולח הודעה למי שזכאים להנחה)	50% הנחה עבור 400 קוט"ש ראשוניים בתשלום חשבון החשמל
משרד החינוך		
לברורים יש לפנות למשרד החינוך	מקבלי קצבה לילד נכה מגיל 3 ומעלה	מימון סיעתת לגן ולבית ספר
משרד הרווחה		
לברורים יש לפנות למשרד הרווחה - המחלקה לשירותים חברתיים	מקבלי קצבה לילד נכה מגיל שנה עד גיל 3	הטבות בקליטה במעונות יום שיקומיים
למימוש ההטבה יש לפנות למשרד הרווחה - המחלקה לשירותים חברתיים, במקום המגורים	הורים לילדים המקבלים קצבת ילד נכה	נופשונים

זכויות חולי סוכרת במסגרת קופות החולים

1. עבודה סוציאלית רפואית וסוכרת

מטרת העבודה הסוציאלית, היא לשפר את תפקודם האישי והחברתי של הפרט, המשפחה והקהילה בדרך של טיפול, שיקום, ייעוץ והדרכה. עבודה סוציאלית בתחום הבריאות כלולה במסגרת השירותים הקיימים בסל הבריאות. מומלץ להפנות לעובדת סוציאלית מטעם קופת החולים במקרי בעיות הנובעות ממצבי חולי ונכות, המשפיעים על אחד או יותר מהתחומים הבאים: גופני, רגשי, נפשי, משפחתי, חברתי ותעסוקתי. תחומי העיסוק של העבודה הסוציאלית הרפואית כוללים:

- מיצוי משאבים אישיים, משפחתיים וקהילתיים לשיפור איכות החיים של החולה ובני משפחתו.
- יעוץ והדרכה לצוותי המרפאות לקידום הבריאות ואיכות החיים של המטופלים.
- סיוע בהתמודדות רגשית עם המחלה והשלכותיה ועזרה בהסתגלות למצב החדש.
- הדרכה לשינוי באורחות חיים, למניעת סיבוכי מחלה וקידום בריאות.

בחלק ממרפאות הסוכרת יש עובדות סוציאליות המתמחות בתחום הסוכרת. טיפול העו"ס מדגיש יעדים כגון השגת הענות לטיפול הרפואי והתערבות טיפולית במשברי חיים ומצבי לחץ, המשפיעים על ההתמודדות הייחודית עם מחלת הסוכרת.

2. מערך הסוכרת בקופות החולים

סל הבריאות כולל סוגי טיפולים רבים אך הצוות הרפואי קובע מהו הטיפול המומלץ הרלוונטי.

- חולה הסוכרת זכאי לקבלת טיפול או יעוץ מאת רופא המשפחה, אנדוקרינולוג, רופא עיניים ואחות סוכרת. כמו כן, זכאי ליעוץ דיאטטני קליני (14 מפגשים בשנה), לליוי עובדת סוציאלית רפואית, ליעוץ לפעילות גופנית במכוני הפיזיותרפיה ולפוריטור.

• בחלק מהמרפאות מופעלות סדנאות תמיכה המונחות על ידי עובדת סוציאלית בשיתוף עם הצוות הרפואי. הסדנאות משלבות מתן מידע והדרכה לצד מפגשי תמיכה, המסייעים בהתמודדות הרגשית עם הסוכרת והשלכותיה, בהתאם למודל העבודה הביו-פסיכו-סוציאלי.

3. הנחות ופטורים

בהתאם לתקנות ביטוח בריאות ממלכתי קיימים סכומים קבועים להשתתפות העצמית בגין שירותים רפואיים. קיימות מספר סוגי אוכלוסיות הזכאיות לפטור/הנחה על ההשתתפות העצמית בגין שירותים רפואיים ורכישת תרופות, כגון מי שהגיעו לגיל פרישה ומקבלים גמלת הבטחת הכנסה, עולים חדשים חולים כרוניים, חולי דיאליזה ועוד. לקבלת מידע מדויק יש לפנות לקופה המבטחת.

4. טכנולוגיות ומכשור רפואי:

• ניתן לקבל מד סוכר על פי מרשם רופא משפחה בכל בית מרקחת של הקופה תמורת תשלום סמלי.
• שיעור ההשתתפות העצמית ברכישת מחטים לכדיקה עצמית, מקלונים לכדיקת סוכר בדם ומזרקים הינו 10%. הנחה ניתנת על כמות מוגדרת מראש וניתן להגדיל את הכמות באמצעות מכתב מהרופא המטפל.
• חולה סוכרת העומד בהתוויות זכאי להשתתפות מלאה של הקופה ברכש משאבת אינסולין ובנוסף זכאי לקבלת ציוד מתכלה בחינם.
• מכשיר לקריאה רצופה של סוכר בזמן אמת ניתן ללא עלות, על פי ההתוויות המקובלות ומרשם שניתן ע"י רופא סוכרת.

5. חולי דיאליזה (בהם לעיתים קרובות אי ספיקת הכליות משנית לסוכרת):

• זכאים לפטור מתשלום לכיקור אצל רופא, במכונים, במרפאות חוץ ועבור פניית לחדר מיון.
• זכאים להחזר הוצאות נסיעה לטיפולים מקופות החולים, על פי נהלי הקופה המבטחת.

זכויות ניצולי שואה

זכאות ניצולי שואה המוכרים על ידי הרשות לזכויות ניצולי השואה קבועה בחוק נכי רדיפות הנאצים, בחוק נכי המלחמה בנאצים ובחוק ההטבות לניצולי שואה.

• הזכאות נקבעת בוועדות רפואיות מטעם משרד האוצר.
• החל משנת 2010, מוכרת גם סוכרת לפי חוק רדיפות הנאצים.
• קביעת הזכאות מבוססת על גיל הניצול בתום מלחמת העולם השנייה ועל מספר השנים שחלפו מתום השואה ועד למועד פרוץ המחלה.
לצורך ברור נוסף מומלץ להיעזר באתר הרשות לזכויות ניצולי השואה, במשרד האוצר www.mof.gov.il/hrights.

זכויות מקבלי קצבאות הביטוח הלאומי במוסדות וארגונים אחרים

למקבלים קצבאות מביטוח הלאומי ניתנות זכויות נוספות, על פי חוק גם במוסדות וארגונים נוספים, כמפורט להלן. זכויות אילו ניתנות גם לחולי הסוכרת, בהתאם להכרה בנכותם.
חשוב להדגיש שהאחריות למתן הזכויות היא של הגופים השונים.
לצורך ברור נוסף מומלץ להיעזר באתר "כל זכות", או לפנות ישירות לגופים השונים: www.kolzchut.org.il.

