

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 מוחלט 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% מבין חולי הסוכרת יפתחו נפרופתיה סוכרתית ומאחר ונפרופתיה סוכרתית הינה מחלה סיסטמית קשה עם סיכון מוגבר לתמותה ולאי ספיקת כליות סופנית, הגישה לטיפול צריכה להיות אינטגרטיבית 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 מבין 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 הורגס 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 אינטגרטיבית. 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 אינטגרטיבי 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 הכליתית (גלומרולוס, או בעברית פקעית), אשר גורמים עם הזמן לשחיקה, הצטלקות וערעור המבנה והתפקוד של הפקעית. פרט לסוכרת, לחץ מוגבר במסננת הכליתית 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 לשותן (בשלב הראשון מיקרואלבומינוריה אשר עלולה להחמיר לדרגת מאקראלבומינוריה או פרוטאינוריה). השלב הראשון של מיקרואלבומינוריה בה קיימת הפרשה של חלבון מן הדם לשותן בכמות קטנה הינו השלב בו יש להגביר את אינטגרטיביות הטיפול בחולה הסוכרתי משלוש סיבות. ראשית, שלב זה הינו הפיך על ידי איזון לחץ דם וסוכר בחוסמי ציר רנין-אנגיוטנסין-אלדוסטרון ומעכבי SGLT2. שנית,

הפרשת החלבון מעידה על תהליך כלייתי פעיל ועל סיכון מוגבר להתקדמות לאי ספיקת כליות. שלישית, 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 ההדרגתית, 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 ממיקרואלבומיוריה וכלה במאקרואלבומיוריה מתועד ב-60% מחולי נפרופתיה סוכרתית אולם ב-13% מהחולים עם פגיעה כלייתית, נצפית התדרדרות בקצב הסינון הגלומרולרי (GFR) ללא מיקרואלבומיוריה 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 מאקרואלבומיוריה יכולים ללקות במחלה כליתית גלומרולרית אחרת, בעיקר על רקע אימונולוגי. בחולים אלו ביופסיה כליתית תסייע לאבחנה לאחר מהלך קליני לא אופייני לסוכרת, כלומר הופעה מהירה של פרוטאינוריה בדרגה חמורה ללא שלבים הדרגתיים של מיקרואלבומיוריה, נוכחות תאי דם אדומים דיסמורפיים בשתן, העדר סיבוכים מיקרוסקופיים אחרים של סוכרת כגון רטינופתיה או נוכחות של נגדנים עצמיים או אנטיגנים וירליים.

בשנים האחרונות התגלו מנגנונים נוספים בנפרופתיה סוכרתית. מנגנון אחד קשור בדלקת. תוארה הסנה כליתית של לימפוציטים משופעים 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 מדלוק 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 שעיוכ 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 איוון לחץ דם, טפול במעכבי ציר RAS עם או בלי קשר ליתר לחץ דם, הפחתת HbA1c, ירידה במשקל, הפחתת אלבומיוריה ואיוון ליפידים. טיפול בגורמי סיכון אלו מפחית הן את הסיכון לירידה בתפקוד כליתי והן את הסיכון הקרדיווסקולרי. ניתן לומר כי כטיפול בודד, לאיוון לחץ דם החשיבות הגדולה ביותר לעיוכ התקדמות נפרופתיה סוכרתית. בשנים האחרונות חלו מספר פריצות דרך ויעילות הטיפול השתפרה הן על ידי תרופות מקבוצות חדשות כגון מעכבי 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 היפרילטרציה, שיפור יעילות התרופות מעכבות ציר רנין-אנגיוטנסין, שיפור איוון יתר לחץ דם והקטנת הסיכון הקרדיווסקולרי. צריכת חלבונים בכמות מעל 1.3 גרם/ק"ג/24 שעות, 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/24 שעות מומה מעכבת התקדמות לאי ספיקת כליות סופנית. עם זאת, יתכן כי חלבון מן החי הינו פתוגני יותר מחלבון מן הצומח. צריכת פירות וירקות נמצאה כמשפרת 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 וליירידה 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 ליירידה 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 ביתר לחץ דם כחלק ממנגנון מחלתם ושלאיזון יתר לחץ דם חשיבות עליונה בהקטנת הסיכון להתקדמות המחלה. מאחר וסך ספיגת גלוקוז באבובית הפרוקסימלית עולה בחולי סוכרת, גם ספיגת הנתרן מתגברת כחלק ממנגנון לחץ דם. אמנם רמת נתרן בנפרופתיה סוכרתית איננה גבוהה באופן אבסולוטי אך היא גבוהה ביחס למימרי 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 לבבי ולנרדופתיה אוטונומית. מכיון שבנפרופתיה סוכרתית ספיגת הנתרן באבובית הפרוקסימלית מוגברת בהשראת ספיגת גלוקוז מתרחשת פגיעה בתהליך הזיון 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, לחסימת ACE תועלת לבבית במיוחד בחולים סוכרתיים ובמיוחד בנוכחות הפרעה בתפקוד הכלייתי. במחקר VA NEPHRON הוכח 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 מאקרודוסקולריים 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 תתפזיולוגיה דומה להזדקנות, המערכת 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 ולבבית. 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 גלומולרי, כפי שהודגם במחקר SAVOR-TIMI של הורגמה 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 גלומולרי. ככלל, תרופות אלו בטוחות בשימוש בחולי כליות (בהתאמת מינון לדרגת התפקוד הכלייתי), אך יעילותן נופלת מתרופות דמויות אינקרטינים, מקבוצת אגוניסטים לרצפטור ל-GLP-1 (GLP-1 RA), מכיון שעם מעכבי DPP-4 רמת האינקרטינים מגיעה לרמה המקסימלית האנדוגנית, אולם בשימוש אגוניסטים לרצפטור ל-GLP-1, 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 לנתרן 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 בעליית 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 נטרורטי ויתכן גם השפעה על המנגנון הטובול-גלומולרי 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 הגלומולרי נמוך מ-45 מל לדקה. אמנם יש סיכון מוגבר לקטואצידוזיס (כאשר C PEPTIDE נמוך כלומר כאשר אין אינסולין אנדוגני) אבל הסיכון להיפוגליקמיה נראה נזיח מכיון שמעכבי SGLT2 מעכבים ספיגה של רק 50% מהסוכר המסונן על ידי הגלומולרי. 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 וקנאליפלוזין 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 קנאליפלוזין 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 לבביים 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 לבביות. גם במחקרים אלו, התוצאה הראשית הייתה 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 ביעילות 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 הכליתית 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 גלומולרי 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-אנגיוטנסין 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.