ד"ר ישי אוסטפלד, ד"ר מרק טרגין, ד"ר יהודה ששון, ד"ר מתי וקסלה, ד"ר צביה בר און, ד"ר דניאל ברש, ד"ר אולגה חילקביץ, ד"ר אמנון עמית, ד"ר אבירם וייס, ד"ר אלי יצחק, גב' יעל גולן, פרופ' צבי שטרן. הלשכה הרפואית, המוסד לביטוח לאומי, ישראל

עותרת וינסטוק, עובדת סוציאלית קלינית, מרפאת סוכרת, מאוחדת, מחוז ירושלים

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. www.btl.gov.il/Laws/Pages/LawsList.aspx חוק הביטוח הלאומי

2. עב"ל 000525/00 וורקו בר קבדה נגד המוסד לביטוח לאומי

www.btl.gov.il/About/Vaadot/Chozrim/NA/Documents/%D7%95%D7%95%D7%A8%D7%A7%D7%95%20

www.btl.gov.il/About/Vaadot/Chozrim/NA/Documents/%D7%95%D7%95%D7%A8%D7%A7%D7%91%D7%93%D7%94%20%D7%A2%D7%91%D7%9C%27%20000528-09.pdf

3. (תמצית) עב"ל 1214/04 - יהודה בן שושן נ' המוסד לביטוח לאומי

- www.takdin.co.il/searchg/%D7%A2%D7%91%20%D7%9C%201214%2004%20%D7%99%D7%94%D7%95%D7%93%D7%94%20%D7%91%D7%9F%20%D7%A9%D7%95%D7%A9%D7%9F%20%D7%A0%20%D7%94%D7%9E%D7%95%D7%A1%D7%93%20%D7%9C%D7%91%D7%99%D7%98%D7%95%D7%97%20%D7%9C%D7%90%D7%95%D7%9E%D7%99_hd_2036657.html
4. (עב"ל 224/05 - דוד ציצוביץ' נ' המוסד לביטוח לאומי (תמצית))
- www.takdin.co.il/searchg/%D7%A2%D7%91%20%D7%9C%20224%2005%20%D7%93%D7%95%D7%93%20%D7%A6%D7%99%D7%A6%D7%95%D7%91%D7%99%D7%A5%20%D7%A0%20%D7%94%D7%9E%D7%95%D7%A1%D7%93%20%D7%9C%D7%91%D7%99%D7%98%D7%95%D7%97%20%D7%9C%D7%90%D7%95%D7%9E%D7%99_hd_2116311.html
5. (תמצית) עב"ל 288/03 - חיה הר צבי נ' המוסד לביטוח לאומי
- www.takdin.co.il/searchg/%D7%A2%D7%91%20%D7%9C%20288%2003%20%D7%97%D7%99%D7%94%20%D7%94%D7%A8%20%D7%A6%D7%91%D7%99%20%D7%A0%20%D7%94%D7%9E%D7%95%D7%A1%D7%93%20%D7%9C%D7%91%D7%99%D7%98%D7%95%D7%97%20%D7%9C%D7%90%D7%95%D7%9E%D7%99_hd_1888563.html
6. רשימת טעיפי הליקוי. www.btl.gov.il/Laws/1/02_0001_150700.pdf
7. 2014. מנרכת הביטוח הלאומי בישראל, ינואר
- www.btl.gov.il/Publications/Habituah_haleumi/Documents/charth14-h.pdf
8. Defronzo RA, Ferrannini e, Keen H, Zimmet P. International Textbook of Diabetes 3rd edition John Wiley & Sons Ltd. 2004
9. Does Emotional Stress Cause Type 2 Diabetes? European Depression in Diabetes Research Consortium. February 2010
10. E Shiloah, M.J. Rapoport. Psychological Stress and New Onset Diabetes. *Pediatr. Endocrinol Rev.* 3: 272-275, 2006
11. Leroith D et al Diabetes Mellitus A Fundamental and Clinical Text 2 edition by Lippincott Williams & wilkins 2000.
12. Rudolph's Pediatrics 21 edition McGrew-Hill Medical publishing Division page 2117, Nelson Textbook of Pediatrics 18 edition 2007
13. אתר "כל זכות"
- http://www.kolzhut.org.il/he/%D7%A2%D7%9E%D7%95%D7%93_%D7%A8%D7%90%D7%A9%D7%99
14. אתר הרשות לזכויות ניצולי שואה
- <http://mof.gov.il/hrights/SurvivorRights/Pages/default.aspx>
15. משרד הרווחה, מדריך זכויות ושירותים לעוורים בישראל
- <http://www.molsa.gov.il/populations/disabilities/blindness/rights/documents/%D7%9E%D7%93%D7%A8%D7%99%D7%9A%20%D7%96%D7%9B%D7%95%D7%99%D7%95%D7%AA%202016.pdf>

חשוב לזכור – לקויות ונכויות הקשורות בסוכרת, בהיבט של המוסד לביטוח לאומי בישראל וזכויות חולי סוכרת בגופים אחרים

1. סוכרת לסוגיה השונים הינה מחלה שכיחה העלולה לגרום למגבלות תפקודיות ולנכות. במקביל לטיפול הקליני במחלה, מייעדת המדינה גמלאות שונות לסייע לחולה ולמשפחתו בתקופת המחלה.
2. תמיכה זו מבוססת בעיקר על גמלאות כספיות מאת הביטוח הלאומי, אך גם על זכויות נוספות בביטוח הלאומי ובגופים ציבוריים אחרים.
3. הפרק מתאר את משמעות הסוכרת לצורך שמירת הריון, את הזכאות של הורי ילד הסובל מסוכרת, את המאפיינים הרלבנטיים להיבטי נכות כללית, נכות מעבודה, זכאות לפטור מס הכנסה והיבטי שירותים מיוחדים וסיעוד. בנוסף מתוארות סוגיות סוכרת בביטוח הלאומי וזכויות בגופים ציבוריים אחרים.
4. מטרת הפרק היא להגיש את הידע בנושא, לסייע במיצוי זכויות רפואיות ובעיקר לשפר את בריאותם ורווחתם של חולי הסוכרת.
5. חשוב להדגיש כי בפרק מתוארים העקרונות השונים לצורך הגברת המודעות והעמקת הידע. אולם, בעת הצורך יש לברר את הסוגיות הפרטניות גם בהתאם לפרסומים העדכניים של הגופים השונים.

התערבויות קבוצתיות עם מטופלים להגברת ניהול עצמי בסוכרת

אירית צ'ודנה, שושי להבי

חינוך להגברת ניהול עצמי (Diabetes Self-Management Education) של מטופלים הוא אבן בסיס של הטיפול בסוכרת^{2,1}. המטרה בהתערבויות שונות להגברת ניהול עצמי היא לסייע למטופלים לרכוש ידע ולפתח מיומנויות וכישורי התמודדות, הנדרשים לניהול עצמי בשלבים שונים של הרצף הטיפולי. קיימות בספרות עדויות לכך שלחינוך לניהול עצמי השפעות חיוביות על תוצאות בריאות של המטופלים: עלייה בידע הקשור במחלת הסוכרת, טיפול בה ומניעתה; התנהגויות כגון ניטור סוכר בדם, תזונה מושכלת, פעילות גופנית, טיפול ברגל סוכרתית, היצמדות ללקיחת תרופות ורמות המוגלובין מסוכרר בדם³⁻⁶.

חינוך יעיל לסוכרת דורש ממטופלים ניהול עצמי שוטף ומתמיד, שינוי בהצמדות לטיפול תרופתי והנחיות הצוות המטפל הקשורים לאורח חיים מתאים. חינוך זה כולל:

- זיהוי שלב המחלה.
 - בניית מטרות בשיתוף המטופל ומשפחתו.
 - בניית תכנית טיפול להשגת המטרות - רצויות ואפשרויות.
 - זיהוי גורמים מסייעים ומעכבים להשגת המטרות.
 - יישום ההתערבות.
 - ביצוע הערכה הבודקת את השפעת ההתערבות.
- התערבויות של חינוך להגברת ניהול עצמי של מטופלי סוכרת מתקיימות בארגוני בריאות בשלוש רמות. מיקרו, מאזו ומאקרו. רמת מיקרו מתייחסת להתערבויות ברמת הפרט, בה מטפל, מאמן או מחנך עובד באופן אישי עם המטופל ומניעו להגברת הניהול העצמי. ברמת המאקרו מתקיימות בארגון בריאות התערבויות עבור קבוצות גדולות של מטופלים כגון ימי עיון ואירועים קהילתיים, בדרך כלל להגברת המודעות בנושא המחלה עצמה, דרכי הטיפול בה ומניעתה. התערבויות ברמת המאזו מתקיימות בקבוצות קטנות, של 2-20 מטופלים, עם 10 מטופלים בממוצע¹. בקבוצות אלו עובד מנחה אחד או שניים עם קבוצת מטופלים.

יתרונות של התערבויות ברמת הקבוצה

בהתערבויות להגברת ניהול עצמי ברמת הקבוצה יכולים ליצור שינוי אצל הפרט באמצעות:

- מתן תקווה - אמונה של המנחים והמשתתפים בתרומת הקבוצה לפרט.
- אוניברסאליות - דמיון בין חברי הקבוצה ("כולנו באותה הסירה").
- הקניית ידע - המסופק על ידי המנחה או משתתפים אחרים.
- אלטרואיזם - משתתפים תומכים ועוזרים אחד לשני בתהליך הקבוצתי.
- חוויה רגשית מתקנת - הקבוצה דומה למשפחה בהיבטים שונים וניתן לתקן ולשחרר קונפליקטים משפחתיים.
- פיתוח מיומנויות חברתיות - הקבוצה מהווה לעיתים הזדמנות למשוב בין אישי.

• **התנהגות חקיינית** – המשתתפים יכולים לעצב עצמם על פי התנהגות חברים אחרים או המנחה. להתערבויות ברמת הקבוצה מספר יתרונות ייחודיים אל מול צורות התערבות אחרות להגברת ניהול עצמי בסוכרת: למידה אינטרטיבית, כדאיות כלכלית, יכולת לשים דגש לא רק על מתן ידע אלא גם על שינוי התנהגויות⁹⁻⁷ בהשוואה להתערבויות ברמת הפרט וסדנאות קבוצתיות הכוללות אינטראקציות ודינמיקה קבוצתית ובכך תורמות להפקת למידה ותובנות בצורה טובה יותר. בנוסף, קבוצה מייצרת למידה טובה יותר מעבודה פרטנית בנושאים של למידה מדוגמאות אישיות ומציאת פתרונות לבעיות.

ריקיהיים התבונן על שתי קבוצות של 170 מטופלים. קבוצה אחת קיבלה שיחות אישיות, והשניה, סדנאות במבנה זהה: 4 מפגשים במרווחים של שבועיים, שלושה ושישה חודשים מנקודת אפס. ידע הקשור בסוכרת, עמדות כלפי ניהול עצמי, איכות חיים, נתונים פסיכוסוציאליים, פעילות גופנית, BMI, A1c ומשקל נמדדו בכל נקודות הזמן. לא נמצאו הבדלים משמעותיים בין שתי שיטות ההתערבות. גם המטופלים שקיבלו שיחות אישיות וגם המטופלים שעברו סדנאות שיפרו את רמות ה-A1c בצורה משמעותית. השיפור בקבוצה של סדנאות היה קצת יותר טוב מבקבוצה של שיחות אישיות. גם במחקרו של ארסקין⁹ קיבלו שתי קבוצות של מטופלים חינוך בנושא אינסולין בשיטות שונות: שיחות אישיות מול סדנאות. נמצאו רמות דומות של שיפור גליקמי כעבור שנה והחוקרים מצאו שהמטופלים שהשתתפו בסדנאות העידו על שביעות רצון גבוהה יותר מהכלים שקיבלו מהמטופלים שקיבלו שיחות אישיות. מחקרים נוספים אשר משווים אפקטיביות של התערבויות ברמת קבוצה יחסית להתערבויות ברמת הפרט הסיקו כי לא נמצאו הבדלים משמעותיים באפקטיביות של שתי השיטות. יחד עם זאת, בשל הכדאיות הכלכלית של התערבות בקבוצה, דרך זו מציעה יתרונות ייחודיים וממלצת מאד ליישום.

סדנאות סוכרת יכולות להתקיים ולהיות מנוהלות במספר מתודולוגיות. מחקר שנעשה במכבי שרותי בריאות במהלך שנה בחן אפקט של שתי התערבויות ברמת קבוצה במתודולוגיות שונות: סדנת סוכרת וקבוצות של מפות שיחה. מטרת המחקר הייתה בדיקת השינוי במדדים הקליניים לאחר ההתערבות בין קבוצת ההתערבות לקבוצת הביקורת, וכן בין שתי קבוצות ההתערבות. במחקר נמצאו הבדלים מובהקים בירידה ב-HbA1c בין מפות השיחה לקבוצת ביקורת ובין סדנת סוכרת לקבוצת ביקורת. כשבודדו את כל שאר המשתנים, על פי ניתוח רגרסיה ניתן לזקוף את השינוי המשמעותי בערך HbA1c לעצם ההשתתפות באחת מתוכניות ההתערבות.

כיצד הסדנאות משתנות והופכות להיות אפקטיביות יותר עם השנים?

סדנאות סוכרת עברו אבולוציה במהלך השנים, שיטות חדשניות נוסו, הוסקו מסקנות והושם דגש על נושאים שונים על מנת לייצר אקטיביות מקסימלית. בספרות מספר עקרונות, אותם ניתן לכוון "מפתחות להצלחה" בהפעלת התערבות קבוצתית מוצלחת ומומלץ לקחתם בחשבון בתכנון ויישום התוכניות:

התמקדות במטופל, רגישות תרבותית¹⁰ – מטופלים באים מרקעים חברתיים ותרבותיים שונים עם צרכים לימודיים, סדרי עדיפויות, ערכים וניסיונות שונים של התמודדות עם סוכרת. בעבר, שמו סדנאות רבות את הנושאים הנלמדים במרכז, ולא את המטופל. ה סדנאות כללו נושאים מוגדרים מראש, עם נושאים גנריים ש"יש לכסות". כיום, הסדנאות הופכות יותר ויותר מותאמות לחוויות של המטופלים. הצרכים וסדרי העדיפויות משתנים מקבוצה לקבוצה. גישה זו מאפשרת למידה משמעותית יותר באופן אישי ורלוונטי לנקודת זמן ספציפית בה נמצא המטופל על הרצף של המחלה והניהול העצמי.

מיקוד בשינוי התנהגויות ולא רק בהעברת ידע – הסדנאות של היום בהשוואה לסדנאות בעבר ממוקדות הרבה יותר בפיתוח מיומנויות והנעה לשינוי התנהגות מאשר בהקניית ידע, מתוך ההבנה כי ידע לא משנה התנהגות. כיום מתחילות ה סדנאות האפקטיביות לא מהקניה של ידע על המחלה או "מה על המטופל לעשות" אלא נתונות מקום לשאלה "איך ליישם שינוי התנהגותי". סדנאות בגישה החדשה יותר שואפות להתחיל משאלות: מה חשוב למטופל? אילו בעיות המטופל מעוניין לפתור? ורק אז מכוננות לרכישת הידע והמיומנויות הנדרשות לטפל בבעיות אלה.

גישות פחות פורמליות – בעשור האחרון מתגברת ההבנה בספרות העוסקת בלמידה כי הלמידה המשמעותית ביותר מתרחשת במקומות הבלתי פורמליים ביותר. לדוגמא, אחות תלמד שאלות טובות להנעת מטופלים לא במהלך הדרכה פורמלית של הקופה, אלא בשיחת חולין ליד מכונת קפה במטבח עם עמיתה, המתמודדת גם היא עם אותן סוגיות בעבודתה. מטופל סוכרתי ילמד על אסטרטגיות אפשריות לפתרון בעיותיו מעמיתו לקבוצת סוכרת ולא מהרצאה של רופא. על כן, טבען של הסדנאות משתנה מפורמלי יותר לפורמלי פחות. מסדרה של הרצאות מובנות מועברות הסדנאות

בשיטות לא פורמליות יותר ויותר, מעודדות דיונים ללא מבנה מוגדר, משחקים והפעלות. כמו כן, הסדנאות נונות יותר ויותר מקום לנושאים אישיים השייכים לעולמם הפנימי והחברתי של המטופלים ולא רק לנושאים רפואיים הקשורים במחלתם.

גישה חיובית – יותר ויותר ניכרת ההשפעה של מודלים מתחום הפסיכולוגיה החיובית בהתערבויות טיפוליות בכלל, ובסדנאות להגברת ניהול עצמי בסוכרת, בפרט. גישה חיובית מתמקדת בחוזקות וערכים שהמטופל הסוכרתי מעוניין לממש ולא בשינוי מתוך הפחדה או רצון. יותר ויותר סדנאות בוחרות לעבוד לא במודל המחלה (אם לא אקפיד על לקיחת תרופה יהיו לי סיבוכים) אלא במודל של מיטביות ואיכות חיים (אם אקפיד אוכל לממש את מה שחשוב לי, להיות שבע רצון ומאושר). היות שכך, מודגשים בסדנה משאבים אישיים כמקורות מוטיבציה של המטופל ומתקיימת פניה אל המוטיבטורים הפנימיים שלו ולא אל מוטיבטורים חיצוניים כגון סיבוכים או התקדמות המחלה. רות ווליבר¹² הציגה במחקר רנדומלי מבוקר כיצד קבוצת מטופלי סוכרת אשר עסקה במימוש ערכים וחוזקות אישיות של המטופלים, הורידה באופן משמעותי את רמות ההמוגלובין המסוכרר לצד שביעות רצון, ירידה בהתנגדות לשינוי ועוד.

לסיכום: סדנאות אפקטיביות מונעות משאלות, ממוקדות במטופל ומותאמות תרבותית, עובדות דרך פתרון בעיות ופיתוח מיומנויות ולא רק דרך הקניית ידע. עקרונות אלו באים לידי ביטוי במספר מרכיבים אשר מומלץ להכליל בכל מפגש בסדנה.

מרכיבים הכרחיים במפגש בסדנה^{10,11}

1. **חשיבות השינוי והניסיון האישי של המטופלים.** מרכיב זה מסייע למטופלים להתמקד בשינוי האישי שלהם, בניכוש מטרה אותה הם רוצים להשיג לטווח קצר במפגש זה ובבעיה אותה הם צריכים לפתור. בתחילת הפגישה, מוזמנים המטופלים להרהר בניסיון וההרגלים שלהם, כדי לתאר את מה שקרה ומה שעשו. מה הם לומדים על עצמם מניסיון זה? מה הם לומדים על הניהול העצמי שלהם? כיצד הם יכולים לשלב את מה שלמדו לתוך הניהול העצמי שלהם?

2. נותנים מקום לרגשות – כיצד זה מרגיש לחיות עם סוכרת?

דיון ושיתוף בהשפעה הרגשית של חיים עם סוכרת. מרכיב זה מסייע להעלות סוגיות רגשיות הקשורות למערכות יחסים, עבודה, משפחה, נסיבות כלכליות, בריאות, תפקוד פיזי, תפקוד מיני והיבטים אחרים של החיים. כמו כן, לחיבור רגשי יש השפעה חזקה על הנעה לניהול העצמי של המטופלים. שאלות לדוגמה: מהם הרגשות העולים בקרב מטופלים עם סוכרת? כיצד מרגישים המטופלים כאשר הם מקבלים תוצאה שלילית? כיצד הרגשות הללו משפיעים על החלטות הניהול העצמי של המטופלים? כיצד המטופלים מרגישים לגבי תגובתם של הסובבים כלפי מחלת סוכרת שלהם?

3. **פיתוח מיומנויות לניהול עצמי ומציאת פתרונות.** מרכיב זה הוא מוקד התוכנית במובן של מרכזיות מתן פתרונות לשאלות אותן העלו המטופלים עצמם בתחילת הסדנה. מיומנויות מוכונות מימדים ספציפיים של התנהגות בריאותית: תזונה, פעילות גופנית, ניהול סטרס, ניהול סוכר או אינטראקציה עם ספקי שירותי בריאות. בחלק זה המטופל כבר זיהה את הבעיה ומנסה לגבש פתרון. לצורך כך, המנחה מייצר סביבה מחזיקה, בה המטופל נעזר בקבוצה כדי למצוא פתרונות ומיומנויות אפשריות, חסמים ומניעים אפשריים. בכל שבוע, מוזמנים המטופלים לעלות ולהתנסות באסטרטגיה נוספת אחת לניהול עצמי כדי להשיג את המטרות שנקבעו להם.

4. **שאלת שאלות על ניהול עצמי בסוכרת והקניית ידע.** רכיב זה מספק את ההזדמנות עבור המטופלים בקבוצה לברר סוגיות הקשורות לניהול עצמי בסוכרת ולרכוש ידע נדרש. מרכיב זה מייצר דינמיקה של שאלה-תשובה, המספק למטופלים מידע נדרש. זאת בניגוד למבנה העברת מידע בצורת ההרצאות שהוצגו בתוכניות מסורתיות. לעתים קרובות, נבחר נושא מסוים לסשן שאלות ותשובות על מנת להבטיח דיון קוהרנטי. הדגשים למרכיב זה: הנושאים יהיו קשורים לשאלות שהעלו משתתפים. המשתתפים מקבלים עידוד לחלוק את הידע בתוך הקבוצה, להתייעץ עם הרופא המטפל ולחפש תשובות, אם צריך, מעבר לקבוצה. הקניית המידע מתקיימת בדרך ראויה ורלוונטית למטופלים.

5. **נבחרת תוכנית אישית ליישום על ידי המטופלים.** מרכיב זה מספק למטופלים הזדמנות לזהות ולהתנסות בצעד מסוים או בתוכנית קטנה אשר עיצבו עבור עצמם במפגש. נידונות ההנחות של התנסות חיובית, למידה ולא נסיגה, לגיטימיות של "הנפילות" וחשיבות התרגול וההתנסות בכל פעם מחדש. מורגש הנושא של בחירה חופשית ולא פעילות מתוך אילוץ. נשאלות שאלות רלוונטיות, קטנות וקונקרטיות על מנת לייצר מרחב מנטלי של עשייה ותרגול בראשם של המטופלים: מה תעשה? מתי והיכן אתה בוחר לעשות את זה? מי יהיה מעורב? כיצד תדע שהצלחת? היכן תקנה את התרופה?

אירית צ'ודנר, יועצת ומנחת קבוצות בארגוני בריאות, דוקטורנטית בבית הספר לרפואה על שם רפפורט, חיפה
שושי להבי, אחות אחראית, מכון סוכרת, מכבי שירותי בריאות, ירושלים

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. Mensing, C. R., & Norris, S. L. (2003). Group education in diabetes: effectiveness and implementation. *Diabetes Spectrum*, 16(2), 96-103
2. American Diabetes Association. (2018). 4. Lifestyle management: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care*, 41(Supplement 1), S38-S50.
3. Norris, S. L., Engelgau, M. M., & Narayan, K. V. (2001). Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes. *Diabetes care*, 24(3), 561-587
4. Norris, S. L., Lau, J., Smith, S. J., Schmid, C. H., & Engelgau, M. M. (2002). Self-management education for adults with type 2 diabetes. *Diabetes care*, 25(7), 1159-1171
5. Singer, J., Levy, S., & Shimon, I. (2018). Group versus Individual Care in Patients with Long-Standing Type 1 and Type 2 Diabetes: A One-Year Prospective Noninferiority Study in a Tertiary Diabetes Clinic. *Journal of diabetes research*, 2018.
6. Zhang, Y., & Chu, L. (2018). Effectiveness of Systematic Health Education Model for Type 2 Diabetes Patients. *International journal of endocrinology*, 2018.
7. Brown, S. A. (1990). Studies of educational interventions and outcomes in diabetic adults: a meta-analysis revisited. *Patient education and counseling*, 16(3), 189-215
8. Rickheim, P. L., Weaver, T. W., Flader, J. L., & Kendall, D. M. (2002). Assessment of group versus individual diabetes education. *Diabetes care*, 25(2), 269-274
9. Erskine, P., Daly, H., Idris, I., & Scott, A. R. (2002). Patient preference and metabolic outcomes after starting insulin in groups compared with one-to-one specialist nurse teaching. *Diabetic Medicine Supplement*, 19, 7-8
10. Heller, S. R., Clarke, P., Daly, H., Davis, I., McCulloch, D. K., Allison, S. P., & Tattersall, R. B. (1988). Group education for obese patients with type 2 diabetes: greater success at less cost. *Diabetic medicine*, 5(6), 552-556
11. Tang, T. S., Funnell, M. M., & Anderson, R. M. (2006). Group education strategies for diabetes self-management. *Diabetes Spectrum*, 19(2), 99-105.
12. Anderson, R. M., Funnell, M. M., Nwankwo, R., Gillard, M. L., Oh, M., & Fitzgerald, J. T. (2005). Evaluating a problem-based empowerment program for African Americans with diabetes: results of a randomized controlled trial. *Ethnicity and Disease*, 15(4), 671
13. Wolever, R. Q., Dreusicke, M., Fikkan, J., Hawkins, T. V., Yeung, S., Wakefield, J., ... & Skinner, E. (2010). Integrative health coaching for patients with type 2 diabetes a randomized clinical trial. *The Diabetes Educator*, 36(4), 629-639.

חשוב לזכור - התערבויות קבוצתיות עם מטופלים להגברת ניהול עצמי בסוכרת

1. להתערבויות ברמת הקבוצה מספר יתרונות ייחודיים אל מול צורות התערבות אחרות להגברת ניהול עצמי בסוכרת: למידה אינטרקטיבית, כדאיות כלכלית, יכולת לשים דגש לא רק על מתן ידע אלא גם על שינוי התנהגויות⁶⁻⁸ בהשוואה להתערבויות ברמת הפרט וסדנאות קבוצתיות הכוללות אינטראקציות ודינמיקה קבוצתית ובכך תורמות להפקת למידה ותובנות בצורה טובה יותר.
2. סדנאות סוכרת יכולות להתקיים ולהיות מנוהלות במספר מתודולוגיות.
3. סדנאות הסוכרת עברו אבולוציה במהלך השנים, שיטות חדשנות נוסו, הוסקו מסקנות והושם דגש על נושאים שונים על מנת לייצר אקטיביות מקסימלית.
4. "המפתחות להצלחה" בהפעלת התערבות קבוצתית מוצלחת הם:
 - התמקדות במטופל, רגישות תרבותית
 - מיקוד בשינוי התנהגויות ולא רק בהעברת ידע
 - גישות פחות פורמליות
 - גישה חיובית יותר
5. מרכיבים הכרחיים במפגש בסדנה:
 - חשיבות השינוי והניסיון האישי של המטופלים. מרכיב זה מסייע למטופלים להתמקד בשינוי האישי שלהם, בגיבוש מטרה אותה הם רוצים להשיג לטווח קצר במפגש זה ובבעיה אותה הם צריכים לפתור. בתחילת הפגישה מוזמנים המטופלים להרהר בניסיון שרכשו ובהרגלים שלהם, כדי לתאר את מה שקרה ומה שעשו: מה הם לומדים על עצמם מניסיון זה? מה הם לומדים על הניהול העצמי שלהם? כיצד הם יכולים לשלב את מה שלמדו לתוך הניהול העצמי שלהם?
 - נותנים מקום לרגשות- כיצד זה מרגיש לחיות עם סוכרת?
 - פיתוח מיומנויות לניהול עצמי ומציאת פתרונות. מרכיב זה הוא מוקד התוכנית במובן של מרכזיות מתן פתרונות לשאלות אותן העלו המטופלים עצמם בתחילת הסדנה. מיומנויות מוכוונות מימדים ספציפיים של התנהגות בריאותית: תזונה, פעילות גופנית, ניהול סטרס, ניטור סוכר או אינטראקציה עם ספקי שירותי בריאות. בחלק זה המטופל כבר זיהה את הבעיה ומנסה לגבש פתרון. לצורך כך, המנחה מייצר סביבה מחזיקה, בה המטופל נעזר בקבוצה להמציא פתרונות ומיומנויות אפשריות, חסמים ומניעים אפשריים. בכל שבוע, מוזמנים המטופלים לעלות ולהתנסות באסטרטגיה נוספת אחת לניהול עצמי כדי להשיג את המטרות שנקבעו להם.
 - שאלת שאלות על ניהול עצמי בסוכרת והקניית ידע.
 - בחירת תוכנית אישית ליישום על ידי המטופלים.

מחנך לסוכרת ומחלות כרוניות

ד"ר קרן הרשקופ, ד"ר אורלי טמיר

Tell me and I forget. Teach me and I remember. Involve me and I learn.

(מקור לא ידוע)

הטיפול בסוכרת כרוך בראש ובראשונה בהתייבות של המטופל כלפי עצמו. עליו להבין את משמעות מחלתו, את חשיבות ההקפדה על ההמלצות הטיפוליות ואת הדרכים לשמירה על אורח חייו, כדי למנוע את התקדמות המחלה ואת הידרדרותה.

החינוך הטיפולי מהווה את אחד מעמודי התווך בטיפול בסוכרת. מטרתו לסייע למטופל לנהל בעצמו את הטיפול במחלתו, למנוע סיבוכים ולשפר את איכות חייו. החינוך הטיפולי בסוכרת מובל על ידי איש מקצוע מקרב מקצועות הבריאות שעבר הכשרה מתאימה, והוא מכונה במדינות רבות "מחנך לסוכרת" (Diabetes educator). למחנך לסוכרת ידע נרחב בתחום הסוכרת ומיומנויות להעצמת המטופל ולהגברת המוטיבציה של המטופל לניהול טוב יותר של מחלתו. המחנך לסוכרת עובד עם המטופל על יעדים ומטרות טיפוליות אשר נקבעו על ידי הצוות המטפל, ובמידת הצורך גם מפנה את המטופל לאנשי מקצוע נוספים, אך ממשיך ללוות אותו גם בממשקים אלה. תפקידו העיקרי של המחנך לסוכרת הוא להוביל את המטופל להיצמדות להמלצות הטיפוליות ולהתמדה בטיפול, בעיקר על ידי מתן מידע, תמיכה ביישום ההמלצות הטיפוליות ושימור המוטיבציה של המטופל לאורך זמן.

מחנך לסוכרת מהווה את החוליה המקשרת בין ההמלצות הרפואיות לבין המטופל. תפקידו לקבוע יחד עם המטופל מטרות ויעדים שיישעו למטופל ויאפשרו לו להיצמד לתוכנית הטיפול במצבו.



התפתחות תפקיד המחנך לסוכרת

תפקיד המחנך לסוכרת הוגדר לראשונה בשנות ה-70 של המאה העשרים בארצות הברית, ומאז המשיך להתפתח^{2,4}. בשנות ה-70 פעלו מחנכי סוכרת בעיקר בתוך בתי חולים ועסקו על פי רוב במתן ידע אודות תרופות, תזונה ופעילות

גופנית, ובמידת הצורך הפנו את המטופלים לאנשי מקצוע נוספים. בראשית שנות ה-80, עם אימוץ הגישה ההוליסטית הכללית בטיפול בסוכרת, הורחבו סמכויות התפקיד והעוסקים בו נדרשו לכישורים ולמימנויות בתחום התקשורת הבין-אישית ולעבודה בצוות רב-מקצועי. בשנים האחרונות, מהווה החינוך הטיפולי חלק בלתי נפרד מהקווים המנחים הקליניים לטיפול, אשר מתפרסמים מידי שנה על ידי האגודה האמריקאית לסוכרת (American Diabetes Association).

תפקיד המחנך לסוכרת ברחבי העולם

במדינות רבות, מחנך לסוכרת הוא תפקיד רשמי וממוסד המעוגן בהנחיות מקצועיות שמתווה ארגון מקצועי האחראי על הובלת התחום. בחלק מהמדינות התפקיד מוסדר כמקצוע עצמאי ונושא התפקיד מהווה חלק מהצוות הרב-מקצועי המטפל בסוכרת. טבלה מס' 1 מציגה את הגופים האחראיים על הסמכת מחנכים לסוכרת בארבע מדינות נבחרות והיבטים שונים של ההסמכה.

במחקרים שונים נמצא שחינוך טיפולי הניתן על ידי מחנך לסוכרת הוא יעיל, הן מבחינת המטופל והן מבחינת מערכת הבריאות. במחקרים שנערכו בארצות הברית נמצא כי עלות הטיפול של מבוטחים אשר לווו על ידי מחנך לסוכרת הייתה נמוכה יותר מזו של מבוטחים אשר לא קיבלו ליווי כזה⁴. החיסכון הכלכלי של החינוך הטיפולי התבטא בעיקר בהפחתת ההוצאה הכספית על אשפוזים בבתי חולים. עוד נמצא, שמתופלים שקיבלו חינוך טיפולי ביצעו יותר בדיקות מעקב ורכשו יותר תרופות⁵. בנייתו של 31 מחקרים שנערכו בין 1980 ו-1999 וברקו את ההשפעה של חינוך לסוכרת על האיזון הגליקמי, נמצא שאצל מטופלים שקיבלו הדרכה לניהול עצמי של הסוכרת, רמת ההמוגלובין המסוכרת הייתה נמוכה יותר במשך 4 חודשי מעקב לעומת רמת ההמוגלובין אצל מטופלי סוכרת שלא קיבלו הדרכה כזו. נוסף על כך, נמצא קשר חיובי בין מספר מפגשי החינוך הטיפולי ושיעור הירידה ברמת ההמוגלובין המסוכרת⁶.

טבלה 1. מחנך לסוכרת (Diabetes educator) במדינות נבחרות בעולם

שנת התחלת פעילות	1973	1981	1988	2008
הגוף המקצועי - אחראי על הידע, הגדרת התפקיד והסטנדרטים לעיסוק בתחום	AUDE American Association of Diabetes Educators UNITED STATES	ADEA AUSTRALIAN DIABETES EDUCATORS ASSOCIATION AUSTRALIA	CANADA	QISMET UNITED KINGDOM
הגדרת תפקיד ו/או סטנדרטים לעיסוק בתחום	הגדרת תפקיד מפורשת המסווגת לרמות בהתאם להכשרה המקצועית והרפואית	אין הגדרת תפקיד אך יש סטנדרטים לעיסוק בתחום	אין הגדרת תפקיד אך יש סטנדרטים לעיסוק בתחום	אין הגדרת תפקיד. חינוך לסוכרת מתבצע במסגרת סדנאות עם תכנים מובנים בהתאם לסטנדרטים שקובע הארגון המקצועי
רקע מקצועי נדרש	מקצועות בריאות ניסיון עבודה בתחום	מקצועות בריאות ניסיון עבודה בתחום	מקצועות בריאות ניסיון עבודה בתחום	השתתפות בקורס מקצועי
מנגנון ההסמכה לעיסוק בתחום	בחינה על ידי גורם חיצוני המוכר ברמה הפדרלית חידוש ההסמכה: כל חמש שנים	עמידה בקריטריונים מוגדרים, השתתפות בתכנית חונכות, המלצות חידוש ההסמכה: כל שלוש שנים	בחינה על ידי גורם חיצוני חידוש ההסמכה: כל חמש שנים	הסמכה של מוסדות באמצעות גורם חיצוני (לא ניתנת הסמכה פרטנית לאיש המקצוע)
זכאות לשירות במסגרת מערכת הבריאות	מוכר ע"י מערכת הבריאות הציבורית ועל ידי חברות ביטוח פרטיות	מוכר ע"י מערכת הבריאות הציבורית ועל ידי חברות ביטוח פרטיות	מוכר על ידי מערכת הבריאות. זמינות השירות נתונה לשיקול דעת במסגרות השונות	מוכר על-ידי ביטוח בריאות לאומי

נייר עמדה הגדרת תפקיד מחנך לסוכרת ומחלות כרוניות אוקטובר 2014

תמצית

מקצועיות העוסקים בתחום החינוך הטיפולי היא חלק בלתי נפרד ממערך הטיפול השוטף במחלות כרוניות ומכאן החשיבות להגדרת תפקידם. אנו רואים חשיבות רבה בהסדרת תחום חשוב זה על ידי הגדרת תפקיד, הכשרה מתאימה ואחידה והעסקה מסודרת של אנשי המקצוע.

נייר עמדה זה מתייחס לעיסוק ב"חינוך טיפולי לסוכרת ולמחלות כרוניות". מחנך לסוכרת הוא דוגמה למחנך טיפולי לכל המחלות הכרוניות.

מטרות נייר העמדה:

- להציג את תפקיד מחנך לסוכרת ולמחלות כרוניות – עקרונות התפקיד, סמכויותיו ומאפייניו
- להציג את תכני ההכשרה המקצועיים הנדרשים על מנת למלא תפקיד זה
- להציע תמהיל העסקה של מחנכים לסוכרת ולמחלות כרוניות במערכת הבריאות

הגדרת התפקיד:

מחנכים לסוכרת ולמחלות כרוניות הם אנשי מקצוע מתחום הבריאות בעלי הכשרה, מומחיות וניסיון בתחום החינוך למחלות כרוניות בכלל ולסוכרת בפרט. מומחיותם מאפשרת הכוונת המטופל לניהול עצמי של המחלה לאורך זמן. תפקידם כולל גם תיאום בין אנשי הצוות הרב מקצועי ומשאבים נוספים בקהילה.

מסגרת הפעולה של מחנך לסוכרת ולמחלות כרוניות:

תפקידו של המחנך לסוכרת ולמחלות כרוניות ומקצועיותו בתחום החינוך הטיפולי יבואו לידי ביטוי בכל הרמות, מרמת המטופל והמרפאה ועד לרמת הקהילה וכן יתבטאו ברמת המחויבות של מחנך הסוכרת להשתלם בתחום ולהתעדכן באופן שוטף.

אחריות המחנך לסוכרת ולמחלות כרוניות:

אחריותו של מחנך לסוכרת ולמחלות כרוניות היא להתעדכן בתוכנית הטיפול בה נמצא המטופל, להיות בקשר שוטף עם הצוות המטפל, ללוות את החולה בתוכנית הפעולה שנקבעה יחד איתו, לדאוג לתיעוד של תוכנית הפעולה והתקדמותה ולהפנות לפי הצורך לצוות המטפל ולאנשי מקצוע נוספים. מחנך לסוכרת יפעל בהתאם לחובות אמון ואתיקה מקצועית כמקובל ברפואה ובמקצועות הבריאות.

תנאי קבלה:

על המועמדים להיות בעלי רישיון לעסוק במקצועות הבריאות מטעם משרד הבריאות (רופאים, אחיות, דיאטנים, פסיכולוגים, רפואיים, עובדים סוציאליים, פיזיותרפיסטים, רוקחים)'. המועמדים יהיו בעלי ניסיון של שנתיים לפחות בעבודה עם מטופלים, רצוי עם חולי סוכרת או מחלה כרונית רלוונטית אחרת.

הכשרה והסמכה:

הכשרת מחנכים לסוכרת ולמחלות כרוניות תבוצע במסגרת מרכז הדרכה או מוסד חינוכי או אקדמי מוכר ותקנה לבוגריו תעודה מתאימה. מסלול ההכשרה יכול חלק עיוני וחלק מעשי. על המועמדים לעמוד בדרישות הקורסים ולעבור בהצלחה את מבחן ההסמכה. מבחן ההסמכה יכול חלק עיוני וחלק מעשי.

1. בשלב הראשון מחנכי הסוכרת יהיו ממקצועות הרפואה, הסייעוד, התזונה, והפסיכולוגיה הרפואית. הטמעת המחנכים לסוכרת ולמחלות כרוניות במערכת תלויה במחקר והרחבה למקצועות הבריאות האחרים תהיה בהתאם לממצאי המחקר
2. בשנתיים הראשונות תהליך ההכשרה וההסמכה ילווה במחקר ויבוצעו שינויים בתהליך בהתאם לממצאי המחקר.

מיסוד תפקיד המחנך לסוכרת במסגרת מערכת הבריאות בישראל

למרות ההכרה בישראל בחשיבות המחנך לסוכרת ובתרומתו לטיפול ולניהול המחלה, תפקיד זה עדיין אינו ממוסד וקיימים מעט מדי אנשי מקצוע בעלי הכשרה מתאימה לעסוק בתחום. בשנים האחרונות הושקעו משאבים להגדיר ולמסד בישראל את תפקיד המחנך לסוכרת, במטרה לבסס תפקיד כזה במסגרות אירגוניות שונות בתוך מערכת הבריאות ובקהילה. מטרת תהליך המיסוד הייתה ליצור תקן אחיד לתפקיד, ולאגד את הידע והניסיון התאורטי והמעשי בתחום החינוך לסוכרת בישראל ובעולם לכדי מערך שיטתי, מאורגן ומסודר.

בשנת 2014 נכתב נייר עמדה משותף למיזם עוצמה, המועצה הלאומית לסוכרת, האגודה הישראלית לסוכרת, האגודה לסוכרת נעורים (סוג 1) בישראל וארגון "אלומה" – הקבוצה הישראלית לחינוך טיפולי בסוכרת ומחלות כרוניות. לפי נייר העמדה, מחנך לסוכרת מיועד להיות איש מקצוע מתוך הצוות המטפל במטפלי סוכרת, שעבר הכשרה רחבה מתאימה הכוללת ידע נרחב בתחום המחלה וידע בתחום התנהגותי-פסיכולוגי עם כלים וגישות שונות להובלת שינוי התנהגותי. עוד נכתב בנייר העמדה, שהתפקיד מיועד להיות מיושם בשני רבדים: רובד העבודה בשטח – עם מטופלים, ורובד של ניהול, לקביעה והנחלה של סטנדרטים ותהליכי עבודה מול המטופלים ויתר אנשי הצוות. נייר העמדה אומץ על-ידי משרד הבריאות וכיום הוא מהווה מערך של המלצות בתחום.

פיתוח תוכנית הכשרה למחנך לסוכרת

בעקבת כתיבת נייר העמדה בנושא תפקיד המחנך לסוכרת פותחה תוכנית הכשרה לתפקיד זה, שמטרתה לייצר אחידות בקרב העוסקים בתפקיד זה. לשם כך פותחו שני קורסים במקביל: הכשרה מלאה והכשרה מתקדמת.

ההכשרה לתפקיד המחנך לסוכרת משלבת ידע בתחום הסוכרת והטיפול בסוכרת לצד הקניית כלים ומיומנויות בתחום התקשורת והנעת המטופל לשינוי. ההכשרה כוללת גם תכנים הקשורים בעבודת צוות ובממשקים בין אנשי מקצוע שונים. ההכשרה מתבצעת באמצעות לימוד תיאורטי יחד עם תרגול והתנסות.

הכשרה מתקדמת (קצרה) – מיועדת לאנשי מקצוע ותיקים שסיימו לימודים או הכשרות אחרות בתחום הסוכרת ולהם ניסיון מוכח בעבודה עם מטופלי סוכרת. הכשרה זו מתמקדת בהקניה ובתרגול מיומנויות תקשורת וכלים להנעת המטופל, תוך התייחסות למודלים שונים לטיפול בחולה הכרוני.

הכשרה מלאה – מיועדת לאנשי מקצוע כהכשרה בפני עצמה (לימודי תעודה או כחלק ממסלול אקדמי מוכר). מסלול זה פתוח למקצועות: רפואה, סיעוד, תזונה, רוקחות, פיזיותרפיה, פסיכולוגיה רפואית ועבודה סוציאלית. הכשרה זו משלבת ידע במחלת הסוכרת וניהולה יחד עם הקניית מיומנויות תקשורת ויכולות להנעת המטופל.

שתי ההכשרות, המתקדמת והמלאה, יכולות להתבצע בקבוצות הומוגניות או הטרוגניות מבחינת הרכב מקצועות הבריאות. הלימוד בקבוצות הטרוגניות תורם רבות להבנת התפקיד, ובפרט לעבודה כחלק מצוות רב-מקצועי שבו המחנך לסוכרת משמש כציר עבור הממשקים בין אנשי הצוות השונים.

בסיום שתי ההכשרות מתקיימת בחינה אחידה המורכבת מחלק עיוני, שכולל שאלות בנושאים שונים הקשורים לטיפול בסוכרת וניהול המחלה וחלק מעשי, המורכב מסימולציות המדמות פגישה טיפולית. בחלק המעשי נדרש המחנך לסוכרת להפגין ידע בתחומים השונים של ניהול המחלה ולהשתמש במיומנויות תקשורת מתאימות.

נכון לאחדש יולי 2019, הוכשרו במסגרת שתי התוכניות הללו מעל 300 מחנכים לסוכרת ומחלות כרוניות.

סיכום

מחנך לסוכרת הוא איש מקצוע מתחום מקצועות הבריאות בעל הכשרה, מומחיות וניסיון בתחום החינוך לטיפול בסוכרת. מומחיותו מאפשרת את הכוונת המטופל לניהול עצמי של המחלה לאורך זמן. תפקידו כולל גם תיאום בין אנשי הצוות הרב מקצועי ומשאבים נוספים בקהילה. התפקיד מוכר וממוסד במדינות רבות בעולם, ועל-פי-רוב השירות מוצע למטופלים כחלק מהטיפול השוטף. קיימות עדויות רבות לכך שחינוך טיפולי בסוכרת, ובפרט כאשר הוא ניתן על-ידי מחנך לסוכרת, תורם לאיזון מדרי המחלה, לשיפור איכות החיים ולהפחתה בעלויות הטיפול לאורך זמן. בישראל החל בשנים האחרונות תהליך שמטרתו לאמץ ולהטמיע את התפקיד בתוך מערכת הבריאות ופותחה תוכנית הכשרה מובנית המתאימה לכל אחד ממקצועות הבריאות.

ד"ר אורלי טמיר, מנהלת המרכז הישראלי לחקר וקידום מדיניות בסוכרת ע"ש ד"ר פסח סגל
ד"ר קרן הרשקוף, מנהלת מחלקת תזונה, המרכז הרפואי שערי צדק, ירושלים

1. Drab, S. (2013). The evolving role of the diabetes educator. *Am J Med Sci*, 345, 307-313.
2. Dudley, J. D. (1980). The diabetes educator's role in teaching the diabetic patient. *Diabetes Care*, 3, 127-133.
3. Boren, S. A., Fitzner, K. A., Panhalkar, P. S. & Specker, J. E. (2009). Costs and benefits associated with diabetes education: A review of the literature. *Diabetes Educ*, 35, 72-96.
4. Duncan, I., Birkmeyer, C., Coughlin, S., Li, Q. E., Sherr, D. & Boren, S. (2009). Assessing the value of diabetes education. *Diabetes Educ*, 35, 752-760.
5. Duncan, I., Ahmed, T., Li, Q. E., Stetson, B., Ruggiero, L., Burton, K., Rosenthal, D. & Fitzner, K. (2011). Assessing the value of the diabetes educator. *Diabetes Educ*, 37, 638-657.
6. Norris, S. L., Lau, J., Smoth, S. J., Schmid, C. H. & Engelgau, M. M. (2002). Self management education for adults with type 2 diabetes: A meta analysis of the effect on glycemic control. *Diabetes Care*, 25, 1159-1171.

חשוב לזכור - מחנך לסוכרת ומחלות כרוניות

1. חינוך טיפולי הוא תהליך שמטרתו לסייע למטופל לנהל בעצמו את הטיפול במחלתו, למנוע סיבוכים ולשפר את איכות חייו, והוא אותו תהליך התומך במטופל ומסייע לו להיצמד להנחיות הטיפוליות. כל זאת תוך התחשבות במאפיינים הייחודיים של כל אדם.
2. חינוך טיפולי כולל הקניית ידע למטופל המתאים למצב מחלתו, חיזוק הבטחון העצמי שלו להתמודדות עם אתגרי הטיפול במחלה והעלאת המוטיבציה לניהול עצמי של הטיפול.
3. מחנך לסוכרת הוא איש מקצוע מתחום הבריאות בעל הכשרה, מומחיות וניסיון בתחום החינוך הטיפולי בסוכרת. מומחיותו מאפשרת הכוונת המטופל לניהול עצמי של המחלה לאורך זמן. תפקידו כולל גם תיאום בין אנשי הצוות הרב מקצועי ומשאבים נוספים בקהילה.
4. קיימות עדויות רבות לכך שחינוך טיפולי בסוכרת, בפרט כאשר ניתן על ידי מחנך לסוכרת, תורם לאיזון מדדי מחלת הסוכרת, לאיכות חיים טובה ולהפחתה בעלויות הטיפול בטווח הארוך.
5. בישראל מתבצעים היום מאמצים למיסוד תפקיד מחנך לסוכרת שיפעל במסגרות ארגוניות שונות במערכת הבריאות ובקהילה לחינוך ולהעצמת המטופל.

